

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7664925号

(P7664925)

(45)発行日 令和7年4月18日(2025.4.18)

(24)登録日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12

C S P

A 6 1 K 31/443 (2006.01)

A 6 1 K 31/443

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 56 (全569頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-533465(P2022-533465)

(86)(22)出願日 令和2年12月4日(2020.12.4)

(65)公表番号 特表2023-504546(P2023-504546

A)

(43)公表日 令和5年2月3日(2023.2.3)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/063290

(87)国際公開番号 WO2021/113627

(87)国際公開日 令和3年6月10日(2021.6.10)

審査請求日 令和5年12月4日(2023.12.4)

(31)優先権主張番号 62/944,869

(32)優先日 令和1年12月6日(2019.12.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(73)特許権者 598032106

バーテックス ファーマシューティカルズ

インコーポレイテッド

VERTEX PHARMACEUTI

CALS INCORPORATED

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2

2 1 0, ボストン, ノーザン アベニ

ュー 5 0

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 デュラント, スティーブン ジョン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2

2 1 0, ボストン, ノーザン アベニ

最終頁に続く

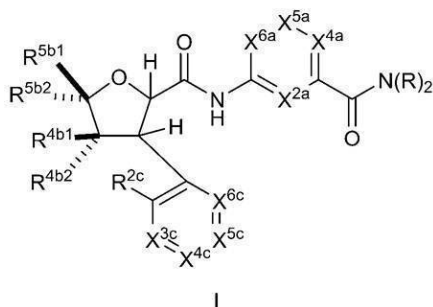
(54)【発明の名称】 ナトリウムチャネルの調節因子としての置換テトラヒドロフラン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化107】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

X^{2a}は、N、N⁺−O[−]、またはC−R^{2a}であり；X^{4a}は、N、N⁺−O[−]、またはC−R^{4a}であり；X^{5a}は、N、N⁺−O[−]、またはC−R^{5a}であり；X^{6a}は、N、N⁺−O[−]、またはC−R^{6a}であり；

各 R は独立して、H または C_1-C_6 アルキルであり；

R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び R^{6a} は、それぞれ独立して H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

X^{3c} は、N または $C-R^{3c}$ であり；

X^{4c} は、N または $C-R^{4c}$ であり；

X^{5c} は、N または $C-R^{5c}$ であり；

X^{6c} は、N または $C-R^{6c}$ であり；

R^{2c} は、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、ここで、前記シクロアルキルは、1-2 個のハロで必要に応じて置換されており；

L^1 は、結合または O であり；

L^2 は、結合または C_1-C_6 アルキレンであり；

R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{4c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{5c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{6c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

ただし、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうち N または N^+-O^- であるものが 2 つを超えないことを条件とし；かつ

X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうち N であるものが 1 つを超えないことを条件とする、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

X^{2a} は $C-R^{2a}$ であり；

X^{5a} は $C-R^{5a}$ であり；

X^{6a} は $C-R^{6a}$ であり；

R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり；

X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり；

X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり；

X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり；

R^{2c} は、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、前記化合物が、式 (I-A)

10

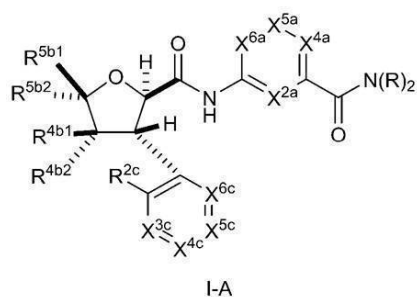
20

30

40

50

【化 1 0 8】



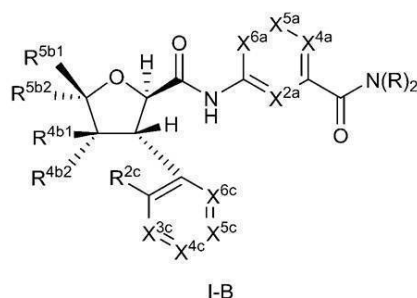
10

を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、前記化合物が、式 (I-B)

【化 1 0 9】



20

を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

X^{4a} が C-R^{4a} であり、R^{4a} が H もしくはハロである；または X^{4a} が N である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

各 R が H または CH₃ である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

X^{2a} が C-R^{2a} であり、R^{2a} が、H、ハロ、または C₁-C₆ アルキルである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

X^{5a} が C-R^{5a} であり、R^{5a} が、H、ハロ、または C₁-C₆ アルキルである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 9】

X^{6a} が C-R^{6a} であり、R^{6a} が、H、ハロ、または C₁-C₆ アルキルである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

各 R が H であり；

X^{2a} が C-R^{2a} であり、そして R^{2a} が、H であり；

X^{5a} が C-R^{5a} であり、そして R^{5a} が、H であり；そして

X^{6a} が C-R^{6a} であり、そして R^{6a} が、H である、

請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 1 1】

R^{4b1} 及び R^{4b2} がそれぞれ独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキル、もしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルである、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

R^{5b1} 及び R^{5b2} が、それぞれ独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $C_1 - C_6$ ハロアルキルである、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

R^{4b1} 及び R^{4b2} がそれぞれ独立して H もしくは $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして R^{5b1} 及び R^{5b2} がそれぞれ独立して $C_1 - C_6$ アルキル、もしくは $C_1 - C_6$ ハロアルキルである、

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

R^{2c} が、OH、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、または $C_1 - C_6$ ハロアルコキシである、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

X^{3c} が $C - R^{3c}$ であり；そして R^{3c} が H、ハロ、または $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

X^{4c} が $C - R^{4c}$ であり、 R^{4c} が H、ハロ、または $C_1 - C_6$ ハロアルキルである、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

X^{5c} が $C - R^{5c}$ であり、 R^{5c} が H またはハロである、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

X^{6c} が $C - R^{6c}$ であり、 R^{6c} が H またはハロである、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

R^{2c} が、 $C_1 - C_6$ アルコキシであり；
 X^{3c} が $C - R^{3c}$ であり、そして R^{3c} がハロであり；
 X^{4c} が $C - R^{4c}$ であり、そして R^{4c} がハロであり；
 X^{5c} が $C - R^{5c}$ であり、そして R^{5c} が H であり；そして
 X^{6c} が $C - R^{6c}$ であり、そして R^{6c} が H である、

請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

前記化合物が

10

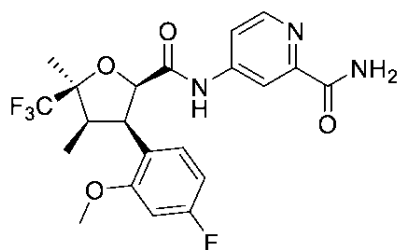
20

30

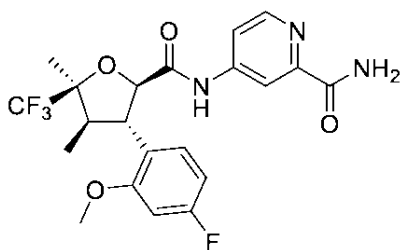
40

50

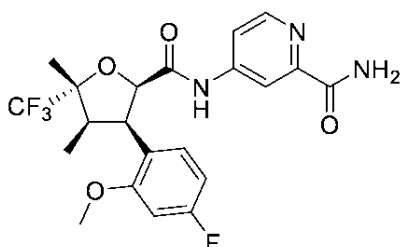
【化 2 0 1】



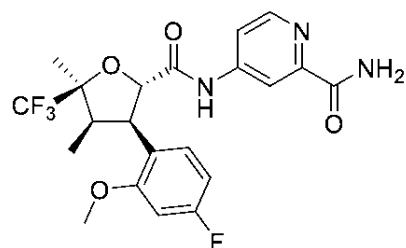
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



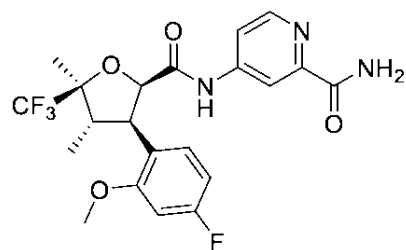
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



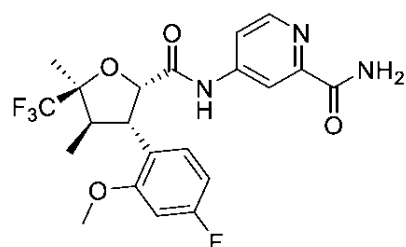
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3R,4S,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3S,4R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

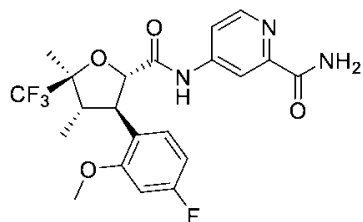
20

30

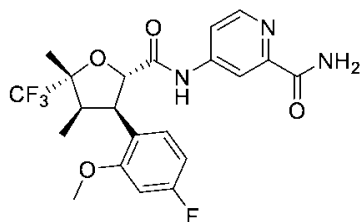
40

50

【化 2 0 2】

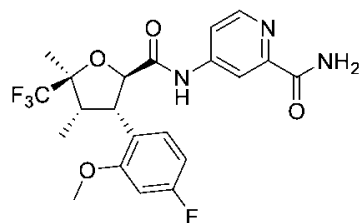


4-((2S,3R,4S,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

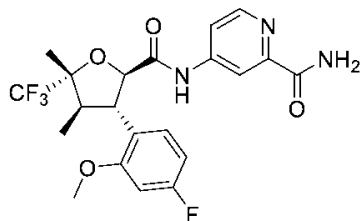


4-((2S,3R,4R,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

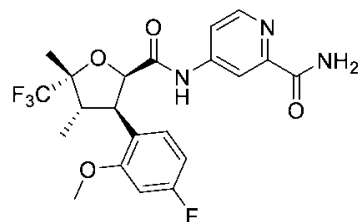


4-((2R,3S,4S,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

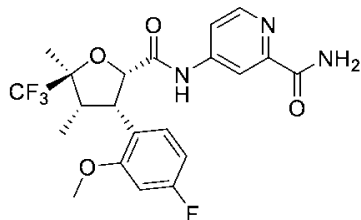


4-((2R,3S,4R,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20

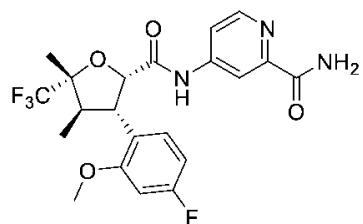


4-((2R,3R,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

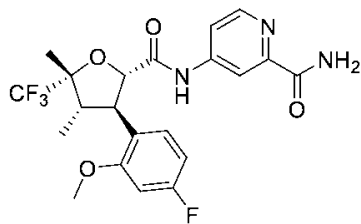


4-((2S,3S,4S,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30



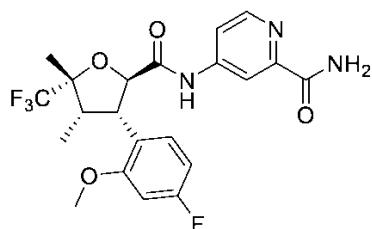
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



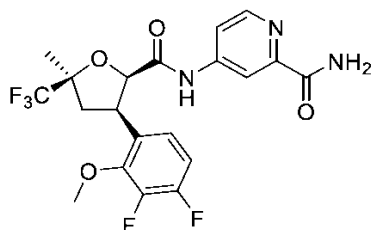
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

40

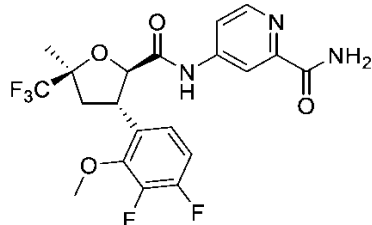
【化 2 0 3】



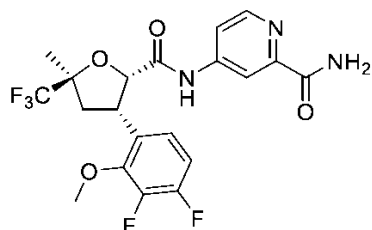
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



