(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2013-518921
(P2013-518921A)
(43)公表日　平成25年5月23日(2013.5.23)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 207/16	(2006.01)	C07D 207/16	CSP	4C063
A61K 31/401	(2006.01)	A61K 31/401		4C069
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/454		4C086
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12		
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12		

審査請求 有　予備審査請求 有　（全 640 頁）　最終頁に続く

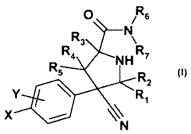
(21)出願番号　特願2012-552343 (P2012-552343)
(86)(22)出願日　平成23年2月4日(2011.2.4)
(85)翻訳文提出日　平成24年10月3日(2012.10.3)
(86)国際出願番号　PCT/EP2011/051619
(87)国際公開番号　WO2011/098398
(87)国際公開日　平成23年8月18日(2011.8.18)
(31)優先権主張番号　12/702,402
(32)優先日　平成22年2月9日(2010.2.9)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　591003013
エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
F．HOFFMANN－LA ROCHE AKTIENGESELLSCHAFT
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087871
弁理士　福本　積
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次

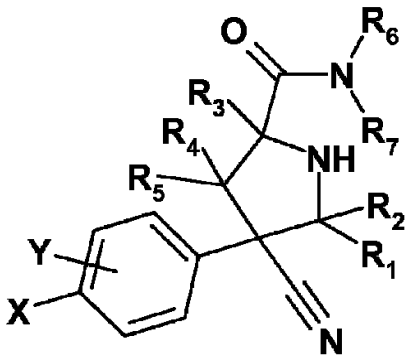
最終頁に続く

(54)【発明の名称】置換ピロリジン－２－カルボキサミド

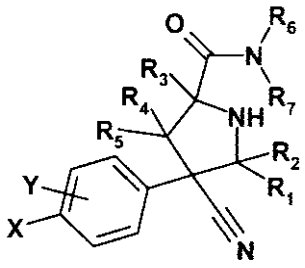
(57)【要約】
式（I）：



（式中、X，Y，R_1，R_2，R_3，R_3，R_4，R_5，R_6 及びR_7 は明細書中に記載されるとおりである）の化合物及びそのエナンチオマー及びその医薬上許容される塩及びそのエステルが提供される。その化合物は抗がん剤として有用である。


(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式
【化１】



I

（式中、
XはH，F，Cl，Br，I、シアノ、ニトロ、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、ビニル及びメトキシからなる群より選ばれ、
YはH，F，Cl，Br，I，CN，OH、ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、シクロアルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクル、COOR’，OCOR’，CONR’R”，NR’COR”，NR”SO_2R’，SO_2NR’R”及びNR’R”からなる群より独立に選ばれる１～４個の基であり、
R’及びR”は、H又は置換もしくは未置換低級アルキル、置換もしくは未置換低級シクロアルキル、置換もしくは未置換低級アルケニル、置換もしくは未置換低級シクロアルケニル、置換もしくは未置換アリール、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから独立に選ばれ、そして
R’及びR”が独立に結合して、置換もしくは未置換シクロアルキル、置換もしくは未置換シクロアルケニル、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから選ばれる環式構造を形成することができる場合には、
R_1及びR_2 の一方は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、そして他方は水素又は低級アルキルであり、
R_3はH又は低級アルキルであり、
R_4及びR_5 の一方は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、そして他方は水素であり、
R_6及びR_7 は $(CH_2)_n$-R’，$(CH_2)_n$-NR’R”，$(CH_2)_n$-NR’COR”，$(CH_2)_n$-NR’SO_2R”，$(CH_2)_n$-COOH，$(CH_2)_n$-COOR’，$(CH_2)_n$-CONR’R”，$(CH_2)_n$-OR’，$(CH_2)_n$-SR’，$(CH_2)_n$-SOR’，$(CH_2)_n$-SO_2R’，$(CH_2)_n$-COR’，$(CH_2)_n$-SO_3H，$(CH_2)_n$-SONR’R”，$(CH_2)_n$-SO_2NR’R”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R’，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR’，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’R”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’COR”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’SO_2R”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOH，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOR’，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-CONR’R”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R’，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR’，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR’R”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR’R”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R’，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR’，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’R”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’COR”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’SO_2R”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O$

$)_m$-$(CH_2)_n$-COOH，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOR’，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-CONR’R”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R’，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR’，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR’R”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR’R”，-COR’，-SOR’及びSO_2R’からなる群より選ばれ、ここで、R’及びR”は上記と同一の定義であり、

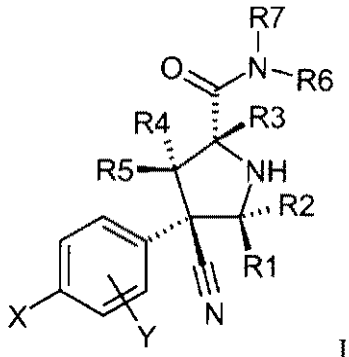
m，n及びpは独立に0～6である。）

の化合物ならびにその医薬上許容される塩及びエステル。

【請求項２】

下記式

【化２】



II

（式中、

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

YはH，F，Cl，Br，I，CN，OH、ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、シクロアルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクル、COOR’，OCOR’，CONR’R”，NR’COR”，NR”SO_2R’，SO_2NR’R”及びNR’R”からなる群より独立に選ばれる１～４個の基であり、

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

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

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

R_2は水素又は低級アルキルであり、

R_3はH又は低級アルキルであり、

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

R_4は水素であり、

R_6及びR_7は$(CH_2)_n$-R’，$(CH_2)_n$-NR’R”，$(CH_2)_n$-NR’COR”，$(CH_2)_n$-NR’SO_2R”，(

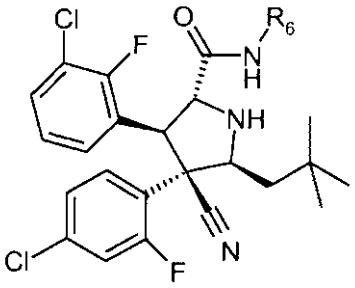
$CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2)_n$-CONR'R", $(CH_2)_n$-OR', $(CH_2)_n$-SR', $(CH_2)_n$-SOR', $(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_n$-SO_3H, $(CH_2)_n$-SONR'R", $(CH_2)_n$-SO_2NR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R",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

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

【請求項３】

式IIa

【化３】



(IIa)

（式中、R_6ならびにR_6の定義に記載されるすべての変数及び置換基は上記の式IIに示される意味を有する。）

の請求項２記載の化合物。

【請求項４】

R_6 は-$(CH_2)_n$-R'であり、

R' はシクロヘキシル、又は、5～10員の単環式もしくは二環式芳香族炭化水素であり、ここで、1又は2個の炭素原子はN, S又はOにより置換されていてよく、上記のいずれかのシクロヘキシル又は芳香族炭化水素は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ジオキソ－低級アルキレン(たとえば、ベンゾジオキシル基を形成している)、ハロゲン、ヒドロキシ, CN, CF_3, NH_2, N(H, 低級アルキル), N(低級アルキル)$_2$、アミノカルボニル、カルボキシ、NO_2, 低級アルコキシ、チオ－低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、アミノスルホニル、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニル-NH、フルオロ－低級アルキル、フルオロ－低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル－低級アルコキシ、カルボキシ－低級アルコキシ、カルバモイル－低級アルコキシ、ヒドロキシ－低級アルコキシ、NH_2-低級アルコキシ、N(H, 低級アルキル)-低級アルコキシ、N(低級アルキル)$_2$-低級アルコキシ、低級アルキル-1-オキシラニル-低級アルコキシ-低級アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、(1,1-ジオキソ)-2-イソチアゾリジン、3-低級アルキルスルフィニル、置換もしくは未置換ヘテロ環式環、置換もしくは未置換アリール環、置換もしくは未置換ヘテロアリール環、トリフルオロ－低級アルキルスルホニルアミノ-アリール、低級アルキルスルホニルアミ

ノカルボニル、低級アルキルスルホニルアミノカルボニル-アリール、ヒドロキシカルバモイル-フェニル、ベンジルオキシ-低級アルコキシ、モノもしくはジ－低級アルキル置換アミノ-スルホニル及び低級アルキルであって、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、NH_2, N(H, 低級アルキル)又はN(低級アルキル)$_2$により置換されていてよいものから独立に選ばれる基によって１回又は2回置換されていてよく、そして

nは0又は1である、請求項３記載の化合物。

【請求項５】

R_6 は-$(CH_2)_n$-R'であり、

R'はフェニル、ピリジニル、ピラジニル又はピリミジニルであって、各々が未置換であっても、又は、ハロゲン、C_{1-6} アルコキシ、C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル、カルボキシ、カルボキシC_{1-6} アルコキシ、オキソ及びCNから独立に選ばれる置換基によって1回もしくは2回されていてもよく、

n は0である、請求項３又は４記載の化合物。

【請求項６】

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

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

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

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

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

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

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

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

キラル6-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ニコチン酸エチルエステル、

キラル6-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ニコチン酸、

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

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

キラル(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4-(2-アミノ-エチル)-フェニル]-アミド、
キラル4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-メトキシ安息香酸、
キラル-4-({[(2S,3R,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-メトキシ-安息香酸、
キラルメチル3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)プロパノエート、
キラル3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)プロパン酸、
キラル-4-(((2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-フルオロ安息香酸、
キラル4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-フルオロ安息香酸、
キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド、
キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5- ネオペンチル-N-(ピリミジン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
キラル(2S,3R,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミド、
キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキシレート、
キラル-5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボン酸、
キラル-メチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-2-カルボキシレート、
キラル-5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-2-カルボン酸、
キラル-メチル4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ブタノエート、
キラル-4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ブタン酸、

キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキシレート、
キラル-5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボン酸、
キラル-(2R,3S,4R,5S)-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド、
rac-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、
rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-アミノメチル-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2- ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-フェニル]-アミド、
1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル、
1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、
rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミド、
rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸、
rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(1-メタンスルホニル-4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
メチル1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシレート、
1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸、
キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-ピロール-2-カルボン酸、
キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -1

H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル、
キラル(R)-2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸、
キラル(S)-2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸、
キラル(S)-2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ- 5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸メチルエステル、
キラル(S)-2-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸メチルエステル、
キラル(S)-2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ- 5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸、
キラル(S)-2-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸、
キラル4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-インドール-2-カルボン酸、
rac (2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (5-ヨード-ピリジン-2-イル)-アミド、
2-クロロ-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸、
6-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピリジン-2-イルアミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド、
5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-カルボン酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ヨード-3,5ジメチル-フェニル)-アミド、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2 フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-安息香酸tert-ブチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2 フルオロ-フェニ

ル)-4-シアノ-5-(2,2- ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-安息香酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2 フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-フルオロ-安息香酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヨード-2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミド、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸、
6-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸、
6-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸メチルエステル、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(6-ヨード-ピリジン-3-イル)-アミド、
5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(6-カルバモイル-ナフタレン-2-イル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-3-クロロ-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド、
5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-カルボン酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-フルオロ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-クロロ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-クロロ-安息香酸、

(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-2-フルオロ-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,5-ジフルオロ-安息香酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3,5-ジフルオロ-4-ヨード-フェニル)-アミド、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,6-ジフルオロ-安息香酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-ヒドロキシ-安息香酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-3-メトキシ-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-2-クロロ-フェニル)-アミド、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-5-メトキシ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-5-メトキシ-安息香酸、
2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-4-メチル-ペンタン酸、
キラル2-(4-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル、
キラル2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸、
キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1-メチル-1-

メチルカルバモイル-エチル)-フェニル]-アミド、
キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸{4-[1-(3-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-1-メチル-エチル]-フェニル}アミド、及び、
キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4-(1-カルバモイル-1-メチル-エチル)-フェニル]-アミド
からなる群より選ばれる化合物。

【請求項７】

rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エトキシ安息香酸である、請求項３記載の化合物。

【請求項８】

5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラジン-2-カルボン酸である、請求項３記載の化合物。

【請求項９】

4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸である、請求項３記載の化合物。

【請求項１０】

4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-トリフルオロメチル-安息香酸である、請求項３記載の化合物。

【請求項１１】

請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物を医薬上許容される付形剤もしくはキャリアとともに含む、医薬組成物。

【請求項１２】

医薬としての使用のための請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物。

【請求項１３】

ガン、特に、固形腫瘍、より特定的には、乳腺腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍及び前立腺腫瘍の治療のための医薬としての使用のための請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物。

【請求項１４】

ガン、特に、固形腫瘍の治療のための医薬の製造のための請求項１～１０のいずれか１項記載の化合物の使用。

【請求項１５】

実質的に上述したとおりの新規の化合物、方法及び使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

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

ルに抑えられている。また、ＭＤＭ２は、細胞周期調節において中心的な役割を担っているＥ２Ｆの補因子でもある。

【０００２】

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

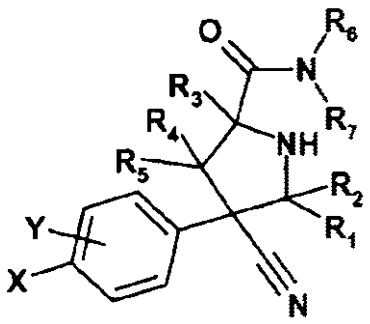
【発明の概要】

【０００３】

本発明は下記式

【０００４】

【化１】



Ｉ

【０００５】

（式中、

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

YはH，F，Cl，Br，I，CN，OH、ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、シクロアルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクル、COOR’、OCOR’、CONR’R”、NR’COR”、NR”SO_2R’、SO_2NR’R”及びNR’R”からなる群より選ばれる１～４個の基であり、

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

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

R_1 及びR_2 の一方は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、そしてもう一方は水素又は低級アルキルであり、

R_3 はH又は低級アルキルであり、

R_4 及びR_5 の一方は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、そしてもう一方は水素であり、

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

m, n及びpは独立に0～6である。）

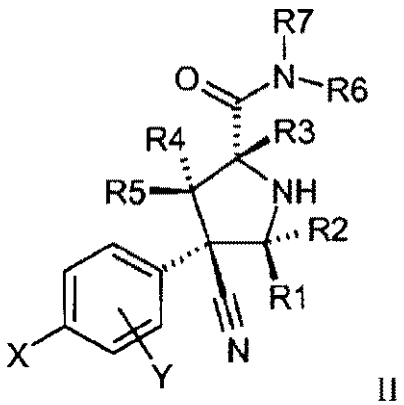
の化合物ならびにその医薬上許容される塩及びそのエステルを提供する。

【０００６】

式II

【０００７】

【化２】



II

【０００８】

（式中、

XはH, F, Cl, Br, I、シアノ、ニトロ、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、

イソプロピル、ビニル及びメトキシからなる群より選ばれ、
YはH，F，Cl，Br，I，CN，OH、ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、シクロアルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロサイクル、COOR’，OCOR’，CONR’R”，NR’COR”，NR”SO_2R’，SO_2NR’R”及びNR’R” からなる群より独立に選ばれる１～４個の基であり、
R’及びR”はH、低級アルキル、置換低級アルキル、低級シクロアルキル、置換低級シクロアルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、低級シクロアルケニル、置換低級シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、又は置換ヘテロサイクルから独立に選ばれ、そして
R’及びR”は独立に結合して、置換もしくは未置換シクロアルキル、置換もしくは未置換シクロアルケニル、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから選ばれる環式構造を形成してよく、
R_1 は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換 ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換 シクロアルケニルからなる群より選ばれ、
R_2 は水素又は低級アルキルであり、
R_3 はH又は低級アルキルであり、
R_5 は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換 ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、
R_4 は水素であり、
R_6 及びR_7 は $(CH_2)_n$-R’，$(CH_2)_n$-NR’R”，$(CH_2)_n$-NR’COR”，$(CH_2)_n$-NR’SO_2R”，$(CH_2)_n$-COOH，$(CH_2)_n$-COOR’，$(CH_2)_n$-CONR’R”，$(CH_2)_n$-OR’，$(CH_2)_n$-SR’，$(CH_2)_n$-SOR’，$(CH_2)_n$-SO_2R’，$(CH_2)_n$-COR’，$(CH_2)_n$-SO_3H，$(CH_2)_n$-SONR’R”，$(CH_2)_n$-SO_2NR’R”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R’，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR’，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’R”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’COR”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’SO_2R”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOH，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOR’，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-CONR’R”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R’，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR’，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR’R”，$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR’R”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R’，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR’，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’R”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’COR”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR’SO_2R”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOH，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOR’，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-CONR’R”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R’，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR’，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR’R”，$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR’R”，-COR’，-SOR’及びSO_2R’からなる群より選ばれ、ここで、R’及びR”は上記と同一の定義であり、
m，n及びp は独立に0～6である）として示すとおりの立体化学構造を有する式Iの化合物、その医薬上許容される塩及びそのエステルは好ましい。

【０００９】

式II（式中、XはF，Cl又はBrであり、
YはH，F，Cl，Br，I，CN，OH、ニトロ、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルケニル、低級シクロアルケニル及び低級アルキニルからなる群より独立に選ばれる１～２個の基であり、
R_1 は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル、置換 ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれ、
R_2 は水素であり、
R_3 はHであり、

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

R_4 は水素であり、

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

R’及びR”はH、低級アルキル、置換低級アルキル、低級シクロアルキル、置換低級 シクロアルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、低級シクロアルケニル、置換 低級シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル又は置換ヘテロサイクルから独立に選ばれ、そしてR’及びR”は、また、独立に結合して、置換もしくは未置換シクロアルキル、置換もしくは未置換シクロアルケニル、置換もしくは未置換ヘテロアリール又は置換もしくは未置換ヘテロサイクルから選ばれる環式構造を形成してよく、

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

【００１０】

式II（式中、XはF, Cl又はBrであり、

YはH又はFから選ばれるモノ置換基であり、そして

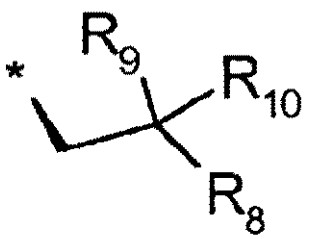
R_1 は低級アルキル、置換低級アルキル、低級アルケニル、置換低級アルケニル、ヘテロサイクル、置換ヘテロサイクル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル及び置換シクロアルケニルからなる群より選ばれる）の化合物はさらに好ましい。

【００１１】

さらに好ましいR_1 は

【００１２】

【化３】



【００１３】

から選ばれる置換低級アルキルであり、ここで、R_8, R_9 は両方ともメチルであるか、又は、結合してシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基を形成し、

R_{10} は$(CH_2)_m$-R_{11}であり、

m は0，1又は2であり、

R_{11} は水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロサイクル又は置換ヘテロサイクルから選ばれ、

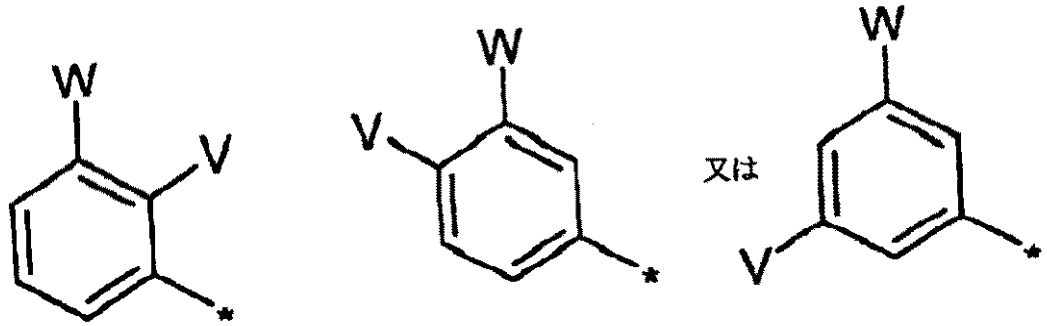
R_2 はHであり、

R_3 はHであり、

R_5 は

【００１４】

【化４】



【００１５】

から選ばれる置換フェニルであり、

W はF，Cl又はBrであり、

VはH又はFであり、

R_4 は水素であり、

R_6 及びR_7 の一方は水素であり、そしてもう一方は $(CH_2)_n$-R’であり、

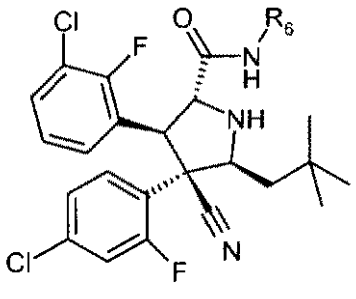
Nは0又は1であり、そして

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

【００１６】

なおも別の実施形態において、本発明は式IIaの化合物に関する。

【化５】



(IIa)

【００１７】

上式中、R_6ならびにR_6の定義に記載されるすべての変数及び置換基は上記の式IIに示される意味を有する。

さらに別の実施形態において、R_6 は-$(CH_2)_n$-R'であり、

R' はシクロヘキシル、又は、5～10員の単環式もしくは二環式芳香族炭化水素であり、ここで、1又は2個の炭素原子はN, S又はOにより置換されていてよく、上記のいずれかのシクロヘキシル又は芳香族炭化水素は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ジオキソ－低級アルキレン(たとえば、ベンゾジオキシル基を形成している)、ハロゲン、ヒドロキシ, CN, CF_3, NH_2, N(H, 低級アルキル), N(低級アルキル)$_2$、アミノカルボニル、カルボキシ、NO_2, 低級アルコキシ、チオ－低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、アミノスルホニル、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルボニル-NH、フルオロ－低級アルキル、フルオロ－低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル－低級アルコキシ、カルボキシ－低級アルコキシ、カルバモイル－低級アルコキシ、ヒドロキシ－低級アルコキシ、NH_2-低級アルコキシ、N(H, 低級アルキル)-低級アルコキシ、N(低級アルキル)$_2$-低級アルコキシ、低級アルキル-1-オキシラニル-低級アルコキシ-低級アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、(1,1-ジオキソ)-2-イソチアゾリジン、3-低級アルキルスルフィニル、置換もしくは未置換ヘテロ環式環、置換もしくは未置換アリール環、置換もしくは未置換ヘテロアリール環、トリフルオロ－低級アルキルスルホニルアミノ-アリール、低級アルキルスルホニルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニルアミノカルボニル-アリール、ヒドロキシカルバモイル-フェニル、ベンジルオキシ-低級アルコキシ、モノもしくはジ－低級アルキル置換アミノ-スルホニル及び低級アルキルであって、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、NH_2, N(H, 低級アルキル)又はN(低級アルキル)$_2$により置換されていてよいものから独立に選ばれる基によって１回又は2回置換されていてよく、そして

nは0又は1である、式IIaの化合物が提供される。

【００１８】

なおも別の好ましい実施形態において、R_6 は-$(CH_2)_n$-R'であり、

R'はフェニル、ピリジニル、ピラジニル又はピリミジニルであって、各々が未置換であっても、又は、ハロゲン、C_{1-6} アルコキシ、C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル、カルボキシ、カルボキシC_{1-6} アルコキシ、オキソ及びCNから独立に選ばれる置換基によって1回もしくは2回されていてもよく、

n は0である、式IIaの化合物が提供される。

【００１９】

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

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

フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸、
rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル、
rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-メトキシ-安息香酸、
rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-フルオロ-安息香酸メチルエステル、
rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-フルオロ-安息香酸、
キラル5-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル、
キラル5-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ- 5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-カルボン酸、
キラル6-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ- 5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ニコチン酸エチルエステル、
キラル6-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ニコチン酸、
rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エトキシ安息香酸、
キラル(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ヒドラジノカルボニル-フェニル)-アミド、
キラル[2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル、
キラル(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4-(2-アミノ-エチル)-フェニル]-アミド、
キラル-5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラジン-2-カルボン酸、
キラル4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-メトキシ安息香酸、
キラル-4-({[(2S,3R,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-メトキシ-安息香酸、
キラルメチル3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)プロパノエート、

キラル3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)プロパン酸、
キラル-4-(((2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-フルオロ安息香酸、
キラル4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-フルオロ安息香酸、
キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド、
キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5- ネオペンチル-N-(ピリミジン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド、
キラル(2S,3R,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5- (2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミド、
キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキシレート、
キラル-5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボン酸、
キラル-メチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4- シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-2-カルボキシレート、
キラル-5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-2-カルボン酸、
キラル-メチル4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ブタノエート、
キラル-4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5- ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ブタン酸、
キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキシレート、
キラル-5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボン酸、
キラル-(2R,3S,4R,5S)-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド、
rac-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、

rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-アミノメチル-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2- ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-フェニル]-アミド、
1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル、
1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、
rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミド、
rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-ピロリジン-1-イル-安息香酸、
rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(1-メタンスルホニル-4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド、
メチル1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシレート、
1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸、
キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-ピロール-2-カルボン酸、
キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5- (2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル、
キラル(R)-2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸、
キラル(S)-2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸、
キラル(S)-2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ- 5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸メチルエステル、
キラル(S)-2-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミ

ノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸メチルエステル、
キラル(S)-2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ- 5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸、
キラル(S)-2-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸、
キラル4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -1H-インドール-2-カルボン酸、
rac (2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (5-ヨード-ピリジン-2-イル)-アミド、
2-クロロ-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸、
6-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピリジン-2-イルアミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド、
5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-カルボン酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピリジン-3-イルアミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ヨード-3,5ジメチル-フェニル)-アミド、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2 フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2- ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-安息香酸tert-ブチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2 フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2- ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-安息香酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2 フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-フルオロ-安息香酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-トリフルオロメチル-安息香酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヨード-2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミド、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニ

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸、
6-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸、
6-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸メチルエステル、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(6-ヨード-ピリジン-3-イル)-アミド、
5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(6-カルバモイル-ナフタレン-2-イル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-3-クロロ-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミド、
5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-カルボン酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-フルオロ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-クロロ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-クロロ-安息香酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-2-フルオロ-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-2-メトキシ-フェニル)-アミド、

4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,5-ジフルオロ-安息香酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3,5-ジフルオロ-4-ヨード-フェニル)-アミド、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,6-ジフルオロ-安息香酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-ヒドロキシ-安息香酸、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2- ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-3-メトキシ-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-アミド、
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-2-クロロ-フェニル)-アミド、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-5-メトキシ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-5-メトキシ-安息香酸、
2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-4-メチル-ペンタン酸、
キラル2-(4-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ- 5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル、
キラル2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸、
キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1-メチル-1-メチルカルバモイル-エチル)-フェニル]-アミド、
キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸{4-[1-(3-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-1-メチル-エチル]-フェニル}アミド、及び、
キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4-(1-カルバモイ

ル-1-メチル-エチル)-フェニル]-アミド
からなる群より選ばれる、式IIaの化合物は特に好ましい。
【００２０】
示された本明細書中において、種々の基は、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ジオキソ-低級アルキレン（たとえば、ベンゾジオキシル基を形成する)、ハロゲン、ヒドロキシ、CN，CF_3，NH_2，N(H，低級アルキル)，N(低級アルキル)$_2$，アミノカルボニル，カルボキシ、NO_2，低級アルコキシ，チオ-低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、アミノスルホニル、低級アルキルカルボニル、低級アルキルカルボニルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキル-カルボニル-NH、フルオロ-低級アルキル、フルオロ-低級アルコキシ、低級アルコキシ-カルボニル-低級アルコキシ、カルボキシ-低級アルコキシ、カルバモイル-低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルコキシ、NH_2-低級アルコキシ、N(H，低級アルキル)-低級アルコキシ、N(低級アルキル)$_2$-低級アルコキシ、低級アルキル-1-オキシラニル-低級アルコキシ-低級アルキル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、(1,1-ジオキソ)-2-イソチアゾリジン、3-低級アルキルスルフィニル、置換もしくは未置換複素環、置換もしくは未置換アリール環、置換もしくは未置換 ヘテロアリール環、トリフルオロ-低級アルキルスルホニルアミノ-アリール、低級アルキルスルホニルアミノカルボニル、低級アルキルスルホニルアミノカルボニル-アリール、ヒドロキシカルバモイル-フェニル、ベンジルオキシ-低級アルコキシ、モノ－もしくはジ-低級アルキル置換アミノ-スルホニル及び低級アルキルであって、場合により、ハロゲン、ヒドロキシ、NH_2，N(H，低級アルキル)又はN(低級アルキル)$_2$ により置換されていてよいものからなる群より独立に選ばれる１～５個の、又は、１～３個の置換基によって置換されてよい。シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロサイクル環のための好ましい置換基は、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキル、ヒドロキシカルボニル、カルボキシ、カルボキシ低級アルコキシ、オキソ及びCNである。アルキルのための好ましい置換基はアルコキシ及びN(低級アルキル)$_2$である。
【００２１】
用語「アルキル」とは、１～約２０個の炭素原子を有する直鎖もしくは枝分かれ鎖飽和炭化水素基を指し、たとえば、１～約７個の炭素原子を有する基である。ある実施形態において、アルキル置換基は低級アルキル置換基であってよい。用語「低級アルキル」は１～６個の炭素原子、そしてある実施形態において、１～４個の炭素原子を有するアルキル基である。アルキル基の例としては、限定するわけではないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル及びs-ペンチルが挙げられる。
【００２２】
本明細書中で使用されるときに、「シクロアルキル」は任意の環が飽和である炭素原子のみからなる任意の安定な単環式又は多環式系を指すことが意図される。また、用語「シクロアルケニル」は少なくとも１つの環が部分的に不飽和である、炭素原子のみからなる任意の安定な単環式又は多環式系を指すことが意図される。好ましくは、「シクロアルキル」は、本明細書中に用いられるときに、３～１０個の炭素原子からなり、そして「シクロアルケニル」は５～１０個の炭素原子からなる。シクロアルキルの例としては、限定するわけではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、ビシクロアルキル、たとえば、ビシクロオクタン、たとえば、[2.2.2]ビシクロオクタン又は [3.3.0]ビシクロオクタン、ビシクロノナン、たとえば、 [4.3.0]ビシクロノナン及びビシクロデカン、たとえば、[4.4.0]ビシクロデカン(デカリン)又はスピロ化合物が挙げられる。シクロアルケニルの例としては、限定するわけではないが、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルが挙げられる。
【００２３】
用語「アルケニル」は、本明細書中で使用されるときに、１個の二重結合を含みかつ２～６個、好ましくは２～４個の炭素原子を有する飽和直鎖もしくは枝分かれ鎖脂肪族炭化水素基を意味する。このような「アルケニル基」の例はビニル、エテニル、アリル、イソ

プロペニル、１－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－エチル－１－ブテニル、３－メチル－２－ブテニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－ペンテニル、４－メチル－３－ペンテニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル及び５－ヘキセニルである。

【００２４】

用語「アルキニル」は、本明細書中において使用されるときに、１個の三重結合を含みかつ２～６個、好ましくは２～４個の炭素原子を有する不飽和直鎖もしくは枝分かれ鎖脂肪族炭化水素基を意味する。このようなアルキニル基の例はエチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、３－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、４－ペンチニル、１－ヘキシニル、３－ヘキシニル、４－ヘキシニル及び５－ヘキシニルである。

【００２５】

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

【００２６】

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

【００２７】

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

【００２８】

二環式であるアリール又はヘテロアリールの場合には、１つの環がアリールであってよく、もう一方がヘテロアリールであり、そして両方が置換もしくは未置換であることが理解されるべきである。

【００２９】

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

【００３０】

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

【００３１】

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

【００３２】
「医薬上許容される塩」は本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を維持し、そして適切な無毒性有機もしくは無機酸又は有機もしくは無機塩基から形成される従来の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。例示の酸－付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸及び硝酸などの無機酸から得られるもの、及び、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸から得られるものが挙げあれる。例示の塩基－付加塩としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム及び第四級アンモニウムヒドロキシドから得られるもの、たとえば、テトラメチルアンモニウムヒドロキシドが挙げられる。医薬化合物（すなわち、医薬）の塩への化学変性は薬化学によく知られた技術であり、それにより、化合物の改良された物理安定性及び化学安定性、吸湿性、流動性及び可溶性を得る。たとえば、Anselら，Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6th Ed. 1995)、pp. 196及び1456-1457を参照されたい。

【００３３】
少なくとも１個の非対称炭素原子を有する式I及びII（又はIIa）の化合物ならびにその塩は、ラセミ体混合物又は異なる立体異性体として存在しうる。様々な異性体は既知の分離方法、たとえば、クロマトグラフィーによって分離されうる。

【００３４】
本明細書中に開示され、そして上記の式I及びII（又はIIa）によって網羅される化合物は、互変異性体又は構造異性体として示されることができる。本発明は、これらの化合物の任意の互変異性体又は構造異性体、又は、このような形態の混合物を網羅し、そして上記の式中に記載される互変異性体又は構造異性体のいずれか１つに限定されないことが意図される。

【００３５】
本発明の化合物は、細胞増殖疾患、特に腫瘍学的疾患の治療又は制御に有用である。これらの化合物及びその化合物を含む製剤は、固形腫瘍、たとえば、乳房腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍及び前立腺腫瘍の治療又は制御に特に有用であることができる。結果として、本発明に係るさらなる実施形態として、医薬としての使用、より詳細にはがん、より詳細には固形腫瘍、より詳細には、乳房腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍及び前立腺腫瘍の治療における医薬としての使用のための式I、II又はIIaに係る化合物が提供される。本発明は、式I、II又はIIaの化合物を医薬上許容される賦形剤と共に含む医薬組成物にも関する。

【００３６】
本発明に係る化合物の治療有効量は治療対象の疾患の症状を治療し、緩和し又は寛解するか、又は、生存期間を延長するのに有効な量である。治療有効量は当業者により決定される。

【００３７】
本発明に係る化合物の治療有効量又は用量は広い範囲で変動可能であり、そして当業者により決定されうる。かかる用量は、各具体的事例における個々の要請に応じて調整される。かかる要請としては、投与される具体的な化合物、投与経路、治療対象の状態、及び、治療される患者が挙げられる。一般に、体重約７０Ｋｇの成人に対する経口又は非経口投与の場合には、一日用量としては約１０ｍｇから約１０，０００ｍｇ、好ましくは約２００ｍｇから約１，０００ｍｇが適切であるが、適用がある場合には上限を超えてもよい。一日用量は単回で投与しても分割して投与してもよく、非経口投与の場合には、持続注入で投与してもよい。

【００３８】
本発明の製剤としては、経口、鼻腔内、局所（頬内及び舌下を含む）、直腸内、膣内、及び／又は非経口投与に適したものが挙げられる。製剤は便宜上、単位剤形として提供することが好ましく、また、調剤分野で周知の任意の調製法を用いて調製することができる。キャリア材料と混合して単回剤形とすることが可能な活性成分の量は、処置される対象に応じて、並びに具体的な投与形態に応じて異なる。キャリア材料と混合して単回剤形と

することが可能な活性成分の量は、一般に、式Ｉの化合物が治療効果を生じる量であろう。一般に、１００パーセントに対する活性成分の量は、約１パーセントから約９９パーセント、好ましくは約５パーセントから約７０パーセント、最も好ましくは約１０パーセントから約３０パーセントの範囲内であろう。

【００３９】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、本発明の化合物と、キャリアと、場合により１又は２以上の補助成分とを混ぜ合わせる工程を有する。一般に、製剤は、本発明の化合物を、液体キャリア、微細分割した固体キャリア、或いはその両方と、均一になるようよく混ぜ合わせ、続いて必要により、製品を成形することによって調製される。

【００４０】

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

【００４１】

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

【００４２】

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

【００４３】

合成方法

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

【００４４】

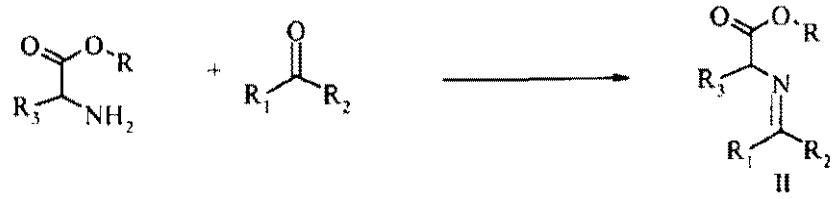
本発明の化合物は下記の一般スキームにより合成されうる。重要な転化はエミンII及び活性化オレフィンIIIのコンバージェント[2+3]環化付加であり、それにより、立体選択的かつ効率的な様式でピロリジン－３－カルボニトリル化合物IVを生じさせる。

【００４５】

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

【００４６】

【化６】



II

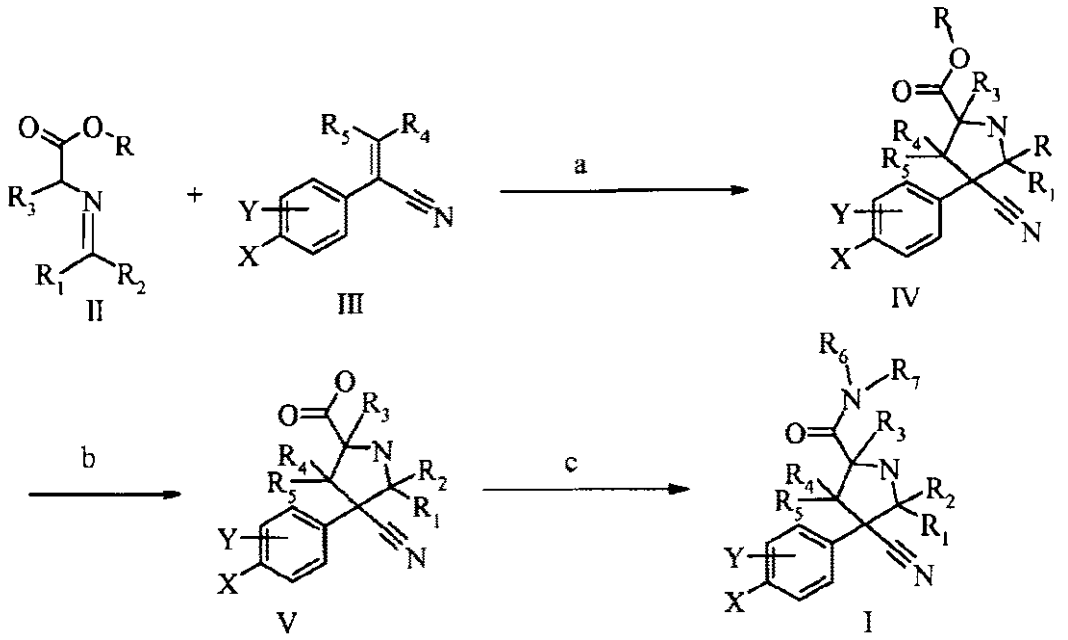
【００４７】
試薬及び条件：Rはtert-ブチル又はメチルである。
（１）R1又はR2がH、CH_2Cl_2である場合、室温、一晩。
（２）R1又はR2の両方がHではない場合、H、エタノール、１００℃、４８時間。
スキーム１
【００４８】
式IIIの中間体は、適切に選択された置換-フェニルアセトニトリル及びアルデヒドの塩基触媒縮合反応から製造されうる。反応はZ-異性体を主要な生成物又は排他的な生成物として高度に立体選択的に進行する。
【００４９】
【化７】



III

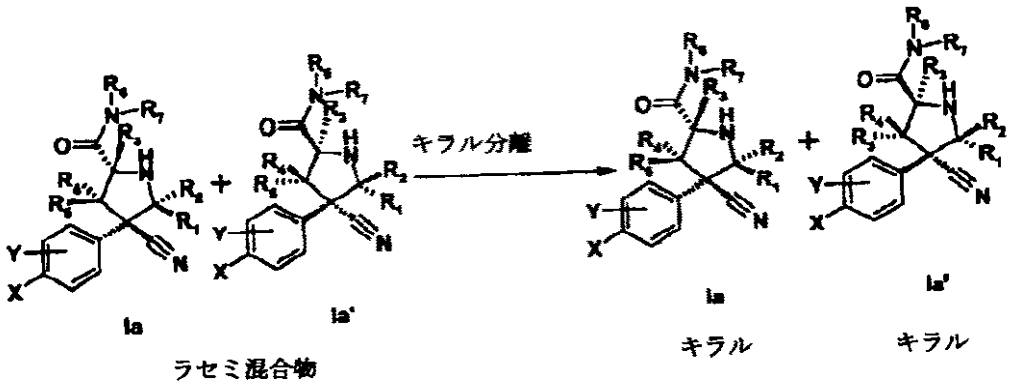
【００５０】
試薬及び条件：R5がHである場合、水性NaOH，iPrOH，室温、５分、又は、MeOH，５０℃、３時間
スキーム２
【００５１】
スキーム３に例示されるとおり、式IVのピロリジンはルイス酸AgF及びトリエチルアミンにより媒介されるコンバージェント1,3-ダイポーラ環化付加反応により中間体II及びIIIから製造されうる。ピロリジン環を生成するアゾメチン－イリド1,3-ダイポーラとオレフィン系ダイポーラ親和性の[2+3]環化付加反応は刊行物記載手順、たとえば、Jorgensen, K. A. ら(Org. Lett. 2005, Vol 7, No. 21, 4569-4572), Grigg, R. ら(Tetrahedron, 1992, Vol 48, No. 47, 10431-10442; Tetrahedron, 2002, Vol 58, 1719-1737), Schreiber, S. L. ら(J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 10174-10175)及びCarretero, J. C. ら(Tetrahedron, 2007, 63, 6587-6602)に記載されている。化合物IVは、次いで、酸Vに転化され、次いで、カップリング試薬としてHATU を用いて種々のアミンによりアミド生成され、式Iの化合物を提供する。VからIのアミド生成は、また、酸Vを活性化するためのカップリング試薬としてEDCI及びHOBt 又は塩化オキサリルを用いて他の条件下に達成されうる。
【００５２】

【化８】



【００５３】
試薬及び条件
a.AgF, Net_3, CH_2Cl_2又は$ClCH_2CH_2Cl$, 室温、１８時間
b.1)Rがtert-ブチルである場合には、濃H_2SO_4又はTFA、CH_2Cl_2、室温、１８時間
又は、2)Rがメチルである場合、NaOH又はLiOH、H_2O及びMeOH及びTHF、室温、１８時間
c.HNR6R7, HATU, iPr_2Net、CH_2Cl_2, 室温、１８時間
スキーム３
【００５４】
ピロリジン化合物I、IV、Vはラセミ混合物として最初に調製し、そしてキラルスーパーフルイドクロマトグラフィー(SFC)又はキラルHPLC又はキラルカラムクロマトグラフィーによりキラル分離されうる。たとえば、式Ia及びIa’のラセミ混合物はキラルスーパーフルイドクロマトグラフィー(SFC)を用いた分離により、２つの光学的に純粋な又は豊富に含むキラルエナンチオマーに分割されうる（スキーム４）。
【００５５】

【化９】



スキーム４

【実施例】

【００５６】

本発明の化合物は既知の技術により合成されうる。下記の実施例及び参考例は本発明の理解を補助するように提供し、本発明の真の範囲は添付の特許請求の範囲に示されている。実施例1～378は参照実施例として本明細書に開示されている。

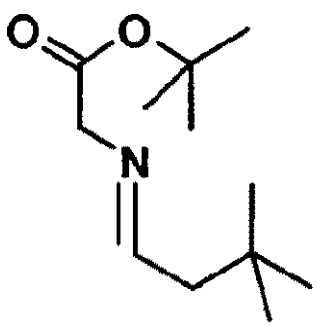
【００５７】

例１a

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

【００５８】

【化１０】



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

【００５９】

グリシンtert-ブチルエステル (Alfa) (2.71 g, 20.0 mmol)及び3,3-ジメチルブチルアルデヒド (Alfa) (2.21 g, 21.0 mmol)のCH_2Cl_2 (50 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして残留物を真空下に乾燥し、[3,3-ジメチルブト-(E)-イリ

デンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル(4.29 g, 100%)を無色のオイルとして 提供し、それをさらなる精製を行わずに次の工程で使用した。

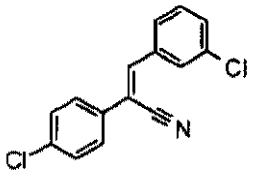
【００６０】

例１ｂ

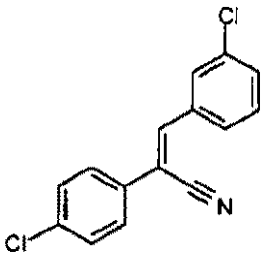
中間体 (Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【００６１】

【化１１】



RO5302754-000



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

【００６２】

方法A

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

【００６３】

方法B

4-クロロベンジルシアニド (Aldrich) (4.5 g, 30 mmol)及び3-クロロ-ベンズアルデヒド (Aldrich) (4 g, 29 mmol)のメタノール (150 mL)中の溶液に、ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (Aldrich, 25 wt.%) (10 mL, 44 mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を加熱し、そして50 °Cで３時間攪拌した。混合物が曇り、それを室温に冷却しそしてろ過した。白色沈殿物を水、冷メタノールで洗浄し、その後、真空下に乾燥し、所望の生成物の第一バッチを提供した(5.5 g)。ろ液を濃縮し、水で希釈し、HCl水溶液でpH 7に中和し、その後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、$MgSO_4$ 上で乾燥しそして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc;ヘキサン = 1;20, その後1:10)によって精製し、所望の生成物の第二のバッチを提供した (1.6 g)。これら２つのバッチを合わせて(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末 (7.1 g, 88%)として提供した。

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

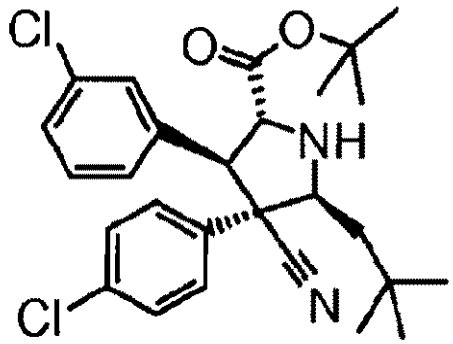
【００６４】

例１ｃ

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

【００６５】

【化１２】



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

【００６６】

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

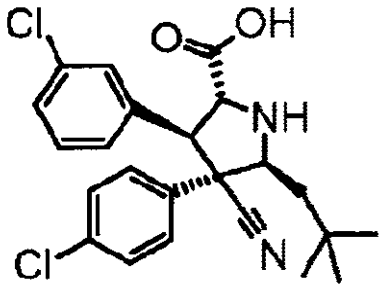
【００６７】

例１ｄ

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

【００６８】

【化１３】



M. W. 431.4　$C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$

【００６９】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.78 g, 7.75 mmol)の濃H_2SO_4 (20 mL)中の溶液を室温で２時間攪拌した。その後、混合物を氷中に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機相を分離し、Na_2SO_4上で乾燥し、そして濃縮した。その後、残留物をEtOAc及びn－ヘキサンとともにすり潰し、沈殿物をろ過により回収し、エーテルにより洗浄してrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3.60 g, 100%)を白色固形分として提供し、それをさらなる精製を行うことなく次の工程で使用した: HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 431.1288, 実測値: 431.1287

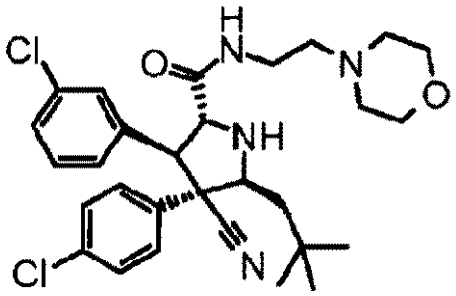
【００７０】

例１e

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

【００７１】

【化１４】



M. W. 543.5　$C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_2$

【００７２】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (61.0 mg, 0.14 mmol)、2-モルホリン-4-イル-エチルアミン (36.0 mg, 0.28 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 106.0 mg, 0.28 mmol)及びiPr_2NEt (38.8 mg, 0.30 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、その混合物CH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、SiO_2 フラッシュカラム(ヘキサン中0-100%のEtOAc)により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミド (60.5 mg, 86.4%)を白色非晶性物質として提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 543.2288, 実測値: 523.2284

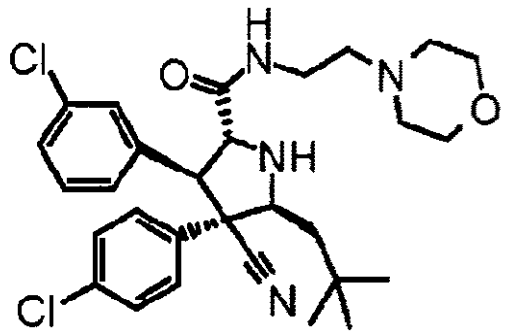
【００７３】

例１ｆ

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

【００７４】

【化１５】



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

【００７５】

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

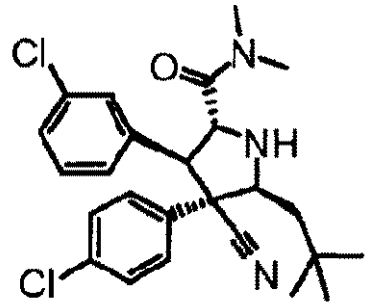
【００７６】

例２

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

【００７７】

【化１６】



M. W. 458.4　$C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$

【００７８】

例１eに記載されるとの同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (61.0 mg, 0.14 mmol)をジメチルアミン (1.0 M、THF中, 2 mL), HATU (106.0 mg, 0.28 mmol)及びiPr_2NEt (38.8 mg, 0.30 mmol)と、CH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ジメチルアミド (57.8 mg, 90.0 %)を提供した。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 458.1761, 実測値: 458.1757

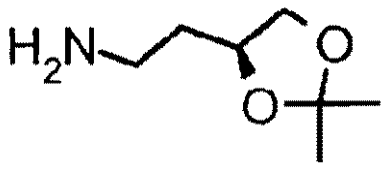
【００７９】

例３a

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

【００８０】

【化１７】



M. W. 145.20　$C_7H_{15}NO_2$

【００８１】

工程Ａ

(4S)-(+)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2,2-ジメチル1,3-ジオキソラン (Aldrich) (21.1 g, 0.14 mol)及びトリエチルアミン (40 mL, 0.28 mol)のジクロロメタン (250 mL)中の溶液に、0 ºCで、メタンスルホニルクロリド (13.4 mL, 0.17 mol)を滴下して加えた。反応混合物を0 ºCで１．５時間攪拌し、その後、水を添加した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、メタンスルホン酸 2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジ

オキソラン-4-イル)-エチルエステルを黄色オイルとして提供した（31.7 g，98%)。

【００８２】

工程Ｂ

メタンスルホン酸 2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルエステル(31.7 g，0.14 mol)のN,N-ジメチルホルムアミド（200 mL)中の溶液に、NaN_3（46 g，0.71 mol)を添加した。反応混合物を室温で70時間攪拌した。その後、混合物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで数回洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮して、（S)-4-(2-アジド-エチル)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソランを黄色のオイルとして提供した（21.3 g，88%)。

【００８３】

工程Ｃ

黄色のオイルとしての(S)-4-(2-アジド-エチル)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン（18.7 g，0.11 mol)及びPtO_2（2.5 g)の酢酸エチル（100 mL)中の懸濁液をパー中でH_2（50 psi)雰囲気下で18時間、振盪した。混合物をセライトの短パッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミンを無色のオイルとして提供した（14 g，88%)。

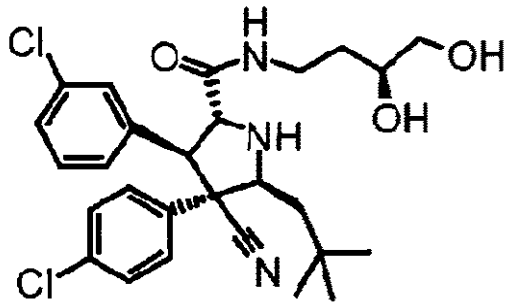
【００８４】

例３ｂ

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

【００８５】

【化１８】



M. W. 518.5　$C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【００８６】

例１ｄで調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸（431.4 mg，1.00 mmol)、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン（217.5 mg，1.5 mmol)、HATU（570.30 mg，1.50 mmol)及びiPr_2NEt（258.6 mg，2.00 mmol)のCH_2Cl_2（20 mL)中の混合物を室温で１時間攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、Na_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、CEMマイクロ波反応器を用いて、残留物をPPTS（cat)（MeOH（20 mL)中）で120 °Cで５時間処理した。反応混合物を濃縮し、残留物をEtOAcで希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、Na_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、SiO_2 フ

ラッシュカラム (EtOAc 中5% のMeOH)で精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (450.0 mg, 86.7%)を白色非晶性物質として提供した。

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

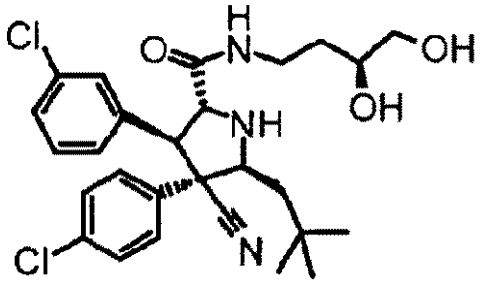
【００８７】

例３ｃ

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

【００８８】

【化１９】



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

【００８９】

上記で得られたラセミ生成物 (例３ｂ, 450.0 mg) をSFC キラルカラムでさらに精製し、(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (178.6 mg, 34.4%)及び(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (159.8 mg, 30.8%)を提供した。

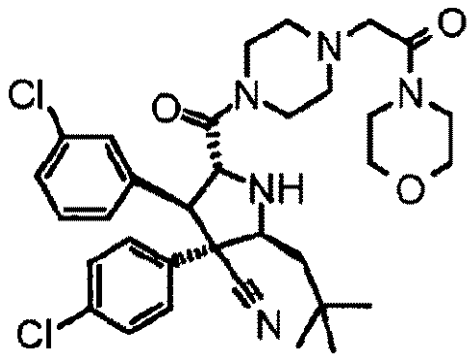
【００９０】

例４

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

【００９１】

【化２０】



M. W. 626.6　$C_{35}H_{41}Cl_2N_5O_3$

【００９２】

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

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

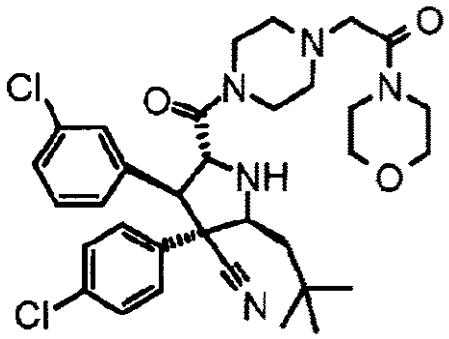
【００９３】

例５

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

【００９４】

【化２１】



M. W. 610.6　$C_{33}H_{41}Cl_2N_5O_2$

【００９５】

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

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

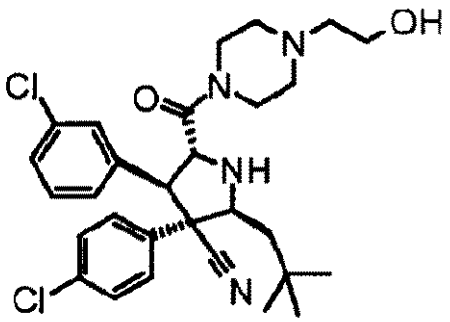
【００９６】

例６

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

【００９７】

【化２２】



M. W. 543.5　$C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_2$

【００９８】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (61.0 mg, 0.14 mmol)を2-ピペラジン-1-イル-エタノール (65.0 mg, 0.50 mmol), HATU (106.0 mg, 0.28 mmol)及びiPr_2NEt (38.8 mg, 0.30 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリル (48.3 mg, 63.5 %)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 543.2288, 実測値: 543.2284

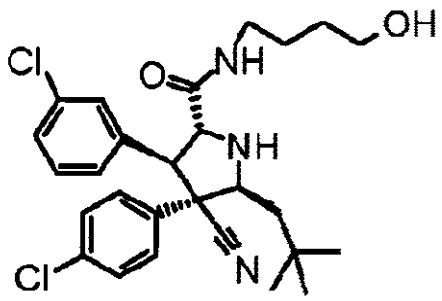
【００９９】

例７

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

【０１００】

【化２３】



M. W. 502.4　$C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2$

【０１０１】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3

-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (61.0 mg, 0.14 mmol)を4-メチルアミノ-ブタン-1-オール (44.5 mg, 0.50 mmol), HATU (106.0 mg, 0.28 mmol)及びiPr_2NEt (38.8 mg, 0.30 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシ-ブチル)-アミド (30.5 mg, 43.4 %)を提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2$+H [$(M+H)^+$]) : 502.2023, 実測値: 502.2020

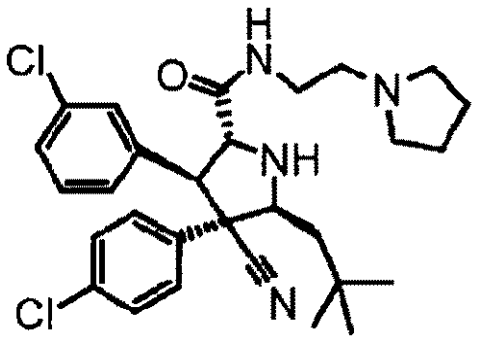
【０１０２】

例８

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

【０１０３】

【化２４】



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

【０１０４】

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

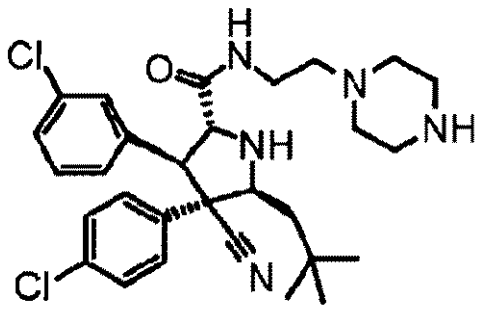
【０１０５】

例９

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

【０１０６】

【化２５】



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

【０１０７】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (82.2 mg, 0.20 mmol)を2-ピペラジン-1-イル-エチルアミン (38.7 mg, 0.30 mmol), HATU (76.0 mg, 0.20 mmol)及びiPr_2NEt (38.8 mg, 0.30 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ピペラジン-1-イル-エチル)-アミド (45.9 mg, 58.0 %)を提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{37}Cl_2N_5O$ +H [$(M+H)^+$]) : 542.2448, 実測値: 542.2445

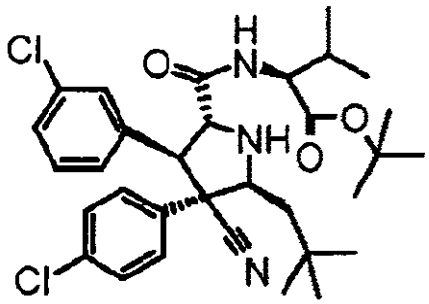
【０１０８】

例１０ａ

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

【０１０９】

【化２６】



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

【０１１０】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (215.7 mg, 0.50 mmol)を(S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸tert-ブチルエステル(125.4 mg, 0.60 mmol), HATU (210.1.0 mg, 0.60 mmol)及びiPr_2NEt (129.3 mg, 1.00 mmol)とCH_2Cl_2 (5 mL)中で室温で一晩反応させ、(S)-2-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸tert-ブチルエステル (95.0 mg, 32.4 %)をカラム分離後に提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{32}H_{41}Cl_2N_3O_3$+H [$(M+H)^+$]) : 586.2602, 実測値: 586.2598

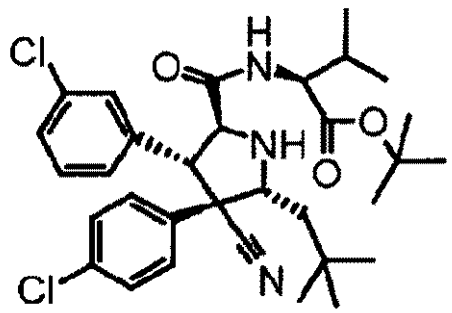
【０１１１】

例１０ｂ

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

【０１１２】

【化２７】



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

【０１１３】

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

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

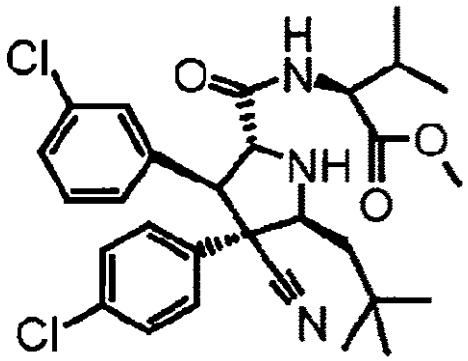
【０１１４】

例１０ｃ

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

【０１１５】

【化２８】



M. W. 544.5　$C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_3$

【０１１６】

上記の例（例１０ａ）のカラム分離により、(S)-2-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸tert-ブチルエステル及び(S)-2-｛[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸tert-ブチルエステルの混合物(45.8 mg, 15.6 %)を提供した。CEMマイクロ波反応器を用いて混合物を2N H_2SO_4（触媒）（MeOH（1 mL)中）で120°Cで１０分間処理し、PR-HPLCによる精製の後に(S)-2-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸メチルエステル（15.5 mg, 36.5%)を提供した。

HRMS（ES^+）m/z 計算値（$C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_3$+H [$(M+H)^+$]）：544.2128, 実測値: 544.2127

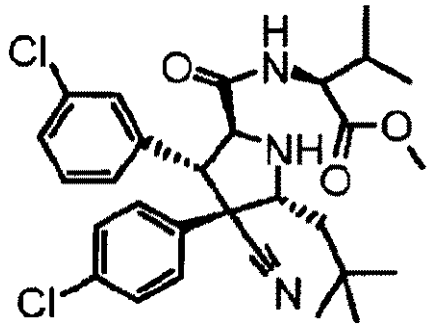
【０１１７】

例１０ｄ

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

【０１１８】

【化２９】



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

【０１１９】

上記の例（例１０ａ）のカラム分離により、(S)-2-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸tert-ブチルエステル及び(S)-2-｛[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸tert-ブチルエステルの混合物(45.8 mg, 15.6 %)を提供した。CEMマイクロ波反応器を用いて、混合物を2N H_2SO_4（触媒）（MeOH（1 mL）中）で120°Cで10 分間処理し、逆相クロマトグラフィー(20-95%のMeCN/水)による精製の後に、(S)-2-｛[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸メチルエステル（13.5 mg, 31.8%)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値（$C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_3$+H [$(M+H)^+$]）：544.2128, 実測値: 544.2126

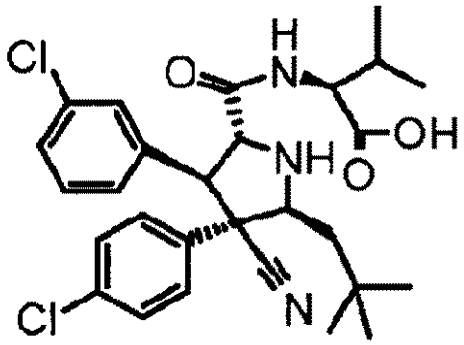
【０１２０】

例１１

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

【０１２１】

【化３０】



M. W. 530.5　$C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【０１２２】

例１０ａにおいて調製した(S)-2-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸tert-ブチルエステル(86.0 mg, 0.15 mmol)及び2 N H_2SO_4 (0.5 mL) (MeCN (1 mL)中）の混合物をCEMマイクロ波反応器を用いて、120 ºCに１０分間加熱した。その後、混合物を濃縮し、そして残留物を逆相クロマトグラフィー(20-95% のMECN/水)によって精製し、(S)-2-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸 (45.1 mg, 58.0%)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$+H [$(M+H)^+$]) : 530.1972, 実測値: 530.1971

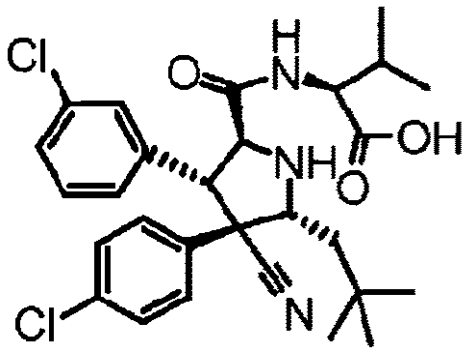
【０１２３】

例１２

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

【０１２４】

【化３１】



M. W. 530.5 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【０１２５】

例１０bにおいて調製した(S)-2-｛[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸tert-ブチルエステル (90 mg, 0.15 mmol)及び2 N H_2SO_4 (0.5 mL) (MeCN (1 mL)中）の混合物を、CEMマイクロ波反応器を用いて、120 ºCに１０分間加熱した。その後、混合物を濃縮し、残留物を逆相クロマトグラフィー(20-95%のMeCN/水)によって精製し、(S)-2-｛[(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-3-メチル-酪酸 (45.8 mg, 56.3%)を提供した。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$+H [$(M+H)^+$]) : 530.1972, 実測値: 530.1971

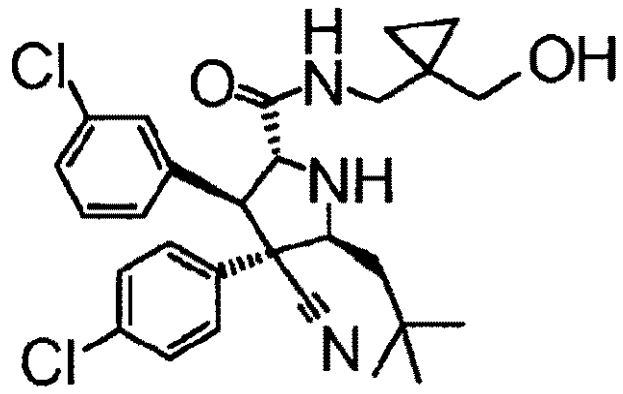
【０１２６】

例１３

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

【０１２７】

【化３２】



M. W. 514.50 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

【０１２８】

例１ｅに記載された方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)を、(1-アミノメチル-シクロプロピル)-メタノール (30.3 mg, 0.3 mmol), HATU (76.0 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(20-95% のMeCN/水) によって精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-アミド (23.9 mg, 24.7 %)を白色粉末として提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 514.2023, 実測値: 514.2024

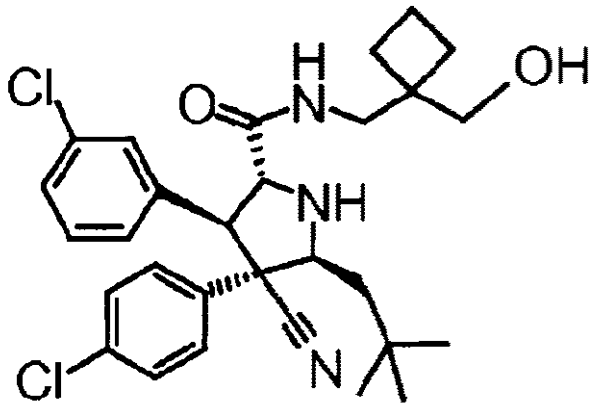
【０１２９】

例１４

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

【０１３０】

【化３３】



M. W. 528.53 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$

【０１３１】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を(1-アミノメチル-シクロブチル)-メタノール (34.5 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-アミド (11.2 mg, 10.6 %)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 528.2179, 実測値: 528.2179

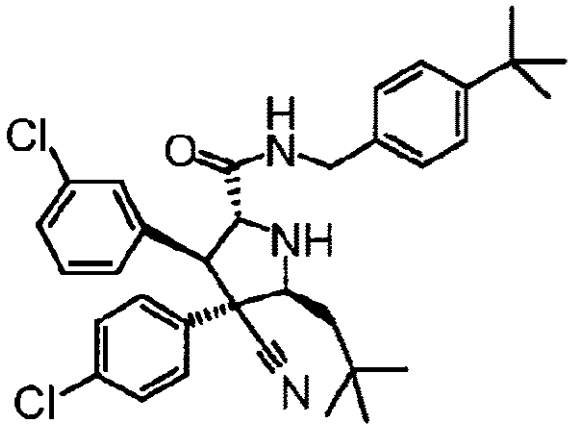
【０１３２】

例１５

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

【０１３３】

【化３４】



M. W. 576.62 $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O$

【０１３４】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、4-tert-ブチルベンジルアミン (48.98 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-tert-ブチル-ベンジルアミド (41.8 mg, 36.25 %)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{39}Cl_2N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 576.2543, 実測値: 576.2541

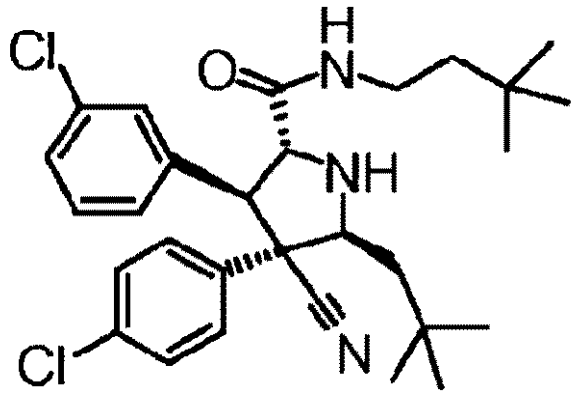
【０１３５】

例１６

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

【０１３６】

【化３５】



M. W. 514.54 $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O$

【０１３７】

例１ｅに記載された方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を3,3-ジメチルブチルアミン (30.36 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル) ピロリジン-2-カルボン酸 (3,3-ジメチルブチル)-アミド (30.4 mg, 29.5 %)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{37}Cl_2N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 514.2387, 実測値: 514.2384

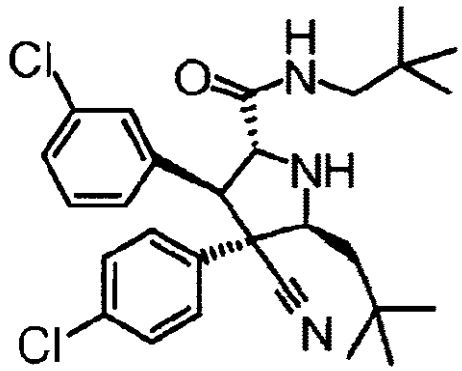
【０１３８】

例１７

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

【０１３９】

【化３６】



M. W. 500.52 $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O$

【０１４０】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、2,2-ジメチルプロピルアミン (34.2 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2,2-ジメチルプロピル)-アミド (24.6 mg, 24.6 %)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{35}Cl_2N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 500.2230, 実測値: 500.2229

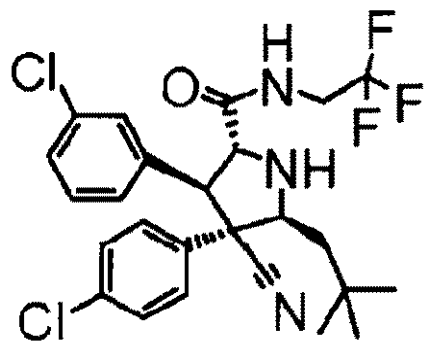
【０１４１】

例１８

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

【０１４２】

【化３７】



M. W. 512.41 $C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_3O$

【０１４３】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、2,2,2-トリフルオロエチルアミン (29.7 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させた。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過しそしてNa_2SO_4上で乾燥した。混合物を濃縮し、その後、フラッシュカラム(SiO_2, ヘプタン中1-20%のEtOAc)により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミド (2,2-ジメチルプロピル)-アミド (48.1 mg, 46.9 %)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{25}H_{26}Cl_2F_3N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 512.1478, 実測値: 512.1478

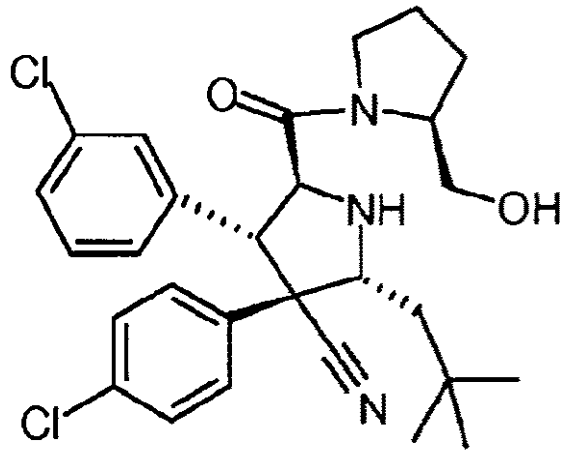
【０１４４】

例１９ａ

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

【０１４５】

【化３８】



M. W. 514.494 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

【０１４６】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を(S)-1-ピロリジン-2-イル-メタノール (30.3 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させた。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (30-95%のMeCN/水)によって精製し、(2R,3S,4S,5S)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリル (12.0 mg, 11.7 %)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 514.2023, 実測値: 514.2023

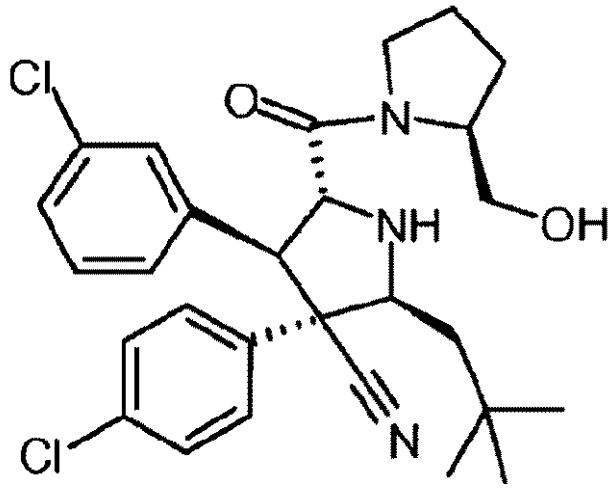
【０１４７】

例１９ｂ

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

【０１４８】

【化３９】



M. W. 514.494 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

【０１４９】

上記の例（例１９ａ）からの逆相クロマトグラフィー分離により、(2S,3R,4R,5R)-4-(3-クロロ-フェニル)-3-(4-クロロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-5-((S)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-3-カルボニトリル (18.1 mg, 17.6 %)が提供された。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 514.2023, 実測値: 514.2023

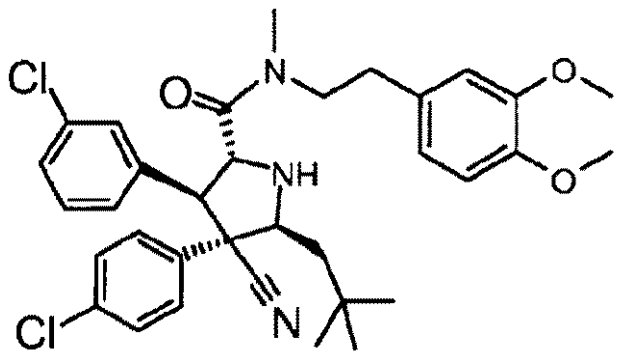
【０１５０】

例２０

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

【０１５１】

【化４０】



M. W. 608.606 $C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_3$

【０１５２】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)を、[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-メチル-アミン (58.6 mg, 0.3 mmol), HATU (76.0 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-メチル-アミド (57.3 mg, 48.26 %)を白色粉末として提供した。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{34}H_{39}Cl_2N_3O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 608.2441, 実測値: 608.2437

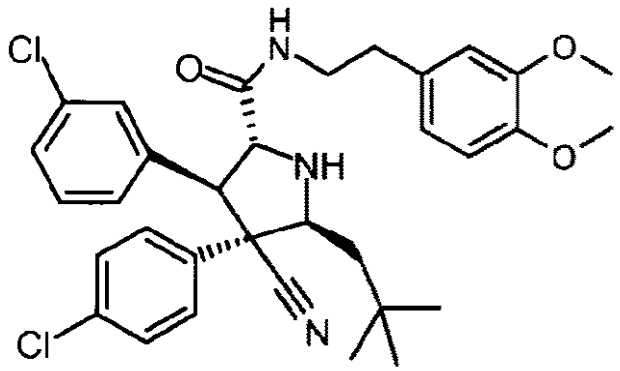
【０１５３】

例２１

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

【０１５４】

【化４１】



M. W. 594.579 $C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_3$

【０１５５】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、 2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)エチルアミン(30.3 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)エチルアミド (53.6 mg, 45.07 %)を提供した。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{33}H_{37}Cl_2N_3O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 594.2285, 実測値: 594.2283

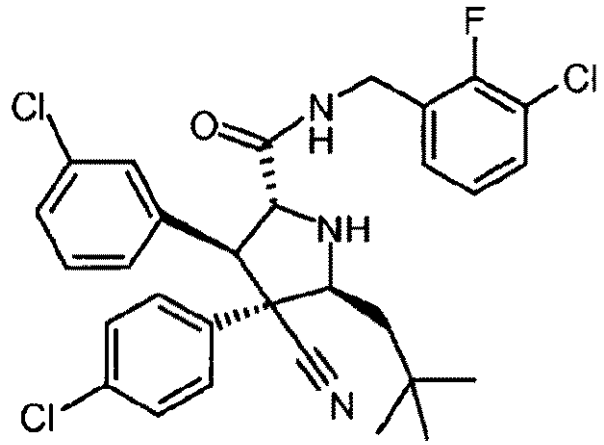
【０１５６】

例２２

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

【０１５７】

【化４２】



M. W. 572.936 $C_{30}H_{29}Cl_3FN_3O$

【０１５８】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロ-ベンジルアミン (47.9 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3-クロロ-2-フルオロ-ベンジルアミド (24.5 mg, 21.4 %)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{29}Cl_3FN_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 572.1433, 実測値: 572.1431

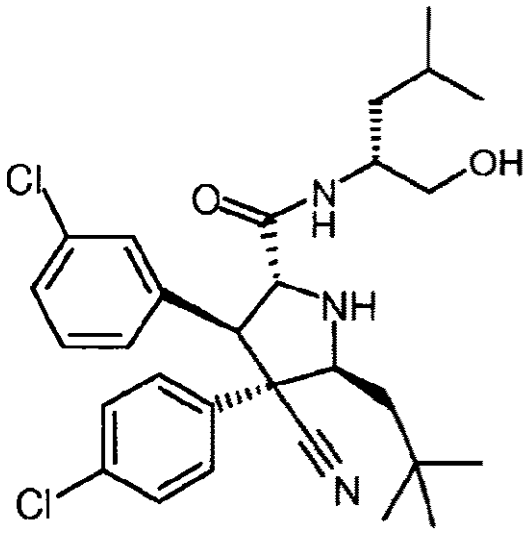
【０１５９】

例２３ａ

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

【０１６０】

【化４３】



M. W. 530.54 $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2$

【０１６１】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、(R)-2-アミノ-4-メチル-ペンタン-1-オール (35.16 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させた。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (30-95% のMeCN/水)で精製し、(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチル)-アミド (26.2 mg, 24.7%)を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 530.2336, 実測値: 530.2333

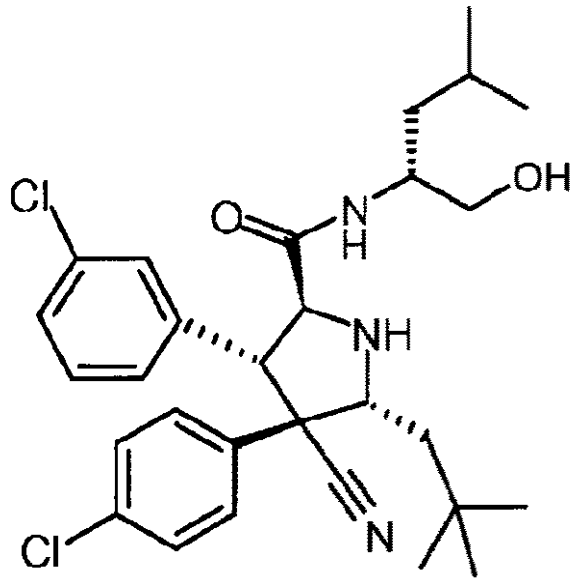
【０１６２】

例２３ｂ

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

【０１６３】

【化４４】



M. W. 530.54 $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2$

【０１６４】

上記の例（例２３ａ）の逆相クロマトグラフィーによって、(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチル)-アミド (23.3 mg, 21.9 %)が提供された。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{29}H_{37}Cl_2N_3O_2$ + H [(M+H)$^+$]) : 530.2336, 実測値: 530.2336

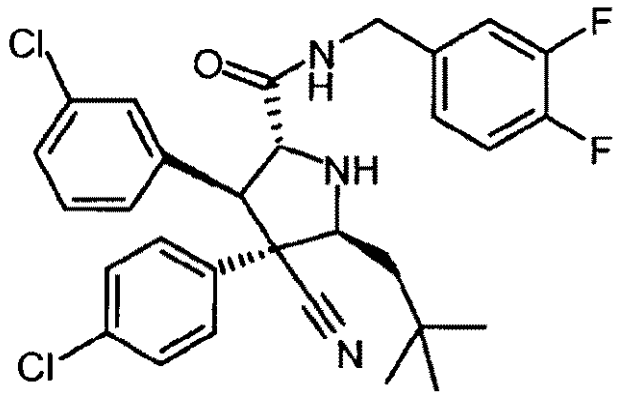
【０１６５】

例２４

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

【０１６６】

【化４５】



M. W. 556.49 $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O$

【０１６７】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、3, 4-ジフルオロ-ベンジルアミン (42.94 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)とCH_2Cl_2 (2 mL)で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3,4-ジフルオロ-ベンジル アミド (53.5 mg, 48.1 %)を提供した。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 556.1729, 実測値: 556.1728

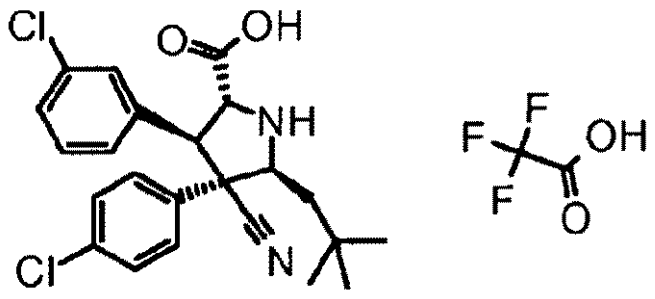
【０１６８】

例２５ａ

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

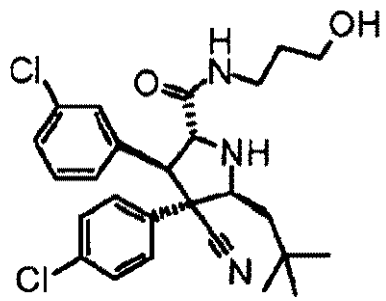
【０１６９】

【化４６】



M. W. 431.37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

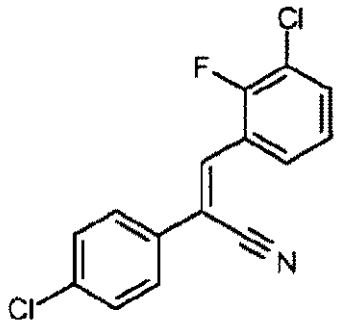
【０１７０】
例１ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g, 4.12 mmol)のジクロロメタン (30 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL)を添加した。反応混合物を、室温で１８時間攪拌し、そして濃縮した。その後、残留物をエチルエーテルヘキサンとともにすり潰し、濃縮し、減圧下に乾燥し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (2.1 g, 94%)。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H [(M+H)$^+$]) : 431.1288, 実測値: 431.1287
【０１７１】
例２５ｂ
rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドの調製
【０１７２】
【化４７】



M. W. 488.46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$

【０１７３】
例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２５ａにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.5 g, 1.1 mmol)を、3-アミノ-1-プロパノール (Aldrich) (0.4 g, 5.3 mmol), HATU (0.5 g, 1.31 mmol)及びiPr_2NEt (1 g, 7.7 mmol)とCH_2Cl_2 (30 mL)中で室温にて２４時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.56 g, 93%)。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$ + H [(M+H)$^+$]) : 488.1866, 実測値: 488.1864
【０１７４】
例２６ａ
中間体(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製
【０１７５】

【化４８】



M. W. 292.14 $C_{15}H_8Cl_2FN$

【０１７６】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロベンジルシアニド (8.9 g, 59 mmol)を3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (Oakwood) (10 g, 63 mmol)、ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (15 mL, 66 mmol)と、メタノール (300 mL) 中で40 °Cにて５時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(16 g, 92%)。

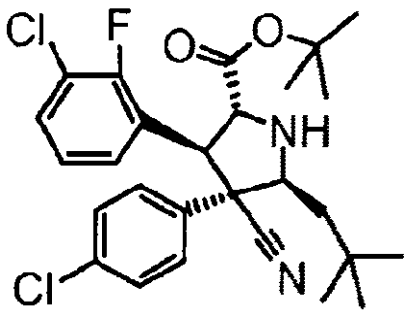
【０１７７】

例２６ｂ

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

【０１７８】

【化４９】



M. W. 505.46 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

【０１７９】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例２６ａ にお

いて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 7.9 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)と1,2-ジクロロエタン (130 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (2.7 g, 68%)。

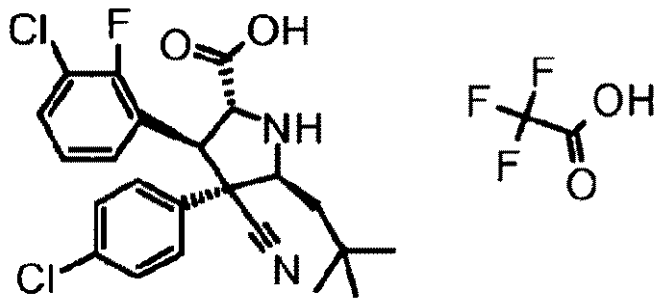
【０１８０】

例２６ｃ

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

【０１８１】

【化５０】



M. W. 449.36 $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０１８２】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２６ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.8 g, 1.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分 (0.9 g, 100%)として提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 449.1194, 実測値: 449.1194

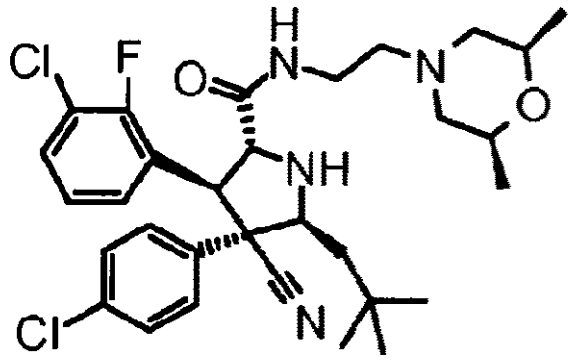
【０１８３】

例２６ｄ

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

【０１８４】

【化５１】



M. W. 589.58 $C_{31}H_{39}Cl_2FN_4O_2$

【０１８５】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.20 g, 0.36 mmol)を、4-(2-アミノエチル)-シス-2,6-ジメチルモルホリン (Oakwood) (0.20 g, 1.2 mmol), HATU (0.3 g, 0.78 mmol)及びiPr_2NEt (0.60 g, 4.6 mmol)とCH_2Cl_2 (20 mL) 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(シス-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した(0.20 g, 94%)。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{39}Cl_2FN_4O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 589.2507, 実測値: 589.2507

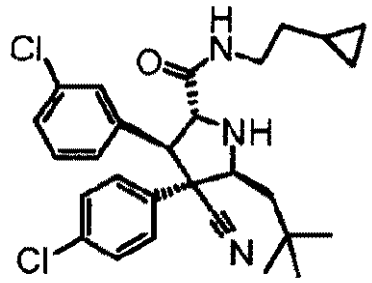
【０１８６】

例２７

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

【０１８７】

【化５２】



M. W. 498.50 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O$

【０１８８】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２５ａにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.16 g, 0.37 mmol)を、2-シクロプロピルエチルアミン (Bridge Organics) (0.1 g, 1.1 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 g, 2 mmol)とCH_2Cl_2 (20 mL)中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-シクロプロピル-エチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.11 g, 37%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 498.2074, 実測値: 498.2075

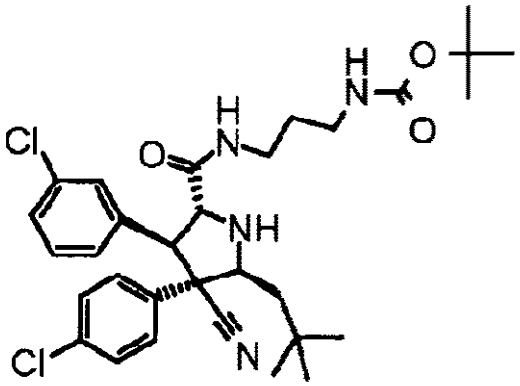
【０１８９】

例２８

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

【０１９０】

【化５３】



M. W. 587.59 $C_{31}H_{40}Cl_2N_4O_2$

【０１９１】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２５ａにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1 g, 1.8 mmol)を、N-Boc-1,3-ジアミノプロパン (Aldrich) (0.7 g, 4 mmol), HATU (1.4 g, 3.7 mmol)及びiPr_2NEt (2.8 g, 21 mmol)とCH_2Cl_2 (100 mL)中で室温にて６０時間反応させ、rac-(3-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (0.92 g, 87%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{31}H_{40}Cl_2N_4O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 587.2550, 実測値: 587.2551.

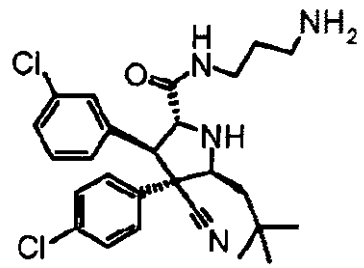
【０１９２】

例２９

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

【０１９３】

【化５４】



M. W. 487.47 $C_{26}H_{32}Cl_2N_4O$

【０１９４】

例２８において調製したrac-(3-{[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.9 g, 1.5 mmol)のジクロロメタン (30 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL)を添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌し、そして濃縮した。その後、残留物を飽和$NaHCO_3$ 水溶液で中和し、その後、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、そして減圧下に乾燥して、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノ-プロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.8 g, 100%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{26}H_{32}Cl_2N_4O$+ H [(M+H)$^+$]) : 487.2026, 実測値: 487.2027

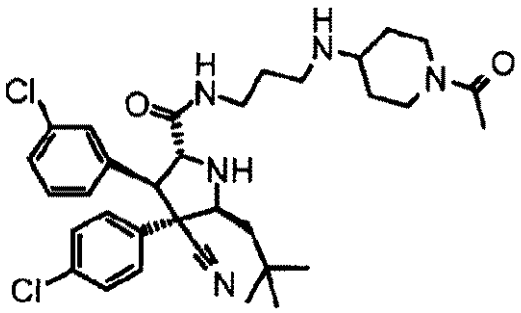
【０１９５】

例３０

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

【０１９６】

【化５５】



M. W. 640.65 $C_{34}H_{43}Cl_2N_5O_3$

【０１９７】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２９において調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノ-プロピル)-アミド (0.18 g, 0.37 mmol)を、1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸 (Lancaster) (0.7 g, 0.58 mmol), HATU (0.3 g, 0.78 mmol)及びiPr_2NEt (0.5 g, 3.9 mmol)とCH_2Cl_2 (20 mL)中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-プロピル]-アミドを白色固形分として提供した (0.16g, 67%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{34}H_{43}Cl_2N_5O_3$ + H [(M+H)$^+$]) : 640.2816, 実測値: 640.2818

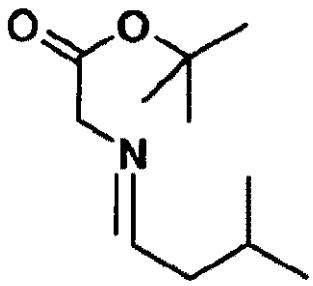
【０１９８】

例３１ａ

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

【０１９９】

【化５６】



M. W. 199.16 $C_{11}H_{21}NO_2$

【０２００】

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシンtert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol) を、イソバレルアルデヒド (Alfa) (0.43 g, 5 mmol)とCH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.98 g, 98%)。

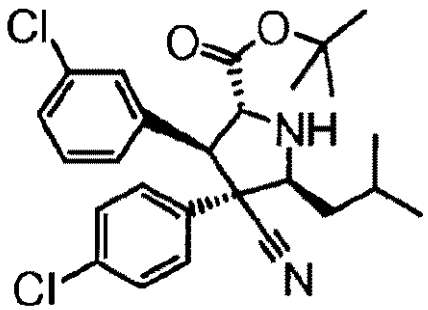
【０２０１】

例３１ｂ

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

【０２０２】

【化５７】



M. W. 473.45 $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2$

【０２０３】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例３１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2 g, 10 mmol)を、(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (2 g, 7.3 mmol)、AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)とジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームと

して提供した (0.7 g, 20%)。

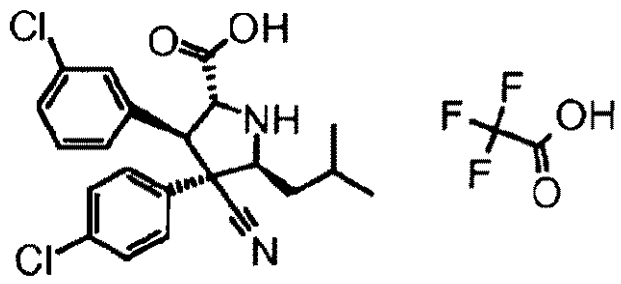
【０２０４】

例３１ｃ

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製

【０２０５】

【化５８】



M. W. 417.34 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０２０６】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例３１ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.85 mmol)を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した (0.4 g, 89%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 417.1131, 実測値: 417.1131

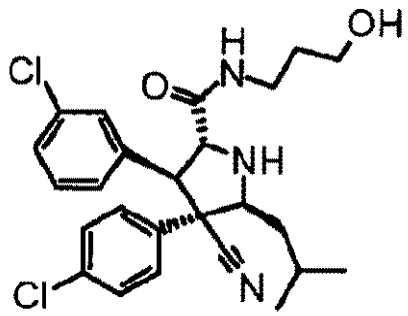
【０２０７】

例３１ｄ

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

【０２０８】

【化５９】



M. W. 474.43 $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$

【０２０９】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例３１ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1.1 mmol)を、3-アミノ-1-プロパノール (Aldrich) (0.4 g, 5.3 mmol), HATU及びiPr_2NetとCH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 40%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 474.1710, 実測値: 474.1710

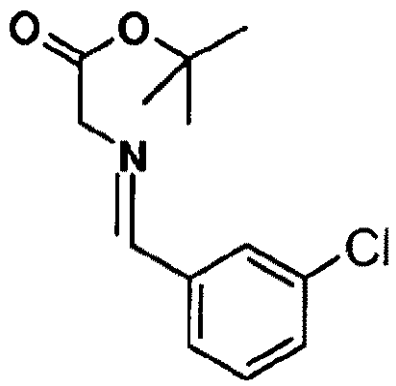
【０２１０】

例３２ａ

中間体 {[1-(3-クロロ-フェニル)-メト-(E)-イリデン]-アミノ} -酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０２１１】

【化６０】



M. W. 253.73 $C_{13}H_{16}ClNO_2$

【０２１２】

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシンtert-ブチルエステル (1.31 g, 10 mmol)を、3-クロロベンズアルデヒド (Aldrich) (1.4 g, 10 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、{[1-(3-クロロ-フェニル)-メト-(E)-イリデン]-アミノ} -酢酸 tert-ブチルエステルを淡黄色のオイルとして提供した (2.4 g, 95%)。

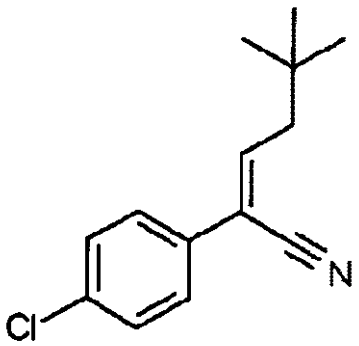
【０２１３】

例３２ｂ

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-フェニル)-5,5-ジメチル－ヘクス-2-エンニトリルの調製

【０２１４】

【化６１】



M. W. 233.74 $C_{14}H_{16}ClN$

【０２１５】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロベンジルシアニド (4.5 g, 30 mmol)を、3,3-ジメチルブチルアルデヒド (Aldrich) (3 g, 30 mmol)、ナトリウムメトキシ

ドメタノール性溶液 (25 wt%) (7 mL, 30 mmol)と、メタノール (130 mL)中で室温にて３時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-フェニル)-5,5-ジメチル－ヘクス-2-エンニトリルを無色のオイルとして提供した(5 g, 71%)。

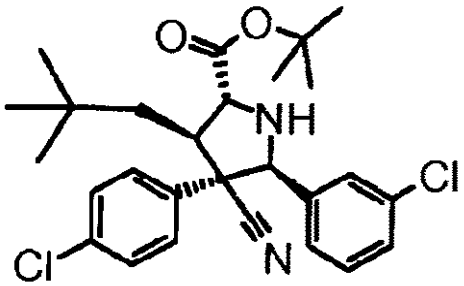
【０２１６】

例３２ｃ

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

【０２１７】

【化６２】



M. W. 487.47 $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2$

【０２１８】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例３２ａにおいて調製した {[1-(3-クロロ-フェニル)-メト-(E)-イリデン]-アミノ} -酢酸tert-ブチルエステル (2.6 g, 11 mmol)を、例３２ｂにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-フェニル)-5,5-ジメチルヘキス-2-エンニトリル (2 g, 7.9 mmol)、AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2.2 g, 22 mmol)と1,2-ジクロロエタン (100 mL)中で室温にて２４時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.2 g, 31%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 487.1914, 実測値: 487.1912

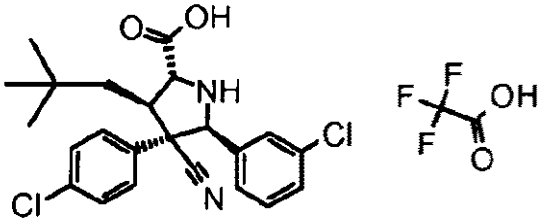
【０２１９】

例３２ｄ

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

【０２２０】

【化６３】



M. W. 431.37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０２２１】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例３２ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 2.5 mmol)を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温で反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を黄色固形分として提供した (1.0 g, 76%)。

HRMS (ES$^+$) m/z計算値 ($C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 431.1288, 実測値: 431.1288

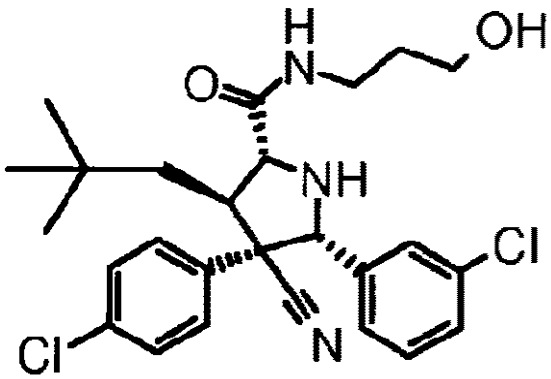
【０２２２】

例３２ｅ

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

【０２２３】

【化６４】



M. W. 488.46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$

【０２２４】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例３２ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,

5R)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.6 g, 1.1 mmol)を、3-アミノ-1-プロパノール (Aldrich) (0.6 g, 8 mmol), HATU及びiPr_2NetとCH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5R)-5-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを黄色固形分として提供した (0.12 g, 22%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 488.1866, 実測値: 488.1864

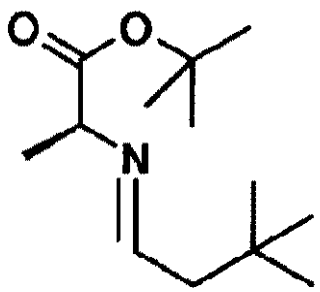
【０２２５】

例３３ａ

中間体(S)-2-[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-プロピオン酸tert-ブチルエステルの調製

【０２２６】

【化６５】



M. W. 227.35 $C_{13}H_{25}NO_2$

【０２２７】

L-アラニンtert-ブチルエステルヒドロクロリド (Bachem) (1.8 g, 10 mmol)及び$MgSO_4$のCH_2Cl_2 (100 mL)中の混合物に、トリエチルアミン (1.5 g, 15 mmol)を添加した。混合物を室温にて１時間攪拌し、そして3,3-ジメチルブチルアルデヒド (1 g, 10 mmol)を添加した。反応混合物室温にて１８時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を水、ブラインで洗浄し、そして濃縮した。残留物を減圧下に乾燥し、(S)-2-[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-プロピオン酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして (2,3 g, 100%)、それをさらなる精製を行うことなく用いた。

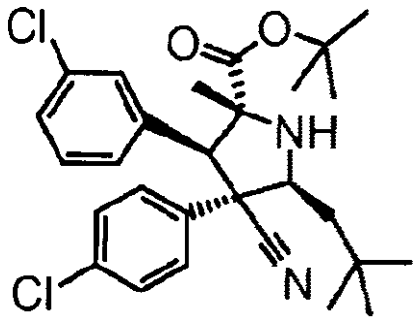
【０２２８】

例３３ｂ

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

【０２２９】

【化６６】



M. W. 501.50 $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_2$

【０２３０】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例３３ａにおいて調製した (S)-2-[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-プロピオン酸tert-ブチルエステル (2.4 g, 11 mmol)を、例１ｂにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.4 g, 8.8 mmol)、AgF (1.6 g, 13 mmol)及びトリエチルアミン (2.4 g, 24 mmol)と1,2-ジクロロエタン (150 mL)中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォーム を提供した(2.4 g, 54%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 501.2070, 実測値: 501.2066

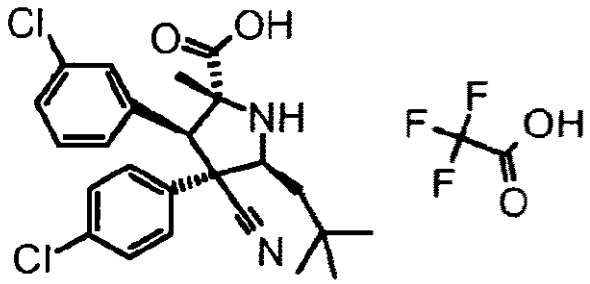
【０２３１】

例３３ｃ

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

【０２３２】

【化６７】



M. W. 445.39 $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０２３３】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例３３ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル (1 g, 2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.1 g, 98%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 445.1444, 実測値: 445.1443

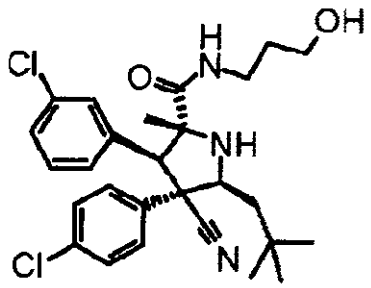
【０２３４】

例３３ｄ

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

【０２３５】

【化６８】



M. W. 502.48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2$

【０２３６】

例６ｅにおいて記載した方法と同様にして、例３３ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.7 mmol)を、3-アミノ-1-プロパノール(Aldrich) (0.4 g, 5.3 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol)及びiPr_2NEt (1 g, 7.7 mmol)と CH_2Cl_2 (30 mL)中で室温にて２４時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 60%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 502.2023, 実測値: 502.2021

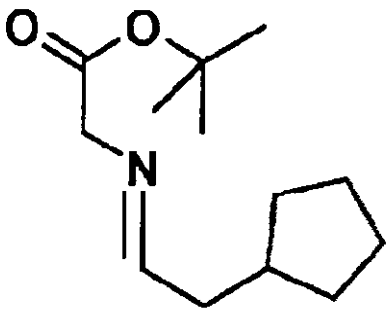
【０２３７】

例３４ａ

中間体 [2-シクロペンチル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０２３８】

【化６９】



M. W. 225.33 $C_{13}H_{23}NO_2$

【０２３９】

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.7 g, 5 mmol)を、2-シクロペンチルアセトアルデヒド (Betapharma) (0.9 g, 8 mmol)とCH_2Cl_2中で室温にて２０時間反応させ、[2-シクロペンチル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した(1 g, 90%)。

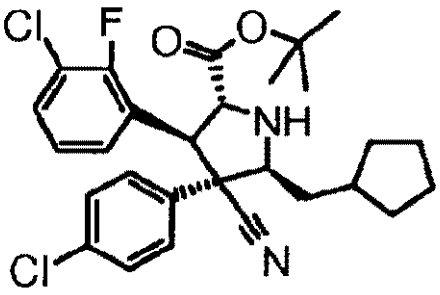
【０２４０】

例３４ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製

【０２４１】

【化７０】



M. W. 517.48 $C_{28}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

【０２４２】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例３４ａにおいて調製した[2-シクロペンチル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル(1 g, 4.4 mmol)を、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.9 g, 3 mmol)、AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)とジクロロメタン (150 mL)中で室温にて２４時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フ

ェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した（0.4 g，26%)。

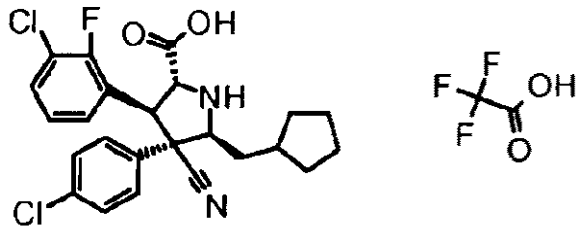
【０２４３】

例３４ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸

【０２４４】

【化７１】



M. W. 461.37 $C_{24}H_{23}Cl_2FN_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０２４５】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例３４ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（0.4 g，0.77 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分（0.5 g，100%)として提供した。

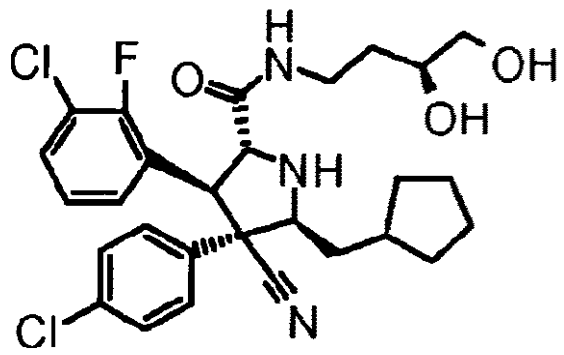
【０２４６】

例３４ｄ

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

【０２４７】

【化７２】



M. W. 548.48 $C_{28}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【０２４８】

例３ｂにおいて記載した方法と同様にして、例３４ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.71 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.4 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 g, 4.7 mmol)とCH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロペンチルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.14 g, 36%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{32}Cl_2FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 548.1878, 実測値: 548.1880

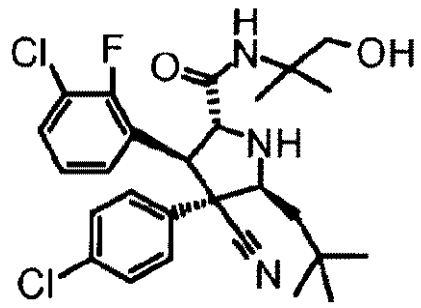
【０２４９】

例３５

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

【０２５０】

【化７３】



M. W. 520.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_2$

【０２５１】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.36 mmol)を、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (Fluka) (0.2 g, 2.2mmol), HATU (0.3 g, 0.78 mmol)及びiPr_2NEt (0.5 g, 3.8 mmol)と、CH_2Cl_2 (10 mL)中で室温にて２４時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.17 g, 91%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 520.1929, 実測値: 590.1929

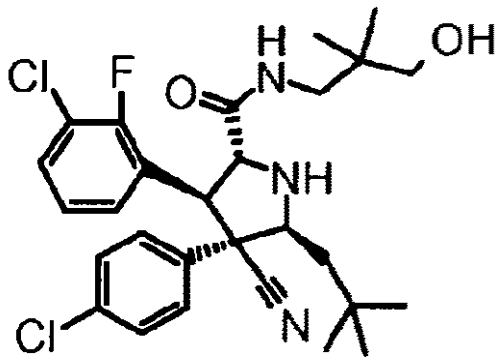
【０２５２】

例３６

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

【０２５３】

【化７４】



M. W. 534.5 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_2$

【０２５４】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.36 mmol)を、3-アミノ-2,2-ジメチル1-プロパノール (TCI-US) (0.2 g, 2 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.2 g, 1.6 mmol)と、CH_2Cl_2 (20 mL)中で室温にて20 時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-アミドを白色固形分として提供した (0.16 g, 83%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 534.2085, 実測値: 534.2084

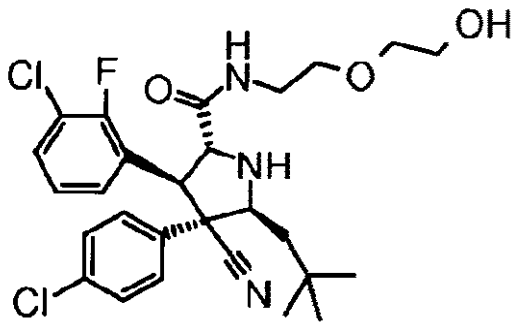
【０２５５】

例３７

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

【０２５６】

【化７５】



M. W. 536.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【０２５７】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.54 mmol)を、2-(2-アミノエチル)エタノール (Aldrich) (0.15 g, 1.4 mmol), HATU (0.3 g, 0.75 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 g, 4.8 mmol)とCH_2Cl_2 (20 mL)中で室温にて２４時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した (0.18 g, 62%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 536.1878, 実測値: 536.1877

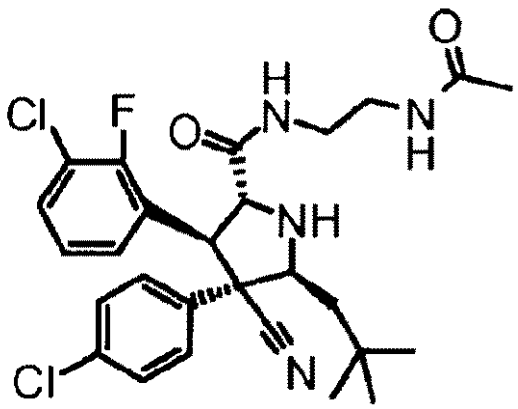
【０２５８】

例３８

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

【０２５９】

【化７６】



M. W. 533.47 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_4O_2$

【０２６０】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.54 mmol)を、N-アセチルエチレンジアミン (Aldrich) (0.15 g, 1.5 mmol), HATU (0.3 g, 0.75 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 g, 4.8 mmol)とCH_2Cl_2 (20 mL)中で室温にて２４時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.24 g, 83%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2FN_4O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 533.1881, 実測値: 533.1882

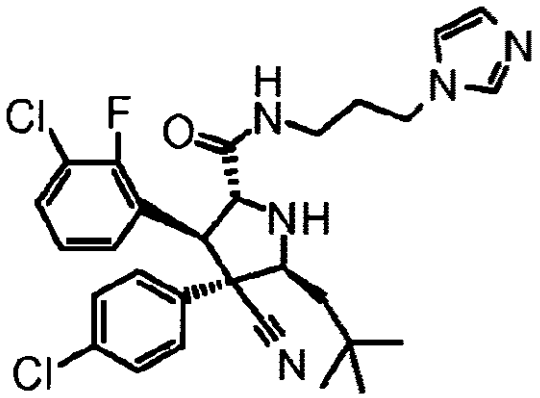
【０２６１】

例３９

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

【０２６２】

【化７７】



M. W. 556.51 $C_{29}H_{32}Cl_2FN_5O$

【０２６３】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.36 mmol)を、1-(3-アミノプロピル)イミダゾール (Aldrich) (0.15 g, 1.2 mmol), HATU (0.3 g, 0.75 mmol)及びiPr_2NEt (0.5 g, 3.6 mmol)とCH_2Cl_2 (20 mL)中で室温にて２４時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミドを白色固形分として提供した(0.19 g, 94%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{32}Cl_2FN_5O$ + H [$(M+H)^+$]) : 556.2041, 実測値: 556.2040

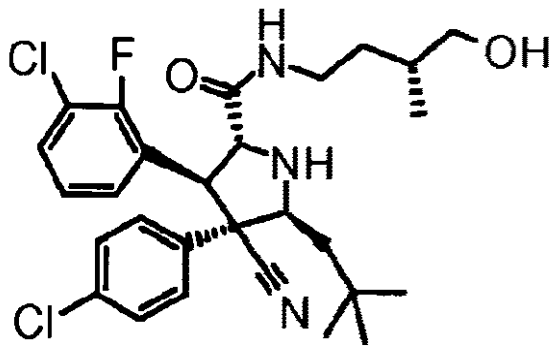
【０２６４】

例４０

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

【０２６５】

【化７８】



M. W. 534.5 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_2$

【０２６６】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.16 g, 0.29 mmol)を、(R)-4-アミノ-2-メチル-1-ブタノール (TCI-US) (0.1 g, 1 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 g, 2 mmol)とCH_2Cl_2 (20 mL)中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-4-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.1 g, 65%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 534.2085, 実測値: 534.2084

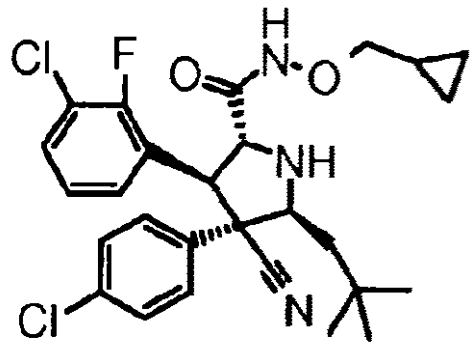
【０２６７】

例４１

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

【０２６８】

【化７９】



M. W. 518.46 $C_{27}H_{30}Cl_2FN_3O_2$

【０２６９】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.15 g, 0.27 mmol)を、O-シクロプロピルメチルヒドロキシアミン (HUHU Tech) (0.1 g, 1.1 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 g, 2 mmol)と、CH_2Cl_2 (20 mL)中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸シクロプロピルメトキシ-アミドを白色固形分として提供した (30 mg, 21%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{30}Cl_2FN_3O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 518.1772, 実測値: 518.1773

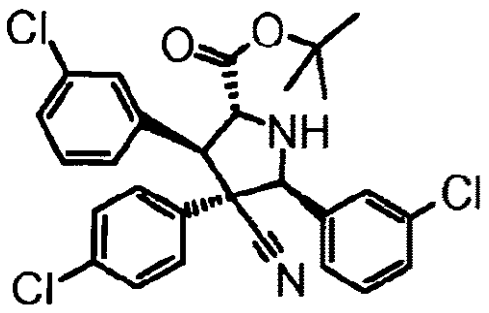
【０２７０】

例４２ａ

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

【０２７１】

【化８０】



M. W. 527.88 $C_{28}H_{25}Cl_3N_2O_2$

【０２７２】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例３２ａにおいて調製した{[1-(3-クロロ-フェニル)-メト-(E)-イリデン]-アミノ}-酢酸tert-ブチルエステル (2 g, 7.6 mmol)を、例１ｂにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.55 g, 2 mmol)、AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (1.9 g, 19 mmol)と、ジクロロメタン (30 mL)中で50 ºCにて２０時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.45 g, 44%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{25}Cl_3N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 527.1055, 実測値: 527.1051

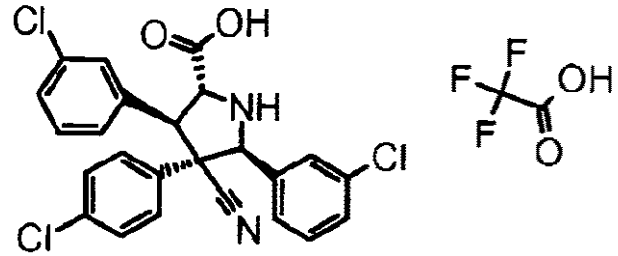
【０２７３】

例４２ｂ

中間体rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０２７４】

【化８１】



M. W. 471.77 $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０２７５】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例４２ａにおいて調製したrac-(2R,3R,4

R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.45 g, 0.85 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した(0.49 g, 98%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 471.0429, 実測値: 471.0429

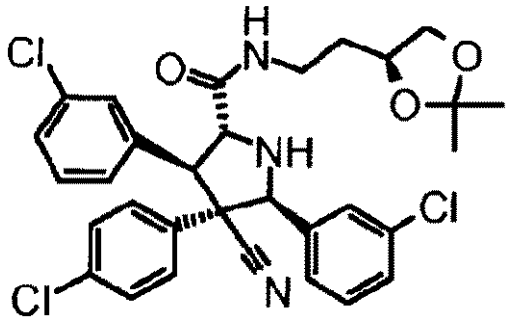
【０２７６】

例４２ｃ

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

【０２７７】

【化８２】



M. W. 598.96 $C_{31}H_{30}Cl_3N_3O_3$

【０２７８】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例４２ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.5 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.3 g, 0.75 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 g, 4 mmol)と、CH_2Cl_2 (30 mL)中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した (0.25 g, 83%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{31}H_{30}Cl_3N_3O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 598.1426, 実測値: 598.1424

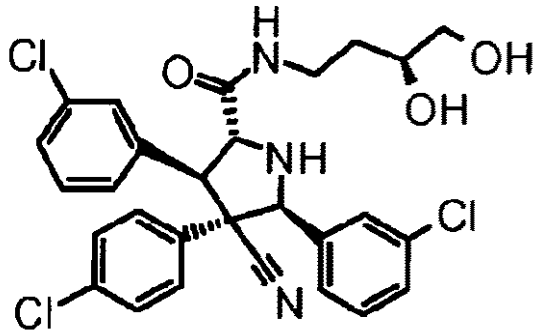
【０２７９】

例４２ｄ

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

【０２８０】

【化８３】



M. W. 558.89 $C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_3$

【０２８１】

例４２ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.4 g, 0.66 mol)のテトラヒドロフラン (10 mL)中の溶液に、HCl水溶液 (1N, 10 mL)を添加した。この反応混合物を室温で２時間攪拌し、その後、濃縮した。その後、残留物を酢酸エチルと水との間で分けた。有機層を分離し、水、飽和$NaHCO_3$水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、減圧下に乾燥し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3,5-ビス-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドＷＰ白色固形分として提供した (0.2 g, 89%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 558.1113, 実測値: 558.1110

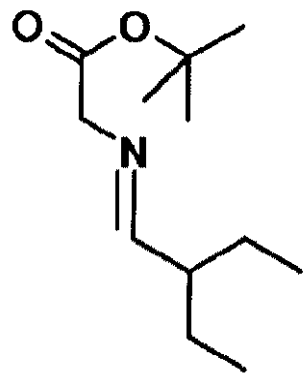
【０２８２】

例４３ａ

中間体 [2-エチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０２８３】

【化８４】



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

【０２８４】

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol)を、2-エチルブチルアルデヒド (Aldrich) (0.55 g, 5 mmol)とCH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[2-エチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチル エステルを無色のオイルとして提供した (1 g, 94%)。

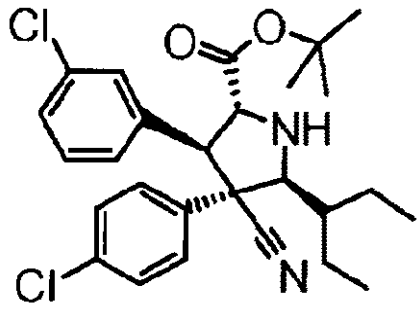
【０２８５】

例４３ｂ

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルの調製

【０２８６】

【化８５】



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

【０２８７】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例４３ｂにおいて調製した[2-エチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1 g, 4.7 mmol)を、例１ｂにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.91 g

, 3.3 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (1.9 g, 19 mmol) と、1,2-ジクロロエタン (50 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルを白色フォームを提供した(1.1 g, 68%)。

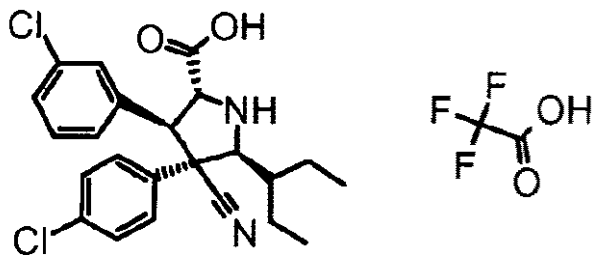
【０２８８】

例４３ｃ

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０２８９】

【化８６】



M. W. 431.37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０２９０】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例４３ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.1 g, 2.3 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.2 g, 98%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 431.1288, 実測値: 431.1286

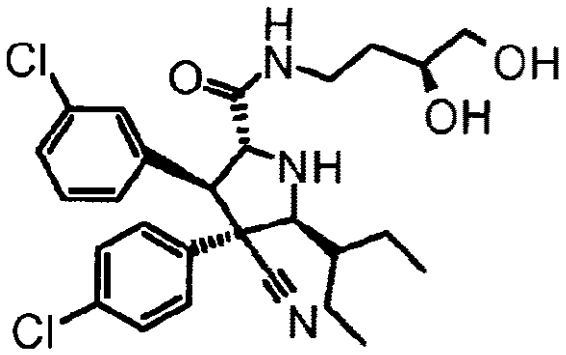
【０２９１】

例４３ｄ

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

【０２９２】

【化８７】



M. W. 518.48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【０２９３】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例４３ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.55 g, 1 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.3 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol)及びiPr_2NEt (0.2 g, 1.5 mmol)とCH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフランで室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.5 g, 96%)。

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

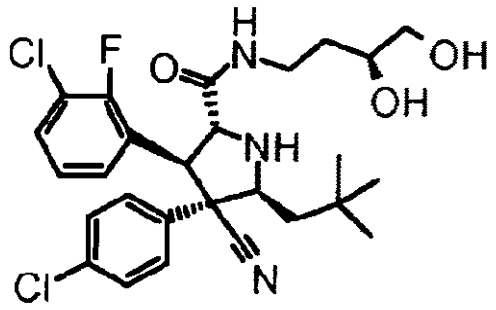
【０２９４】

例４４ａ

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

【０２９５】

【化８８】



M. W. 536.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【０２９６】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.25g, 0.44 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.3 mmol), HATU (0.3 g, 0.79 mmol)及びiPr_2NEt (0.5 g, 3.9 mmol)とCH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21g, 89%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 536.1878, 実測値: 536.1875

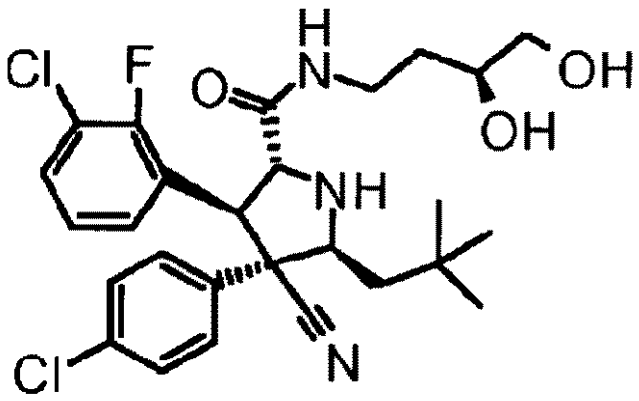
【０２９７】

例４４ｂ

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

【０２９８】

【化８９】



M. W. 536.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【０２９９】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.19 g)を、キラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (85 mg, 45%)、及び、キラル-(2S,3R,4SR,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (81 mg, 43%)提供した。

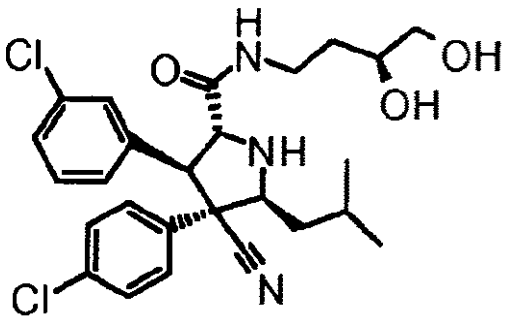
【０３００】

例４５

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

【０３０１】

【化９０】



M. W. 504.46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

【０３０２】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例３１ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.4 g, 0.75 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.6 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol)及びiPr_2NEt (1 g, 7.8 mmol)とCH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.4 g, 95%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 504.1815, 実測値: 504.1815

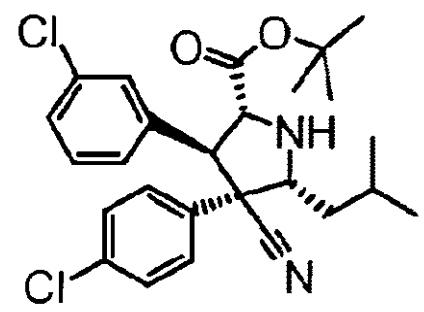
【０３０３】

例４６ａ

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

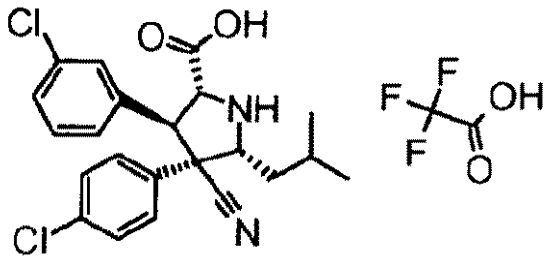
【０３０４】

【化９１】



M. W. 473.45 $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2$

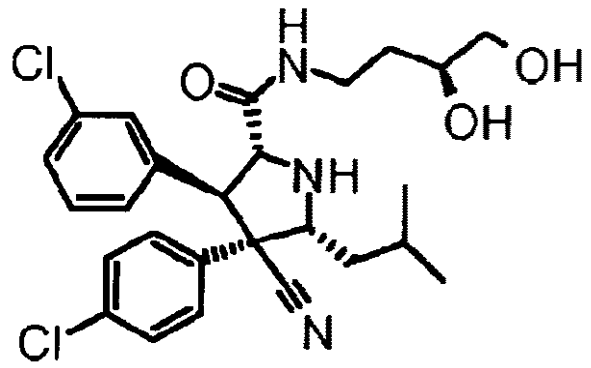
【０３０５】
例３１ｂにおいて記載されるとおりのrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製において、rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを第二の生成物：白色粉末として得た。収量: 0.82 g, 24%。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 473.1757, 実測値: 473.1756
【０３０６】
例４６ｂ
中間体 rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【０３０７】
【化９２】



M. W. 417.34 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2.C_2HF_3O_2$

【０３０８】
例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例４６ａにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.6 g, 1.3 mmol)を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した(0.6 g, 89%)。
【０３０９】
例４６ｃ
rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【０３１０】

【化９３】



M. W. 504.46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

【０３１１】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例４６ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1.1 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol)及びiPr_2NEt (1.2 g, 9.3 mmol)とCH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応、rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソブチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.6 g, 95%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 504.1815, 実測値: 504.1816

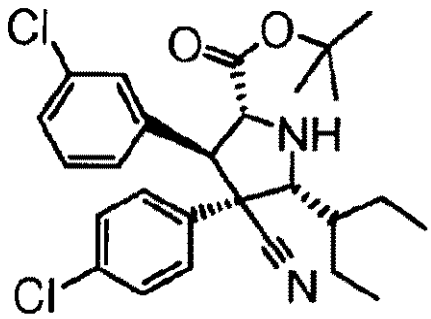
【０３１２】

例４７a

中間体 rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０３１３】

【化９４】



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

【０３１４】

例４３bに記載されるとおりのrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製において、rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを第二の生成物：白色フォームとして得た。収量0.26 g, 16%。

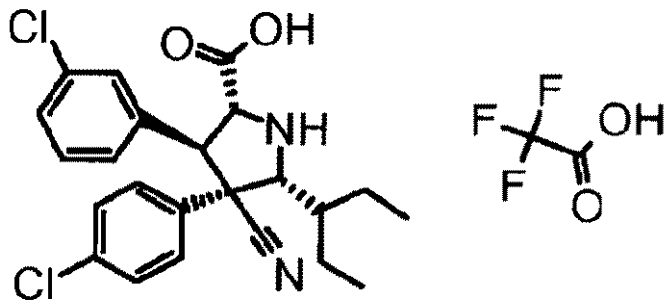
【０３１５】

例４７b

中間体 rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０３１６】

【化９５】



M. W. 431.37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０３１７】

例２５aにおいて記載した方法と同様にして、例４７aにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.25 g, 0.5 mmol)を、トリフルオロ酢

酸とジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(0.2 g, 73%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 431.1288, 実測値: 431.1285

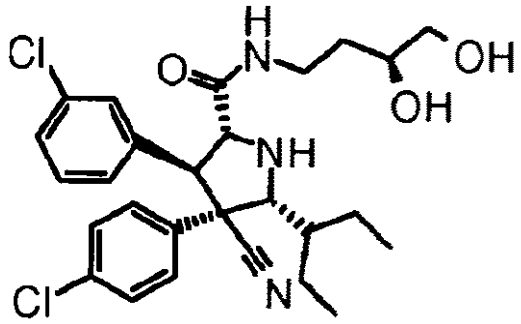
【０３１８】

例４７ｃ

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

【０３１９】

【化９６】



M. W. 518.48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【０３２０】

例４２ｅにおいて記載した方法と同様にして、例４７ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.27 g, 0.5 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.3 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol)及びiPr_2NEt (0.4 g, 3 mmol)とCH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-エチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.23 g, 88%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 518.1972, 実測値: 518.1971

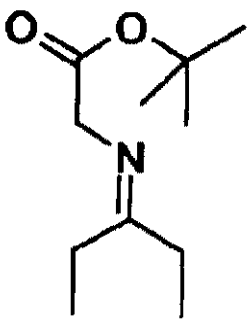
【０３２１】

例４８ａ

中間体 (1-エチル-プロピリデンアミノ)-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０３２２】

【化９７】



M. W. 199.16 $C_{11}H_{21}NO_2$

【０３２３】

グリシン tert-ブチルエステル (Alfa) (0.66 g, 10 mmol)及び3-ペンタノン(6 g, 70 mmol)のエタノール (6 mL)中の混合物を、シールされたチューブ中で110 ºCで４８時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、真空下に乾燥し、未精製(1-エチル-プロピリデンアミノ)-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した(1.0 g)。この未精製生成物は未反応グリシン tert-ブチルエステルを含み、そしてさらなる精製を行わずに用いた。

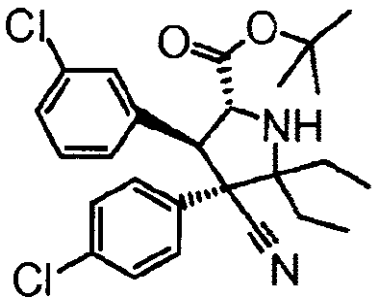
【０３２４】

例４８ｂ

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

【０３２５】

【化９８】



M. W. 473.45 $C_{26}H_{30}Cl_2N_2O_2$

【０３２６】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例４８ａにおいて調製した未精製 (1-エチ

ル-プロピリデンアミノ)-酢酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 6 mmol)を、例１ｂにおいて調製した (Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.7 g, 2.5 mmol)、AgF (1.9 g, 15 mmol)及びトリエチルアミン (2.5 g, 25 mmol)と、1,2-ジクロロエタン (130 mL)中で室温にて１０時間反応させ、rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを黄色のガムとして提供した(0.33 g, 28%)。

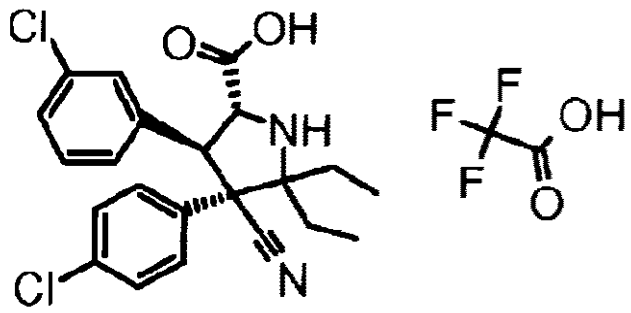
【０３２７】

例４８ｃ

中間体 rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０３２８】

【化９９】



M. W. 417.34 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０３２９】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例４８ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.33 g, 0.7 mmol)を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色のフォームとして提供した (0.35 g, 96%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 417.1131.0429, 実測値: 417.1132

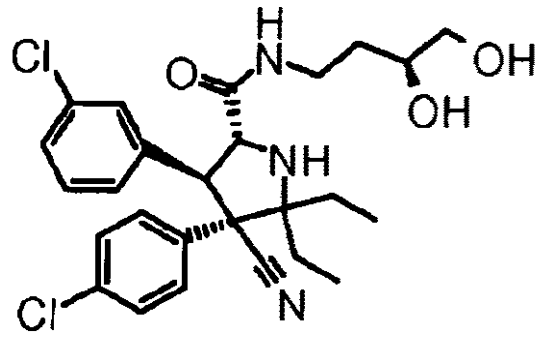
【０３３０】

例４８ｄ

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

【０３３１】

【化１００】



M. W. 504.46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

【０３３２】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例４８ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.33 g, 0.62 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1 mmol), HATU (0.34 g, 0.89 mmol)及びiPr_2NEt (1 g, 7.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5,5-ジエチル-ピロリジン-2-カルボン酸((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (0.4 g, 95%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 504.1815, 実測値: 504.1815

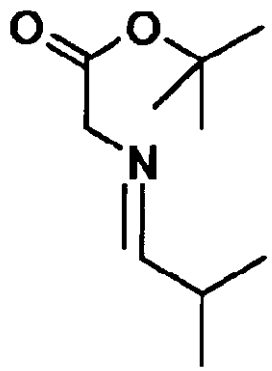
【０３３３】

例４９ａ

中間体 [2-メチル-プロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０３３４】

【化１０１】



M. W. 185.27 $C_{10}H_{19}NO_2$

【０３３５】

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol)を、イソブチルアルデヒド (Aldrich) (0.4 g, 5 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温において２０時間反応させ、[2-メチル-プロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.9 g, 97%)。

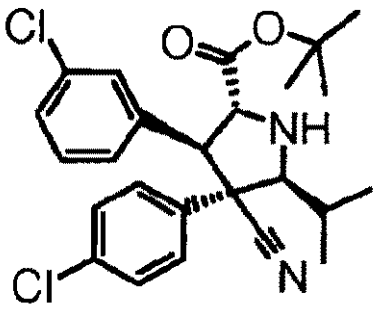
【０３３６】

例４９ｂ

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

【０３３７】

【化１０２】



M. W. 459.42 $C_{25}H_{28}Cl_2N_2O_2$

【０３３８】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例４９ａにおいて調製した[2-メチル-プロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (1 g, 5.4 mmol)を、例ｂにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.85 g,

3.1 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルを白色フォームとして提供した (0.64 g, 45%)。

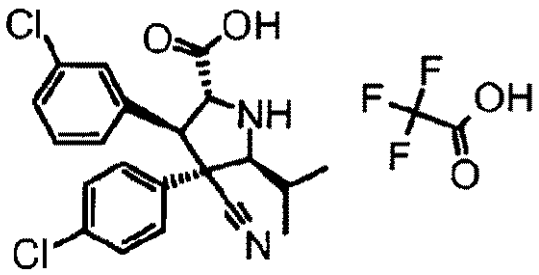
【０３３９】

例４９ｃ

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０３４０】

【化１０３】



M. W. 403.31 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０３４１】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例４９ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.64 g, 1.4 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した(0.7 g, 100%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 403.0975, 実測値: 403.0974

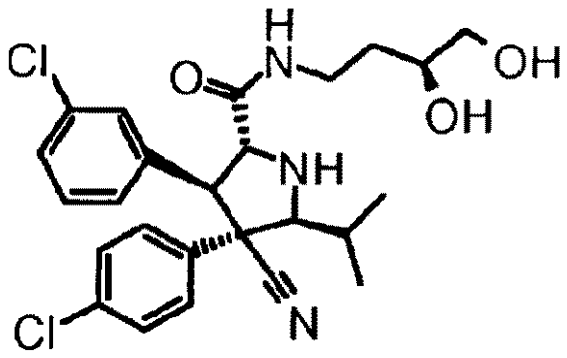
【０３４２】

例４９ｄ

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

【０３４３】

【化１０４】



M. W. 490.43 $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_3$

【０３４４】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例４９ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.97 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.7 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol)及びiPr_2NEt (1 g, 7.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-イソプロピル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.25 g, 52%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 490.1659, 実測値: 490.1657

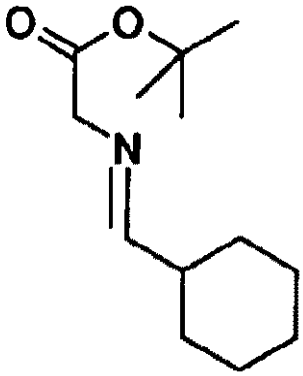
【０３４５】

例５０ａ

中間体 {[1-シクロヘキシル-メト-(E)-イリデン]-アミノ} -酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０３４６】

【化１０５】



M. W. 225.33 $C_{13}H_{23}NO_2$

【０３４７】

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol)を、シクロヘキサンカルブアルデヒド (Aldrich) (0.6 g, 5 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、{[1-シクロヘキシル-メト-(E)-イリデン]-アミノ} -酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した(1.2 g, 100%)。

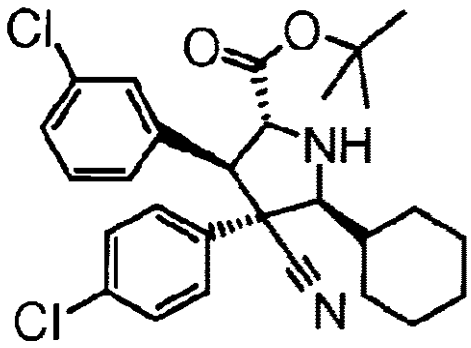
【０３４８】

例５０ｂ

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０３４９】

【化１０６】



M. W. 499.49 $C_{28}H_{32}Cl_2N_2O_2$

【０３５０】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例５０ａにおいて調製した {[1-シクロヘキシル-メト-(E)-イリデン]-アミノ} -酢酸tert-ブチルエステル (1.2 g, 5.3 mmol)を、

例１ｂにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (1 g, 3.7 mmol)、 AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.69 g, 38%)。

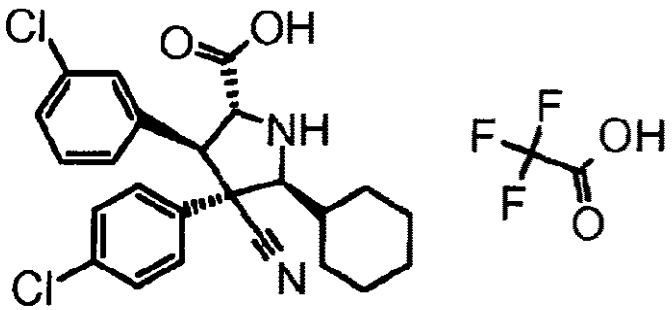
【０３５１】

例５０ｃ

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０３５２】

【化１０７】



M. W. 443.38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０３５３】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例５０ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.69 g, 1.4 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した (0.8 g, 100%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 443.1288, 実測値: 443.1286

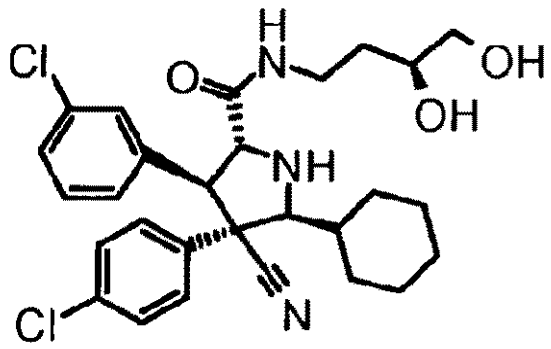
【０３５４】

例５０ｄ

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

【０３５５】

【化１０８】



M. W. 530.49 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【０３５６】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例５０ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.5 g, 0.76 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol)及びiPr_2NEt (0.9 g, 7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl 水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.25 g, 62%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 530.1972, 実測値: 530.1971

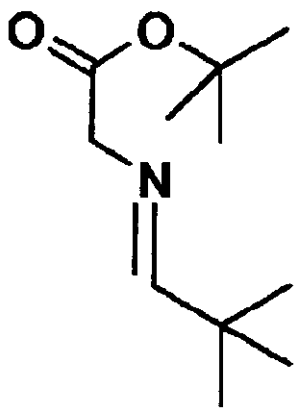
【０３５７】

例５１ａ

中間体 [2,2-ジメチルプロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０３５８】

【化１０９】



M. W. 199.16 $C_{11}H_{21}NO_2$

【０３５９】

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol)を、トリメチルアセトアルデヒド (Aldrich) (0.42 g, 5 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、[2,2-ジメチルプロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.0 g, 100%)。

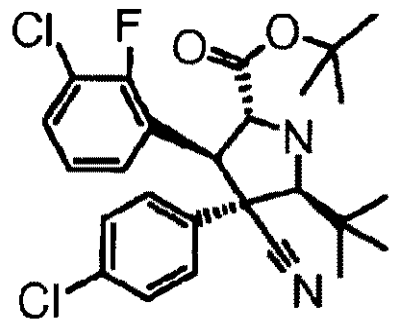
【０３６０】

例５１ｂ

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

【０３６１】

【化１１０】



M. W. 491.44 $C_{26}H_{29}Cl_2FN_2O_2$

【０３６２】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例５１ａにおいて調製した[2,2-ジメチル

プロプ-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1 g, 5 mmol)を、例２６ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.8 g, 2.7 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)と、ジクロロメタン (50 mL)中で室温にて２４時間反応させ、(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.4 g, 30%)。

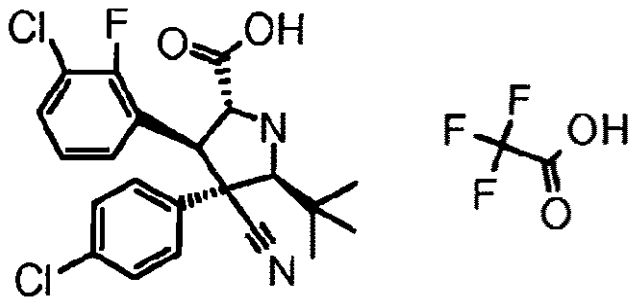
【０３６３】

例５１ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０３６４】

【化１１１】



M. W. 435.33 $C_{22}H_{21}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０３６５】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例５１ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.3 g, 0.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した (0.4 g, 100%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{22}H_{21}Cl_2FN_2O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 435.1037, 実測値: 435.1036

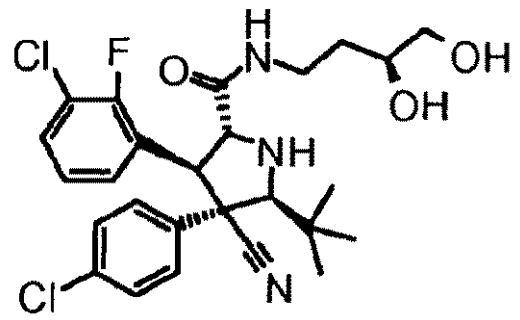
【０３６６】

例５１ｄ

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

【０３６７】

【化１１２】



M. W. 522.45 $C_{26}H_{30}Cl_2FN_3O_3$

【０３６８】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例５１ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.4 g, 0.73 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.3 mmol), HATU (0.3 g, 0.79 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 g, 4.7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-tert-ブチル-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.22 g, 58%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{30}Cl_2FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 522.1721, 実測値: 522.1719

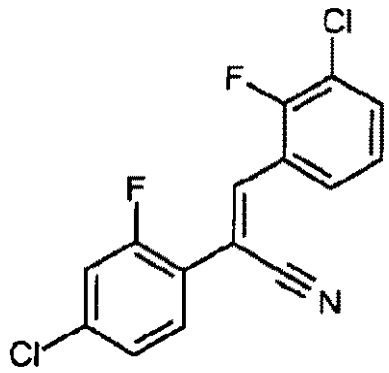
【０３６９】

例５２ａ

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０３７０】

【化１１３】



M. W. 310.13 $C_{15}H_7Cl_2F_2N$

【０３７１】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (5 g, 30 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (5 g, 32 mmol), ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (21 mL, 92 mmol)と、メタノール (200 mL)中で、45 °Cにて５時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(9 g, 97%)。

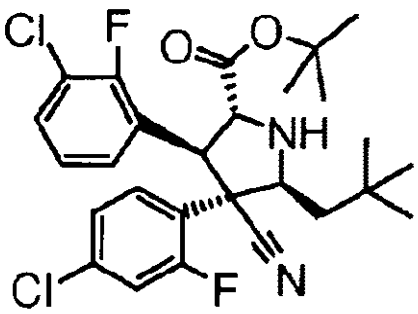
【０３７２】

例５２ｂ

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

【０３７３】

【化１１４】



M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【０３７４】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(

E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.3 g, 11 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.5g, 8 mmol)、AgF (0.7 g, 5.5 mmol)及びトリエチルアミン (2.9 g, 29 mmol)と、ジクロロメタン (200 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (3 g, 64%)。

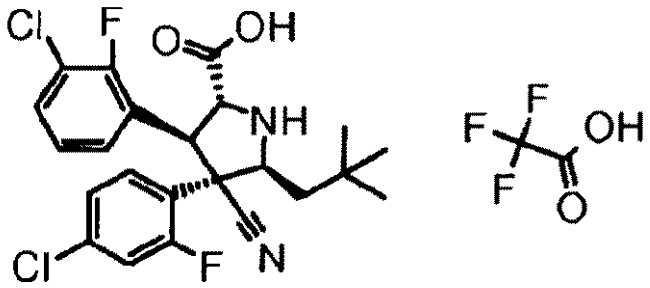
【０３７５】

例５２ｃ

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

【０３７６】

【化１１５】



M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０３７７】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例５２ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.8 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.5 g, 100%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 467.1099, 実測値: 467.1098

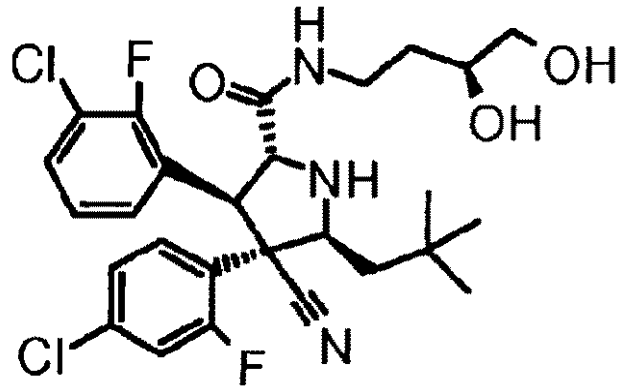
【０３７８】

例５２ｄ

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

【０３７９】

【化１１６】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０３８０】

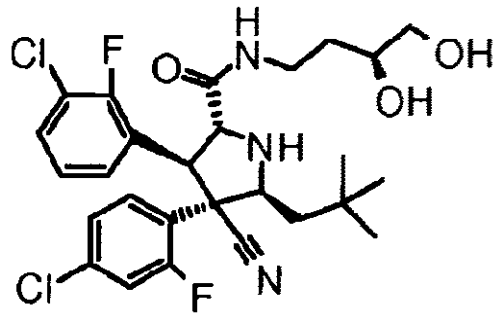
例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.69 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.7 mmol), HATU (0.35 g, 0.92 mmol)及びiPr_2NEt (0.75 g, 5.8 mmol)と、CH_2Cl_2中で室温で２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.26 g, 84%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 554.1784, 実測値: 554.1783

【０３８１】

例５２ｅ
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【０３８２】

【化１１７】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０３８３】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.3g)をキラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(120 mg, 40%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (121 mg, 40%)提供した。

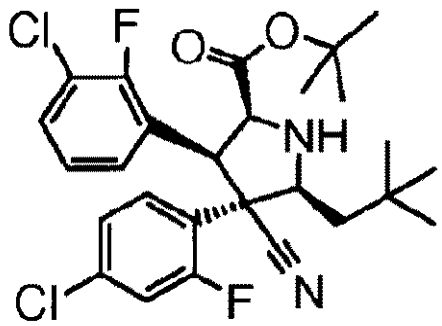
【０３８４】

例５３ａ

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

【０３８５】

【化１１８】



M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【０３８６】

例５２ｂに記載されたとおりのrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの調製において、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを第二の生成物：白色フォームとして得た (0.98 g, 21%)。

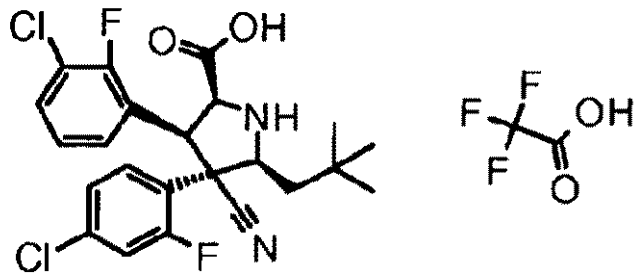
【０３８７】

例５３ｂ

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

【０３８８】

【化１１９】



M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０３８９】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例５３ａにおいて調製したrac-(2S,3S,4

R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.8 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.5 g, 100%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 467.1099, 実測値: 467.1099

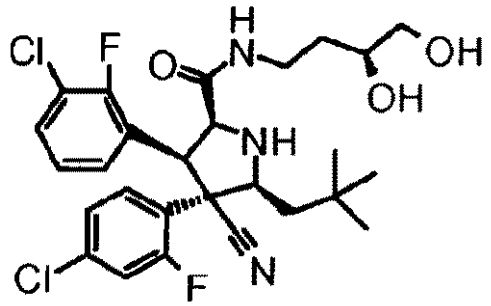
【０３９０】

例５３ｃ

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

【０３９１】

【化１２０】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０３９２】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例５３ｂにおいて調製したrac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.5 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1 mmol), HATU (0.3 g, 0.79 mmol)及びiPr_2NEt (0.4 g, 3.1 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温で２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.26 g, 94%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 554.1784, 実測値: 554.1782

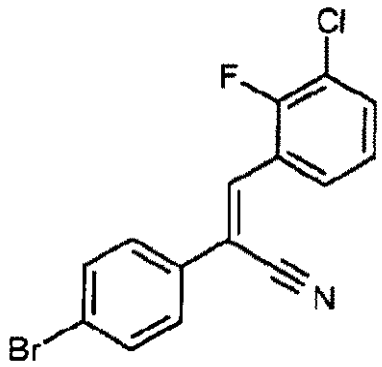
【０３９３】

例５４ａ

中間体 (Z)-2-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０３９４】

【化１２１】



M. W. 336.59 $C_{15}H_8BrClFN$

【０３９５】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-ブロモフェニルアセトニトリル (Aldrich) (4.5 g, 23 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (5.2 g, 33 mmol)、ナトリウムメトキシド(15 mL, 66 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (150 mL)中で、50 °Cにて３時間反応させ、 (Z)-2-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(7.8 g, 100%)。

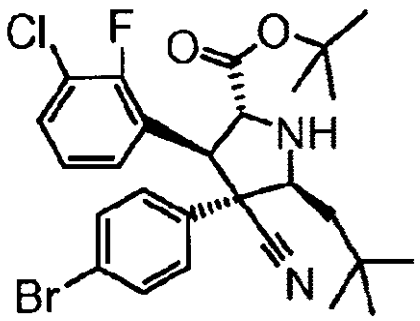
【０３９６】

例５４ｂ

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

【０３９７】

【化１２２】



M. W. 549.92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

【０３９８】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.1 g, 5 mmol)を、例５４ａにおいて調製した(Z)-2-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.2 g, 3.6 mmol)、 AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて３時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.1 g, 56%)。

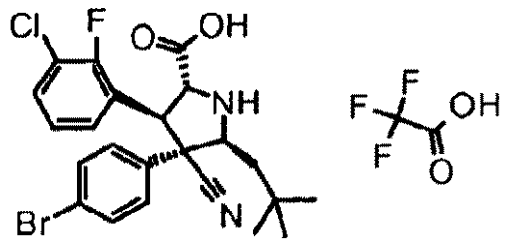
【０３９９】

例５４ｃ

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

【０４００】

【化１２３】



M. W. 493.81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０４０１】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例５４ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1 g, 2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した (1.2 g, 99%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 493.0688, 実測値: 493.0689

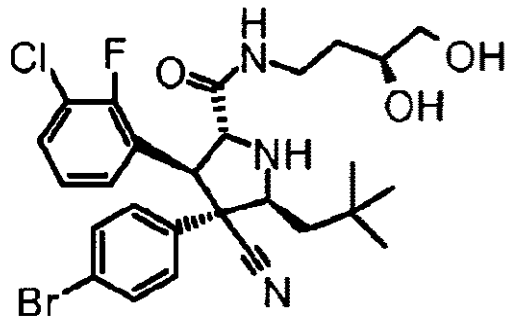
【０４０２】

例５４ｄ

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

【０４０３】

【化１２４】



M. W. 580.92 $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$

【０４０４】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例５４ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸(0.3 g, 0.49 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1 mmol), HATU (0.23 g, 0.6 mmol)及びiPr_2NEt (0.4 g, 3.1 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-ブロモ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.18 g, 63%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 580.1373, 実測値: 580.1372

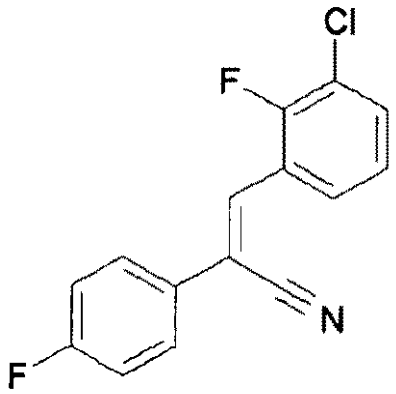
【０４０５】

例５５ａ

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０４０６】

【化１２５】



M. W. 275.69 $C_{15}H_8ClF_2N$

【０４０７】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-フルオロフェニルアセトニトリル (Aldrich) (3.5 g, 26 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (5.3 g, 34 mmol), ナトリウムメトキシド(15 mL, 66 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (200 mL)中で、50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (5.7 g, 80%)。

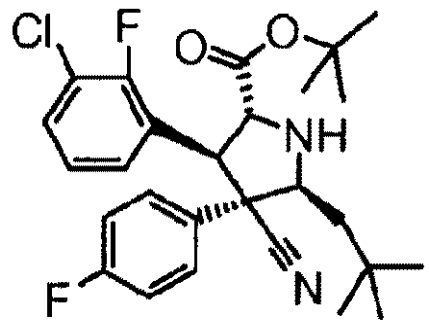
【０４０８】

例５５ｂ

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

【０４０９】

【化１２６】



M. W. 489.01 $C_{27}H_{31}ClF_2N_2O_2$

【０４１０】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチル エステル (1.1 g, 5 mmol)を、例５５ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.25 g, 4.5 mmol)、 AgF (1.6 g, 13 mmol)及びトリエチルアミン (1.6 g, 16 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて５時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルを白色フォームとして提供した (1.6 g, 72%)。

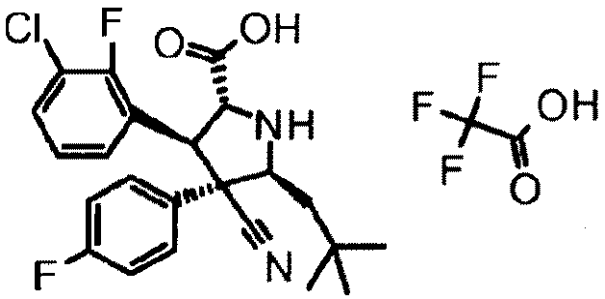
【０４１１】

例５５ｃ

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

【０４１２】

【化１２７】



M. W. 432.90 $C_{23}H_{23}ClF_5N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０４１３】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例５５ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.6 g, 3.3 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.7 g, 94%)。

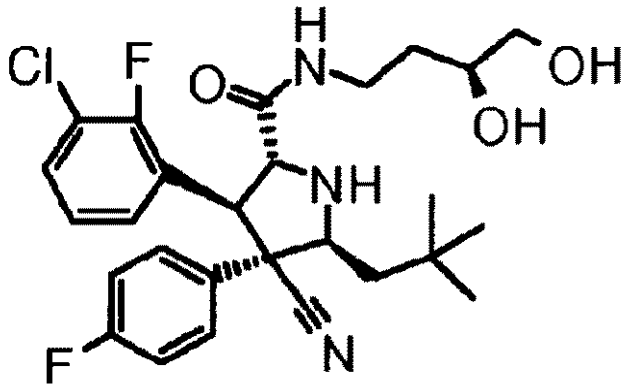
【０４１４】

例５５ｄ

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

【０４１５】

【化１２８】



M. W. 520.02 $C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3$

【０４１６】

例４２ｅにおいて記載した方法と同様にして、例５５ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.73 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.4 mmol), HATU (0.3 g, 0.8 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 g, 4.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 55%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3$+ H $[(M+H)^+]$) : 520.2173, 実測値: 520.2175

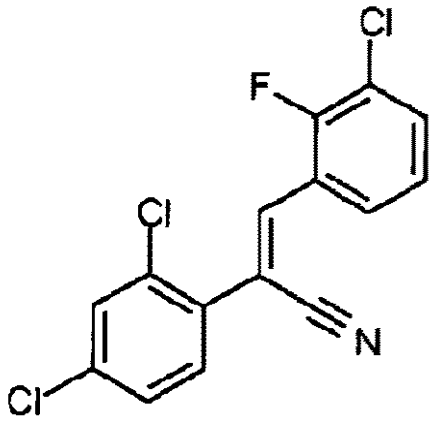
【０４１７】

例５６ａ

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０４１８】

【化１２９】



M. W. 326.59 $C_{15}H_7Cl_3FN$

【０４１９】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、2, 4-ジクロロベンジルシアニド (6 g, 32 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (6 g, 38 mmol), ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (30 mL, 131 mmol)と、メタノール (200 mL)中で、50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(7 g, 67%)。

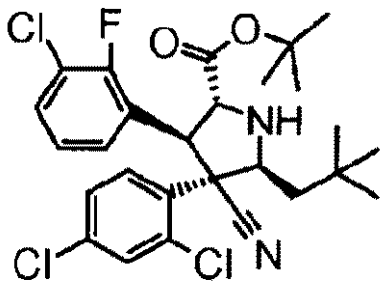
【０４２０】

例５６ｂ

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

【０４２１】

【化１３０】



M. W. 539.91 $C_{27}H_{30}Cl_3FN_2O_2$

【０４２２】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例５６ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.2 g, 6.7 mmol)、AgF (2 g, 16 mmol)及びトリエチルアミン (5 g, 50 mmol)と、ジクロロメタン (200 mL)中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (2.4 g, 66%)。

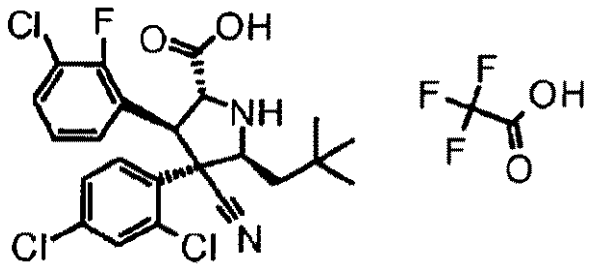
【０４２３】

例５６ｃ

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

【０４２４】

【化１３１】



M. W. 483.80 $C_{23}H_{22}Cl_3FN_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０４２５】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例５６ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (2.4 g, 7.4 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (2.7 g, 100%)。

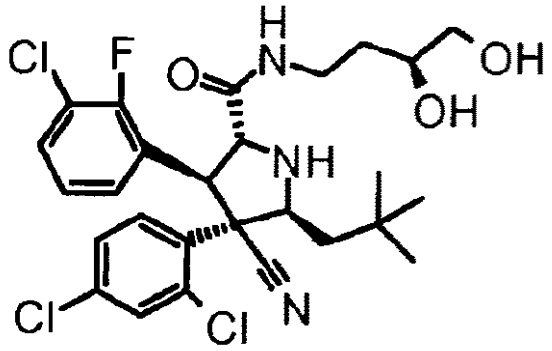
【０４２６】

例５６ｄ

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

【０４２７】

【化１３２】



M. W. 570.92 $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$

【０４２８】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例５６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol)及びiPr_2NEt (0.9 g, 7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.5 g, 88%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 570.1488, 実測値: 570.1487

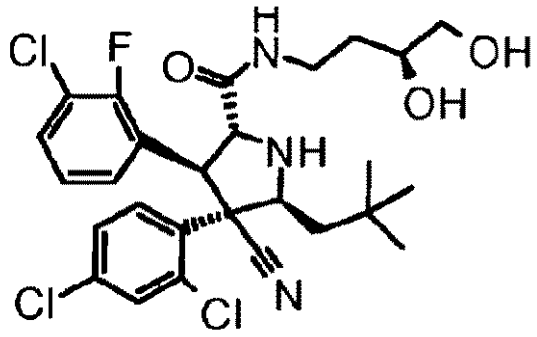
【０４２９】

例５６ｅ

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

【０４３０】

【化１３３】



M. W. 570.92 $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$

【０４３１】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.5 g)をキラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (200 mg, 40%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-4-(2,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(220 mg, 44%)提供した。

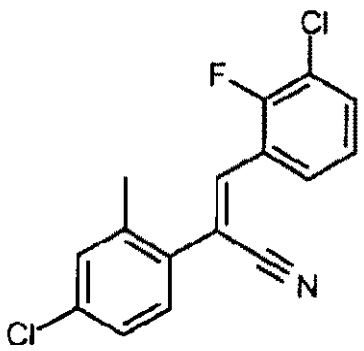
【０４３２】

例５７ａ

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-アクリロニトリルの調製

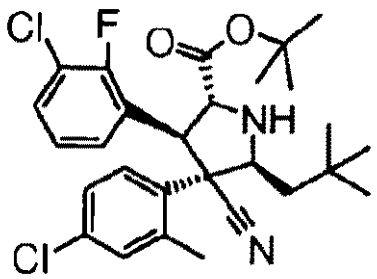
【０４３３】

【化１３４】



M. W. 306.17 $C_{16}H_{10}Cl_2FN$

【０４３４】
工程Ａ．
4-クロロ-2-メチルベンジルアルコール (Aldrich) (5 g, 32 mmol)の塩化チオニル (20 mL)中の溶液を還流下に３０分間加熱した (100 °C)。その混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して、4-クロロ-2-メチルベンジルクロリドを淡い黄色いオイルとして提供した (5.2 g, 93%)。
【０４３５】
工程Ｂ．
4-クロロ-2-メチルベンジルクロリド (5.2 g, 30 mmol)のエタノール (40 mL)中の溶液に、KCN (5 g, 77 mmol)の水溶液 (30 mL)を室温にて添加した。その後、反応混合物を100 °Cで２時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン=1;10, その後、1:4)によって精製し、4-クロロ-2-メチルベンジル シアニドを黄色オイルとして提供した (3.5 g, 66%)。
【０４３６】
工程Ｃ．
例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルベンジルシアニド (3.5 g, 21 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (5 g, 32 mmol)、ナトリウムメトキシド(15 mL, 66 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (100 mL) 中で50 °Cにて５時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(4 g, 62%)。
【０４３７】
例５７ｂ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【０４３８】
【化１３５】



M. W. 519.49 $C_{28}H_{33}Cl_2FN_2O_2$

【０４３９】
例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａで調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例５７ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 7.5 mmol)、 AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2.8 g, 28 m

mol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル を白色フォームとして提供した (1.9 g, 49%)。

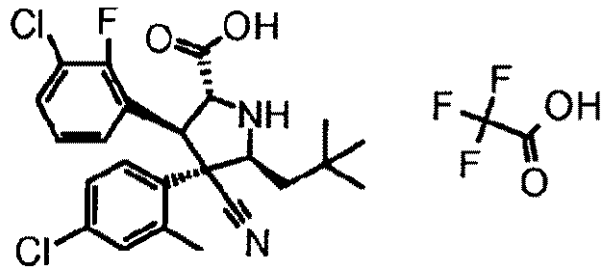
【０４４０】

例５７ｃ

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

【０４４１】

【化１３６】



M. W. 463.38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０４４２】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例５７ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.9 g, 3.7 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 を白色固形分として提供した (2.1 g, 98%)。

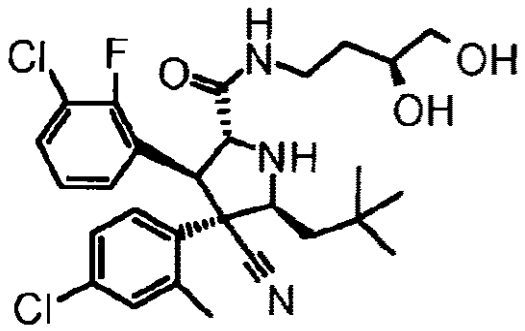
【０４４３】

例５７ｄ

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

【０４４４】

【化１３７】



M. W. 550.50 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

【０４４５】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例５７ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.69 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.2 g, 1.4 mmol), HATU (0.4 g, 1.1 mmol)及びiPr_2NEt (0.8 g, 6.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温において２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.29 g, 76%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 550.2034, 実測値: 550.2036

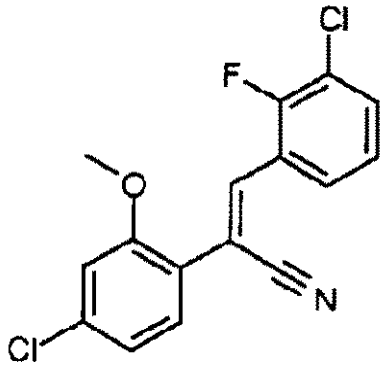
【０４４６】

例５８ａ

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０４４７】

【化１３８】



M. W. 322.17 $C_{16}H_{10}Cl_2FNO$

【０４４８】

工程Ａ.

例５７、工程Aにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した4-クロロ-2-メトキシベンジルアルコール (Aldrich) (4.9 g, 28 mmol)を、塩化チオニル(20 mL)と反応させ、4-クロロ-2-メトキシベンジルクロリドを白色固形分として提供した(5.1 g, 95%)。

【０４４９】

工程Ｂ.

例５７、工程Ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メトキシベンジル クロリド (5.1 g, 27 mmol)を、NaCN (3 g, 61 mmol)と、エタノール (40 mL)及び水 (20 mL)中で100 °Cにて８時間反応させ、4-クロロ-2-メトキシベンジルシアニドを無色のオイルとして提供した(1.8 g, 36%)。

【０４５０】

工程Ｃ.

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メトキシベンジルシアニド (1.8 g, 10 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (2 g, 13 mmol)、ナトリウムメトキシド(15 mL, 66 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (50 mL)中で50 °Cにて２時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (2.1 g, 65%)。

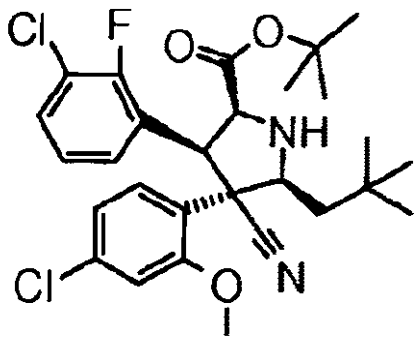
【０４５１】

例５８ｂ

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

【０４５２】

【化１３９】



M. W. 535.49 $C_{28}H_{33}Cl_2FN_2O_3$

【０４５３】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例５８ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリル (1.8 g, 5.6 mmol)、AgF (1.7 g, 13 mmol)及びトリエチルアミン (2.8 g, 28 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温で２４時間反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.8 g, 60%)。

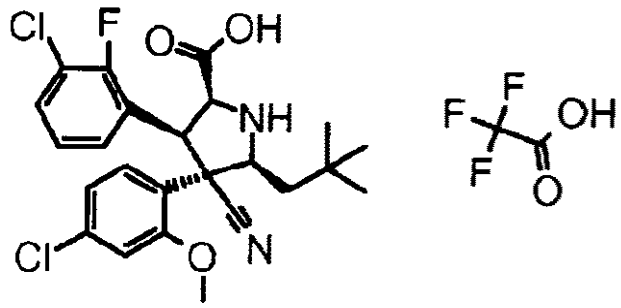
【０４５４】

例５８ｃ

中間体 rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０４５５】

【化１４０】



M. W. 479.38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_3 . C_2HF_3O_2$

【０４５６】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例５８ｂにおいて調製したrac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.3 g, 2.4 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.5 g, 100%)。

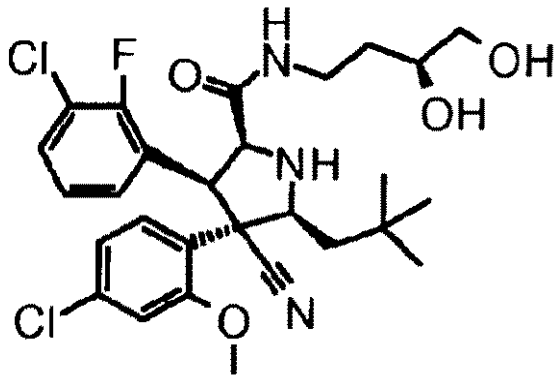
【０４５７】

例５８ｄ

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

【０４５８】

【化１４１】



M. W. 566.50 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4$

【０４５９】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例５８ｃにおいて調製したrac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸（0.4 g, 0.67 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン（0.25 g, 1.7 mmol), HATU（0.4 g, 1.1 mmol)及びiPr_2NEt（0.6 g, 4.7 mmol）と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させて、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した（0.23 g, 61%)。HRMS (ES^+) m/z 計算値（$C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]）：566.1983, 実測値：566.1983

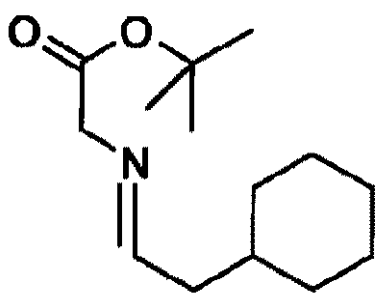
【０４６０】

例５９ａ

中間体 [2-シクロヘキシル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

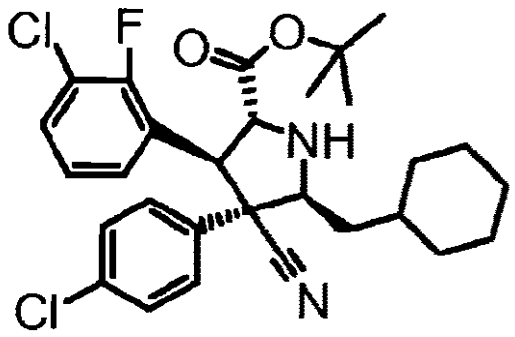
【０４６１】

【化１４２】



M. W. 239.36 $C_{14}H_{25}NO_2$

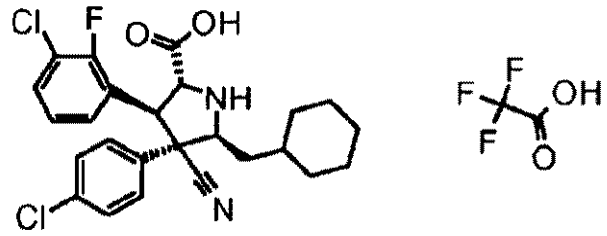
【０４６２】
例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシンtert-ブチルエステル (1.3 g, 10 mmol)を2-シクロヘキシルアセトアルデヒド (Betapharma) (1.3 g, 10 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて５時間反応させ、[2-シクロヘキシル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.3 g, 96%)。
【０４６３】
例５９ｂ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【０４６４】
【化１４３】



M. W. 531.50 $C_{29}H_{33}Cl_2FN_2O_2$

【０４６５】
例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例５９ａにおいて調製した[2-シクロヘキシル-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.3 g, 10 mmol)を、 例２６ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.9 g, 6.5 mmol)、 AgF (1.7 g, 13 mmol)及びトリエチルアミン (2.6 g, 26 mmol)を、ジクロロメタン (100 mL)中で、室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.9 g, 55%)。
【０４６６】
例５９ｃ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【０４６７】

【化１４４】



M. W. 475.39 $C_{25}H_{25}Cl_2FN_2O_2.C_2HF_3O_2$

【０４６８】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例５９ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.9 g, 3.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(2.1 g, 99%)。

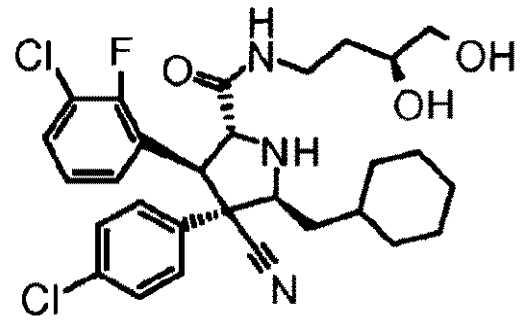
【０４６９】

例５９ｄ

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

【０４７０】

【化１４５】



M. W. 562.51 $C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

【０４７１】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例５９ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1 mmol)を、

2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.6 g, 1.6 mmol)及びiPr_2NEt (0.9 g, 7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.4 g, 71%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 562.2034, 実測値: 562.2033

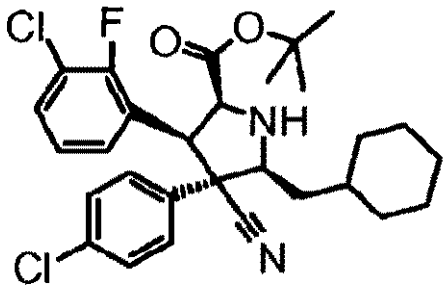
【０４７２】

例６０ａ

中間体 rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０４７３】

【化１４６】



M. W. 531.50 $C_{29}H_{33}Cl_2FN_2O_2$

【０４７４】

例５９ｂに記載されるとおりのrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製において、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを第二の生成物：白色フォームとして得た。収量1 g, 29%。

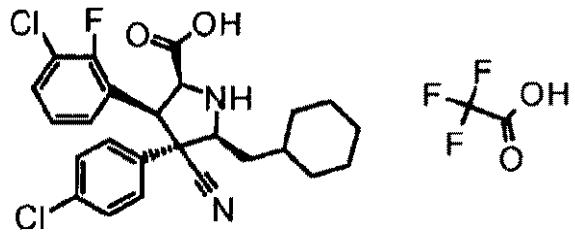
【０４７５】

例６０ｂ

中間体 rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０４７６】

【化１４７】



M. W. 475.39 $C_{25}H_{25}Cl_2FN_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０４７７】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例６０ａにおいて調製したrac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.75 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.46 g, 100%)。

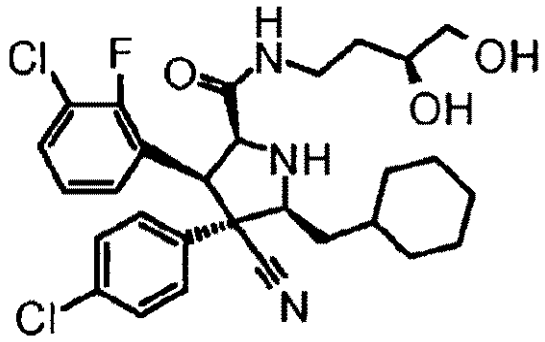
【０４７８】

例６０ｃ

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

【０４７９】

【化１４８】



M. W. 562.51 $C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

【０４８０】

例４２ｅにおいて記載した方法と同様にして、例６０ｂにおいて調製したrac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘ

キシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.45 g, 0.75 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.23 g, 1.6 mmol), HATU (0.45 g, 1.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.9 g, 7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-シクロヘキシルメチル-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.4 g, 95%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{34}Cl_2FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 562.2034, 実測値: 562.2033

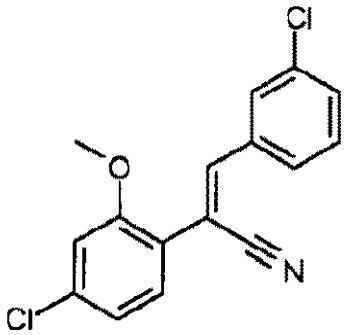
【０４８１】

例６１ａ

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０４８２】

【化１４９】



M. W. 304.18 $C_{16}H_{11}Cl_2NO$

【０４８３】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、例５８ａ、工程Ｂにおいて調製した4-クロロ-2-メトキシベンジル シアニド (2 g, 10 mmol)を、3-クロロベンズアルデヒド (2 g, 14 mmol), ナトリウムメトキシド(15 mL, 66 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (50 mL)中で50 °Cにて５時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(1.9 g, 63%)。

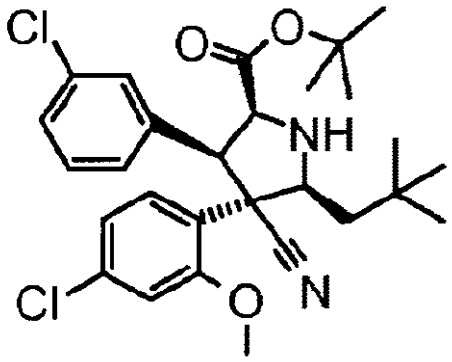
【０４８４】

例６１ｂ

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

【０４８５】

【化１５０】



M. W. 517.50 $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_3$

【０４８６】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例６１ａにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.8 g, 5.9 mmol)、AgF (1.7 g, 13 mmol)及びトリエチルアミン (2.8 g, 28 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて２４時間反応させ、rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した(1.8 g, 60%)。

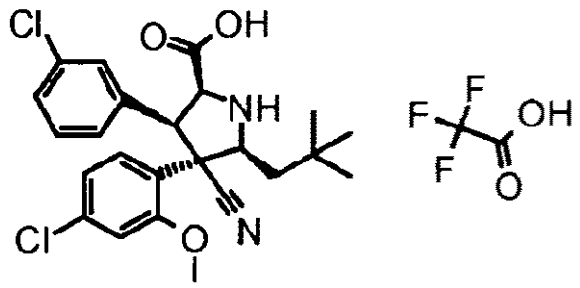
【０４８７】

例６１ｃ

中間体 rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０４８８】

【化１５１】



M. W. 461.39 $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_3 . C_2HF_3O_2$

【０４８９】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例６１ｂにおいて調製したrac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g, 3.9 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(2.2 g, 98%)。

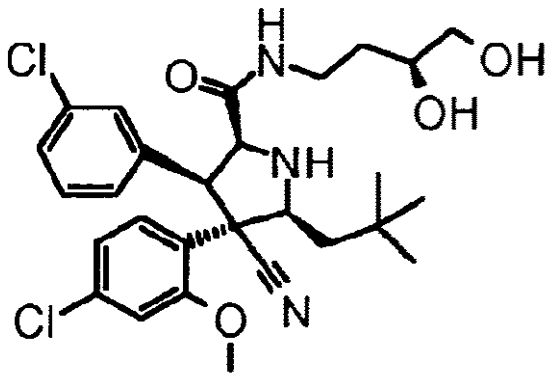
【０４９０】

例６１ｄ

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

【０４９１】

【化１５２】



M. W. 548.51 $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4$

【０４９２】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６１ｃにおいて調製したrac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.35 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.0 mmol), HATU (0.24 g, 0.63 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 mL, 1.7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.15 g, 84%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4$+ H [(M+H)$^+$]) : 548.2078, 実測値: 548.2077

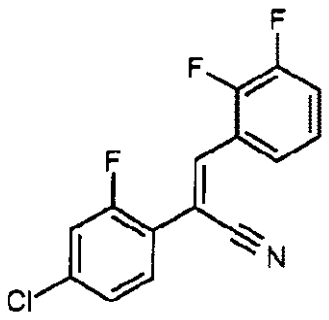
【０４９３】

例６２ａ

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０４９４】

【化１５３】



M. W. 293.68 $C_{15}H_7ClF_3N$

【０４９５】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (4.5 g, 26 mmol)を、2,3-ジフルオロベンズアルデヒド (Aldrich) (4.5 g, 32 mmol), ナトリウムメトキシド(6.3 g, 29 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (135 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (6.85 g, 88%)。

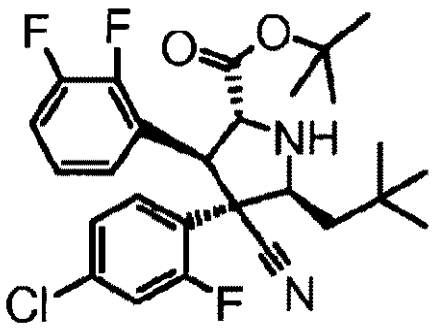
【０４９６】

例６２ｂ

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

【０４９７】

【化１５４】



M. W. 507.00 $C_{27}H_{30}ClF_3N_2O_2$

【０４９８】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(

E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例６２ａにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 8 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.8 g, 44%)。

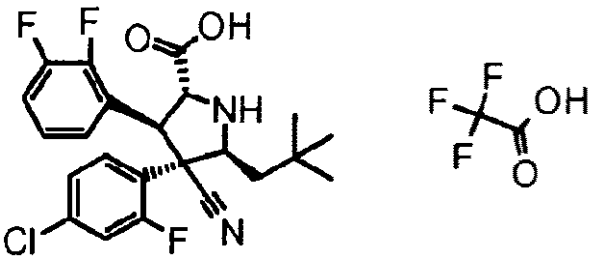
【０４９９】

例６２ｃ

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

【０５００】

【化１５５】



M. W. 450.89 $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０５０１】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例６２ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g, 3.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(2 g, 100%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 451.1395, 実測値: 451.1394

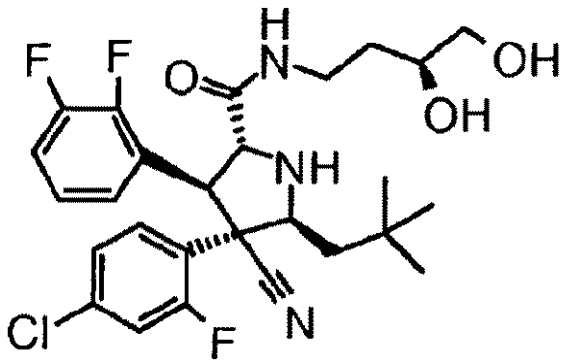
【０５０２】

例６２ｄ

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

【０５０３】

【化１５６】



M. W. 538.01 $C_{27}H_{31}ClF_3N_3O_3$

【０５０４】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.47 g, 0.83 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.49 mmol)及びiPr_2NEt (0.72 mL, 4.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.26 g, 58%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 538.2079, 実測値: 538.2077

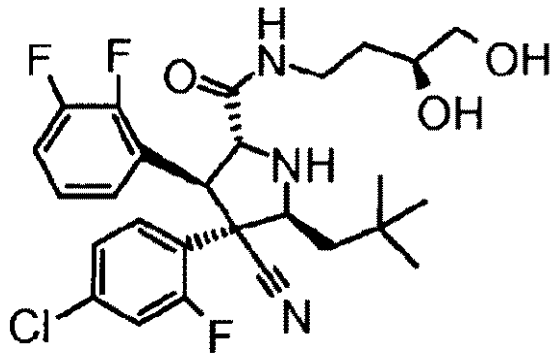
【０５０５】

例６２ｅ

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

【０５０６】

【化１５７】



M. W. 538.01 $C_{27}H_{31}ClF_3N_3O_3$

【０５０７】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.22 g)を、キラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(87 mg, 40%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(87 mg, 40%)提供した。

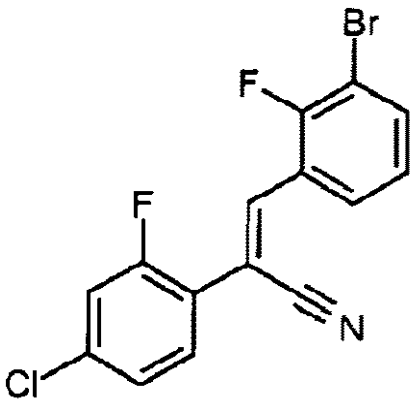
【０５０８】

例６３ａ

中間体 (Z)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０５０９】

【化１５８】



M. W. 354.58 $C_{15}H_7BrClF_2N$

【０５１０】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (1.39 g, 8.2 mmol)を、3-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (Apollo)(2 g, 9.9 mmol), ナトリウムメトキシド(2 g, 9 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (40 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (2.3 g, 79 %)。

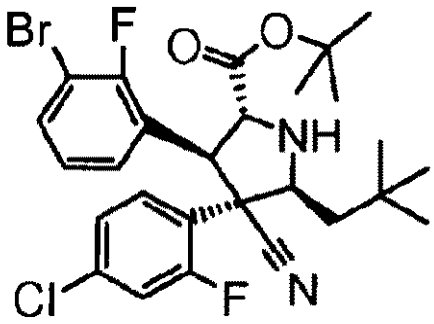
【０５１１】

例６３ｂ

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

【０５１２】

【化１５９】



M. W. 567.91 $C_{27}H_{30}BrClF_2N_2O_2$

【０５１３】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例６３ａにおいて調製した(Z)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 6.5 mmol)、 AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した(2 g, 54%)。

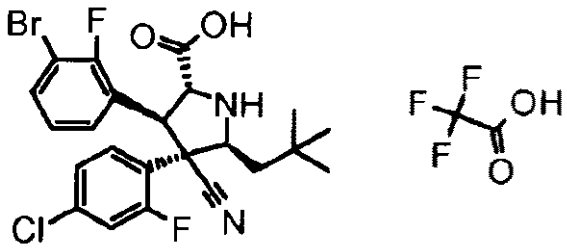
【０５１４】

例６３ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０５１５】

【化１６０】



M. W. 511.80 $C_{23}H_{22}BrClF_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０５１６】

例１ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６３ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g, 3.5 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (2.1 g, 95%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}BrClF_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 511.0594, 実測値: 511.0595

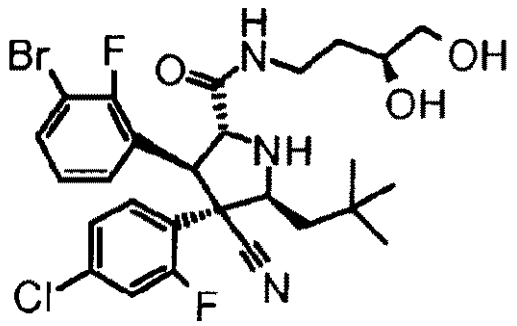
【０５１７】

例６３ｄ

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

【０５１８】

【化１６１】



M. W. 598.91 $C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3$

【０５１９】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６３ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.51 g, 0.83 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.49 mmol)及びiPr_2NEt (0.72 mL, 4.2 mmol)と、CH_2Cl_2中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.2 g, 40%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 598.1278, 実測値: 598.1278

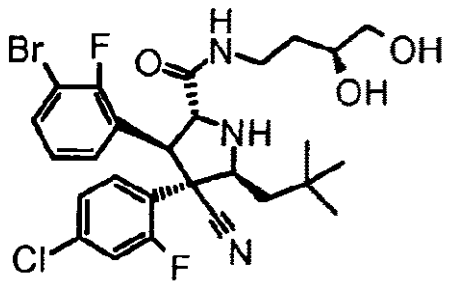
【０５２０】

例６３ｅ

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

【０５２１】

【化１６２】



M. W. 598.91 $C_{27}H_{31}BrClF_2N_3O_3$

【０５２２】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.15 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (66 mg, 44%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(70 mg, 47%)提供した。

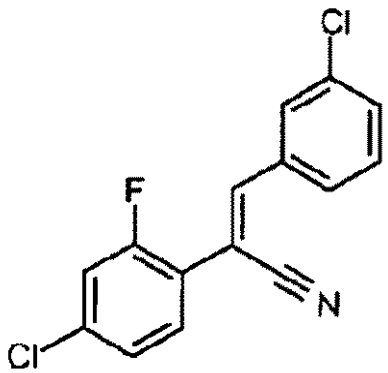
【０５２３】

例６４ａ

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

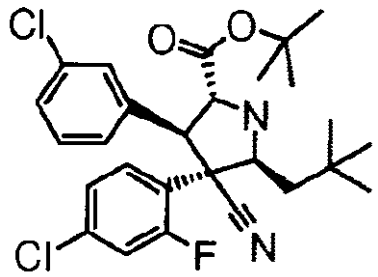
【０５２４】

【化１６３】



M. W. 292.14 $C_{15}H_8Cl_2FN$

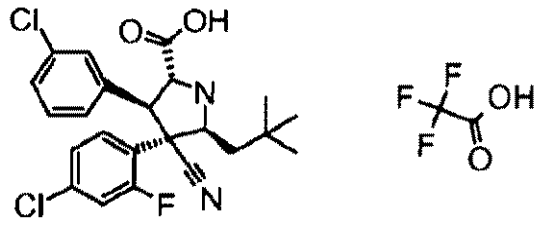
【０５２５】
例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (4.5 g, 26 mmol)を、3-クロロベンズアルデヒド (Aldrich) (4.4 g, 32 mmol), ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (6.6 mL, 29 mmol)と、メタノール (150 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(6.5 g, 84%)。
【０５２６】
例６４ｂ
中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【０５２７】
【化１６４】



M. W. 505.46 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

【０５２８】
例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例６４ａにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 8 mmol)、 AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)を、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.02 g, 25%)。
【０５２９】
例６４ｃ
中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【０５３０】

【化１６５】



M. W. 449.36 $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０５３１】

例１ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６４ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1 g, 2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分 として提供した(0.88 g, 79%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 449.1194, 実測値: 449.1194

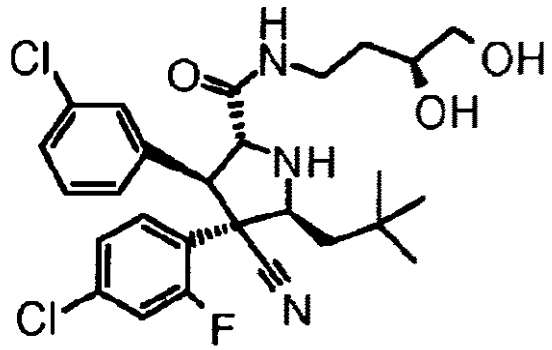
【０５３２】

例６４ｄ

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

【０５３３】

【化１６６】



M. W. 536.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【０５３４】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６４ｃにおいて調製したrac-

(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.46 g, 0.83 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.72 mL, 4.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温で２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 48%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 536.1878, 実測値: 5361877

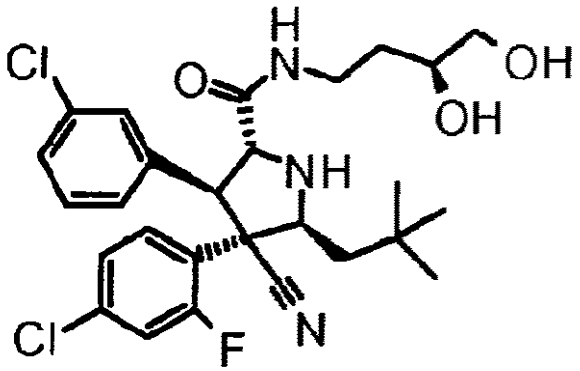
【０５３５】

例６４ｅ

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

【０５３６】

【化１６７】



M. W. 536.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【０５３７】

Rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.15 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (71 mg, 47%)、及び、キラル-(2S,3S,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (70 mg, 47%)提供した。

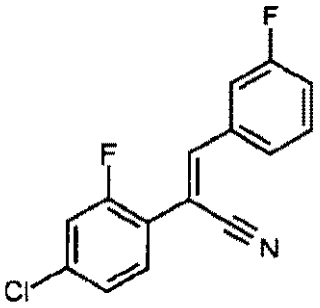
【０５３８】

例６５ａ

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０５３９】

【化１６８】



M. W. 275.69 $C_{15}H_8ClF_2N$

【０５４０】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (3.27 g, 19 mmol)を、3-フルオロベンズアルデヒド (Aldrich) (2.87 g, 23 mmol), ナトリウムメトキシド(4.83 mL, 21 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (90 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(5.2 g, 98%)。

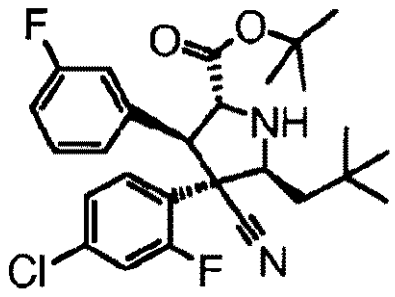
【０５４１】

例６５ｂ

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

【０５４２】

【化１６９】



M. W. 489.01 $C_{27}H_{31}ClF_2N_2O_2$

【０５４３】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例６５ａにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-アクリロニ

トリル (2.2 g, 8 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルを白色フォームとして提供した(1.02 g, 26%)。

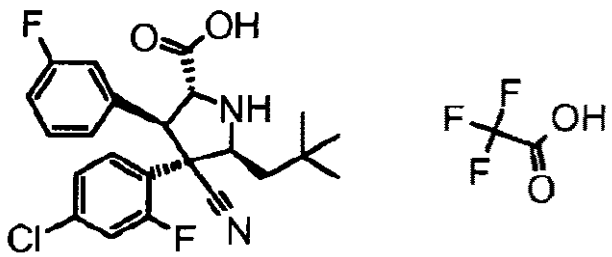
【０５４４】

例６５ｃ

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

【０５４５】

【化１７０】



M. W. 432.90　$C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０５４６】

例１ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６５ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1 g, 2.1 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(1 g, 88%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 433.1489, 実測値: 433.1487

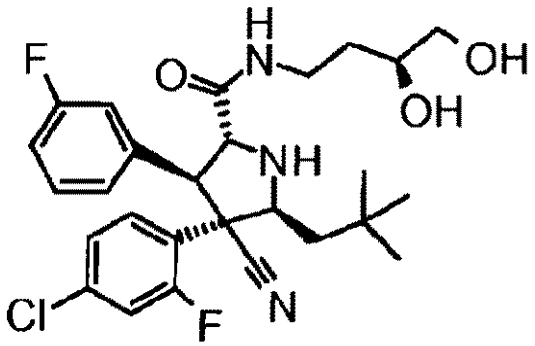
【０５４７】

例６５ｄ

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

【０５４８】

【化１７１】



M. W. 520.02 $C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3$

【０５４９】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６５ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.46 g, 0.83 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.72 mL, 4.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-3-(3-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.21 g, 48%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}ClF_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 520.2173, 実測値: 520.2171

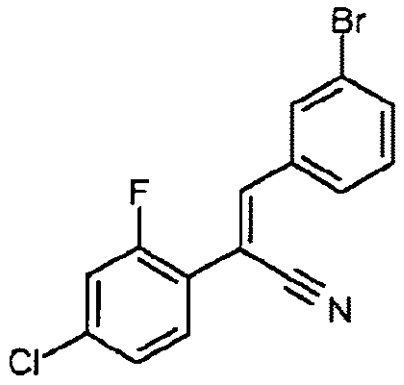
【０５５０】

例６６ａ

中間体 (Z)-3-(3-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０５５１】

【化１７２】



M. W. 336.59 $C_{15}H_8BrClFN$

【０５５２】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (1.9 g, 11 mmol)を、3-ブロモベンズアルデヒド (Aldrich) (1.57 mL, 13.4 mmol), ナトリウムメトキシドメタノール性溶液 (25 wt%) (2.8 mL, 12 mmol)と、メタノール(50 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、 (Z)-3-(3-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (2.3 g, 60%)。

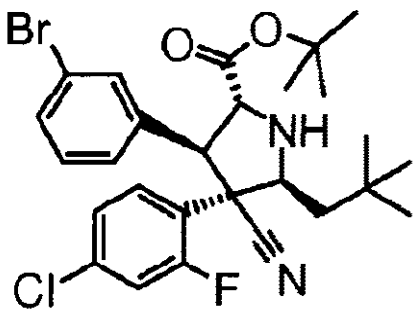
【０５５３】

例６６ｂ

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

【０５５４】

【化１７３】



M. W. 549.92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

【０５５５】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(

E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例６６ａにおいて調製した(Z)-3-(3-ブロモ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2 g, 5.9 mmol)、AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.3 g, 40%)。

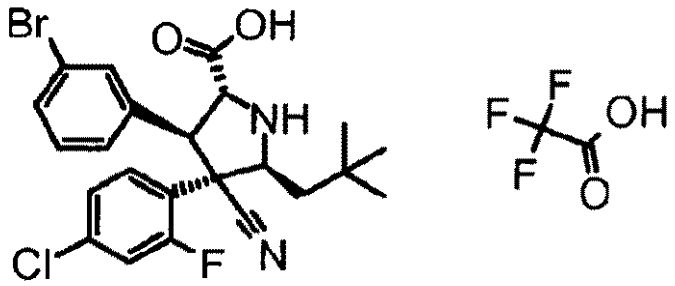
【０５５６】

例６６ｃ

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０５５７】

【化１７４】



M. W. 493.81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０５５８】

例２５ｃにおいて記載した方法と同様にして、例６６ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 2.2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.1 g, 83%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 493.0688, 実測値: 493.0688

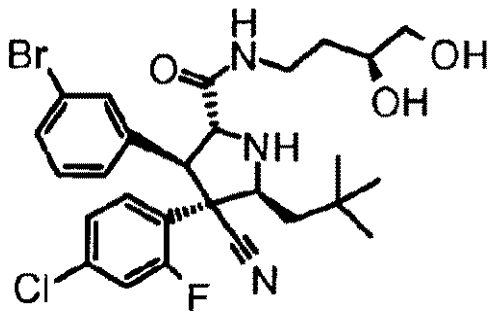
【０５５９】

例６６ｄ

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

【０５６０】

【化１７５】



M. W. 580.92 $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$

【０５６１】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６６ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.83 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.49 mmol)及びiPr_2NEt (0.72 mL, 4.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.26 g, 55%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 580.1373, 実測値: 580.1372

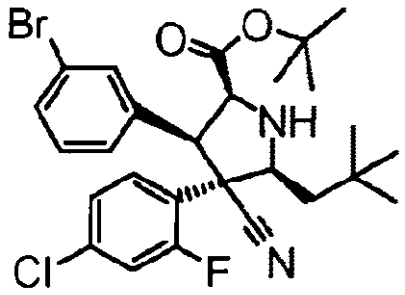
【０５６２】

例６７ａ

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

【０５６３】

【化１７６】



M. W. 549.92 $C_{27}H_{31}BrClFN_2O_2$

【０５６４】

例６６ｂにおいて記載したとおりのrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製において、rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを第二の生成物：白色フォームとして得た（1.2 g，37%)。

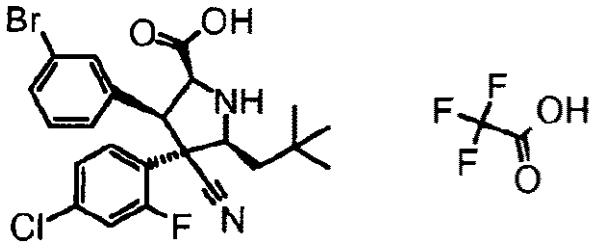
【０５６５】

例６７ｂ

中間体 rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０５６６】

【化１７７】

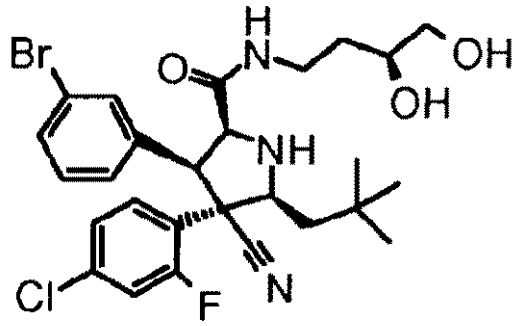


M. W. 493.81 $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０５６７】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例６７ａにおいて調製したrac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（1.3 g，2.4 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロ

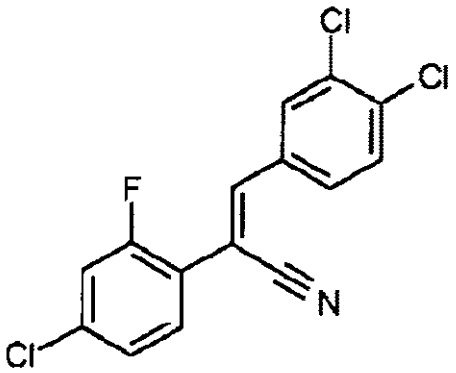
ピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(1.2 g, 83%)。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}BrClFN_2O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 493.0688, 実測値: 493.0689
【０５６８】
例６７ｃ
rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【０５６９】
【化１７８】



M. W. 580.92 $C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$

【０５７０】
例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６７ｂにおいて調製したrac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.83 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.49 mmol)及びiPr_2NEt (0.72 mL, 4.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2S,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 44%)。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}BrClFN_3O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 580.1373, 実測値: 580.1372
【０５７１】
例６８ａ
中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製
【０５７２】

【化１７９】



M. W. 326.59 $C_{15}H_7Cl_3FN$

【０５７３】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (4.5 g, 26 mmol)を、3,4-ジクロロベンズアルデヒド (Aldrich) (5.5 g, 32 mmol), ナトリウムメトキシド(6.6 mL, 29 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (150 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (6.5 g, 76%)。

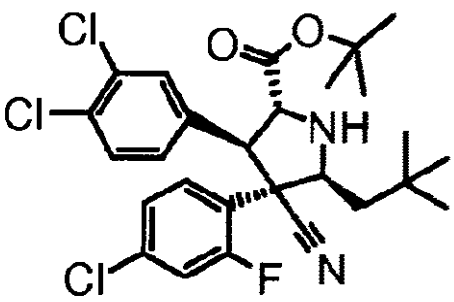
【０５７４】

例６８ｂ

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

【０５７５】

【化１８０】



M. W. 539.91 $C_{27}H_{30}Cl_3FN_2O_2$

【０５７６】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例６８ａにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.6 g, 8 mmol)、 AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.7 g, 39%)。

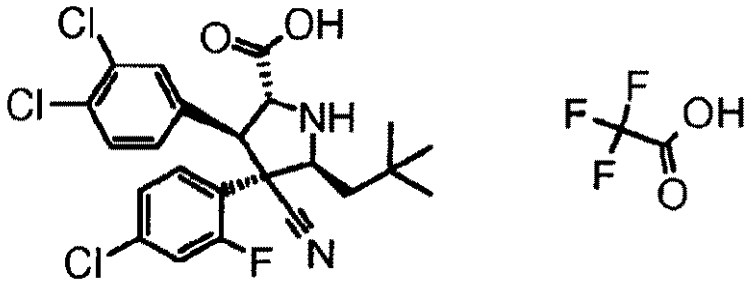
【０５７７】

例６８ｃ

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

【０５７８】

【化１８１】



M. W. 483.80 $C_{23}H_{22}Cl_3FN_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０５７９】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例６８ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.7 g, 3.1 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.8 g, 96%)。

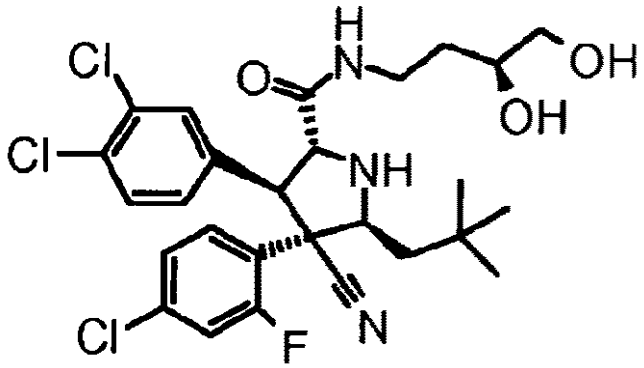
【０５８０】

例６８ｄ

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

【０５８１】

【化１８２】



M. W. 570.92 $C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$

【０５８２】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６８ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.84 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.72 mL, 4.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.28 g, 59%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 570.1488, 実測値: 570.1489

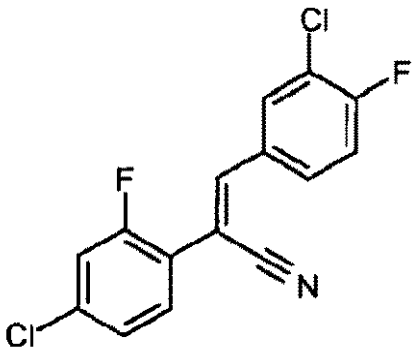
【０５８３】

例６９ａ

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０５８４】

【化１８３】



M. W. 308.99 $C_{15}H_7Cl_2F_2N$

【０５８５】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (3.3 g, 19 mmol)を、4-クロロ-3-フルオロ-ベンズアルデヒド (Aldrich) (3.65 g, 23 mmol), ナトリウムメトキシド(4.8 mL, 21 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (90 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、 (Z)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した(3 g, 50%)。

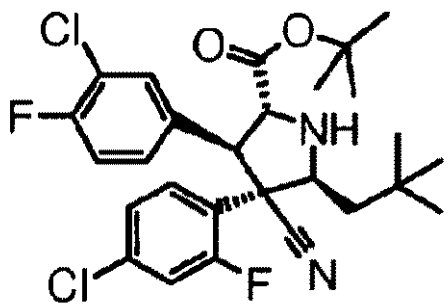
【０５８６】

例６９ｂ

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

【０５８７】

【化１８４】



M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【０５８８】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例６９ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.5 g, 8 mmol)、 AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1 g, 24%)。

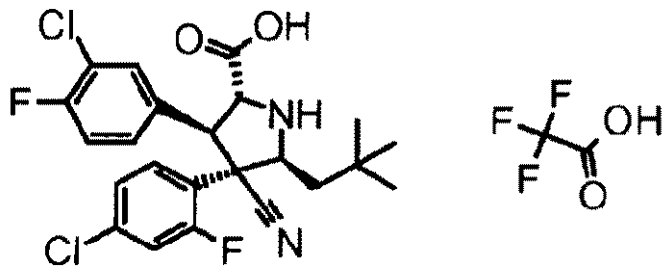
【０５８９】

例６９ｃ

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

【０５９０】

【化１８５】



M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０５９１】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例６９ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1 g, 1.9 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 を白色固形分として提供した (1 g, 90%)。

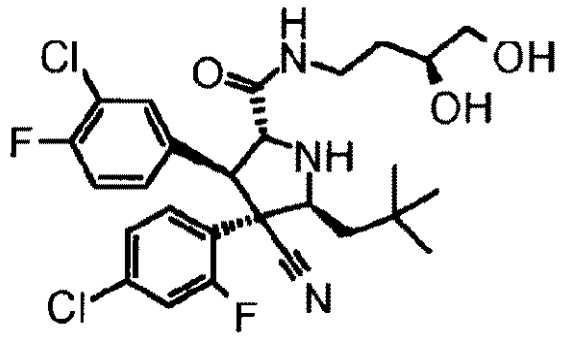
【０５９２】

例６９ｄ

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

【０５９３】

【化１８６】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０５９４】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６９ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.28 g, 0.48 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.21 g, 1.44 mmol), HATU (0.33 g, 0.87 mmol)及びiPr_2NEt (0.42 mL, 2.4 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.18 g, 77%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 554.1784, 実測値: 554.1785

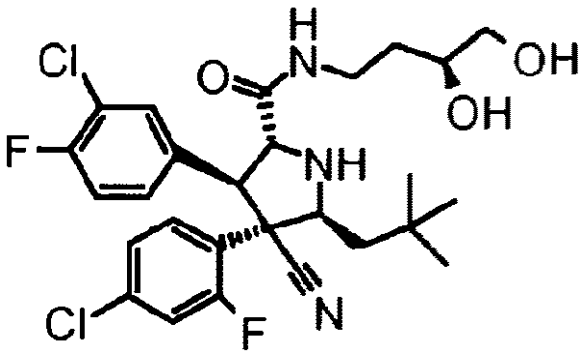
【０５９５】

例６９ｅ

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

【０５９６】

【化１８７】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０５９７】

Rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.14 g)をキラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (61 mg, 44%)、及び、キラル-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (61 mg, 44%)提供した。

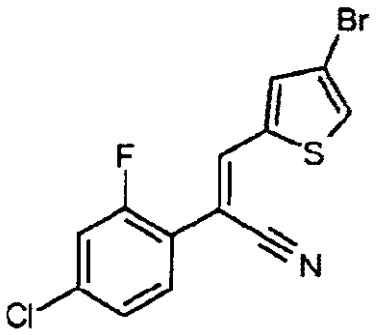
【０５９８】

例７０ａ

中間体 (Z)-3-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０５９９】

【化１８８】



M. W. 342.62 $C_{13}H_6BrClFNS$

【０６００】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (4.05 g, 24 mmol)を、4-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (Aldrich) (6.08 g, 29 mmol), ナトリウムメトキシド(6 mL, 26 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (90 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-3-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを淡黄色固形分として提供した(5.2 g, 64%)。

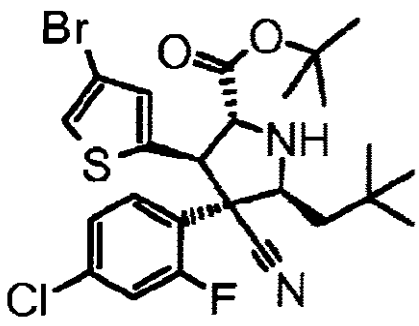
【０６０１】

例７０ｂ

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

【０６０２】

【化１８９】



M. W. 555.94 $C_{25}H_{29}BrClFN_2O_2S$

【０６０３】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した [3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、 例７０ａにおいて調製した(Z)-3-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.7 g, 8 mmol)、 AgF (1.5 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.7 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.9 g, 20%)。

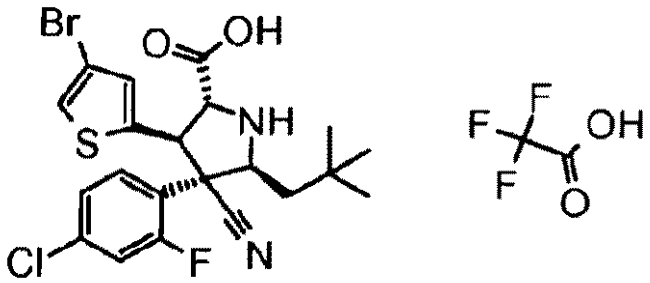
【０６０４】

例７０ｃ

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０６０５】

【化１９０】



M. W. 499.83 $C_{21}H_{21}BrClFN_2O_2S.C_2HF_3O_2$

【０６０６】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例７０ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.9 g, 1.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 を薄青色固形分として提供した (0.9 g, 92%)。

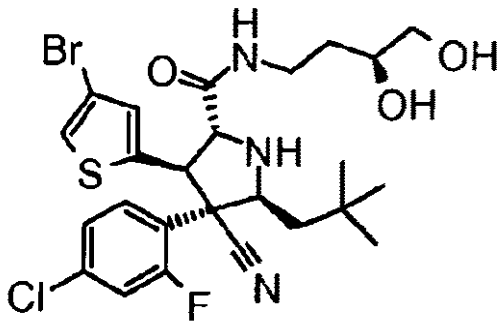
【０６０７】

例７０ｄ

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

【０６０８】

【化１９１】



M. W. 586.95 $C_{25}H_{30}BrClFN_3O_3$

【０６０９】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例７０ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.33 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.14 g, 1 mmol), HATU (0.22 g, 0.58 mmol)及びiPr_2NEt (0.28 mL, 1.63 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(4-ブロモ-チオフェン-2-イル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.15 g, 80%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{25}H_{30}BrClFN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 586.0937, 実測値: 586.0935

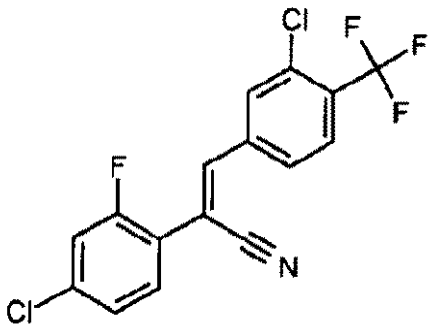
【０６１０】

例７１ａ

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０６１１】

【化１９２】



M. W. 360.14 $C_{16}H_7Cl_2F_4N$

【０６１２】

工程Ａ

3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール (Synquest) (4.77 g, 23 mmol)及び活性化MnO_2 (19.5 g, 230 mmol)の1,2-ジクロロエタン (80 mL)中の混合物を80 °Cで３時間加熱攪拌した。混合物を室温に冷却し、そしてセライトの短パッドを通してろ過した。セライトをジクロロメタン及び酢酸エチルと洗浄した。ろ液を組み合わせ、濃縮し、減圧下で乾燥し、3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドを淡黄色のオイルとして提供した (2.8 g, 60%)。

【０６１３】

工程Ｂ

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルベンジルシアニド (1.9 g, 11 mmol)を、3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (2.8 g, 14 mmol), ナトリウムメトキシド(2.8 mL, 12 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (50 mL)中で50 °Cにて５時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリロニトリルを黄色固形分として提供した (2.45 g, 61%)。

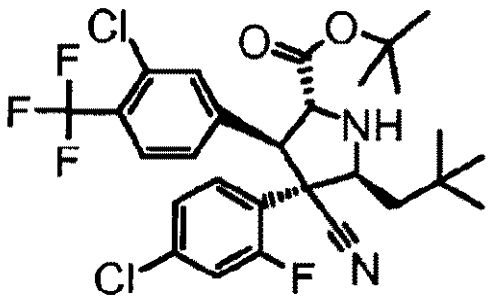
【０６１４】

例７１ｂ

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

【０６１５】

【化１９３】



M. W. 573.46 $C_{28}H_{30}Cl_2F_4N_2O_2$

【０６１６】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例７１ａにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリロニトリル (2.5 g, 6.9 mmol)、 AgF (1 g, 8 mmol)及びトリエチルアミン (2.4 mL, 17 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.2 g, 30%)。

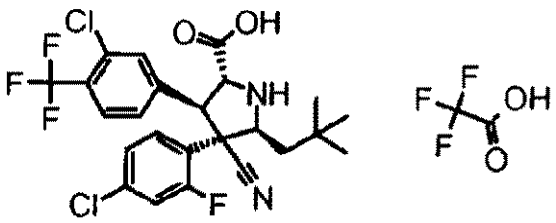
【０６１７】

例７０ｃ

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

【０６１８】

【化１９４】



M. W. 517.35 $C_{24}H_{22}Cl_2F_4N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０６１９】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例７０ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4

R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 2.1 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を固形分として提供した (1.1 g, 83%)。

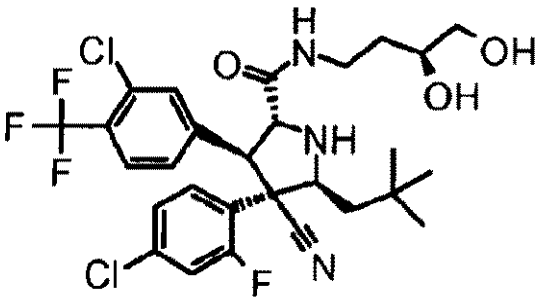
【０６２０】

例７１ｄ

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

【０６２１】

【化１９５】



M. W. 604.47 $C_{28}H_{31}Cl_2F_4N_3O_3$

【０６２２】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例７１ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.22 g, 0.35 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.05 mmol), HATU (0.24 g, 0.63 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 mL, 1.74 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.14 g, 73%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_4N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 604.1752, 実測値: 604.1748

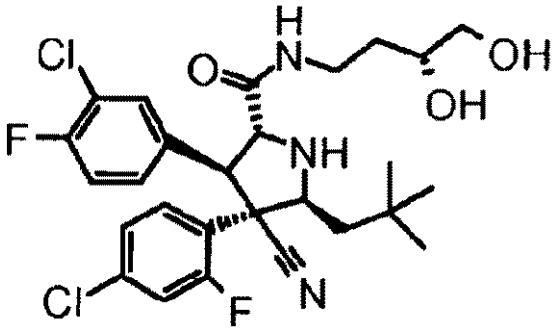
【０６２３】

例７２ａ

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

【０６２４】

【化１９６】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６２５】

工程Ａ

例３ａ、工程Ａ～Ｃにおいて記載した方法と同様にして、例５９ｃにおいて調製した(4R)-(-)-4-(2-ヒドロキシエチル)-2,2-ジメチル1,3-ジオキソラン (Aldrich) (4.91 g, 33.6 mmol)を、メタンスルホニルクロリド (3.12 mL, 40.3 mmol)及びトリエチルアミン (9.34 mL, 67 mmol)と、ジクロロメタン中で反応させ、その後、NaN_3 (10.7 g, 0.16 mol)と、N,N-ジメチルホルムアミド中で反応させ、その後、PtO_2 及びH_2 (50 psi)と、酢酸エチル中で反応させ、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミンを褐色オイルとして提供した (4.4 g, ３工程に対して90%)。

【０６２６】

工程Ｂ

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例６９ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.48 mmol)を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.0 mmol), HATU (0.23 g, 0.62 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 mL, 1.72 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.11 g, 74%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 554.1784, 実測値: 554.1786

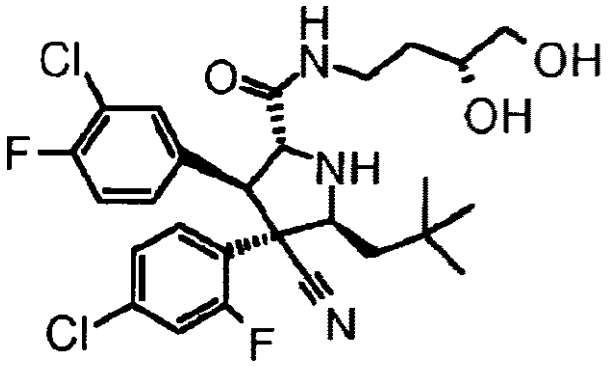
【０６２７】

例７２ｂ

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

【０６２８】

【化１９７】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６２９】

Rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (80 mg)をキラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル (2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(35 mg, 44%)、及び、キラル (2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(35 mg, 44%)提供した。

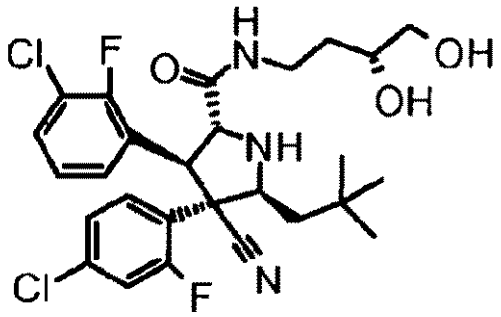
【０６３０】

例７３ａ

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

【０６３１】

【化１９８】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６３２】

例７２ａにおいて記載した方法と同様にして、例５３ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.44 g, 0.769 mmol)を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.33 g, 2.3 mmol), HATU (0.52 g, 1.36 mmol)及びiPr_2NEt (0.66 mL, 3.8 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.29 g, 68%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 554.1784, 実測値: 554.1783

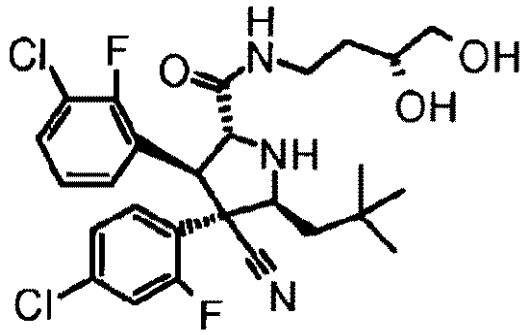
【０６３３】

例７３ｂ

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

【０６３４】

【化１９９】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６３５】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.28 g)をキラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(109 mg, 39%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (109 mg, 39%)提供した。

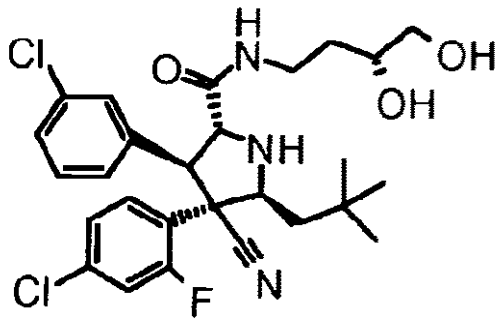
【０６３６】

例７４

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

【０６３７】

【化２００】



M. W. 536.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【０６３８】

例７２ａにおいて記載した方法と同様にして、例５９ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.36 mmol)を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.07 mmol), HATU (0.24 g, 0.64 mmol)及びiPr_2NEt (0.31 mL, 1.78 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.1 g, 54%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 536.1878, 実測値: 5361880

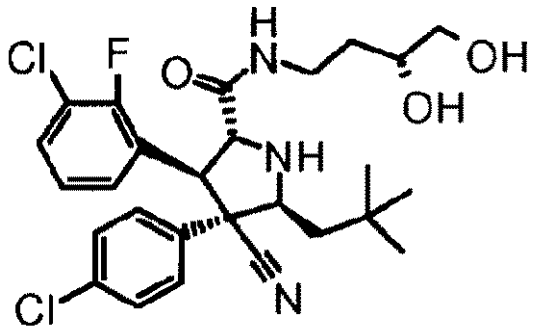
【０６３９】

例７５

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

【０６４０】

【化２０１】



M. W. 536.47 $C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

【０６４１】

例７２ａにおいて記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.36mmol)を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.07 mmol), HATU (0.24 g, 0.64 mmol)及びiPr_2NEt (0.31 g, 1.78 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.1 g, 54%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{32}Cl_2FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 536.1878, 実測値: 536.1880

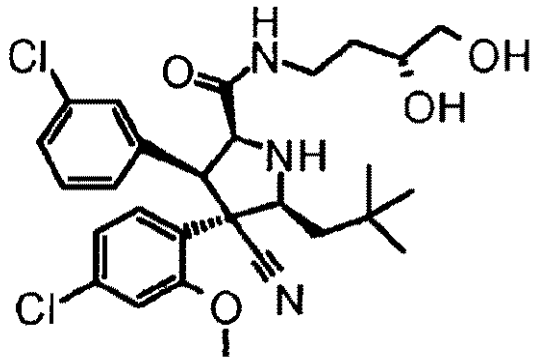
【０６４２】

例７６

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

【０６４３】

【化２０２】



M. W. 548.51 $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4$

【０６４４】

例７２ａにおいて記載した方法と同様にして、例５９ｃにおいて調製したrac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.35 mmol)を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.15 g, 1.0 mmol), HATU (0.24 g, 0.63 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 mL, 1.7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2S,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.1 g, 57%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 548.2078, 実測値: 548.2074

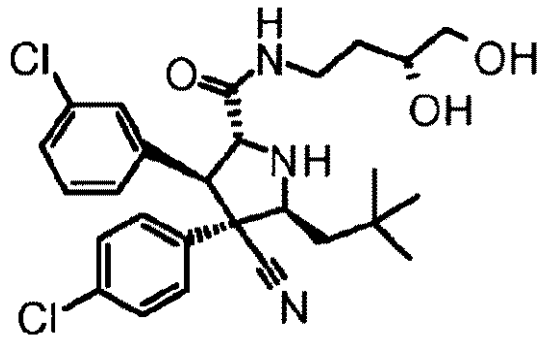
【０６４５】

例７７

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

【０６４６】

【化２０３】



M. W. 518.48 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

【０６４７】

例７２ａにおいて記載した方法と同様にして、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.37 mmol)を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.159 g, 1.1 mmol), HATU (0.25 g, 0.66 mmol)及びiPr_2NEt (0.32 mL, 1.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.15 g, 81%)。

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

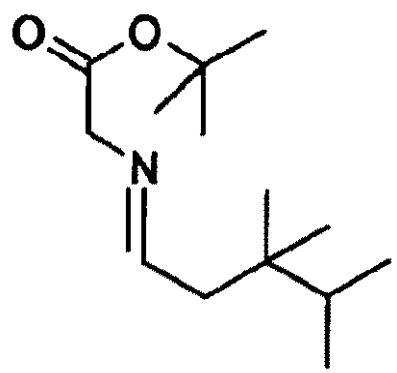
【０６４８】

例７８ａ

中間体 [3,3,4-トリメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]- 酢酸tert-ブチルエステルの調製

【０６４９】

【化２０４】



M. W. 241.38 $C_{14}H_{27}NO_2$

【０６５０】

工程Ａ

エチル 3,3-ジメチルアクリレート (Aldrich) (6.98 g, 54 mmol)の無水テトラヒドロフラン (60 mL)中の溶液に、クロロトリメチルシラン (12 mL, 70 mmol), CuI (1.5 g, 8 mmol)を窒素に添加した。混合物を攪拌し、そして温度を-20 ºCに冷却した。攪拌されている混合物に、イソプロピルマグネシウムクロリド(40 mL, 80 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (2 N)を、-10 ºCの温度に維持されている間の３０分間で、ゆっくりと滴下して加えた。添加が完了した後に、反応混合物をゆっくりと0 ºCに温め、そして0 ºCで３時間攪拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加して、反応をクエンチし、そして混合物を酢酸エチル及びエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;20, 1;10) によって精製し、3,3,4-トリメチル-ペンタン酸エチルエステルを無色のオイルとして提供した(7 g, 75%)。

【０６５１】

工程Ｂ

3,3,4-トリメチル-ペンタン酸エチルエステル (7 g, 41 mmol)の無水エチルエーテル (100 mL)中の溶液に、0 ºCで$LiAlH_4$のエチルエーテル溶液 (1 M) (67 mL, 67 mmol) を窒素下に添加した。反応混合物を0 ºCで１時間攪拌し、その後、氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、3,3,4-トリメチル-ペンタン-1-オールを無色のオイルとして提供した (5.4 g, 100%)。

【０６５２】

工程Ｃ

3,3,4-トリメチル-ペンタン-1-オール (5.4 g, 41 mmol)のジクロロメタン (100 mL)中の溶液に、デスマーチンペリヨージナン (22 g, 52 mmol)を添加した。この反応混合物を室温にて３時間攪拌した。Na_2SO_3 水溶液を添加して反応をクエンチした。有機層を分離し、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:30)によって精製し、3,3,4-トリメチル-ペンタナールを無色のオイルとして提供した (収量: 1.1 g, 21%)。

【０６５３】

工程Ｄ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1g, 7.7

mmol)を3,3,4-トリメチル-ペンタナール (1.1 g, 8 mmol)とCH_2Cl_2 中で室温にて５時間反応させ、 [3,3,4-トリメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチル エステルを無色のオイルとして提供した (1.5 g, 80%)。

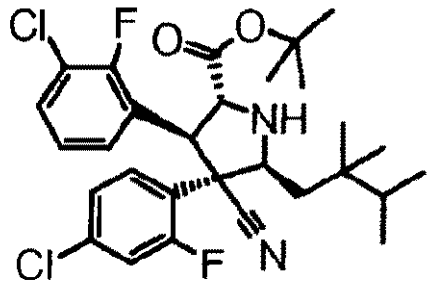
【０６５４】

例７８ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０６５５】

【化２０５】



M. W. 555.51 $C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_2O_2$

【０６５６】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例７８ａにおいて調製した[3,3,4-トリメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル(1.5 g, 6.2 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.1 g, 3.5 mmol)、 AgF (1.2 g, 9.5 mmol)及びトリエチルアミン (2 g, 20 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.1 g, 56%)。

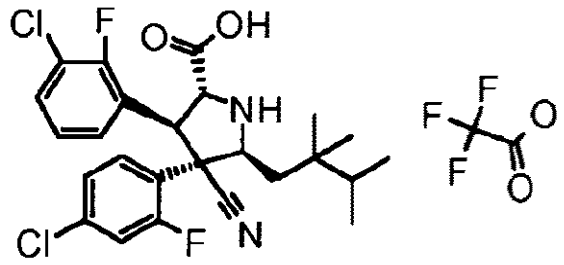
【０６５７】

例７８ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０６５８】

【化２０６】



M. W. 495.40 $C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０６５９】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例７８ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.1 g, 2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温において反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.1 g, 91%)。

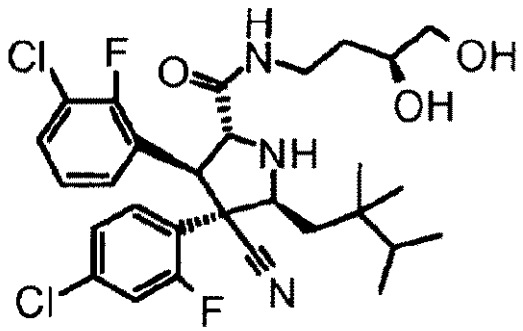
【０６６０】

例７８ｄ

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

【０６６１】

【化２０７】



M. W. 582.52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６６２】

例４２ｃ及び４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例７８ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル

)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸（0.55 g，0.9 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン（0.39 g，2.7 mmol)，HATU（0.62 g，1.6 mmol)及びiPr_2NEt（0.78 mL，4.5 mmol)と、CH_2Cl_2中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.32 g，62%)。

HRMS（ES^+）m/z 計算値（$C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]）：582.2097，実測値：582.2095

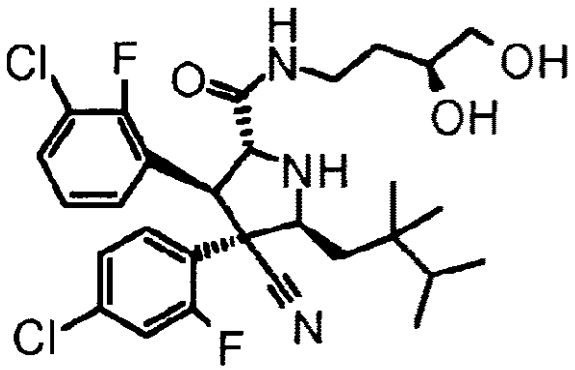
【０６６３】

例７８ｅ

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

【０６６４】

【化２０８】



M. W. 582.52　$C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６６５】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド（0.25 g)をキラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として（0.1 g，40%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として（0.1 g，40%)提供した。

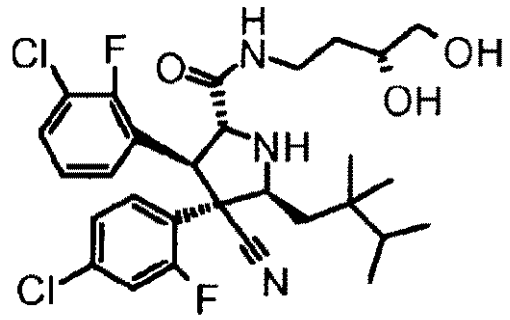
【０６６６】

例７９ａ

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

【０６６７】

【化２０９】



M. W. 582.52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６６８】

例７２ａにおいて記載した方法と同様にして、例７８ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.55 g, 0.9 mmol)を、2-((R)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.39 g, 2.7 mmol), HATU (0.62 g, 1.6 mmol)及びiPr_2NEt (0.78 mL, 4.5 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.3 g, 58%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 582.2097, 実測値: 582.2094

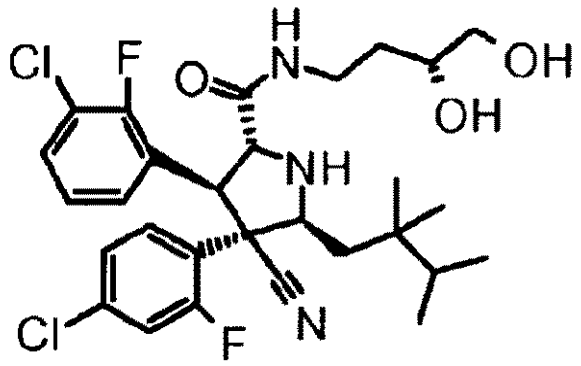
【０６６９】

例７９ｂ

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

【０６７０】

【化２１０】



M. W. 582.52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６７１】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.29 g)を、キラルSFC クロマトグラフィーによって分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (0.12 g, 41%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2,3-トリメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((R)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (0.12 g, 41%)提供した。

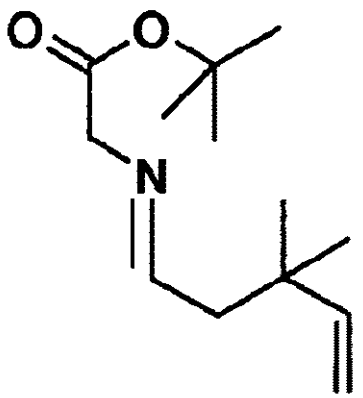
【０６７２】

例８０a

中間体 [3,3-ジメチルペント-4-エン-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルの調製

【０６７３】

【化２１１】



M. W. 225.33 $C_{13}H_{23}NO_2$

【０６７４】

工程Ａ

メチル 3,3-ジメチル4-ペンテノエート (Aldrich) (6.1 g, 43 mmol)の無水エチルエーテル (100 mL)中の溶液に、0 °Cで、$LiAlH_4$のテトラヒドロフラン溶液(2 M) (32 mL, 64 mmol)を窒素下に添加した。反応混合物を0 °Cで１時間攪拌し、その後、氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して3,3-ジメチルペント-4-エン-1-オールを無色のオイルとして提供した (4.8 g, 98%)。