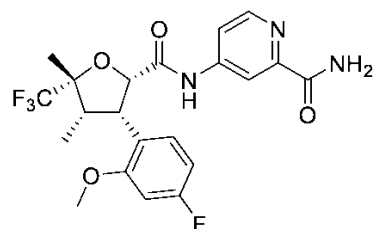
4-((2R,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



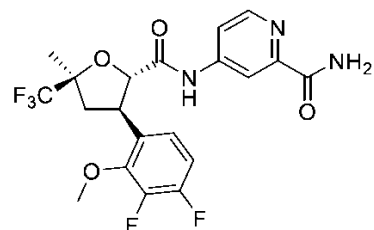
4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



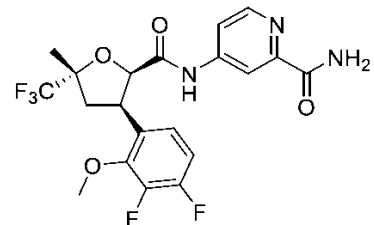
4-((2S,3S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



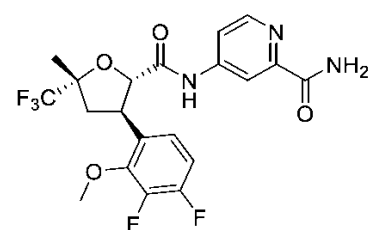
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

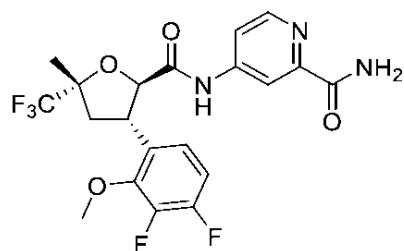
10

20

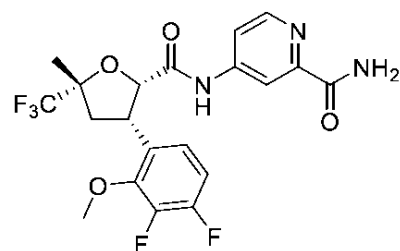
30

40

【化 2 0 4】

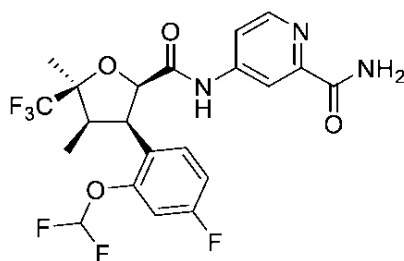


4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

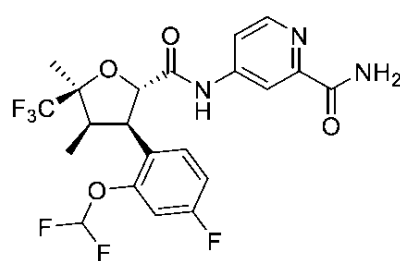


4-((2S,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

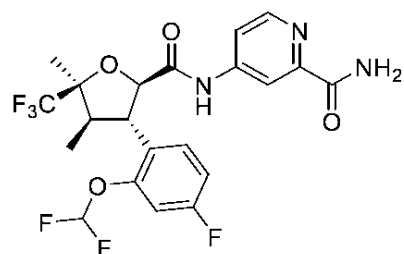


4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

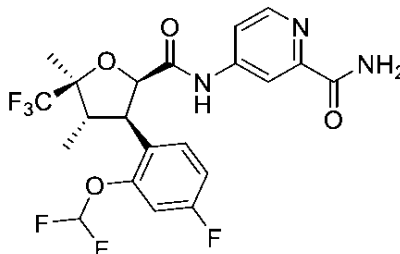


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



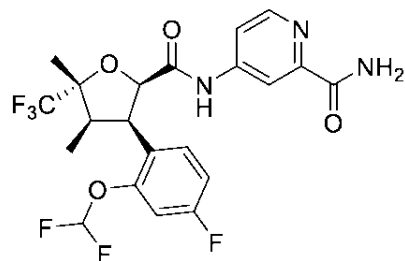
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

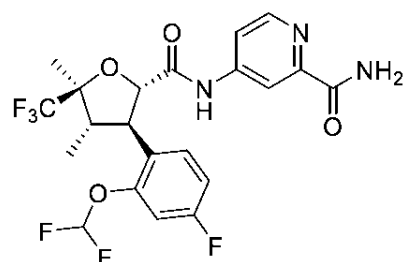
40

50

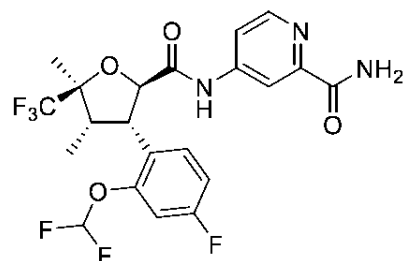
【化 2 0 5】



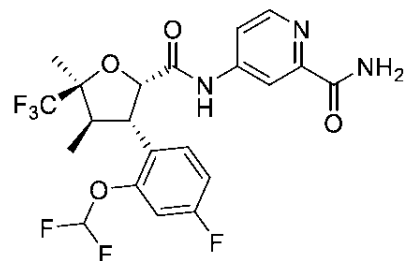
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



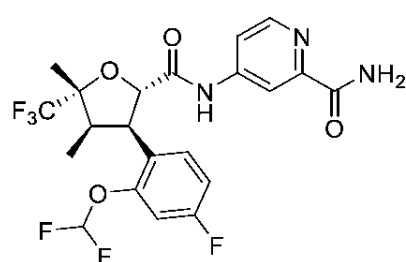
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



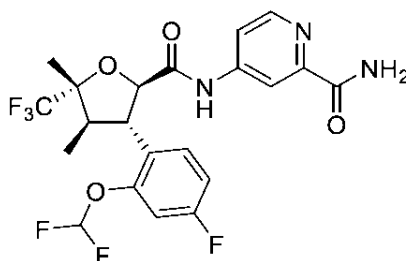
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,

10

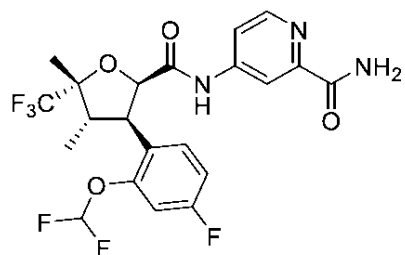
20

30

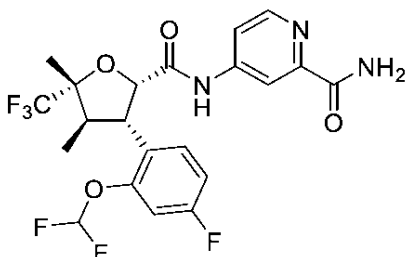
40

50

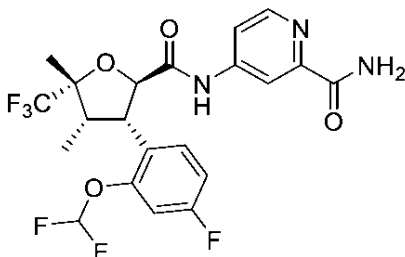
【化 2 0 6】



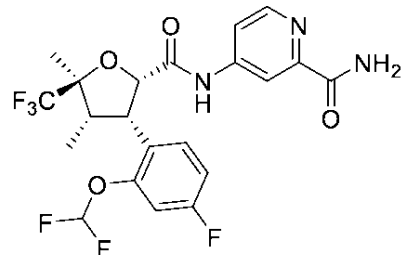
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



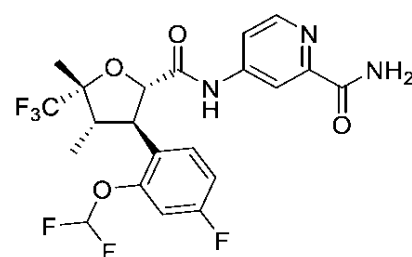
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



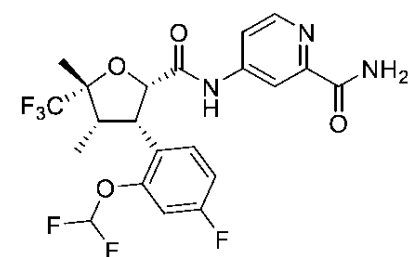
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,

10

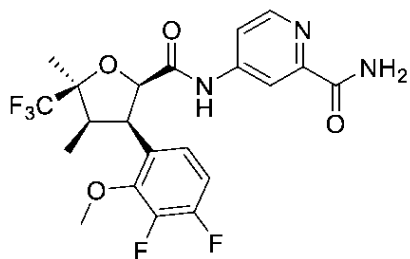
20

30

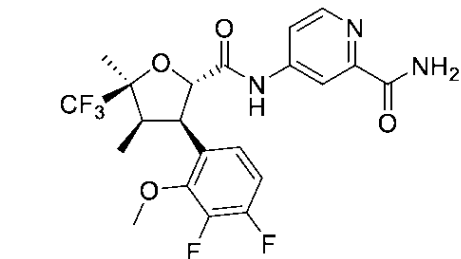
40

50

【化 2 0 7】

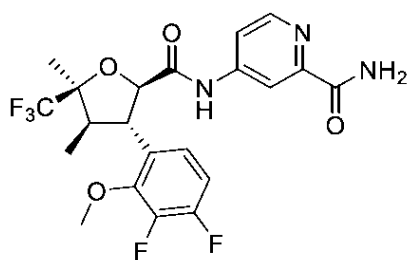


4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド

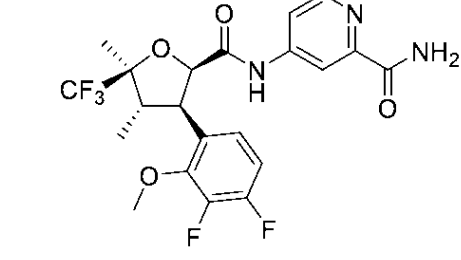


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(ト
リフルオロメチル)テトラヒドロフラン
-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

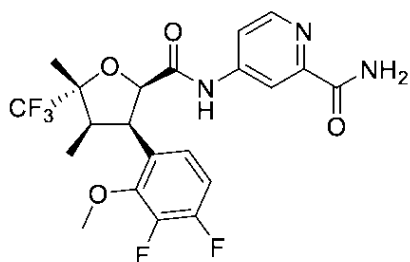


4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド

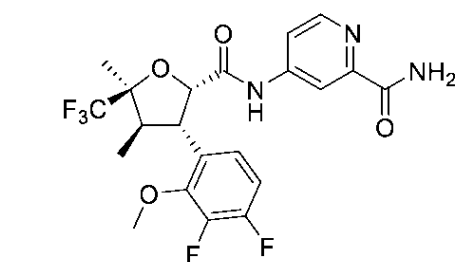


4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-
2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-
(トリフルオロメチル)テトラヒドロフ
ラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミ
ド

20



4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド



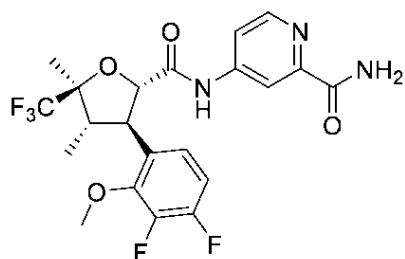
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-
2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-
(トリフルオロメチル)テトラヒドロフ
ラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミ
ド