【０６７５】

工程Ｂ

塩化オキサリル (5.9 g, 46 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (60 mL)中の溶液に、-78 °Cで、ジメチルスルホキシド (6.6 mL, 92 mmol)のジクロロメタン中の溶液に、滴下して加えた。５分後に、3,3-ジメチルペント-4-エン-1-オール(4.8 g, 42 mmol) のジクロロメタン (10 mL)中に溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 °Cで15 分間攪拌した。トリエチルアミン (21 mL, 0.15 mol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温に温め、室温にて４５分間攪拌した。水を添加した。有機層を分け、水相をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、そして濃縮して3,3-ジメチルペント-4-エナルを無色のオイルとして提供した (収率: 3.2 g, 68%)。

【０６７６】

工程Ｃ

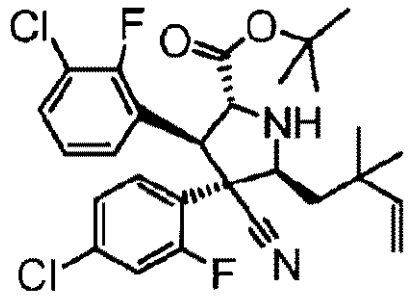
例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.3 g, 10 mmol)を、3,3-ジメチルペント-4-エナル (1.2 g, 11 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[3,3-ジメチルペント-4-エン-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.1 g, 93%)。

【０６７７】

例８０ｂ

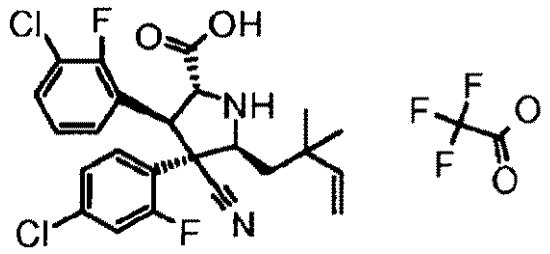
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０６７８】
【化２１２】



M. W. 535.47　$C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【０６７９】
例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例８０ａにおいて調製した [3,3-ジメチルペント-4-エン-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.1 g, 9.3 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2 g, 6.4 mmol)、 AgF (0.9 g, 7.1 mmol)及びトリエチルアミン (1.5 g, 15 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した(0.98 g, 56%)。
【０６８０】
例８０ｃ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製
【０６８１】
【化２１３】



M. W. 479.36　$C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０６８２】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例８０ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g, 1.7 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.0 g, 91%)。

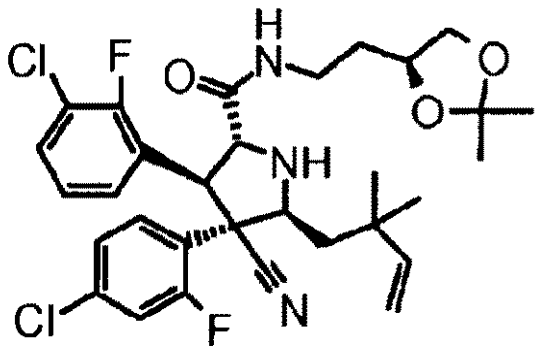
【０６８３】

例８０ｄ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【０６８４】

【化２１４】



M. W. 606.55 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６８５】

例４２ｃにおいて記載した方法と同様にして、例８０ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1.0 g, 1.69 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.73 g, 5.0 mmol), HATU (1.15 g, 3 mmol)及びiPr_2NEt (1.46 mL, 8.4 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温にて20時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した (0.82 g, 80%)。

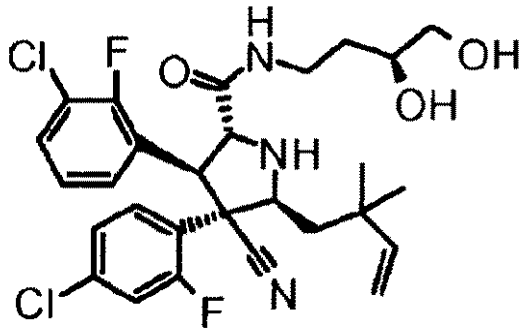
【０６８６】

例８０ｅ

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

【０６８７】

【化２１５】



M. W. 566.47 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６８８】

例４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例８０ｄにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.36 g, 0.59 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 1 mL)と、テトラヒドロフラン (10 mL)中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.32 g, 95%)。

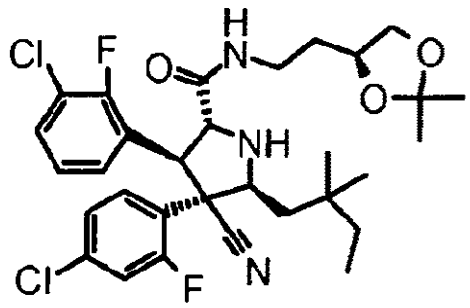
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 566.1784, 実測値: 566.1786

【０６８９】

例８１ａ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【化２１６】



M. W. 608.56 $C_{31}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６９０】

例８０ｄにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブト-3-エニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.4 g, 0.65 mmol)及びPtO_2 (0.2 g)の酢酸エチル (15 mL)中の懸濁液を、H_2 雰囲気下 (30 psi)に１時間、激しく振盪した。この混合物をセライトの短パッドをとおしてろ過し、そしてろ液を濃縮してrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを白色ガムとして提供した (0.33 g, 83%)。

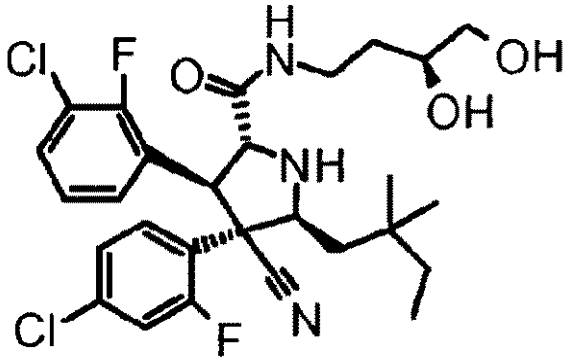
【０６９１】

例８１ｂ

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

【０６９２】

【化２１７】



M. W. 568.49 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【０６９３】

例４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例８１ａにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.41 g, 0.67 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 1 mL)と、テトラヒドロフラン (10 mL)中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.38 g, 99%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 568.1940, 実測値: 568.1942

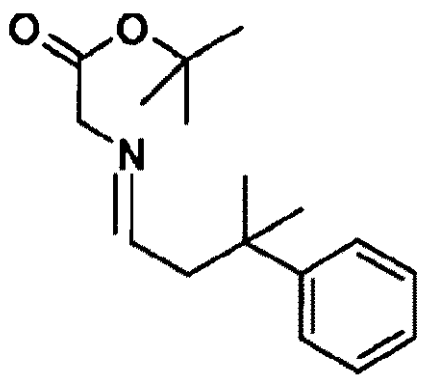
【０６９４】

例８２ａ

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

【０６９５】

【化２１８】



M. W. 275.39 $C_{17}H_{25}NO_2$

【０６９６】

工程Ａ

3-メチル-3-フェニルブタン酸 (ChemBridge) (4.46 g, 25 mmol) の無水テトラヒドロフラン (150 mL)中の溶液に、0 ºCで、BH_3.THFのテトラヒドロフラン溶液 (1 M) (Aldrich, 50 mL, 50 mmol)を窒素下に添加した。反応混合物を室温にて３時間攪拌し、その後、濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、3-メチル-3-フェニル-ブタン-1-オールを無色のオイルとして提供した (4.1 g, 100%)。

【０６９７】

工程Ｂ

塩化オキサリル (1.7 g, 13 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (50 mL)中の溶液に、-78 ºCで、ジメチルスルホキシド (1.9 mL, 27 mmol) のジクロロメタン (10 mL)中の溶液を滴下して添加した。５分後に、3-メチル-3-フェニル-ブタン-1-オール(2 g, 12 mmol) のジクロロメタン (10 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 ºCで１５分間攪拌した。トリエチルアミン (6.1 mL, 44 mol)を添加し、そして反応混合物を室温までゆっくりと温め、そして室温で４５分間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して3-メチル-3-フェニル-ブチルアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 1.8 g, 90%)。

【０６９８】

工程Ｃ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.3 g, 10 mmol)を、3-メチル-3-フェニル-ブチルアルデヒド (1.8 g, 11 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[[3-メチル-3-フェニル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.3 g, 93%)。

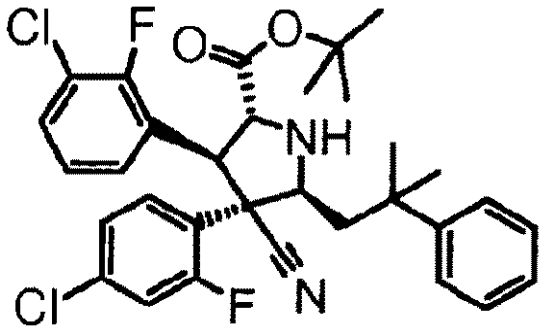
【０６９９】

例８２ｂ

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

【０７００】

【化２１９】



M. W. 585.53 $C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_2O_2$

【０７０１】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例８２ａにおいて調製した[[3-メチル-3-フェニル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.3 g, 8.3 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.4 g, 7.7 mmol)、AgF (0.7 g, 5.5mmol)及びトリエチルアミン (2.1 g, 21 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した(1 g, 22%)。

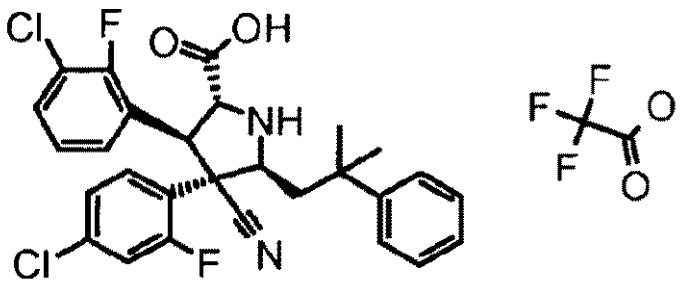
【０７０２】

例８２ｃ

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

【０７０３】

【化２２０】



M. W. 529.42 $C_{28}H_{24}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０７０４】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例８２ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g, 1.7 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.0 g, 91%)。

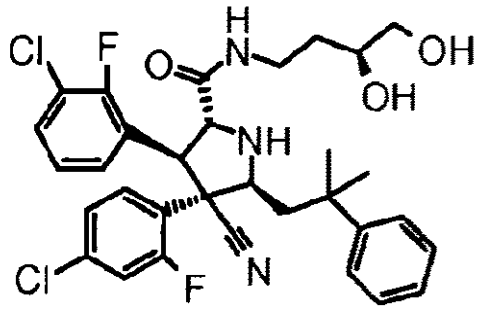
【０７０５】

例８２ｄ

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

【０７０６】

【化２２１】



M. W. 616.53 $C_{32}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【０７０７】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例８２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.35 g, 0.54 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.24 g, 1.62 mmol), HATU (0.37 g, 0.98 mmol)及びiPr_2NEt (0.47 mL, 2.7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.21 g, 66%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{32}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 616.1940, 実測値: 616.1939

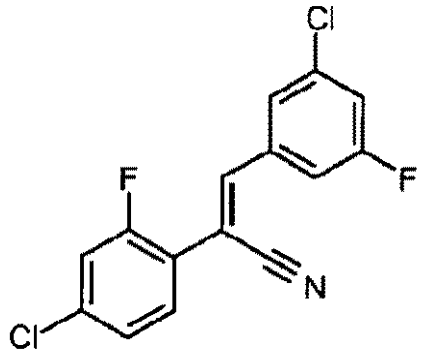
【０７０８】

例８３ａ

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０７０９】

【化２２２】



M. W. 308.99 $C_{15}H_7Cl_2F_2N$

【０７１０】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (3.4 g, 20 mmol)を、3-クロロ-5-フルオロ-ベンズアルデヒド (Aldrich) (3.77 g, 24 mmol), ナトリウムメトキシド(4.99 mL, 22 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (90 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色粉末として提供した (5.5 g, 90%)。

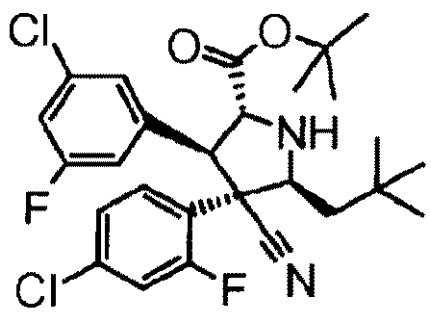
【０７１１】

例８３ｂ

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

【０７１２】

【化２２３】



M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【０７１３】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、 例８３ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.5 g, 8 mmol)、AgF (1.0 g, 8 mmol)及びトリエチルアミン (2.8 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.2 g, 29%)。

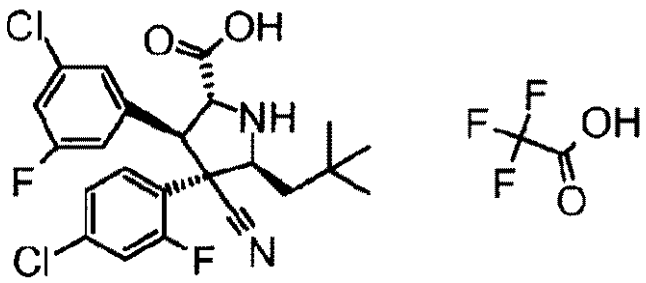
【０７１４】

例８３ｃ

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

【０７１５】

【化２２４】



M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０７１６】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例８３ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2 g, 2.2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.3 g, 97%)。

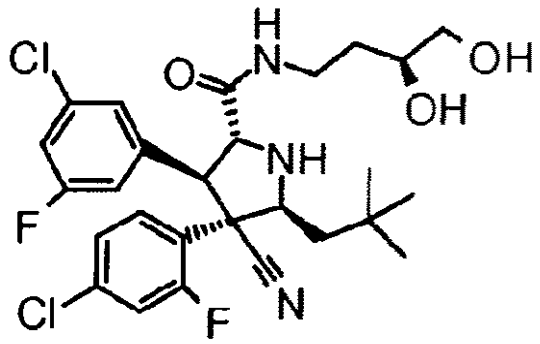
【０７１７】

例８３ｄ

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

【０７１８】

【化２２５】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０７１９】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例８３ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.69 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2.06 mmol), HATU (0.47 g, 1.24 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 mL, 3.44 mmol)と、CH_2Cl_2中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.13 g, 35%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_3FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 554.1784, 実測値: 554.1782

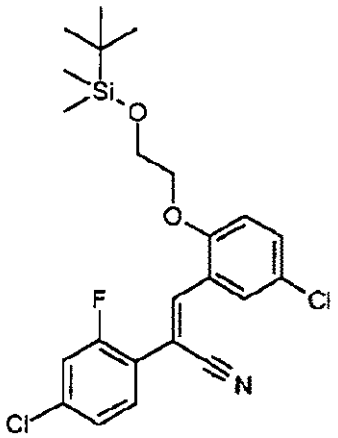
【０７２０】

例８４ａ

中間体 (Z)-3- {2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル} -2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０７２１】

【化２２６】



M. W. 466.46 $C_{23}H_{26}Cl_2FNO_2Si$

【０７２２】

工程Ａ

5-クロロサリチルアルデヒド (2 g, 12.8 mmol) (Aldrich)のN,N-ジメチルホルムアミド (40 mL)中の溶液に、K_2CO_3 (5.3 g, 38 mmo)及び(2-ブロモ-エトキシ)-tert-ブチル-ジメチルシラン (3.67 g, 15 mmol, Aldrich)を添加した。反応混合物を60 ºC で１８時間加熱した。未精製物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、濃縮し、そして残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:8, その後1:4)により精製し、2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-ベンズアルデヒドを褐色オイルとして提供した(収量3.8 g, 91%)。

【０７２３】

工程Ｂ

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、例５９ｃにおいて調製した4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (1.7 g, 10 mmol)を、2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-ベンズアルデヒド (3.8 g, 12.5 mmol), ナトリウムメトキシド(2.5 mL, 11 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (60 mL)中で50 ºCにて３時間反応させ、(Z)-3- {2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル} -2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを黄色オイルとして提供した (4.5 g, 80%)。

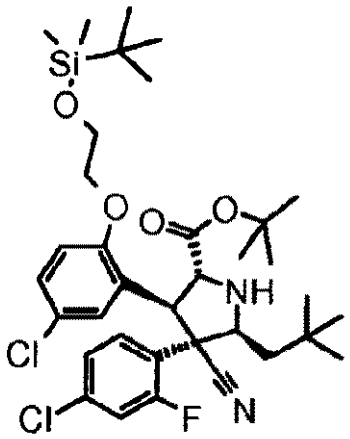
【０７２４】

例８４ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3- {2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル} -4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０７２５】

【化２２７】



M. W. 679.78 $C_{35}H_{49}Cl_2FN_2O_4Si$

【０７２６】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 10 mmol)を、例８４ａにおいて調製した(Z)-3-｛2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル｝-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (3.7 g, 8 mmol)、AgF (1.0 g, 8 mmol), 及びトリエチルアミン (2.8 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-｛2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル｝-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (1.0 g, 18%)。

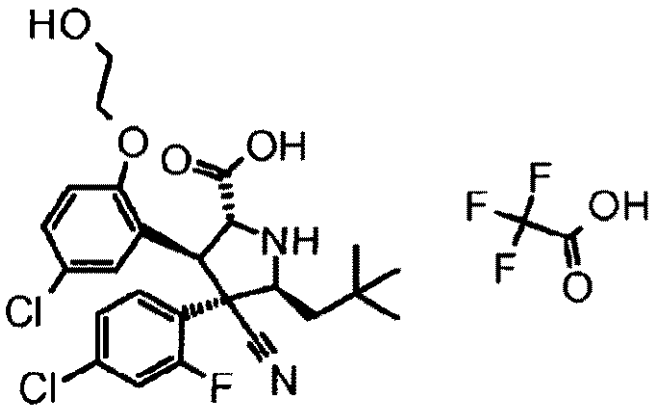
【０７２７】

例８４ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０７２８】

【化２２８】



M. W. 509.47 $C_{25}H_{27}Cl_2FN_2O_4 \cdot C_2HF_3O_2$

【０７２９】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例８４ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-｛2-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エトキシ]-5-クロロ-フェニル｝-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル (1.0 g, 1.5 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分 として提供した(0.9 g, 98%)。

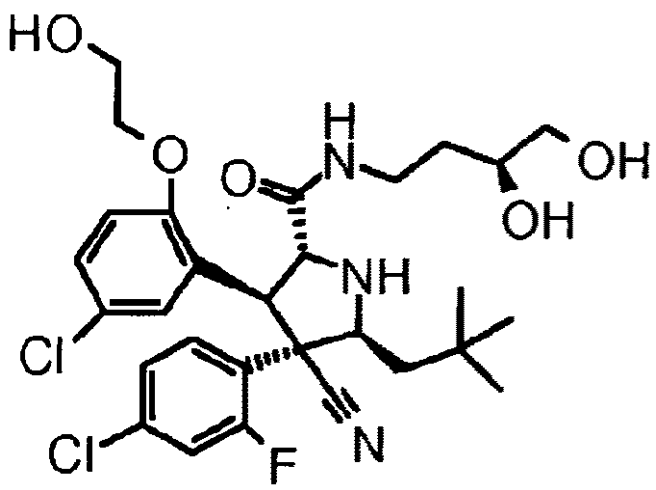
【０７３０】

例８４ｄ

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

【０７３１】

【化２２９】



M. W. 596.53 $C_{29}H_{36}Cl_2FN_3O_5$

【０７３２】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例８４ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.64 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.28 g, 1.93 mmol), HATU (0.44 g, 1.15 mmol)及びiPr_2NEt (0.56 mL, 3.21 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (50 mg, 13%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{36}Cl_2FN_3O_5$+ H [$(M+H)^+$]) : 596.2089, 実測値: 596.2087

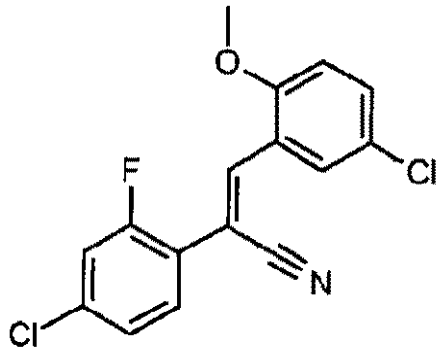
【０７３３】

例８５ａ

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０７３４】

【化２３０】



M. W. 322.17 $C_{16}H_{10}Cl_2FNO$

【０７３５】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (2.8 g, 16.6 mmol)を5-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒド (Matrix) (3.4 g, 19.9 mmol), ナトリウムメトキシド(4.17 mL, 18 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (100 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリルを白色固形分として提供した (2.0 g, 37%)。

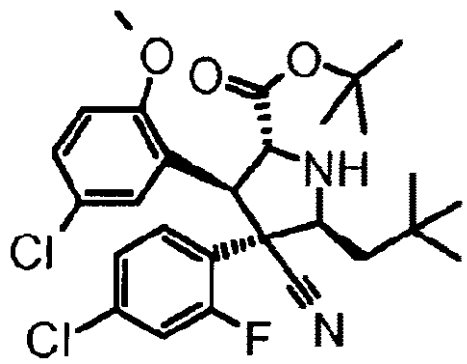
【０７３６】

例８５ｂ

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

【０７３７】

【化２３１】

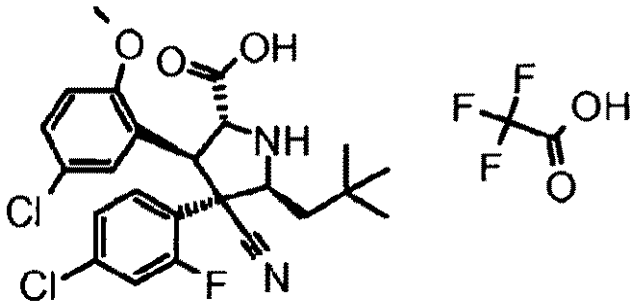


M. W. 535.49 $C_{28}H_{33}Cl_2FN_2O_3$

【０７３８】
例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.1 g, 5 mmol)を、例８５ａにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリル (1.28 g, 4 mmol)、AgF (0.76 g, 6 mmol)及びトリエチルアミン (1.38 mL, 10 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した (0.3 g, 14%)。

【０７３９】
例８５ｃ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０７４０】
【化２３２】



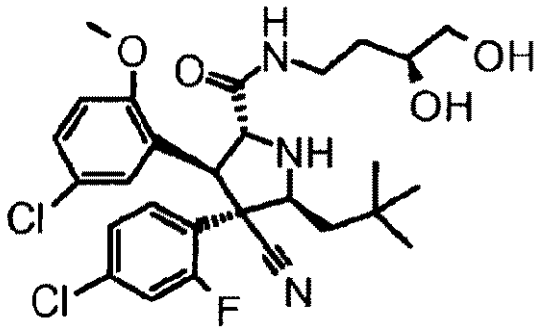
M. W. 479.38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【０７４１】
例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例８５ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.3 g, 0.56 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.32 g, 97%)。

【０７４２】
例８５ｄ
rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【０７４３】

【化２３３】



M. W. 566.51 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4$

【０７４４】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例８５ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.32 g, 0.54 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.23 g, 1.62 mmol), HATU (0.37 g, 0.98 mmol)及びiPr_2NEt (0.47 mL, 2.7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (65 mg, 21%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 566.1983, 実測値: 566.1984

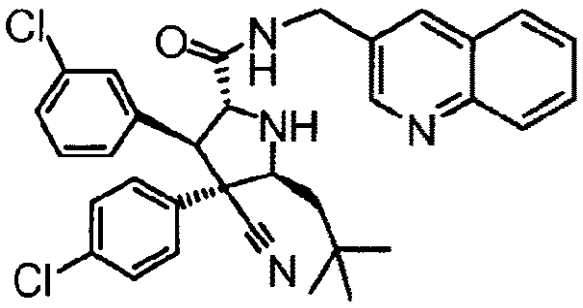
【０７４５】

例８６

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

【０７４６】

【化２３４】



M. W. 571.56 $C_{33}H_{32}Cl_2N_4O$

【０７４７】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)を、キノリン-3-イル-メチルアミン (47.5 mg, 0.3 mmol), HATU (76.0 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)と、CH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (キノリン-3-イルメチル)-アミド (54.4 mg, 47.5 %)を白色粉末として提供した。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{33}H_{32}Cl_2N_4O$ + H [$(M+H)^+$]) : 571.2026, 実測値: 571.2027

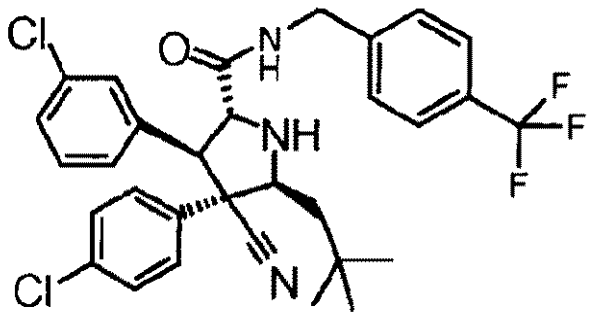
【０７４８】

例８７

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

【０７４９】

【化２３５】



M. W. 588.498 $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

【０７５０】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、4-トリフルオロメチルベンジルアミン (52.5 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)と、CH_2Cl_2 (2 mL) 中にて室温にて一晩反応させ、攪拌し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-トリフルオロメチル-ベンジルアミドを提供した (58.1 mg, 58.04 %)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 588.1791, 実測値: 588.1788

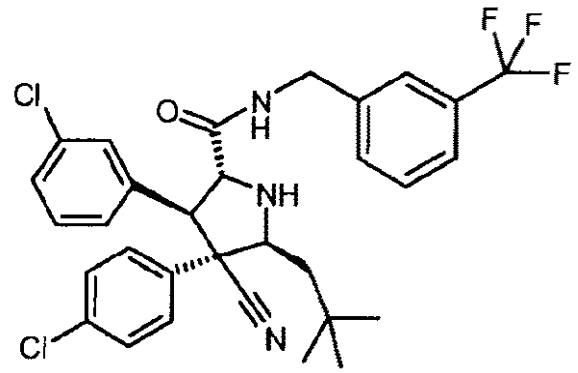
【０７５１】

例８８

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

【０７５２】

【化２３６】



M. W. 588.498 $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

【０７５３】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、3-トリフルオロメチルベンジルアミン (52.55 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)と、CH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、攪拌し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド (26.2 mg, 26.2 %)を提供した。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 588.1791, 実測値: 588.1788

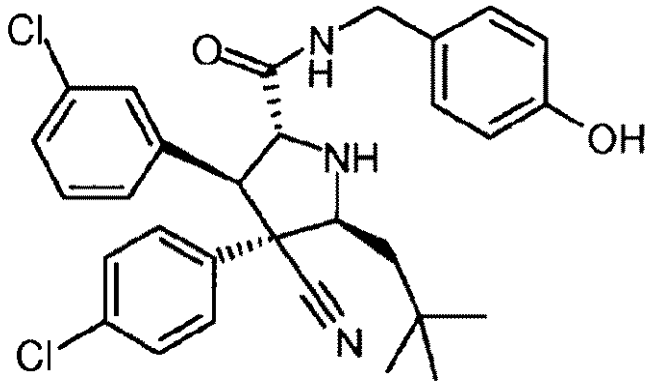
【０７５４】

例８９

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

【０７５５】

【化２３７】



M. W. 536.51 $C_{30}H_{31}Cl_2N_3O_2$

【０７５６】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、4-ヒドロキシベンジルアミン (36.9 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)と、CH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、撹拌し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-ヒドロキシ-ベンジルアミドを提供した (45.1 mg, 45.0 %)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{31}Cl_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 536.1866, 実測値: 536.1866

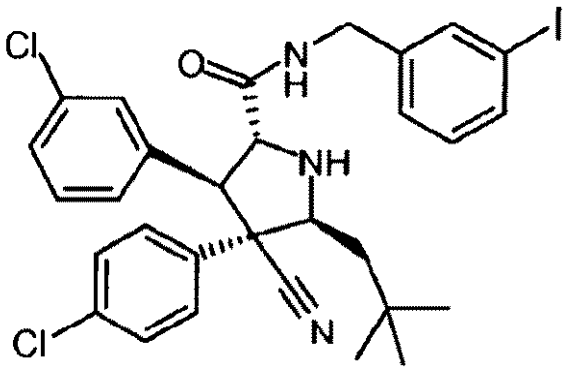
【０７５７】

例９０

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

【０７５８】

【化２３８】



M. W. 646.393 $C_{30}H_{30}Cl_2IN_3O$

【０７５９】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、3-ヨードベンジルアミン (68.92 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)と、CH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩攪拌し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 3-ヨード-ベンジルアミドを提供した (44.1 mg, 34.1 %)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{30}Cl_2IN_3O$ + H [$(M+H)^+$]) :646.0884, 実測値: 646.0881

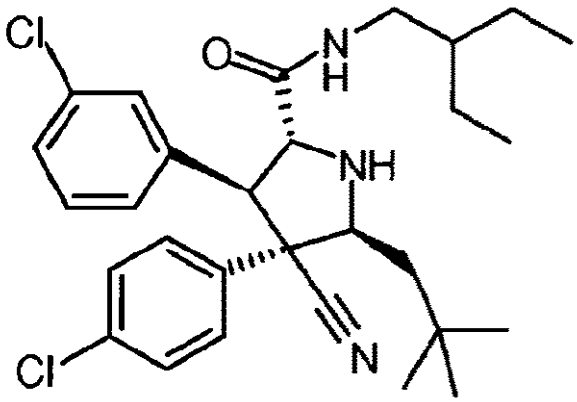
【０７６０】

例９１

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

【０７６１】

【化２３９】



M. W. 514.54 $C_{29}H_{37}Cl_2N_3O$

【０７６２】

例１ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１ｄにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.2 mmol)を、2-エチルブチルアミン (30.3 mg, 0.3 mmol), HATU (76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)と、CH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩反応させ、撹拌し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-エチル-ブチル)-アミドを提供した (34 mg, 33.04 %)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{37}Cl_2N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) :514.2387, 実測値: 514.2385

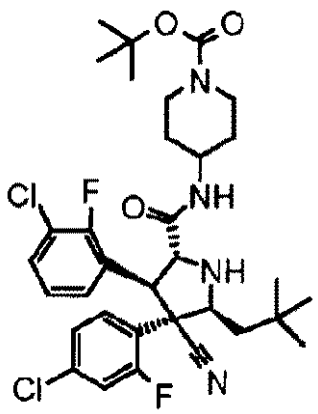
【０７６３】

例９２

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

【０７６４】

【化２４０】



M. W. 649.61 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$

【０７６５】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1.8 g, 3.1 mmol)を、4-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(Aldrich, 931 mg, 4.65 g, 4.65 mmol), HATU (2.12 g, 0.92 mmol)及びiPr_2NEt (2.7 mL, 15.5 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて一晩反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、白色固形分を提供した(0.758 g, 38%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 649.2519, 実測値: 649.2518

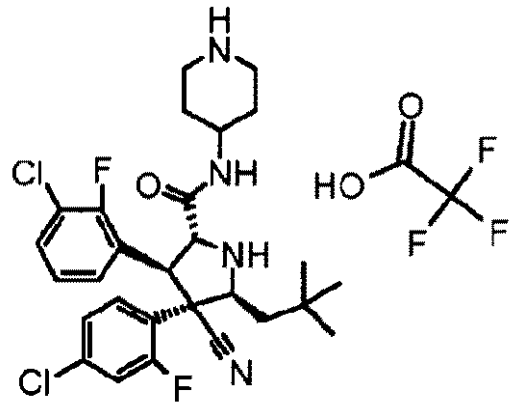
【０７６６】

例９３

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

【０７６７】

【化２４１】



M. W. 549.49 $C_{28}H_{32}Cl_2F_2N_4O \cdot C_2HF_3O_2$

【０７６８】

TFA/CH_2Cl_2 (5 mL/10 mL) の混合物の攪拌されている溶液に、rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (例92, 510 mg, 0.79 mmol)を添加し、そして混合物を室温にて１５分間攪拌した。溶剤を除去し、そして残留物を乾燥して、白色固形分を、塩化メチレンクロリド及び酢酸エチルからの沈殿の後に提供した。492 mg。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{32}Cl_2F_2N_4O$ + H [$(M+H)^+$]) : 549.1994, 実測値: 549.1994

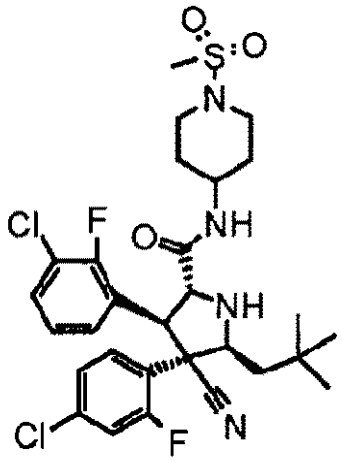
【０７６９】

例９４

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

【０７７０】

【化２４２】



M. W. 627.58 $C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3S$

【０７７１】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドトリフルオロ酢酸 (80 mg, 0.10 mmol)の塩化メチレン(10 mL)中の攪拌されている溶液に、メタンスルホニルクロリド(14 uL, 0.18 mmol)及びトリエチルアミン (84 uL, 0.61 mmol)を添加し、そして混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、そして有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去することにより、未精製物を提供し、それをISCO (0-10% EtOAc/CH_2Cl_2)上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分、53 mgを提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3S$+ H [$(M+H)^+$]) : 627.1770, 実測値: 627.1766

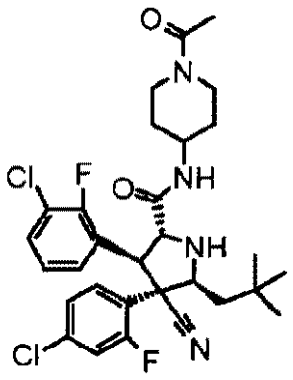
【０７７２】

例９５

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

【０７７３】

【化２４３】



M. W. 591.53 $C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$

【０７７４】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ピペリジン-4-イルアミドトリフルオロ酢酸 (80 mg, 0.10 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、無水酢酸 (18 uL, 0.18 mmol)及びトリエチルアミン (84 uL, 0.61 mmol)を添加し、そして混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応を水でクエンチし、そして有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去することにより、未精製物を提供し、それをISCO機械 (0-10% EtOAc/CH_2Cl_2)上でクロマトグラフィー処理により白色固形分、58 mgを提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 591.2100, 実測値: 591.2099

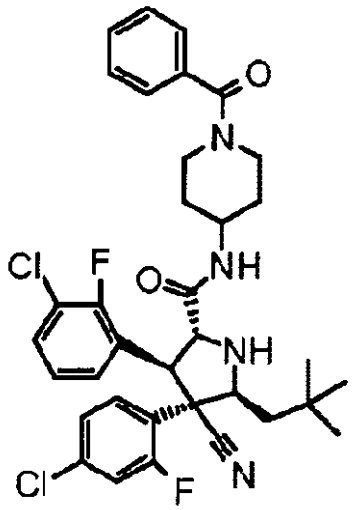
【０７７５】

例９６

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

【０７７６】

【化２４４】



M. W. 653.59 $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$

【０７７７】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドトリフルオロ酢酸 (80 mg, 0.10 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、塩化ベンゾイル (21 uL, 0.18 mmol)及びトリエチルアミン (84 uL, 0.61 mmol)を添加し、そして混合物を室温にて１時間攪拌した。反応を水でクエンチし、そして有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去することにより、未精製物を提供し、それをISCO 機械 (0-10% EtOAc/CH_2Cl_2)上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分、36 mgを提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 653.2256, 実測値: 653.2253

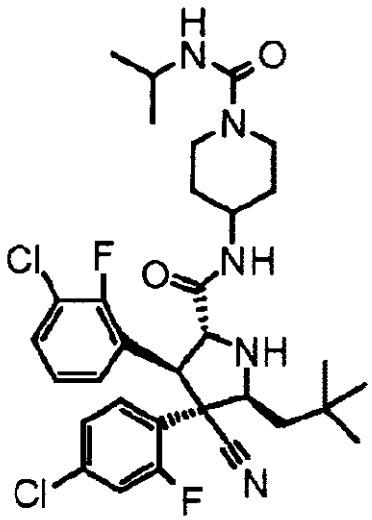
【０７７８】

例９７

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

【０７７９】

【化２４５】



M. W. 634.60 $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_5O_2$

【０７８０】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドトリフルオロ酢酸 (80 mg, 0.10 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、2-プロピルイソシアネート (18 uL, 0.18 mmol)及びトリエチルアミン (84 uL, 0.61 mmol)を添加し、そして混合物を室温にて１時間攪拌した。反応を水でクエンチし、有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤の除去により、未精製物を提供し、それをISCO機械 (0-10% EtOAc/CH_2Cl_2)上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_5O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 634.2520, 実測値: 634.2522

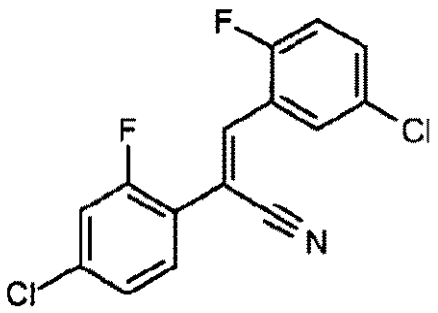
【０７８１】

例９８ａ

中間体 (Z)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０７８２】

【化２４６】



M. W. 310.13 $C_{15}H_7Cl_2F_2N$

【０７８３】

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロフェニルアセトニトリル (2.8 g, 16.6 mmol)を、5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (Alfa) (3.2 g, 19.9 mmol), ナトリウムメトキシド(4.17 mL, 18 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (100 mL)中で50 ºCにて３時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリルをオフホワイト色の固形分として提供した (3.5 g, 68.6%)。

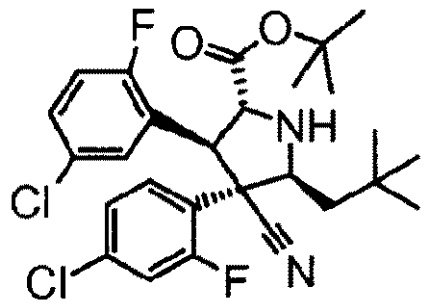
【０７８４】

例９８ｂ

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

【０７８５】

【化２４７】



M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【０７８６】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(

E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.2 g, 10 mmol)を、例９８ａにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-アクリロニトリル (2.46 g, 8 mmol)、 AgF (1.52 g, 12 mmol)及びトリエチルアミン (2.78 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (1500 mL)中で室温にて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステルを白色フォームとして提供した (1.1 g, 26%)。

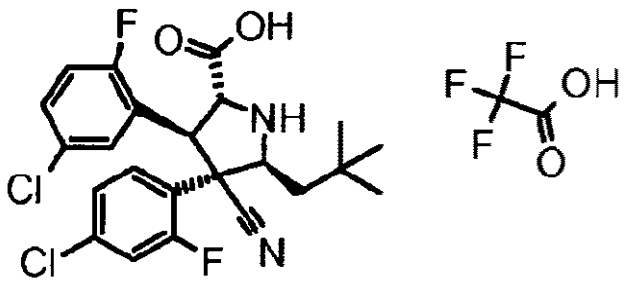
【０７８７】

例９８ｃ

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

【０７８８】

【化２４８】



M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_4N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０７８９】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例９８ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1 g, 2.1 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1.1 g, 90%)。

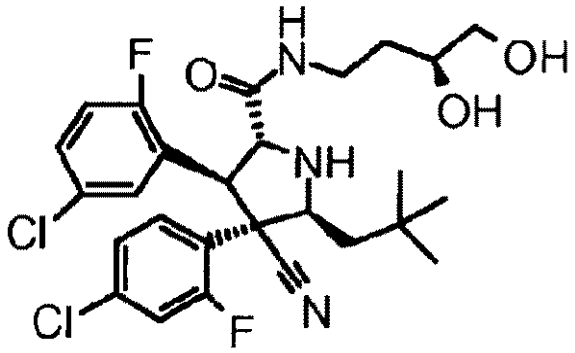
【０７９０】

例９８ｄ

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

【０７９１】

【化２４９】



M. W. 554.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【０７９２】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例９８ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.68 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.3 g, 2.06 mmol), HATU (0.47 g, 1.24 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 mL, 3.44 mmol)と、CH_2Cl_2中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.36 g, 80%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 554.1784, 実測値: 554.1782

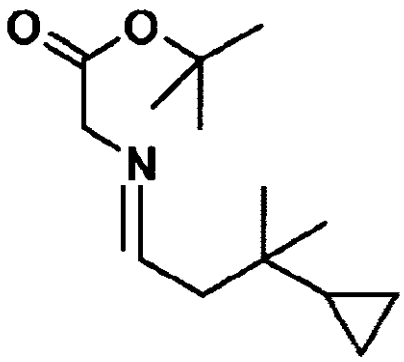
【０７９３】

例９９ａ

中間体 [3-シクロプロピル-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルの調製

【０７９４】

【化２５０】



M. W. 239.36 $C_{14}H_{25}NO_2$

【０７９５】

工程Ａ

CuI (7.61 g, 40 mmol)の無水テトラヒドロフラン (100 mL)中の懸濁液に、-50 ºC にて、シクロプロピルマグネシウムブロミド (0.5 M, 160 mL, 80 mmol)を１５分間添加した。添加を完了した後に、反応混合物を徐々に室温に温め、そして２０分間攪拌した。その後、混合物の温度を-50 ºCに下げ、ジエチルイソプロピリデンマロネートのテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) (Aldrich) (4 g, 20 mmol)を添加した。反応混合物をゆっくりと室温に温め、そして３時間攪拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加して反応をクエンチした。混合物をろ過し、そしてろ液を濃縮し、テトラヒドロフランのほとんどを除去した。残留物を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン=1;20, 1;10)により精製し、2-(1-シクロプロピル-1-メチル-エチル)-マロン酸ジエチルエステルを無色のオイルとして提供した (4.3 g, 89%)。

【０７９６】

工程Ｂ

2-(1-シクロプロピル-1-メチル-エチル)-マロン酸ジエチルエステル (4.3 g, 17.8 mmol)のDMSO (30 mL)中の溶液に、LiCl (1.5 g, 35.6 mmol)及びH_2O (0.3 mL, 17.8 mmol)を添加した。反応混合物を170 ºCで４時間攪拌し、その後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、3-シクロプロピル-3-メチル-酪酸エチルエステルを無色のオイルとして提供した (2 g, 66%)。

【０７９７】

工程Ｃ

3-シクロプロピル-3-メチル-酪酸エチルエステル (2 g, 11.75 mmol)の無水テトラヒドロフラン (40 mL)中の溶液に、0 ºCで、$LiAlH_4$ (23.5 mL, 23.5 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1 M)を窒素下に添加した。反応混合物を0 ºCで１時間攪拌し、その後、氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン = 1;10, 1:5)で精製し、3-シクロプロピル-3-メチル-ブタン-1-オールを無色のオイルとして提供した (0.7 g, 46%)。

【０７９８】

工程Ｄ

塩化オキサリル (0.75 g, 5.9 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (30 mL)中の溶液に、-78 ºCで、ジメチルスルホキシド (0.84 mL, 11.8 mmol)のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下して加えた。５分後に、3-シクロプロピル-3-メチル-ブタン-1-オール (0.69 g, 5.4 mmol)のジクロロメタン (10 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物 を-78 ºCで１５分間攪拌した。トリエチルアミン (2.7 mL, 19.4 mmol)を添加し、そして反応混合物を室温にゆっくりと温め、そして室温にて４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、3-シクロプロピル-3-メチル-ブチルアルデヒドを淡黄色オイルとして提供した (収量: 0.68 g, 98%)。

【０７９９】

工程Ｅ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol)を、3-シクロプロピル-3-メチル-ブチルアルデヒド (0.68 g, 5.3 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて５時間反応させ、[3-シクロプロピル-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.9 g, 75%)。

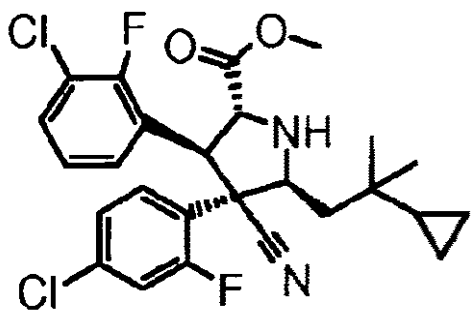
【０８００】

例９９ｂ

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

【０８０１】

【化２５１】



M. W. 507.41 $C_{26}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2$

【０８０２】

例９９ａにおいて調製した[3-シクロプロピル-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル(0.9 g, 3.76 mmol)及び例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.16 g, 3.76 mmol)のジクロロメタン (100 mL)中の溶液に、トリエチルアミン (0.76 g, 7.5 mmol)及びAgF (0.47 g, 3.76 mmol)を１回で添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物を飽和NH_4Clでクエンチし、CH_2Cl_2で抽出した。有機相を分離させ、セライトをとおしてろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をメタノール (40 mL)中に溶解し、そしてDBU (3 mL)を添加した。混合物を100 ºCで５時間加熱し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc

:ヘキサン = 1;5, 1:3)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを白色フォームとして提供した (0.95 g, 50%)。

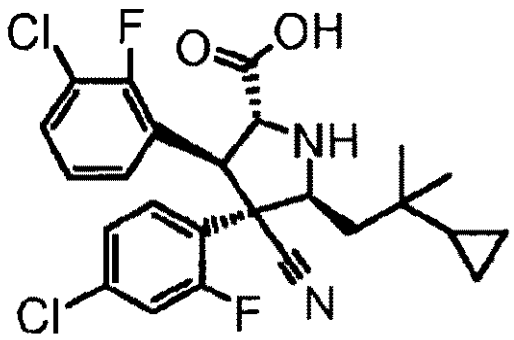
【０８０３】

例９９ｃ

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

【０８０４】

【化２５２】



M. W. 493.39 $C_{25}H_{24}Cl_2F_2N_2O_2$

【０８０５】

テトラヒドロフラン (40 mL)中の例９９ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.95 g, 1.87 mmol)に、NaOH (0.15 g, 3.7mmol)の水溶液 (20 mL)及びメタノール (20 mL)を添加した。反応混合物を室温で１８時間攪拌した。混合物の「pH」を、HCl水溶液にて５に調節した。混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、そしてジクロロメタン及びヘキサンとともにすり潰し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸を白色固形分として提供した (0.78 g, 80%)。

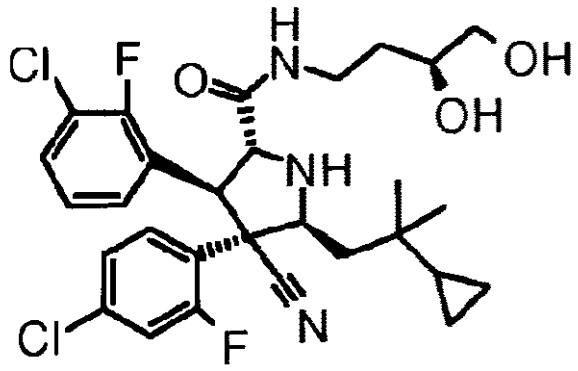
【０８０６】

例９９ｄ

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

【０８０７】

【化２５３】



M. W. 580.51 $C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【０８０８】

例４２ｃ及び４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例９９ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.41 g, 0.83 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.43 mL, 2.5 mmol)と、CH_2Cl_2中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.33 g, 70%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 580.1940, 実測値: 580.1936

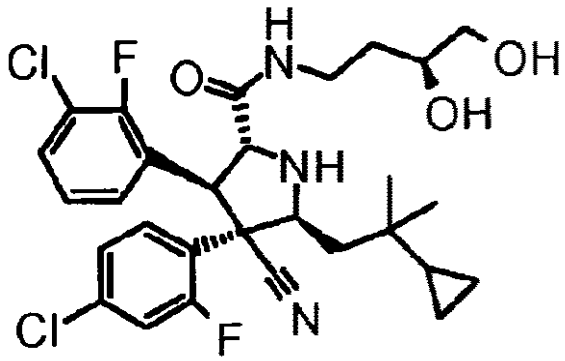
【０８０９】

例９９ｅ

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

【０８１０】

【化２５４】



M. W. 580.51 $C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【０８１１】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.3 g)を、キラルSFC クロマトグラフィーにより分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (0.11 g, 37%)、及び、キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (0.11 g, 37%)提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 580.1940, 実測値: 580.1941

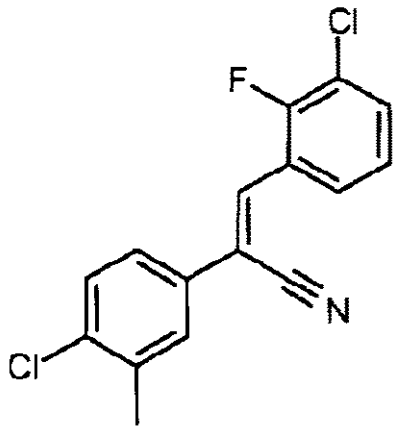
【０８１２】

例１００ａ

中間体 (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０８１３】

【化２５５】



M. W. 306.17 $C_{16}H_{10}Cl_2FN$

【０８１４】

工程Ａ

例５７、工程Ａにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルベンジル アルコール (PLATTE) (1.69 g, 11 mmol)を塩化チオニル (20 mL)と反応させ、4-クロロ-2-メチルベンジルクロリドを無色のオイルとして提供した (1.83 g, 97%)。

【０８１５】

工程Ｂ

例５７、工程Ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルベンジル クロリド (1.83 g, 10 mmol)を、KCN (1.76 g, 27 mmol)と、エタノール (13 mL)及び水 (10 mL)中にて100 °Cで１時間反応させ、4-クロロ-2-メチルベンジルシアニドを黄色のオイルとして提供した (1.2 g, 69%)。

【０８１６】

工程Ｃ

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルベンジルシアニド (1.2 g, 7.2 mmol)を、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (1.38 g, 8.7 mmol), ナトリウムメトキシド(1.82 mL, 8 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (50 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-アクリロニトリルを白色固形分として提供した(2.0 g, 91%)。

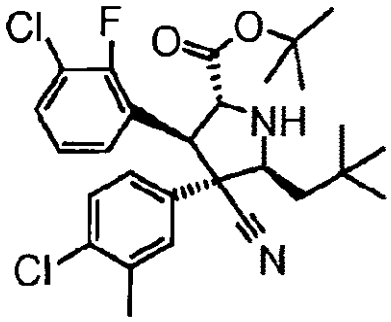
【０８１７】

例１００ｂ

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

【０８１８】

【化２５６】



M. W. 519.49 $C_{28}H_{33}Cl_2N_2O_2$

【０８１９】

例１ａにおいて調製した[3-シクロプロピル-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (0.93 g, 7.3 mmol)の溶液に、及び、例９９ａにおいて調製した[3-シクロプロピル-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.6 g, 7.3 mmol)及び例１００ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.5 g, 4.9 mmol)のジクロロメタン (100 mL)中の溶液に、トリエチルアミン (1.7 g, 12 mmol)及びAgF (0.9 g, 7.3mmol)を１回で添加した。混合物を室温にて１８時間攪拌した。その後、混合物を飽和NH_4Clでクエンチし、そしてCH_2Cl_2で抽出した。有機相を分離し、セライトをとおしてろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をtert-ブタノール (30 mL)中に溶解させ、そしてDBU (5 mL)を添加した。混合物を100 °Cで１８時間加熱し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;10, 1:5)によって精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色フォームとして提供した(2 g, 80%)。

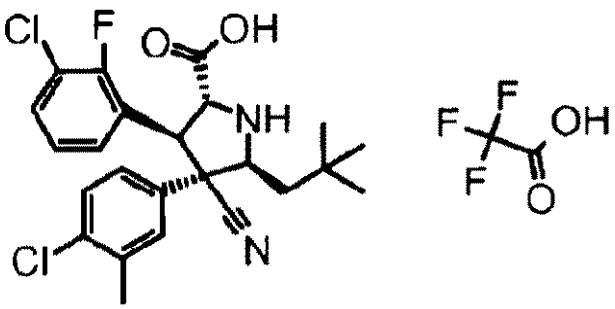
【０８２０】

例１００ｃ

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

【０８２１】

【化２５７】



M. W. 463.38 $C_{24}H_{25}Cl_2FN_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０８２２】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１００ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.0 g, 3.8 mmol)を、トリフルオロ酢酸を、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(1.88 g, 85%)。

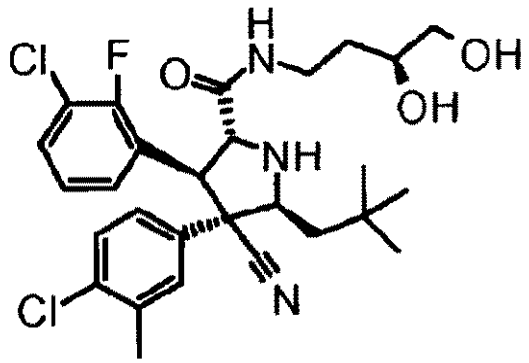
【０８２３】

例１００ｄ

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

【０８２４】

【化２５８】



M. W. 550.50 $C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3$

【０８２５】

例４２ｃ、４２ｅにおいて記載した方法と同様にして、例１００ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.44 g, 0.76 mmol)を2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.33 g, 2.3 mmol), HATU (0.52 g, 1.37 mmol)及びiPr_2NEt (0.66 mL, 3.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.26 g, 64%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2FN_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 550.2034, 実測値: 550.2034

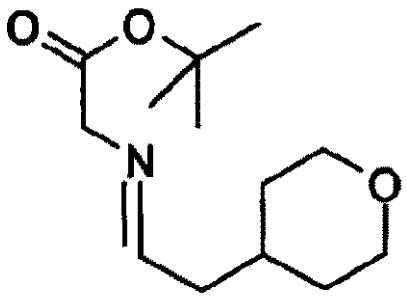
【０８２６】

例１０１ａ

中間体 [2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルの調製

【０８２７】

【化２５９】



M. W. 241.33 $C_{13}H_{23}NO_3$

【０８２８】

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシンtert-ブチルエステル (0.65 g, 5 mmol)を、(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセトアルデヒド (Pharmacore) (0.64 g, 5 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて５時間反応させ、[2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した(0.43 g, 33%)。

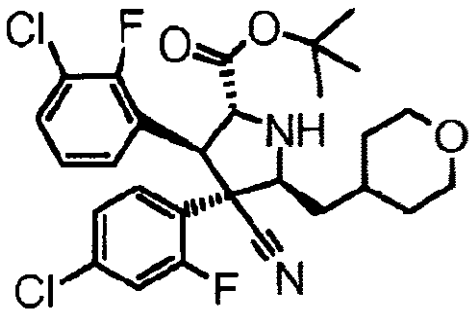
【０８２９】

例１０１ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０８３０】

【化２６０】



M. W. 551.47 $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$

【０８３１】

例１００ｂにおいて記載した方法と同様にして、例１００ａにおいて調製した [2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (0.43 g, 1.8 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.31 g, 1 mmol)、 AgF (0.19 g, 1.5 mmol)及びトリエチルアミン (0.46 g, 4.5 mmol)と、ジクロロメタン (50 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBUとtert-ブタノール中で100 ºC で８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した(0.45 g, 82%)。

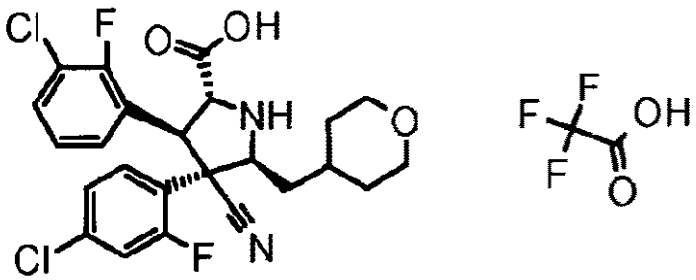
【０８３２】

例１０１ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０８３３】

【化２６１】



M. W. 495.36 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 . C_2HF_3O_2$

【０８３４】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１０１ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.45 g, 0.81 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(0.4 g, 80%)。

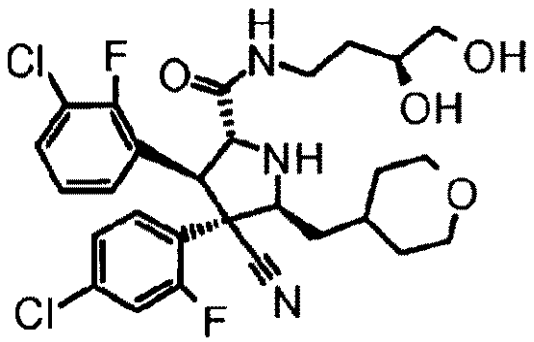
【０８３５】

例１０１ｄ

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

【０８３６】

【化２６２】



M. W. 582.47　　$C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【０８３７】

例４２ｃ及び４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例１０１ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.15 g, 0.25 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.11 g, 0.74 mmol), HATU (0.17 g, 0.44 mmol)及びiPr_2NEt (0.21 mL, 1.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.25 g, 80%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 582.1733, 実測値: 582.1731

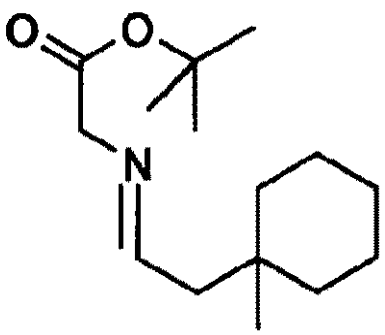
【０８３８】

例１０２ａ

中間体 [2-(1-メチル-シクロヘキシル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０８３９】

【化２６３】



M. W. 253.39 $C_{15}H_{27}NO_2$

【０８４０】

工程Ａ

NaH (60%, 3 g, 74 mmol)のDME (100 mL)中の懸濁液に、メチル (ジメトキシホスホニル)アセテート (Aldrich) (11.3 g, 61.8 mmol)を添加した。混合物を室温にて４０分間攪拌し、その後、シクロヘキサノン (6.07 g, 61.8 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて１時間攪拌した。飽和NH_4Cl 水溶液を添加し、そして混合物を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;10)によって精製し、シクロヘキシリデン酢酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した (6.4 g, 67%)。

【０８４１】

Bruckner, R.らにより、Eur. J. Org. Chem. 2006, 2119-2133において同様の転化が報告されており、そして記載された手順を変更を加えずに用いた。

【０８４２】

工程Ｂ

CuI (7.61 g, 40 mmol)の無水エチルエーテル (20 mL)中の懸濁液に、0 ºCで、MeLi (50 mL, 80 mmol)のエチルエーテル溶液(1.6 M)を添加した。反応混合物を0 ºCで１０分間攪拌した。溶剤を減圧下に蒸発させ、その後、ジクロロメタン (20 mL)を窒素下に0 ºCで添加した。混合物を５分間攪拌した。溶剤を再び蒸発させた。残留物に、じっクロロメタン (20 mL)を添加し、そして混合物の温度を-78 ºCに低下させた。混合物に、クロロトリメチルシラン (4.3 g, 40 mmol)及びシクロヘキシリデン-酢酸メチルエステル (3.1 g, 20 mmol)のジクロロメタン溶液 (20 mL)を添加した。反応混合物をゆっくりと０℃に温め、そして１時間攪拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加して、反応をクエンチした。混合物をエチルエーテルで２回抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$上で乾燥した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;5)により精製し、(1-メチル-シクロヘキシル)-酢酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した(3.3 g, 97%)。

【０８４３】

Yamamoto, Y.らにより、Tetrahedron Letter 44 (2003), 4265-4266に同様の転化が報告されており、そして記載された手順を変更を加えずに用いた。

【０８４４】

工程Ｃ

(1-メチル-シクロヘキシル)-酢酸メチルエステル (3.3 g, 19.4 mmol)の無水テトラヒ

ドロフラン (50 mL)中の溶液に、0 ºCで、$LiAlH_4$ (29 mL, 29 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (1 M)を窒素下に添加した。反応混合物を、0 ºCで１時間攪拌し、その後、氷水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1:4)により精製し、2-(1-メチル-シクロヘキシル)-エタノールを無色のオイルとして提供した(2.2 g, 80%)。

【０８４５】

工程Ｄ

塩化オキサリル (2.18 g, 17.2 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (12 mL)中の溶液に、-78 ºCで、ジメチルスルホキシド (2.44 mL, 34.3 mmol)のジクロロメタン (8 mL) 中の溶液を、滴下して加えた。５分後に、2-(1-メチル-シクロヘキシル)-エタノール (2.2 g, 15.6 mmol)のジクロロメタン (10 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物 を-78 ºCで１５分間攪拌した。トリエチルアミン (7.8 mL, 56mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温に温め、そして室温で４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、(1-メチル-シクロヘキシル)-アセトアルデヒドを淡黄色のオイルとして提供した (収量: 2 g, 91%)。

【０８４６】

工程Ｅ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシンtert-ブチルエステル (1.87 g, 14.3 mmol)を、(1-メチル-シクロヘキシル)-アセトアルデヒド (2.9 g, 14.3 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[2-(1-メチル-シクロヘキシル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (3.4 g, 95%)。

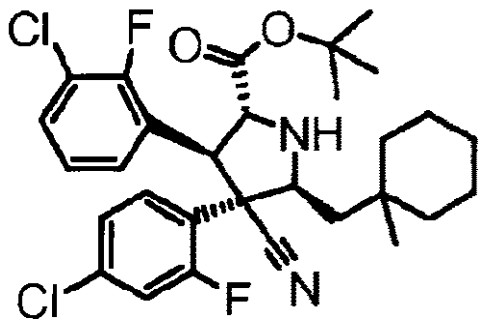
【０８４７】

例１０２ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０８４８】

【化２６４】



M. W. 563.52 $C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_2O_2$

【０８４９】

例１００ｂにおいて記載した方法と同様にして、例１０１ａにおいて調製した[2-(1-メチル-シクロヘキシル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.55 g,

10 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.5 g, 8 mmol)、 AgF (1.55 g, 12.3 mmol)及びトリエチルアミン (2.8 mL, 20 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (10 ml)と、tert-ブタノール (50 mL)中で100 ºCにて１８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色のオイルとして提供した (3 g, 66%)。

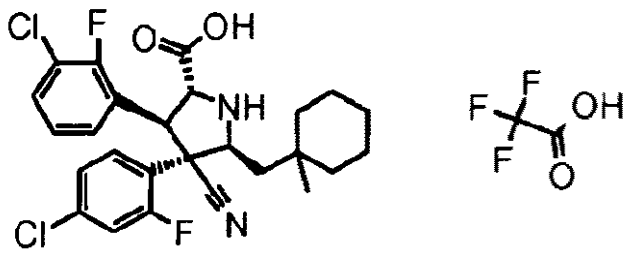
【０８５０】

例１０２ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０８５１】

【化２６５】



M. W. 507.41 $C_{26}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０８５２】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１０２ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル エステル (3 g, 5.3 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイト色の固形分として提供した (3.3 g, 100%)。

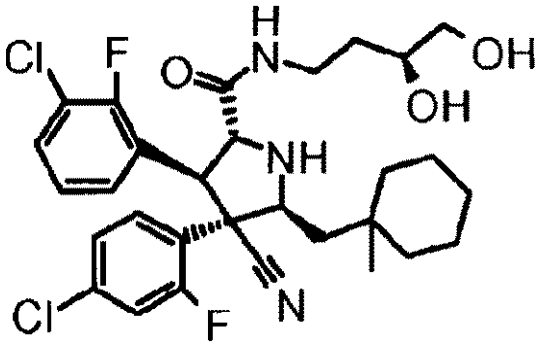
【０８５３】

例１０２ｄ

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

【０８５４】

【化２６６】



M. W. 594.53 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【０８５５】

例４２ｃ及び４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例１０２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.8 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.35 g, 2.41 mmol), HATU (0.55 g, 1.45 mmol)及びiPr_2NEt (0.70 mL, 4.0 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.22 g, 46%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 594.2097, 実測値: 594.2094

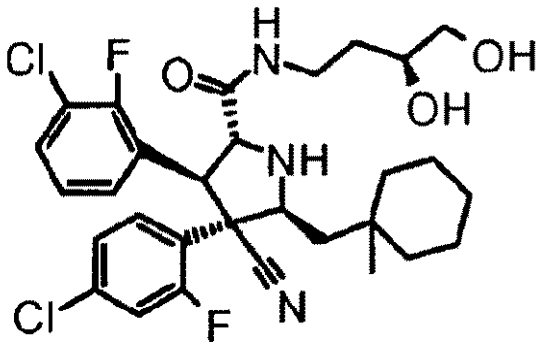
【０８５６】

例１０２ｅ

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

【０８５７】

【化２６７】



M. W. 594.53 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【０８５８】

Rac-(2R,3S,4R,5S)- 3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.18 g)をキラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)- 3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (78 mg, 71%)、及び、キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(80 mg, 73%)提供した。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 594.2097, 実測値: 594.2094

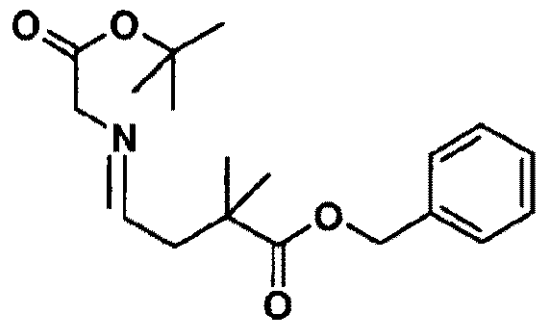
【０８５９】

例１０３ａ

中間体 4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸ベンジルエステルの調製

【０８６０】

【化２６８】



M. W. 333.43 $C_{19}H_{27}NO_4$

【０８６１】

工程Ａ

2,2-ジメチルブチロラクトン (6.84 g, 60 mmol)及びKOH (3.36 mmol)のH_2O (60 mL)中の混合物を還流下に２時間加熱した。溶液を室温にて冷却し、そして乾燥まで濃縮して、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタン酸一カリウム塩を白色固形分として提供した (10.2 g, 100%)。

【０８６２】

工程Ｂ

4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタン酸一カリウム塩 (60 mmol)及び臭化ベンジル (8.55 mL, 72 mmol)の混合物に、NaI (10.8 g, 72 mmol)及びK_2CO_3 (8.29 g, 60 mmol)を添加した。反応混合物を還流下に１８時間攪拌した。沈殿物をろ過し、ろ液を蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc: ヘキサン=1:2)により精製し、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル酪酸ベンジルエステルを無色のオイルとして提供した (9 g, 67%)。

【０８６３】

同一の転化はEP246529に報告されており、そして記載された手順を変更を加えずに用いた。

【０８６４】

工程Ｃ

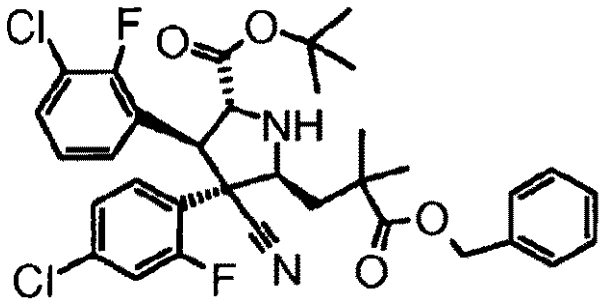
塩化オキサリル (2.8 mL, 22 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (40 mL)中の溶液に、-78 ºCで、ジメチルスルホキシド (3.1 mL, 44 mmol)のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下して添加した。５分後に、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル酪酸ベンジルエステル (4.5 g, 20 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して添加した。反応混合物を-78 ºCで１５分間攪拌した。トリエチルアミン (10 mL, 72 mmol)を添加し、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、室温にて４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10%のHCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して2,2-ジメチル4-オキソ-酪酸ベンジルエステルを無色のオイルとして提供した (収量: 2.9 g, 66%)。

【０８６５】

工程Ｄ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.72 g, 13.2 mmol)を、2,2-ジメチル4-オキソ-酪酸ベンジルエステル (4.1 g, 13.2 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸ベンジルエステルを無色のオイルとして提供した (4.1 g, 93%)。

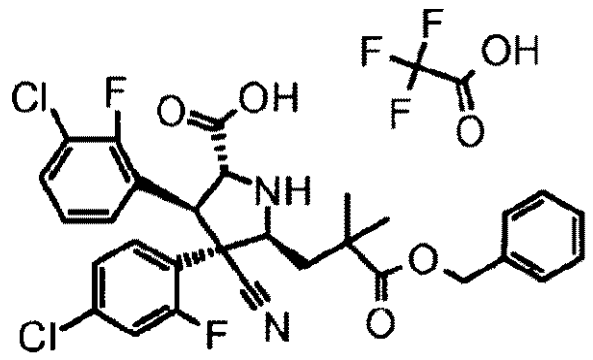
【０８６６】
例１０３ｂ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【０８６７】
【化２６９】



M. W. 643.56 $C_{34}H_{34}Cl_2F_2N_2O_4$

【０８６８】
例１００ｂにおいて記載した方法と同様にして、例１０３ａにおいて調製した4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸ベンジルエステル (4.1 g, 12.3 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル(2.5 g, 8 mmol)、AgF (1.55 g, 12.3 mmol)及びトリエチルアミン (2.5 g, 24 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (4 ml)と、tert-ブタノール (40 mL)中で100 °Cにて４時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルとして淡黄色ガムとして提供した(0.98 g, 19%)。
【０８６９】
例１０３ｃ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【０８７０】

【化２７０】



M. W. 587.46 $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_2O_4 . C_2HF_3O_2$

【０８７１】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１０３ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.98 g, 1.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色ガムとして提供した (0.94 g, 86%)。

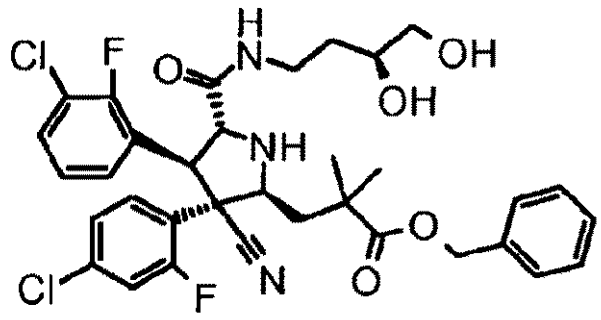
【０８７２】

例１０３ｄ

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

【０８７３】

【化２７１】



M. W. 674.57 $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_5$

【０８７４】

例４２ｃ及び４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例１０３ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.94 g, 1.34 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.58 g, 4.0 mmol), HATU (0.92 g, 2.41 mmol)及びiPr_2NEt (1.17 mL, 6.7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.2 g, 22%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_5$+ H [$(M+H)^+$]) : 674.1995, 実測値: 674.1991

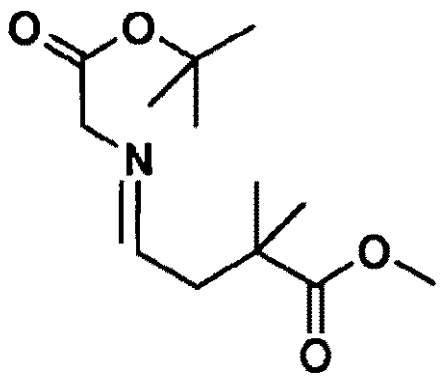
【０８７５】

例１０４ａ

中間体 4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸メチルエステルの調製

【０８７６】

【化２７２】



M. W. 257.33 $C_{13}H_{23}NO_4$

【０８７７】

工程Ａ

2,2-ジメチルブチロラクトン (6.84 g, 60 mmol)及びKOH (3.36 g)のH_2O (60 mL)中の混合物を還流下に２時間加熱した。溶液を室温に冷却し、そしてHCl水溶液でpHを5に酸性化した。混合物を、その後、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、減圧下に濃縮し、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタン酸を無色のオイルとして提供した (4 g, 51%)。

【０８７８】

工程Ｂ

4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタン酸 (2.2 g, 16.6 mmol)のエチルエーテル (16 mL)及びメタノール (24 mL)中の混合物に0 ºCでトリメチルシリルジアゾメタン (Aldrich) (12.5 mL, 25mmol)のヘキサン溶液 (2.0 M)を添加した。反応混合物を0 ºC１時間攪拌した。溶剤を蒸発させた。残留物を酢酸エチル中に吸収させ、希HCl水溶液、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル酪酸

メチルエステルを無色のオイルとして提供した(1.5 g, 62%)。

【０８７９】

工程Ｃ

塩化オキサリル (1.09 mL, 12.5 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 °Cで、ジメチルスルホキシド (1.77 mL, 25 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して添加した。５分後に、4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル酪酸メチルエステル (1.5 g, 11.3 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して添加した。反応混合物を-78 °Cで１５分間攪拌した。トリエチルアミン (5.7 mL, 41 mmol)を添加し、反応混合物をゆっくりと室温に温め、そして室温で４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、2,2-ジメチル4-オキソ-酪酸メチルエステルを淡黄色オイルとして提供した (収量: 1.2 g, 81%)。

【０８８０】

工程Ｄ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.09 g, 8.32 mmol)を、2,2-ジメチル4-オキソ-酪酸メチルエステル (1.2 g, 8.32 mmol) と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.1 g, 100%)。

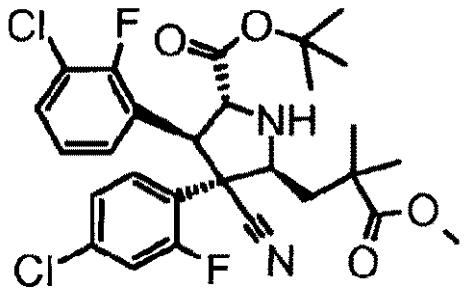
【０８８１】

例１０４ｂ

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

【０８８２】

【化２７３】



M. W. 567.47 $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_4$

【０８８３】

例１００ｂにおいて記載した方法と同様にして、例１０４ｄにおいて調製した4-[(E)-tert-ブトキシカルボニルメチルイミノ]-2,2-ジメチル酪酸メチルエステル(2.1 g, 8.3 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.05 g, 6.7 mmol)、 AgF (1.27 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2.3 mL, 17 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (2 ml)とtert-ブタノール (10 mL) 中で100 °Cにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-

カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (0.75 g, 20%)。

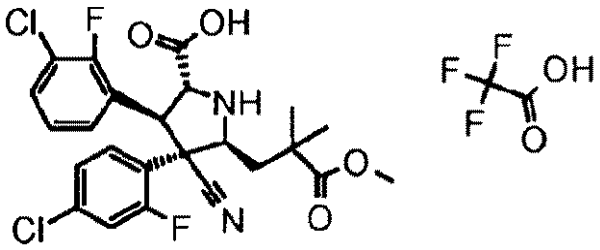
【０８８４】

例１０４ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０８８５】

【化２７４】



M. W. 511.36 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_4 . C_2HF_3O_2$

【０８８６】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１０４ｄにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.7 g, 1.23 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.75 g, 97%)。

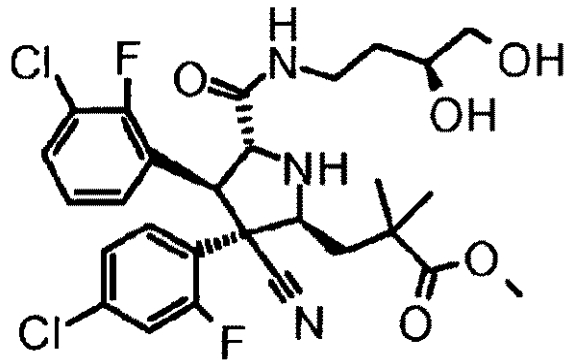
【０８８７】

例１０４ｄ

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

【０８８８】

【化２７５】



M. W. 598.47 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_5$

【０８８９】

例４２ｃ及び４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例１０４ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェノキシカルボニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.75 g, 1.26 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.52 g, 3.6 mmol), HATU (0.82 g, 2.16 mmol)及びiPr_2NEt (1.04 mL, 6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-メチル-2-フェノキシカルボニル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.45 g, 56%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_5$+ H [$(M+H)^+$]) : 598.1682, 実測値: 598.1679

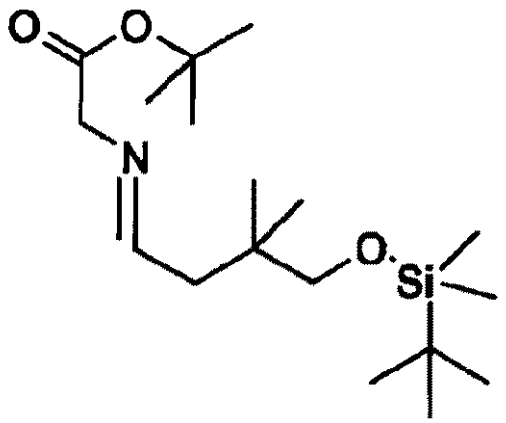
【０８９０】

例１０５ａ

中間体 [4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０８９１】

【化２７６】



M. W. 343.59 $C_{18}H_{37}NO_3Si$

【０８９２】

工程Ａ

2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール (Aldrich) (10 g, 96 mmol)及びイミダゾール(9.8 g, 140 mmol)のジクロロメタン (200 mL)中の混合物に、tert-ブチルジメチルクロロシラン(15.9 g, 10.6 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて０．５時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、その後、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オールを無色のオイルとして提供した (20.4 g, 97%)。

【０８９３】

工程Ｂ

3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(20.4 g, 93 mmol)及びトリエチルアミン (26 g, 186 mmol)のジクロロメタン (200 mL)中の溶液に、0 ºCで、メタンスルホニルクロリド (Aldrich) (8.69 mL, 112 mmol)のジクロロメタン溶液 (20 mL)を添加した。反応混合物を0 ºCで２時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を希HCl水溶液、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮し、メタンスルホン酸 3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロピルエステルを黄色のオイルとして提供した (24 g, 87%)。

【０８９４】

工程Ｃ

メタンスルホン酸 3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロピルエステル (5 g, 16.8 mmol)の無水ジメチルスルホキシド (50 mL)中の溶液に、KCN (2.85 g, 44 mmol)を添加した。反応混合物を120 ºCで１６時間加熱した。混合物を冷却し、そして水を添加した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで乾燥し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;4)により精製し、4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブチロニトリルを黄色オイルとして提供した(2.2 g, 57%)。

【０８９５】

工程Ｄ

4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブチロニトリル (2.2 g, 9.67 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 ºCで、DIBAL (10.6 mL, 10.6 mmol)のトルエン溶液 (1 M)を滴下して加えた。反応混合物を0 ºCで3時間攪拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液中に注いだ。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:4) によって精製し、4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブチルアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 0.84 g, 38%)。

【０８９６】

工程Ｅ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシンtert-ブチルエステル (0.52 g, 3.64 mmol)を、4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブチルアルデヒド (0.84 g, 3.64 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.25 g, 100%)。

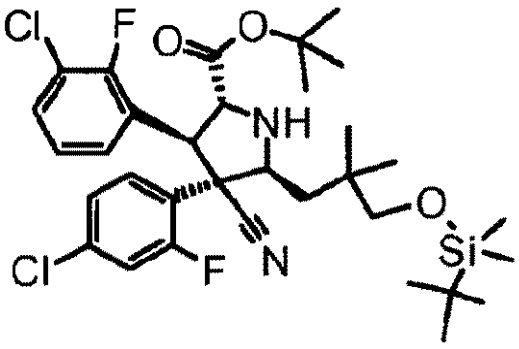
【０８９７】

例１０５ｂ

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

【０８９８】

【化２７７】

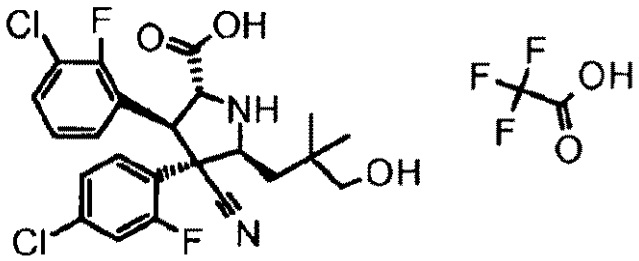


M. W. 653.72 $C_{33}H_{44}Cl_2F_2N_2O_3Si$

【０８９９】

例１００ｂにおいて記載した方法と同様にして、例１０５ａにおいて調製した [4-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.25 g, 3.64 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.93 g, 3 mmol)、 AgF (0.57 g, 4.5 mmol)及びトリエチルアミン (1.05 mL, 7.5 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (3.6 ml)と、tert-ブタノール (15 mL)中で100 ºCにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (1.2 g, 61%)。

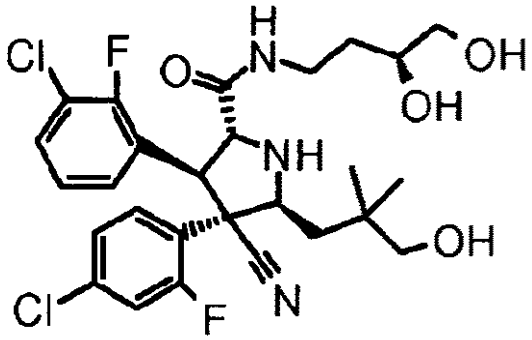
【０９００】
例１０５ｃ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【０９０１】
【化２７８】



M. W. 483.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【０９０２】
例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１０５ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-2,2-ジメチルプロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1g, 1.68 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (1 g, 100%)。
【０９０３】
例１０５ｄ
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【０９０４】

【化２７９】



M. W. 570.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【０９０５】

例４２ｃ及び４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例１０５ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1 g, 1.67 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.73 g, 5 mmol), HATU (1.14 g, 3 mmol)及びiPr_2NEt (1.46 mL, 8.4 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 64%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 570.1733, 実測値: 570.1731

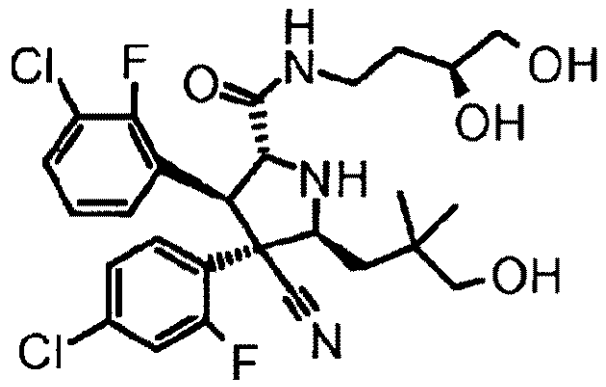
【０９０６】

例１０５ｅ

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

【０９０７】

【化２８０】



M. W. 570.46 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【０９０８】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.24 g)をキラルSFCクロマトグラフィーによって分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (102 mg, 43%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (93 mg, 39%)提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [(M+H)$^+$]) : 570.1733, 実測値: 570.1730

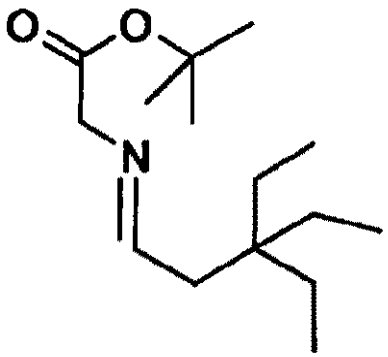
【０９０９】

例１０６ａ

中間体 [3,3-ジエチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０９１０】

【化２８１】



M. W. 255.40 $C_{15}H_{29}NO_2$

【０９１１】

工程Ａ

ジメチルマロネート (10 g, 75mmol)、3-ペンタノン (6.5 g, 75 mmol)及びピリジン (7.9 g, 100 mmol)の無水テトラヒドロフラン (300 mL)中の溶液に、0 ºCで$TiCl_4$ (100 mL, 100 mmol)のジクロロメタン溶液 (1 M)を１時間にわたって添加した。添加が完了した後に、反応混合物を徐々に室温に温め、そして１８時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチした。混合物をエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;20)により精製し、2-(1-エチル-プロピリデン)-マロン酸ジメチルエステルを淡黄色のオイルとして提供した (7 g, 46%)。

【０９１２】

工程Ｂ

CuI (7.61 g, 40 mmol)の無水テトラヒドロフラン (100 mL)中の懸濁液に、-50 ºCでエチルマグネシウムクロリド(2 M, 40 mL, 80 mmol)を15分間にわたって添加した。添加が完了した後に、反応混合物を徐々に室温に温め、２０分間攪拌した。その後、混合物の温度を-50 ºCに下げ、2-(1-エチル-プロピリデン)-マロン酸ジメチルエステル (3.5 g, 17.5 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL)を添加した。反応混合物をゆっくりと室温に下げ、３時間攪拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加して反応をクエンチした。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、テトラヒドロフランのほとんどを除去した。残留物を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;30)により精製し、2-(1,1-ジエチル-プロピル)-マロンジメチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.6 g, 57%)。

【０９１３】

工程Ｃ

2-(1,1-ジエチル-プロピル)-マロン酸ジメチルエステル (2.5 g, 11 mmol)のDMSO (30 mL)中の溶液に、LiCl (0.91 g, 21.6 mmol)及びH_2O (0.19 mL, 11 mmol)を添加した。反応混合物を170 ºCで4時間加熱し、その後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、3,3-ジエチル-ペンタン酸メチルエステルを黄色のオイルとして提供した (1.9 g, 100%)。

【０９１４】

工程Ｄ

3,3-ジエチル-ペンタン酸メチルエステル (1.9 g, 11 mmol)の無水テトラヒドロフラン (50 mL)中の溶液に、0 ºCで、$LiAlH_4$ (9 mL, 18 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (2 M)を窒素下に添加した。反応混合物を0 ºCで１時間攪拌し、その後、氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、3,3-ジエチル-ペンタン-1-オールを黄色のオイルとして提供した(1.4 g, 90%)。

【０９１５】

工程Ｅ

塩化オキサリル (0.86 mL, 9.9 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 ºCで、ジメチルスルホキシド (1.4 mL, 19.8 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して添加した。５分後に、3,3-ジエチル-ペンタン-1-オール (1.3 g, 9 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して添加した。反応混合物を-78 ºCで１５分間攪拌した。トリエチルアミン (4.5 mL, 32 mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして室温で４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、3,3-ジエチル-ペンタナールを黄色のオイルとして提供した (収量: 1 g, 78%)。

【０９１６】

工程Ｆ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.92 g, 7 mmol)を、3,3-ジエチル-ペンタナール (1 g, 7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて５時間反応させ、[3,3-ジエチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.8 g, 100%)。

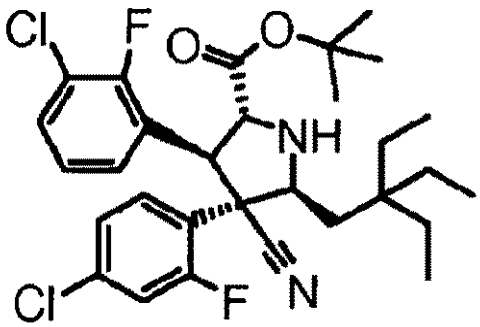
【０９１７】

例１０６ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０９１８】

【化２８２】



M. W. 507.41 $C_{26}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2$

【０９１９】

例１００ｂにおいて記載した方法と同様にして、例１０６ａにおいて調製した[3,3-ジエチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (1.8 g, 7 mmol) を、

例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.74 g, 5.6 mmol)、 AgF (1.1 g, 8.6mmol)及びトリエチルアミン (1.95 mL, 14 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (7 ml)と、tert-ブタノール (30 mL)中で100 °Cにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色ガムとして提供した (1.8 g, 57%)。

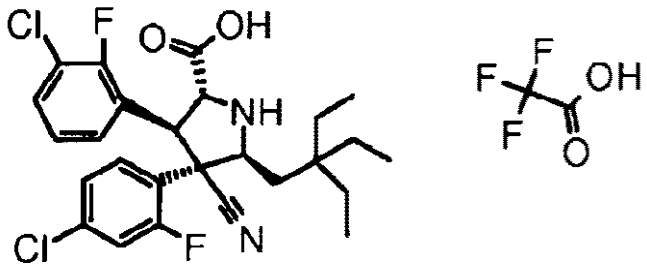
【０９２０】

例１０６ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０９２１】

【化２８３】



M. W. 509.43 $C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０９２２】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１０６ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g, 3.2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 を淡黄色固形分として提供した (2 g, 100%)。

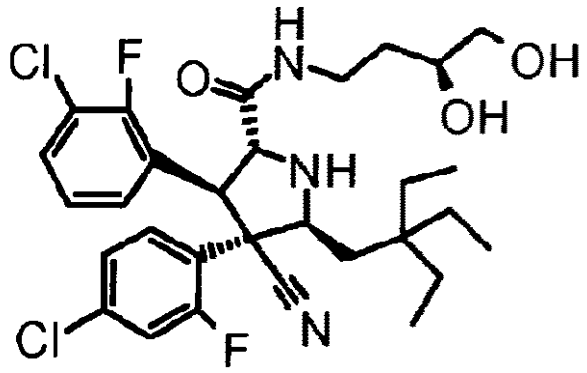
【０９２３】

例１０６ｄ

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

【０９２４】

【化２８４】



M. W. 596.54 $C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$

【０９２５】

例４２ｃ及び４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例１０６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸（0.5 g, 0.8 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン（0.35 g, 2.4 mmol), HATU (0.55 g, 1.4 mmol)及びiPr_2NEt (0.7 mL, 4 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した（0.33 g, 70%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値（$C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]）：596.2253, 実測値: 596.2254

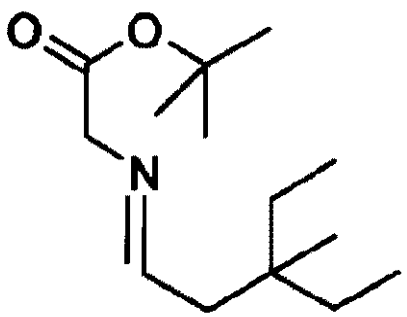
【０９２６】

例１０７ａ

中間体 [3-エチル-3-メチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルの調製

【０９２７】

【化２８５】



M. W. 241.38 $C_{14}H_{27}NO_2$

【０９２８】

工程Ａ

CuI (5.7 g, 30 mmol)の無水テトラヒドロフラン (100 mL)中の懸濁液に、-50 ºC で、メチルマグネシウムクロリド (3 M, 20 mL, 60 mmol)を１５分間にわたって添加した。添加を完了した後に、反応混合物を徐々に室温に温め、そして２０分間攪拌した。その後、混合物の温度を-50 ºCに下げ、例１０６ａ、工程Ａにおいて調製した2-(1-エチル-プロピリデン)-マロン酸ジメチルエステル (3 g, 15 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL)を添加した。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、１時間攪拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加して反応をクエンチした。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、テトラヒドロフランのほとんどを除去した。残留物を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;30)によって精製し、2-(1-エチル-1-メチル-プロピル)-マロン酸ジメチルエステルを無色のオイルとして提供した(3 g, 93%)。

【０９２９】

工程Ｂ

2-(1-エチル-1-メチル-プロピル)-マロン酸ジメチルエステル (3 g, 14 mmol)のDMSO (30 mL)中の溶液に、LiCl (1.2 g, 28 mmol)及びH_2O (0.25 mL, 14 mmol)を添加した。反応混合物を170 ºCで３時間加熱し、その後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、3-エチル-3-メチル-ペンタン酸メチルエステルを黄色オイルとして提供した(1.5 g, 68%)。

【０９３０】

工程Ｃ

3-エチル-3-メチル-ペンタン酸メチルエステル (1.5 g, 9.4 mmol)の無水テトラヒドロフラン (30 mL)中の溶液に、0 ºCで$LiAlH_4$ (5 mL, 10 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (2 M)を窒素下に添加した。反応混合物を0 ºCで１時間攪拌し、その後、氷水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、3-エチル-3-メチル-ペンタン-1-オールを黄色オイルとして提供した (1.3 g, 100%)。

【０９３１】

工程Ｄ

塩化オキサリル (0.96 mL, 11 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 ºCで、ジメチルスルホキシド (1.56 mL, 22 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して添加した。５分後に、3-エチル-3-メチル-ペンタン-1-オール (1.3 g, 10 m

mol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 °C で１５分間攪拌した。トリエチルアミン (5 mL, 36 mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温に温め、そして室温で４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して3-エチル-3-メチル-ペンタナールを淡黄色オイルとして提供した (収率: 1 g, 78%)。

【０９３２】

工程Ｆ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.0 g, 7.8 mmol)を、3-エチル-3-メチル-ペンタナール (1 g, 7.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて５時間反応させ、 [3-エチル-3-メチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.9 g, 100%)。

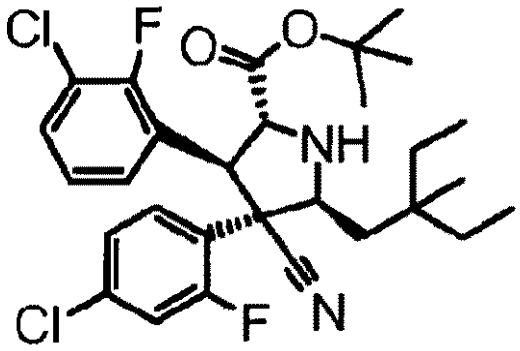
【０９３３】

例１０７ｂ

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

【０９３４】

【化２８６】



M. W. 551.51 $C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_2O_2$

【０９３５】

例１００ｂにおいて記載した方法と同様にして、例１０７ａにおいて調製した[3-エチル-3-メチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.9 g, 7.8 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.9 g, 6.2 mmol)、AgF (1.2 g, 9.4 mmol)及びトリエチルアミン (2.1 mL, 15 mmol)と、ジクロロメタン (150 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (7 ml)とtert-ブタノール (30 mL)中で100 °C にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色ガムとして提供した (2.5 g, 74%)。

【０９３６】

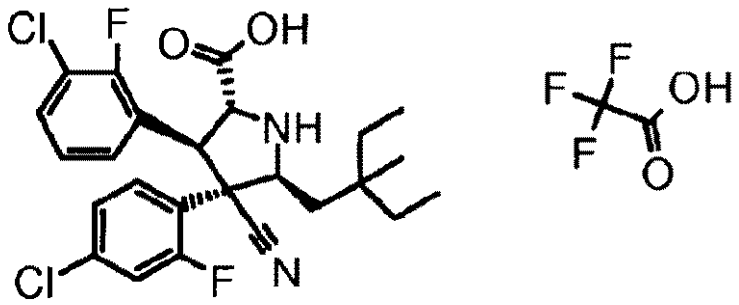
例１０７ｃ

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

-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０９３７】

【化２８７】



M. W. 495.40 $C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０９３８】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１０７ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g, 3.2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を淡黄色固形分として提供した (2.5 g, 91%)。

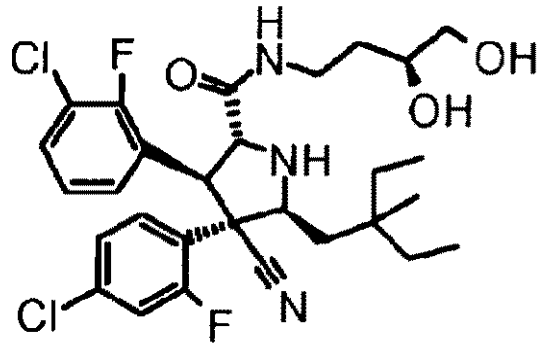
【０９３９】

例１０７ｄ

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

【０９４０】

【化２８８】



M. W. 582.52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【０９４１】

例４２ｃ及び４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例１０６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.43 g, 3 mmol), HATU (0.67 g, 1.8 mmol)及びiPr_2NEt (0.86 mL, 4.9 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中にて室温で２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 53 %)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 582.2097, 実測値: 582.2096

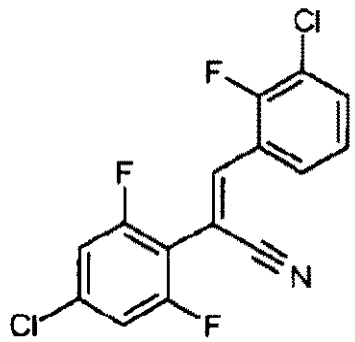
【０９４２】

例１０８ａ

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０９４３】

【化２８９】



M. W. 328.12 $C_{15}H_6Cl_2F_3N$

【０９４４】

工程Ａ

4-クロロ-2,6-ジフルオロベンジルブロミド (Alfa) (2.5 g, 10 mmol)のエタノール (13 mL)及びH_2O (10 mL)中の溶液に、KCN (1.75 g, 27 mmol)を添加した。反応混合物を100 °Cで１時間加熱した。混合物を冷却し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層 を分離し、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;4)によって精製し、(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-アセトニトリルを黄色オイルとして提供した(1.1 g, 57%)。

【０９４５】

工程Ｂ

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、 (4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-アセトニトリル (1.1 g, 6 mmol)を、2-フルオロ-3-クロロベンズアルデヒド (1.2 g, 7mmol), ナトリウムメトキシド(1.5 mL, 7 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (40 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色固形分として提供した (1.5 g, 75%)。

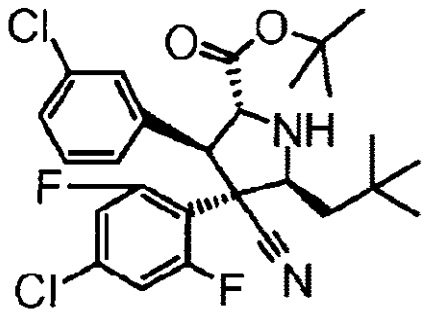
【０９４６】

例１０８ｂ

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０９４７】

【化２９０】



M. W. 505.46 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

【０９４８】

例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1 g, 5 mmol)を、例１０９ａにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.3 g, 4mmol)、AgF (0.77 g, 6 mmol)及びトリエチルアミン (1.4 mL, 10 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (4.8 ml)と、tert-ブタノール (20 mL)中で100 °Cにて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色ガムとして提供した (0.9 g, 41%)。

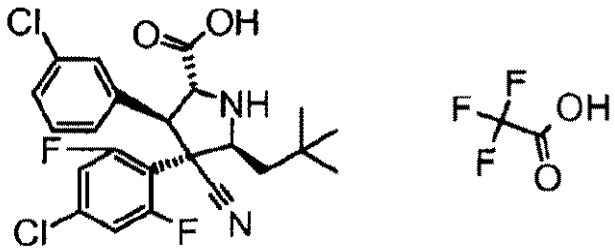
【０９４９】

例１０８ｃ

中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０９５０】

【化２９１】



M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 \cdot C_2HF_3O_2$

【０９５１】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１０８ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.9 g, 1.7 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.9 g, 91%)。

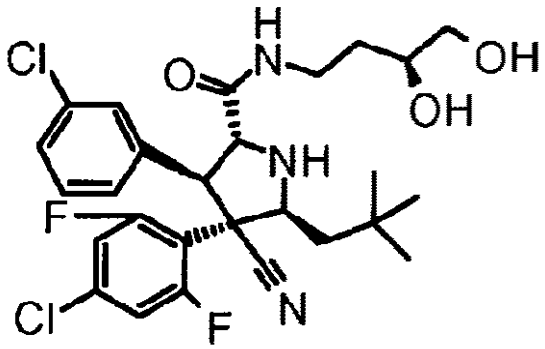
【０９５２】

例１０８ｄ

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

【０９５３】

【化２９２】



M. W. 572.45 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3$

【０９５４】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例１０８ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.67 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.29 g, 2 mmol), HATU (0.46 g, 1.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.58 mL, 3.3 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 77%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 572.1689, 実測値: 572.1691

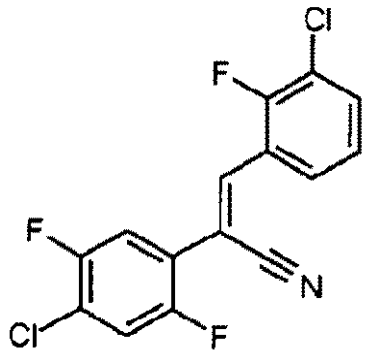
【０９５５】

例１０９ａ

中間体 (Z)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【０９５６】

【化２９３】



M. W. 328.12 $C_{15}H_6Cl_2F_3N$

【０９５７】

工程Ａ

4-クロロ-2,5-ジフルオロ安息香酸 (Oakwood) (6.08 g, 31 mmol)の無水テトラヒドロフラン (75 mL)中の溶液に、0 °Cで、BH_3.THFの溶液 (1 M, 62 mL, 62 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて１８時間反応させた。HCl水溶液を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮し、 (4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-メタノールを無色のオイルとして提供した (5.5 g, 98%)。

【０９５８】

工程Ｂ

(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-メタノール (5.5 g, 32 mmol)の塩化チオニル (25 mL)中の混合物を還流下に (100 °C) ３０分間加熱した。この混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、1-クロロ-4-クロロメチル-2,5-ジフルオロ-ベンゼンを黄色オイルとして提供した(2.1 g, 34%)。

【０９５９】

工程Ｃ

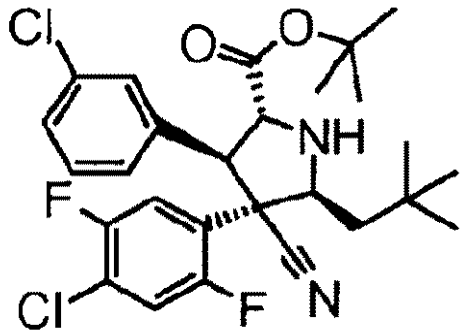
1-クロロ-4-クロロメチル-2,5-ジフルオロ-ベンゼン (2.1 g, 11 mmol)のエタノール (13 mL)及びH_2O (10 mL)中の溶液に、KCN (1.8 g, 28 mmol)を添加した。反応混合物を100 °Cで１時間加熱した。混合物を冷却し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;4)によって精製し、4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-アセトニトリルを淡黄色のオイルとして提供した (1.0 g, 50%)。

【０９６０】

工程Ｄ

例１ｂにおいて記載した方法と同様にして、4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-アセトニトリル (1.0 g, 5 mmol)を、2-フルオロ-3-クロロベンズアルデヒド (1.0 g, 6 mmol), ナトリウムメトキシド(1.3 mL, 5.9 mmol)のメタノール性溶液 (25 wt%)と、メタノール (40 mL)中で50 °Cにて３時間反応させ、(Z)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルを白色固形分として提供した (1.3 g, 75%)。

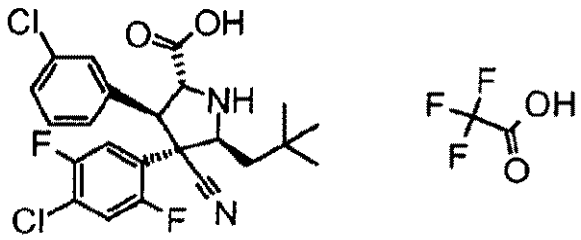
【０９６１】
例１０９ｂ
中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【０９６２】
【化２９４】



M. W. 505.46 $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_2$

【０９６３】
例１ｃにおいて記載した方法と同様にして、例１ａにおいて調製した[3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (5 mmol)を、例１０９ａにおいて調製した(Z)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.3 g, 3 mmol)、 AgF (0.77 g, 6 mmol)及びトリエチルアミン (1.4 mL, 10 mmol)と、ジクロロメタン (120 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (4.8 ml)と、tert-ブタノール (20 mL)中で100 ºCにて２時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色ガムとして提供した (1.5 g, 69%)。
【０９６４】
例１０９ｃ
中間体 rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸の調製
【０９６５】

【化２９５】



M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2 . C_2HF_3O_2$

【０９６６】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１０９ｂにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.5 g, 2.8 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸をオフホワイトの固形分を提供した (1.5 g, 91%)。

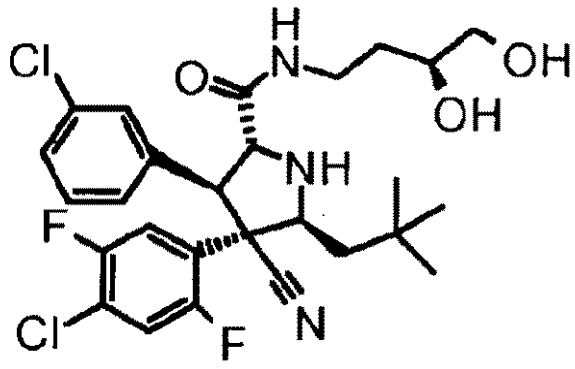
【０９６７】

例１０９ｄ

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

【０９６８】

【化２９６】



M. W. 572.45 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3$

【０９６９】

例４２ｃ、４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例１０８ｃにおいて調製したra

c-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.84 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.73 mL, 4.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて2時間反応させ、rac-(2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 50%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 572.1689, 実測値: 572.1689

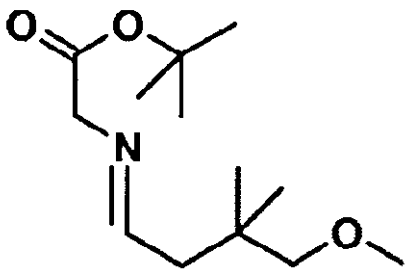
【０９７０】

例１１０ａ

中間体 [4-メトキシ-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチル エステルの調製

【０９７１】

【化２９７】



M. W. 243.35 $C_{13}H_{25}NO_3$

【０９７２】

工程Ａ

2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール (Aldrich) (5 g, 48 mmol)の無水エチルエーテル (100 mL)中の混合物を、0 ºCで、塩化チオニル (8.7 mL, 120 mmol)を添加した。反応混合物を0 ºCで２時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、その後、水性層を、その後、エチルエーテルを抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、5,5-ジメチル[1,3,2]ジオキサチアン2-オキシダーゼを淡ピンク色のオイルとして提供した (4.8 g, 82%)。

【０９７３】

工程Ｂ

5,5-ジメチル[1,3,2]ジオキサチアン2-オキシド (4.8 g, 39 mmol)の無水ジメチルスルホキシド (50 mL)中の溶液に、NaCN (5.8 g, 118 mmol)を添加した。反応混合物 を120 ºCで５時間加熱した。混合物を冷却し、そして水を添加した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;4)により精製し、4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチロニトリルを黄色オイルとして提供した(1.6 g, 38%)。

【０９７４】

工程Ｃ

4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチロニトリル (0.8 g, 7 mmol)の無水ジメチルホルムアミド (5 mL)中の溶液に、NaH (60%, 0.42 g, 11 mmol)を添加した。混合物を室温で１５

分間攪拌し、その後、ヨードメタン (0.88 mL, 14 mmol)を添加した。混合物を室温にて１時間攪拌した。水を添加した。混合物は酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮し、4-メトキシ-3,3-ジメチルブチロニトリルを黄色のオイルとして提供した (0.85 g, 94%)。

【０９７５】

工程Ｄ

4-メトキシ-3,3-ジメチルブチロニトリル (0.85 g, 6.7 mmol)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 ºCで、DIBAL (7.4 mL, 7.4 mmol)のトルエン溶液 (1 M) を滴下して加えた。反応混合物を0 ºCで１時間攪拌した。混合物を飽和NH_4Cl 水溶液に注いだ。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、4-メトキシ-3,3-ジメチルブチルアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 0.3 g, 34%)。

【０９７６】

工程Ｅ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.3 g, 2.3 mmol)を、4-メトキシ-3,3-ジメチルブチルアルデヒド (0.3 g, 2.3 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[4-メトキシ-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.56 g, 100%)。

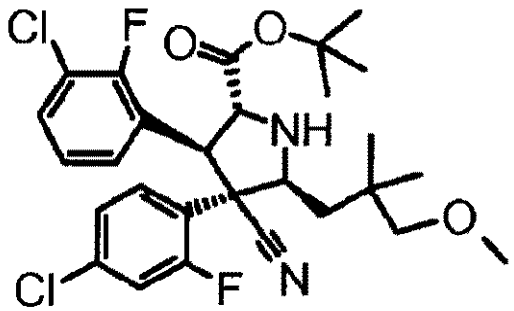
【０９７７】

例１１０ｂ

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

【０９７８】

【化２９８】



M. W. 553.48　　$C_{28}H_{32}Cl_2F_2N_2O_3$

【０９７９】

例１００ｂにおいて記載した方法と同様にして、例１１０ａにおいて調製した[4-メトキシ-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (3.8 mmol)を、例５２ａにおいて調製した (Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.94 g, 3 mmol)、AgF (0.58 g, 4.6 mmol)及びトリエチルアミン (1.06 mL, 7.6 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (3.6 ml)と、tert-ブタノール (20 mL)中で100 ºCにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオ

ロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色固形分として提供した（1 g，59%)。

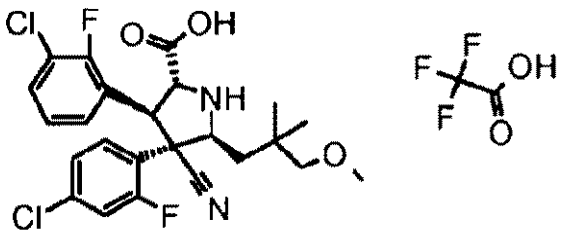
【０９８０】

例１１０ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【０９８１】

【化２９９】



M. W. 497.37 $C_{24}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【０９８２】

例２５ａにおいて記載した方法と同様にして、例１０５ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（1.0 g，1.8 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を黄色固形分として提供した（0.9 g，82%)。

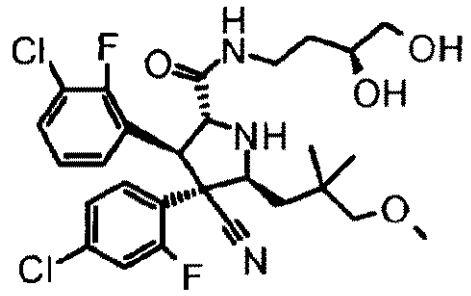
【０９８３】

例１１０ｄ

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

【０９８４】

【化３００】



M. W. 584.49 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

【０９８５】

例４２ｃ及び４２ｄにおいて記載した方法と同様にして、例１１０ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.45 g, 0.74 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.32 g, 2.2 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol)及びiPr_2NEt (0.64 mL, 3.7 mmol)と、CH_2Cl_2 で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフランで室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.28 g, 65%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 584.1889, 実測値: 584.1890

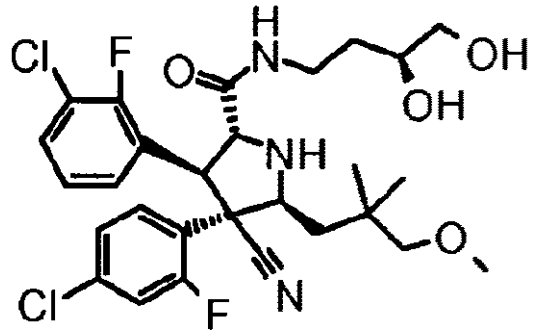
【０９８６】

例１１０ｅ

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

【０９８７】

【化３０１】



M. W. 584.49 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

【０９８８】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.24 g)を、キラルSFC クロマトグラフィー によって分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(114 mg, 48%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(114 mg, 48%)提供した。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 584.1889, 実測値: 584.1892

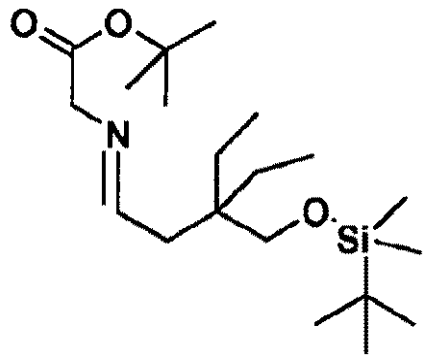
【０９８９】

例１１１ａ

中間体 3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-エチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【０９９０】

【化３０２】



M. W. 371.64 $C_{20}H_{41}NO_3Si$

【０９９１】

工程Ａ

2,2-ジエチル-プロパン-1,3-ジオール (Aldrich) (5.5 g, 40 mmol)の無水エチルエーテル (100 mL)中の混合物に、0 ºCにて、塩化チオニル (10.6 g, 90 mmol)を添加した。反応混合物を0 ºCで２時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、その後、水性層をエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、5,5-ジエチル-[1,3,2]ジオキサチアン2-オキシドを無色のオイルとして提供した (7 g, 98%)。

【０９９２】

工程Ｂ

5,5-ジエチル-[1,3,2]ジオキサチアン2-オキシド (7 g, 39 mmol)の無水ジメチルスルホキシド (40 mL)中の溶液に、NaCN (3.9 g, 80mmol)を添加した。反応混合物を120 ºCにて２０時間反応させた。混合物を冷却し、そして水を添加した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥させ、そして濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン = 1;2)によって精製し、3-エチル-3-ヒドロキシメチル-ペンタンニトリルを黄色オイルとして提供した (1.7 g, 31%)。

【０９９３】

工程Ｃ

3-エチル-3-ヒドロキシメチル-ペンタンニトリル (1.7 g, 12 mmol)及びイミダゾール(1.2 g, 18 mmol)のジクロロメタン (80 mL)中の溶液に、tert-ブチルジメチルクロロシラン (2 g, 13 mmol)を添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、水性層を、その後、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-エチル-ペンタンニトリルを無色のオイルとして提供した (2.28 g, 74%)。

【０９９４】

工程Ｄ

3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-エチル-ペンタンニトリル (2.28 g, 8.9 mmol)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 ºCで、DIBAL (9.8 mL, 9.8 mmol)のトルエン溶液 (1 M)を滴下して加えた。反応混合物を0 ºCで１時間攪拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液中に注いだ。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、3-(tert-ブ

チル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-エチル-ペンタナールを無色のオイルとして提供した(収率: 1.5 g, 65%)。

【０９９５】

工程Ｅ

例１ａにおいて記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.78 g, 5.8 mmol)を、3-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-エチル-ペンタmナール (1.5 g, 5.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[4-メトキシ-3,3-ジメチルブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.2 g, 100%)。

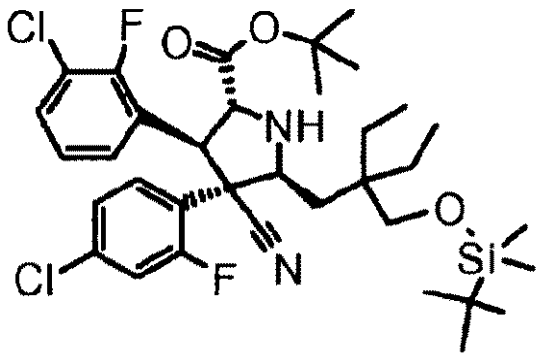
【０９９６】

例１１１ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2-エチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【０９９７】

【化３０３】



M. W. 681.77 $C_{35}H_{48}Cl_2F_2N_2O_3Si$

【０９９８】

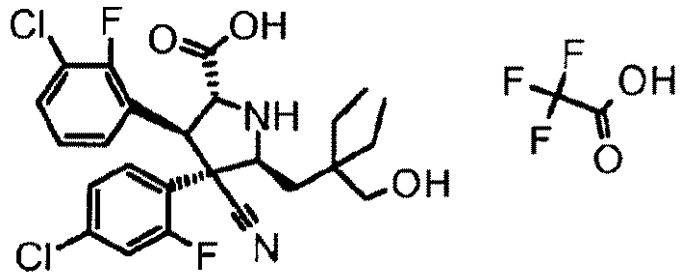
例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１１１ａにおいて調製した[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (2.2 g, 5.8 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.43 g, 4.6 mmol)、AgF (0.89 g, 7 mmol)及びトリエチルアミン (1.6 mL, 12 mmol)と、ジクロロメタン(100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (7 ml)とtert-ブタノール(20 mL)中で100 °Cにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2-エチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色固形分として提供した (1.8 g, 58%)。

【０９９９】

例１１１ｃ

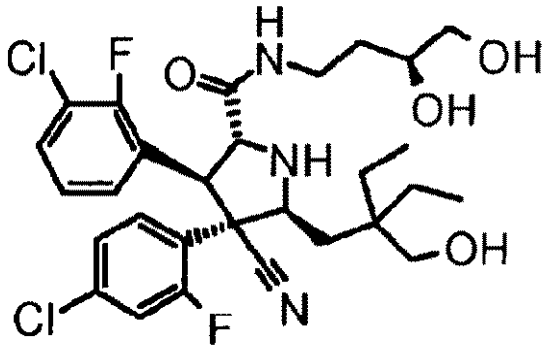
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【１０００】
【化３０４】



M. W. 511.40　$C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_2O_3 . C_2HF_3O_2$

【１００１】
例２５ａに記載した方法と同様にして、例１１１ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-2-エチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.8 g, 2.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を淡黄色固形分として 提供した(1.5 g, 94%)。
【１００２】
例１１１ｄ
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【１００３】
【化３０５】



M. W. 598.51　$C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

【１００４】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例１１１ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1.1 g, 1.8 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.78 g, 5 mmol), HATU (1.2 g, 3 mmol)及びiPr_2NEt (1.6 mL, 9 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2-エチル-2-ヒドロキシメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.11 g, 10%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 598.2046, 実測値: 598.2045

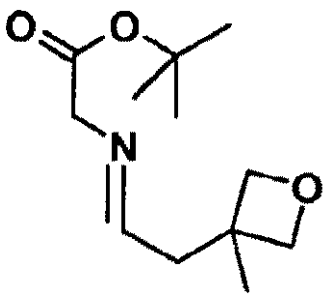
【１００５】

例１１２ａ

中間体 [2-(3-メチル-オキセタン-3-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【１００６】

【化３０６】



M. W. 227.31 $C_{12}H_{21}NO_3$

【１００７】

工程Ａ

3-メチル-3-オキセタンメタノール (Aldrich) (3.5 g, 34 mmol)及びトリエチルアミン (10 g, 103 mmol)のジクロロメタン (100 mL)中の溶液に、0 °Cにて、メタンスルホニルクロリド (Aldrich) (5.08 g, 45 mmol)のジクロロメタン溶液(20 mL)を添加した。反応混合物を0 °Cにて２時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を希HCl水溶液、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、メタンスルホン酸 3-メチル-オキセタン-3-イルメチルエステルを黄色オイルとして提供した (6 g, 97%)。

【１００８】

工程Ｂ

メタンスルホン酸3-メチル-オキセタン-3-イルメチルエステル (6 g, 33 mmol)の無水ジメチルスルホキシド (30 mL)中の溶液に、NaCN (3.2 g, 67 mmol)を添加した。反応混合物を130 °Cにて３時間加熱した。混合物を冷却し、水を添加した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、 (3-メチル-オキセタン-3-イル)-アセトニトリルを黄色オイルとして提供した (2.5 g, 68%)。

【１００９】

工程Ｃ

(3-メチル-オキセタン-3-イル)-アセトニトリル (2.5 g, 22.5 mmol)のジクロロメタン (30 mL)中の溶液に、DIBAL (24.7 mL, 24.7 mmol)の-78 ºCでトルエン溶液 (1 M)を滴下して加えた。反応混合物を、0 ºCで３時間攪拌した。混合物を飽和NH_4Cl 水溶液中に注いだ。有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、(3-メチル-オキセタン-3-イル)-アセトアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 0.8 g, 31%)。

【１０１０】

工程Ｄ

例１ａに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.92 g, 7 mmol)を、 (3-メチル-オキセタン-3-イル)-アセトアルデヒド (0.8 g, 7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[2-(3-メチル-オキセタン-3-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した(1.6 g, 100%)。

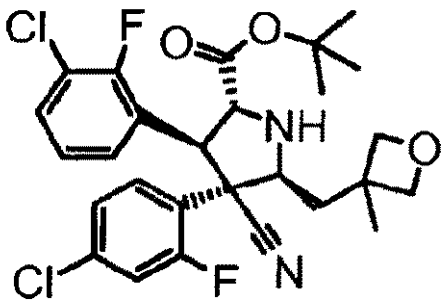
【１０１１】

例１１２ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【１０１２】

【化３０７】



M. W. 537.44 $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_2O_3$

【１０１３】

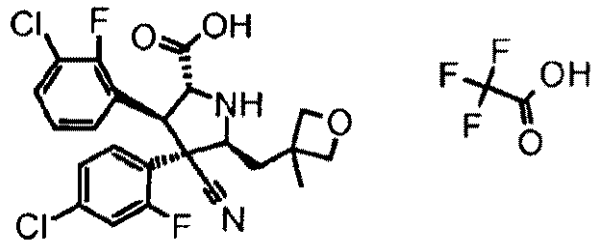
例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１１２ａにおいて調製した[2-(3-メチル-オキセタン-3-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.6 g, 7 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.7 g, 5.6 mmol)、 AgF (1.1 g, 8.5 mmol)及びトリエチルアミン (1.9 mL, 14 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (6.7 ml)と、tert-ブタノール (20 mL)中で100 ºCにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色ガムとして提供した (1.0 g, 33%)。

【１０１４】

例１１２ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸

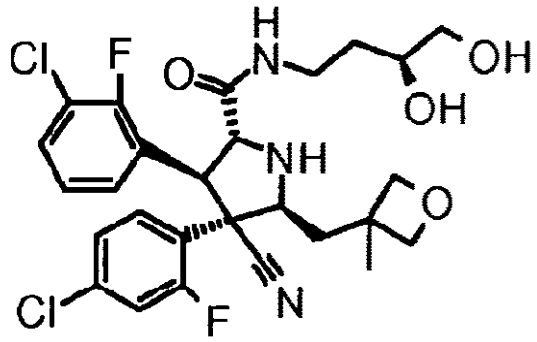
トリフルオロ酢酸の調製
【１０１５】
【化３０８】



M. W. 481.33 $C_{23}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【１０１６】
例２５ａに記載した方法と同様にして、例１１２ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 g, 1.9 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(1 g, 91%)。
【１０１７】
例１１２ｄ
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【１０１８】

【化３０９】



M. W. 568.45 $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

【１０１９】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例１１２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.84 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.57 g, 1.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.73 mL, 4.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液 テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.23 g, 48%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 568.1576, 実測値: 568.1579

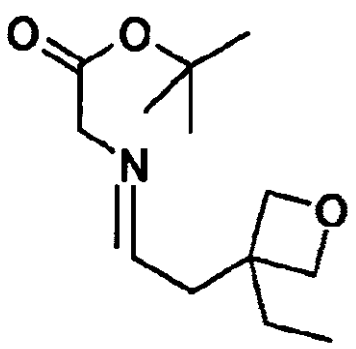
【１０２０】

例１１３ａ

中間体 [2-(3-エチル-オキセタン-3-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【１０２１】

【化３１０】



M. W. 241.33 $C_{13}H_{23}NO_3$

【１０２２】

工程Ａ

例１１２ａ、工程Ａ、Ｂ及びＣに記載した方法と同様にして、3-エチル-3-オキセタンメタノール (TCI-US) (3.5 g, 30 mmol)を、トリエチルアミン (6.6 g, 60 mmol) と反応させ、そしてNaCN (2.2 g, 46mmol)で無水ジメチルスルホキシド中で130 ºCで処理し、次いで、DIBAL (ヘプタン中1 M、27 mL, 27 mmol)と、ジクロロメタン中で0 ºCにて反応させ、 (3-エチル-オキセタン-3-イル)-アセトアルデヒドを淡黄色固形分として提供した (収量: 2.5 g, ３工程に対して26%)。

【１０２３】

工程Ｂ

例１ａに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1 g, 7.8 mmol)を、 (3-エチル-オキセタン-3-イル)-アセトアルデヒド (1 g, 7.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[2-(3-エチル-オキセタン-3-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを黄色オイルとして提供した (1.9 g, 100%)。

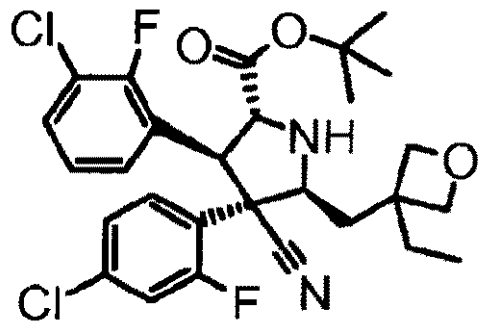
【１０２４】

例１１３ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【１０２５】

【化３１１】



M. W. 551.41 $C_{28}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$

【１０２６】

例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１１３ａにおいて調製した[2-(3-エチル-オキセタン-3-イル)-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル(1.9 g, 7.8 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.9 g, 6.2 mmol)、 AgF (1.2 g, 9.5 mmol)及びトリエチルアミン (2.2 mL, 16 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (7.5 ml)と、tert-ブタノール(10 mL)中で100 ºCにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (2 g, 58%)。

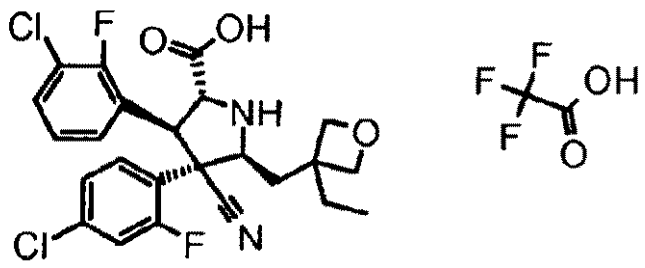
【１０２７】

例１１３ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【１０２８】

【化３１２】



M. W. 495.36 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 . C_2HF_3O_2$

【１０２９】

例２５ａに記載した方法と同様にして、例１１３ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g, 3.6 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した(2 g, 91%)。

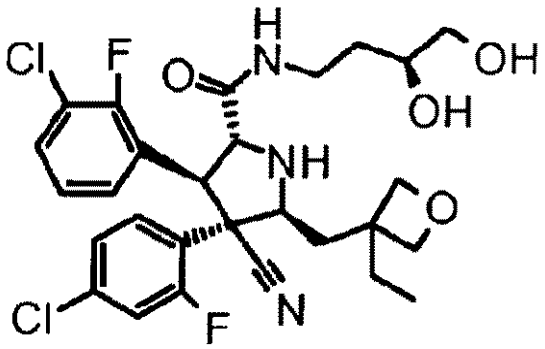
【１０３０】

例１１３ｄ

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

【１０３１】

【化３１３】



M. W. 582.47　$C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【１０３２】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例１０５ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1 g, 1.6 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.7 g, 5 mmol), HATU (1.1 g, 3 mmol)及びiPr_2NEt (1.4 mL, 8 mmol)と、CH_2Cl_2中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-エチル-オキセタン-3-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.56 g, 58%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 582.1733, 実測値: 582.1732

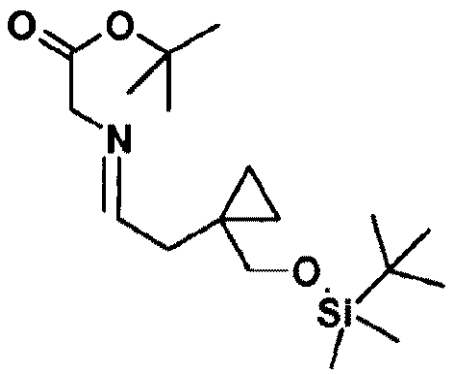
【１０３３】

例１１４ａ

中間体 [2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【１０３４】

【化３１４】



M. W. 341.57 $C_{18}H_{35}NO_3Si$

【１０３５】

工程Ａ

例１１１ａ、工程Ａ、工程Ｂ、工程Ｃ及び工程Ｄに記載した方法と同様にして、1,1-ビス(ヒドロキシメチル)-シクロプロパン (Aldrich) (4 g, 39 mmol)を、塩化チオニル (14 g, 126 mmol)と、無水エチルエーテル中で0 ºCにて反応させ、その後、NaCN (2.4 g, 49 mmol)と、無水ジメチルスルホキシド中で反応させ、120 ºCにて１８時間反応させ、その後、tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.4 g, 9 mmol)及びイミダゾール (0.85 g, 13 mmol)と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、次いで、DIBAL (ヘプタン中1 M, 8.3 mL, 8.3 mmol)と反応させ、0 ºCにて、[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-アセトアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 1.3 g, ４工程に対して15%)。

【１０３６】

工程Ｂ

例１ａに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.75 g, 5.7 mmol) を、 [1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-アセトアルデヒド (1.3 g, 5.7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.9 g, 100%)。

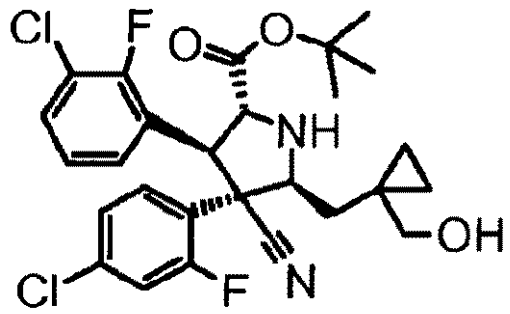
【１０３７】

例１１４ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【１０３８】

【化３１５】



M. W. 537.44 $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_2O_3$

【１０３９】

例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１１４ａにおいて調製した[2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (1.9 g, 5.7 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.4 g, 4.6 mmol)、 AgF (0.89 g, 7.1 mmol)及びトリエチルアミン (1.6 mL, 12 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (5 ml)とtert-ブタノール (20 mL)中で100 °Cにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (0.4 g, 30%)。

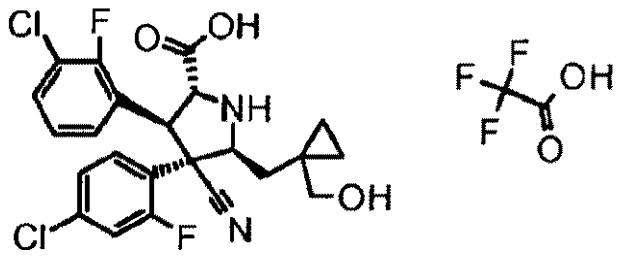
【１０４０】

例１１４ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【１０４１】

【化３１６】



M. W. 481.33 $C_{23}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【１０４２】

例２５ａに記載した方法と同様にして、例１１４ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.4 g, 0.74 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.4 g, 91%)。

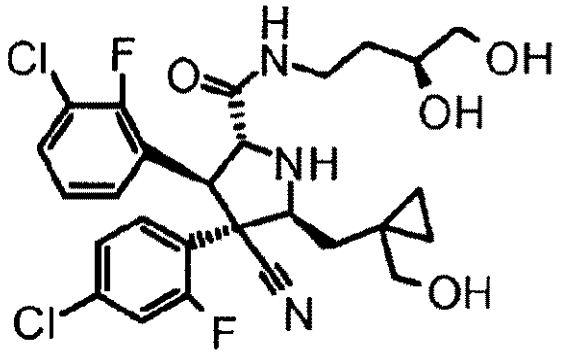
【１０４３】

例１１４ｄ

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

【１０４４】

【化３１７】



M. W. 568.45 $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

【１０４５】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例１１４ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.4 g, 0.67 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.29 g, 2 mmol), HATU (0.46 g, 1.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.58 mL, 3.4 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.15 g, 40%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 568.1576, 実測値: 568.1578

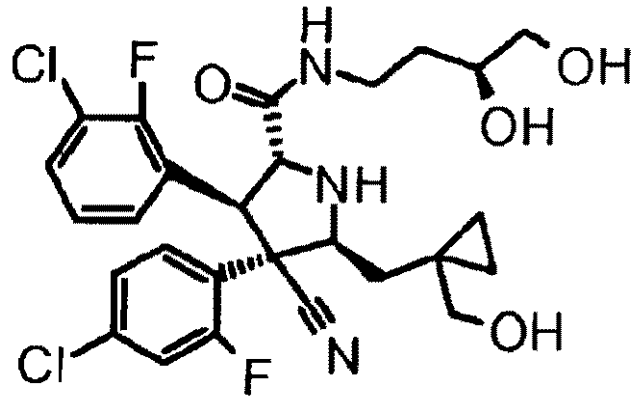
【１０４６】

例１１４ｅ

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

【１０４７】

【化３１８】



M. W. 568.45 $C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

【１０４８】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.12 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として(46 mg, 38%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (48 mg, 40%)提供した。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{27}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [(M+H)$^+$]) : 568.1576, 実測値: 568.1578

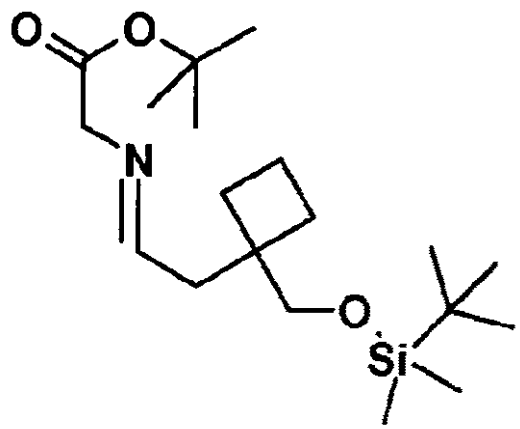
【１０４９】

例１１５ａ

中間体 [2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【１０５０】

【化３１９】



M. W. 355.60 $C_{19}H_{37}NO_3Si$

【１０５１】

工程Ａ

例１１１ａ、工程Ａ、工程Ｂ、工程Ｃ及び工程Ｄに記載した方法と同様にして、1,1-ビス(ヒドロキシメチル)-シクロブタン (Waterstone) (3.8 g, 33 mmol)を、塩化チオニル(8 g, 72 mmol)と、無水エチルエーテル中で0 ºCにて反応させ、その後、NaCN (2 g, 41 mmol)と、無水ジメチルスルホキシド中で、120 ºCにて１８時間反応させ、その後、tert-ブチルジメチルクロロシラン (1 g, 6 mmol)及びイミダゾール (1 g, 15 mmol)でジクロロメタン中で室温にて処理し、その後、DIBAL (ヘプタン中1 M, 6.4 mL, 6.4 mmol)と、0 ºCにて反応させ、 [1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-アセトアルデヒドを無色のオイルとして提供した (収量: 0.48 g,４工程に対して 6%)。

【１０５２】

工程Ｂ

例１ａに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.26 g, 2 mmol)を、 [1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチル]-アセトアルデヒド (0.48 g, 2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、 [2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.71 g, 100%)。

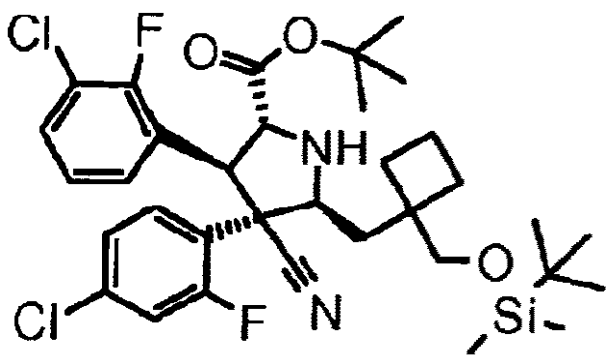
【１０５３】

例１１５ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【１０５４】

【化３２０】



M. W. 665.73 $C_{34}H_{44}Cl_2F_2N_2O_3Si$

【１０５５】

例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１１５ａにおいて調製した [2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロピル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (0.71 g, 2 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.49 g, 1.6 mmol)、 AgF (0.3 g, 2.4 mmol)及びトリエチルアミン (0.55 mL, 4 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、DBU (1 ml) と、tert-ブタノール (15 mL)中で100 °Cにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを黄色ガムとして提供した (0.7 g, 67%)。

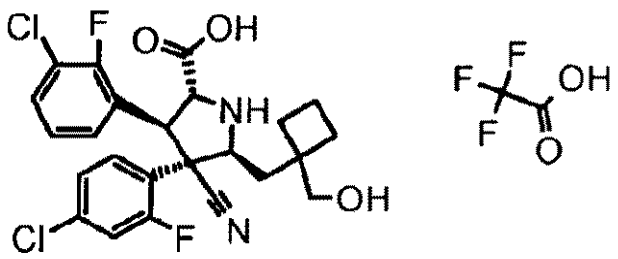
【１０５６】

例１１５ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【１０５７】

【化３２１】



M. W. 495.36 $C_{24}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【１０５８】

例２５ａに記載した方法と同様にして、例１１５ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロブチルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.7 g, 1 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (0.6 g, 100%)。

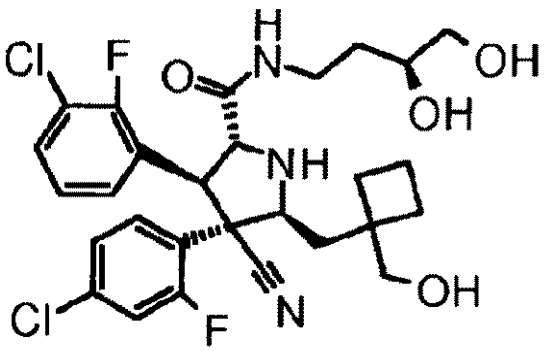
【１０５９】

例１１５ｄ

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

【１０６０】

【化３２２】



M. W. 582.48 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【１０６１】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例１１５ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 1 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.43 g, 3 mmol), HATU (0.67 g, 1.8 mmol)及びiPr_2NEt (0.86 mL, 4.9 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.32 g, 56%)。

HRMS (ES^+) m/z計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 582.1733, 実測値: 582.1733

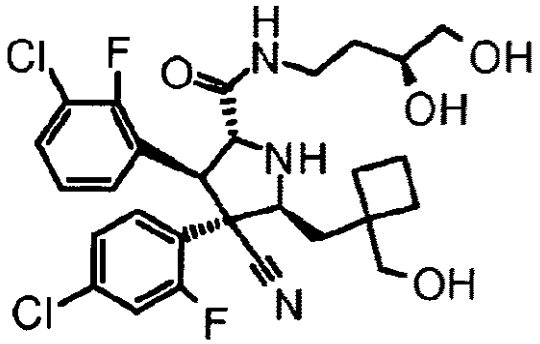
【１０６２】

例１１５ｅ

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

【１０６３】

【化３２３】



M. W. 582.48 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【１０６４】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.25 g)をキラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (104 mg, 41%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロブチルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (103 mg, 41%)提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 582.1733, 実測値: 582.1733

【１０６５】

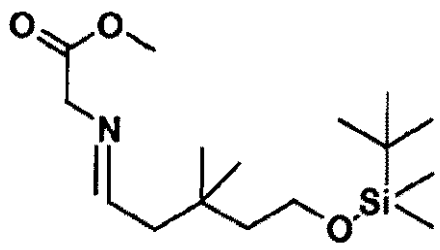
例１１６ａ

中間体 [5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデン

アミノ]-酢酸 メチルエステルの調製

【１０６６】

【化３２４】



M. W. 315.53 $C_{16}H_{33}NO_3Si$

【１０６７】

工程Ａ

3,3-ジメチルグルタル酸 (Aldrich) (5.1 g, 32 mmol)の無水テトラヒドロフラン (100 mL)中の溶液に、0 °Cにて、BH_3.THFの溶液 (1 M, 100 mL, 100 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて１８時間反応させた。HCl水溶液を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc)によって精製し、3,3-ジメチル-ペンタン-1,5-ジオールを無色のオイルとして提供した (1.5 g, 34%)。

【１０６８】

工程Ｂ

3,3-ジメチル-ペンタン-1,5-ジオール (1.5 g, 11 mmol)及びイミダゾール (1.4 g, 20 mmol)のジクロロメタン (50 mL)中の混合物に、tert-ブチルジメチルクロロシラン (1.7 g, 11 mmol)を添加した。反応混合物を、室温にて２時間反応させた。水を添加した。有機層を分離し、その後、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オールを無色のオイルとして提供した (2.7 g, 100%)。

【１０６９】

工程Ｃ

塩化オキサリル (0.97 mL, 11 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 °Cにて、ジメチルスルホキシド (1.6 mL, 22 mmol)のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液を滴下して加えた。５分間後に、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オール (2.5 g, 10 mmol)のジクロロメタン (10 mL)中の溶液を、滴下して加えた。反応混合物を-78 °Cにて１５分間攪拌した。トリエチルアミン (5 mL, 36 mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして室温にて４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンを抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮して、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンタナールを淡黄色オイルとして提供した (収量: 1.75 g, 71%)。

【１０７０】

工程Ｄ

例１aに記載した方法と同様にして、グリシンメチルエステルヒドロクロリド (0.9 g, 7.2 mmol)を、5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンタンナール (1.75 g, 7.2 mmol)及びトリエチルアミン (1.49 mL, 11 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温に

て１８時間反応させ、[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した（2.3 g，100%）。

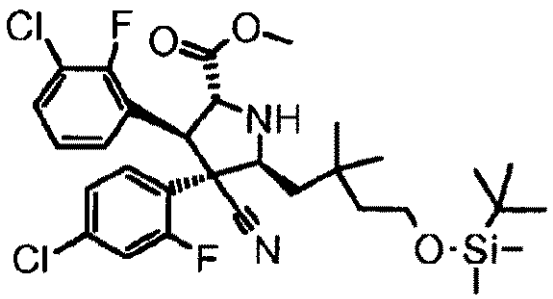
【１０７１】

例１１６ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

【１０７２】

【化３２５】



M. W. 625.66　$C_{31}H_{40}Cl_2F_2N_2O_3Si$

【１０７３】

例１ｃに記載した方法と同様にして、例１１６ａにおいて調製した[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸メチルエステル（6.4 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル（1.58 g，5.1 mmol)、AgF（1g，7.8 mmol)及びトリエチルアミン（1.8 mL，13 mmol)と、ジクロロメタン（100 mL)中で室温にて４８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを黄色ガムとして提供した（1.6 g，50%)。

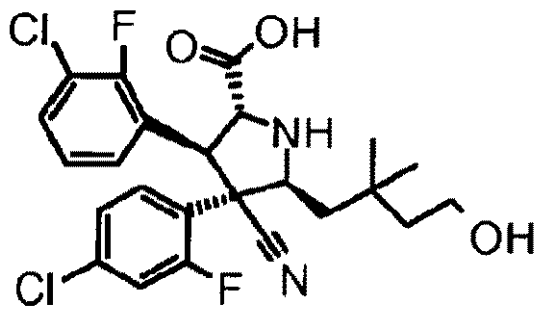
【１０７４】

例１１６ｃ

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

【１０７５】

【化３２６】



M. W. 483.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3$

【１０７６】

テトラヒドロフラン(10 mL)中の例１１６ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2,2-ジメチル-ブチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル (0.7 g, 1.1 mmol)に、TBAF (1.34 mL, 1.3 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (1 M, Aldrich)を添加した。反応混合物を室温にて１８時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (10 mL)中に溶解させ、LiOH (10 mL, 10 mmol)の水溶液 (1 M)を添加した。反応混合物を室温にて１時間攪拌した。混合物のHCl水溶液によりｐＨを約4～5に調整した。混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との分割させた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮して、中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸を淡黄色固形分として提供した (0.3 g, 54%)。

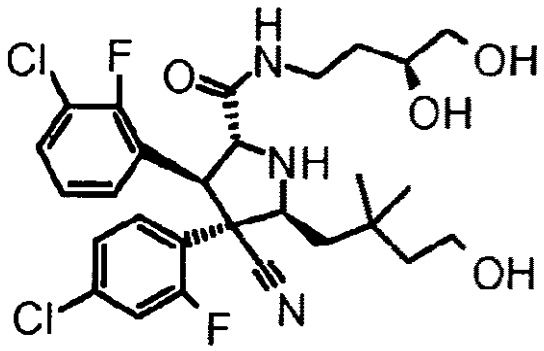
【１０７７】

例１１６ｄ

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

【１０７８】

【化３２７】



M. W. 584.49 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

【１０７９】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例１１６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.18 g, 0.36 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.16 g, 1 mmol), HATU (0.25 g, 0.65 mmol)及びiPr_2NEt (0.07 mL, 0.43 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.1 g, 54%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 584.1889, 実測値: 584.1889

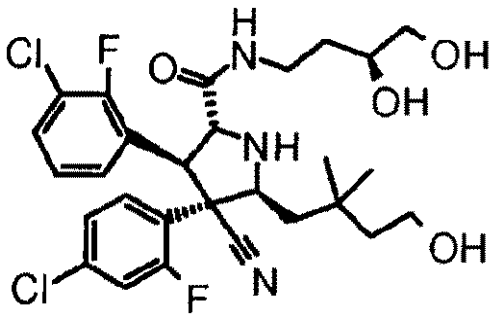
【１０８０】

例１１６ｅ

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

【１０８１】

【化３２８】



M. W. 584.49 $C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

【１０８２】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド(0.35 g)を、キラルSFCクロマトグラフィー により分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (157 mg, 45%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として (155 mg, 44%)提供した。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 584.1889, 実測値: 584.1891

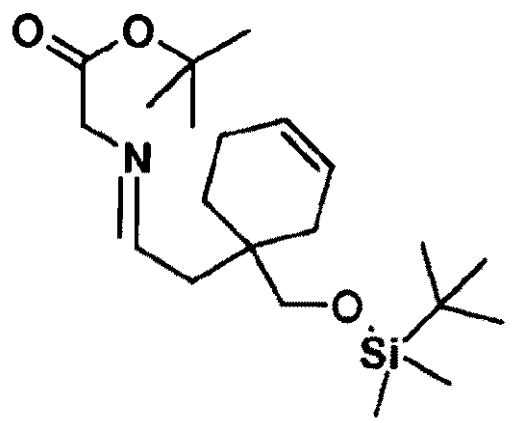
【１０８３】

例１１７ａ

中間体 [2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【１０８４】

【化３２９】



M. W. 381.64 $C_{21}H_{39}NO_3Si$

【１０８５】

工程Ａ

例１１１ａ、工程Ａ、工程Ｂ、工程Ｃ及び工程Ｄに記載した方法と同様にして、3-シクロヘキセン-1,1-ジメタノール (Aldrich) (5.3 g, 37 mmol)を、塩化チオニル (15 g, 135 mmol)と、無水エチルエーテル中で0 ºCにて反応させ、その後、NaCN (3 g, 61 mmol)と、無水ジメチルスルホキシド中で120 ºCにて１８時間反応させ、その後、tert-ブチルジメチルクロロシラン (3.9 g, 26 mmol)及びイミダゾール (2.4 g, 36 mmol)で、ジクロロメタン中で室温にて処理し、その後、DIBAL (ヘプタン中1 M, 26 mL, 26 mmol)と0 ºCにて反応させ、1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エンカルブアルデヒドを淡黄色オイルとして提供した (収量: 6 g, ４つの工程に対して64%)。

【１０８６】

工程Ｂ

例１ａに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (1.2 g, 9 mmol)を、1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エンカルブアルデヒド (2.5 g, 9 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、[2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを淡黄色オイルとして提供した (3.5 g, 100%)。

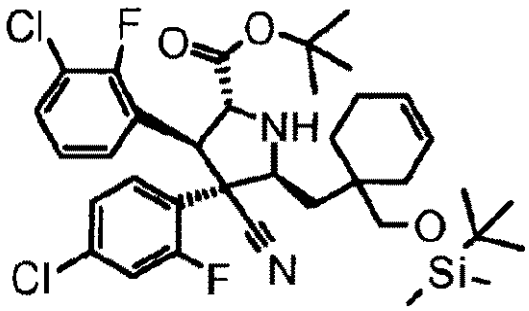
【１０８７】

例１１７ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【１０８８】

【化３３０】



M. W. 691.77 $C_{36}H_{46}Cl_2F_2N_2O_3Si$

【１０８９】

例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１１７ａにおいて調製した[2-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニル]-エト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (3.5 g, 9 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (2.3 g, 7 mmol)、AgF (1.4 g, 11 mmol)及びトリエチルアミン (2.6 mL, 19 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (9 ml)と、tert-ブタノール (10 mL)中で100 °Cにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘキス-3-エニルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した (2.6 g, 51%)。

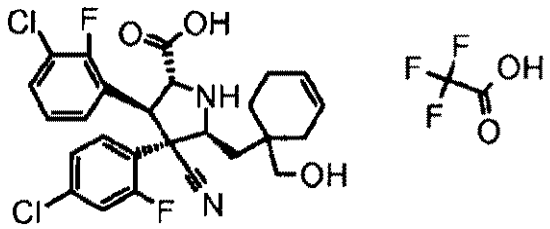
【１０９０】

例１１７ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

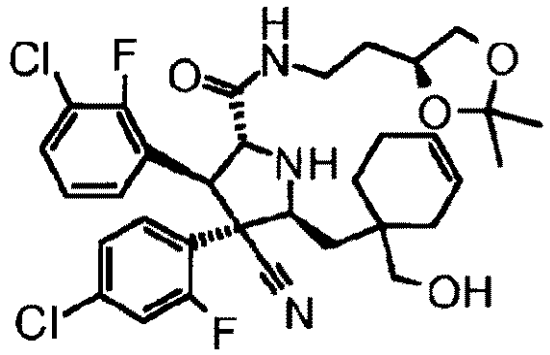
【１０９１】

【化３３１】



M. W. 521.40 $C_{26}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3 . C_2HF_3O_2$

【１０９２】
例２５ａに記載した方法と同様にして、例１１７ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[1-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロヘクス-3-エニルメチル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.6 g, 3.8 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を白色固形分として提供した (2.2 g, 92%)。
【１０９３】
例１１７ｄ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製
【１０９４】
【化３３２】



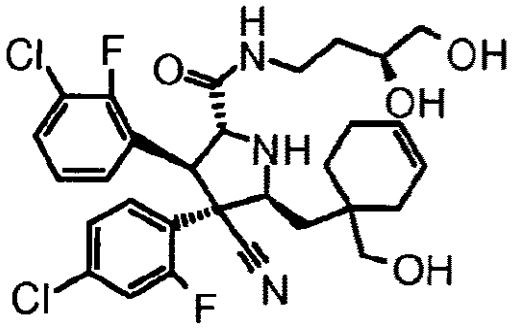
M. W. 648.58 $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$

【１０９５】
例１１７ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1 g, 1.6 mmol), HATU (1.07 g, 2.8 mmol)及びiPr_2NEt (1.37 mL, 7.8 mmol)のCH_2Cl_2 (10 mL)中の混合物を室温にて１８時間攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、水性層をCH_2Cl_2で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (5 mL)中に溶解させ、そして水性飽和K_2CO_3 (5 mL)を添加した。混合物を室温で３０分間攪拌し、その後、酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc)によって精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した (0.48 g, 47%)。
【１０９６】
例１１７ｅ

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

【１０９７】

【化３３３】



M. W. 608.51 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

【１０９８】

例４２ｄに記載した方法と同様にして、例１１７ｄにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.2 g, 0.3 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 1mL, 1 mol)と、テトラヒドロフラン中で (9 mL)室温 にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.14 g, 75%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 608.1889, 実測値: 608.1888

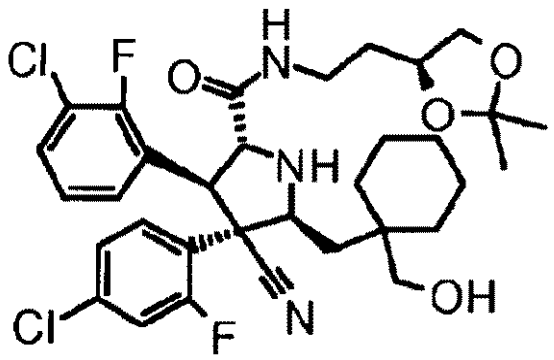
【１０９９】

例１１８ａ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【１１００】

【化３３４】



M. W. 650.60 $C_{33}H_{39}Cl_2F_2N_3O_4$

【１１０１】

例１１７ｄにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘクス-3-エニルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.28 g, 0.43 mmol)の酢酸エチル (10 mL)中の溶液に、PtO_2 (0.1 g)を添加した。懸濁液を、H_2 雰囲気下 (50 psi)に１時間激しく混合した。混合物を、セライトの短パッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを白色固形分として提供した (0.27 g, 96%)。

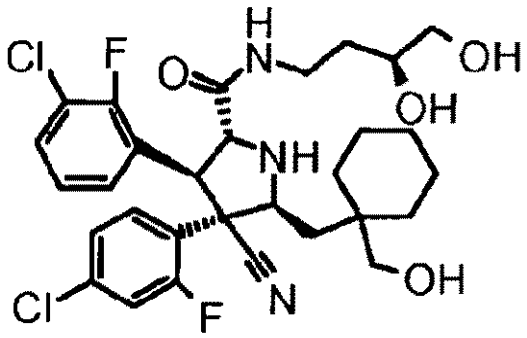
【１１０２】

例１１８ｂ

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

【１１０３】

【化３３５】



M. W. 610.51 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

【１１０４】

例４２ｄに記載した方法と同様にして、例１１８ａにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.27 g, 0.4 mmol)を、HCl水溶液(1 N, 1mL, 1 mol)と、テトラヒドロフラン (9 mL)中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-ヒドロキシメチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として 提供した(0.23 g, 91%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 610.2046, 実測値: 610.2042

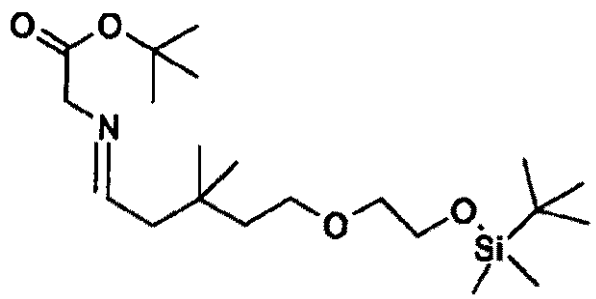
【１１０５】

例１１９ａ

中間体 [5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【１１０６】

【化３３６】



M. W. 401.67 $C_{21}H_{43}NO_4Si$

【１１０７】

工程Ａ

例１１６ａ、工程Ａにおいて調製した3,3-ジメチル-ペンタン-1,5-ジオール (1.5 g, 11 mmol)の無水ジメチルホルムアミド (15 mL)中に溶液に、NaH (60%, 0.68 g, 17 mmol)を添加した。混合物を室温にて１５分間攪拌し、その後、(2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (3.3 g, 14 mmol)を添加した。混合物を、室温にて1時間攪拌した。水を添加した。混合物を酢酸エチルにより２回抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$, 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:3)により精製し、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オールを黄色オイルとして提供した (0.3 g, 9%)。

【１１０８】

工程Ｂ

塩化オキサリル (0.1 mL, 1 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液に、-78 ºCで、ジメチルスルホキシド (0.16 mL, 2.2 mmol)のジクロロメタン (1 mL) 中の溶液を滴下して加えた。５分後に、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オール (0.3 g, 1 mmol)のジクロロメタン (1 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 ºCにて１５分間攪拌した。トリエチルアミン (0.5 mL, 3.6 mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温へと温め、室温で４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層を、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペンタナールを黄色オイルとして提供した (収量: 0.27 g, 94%)。

【１１０９】

工程Ｃ

例１ａに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.13 g, 1 mmol)を、5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペンタナール (0.27 g, 1 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、 [5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した (0.4 g, 100%)。

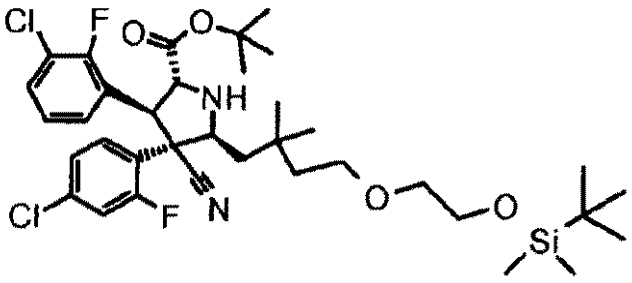
【１１１０】

例１１９ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5- {4-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-2,2-ジメチル-ブチル} -3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【１１１１】

【化３３７】



M. W. 711.80 $C_{36}H_{50}Cl_2F_2N_2O_4Si$

【１１１２】

例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１１９ａにおいて調製した[5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル(0.4 g, 1 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.3 g, 1 mmol)、AgF (0.2 g, 1.5 mmol)及びトリエチルアミン (0.3 mL, 2.4 mmol)と、ジクロロメタン (50 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (1 ml)と、tert-ブタノール(2 mL)中で100 °Cにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-｛4-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-2,2-ジメチル-ブチル｝-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色ガムとして提供した(0.49 g, 60%)。

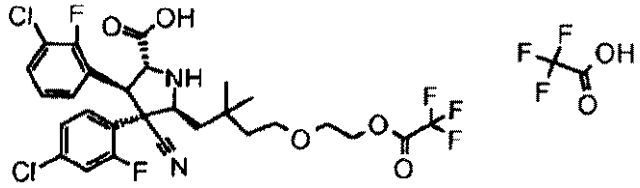
【１１１３】

例１１９ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-｛2,2-ジメチル-4-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセトキシ)-エトキシ]-ブチル｝-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【１１１４】

【化３３８】



M. W. 483.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【１１１５】

例１１９ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-｛4-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-2,2-ジメチル-ブチル｝-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.49 g, 0.55 mmol)のジクロロメタン (3 mL)中の溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (3 mL)を添加した。反応混合物を室温にて１８時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-｛2,2-ジメチル-4-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセトキシ)-エトキシ]-ブチル｝-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を黄色オイルとして提供した (0.37 g, 97%)。

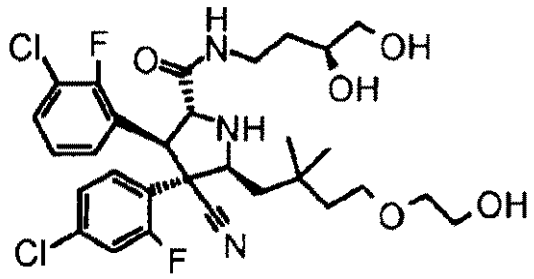
【１１１６】

例１１９ｄ

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

【１１１７】

【化３３９】



M. W. 628.54　$C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_5$

【１１１８】

例１１７ｄ及び１１７ｅに記載した方法と同様にして、例１１９ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-｛2,2-ジメチル-4-[2-(2,2,2-トリフルオロ-アセトキシ)-エトキシ]-ブチル｝-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.37 g, 0.58 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.7 mmol), HATU (0.4 g, 1 mmol)及びiPr_2NEt (0.5 mL, 2.9 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、飽和K_2CO_3 水溶液でテトラヒドロフラン中で処理し、次いで、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-2,2-ジメチル-ブチル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを淡黄色固形分として提供した(90 mg, 25%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{37}Cl_2F_2N_3O_5$+ H [$(M+H)^+$]) : 628.2151, 実測値: 628.2150

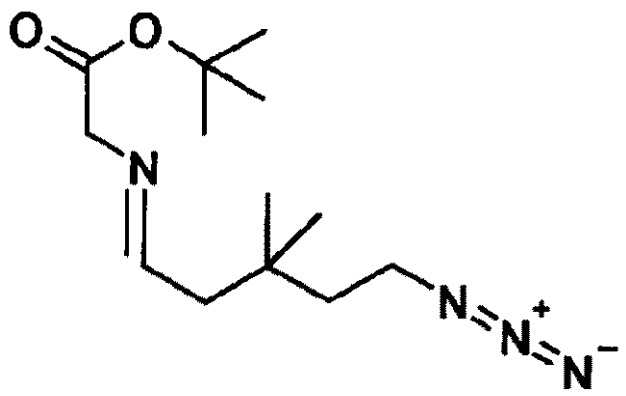
【１１１９】

例１２０ａ

中間体 [5-アジド-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【１１２０】

【化３４０】



M. W. 268.36 $C_{13}H_{24}N_4O_2$

【１１２１】

工程Ａ

例１１６ａ、工程Ｂにおいて調製した5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オール(1.1 g, 5 mmol)及びトリエチルアミン (1.39 mL, 10 mmol)のジクロロメタン (50 mL)中の溶液に、0 ºCで、メタンスルホニルクロリド (Aldrich) (0.46 mL, 6mmol)のジクロロメタン溶液(10 mL)を添加した。反応混合物を0 ºCで１時間攪拌した。水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を希HCl水溶液、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、メタンスルホン酸 5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンチルエステルを黄色オイルとして提供した (1.48 g, 99%)。

【１１２２】

工程Ｂ

メタンスルホン酸 5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3,3-ジメチル-ペンチルエステル (1.48 g, 4.96 mmol)の無水ジメチルホルムアミド (10 mL)中の溶液に、NaN_3 (1.6 g, 25 mmol)を添加した。反応混合物を60 ºCで１８時間加熱した。混合物を冷却し、水を添加した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、(5-アジド-3,3-ジメチル-ペンチルオキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シランを黄色オイルとして提供した (0.8 g, 67%)。

【１１２３】

工程Ｃ

(5-アジド-3,3-ジメチル-ペンチルオキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シラン(0.8 g, 3 mmol)のテトラヒドロフラン (5 mL)中の溶液に、TBAF (4.9 mL, 4.9 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (1 M, Aldrich)を添加した。反応混合物を室温にて１時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:3)で精製し、5-アジド-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オールを無色のオイルとして提供した (0g, 76%)。

【１１２４】

工程Ｄ

塩化オキサリル (0.24 mL, 2.7 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (12 mL)中の溶液に、-78 ºCにて、ジメチルスルホキシド (0.38 mL, 5.5 mmol)のジクロロメタン (1 mL)中の溶液を滴下して加えた。５分後に、5-アジド-3,3-ジメチル-ペンタン-1-オール (0.39

g, 2.5 mmol)のジクロロメタン (1 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物 を-78 ºCで１５分間攪拌した。トリエチルアミン (1.2 mL, 9 mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして室温で４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、5-アジド-3,3-ジメチル-ペンタナールを黄色オイルとして提供した (収量: 0.38 g, 99%)。

【１１２５】

工程Ｃ

例１ａに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.32 g, 2.45 mmol)を、5-アジド-3,3-ジメチル-ペンタナール (0.38 g, 2.45 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１８時間反応させ、 [5-アジド-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを黄色オイルとして提供した (0.65 g, 100%)。

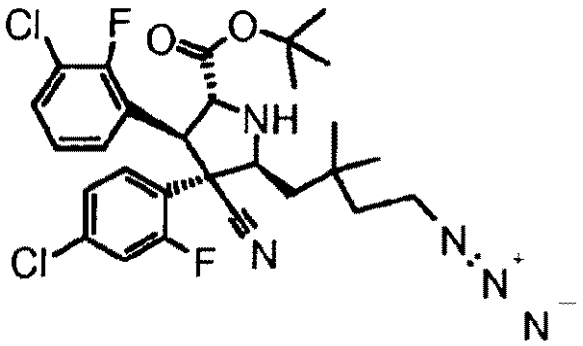
【１１２６】

例１２０ｂ

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

【１１２７】

【化３４１】



M. W. 578.49 $C_{28}H_{31}Cl_2F_2N_5O_2$

【１１２８】

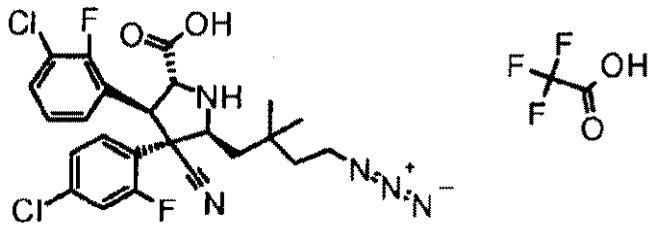
例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１２０ａにおいて調製した[5-アジド-3,3-ジメチル-ペント-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (0.65 g, 2.45 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (0.76 g, 2.45 mmol)、 AgF (0.47 g, 3.7 mmol)及びトリエチルアミン (0.55 mL, 6 mmol)と、ジクロロメタン (80 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (3 ml)と、tert-ブタノール (3 mL)中で100 ºCにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを黄色ガムとして提供した (0.5 g, 36%)。

【１１２９】

例１２０ｃ

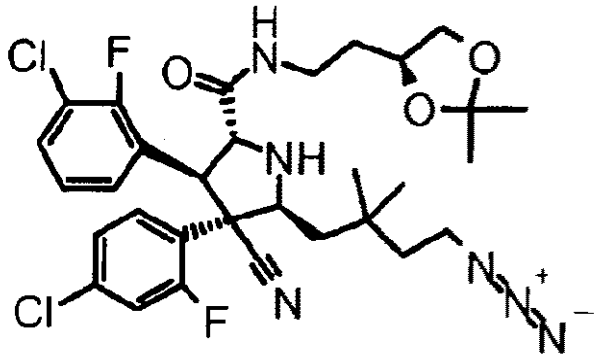
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ト

リフルオロ酢酸の調製
【１１３０】
【化３４２】



M. W. 522.39 $C_{24}H_{23}Cl_2F_2N_5O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【１１３１】
例２５ａに記載した方法と同様にして、例１２０ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.5 g, 0.86 mmol)を、トリフルオロ酢酸とジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を黄色固形分として提供した (0.54 g, 96%)。
【１１３２】
例１２０ｄ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製
【１１３３】
【化３４３】



M. W. 649.57 $C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_6O_3$

【１１３４】

例４２ｃに記載した方法と同様にして、例１２０ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.54 g, 0.85 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.37 g, 2.54 mmol), HATU (0.58 g, 1.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.74 mL, 4.2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジドo-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを淡黄色固形分として提供した (0.5 g, 91%)。

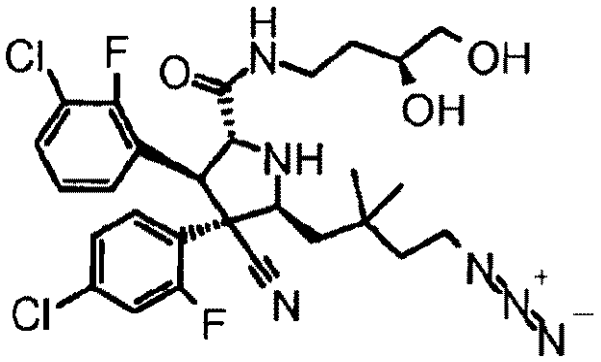
【１１３５】

例１２０ｅ

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

【１１３６】

【化３４４】



M. W. 609.50　$C_{28}H_{32}Cl_2F_2N_6O_3$

【１１３７】

例４２ｄに記載した方法と同様にして、例１２０ｄにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (40 mg, 0.06 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 3 mL, 3 mol)と、テトラヒドロフラン (7 mL)中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (29 mg, 79%)。

HRMS (ES^+) m/zの計算値 ($C_{28}H_{32}Cl_2F_2N_6O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 609.1954, 実測値: 609.1954

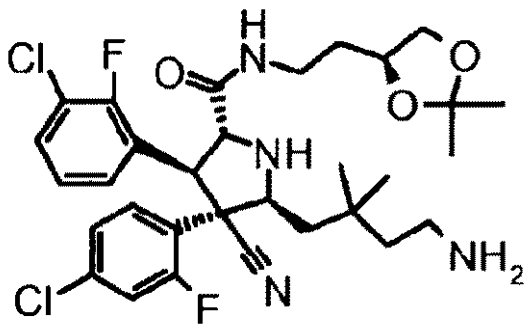
【１１３８】

例１２１ａ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【１１３９】

【化３４５】



M. W. 623.58 $C_{31}H_{38}Cl_2F_2N_4O_3$

【１１４０】

例１１８ａに記載した方法と同様にして、例１２０ｄにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アジド-2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド(0.5 g, 0.77 mmol)を、PtO_2 及びH_2 で酢酸エチル中で処理し、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを黒色ガムとして提供した (0.47 g, 98%)。

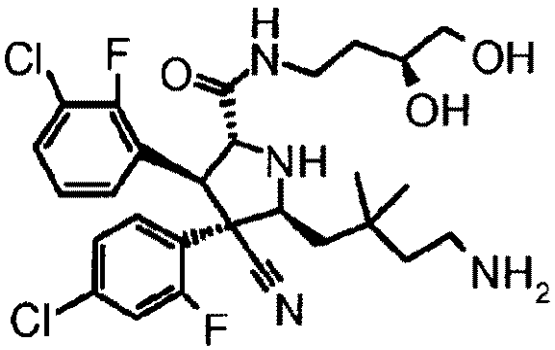
【１１４１】

例１２１ｂ

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

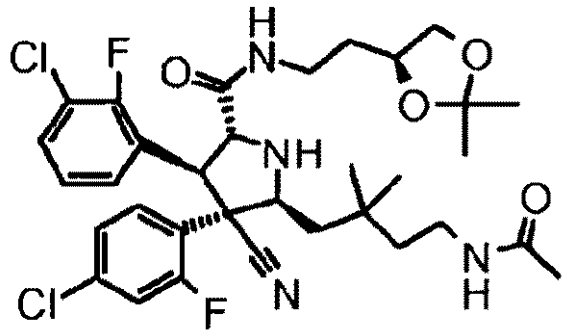
【１１４２】

【化３４６】



M. W. 583.50 $C_{28}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$

【１１４３】
例４２ｄに記載した方法と同様にして、例１２１ａにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド(50 mg, 0.08 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 3 mL, 3 mol)と、テトラヒドロフラン (7 mL) 中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した(29 mg, 62%)。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{28}H_{34}Cl_2F_2N_4O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 583.2049, 実測値: 583.2047
【１１４４】
例１２２ａ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製
【１１４５】
【化３４７】



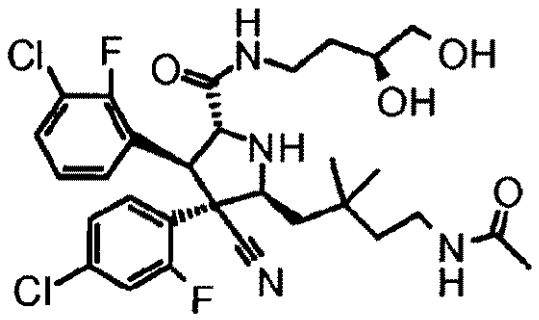
M. W. 665.61 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_4O_4$

【１１４６】
例１２１ａにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド(60 mg, 0.096 mmol)及びトリエチルアミン (0.033 mL, 0.24 mmol)のテトヒドロフラン(3 mL) 中の溶液に、アセチルクロリドを添加した (0.08 mL, 0.11 mmol)。反応混合物を室温で３０分間攪拌し、その後、水を添加した。混合物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、そして水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc 中2% MeOH)で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドをオフホワイト色のガムとして提供した (60 mg, 94%)。
【１１４７】
例１２２ｂ
rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S

)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製

【１１４８】

【化３４８】



M. W. 625.54 $C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$

【１１４９】

例４２ｄに記載した方法と同様にして、例１２２ａにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (60 mg, 0.09 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 1 mL, 1 mol)と、テトラヒドロフラン(5 mL)中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アセチルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として 提供した(50 mg, 89%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 625.2155, 実測値: 625.2151

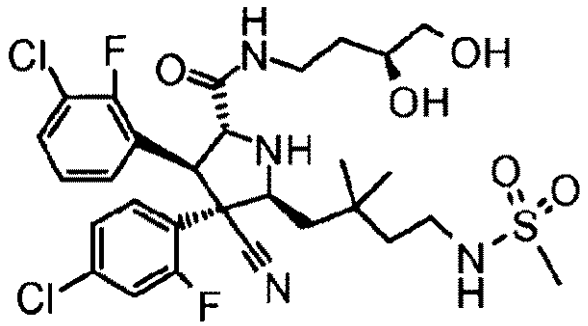
【１１５０】

例１２３

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

【１１５１】

【化３４９】



M. W. 661.59 $C_{29}H_{36}Cl_2F_2N_4O_5S$

【１１５２】

例１２２ａ及び１２２ｂに記載した方法と同様にして、例１２１ａにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (60 mg, 0.096 mmol) を、トリエチルアミン及びメタンスルホニルクロリド (13 mg, 0.11 mmol)と、ジクロロメタン中で反応させ、次いで、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-メタンスルホニルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (57 mg, 90%)。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{36}Cl_2F_2N_4O_5S$+ H [$(M+H)^+$]) : 661.1825, 実測値: 661.1821

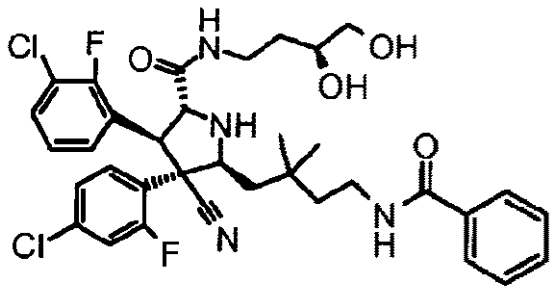
【１１５３】

例１２４

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

【１１５４】

【化３５０】



M. W. 687.61　$C_{35}H_{38}Cl_2F_2N_4O_4$

【１１５５】

例１２２ａ及び１２２ｂに記載した方法と同様にして、例１２１ａにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-アミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (80 mg, 0.13 mmol) を、トリエチルアミン及びベンゾイルクロリド (22 mg, 0.16 mmol)と、テトラヒドロフラン中で反応させ、次いで、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-(4-ベンゾイルアミノ2,2-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (57 mg, 90%)。

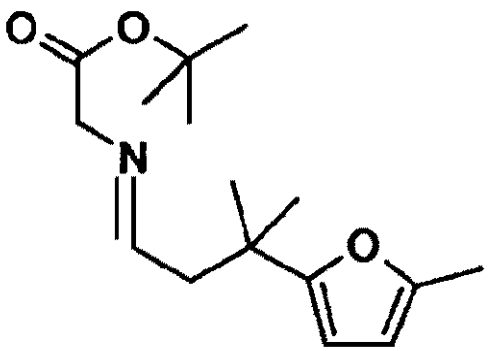
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{35}H_{38}Cl_2F_2N_4O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 687.2311, 実測値: 687.2308

【１１５６】

例１２５ａ

中間体 [3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【化３５１】



M. W. 279.38　$C_{16}H_{25}NO_3$

【１１５７】

工程Ａ

ジメチルマロネート (6.5 g, 49 mmol)、2-アセチル-5-メチルフラン (6.1 g, 49 mmol)及びピリジン (16 g, 200 mmol)の無水テトラヒドロフラン (300 mL)中の溶液に、0 ºCにて、$TiCl_4$ (100 mL, 100 mmol)のジクロロメタン溶液 (1 M)と、１時間にわたって添加した。添加が完了した後に、反応混合物を徐々に室温まで温め、そして１８時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチした。混合物をエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;10)によって精製し、2-[1-(5-メチル-フラン-2-イル)-エチリデン]-マロン酸ジメチルエステルを黄色のオイルとして提供した (3.7 g, 32%)。

【１１５８】

工程Ｂ

CuI (7.61 g, 40 mmol)の無水テトラヒドロフラン (100 mL)中の懸濁液に、-50 ºCでメチルマグネシウムクロリド (3 M, 27 mL, 80 mmol)を１５分間にわたって添加した。添加の完了後に、反応混合物を徐々に室温まで温め、そして２０分間攪拌した。その後、混合物の温度を-50 ºCに下げ、2-[1-(5-メチル-フラン-2-イル)-エチリデン]-マロン酸ジメチルエステル (3.7 g, 15.5 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL)を添加した。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、３時間攪拌した。飽和NH_4Cl 水溶液を添加して、反応をクエンチした。混合物をろ過し、そしてろ液を濃縮して、テトラヒドロフランのほとんどを除去した。残留物を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:20, 1:10) により精製し、2-[1-メチル-1-(5-メチル-フラン-2-イル)-エチル]-マロン酸ジメチルエステルを無色のオイルとして提供した (2.5 g, 63%)。

【１１５９】

工程Ｃ

2-[1-メチル-1-(5-メチル-フラン-2-イル)-エチル]-マロン酸ジメチルエステル (2.5 g, 9.8 mmol)のDMSO (30 mL)中の溶液に、LiCl (1 g, 23.7 mmol)及びH_2O (0.17 mL, 9.8 mmol)を添加した。反応混合物を170 ºCで３時間加熱し、その後、氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:20, 1:20)により精製し、3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-酪酸メチルエステルを無色のオイルとして提供した (1.5 g, 78%)。

【１１６０】

工程Ｄ

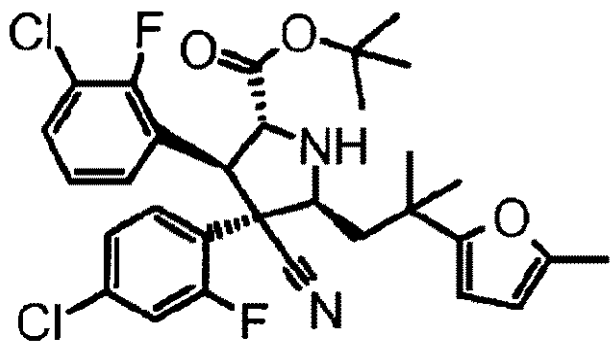
3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-酪酸メチルエステル (1.5 g, 7.8 mmol)の無水テトラヒドロフラン (50 mL)中の溶液に、0 ºCで、$LiAlH_4$ (10 mL, 10 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1 M)を窒素下に添加した。反応混合物を0 ºCで１時間攪拌し、その後、氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブタン-1-オールを黄色のオイルとして提供した (1.2 g, 77%)。

【１１６１】

工程Ｅ

塩化オキサリル (0.91 g, 7.1 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (20 mL)中の溶液に、-78 ºCで、ジメチルスルホキシド (1 mL, 14.3 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して加えた。５分後に、3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブタン-1-オール(1.2 g, 7.1 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 ºCで１５分間攪拌した。トリエチルアミン (3.6 mL, 26 mmol)を添加し、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして室温で４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮して3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イ

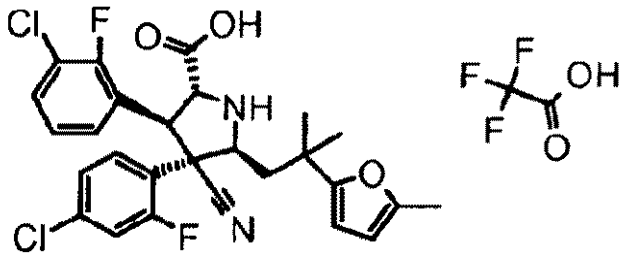
ル)-ブチルアルデヒドを黄色のオイルとして提供した（収量：１ｇ，83%)。
【１１６２】
工程Ｆ
例１ａに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル（0.79 g，6 mmol)を、3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブチルアルデヒド（1 g，6 mmol)を、CH_2Cl_2 中で室温にて５時間反応させ、[3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルを無色のオイルとして提供した（1.7 g，100%)。
【１１６３】
例１２５ｂ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【１１６４】
【化３５２】



M. W. 589.52　$C_{31}H_{32}Cl_2F_2N_2O_3$

【１１６５】
例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１２５ａにおいて調製した[[3-メチル-3-(5-メチル-フラン-2-イル)-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル（1.7 g，6 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル（1.48 g，4.8 mmol）、AgF（0.9 g，7 mmol)及びトリエチルアミン（1.7 mL，12 mmol)と、ジクロロメタン（100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU（5.7 ml)と、tert-ブタノール（10 mL)中で100 °Cにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを黄色固形分として提供した（1.3 g，46%)。
【１１６６】
例１２５ｃ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジエチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製
【１１６７】

【化３５３】



M. W. 533.41 $C_{27}H_{24}Cl_2F_2N_2O_3 . C_2HF_3O_2$

【１１６８】

例２５ａに記載した方法と同様にして、例１２５ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.3 g, 2.2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にてrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を褐色固形分として提供した (1.3 g, 92%)。

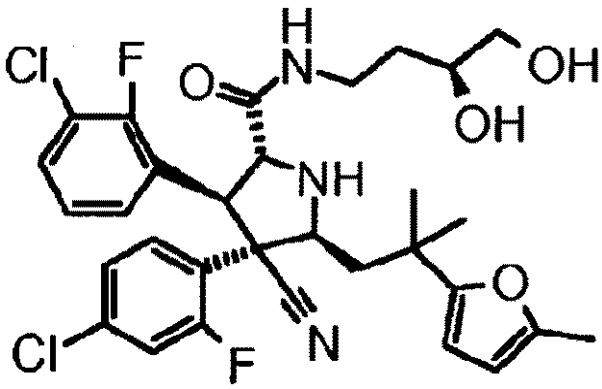
【１１６９】

例１２５ｄ

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

【１１７０】

【化３５４】



M. W. 620.52 $C_{31}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

【１１７１】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例１２５ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.6 g, 0.93 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.4 g, 2.8 mmol), HATU (0.6 g, 1.7 mmol)及びiPr_2NEt (0.8 mL, 4.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(5-メチル-フラン-2-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.16 g, 29%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 620.1889, 実測値: 620.1889

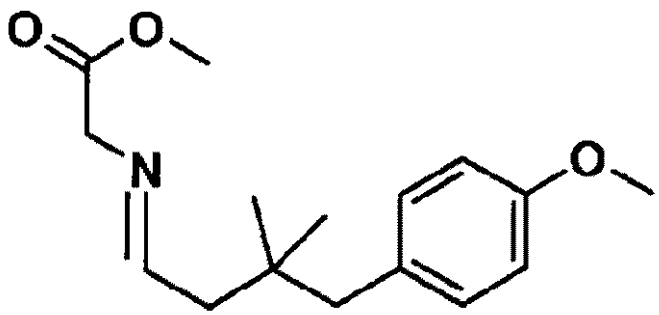
【１１７２】

例１２６ａ

中間体 [4-(4-メトキシ-フェニル)-3,3-ジメチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸メチルエステルの調製

【１１７３】

【化３５５】



M. W. 277.37 $C_{16}H_{23}NO_3$

【１１７４】

工程Ａ

アルゴン下に、NaOH (2.8 g, 70 mmol)、テトラブチルアンモニウムヨージド (0.6 g, 1.6 mmol)のベンゼン (8 mL) 及びH_2O (2.8 mL)中の混合物を70 °Cに加熱し、均質混合物を形成した。4-メトキシベンジルクロリド (Aldrich) (10 g, 64 mmol)及びイソブチロアルデヒド (5.76 g, 80 mmol)のベンゼン (22 mL)中の混合物を滴下して加えた。得られた反応混合物を70 °Cで３時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1;30)により精製し、2-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-プロピオンアルデヒドを無色のオイルとして提供した (4.1 g, 33%)。

【１１７５】

工程Ｂ

メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド (14.6 g, 42 mmol)の無水テトラヒドロフラン (60 mL)中の混合物に、0 °Cで、LiHMDS (42 mL, 42 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (Aldrich, 1 M)を滴下して加えた。添加の完了後に、反応混合物を0 °C で２０分間攪拌した。その後、2-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-プロピオンアルデヒド (4.1 g, 21 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL)を添加した。反応混合物をゆっくりと室

温まで温め、そして１時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:30, 1:20)によって精製し、黄色いオイルを提供した (3.5 g)。オイルをHCl水溶液 (2 N, 50 mL, 100 mmol)及びテトラヒドロフラン (50 mL)の溶液に溶解させた。反応混合物を１時間加熱還流し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水とで分割した。有機層を分離し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:10,1:5)によって精製し、3-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-ブチルアルデヒドを無色のオイルとして提供した (2.1 g, 47%)。

【１１７６】

同様の転化はUS6531494に報告されており、そして記載された手順を変更なしに使用した。

【１１７７】

工程Ｃ

例１ａに記載した方法と同様にして、グリシンメチルエステルヒドロクロリド (1.25 g, 10 mmol)を、3-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-ブチルアルデヒド(2.1 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2.2 g, 20 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて５時間反応させ、[4-(4-メトキシ-フェニル)-3,3-ジメチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸メチル エステルを無色のオイルとして提供した (2.7 g, 97%)。

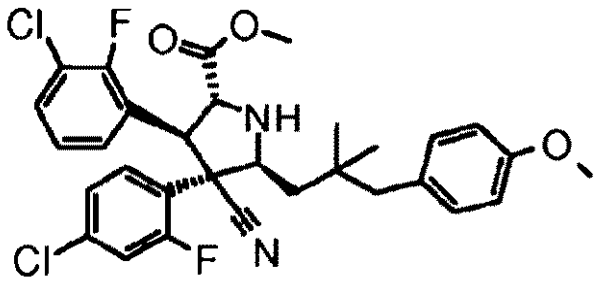
【１１７８】

例１２６ｂ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの調製

【１１７９】

【化３５６】



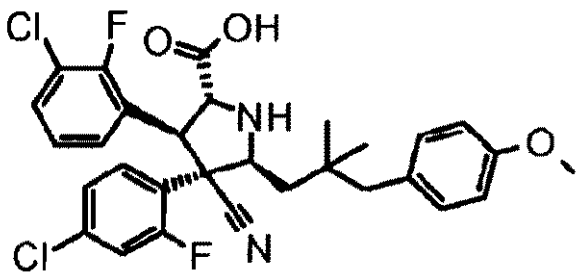
M. W. 587.50　$C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$

【１１８０】

例１ｃに記載した方法と同様にして、例１２６ａにおいて調製した[4-(4-メトキシ-フェニル)-3,3-ジメチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸メチルエステル(2.7 g, 9.7 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (3.1 g, 10 mmol)、 AgF (1.27 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (6 g, 60 mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温 にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを黄色固形分として提供した (4 g, 70%)。

【１１８１】

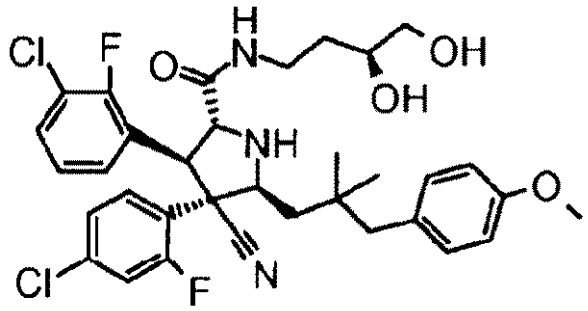
例１２６ｃ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸の調製
【１１８２】
【化３５７】



M. W. 573.47 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_2O_3$

【１１８３】
テトラヒドロフラン(60 mL) 中で、例１２６ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル (4 g, 6.8 mmol)に、NaOH (20 mL, 20 mmol)の水溶液 (1 N)及びメタノール (20 mL)を添加した。反応混合物を室温にて３時間攪拌した。混合物のpHを約4～5にHCl水溶液により調節した。混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸を淡黄色固形分として提供した (4 g, 100%)。
【１１８４】
例１２６ｄ
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【１１８５】

【化３５８】



M. W. 660.59 $C_{34}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$

【１１８６】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例１２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.5 g, 0.87 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.25 g, 1.7 mmol), HATU (0.6 g, 1.7 mmol)及びiPr_2NEt (0.45 mL, 2.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液とテトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[3-(4-メトキシ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.16 g, 29%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 660.2202, 実測値: 660.2198

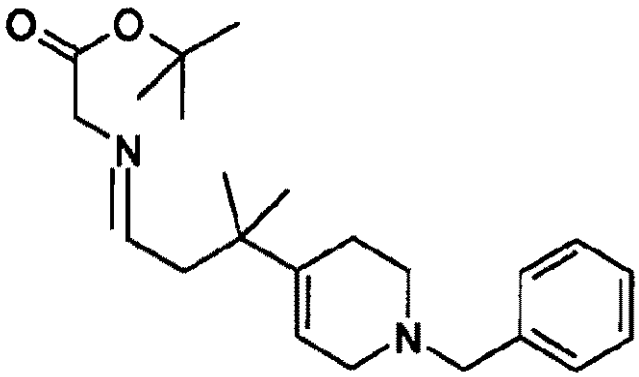
【１１８７】

例１２７ａ

中間体 [3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【１１８８】

【化３５９】



M. W. 370.54 $C_{23}H_{34}N_2O_2$

【１１８９】

工程Ａ

LDA (60 mL, 109 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (Aldrich, 1.8 M)に、-50 ºCで、イソ酪酸エチルエステル (Alfa) (12.2 mL, 91 mmol)を滴下して加えた。反応混合物 を-50 ºCで１時間攪拌し、その後、1-ベンジル-ピペリジン-4-オン (12 mL, 68 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を滴下して加えた。反応混合物を室温まで温め、そして１８時間攪拌した。飽和水性NH_4Clを添加して反応をクエンチした。混合物を、エチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、そして水性層をエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン、水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルをオレンジ色のオイルとして提供した (18.5 g, 89%)。

【１１９０】

工程Ｂ

2-(1-ベンジルl-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル (18.5 g, 61 mmol)のクロロホルム (75 mL)中の溶液に、塩化チオニル (8.9 mL, 120 mmol)及びジメチルホルムアミド (0.17 mL)を添加した。反応混合物を100 ºC で１８時間加熱し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。得られた残留物をNaOH 水溶液 (10 N)に添加して、混合物のpHを塩基性に調節した。混合物を、その後、エチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを褐色オイルとして提供した (13 g, 75%)。

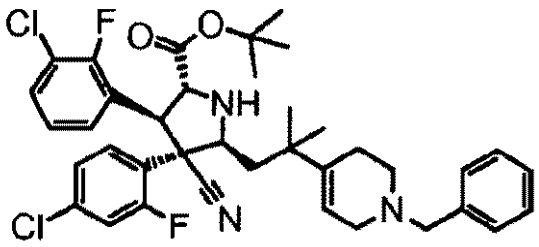
【１１９１】

工程Ｃ

2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸 エチル エステル (6 g, 21 mmol)の無水テトラヒドロフラン 75 mL)中の溶液に、0 ºCで、$LiAlH_4$ (84 mL, 84 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (1 M)を窒素下に添加した。反応混合物を３時間加熱還流し、その後、室温まで冷却した。水及びNaOH水溶液 (2N)を添加した。混合物をろ過し、そしてろ液を濃縮した。水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロパン-1-オールを褐色オイルとして提供した (4.73 g, 77%)。

【１１９２】
工程Ｄ
塩化オキサリル (2.46 mL, 28 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (150 mL)中の溶液に、-78 ºCでジメチルスルホキシド (4 mL, 56 mmol)のジクロロメタン (25 mL)中の溶液を滴下して加えた。５分後に、2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロパン-1-オール (6.3 g, 25.6 mmol)のジクロロメタン (25 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 ºCで１５分間攪拌した。トリエチルアミン (12.8 mL, 92 mmol)を添加し、そして反応混合物をゆっくりと室温まで温め、室温にて４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオンアルデヒドを褐色オイルとして提供した (収量: 5.6 g, 89%)。
【１１９３】
工程Ｅ
メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド (12.6 g, 37 mmol)の無水テトラヒドロフラン (50 mL)中に混合物に、0 ºCで、LiHMDS (46 mL, 46 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (Aldrich, 1 M)を滴下して加えた。添加が完了した後に、反応混合物 を0 ºCで２０分間攪拌した。その後、2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピオンアルデヒド (5.6 g, 23 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL)を添加した。反応混合物を0 ºCで２時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をHCl水溶液 (2 N, 50 mL, 100 mmol)及びテトラヒドロフラン (50 mL)の溶液中に溶解させた。反応混合物を３０分間加熱還流し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水とに分割した。有機層を分離させた。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:3)によって精製し、3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-メチル-ブチルアルデヒドを黄色のオイルとして提供した (1.65 g, 28%)。
【１１９４】
工程Ｆ
例１ａに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (0.84 g, 6.4 mmol)を、3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-メチル-ブチルアルデヒド (1.65 g, 6.4 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて５時間反応させ、 [3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを黄色のオイルとして提供した (2.4 g, 100%)。
【１１９５】
例１２７ｂ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【１１９６】

【化３６０】



M. W. 680.67 $C_{38}H_{41}Cl_2F_2N_3O_3$

【１１９７】

例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１２７ａにおいて調製した[3-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステル (2.4 g, 6.4 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (1.8 g, 6.4 mmol)、 AgF (1.3 g, 10 mmol)及びトリエチルアミン (2 mL, 14.5 mmol) と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (7 ml)とtert-ブタノール (30 mL)と100 ºCで２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを淡黄色固形分として提供した (3.2 g, 81%)。

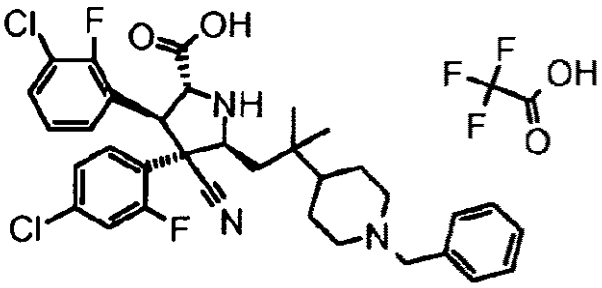
【１１９８】

例１２７ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【１１９９】

【化３６１】



M. W. 626.58 $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【１２００】

例２５ａに記載した方法と同様にして、例１２７ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1.5 g, 2.2 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を黄色固形分として提供した (1.6 g, 98%)。

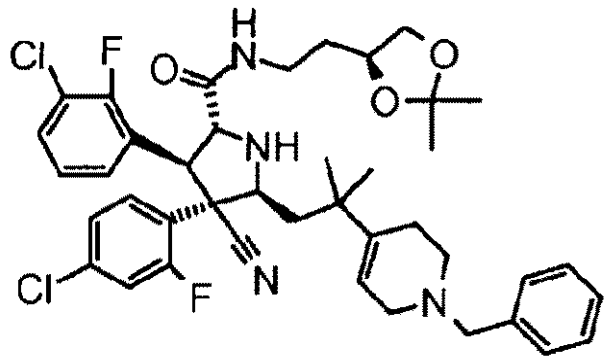
【１２０１】

例１２７ｄ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【１２０２】

【化３６２】



M. W. 751.75　$C_{41}H_{46}Cl_2F_2N_4O_3$

【１２０３】

例４２ｃに記載した方法と同様にして、例１２７ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (1.6 g, 2.2 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.94 g, 6.5 mmol), HATU (2.5 g, 6.5 mmol)及びiPr_2NEt (2.3 mL, 13 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドを淡黄色ガムとして提供した(1 g, 83%)。

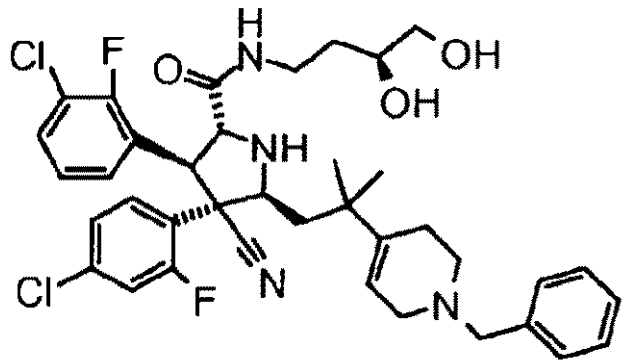
【１２０４】

例１２７ｅ

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

【１２０５】

【化３６３】



M. W. 711.68 $C_{38}H_{42}Cl_2F_2N_4O_3$

【１２０６】

例４２ｄに記載した方法と同様にして、例１２７ｄにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (1 g, 1.3 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 5 mL, 5 mol)と、テトラヒドロフラン(5 mL) 中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 32%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{38}H_{42}Cl_2F_2N_4O_3$+ H $[(M+H)^+]$) : 711.2675, 実測値: 711.2675

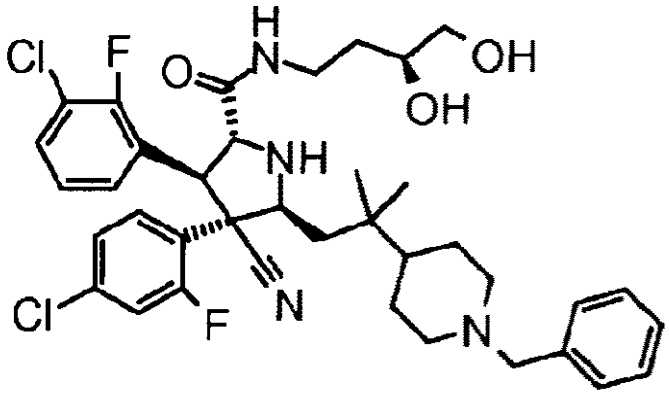
【１２０７】

例１２８

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

【１２０８】

【化３６４】



M. W. 713.69 $C_{38}H_{44}Cl_2F_2N_4O_3$

【１２０９】

例１１８ａに記載した方法と同様にして、例１２７ｅにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (60 mg, 0.08 mmol)を、PtO_2 及びH_2 で酢酸エチル中で処理して、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (15 mg, 25%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{38}H_{44}Cl_2F_2N_4O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 713.2832, 実測値: 713.2837

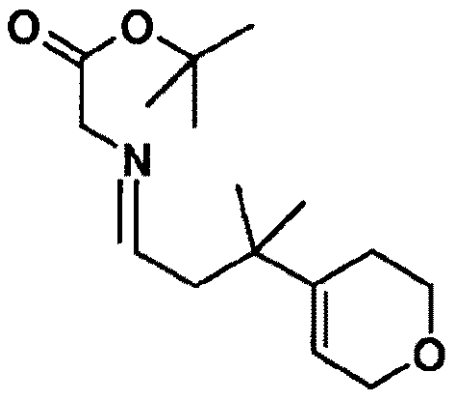
【１２１０】

例１２９ａ

中間体 [3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルの調製

【１２１１】

【化３６５】



M. W. 281.40 $C_{16}H_{27}NO_3$

【１２１２】

工程Ａ

テトラヒドロフラン(100 mL)中、LDA (78 mL, 160 mmol)のヘキサン溶液 (Aldrich, 2 M)に、-50 ºCで、イソ酪酸エチルエステル (Alfa) (17 mL, 127 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-50 ºCで１時間攪拌し、その後、テトラヒドロ-ピラン-4-オン (Aldrich) (9.8 g, 98 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)を滴下して加えた。反応混合物を室温まで温め、そして１８時間攪拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加して反応をクエンチした。混合物をエチルエーテルで抽出した。有機層を分離し、そして水性層をエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ、ブライン、水で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して2-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを黄色のオイルとして提供した (19.5 g, 92%)。

【１２１３】

工程Ｂ

クロロホルム (100 mL)中の2-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル (19.5 g, 90 mmol)に、塩化チオニル (13.3 mL, 180 mmol)及びジメチルホルムアミド (0.28 mL)を添加した。反応混合物を100 ℃で１８時間加熱し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。得られた残留物にNaOH水溶液 (10 N)を添加し、混合物のpHを塩基性に調節した。その後、混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを褐色オイルとして提供した (17.6 g, 99%)。

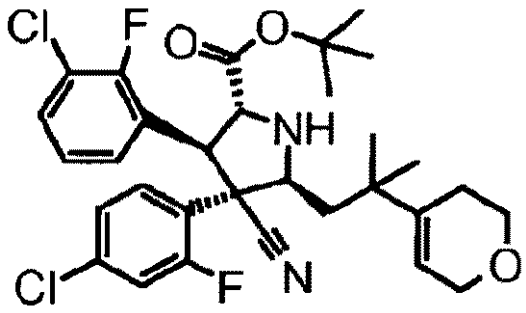
【１２１４】

工程Ｃ

2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル (6 g, 30 mmol)の無水テトラヒドロフラン (75 mL)中の溶液に、0 ºCで、$LiAlH_4$ (100 mL, 100 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (1 M)を窒素下に添加した。反応混合物を３時間加熱還流し、その後、室温に冷却した。水及びNaOH 水溶液 (2N)を添加した。混合物をろ過して沈殿物を除去し、そしてろ液を濃縮した。水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、HCl水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロパン-1-オールを褐色オイルとして提供した (4.63 g, 98%)。

【１２１５】
工程Ｄ
塩化オキサリル (2.84 mL, 33 mmol) (Aldrich)のジクロロメタン (150 mL)中の溶液に、-78 ºCで、ジメチルスルホキシド (4.6 mL, 65 mmol)のジクロロメタン (25 mL) 中の溶液を滴下して加えた。５分後に、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロパン-1-オール (4.6 g, 29 mmol)のジクロロメタン (25 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78 ºCで１５分間攪拌した。トリエチルアミン (14.8 mL, 110 mmol)を添加して、そして反応混合物をゆっくりと室温まで温め、そして室温で４５分間攪拌した。その後、水を添加した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、10% HCl、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオンアルデヒドを褐色オイルとして提供した (収量: 5.6 g, 89%)。
【１２１６】
工程Ｅ
メトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリド (31.3 g, 91 mmol)の無水テトラヒドロフラン (150 mL)中の混合物に、0 ºCで、LiHMDS (110 mL, 110 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (Aldrich, 1 M)を滴下して加えた。添加の完了後に、反応混合物 を0 ºCで２０分間攪拌した。その後、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピオンアルデヒド (4.4 g, 28.5 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (40 mL)を添加した。反応混合物を0 ºCで１時間攪拌した。水を添加して反応をクエンチした。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残留物をHCl水溶液 (2 N, 50 mL, 100 mmol)及びテトラヒドロフラン (50 mL)の溶液に添加した。反応混合物を３０分間加熱還流し、その後、室温に冷却し、そして濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:3)により精製し、3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-ブチルアルデヒドを褐色オイルとして提供した (2.61 g, 54%)。
【１２１７】
工程Ｆ
例１ａに記載した方法と同様にして、グリシン tert-ブチルエステル (2 g, 15.5 mmol)を、3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-ブチルアルデヒド (2.6 g, 15.5 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて５時間反応させ、[3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステルを黄色のオイルとして提供した (4.3 g, 100%)。
【１２１８】
例１２９ｂ
中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製
【１２１９】

【化３６６】



M. W. 591.53 $C_{31}H_{34}Cl_2F_2N_2O_3$

【１２２０】

例１００ｂに記載した方法と同様にして、例１２９において調製した[3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-メチル-ブト-(E)-イリデンアミノ]-酢酸 tert-ブチルエステル (4.3 g, 15.5 mmol)を、例５２ａにおいて調製した(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル (3.8 g, 12.4 mmol)、AgF (2.4 g, 19 mmol)及びトリエチルアミン (4.3 mL, 31mmol)と、ジクロロメタン (100 mL)中で室温にて１８時間反応させ、次いで、DBU (19 ml)とtert-ブタノール (18 mL)中で100 °Cにて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを黄色のガムとして提供した(5.5 g, 75%)。

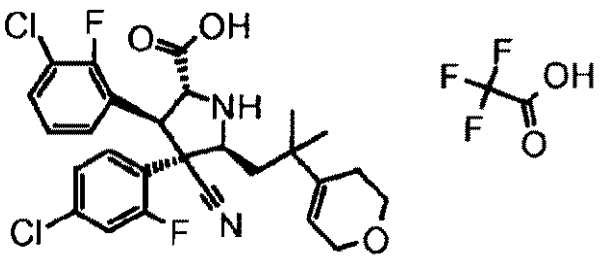
【１２２１】

例１２９ｃ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸の調製

【１２２２】

【化３６７】



M. W. 535.42 $C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【１２２３】

例２５ａに記載した方法と同様にして、例１２９ｂにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.5 g, 9.29 mmol)を、トリフルオロ酢酸と、ジクロロメタン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸を暗色固形分として提供した (6 g, 99%)。

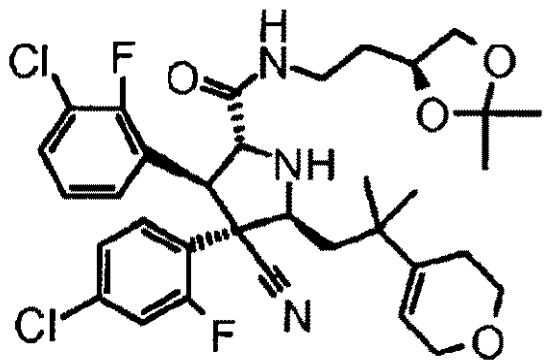
【１２２４】

例１２９ｄ

中間体 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【１２２５】

【化３６８】



M. W. 662.61 $C_{34}H_{39}Cl_2F_2N_3O_4$

【１２２６】

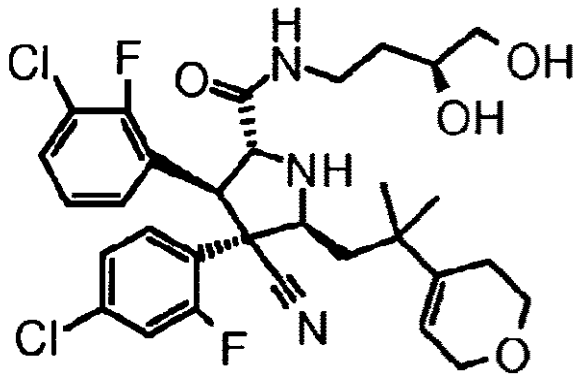
例４２ｃに記載した方法と同様にして、例１２９ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.8 g, 1.2 mmol)を、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.36 g, 2.5 mmol), HATU (0.84 g, 2.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.64 mL, 3.7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-5-[2-(1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドをオフホワイト色のガムとして提供した (0.6 g, 74%)。

【１２２７】

例１２９ｅ

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

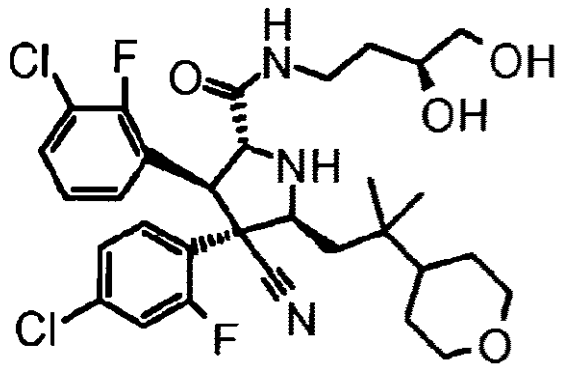
【１２２８】
【化３６９】



M. W. 622.54　$C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

【１２２９】
例４２ｄに記載した方法と同様にして、例１２９ｄにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (0.6 g, 0.9 mmol)を、HCl水溶液 (1 N, 3 mL, 3 mol)と、テトラヒドロフラン (7 mL) 中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドを白色固形分として提供した(0.52 g, 93%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 622.2046, 実測値: 622.2046
【１２３０】
例１３０
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドの調製
【１２３１】

【化３７０】



M. W. 624.55 $C_{31}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$

【１２３２】

例１１８ａに記載した方法と同様にして、例１２７ｅにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (0.28 g, 0.45 mmol)を、PtO_2 及びH_2 と、酢酸エチル中で反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-[2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピル]-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した (0.15 g, 54%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{37}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 624.2202, 実測値: 624.2207

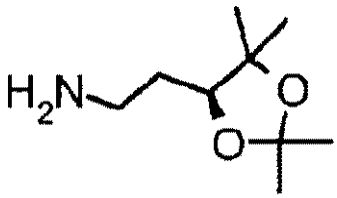
【１２３３】

例１３１ａ

中間体 2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミンの調製

【１２３４】

【化３７１】



M. W. 173.26 $C_9H_{19}NO_2$

【１２３５】

工程Ａ

L-(-)-リンゴ酸 (Aldrich) (10.3 g, 77 mmol)の2,2-ジメトキシプロパン (20 mL)中の懸濁液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.4 g)を添加した。反応混合物を室温にて３０分間撹拌した。混合物を水とジクロロメタンとの間で分割した。有機層を分離し、水性層をジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮して、((S)-2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-酢酸を白色固形分として提供した (10.1 g, 75%)。

【１２３６】

工程Ｂ

((S)-2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-酢酸 (10.1 g, 58 mmol)の無水テトラヒドロフラン (20 mL)中の溶液に、0 ºCで、BH_3.THFの溶液 (1 M, 70 mL, 70 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて２時間撹拌した。HCl水溶液を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc) により精製し、(S)-5-(2-ヒドロキシ-エチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オンを無色のオイルとして提供した (6.8 g, 72%)。

【１２３７】

工程Ｃ

(S)-5-(2-ヒドロキシ-エチル)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン (6.8 g, 42 mmol)及びイミダゾール (7.5 g, 107 mmol)のジメチルホルムアミド (40 mL)中の混合物に、tert-ブチルジメチルクロロシラン(7 g, 45 mmol)を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。水を添加した。有機層を分離し、その後、水性層を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、 (S)-5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オンを無色のオイルとして提供した (8.6 g, 74%)。

【１２３８】

工程Ｄ

(S)-5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン(8.5 g, 31 mmol)のジエチルエーテル (200 mL)中の溶液に、0 ºCで、メチルリチウム (50 mL, 78 mmol)のジエチルエーテル溶液 (1.6 M)を滴下して加えた。反応混合物を0 ºCで３０分間撹拌した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液中に注いだ。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、(S)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-メチル-ペンタン-2,3-ジオールを黄色のオイルとして提供した (収量: 6.8 g, 88%)。

【１２３９】

工程Ｅ

(S)-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-メチル-ペンタン-2,3-ジオール (6.8 g, 27 mmol)の2,2-ジメトキシプロパン (35 mL)中の懸濁液に、p-トルエンスルホン酸一水和物を提供した (0.2g)。反応混合物を室温にて３０分間撹拌した。混合物を水とジクロロメタンとの間で分割した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:20)によって精製し、tert-ブチル-ジメチル-[2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エトキシ]-シランを黄色のオイルとして提供した (4.56 g, 58%)。

【１２４０】

工程Ｆ

tert-ブチル-ジメチル-[2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エトキシ]-シラン (4.56 g, 15.8 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)中の溶液に、0 ℃で、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M, 20 mL, 20 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて１時間撹拌した。水を添加し、そして混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、飽和$NaHCO_3$ 水溶液、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エタノールを黄色のオイルとして提供した (2

.7 g, 100%)。

【１２４１】

工程Ｇ

2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エタノール(2.7 g, 15.8 mol)及びトリエチルアミン (4.6 g, 45 mmol)のジクロロメタン (100 mL)中の溶液に、0 ºCで、メタンスルホニルクロリド (2.7 g, 24 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を0 ºCで１．５時間攪拌し、その後、水を添加した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、メタンスルホン酸 2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルエステルを黄色のオイルとして提供した (2.5 g, 62%)。

【１２４２】

工程Ｈ

メタンスルホン酸 2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルエステル (2.5 g, 9.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL)中の溶液に、NaN_3 (6 g, 70 mmol)を添加した。反応混合物を95 ºCで４時間加熱した。その後、混合物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで数回洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮し、 (S)-5-(2-アジド-エチル)-2,2,4,4-テトラメチル-[1,3]ジオキソランを黄色のオイルとして提供した (1.6 g, 80%)。

【１２４３】

工程Ｉ

(S)-5-(2-アジド-エチル)-2,2,4,4-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン (1.6 g, 8 mmol)及びPtO_2 (0.32 g)の酢酸エチル (15 mL)中の懸濁液を、Parr中でH_2 (50 psi)雰囲気下で１８時間、激しく振盪した。混合物をセライトの短パッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミンを無色のオイルとして提供した (1.3 g, 94%)。

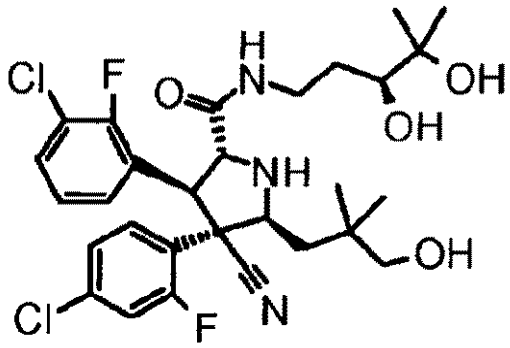
【１２４４】

例１３１ｂ

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

【１２４５】

【化３７２】



M. W. 598.51 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

【１２４６】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例１０５ｃにおいて調製したrac-(2

R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.82 g, 1.37 mmol)を、例１３１ａにおいて調製した2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.5 g, 2.88 mmol), HATU (0.94 g, 2.5 mmol)及びiPr_2NEt (1.2 mL, 6.9 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて２時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.53 g, 70%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 598.2046, 実測値: 598.2047

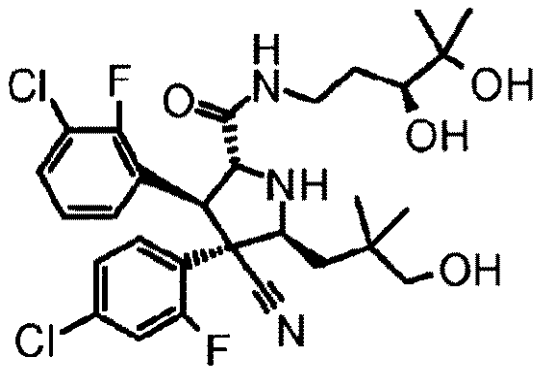
【１２４７】

例１３１ｃ

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

【１２４８】

【化３７３】



M. W. 598.51 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

【１２４９】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド (0.47 g)をキラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として (0.18 g, 38%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチルl)-アミドを白色固形分として提供した (0.18 g, 38%)。

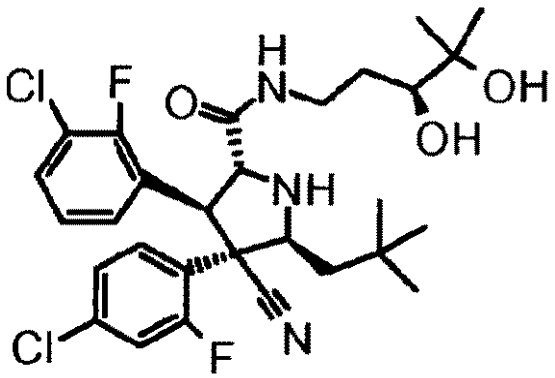
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 598.2046, 実測値: 598.2045

【１２５０】

例１３２ａ

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

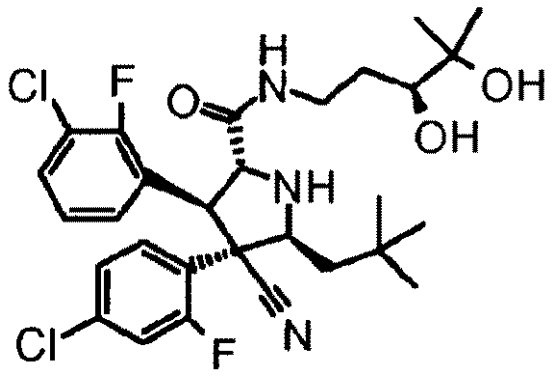
キシ-4-メチル-ペンチル)-アミドの調製
【１２５１】
【化３７４】



M. W. 582.52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【１２５２】
例４２ｃ、４２ｄに記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.67 g, 1.15 mmol)を、例１３１ａにおいて調製した2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン (0.4 g, 2.3 mmol), HATU (0.79 g, 2.1 mmol)及びiPr_2NEt (1 mL, 5.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.29 g, 43%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 582.2097, 実測値: 582.2098
【１２５３】
例１３２ｂ
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドの調製
【１２５４】

【化３７５】



M. W. 582.52 $C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【１２５５】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド (0.25 g)を、キラルSFCクロマトグラフィー により分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として (103 mg, 41%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として (114 mg, 45%)、提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 582.2097, 実測値: 582.2098

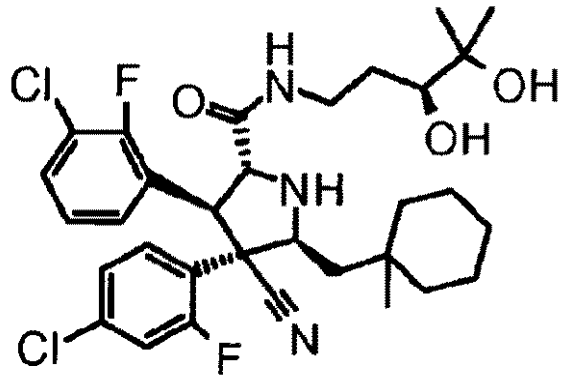
【１２５６】

例１３３ａ

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

【１２５７】

【化３７６】



M. W. 622.58 $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3$

【１２５８】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例１０２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.72 g, 1.15 mmol)を、例１３１ａにおいて調製した2-((S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン(0.4 g, 2.3 mmol), HATU (0.79 g, 2.1 mmol)及びiPr_2NEt (1 mL, 5.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として提供した (0.25 g, 42%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 622.2410, 実測値: 622.2411

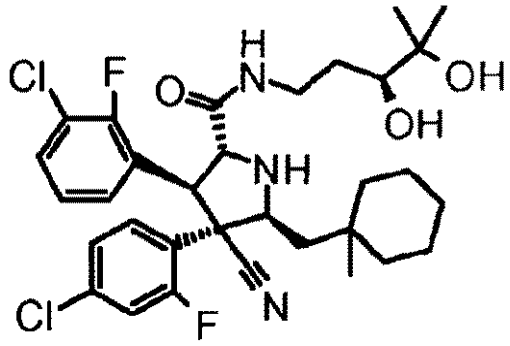
【１２５９】

例１３３ｂ

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

【１２６０】

【化３７７】



M. W. 622.58 $C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3$

【１２６１】

Rac-(2R,3S,4R,5S)- 3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミド (0.2 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)- 3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として (61 mg, 32%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-ペンチル)-アミドを白色固形分として (78 mg, 39%)、提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{32}H_{39}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 622.2410, 実測値: 622.2412

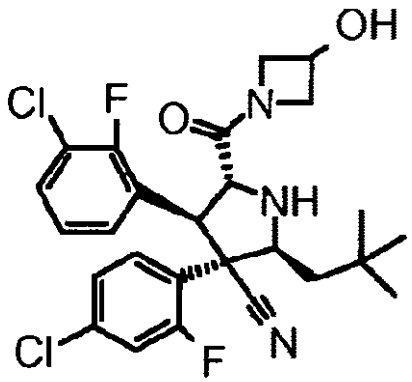
【１２６２】

例１３４

rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチル-プロピル)-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリルの調製

【１２６３】

【化３７８】



M. W. 522.42 $C_{26}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2$

【１２６４】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.25 g, 0.43 mmol)を、アゼチジン-3-オールヒドロクロリド(Matrix) (0.25 g, 2.7 mmol), HATU (0.4 g, 1 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 g, 4.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチル-プロピル)-5-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリルを白色固形分として提供した (0.2 g, 89%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{26}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 522.1521, 実測値: 522.1520

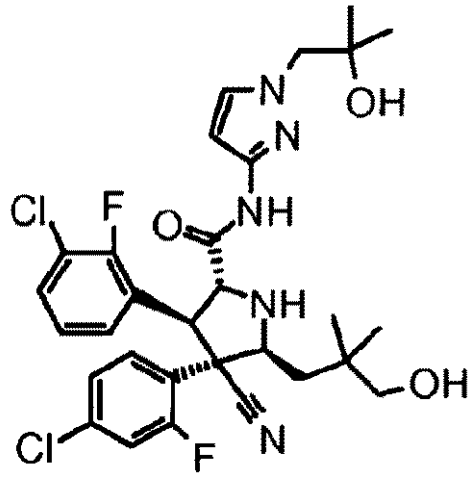
【１２６５】

例１３５ａ

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

【１２６６】

【化３７９】



M. W. 620.53 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3$

【１２６７】

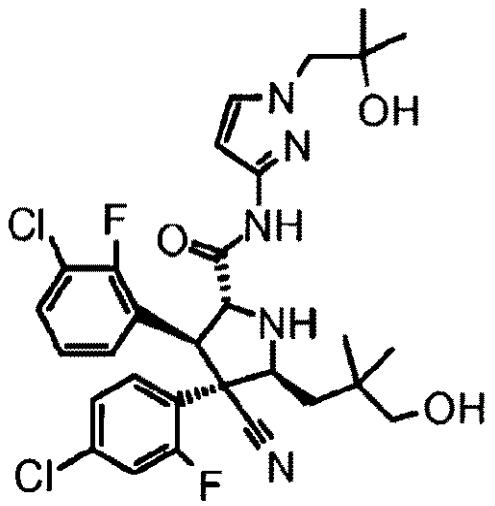
例１ｅに記載した方法と同様にして、例１０５ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.55 g, 0.92 mmol)を、1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール (0.17 g, 1.1 mmol), EDCI (0.26 g, 1.38 mmol), HOBT(0.19 g, 1.4 mmol)及びNEt_3 (0.26 mL, 1.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として 提供した(0.11 g, 20%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 620.2002, 実測値: 620.1997

【１２６８】

例１３５ｂ
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドの調製

【１２６９】

【化３８０】



M. W. 620.53 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3$

【１２７０】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (0.11 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (([1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として (40 mg, 36%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として (39 mg, 35%)提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 620.2002, 実測値: 620.1999

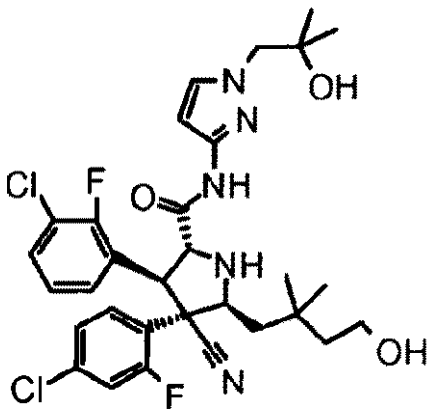
【１２７１】

例１３６ａ

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

【１２７２】

【化３８１】



M. W. 634.55 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$

【１２７３】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例１１６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.48 g, 0.78 mmol)を、1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール(0.15 g, 0.9 mmol), HATU (0.6 g, 1.6 mmol)及びiPr_2NEt (0.41 mL, 2.4 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として提供した (0.27 g, 55%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 634.2158, 実測値: 634.2153

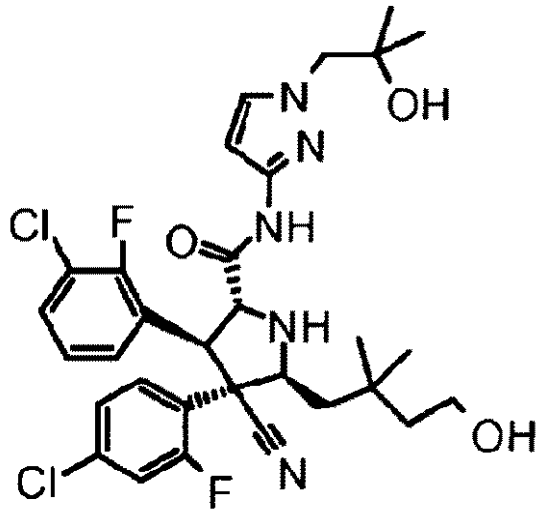
【１２７４】

例１３６ｂ

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

【１２７５】

【化３８２】



M. W. 634.55 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$

【１２７６】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (0.25 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として (105 mg, 42%)、及び、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドを白色固形分として (105 mg, 42%)提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 634.2158, 実測値: 634.2157

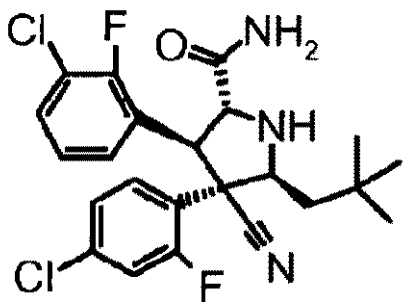
【１２７７】

例１３７

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

【１２７８】

【化３８３】



M. W. 466.36 $C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O$

【１２７９】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.86 mmol)を、アンモニア (2 mL, 1 mmol)のジオキソラン溶液 (0.5 M)、HATU (0.38 g, 1 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 g, 4.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 アミドを白色固形分として提供した (0.3 g, 75%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 466.1259, 実測値: 466.1259

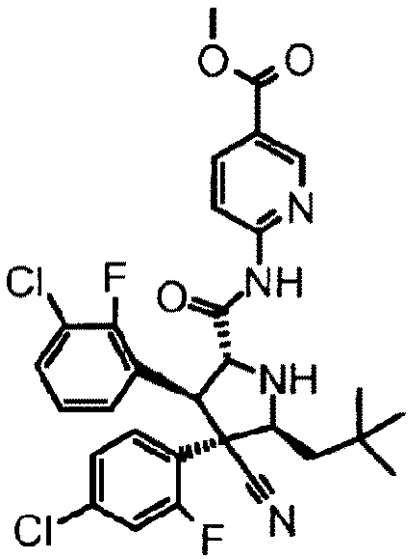
【１２８０】

例１３８

rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸メチルエステルの調製

【１２８１】

【化３８４】



M. W. 601.48 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

【１２８２】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.86 mmol)を、6-アミノニコチン酸メチルエステル (Aldrich) (0.3 g, 2 mmol), HATU (0.38 g, 1 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 g, 4.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温 にて２０時間反応させ、rac-6-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸メチルエステルを白色固形分として提供した (0.3 g, 58%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 601.1580, 実測値: 601.1578

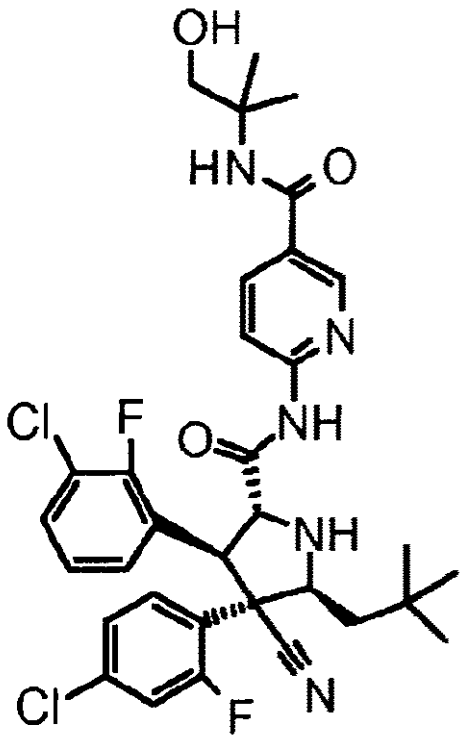
【１２８３】

例１３９

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

【１２８４】

【化３８５】



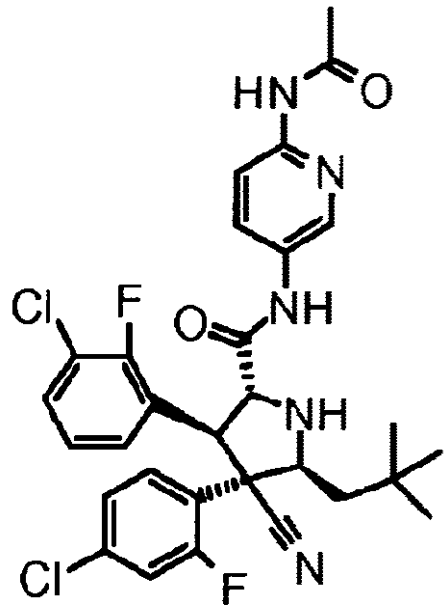
M. W. 658.57 $C_{33}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$

【１２８５】

例１３８において調製したrac-6-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-ニコチン酸メチルエステル (0.2 g, 0.33 mmol)のテトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液に、NaOH (1 mL, 1 mmol)の水溶液 (1 N)及びメタノール (1 mL)を添加した。反応混合物を室温にて２０時間反応させ、そして溶液のpHをHCl水溶液により5～6に調節した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、rac-6-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-ニコチン酸を白色フォームとして提供した (0.12 g)。例１ｅに記載した方法と同様にして、rac-6-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-ニコチン酸(0.12 g, 0.2 mmol)を、2-アミノ2-メチル-1-プロパノール(Aldrich) (0.1 g, 1.1 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 g, 2.3 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-6-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-ニコチンアミドを白色固形分として提供した (30 mg, 22%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{33}H_{35}Cl_2F_2N_5O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 658.2158, 実測値: 658.2155

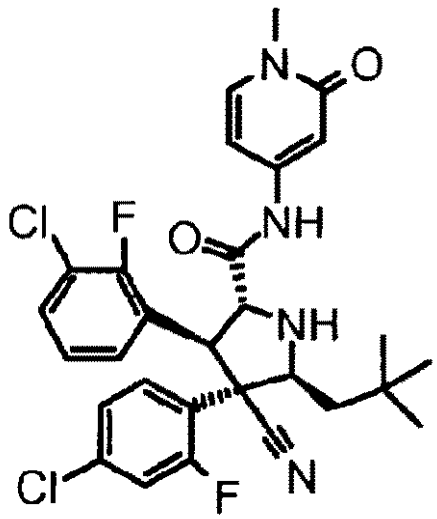
【１２８６】
例１４０
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-アセチルアミノピリジン-3-イル)-アミドの調製
【１２８７】
【化３８６】



M. W. 600.49 $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_5O_2$

【１２８８】
例１ｅに記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.16 g, 0.28 mmol)を、N-(5-アミノピリジン-2-イル)-アセトアミド (Aldrich) (0.12 g, 0.79 mmol), HATU (0.1 g, 0.26 mmol)及びiPr_2NEt (0.2 g, 1.5 mmol)を、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-アセチルアミノピリジン-3-イル)-アミドを白色固形分として提供した (0.15 g, 89%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_5O_2$ +H [$(M+H)^+$]) : 600.1739, 実測値: 600.1739
【１２８９】
例１４１ａ
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドの調製
【１２９０】

【化３８７】



M. W. 573.47 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【１２９１】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.2 g, 0.43 mmol)を、4-アミノ1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (Molbridge)(0.11 g, 0.86 mmol), HATU (0.29 g, 0.77 mmol)及びiPr_2NEt (0.15 mL, 0.86 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温を２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として提供した (35 mg, 14%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 573.1630, 実測値: 573.1633

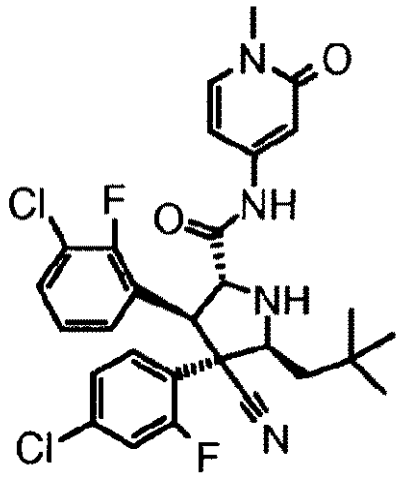
【１２９２】

例１４１ｂ

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

【１２９３】

【化３８８】



M. W. 573.47 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【１２９４】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミド (68 mg)をキラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として (16 mg, 24%)、及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として (16 mg, 24%)提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 573.1630, 実測値: 573.1626

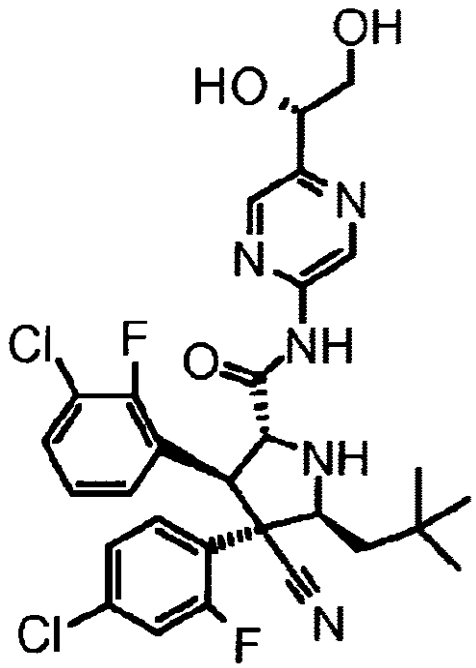
【１２９５】

例１４２

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

【１２９６】

【化３８９】



M. W. 604.48 $C_{29}H_{29}Cl_2F_2N_5O_3$

【１２９７】

例４２ｃ及び４２ｄに記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.1 g, 0.2 mmol)を、5-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-ピラジン-2-イルアミン (46 mg, 0.24 mmol), T3P (Aldrich) (0.32 mL, 0.53 mmol)及びiPr2NEt (0.11 mL, 0.64 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、その後、HCl水溶液と、テトラヒドロフラン中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [5-((S)-1,2-ジヒドロキシ-エチル)-ピラジン-2-イル]-アミドを白色固形分として提供した (14 mg, 11%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{29}Cl_2F_2N_5O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 604.1689, 実測値: 604.1687