30

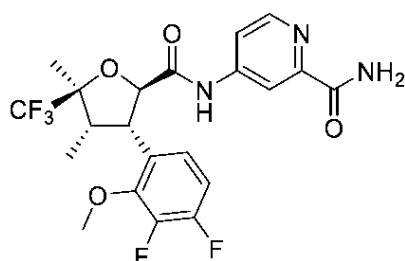
40

50

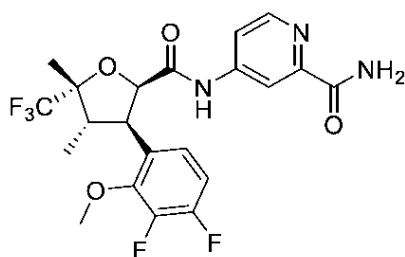
【化 2 0 8】



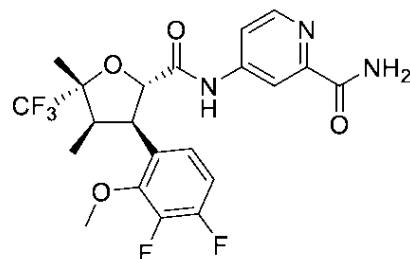
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド ,



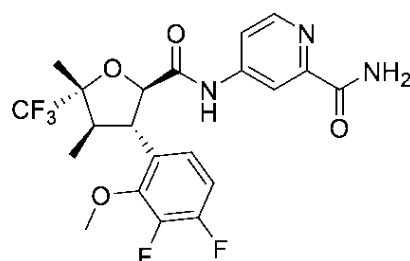
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド ,



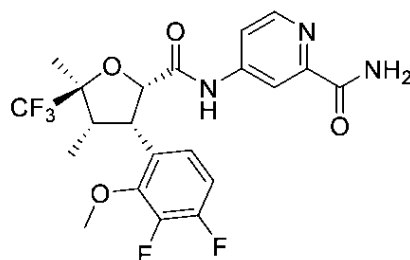
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-
2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-
(トリフルオロメチル)テトラヒドロフ
ラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミ
ド ,



4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-
2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-
(トリフルオロメチル)テトラヒドロフ
ラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(ト
リフルオロメチル)テトラヒドロフラン
-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,

10

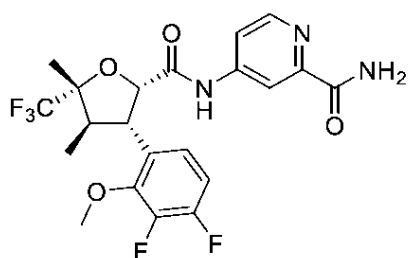
20

30

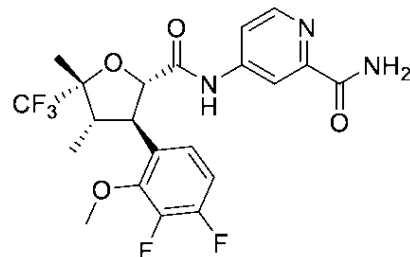
40

50

【化 2 0 9】

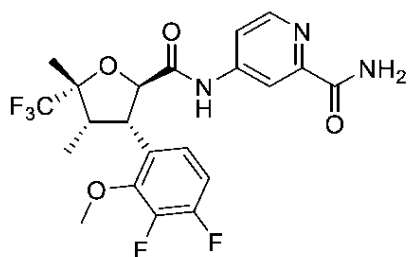


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド

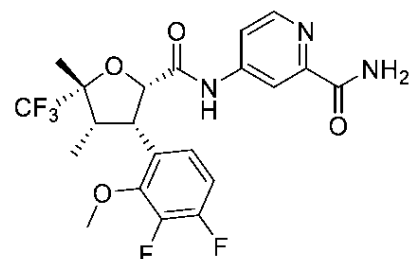


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン
-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

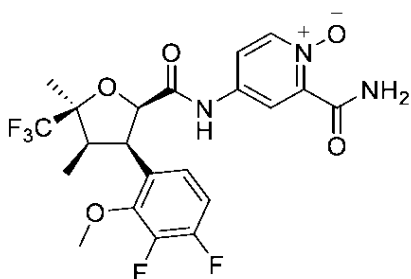


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド

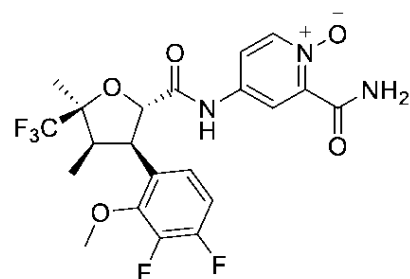


4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン
-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



2-カルバモイル-4-((2R,3R,4R,5S)-3-
(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-
4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テ
トラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピ
リジン 1-オキシド



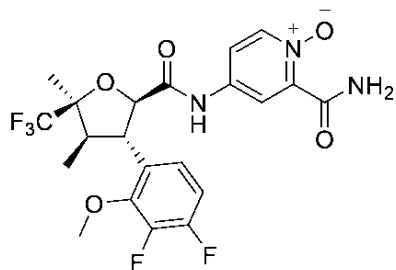
2-カルバモイル-4-((2S,3R,4R,5S)-3-
(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-
4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)
テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)
ピリジン 1-オキシド

30

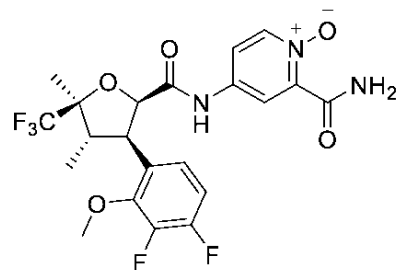
40

50

【化 2 1 0】

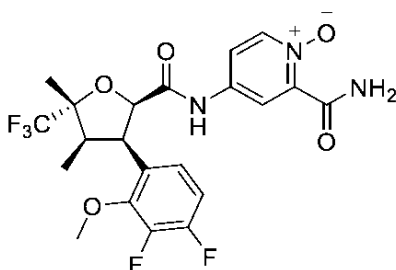


2-カルバモイル-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

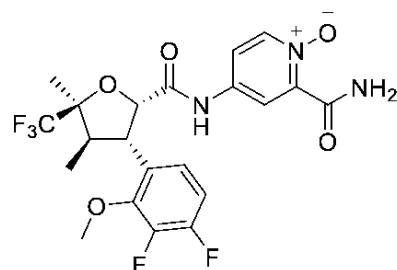


2-カルバモイル-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

10

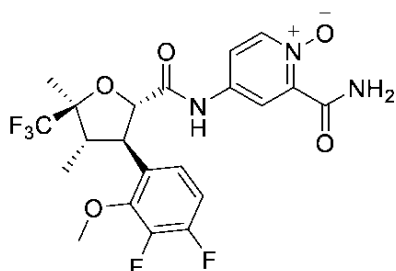


2-カルバモイル-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

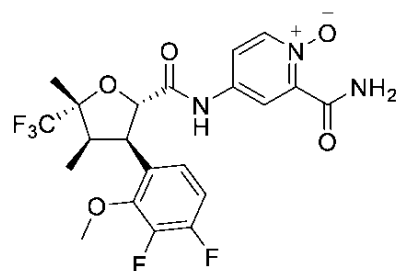


2-カルバモイル-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

20



2-カルバモイル-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



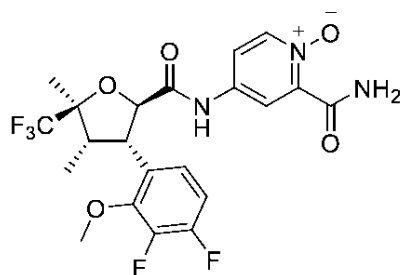
2-カルバモイル-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

30

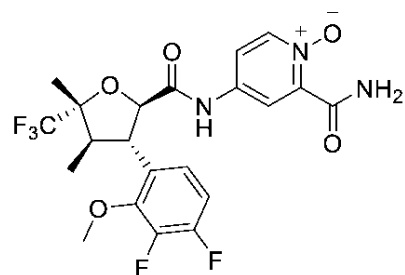
40

50

【化 2 1 1】

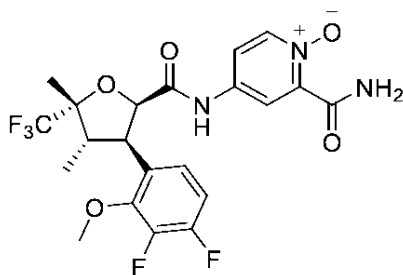


2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

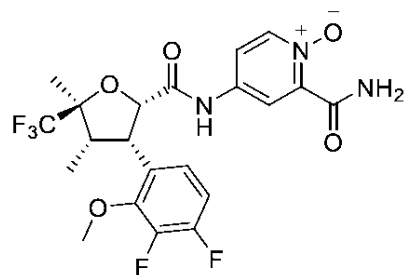


2-カルバモイル-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

10

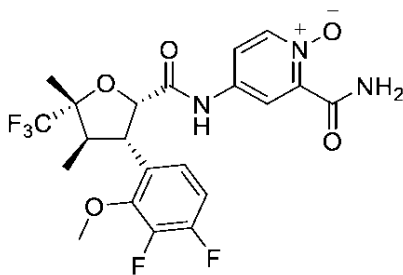


2-カルバモイル-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

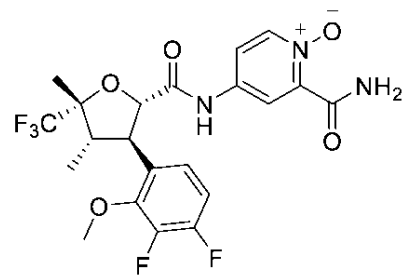


2-カルバモイル-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

20



2-カルバモイル-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



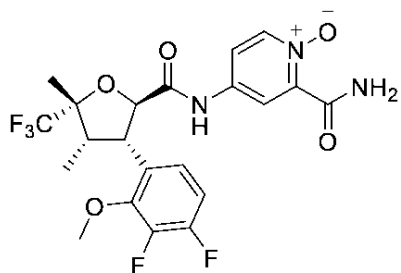
2-カルバモイル-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

30

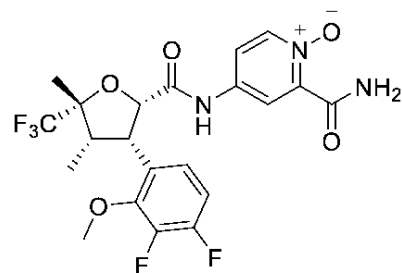
40

50

【化 2 1 2】

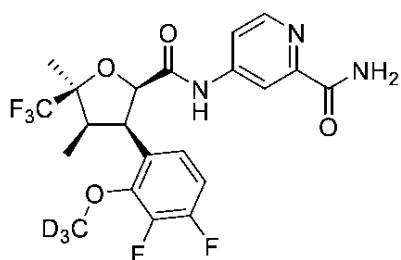


2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

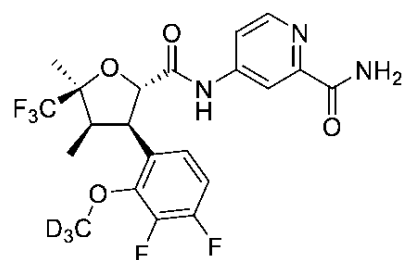


2-カルバモイル-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

10

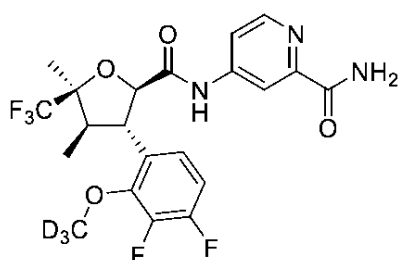


4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

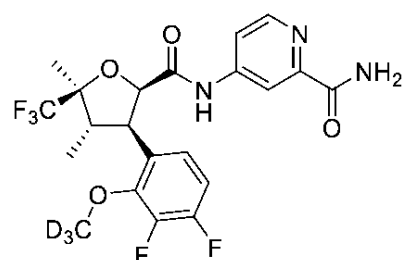


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



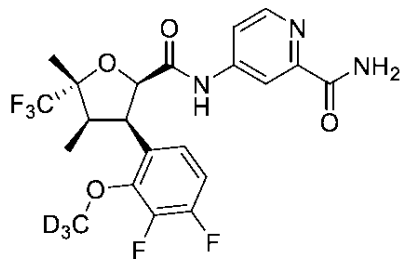
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