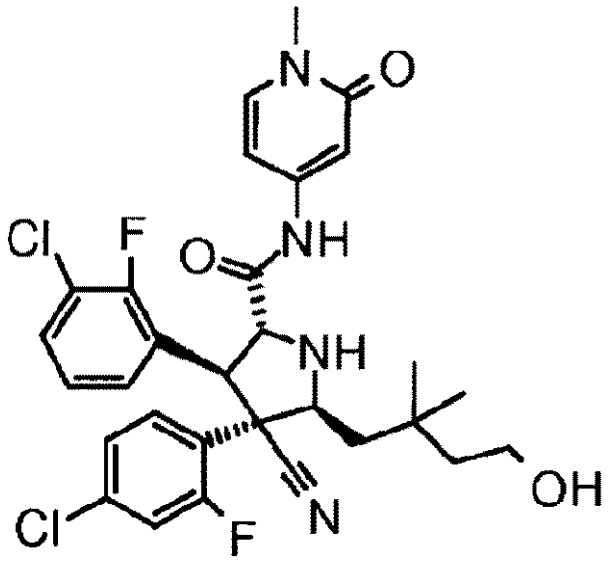
【１２９８】

例１４３

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

【１２９９】

【化３９０】



M. W. 603.49 $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$

【１３００】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例１１６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.8 mmol)と、4-アミノ1-メチル-1H-ピリジン-2-オン (Molbridge)(0.18 g, 1.5 mmol), HATU (0.62 g, 1.6 mmol)及びiPr_2NEt (0.71 mL, 4.1 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として提供した (25 mg, 5.1%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$+ H [(M+H)$^+$]) : 603.1736, 実測値: 603.1739

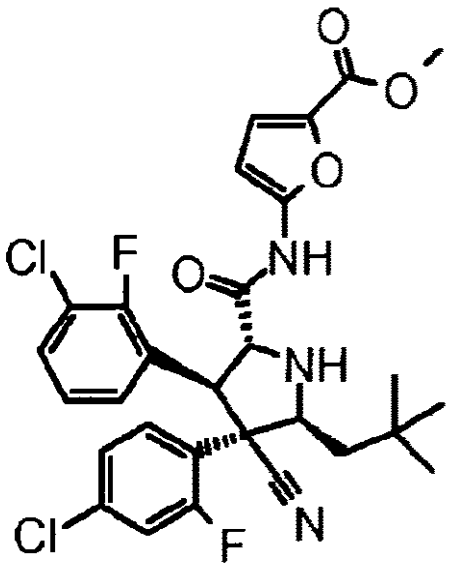
【１３０１】

例１４４

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

【１３０２】

【化３９１】



M. W. 590.45 $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4$

【１３０３】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.5 g, 1.07 mmol)のジクロロメタン (5 mL)中の溶液に、0 °Cにて、塩化オキサリル (0.11 mL, 1.28 mmol)及びDMF (0.03 mL)を添加した。反応混合物を、0 °Cで３時間攪拌し、その後、濃縮した。残留物をジクロロメタン (5 mL)中に溶解させ、トリエチルアミン (0.45 mL, 3.2 mmol)及びDMAP (20 mg, 0.14 mmol)を添加し、その後、メチル 5-アミノ2-フロエート (Lancaster) (0.38 g, 2.7 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて４時間攪拌した。水を添加し、そして混合物をジクロロメタンで２回抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン=1:3)により精製し、rac-5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-フラン-2-カルボン酸メチルエステルをオフホワイト色の固形分として提供した (0.1 g, 16%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 590.1420, 実測値: 590.1418

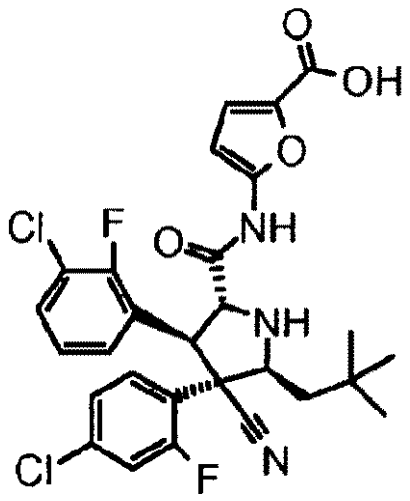
【１３０４】

例１４５

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

【１３０５】

【化３９２】



M. W. 576.43 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_4$

【１３０６】

例１４４において調製したrac-5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-フラン-2-カルボン酸 メチルエステル (80 mg, 0.14 mmol)のテトラヒドロフラン (2 mL)中の溶液に、LiOH (32 mg, 1.35 mmol) の水溶液 (2 mL)を添加した。反応混合物を室温にて６６時間反応させ、そして溶液のpH をHCl水溶液により5～6に調節した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、rac-5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-フラン-2-カルボン酸を黄色固形分として提供した (60 mg, 74%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_4$+ H [$(M+H)^+$]) : 576.1263, 実測値: 576.1264

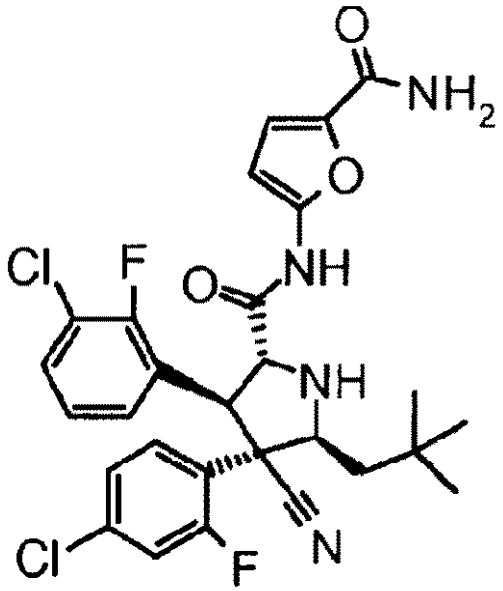
【１３０７】

例１４６

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

【１３０８】

【化３９３】



M. W. 575.44　$C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$

【１３０９】

例１４５において調製したrac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フラン-2-カルボン酸 (60 mg, 0.1 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)中の溶液に、NH_4Cl (28 mg, 0.5 mmol), EDCI (40 mg, 0.2 mmol), HOBT (28 mg, 0.2 mmol)及びNEt_3 (0.029 mL, 0.2 mmol)を添加した。反応混合物を75 °Cにて２０時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、そして酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc)によって精製し、rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フラン-2-カルボン酸アミドを白色固形分として提供した (30 mg, 50%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 575.1423, 実測値: 575.1425

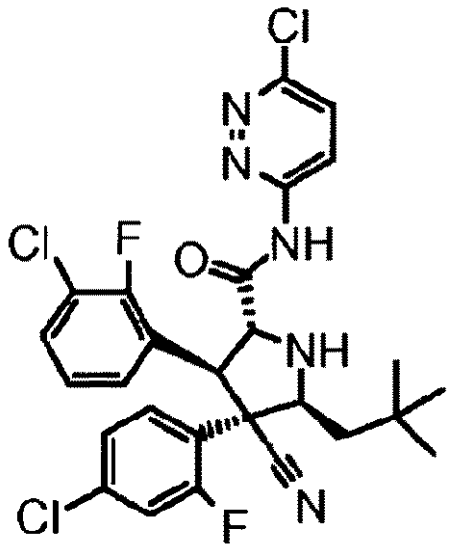
【１３１０】

例１４７

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

【１３１１】

【化３９４】



M. W. 578.88 $C_{27}H_{24}Cl_3F_2N_5O$

【１３１２】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.51 mmol)を、3-アミノ6-クロロ-ピリダジン (Alfa) (0.15 g, 1.2 mmol), HATU (0.2 g, 0.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.6 g, 4.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて４８時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-アミドを黄色固形分として提供した (0.15 g, 51%)。

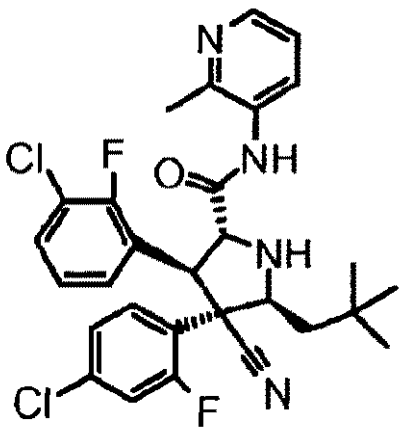
【１３１３】

例１４８

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

【１３１４】

【化３９５】



M. W. 557.47 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O$

【１３１５】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.3 g, 0.52 mmol)を、3-アミノ2-メチル-ピリジン (Aldrich) (0.11 g, 1.1 mmol), HATU (0.36 g, 0.94 mmol)及びiPr_2NEt (0.27 g, 1.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メチル-ピリジン-3-イル)-アミドを黄色固形分として提供した (0.16 g, 55%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O$+ H [$(M+H)^+$]) : 557.1681, 実測値: 557.1677

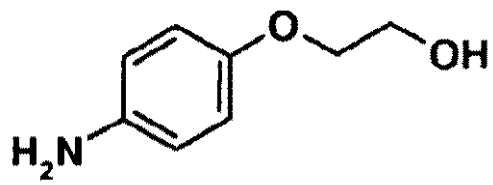
【１３１６】

例１４９ａ

中間体 2-(4-アミノフェノキシ)-エタノールの調製

【１３１７】

【化３９６】



M. W. 153.18 $C_8H_{11}NO_2$

【１３１８】

2-(4-ニトロフェノキシ)エタノール (Aldrich) (2 g, 10.9 mmol)及びPd/C (Aldrich, 10%, 0.2 g)のメタノール (50 mL)中の懸濁液を、Parr中で、H_2 (50 psi) 雰囲気下に１

時間激しく振盪した。混合物をセライトの短パッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、2-(4-アミノフェノキシ)-エタノールを淡黄色固形分として提供した(1.6 g, 96%)。

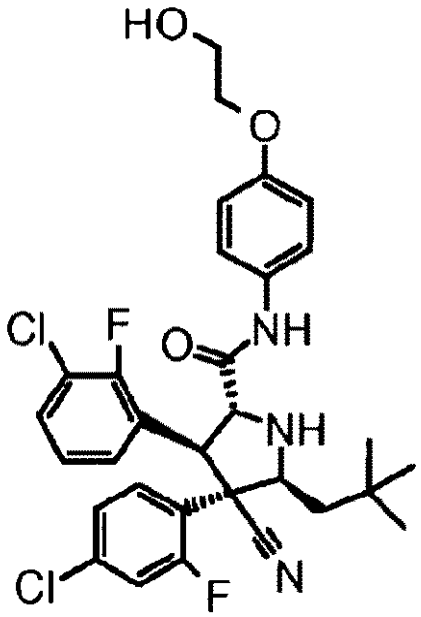
【１３１９】

例１４９ｂ

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

【１３２０】

【化３９７】



M. W. 602.51 $C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１３２１】

例１ｅに記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.4 g, 0.86 mmol)を、2-(4-アミノフェノキシ)-エタノール (0.24 g, 1.5 mmol), HATU (0.58 g, 1.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 mL, 1.7 mmol) と、CH_2Cl_2 (20 mL)と室温にて２０時間反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミドを白色固形分として提供した (0.4 g, 78%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 602.1784, 実測値: 602.1783

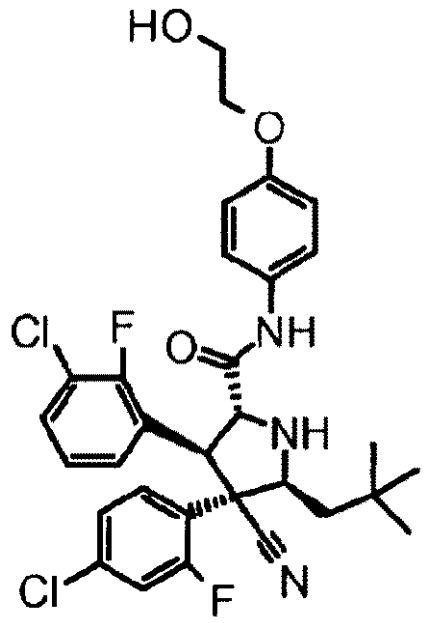
【１３２２】

例１４９ｃ

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

【１３２３】

【化３９８】



M. W. 602.51 $C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１３２４】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミド (0.25 g)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミドを白色固形分として (94 mg, 37%)、 及び、キラル-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-フェニル]-アミドを白色固形分として (100 mg, 40%)、提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 602.1784, 実測値: 602.1784

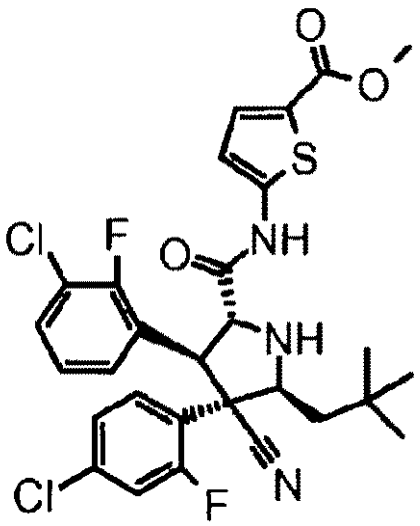
【１３２５】

例１５０

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

【１３２６】

【化３９９】



M. W. 606.52 $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3S$

【１３２７】

例１４４に記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.3 g, 0.64 mmol)を、塩化オキサリル (0.12 mL, 1.4 mmol), トリエチルアミン (0.22 mL, 1.6 mmol), DMAP (5 mg)及び5-アミノ2-チオフェン-カルボキシレート (Princeton) (0.14 g, 0.96 mmol)と反応させ、rac-5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを黄色固形分として提供した(0.11 g, 28%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3S$+ H [(M+H)$^+$]) : 606.1191, 実測値: 606.1191

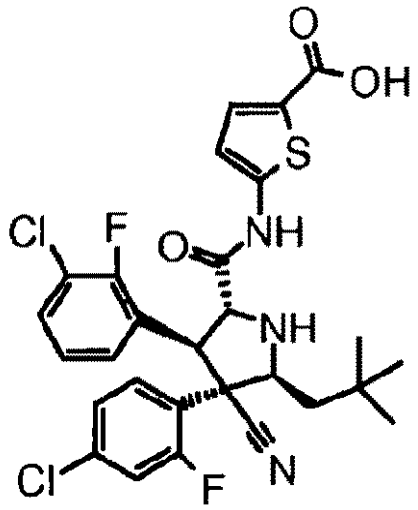
【１３２８】

例１５１a

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

【１３２９】

【化４００】



M. W. 592.49 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S$

【１３３０】

例１５０において調製したrac-5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル (90 mg, 0.15 mmol)のテトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液に、LiOH (36 mg, 1.5 mmol)の水溶液(3 mL)を添加した。反応混合物を室温にて６６時間攪拌し、そして溶液のpHをHCl水溶液で5に調節した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、rac-5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-チオフェン-2-カルボン酸を黄色固形分として提供した (60 mg, 74%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S$+ H [(M+H)$^+$]) : 592.1035, 実測値: 592.1035

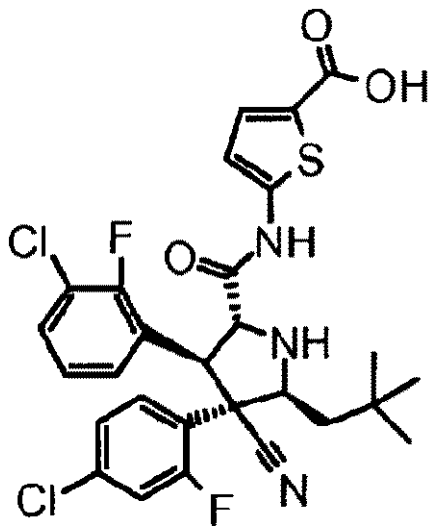
【１３３１】

例１５１ｂ

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

【１３３２】

【化４０１】



M. W. 592.49 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S$

【１３３３】

Rac-5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-チオフェン-2-カルボン酸 (50 mg)を、キラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル 5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-チオフェン-2-カルボン酸を白色固形分として (12 mg, 24%)、及び、キラル 5-｛[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-チオフェン-2-カルボン酸を白色固形分として (12 mg, 24%)、提供した。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3S$+ H [$(M+H)^+$]) : 592.1035, 実測値: 592.1035

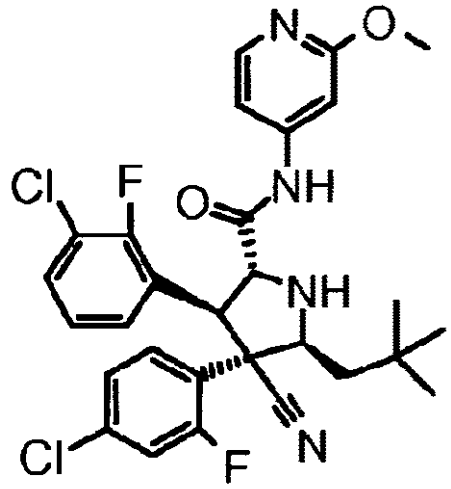
【１３３４】

例１５２

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

【１３３５】

【化４０２】



M. W. 573.47 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【１３３６】

例１ｅに記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.4 g, 0.75 mmol)を、2-メトキシ-ピリジン-4-イルアミン (Oakwood) (0.1 g, 0.9 mmol), HATU (0.51 g, 1.35 mmol)及びiPr_2NEt (0.33 mL, 1.9 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として提供した (0.2 g, 47%)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$+ H [(M+H)$^+$]) : 573.1630, 実測値: 573.1633

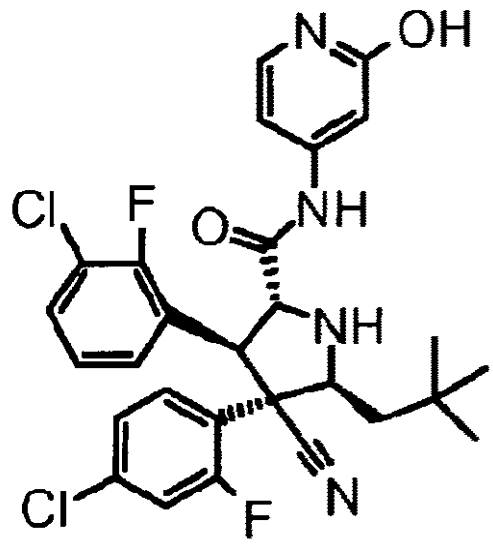
【１３３７】

例１５３

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

【１３３８】

【化４０３】



M. W. 559.44 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

【１３３９】

例１ｅに記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.49 g, 1.1 mmol)を、4-アミノピリジン-2-オール(Molbridge) (0.14 g, 1.3 mmol), HATU (0.72 g, 1.9 mmol)及びiPr_2NEt (0.46 mL, 2.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-ピリジン-4-イル)-アミドをオフホワイト色の固形分として提供した(20 mg, 3.4%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 559.1474, 実測値: 559.1477

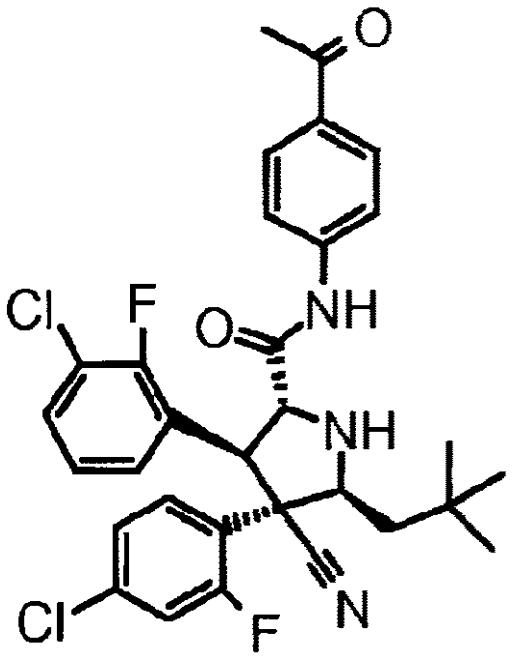
【１３４０】

例１５４

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

【１３４１】

【化４０４】



M. W. 584.49 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2$

【１３４２】

例１ｅに記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.35 g, 0.75 mmol)を、1-(4-アミノフェニル)-エタノン(Aldrich) (0.12 g, 0.9 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol)及びiPr_2NEt (0.33 mL, 2.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチル-フェニル)-アミドを白色固形分として 提供した(0.12 g, 27%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 584.1678, 実測値: 584.1680

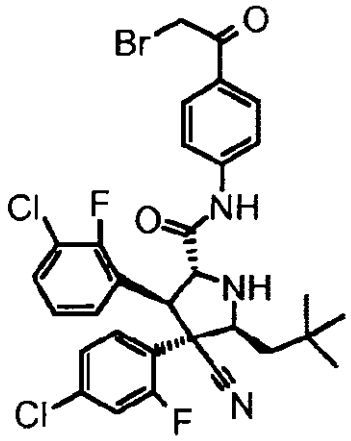
【１３４３】

例１５５

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

【１３４４】

【化４０５】



M. W. 663.39 $C_{31}H_{28}BrCl_2F_2N_3O_2$

【１３４５】

例１ｅに記載した方法と同様にして、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.35 g, 0.75 mmol)を、1-(4-アミノフェニル)-2-ブロモ-エタノン (Astatech) (0.17 g, 0.9 mmol), HATU (0.5 g, 1.3 mmol)及びiPr_2NEt (0.33 mL, 2.6 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ブロモ-アセチル)-フェニル]-アミドを白色固形分として提供した (36 mg, 7%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{28}BrCl_2F_2N_3O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 662.0783, 実測値: 662.0782

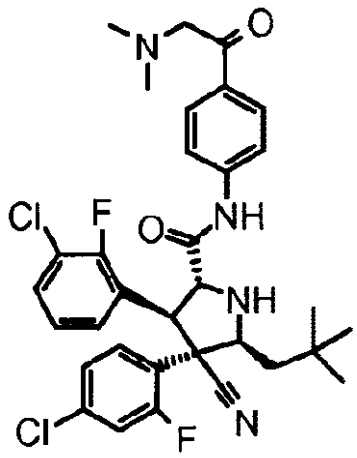
【１３４６】

例１５６

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

【１３４７】

【化４０６】



M. W. 627.56 $C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_4O_2$

【１３４８】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-ブロモ-アセチル)-フェニル]-アミド (30 mg, 0.045 mmol)のテトラヒドロフラン (1 mL)中の溶液に、ジメチルアミン (0.057 mL, 0.11 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2 M)を添加した。反応混合物を室温にて３０分間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残留物を酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、濃縮してrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2- ジメチルアミノアセチル)-フェニル]-アミドを黄色固形分として提供した (10 mg, 35%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{33}H_{34}Cl_2F_2N_4O_2$+ H [$(M+H)^+$]) : 627.2100, 実測値: 627.2102

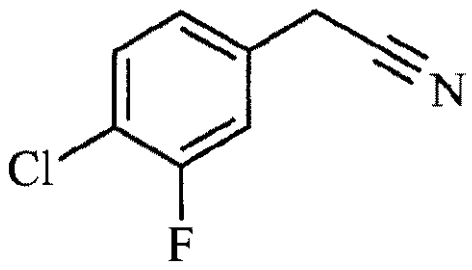
【１３４９】

例１５７

4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アセトニトリルの調製

【１３５０】

【化４０７】



【１３５１】

4-ブロモ-1-クロロ-2-フルオロ-ベンゼンのジイソプロピルエーテル (50 mL) 中の溶液に、-78°Cで、t-ブチルリチウムを添加し、温度を-70°C未満に維持した。白色沈殿物を形成した。３０分後に、塩化亜鉛を添加し、温度を-50°C未満に維持した。得られた混合物を、ブロモアセトニトリル (0.8 mL, 12.1 mmol)、ニッケル (II)アセチルアセトン (0.1485 g, 0.578 mmol)及びトリ-o-トリルホスフィン (0.1787 g, 0.578 mmol)のTHF (100 mL)中の溶液に添加し、そして反応混合物を２時間加熱還流し、蒸留によりペンタンを除去した。反応混合物を減圧下に濃縮して、そして酢酸エチルと、2N 水酸化ナトリウム水溶液との間で分割した。有機層を保持し、そして水性層を酢酸エチルで再抽出した。有機部分を合わせ、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、ろ過し、そして減圧下に濃縮して、褐色オイルを提供した。カラムクロマトグラフィー、40 g シリカカラム (1～100% EtOAc/ヘプタン)による精製により、4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アセトニトリル、0.47 g, 33.6 %が提供された。

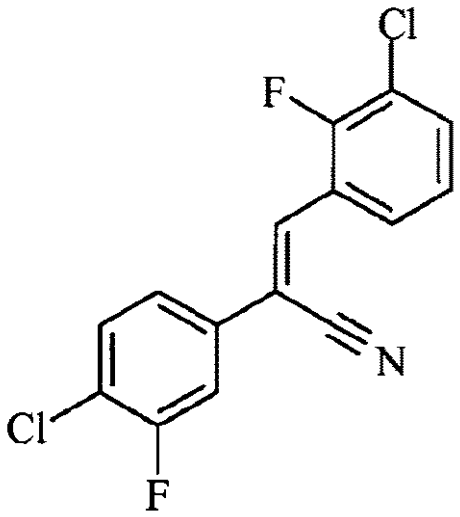
【１３５２】

例１５８

(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリルの調製

【１３５３】

【化４０８】



【１３５４】

4-クロロ-3-フルオロベンジルシアニド (1.0 g, 5.92 mmol)、3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (0.938 g, 5.92 mmol)、2 N NaOH (4 mL)及びイソプロピルアルコールの混合物を、室温にて攪拌した。混合物を１０分間攪拌し、固形分沈殿物を提供し、それを、複数回の水洗浄とともにろ過により回収した。その固形分を減圧下に一晩乾燥し、白色固形分である(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル, 1.62 g, 89.3%を提供した; HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{15}H_7Cl_2F_2N$ + H [$(M+H)^+$]) : 308.9924, 実測値: 308.9926

【１３５５】

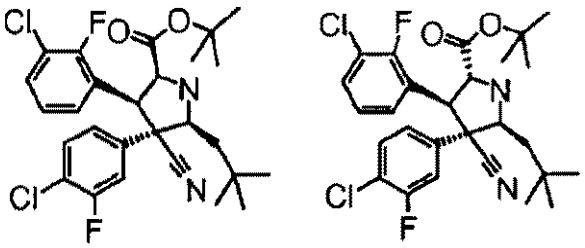
例１５９

rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル及びrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-

フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

【１３５６】

【化４０９】



M. W. 523.46 $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$

【１３５７】

(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-アクリロニトリル及び [3,3-ジメチル-ブト-(Z)-イリデンアミノ]-酢酸tert-ブチルエステルのジクロロエタン (20 mL)中の溶液に、TEA (1.46 mL, 10.44 mmol), AgF (0.661 g, 5.22 mmol)を添加し、そして室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をNH_4Cl (飽和) 溶液でクエンチし、そしてCH_2Cl_2 で抽出した。有機相を分離し、セライトを通してろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥し、溶剤を減圧下に除去して未精製オイルを生じ、それをシリカカラムクロマトグラフィー (1～20 % EtOAc/ヘプタン)により精製し、２つの生成物を提供した。rac-(2S,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.410 g, 15 %)を黄色固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 523.1725, 実測値: 523.1725。また、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.92 g, 33.7 %)を黄色固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 523.1725, 実測値: 523.1722。

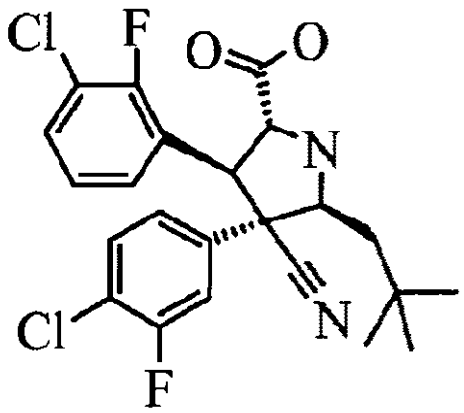
【１３５８】

例１６０

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

【１３５９】

【化４１０】



M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$

【１３６０】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.6 g, 1.15 mmol)の混合物を0°Cに冷却し、その後、濃H_2SO_4 (2 mL)をゆっくりと添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。その後、混合物を氷に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機相を分離し、Na_2SO_4上で乾燥し、ろ過し、そして溶剤を減圧下に除去し、残留物を生じ、それを酢酸エチル/ ヘプタンとともにすり潰し、沈殿物をろ過により回収し、エーテルで洗浄し、生成物であるrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.526 g, 98.1%)を白色固形分として得た。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 467.1099, 実測値: 467.1097

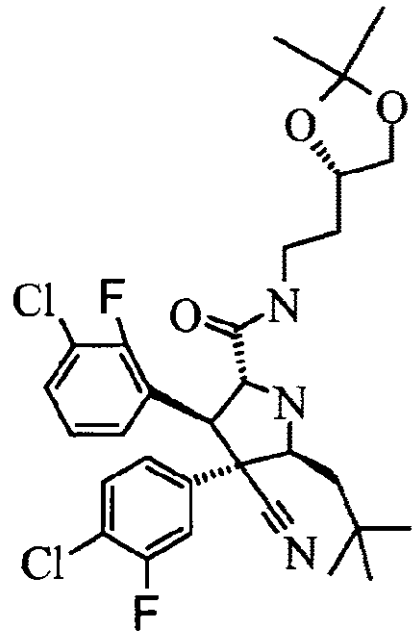
【１３６１】

例１６１

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミドの調製

【１３６２】

【化４１１】



M.W. 594.53 $C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【１３６３】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (125 mg, 0.267 mmol)、2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン(0.2 mg, 1.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 114.1 mg, 0.3 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 mL, 3.22 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20～95% のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アミド (101 mg, 63.5 %)を白色固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 594.2097, 実測値: 594.2096

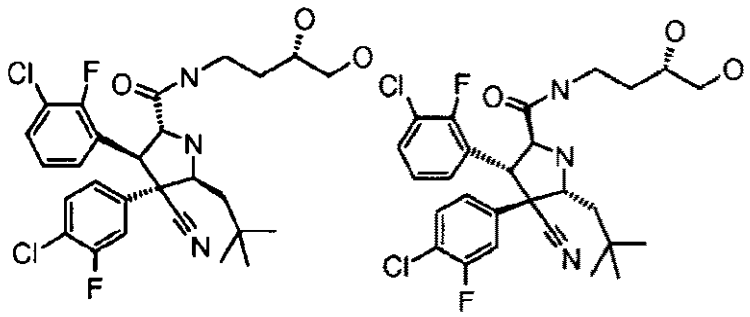
【１３６４】

例１６２

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

【１３６５】

【化４１２】



M.W. 554.47 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１３６６】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (81 mg, 0.133 mmol)、ピリジニウムp-トルエンスルホン酸 (5 mg, 0.0198 mmol)及びメタノール (4 mL)を、120°Cで５分間マイクロ波処理した。溶剤を蒸発させ、そして逆相クロマトグラフィー (20～95% のACN/水)により精製して、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (20.7 mg, 22 %)を白色粉末して提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$ + H [(M+H)$^+$]) : 554.1784, 実測値: 554.1780。

rac-(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アミド (18.8 mg, 20 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$ + H [(M+H)$^+$]) : 554.1784, 実測値: 554.1781

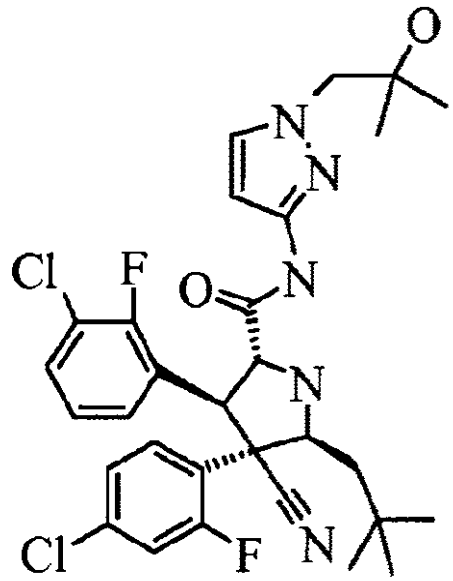
【１３６７】

例１６３

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

【１３６８】

【化４１３】



M. W. 604.526 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$

【１３６９】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール(62 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 114.06 mg, 0.3 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.6 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、そしてろ過した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20～95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (23.1 mg, 20.8 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 604.2052, 実測値: 604.2052

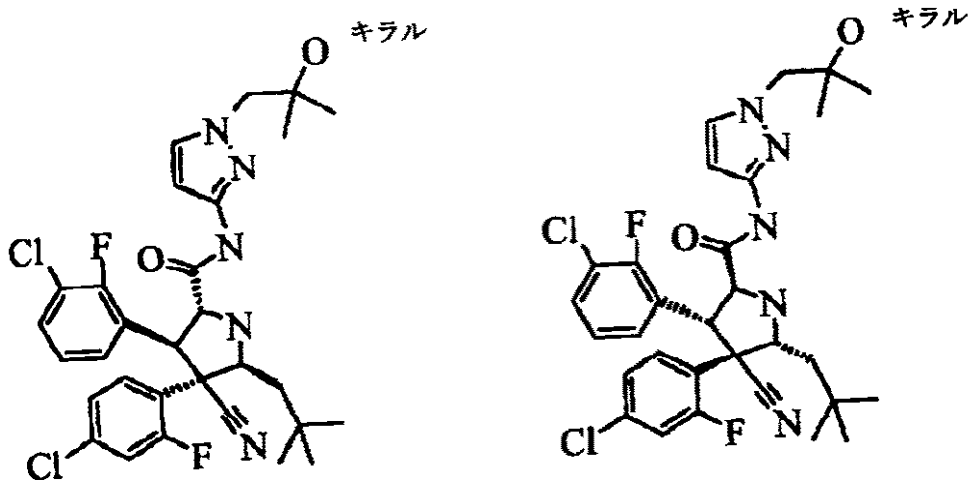
【１３７０】

例１６４

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

【１３７１】

【化４１４】



M. W. 604.526 $C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$

【１３７２】

ラセミ体2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (0.25 g)をSFC 精製 (30% メタノール/水、100psi)に付し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (117 mg, 21 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 604.2052, 実測値: 604.2051。キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (110 mg, 19.8 %)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 604.2052, 実測値: 604.2052

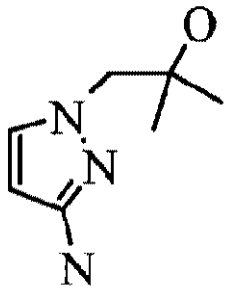
【１３７３】

例１６５

1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールの調製

【１３７４】

【化４１５】



M. W. 155.22 $C_8H_{15}N_2O$

【１３７５】

2-メチル-1-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール (0.3 g, 1.6 mmol)、Znダスト (0.42 g, 6.5 mmol)、アンモニウムクロリド (0.85 g, 16 mmol)及びメタノール (2 mL)の混合物を120°Cで１０分間マイクロ波処理した。得られた懸濁液をセライトを通してろ過し、メタノール及びTHFで洗浄した。溶剤を減圧下に除去し、未精製生成物を生じ、それを酢酸エチルとともにすり潰し、そして再びろ過して、アンモニウムクロリド塩を除去した。生成物である1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールは黄色固形分であった (233 mg, 94%)。

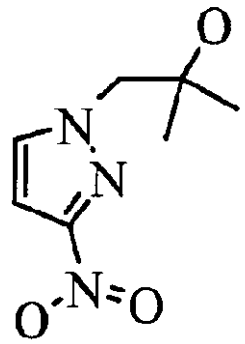
【１３７６】

例１６６

2-メチル-1-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オールの調製

【１３７７】

【化４１６】



M. W. 185.18 $C_7H_{11}N_3O_3$

【１３７８】

3-ニトロ-1H-ピラゾール (10.0 g, 88.43 mmol)、2,2-ジメチル-オキシラン(15.7 mL, 176.9 mmol)、炭酸カリウム (18.2 g, 132 mmol)及びDMF (100 mL)の混合物を100°Cで１

時間撹拌し、その後、室温で一晩撹拌した。その後、混合物を酢酸エチル及び水にて希釈し、有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥し、そしてろ過した。得られた混合物を減圧下に濃縮し、未精製生成物を生じ、それを精製し（50% EtOAc/ヘプタン)、生成物である2-メチル-1-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オールをワックス状固形分として提供した（4.88 g，30%)。

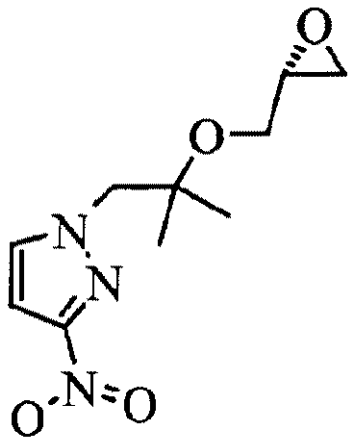
【１３７９】

例１６７

1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾールの調製

【１３８０】

【化４１７】



M. W. 241.25　$C_{10}H_{15}N_3O_4$

【１３８１】

2-メチル-1-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール（1.31 g，7.07 mmol）及びDMF（60 mL)の混合物を0°Cで５分間撹拌し、その後、NaH（オイル中60% 分散体、0.85 g，21.2 mmol)を添加し、そして０℃で２０分間撹拌した。R-(-)-グリシジル-3-ニトロベンゼンスルホネート（2.75 g，10.6 mmol)を添加し、そして0°Cで１時間撹拌し、その後、室温に１４時間温めた。その後、混合物をNH_4Cl、酢酸エチルで希釈し、有機層を分離し、$NaHCO_3$(飽和)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、そしてろ過した。その後、混合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー（40-240 g Analogix カラム、70% EtoAc/ヘプタン)で精製し、生成物1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾールを白色固形分として提供した（0.7 g，41 %)。

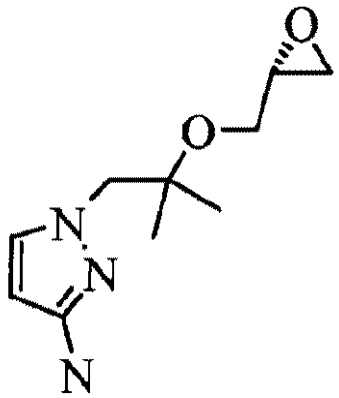
【１３８２】

例１６８

1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3イルアミンの調製

【１３８３】

【化４１８】



M. W. 211.27 $C_{10}H_{17}N_3O_2$

【１３８４】

1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾール(0.3 g, 1.24 mmol)及び酢酸エチル (15 mL)、エタノール (15 mL)の混合物を1 mL/min、10° C、10 psi 水素でH-キューブ(Thales Nano)に付した。第一回目の通過では完全に還元されなかった。再処理し、NMRによりニトロ基が完全に還元された。眼圧下に溶剤を除去し、1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3イルアミンをオイルとして得た (0.27 g, 100%)。

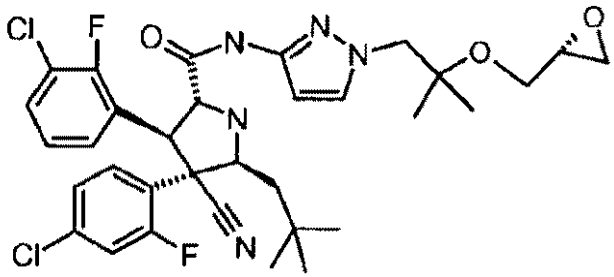
【１３８５】

例１６９

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

【１３８６】

【化４１９】



M. W. 660.589 $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_5O_3$

【１３８７】

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

ニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(0.56 g, 1.2 mmol)、1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3イルアミン (0.27 g, 1.12 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 0.912 g, 2.4 mmol)及びiPr_2NEt (1.5 mL, 8.4 mmol)の混合物を、CH_2Cl_2 (50 mL)中で室温にて攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (25～80 g Analgix カラム、 1～100% 酢酸エチル/ヘプタン)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (222 mg, 28 %)をオフホワイト色の固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_5O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 660.2315, 実測値: 660.2312

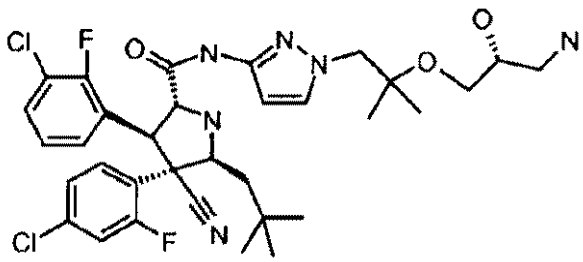
【１３８８】

例１７０

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

【１３８９】

【化４２０】



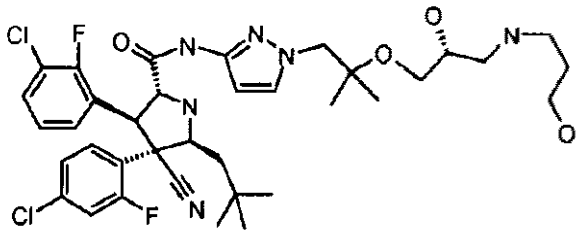
M. W. 677.63 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_6O_3$

【１３９０】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (43.6 mg, 0.066 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL)及び水酸化アンモニウム (1 mL)の混合物を130°Cで１５分間マイクロ波処理した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20～95% のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((R)-3-アミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (11.4 mg, 26 %)をオフホワイト色の固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_6O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 677.2580, 実測値: 677.2576

【１３９１】

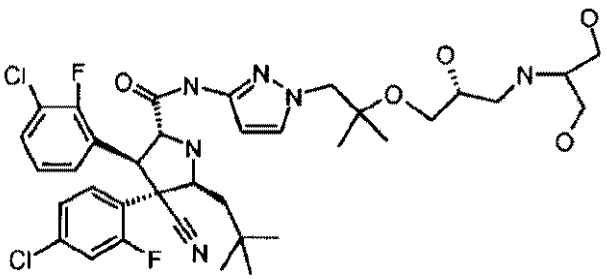
例１７１
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-｛2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル｝-1H- ピラゾール-3-イル)-アミドの調製
【１３９２】
【化４２１】



M. W. 735.699 $C_{36}H_{46}Cl_2F_2N_6O_4$

【１３９３】
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミド (43.6 mg, 0.066 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL, 0.56 mmol)及び3-アミノ1-プロパノール (0.1 mL, 1.3 mmol)の混合物を130°Cで１５分間マイクロ波処理した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20～95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-｛2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-プロピルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル｝-1H- ピラゾール-3-イル)-アミド (10.1 mg, 20.8 %)をオフホワイト色の固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{36}H_{46}Cl_2F_2N_6O_4$ + H [$(M+H)^+$]) : 735.2999, 実測値: 735.2998
【１３９４】
例１７２
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1-｛2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル｝-1H-ピラゾール-3-イル)-アミドの調製
【１３９５】

【化４２２】



M. W. 751.698 $C_{36}H_{46}Cl_2F_2N_6O_5$

【１３９６】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (43.6 mg, 0.066 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL, 0.56 mmol)及びセリノール (0.1 mL, 1.09 mmol)の混合物を、130°Cで１５分間マイクロ波処理した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20～95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1- {2-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ)-プロポキシ]-2-メチル-プロピル} -1H-ピラゾール-3-イル)-アミド (14.2 mg, 28.6 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{36}H_{46}Cl_2F_2N_6O_5$ + H [$(M+H)^+$]) : 751.2948, 実測値: 751.2943

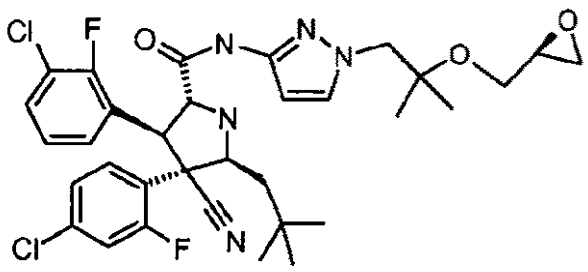
【１３９７】

例１７３

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

【１３９８】

【化４２３】



M. W. 660.589 $C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_5O_3$

【１３９９】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.12 g, 0.28 mmol)、1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3イルアミン (52.4 mg, 0.248 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 0.212 g, 0.56 mmol)及びiPr_2NEt (0.25 mL, 1.4 mmol)のCH_2Cl_2 (3 mL)中の混合物を、室温で一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (4 gカラム, 1-100% 酢酸エチル/ヘプタン)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (58 mg, 35.4 %)をオフホワイト色の固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{33}H_{37}Cl_2F_2N_5O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 660.2315, 実測値: 660.2316

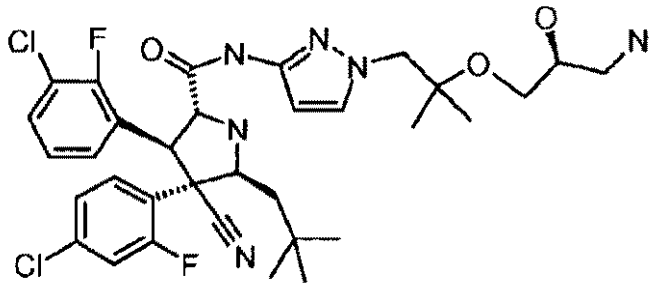
【１４００】

例１７４

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

【１４０１】

【化４２４】



M. W. 677.63 $C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_6O_3$

【１４０２】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (203 mg, 0.307 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL)及び水酸化アンモニウム (2.5 mL)の混合物を130°Cで１５分間マイクロ波処理した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20～95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-アミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (50.2 mg, 24.1 %)を白色固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_6O_3$ +

H [(M+H)$^+$]) : 677.2580, 実測値: 677.2577

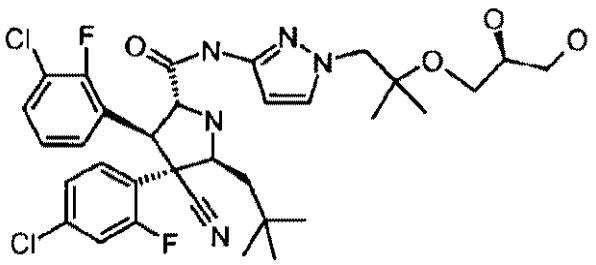
【１４０３】

例１７５

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

【１４０４】

【化４２５】



M. W. 678.242 $C_{33}H_{39}Cl_2F_2N_5O_4$

【１４０５】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (51.2 mg, 0.078 mmol)、水 (2 mL)及びアセトン (10 mL)の混合物を0°Cに冷却し、その後、35% 過塩素酸溶液 (0.1 mL)を滴下して加えた。反応混合物をさらに０．５時間攪拌した。その後、さらに1 mLの35% 過塩素酸溶液を0°Cで添加し、反応混合物を１２時間で室温に温めた。その後、混合物を酢酸エチルで希釈し、そして重炭酸ナトリウム（飽和）で洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (22.1 mg, 42 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{33}H_{39}Cl_2F_2N_5O_4$ + H [(M+H)$^+$]) : 678.2420, 実測値: 678.2416; $C_{33}H_{39}Cl_2F_2N_5O_4$ + [(Na+H)$^+$]: 700.2239, 実測値: 700.2235

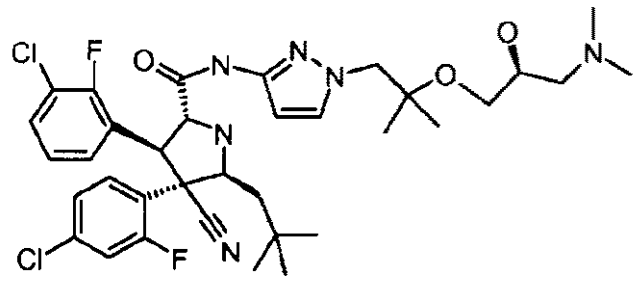
【１４０６】

例１７６

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

【１４０７】

【化４２６】



M. W. 705.674 $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$

【１４０８】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (87.5 mg, 0.133 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL)及びジメチルアミン (0.133 mL, 0.266 mmol, ジオキサン中2 M)の混合物を130°Cで１５分間マイクロ波処理した。混合物をジクロロメタン及び水で洗浄した。有機層を分離し、溶剤を減圧下に蒸発させた。得られたオイルを逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)で精製し、rac(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド (20.6 mg, 20.8 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$ + H [(M+H)$^+$]) : 705.2890, 実測値: 705.2893

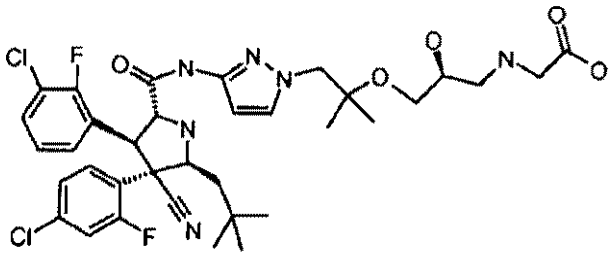
【１４０９】

例１７７

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

【１４１０】

【化４２７】



M. W. 735.656 $C_{35}H_{42}Cl_2F_2N_6O_5$

【１４１１】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (85.8 mg, 0.133 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL)及びt-ブチルグリシン (35 mg, 0.266 mmol)の混合物を130°Cで１５分間マイクロ波処理した。溶剤を減圧下に蒸発させた。得られたオイルをジクロロメタン (2 mL)中に溶解させ、そして0°Cに冷却し、その後、TFA (1 mL)をゆっくりと添加し、４時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% のACN/水)により精製し、rac- {(S)-3-[2-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-エトキシ]-2-ヒドロキシ-プロピルアミノ} -酢酸 (18.1 mg, 19 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{35}H_{42}Cl_2F_2N_6O_5$ + H [$(M+H)^+$]) : 735.2635, 実測値: 735.2631

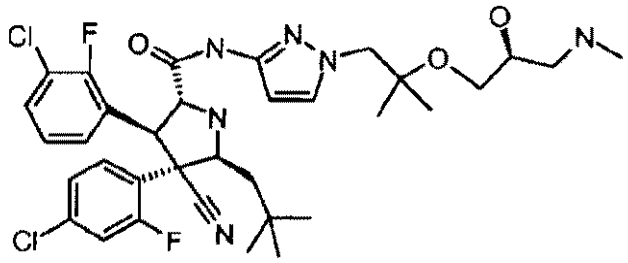
【１４１２】

例１７８

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

【１４１３】

【化４２８】



M. W. 691.647 $C_{34}H_{42}Cl_2F_2N_6O_3$

【１４１４】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (87.5 mg, 0.133 mmol)、イソプロピルアルコール(2 mL)及びメチルアミン (1.0 mL, 2 mmol, メタノール中2 M; オールドボトル)の混合物を、130°Cで１５分間マイクロ波処理した。溶剤を減圧下に蒸発させた。得られたオイルを逆相クロマトグラフィー (20-95% のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-2-ヒドロキシ-3-メチルアミノプロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (14.9 mg, 16.2 %)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{42}Cl_2F_2N_6O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 691.2737, 実測値: 691.2731

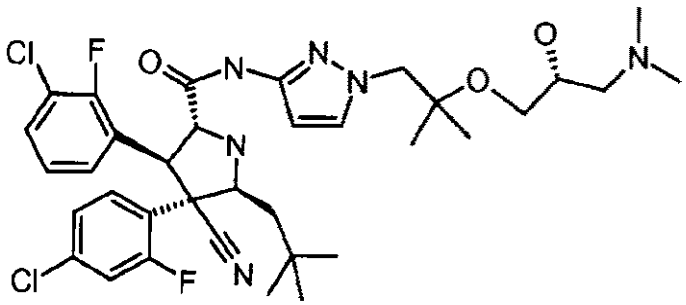
【１４１５】

例１７９

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

【１４１６】

【化４２９】



M. W. 705.674 $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$

【１４１７】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-メチル-2-((R)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (0.69 g, 1.04 mmol)、イソプロピルアルコール (2 mL)及びジメチルアミン (1.04 mL, 2.08 mmol, THF中2 M) の混合物を130°Cで１５分間マイクロ波処理した。混合物をジクロロメタン及び水で抽出した。有機層を分離し、溶剤を減圧下に蒸発させた。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー(50% 酢酸エチル/ヘプタン)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((R)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル)-アミド (147.2 mg, 20.05 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 705.2893, 実測値:705.2893

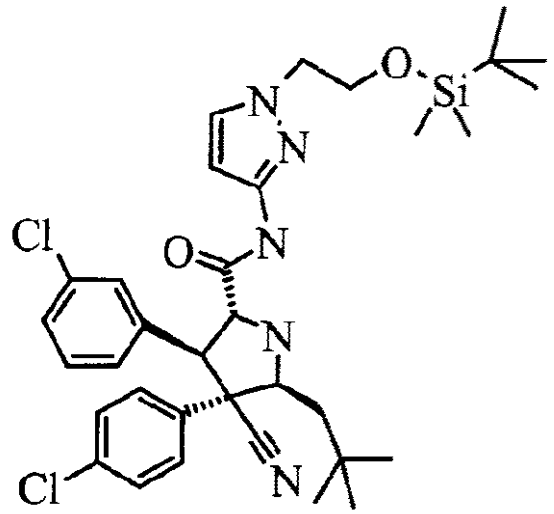
【１４１８】

例１８０

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミドの調製

【１４１９】

【化４３０】



M. W. 654.76 $C_{34}H_{45}Cl_2N_5O_2Si$

【１４２０】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-3-イルアミン (72.42 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL)中の混合物で室温にて攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% のACN/水)で精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (77.3mg, 59 %)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{45}Cl_2N_5O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 654.2793, 実測値: 654.2790

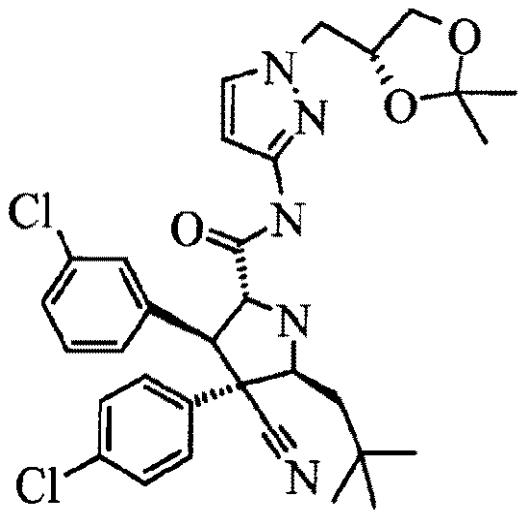
【１４２１】

例１８１

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

【１４２２】

【化４３１】



M. W. 610.59 $C_{32}H_{37}Cl_2N_5O_3$

【１４２３】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、1-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イルアミン (59.14 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)の混合物をCH_2Cl_2 (2 mL)中で室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で一晩攪拌し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)によって精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (91.2mg, 74.68 %)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{45}Cl_2N_5O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 610.2346, 実測値: 610.2345

【１４２４】

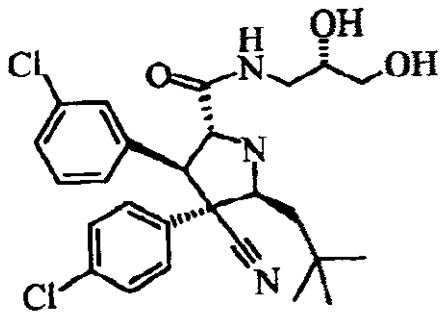
例１８２

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

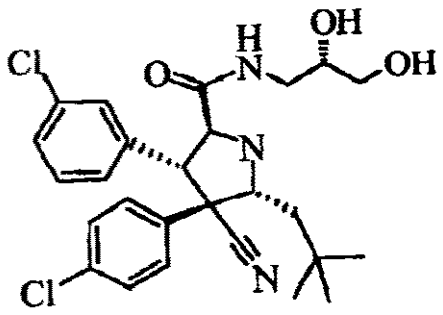
【１４２５】

【化４３２】

キラル



キラル



M.W. 504.455 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

【１４２６】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.86, 2.0 mmol)、(S)-3-アミノプロパン-1,2-ジオール (0.27 g, 3.0 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 0.76 g, 2.0 mmol)及びiPr_2NEt (1.0 mL, 5.5 mmol)の混合物をCH_2Cl_2 (40 mL)中で室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、生成物を生じさせ、それをシリカカラムクロマトグラフィー (1-100% EtOAc/ヘプタン)によって精製し、1.09gの100%の２つのジアステレオマーを提供した。混合物をSFCに送り、分離し (35 % CH_3OH, 100 barr, 30°C)、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-アミド (187.6 mg, 21.7 %)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 504.455, 実測値: 504.455。また、rac-(2S,3S,4S,5R)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 ((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-アミド (188.1 mg, 74.68 %)をオフホワイトのフォームとして提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 504.1815, 実測値: 504.1815

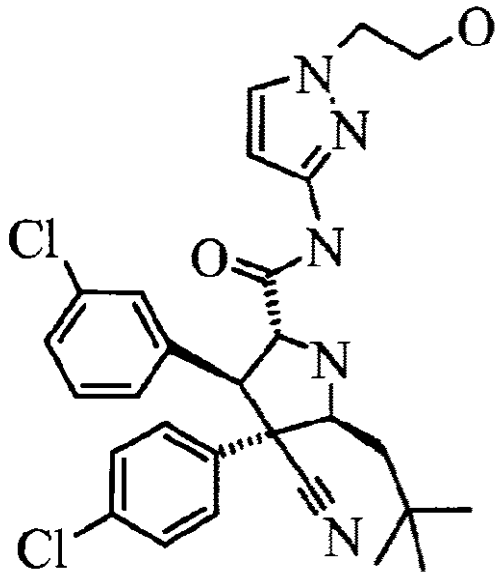
【１４２７】

例１８３

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

【１４２８】

【化４３３】



M. W. 540.50 $C_{28}H_{31}Cl_2N_5O_2$

【１４２９】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (65.2 mg, 0.0995 mmol)、酢酸 (2.0 mL, 31 mmol)、水 (1 mL)の混合物を週末(48 h)にわたって攪拌した。反応は50%まで完了した。その後、混合物をEtOAcで希釈し、そして$NaHCO_3$ で洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を減圧下に濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (21.6 mg, 40.22 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{31}Cl_2N_5O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 540.1928, 実測値: 540.1926

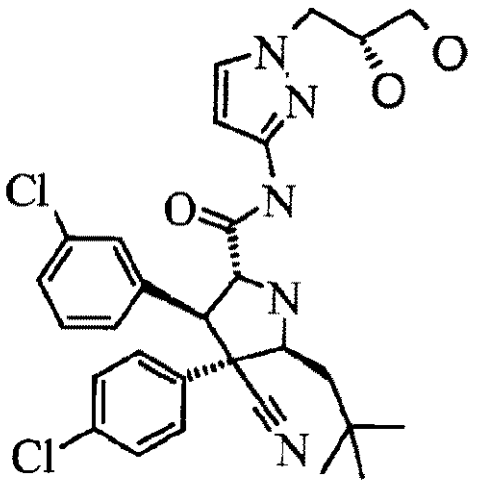
【１４３０】

例１８４

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

【１４３１】

【化４３４】



M. W. 570.52 $C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_3$

【１４３２】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (81 mg, 0.133 mmol)、ピリジニウムp-トルエンスルホン酸 (5 mg, 0.0198 mmol)及びメタノール (4 mL)の混合物を120°Cで５分間マイクロ波処理した。溶剤を蒸発させ、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (26.5 mg, 35 %) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{29}H_{33}Cl_2N_5O_3$ + H [(M+H)$^+$]) : 570.2033, 実測値: 570.2032

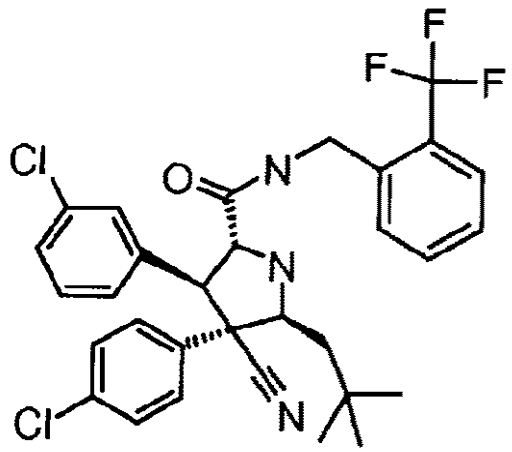
【１４３３】

例１８５

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

【１４３４】

【化４３５】



M. W. 588.498 $C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$

【１４３５】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、2-トリフルオロメチル-ベンジルアミン(52.55 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー(20-95%のACN/水)により精製し、rac rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 2-トリフルオロメチル-ベンジルアミド (38 mg, 32.3 %)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{30}Cl_2F_3N_3O$ + H [$(M+H)^+$]) : 588.1791, 実測値: 588.1795

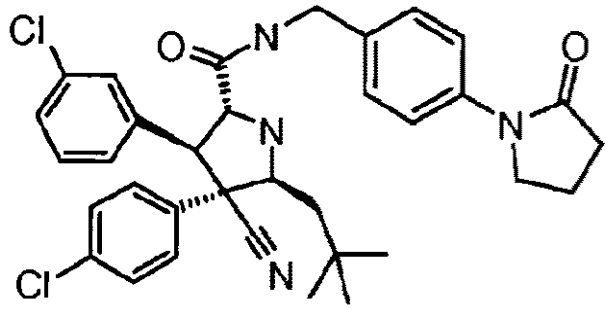
【１４３６】

例１８６

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

【１４３７】

【化４３６】



M. W. 603.59 $C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2$

【１４３８】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、4-アミノメチルフェニルピロリジン-2-オン (42.94 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% のACN/水)により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ベンジルアミド (48.9 mg, 40.5 %)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{36}Cl_2N_4O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 603.2288, 実測値: 603.2289

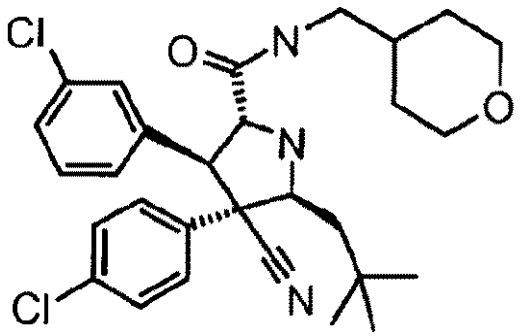
【１４３９】

例１８７

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

【１４４０】

【化４３７】



M. W. 528.52 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$

【１４４１】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、4-アミノメチルテトラヒドロピラン (34.5 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミド (10.8 mg, 10.2 %)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 528.2179, 実測値: 528.2180

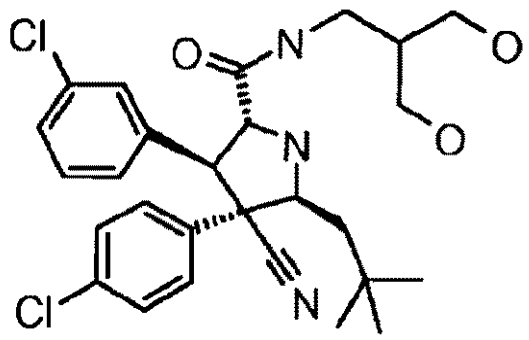
【１４４２】

例１８８

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

【１４４３】

【化４３８】



M. W. 504.46 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

【１４４４】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、2-アミノメチル-プロパン-1,3-ジオール (31.5 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水) により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロピル)-アミド (31.2 mg, 30.9%)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 504.455, 実測値: 504.1815

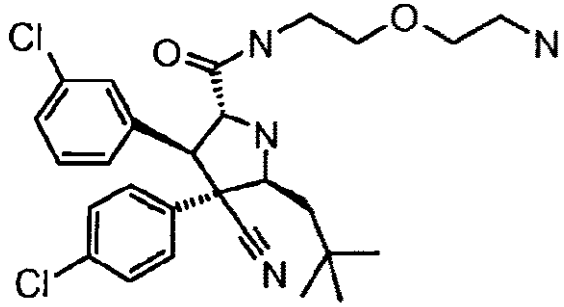
【１４４５】

例１８９

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

【１４４６】

【化４３９】



M. W. 517.498 $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_2$

【１４４７】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol), 2,2'-オキシビス (エチルアミン) (31.3 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [2-(2-アミノエトキシ)-エチル]-アミド (20.3 mg, 19.6%)をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_2$ + H [(M+H)$^+$]) : 517.2132, 実測値: 517.2133

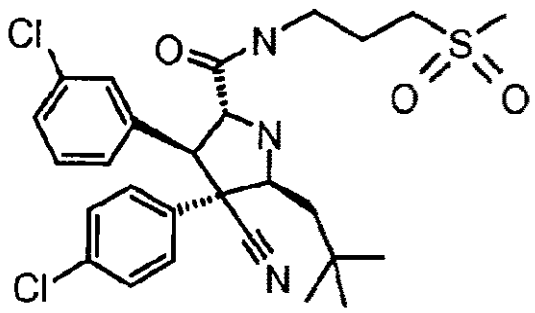
【１４４８】

例１９０

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

【１４４９】

【化４４０】



M. W. 550.548 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3S$

【１４５０】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-プロピル)-アミド (119.2 mg, 0.23 mmol)及びジクロロメタン (2 mL)の混合物を、還流酢酸 (5 mL, 79.4 mmol)及び30% 過酸化水素 (2 mL) の溶液に５分間添加した。反応混合物を室温に冷却し、そしてフリーザーに一晩貯蔵した。混合物を水及びジクロロメタンで希釈し、有機層を分離し、そして溶剤を減圧下に除去した。酢酸 (5 mL, 79.4 mmol)及び亜鉛ダスト (0.85 g, 13 mmol)を添加して、得られたオイルを次の工程に直接的に輸送した。室温で３時間攪拌した後に、追加量の亜鉛ダスト (0.85 g, 13 mmol)を添加し、そして室温にてさらに３時間攪拌した。セライトを通したろ過、ジクロロメタン (50 mL)で洗浄して、反応をワークアップした。ろ液を水で洗浄し (2x)、そして有機層を分離し、そして$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、そして溶剤を減圧下に蒸発させ、未精製オイルを生じた。逆相クロマトグラフィー (20-95% のACN/水)により精製して、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-プロピル)-アミド (36.5 mg, 28.8 %) をオフホワイトの粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3S$ + H [$(M+H)^+$]) : 550.1693, 実測値: 550.1692

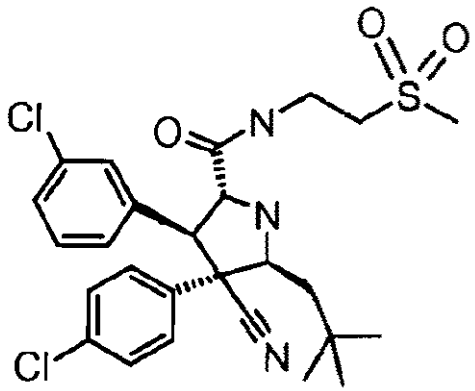
【１４５１】

例１９１

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

【１４５２】

【化４４１】



M. W. 536.521 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3S$

【１４５３】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、2-メタンスルホニル-エチルアミン (54.6 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)により精製して、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(3-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-プロピル)-アミド (65.2 mg, 60.8 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3S$ + H [$(M+H)^+$]) : 536.1536, 実測値: 536.1536

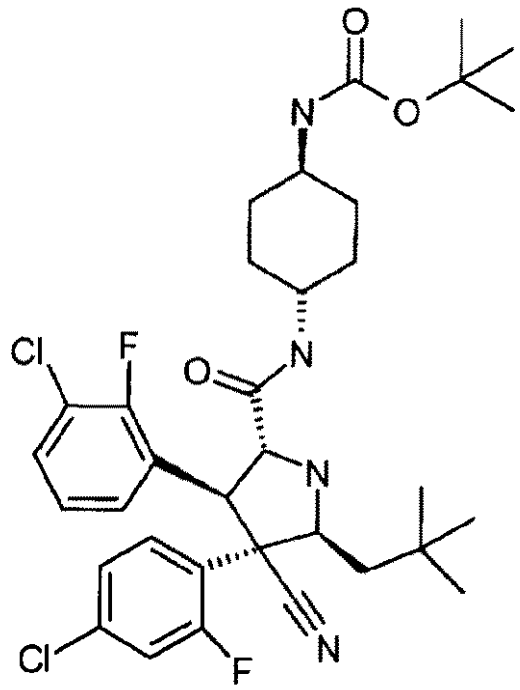
【１４５４】

例１９２

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

【１４５５】

【化４４２】



分子量＝６６３．６４
分子式＝$C_{34}H_{42}Cl_2F_2N_4O_3$

【１４５６】

例４２ｃ、４２ｄに記載した方法と同様にして、例５２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (582 mg, 1 mmol)を、4-アミノシクロヘキシルアミノ1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(APAC, 429 mg, 2 mmol), HATU (Aldrich, 760.4 mg, 2 mmol)及びiPr_2NEt (Aldrich, 350 uL, 2 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて１．５時間反応させた。溶剤を減少させ、残留物を40 g シリカゲルカラム上に装填し、そしてMeOH/CH_2Cl_2 (2-5%)で溶離し、白色フォームを提供した。783 mg。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{34}H_{42}Cl_2F_2N_4O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 663.2675, 実測値: 663.2675

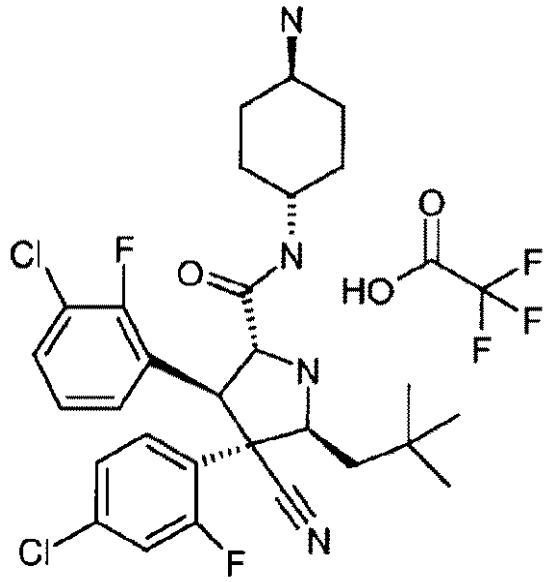
【１４５７】

例１９３

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

【１４５８】

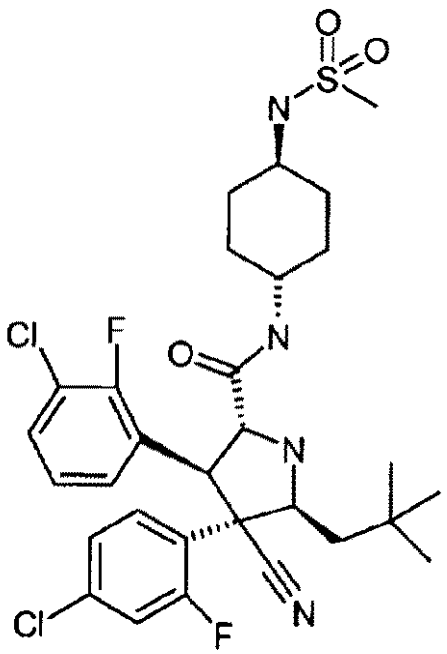
【化４４３】



分子量＝５６３．５２
分子式＝$C_{29}H_{34}Cl_2F_2N_4O\ C_2HF_3O_2$

【１４５９】
トリフルオロ酢酸の塩化メチレン (3 mL/7 mL)中の攪拌されている溶液に、室温にて、rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-シクロヘキシルアミノ1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (760 mg)を添加し、そして混合物を３０分間攪拌した。溶剤を減少させ、そして残留物をエーテル／ヘキサンで処理した。固形分をろ過し、そしてヘキサンで洗浄し、白色固形分を提供した。860 mg. [$(M+H)^+$]: 563。
【１４６０】
例１９４
rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-トランス-シクロヘキシル-N-メタンスルホンアミドの調製
【１４６１】

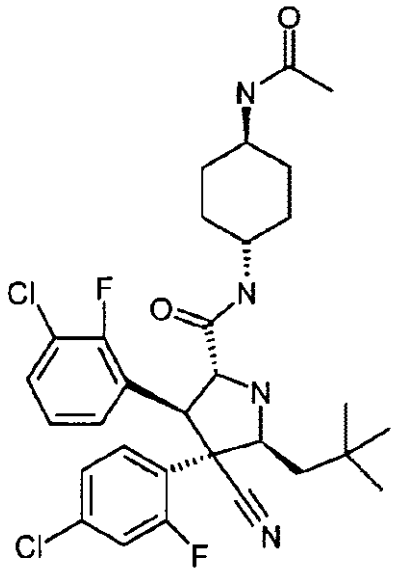
【化４４４】



分子量＝６４１．６１
分子式＝$C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_3S$

【１４６２】
rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩(80 mg, 0.1 mmol)の塩化メチレン(5 mL)中の攪拌されている溶液に、メタンスルホニルクロリド (Aldrich, 11.6 uL, 0.15 mmol)を添加し、次いで、トリエチルアミン(70 uL, 0.50 mmol)を添加した。混合物を室温で１時間攪拌し、そして反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO機械 (カラム, 12g, 溶離剤5% MeOH/CH2Cl2)上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。44 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値[(M+H)$^+$]: 641.1926, 実測値: 641.1926
【１４６３】
例１９５
rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-トランス-シクロヘキシル-N-メタンスルホンアミドの調製
【１４６４】

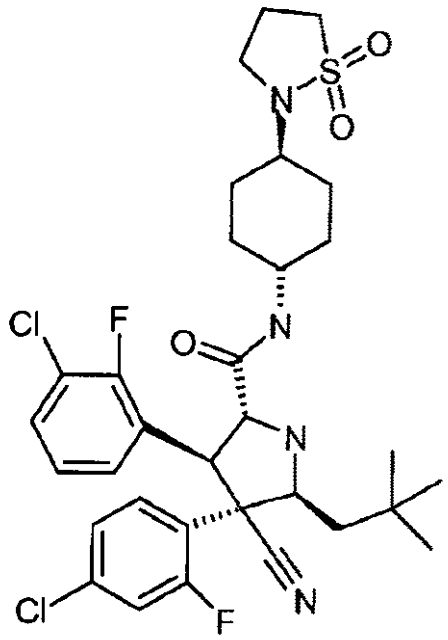
【化４４５】



分子量＝６０５．５６
分子式＝$C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$

【１４６５】
rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩(80 mg, 0.1 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、無水酢酸 (Aldrich, 16 uL, 0.15 mmol)を添加し、次いで、トリエチルアミン(70 uL, 0.50 mmol)を添加した。混合物を室温にて３０分間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械(カラム, 12g, 溶離剤 5% MeOH/CH2Cl2)上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。30 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 605.2256, 実測値: 605.2259
【１４６６】
例１９６
rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-トランス-シクロヘキシル-(1,1-ジオキソ)-2-イソチアゾリジンの調製
【１４６７】

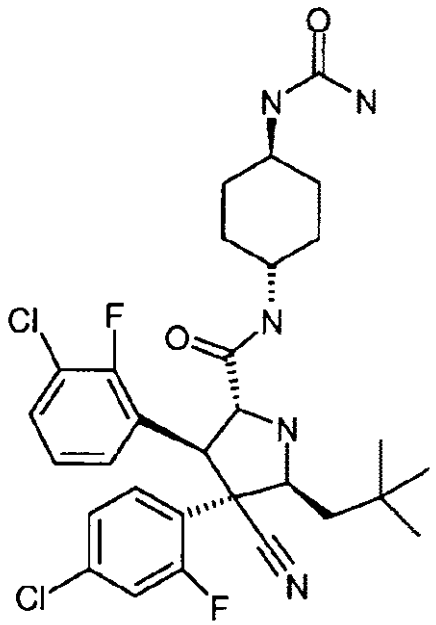
【化４４６】



分子量＝６６７．６５
分子式＝$C_{32}H_{38}Cl_2F_2N_4O_3S$

【１４６８】
rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩 (200 mg, 0.253 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、3-クロロ-n-プロピルスルホニルクロリド (Aldrich, 40 uL, 0.328 mmol)を添加し、次いで、トリエチルアミン(176 uL, 1.265 mmol)を添加した。混合物を室温で４時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO 機械 (カラム, 12g, 溶離剤5% MeOH/CH2Cl2)上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。122 mg。白色固形分 (80 mg, 0.114 mmol)をアセトニトリル／水 (3:1, 1 mL)中で溶解させ、そしてKI (10 mg)及びKOAc (55 mg, 0.56 mmol)を添加し、そして混合物を150°Cで３０分間マイクロ波装置で加熱した。混合物を冷却し、そして水を添加した。得られた混合物を酢酸エチル (3 x 8 mL)で抽出した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー処理し (5% MeOH/CH_2Cl_2)、固形分を提供した。46 mg。
HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 667.2083, 実測値: 667.2084
【１４６９】
例１９７
rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-トランス-シクロヘキシル-ウレアの調製
【１４７０】

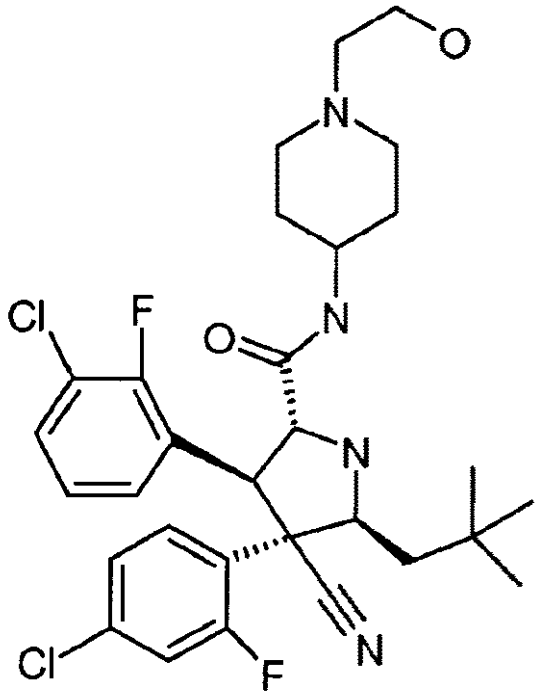
【化４４７】



分子量＝６０６．５５
分子式＝$C_{30}H_{35}Cl_2F_2N_5O_2$

【１４７１】
rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩 (100 mg, 0.126 mmol)の1,4-オキソラン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、N-トリメチルシリルイソシアネート (Aldrich, 42 uL, 0.316 mmol)を添加し、次いで、トリエチルアミン(44 uL, 0.316 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLCで精製し、白色固形分を提供した。39 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 606.2209, 実測値: 606.2209
【１４７２】
例１９８
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 N-[1-(2-ヒドロキシ エチル)-ピペリジン-4-イル]アミドの調製
【１４７３】

【化４４８】



分子量＝５９３．５５
分子式＝$C_{30}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$

【１４７４】

rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩 (80 mg, 0.103 mmol)のエタノール(5 mL)中の攪拌されている溶液に、2-ブロモエタノール (Aldrich,11 uL, 0.15 mmol) を添加し、次いで、炭酸ナトリウムを添加した(106 mg, 1 mmol)。混合物を還流下に一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物をEtOAc (2X10 mL)で抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (12g カラム, 溶離剤, 5 MeOH/CH_2Cl_2)上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。22 mg。HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 593.2256, 実測値: 593.2256

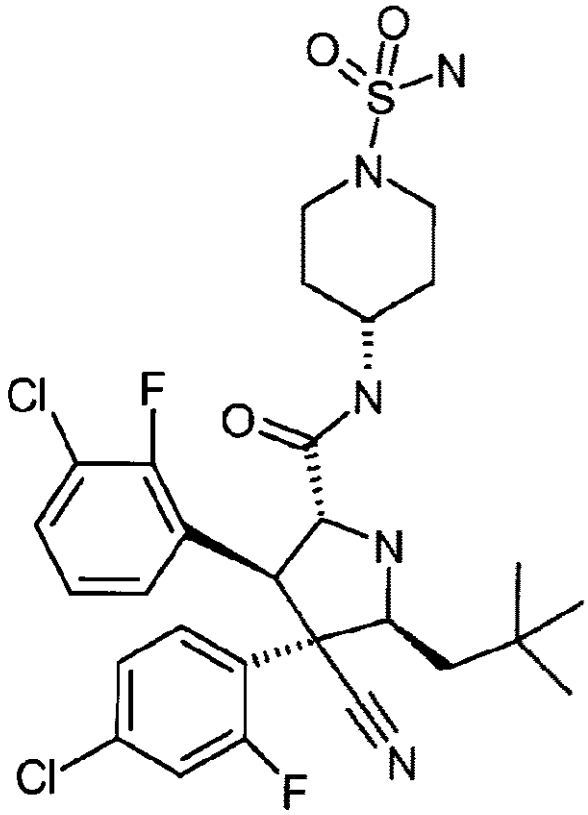
【１４７５】

例１９９

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

【１４７６】

【化４４９】



分子量＝６２８．５７
分子式＝$C_{28}H_{33}Cl_2F_2N_5O_3S$

【１４７７】

rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-トランス-シクロヘキシルアミントリフルオロ酢酸塩 (50 mg, 0.091 mmol)のTHF (3 mL)中の攪拌されている溶液に、スルファミド (Aldrich, 40 mg, 0.416 mmol)を添加し、そして混合物を110°Cで25分間マイクロ波炉上で攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物をEtOAc (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC(25-90, アセトニトリル/水)上で精製し、白色固形分を提供した。49 mg。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 678.1722, 実測値: 678.1728

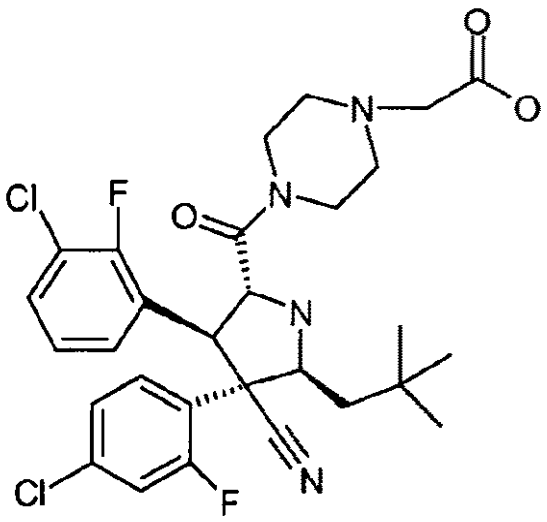
【１４７８】

例２００

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

【１４７９】

【化４５０】



分子量＝５９３．５０６２
分子式＝$C_{29}H_{32}Cl_2F_2N_4O_3$

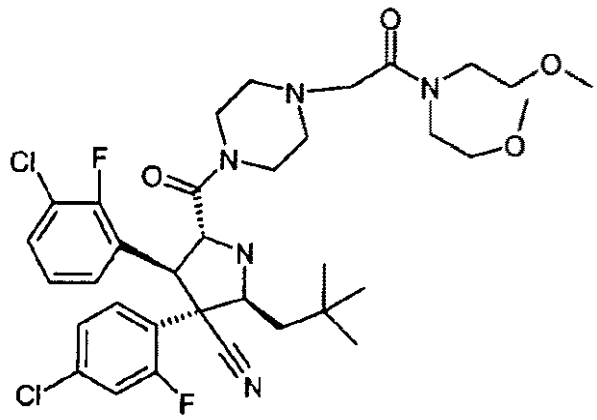
【１４８０】
rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (475 mg, 0.871 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 490 mg, 1.29 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.9 mL, 5.2 mmol)及びピペラジン-1-イル-酢酸tert-ブチルエステル (352 mg, 1.29 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム、溶離剤, 50% EtOAc/ヘキサン)上で精製し、白色固形分を提供した。525 mg。

【１４８１】
固形分 (500 mg)を30% TFA/塩化メチレン中に溶解させ、そして溶液を室温にて２時間攪拌した。溶剤を減圧下に除去し、そして残留物をエーテル及びヘキサンとともにすり潰し、白色固形分を提供した。560 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 592.1820, 実測値: 592.1819

【１４８２】
例２０１
rac 3-{ 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} - N,N-ビス-(2-メトキシ-エチル)-アセトアミドの調製

【１４８３】

【化４５１】



分子量＝７０８．６８２８
分子式＝$C_{35}H_{45}Cl_2F_2N_5O_4$

【１４８４】

rac 3-｛4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル｝-酢酸 (80 mg, 0.113 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 65 mg, 0.17 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.06 mL, 0.34 mmol)、ジ-(2-メトキシ)-エチルアミン (Aldrich, 35 uL, 0.17 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X 10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (12g カラム, 溶離剤20% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。70 mg。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 708.2890, 実測値: 708.2887

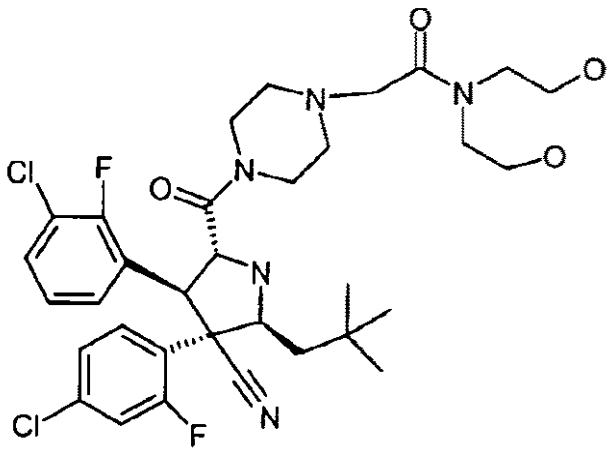
【１４８５】

例２０２

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

【１４８６】

【化４５２】



分子量＝６８０．６２８６
分子式＝$C_{33}H_{41}Cl_2F_2N_5O_4$

【１４８７】

rac 3-｛4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル｝-酢酸 (80 mg, 0.113 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 65 mg, 0.17 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.06 mL, 0.34 mmol)、 ジ-(2-ヒドロキシ)-エチルアミン(Across, 35 uL, 0.17 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X 10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC (10-90%)により精製し、白色固形分を提供した。30 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 680.2577, 実測値: 680.2575

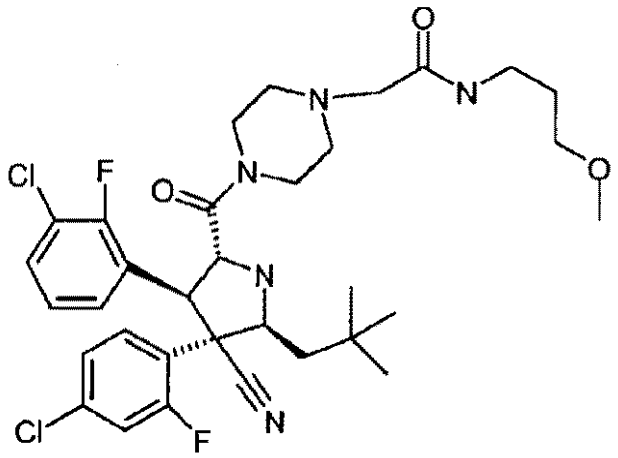
【１４８８】

例２０３

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

【１４８９】

【化４５３】



分子量＝６６４．６２９２
分子式＝$C_{33}H_{41}Cl_2F_2N_5O_3$

【１４９０】

rac 3-｛4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル｝-酢酸 (80 mg, 0.113 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 65 mg, 0.17 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.06 mL, 0.34 mmol)及び3-メトキシ-プロピルアミン (Aldrich, 0.17 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (12g カラム, 溶離剤20% EtOAc/塩化メチレン)により精製し、白色固形分を提供した。80 mg。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 664.2628, 実測値: 664.2625

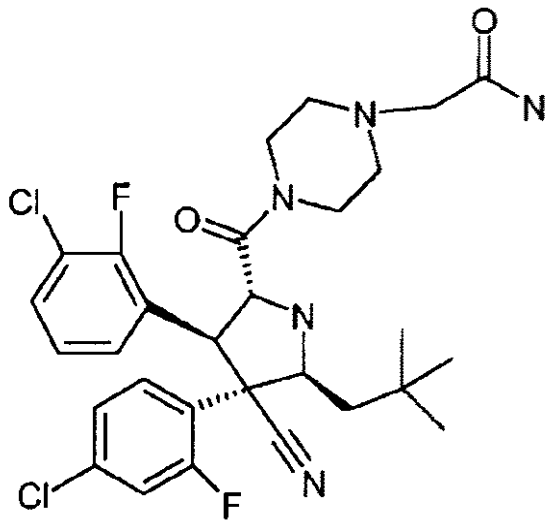
【１４９１】

例２０４

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

【１４９２】

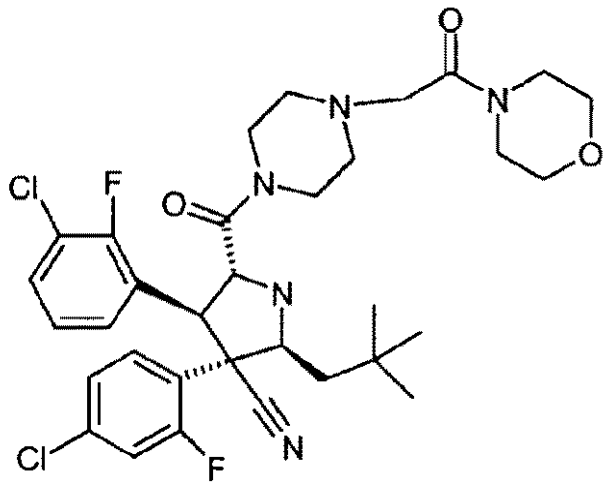
【化４５４】



分子量＝５９２．５２１５
分子式＝$C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_5O_2$

【１４９３】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg, 0.138 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 79 mg, 0.21 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.145mL, 0.83 mmol)及び2-ピペラジン-1-イル-アセトアミド (Chembridge, 45 mg, 0.21 mmol)を提供した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (12g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/塩化メチレン)上で精製して、白色固形分を提供した。87 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 592.2052, 実測値: 592.2054
【１４９４】
例２０５
rac (2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチル-プロピル)-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ピロリジン-3-カルボニトリルの調製
【１４９５】

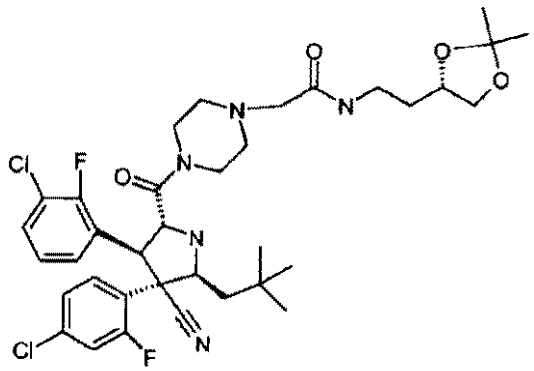
【化４５５】



分子量＝６６２．６１３３
分子式＝$C_{33}H_{39}Cl_2F_2N_5O_3$

【１４９６】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg, 0.138 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中で攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 79 mg, 0.21 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.145mL, 0.83 mmol)及び1-モルホリン-4-イル-2-ピペラジン-1-イル-エタノン (Oakwood, 44 mg, 0.21 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械(12g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、白色固形分を提供した。63 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 662.2471, 実測値: 662.2471
【１４９７】
例２０６
rac 2- {4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル} -N-[2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アセトアミドの調製
【１４９８】

【化４５６】

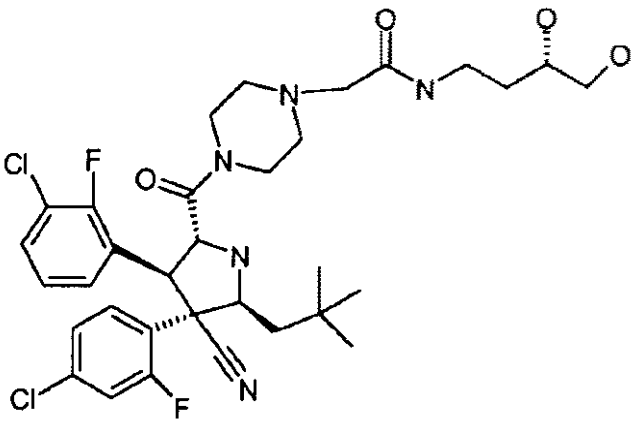


分子量＝７２０．６９４０
分子式＝$C_{36}H_{45}Cl_2F_2N_5O_4$

【１４９９】
rac 3-｛4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル｝-酢酸 (80 mg, 0.113 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 86 mg, 0.23 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.06 mL, 0.34 mmol)及び2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチルアミン(以前に調製, 33 mg, 0.23 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC (溶離剤, 40-90% ACN/水) により精製し、白色固形分を提供した。 27 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 720, 実測値: 720

【１５００】
例２０７
rac 2-｛4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル｝-N-((S)-3,4-ジヒドロキシ-ブチル)-アセトアミドの調製
【１５０１】

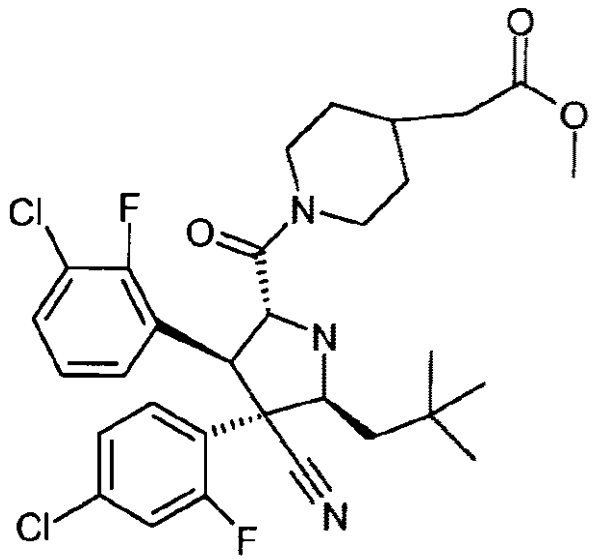
【化４５７】



分子量＝６８０．６２８６
分子式＝$C_{33}H_{41}Cl_2F_2N_5O_4$

【１５０２】
rac 2-｛4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル｝-N-[2-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-エチル]-アセトアミド (32 mg, 0.0445 mmol)の1,4-ジオキソラン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、4 M HCl (2 mL)を添加し、そして混合物を室温で４時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして残留物を1,4-ジオキソランの混合物中に溶解させ、そして凍結乾燥して、白色固形分を提供した。31 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 680, 実測値: 680
【１５０３】
例２０８
rac ｛1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル｝-酢酸メチルエステルの調製
【１５０４】

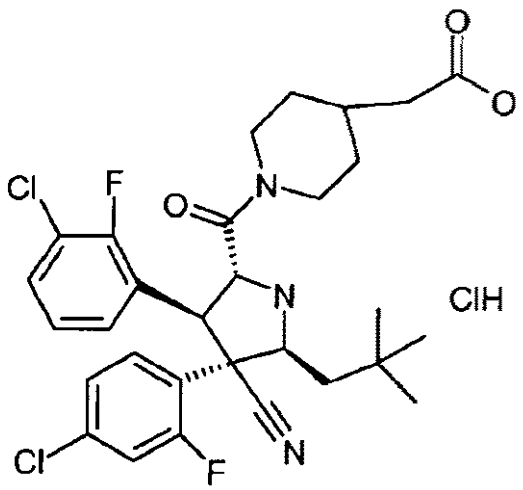
【化４５８】



分子量＝６０６．５４５７
分子式＝$C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５０５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (581mg, 1 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 500 mg, 1.3 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.35mL, 2.2 mmol)及びピペリジン-4-イル-酢酸 メチルエステル (Oakwood, 205 mg, 1.3 mmol)を添加した。混合物を室温で３時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (12g カラム, 溶離剤20% EtOAc/塩化メチレン)により精製し、白色固形分を提供した。586 mg.
HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 606.2097, 実測値: 606.2096
【１５０６】
例２０９
rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸ヒドロクロリド塩の調製
【１５０７】

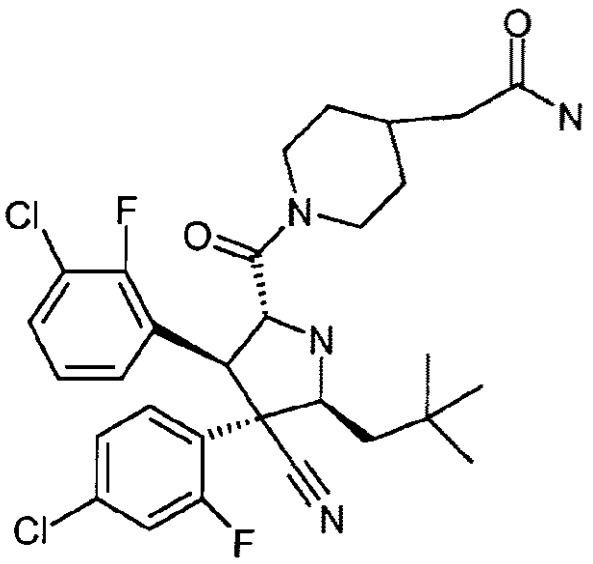
【化４５９】



分子量＝５９２．５１８６
分子式＝$C_{30}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3HCl$

【１５０８】
rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸メチルエステル (556 mg, 0.92 mmol)のメタノール (8 mL)中の攪拌されている溶液に、$LiOH.H_2O$(Aldrich, 80 mg) (1 mLの水中) を添加した。混合物を60°Cで一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、メタノールを除去した。水性層をEtOAc (2x5 mL)で洗浄し、そして3N HClで酸性化した。その後、混合物をEtOAc(3x6 mL)で抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、白色固形分を提供した。649 mg。
HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 592.1940, 実測値: 592.1939
【１５０９】
例２１０
rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -アセトアミドの調製
【１５１０】

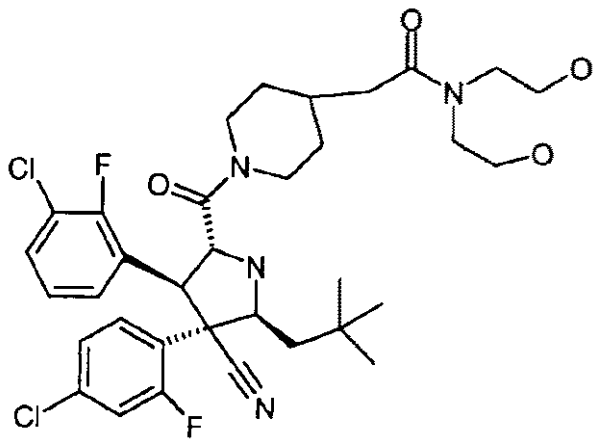
【化４６０】



分子量＝５９１．５３３９
分子式＝$C_{30}H_{34}Cl_2F_2N_4O_2$

【１５１１】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg, 0.138 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 79 mg, 0.21 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.145 mL, 0.83 mmol)及びピペリジン-4-イル-アセトアミド (Chembridge, 41 mg, 0.21 mmol)を添加した。混合物を室温で３時間攪拌し、その後、一晩後に、3 mLのDMFを添加した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (12g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。21 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 591.2100, 実測値: 591.2100
【１５１２】
例２１１
rac 2-｛1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル｝-N,N-ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アセトアミドの調製
【１５１３】

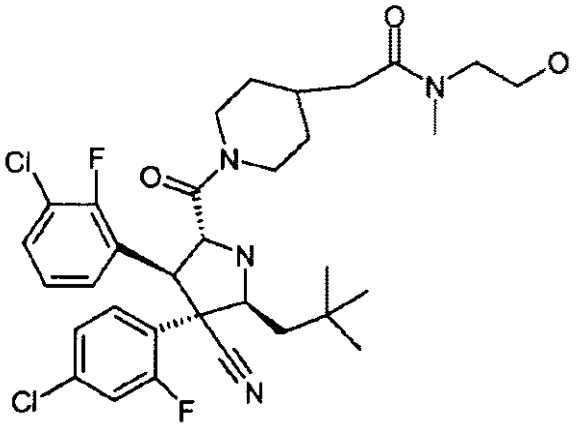
【化４６１】



分子量＝６７９．６４１０
分子式＝$C_{34}H_{42}Cl_2F_2N_4O_4$

【１５１４】
rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸ヒドロクロリド塩 (80 mg, 0.127 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (65 mg, 0.17 mmol)及びDIPEA (80 uL, 0.339 mmol) を添加し、次いで、2-(2-ヒドロキシ-エチルアミン)-エタノール (Across, 16 uL, 0.17 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、混合物を塩化メチレン(3x10 mL)で抽出し、そして抽出物を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を逆相HPLC (アセトニトリル/水, 25-85%)でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。45 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 679, 実測値: 679
【１５１５】
例２１２
rac 2- {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ 2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -N-(2-ヒドロキシ-エチル)-N-メチル-アセトアミドの調製
【１５１６】

【化４６２】



分子量＝６４９．６１４６
分子式＝$C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$

【１５１７】

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸ヒドロクロリド塩(80 mg, 0.127 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (77 mg, 0.28 mmol)及びDIPEA (94 uL, 0.54mmol) を添加し、2-ヒドロキシ-エチル-メチルアミン (Oakwood, 20mg, 0.27 mmol)を添加し、そして混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチし、そして混合物を塩化メチレン(3x10 mL)で抽出し、抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を逆相HPLC (アセトニトリル/水, 25-85%)上でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。46 mg。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 649.2519, 実測値: 645.2518

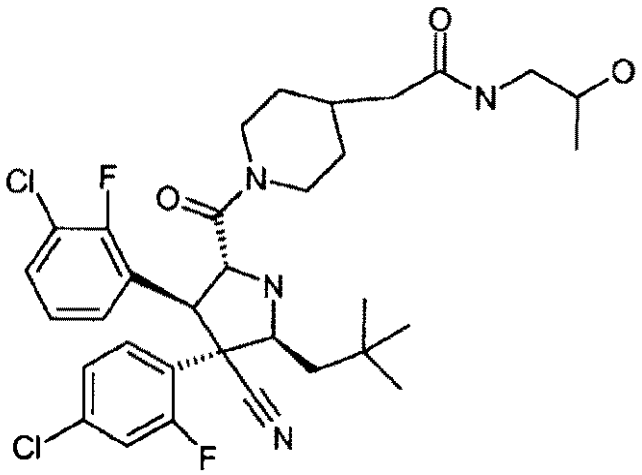
【１５１８】

例２１３

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

【１５１９】

【化４６３】



分子量＝６４９．６１４６
分子式＝$C_{33}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$

【１５２０】

rac {1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-イル} -酢酸ヒドロクロリド塩 (80 mg, 0.127 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (77 mg, 0.28 mmol)及びDIPEA (94 uL, 0.54mmol) を添加し、次いで、2-ヒドロキシ-2-メチル-エチルアミン (Aldrich, 20mg, 0.27 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて数時間（for hers）攪拌した。反応を水によりクエンチし、混合物を塩化メチレン(3x10 mL)で抽出し、そして抽出物を合わせそして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を逆相HPLC (アセトニトリル/水, 25-85%)でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。48 mg。

HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 649.2519, 実測値: 645.2519

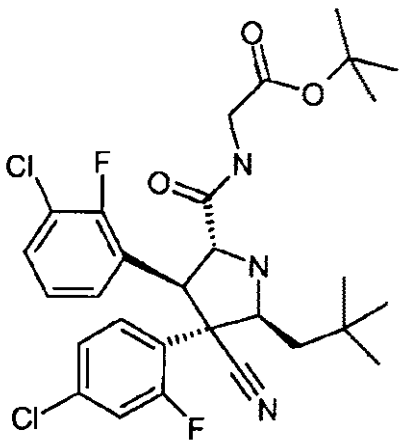
【１５２１】

例２１４

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

【１５２２】

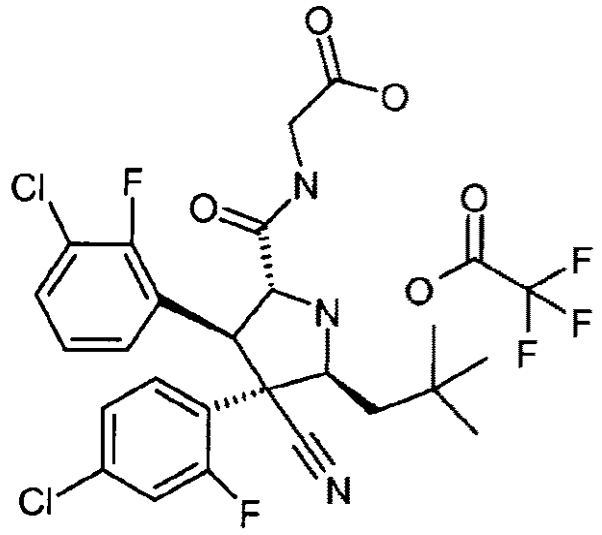
【化４６４】



分子量＝５８０．５０７５
分子式＝$C_{29}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５２３】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (515 mg, 1.11 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 422 mg, 1.11 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0．5 mL)及び2-アミノt-ブチル-アセテート (Aldrich, 145 mg, 1.11 mmol)を添加した。混合物を室温にて２時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械(40g カラム, 溶離剤, 30% EtOAc/ヘキサンクロリド)でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。510 mg。
HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 579.1867, 実測値: 579.1866
【１５２４】
例２１５
rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -酢酸トリフルオロ 酢酸塩の調製
【１５２５】

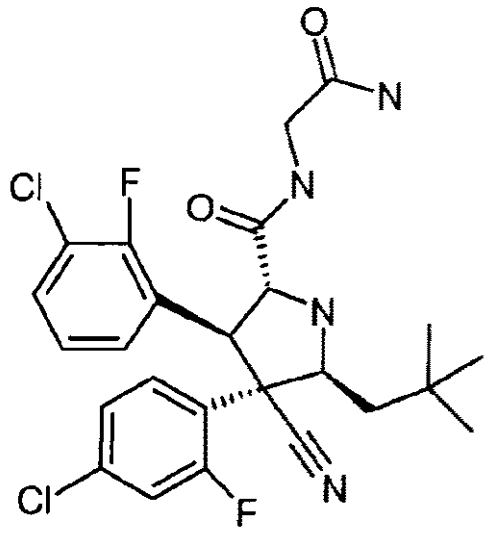
【化４６５】



分子量＝５２４．３９９１，１１４
分子式＝$C_{25}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

【１５２６】
{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -酢酸tert-ブチルエステル (500 mg)の塩化メチレン (7 mL)中の攪拌されている溶液に、 TFA (3 mL) を添加し、そして混合物を室温にて一晩攪拌した。溶剤を減圧下に除去し、白色固形分を提供した。508 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 524, 実測値: 524
【１５２７】
例２１６
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸カルバモイルメチル-アミドの調製
【１５２８】

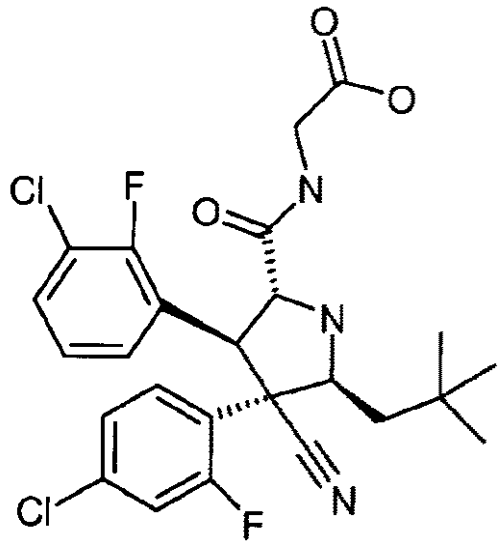
【化４６６】



分子量＝５２３．４１４４
分子式＝$C_{25}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

【１５２９】
rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-酢酸トリフルオロ酢酸塩 (100 mg, 0.19 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 95 mg, 0.25 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0. 5 mL) 及び4N アンモニア（メタノール (0.2 mL)中）を添加した。混合物を室温で２時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (3X7 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械(40g カラム, 溶離剤、50% EtOAc/ヘキサン）で精製し、白色固形分を提供した。34 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 523, 実測値: 523
【１５３０】
例２１７
{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-酢酸トリフルオロ 酢酸塩の調製
【１５３１】

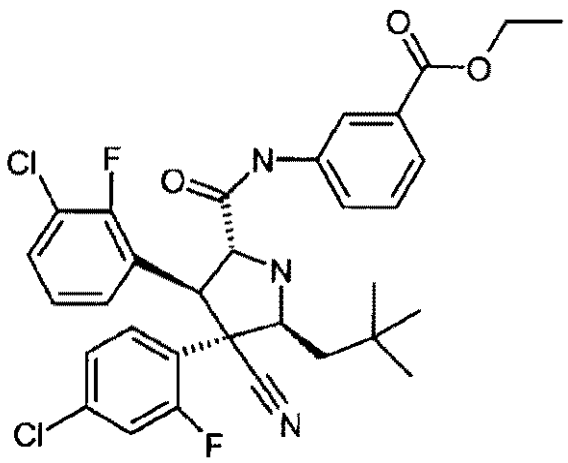
【化４６７】



分子量＝５２４．３９９１
分子式＝$C_{25}H_{25}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５３２】
rac {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4 シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -酢酸トリフルオロ 酢酸塩をsfc 機械 (30% MeOH, 100 Bar, 30°C)で分離し、所望のエナンチオマーを提供した。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 524, 実測値: 524
【１５３３】
例２１８
rac 3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸エチルエステルの調製
【１５３４】

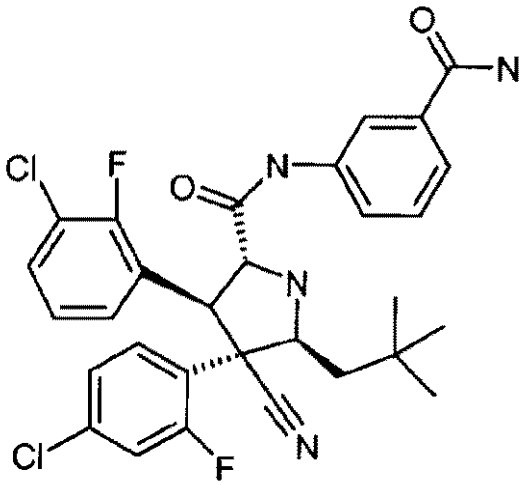
【化４６８】



分子量＝６１４．５２５０
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５３５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.258 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(90 uL, 0.52 mmol)及び3-アミノ安息香酸 エチルエステル (Aldrich, 43 mg, 0.26 mmol)を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 10% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。55 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 614.1784, 実測値: 614.1783
【１５３６】
例２１９
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製
【１５３７】

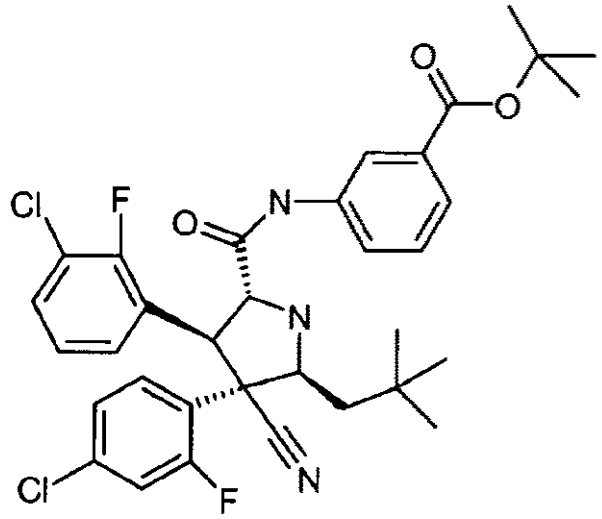
【化４６９】



分子量＝５８５．４８６１
分子式＝$C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【１５３８】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.258 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(90 uL, 0.52 mmol)及び3-アミノベンズアミド (Oakwood, 35 mg, 0.26 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 30% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。58 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 585.1630, 実測値: 585.1629
【１５３９】
例２２０
rac 3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸tert-ブチルエステルの調製
【１５４０】

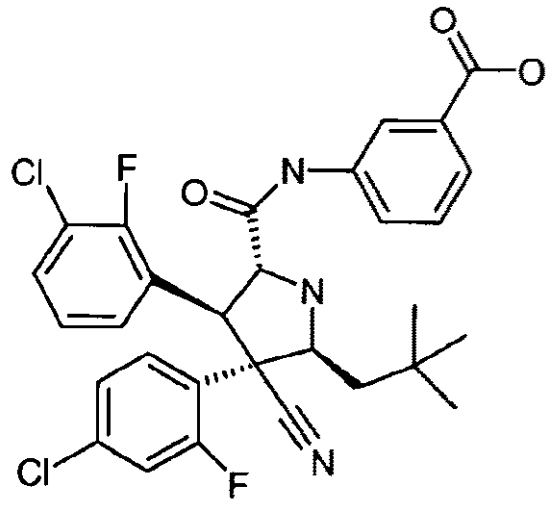
【化４７０】



分子量＝６４２．５７９２
分子式＝$C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５４１】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.258 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(90 uL, 0.52 mmol)及び3-アミノ安息香酸 t-ブチルエステル (Aldrich, 50 mg, 0.26 mmol)を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 5% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。80 mg。
HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 642.2097, 実測値: 642.2101
【１５４２】
例２２１
rac 3-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸の調製
【１５４３】

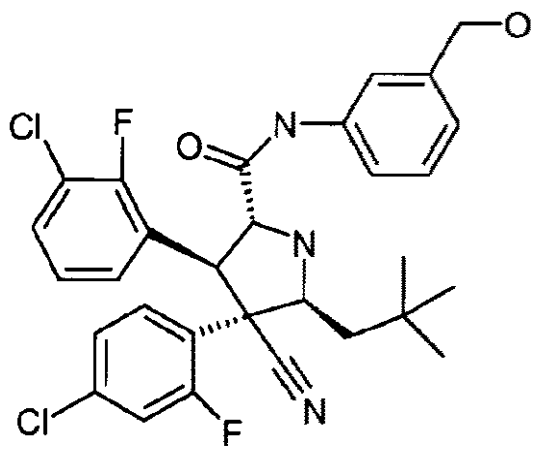
【化４７１】



分子量＝５８６．４７０８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５４４】
rac 3-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸 t-ブチルエステル (20 mg, 0.031 mmol)を30 % TFA/塩化メチレン (10 mL)で一晩処理した。溶剤除去及び残留物の凍結乾燥により、白色粉末が提供された。12 mg。
HRMS (ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 586.1471, 実測値: 586.1467
【１５４５】
例２２２
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシメチル-フェニル)-アミドの調製
【１５４６】

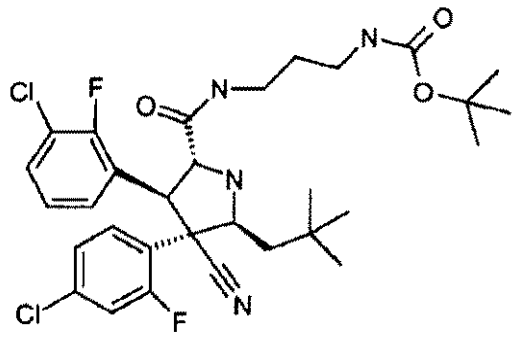
【化４７２】



分子量＝５２７．４８７３
分子式＝$C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2$

【１５４７】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg, 0.172 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,104 mg, 0.27 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(80 uL,)及び3-アミノベンジルアルコール (Aldrich, 80 uL)を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC (24g カラム, 溶離剤, ACN/水, 20-90)で精製し、白色固形分を提供した。40 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 572.1678, 実測値: 572.1679
【１５４８】
例２２３
rac (3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの調製
【１５４９】

【化４７３】



分子量＝６２３．５７６３
分子式＝$C_{31}H_{38}Cl_2F_2N_4O_3$

【１５５０】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (800 mg, 1.74 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 662 mg, 1.74 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(1.74 mmol)及び (3-アミノプロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (Aldrich, 1.74 mmol)を添加した。混合物を室温にて１時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, EtOAc/ヘキサン, 20%)で精製し、白色固形分を提供した。810 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 623, 実測値: 623

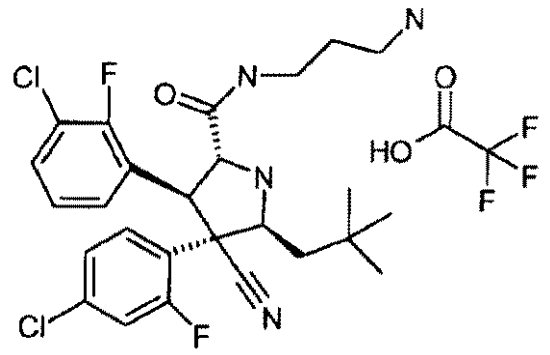
【１５５１】

例２２４

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

【１５５２】

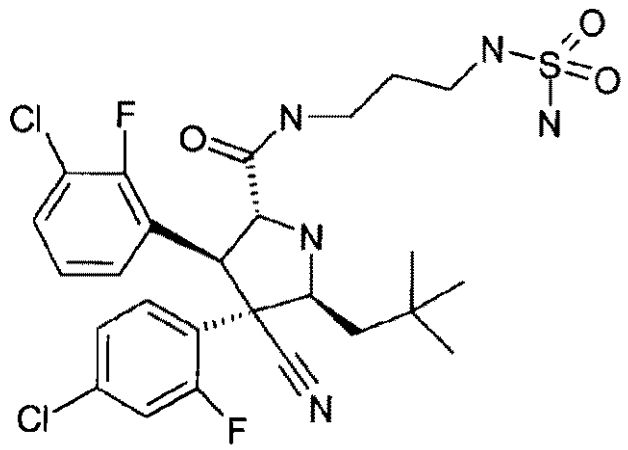
【化４７４】



分子量＝５２３．４５８０　１１４．０２４３
分子式＝$C_{26}H_{30}Cl_2F_2N_4O.\ C_2HF_3O_2$

【１５５３】
Rac (3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-プロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (815 mg)を、30 % TFA/塩化メチレン (10 mL)で一晩処理した。溶剤を除去し、そして残留物を凍結乾燥して、白色粉末を提供した。800 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 523, 実測値: 523
【１５５４】
例２２５
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(アミノスルホニル-アミノ)-プロピル)-アミドの調製
【１５５５】

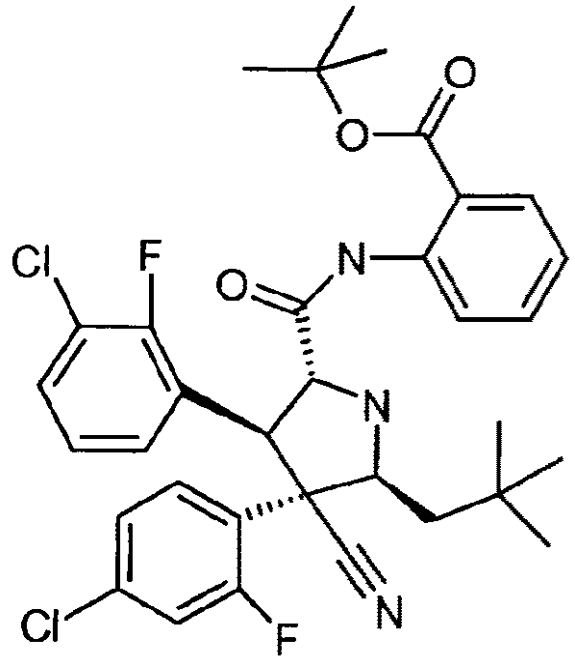
【化４７５】



分子量＝６０２．５３５５
分子式＝$C_{26}H_{31}Cl_2F_2N_5O_3S$

【１５５６】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノプロピル)-アミド (100 mg)のDMF (3 mL)中の攪拌されている溶液に、スルファミド (Aldrich, 62 mg)及び炭酸カリウム (50 mg)を添加し、そして混合物を100°Cで６時間攪拌した。溶剤を減圧下に除去し、残留物をEtOAcと水との間で分割する。有機層を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (70-100% EtOAc/ ヘキサン)でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。25 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 602, 実測値: 602
【１５５７】
例２２６
rac 2-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸 tert-ブチルエステルの調製
【１５５８】

【化４７６】



分子量＝６４２．５７９２
分子式＝$C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５５９】

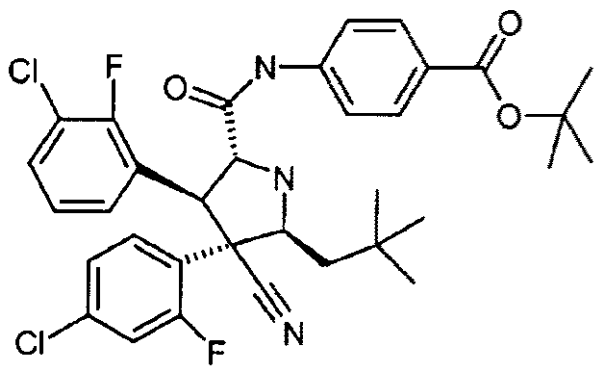
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (120 mg, 0.21 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 157 mg, 0.41 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(110 uL, 0.62 mmol)及び2-アミノ安息香酸 t-ブチルエステル (Aldrich, 80 mg, 0.41 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。71 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 642.2100, 実測値: 642.2009

【１５６０】

例２２７
rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -安息香酸 tert-ブチルエステルの調製

【１５６１】

【化４７７】



分子量＝６４２．５７９２
分子式＝$C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５６２】

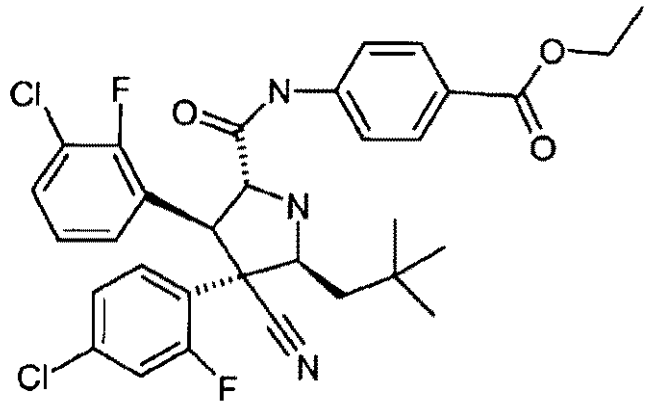
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (120 mg, 0.21 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 157 mg, 0.41 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(110 uL, 0.62 mmol)及び4-アミノ安息香酸 t-ブチルエステル (Aldrich, 80 mg, 0.41 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し残留物をISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。55 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 642.2097, 実測値: 642.2100

【１５６３】

例２２８
rac 4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸エチルエステルの調製

【１５６４】

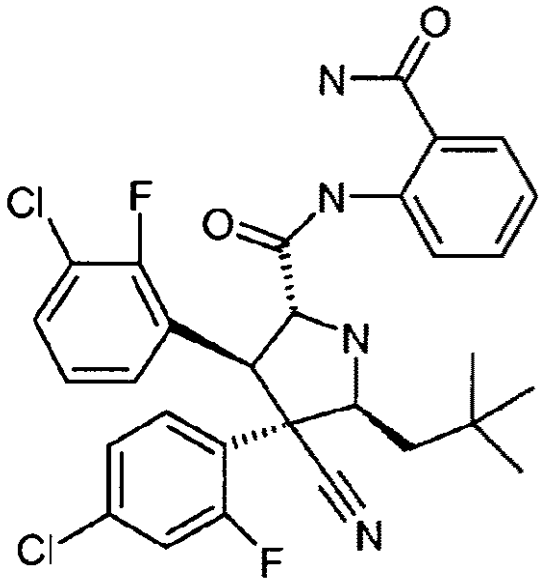
【化４７８】



分子量＝６１４．５２５０
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５６５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(90 uL, 0.52 mmol)及び4-アミノ安息香酸 エチルエステル (43 mg, 0.26 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム, 溶剤, 20% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。37 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z計算値: [(M+H)$^+$]: 614.1784, 実測値: 614.1786
【１５６６】
例２２９
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製
【１５６７】

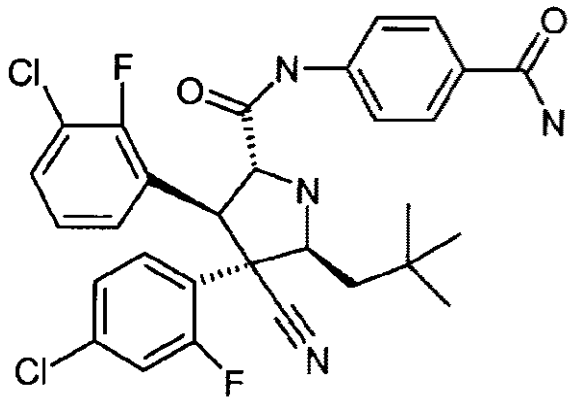
【化４７９】



分子量＝５８５．４８６１
分子式＝$C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【１５６８】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(90 uL, 0.52 mmol)及び2-アミノベンズアミド (Aldrich, 35 mg, 0.26 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (40g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/ヘキサン) で精製し、白色固形分を提供した。30 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 585.1630, 実測値: 585.1628
【１５６９】
例２３０
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製
【１５７０】

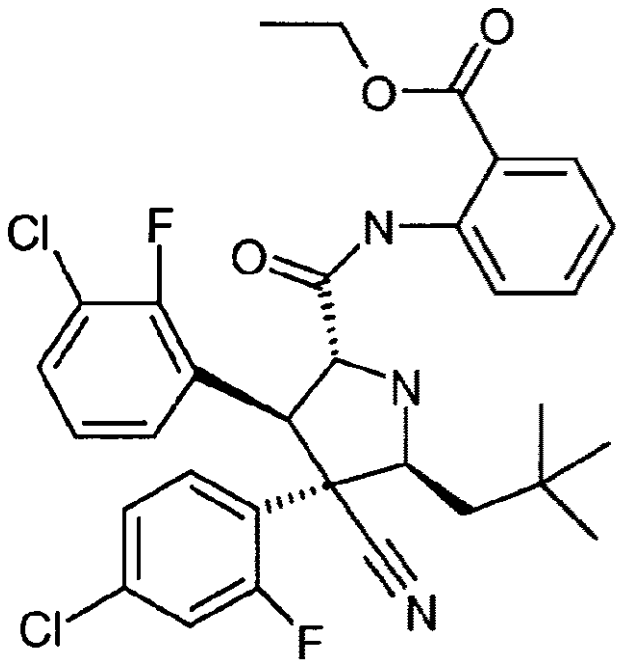
【化４８０】



分子量＝５８５．４８６１
分子式＝$C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【１５７１】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol) を添加し、次いで、DIPEA(90 uL, 0.52 mmol)及び4-アミノベンズアミド (Aldrich, 35 mg, 0.26 mmol)を提供した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム、溶離剤, 20% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。30 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 585, 実測値: 585
【１５７２】
例２３１
rac 2-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸エチルエステルの調製
【１５７３】

【化４８１】



分子量＝６１４．５２５０
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５７４】

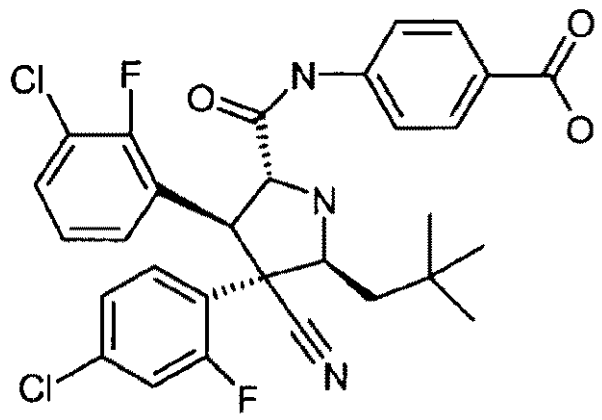
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(90 uL, 0.52 mmol)及び2-アミノ安息香酸 エチルエステル (Aldrich, 43 mg, 0.26 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (40g カラム, 溶離剤, 20% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。13 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 614.1784, 実測値: 614.1787

【１５７５】

例２３２
rac 4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸の調製

【１５７６】

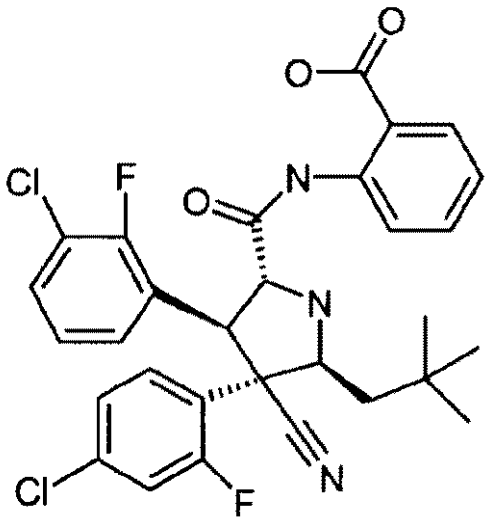
【化４８２】



分子量＝５８６．４７０８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５７７】
rac 4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸t-ブチルエステル (35 mg, 0.031 mmol)を、30 % TFA/塩化メチレン (10 mL)で一晩処理した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。31 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 586.1471, 実測値: 586.1470
【１５７８】
例２３３
rac 2-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸の調製
【１５７９】

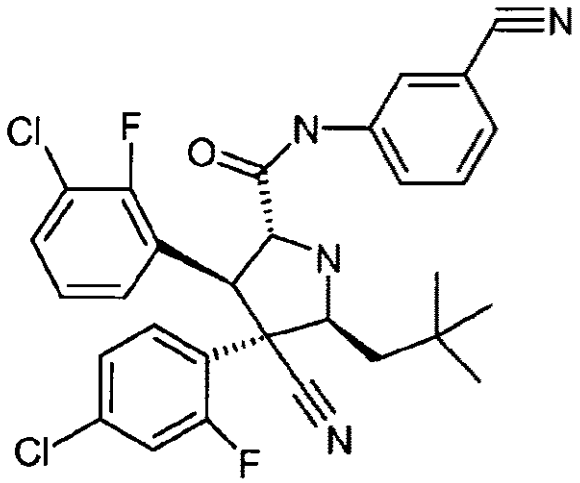
【化４８３】



分子量＝５８６．４７０８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【１５８０】
rac 2-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸 t-ブチルエステル (50 mg, 0.031 mmol)を、30 % TFA/塩化メチレン (10 mL)で一晩処理した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。15 mg。
HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 586.1471, 実測値: 586.1473
【１５８１】
例２３４
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-シアノ-フェニル)-アミドの調製
【１５８２】

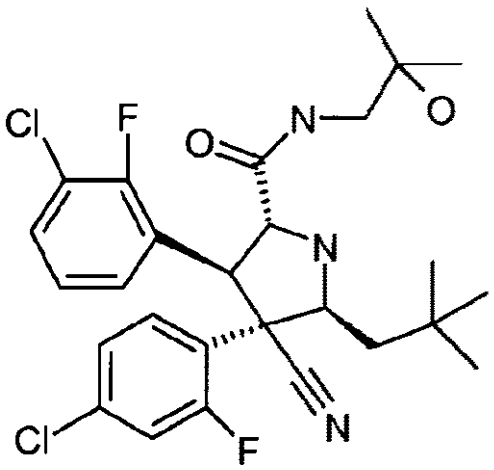
【化４８４】



分子量＝５６７．４７０７
分子式＝$C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_4O$

【１５８３】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (250 mg, 0.54 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 247 mg, 0.65 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.65 mmol)及び3-アミノ ベンゾニトリル (Aldrich, 77 mg, 0.65 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム,溶離剤, 35-50% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。84 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 567, 実測値: 567
【１５８４】
例２３５
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-アミドの調製
【１５８５】

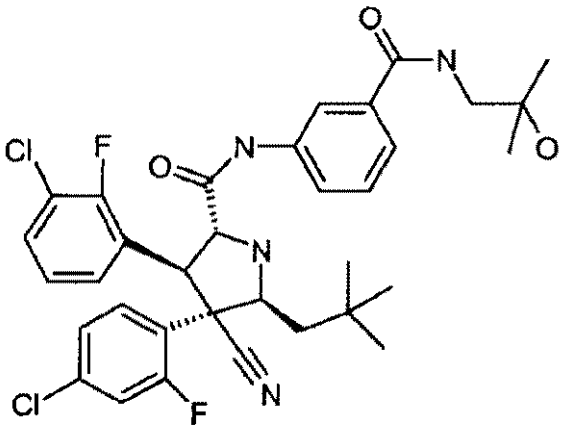
【化４８５】



分子量＝５３８．４６９８
分子式＝$C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_3O_2$

【１５８６】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (80 mg, 0.14 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,105 mg, 0.28 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.34 mmol)及び2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルアミン (Matrix, 25 mg, 028 mmol)を添加した。混合物を室温で１時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械(40g カラム,溶離剤, 35-50% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。50 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 538.1834, 実測値: 538.1834
【１５８７】
例２３６
rac 3-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸 2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル エステルの調製
【１５８８】

【化４８６】



分子量＝６５７．５９３８
分子式＝$C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_3$

【１５８９】

rac 3-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸 (80 mg, 0.14 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,104 mg, 0.27 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.41 mmol)及び2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピルアミン (Matrix, 24 mg, 027 mmol)を添加した。混合物を室温で１時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 35-50% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。75 mg。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 657.2206, 実測値: 657.2208

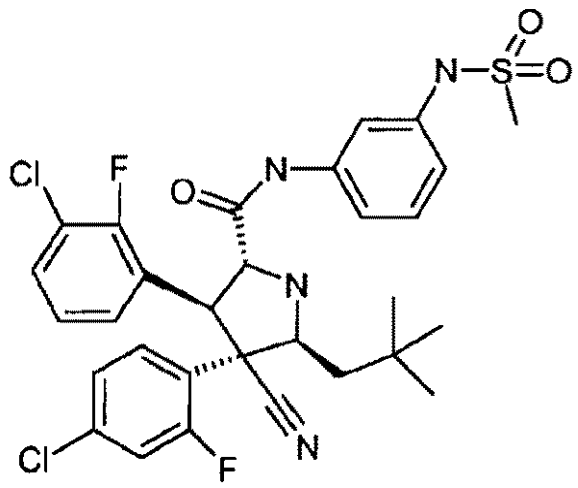
【１５９０】

例２３７

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

【１５９１】

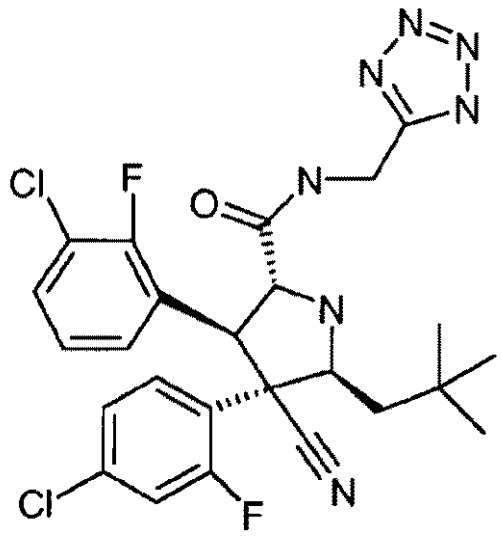
【化４８７】



分子量＝６３５．５６５４
分子式＝$C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3S$

【１５９２】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.22 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 83 mg, 0.22 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.20 mL)及び3-アミノフェニル-メタンスルホンアミド(Aldrich, 0.25 mmol)を添加した。混合物を室温で１時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40g カラム, 溶離剤, 35-80% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。64 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 634, 実測値: 634
【１５９３】
例２３８
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1H-テトラゾール-5-イルメチル)-アミドの調製
【１５９４】

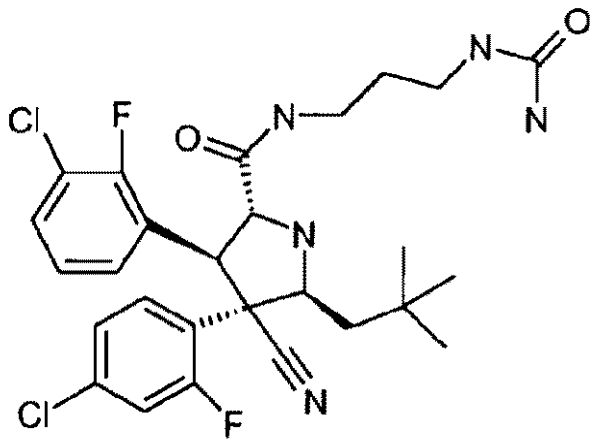
【化４８８】



分子量＝５４８．４２７７
分子式＝$C_{25}H_{25}Cl_2F_2N_7O$

【１５９５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.22 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 83 mg, 0.22 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.20 mL)及び1H-テトラゾール-5-イル-メチルアミンヒドロブロミド (Aldrich, 54 mg, 0.3 mmol)を添加した。混合物を室温で４．５時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLCで精製し、白色固形分を提供した。47 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 548, 実測値: 548
【１５９６】
例２３９
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ウレアド(ureado)-プロピル)-アミドの調製
【１５９７】

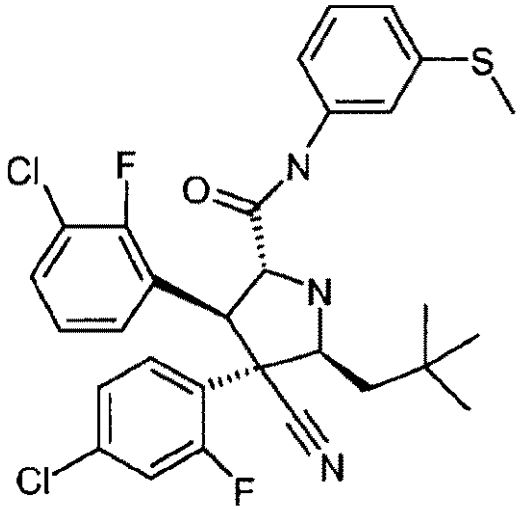
【化４８９】



分子量＝５６６．４８３２
分子式 $C_{27}H_{31}Cl_2F_2N_5O_2$

【１５９８】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノプロピル)-アミド (100 mg)のDMF (3 mL)中の攪拌されている溶液に、N-トリメチルしリルイソシアネート (Aldrich, 0.13 mmol)及びイソプロピルエチルアミン(Aldrich, 0.15 mL)を添加し、そして混合物を室温で２時間攪拌した。溶剤を減圧下に除去し、残留物をEtOAcと水との間で分割した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (4-9% MeOH/EtOAc)でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。52 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 566, 実測値: 566
【１５９９】
例２４０
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-フェニル)-アミドの調製
【１６００】

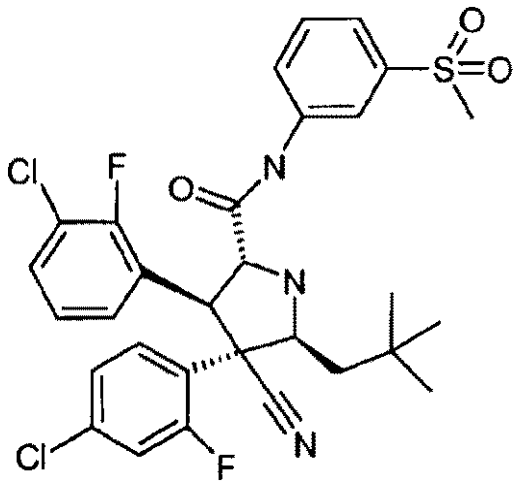
【化４９０】



分子量＝５８８．５５１９
分子式＝$C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3OS$

【１６０１】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (250 mg, 0.44 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 332 mg, 0.88 mmol)を添加し、DIPEA(0.230 mL, 1.31 mmol)及び3-アミノフェニルメチル スルフィド (Aldrich, 122 mg, 0.88 mmol)を添加した。混合物を室温で２時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (50g カラム, 溶離剤EtOAc/ヘキサン, 5-10%)で精製し、白色固形分を提供した。178 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 588.1449, 実測値: 588.1450
【１６０２】
例２４１
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミドの調製
【１６０３】

【化４９１】



分子量＝６２０．５５０７
分子式＝$C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3S$

【１６０４】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-フェニル)-アミド(32 mg, 0.0544 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、室温にて、McPBA (Aldrich, 77%, 20.6 mg, 0.12 mmol)を添加し、そして混合物を室温で２時間攪拌した。反応を水性チオ硫酸ナトリウムでクエンチし、そして層を分離させた。有機層を10% 炭酸ナトリウム (10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をシリカゲルカラム (12g, 10% EtOAc/塩化メチレン)上に装填し、白色固形分を提供した。28 mg。

HRMS (ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 620.1348, 実測値: 620.1347

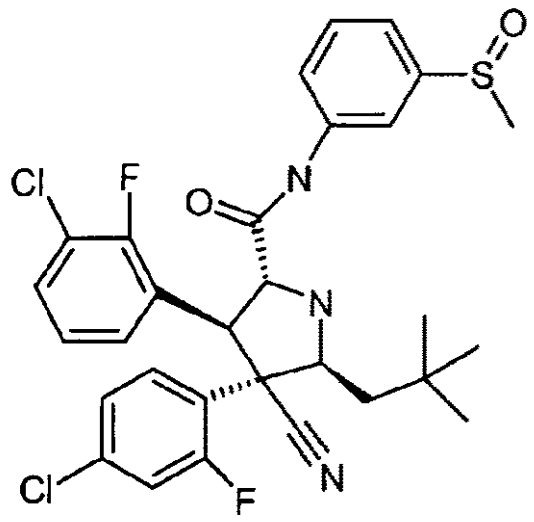
【１６０５】

例２４２

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

【１６０６】

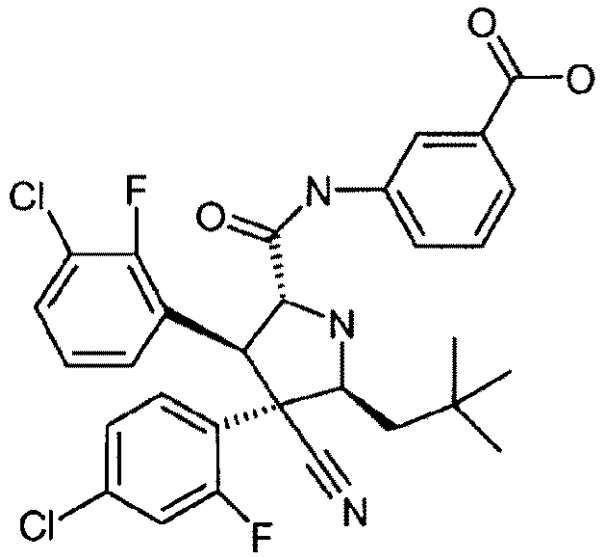
【化４９２】



分子量＝６０４．５５１３
分子式＝$C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2S$

【１６０７】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-フェニル)-アミド(12 mg, 0.02mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、室温にて、McPBA (Aldrich, 77%, 6 mg, 0.026 mmol)を添加し、そして混合物を１．５時間攪拌した。反応をチオ硫酸ナトリウムでクエンチし、そして層を分離した。有機層を10% 炭酸ナトリウム(10 mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をシリカゲルカラム (12g, 10% EtOAc/塩化メチレン) 上に装填し、白色固形分を提供した。6 mg。
HRMS (ES^+) m/z 計算値: [(M+H)], 604.1399, 実測値: 604.1399
【１６０８】
2 mgのrac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニル-フェニル)-アミドも得た。
【１６０９】
例２４３
3-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸の調製
【１６１０】

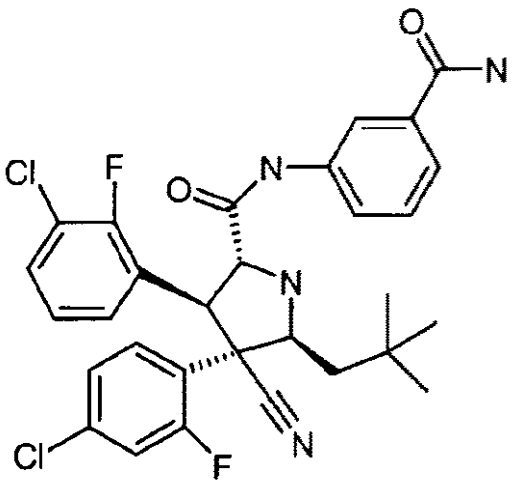
【化４９３】



分子量＝５８６．４７０８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【１６１１】
rac 3-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸t-ブチルエステル (26 mg, 0.411 mmol)を、50 % TFA/塩化メチレン (10 mL)により一晩処理した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。250 mg。固形分を、100 bar、30°C及び45%のメタノールでWhelk カラム上でBerger SFC 装置にて分割し、２つのピークを提供した。:ピーク１：所望されないエナンチオマー、78 mg; ピーク２、白色固形分として77 mg 。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 586.1471, 実測値: 586.1467
【１６１２】
例２４４
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製
【１６１３】

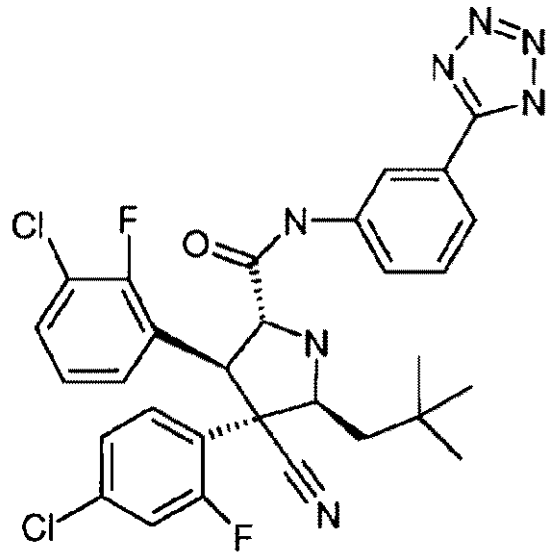
【化４９４】



分子量＝５８５．４８６１
分子式＝$C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【１６１４】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.258 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(90 uL, 0.52 mmol)及び3-アミノベンズアミド (Oakwood, 35 mg, 0.26 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 30% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。58 mg。固形分を、100 bar、30°C及び35%のメタノールでWhelk カラム上でBerger SFC 装置にて分割し、２つのピークを提供した: ピーク１、所望されないエナンチオマー、19 mg; ピーク２、白色固形分として21 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 585.1630, 実測値: 585.1629
【１６１５】
例２４５
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製
【１６１６】

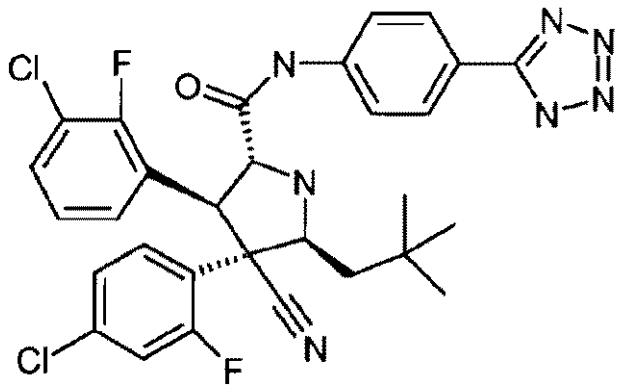
【化４９５】



分子量＝６１０．４９８８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_7O$

【１６１７】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中で攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 130 mg, 0.344 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(90 uL, 0.52 mmol)及び3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン (Alfa, 55 mg, 0.344 mmol)を添加した。混合物を室温で２時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC (24g カラム, 溶離剤, 30% EtOAc/塩化メチレン) で精製し、黄色固形分を提供した。21 mg。
HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 610.1695, 実測値: 610.1698
【１６１８】
例２４６
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製
【１６１９】

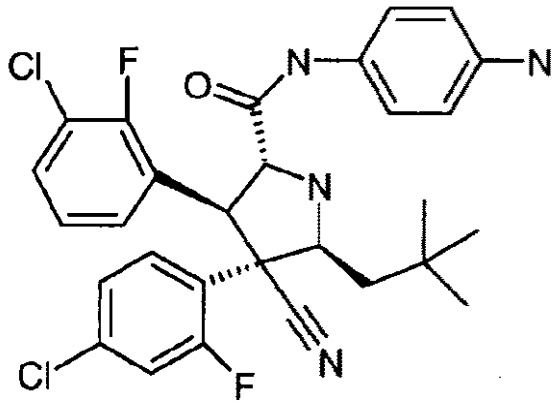
【化４９６】



分子量＝６１０．４９８８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_7O$

【１６２０】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.172 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 130 mg, 0.344 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(90 uL, 0.52 mmol)及び4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン (Alfa, 55 mg, 0.344 mmol)を添加した。混合物を室温にて２時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を逆相HPLC (24g カラム,溶離剤, 30% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、黄色固形分を提供した。21 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 610.1695, 実測値: 610.1696
【１６２１】
例２４７
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アミノフェニル)-アミドの調製
【１６２２】

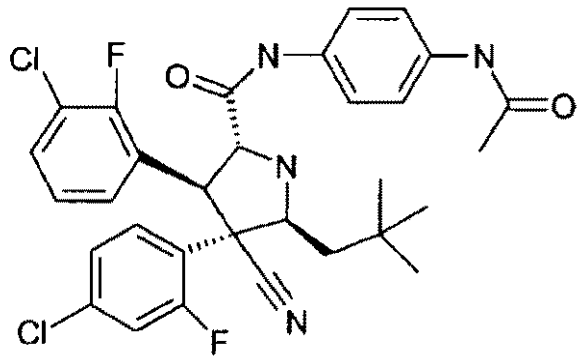
【化４９７】



分子量＝５５７．４７５５
分子式＝$C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O$

【１６２３】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (300 mg, 0.66 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 266 mg, 0.66 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.30 mL)及び4-アミノアニリン(Aldrich, 143 mg, 1.32 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 40-85% EtOAc/ヘキサン)で精製し、オフホワイト色の固形分を提供した。298 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 557, 実測値: 557
【１６２４】
例２４８
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノフェニル)-アミドの調製
【１６２５】

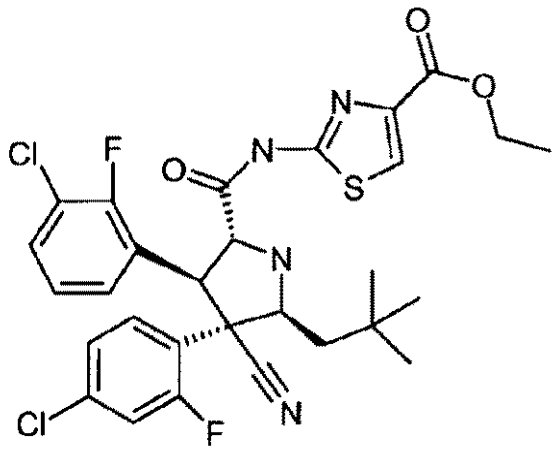
【化４９８】



分子量＝５９９．５１３２
分子式＝$C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_2$

【１６２６】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アミノフェニル)-アミド (40 mg, 0.072 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、無水酢酸 (0.072 mmol)を室温にて添加し、次いで、トリエチルアミン (0.10 mL)を添加した。混合物を室温で１時間攪拌し、その後、ISCO 機械 (12g, 40-85% EtOAc/ヘキサン)でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。 34 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 599, 実測値: 599
【１６２７】
例２４９
rac 2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステルの調製
【１６２８】

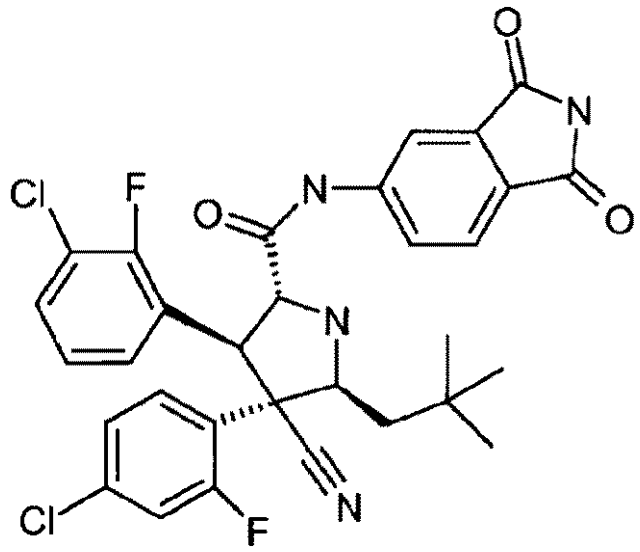
【化４９９】



分子量＝６２１．５３８３
分子式＝$C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3S$

【１６２９】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.22 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 83 mg, 0.25 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(100 uL)及び2-アミノチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル (Oakwood, 43 mg, 0.25 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 40-80% EtOAc/ヘキサン)で精製し、固形分を提供した。32 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 621, 実測値: 621
【１６３０】
例２５０
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミドの調製
【１６３１】

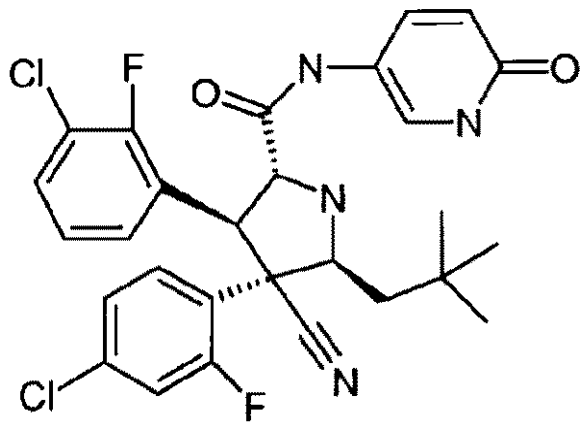
【化５００】



分子量＝６１１．４８０７
分子式＝$C_{31}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$

【１６３２】
塩化チオニル (2 mL) の攪拌されている溶液に、rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (110 mg, 0.24 mmol)を添加し、そして混合物を室温にて２時間攪拌した。過剰の塩化チオニルを除去し、そして残留物を塩化メチレン (5 mL)中に溶解させ、そして5-アミノイソインドール-1,3-ジオン (Aldrich, 0.30 mmolを添加し、次いで、トリエチルアミン (0.2 mL)を添加した。混合物を一晩攪拌した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 40-80% EtOAc/ヘキサン)で精製し、淡黄色固形分を提供した。10 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 611, 実測値: 611
【１６３３】
例２５１
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミドの調製
【１６３４】

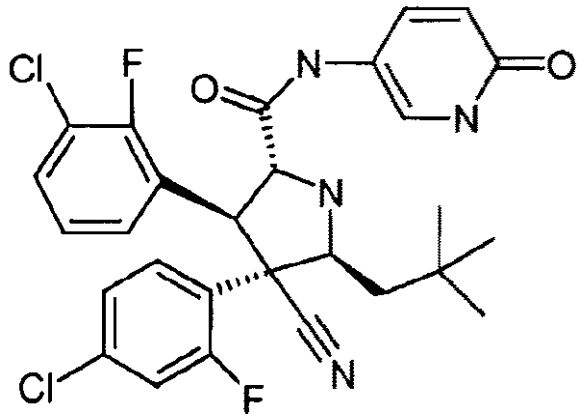
【化５０１】



分子量＝５５９．４４７８
分子式＝$C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

【１６３５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.44 mmol)の塩化メチレン (8 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 166 mg, 0.50 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(200 uL)及び5-アミノ2-ピリジノン(Alfa, 97 mg, 0.88 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (24g カラム, 溶離剤, 40-80% EtOAc/ヘキサン) で精製し、固形分を提供した。168 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 559, 実測値: 559
【１６３６】
例２５２
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミドの調製
【１６３７】

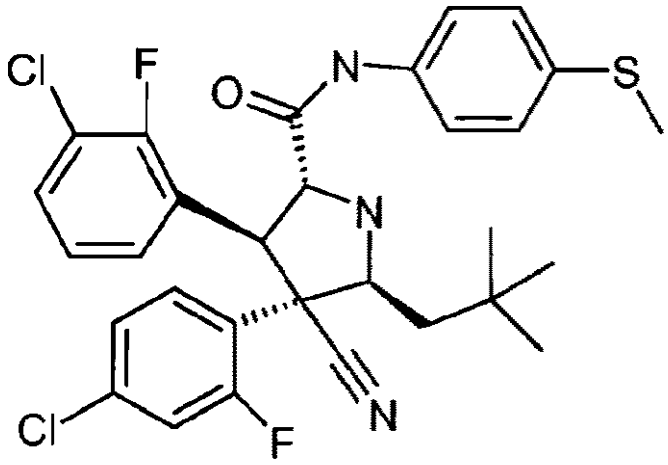
【化５０２】



分子量＝５５９．４４７８
分子式＝$C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

【１６３８】
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド(168 mg)を 100 bar, 30°C、40 %のメタノールで、2 mL/minの速度で、Berger SFC 機械で分割し、２つの別々のピークを提供した。ピーク１, 62 mg, ピーク2, 64 mg (所望)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 559, 実測値: 559
【１６３９】
例２５３
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メチルスルファニル-フェニル)-アミドの調製
【１６４０】

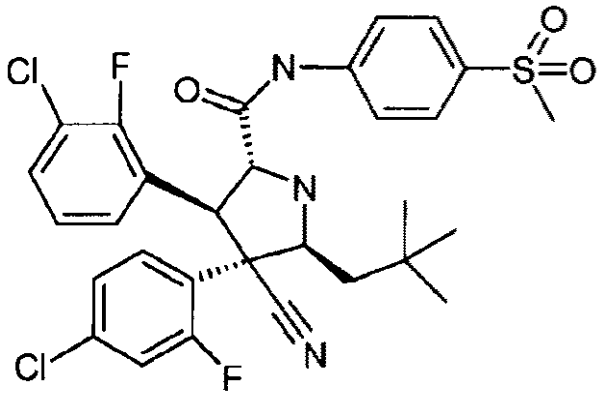
【化５０３】



分子量＝５８８．５５１９
分子式＝$C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3OS$

【１６４１】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (250 mg, 0.44 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 332 mg, 0.88 mmol)を添加し、DIPEA(0.230 mL, 1.31 mmol)及び4-アミノフェニルメチル スルフィド (Aldrich, 122 mg, 0.88 mmol)を添加した。混合物を室温で２時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (50g カラム, 溶離剤EtOAc/ヘキサン, 5-10%)で精製し、白色固形分を提供した。135 mg。
HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 588.1449, 実測値: 588.1452
【１６４２】
例２５４
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミドの調製
【１６４３】

【化５０４】



分子量＝６２０．５５０７
分子式＝$C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3S$

【１６４４】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メチルスルファニル-フェニル)-アミド(41 mg, 0.085 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、室温にて、MCPBA (Aldrich, 77%, 32 mg, 0.187 mmol)を添加し、そして混合物を２時間攪拌した。反応を水性チオ硫酸ナトリウムでクエンチし、そして層を分離した。有機層を10% 炭酸ナトリウム (10 mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をシリカゲルカラム(12g, 10% EtOAc/塩化メチレン)上に装填し、白色固形分を提供した。38 mg。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 620.1348, 実測値: 620.1348

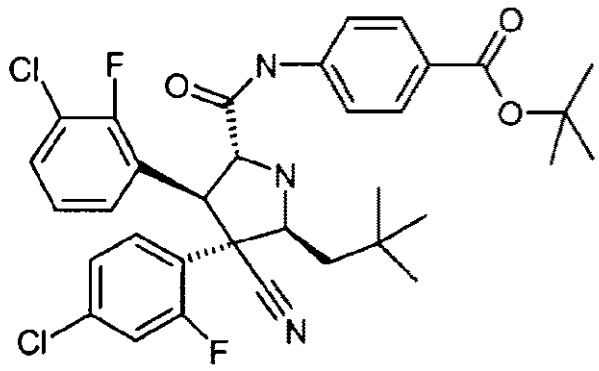
【１６４５】

例２５５

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

【１６４６】

【化５０５】



分子量＝６４２．５７９２
分子式＝$C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【１６４７】

ラセミ4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸 tert-ブチルエステル (670 mg)を30°C, 100 Bar, 20% MeOHでO.D. カラムでBerger SFC装置で分割し、２つのピークを得た。ピーク１は、所望のもので、267 mg、白色固形分であり、ピーク２は、もう一方のエナンチオマーで、所望されないもので、267 mg, 白色固形分であった。

HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 42, 実測値: 642

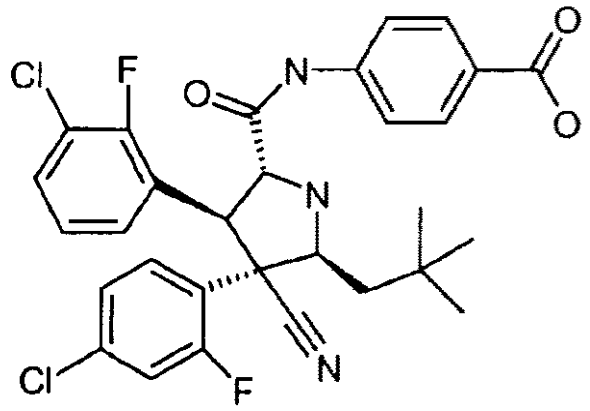
【１６４８】

例２５６

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

【１６４９】

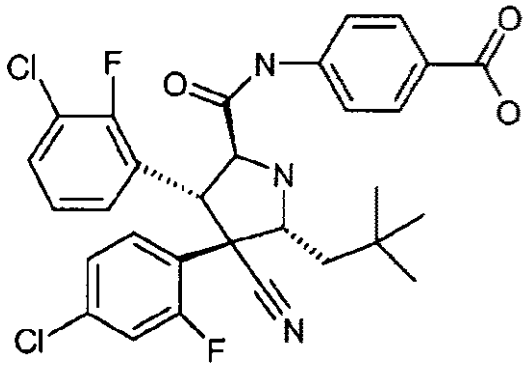
【化５０６】



分子量＝５８６．４７０８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【１６５０】
4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸 t-ブチルエステル (255 mg, 0.397 mmol)を、50 % TFA/塩化メチレン (10 mL) で一晩処理した。溶剤を除去し、残留物をアセトニトリル及び水で処理し、ろ過及び乾燥の後に、白色固形分を提供した。236 mg。
HRMS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 586.1471, 実測値: 586.1467
【１６５１】
例２５７
4-｛[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸の調製
【１６５２】

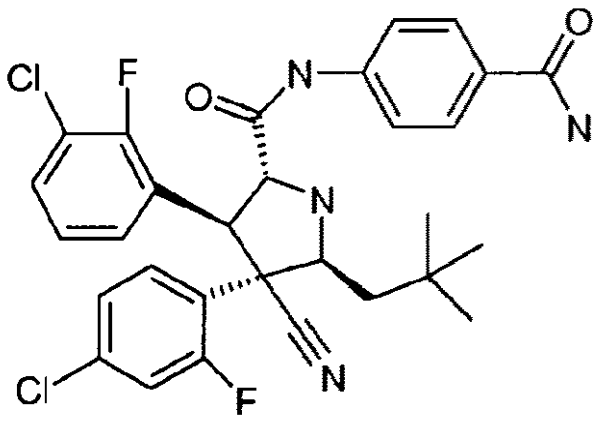
【化５０７】



分子量＝５８６．４７０８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【１６５３】
4-｛[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸 t-ブチルエステル (上記のとおりに製造, 255 mg, 0.397 mmol)を、50 % TFA/塩化メチレン (10 mL)で一晩処理した。溶剤を除去し、残留物をアセトニトリル及び水で処理し、ろ過及び乾燥後に白色固形分を提供した。239 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 586.1471, 実測値: 586.1467
【１６５４】
例２５８
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製
【１６５５】

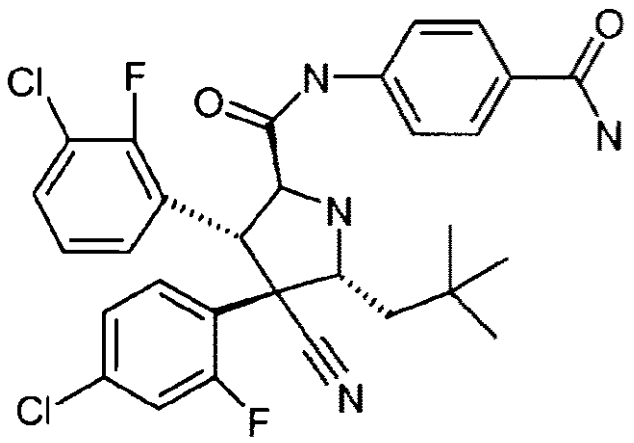
【化５０８】



分子量＝５８５．４８６１
分子式＝$C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【１６５６】
Rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミド(475 mg)を、30°C, 100 Bar, 35% MeOHでO.D. カラムでBerger SFC 装置にて分割し、２つのピークを提供した。ピーク１、所望のもので、38 mg の白色固形分であり、ピーク２は所望されないものであり、38 mgの白色固形分であった。
MS (ES+) m/z 計算値: [(M+H)+]: 585, 実測値: 585
【１６５７】
例２５９
(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミドの調製
【１６５８】

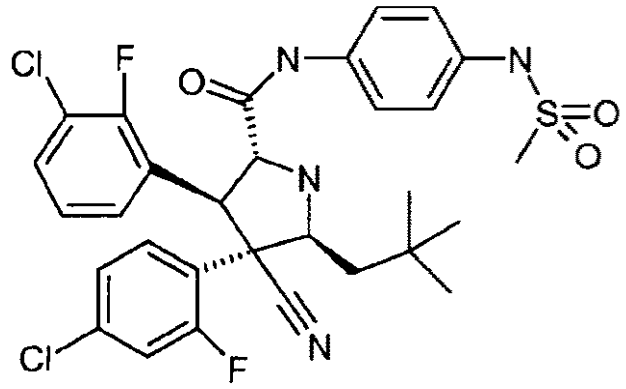
【化５０９】



分子量＝５８５．４８６１
分子式＝$C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【１６５９】
Rac (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-フェニル)-アミド(475 mg)を30°C, 100 Bar, 35% MeOHでO.D. カラムでBerger SFC 装置にて分割し、２つのピークを提供した。ピーク１は所望されないものであり、38 mgの白色固形分であり、ピーク２は所望のものであり、38 mgの白色固形分である。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 585, 実測値: 585
【１６６０】
例２６０
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニルアミノフェニル)-アミドの調製
【１６６１】

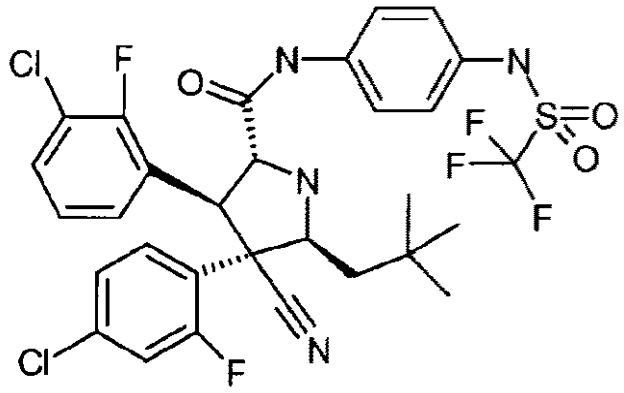
【化５１０】



分子量＝６３５．５６５４
分子式＝$C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3S$

【１６６２】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アミノフェニル)-アミド (上記で製造, 40 mg, 0.072 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、メタンスルホン酸無水物 (Aldrich, 0.072 mmol)を室温に添加して、次いで、トリエチルアミン (0.10 mL)を添加した。混合物を室温で１時間攪拌し、その後、ISCO機械 (12g, 40-85% EtOAc/ヘキサン)でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。31 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 635, 実測値: 635
【１６６３】
例２６１
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-トリフルオロ-メタンスルホニルアミノフェニル)-アミドの調製
【１６６４】

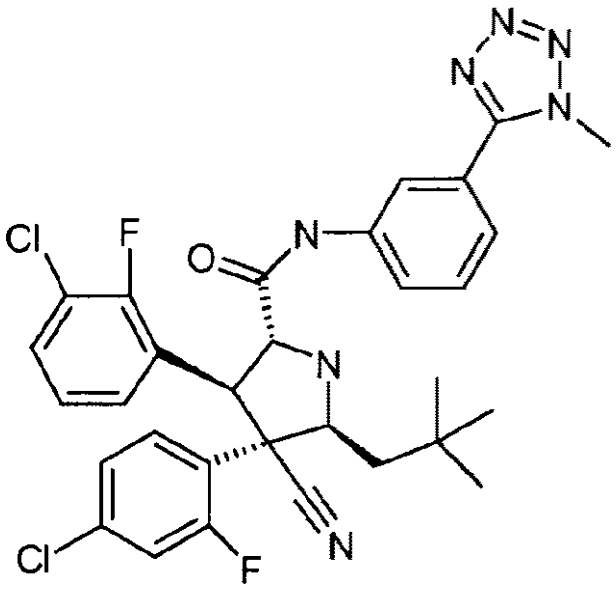
【化５１１】



分子量＝６８９．５３６７
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_5N_4O_3S$

【１６６５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アミノフェニル)-アミド (80 mg, 0.15 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、0°Cで、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(Aldrich, 0.15 mmol)を室温にて添加し、次いで、トリエチルアミン (0.10 mL)を添加した。混合物を１時間攪拌し、その後、ISCO 機械 (12g, 40-85% EtOAc/ヘキサン)でクロマトグラフィー処理し、白色固形分を提供した。64 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 689, 実測値: 689
【１６６６】
例２６２
rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製
【１６６７】

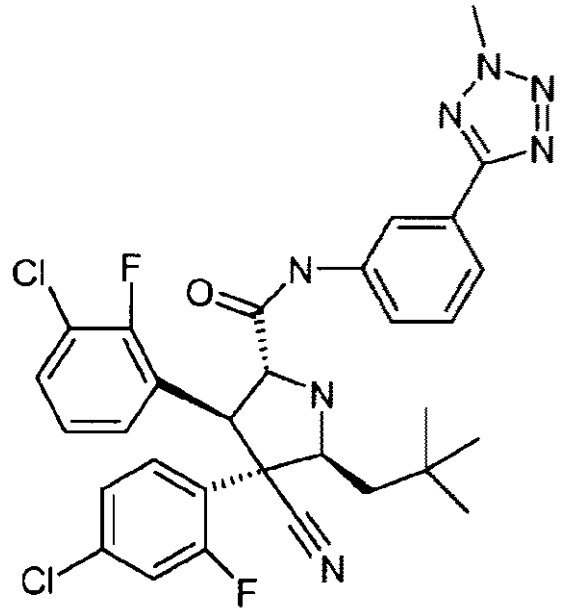
【化５１２】



分子量＝６２４．５２５９
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_7O$

【１６６８】
rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (44 mg, 0.172 mmol)のアセトン(5 mL)中の攪拌されている溶液に、重炭酸ナトリウム (84 mg, 1 mmol)及びジメチルスルフェート (30 uL, 0.22 mmol)を添加し、そして混合物を室温にて５時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を3 mLの塩化メチレン中に懸濁させた。混合物をろ過し、そしてろ液をシリカゲルカラム上に装填した。35-70% EtOAc/ヘキサンでISCO 機械上で溶離させて、所望の生成物 (12 mg)及び他の位置異性体 (26 mg)を提供した。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 624, 実測値: 624
【１６６９】
例２６３
rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製
【１６７０】

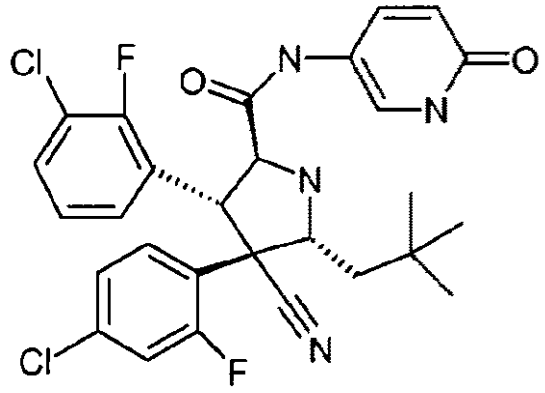
【化５１３】



分子量＝６２４．５２５９
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_7O$

【１６７１】
rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (44 mg, 0.172 mmol)のアセトン(5 mL)中の攪拌されている溶液に、重炭酸ナトリウム (84 mg, 1 mmol)及び硫酸ジメチル (30 uL, 0.22 mmol)を添加し、そして混合物を室温にて５時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を3 mLの塩化メチレン中に懸濁させた。混合物をろ過し、そしてろ液をシリカゲルカラム上に装填した。35-70% EtOAc/ヘキサンでISCO 機械上で溶離して、所望の生成物(26 mg)及び他の位置異性体 (12 mg)を提供した。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 624, 実測値: 624
【１６７２】
例２６４
(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミドの調製
【１６７３】

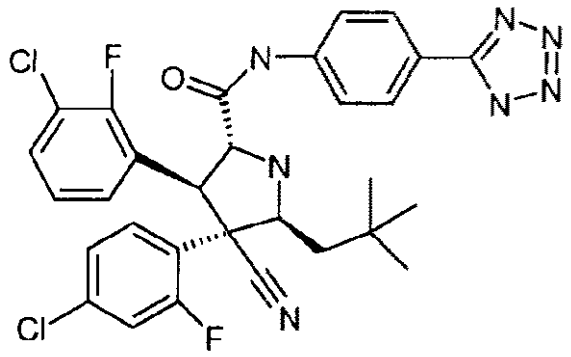
【化５１４】



分子量＝５５９．４４７８
分子式＝$C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

【１６７４】
Rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-アミド(168 mg)を100 bar, 30°Cで、40 %のメタノールで、2 mL/minの速度で、Berger SFC 機械上で分割して、２つの別離されたピークを提供した。ピーク１は62 mg(所望のもの), ピーク２、64 mg (所望されないもの)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 559, 実測値: 559
【１６７５】
例２６５
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製
【１６７６】

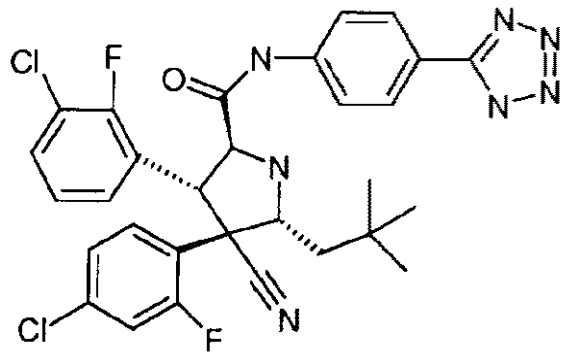
【化５１５】



分子量＝６１０．４９８８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_7O$

【１６７７】
Rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (522 mg)を、100 bar, 30°Cで35 %のメタノールでO.D. カラムでBerger SFC 機械上で分割して、２つの別離されたピークを提供した。ピーク１、186 mg (所望のもの), ピーク２、185 mg (所望されないもの)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 610, 実測値: 610
【１６７８】
例２６６
(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製
【１６７９】

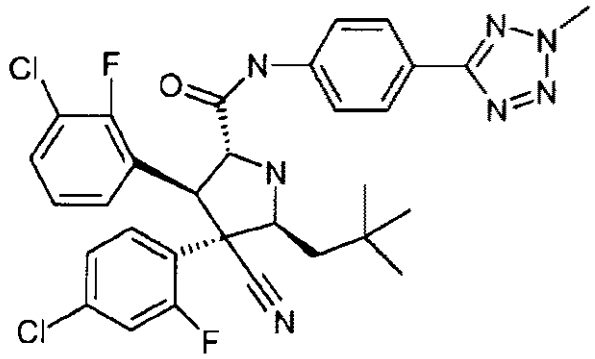
【化５１６】



分子量＝６１０．４９８８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_7O$

【１６８０】
Rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (522 mg)を、1000 bar, 30°C、35 %のメタノールでO.D.カラムでBerger SFC 機械上で分割して、２つの別離されたピークを提供した。ピーク１、186 mg(所望されないもの), ピーク２、185 mg (所望されるもの)。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 610, 実測値: 610
【１６８１】
例２６７
rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製
【１６８２】

【化５１７】



分子量＝６２４．５２５９
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_7O$

【１６８３】

rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (32 mg, 0.0524 mmol)のアセトン(5 mL)中の攪拌されている溶液に、重炭酸ナトリウム (45 mg, 0.6 mmol)及び硫酸ジメチル (0.11 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて５時間攪拌した。溶剤を除去し、そして残留物を3 mLの塩化メチレン中に懸濁させた。混合物をろ過し、そしてろ液をシリカゲルカラム上に装填した。35-70% EtOAc/ヘキサンでISCO 機械で溶離し、所望の生成物(18 mg)及び他の位置異性体(3 mg)を提供した。

MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 624, 実測値: 624

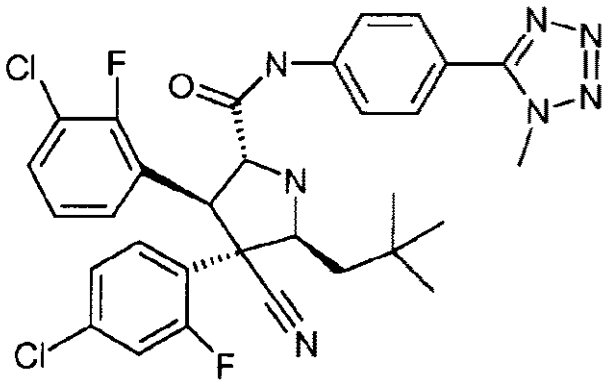
【１６８４】

例２６８

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

【１６８５】

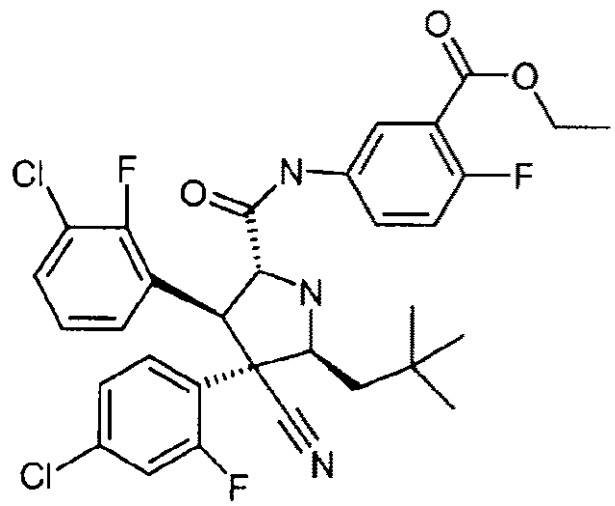
【化５１８】



分子量＝６２４．５２５９
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_7O$

【１６８６】
rac (2R,3R,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-メチル-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (32 mg, 0.0524 mmol)のアセトン(5 mL)中の攪拌されている溶液に、重炭酸ナトリウム (45 mg, 0.6 mmol)及び硫酸ジメチル (0.11 mmol) を添加し、そして混合物を室温にて５時間攪拌した。溶剤を除去し、そして残留物を3 mLの塩化メチレン中に懸濁させた。混合物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラム上に装填した。35-70% EtOAc/ヘキサンでISCO 機械上で溶離して、所望の生成物(3 mg)及び他の位置異性体 (18 mg)を提供した。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 624, 実測値: 624
【１６８７】
例２６９
rac 5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-安息香酸 エチルエステルの調製
【１６８８】

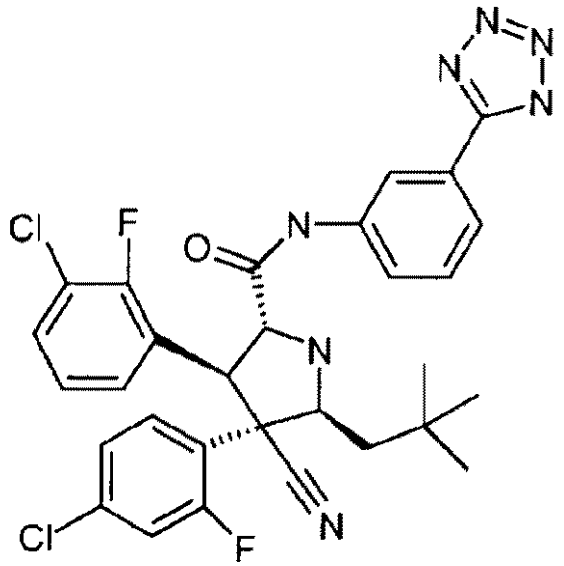
【化５１９】



分子量＝６３２．５１５４
分子式＝$C_{32}H_{30}Cl_2F_3N_3O_3$

【１６８９】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.150 mL, 0.855 mmol)及び5-アミノ2-フルオロ-安息香酸エチルエステル (Oakwood, 63 mg, 0.34 mmol)を添加した。混合物を室温にて１．５時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (50g カラム, 溶離剤EtOAc/ヘキサン, 5-20%)により精製し、白色固形分を提供した。64 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 632, 実測値: 632
【１６９０】
例２７０
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製
【１６９１】

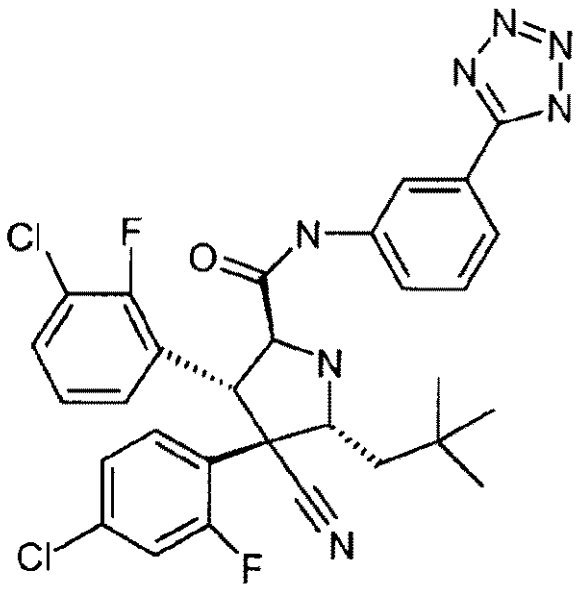
【化５２０】



分子量＝６１０．４９８８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_7O$

【１６９２】
Rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (690 mg)を、100 bar, 30°C で、10 %メタノールでO.D. カラムでBerger SFC 機械にて分割し、２つの別離されたピークを提供した。ピーク１, 256 mg (所望のもの)、ピーク２, 186 mg (所望されないもの)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 610, 実測値: 610
【１６９３】
例２７１
(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製
【１６９４】

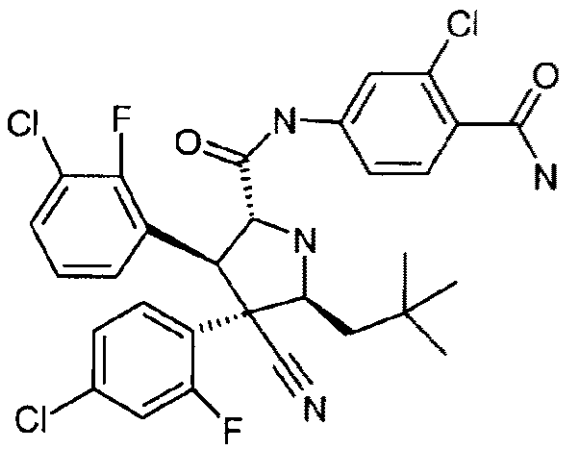
【化５２１】



分子量＝６１０．４９８８
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_7O$

【１６９５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド (690 mg)を、100 bar, 30°Cで10 %メタノール でO.D. カラムでBerger SFC 機械上で分割して、２つの別離されたピークを提供した。ピーク１, 256 mg(所望されないもの), ピーク２、186 mg (所望されるもの)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 610, 実測値: 610
【１６９６】
例２７２
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-カルバモイル-3-クロロ-フェニル)-アミドの調製

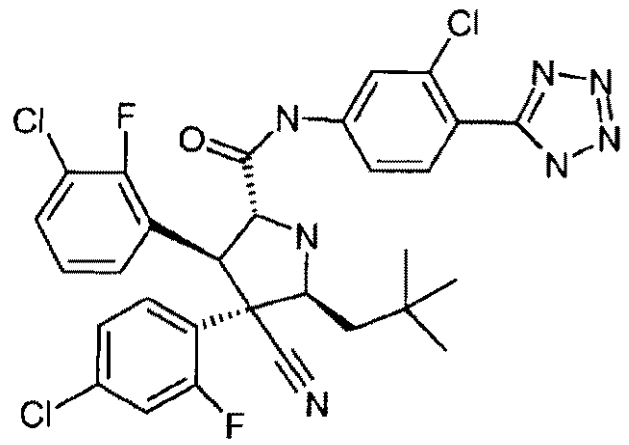
【化５２２】



分子量＝６１９．９３１１
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_3F_2N_4O_2$

【１６９７】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.150 mL, 0.855 mmol)及び4-アミノ2-クロロ ベンズアミド(Chembridge, 58 mg, 0.34 mmol)を添加した。混合物を室温で１．５時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を逆相HPLCで精製して、白色固形分を提供した。6 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 619, 実測値: 619
【１６９８】
例２７３
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [3-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミドの調製

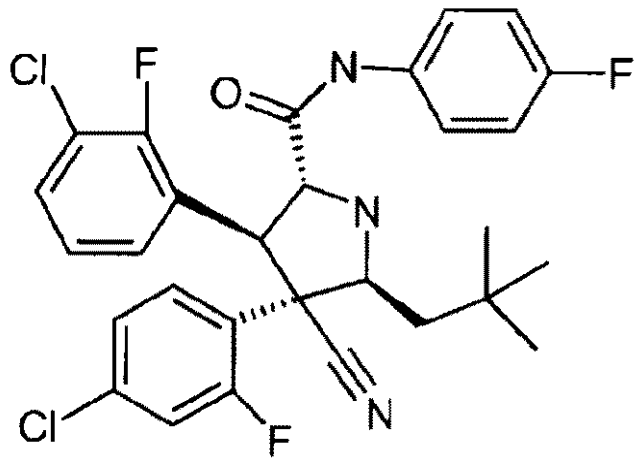
【化５２３】



分子量＝６４４．９４３８
分子式＝$C_{30}H_{26}Cl_3F_2N_7O$

【１６９９】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.150 mL, 0.855 mmol)及び3-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)アニリン (下記で製造、 67 mg, 0.34 mmol)を添加した。混合物を室温にて１．５時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を逆相HPLCにより精製して、白色固形分を提供した。52 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 644, 実測値: 644
【１７００】
例２７４
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-フルオロ-フェニル)-アミドの調製

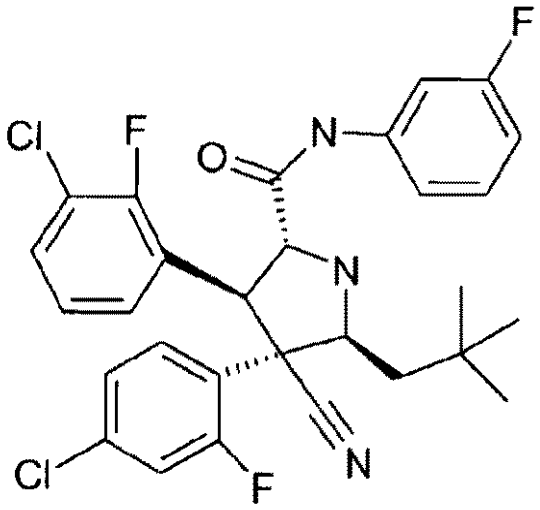
【化５２４】



分子量＝５６０．４５１３
分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_2F_3N_3O$

【１７０１】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.150 mL, 0.855 mmol)及び4-フルオロ-アニリン (Aldrich, 38 mg, 0.32 mmol)を添加した。混合物を室温にて１．５時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械(20 g カラム, 0-10% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。67 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 560, 実測値: 560
【１７０２】
例２７５
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-フルオロ-フェニル)-アミドの調製

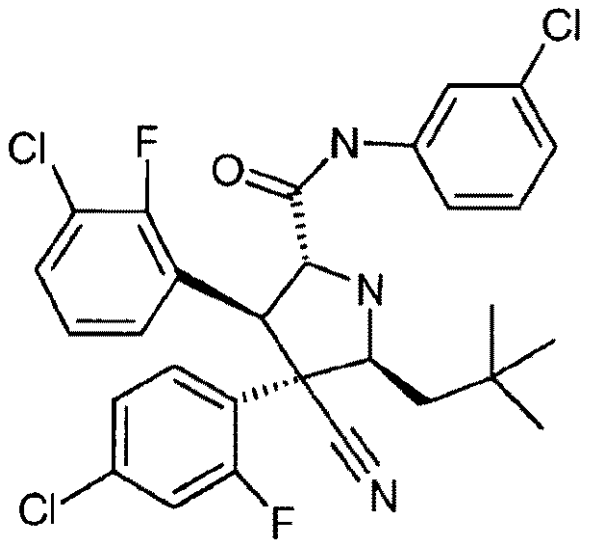
【化５２５】



分子量＝５６０．４５１３
分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_2F_3N_3O$

【１７０３】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.150 mL, 0.855 mmol)及び3-フルオロ-アニリン (Aldrich, 38 mg, 0.32 mmol)を添加した。混合物を室温にて１．５時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (20 g カラム、0-10% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。60 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 560, 実測値: 560
【１７０４】
例２７６
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-クロロ-フェニル)-アミドの調製

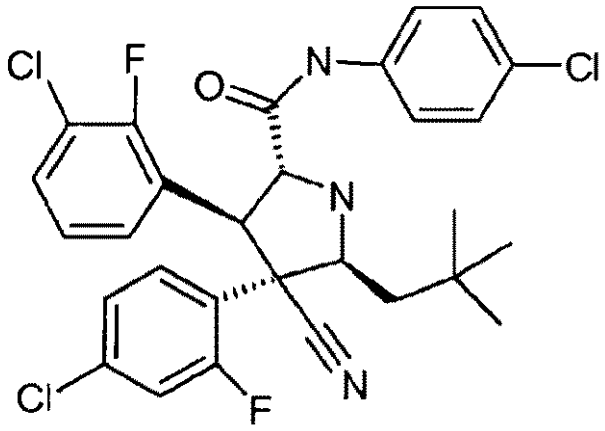
【化５２６】



分子量＝５７６．９０５９
分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_3F_2N_3O$

【１７０５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.150 mL, 0.855 mmol)及び3-クロロ-アニリン (Aldrich, 44 mg, 0.32 mmol)を添加した。混合物を室温にて１．５時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械(20 g カラム、0-10% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。48 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 576, 実測値: 576
【１７０６】
例２７７
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミドの調製

【化５２７】

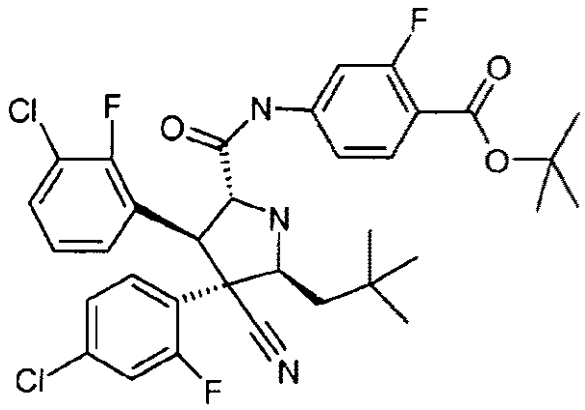


分子量＝５７６．９０５９
分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_3F_2N_3O$

【１７０７】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 98 mg, 0.26 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.150 mL, 0.855 mmol)及び4-クロロ-アニリン (Aldrich, 44 mg, 0.32 mmol)を添加した。混合物を室温にて１．５時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (20 g カラム、0-10% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。46 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 576, 実測値: 576

【１７０８】
例２７８
rac 4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-2-フルオロ-安息香酸 tert-ブチルエステルの調製

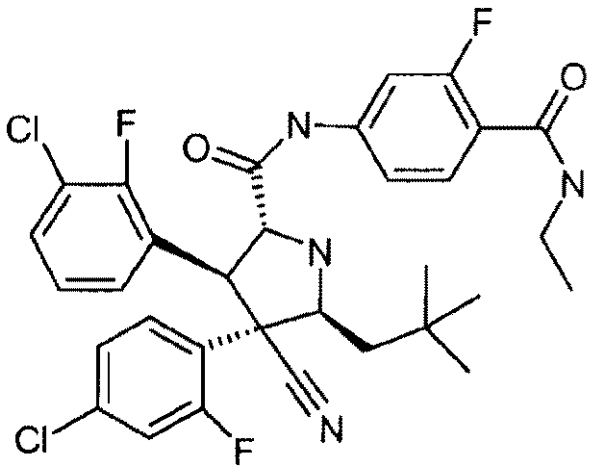
【化５２８】



分子量＝６６０．５６９６
分子式＝$C_{34}H_{34}Cl_2F_3N_3O_3$

【１７０９】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.26 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,147 mg, 0.39 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.225 mL, 1.29 mmol)及び4-アミノ2-フルオロ-安息香酸t-ブチルエステル(Aldrich , 44 mg, 0.32 mmol)を添加した。混合物を室温にて５．５時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械(40 g カラム, 0-15% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。19 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 660, 実測値: 660
【１７１０】
例２７９
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-エチルカルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-アミドの調製

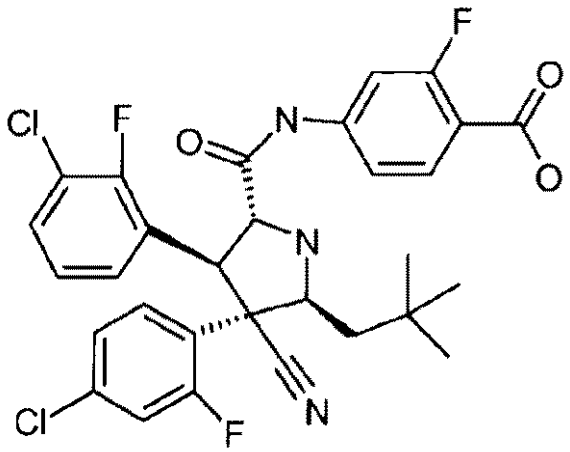
【化５２９】



分子量＝６３１．５３０７
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_3N_4O_2$

【１７１１】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.26 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,147 mg, 0.39 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.225 mL, 1.29 mmol)及び4-アミノ2-フルオロ-エチル-ベンズアミド(対応するニトロ前駆体を還元することで製造、56mg, 0.34 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をISCO機械 (40 g カラム, 0-15% EtOAc/ヘキサン)により精製して、白色固形分を提供した。42 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 631, 実測値: 631
【１７１２】
例２８０
rac 4- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-フルオロ-安息香酸の調製

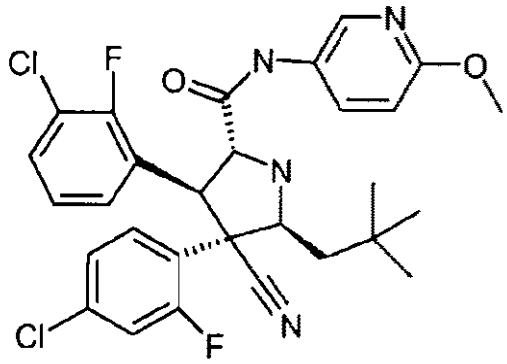
【化５３０】



分子量＝６０４．４６１２
分子式＝$C_{30}H_{26}Cl_2F_3N_3O_3$

【１７１３】
rac 4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-2-フルオロ-安息香酸 tert-ブチルエステル(35 mg, 0.053 mmol)を、50 % TFA/塩化メチレン (10 mL)で一晩処理した。溶剤を除去し、残留物をアセトニトリル及び水で処理し、ろ過及び乾燥の後に白色固形分を提供した。29 mg。
HRMS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 604.1376, 実測値: 604.1376
【１７１４】
例２８１
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミドの調製

【化５３１】

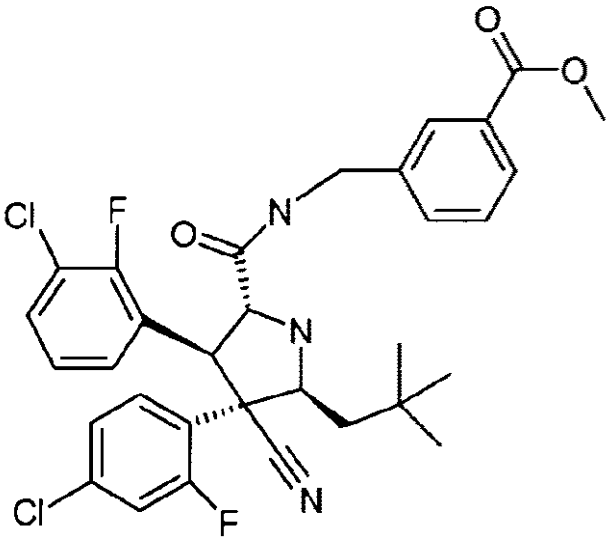


分子量＝５７３．４７４９
分子式＝$C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_2$

【１７１５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.217 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,118 mg, 0.31 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.15 mL, 0.86 mmol)及び3-アミノ6-メトキシ-ピリジン(Aldrich, 43 mg, 0.34 mmol)を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 0-5% MeOH/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。73 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 573.1630, 実測値: 573.1630

【１７１６】
例２８１
rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸メチルエステルの調製

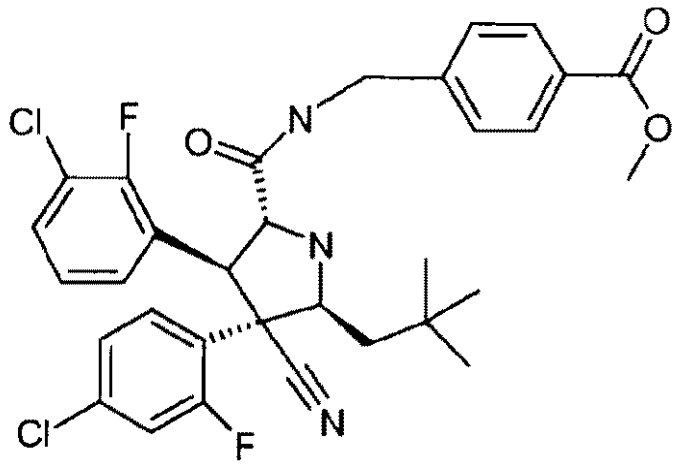
【化５３２】



分子量＝６１４．５２５０
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１７１７】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.26 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,177 mg, 0.46 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.36 mL, 2.06 mmol)及び3-アミノメチル-安息香酸メチルエステルヒドロクロリド塩 (Aldrich, 104 mg, 0.52 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。118 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 614, 実測値: 614
【１７１８】
例２８２
rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸メチルエステルの調製

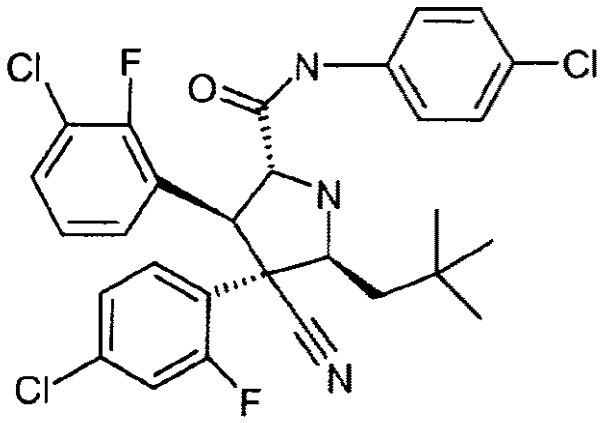
【化５３３】



分子量＝６１４．５２５０
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１７１９】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.26 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,177 mg, 0.46 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.36 mL, 2.06 mmol)及び4-アミノメチル-安息香酸メチルエステルヒドロクロリド塩 (Aldrich, 104 mg, 0.52 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。119 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 614, 実測値: 614
【１７２０】
例２８３
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミドの調製

【化５３４】

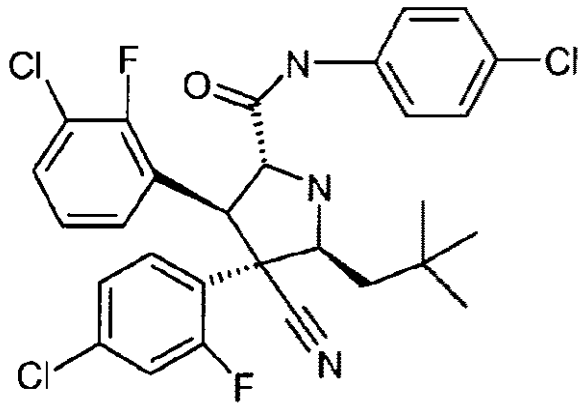


分子量＝５７６．９０５９
分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_3F_2N_3O$

【１７２１】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.34 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 234 mg, 0.62 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.30 mL, 1.71 mmol)及び4-クロロ-アニリン (Aldrich, 88 mg, 0.68 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。105 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 576, 実測値: 576

【１７２２】
例２８４
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミドの調製

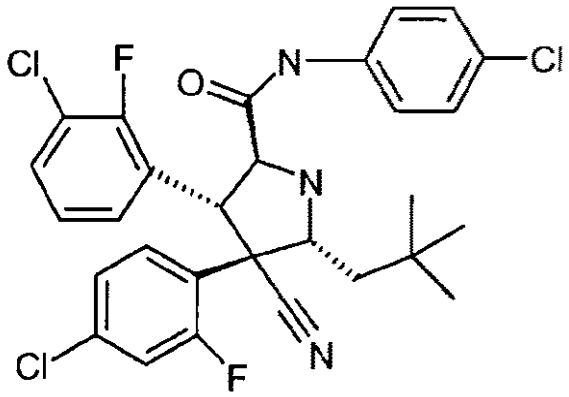
【化５３５】



分子量＝５７６．９０５９
分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_3F_2N_3O$

【１７２３】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド (100mg)を、Whelk カラムをとおして、100 bar, 30°C及び45%のMeOHで、Berger SFC 機械で分離し、白色固形分を提供した(ピーク2, 41 mg)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 576, 実測値: 576
【１７２４】
例２８５
(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミドの調製

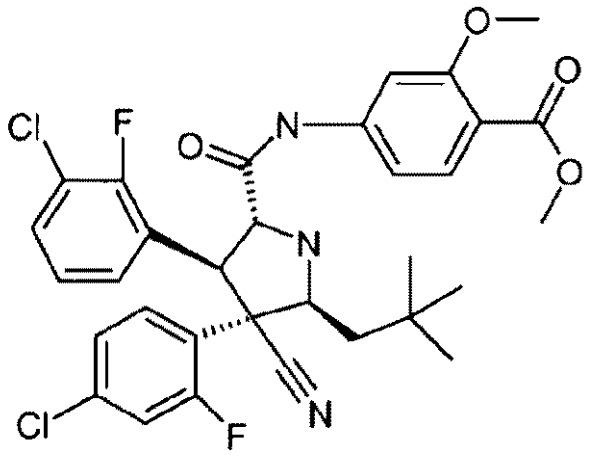
【化５３６】



分子量＝５７６．９０５９
分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_3F_2N_3O$

【１７２５】
rac (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-クロロ-フェニル)-アミド (100mg)を、Whelk カラムをとおして、100 bar, 30°C及び45% MeOH でBerger SFC 機械で分離し、白色固形分を提供した (ピーク１, 40 mg)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 576, 実測値: 576
【１７２６】
例２８６
rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-安息香酸 メチル エステルの調製

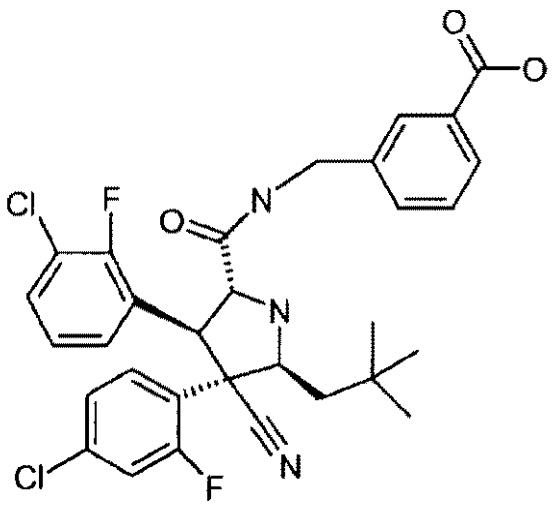
【化５３７】



分子量＝６３０．５２４４
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【１７２７】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.17 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,118 mg, 0.31 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.15 mL, 0.86 mmol)及び4-アミノ2-メトキシ-安息香酸(Avocado, 62 mg, 0.34 mmol)を添加した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。29 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 630.1733, 実測値: 630.1732
【１７２８】
例２８７
rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸の調製

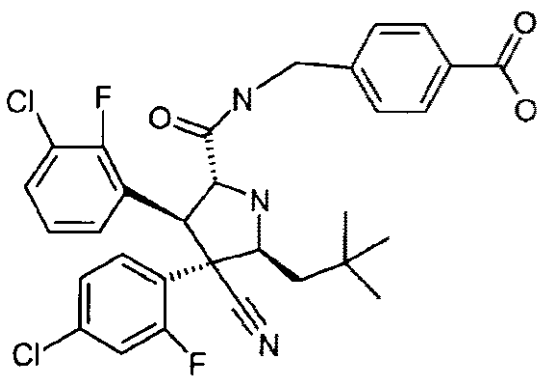
【化５３８】



分子量＝６００．４９７９
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【１７２９】
rac 3-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-安息香酸メチルエステル (40 mg)を若干の加熱による補助を行いながらMeOH (10 mL)中に溶解させた。その攪拌されている溶液に、NaOH (1N, 2 mL)を添加し、そして混合物を１．５時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を1 N HClで処理し、混合物を酸性とした。白色懸濁液をEtOAc (3 x10 mL)で抽出し、そして抽出物を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。38 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 600, 実測値: 600
【１７３０】
例２８８
rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-安息香酸の調製

【化５３９】

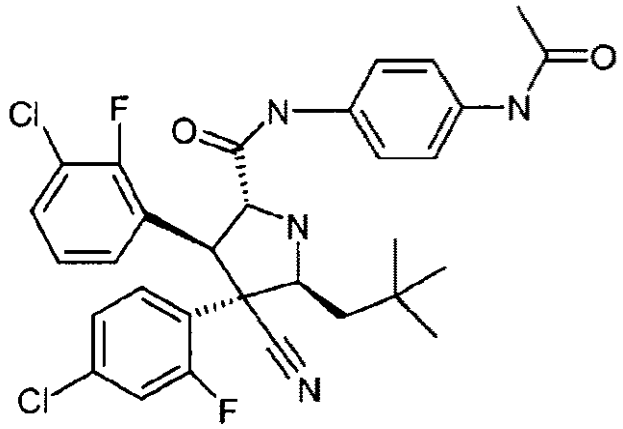


分子量＝６００．４９７９
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【１７３１】
rac 4-({[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -メチル)-安息香酸メチルエステル (40 mg)を、若干の加熱により補助して、MeOH (10 mL)中に溶解させた。攪拌されている溶液に、NaOH(1N, 2 mL)を添加し、そして混合物を１．５時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を1 N HClで処理し、混合物を酸性とした。白色懸濁液をEtOAc (3 x10 mL)で抽出し、そして抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。38 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 600, 実測値: 600

【１７３２】
例２８９
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノフェニル)-アミドの調製

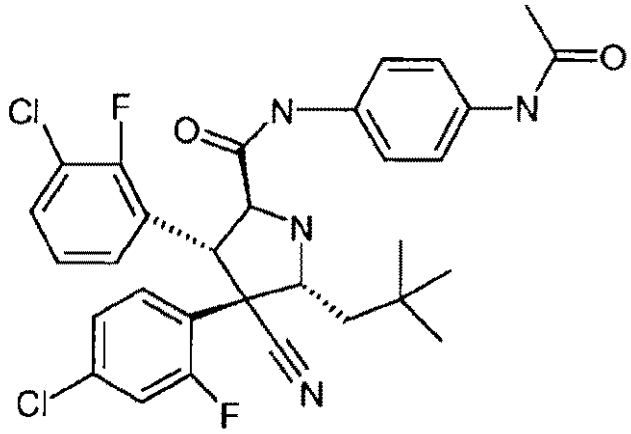
【化５４０】



分子量＝５９９．５１３２
分子式＝$C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_2$

【１７３３】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノフェニル)-アミド (360mg)を、100 bar, 30°C及び45%のMeOHで、OJカラムをとおしてBerger SFC 機械で分離して、白色固形分を提供した (ピーク１, 103 mg)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 599, 実測値: 599
【１７３４】
例２９０
(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノフェニル)-アミドの調製

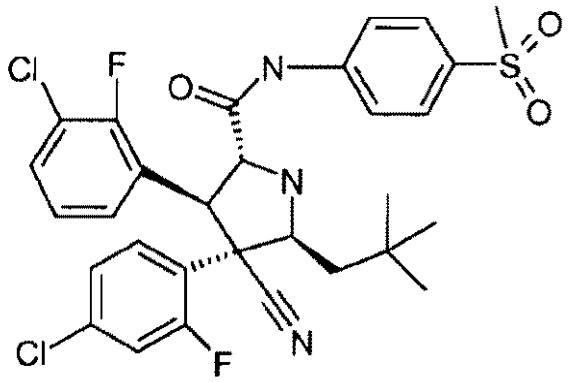
【化５４１】



分子量＝５９９．５１３２
分子式＝$C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_2$

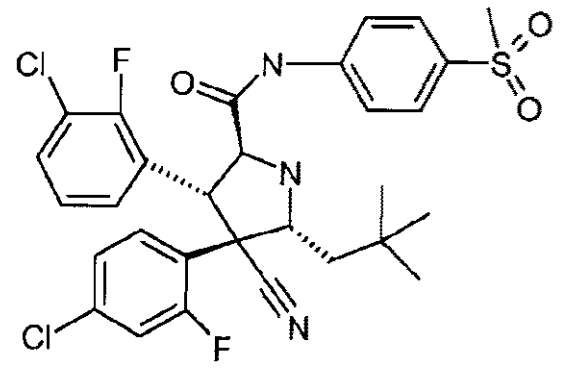
【１７３５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-アセチルアミノフェニル)-アミド (360mg)を、100 bar, 30°C及び45%のMeOHでOJ カラムをとおしてBerger SFC 機械で分離して、白色固形分を提供した (ピーク２, 100 mg)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 599, 実測値: 599
【１７３６】
例２９１
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミドの調製

【化５４２】



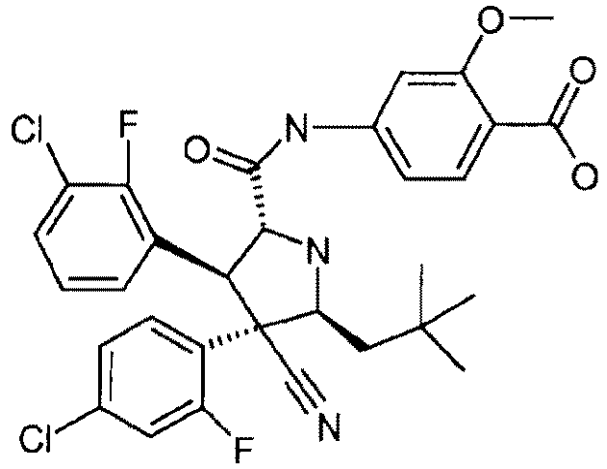
分子量＝６２０．５５０７
分子式＝$C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3S$

【１７３７】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミド(165mg)を、100 bar, 30°C及び20% のMeOHで、Berger SFC機械で、分離し、白色固形分を提供した (ピーク 1, 90 mg)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 620, 実測値: 620
【１７３８】
例２９２
(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミドの調製
【化５４３】



分子量＝６２０．５５０７
分子式＝$C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3S$

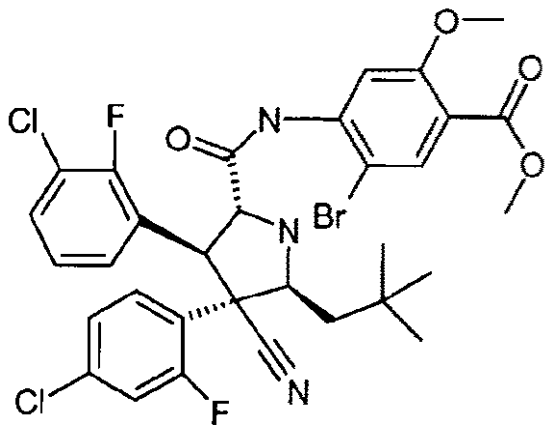
【１７３９】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニル-フェニル)-アミド(165mg)を、100 bar, 30°C及び20%のMeOHで、Berger SFC 機械で分離し、白色固形分を提供した (ピーク 2, 90 mg)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 620, 実測値: 620
【１７４０】
例２９３
rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-安息香酸の調製
【化５４４】



分子量＝６１６．４９７３
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

【１７４１】
rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-安息香酸エステル (40 mg)を、若干の加熱により補助しながら、MeOH (10 mL)中に溶解させた。攪拌されている溶液に、NaOH (1N, 2 mL)を添加し、そして混合物を50°Cで４時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を1 N HClで処理し、混合物を酸性とした。白色懸濁液をEtOAc (3 x10 mL)で抽出し、そして抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。27 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 616, 実測値: 616
【１７４２】
例２９４
rac 5-ブロモ-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-安息香酸メチルエステルの調製

【化５４５】

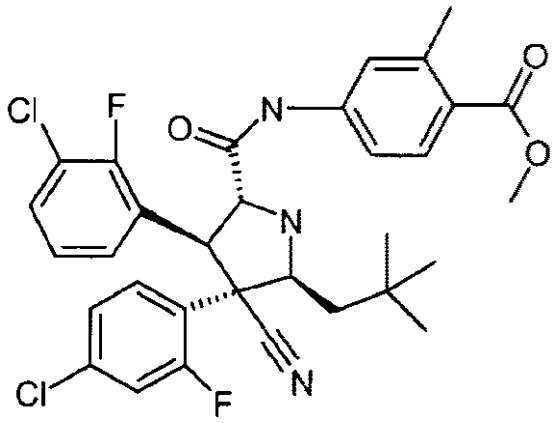


分子量＝７０９．４２０４
分子式＝$C_{32}H_{30}BrCl_2F_2N_3O_4$

【１７４３】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.34 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 235 mg, 0.62 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.30 mL, 1.72 mmol)及び4-アミノ5-ブロモ-2-メトキシ-安息香酸 (Aldrich, 179 mg, 0.69 mmol)を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。7.3 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 709, 実測値: 709

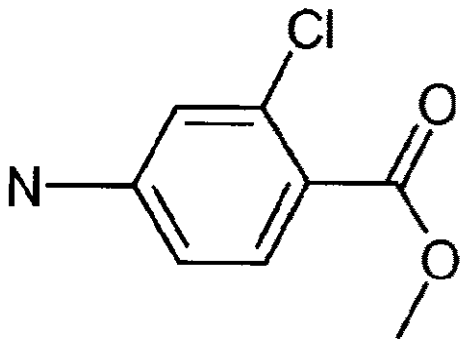
【１７４４】
例２９５
rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メチル-安息香酸メチルエステルの調製

【化５４６】



分子量＝６１４．５２５０
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１７４５】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.34 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 235 mg, 0.62 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.30 mL, 1.72 mmol)及び4-アミノ2 -メチル-安息香酸 (Aldrich, 114 mg, 0.69 mmol)を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。102 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 614, 実測値: 614
【１７４６】
例２９６
4-アミノ2-クロロ安息香酸メチルエステルの調製
【化５４７】



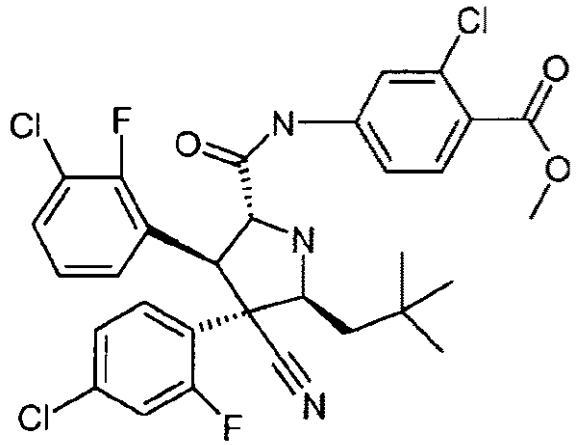
4-ニトロ-2-クロロ安息香酸メチルエステル (Aldrich, 700 mg, 3.24 mmol)の酢酸エチル (50 mL)中の溶液を、10% Pd/C (50 mg)で処理し、そして1気圧で３時間水素化した。混合物をろ過し、そして濃縮して、淡黄色固形分を提供し、それを次の工程のために直接的に用いた。

【１７４７】

例２９７

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

【化５４８】



分子量＝６３４．９４２９

分子式＝$C_{31}H_{28}Cl_3F_2N_3O_3$

【１７４８】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.34 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 235 mg, 0.62 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.30 mL, 1.72 mmol)及び4-アミノ2-クロロ-安息香酸 (上記に製造, 128 mg, 0.69 mmol)を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。74 mg。

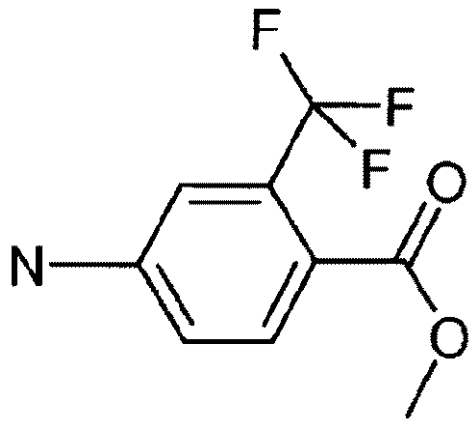
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 634, 実測値: 634

【１７４９】

例２９８

4-アミノ2-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステルの調製

【化５４９】



【１７５０】

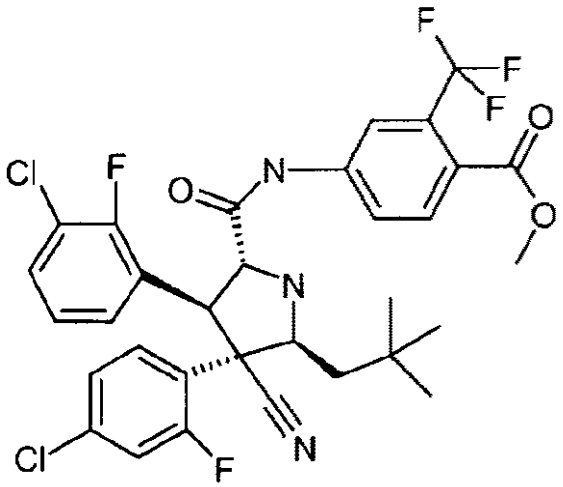
4-ニトロ-2-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステル (Aldrich, 700 mg, 3.24 mmol)の酢酸エチル (50 mL)中の溶液を、10% Pd/C (50 mg)で処理し、１気圧で３時間水素化した。混合物をろ過し、そして濃縮して、淡黄色固形分を提供し、それを次の工程のために直接的に用いた。

【１７５１】

例２９９

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

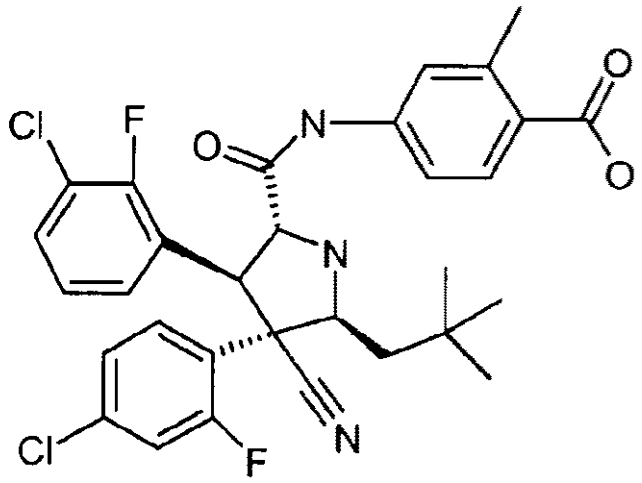
【化５５０】



分子量＝６６８．４９６３
分子式＝$C_{32}H_{28}Cl_2F_5N_3O_3$

【１７５２】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (166 mg, 0.29 mmol)の塩化メチレン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,195 mg, 0.54 mmol)を添加し、DIPEA(0.25 mL, 1.425 mmol)及び4-アミノ2-トリフルオロメチル-安息香酸 (上記で製造、125 mg, 0.57 mmol)を添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5-15% EtOAc/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。40 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 668, 実測値: 668
【１７５３】
例３００
rac 4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-2-メチル-安息香酸の調製

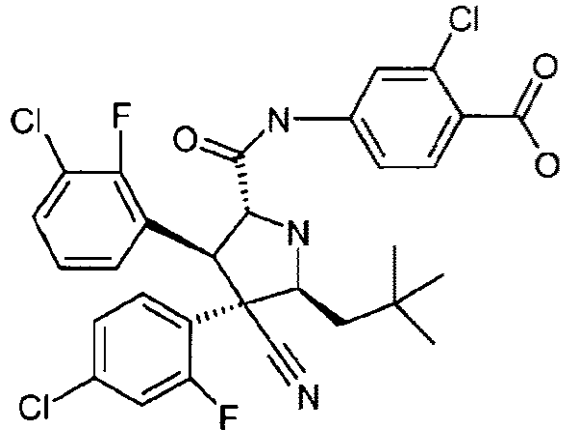
【化５５１】



分子量＝６００．４９７９
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【１７５４】
rac 4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-2-メチル-安息香酸メチルエステル (82 mg)を、若干の加熱により補助しながら、MeOH (10 mL)中に溶解させた。攪拌されている溶液に、NaOH (1N, 2 mL)を添加し、そして混合物を50°Cで３時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を1 N HClで処理し、混合物を酸性とした。白色懸濁液をEtOAc (3 x10 mL)で抽出し、そして抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去しそして残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。67 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 600, 実測値: 600
【１７５５】
例３０１
rac 2-クロロ-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸の調製

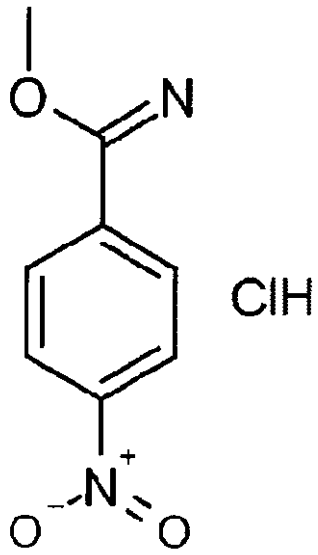
【化５５２】



分子量＝６２０．９１５８
分子式＝$C_{30}H_{26}Cl_3F_2N_3O_3$

【１７５６】
rac 4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-2-クロロ-安息香酸メチルエステル (54 mg)を、若干の加熱により補助しながら、MeOH (10 mL)中に溶解させた。攪拌されている溶液に、NaOH (1N, 2 mL)を添加し、そして混合物を55°Cで２時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を1 N HClで処理し、混合物を酸性とした。白色懸濁液をEtOAc (3 x10 mL)で抽出し、抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。40 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 620, 実測値: 620
【１７５７】
例３０２
4-ニトロ-ベンズイミド酸メチルエステルヒドロクロリドの調製

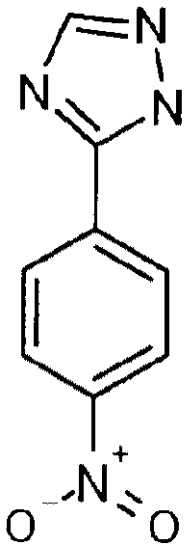
【化５５３】



分子量＝１８０．１６４６　３６．４６１０
分子式 $C_8H_8N_2O_3.HCl$

【１７５８】
4-ニトロ-ベンゾニトリル(Aldrich, 17 g)のメタノール (200 mL)中の攪拌されている溶液に、0.53 gのナトリウムメトキシドを添加した。溶液を１２時間攪拌し、そして別の１．５ｇのナトリウムメトキシドを添加し、混合物を６時間攪拌した。溶液を0°Cに冷却し、白色固形分が形成するまでHCl ガスをバブリングした。溶剤を約100 mLまで減少させ、そして固形分をろ過し、そして真空下に乾燥して、白色固形分を提供した。12.1 g。
【１７５９】
例３０３
5-(4-ニトロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾールの調製

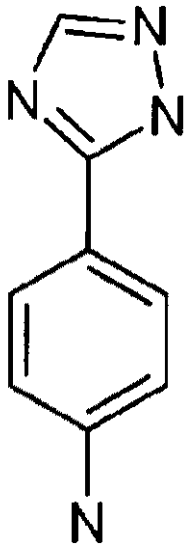
【化５５４】



分子量＝１９０．１６２６
分子式＝$C_8H_6N_4O_2$

【１７６０】
4-ニトロ-ベンズイミド酸メチルエステルヒドロクロリド (635 mg, 2.93 mmol)をピリジン (7 mL)中に懸濁させ、ギ酸ヒドラジド (Aldrich, 178 mg, 2.95 mmol)を添加し、そして混合物を室温で１時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物をトルエン (10 mL)に溶解させ、そして混合物を還流下に１．５時間攪拌した。混合物を冷却し、水を添加した。有機層を分離し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶剤を除去し、残留物を25% EtOAc/ヘキサン中に懸濁、そして固形分をろ過し、固形分を提供した。510 mg。
MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 191, 実測値: 191
【１７６１】
例３０４
5-(4-アミノフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾールの調製

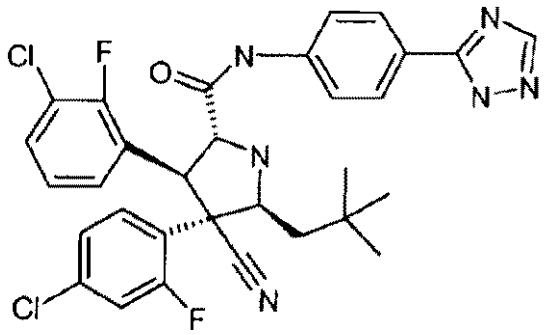
【化５５５】



分子量＝１６０．１７９８
分子式＝$C_8H_8N_4$

【１７６２】
5-(4-ニトロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール (510 mg) を50 mLの酢酸エチル中に懸濁させ、56 mgの10% Pd/Cを添加した。混合物を50Psiで１００分間水素化した。室温にて１．５時間攪拌した。混合物を、50 Psi下で100分間、水素化した。混合物をろ過し、そしてろ液を濃縮し、白色固形分を提供した497 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 161, 実測値: 161
【１７６３】
例３０５
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [4-(2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-アミドの調製

【化５５６】



分子量＝６０９．５１１２
分子式＝$C_{31}H_{28}Cl_2F_2N_6O$

【１７６４】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.32 mmol)の塩化メチレン (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,152 mg, 0．４ mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.1 mL)及び5-(4-アミノフェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール (上記に製造, 64 mg, 0.4 mmol)を添加した。混合物を室温にて２時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 70% EtOAc/ヘキサン)で精製し、白色固形分を提供した。140 mg。

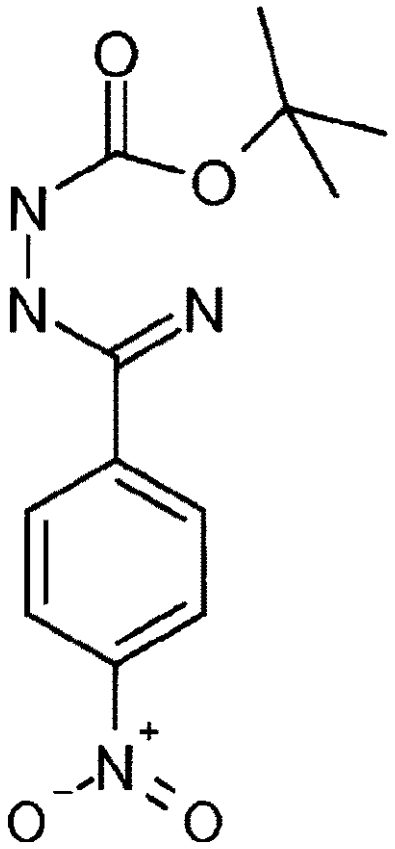
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 609, 実測値: 609

【１７６５】

例３０６

N'-[イミノ-(4-ニトロ-フェニル)-メチル]-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステルの調製

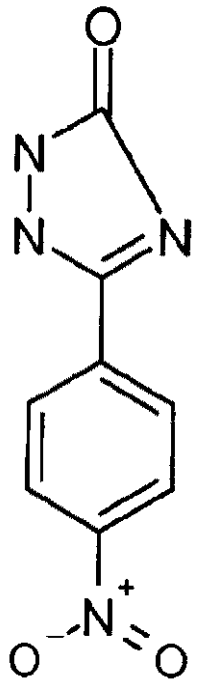
【化５５７】



分子量＝２８０．２８５７
分子式＝$C_{12}H_{16}N_4O_4$

【１７６６】
4-ニトロ-ベンズイミド酸メチルエステルヒドロクロリド (500 mg, 2.31 mmol)のエタノール (8 mL)中の攪拌されている溶液に、ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (305 mg, 2.31 mmol)を添加し、次いで、トリエチルアミンを添加した。混合物を室温にて一晩攪拌した。溶剤を除去し、残留物を塩化メチレン (10 mL)中に懸濁させた。混合物をろ過し、そしてろ液を約4 mLに濃縮し、20 gのシリカゲルカラム上に装填した。40-90% EtOAc/ヘキサンでISCO 機械上で溶離して、黄色固形分を提供した。410 mg。それを次の工程のために直接的に使用した。
【１７６７】
例３０７
5-(4-ニトロ-フェニル)-1,2-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンの調製

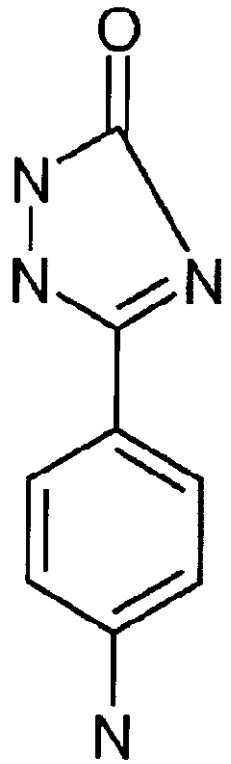
【化５５８】



分子量＝２０６．１６２０
分子式＝$C_8H_6N_4O_3$

【１７６８】
N'-[イミノ-(4-ニトロ-フェニル)-メチル]-ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル (上記で製造, 410 mg)を3 mLのアセトニトリル中に懸濁させ、そして混合物を200°Cで５分間加熱した。混合物を冷却し、そして固形分をろ過し、そして乾燥した。341 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 207, 実測値: 207
【１７６９】
例３０８
5-(4-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンの調製

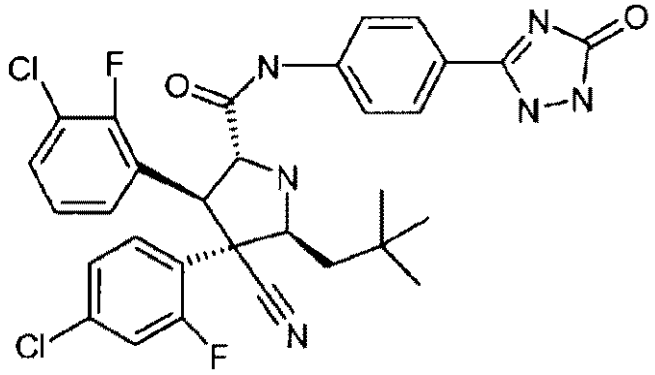
【化５５９】



分子量＝１７６．１７９２
分子式＝$C_8H_8N_4O$

【１７７０】
5-(4-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン（上記に製造，340 mg)を、THF及びEtOAc(各々10 mL)の混合物中に懸濁させた。10% Pd/C（100 mg）を添加させ、そして混合物を50 psi下で４時間水素化させた。ろ過し、そしてろ液を濃縮して、白色固形分を提供した。217 mg。
MS（ES^+）m/z 計算値：[$(M+H)^+$]：177，　実測値：177
【１７７１】
例３０９
rac（2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸［4-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-フェニル]-アミドの調製