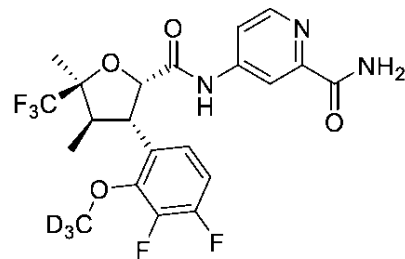
40

50

【化 2 1 3】

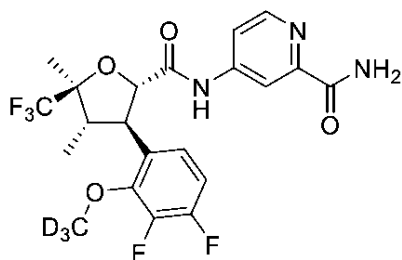


4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

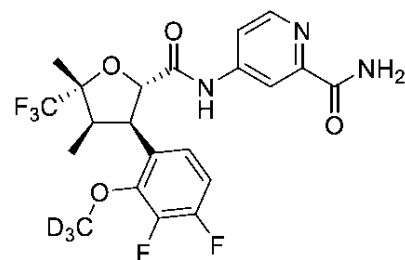


4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

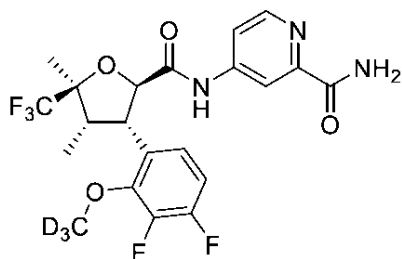


4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

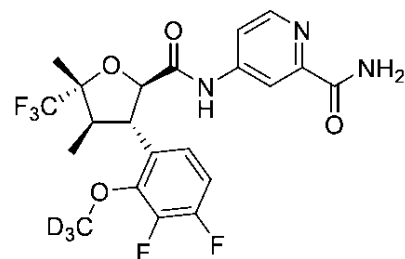


4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



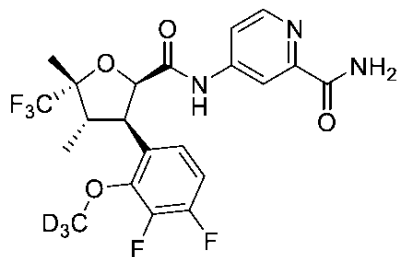
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

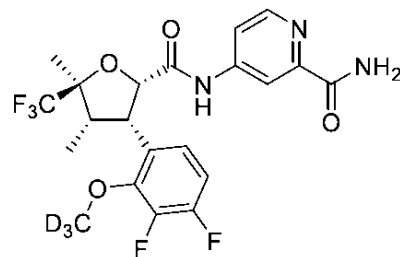
40

50

【化 2 1 4】

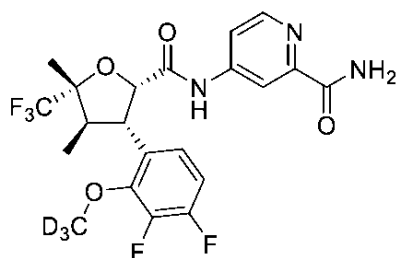


4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

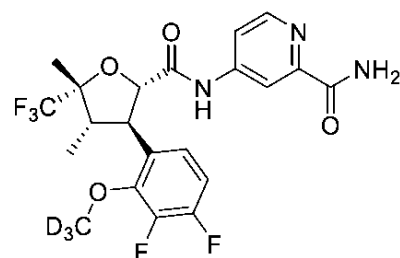


4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

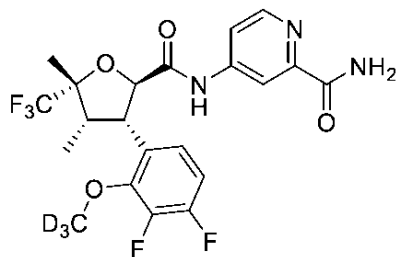


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

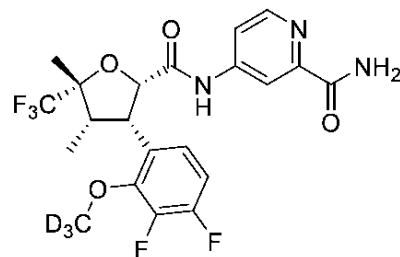


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



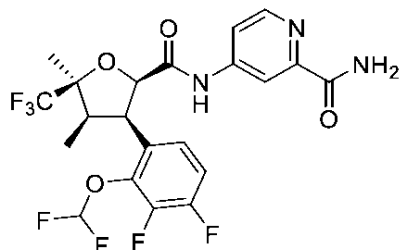
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

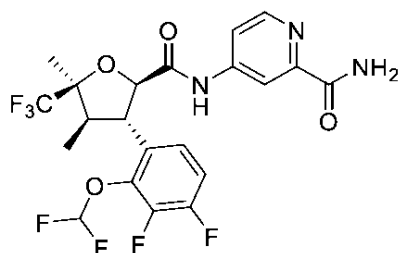
40

50

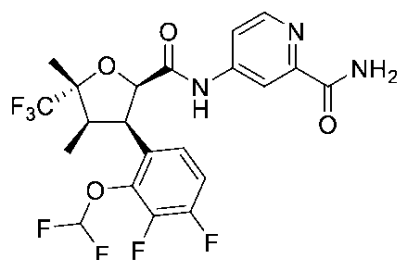
【化 2 1 5】



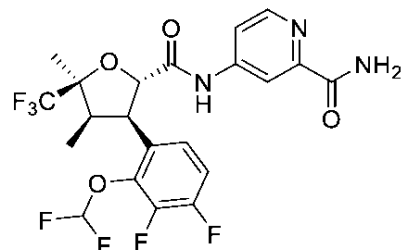
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



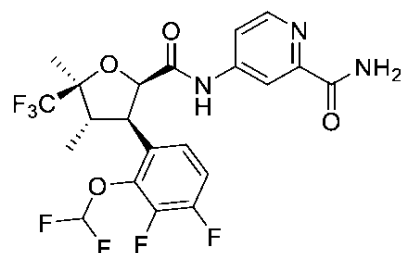
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



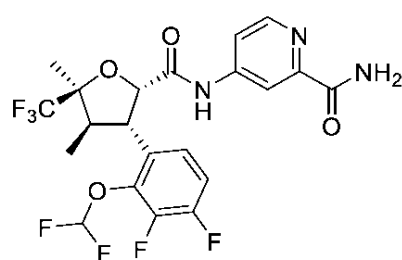
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,

10

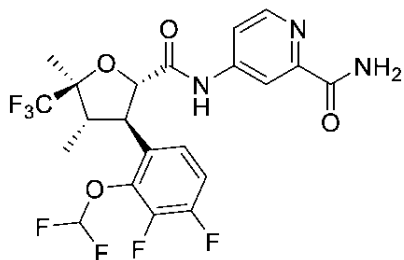
20

30

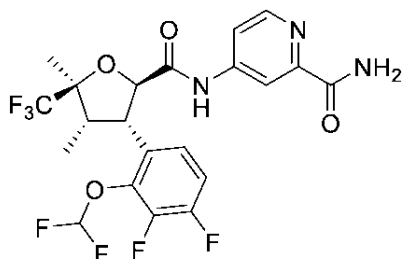
40

50

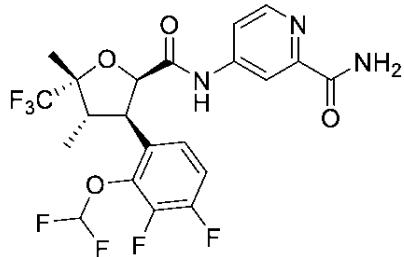
【化 2 1 6】



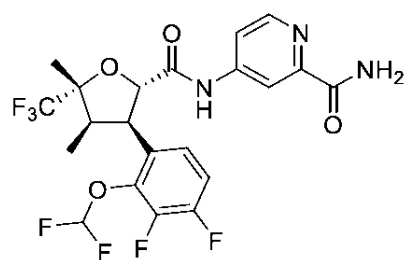
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



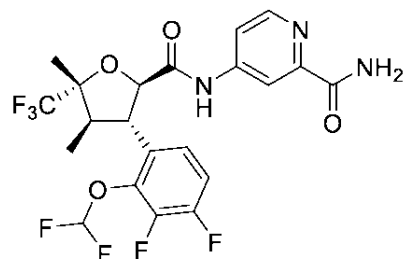
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



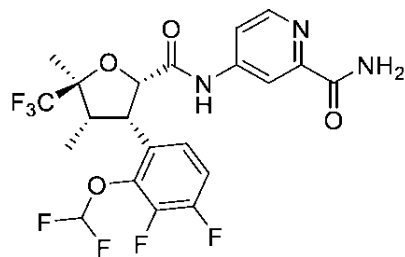
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

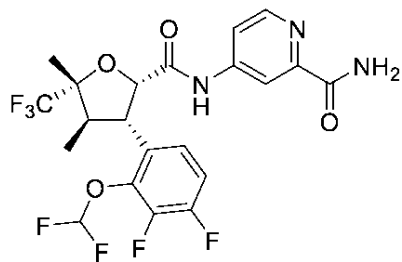
20

30

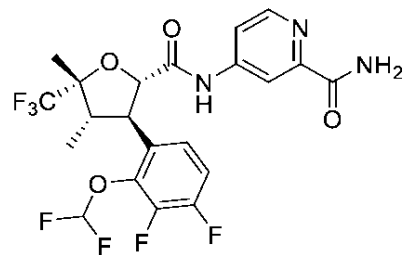
40

50

【化 2 1 7】

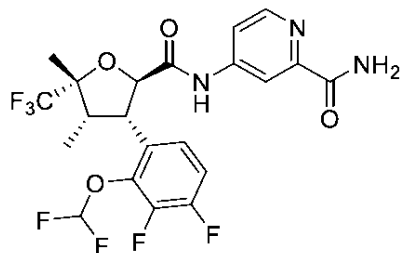


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-((ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

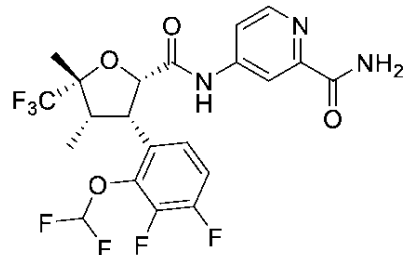


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-((ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

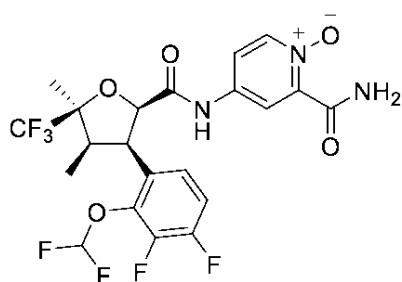


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

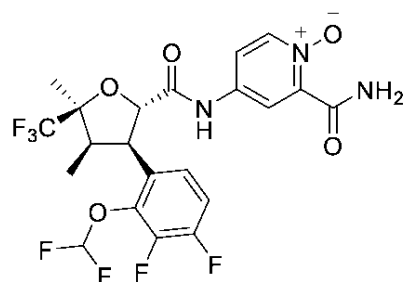


4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-((ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



2-カルバモイル-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-((ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



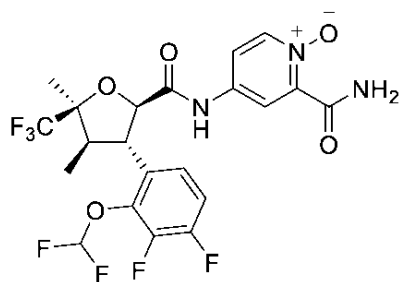
2-カルバモイル-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-((ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

30

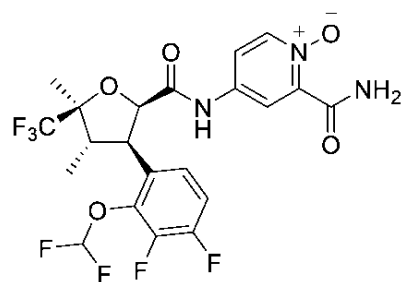
40

50

【化 2 1 8】

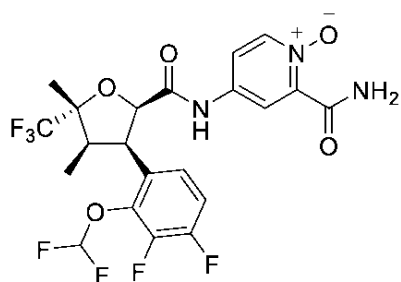


2-カルバモイル-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

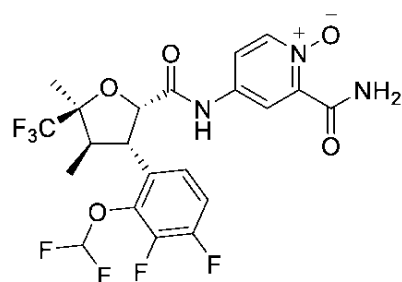


2-カルバモイル-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

10

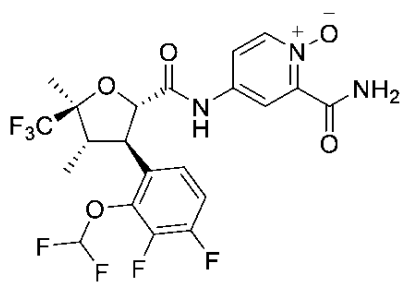


2-カルバモイル-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

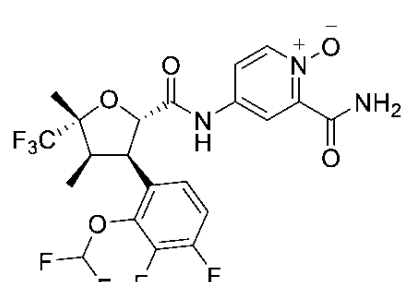


2-カルバモイル-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

20



2-カルバモイル-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



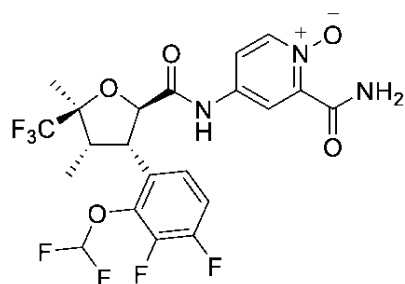
2-カルバモイル-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

30

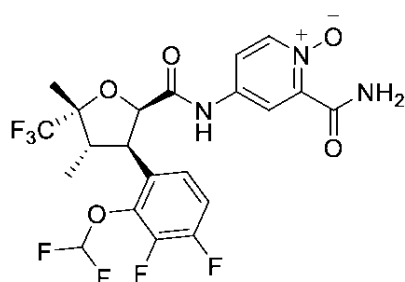
40

50

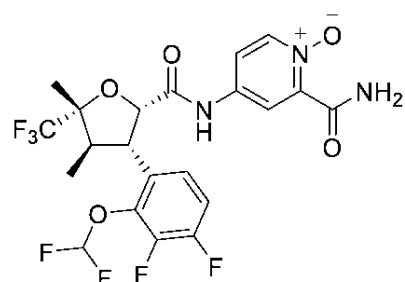
【化 2 1 9】



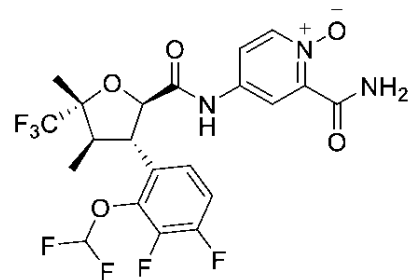
2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



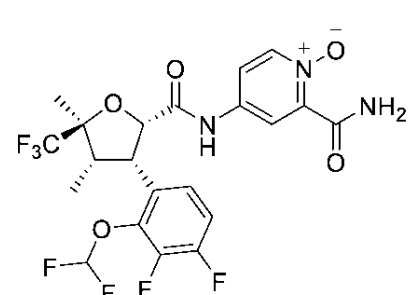
2-カルバモイル-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



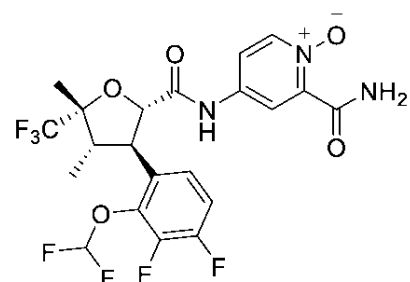
2-カルバモイル-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



2-カルバモイル-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



2-カルバモイル-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



2-カルバモイル-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

10

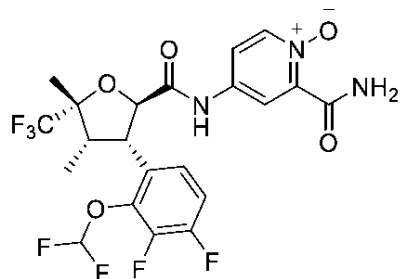
20

30

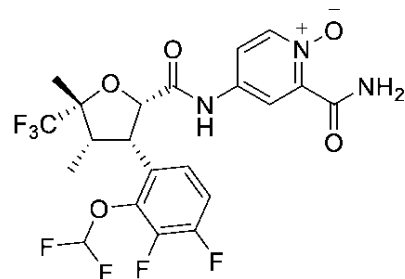
40

50

【化 2 2 0】

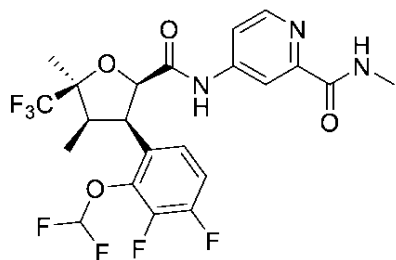


2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

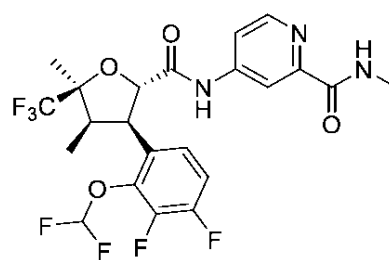


2-カルバモイル-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

10

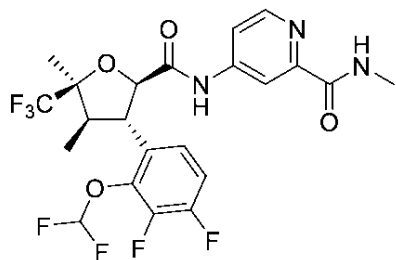


4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

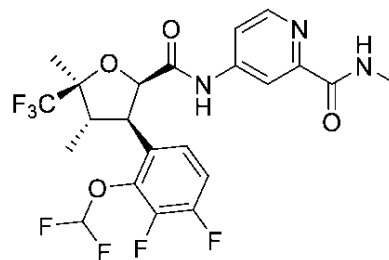


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド



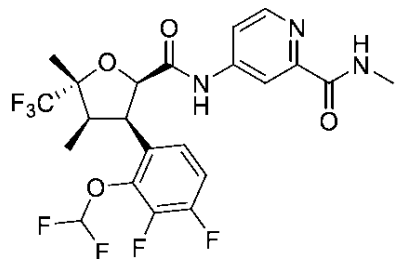
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

30

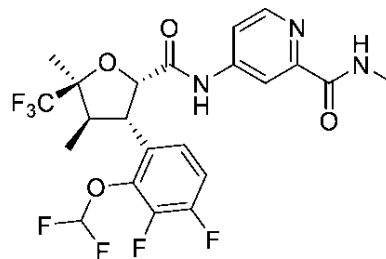
40

50

【化 2 2 1】

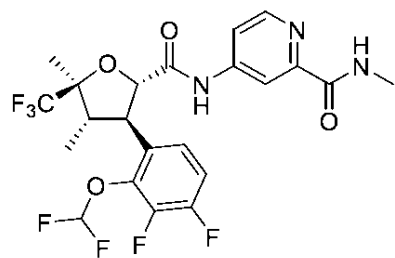


4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

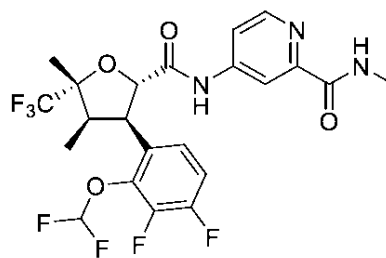


4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

10

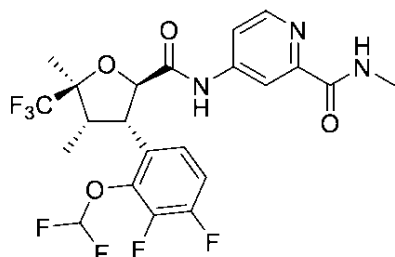


4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

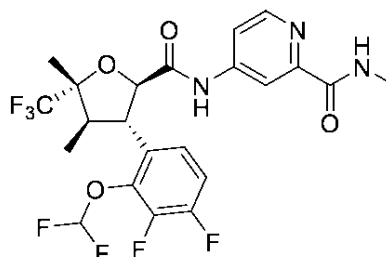


4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド



4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

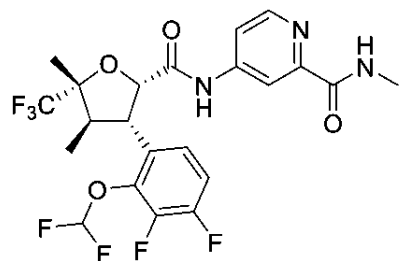
30

40

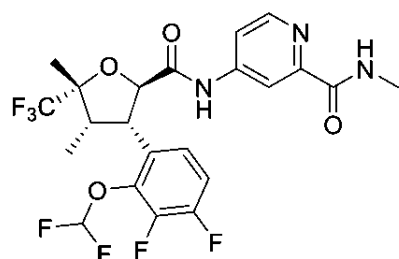
50

CN(C)C(=O)c1ccc(NC(=O)[C@H]2[C@@H](OC(F)F)[C@H](C(F)(F)F)[C@H]2c3cc(F)c(F)c(F)c3)cc1CN(C)C(=O)c1ccc(NC(=O)C2OC(C(F)(F)F)C2)cnc1

10

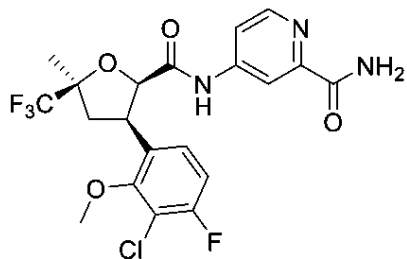
CN(C)C(=O)c1ccc(NC(=O)C[C@H]2C[C@@H](C(F)(F)F)[C@H](OC(F)F)c3cc(F)c(F)cc23)cc1

20

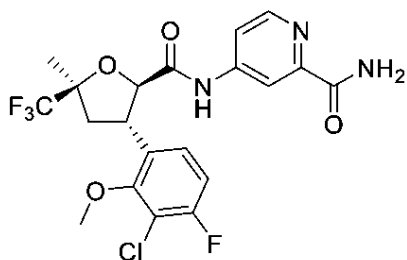
CN(C)C(=O)c1ccc(NC(=O)O[C@H]2C[C@@H](C(F)(F)F)[C@H](OC(F)F)c2)c1