【化５６０】

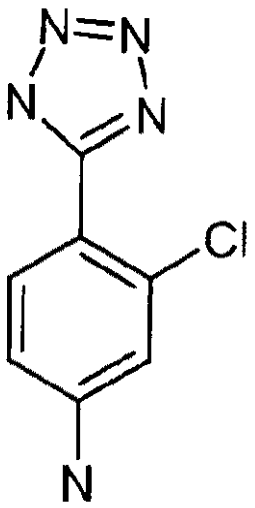


分子量６２５．５１０６
分子式＝$C_{31}H_{28}Cl_2F_2N_6O_2$

【１７７２】
rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (264 mg, 0.56 mmol)のDMF (5 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 213 mg, 0.56 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.1 mL)及び5-(4-アミノフェニル)-1,2-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (上記に製造, 100 mg, 0.56 mmol)を添加した。混合物を室温にて４時間攪拌した。反応を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をISCO 機械 (40 g カラム, 5% MeOH/塩化メチレン)で精製し、白色固形分を提供した。47 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 625, 実測値: 625

【１７７３】
例３１０
3-クロロ-4-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミンの調製

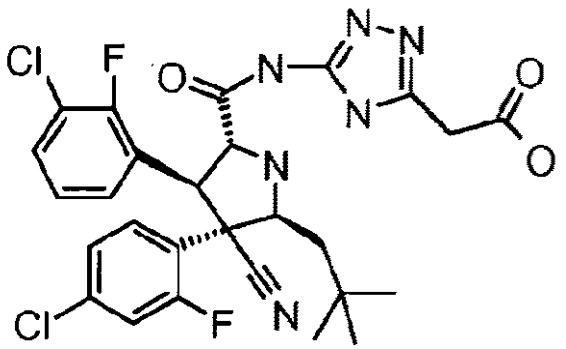
【化５６１】



分子量＝１９５．６１２４
分子式＝$C_7H_6ClN_5$

【１７７４】
4-アミノ2-クロロ-ベンゾニトリル (Aldrich, 765 mg, 5 mmol)のトルエン (10 mL)中の攪拌されている溶液に、アジ化ナトリウム (423 mg, 6.5 mmol)及びトリエチルアミンヒドロクロリド (895 mg, 6.5 mmol)を添加し、混合物を115°Cで一晩激しく攪拌した。混合物を冷却し、そして水中に注いだ。水性層を6 N HClの添加によりｐＨ＝５に調節し、そして形成された固形分をろ過しそして乾燥した。175 mg。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 196, 実測値: 196
【１７７５】
例３１１
rac-(5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-酢酸の調製

【化５６２】



M. W. 591.45 $C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_6O_3$

【１７７６】

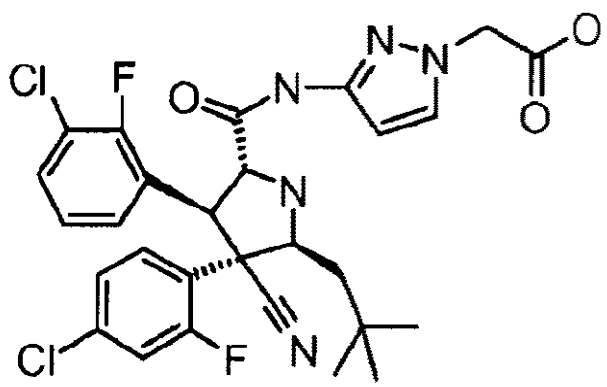
rac-（5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-酢酸メチルエステル（20 mg, 0.033 mmol）の混合物をTHF (0.6 mL)及びメタノール (0.2 mL)中に溶解させ、その後、2N LiOH (0.2 mL)を添加し、室温にて３時間攪拌した。混合物を濃縮し、水及び酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、その後、濃縮して、rac-(5-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-酢酸（6.7 mg, 34 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値（$C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_6O_3$ + H [$(M+H)^+$]）：591.1485, 実測値: 591.1483

【１７７７】

例３１２

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

【化５６３】



M. W. 590.46 $C_{28}H_{27}Cl_2F_2N_5O_3$

【１７７８】

rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラゾール-1-イル)-酢酸 tert-ブチルエステル (25 mg, 0.039 mmol)の混合物を０℃に冷却した。その後、濃硫酸 (1 mL)を添加し、そして反応混合物を２時間攪拌した。氷及び水をすべて一度に添加し、結晶をろ過しそして水で洗浄した。結晶をトルエンとともに３回共沸させ、その後、高真空に一晩付し、rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラゾール-1-イル)-酢酸をオフホワイト色の粉末として提供した(12.1 mg, 53 %)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{28}H_{27}Cl_2F_2N_5O_3$ + H [(M+H)$^+$]) : 590.1532, 実測値: 590.1532

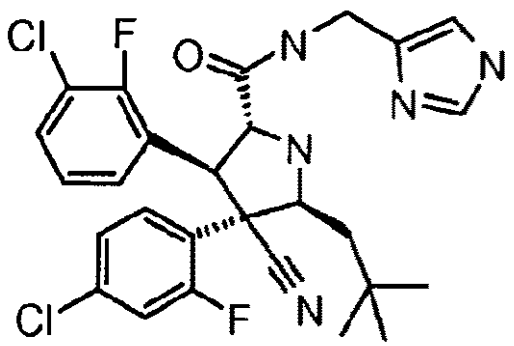
【１７７９】

例３１３

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

【１７８０】

【化５６４】



M. W. 545.44 $C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_5O$

【１７８１】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol), 1H-(イミダゾリル-4-イル) メチルアミン (62 mg, 0.64 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol)及びiPr_2NEt (0.22 mL, 1.2 mmol)のCH_2Cl_2 (10 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、そしてろ過した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (15-95%のACN/水)で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (1H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミド (6.2 mg, 2.6 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{26}Cl_2F_2N_5O$ + H [$(M+H)^+$]) : 546.1634, 実測値: 546.1632

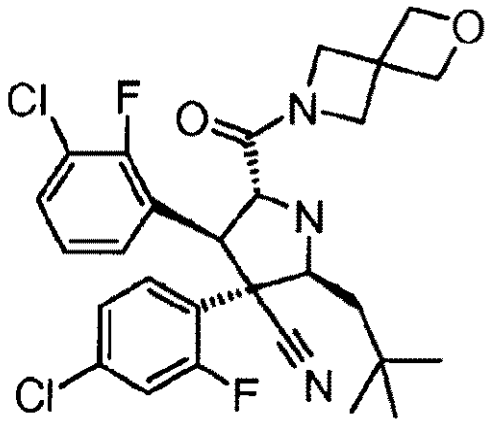
【１７８２】

例３１４

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

【１７８３】

【化５６５】



M. W. 548.47 $C_{28}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2$

【１７８４】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol), 2-オキサ-6-アザ-スピロ [3.3] ヘプタンオキサレート塩(123 mg, 0.65 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol)及びiPr_2NEt (0.22 mL, 1.2 mmol)のCH_2Cl_2 (10 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)により精製し、rac-(2S,3R,4S,5R)-4-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(2,2-ジメチル-プロピル)-5-(2-オキサ-6-アザ-スピロ [3.3]ヘプタン-6-カルボニル)-ピロリジン-3-カルボニトリル(78 mg, 33.3 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{28}H_{29}Cl_2F_2N_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 548.1678, 実測値: 548.1678

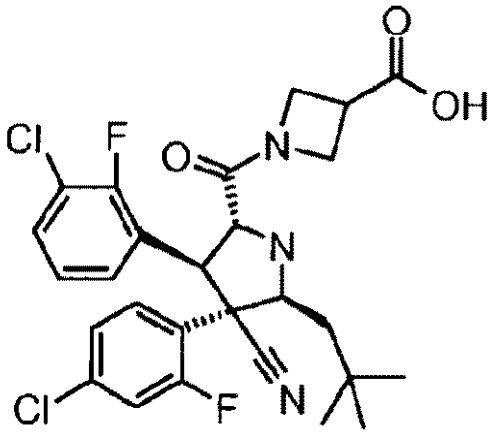
【１７８５】

例３１６

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

【１７８６】

【化５６６】



M. W. 550.44 $C_{27}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【１７８７】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、アゼチジン-3-カルボキシレートメチルエステルヒドロクロリド (200 mg, 1.32 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol)及びiPr_2NEt (0.22 mL, 1.2 mmol)のCH_2Cl_2 (10 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% のACN/水)により精製し、1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステル (26 mg, 10.7 %)を提供した。このエステルをTHF (0.6 mL)及びメタノール (0.2 mL)中に溶解させることで直接的に加水分解工程に付し、その後、2N LiOH (0.2 mL)を添加し、そして室温にて３時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして水及び酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、その後、濃縮して、rac-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アゼチジン3-カルボン酸 (11.8 mg, 46.6 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 550.1471, 実測値: 550.1471

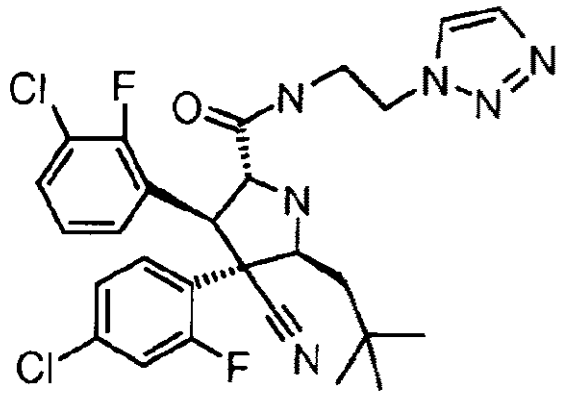
【１７８８】

例３１７

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

【１７８９】

【化５６７】



M. W. 561.47 $C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_6O$

【１７９０】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、2-[1,2,3]トリアゾール-1-イルエチルアミン (200 mg, 1.78 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol)及びiPr_2NEt (0.22 mL, 1.2 mmol)のCH_2Cl_2 (10 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (15-95%のACN/水)で精製し、 rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-アミド (83.7 mg, 34.7 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{28}Cl_2F_2N_6O$ + H [$(M+H)^+$]) : 561.1743, 実測値: 561.1741

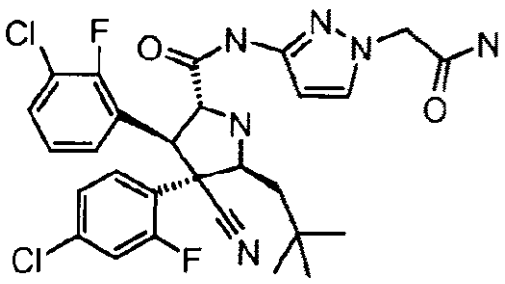
【１７９１】

例３１８

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

【１７９２】

【化５６８】



M. W. 589.48 $C_{28}H_{28}Cl_2F_2N_6O_2$

【１７９３】

rac-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラゾール-1-イル)-酢酸 (85 mg, 0.144 mmol)、アンモニア (0.57 mL, 0.288 mmol, ジオキサン中0.5 M)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 109 mg, 0.288mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.43 mmol)のCH_2Cl_2 (10 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、その後、CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-アミド (12.3 mg, 14.5 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{28}Cl_2F_2N_6O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 589.1692, 実測値: 589.1693

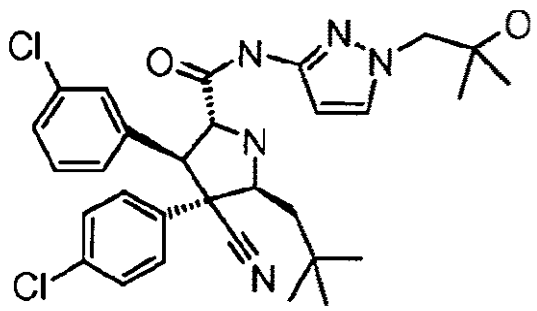
【１７９４】

例３１９

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

【１７９５】

【化５６９】



M. W. 568.545 $C_{30}H_{35}Cl_2N_5O_2$

【１７９６】

rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール (93.12 mg, 0.3 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 76 mg, 0.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.1 mL, 0.55 mmol)のCH_2Cl_2 (2 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (20-95% のACN/水)にて精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (54.1 mg, 47.6 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{35}Cl_2N_5O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 568.2241, 実測値: 568.2246

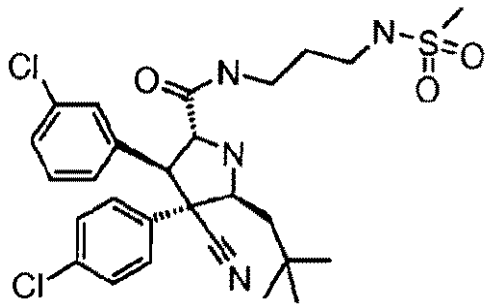
【１７９７】

例３２０

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

【１７９８】

【化５７０】



M. W. 565.563 $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3S$

【１７９９】

rac (2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-アミノプロピル)-アミド (120 mg, 0.24 mmol)、メタンスルホニルクロリド (49 L, 0.6 mmol)及びジメチルアミノピリジン (97.6 mg, 0.8 mmol)のCH_2Cl_2 (8 mL)中の混合物を室温にて５時間攪拌した。その後、混合物を$NaHCO_3$、水で抽出し、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、そして溶剤を減圧下に蒸発させた。CH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、ろ過し、そしてNa_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を逆相クロマトグラフィー (20-95%のACN/水)で精製し、rac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (3-メタンスルホニルアミノプロピル)-アミド (112.1 mg, 80.5 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3S$ + H [$(M+H)^+$]) : 565.1802, 実測値: 565.1800

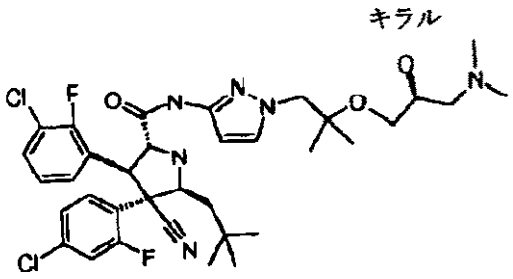
【１８００】

例３２１

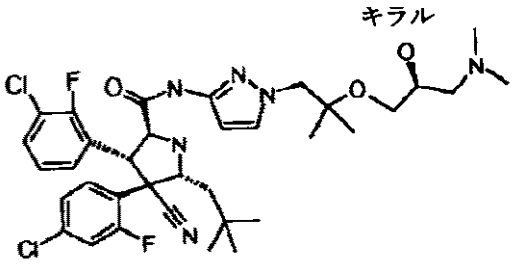
キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド及びキラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロポキ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

【１８０１】

【化５７１】



M. W. 705.674 $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$



M. W. 705.674 $C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$

【１８０２】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (86.2 mg, 0.20 mmol)、(S)-1-[2-(3-アミノピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-エトキシ]-3-ジメチルアミノプロパン-2-オール (370 mg, 1.44 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 950 mg, 2.5 mmol)及びiPr_2NEt (1.4 mL, 8 mmol)のCH_2Cl_2 (50 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 により希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (15-95%のACN/水)で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (255 mg, 18 %)をオフホワイト色の粉末として提供した。ラセミ混合物をSFC精製に付し、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド (85.1 mg, 6.1 %)を白色粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 705.2893, 実測値: 705.2891。また、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 {1-[2-((S)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-メチル-プロピル]-1H-ピラゾール-3-イル} -アミド(23.1 mg, 20.8 %) をオフホワイト色の粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{35}H_{44}Cl_2F_2N_6O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 705.2893, 実測値: 705.2889

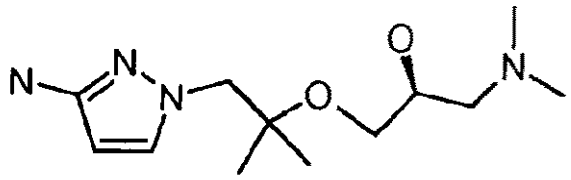
【１８０３】

例３２２

(S)-1-[2-(3-アミノピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-エトキシ]-3-ジメチルアミノプロパン-2-オールの調製

【１８０４】

【化５７２】



M. W. 286.33 $C_{12}H_{22}N_4O_4$

【１８０５】

化合物 (S)-1-ジメチルアミノ3-[1,1-ジメチル-2-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エトキシ]-プロパン-2-オールを、1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾール (0.39 g, 1.62 mmol)、イソプロピルアルコール (6 mL)及びジメチルアミン (3 mL, 6 mmol, ジオキサン中2 M)をマイクロ波条件下に130°Cで１５分間付すことで調製した。混合物をジクロロメタン及び水で抽出した。有機層を分離し、そして溶剤を減圧下に蒸発させ、S)-1-ジメチルアミノ3-[1,1-ジメチル-2-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エトキシ]-プロパン-2-オール (0.4 g, 87 %)を提供した。この化合物を下記の条件下に還元した。 (S)-1-ジメチルアミノ3-[1,1-ジメチル-2-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エトキシ]-プロパン-2-オール (0.39 g, 1.66 mmol)、酢酸エチル (30 mL)、エタノール (30 mL)の混合物を、10% Pd/C (0.22 g)を含むParrボトルに添加し、Parr シェーカー装置条件下に２時間、水素ガス(20 psi)を２時間与えた。ガラス膜ろ紙を通したろ過によるワークアップで、減圧下に溶剤を除去し、(S)-1-[2-(3-アミノピラゾール-1-イル)-1,1-ジメチル-エトキシ]-3-ジメチルアミノプロパン-2-オールをオイルとして提供した (0.37 g, 97.5 %)。

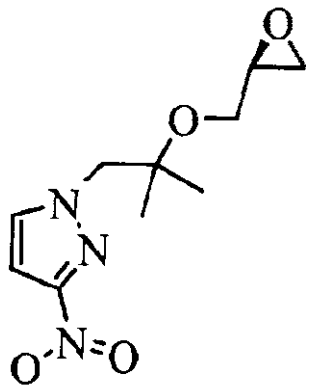
【１８０６】

例３２３

1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾールの調製

【１８０７】

【化５７３】



M. W. 241.25 $C_{10}H_{15}N_3O_4$

【１８０８】

2-メチル-1-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール (0.64 g, 3.46 mmol)及びDMF (30 mL)の混合物を0°Cで５分間攪拌し、その後、NaH (オイル中60% 分散体、0.415 g, 17.3 mmol)を添加し、そして0°Cで２０分間攪拌した。S-(+)-グリシジル-3-ニトロベンゼンスルホネート (1.79 g, 6.92 mmol)を添加し、そして0°Cで１時間攪拌し、その後、２５°Cに３時間温めた。その後、混合物をNH_4Cl、酢酸エチルで希釈し、有機相を分離し、$NaHCO_3$(飽和)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、そしてろ過した。その後、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (40-120 g Analogix カラム、80% EtOAc/ヘプタン)で精製し、生成物1-[2-メチル-2-((S)-1-オキシラニルメトキシ)-プロピル]-3-ニトロ-1H-ピラゾールを白色固形分として提供した (0.36 g, 43.1 %)。

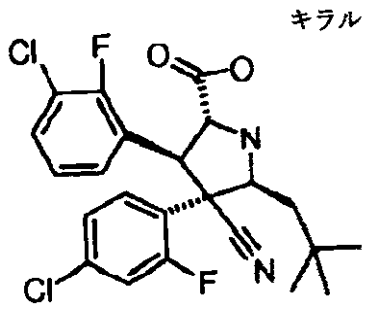
【１８０９】

例３２４

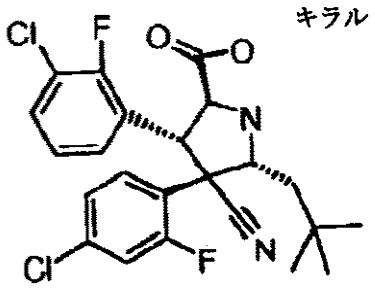
キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸及びキラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸の調製

【１８１０】

【化５７４】



M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$



M. W. 467.35 $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$

【１８１１】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸の混合物を、合成群によって生成した(Lot# 40476-42-2, 84 g)。一部分を、SFC 分離CH#3978; AD カラム法#05200916, 2 mL/min; 10% メタノール, 100 bar, 30°Cに与え(20.5g, 40526-055-1)、キラル-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸を白色固形分として提供した (10.12 g)。 HRMS(ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$+H [(M+H)]) :467.1099; 実測値:467.1099。また、キラル (2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸を白色固形分として提供した(9.6 g)。 HRMS(ES^+) m/z 計算値 ($C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2$+H [(M+H)]) :467.1099; 実測値:467.1099

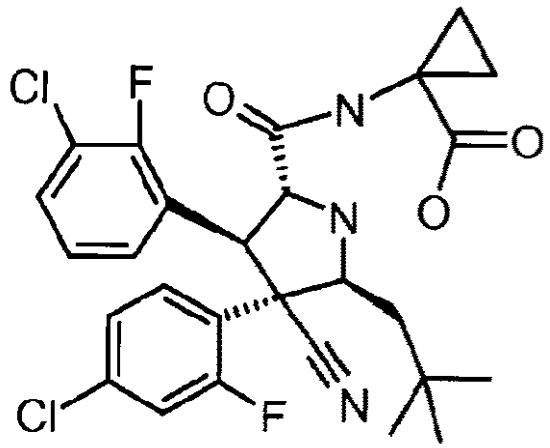
【１８１２】

例３２５

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

【１８１３】

【化５７５】



M. W. 550.43 $C_{27}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８１４】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、1-アミノシクロプロパンカルボン酸メチルエステルヒドロクロリド (100 mg, 0.86 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol)及びiPr_2NEt (0.22 mL, 1.2 mmol)のCH_2Cl_2 (20 mL)中の混合物を、室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 により希釈し、水、ブラインにより洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (1-100% 酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、rac-1-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを白色粉末として提供した (120 mg, 49.6 %)。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{28}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 564.1627, 実測値: 564.1627。そのエステルをTHF (3 mL)及びメタノール (1 mL)に溶解させることで直接的に加水分解工程に付し、その後、2N LiOH (1 mL)を添加し、そして室温で３時間攪拌した。混合物を水及び酢酸エチルで希釈し、有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮し、rac-1-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-シクロプロパンカルボン酸 (65.2 mg, 67.2 %)をオフホワイト色の粉末を提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{27}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$ + H [$(M+H)^+$]) : 550.1471, 実測値: 550.1471

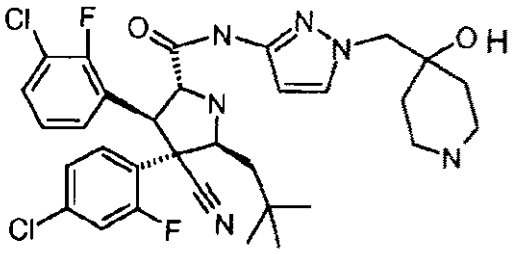
【１８１５】

例３２６

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

【１８１６】

【化５７６】



M. W. 645.578 $C_{32}H_{36}Cl_2F_2N_6O_2$

【１８１７】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (500 mg, 1.0mmol), 4-(3-アミノピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (592 mg, 2.0 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 593 mg, 1.5 mmol)及びiPr_2NEt (0.718 mL, 4 mmol)のCH_2Cl_2 (50 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物は濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (1-100% 酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、rac- 4-(3- {[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -ピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色粉末として提供した (480 mg, 64.4 %)。化合物を、30% TFAのジクロロメタン (3 mL)中の溶液中に溶解させることにより脱保護工程に直接的に付し、そして室温で３時間攪拌した。混合物を$NaHCO_3$ 及びジクロロメタンで希釈し、そして有機相を分離し、その後、減圧下に分離してオイルを提供し、そのオイルを酢酸エチル及びヘプタンとともにすり潰すことで精製し、白色フォームであるrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (370 mg, 64.3 %)を提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{32}H_{36}Cl_2F_2N_6O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 645.2318, 実測値: 645.2315

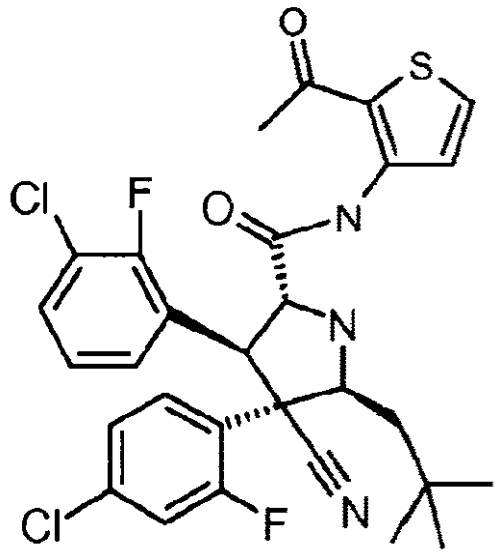
【１８１８】

例３２７

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

【１８１９】

【化５７７】



M. W. 590.52 $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2S$

【１８２０】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、1-(3-アミノチオフェン-2-イル) エタノン (140 mg, 0.98 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 mL, 1.67 mmol)のCH_2Cl_2 (5 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (1-100% 酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-アセチル-チオフェン-3-イル)-アミドをオフホワイト色の粉末として提供した (40 mg, 15.8 %)。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2S$ + H [$(M+H)^+$]) : 590.1242, 実測値: 590.1244

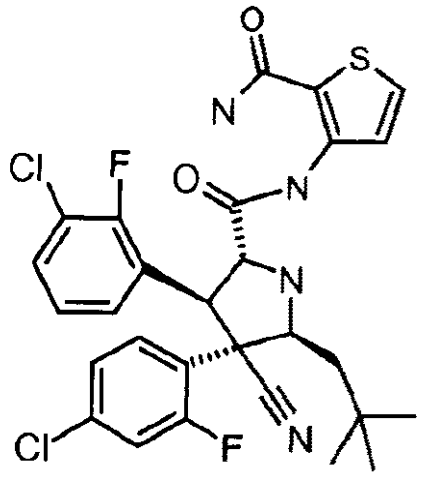
【１８２１】

例３２８

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

【１８２２】

【化５７８】



M. W. 591.507 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2S$

【１８２３】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、3-アミノチオフェン-2-カルボン酸アミド (160 mg, 1.1 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 mL, 1.67 mmol)のCH_2Cl_2 (5 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を、その後、CH_2Cl_2 で希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (1-100% 酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2-カルバモイル-チオフェン-3-イル)-アミドをオフホワイとの粉末として提供した (15.8 mg, 6.2 %)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2S$ + H [$(M+H)^+$]) : 591.1195, 実測値: 591.1191

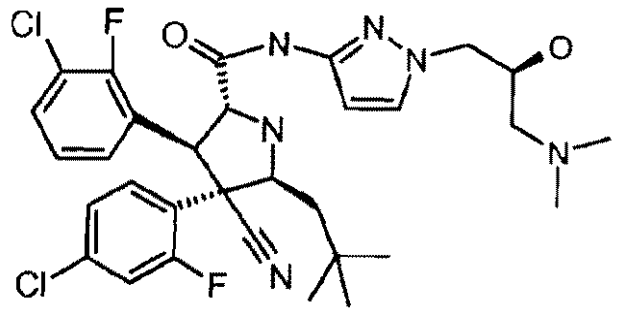
【１８２４】

例３２９

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

【１８２５】

【化５７９】



M. W. 633.57 $C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_6O_2$

【１８２６】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (200 mg, 0.43 mmol)、(S)-1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-3-ジメチルアミノプロパン-2-オール(158 mg, 0.86 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 243.3 mg, 0.64 mmol)及びiPr_2NEt (0.3 mL, 1.67 mmol)のCH_2Cl_2 (10 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過した。その後、混合物を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (1-100% 酢酸エチル/ヘプタン)で精製し、rac- (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-((S)-3-ジメチルアミノ2-ヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミドをオフホワイト色の粉末として提供した (63.2 mg, 43.6 %)。HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{36}Cl_2F_2N_6O_2$ + H [$(M+H)^+$]) : 633.2318, 実測値: 633.2313

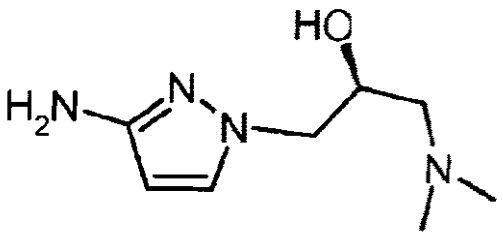
【１８２７】

例３３０

(S)-1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-3-ジメチルアミノプロパン-2-オールの調製

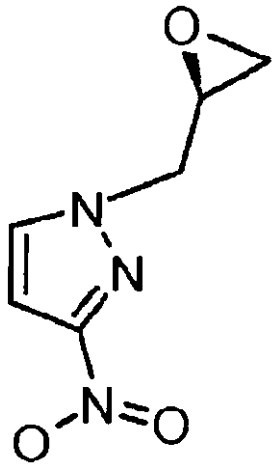
【１８２８】

【化５８０】



M. W. 184.24 $C_8H_{16}N_4O$

【１８２９】
化合物 ((S)-1-ジメチルアミノ3-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オールを、3-ニトロ-1-(R)-1-オキシラニルメチル-1H-ピラゾール(0.8 g, 4.73 mmol)、イソプロピルアルコール (6 mL)及びジメチルアミン(4 mL, 8 mmol, ジオキサン中2 M) を130°Cで１５分間、マイクロ波条件下に反応させることで調製した。混合物をジクロロメタン及び水で抽出した。有機層を分離し、減圧下に溶剤を蒸発させ、(S)-1-ジメチルアミノ3-[1,1-ジメチル-2-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エトキシ]-プロパン-2-オールを提供した (0.76 g, 75.2 %)。この化合物を下記の条件下に還元した。
(S)-1-ジメチルアミノ3-[1,1-ジメチル-2-(3-ニトロ-ピラゾール-1-イル)-エトキシ]-プロパン-2-オール (0.76 g, 3.54 mmol)、酢酸エチル (30 mL)、エタノール (30 mL)の混合物を、10% Pd/C (0.14 g)を含むParrボトルに添加し、そして水素ガス (20 psi)を２時間、Parrシェーカー装置条件下に適用した。ガラス膜ろ紙を通したろ過によるワークアップを行い、溶剤を減圧下に除去し、(S)-1-(3-アミノピラゾール-1-イル)-3-ジメチルアミノプロパン-2-オールをオイルとして提供した (0.62 g, 96.1 %)。
【１８３０】
例３３１
3-ニトロ-1-(R)-1-オキシラニルメチル-1H-ピラゾールの調製
【１８３１】
【化５８１】



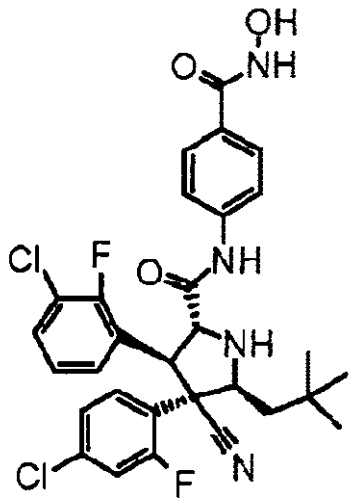
M. W. 169.14 $C_6H_7N_3O_3$

【１８３２】
3-ニトロ-1H-ピラゾール (0.76g, 6.72 mmol)、(S)-(+)-グリシジル-3-ニトロベンゼンスルホネート (2 g, 7.72 mmol)、炭酸セシウム (5.6 g, 17.16 mmol)及びDMF (30 mL)の混合物を、25°Cで１６時間攪拌した。その後、混合物を酢酸エチル及び水 (3x)で希釈し、有機相を分離し、$NaHCO_3$(飽和)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、そしてろ過した。その後、混合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (40-120 g Analogix カラム, 1-100 % EtOAc/ヘプタン)で精製し、生成物3-ニトロ-1-(R)-1-オキシラニルメチル-1H-ピラゾールをワックス状のオフホワイト色の固形分として提供した (0.89 g, 78.8 %)。
【１８３３】
例３３２
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニ

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシカルバモイル-フェニル)-アミドの調製

【１８３４】

【化５８２】



M. W. 601.48 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

【１８３５】

例２３２において調製したrac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸 (50 mg, 0.09 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)中の溶液に、$NH_2OH.HCl$ (18 mg, 0.26 mmol)、EDCI (33 mg, 0.17 mmol)、HOBT(21 mg, 0.15 mmol)及びNEt_3 (0.036 mL, 0.26 mmol)を添加した。反応混合物を80 °Cで４８時間加熱した。混合物を室温に冷却し、そして酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物を、プレップ-HPLC で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヒドロキシカルバモイル-フェニル)-アミドを白色固形分として提供した (24 mg, 47%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$+ H [$(M+H)^+$]) : 601.1580, 実測値: 601.1577

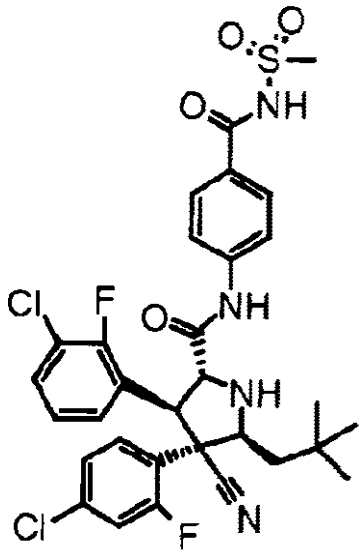
【１８３６】

例３３３

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

【１８３７】

【化５８３】



M. W. 663.57 $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4S$

【１８３８】

例２３２において調製したrac 4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸 (0.14 g, 0.24 mmol)及びCDI (97 mg, 0.6 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)中の溶液を60 °Cで２時間加熱し、その後、この溶液に、メタンスルホンアミド (0.14 g, 1.43 mmol)及びNaH (鉱油中60%, 63 mg, 1.58 mmol)の混合物を添加し、それを室温にて２時間攪拌した。得られた混合物を室温にて１時間攪拌し、その後、水中に注いだ。HCl水溶液の添加によりｐＨを１～２に混合物を酸性化し、その後、酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、そして水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をクロマトグラフィー (EtOAc)で精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-メタンスルホニルアミノカルボニル-フェニル)-アミドを白色固形分として提供した (11 mg, 7%)。

HRMS (ES^+) m/z 計算値 ($C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4S$+ H [$(M+H)^+$]) : 663.1406, 実測値: 663.1407

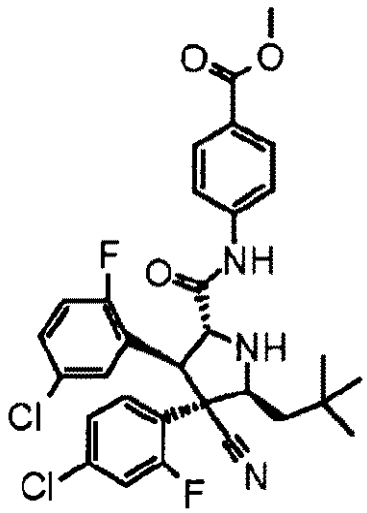
【１８３９】

例３３６

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

【１８４０】

【化５８４】



M. W. 600.50 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８４１】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例９８ｃで調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.5 g, 0.89 mmol) を、メチル4-アミノベンゾエート (0.24 g, 1.6 mmol)、HATU (0.61 g, 1.6 mmol) 及びiPr_2NEt (0.39 mL, 2.2 mmol)とCH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸 メチル エステルを白色固形分として提供した (0.14 g, 27%)。

HMRS (ES^+) m/z Calcd for $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$＋H[$(M+H)^+$]:600.1627, found:600.1626。

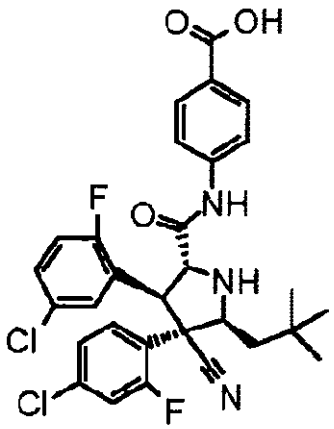
【１８４２】

例３３７

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

【１８４３】

【化５８５】



M. W. 586.46 $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８４４】

例３３６において調製したrac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸メチルエステル（125 mg, 0.21 mmol)のテトラヒドロフラン（3 mL)中の溶液に、NaOH（3 mL, 3 mmol)の水溶液(1 N）及びメタノール（1 mL)を添加した。反応混合物を80 ºCで２時間加熱し、そして溶液のｐＨをHCl水溶液で５に調節した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸を白色固形分として提供した(90 mg, 73%)。

HMRS（ES^+）m/z Calcd for $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$＋[$(M+H)^+$]:586.1471, found:586.1473。

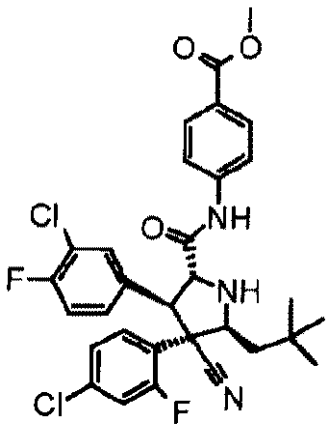
【１８４５】

例３３８

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

【１８４６】

【化５８６】



M. W. 600.50 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８４７】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例６９ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.25 g, 0.43 mmol)を、4-アミノ安息香酸メチル (0.12 g, 0.8 mmol)、HATU (0.29 g, 0.43 mmol)及びiPr_2NEt (0.19 mL, 1.1 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-4-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸メチル エステルを白色固形分として提供した (0.125 g, 48%)。

HMRS（ES^+）m/z Calcd for $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$＋[$(M+H)^+$]:600.1627, found:600.1627。

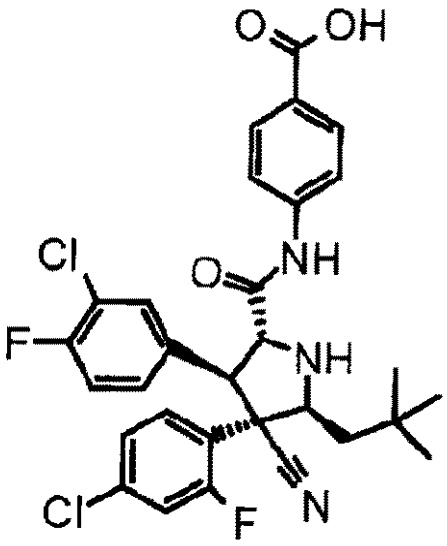
【１８４８】

例３３９

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

【１８４９】

【化５８７】



M. W. 586.46 $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８５０】

例３３８において調製したrac-4-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸メチルエステル（0.11 g, 0.18 mmol)のテトラヒドロフラン（9 mL)中の溶液に、NaOH（9 mL, 9 mmol)の水溶液（1 N)及びメタノール（3 mL)を添加した。反応混合物を80 °Cで２時間加熱し、そして溶液のｐＨをHCl水溶液の添加により５に調節した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、そして濃縮して、rac-4-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸を白色固形分として提供した（0.1 g, 94%)。

HMRS（ES^+）m/z Calcd for $C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_3$＋[$(M+H)^+$]:586.1471, found:586.1472。

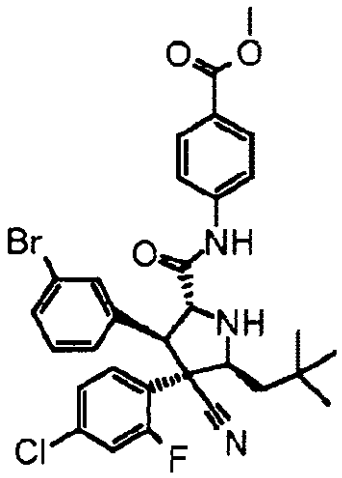
【１８５１】

例３４０

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

【１８５２】

【化５８８】



M. W. 626.95 $C_{31}H_{30}BrClFN_3O_3$

【１８５３】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例６６ｃにおいて調製したrac-(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.44 g, 0.74 mmol)を、4-アミノ安息香酸メチル (0.1 g, 1.32 mmol)、HATU (0.3 g, 0.4 mmol)及びiPr_2NEt (0.32 mL, 1.8 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-4-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸メチルエステルを白色固形分として提供した(0.17 g, 37%)。

HMRS (ES$^+$) m/z Calcd for $C_{31}H_{30}BrClFN_3O_3$＋[(M+H)$^+$]:626.1216, found:626.1218。

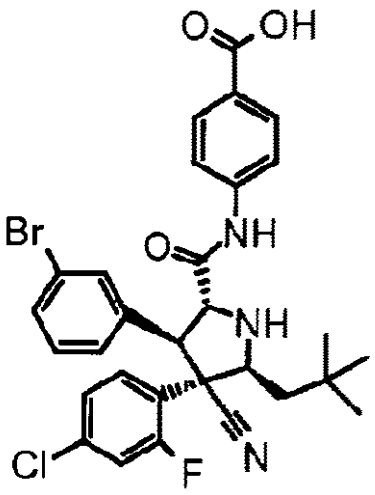
【１８５４】

例３４１

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

【１８５５】

【化５８９】



M. W. 612.92 $C_{30}H_{28}BrClFN_3O_3$

【１８５６】

例３４０において調製したrac-4-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸メチルエステル（0.15 g, 0.25 mmol)のテトラヒドロフラン（9 mL)中の溶液に、NaOH（9 mL, 9 mmol)の水溶液（1 N)及びメタノール（3 mL)を添加した。反応混合物を80 °Cで２時間加熱し、そして溶液のｐＨをHCl水溶液により５に調節した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、rac-4-｛[(2R,3R,4R,5S)-3-(3-ブロモ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸を白色固形分として提供した（90 mg, 60%)。
HMRS（ES^+）m/z Calcd for $C_{30}H_{29}BrClFN_3O_3$＋[$(M+H)^+$]:612.1060, found:612.1062。

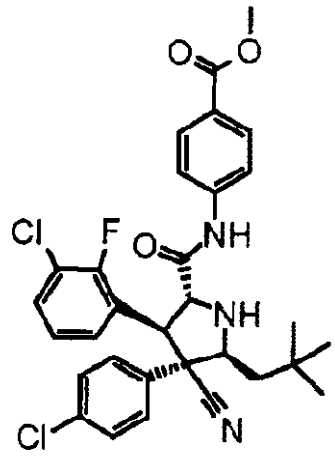
【１８５７】

例３４２

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

【１８５８】

【化５９０】



M. W. 582.5 $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_3$

【１８５９】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例２６ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.38 g, 0.55 mmol)を、4-アミノ安息香酸メチル (0.33 g, 2.2 mmol)、HATU (0.38 g, 1 mmol)及びiPr_2NEt (0.29 mL, 1.7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸メチルエステルを白色固形分として提供した (0.11 g, 34%)。

HMRS (ES$^+$) m/z Calcd for $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_3$＋[(M+H)$^+$]:582.1721, found:582.1721。

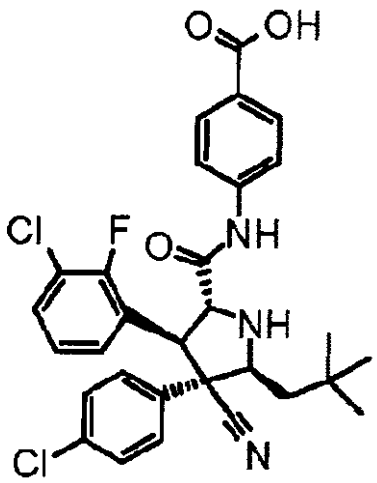
【１８６０】

例３４３

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

【１８６１】

【化５９１】



M. W. 568.47 $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_3$

【１８６２】

例３４２において調製したrac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸メチルエステル（95 mg, 0.16 mmol)のテトラヒドロフラン（6 mL)中の溶液に、NaOH（6 mL, 6 mmol）の水溶液(1 N)及びメタノール（2 mL)を添加した。反応混合物を80 °Cで２時間攪拌し、そして溶液のｐＨをHCl水溶液により５に調節した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮し、rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸を白色固形分として提供した(80 mg, 86%)。

HMRS（ES^+）m/z Calcd for $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_3$＋$[(M+H)^+]$:568.1565, found:568.1561。

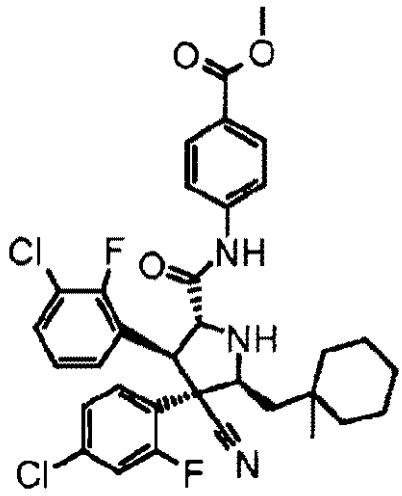
【１８６３】

例３４４

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

【１８６４】

【化５９２】



M. W. 640.56 $C_{34}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８６５】

例１ｅに記載した方法と同様にして、例１０２ｃにおいて調製したrac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸 (0.41 g, 0.66 mmol)を、4-アミノ安息香酸メチル (0.2 g, 1.3 mmol)、HATU (0.45 g, 1.2 mmol)及びiPr_2NEt (0.29 mL, 1.7 mmol)と、CH_2Cl_2 中で室温にて反応させ、rac-4-｛[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ｝-安息香酸メチルエステルを白色固形分として提供した (0.17 g, 41%)。

HMRS (ES$^+$) m/z Calcd for $C_{34}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$＋[(M+H)$^+$]:640.1940, found:640.1938。

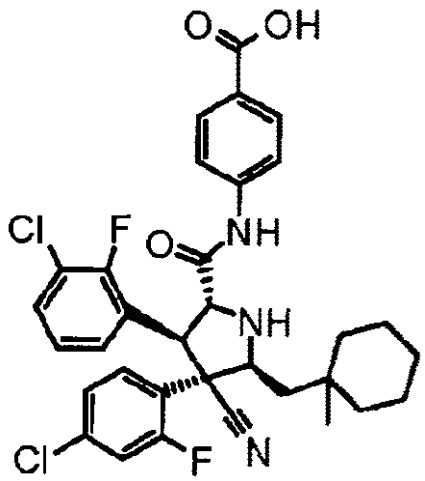
【１８６６】

例３４５

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

【１８６７】

【化５９３】



M. W. 626.53 $C_{33}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８６８】

例３４４において調製したrac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸メチルエステル (0.16 g, 0.24 mmol)のテトラヒドロフラン (3 mL)中の溶液に、NaOH (3 mL, 3 mmol)の水溶液 (1 N)及びメタノール (1 mL)を添加した。反応混合物を80 °Cで２時間加熱し、溶液のｐＨをHCl水溶液で５に調節した。混合物を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO4上で乾燥し、そして濃縮して、rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸を白色固形分として提供した (0.14 g, 90%)。

HMRS (ES$^+$) m/z Calcd for $C_{33}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$＋[(M+H)$^+$]:626.1784, found:626.178

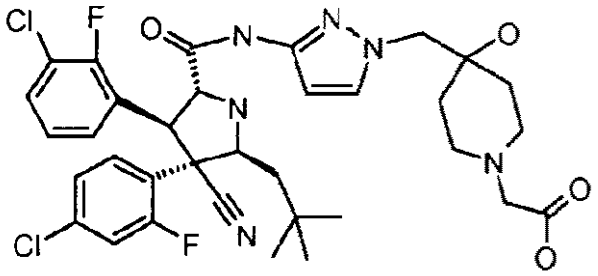
【１８６９】

例３４６

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

【１８７０】

【化５９４】



M. W. 703.62 $C_{34}H_{38}Cl_2F_2N_6O_4$

【１８７１】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 [1-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミド (80 mg, 0.12 mmol)の混合物をDMF (3 mL)中に炭酸セシウム (100 mg, 0.31 mmol)とともに溶解させ、その後、t-ブチルアセテート (0.1 mL, 0.677 mmol)を添加し、25°Cで１６時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と分離させ(3x)、有機層をNa2SO4で乾燥し、ろ過しそして減圧下に濃縮した。混合物を、逆相カラムクロマトグラフィー (20-95% アセトニトリル/水)により精製し、化合物 [4-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル]-酢酸 tert-ブチルエステルを提供した (68 mg, 74.7%)。

【１８７２】

化合物を30% TFAのジクロロメタン (3 mL)中の溶液に溶解させることで脱保護工程に直接的に付し、そして室温で１６時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、その後、酢酸エチル及びNaHCO3中に吸収させ、有機層を分離し、減圧下に濃縮し、化合物rac-[4-(3-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラゾール-1-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル]-酢酸 (41.2 mg, 65.4 %)を提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 ($C_{34}H_{38}Cl_2F_2N_6O_4$ + H [(M+H)$^+$]) : 703.2373, 実測値: 703.2376

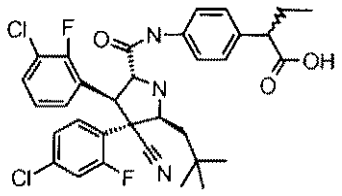
【１８７３】

例347

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

【１８７４】

【化５９５】



M. W. 628.54 $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８７５】

2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)- 4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸メチルエステル (23 mg, 0.036 mmol)の混合物をTHF (0.9 mL)中に溶解させ、メタノール(0.3 mL)、その後、2N LiOH (1 mL)を添加し、そして室温で2時間攪拌した。この混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、その後、濃縮して、2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸(16.4 mg, 72.9 %)をオフホワイト粉末として生じた。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値$C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$ + H[(M+H)$^+$]:628.1940, 実測値: 628.1939。

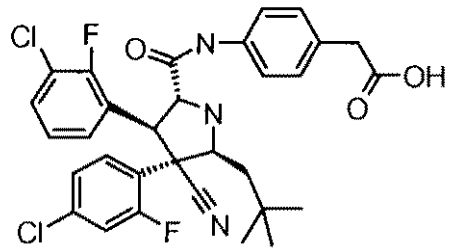
【１８７６】

例348

キラル (4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ- フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -フェニル)-酢酸の調製

【１８７７】

【化５９６】

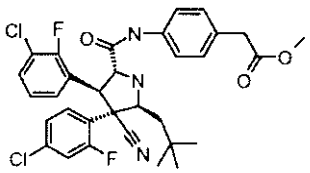


M. W. 600.50 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８７８】

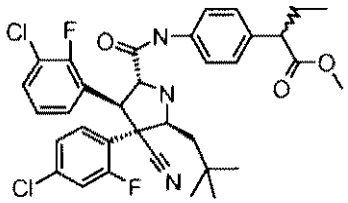
(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酢酸メチルエステル(72 mg, 0.117 mmol)の混合物をTHF (3 mL)中に溶解させ、メタノール(1 mL)を、その後、2N LiOH (1 mL)を添加し、そして室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、そして水及び酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、その後、キラル(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酢酸 (37 mg, 52.6 %)を白色粉末として生じた。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$ + H[(M+H)$^+$]:600.1627, 実測値: 600.1626。

【１８７９】
例349
キラル(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酢酸メチルエステルの調製
【１８８０】
【化５９７】



M. W. 614.51 $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８８１】
キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(228 mg, 0.488 mmol)、メチル2-(4-アミノフェニル)アセテート(200 mg, 1.21 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 241 mg, 0.634 mmol)及びiP_2NEt (0.4 mL, 2.29 mmol)のCH_2Cl_2 (10 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、その後、濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(1～100%のEtOAc/ヘプタン、12 g Analogixカラム)により精製し、キラル(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酢酸メチルエステル (209 mg, 69.7 %)を白色粉末として提供した。LCMS (ES^+) m/z 計算値$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$ + H[$(M+H)^+$]: 613.17、実測値: 614.2。
【１８８２】
例350
2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸メチルエステルの調製
【１８８３】
【化５９８】



M. W. 642.56 $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８８４】
キラル(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオ

ロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酢酸メチルエステルの混合物(22 mg, 0.036 mmol)をTHF (1 mL)中に溶解し、そして-78℃に冷却し、その後、LHMDS (1 mL, THF中1M)を添加し、そして混合物を15分間、-78℃にて攪拌した。ヨウ化エチル(0.1 mL, 0.107 mmol)を添加し、そして-78℃にて1時間攪拌し、その後、室温で1時間温めた。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を分離し、その後、減圧下に濃縮してオイルを提供し、それをシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し(4g Analogix カラム、1～100% EtOAc/ヘプタン)、2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸メチルエステルを淡黄色フォーム (12.4 mg, 53.9%)として提供した。LCMS (ES^+) m/z 計算値$C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$ + H[$(M+H)^+$]:641.20、実測値: 642.2。

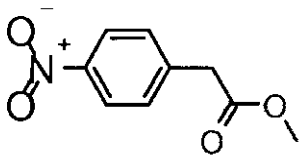
【１８８５】

例351

(4-ニトロ-フェニル)-酢酸メチルエステルの調製

【１８８６】

【化５９９】



M. W. 195.18 $C_9H_9NO_4$

【１８８７】

2-(4-ニトロフェニル)酢酸(1 g, 5.52 mmol)がメタノール(100 mL)中に溶解された0℃に冷却された混合物に、塩化チオニル(1.31 mL, 11 mmol)をゆっくりと滴下して加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、その後、25℃で1時間攪拌した。TLC R_f=0.5 PDT(50% EtOAc/ヘプタン; SMについてのR_f =0.2)。混合物を減圧下に濃縮し、(4-ニトロ-フェニル)-酢酸メチルエステル (1.1 g, 100 %)を提供した。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)。

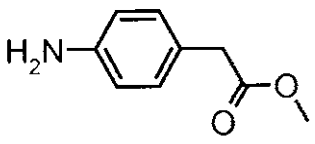
【１８８８】

例352

(4-アミノ-フェニル)-酢酸メチルエステルの調製

【１８８９】

【化６００】



M. W. 165.19 $C_9H_{11}NO_2$

【１８９０】

(4-ニトロ-フェニル)-酢酸メチルエステル(1.08 g, 5.52 mmol)をメタノール (50 mL)

及びEtOAc (50 mL)中に溶解させ、その後、10% Pd/C (0.42 g)を含有するパーボトルに添加し、容器を水素雰囲気(40 psi)にパーシェーカー機器条件下に２時間付した。ガラス膜フィルターペーパーによるろ過でワークアップし、溶剤を減圧下に除去し、(4-アミノ-フェニル)-酢酸メチルエステルをオイルとして提供した(0.9 g, 98.7%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ7.05 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.6 (bs, 2H) 3.5 (s, 2H)。

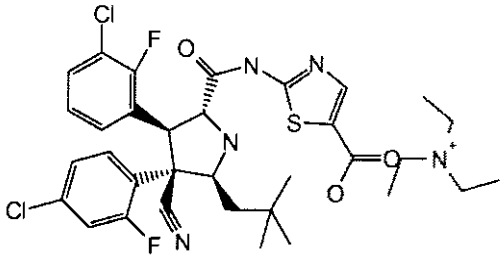
【１８９１】

例353

2-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4- シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボン酸トリエチルアミン塩の調製

【１８９２】

【化６０１】



分子量＝593.4841 102.2011

分子式＝$C_{27}H_{24}Cl_2F_2N_4O_3S.C_6H_{16}N$

【１８９３】

ラセミ2-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5- ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)チアゾール-5-カルボン酸をベルガー（Berger） SFC機にて、2ml/mの40% MeOH+TEAM下に100 bar で30℃にてウェルコ（Whelko）カラムを用いて分離し、所望の生成物(ピーク１)を白色固形分として提供した。32 mg。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 593, 実測値: 593。

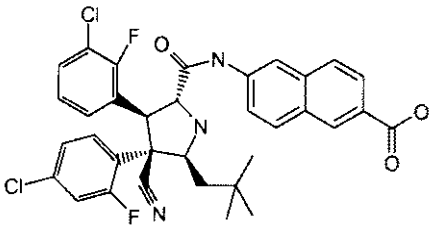
【１８９４】

例354

rac6-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4- シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ナフトエ酸の調製

【１８９５】

【化６０２】



分子量＝636.5313

分子式＝$C_{34}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【１８９６】

メチル6-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2- フルオロ

フェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ナフトエート(120 mg, 0.184 mmol)の塩化メチレン(10 ml)中の攪拌された溶液に、臭化アルミニウム (295 mg, 1.11 mmol)及びジメチルスルフィド (150 ul, 2.03 mmol)を添加し、そして混合物を室温にて一晩攪拌した。LC/マスは完全な反応を示す。

【１８９７】

溶剤を除去し、そして残留物を6 mlのアセトニトリルに懸濁させ、15 mlの水を添加し、そして混合物を酢酸エチル(3x10ml)にて抽出した。抽出物を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下での溶剤の除去により、白色固形分111 mgを提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 636, 実測値: 636。

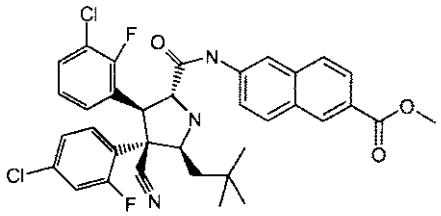
【１８９８】

例355

rac 6-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4- シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ナフトエ酸メチルエステルの調製

【１８９９】

【化６０３】



分子量＝650.5584

分子式＝$C_{35}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１９００】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-クロロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (233.5 mg, 0.50 mmol)、HATU (190 mg, 0.50 mmol)、メチル6-アミノ-2-ナフトエート(208 mg, 1 mmol)及びDIPEA (0.2 mL)を、塩化メチレン(10 ml)と合わせ、そして混合物を室温にて一晩攪拌した。溶剤を4 mlまで減量し、そして残留物をシリカゲルカラム(40 g)上に装填し、そして 15～34% EtOAC/ヘキサンにて溶離し、白色固形分を提供した。210 mg。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 650, 実測値: 650。

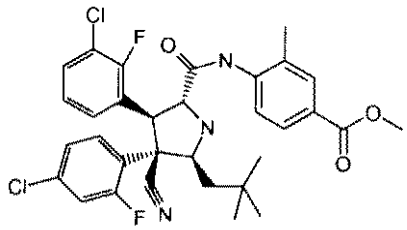
【１９０１】

例356

rac メチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2- フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メチルベンゾエートの調製

【１９０２】

【化６０４】



分子量＝614.5250
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１９０３】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2- フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸(133 mg)を含む丸底フラスコ中において、塩化メチレン(10 ml)、メチル4-アミノ-3-メチルベンゾエート及びDiPeaを合わせた。混合物を室温にて２時間攪拌し、そして別の100 mgの(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸を添加し、そして混合物をさらに２時間攪拌した。混合物を水 (10 ml)と塩化メチレン(10 ml)との間で分割し、有機層を乾燥し、そして濃縮し、固形分を提供した。それを3 mlのアセトニトリルで処理した。混合物を攪拌しそしてろ過し、固形分を乾燥して、白色固形分、102 mgを所望の生成物として提供した。ろ液を逆相カラム (40 g, 30～100% アセトニトリル)にてクロマトグラフィーに付し、別の34 mgの所望の生成物を溶剤除去後に提供した。生成物総量: 102+34=136 mg。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 614, 実測値: 614。

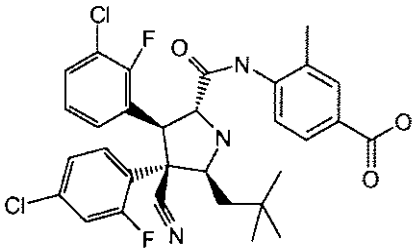
【１９０４】

例357

rac 1 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)- 4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メチル安息香酸の調製

【１９０５】

【化６０５】



分子量＝600.4979
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【１９０６】

メチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メチルベンゾエート(26 mg, 42.3 μmol)の塩化メチレン(10 ml)中の攪拌された溶液に、室温にて、臭化アルミニウム (100 mg,375 μmol)を添加し、次いで、ジメチルスルフィド (60 mg, 966 μ

mol)を添加し、そして混合物を室温にて一晩攪拌した。

LC/マスは完全な反応を示した。反応物を1N HCl(6 ml)でクエンチし、そして混合物を塩化メチレン (4x8 ml)にて抽出した。抽出物を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤の除去により、白色固形分を提供した。11 mg。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 600、実測値: 600。

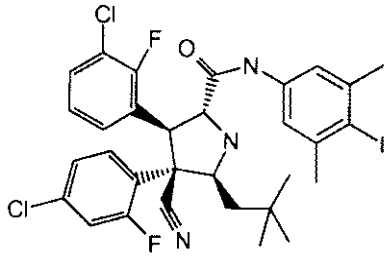
【１９０７】

例358

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

【１９０８】

【化６０６】



分子量＝696.4115

分子式＝$C_{31}H_{30}Cl_2F_2IN_3O$

【１９０９】

室温にて、3 ml CH_2Cl_2 の攪拌されている溶液に、100 mgの (2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2- カルボン酸、TFA塩及び1/3の量のDIPEAを窒素下に添加した。これに、4-ヨード-3,5-ジメチルアニリン (0.255 g, 1.03 mmol)のすべてを添加し、次いで、128 mgのHATUを添加した。反応物を30分間攪拌した。反応物に、さらに0.15 mlのDIPEAを添加し、次いで、100 mgの出発の酸及び128 mgのHATUの固形分混合物を添加した。これを30分間攪拌し、その後、出発材料の残り及び試薬を同様に添加した。反応物を一晩攪拌した。LCMS (z9808672/ZQ)はきれいなRxnを示した。反応物をCH_2Cl_2 (10 ml)で希釈し、0.5 N HCl水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、そして濃縮して、黄色オイルを提供し、これを40 gフラッシュシリカゲルカラムにより精製し、ヘキサンから25% EtOAc/ヘキサンの逐次的勾配液で溶離した。生成物を白色固形分として得た。60 mg。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 696, 実測値: 696。

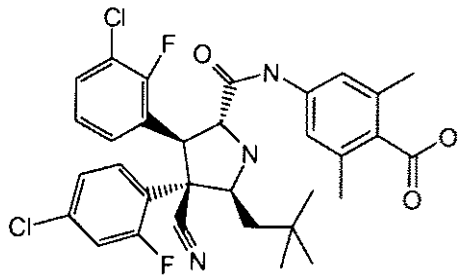
【１９１０】

例359

rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,6-ジメチル-安息香酸の調製

【１９１１】

【化６０７】



分子量＝614.5250
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１９１２】

50 mlの圧力チューブにて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(5-ヨードピリジン-2-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド (60 mg, 86.2 μmol, 当量: 1.00)をDMF (3 ml)及び水(200 μl)を合わせた。炭酸カリウム(23.8 mg, 172 μmol, 当量: 2)を添加した。混合物を窒素によりバブリングし、その後、酢酸パラジウム(II) (3 mg, 12.9 μmol, 当量: 0.15)を添加した。チューブをCO雰囲気に50 PSIにて付し、３時間、70 ℃にて攪拌した。LCMS (z 9809424, 50% ACN)は少量の所望の生成物 (RT 1.41, M+1 614)、還元生成物(RT 2.21 , 570)及びsm (RT 2.62, 696)を示した。反応を５日間続けた。

【１９１３】

反応物をセライトをとおしてろ過し、DMF、水及びEtOACで洗浄した。ろ液を0.5N HClで酸性化し、そしてEtOACで3x抽出した。EtOAC溶液を水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、残留物を提供した。残留物をDMSO及びACN中に溶解し、そして分取HPLC (60～100% ACN/水)により精製した。第一のピーク物を濃縮し、そして凍結乾燥して、白色フォームである2.2 mgの所望の生成物を提供した。MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 614, 実測値: 614。

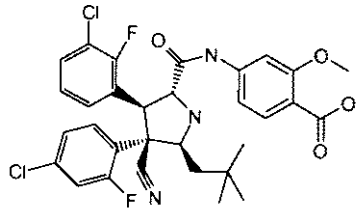
【１９１４】

例360

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

【１９１５】

【化６０８】



分子量＝616.4973
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

【１９１６】

ラセミ4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メトキシ-安息香酸をSFC機にてウェルク（whelk）カラムを用いて、50%(MeOH)の流速下に分離して、２つの生成物を提供した。所望の異性体は第二のピークとして現れた。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 616, 実測値: 616。

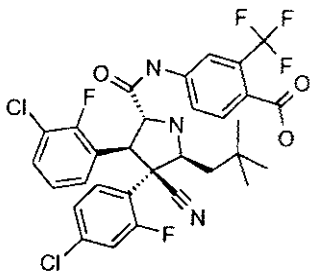
【１９１７】

例361

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

【１９１８】

【化６０９】



分子量＝654.4692

分子式＝$C_{31}H_{26}Cl_2F_5N_3O_3$

【１９１９】

Rac 4 {[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5- (2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-トリフルオロメチル-安息香酸メチルエステル (36 mg)をMeOH (10 mL)中に溶解した。攪拌されている溶液に、NaOH (1N, 3 mL)を添加し、混合物を50 ℃にて3時間攪拌した。溶剤を除去し、残留物を1 N HClで処理し、混合物を酸性にした。白色懸濁液をろ過し、題記の化合物として白色固形分を回収した(29 mg, 82%収率)。

HRMS (ES$^+$) m/z 計算値$C_{31}H_{26}Cl_2F_5N_3O_3$+ H [(M+H)$^+$]: 654.1344, 実測値: 654.1343。

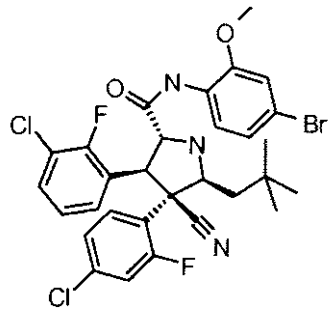
【１９２０】

例362

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

【１９２１】

【化６１０】



分子量＝651.3834
分子式＝$C_{30}H_{28}BrCl_2F_2N_3O_2$

【１９２２】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸、TFA塩(300 mg, 0.52 mmol)の塩化メチレン (3 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,352 mg, 0.93 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.360 mL, 2.07 mmol)及び4-ブロモ-2-メトキシ-フェニルアミン (Oakwood, 210 mg, 1.04 mmol)を添加した。混合物を室温にて1.5時間攪拌した。反応物を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムにより乾燥した。溶剤を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(0～20% EtOAc/ヘキサン)により精製し、題記の化合物を白色固形分として提供した (295 mg, 88%収率)。

MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 650, 実測値: 650。

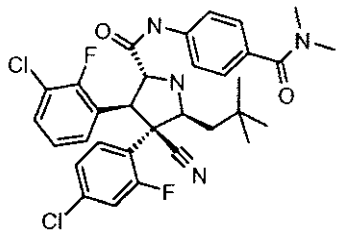
【１９２３】

例363

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

【１９２４】

【化６１１】

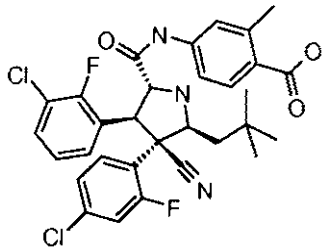


分子量＝613.5402
分子式＝$C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_4O_2$

【１９２５】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ- フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸、TFA塩 (150 mg, 0.26 mmol) の塩化メチレン(3 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich,176 mg, 0.46 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.225 mL, 1.29 mmol)及び4-アミノ-N,N-ジメチ

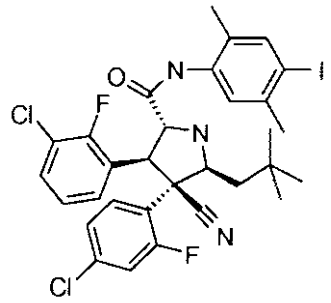
ル-ベンズアミド (Alfa, 85 mg, 0.52 mmol)を添加した。混合物を室温で３時間攪拌した。反応物を水の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン (2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー(0～5% MeOH/CH_2Cl_2)により精製し、そしてCH_2Cl_2/ヘキサン/EtOAcから再結晶化させ、題記の化合物を白色固形分として提供した(50.5 mg, 32%収率)。
MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 613, 実測値: 613。
【１９２６】
例364
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メチル-安息香酸の調製
【１９２７】
【化６１２】



分子量＝600.4979
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【１９２８】
Rac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-メチル-安息香酸 (65 mg)をベルガー (Berger) SFC機にて、ウェルク (whelk) カラムを用いて100 bar下に30℃で50 %メタノールを2 mL/minの速度で分離し、２つの分離したピークを提供した。ピーク1 (20 mg, 31%収率) (RO5488609-000)及びピーク2, (所望の生成物, 20 mg, 31 %収率) (RO5488610-000) MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 600, 実測値: 600。
【１９２９】
例365
中間体rac (2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヨード-2,5- ジメチル-フェニル)-アミドの調製
【１９３０】

【化６１３】



分子量＝696.4115
分子式＝$C_{31}H_{30}Cl_2F_2IN_3O$

【１９３１】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸、TFA塩 (250 mg, 0.43 mmol)の塩化メチレン(3 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 294 mg, 0.77 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.375 mL, 2.15 mmol)及び4-ヨード-2,5-ジメチル-フェニルアミン(Spectra Group, 248 mg, 0.86 mmol)を添加した。混合物を室温にて１時間攪拌した。反応物を1N HCl(1.5 ml)の添加によりクエンチした。混合物を塩化メチレン(2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、フラッシュクロマトグラフィー(0～15% EtOAc/ヘキサン)により精製し、題記の化合物を淡黄色固形分として提供した(175 mg, 63%純度, 37 % 収率)。

MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 696, 実測値: 696

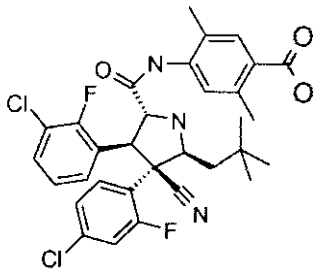
【１９３２】

例366

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

【１９３３】

【化６１４】



分子量＝614.5250
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１９３４】

rac (2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ヨード-2,5-ジメチル-フェニル)-アミド (例365, 149 mg, 0.214 mmol)のDMF (5 ml)中の溶液に、水(0.

2 ml)及び炭酸カリウム (60 mg, 0.428 mmol)を添加した。混合物を窒素でバブリングし、そして酢酸パラジウム(5 mg, 0.021 mmol)を添加した。混合物を一酸化炭素雰囲気に50 psiで付し、そして70 ℃で３時間加熱した。混合物を、その後、セライトをとおしてろ過し、HOAcにより酸性化し、そしてEtOAc (3x10 ml)により抽出した。有機溶液を濃縮し、アセトニトリル及び水を用いて分取HPLCにより精製した。題記の化合物を白色粉末として得た(45 mg, 35%収率)。

MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 614, 実測値: 614。

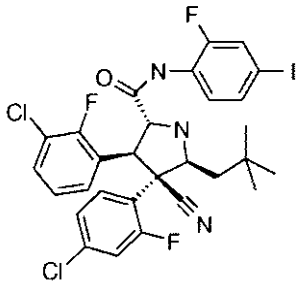
【１９３５】

例367

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

【１９３６】

【化６１５】



分子量＝686.3477

分子式＝$C_{29}H_{25}Cl_2F_3IN_3O$

【１９３７】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ- フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸、TFA塩 (250 mg, 0.43 mmol)の塩化メチレン(3 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 294 mg, 0.77 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.375 mL, 2.15 mmol)及び2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミン (Aldrich, 204 mg, 0.86 mmol)を添加した。混合物を室温にて5時間攪拌した。反応物を0.5 N HCl (2 ml)によりクエンチした。混合物を塩化メチレン(2X10 mL)により抽出し、そして抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(0～20% EtOAc/ヘキサン)により精製し、題記の化合物を白色固形分として提供した(100 mg, 60%純度, 20 % 収率)。

MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 686, 実測値: 686。

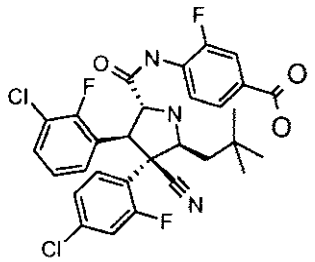
【１９３８】

例368

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

【１９３９】

【化６１６】



分子量＝604.4612
分子式＝$C_{30}H_{26}Cl_2F_3N_3O_3$

【１９４０】

rac (2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(2-フルオロ-4-ヨード-フェニル)-アミド (例367, 95 mg, 0.138 mmol)のDMF (3 ml)中の溶液に、水 (0.2 ml)及び炭酸カリウム (38 mg, 0.27 mmol)を添加した。混合物を窒素でバブリングし、酢酸パラジウム (3 mg, 0.014 mmol)を添加した。混合物を一酸化炭素雰囲気に50 psiにて付し、70 ℃で３時間加熱した。その後、混合物をセライトをとおしてろ過した。ろ液をHOAcにより酸性化し、EtOAc (3x10 ml)で抽出した。有機溶液を濃縮し、アセトニトリル及び水を用いて逆相HPLCにより精製した。題記の化合物を白色固形分として得た (28 mg, 34%収率)。

MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 604, 実測値: 604。

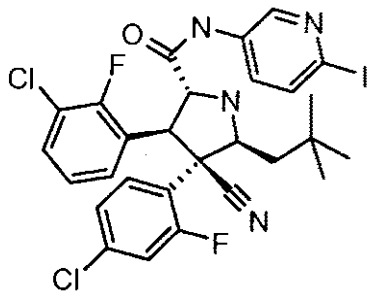
【１９４１】

例369

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

【１９４２】

【化６１７】



分子量＝669.3449
分子式＝$C_{28}H_{25}Cl_2F_2IN_4O$

【１９４３】

rac (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸、TFA塩(200 mg, 0.34mmol)の塩化メチレン(3 mL)中の溶液に、HATU (Aldrich, 235 mg, 0.62 mmol) を添加し、次いで、DIPEA(0.3 mL, 1.72 mmol)及び6-ヨード-ピリジン-3-イルアミン (Lancas

ter, 138 mg, 0.69 mmol)を添加した。混合物を室温にて４時間攪拌した。反応物を水でクエンチした。混合物を塩化メチレン(2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(0～8% EtOAc/塩化メチレン)により精製し、題記の化合物を白色固形分として提供した(95 mg, 41%収率)。

MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 669, 実測値: 669。

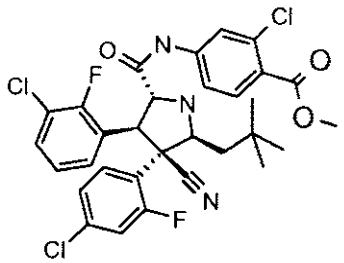
【１９４４】

例370

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

【１９４５】

【化６１８】



分子量＝634.9429

分子式＝$C_{31}H_{28}Cl_3F_2N_3O_3$

【１９４６】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸、TFA塩(200 mg, 0.34 mmol)の塩化メチレン(3 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 235 mg, 0.62 mmol)を添加し、次いで、DIPEA(0.3 mL, 1.72 mmol)及び4-アミノ-2-クロロ-安息香酸メチルエステル (例296, 128 mg, 0.69 mmol)を添加した。混合物を室温で２時間攪拌した。反応物を水でクエンチした。混合物を塩化メチレン(2X10 mL)で抽出し、抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (0～25% EtOAc/ヘキサン)により精製し、題記の化合物を白色固形分として提供した(72 mg, 33%収率)。

MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 634, 実測値: 634。

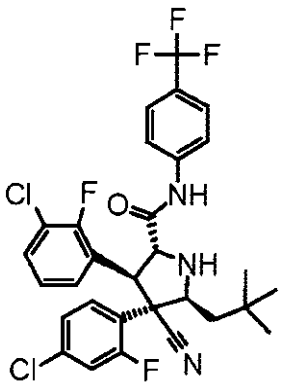
【１９４７】

例371

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

【１９４８】

【化６１９】



M. W. 610.45 $C_{30}H_{26}Cl_2F_5N_3O$

【１９４９】

例1eに記載した方法と同様に、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2- フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(0.2 g, 0.43 mmol)を4-アミノベンゾトリフルオリド (Alfa)(0.14 g, 0.86 mmol)、HATU (0.29 g, 0.77 mmol)及びiPr_2NEt (0.15 mL, 0.86 mmol)とCH_2Cl_2中で室温にて反応させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミドを白色固形分として提供した (38 mg, 15%)。
HRMS (ES^+) m/z 計算値$C_{30}H_{26}Cl_2F_5N_3O$ + H [$(M+H)^+$]: 610.1446, 実測値: 610.1448。

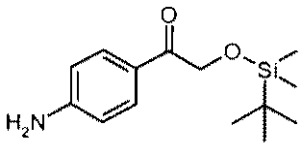
【１９５０】

例372a

中間体1-(4-アミノ-フェニル)-2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エタノンの調製

【１９５１】

【化６２０】



M. W. 265.43 $C_{14}H_{23}NO_2Si$

【１９５２】

工程A：2-ヒドロキシ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (1 g, 5.52 mmol)のDMF (25 ml)中の溶液に、イミダゾール (564 mg, 8.28 mmol)を添加し、次いで、tert-ブチルクロロジメチルシラン(915 mg, 6.07 mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をH_2O (25 mL)中に注ぎ、そして酢酸エチル(3 x 25 mL)で抽出した。有機層を合わせ、H_2O (5x25 mL)、ブライン (1x25 mL)で洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、そして真空中で濃縮し、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(4-ニトロフェニル)エタノンを黄色固形分として提供した(1.6 g, 98%)。

【１９５３】

工程B： 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-(4-ニトロフェニル)エタノン (0.54 g

, 1.83 mmol)のメタノール (60 mL)中の溶液に、塩化アンモニウム(0.98 g, 18.3 mmol)の水溶液 (15 mL)を添加し、次いで、亜鉛(1.2 g, 18.3 mmol)を添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌した。混合物をセライトの短パッドをとおしてろ過した。ろ液を小体積に濃縮し、その後、酢酸エチルと水との間で分割した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮して、1-(4-アミノ-フェニル)-2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エタノンを白色フォームとして提供した(0.4 g, 82%)。

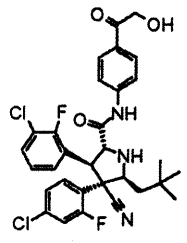
【１９５４】

例372b

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

【１９５５】

【化６２１】



M. W. 600.49　$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$

【１９５６】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.35 g, 0.749 mmol)のジクロロメタン(25 ml)中の溶液に、iPr_2NEt (242 mg, 1.87 mmol)を添加し、次いで、HATU (513 mg, 1.35 mmol)及び1-(4-アミノフェニル)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エタノン(398 mg, 1.5 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて３時間攪拌した。反応混合物をH_2O (50 mL)中に注ぎ、そしてジクロロメタン (3 x 25 mL)で抽出した。有機層を合わせ、H_2O (1x50 mL)、ブライン (50 mL)で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。残留物をTHF (25 mL)中に溶解させ、 その後、HClの水溶液 (1 N) (10 mL)を添加した。反応混合物を室温にて30分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を20 mLの飽和$NaHCO_3$ 水溶液中に注ぎ、そして酢酸エチル(3 x 25 mL)で抽出した。有機層を合わせ、H_2O (25 mL)、ブライン(25 mL)で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥しそして濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40g, 20%～100% EtOAc（ヘキサン中）)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4-(2-ヒドロキシ-アセチル)-フェニル]-アミドを淡黄色固形分として提供した(0.17 g, 38%)。

LCMS (ES^+) m/z 計算値 $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]: 600, 実測値: 600。

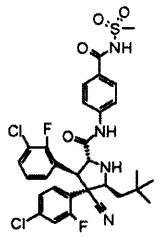
【１９５７】

例373

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

【１９５８】

【化６２２】



M. W. 663.57 $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4S$

【１９５９】

Rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2- ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-メタンスルホニルアミノカルボニル-フェニル)- アミド (63 mg)をキラル SFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-メタンスルホニルアミノカルボニル-フェニル)-アミドを白色固形分として (25 mg, 40%)、そしてキラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4- メタンスルホニルアミノカルボニル-フェニル)-アミドを白色固形分として提供した(24 mg, 38%)。

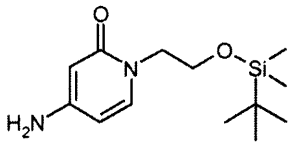
【１９６０】

例374a

中間体4-アミノ-1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-1H-ピリジン-2-オンの調製

【１９６１】

【化６２３】



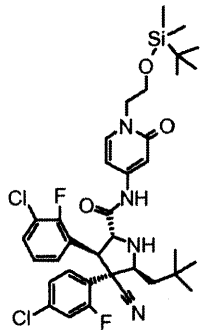
M. W. 268.43 $C_{13}H_{24}N_2O_2Si$

【１９６２】

4-アミノピリジン-2(1H)-オン (Molbridge)(0.9 g, 8.17 mmol)のDMF (30 mL)中の溶液に、NaH (60%, 490 mg, 12.3 mmol)を添加した。この混合物を室温にて30分間攪拌し、その後、(2-ブロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(2.15 g, 8.99 mmol)を添加した。反応混合物を78 ℃で15時間加熱した。混合物を冷却し、そしてH_2O (100 mL)中に注ぎ、そして酢酸エチル(3x50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、H_2O (5 x 50 mL)、ブライン (50 mL)で洗浄し、$MgSO_4$ 上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40+S, 0%～10% MeOH（EtOAc中）)により精製し、4-アミノ-1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-1H-ピリジン-2-オンを白色固形分として提供した(0.9 g, 41%)。

【１９６３】

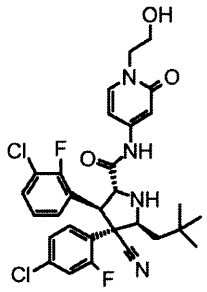
例374b
中間体rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドの調製
【１９６４】
【化６２４】



M. W. 717.77 $C_{36}H_{44}Cl_2F_2N_4O_3Si$

【１９６５】
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(0.2 g, 0.428 mmol)のジクロロメタン(20 mL)中の混合物に、iPr_2NEt (138 mg, 1.07 mmol), を添加し、次いで、ジフェニルホスフィン酸クロリド(Aldrich)(203 mg, 0.856 mmol)を添加した。混合物を室温にて30分間攪拌し、その後、4-アミノ-1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)ピリジン-2(1H)-オン(115 mg, 428 μmol)を添加した。反応混合物を室温にて3時間攪拌し、その後、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40 g, 5%～80% EtOAc（ヘキサン中）)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として提供した (35 mg,11%)。
【１９６６】
例374c
rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-1,2- ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-アミドの調製
【１９６７】

【化６２５】



M. W. 603.49 $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$

【１９６８】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル- シラニルオキシ)-エチル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-アミド (35 mg, 0.049 mmol)のTHF (5 ml)中の溶液に、HClの水溶液(1N) (5 mL)を添加した。反応混合物を室温にて30分間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を飽和Na_2SO_4水溶液と酢酸エチルとの間で分割した。有機層を回収し、H_2O (25 mL)、ブライン (25 mL)で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、そして濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 12 g, 20%～100% EtOAc（ヘキサン中）)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2- ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-アミドを白色固形分として提供した (12 mg, 41%)。

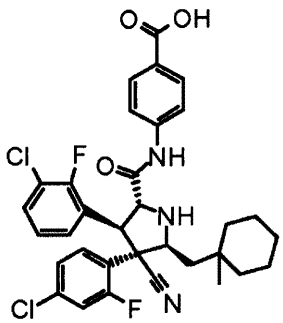
【１９６９】

例375

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

【１９７０】

【化６２６】



M. W. 626.53 $C_{33}H_{31}Cl_2F_2N_3O_3$

【１９７１】

Rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸 (110 mg)をキラルSFCクロマトグラフィーにより分離し、キラル4-{[(2R,

3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸を白色固形分として(48 mg, 44%)、そしてキラル4-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(1-メチル-シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-安息香酸を白色固形分として提供した(48 mg 44%)。

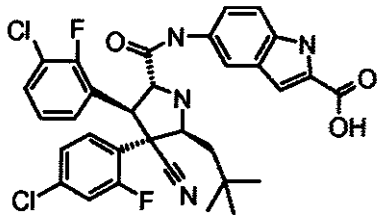
【１９７２】

例376

キラル 5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-インドール-2-カルボン酸の調製

【１９７３】

【化６２７】



M. W. 625.49 $C_{32}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

【１９７４】

キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル (33 mg, 0.051 mmol)をエタノール (15 mL)中に溶解し、その後、2N KOH (5 mL)を添加し、そして50℃で２時間攪拌し、その後、温度を65℃に2時間温め、25℃に冷却した後に、反応物を水で希釈し、そして酢酸エチル(3x)で抽出した。有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮し、キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2- カルボニル]-アミノ}-1H-インドール-2-カルボン酸(24 mg, 76%)を白色粉末として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値 $C_{32}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$ + H [$(M+H)^+$]:625.1580, 実測値: 625.1580。

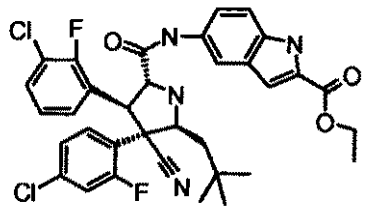
【１９７５】

例377

キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-インドール-2- カルボン酸エチルエステルの調製

【１９７６】

【化６２８】



M. W. 653.55 $C_{34}H_{32}Cl_2F_2N_4O_3$

【１９７７】

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 0.321 mmol)、エチル5-アミノ-1H-インドール-2-カルボキシレート (114 mg, 0.558 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'- テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HATU, 159 mg, 0.417 mmol)及びiPr_2NEt (0.4 mL, 2.29 mmol)のCH_2Cl_2 (10 mL)中の混合物を室温にて一晩攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2にて希釈し、そして水、ブラインで洗浄した。有機相を分離し、その後、濃縮し、そしてRP-HPLCクロマトグラフィー(20～95% アセトニトリル/水)により精製し、5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(37 mg, 17.6 %)をオフホワイトの粉末として提供した。LCMS (ES^+) m/z 計算値$C_{34}H_{32}Cl_2F_2N_4O_3$+ H [$(M+H)^+$]: 652.18, 実測値: 653.2。

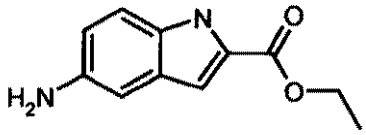
【１９７８】

例378

5-アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルの調製

【１９７９】

【化６２９】



M. W. 204.23 $C_9H_{11}NO_2$

【１９８０】

5-アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(150 mg, 0.64 mmol)をエタノール(10 mL)及びEtOAc (10 mL)中に溶解し、その後、10℃設定で10 psiにて、10% Pd/Cカートリッジを含むH-Cube (ThalesNano)に付した。溶液を減圧下に濃縮し、5-アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルを黄色固形分として提供した(0.114 g, 87.2 %)。^1H NMR (DMSO-d_6) δ11.4 (bs, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.62 (m, 2H), 34.65 (bs, 2H), 4.3 (q, 2H), 1.3 (t, 3H)。

【１９８１】

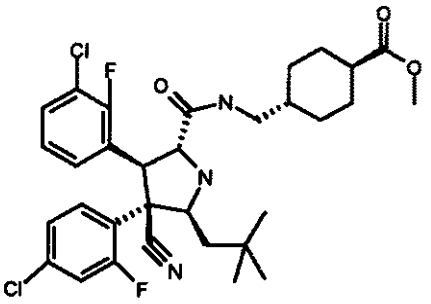
例379

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

チル)-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステルの調製

【１９８２】

【化６３０】



M.W. 620.57 $C_{32}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$

【１９８３】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(61 mg, 0.13 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の攪拌されている溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(126.1 mg, 0.976 mmol)、HOBt (35.3 mg, 0.262 mmol)、HBTU (97.8 mg, 0.258 mmol)及びメチル-trans-4-アミノメチル-シクロヘキサンカルボン酸 HCl (56.2 mg, 0.256 mmol, AK Scientific)を添加した。それを室温で2.5時間攪拌した後に、溶剤を除去し、反応混合物をEtOAcで抽出し、そして1N NaOH (2X)、水及び飽和NaClで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4上で乾燥した。その後、反応混合物をフラッシュカラムにより精製し、4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル(64.0 mg, 79%)及び白色固形分フォームを提供した。HRMS(ES$^+$) m/z 計算値 $C_{32}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$+H [(M+H): 620.2253; 実測値: 620.2253。

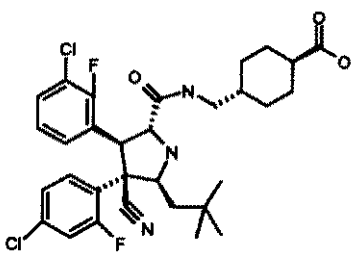
【１９８４】

例380

rac- 4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)- シクロヘキサンカルボン酸の調製

【１９８５】

【化６３１】



M.W. 606.55 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【１９８６】

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

メチル)-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (54.3 mg, 0.0875 mmol, 例XC-1)のTHF (5mL)中の溶液に、LiOH (27.8 mg, 0.662 mmol, Aldrich)の水(2.5 mL) 中の溶液を添加し、反応混合物を室温にて22時間攪拌した。反応混合物を部分的に濃縮し、そして1N HClによりクエンチし(pH 6)、EtOAcで抽出し、水、飽和NaClで洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4上で乾燥した。その後、混合物を濃縮し、rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸 (52.1 mg, 98%)を提供した。HRMS(ES$^+$) m/z 計算値 $C_{31}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$+H [(M+H): 606.2097; 実測値: 606.2097。

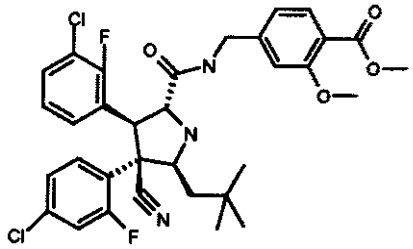
【１９８７】

例381

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

【１９８８】

【化６３２】



M.W. 644.55 $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$

【１９８９】

4-シアノ-2-メトキシ安息香酸 (1.0 g, 5.65 mmol, Biogene)のメタノール中の溶液をp-トルエンスルホン酸一水和物 (285.6 mg, 1.479 mmol)と反応させ、そして16時間加熱還流させた。溶剤を除去し、反応残留物をEtOAcで抽出し、飽和炭酸ナトリウム、水及び飽和NaClで洗浄し、そしてNa_2SO_4 上で乾燥し、4-シアノ-2-メトキシ-安息香酸メチルエステルを提供した(1.04 g, 96%)。メタノール(50 mL)中のこのエステル(1.01 g, 5.28 mmol)をラネーNi (3スパチュラ先端満量、正確な量は不明、Aldrich)と、50 psi H_2下にパー装置中で16時間反応させた。セライトをとおしてろ過しそして濃縮した後に、粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより、メタノール及び塩化メチレンを用いて精製し、4-アミノメチル-2-メトキシ-安息香酸メチルエステルを提供した(385.7 mg, 37%)。

【１９９０】

例379に記載した方法と同様に、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (64 mg, 0.137 mmol)及び4-アミノメチル-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル(55 mg, 0.282 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)中でDIPEA (111.3 mg, 0.861 mmol)、HOBt (38.8 mg, 0.287 mmol)及びHBTU (107.6 mg, 0.284 mmol)と室温にて反応させ、rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル (91.8 mg, 約100%)を提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_4$ +H [(M+H): 644.1889; 実測値: 644.1885。

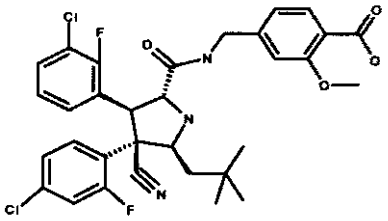
【１９９１】

例382

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

【１９９２】

【化６３３】



M.W. 630.52 $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【１９９３】

例380に記載した方法と同様に、rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4- クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-メトキシ-安息香酸メチルエステル (75.2 mg, 0.117 mmol)をTHF (7 ml)及び水(3.5 mL)中の水酸化リチウム水和物(33.5 mg, 0.798 mmol) と合わせた。それを室温にて攪拌し、rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ- 2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-メトキシ-安息香酸を白色の凍結乾燥した固形分を提供した(66.6 mg, 89%)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$+H [(M+H): 630.1733; 実測値: 630.1729。

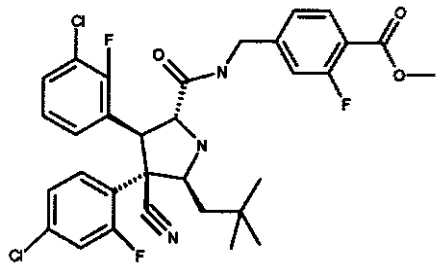
【１９９４】

例383

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

【１９９５】

【化６３４】



M.W. 632.52 $C_{32}H_{30}Cl_2F_3N_3O_3$

【１９９６】

メチル4-(アミノメチル)-2-フルオロベンゾエートの調製: 4-シアノ-2-フルオロ安息香酸(4.02 g, 24.36 mmol, Aldrich)のメタノール (50 mL)中の溶液をp-トルエンスルホン酸一水和物 (0.46 g, 2.43 mmol)で処理し、そして一晩加熱還流した。溶剤を除去し、反応残留物をEtOAcで抽出し、飽和Na_2CO_3、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、メチル4

-シアノ-2-フルオロベンゾエートを提供した(4.46 g, 95%)。このメチルエステル(1.03 g, 5.77 mmol)をメタノール (60 mL)及びラネーNi (メタノールにてアルゴン下で洗浄した後に2 スパチュラ先端満量を添加した) と合わせた。その後、それを水素下に50 PSIでパーシェーカー上に18時間置いた。反応物をセライトをとおしてろ過し、メタノールで洗浄し、その間、N_2下に維持した。その後、シリカゲルクロマトグラフィーにより、メタノール及び塩化メチレンを用いて精製し、メチル4-(アミノメチル)-2-フルオロベンゾエート(247.6 mg, 23%)をオフホワイト固形分として提供した。

【１９９７】

例379に記載した方法と同様に、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2- カルボン酸(66.1 mg, 0.141 mmol)及びメチル4-(アミノメチル)-2-フルオロベンゾエート(51.0 mg, 0.278 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)中でDIPEA (111 mg, 0.857 mmol)、HOBt (37.6 mg, 0.277 mmol)及びHBTU (104.9 mg, 0.275 mmol)と室温にて反応させ、rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-フルオロ-安息香酸メチルエステルを提供した (88.5 mg, 98%)。HRMS(ES$^+$) m/z 計算値 $C_{32}H_{30}Cl_2F_3N_3O_3$+H [(M+H):632.1689; 実測値: 632.1692。

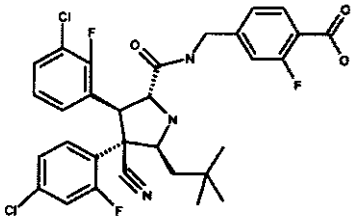
【１９９８】

例384

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

【１９９９】

【化６３５】



M.W. 618.49 $C_{31}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$

【２０００】

例380に記載した方法と同様に、THF (9 ml)中のrac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-フルオロ-安息香酸メチルエステル(80.3 mg, 0.127 mmol)を水(4.5 mL)中の水酸化リチウム水和物(37.6 mg, 0.896 mmol)と反応させ、rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-フルオロ-安息香酸を白色の凍結乾燥した固形分として提供した(76.5 mg, 97%)。HRMS(ES$^+$) m/z 計算値 $C_{31}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$+H [(M+H): 618.1533; 実測値: 618.1533。

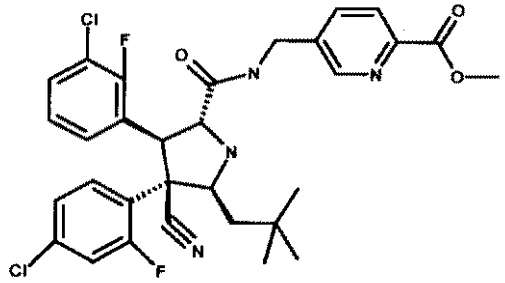
【２００１】

例385

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

【２００２】
【化６３６】

キラル

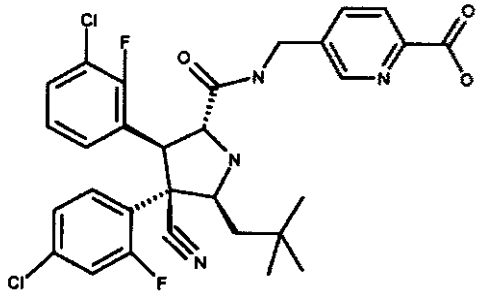


M.W. 615.51 $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$

【２００３】
エチル5-シアノピコリネート(1.0387 g, 5.9 mmol, BioNet)をメタノール(60 mL)及びラネーNi（アルゴン下にメタノールで洗浄した後に2スパチュラ先端満量を添加した)と合わせた。それを、その後、50PSIで水素下に、パーシェーカー上に18 時間置いた。反応物をセライトをとおしてろ過し、メタノールで洗浄し、その間、N_2下に維持した。その後、それをシリカゲルクロマトグラフィーにより、メタノール及び塩化メチレンを用いて精製し、メチル4-(アミノメチル)-2- フルオロベンゾエート(738.1mg, 69%)をオフホワイト固形分として提供し、それを即座に使用した。
【２００４】
例379に記載した方法と同様に、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(59.2 mg, 0.127 mmol)及びメチル5-(アミノメチル)ピコリネート (64.4 mg, 0.388 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)中の混合物を、DIPEA (119mg, 0.916 mmol)、HOBt (34.2 mg, 0.253 mmol)及びHBTU (96.1 mg, 0.253 mmol) により室温にて処理し、5-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2- カルボン酸メチルエステルを提供した (30.7 mg, 39%)。HRMS(ES$^+$) m/z 計算値 $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$+H [(M+H): 615.1736; 実測値: 615.1731。
【２００５】
例386
キラル5-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-カルボン酸の調製
【２００６】

【化６３７】

キラル



M.W.601.49 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

【２００７】

例380に記載した方法と同様に、THF (3 ml)中のキラル5-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(24.9 mg, 0.0405 mmol)を水(1.5 mL)中の水酸化リチウム水和物 (12.0 mg, 0.286 mmol)により処理した。それを室温にて攪拌し、キラル5-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピリジン-2-カルボン酸を白色の凍結乾燥した固形分として提供した(25.4 mg, 100)。RMS(ES$^+$) m/z 計算値 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$+H [(M+H):601.1580; 実測値: 601.1579。

【２００８】

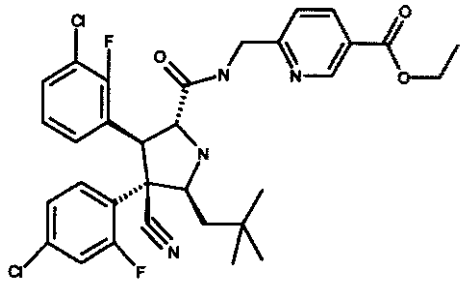
例387

キラル6-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ニコチン酸エチルエステルの調製

【２００９】

【化６３８】

キラル



M.W. 629.54 $C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_4O_3$

【２０１０】

例379に記載した方法と同様に、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)中のキラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(60.9 mg, 0.130 mmol)をDIPEA (

134 mg, 1.03 mmol)、5-(エトキシカルボニル)ピリジン-2-イル)メタナミニウム（methanaminium）クロリド(68.5 mg, 0.316 mmol, Chem-Impex)、HOBt (34.0 mg, 0.252 mmol)及びHBTU (93.5 mg, 0.247 mmol)と室温にて反応させ、キラル6-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ニコチン酸エチルエステルを白色固形分として提供した(81.3 mg, 99%)。HRMS(ES$^+$) m/z 計算値 $C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_4O_3$+H [(M+H): 629.1893; 実測値: 629.1896。

【２０１１】

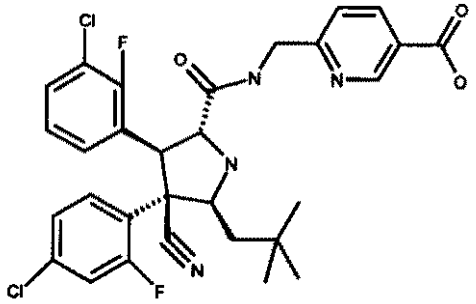
例388

キラル6-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ニコチン酸の調製

【２０１２】

【化６３９】

キラル



M.W.601.49 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

【２０１３】

例380に記載した方法と同様に、THF (8 ml)中のキラル6-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ニコチン酸エチルエステル(73.8 mg, 0.117 mmol)を水(4 mL)中の水酸化リチウム水和物 (35.9 mg, 0.855 mmol)と合わせた。それを室温にて攪拌し、キラル6-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ニコチン酸を白色の凍結乾燥した固形分として提供した(71.3 mg, 100%)。HRMS(ES$^+$) m/z 計算値 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$+H [(M+H): 601.1580; 実測値: 601.1581。

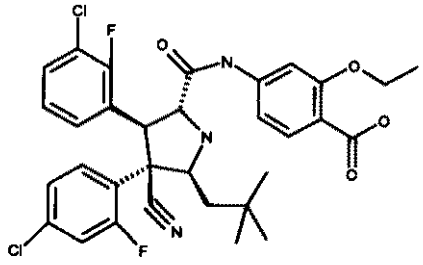
【２０１４】

例389

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

【２０１５】

【化６４０】



M.W.630.52 $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【２０１６】

2-エトキシ-4-ニトロ安息香酸(2.035 g, 9.45 mmol, Aldrich)のメタノール(40 ml)中の溶液をp-トルエンスルホン酸一水和物(583.3 mg, 3.07 mmol)で処理し、そしてアルゴン下に17時間加熱還流させた。溶剤を除去し、残留物を酢酸エチル中に溶解し、飽和Na_2CO_3、水及び飽和NaClで洗浄し、そしてNa_2SO_4上で乾燥し、ろ過しそして濃縮して、メチル2-エトキシ-4-ニトロベンゾエート (2.15g, 101%)を黄色固形分として提供した。

【２０１７】

メチル2-エトキシ-4-ニトロベンゾエート (2.038 g, 9.05 mmol)及び炭素上パラジウム(583 mg, 10 wt %, Aldrich)をメタノール (62 ml)中の混合物を40 psiで水素と18時間、パーシェーカーにて反応させた。それをセライトをとおしてろ過し、メタノールにてN_2下に洗浄し、そしてろ液を濃縮し、メチル4-アミノ-2-エトキシベンゾエート(1.672 g, 94%)を淡褐色固形分として提供した。

【２０１８】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (60.8 mg, 0.13 mmol)のジクロロメタン (3 mL)中の溶液に、DIPEA (89.0 mg, 0.69 mmol)、メチル4-アミノ-2-エトキシベンゾエート(50.9 mg, 0.26 mmol)及びHATU (90.8 mg, 0.24 mmol)を添加した(酸、DIPEA及びHATUは20分間隔で3回で添加した)。90分後に、反応物をジクロロメタンで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより酢酸エチル及びヘキサンを用いて精製し、ラセミメチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-エトキシベンゾエート (90 mg, 少量の不純物を含む)を淡褐色オイルとして提供した。

【２０１９】

例380に記載した方法と同様に、上記のメチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-エトキシベンゾエート (89.7 mg, 約0.13 mmol)のTHF (8 ml)中の溶液を水(4 mL)中の水酸化リチウム水和物 (40.9 mg, 0.974 mmol)により処理し、70 ℃にて３時間加熱し、その後、室温にて攪拌し、HPLC精製の後にrac 4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エトキシ-安息香酸を白色の凍結乾燥した固形分として提供した(33.5 mg., 38%)。HRMS(ES^+) m/z 計算値 $C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$+H [(M+H): 630.1733; 実測値: 630.1733。

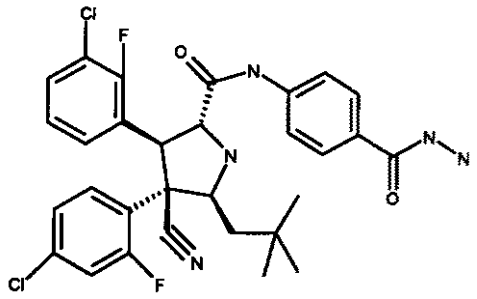
【２０２０】

例390

キラル(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ヒドラジノカルボニル-フェニル)- アミドの調製

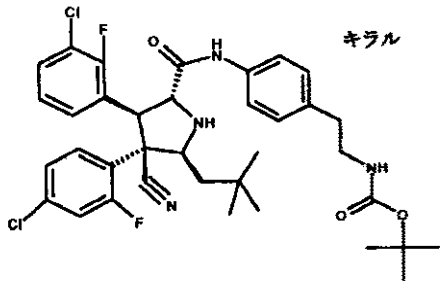
【２０２１】
【化６４１】

キラル



M.W.600.50 $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_5O_2$

【２０２２】
キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (52.7 mg, 0.113 mmol)のジクロロメタン(3 mL)中の溶液にDIPEA (71.2 mg, 0.55 mmol)、4-アミノベンズヒドラジド(33.1 mg, 0.22 mmol, Aldrich)及びHATU (72.3 mg, 0.19 mmol)を添加した(20分間隔で3回で酸、DIPEA及びHATUを添加した)。90分後に、反応物をジクロロメタンで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、そしてHPLCにより、アセトニトリル及び水(TFAを0.1% V/Vで含む)を用いて精製し、キラル(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (4-ヒドラジノカルボニル-フェニル)-アミド(45.7 mg., 67.5%)を白色固形分として提供した。HRMS(ES$^+$) m/z 計算値 $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_5O_2$+H [(M+H): 600.1739; 実測値: 600.1737。
【２０２３】
例391
キラル[2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの調製
【２０２４】
【化６４２】



M.W.685.65 $C_{36}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$

【２０２５】
キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (51.1 mg, 0.1

1 mmol)のジクロロメタン (3 mL)中の溶液に、DIPEA (71.2 mg, 0.55 mmol)、[2-(4-アミノ-フェニル)-エチル-カルバミン酸tert-ブチルエステル(52.3 mg., 0.22 mmol, Chem-Impex)及びHATU (77.8 mg, 0.20 mmol)を添加した(酸、DIPEA及びHATU を20分間隔で3回で添加した)。90分後に、反応物をジクロロメタンで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、シリカゲルクロマトグラフィーにより酢酸エチル及びn-ヘキサンを用いて精製し、キラル[2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル (40.6 mg., 54.2%)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。HRMS(ES$^+$) m/z 計算値 $C_{36}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$+H [(M+H): 685.2519; 実測値: 685.2517。

【２０２６】

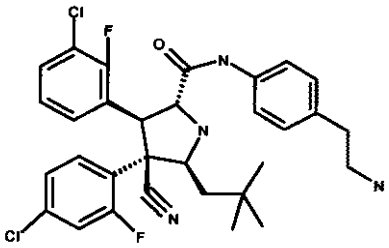
例392

キラル(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4-(2-アミノ-エチル)-フェニル]-アミドの調製

【２０２７】

【化６４３】

キラル



M.W.585.53 $C_{31}H_{32}Cl_2F_2N_4O$

【２０２８】

tert-ブチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェネチルカルバメート(77.3 mg, 0.113 mmol)のジクロロメタン(3 ml)中の溶液を、トリフルオロ酢酸(2.23 g, 19.6 mmol)により処理し、そしてアルゴン下に攪拌した。1.5時間後に、反応混合物を濃縮し、そして残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸ナトリウム、水及びブラインで洗浄し、キラル(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4-(2-アミノ-エチル)-フェニル]-アミド (40.6 mg, 54.2%)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 585.19, 実測値: 585.1。

【２０２９】

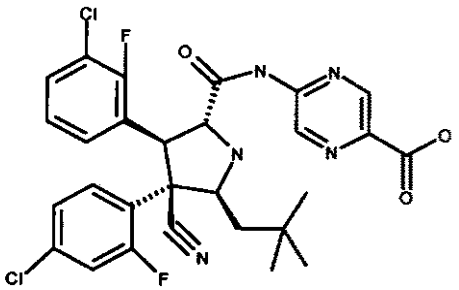
例393

キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラジン-2-カルボン酸の調製

【２０３０】

【化６４４】

キラル



M.W.588.45 $C_{28}H_{25}Cl_2F_2N_5O_3$

【２０３１】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(79.9 mg, 0.171 mmol)のジクロロメタン(3 ml)中の溶液をDIPEA (89.0 mg, 0.685 mmol)及びジフェニルホスフィン酸クロリド(103 mg, 0.428 μmol, Aldrich)により処理し、そしてアルゴン下に30分間攪拌し、その後、5-アミノ-ピラジン-2-カルボン酸エチルエステル(30.4 mg, 0.173 mmol, Ark Pharm)を添加し、そして反応物を一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そしてH_2Oで抽出した。有機層を飽和$NaHCO_3$、H_2O及び飽和NaClで洗浄し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより、酢酸エチル及びn-ヘキサンを用いて精製し、エチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ピラジン-2-カルボキシレート(27.6 mg, 26%)を提供し、それを次の工程で使用した。

【２０３２】

エチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ピラジン-2-カルボキシレート (27.6 mg, 0.0448 mmol)のジクロロメタン(2 ml)中の溶液に、ジメチルスルフィド(846 mg, 0.0136 mmol)及び臭化アルミニウム(64.5 mg, 0.242 mmol)を添加した。混合物をアルゴン下に5時間攪拌した。反応混合物をアセトニトリル(2ml)、EtOAc (10 ml)及び水(10 ml)で希釈し、そして 数分間攪拌した。さらなる酢酸エチル (50 ml)を添加した後に、有機層を分離し、そして飽和塩化アンモニウム(10 ml)、水(10 ml)及び飽和塩化ナトリウム(10 ml)で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、そして濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによりメタノール及びジクロロメタンを用いて精製し、キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラジン-2-カルボン酸をオフホワイトの凍結乾燥した固形分として提供した(19.7 mg,74%)。MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 588.13, 実測値: 588.0。

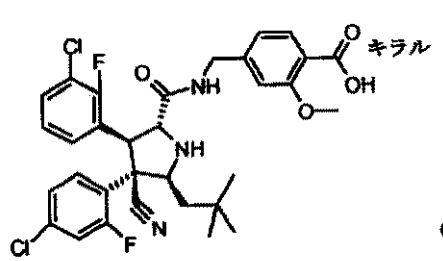
【２０３３】

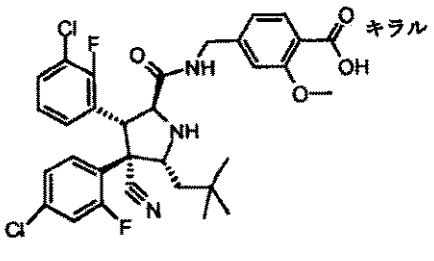
例394

キラル4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-メトキシ安息香酸及びキラル4-({[(2S,3R,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-メトキシ-安息香酸の調製

【２０３４】

【化６４５】





【２０３５】

rac-4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-メトキシ-安息香酸 (60 mg. 0.095 mmol)をSFC、Diacel AD分取カラム上で25% CH_3OHにより分離し、キラル4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-メトキシ安息香酸(24.1 mg., 40.2%)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 630.17, 実測値: 630.2。また、キラル4-({[(2S,3R,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-メトキシ-安息香酸(23.5 mg., 39.2%)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]:630.17, 実測値: 630.2。

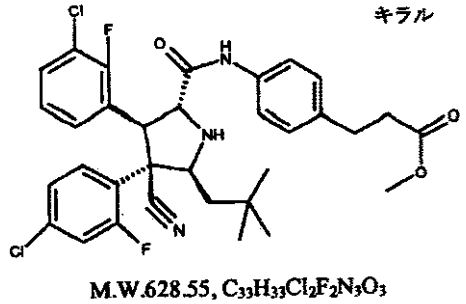
【２０３６】

例395

キラルメチル3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)プロパノエートの調製

【２０３７】

【化６４６】



【２０３８】

塩化チオニル(2.5 mL, 4.08 g, 34.3 mmol)を攪拌されている無水メタノール (10 mL)中に0℃にて添加した。20分後に、3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸(1.7 g, 10.3 mmol, Trans World Chemicals)を添加し、そして混合物を室温にて16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして残留物を酢酸エチル中に溶解させ、飽和$NaHCO_3$、水及び飽和NaClで洗浄し、Na_2SO_4 上で乾燥し、そして濃縮し、メチル3-(4-アミノフェニル)プロパノエート(1.80 g, 97%)を淡褐色固形分として提供した。

【２０３９】

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(80.6 mg, 0.172 mmol)のジクロロメタン(3 ml)中の溶液に、DIPEA (89.0 mg, 0.685 mmol)及びジフェニルホスフィン酸クロリド(106 mg, 0.437 mmol)を添加した。混合物をアルゴン下に20分間攪拌し、その後、メチル3-(4-アミノフェニル)プロパノエート(33.4 mg, 0.186 mmol)を添加した。２時間後に、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和$NaHCO_3$、 水及びブラインで洗浄した。Na_2SO_4上で乾燥した後に、粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸エチル及びn-ヘキサンを用いて精製し、キラルメチル3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)プロパノエート (104.2 mg, 96%)を白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値:[(M+H)$^+$]: 628.19, 実測値: 628.1。

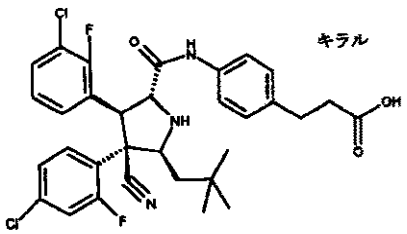
【２０４０】

例396

キラル3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)プロパン酸の調製

【２０４１】

【化６４７】



【２０４２】

キラルメチル3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)プロパノエート(58.8 mg, 0.0936 mmol)のTHF (5 ml)中の溶液を、水 (2.5 ml)中の水酸化リチウム一水和物(15.7 mg, 0.374 mmol)で処理し、そして室温で一晩攪拌した。その後、混合物を1 N HClで処理し、pH 3～4とし、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして濃縮し、キラル3-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)プロパン酸 (57.7 mg, 100 %)を白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 614.17, 実測値: 614.2。

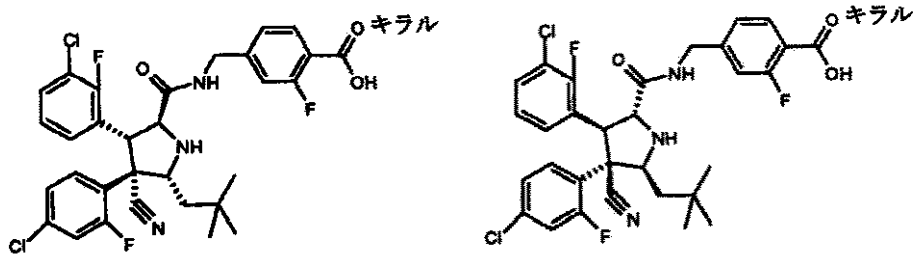
【２０４３】

例397

キラル4-(((2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2- フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-フルオロ安息香酸及びキラル4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-フルオロ安息香酸の調製

【２０４４】

【化６４８】



M.W. 618.49 $C_{31}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$

【２０４５】

混合物、4-({[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-2-フルオロ-安息香酸(71.1 mg. 0.115 mmol)をSFC, Whelk-01 R,R分取カラムで40 % CH_3OHにより分離して、キラル4-(((2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-フルオロ安息香酸 (29.4 mg., 41.4%)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 618.15, 実測値: 618.2。また、キラル4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-2-フルオロ安息香酸 (29.7 mg., 41.8%)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 618.15, 実測値: 618.2。