30

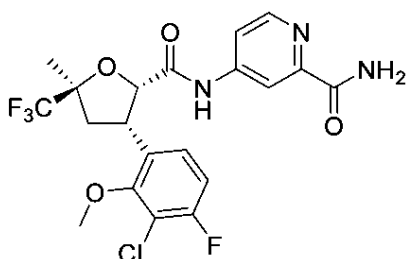
【化 2 2 3】



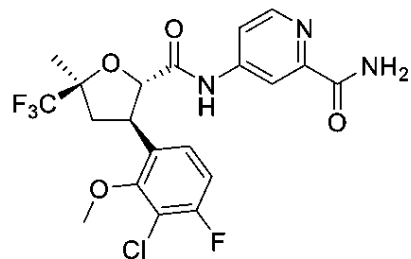
4-((2R,3R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



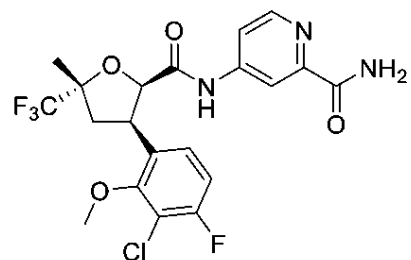
4-((2R,3S,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



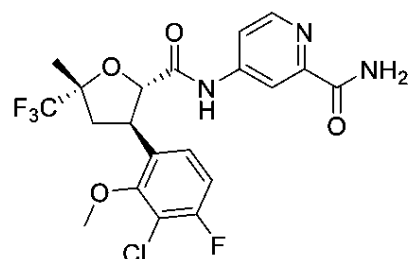
4-((2S,3S,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3R,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

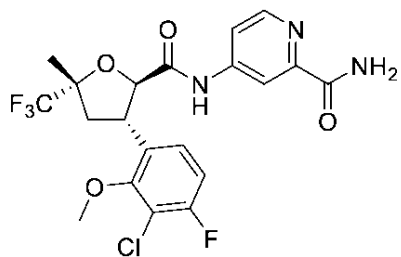
20

30

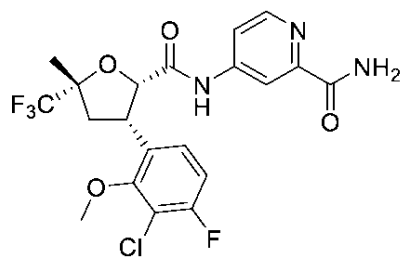
40

50

【化 2 2 4】

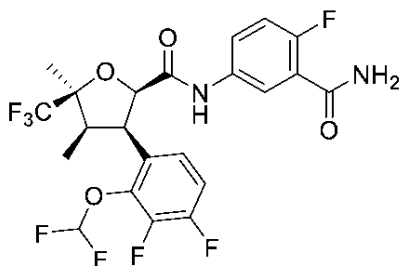


4-((2R,3S,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

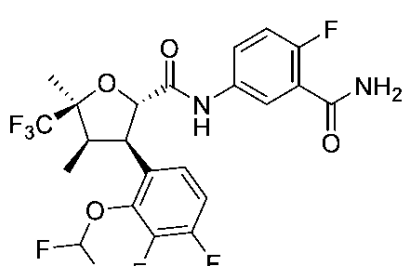


4-((2S,3S,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

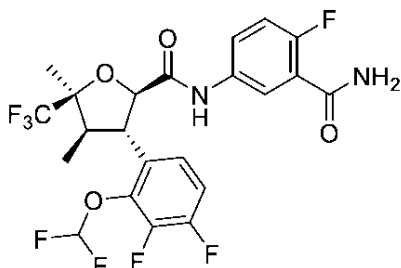


(2R,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

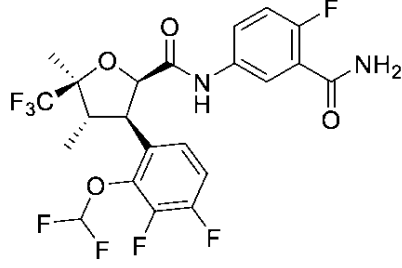


(2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

20



(2R,3S,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド



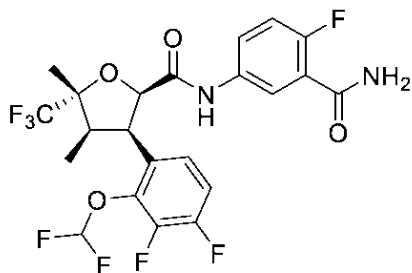
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

30

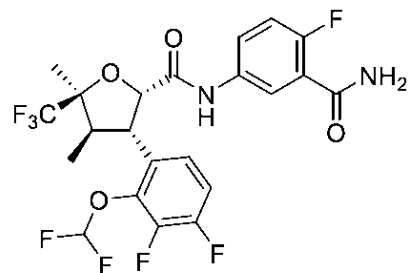
40

50

【化 2 2 5】

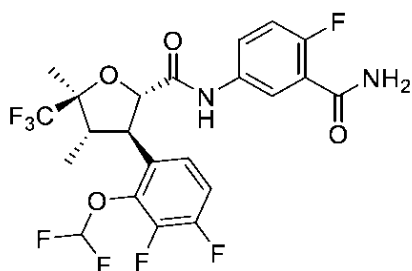


(2R,3R,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

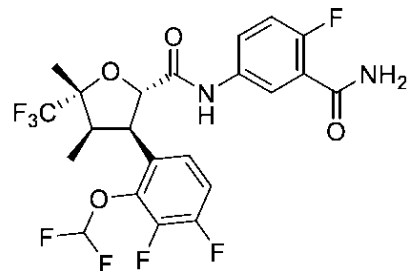


(2S,3S,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

10

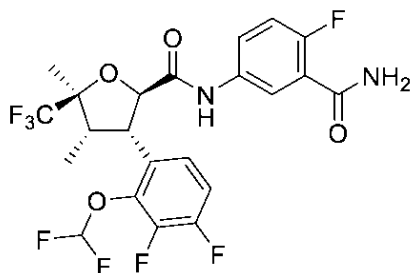


(2S,3R,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

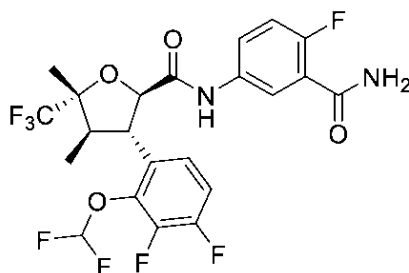


(2S,3R,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

20



(2R,3S,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

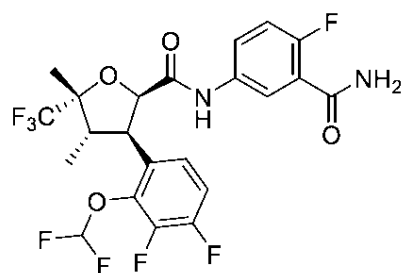


(2R,3S,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

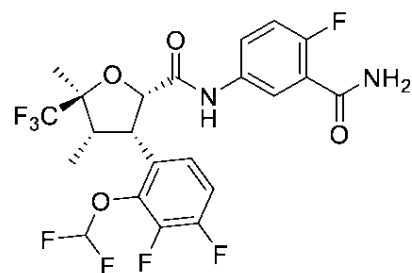
30

40

【化 2 2 6】

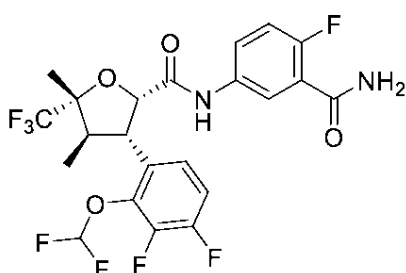


(2R,3R,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

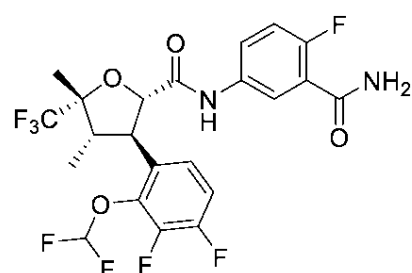


(2S,3S,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

10

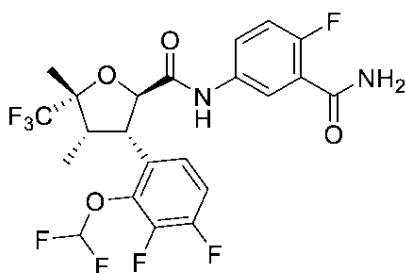


(2S,3S,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

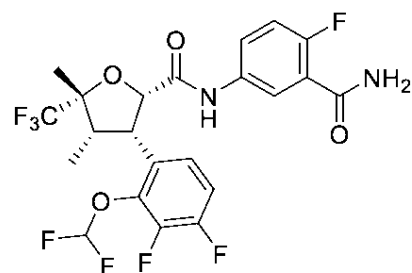


(2S,3R,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

20



(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,



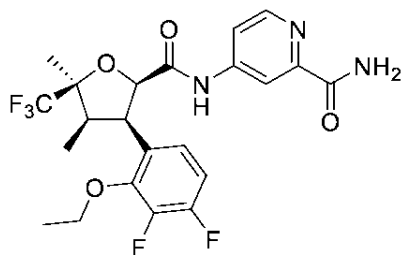
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ,

30

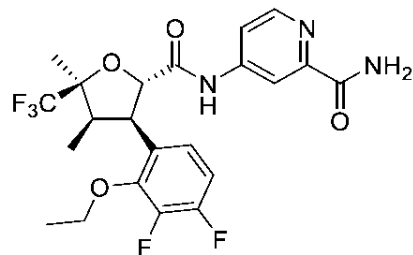
40

50

【化 2 2 7】

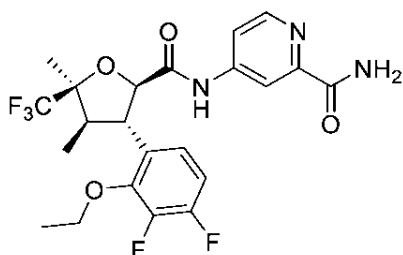


4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,

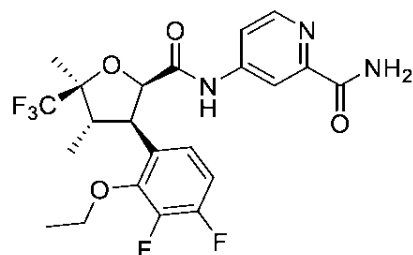


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,

10

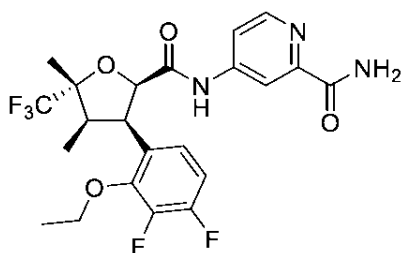


4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,

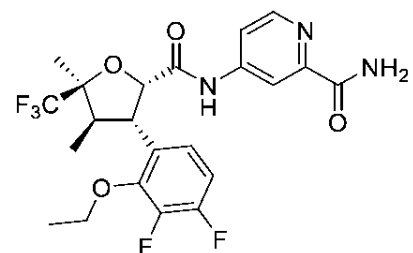


4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,

20



4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,



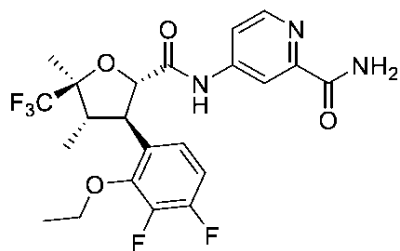
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ,

30

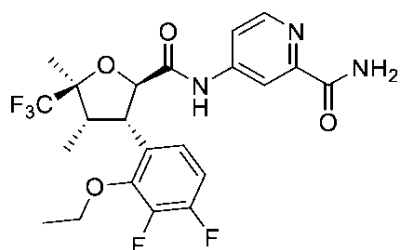
40

50

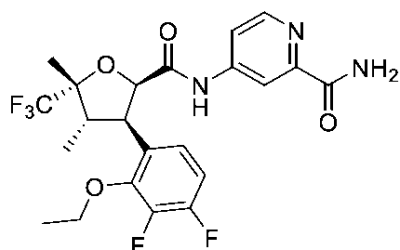
【化 2 2 8】



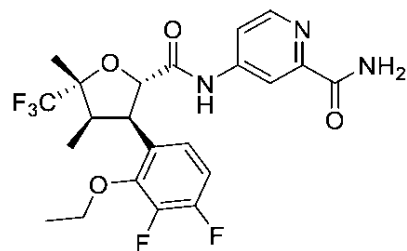
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



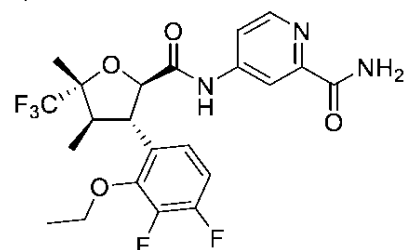
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



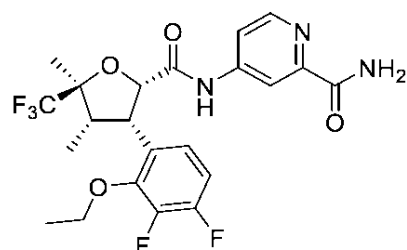
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

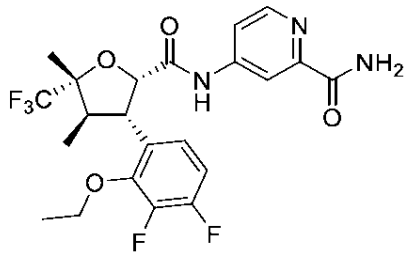
20

30

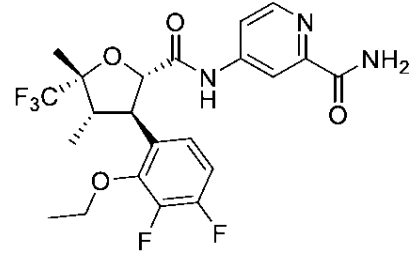
40

50

【化 2 2 9】

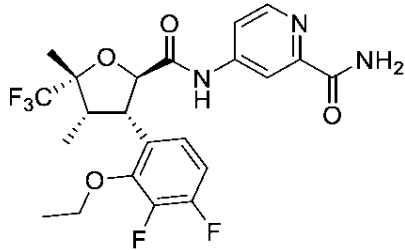


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

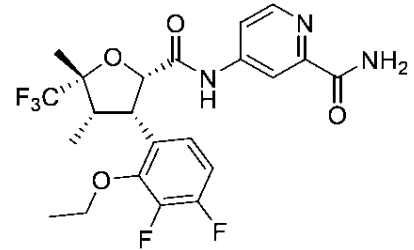


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

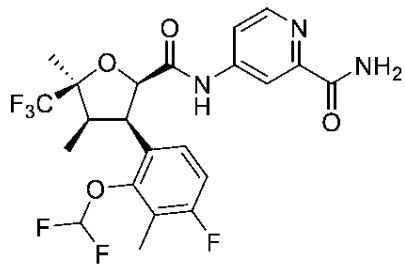


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

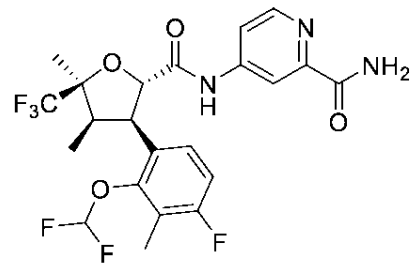


4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



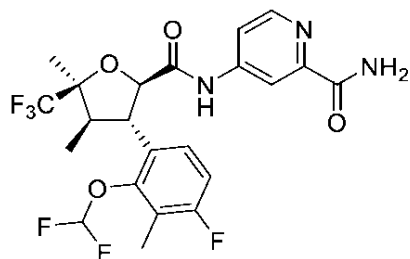
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

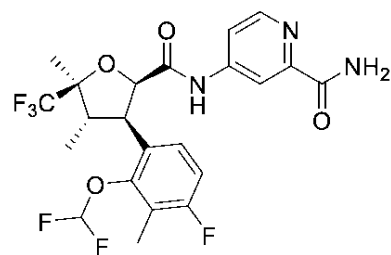
40

50

【化 2 3 0】

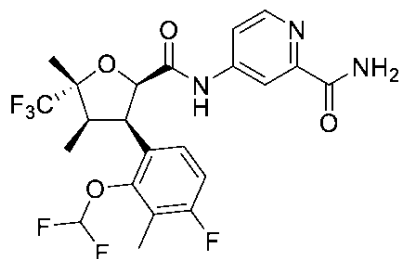


4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

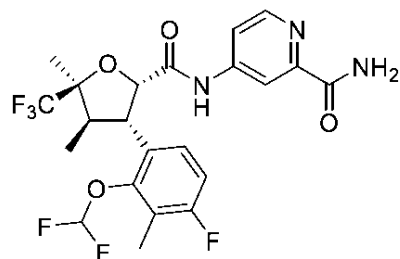


4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

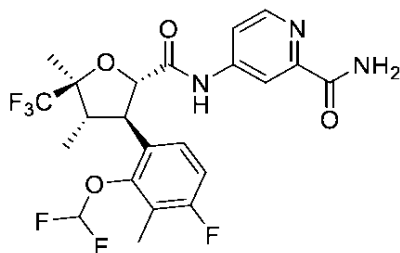


4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

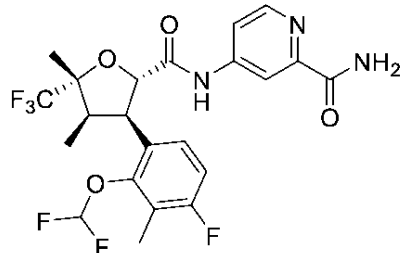


4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



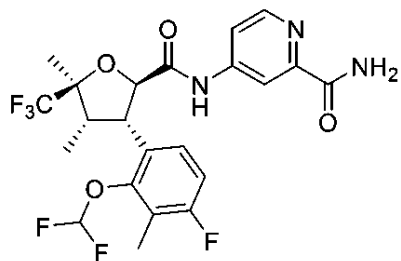
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

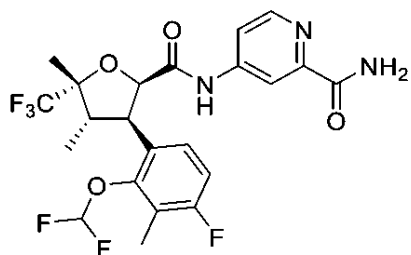
40

50

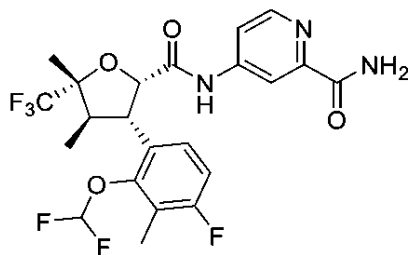
【化 2 3 1】



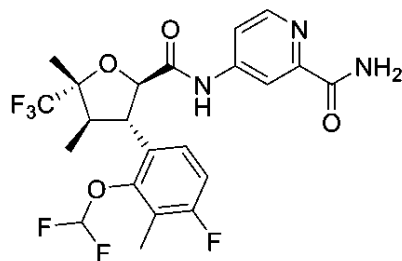
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



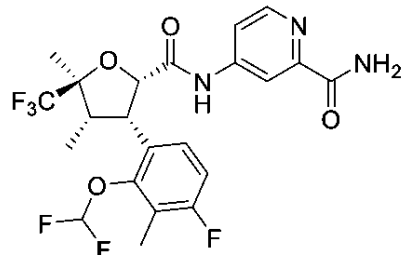
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



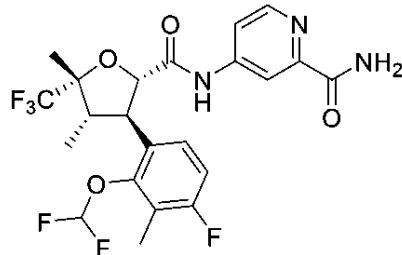
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

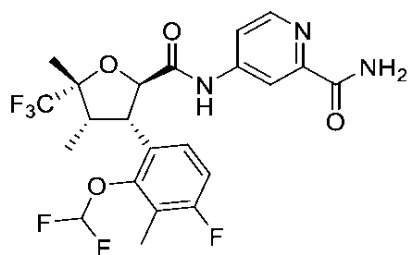
20

30

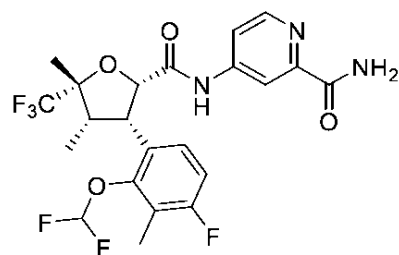
40

50

【化 2 3 2】

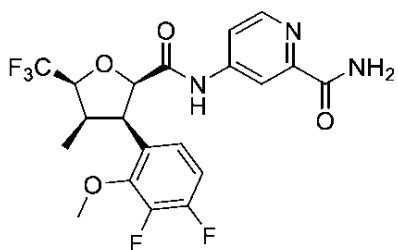


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

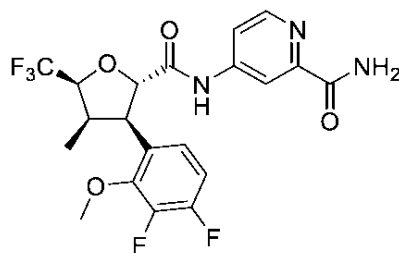


4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

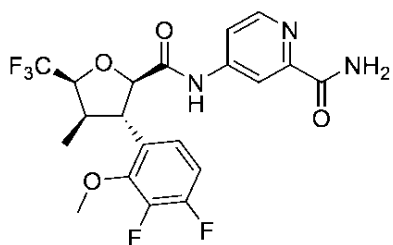


4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

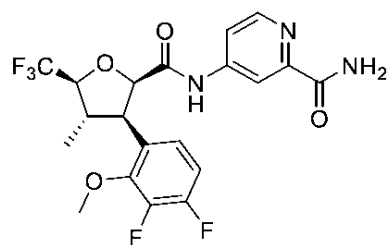


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



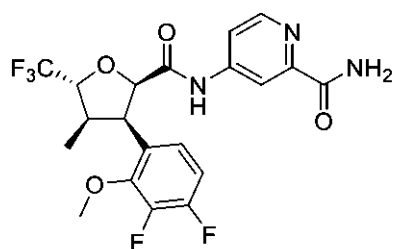
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

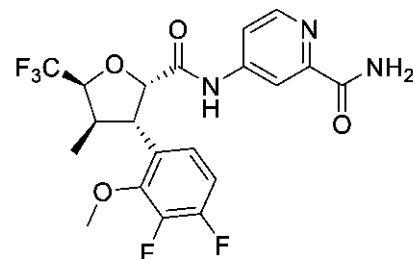
40

50

【化 2 3 3】

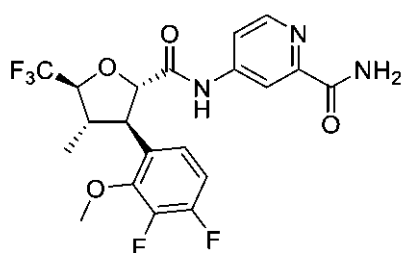


4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフ
ルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カ
ルボキサミド)ピコリンアミド

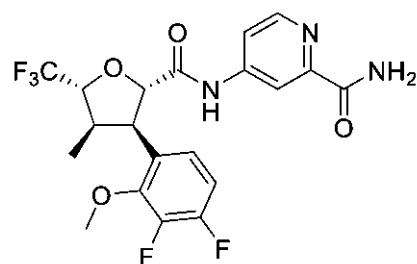


4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフ
ルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カ
ルボキサミド)ピコリンアミド