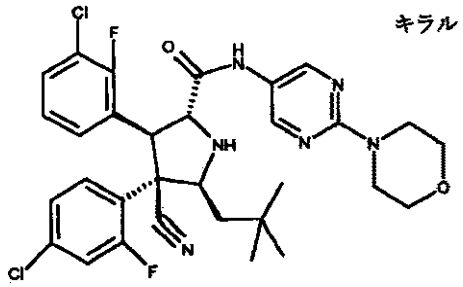
【２０４６】

例398

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【２０４７】

【化６４９】



M.W. 629.54 $C_{31}H_{32}Cl_2F_2N_6O_2$

【２０４８】

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (59.9 mg, 0.128 mmol)のジクロロメタン(3 ml)中の溶液を、DIPEA (66.8 mg, 0.514 mmol)及びジフェニルホスフィン酸クロリド(75.8 mg, 0.314 mmol)により処理し、そしてアルゴン下に20分間攪拌した。2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-アミン(23.4 mg, 0.130 mmol, Atlantic Research)を添加した。2.5時間の攪拌の後に、反応混合物をジクロロメタンで希釈し

、飽和$NaHCO_3$、水及びブラインで洗浄した。Na_2SO_4上での乾燥の後に、粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸エチル及びn-ヘキサンを用いて精製し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド(78.4 mg., 97.2%)を白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 629.19, 実測値: 629.2。

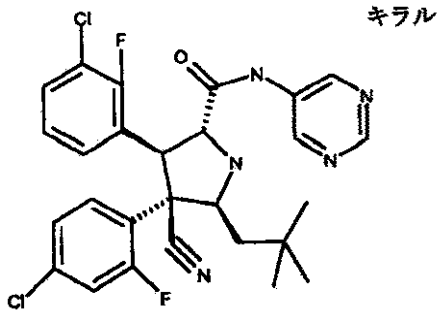
【２０４９】

例399

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチル-N-(ピリミジン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【２０５０】

【化６５０】



M.W.544.44, $C_{27}H_{25}Cl_2F_2N_5O$

【２０５１】

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(39.4 mg, 84.3 mmol)のジクロロメタン(3 ml)中の溶液をDIPEA (44.5 mg, 0.343 mmol)及びジフェニルホスフィン酸クロリド(49.7 mg, 0.210 mmol)と反応させ、そしてアルゴン下に20分間攪拌した。ピリミジン-5-アミン(8.3 mg, 0.0829 mmol, Ark Pharm)を添加し、そして2.5時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、その後、飽和$NaHCO_3$、水及び飽和NaClで洗浄した。Na_2SO_4上で乾燥させた後に、粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより酢酸エチル及びn-ヘキサンを用いて精製し、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチル-N-(ピリミジン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド (35.7 mg., 77%)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 544.14, 実測値: 544.0。

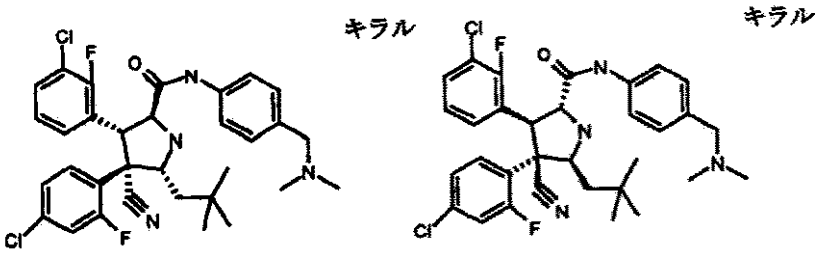
【２０５２】

例400

キラル(2S,3R,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミド及び(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミドの調製

【２０５３】

【化６５１】



M.W. 544.44 $C_{32}H_{34}Cl_2F_2N_4O$

【２０５４】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミドの混合物(41 mg. 0.0684 mmol)を、SFC、Whelk-01 R,R分取カラムにて55% CH_3OHにより分離し、キラル(2S,3R,4S,5R)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミド(17.3 mg., 42.2%) を淡黄色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 599.21, 実測値: 599.2。また、(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミド(15.9 mg., 38.8%)を淡黄色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 599.21, 実測値: 599.2。

【２０５５】

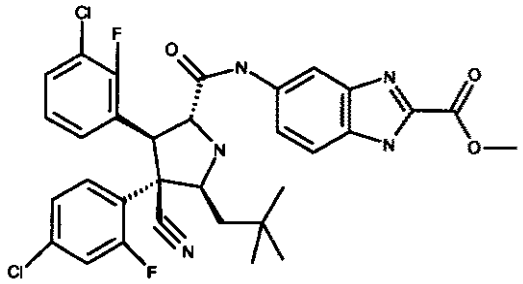
例401

キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2- フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-カルボキシレートの調製

【２０５６】

【化６５２】

キラル



M.W. 640.52 $C_{32}H_{29}Cl_2F_2N_5O_3$

【２０５７】

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(60.3 mg, 0.129 mmol)のジクロロメタン(3 ml)中の溶液を、DIPEA (66.8 mg, 0.514 mmol)及びジフェニルホスフィン酸クロリド(75.7 mg, 0.320 mmol)と反応させ、そしてアルゴン下に20分間

攪拌した。5-アミノ-1 H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸メチルエステル(25.7 mg, 0.134 mmol, Biofine)を添加し、そして2.5時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で抽出し、その後、飽和$NaHCO_3$、水及びブラインで洗浄した。Na_2SO_4上で乾燥した後に、粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより酢酸エチル及びn-ヘキサンを用いて精製し、白色の凍結乾燥した固形分として、キラルメチル 5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2- カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキシレート(43 mg, 52%)を提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 640.16, 実測値: 640.1。

【２０５８】

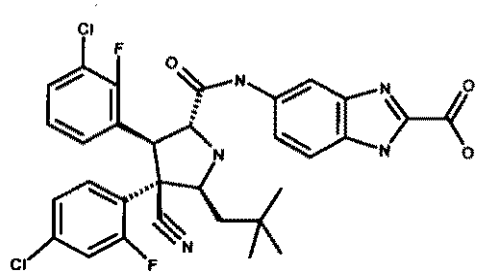
例402

キラル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-1H-ベンゾ [d]イミダゾール-2- カルボン酸の調製

【２０５９】

【化６５３】

キラル



M.W. 626.50 $C_{31}H_{27}Cl_2F_2N_5O_3$

【２０６０】

キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボキシレート(84.4 mg, mmol)のTHF (6 ml)中の溶液を、水(3 ml)中の水酸化リチウム一水和物(22.9 mg, 0.545mmol)と反応させ、そして室温で一晩攪拌した。反応混合物を1 N HClで処理し(0.37 ml, pH 3～4)、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過しそして凍結乾燥し、キラル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2- カルボン酸 (36 mg, 43.6 %)を白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 626.15, 実測値: 626.0。

【２０６１】

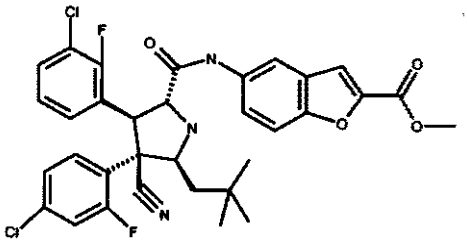
例403

キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2- フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-2-カルボキシレートの調製

【２０６２】

【化６５４】

キラル



M.W. 640.52 $C_{33}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

【２０６３】

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (60.9 mg, 0.130 mmol)のジクロロメタン(3 ml)中の溶液を、DIPEA (66.8 mg, 0.517 mmol)及びジフェニルホスフィン酸クロリド(75.8 mg, 0.320 mmol)と反応させ、そしてアルゴン下で20分間攪拌した。5-アミノ-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチルエステル(26.0 mg, 0.136 mmol, Biofine,)を添加し、そして2.5時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そして、水、飽和$NaHCO_3$及びブラインで洗浄した。Na_2SO_4上で乾燥した後に、粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより酢酸エチル及びn-ヘキサンを用いて精製し、キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-2-カルボキシレート(46.2 mg., 55.4%)を白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 640.15, 実測値: 640.0。

【２０６４】

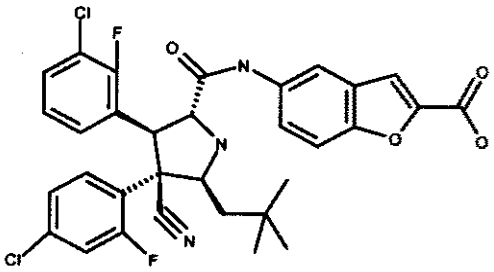
例404

キラル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-2-カルボン酸の調製

【２０６５】

【化６５５】

キラル



M.W. 626.49 $C_{32}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4$

【２０６６】

キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2- フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-2-カルボキシレート (80.7 mg, 0.126 mmol)のTHF (6 ml)中の溶液を、水 (3 ml)中の水酸化リチウム一水和物 (222.3 mg, 0.531 mmol)と反応させ、そして室温にて3時間攪拌し

た。反応物を1N HClで処理し(pH 3～4)、そして酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過しそして凍結乾燥し、キラル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾフラン-2-カルボン酸(74.3 mg, 94.1 %)を白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 626.13, 実測値: 626.2。

【２０６７】

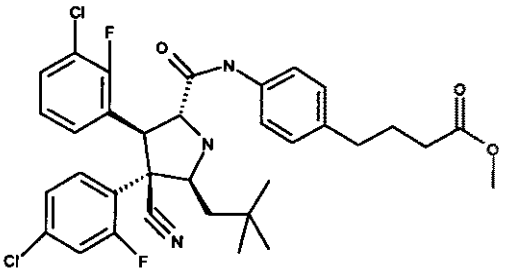
例405

キラルメチル4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ブタノエートの調製

【２０６８】

【化６５６】

キラル



M.W. 642.58, $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【２０６９】

塩化チオニル(2.5 mL, 4.08 g, 34.3 mmol)を攪拌されている無水メタノール (10 mL)に0℃で添加した。20分後に、4-(4-アミノフェニル)酪酸(1.85 g, 10.3 mmol, Aldrich)を添加し、そして混合物を室温にて16時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして残留物を酢酸エチル、水及び飽和$NaHCO_3$、水及び飽和NaClで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥しそして濃縮し、メチル4-(4-アミノフェニル)ブタノエート(1.88 g, 94%)を淡褐色固形分として提供した。

【２０７０】

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(60.9 mg, 0.130 mmol)のジクロロメタン (3 ml)中の溶液に、DIPEA (66.8 mg, 0.514 mmol)及びジフェニルホスフィン酸クロリド (78.2 mg, 0.324 mmol)を添加した。混合物をアルゴン下に20分間攪拌し、その後、メチル4-(4-アミノフェニル)ブタノエート (24.7 mg, 0.128 mmol)を添加した。2時間後に、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そして水で、その後、飽和$NaHCO_3$、水及び飽和NaClで洗浄した。Na_2SO_4上で乾燥した後に、粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより酢酸エチル及びn-ヘキサンを用いて精製し、キラルメチル4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5- ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ブタノエート(79.2 mg., 96%)を白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 642.2, 実測値: 642.1。

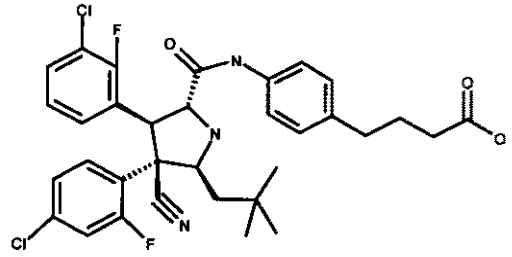
【２０７１】

例406

キラル4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ブタン酸の調製

【２０７２】
【化６５７】

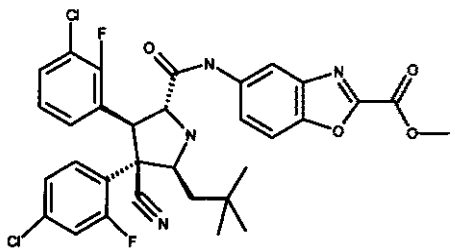
キラル



M.W. 628.55 $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【２０７３】
キラルメチル4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ブタノエート(70.5 mg, 0.110 mmol)のTHF (5 ml)中の溶液を、水(2.5 ml)中の水酸化リチウム一水和物(18.5 mg, 0.441 mmol)により処理し、そして室温にて16時間攪拌した。反応物を1N HClで処理し(pH 5)、そして酢酸エチルで抽出し、水、その後、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過しそして凍結乾燥し、キラル4-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ブタン酸 (67 mg, 97.2 %)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 628.19, 実測値: 628.1。
【２０７４】
例407
キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾ [d]オキサゾール-2-カルボキシレートの調製
【２０７５】
【化６５８】

キラル



M.W.641.51, $C_{32}H_{28}Cl_2F_2N_4O_4$

【２０７６】
キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (59.8 mg, 0.128 mmol)のジクロロメタン(3 ml)中の溶液を、DIPEA (66.8 mg, 0.517 mmol)及びジフェニルホスフィン酸クロリド(80.7 mg, 0.341 mmol)により処理し、そしてアルゴン下に20分間攪拌した。5-アミノ-ベンゾオキサゾール-2-カルボン酸メチルエステル(25.8 mg, 13

4 μmol, JW PharmLab)を添加し、そして2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、そして水、飽和$NaHCO_3$、水及びブラインで洗浄した。Na_2SO_4上で乾燥した後に、粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより、酢酸エチル 及n-ヘキサンを用いて精製し、キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキシレート(73.7 mg., 89.8%)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 641.15, 実測値: 641.2。

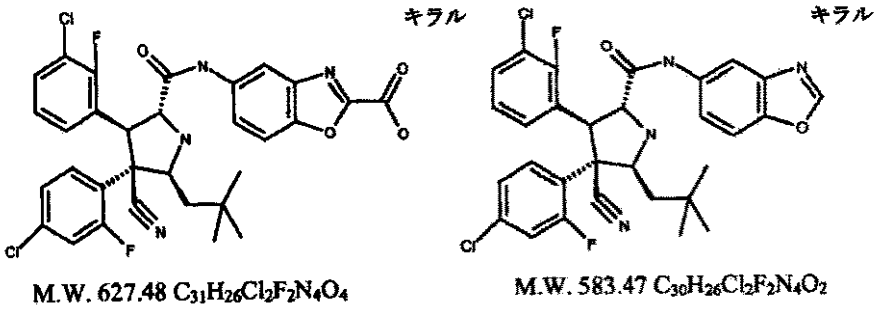
【２０７７】

例408

キラル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾ [d]オキサゾール-2-カルボン酸及びキラル(2R,3S,4R,5S)-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【２０７８】

【化６５９】



【２０７９】

キラルメチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾ[d]オキサゾール-2-カルボキシレート(64.5 mg, 0.101 mμmol)のTHF (5 ml)中の溶液を、水(2.5 ml)中の水酸化リチウム一水和物 (17.1 mg, 0.407 mmol)と反応させ、そして室温にて4.5時間攪拌した。反応混合物を1N HClで処理し(pH 5～6)、そして酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過しそしてシリカゲルクロマトグラフィーにより塩化メチレン及びメタノールを用いて精製し、キラル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾ [d]オキサゾール-2-カルボン酸 (7.8 mg., 12.4%)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 627.13, 実測値: 627.2。また、キラル (2R,3S,4R,5S)-N-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド (38.3 mg., 65.3%)を白色の凍結乾燥した固形分として提供した。MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 583.14, 実測値: 583.2。

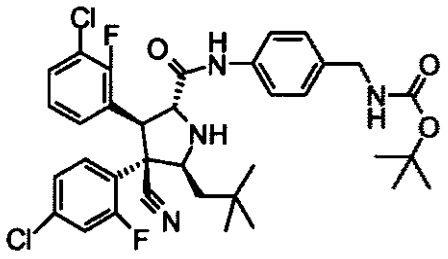
【２０８０】

例409

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

【２０８１】

【化６６０】



M.W .671.62, C35H38Cl2F2N4O3

【２０８２】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (20.0 mg)のジクロロメタン (5 ml)中の攪拌されている溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(33 mg)及びtert-ブチル4- アミノベンジルカルバメート(57.0 mg, 0.256 mmol, Array)を添加し、次いで、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウラニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (29 mg, Chem-Impex)を添加し、そして反応混合物を30分間攪拌した。別の部分のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(33 mg)、rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (20.0 mg)及びHATU (29 mg) を添加し、そして攪拌を30分間続け、その後、最後の部分のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(33 mg)、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (20.0 mg)及びHATU (29 mg)を添加した。１時間後に、反応混合物をCH_2Cl_2 (80 mL)で希釈し、そして飽和Na_2CO_3 (2x15 mL)、水(2x15 mL)で洗浄し、そして蒸発させた。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、４ｇ, 4%～50% EtOAc(ヘキサン中))により精製し、rac-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)- ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルをオフホワイト固形分として提供した(82.8mg, 96%)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値$C_{35}H_{39}Cl_2F_2N_4O_3$ [(M+H)$^+$]: 671.2362, 実測値: 671.2360。

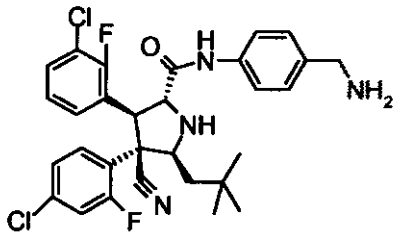
【２０８３】

例410

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

【２０８４】

【化６６１】



M.W .571.50, C30H30Cl2F2N4O

【２０８５】

rac tert-ブチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジルカルバメート(64 mg, 例XC31)のCH_2Cl_2 (4 ml)中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5.92 g, 4 mL)を添加し、反応物を0℃で1.5時間攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮し、そしてCH_2Cl_2 (80 mL)中に吸収させ、そして飽和Na_2CO_3 (2x15 mL), 水(2x15 mL)で洗浄し、そして濃縮して、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-アミノメチル-フェニル)-アミドを白色固形分として提供した (54.3 mg, 99%)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{30}H_{31}Cl_2F_2N_4O$ [(M+H)$^+$]: 571.1838, 実測値: 571.1837。

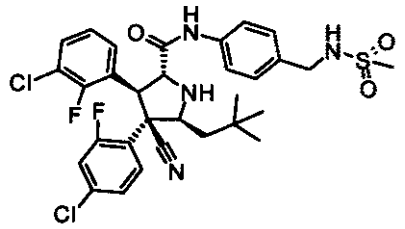
【２０８６】

例411

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

【２０８７】

【化６６２】



M.W .649.59, C31H32Cl2F2N4O3S

【２０８８】

rac-(2R,3S,4R,5S)-N-(4-(アミノメチル)フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド(21.0 mg, 0.0367 mmol, 例XJ-2)のCH_2Cl_2 (4 ml)中の溶液をメタンスルホニルクロリド (8.5 mg, 5.78 μl, 0.0742 μmol)で処理し、そして反応物を0℃で１時間攪拌した。反応混合物をCH_2Cl_2 (80 mL)で処理し、そして飽和Na_2CO_3 (2x15 mL)、水 (2x15 mL)で洗浄し、そして蒸発させた。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4 g, 1%～10% MeOH/CH_2Cl_2)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4- (メタンスルホニルアミノ-メチル)-フェニル]-アミドをオフホワ

イト固形分として提供した(17.6 mg, 73%)。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 649, 実測値: 649。

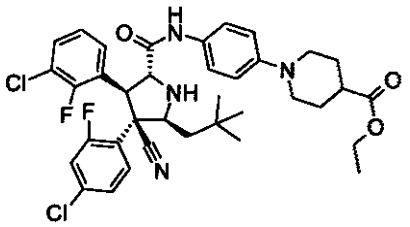
【２０８９】

例412

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

【２０９０】

【化６６３】



M.W .697.66, C37H40Cl2F2N4O3

【２０９１】

(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2 -フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (20.0 mg)のジクロロメタン (5 ml)中の攪拌されている溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(33 mg)及びエチル1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(63.8 mg, 0.257 mmol, Bionet Research Intermediates)を添加し、次いで、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウラニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU) (29 mg, Chem-Impex)を添加し、そして反応混合物を30分間攪拌し、別の部分のN,N- ジイソプロピルエチルアミン (33 mg)、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (20.0 mg)及びHATU (29 mg)を添加し、そして攪拌を30分間続け、その後、最後の部分のN,N-ジイソプロピルエチルアミン (33 mg)、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (20.0 mg)及びHATU (29 mg)を添加した。１時間後に、反応混合物をCH_2Cl_2 (80 mL)で希釈し、飽和Na_2CO_3 (2x15 mL)、水 (2x15 mL)で洗浄し、そして蒸発させた。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、４ g, 4%～50%のEtOAc （ヘキサン中）)により精製し、1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル をオフホワイト固形分として提供した(86.9 mg, 97%)。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 697, 実測値: 697。

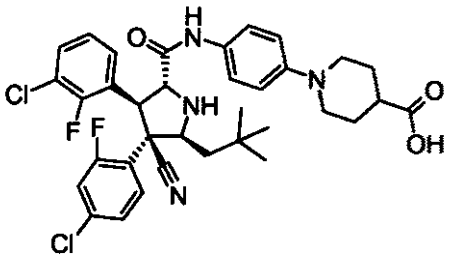
【２０９２】

例413

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

【２０９３】

【化６６４】



M.W .669.60, C35H36Cl2F2N4O3

【２０９４】

エチル1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ピペリジン-4-カルボキシレート(75 mg, 0.108 mmol)のTHF (4mL)中の溶液に、水酸化リチウム一水和物(19.2 mg, 0.458 mmol)の水 (2 mL)中の溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌し、その後、それを1N HClで中和し、その後、それをEtOAcで希釈し、水 (2x10 mL)、ブライン(2x10 mL)で洗浄し、乾燥しそして蒸発させて、1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)- ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸を白色固形分として提供した (76 mg, 100%)。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 669, 実測値: 669。

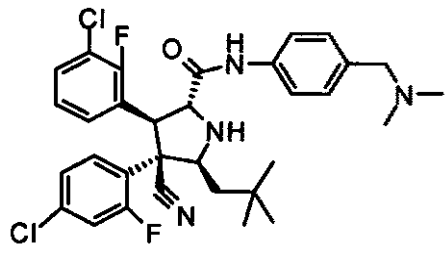
【２０９５】

例414

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

【２０９６】

【化６６５】



M.W .599.56, C32H34Cl2F2N4O

【２０９７】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸(60 mg, 0.128 mmol)のジクロロメタン(5.00 ml)中の攪拌されている溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (100 mg)及び4-((ジメチルアミノ)メチル)アニリン(29.8 mg, 0.198 mmol)を添加し、次いで、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウラニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU) (90.3 mg,0.237 mmol, Chem-Impex)を添加し、そして反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物をCH_2Cl_2(80 mL)で希釈し、飽和Na_2CO_3 (2x15 mL)、水(2x15 m

L)で洗浄し、そして蒸発させた。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、4 g, 4%～50% EtOAc（ヘキサン中）)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ジメチルアミノメチル-フェニル)-アミドを白色固形分として提供した(54.1 mg, 70%)。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 599, 実測値: 599。

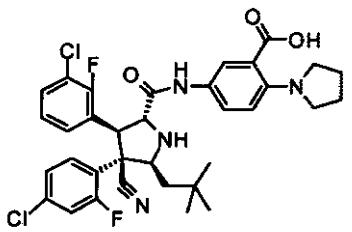
【２０９８】

例415

rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-ピロリジン-1-イル-安息香酸の調製

【２０９９】

【化６６６】



M.W .655.58, C34H34Cl2F2N4O3

【２１００】

rac-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸(60 mg, 0.128 mmol)中のジクロロメタン(5.00 ml)中の攪拌されている溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (99.6mg,0.770 mmol)及びN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウラニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU) (90.3 mg,0.237 mmol, Chem-Impex)を添加し、次いで、5-アミノ-2-(ピロリジン-1-イル)安息香酸(38.5 mg, 0.187 mmol, Array)を添加した。反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物をCH_2Cl_2 (80 mL)で希釈し、飽和Na_2CO_3 (2x15 mL)、水 (2x15 mL)で洗浄しそして蒸発させた。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、8g, 0.5%～5% MeOH (CH_2Cl_2中)により精製し、rac-5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ピロリジン-1-イル-安息香酸を白色固形分として提供した(14.6 mg, 15.4%)。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 655, 実測値: 655。

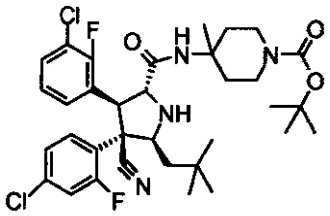
【２１０１】

例416

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

【２１０２】

【化６６７】



M.W .663.64, C34H42Cl2F2N4O3

【２１０３】

ラセミ-(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸(48.2 mg, 0.103 mmol)のジクロロメタン(8 ml)中の撹拌されている溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (72.7 mg, 98.3 μl, 563 μmol, 当量: 6)及びN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウラニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU) (64.2 mg, 0.169 mmol)を添加し、tert-ブチル4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(20.1mg, 0.0938 mmol, Astatech)を添加した。反応混合物を2:00PMから２時間撹拌した。反応混合物をCH_2Cl_2(80 mL)で希釈し、飽和Na_2CO_3 (15 mL)、水(2x15 mL)で洗浄しそして蒸発させた。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4 g, 5%～70% EtOAc（ヘキサン中）)により精製し、rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2- ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 663, 実測値: 663。

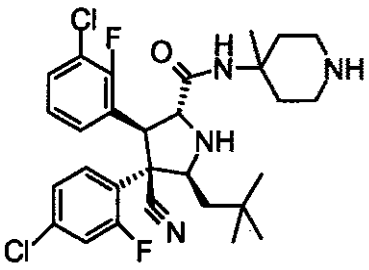
【２１０４】

例417

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

【２１０５】

【化６６８】



M.W.563.52, C29H34Cl2F2N4O

【２１０６】

ラセミtert-ブチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(27.0 mg, 0.0407 mmol, 例386)のジクロロメタン (3mL)中の撹拌されている溶液に、トリフルオロ酢酸(4.44 g, 3 mL)を添加し、そして反応混合物を0～5℃で2.5時間撹拌した。溶剤を真空中で除去し、残留物をCH_2Cl_2 (80mL)で希釈し

、飽和Na_2CO_3 (15 mL)、水 (2x15 mL)で洗浄しそして蒸発させ、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 563, 実測値: 563。

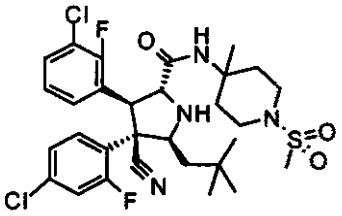
【２１０７】

例418

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

【２１０８】

【化６６９】



M.W .641.61, C30H36Cl2F2N4O3S

【２１０９】

ラセミ(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)- 4-シアノ-N-(4-メチルピペリジン-4-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド(20.5 mg, 0.0364 μmol, 例387)の溶液を、トリエチルアミン(24.8 mg, 0.245 mmol)で処理し、次いで、メタンスルホニルクロリド(8.5 mg, 0.0742 mmol)で処理した。反応物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物をCH_2Cl_2 (80 mL)で希釈し、飽和Na_2CO_3(2x15 mL)、水(2x15 mL)で洗浄しそして蒸発させた。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、4 g, 10%～100% EtOAc/ヘキサン)により精製し、rac-(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(1-メタンスルホニル-4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミドを白色固形分として提供した(20.5 mg, 88%)。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 641, 実測値: 641。

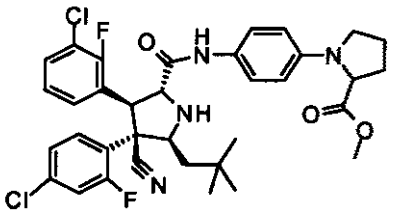
【２１１０】

例419

メチル1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシレートの調製

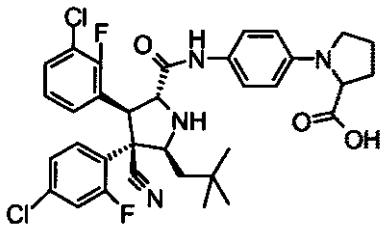
【２１１１】

【化６７０】



M.W .669.60, C35H36Cl2F2N4O3

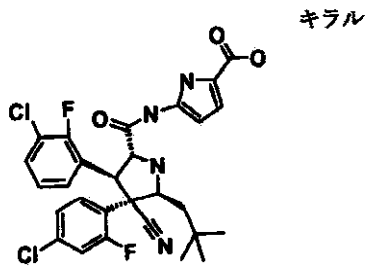
【２１１２】
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸(60 mg, 0.128 mmole)のジクロロメタン(6 ml)中の攪拌されている溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(104 mg, 140 μl, 0.802 mmol)及びメチル1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-2-カルボキシレートヒドロクロリド (50.2 mg, 0.196 mmol, Beta Pharma)を添加し、次いで、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウラニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU) (90.3 mg, 0237 mmole, Chem-Impex)を添加し、そして反応混合物を室温にて１時間攪拌した。反応混合物をCH_2C1_2 (80 mL)で希釈し、飽和Na_2CO_3 (2x15 mL)、水(2x15 mL)で洗浄しそして蒸発させた。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、４ g, 5%～100% EtOAc（ヘキサン中）)により精製し、メチル1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシレート(72.4 mg, 84%)を白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 669, 実測値: 669。
【２１１３】
例420
1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸の調製
【２１１４】
【化６７１】



M.W .655.58, C34H34Cl2F2N4O3

【２１１５】
メチル1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ピロリジン-2-カルボキシレート(61.2 mg, 0.091.4 mmol, 例11)のTHF (4.00 ml)中の溶液に、水(2.00 ml)中の水酸化リチウム一水和物(22.6 mg, 0.539 mmol)の溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温にて２時間攪拌し、その後、1N HClで中和した。その後、それをEtOAcで希釈し、水(2x10 mL)、ブライン(2x10 mL)で洗浄し、乾燥しそして蒸発させ、1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)フェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を白色固形分として提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 655, 実測値: 655。
【２１１６】
例421
キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-ピロール-2-カルボン酸の調製
【２１１７】

【化６７２】



M. W. 575.45 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$

【２１１８】

キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステルの混合物(38 mg, 0.036 mmol)をEtOH (4 mL)に溶解させ、そして2N KOH (2 mL)を添加し、そして3時間60℃で撹拌し、その後、80℃に12時間加熱した。混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、その後、減圧下で濃縮した。化合物をRP-HPLC (20%～95%のアセトニトリル/水)により精製し、キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-ピロール-2-カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (5 mg, 13.8 %)をオフホワイト固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値$C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$ + H [$(M+H)^+$]:575.1423, 実測値: 575.1427。

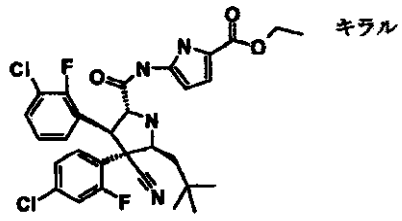
【２１１９】

例422

キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステルの調製

【２１２０】

【化６７３】



M. W. 603.50 $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$

【２１２１】

キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(200 mg, 0.428 mmol)、エチル5-アミノ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(180 mg, 1.17 mmol)、2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 200 mg, 0.526 mmol)及びiPr_2NEt (0.4 mL, 2.29 mmol) のCH_2Cl_2 (4 mL)及びTHF (4 mL)中の混合物を25℃で16時間撹拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2 で希釈し、そして水で洗浄した。有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮した。化合物をRP-HPL

C (20%～95%のアセトニトリル/水)により精製し、キラル5-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチルエステル(42 mg, 16.3 %)をオフホワイト粉末として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$ + H [(M+H)$^+$]: 603.1736, 実測値: 603.1736。

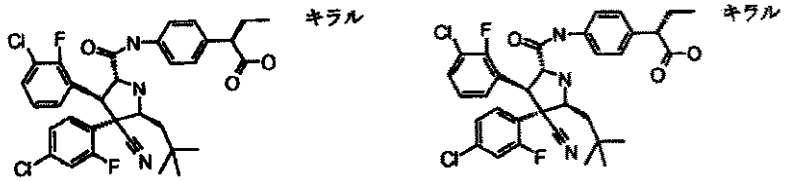
【２１２２】

例423

キラル(R)-2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸及びキラル(S)-2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸の調製

【２１２３】

【化６７４】



M. W. 628.55 $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【２１２４】

ジアステレオマー2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸メチルエステルの混合物(370 mg, 0.576 mmol)をTHF(15 mL)及びメタノール (5 mL)中に溶解させ、その後、2N LiOH (5 mL)を添加し、そして室温にて2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2x)で抽出した。有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮し、粗生成物を提供した。SFC (30% MeOH, 100 bar, 30℃, 2 mL/min)により精製し、キラル(R)-2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}- フェニル)-酪酸をオフホワイト固形分として提供した(80.5 mg, 22.2%)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$ + H [(M+H)$^+$]:628.1940, 実測値: 628.1942。また、キラル(S)-2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-酪酸(50.1 mg, 16.0 %)をオフホワイト粉末として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$ + H [(M+H)$^+$]:628.1940, 実測値: 628.1944。

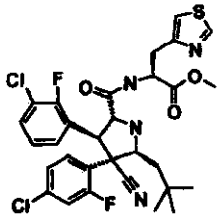
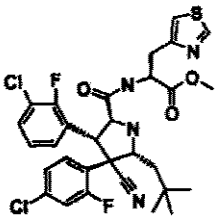
【２１２５】

例424

キラル(S)-2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸メチルエステル及びキラル(S)-2-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸メチルエステルの調製

【２１２６】

【化６７５】


キラル

キラル

M. W. 635.56 $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3S$

【２１２７】

試薬(S)-メチル2-アミノ-3-(チアゾール-4-イル)プロパノエート(655 mg, 2.94 mmol)をジクロロメタン(30 mL)中に溶解させ、その後、iPr_2NEt(2.41 mL, 13.9 mmol)を添加し、そして25℃で攪拌した。３つの部分で、ラセミ(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(701 mg, 1.5 mmol)及び2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 741 mg, 1.95 mmol)を30分間隔で添加した。反応混合物を25℃で14時間攪拌した。その後、混合物をCH_2Cl_2で希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮した。ジアステレオマーをRP-HPLC (20%～95% アセトニトリル/水)により精製し、キラル(S)-2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3- チアゾール-4-イルプロピオン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩を白色粉末として提供した(122 mg, 12.8%)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3S$ + H [(M+H)$^+$]:635.1457, 実測値: 635.1456。また、キラル(S)-2-{ [(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩を白色粉末として提供した(37 mg, 4%)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{30}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3S$+ H [(M+H)$^+$]:635.1457, 実測値: 635.1456。

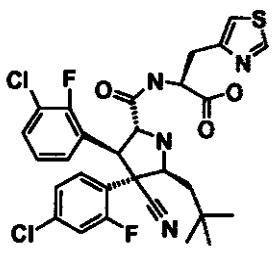
【２１２８】

例425

キラル(S)-2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸の調製

【２１２９】

【化６７６】

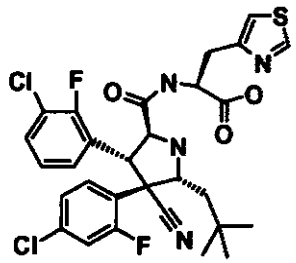


M. W. 621.533 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3S$

【２１３０】
キラル(S)-2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩 の混合物(112 mg, 0.176 mmol)をTHF (3 mL)及びメタノール(1 mL)中に溶解させ、その後、2N LiOH (1 mL)を添加し、そして室温にて2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル(2x)で抽出し、有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮し、粗生成物を提供し、その粗生成物をRP-HPLC (20～95% アセトニトリル/水)により精製した。溶剤を減圧下に濃縮し、キラル(S)-2-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3- チアゾール-4-イル-プロピオン酸トリフルオロ酢酸塩を白色粉末として提供した(41 mg, 37.9 %)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3S$ + H [(M+H)$^+$]:621.1300, 実測値: 621.1298。

【２１３１】
例426
キラル(S)-2-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸の調製

【２１３２】
【化６７７】

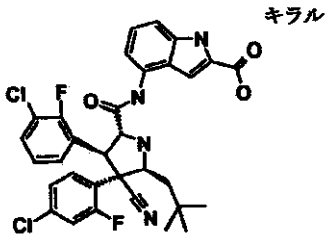


M. W. 621.533 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3S$

【２１３３】
キラル(S)-2-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸メチルエステルトリフルオロ酢酸塩の混合物(31 mg, 0.48.8 mmol)をTHF (1.5 mL)及びメタノール(0.5 mL)中に溶解させ、その後、2N LiOH (0.5 mL)を添加し、そして室温にて2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2x)で抽出し、有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮し、粗生成物を提供し、その粗生成物をRP-HPLC (20～95% アセトニトリル/水)により精製し、溶剤を純粋な画分から減圧下に蒸発させ、トリフルオロ酢酸塩を提供した。これをEtOAc及び$NaHCO_3$により遊離塩基とし、有機相を分離し、そして減圧下に濃縮し、キラル(S)-2-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-チアゾール-4-イル-プロピオン酸を白色粉末として提供した(21 mg, 68.3 %)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3S$ + H [(M+H)$^+$]:621.1300, 実測値: 621.1298。

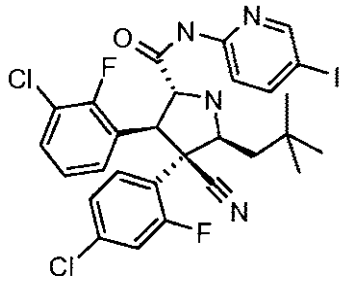
【２１３４】
例427
キラル4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H

-インドール-2-カルボン酸の調製
【２１３５】
【化６７８】



M. W. 625.5078 $C_{32}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

【２１３６】
キラル4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステルの混合物(168 mg, 0.257 mmol)をEtOH (4 mL)中に溶解させ、そして2N KOH (2 mL)を添加し、3時間 70℃で攪拌し、その後、25℃に冷却した。混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮した。化合物をRP-HPLC (20%～95%のアセトニトリル/水)により精製し、トリフルオロ酢酸塩を提供した。化合物は非常に不溶性であり、iPAをEtOAc及び$NaHCO_3$とともに使用し、遊離塩基の有機層を分離し、そして減圧下に濃縮し、キラル4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-1H-インドール-2-カルボン酸(84.5 mg, 52.6 %)をオフホワイト固形分として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{32}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$ + H [(M+H)$^+$]:625.1580, 実測値: 625.1580。
【２１３７】
例428
rac (2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(5-ヨード-ピリジン-2-イル)-アミドの調製
【２１３８】
【化６７９】



分子量＝669.3449
分子式＝$C_{28}H_{25}Cl_2F_2IN_4O$

【２１３９】
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸、TFA塩(200 mg, 0.34

mmol)の塩化メチレン(3 mL)中の攪拌されている溶液に、HATU (Aldrich, 235 mg, 0.62 mmol)を添加し、次いで、DIPEA (0.3 mL, 1.72 mmol)及び6-ヨード-ピリジン-3-イルアミン (Lancaster, 138 mg, 0.69 mmol)を添加した。混合物を室温で４時間攪拌した。混合物を水でクエンチした。混合物を塩化メチレン(2X10 mL)で抽出し、そして抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(0～8% EtOAc/塩化メチレン)により精製し、題記の化合物を白色固形分として提供した (95 mg, 41%収率)。

MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 669, 実測値: 669。

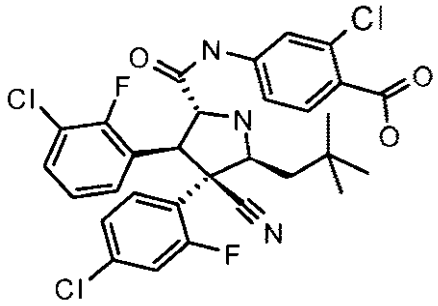
【２１４０】

例429

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

【２１４１】

【化６８０】



分子量＝620.9158

分子式＝$C_{30}H_{26}Cl_3F_2N_3O_3$

【２１４２】

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-クロロ-安息香酸メチルエステル(54 mg)を若干の加熱の助けでMeOH (10 mL)中に溶解させた。攪拌されている溶液に、NaOH(1N, 2 mL)を添加し、混合物を1時間55℃で攪拌した。溶剤を除去し、残留物を1N HClにより処理し、混合物を酸性にした。白色懸濁液をEtOAc (3 x10mL)で抽出し、そして抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を除去し、残留物を凍結乾燥し、白色粉末を提供した。40 mg。 MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 620, 実測値: 620。

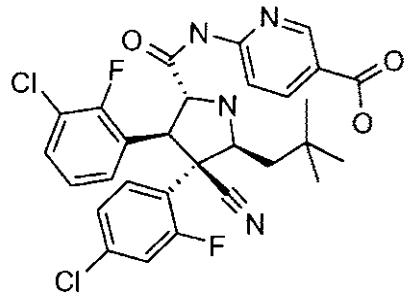
【２１４３】

例430

6-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸の調製

【２１４４】

【化６８１】



分子量＝587.4584
分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$

【２１４５】

50 mlの圧力チューブにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(5-ヨードピリジン-2-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド (87 mg, 130 μmol, 当量: 1.00)をDMF (3.48 ml)及び水(174 μl)と合わせた。炭酸カリウム (35.9 mg, 260 μmol, 当量: 2)を添加した。混合物を窒素でバブリングし、その後、酢酸パラジウム(II) (3.48 mg, 15.5 μmol, 当量: 0.119)を添加した。チューブをCO雰囲気に40 PSIで付し、3時間 70 ℃で攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトをとおしてろ過した。ろ液を1N HCl によりpH 5に酸性化し、そして5 mlのEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、残留物を提供した。

【２１４６】

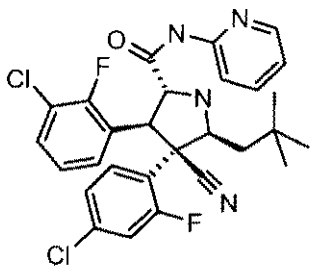
残留物をDMSO中に溶解させ、HPLCによりアセトニトリル/水を用いて精製した。ピーク１を濃縮し、凍結乾燥し、オフホワイトフォーム、8.7 mgを提供した。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 587, 実測値: 587。

【２１４７】

例431
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸ピリジン-2-イルアミドの調製

【２１４８】

【化６８２】



分子量＝543.4484
分子式＝$C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O$

【２１４９】

50 mlの圧力チューブにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(5-ヨードピリジン-2-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド (87 mg, 130 μmol, 当量: 1.00)をDMF (3.48 ml)及び水(174 μl)と合わせた。炭酸カリウム (35.9 mg, 260 μmol, 当量: 2)を添加した。混合物を窒素によりバブリングし、酢酸パラジウム (II)(3.48 mg, 15.5 μmol, 当量: 0.119)を添加した。チューブをCO雰囲気に40 PSIで付し、そして3時間 70 ℃で攪拌した。

【２１５０】

混合物を室温に冷却し、セライトをとおしてろ過した。ろ液を1N HCl によりpH 5に酸性化し、そして5 mlのEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、残留物を提供した。

【２１５１】

残留物をDMSO中に溶解させ、HPLCによりアセトニトリル/水を用いて精製した。ピーク２を濃縮し、凍結乾燥し、オフホワイトフォーム、13.8 mgを提供した。MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 543, 実測値: 543。

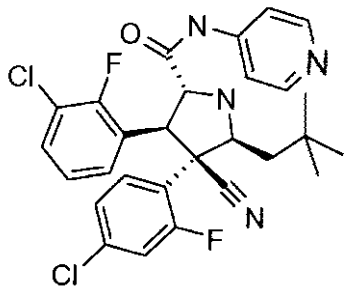
【２１５２】

例432

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

【２１５３】

【化６８３】



分子量＝543.4484

分子式＝$C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O$

【２１５４】

2 mlのCH_2Cl_2 に室温にて、(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ- フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸、TFA塩の１／３の量(66.67 mg)及びDIPEAの１/３の量(100uL)を窒素下に添加した。これに、HATUの１／３の量(80 mg)を添加した。4-アミノピリジンのDCM 1 ml/DMF 0.5 ml中の溶液を、その後、添加した。反応物を30分間攪拌した。この反応物に、DIPEAの１／３の量(100uL)、次いで、出発の酸の１／３の量(66.67 mg)及びHATUの１／３の量(80 mg)の固体混合物を添加した。混合物を30分間攪拌し、その後、残りの出発材料及び試薬を同様に添加した。反応物を一晩攪拌した。その後、反応物をCH_2Cl_2 (10 ml)で希釈し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過しそして濃縮して、残留物を提供した。残留物をDMSO (10 ml)中に溶解し、RP HPLCにより50～100% アセトニトリル/水を用いて精製した。44.3 mg。

MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 543, 実測値: 543。

【２１５５】

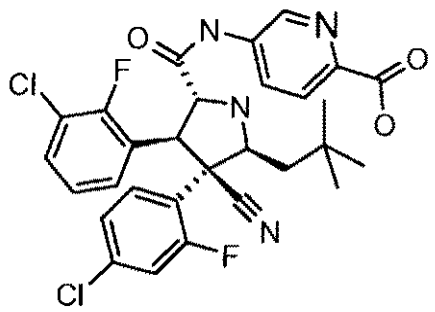
例433

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

ル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピリジン-2-カルボン酸の調製

【２１５６】

【化６８４】



分子量＝587.4584

分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$

【２１５７】

50 mlの圧力チューブにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(5-ヨードピリジン-2-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド (100 mg, 149 μmol, 当量: 1.00)をDMF (4 ml)及び水(200 μl)と合わせた。炭酸カリウム (41.3 mg, 299 μmol, 当量: 2)を添加した。混合物を窒素によりバブリングし、酢酸パラジウム (II) (4 mg, 17.8 μmol, 当量: 0.119)を添加した。チューブをCO 雰囲気に40 PSIで付し、70 ℃で一晩攪拌した。

【２１５８】

反応物をセライトをとおしてろ過した。ろ液を水で希釈し、そしてEtOAc (2x10 mL)で抽出した。水性層を1N HClによりpH 5に酸性化し、薄い懸濁液を提供した。これをろ過し、オレンジ色固形分を提供した。EtOAc洗浄液はなおも所望の生成物を含んでいた。これをNa_2SO_4上で乾燥し、濃縮し、残留物を提供した。固形分及び残留物を合わせ、そして混合物をDMSO中の溶解し、そしてHPLCにより、50～100% アセトニトリル/水を用いて精製した。きれいな画分を濃縮し、そして凍結乾燥し、白色フォーム、8.7 mgを提供した。MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 587, 実測値: 587。

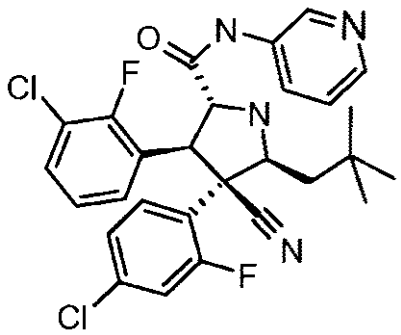
【２１５９】

例434

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

【２１６０】

【化６８５】



分子量＝543.4484
分子式＝$C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O$

【２１６１】

25 ml丸底フラスコにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸化合物を2,2,2-トリフルオロ酢酸(1:1) (200 mg, 344 μmol, 当量:1.00)とともに、CH_2Cl_2 (3 ml)と混合し、無色溶液を提供した。DIPEA (240 μl, 1.38 mmol, 当量: 4) 及びジフェニルホスフィン酸クロリド (244 mg, 1.03 mmol, 当量: 3)を添加し、そして反応物を室温にて20分間攪拌した。3-アミノ-ピリジン (38.9 mg, 413 μmol, 当量: 1.2)を添加し、そして反応混合物を室温にて一晩攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、40 g, 2%～5% MeOH （DCM中）)により精製し、生成物として白色固形分を提供した。185 mg。MS (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 543, 実測値: 543。

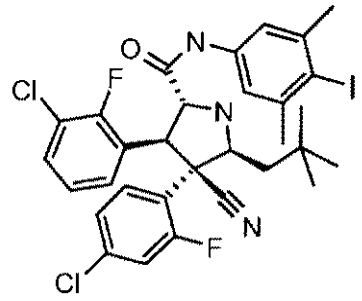
【２１６２】

例435

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

【２１６３】

【化６８６】



分子量＝696.4115
分子式＝$C_{31}H_{30}Cl_2F_2IN_3O$

【２１６４】

3 mlのCH_2Cl_2 に室温にて、窒素下に(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル

)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸１)の１／３の量を添加した。その酸に、TFA塩(100 mg)及びDIPEAの１／３の量(111 これに4-ヨード-3,5-ジメチルアニリンのすべて(0.255 g, 1.03 mmol)、次いで、HATUの１／３の量(117.7 mg)を添加した。反応物を30 分間攪拌した。１)に、固形分に）。反応物に、DIPEAの別の１／３の量、出発の酸の１／３の量(100 mg)及びHATUの１／３の量 (117.7 mg)の混合物を添加した。これを30分間攪拌し、その後、残りの出発材料及び試薬を同様に添加した。反応物を一晩攪拌した。反応物をCH_2Cl_2 (10 ml)で希釈し、0.5 N HCl水溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過しそして濃縮し、黄色オイルを提供し、そしてこれを40 gのフラッシュシリカゲルカラムにより精製し、ヘキサンから25% EtOAc/ヘキサンまでの逐次勾配液により溶離した。白色固形分として生成物を得た。60 mg。MS (ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 696, 実測値: 696。

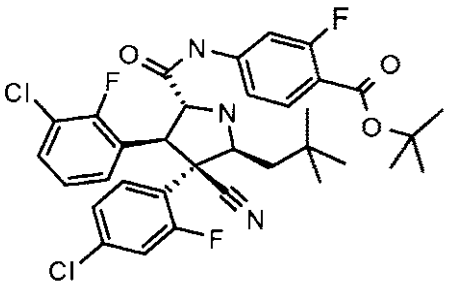
【２１６５】

例436

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

【２１６６】

【化６８７】



分子量＝660.5696

分子式＝$C_{34}H_{34}Cl_2F_3N_3O_3$

【２１６７】

25 mLの丸底フラスコにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸化合物を2,2,2-トリフルオロ 酢酸(1:1) (200 mg, 344 μmol, 当量: 1.00)とともに、CH_2Cl_2 (4.5 ml)と合わせ、黄色溶液を提供した。DIPEA (178 mg, 1.38 mmol, 当量: 4)及びジフェニルホスフィン酸クロリド (244 mg, 1.03 mmol, 当量: 3)を添加し、そして反応物を室温にて20 分間攪拌した。Tert-ブチル4-アミノ-2-フルオロベンゾエート(72.7 mg, 344 μmol, 当量: 1.00)を添加し、そして反応混合物を室温にて一晩攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g, 10%～20% EtOAc（ヘキサン中）)により精製し、白色固形分を生成物として提供した。215 mg。MS (ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 660, 実測値: 660。

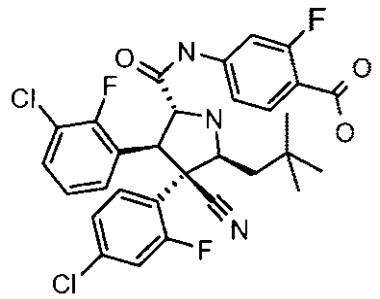
【２１６８】

例437

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

【２１６９】

【化６８８】

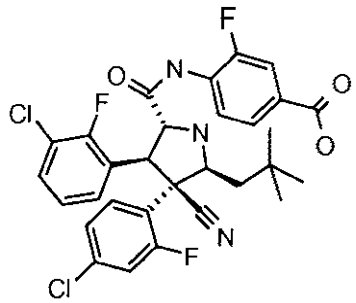


分子量＝604.4612
分子式＝$C_{30}H_{26}Cl_2F_3N_3O_3$

【２１７０】
50 mL丸底フラスコにおいて、tert-ブチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-フルオロベンゾエート (170 mg, 257 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (3 mL)と合わせ、無色溶液を提供した。TFA(3 ml)を添加し、そして反応物を6時間攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮し、DCMを添加し、そして再び濃縮した。ジエチルエーテル及びヘキサンからの再結晶により、白色固形分を提供した(148 mg, 93%収率)。MS (ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 604, 実測値: 604。

【２１７１】
例438
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2 フルオロ-フェニル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-フルオロ-安息香酸の調製

【２１７２】
【化６８９】



分子量＝604.4612
分子式＝$C_{30}H_{26}Cl_2F_3N_3O_3$

【２１７３】
50 ml圧力チューブにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(5-ヨードピリジン-2-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド(100 mg, 149 μmol, 当量: 1.00)をDMF (4 ml)及び水(200 μl)と合わせた。炭酸カリウム(41.3 mg, 299 μmol, 当量: 2)を添加した。混合物を窒素でバブリングし、そしてその後、酢酸パラジウム(II)(4 mg, 17.8 μmol, 当量: 0.119

)を添加した。チューブをCO雰囲気に40 PSIにて付し、60 ℃にて３時間攪拌した。反応温度を70 ℃に上げ、COを50 psiまで装填し、５時間攪拌し、さらに５時間攪拌した。

【２１７４】

反応物をセライトをとおしてろ過した。ろ液を5% Na_2CO_3溶液で希釈し、そしてEtOAc (3x)で抽出した。EtOAc溶液を0.5N HClにより酸性化し、水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、そして濃縮して残留物を提供した。残留物を塩化メチレン中に溶解し、そして23 gのシリカゲルカラムにより精製し、塩化メチレンから塩化メチレン中の5% MeOHを用いて溶離した。きれいな画分を濃縮し、そして残留物をDCM/エーテル/ヘキサンから再結晶した。所望の生成物を白色固形分として得た。165 mg。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 604, 実測値: 604。

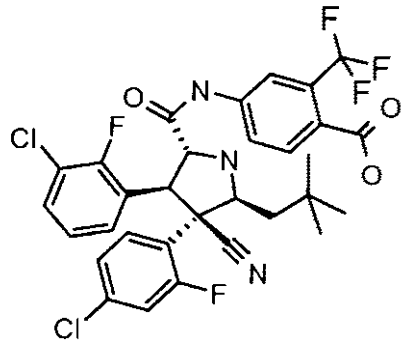
【２１７５】

例439

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

【２１７６】

【化６９０】



分子量＝654.4692

分子式＝$C_{31}H_{26}Cl_2F_5N_3O_3$

【２１７７】

50 mL丸底フラスコにおいて、メチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(290 mg, 434 μmol, 当量: 1.00)をTHF (8 ml)及びMeOH (8.00 ml)と合わせ、無色溶液を提供した。1.5 M NaOH (3 ml, 4.5 mmol, 当量: 10.4)を提供した。反応混合物を50 ℃に加熱し、そして3時間攪拌した。反応混合物を1N HClで酸性化し、そしてEtOAc (3 x 15 mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaCl (1x10 mL)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。粗材料をDMSO中に溶解し、分取HPLC (70～100% アセトニトリル/水)により精製した。白色固形分を提供した(130 mg, 46%収率)。MS (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 654, 実測値: 654。

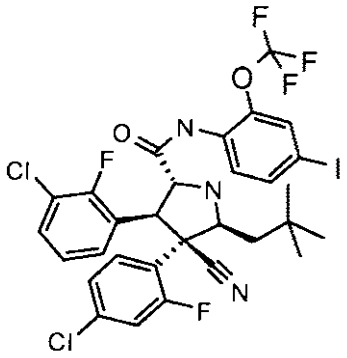
【２１７８】

例440

(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-ヨード-2-トリフルオロメトキシ- フェニル)-アミドの調製

【２１７９】

【化６９１】



分子量＝752.3551
分子式＝$C_{30}H_{25}Cl_2F_5IN_3O_2$

【２１８０】

25 mL丸底フラスコにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸化合物を2,2,2-トリフルオロ酢酸 (1:1) (200 mg, 344 μmol, 当量: 1.00)とともに、CH_2Cl_2 (5 ml)と合わせ、透明溶液を提供した。DIPEA(178 mg, 1.38 mmol, 当量: 4) 及びジフェニルホスフィン酸クロリド(244 mg, 1.03 mmol, 当量: 3)を添加し、そして反応物を室温にて30分間攪拌した。4-ヨード-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (136 mg, 447 μmol, 当量:1.3)を添加し、そして反応混合物を室温にて一晩攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40 g, 0%～20% EtOAc/ヘキサン)により精製し、所望の生成物を白色固形分として提供した。255 mg。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 752, 実測値: 752。

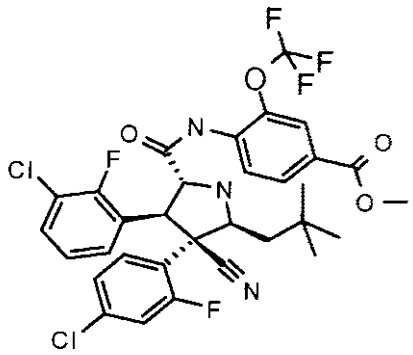
【２１８１】

例441

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

【２１８２】

【化６９２】



分子量＝684.4957
分子式＝$C_{32}H_{28}Cl_2F_5N_3O_4$

【２１８３】

25 mL丸底フラスコにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 化合物を2,2,2-トリフルオロ 酢酸(1:1) (300 mg, 516 μmol, 当量: 1.00)とともに、CH_2Cl_2 (8 ml)と合わせ、透明溶液を提供した。DIPEA (267 mg, 361 μl, 2.06 mmol, 当量: 4)及びジフェニルホスフェン酸クロリド(366 mg, 1.55 mmol, 当量: 3) を添加し、そして反応物を室温にて20分間攪拌した。メチル4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(136 mg, 619 μmol, 当量: 1.2)を添加し、そして反応混合物を室温にて一晩攪拌した。

【２１８４】

粗反応混合物を真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40 g, 5%～25% EtOAc/ヘキサン)により精製し、所望の生成物を白色固形分として提供した(340 mg, 98.6%収率)。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 684, 実測値: 684。

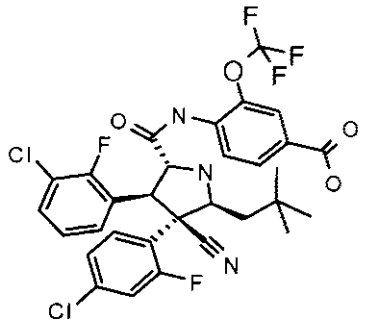
【２１８５】

例442

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

【２１８６】

【化６９３】



分子量＝670.4686

分子式＝$C_{31}H_{26}Cl_2F_5N_3O_4$

【２１８７】

50 ml圧力チューブにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(4-ヨード-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド(200 mg, 266 μmol, 当量: 1.00)をDMF(5 ml)及び水(0.5 ml)と合わせ、無色溶液を提供した。炭酸カリウム(83 mg, 601 μmol, 当量: 2.26)を添加した。混合物を窒素によりバブリングし、その後、酢酸パラジウム(II) (10 mg, 44.5 μmol, 当量: 0.168)を添加した。チューブをCO 雰囲気に50 PSIにて付し、70 ℃で一晩攪拌した。

【２１８８】

反応物をセライトをとおしてろ過し、DMF、水及びEtOAcで洗浄した。ろ液を1 N HClにより酸性化し、そしてEtOAc(3x8ml)で抽出した。合わせたEtOAc溶液を水で洗浄し、Mg_2SO_4上で乾燥し、そして濃縮して、白色固形分を提供した。これをジエチルエーテル(2x15 ml)で研和し、白色固形分を所望の生成物として提供した(172 mg, 97% 収率)。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 670, 実測値: 670。

【２１８９】

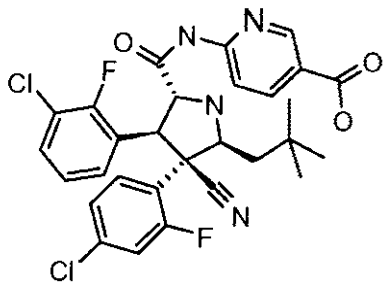
例443

6-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニ

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸の調製

【２１９０】

【化６９４】



分子量＝587.4584

分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$

【２１９１】

50 mL丸底フラスコにおいて、メチル6-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ニコチネート(25 mg, 41.6 μmol, 当量: 1.00)を塩化メチレン(8 ml)中に溶解し、無色溶液を提供した。臭化アルミニウム(66.5 mg, 249 μmol, 当量: 6)及びジメチルスルフィド(25.8 mg, 30.7 μl, 416 μmol, 当量: 10)を添加し、そして混合物を室温にて一晩攪拌した。溶剤を除去し、そして残留物を3 mlのアセトニトリル中に懸濁させ、3 mlの水を添加し、そして混合物を酢酸エチル(3x8ml)で抽出した。抽出物を合わせ、そして硫酸ナトリウム上で乾燥した。減圧での溶剤の除去により、黄色固形分を提供した。30 mg。

【２１９２】

粗材料を分取HPLC(60～100% アセトニトリル/水)により精製した。生成物ピークを濃縮し、そして凍結乾燥し、所望の生成物を白色フォームとして提供した(10.1 mg, 41%収率)。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 587, 実測値: 587。

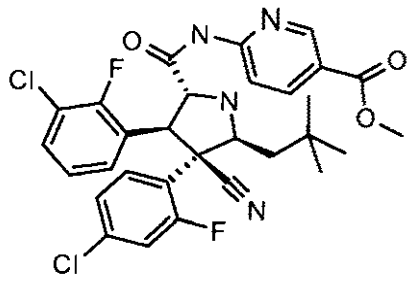
【２１９３】

例444

6-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ニコチン酸メチルエステルの調製

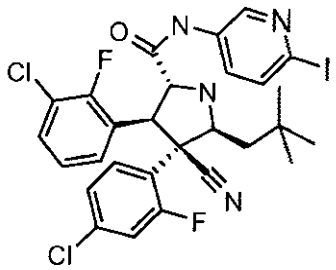
【２１９４】

【化６９５】



分子量＝601.4855
分子式＝$C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

【２１９５】
50 ml圧力チューブにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(5-ヨードピリジン-2-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド(185 mg, 276 μmol, 当量: 1.00)及びDIPEA (0.29 ml, 1.67 mmol)をDMF (5 ml)及びMeOH (3.96 g, 5 ml, 124 mmol, 当量: 447)と合わせ、無色溶液を提供した。混合物を窒素によりバブリングし、酢酸パラジウム(II) (6.21 mg, 27.7 mmol)を添加した。チューブをCO雰囲気に50 PSIにて付し、70 ℃にて一晩攪拌した。
【２１９６】
混合物をセライトをとおしてろ過し、濃縮し、幾分MeOHを除去した。混合物を1N HCl (3 ml)により酸性化し、そしてEtOAc (3x5 ml)で抽出した。EtOAc溶液を水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥しそして濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 24 g, 5%～15% EtOAc（DCM中）)により精製した。白色固形分を所望の生成物として得た(113 mg, 68%収率)。(ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 601 , 実測値: 601。
【２１９７】
例445
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(6-ヨード-ピリジン-3-イル)-アミドの調製
【２１９８】
【化６９６】



分子量＝669.3449
分子式＝$C_{28}H_{25}Cl_2FIN_4O$

【２１９９】
25 mL丸底フラスコにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-

クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸(300 mg, 642 μmol, 当量: 1.00)を、CH_2Cl_2 (8 ml)と合わせ、透明溶液を提供した。DIPEA (332 mg, 448 μl, 2.57 mmol, 当量: 4)及びジフェニルホスフィン酸クロリド(456 mg, 368 μl, 1.93 mmol, 当量: 3)を添加し、そして反応物を室温にて30 分間攪拌した。5-アミノ-2-ヨードピリジン(141 mg, 642 μmol, 当量: 1)を添加し、そして反応混合物を室温にて一晩攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40 g, 5%～20% EtOAc/CH_2Cl_2)により精製し、所望の生成物を白色固形分として提供した(409 mg, 93%収率)。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 669, 実測値: 669。

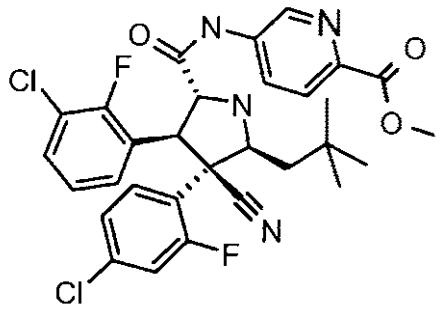
【２２００】

例446

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

【２２０１】

【化６９７】



分子量＝601.4855

分子式＝$C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

【２２０２】

50 ml圧力チューブにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(6-ヨードピリジン-3-イル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド(358 mg, 535 μmol, 当量: 1.00)及びDIPEA (0.29 ml, 1.67 mmol)をDMF (10 ml)及びMeOH (10 ml)と合わせ、無色溶液を提供した。混合物を窒素によりバブリングし、そして酢酸パラジウム(II) (25 mg, 111 μmol, 当量: 0.208)を添加した。チューブをCO雰囲気に50 PSIにて付し、そして70 ℃で２日間攪拌した。

【２２０３】

反応混合物をセライトをとおしてろ過し、幾分濃縮してMeOHを除去し、そしてEtOAc (3x5 ml)にて抽出した。EtOAc溶液を水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥しそして濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40g, 5%～25% EtOAc（DCM中）)により精製した。所望の生成物として白色固形分を得た(265 mg, 82%収率)。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 601, 実測値: 601。

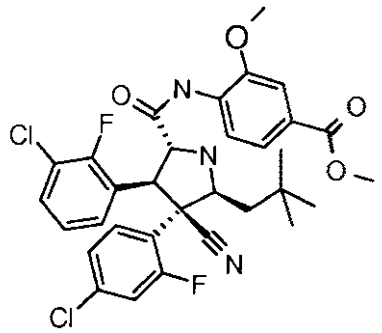
【２２０４】

例447

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

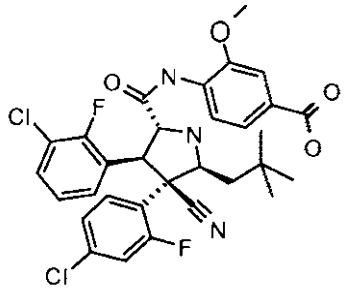
【２２０５】

【化６９８】



分子量＝630.5244
分子式＝$C_{32}H_{31}Cl_2F_2N_3O_4$

【２２０６】
25 mL丸底フラスコにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (250 mg, 535 μmol)を、CH_2Cl_2 (5 ml)と合わせた。DIPEA (277 mg, 374 μl, 2.14 mmol)及びジフェニルホスフェン酸クロリド(380 mg, 306 μl, 1.6 mmol)を添加し、そして反応混合物を室温にて20分間攪拌した。メチル4-アミノ-3-メトキシベンゾエート(100 mg, 552 μmol)を添加し、そして反応混合物を室温にて一晩攪拌した。
【２２０７】
粗反応混合物を真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40 g, 5%～25% EtOAc/ヘキサン)により精製し、所望の生成物を白色固形分として提供した(275 mg, 81%収率)。
【２２０８】
例448
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸の調製
【２２０９】
【化６９９】



分子量＝616.4973
分子式＝$C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4$

【２２１０】
25 mL丸底フラスコにおいて、メチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニ

ル)-4-(4- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシベンゾエート(150 mg, 238 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (2 ml)と合わせ、無色溶液を提供した。臭化アルミニウム(Aldrich, 254 mg, 952 μmol, 当量: 4)及びジメチルスルフィド(1.69 g, 2 mL, 27.2 mmol, 当量: 114)を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。

【２２１１】

反応混合物をCH_3CN (6 ml)、EtOAc (10 ml)及び水(10 ml)で希釈し、攪拌し、そして層を分離した。水性層をEtOAc (2 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaCl (1x15 mL)により洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥しそして真空中で濃縮した。粗材料をDMSO (4 ml)中に溶解し、そして分取HPLC (70～100% アセトニトリル/水)により精製した。画分を合わせ、濃縮しそして凍結乾燥して、白色粉末を所望の生成物として提供した(75 mg, 51%収率)。(ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 616, 実測値: 616。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (s, 9H) 1.24 (d, J=13.90 Hz, 1H) 1.62 (dd, J=14.10, 9.87 Hz, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.91-3.99 (m, 1H) 4.38 (br. s., 1H) 4.51-4.62 (m, 2H) 7.28-7.44 (m, 3H) 7.47-7.61 (m, 4H) 7.71 (t, J=6.85 Hz, 1H) 8.35 (d, J=8.86 Hz, 1H) 10.46 (s, 1H) 12.86 (s, 1H)。

【２２１２】

又は、題記の化合物を下記の方法により調製することができる。

500 mL丸底フラスコにおいて、メチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシベンゾエート(3.74 g, 5.93 mmol, 当量: 1.00)をTHF (140 ml)及びMeOH (160 ml)と50℃にて合わせ、無色溶液を提供した。1 N NaOH (23.7 ml, 23.7 mmol, 当量: 4)を添加した。反応混合物を40 ℃にて18時間攪拌した。

【２２１３】

反応混合物を濃縮し、溶剤の約1/2を除去し、ろ過して不溶物を除去し、1N HClによりpH=4～5に酸性化し、そして得られた固形分をろ過により回収し、水、少量のMeOH及びジエチルエーテルで洗浄した。その後、真空炉(60 ℃)で一晩乾燥した。所望の生成物として白色固形分を得た(2.96 g, 80.5%収率)。

H^{1}NMR及びLC/MASSデータは上記の手順のものと同一であった。

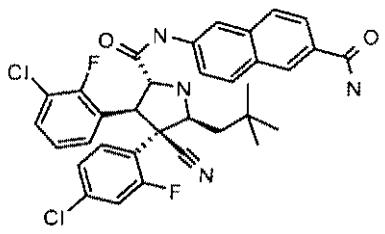
【２２１４】

例449

(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(6-カルバモイル-ナフタレン-2-イル)-アミドの調製

【２２１５】

【化７００】



分子量＝635.5466

分子式＝$C_{34}H_{30}Cl_2F_2N_4O_2$

【２２１６】

6-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニ

ル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-ナフトエ酸(58 mg, 0.091 mmol)の塩化メチレン(8 ml)中の攪拌されている溶液に、HATU (35 mg, 0.091 mmol)を添加し、次いで、DIPEA (0.15 ml)を添加した。溶液を5分間攪拌し、その後、メタノール中のアンモニア(メタノール中2M, 1.0 ml)を添加し、そして混合物を室温にて3時間攪拌した。溶剤を4 mlに減量し、そしてシリカゲルカラム上に装填し、そしてコンビフラッシュ（combifalsh）機にて5% メタノール/塩化メチレンにより溶離し、白色固形分を提供した。49 mg, 84.5%。(ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 635, 実測値: 635。

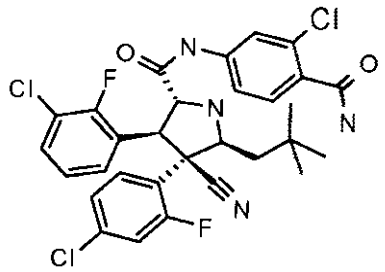
【２２１７】

例450

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

【２２１８】

【化７０１】



分子量＝619.9311

分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_3F_2N_4O_2$

【２２１９】

25 mL丸底フラスコにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 321 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (5 ml)と合わせ、透明溶液を提供した。DIPEA (145 mg, 196 μl, 1.12 mmol, 当量: 3.5)及びジフェニルホスフェン酸クロリド(Aldrich, 190 mg, 153 μl, 802 μmol, 当量: 2.5)を添加し、そして反応物を室温にて20分間攪拌した。4-アミノ-2-クロロベンズアミド(53.1 mg, 311 μmol, 当量: 0.97)を添加し、そして反応混合物を室温にて一晩攪拌した。

【２２２０】

粗反応混合物を真空中で濃縮した。粗材料を分取HPLC (70～100% アセトニトリル/水)により精製し、所望の生成物を白色固形分として提供した(62 mg, 31%収率)。 (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 619, 実測値: 619。

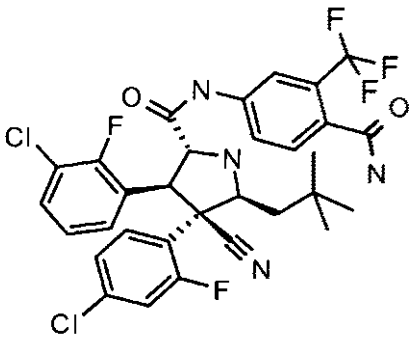
【２２２１】

例451

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

【２２２２】

【化７０２】



分子量＝653.4844
分子式＝$C_{31}H_{27}Cl_2F_5N_4O_2$

【２２２３】

25 mL丸底フラスコにおいて、4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-(トリフルオロメチル)安息香酸(42 mg, 64.2 μmol, 当量: 1.00)をDMF (2.50 ml)と合わせ、無色溶液を提供した。HATU (36.6 mg, 96.3 μmol, 当量: 1.5)及びDIPEA (41.5 mg, 56.0 μl, 321 μmol, 当量: 5)を添加した。反応物を5分間攪拌し、そしてアンモニアヒドロクロリド(34.3 mg, 642 μmol, 当量: 10)を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。

【２２２４】

反応混合物を10 mLのH_2O 中に注ぎ、そしてEtOAc (3x10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、H_2O (1x 10 mL)、飽和NaCl (1x10 mL)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥しそして真空中で濃縮した。粗材料を分取HPLC (65～100% アセトニトリル/水)により精製した。画分を合わせそして凍結乾燥し、そしてCH_2Cl_2/ヘキサンで研和し、白色フォームを提供した(12 mg, 26%収率)。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 653, 実測値: 653。

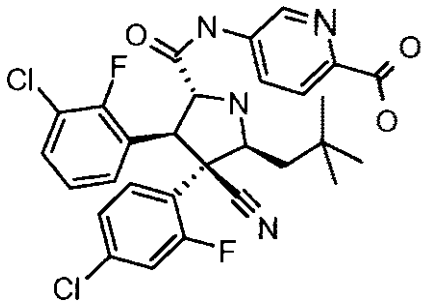
【２２２５】

例452

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

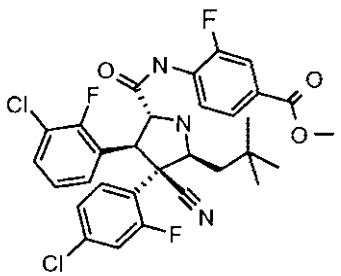
【２２２６】

【化７０３】



分子量＝587.4584
分子式＝$C_{29}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$

【２２２７】
25 mL丸底フラスコにおいて、メチル5-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ピコリネート(230 mg, 382 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (Mel)と合わせ、無色溶液を提供した。臭化アルミニウム(408 mg, 1.53 mmol, 当量: 4)及びジメチルスルフィド(1.69 g, 2 ml, 27.2 mmol, 当量: 71.1)を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。
【２２２８】
反応混合物をアセトニトリル(5 ml)、EtOAc (10 ml)及び水(10 ml) で希釈し、攪拌しそして層を分離した。水性層をEtOAc (2x 10 mL)により抽出した。有機層を合わせ、H_2O (1x15 mL)、飽和NaCl (1x15 mL)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、そして真空中で濃縮した。
【２２２９】
粗材料を分取HPLC (TFAで)により精製した。凍結乾燥の後に白色固形分を得た(16.3 mg, 7%収率)。(ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 587, 実測値: 587。
【２２３０】
例453
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-フルオロ-安息香酸メチルエステルの調製
【２２３１】
【化７０４】



分子量＝618.4883
分子式＝$C_{31}H_{28}Cl_2F_3N_3O_3$

【２２３２】

50 ml圧力チューブにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド(1.42 g, 2.07 mmol, 当量: 1.00)及びDIPEA (0.29 ml, 1.67 mmol)をDMF (15 ml)及びMeOH (11.9 g, 15 ml, 371 mmol, 当量: 179)を合わせ、無色溶液を提供した。混合物を窒素によりバブリングし、酢酸パラジウム(II) (40 mg, 178 μmol, 当量: 0.0861)を添加した。チューブをCO雰囲気に50 PSIにて付し、そして70 ℃で２日間攪拌した。反応混合物をセライトをとおしてろ過し、幾分濃縮してMeOHを除去し、そしてEtOAc (3x5 ml)で抽出した。EtOAc溶液を水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥しそして濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, 40g, 5%～25% EtOAc (ヘキサン中))により精製した。所望の生成物として白色固形分を得た(845 mg, 65%収率)。(ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 618, 実測値: 618。

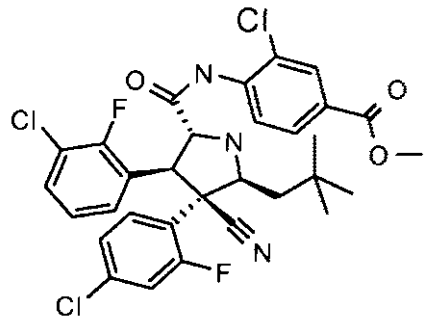
【２２３３】

例454

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

【２２３４】

【化７０５】



分子量＝634.9429

分子式＝$C_{31}H_{28}Cl_3F_2N_3O_3$

【２２３５】

25 mL丸底フラスコにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (150 mg, 321 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (5 ml)と合わせ、透明溶液を提供した。DIPEA (145 mg, 196 μl, 1.12 mmol,当量: 3.5)及びジフェニルホスフェン酸クロリド (Aldrich, 190 mg, 153 μl, 802 μmol, 当量: 2.5)を添加し、そして反応物を室温にて10分間攪拌した。メチル-4-アミノ-3-クロロ-ベンゾエート(62.6 mg, 337 μmol, 当量: 1.05)を添加し、そして反応混合物を室温にて一晩攪拌した。

【２２３６】

粗反応混合物を真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40 g, 8%～20% EtOAc(ヘキサン中))により精製し、白色固形分を提供し、それはなおもアニリンを含む。混合物を再びフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40 g, 10%～18% EtOAc（ヘキサン中）)により精製し、所望の生成物を白色固形分として提供した(60 mg, 30%収率)。(ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 634, 実測値: 634。

【２２３７】

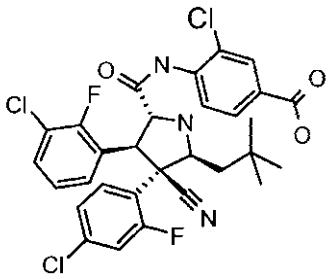
例455

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

ル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-クロロ-安息香酸の調製

【２２３８】

【化７０６】



分子量＝620.9158

分子式＝$C_{30}H_{26}Cl_3F_2N_3O_3$

【２２３９】

臭化アルミニウム (250 mg, 937 μmol, 当量: 7.00)のジメチルスルフィド(1.01 g, 1.2 ml, 16.2 mmol, 当量: 121)中の攪拌されている溶液に、メチル3-クロロ-4- ((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)ベンゾエート(85 mg, 134 μmol, 当量: 1.00)のCH_2Cl_2 (2 ml)中の溶液を添加した。反応混合物を３時間攪拌した。反応混合物をCH_3CN (3 ml)、EtOAc (6 ml)及び水 (6 ml) で希釈し、攪拌しそして層を分離した。水性層をEtOAc (2x6 ml)で抽出した。有機層を合わせ、水(1x6 ml)、飽和NaCl (1x8 ml)で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥しそして真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 12 g, 3%～5% MeOH（DCM中）)により精製した。画分を合わせ、濃縮し、そしてCH_2Cl_2/ヘキサンで研和し、白色粉末を所望の生成物として提供した。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 620, 実測値: 620。

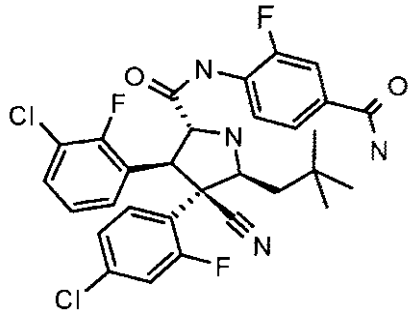
【２２４０】

例456

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

【２２４１】

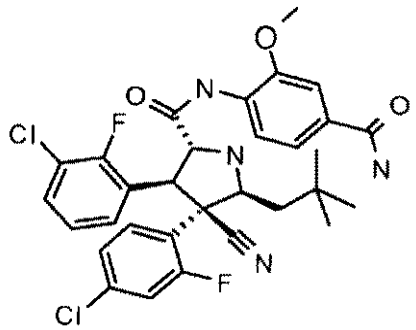
【化７０７】



分子量＝603.4765

分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_3N_4O_2$

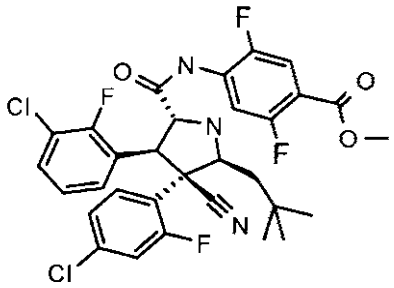
【２２４２】
10 mL丸底フラスコにおいて、4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-フルオロ安息香酸(70 mg, 116 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (5.43 ml)と合わせ、懸濁液を提供した。DIPEA (18.0 mg, 24.3 μl, 139 μmol, 当量: 1.2)及びHATU (48.4 mg, 127 μmol, 当量: 1.1)を添加した。反応物を2分間攪拌し、そしてメタノール中の2Mアンモニア (290 μl, 579 μmol, 当量: 5)を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。
【２２４３】
粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40 g, 2%～5% MeOH（DCM中)）により精製した。画分を合わせ、そして濃縮して、白色固形分を提供した(68 mg, 95%収率)。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 603, 実測値: 603。
【２２４４】
例457
(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-2-メトキシ-フェニル)-アミドの調製
【２２４５】
【化７０８】



分子量＝615.5125
分子式＝$C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$

【２２４６】
10 mL丸底フラスコにおいて、4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシ安息香酸 (200 mg, 324 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (5.43 ml)と合わせ、懸濁液を提供した。DIPEA (50.3 mg, 68.0 μl, 389 μmol, 当量: 1.2)及びHATU (136 mg, 357 μmol, 当量: 1.1)を添加した。反応物を2分間攪拌し、そしてメタノール中の2Mアンモニア(811 μl, 1.62 mmol, 当量: 5)を添加した。反応混合物を４時間攪拌した。
【２２４７】
粗材料をCH_2Cl_2/メタノール中に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40g, 2%～30% EtOAc（DCM中）)により精製した。純粋な画分を合わせ、そしてCH_2Cl_2/ヘキサンで研和し、白色固形分を提供した(66 mg)。ある程度の後、画分を合わせ、そしてHPLCにより精製し、白色フォームを提供した(14.9 mg)。81 mg。収率40.5%。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 615, 実測値: 615。
【２２４８】
例458
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステルの調製

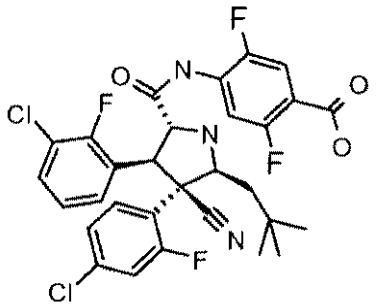
【２２４９】
【化７０９】



分子量＝636.4787
分子式＝$C_{31}H_{27}Cl_2F_4N_3O_3$

【２２５０】
(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸(300 mg, 0.64 mmol)の塩化メチレン(5 mL)中の攪拌されている溶液に、DIPEA (Aldrich, 2.57 mmol, 0.45 ml)を添加し、次いで、ジフェニルホスフィン酸クロリド(Aldrich, 1.93 mmol, 0.37 ml)を添加した。混合物を５分間攪拌し、そして4-アミノ-2,5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステル(対応する酸のメチル化により調製した。201 mg, 0.76 mmol)を添加し、そして混合物を一晩攪拌した。反応を10%炭酸ナトリウム(6 mL)によりクエンチし、そして混合物を15分間攪拌した。有機層を分離し、そして溶剤を約3 mlまで除去した。溶液を40 gのシリカゲルカラム上に注ぎ、2% EtOAc/CH_2Cl_2で溶離し、所望の生成物とアニリンとの混合物を提供した。粗材料を再び逆相カラム上でクロマトグラフィーに付し、50～95% アセトニトリル/水で溶離し、白色固形分を提供した。82 mg。(ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 636, 実測値: 636。

【２２５１】
例459
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,5-ジフルオロ-安息香酸の調製
【２２５２】
【化７１０】



分子量＝622.4516
分子式＝$C_{30}H_{25}Cl_2F_4N_3O_3$

【２２５３】

メチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2,5-ジフルオロベンゾエート(75 mg, 0.118 mmol)の塩化メチレン(10 ml)中の攪拌されている溶液に、$AlBr_3$ (Aldrich, 59 mg, 0.94 mmol)を添加し、次いで、ジメチルスルフィド(Aldrich , 0.2 ml , 0.63 mmol)を添加した。混合物を室温にて2時間攪拌した。溶剤を除去し、そして残留物を3 mlのアセトニトリル及び10 mlの水で処理した。その後、混合物を酢酸エチルで抽出した。溶剤の除去により、オフホワイトの固形分を提供した。72 mg。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 622, 実測値: 622。

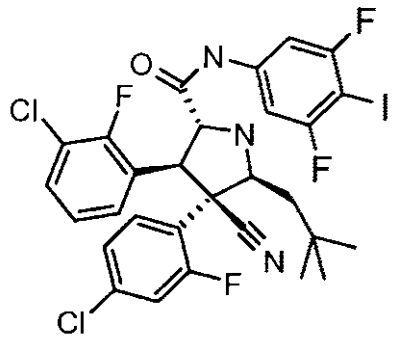
【２２５４】

例460

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

【２２５５】

【化７１１】



分子量＝704.3381

分子式＝$C_{29}H_{24}Cl_2F_4IN_3O$

【２２５６】

25 mL丸底フラスコにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸、2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (1:1) (400 mg, 688 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (3 ml)と合わせ、透明溶液を提供したN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(Aldrich, 356 mg, 479 μl, 2.75 mmol, 当量: 4)及びジフェニルホスフィン酸クロリド (Aldrich, 407 mg, 328 μl, 1.72 mmol, 当量: 2.5)を添加し、そして反応物を室温にて5分間攪拌し、3,5-ジフルオロ-4-ヨードアニリン(Aldrich, 175 mg, 688 μmol, 当量: 1.00)を添加し、そして反応混合物を室温にて一晩攪拌した。

【２２５７】

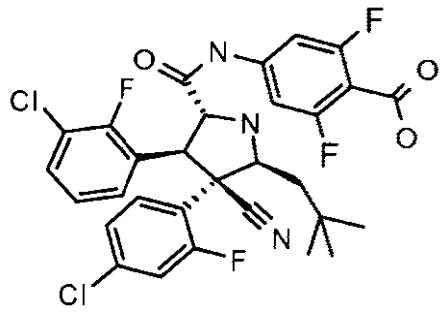
反応混合物をDCM (10 ml)で希釈し、0.5 M HCl (2x5 ml)及び飽和$NaHCO_3$ (1x10 ml)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥しそして真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40g, 5%～25% EtOAc/ヘキサン)により精製した。純粋な画分を合わせ、所望の生成物を白色固形分として提供した(345 mg, 71%収率)。(ES^+) m/z 計算値: [$(M+H)^+$]: 704, 実測値: 704。

【２２５８】

例461

4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,6-ジフ

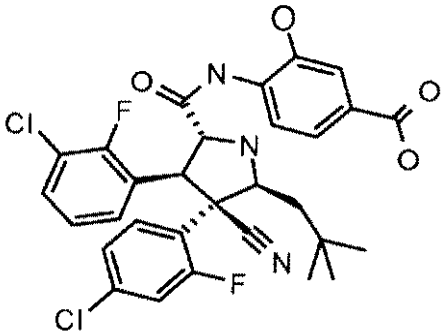
ルオロ-安息香酸の調製
【２２５９】
【化７１２】



分子量＝622.4516
分子式＝$C_{30}H_{25}Cl_2F_4N_3O_3$

【２２６０】
100 mL丸底フラスコにおいて、メチル 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2,6-ジフルオロベンゾエート(270 mg, 424 μmol, 当量: 1.00) をTHF(5 ml)及びMeOH (5.00 ml)と合わせ、無色溶液を提供した。NaOH (1.06 ml, 2.12 mmol, 当量: 5)を添加した。反応混合物を40 ℃に加熱し、そして３時間攪拌した。
【２２６１】
粗反応混合物を真空下に濃縮し、溶剤の半分を除去し、そして残留物を水で希釈した。ある固形分が現れそしてろ過により除去した(ダイマー, M+1=899)。ろ液を1N HClによりpH 2～3に酸性化し、そしてEtOAc (3x10 mL)で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥し、そして真空下に濃縮し、黄色フォームを提供した。これをDCM/ヘキサンから再結晶化し、白色固形分を所望の生成物として提供した(27 mg, 10%収率)。(ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 622, 実測値: 622。
【２２６２】
例462
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-ヒドロキシ-安息香酸の調製
【２２６３】

【化７１３】



分子量＝602.4702
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_2N_3O_4$

【２２６４】

25 mL丸底フラスコにおいて、4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシ安息香酸(200 mg, 324 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (5 ml)と合わせ、懸濁液を提供した。三臭化ホウ素(Aldrich, 1.3 ml, 1.3 mmol, 当量: 4)を滴下して加え、褐色溶液を提供した。反応混合物を室温にて一晩攪拌した(４時間後に72%転化率)。

【２２６５】

反応混合物に、CH_3CN (3 mL)を添加した。その後、攪拌しながらCH_2Cl_2 (10 ml)及び水(10 ml)を添加した。層を分離し、水性層をCH_2Cl_2 (2x10 ml)で抽出した。有機層を合わせ、H_2O (1x15 mL)、飽和NaCl (1x15 mL)で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥しそして真空下に濃縮した。それに、DCM (3 mL)を添加した。固形分をろ過により回収し、そしてDCMで洗浄した。所望の生成物として白色固形分を得た(140 mg, 72%収率)。(ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 602, 実測値: 602。

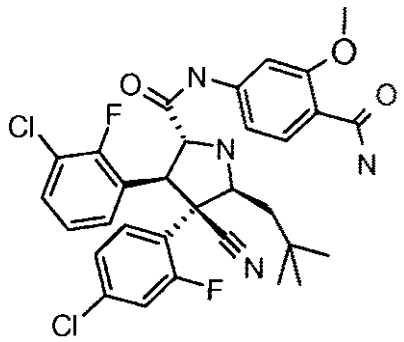
【２２６６】

例463

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

【２２６７】

【化７１４】



分子量＝615.5125
分子式＝$C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_3$

【２２６８】

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-メトキシ安息香酸 (250 mg, 0.41 mmol)の塩化メチレン (8 ml)中の攪拌されている溶液に、HATU (154 mg, 0.41 mmol)及びDIPEA (0.1 ml, 0.57 mmol)を添加した。混合物を室温にて5分間攪拌し、メタノール中のアンモニア(2N, 2 ml)を添加し、そして混合物を一晩攪拌した。溶剤を除去して3 mlとし、そしてシリカゲルカラム上に装填し、3% メタノール及び塩化メチレンで溶離し、230 mgの所望の生成物を提供した。(ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 615, 実測値: 615。

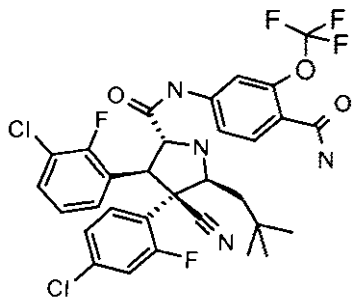
【２２６９】

例464

(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(4-カルバモイル-3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミドの調製

【２２７０】

【化７１５】



分子量＝669.4838
分子式＝$C_{31}H_{27}Cl_2F_5N_4O_3$

【２２７１】

20 mL丸底フラスコにおいて、4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド

)-3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸(80 mg, 119 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (7 ml)と合わせ、懸濁液を提供した。DIPEA (20.0 mg, 27.1 μl, 155 μmol, 当量: 1.3)及びHATU (49.9 mg, 131 μmol, 当量: 1.1) を添加した。反応物を5 分間攪拌し、そしてメタノール中の2Mアンモニア(298 μl, 597 μmol, 当量: 5)を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。

【２２７２】

粗材料をCH_2Cl_2/メタノール中に溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 24g, 2%～5% MeOH（DCM中）)により精製した。純粋な画分を合わせ、そして濃縮し、そして15% EtOAc/ヘキサンで研和し、所望の生成物として白色固形分を提供した(75 mg, 91%収率)。(ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 669, 実測値: 669。

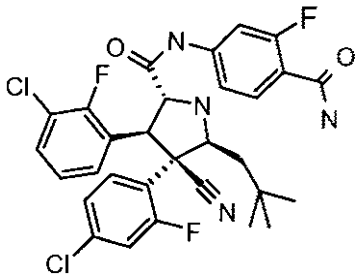
【２２７３】

例465

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

【２２７４】

【化７１６】



分子量＝603.4765

分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_2F_3N_4O_2$

【２２７５】

20 mL丸底フラスコにおいて、4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-フルオロ安息香酸 (60 mg, 99.3 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (5 ml)と合わせ、懸濁液を提供した。DIPEA (16.7 mg, 22.5 μl, 129 μmol, 当量: 1.3)及びHATU (42 mg, 110 μmol, 当量: 1.11)を添加した。反応物を5分間で攪拌し、メタノール中の2M アンモニア(248 μl, 496 μmol, 当量: 5)を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。

【２２７６】

粗材料をCH_2Cl_2/メタノール, フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 24g , 2%～5% MeOH（DCM中）)により精製した。純粋な画分を合わせ、そして、15% EtOAc/ヘキサンで研和し、所望の生成物として白色固形分を提供した(54 mg, 88%収率)。 (ES$^+$) m/z 計算値: [(M+H)$^+$]: 603, 実測値: 603。

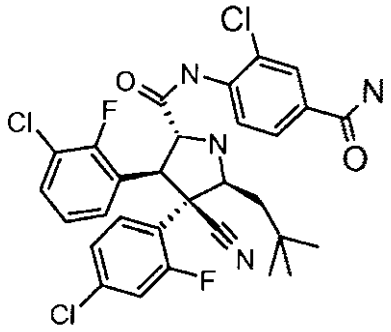
【２２７７】

例466

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

【２２７８】

【化７１７】



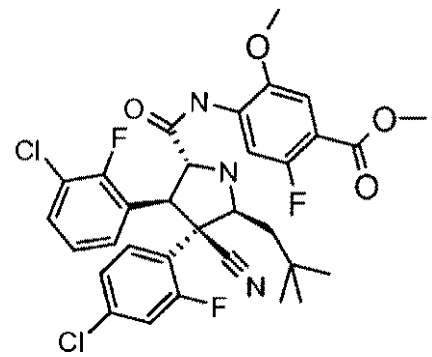
分子量＝619.9311
分子式＝$C_{30}H_{27}Cl_3F_2N_4O_2$

【２２７９】
20 ml丸底フラスコにおいて、3-クロロ-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)安息香酸(215 mg, 346 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (8 ml)と合わせ、懸濁液を提供した。DIPEA (58.2 mg, 78.6 μl, 450 μmol, 当量: 1.3)及びHATU (145 mg, 381 μmol, 当量:1.1)を添加した。反応物を5分間攪拌し、そしてメタノール中の2Mアンモニア(866 μl, 1.73 mmol, 当量: 5)を添加した。反応混合物を週末にわたって攪拌した。

【２２８０】
粗材料をCH_2Cl_2/メタノール中で溶解し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル24 g, 2%～5% MeOH（DCM中）)により精製した。純粋な画分を合わせ、そして濃縮して所望の生成物として白色固形分を提供した(155 mg, 71%収率)。(ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 619, 実測値: 619。

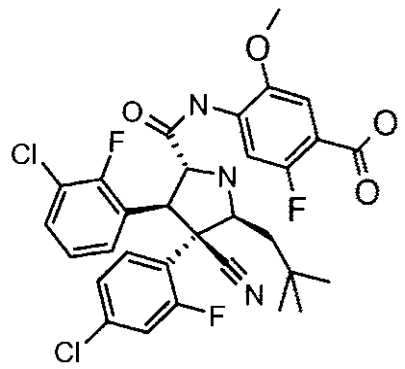
【２２８１】
例467
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-5-メトキシ-安息香酸メチルエステルの調製

【２２８２】
【化７１８】



分子量＝648.5148
分子式＝$C_{32}H_{30}Cl_2F_3N_3O_4$

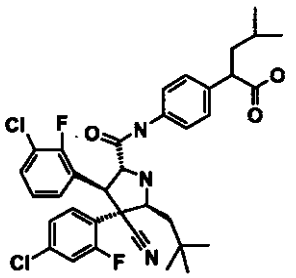
【２２８３】
15 mL丸底フラスコにおいて、(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボン酸 (250 mg, 535 μmol, 当量: 1.00)をCH_2Cl_2 (3 ml)と合わせ、透明溶液を提供した。DIPEA (242 mg, 327 μl, 1.87 mmol, 当量: 3.5)及びジフェニルホスフェン酸クロリド(316 mg, 255 μl, 1.34 mmol, 当量: 2.5)を添加し、そして反応物を室温にて5 分間攪拌した。メチル4-アミノ-2-フルオロ-5-メトキシベンゾエート(107 mg, 535 μmol, 当量: 1.00)を添加し、そして反応混合物を室温にて一晩攪拌した。
【２２８４】
粗反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、0.5 M HCl (1x5 ml)で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥しそして濃縮して黄色オイルを提供した。
【２２８５】
そのオイルをCH_2Cl_2で希釈し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 24 g, 5%～20% EtOAc(ヘキサン中))により精製した。画分を合わせ、濃縮し、CH_2Cl_2/ヘキサンで研和した。オフホワイト固形分を得た(220 mg, 63%収率)。(ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 648, 実測値: 648。
【２２８６】
例468
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4- シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-5-メトキシ-安息香酸の調製
【２２８７】
【化７１９】



分子量＝634.4877
分子式＝$C_{31}H_{28}Cl_2F_3N_3O_4$

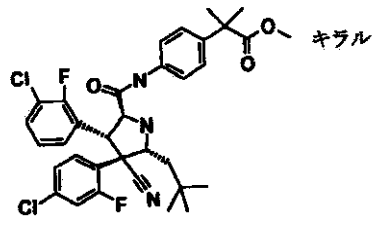
【２２８８】
25 mL丸底フラスコにおいて、メチル4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4- クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-2-フルオロ-5- メトキシベンゾエート(80 mg, 123 μmol, 当量: 1.00)をTHF (2 ml)及びMeOH (4 ml)と45℃で合わせ、無色溶液を提供した。1N NaOH (0.5 ml, 1.00 mmol, 当量: 8.11)を添加した。反応混合物を40 ℃で2時間攪拌した。
【２２８９】
反応混合物を濃縮し、溶剤の約1/2を除去し、1N HClによりpH 2～3に酸性化し、水 (10 ml)及びEtOAc (15 ml)で希釈した。層を分離し、水性層をEtOAc (2x15 ml)で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaCl(1x15 mL)で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥しそして真空下に濃縮した。CH_2Cl_2 での研和により、白色固形分を提供した(60 mg, 73%収率)。 (ES^+) m/z 計算値: $[(M+H)^+]$: 634, 実測値: 634。

【２２９０】
例469
2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-4-メチル-ペンタン酸の調製
【２２９１】
【化７２０】



M. W. 656.61 $C_{35}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$

【２２９２】
2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-4-メチル-ペンタン酸メチルエステルの混合物(14 mg, 0.0209 mmol)をTHF (15 mL)及びメタノール(5 mL)中に溶解し、その後、2N LiOH(5 mL)を添加し、そして室温にて2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル(2x)で抽出した。有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮し、粗混合物を提供した。化合物をRP-HPLC (20%～95% アセトニトリル/水)により精製し、2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-4-メチル-ペンタン酸トリフルオロ酢酸塩(8.2 mg, 51.0 %)を淡褐色固形分として提供した。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値 $C_{35}H_{37}Cl_2F_2N_3O_3$ + H [(M+H)$^+$]:656.2253, 実測値: 656.2254。
【２２９３】
例470
キラル2-(4-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸メチルエステルの調製
【２２９４】
【化７２１】



M. W. 642.58 $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$

【２２９５】
メチル2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロパノエートヒドロクロリド(100 mg, 0.435

mmol)をジクロロメタン (30 mL)中に溶解し、その後、iPr_2NEt (0.5 mL, 2.86 mmol)を添加し、そして25℃で攪拌した。３つの部分として、キラル (2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.214 mmol)及び2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 106 mg, 0.278 mmol)を30分間隔で添加した。反応混合物を25℃で５時間攪拌した。反応はLCMSにより完了しておらず、追加のメチル2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロパノエートヒドロクロリド(30 mg, 0.13 mmol)を反応物に添加し、そしてさらに１時間攪拌した。混合物をCH_2Cl_2で希釈し、そして水で洗浄した。有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー(8 g のシリカカラム, Analogix, 1～100% EtO Ac/ヘプタン)により精製し、キラル2-(4-{[(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2- ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸メチルエステルを淡黄色フォームとして提供した(26 mg, 18.9%)。LCMS (ES^+) m/z 計算値 $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_3$+H [$(M+H)^+$]:642.58, 実測値: 642.1。

【２２９６】

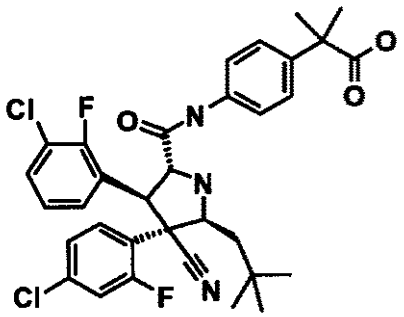
例471

キラル 2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸の調製

【２２９７】

【化７２２】

キラル



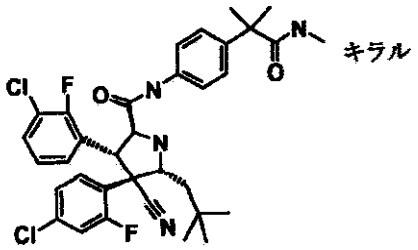
M. W. 628.54 $C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$

【２２９８】

キラル 2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸メチルエステルの混合物(21 mg, 0.0327 mmol)をTHF(3 mL)及びメタノール(1 mL)中に溶解し、次いで、2N LiOH (1 mL)を添加した。反応混合物を室温にて14時間攪拌した。混合物を水で希釈し、そして酢酸エチル(2x)で抽出した。有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮し、粗生成物を提供した。化合物をRP-HPLC (30%～95%のアセトニトリル/水)により精製し、キラル2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸(12 mg, 58.4 %)をオフホワイト固形分として提供した。HRMS (ES^+) m/z 計算値$C_{33}H_{33}Cl_2F_2N_3O_3$+ H [$(M+H)^+$]:628.1940, 実測値: 628.1937。

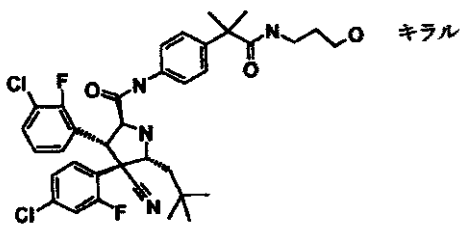
【２２９９】

例472
キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4-(1-メチル-1-メチルカルバモイル-エチル)-フェニル]-アミドの調製
【２３００】
【化７２３】



M. W. 641.59 $C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$

【２３０１】
試薬2-(4-アミノ-フェニル)-N-メチル-イソブチルアミド(130 mg, 0.676 mmol)をジクロロメタン(4 mL)中に溶解し、その後、iPr_2NEt(0.375 mL, 2.15 mmol)を添加し、そして25℃で攪拌した。３つの部分として、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (100 mg, 0.214 mmol)及び2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 106 mg, 0.278 mmol)を30分間隔で添加した。反応混合物を25℃で５時間攪拌し、LCMSにより完了した。その後、混合物をCH_2Cl_2で希釈し、そして水で洗浄した。有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮した。化合物をRP-HPLC (30～95% アセトニトリル/水)により精製し、キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸[4-(1-メチル-1-メチルカルバモイル-エチル)-フェニル]-アミドをオフホワイト固形分として提供した(56 mg, 40.8%)。HRMS (ES$^+$) m/z 計算値$C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_2$+ H [(M+H)$^+$]:641.2256, 実測値: 641.2256。
【２３０２】
例473
キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸{4-[1-(3-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-1-メチル-エチル]-フェニル}アミドの調製
【２３０３】
【化７２４】



M. W. 685.648 $C_{36}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$

【２３０４】

試薬2-(4-アミノフェニル)-N-(3-ヒドロキシルプロピル)-2-プロペンアミド(130 mg, 0.550 mmol)をジクロロメタン (4 mL)中に溶解し、その後、iPr_2NEt (0.375 mL, 2.15 mmol)を添加し、そして25℃で攪拌した。３つの部分として、キラル(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸(100 mg, 0.214 mmol)及び2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-n,n,n',n'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(HATU, 106 mg, 0.278 mmol)を30分間隔で添加した。反応混合物を25℃で５時間攪拌した。その後、反応物をCH_2Cl_2で希釈し、そして水で洗浄した。有機相を分離し、その後、減圧下に濃縮した。化合物をRP-HPLC (30～95% アセトニトリル/水)により精製し、キラル(2S,3R,4S,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボン酸{4-[1-(3-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-1-メチル-エチル]-フェニル}アミドをオフホワイト固形分として提供した(75 mg, 51.1%)。HRMS (ES^+) m/z 計算値 $C_{36}H_{40}Cl_2F_2N_4O_3$+ H [$(M+H)^+$]:685.2519, 実測値: 685.2523。

【２３０５】

例４７５

インビトロ活性アッセイ

MDM2タンパク質とp53との間の相互作用を阻害する化合物の能力をHTRF (均一時間分解蛍光) アッセイにより測定し、ここで、組換え型GST-標識MDM2はp53のMDM2-相互作用領域と類似のペプチドに結合する(Lane ら)。GST-MDM2タンパク質及びp53-ペプチドの結合(N-末端でビオチン化)を、 Europium (Eu)-ラベル化抗-GST 抗体と、ストレプトアビジン-結合アロフィコシアニン (APC)との間のFRET (蛍光共鳴エネルギー転移) により記録する。

【２３０６】

90 nMのビオチン化ペプチド、160 ng/mlのGST-MDM2、20 nMの ストレプトアビジン- APC (PerkinElmerWallac)、2 nM Eu-ラベル化抗-GST-抗体 (PerkinElmerWallac)、 0.2%のウシ血清アルブミン (BSA)、1 mMのジチオスレイトール(DTT)及び20 mMのトリス-ホウ酸塩溶液 (TBS)緩衝剤を含む合計体積４０uLで黒平底３８４ウェルプレート(Costar)中で下記のとおりに試験を行う。反応緩衝剤中10 uLのGST-MDM2 (640 ng/ml ワーキング溶液)を各ウェルに添加する。10 uLの希釈された化合物(反応緩衝剤中1:5 希釈)を各ウェルに入れ、振盪により混合する。反応緩衝剤中20 uLのビオチン化p53 ペプチド (180 nM ワーキング溶液) を各ウェルに添加し、シェーカー上で混合する。37°Cで１時間インキュベートする。20 uLのストレプトアビジン-APC及びEu-抗-GST 抗体混合物 (6 nM Eu-抗-GST及び60 nMストレプトアビジン-APCワーキング溶液)を、0.2% BSAを含むTBS緩衝剤に添加し、室温で３０分間振盪し、TRF-ケーパブルプレートリーダーを用いて、665及び615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac)で読む。指示がないかぎり、試薬はSigma Chemical Co.より購入した。

【２３０７】

IC_{50} :bsa:0.02%として示す幾つかの例の化合物の活性データは下記のとおりである ([μM]。

【２３０８】

【表１】

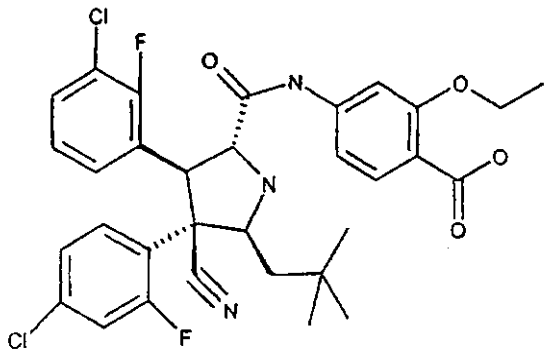
Ex.-No.	IC50 [μM]	Ex.-No.	IC50 [μM]	Ex.-No.	IC50 [μM]
379	2.939	421	0.042	467	0.057
380	0.027	422	0.072	468	0.02
381	3.812	423	0.04	469	0.309
382	0.088	423	0.046	470	0.749
383	3.75	424	1.376	471	0.047
384	0.092	424	10	472	0.155
385	0.675	425	0.132	473	0.106
386	0.049	426	2.698		
387	1.526	427	0.094		
388	0.058	428	0.01		
389	0.053	429	0.003		
390	0.129	430	0.066		
391	0.439	431	0.353		
392	0.083	432	0.165		
393	0.05	433	0.053		
394	0.051	434	0.104		
394	0	435	1.272		
395	0.1	436	0.435		
396	0.023	437	0.022		
397	#N/A	438	0.027		
398	.231	439	0.029		
399	0.075	440	0.064		
400	8.374	442	0.494		
400	0.085	444	0.082		
401	0.049	445	0.063		
402	0.044	447	0.05		
403	0.138	448	0.017		
404	0.023	449	0.049		
405	0.243	450	0.089		
406	0.03	451	0.136		
407	0.042	452	0.03		
408	0.027	453	0.123		
408	0.067	454	0.098		
409	1.025	455	0.038		
410	0.14	456	0.05		
411	0.186	457	0.031		
412	0.52	458	0.118		
413	0.038	459	0.044		
414	0.147	460	0.281		
415	0.107	461	0.053		
416	10	462	0.028		
417	0.691	463	0.028		
418	10	464	0.06		
419	0.465	465	0.032		
420	0.057	466	0.041		

【手続補正書】
【提出日】平成24年11月14日(2012.11.14)
【手続補正１】

【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
キラル[2-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル、
rac-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル、
1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル、
1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-ピペリジン-4-カルボン酸、
rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-4-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-フルオロ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-クロロ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-クロロ-安息香酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,5-ジフルオロ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,5-ジフルオロ-安息香酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2,6-ジフルオロ-安息香酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-ヒド

ロキシ-安息香酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-5-メトキシ-安息香酸メチルエステル、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-フルオロ-5-メトキシ-安息香酸、
rac-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エトキシ-安息香酸、
5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラジン-2-カルボン酸、
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸、及び
4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-トリフルオロメチル-安息香酸、並びにその薬学的に許容される塩
からなる群より選ばれる化合物。

【請求項２】
下記式：
【化１】

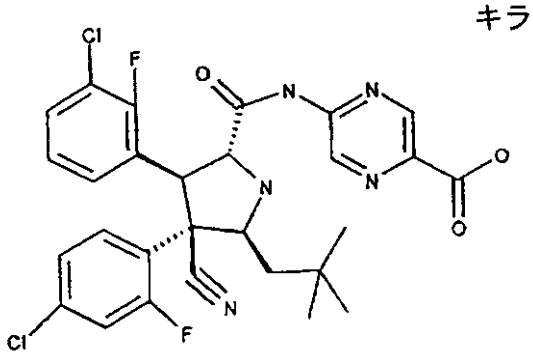


で表される、rac-4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エトキシ安息香酸である、請求項１記載の化合物。

【請求項３】
下記式：

【化２】

キラル

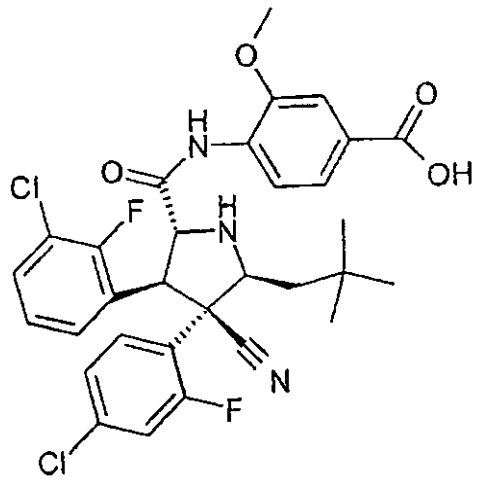


で表される、5-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ピラジン-2-カルボン酸である、請求項１記載の化合物。

【請求項４】

下記式：

【化３】

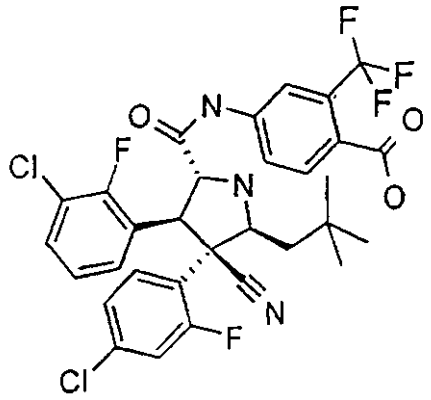


で表される、4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-3-メトキシ-安息香酸である、請求項１記載の化合物。

【請求項５】

下記式：

【化４】



で表される、4-{[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチル-プロピル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-トリフルオロメチル-安息香酸である、請求項１記載の化合物。

【請求項６】

請求項１～５のいずれか１項記載の化合物を医薬上許容される賦形剤または担体とともに含む、医薬組成物。

【請求項７】

請求項１～５のいずれか１項記載の化合物を含む医薬。

【請求項８】

ガンの治療のための請求項７記載の医薬。

【請求項９】

前記ガンが固形腫瘍である、請求項８記載の医薬。

【請求項１０】

前記ガンが、乳腺腫瘍、結腸腫瘍、肺腫瘍又は前立腺腫瘍である、請求項８記載の医薬。

【請求項１１】

ガンの治療のための医薬の製造のための請求項１～５のいずれか１項記載の化合物の使用。

【請求項１２】

前記ガンが固形腫瘍である、請求項１１記載の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/051619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/10 A61K31/40 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/091646 A2 (UNIV MICHIGAN [US]; WANG SHAOMENG [US]; DING KE [US]; LU YIPIN [US]; N) 31 August 2006 (2006-08-31) the whole document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 March 2011	09/03/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Hacking, Michiel

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/051619

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006091646 A2	31-08-2006	AU 2006216780 A1	31-08-2006
		AU 2010202759 A1	22-07-2010
		BR PI0609172 A2	23-02-2010
		CA 2598690 A1	31-08-2006
		CN 101160314 A	09-04-2008
		EA 200701771 A1	30-06-2008
		EP 1856123 A2	21-11-2007
		JP 2008531504 T	14-08-2008
		KR 20070108917 A	13-11-2007

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/497	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/497	
Ａ６１Ｐ　35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74)代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎
(74)代理人 100134784
弁理士 中村 和美
(72)発明者 デイビッド ジョセフ バルトコビッツ
アメリカ合衆国, ニュージャージー ０７１１０, ナットリー, ポーバーション ロード ２１
(72)発明者 シン－チエ チュ
アメリカ合衆国, ニュージャージー ０７０３９, リビングストン, ライカー ヒル ロード ２１
(72)発明者 チンチエ ディン
アメリカ合衆国, ニュージャージー ０８８０７, ブリッジウォーター, スターリング ドライブ ２３
(72)発明者 ナン チアン
アメリカ合衆国, ニュージャージー ０７０５８, パイン ブルック, フランダース ドライブ １２
(72)発明者 チン－チュン リウ
アメリカ合衆国, ニュージャージー ０７０５９, ウォレン, ハイマウント アベニュ ５０
(72)発明者 ティナ モーガン ロス
アメリカ合衆国, ペンシルベニア １９４６８, ロイヤーズフォード, ローズモント レーン １０１
(72)発明者 チン チャン
アメリカ合衆国, ニュージャージー ０７０５４, パーサイパニー, カールトン ドライブ １６１
(72)発明者 チューミン チャン
アメリカ合衆国, ニュージャージー ０８８４４, ヒルズバラ, ウェスレイ ロード ５９

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC10 CC34 DD03 EE01
4C069 AA20 BB08 BB12 BD06 BD09
4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC21 BC48 GA07 MA01 MA04 MA17
MA22 MA23 MA28 MA35 MA36 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56
MA57 MA59 MA60 NA14 ZB26