10

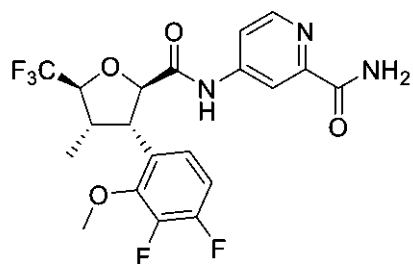


4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフ
ルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カ
ルボキサミド)ピコリンアミド

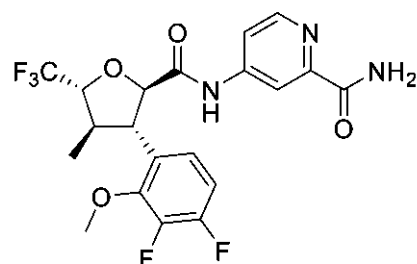


4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-
2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフ
ルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カ
ルボキサミド)ピコリンアミド



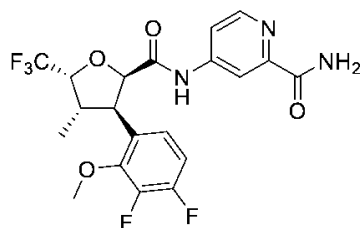
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-
2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド

30

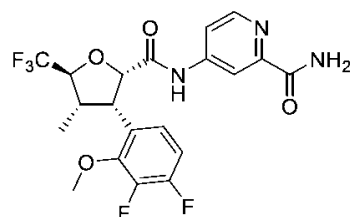
40

50

【化 2 3 4】

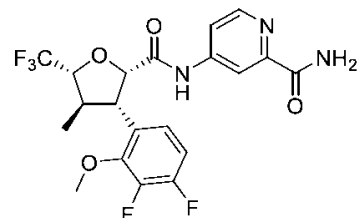


4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

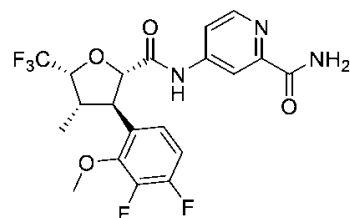


4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

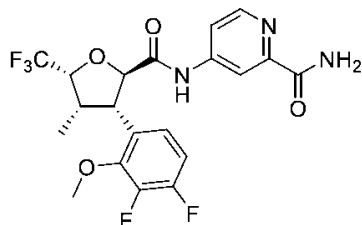


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

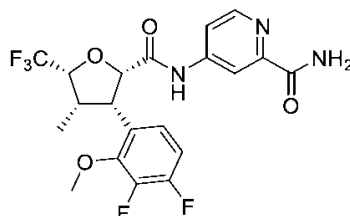


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20

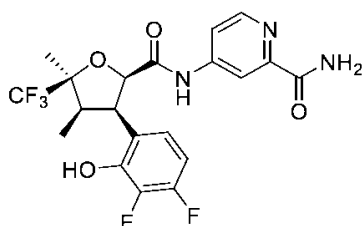


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

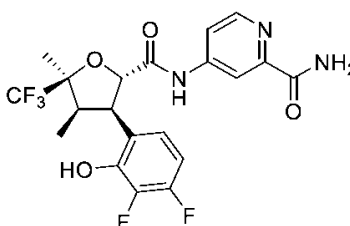


4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30



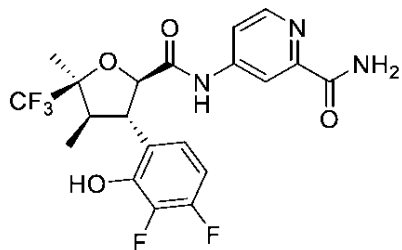
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



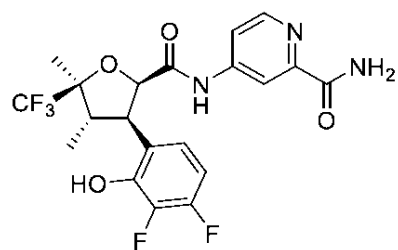
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

40

【化 2 3 5】

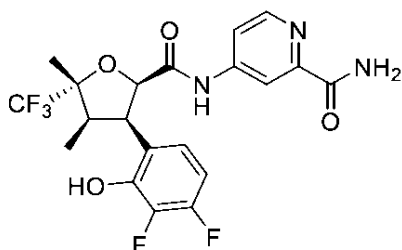


4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

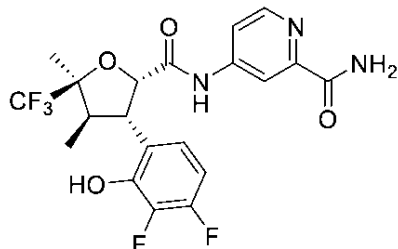


4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

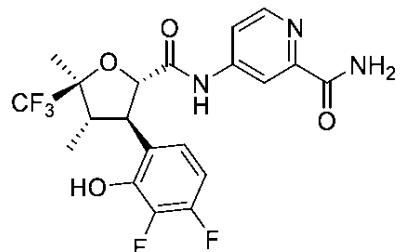


4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

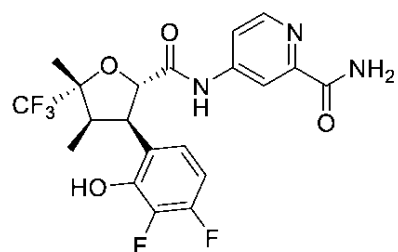


4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



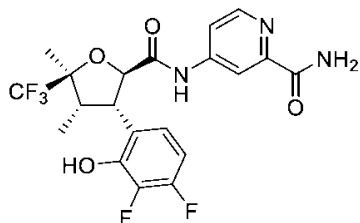
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

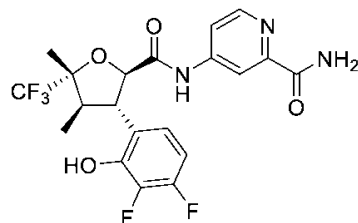
40

50

【化 2 3 6】

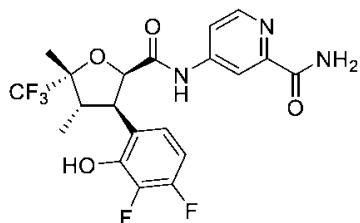


4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

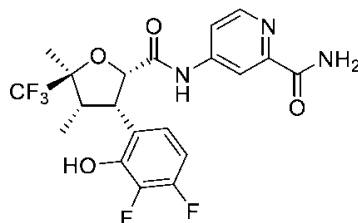


4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

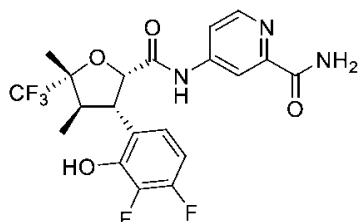


4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

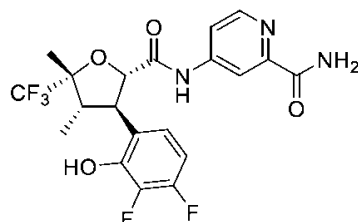


4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20

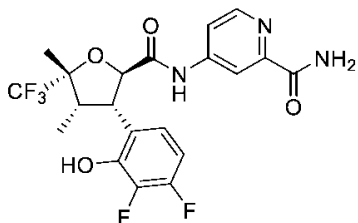


4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

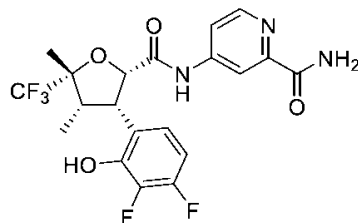


4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

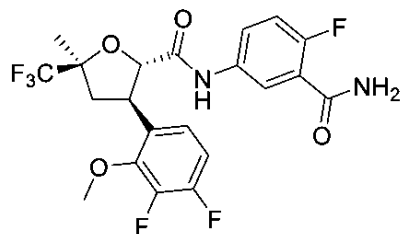
40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

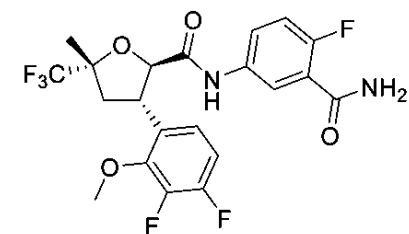
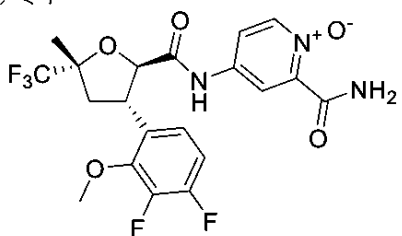
【請求項 2 1】

前記化合物が

【化 2 3 7】

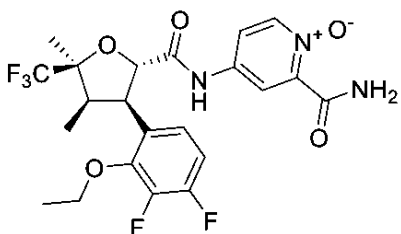


(2S,3R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

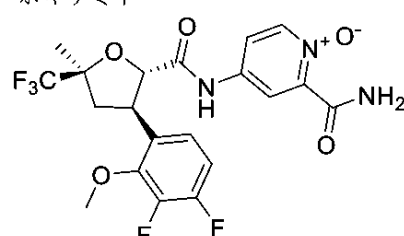


(2R,3S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

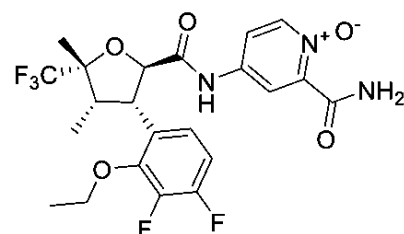
2-カルバモイル-4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



2-カルバモイル-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



2-カルバモイル-4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

10

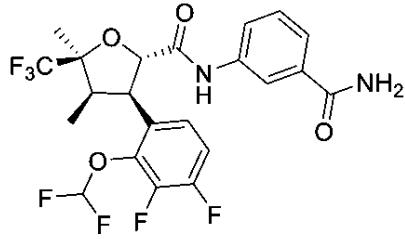
20

30

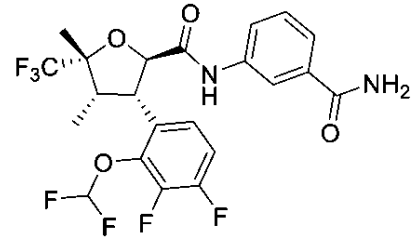
40

50

【化 2 3 8】

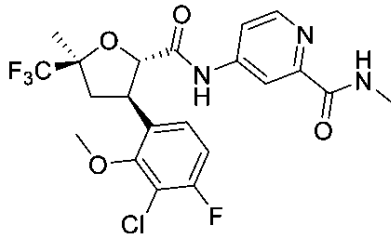


(2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

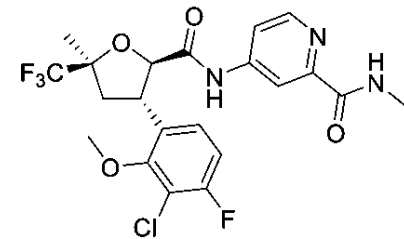


(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

10

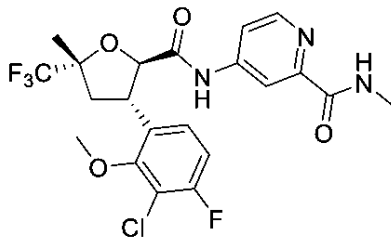


4-((2S,3R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

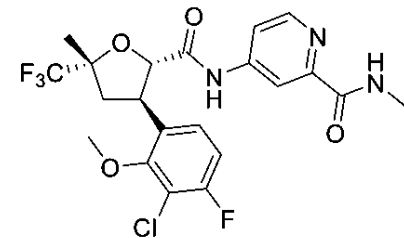


4-((2R,3S,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

20



4-((2R,3S,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド



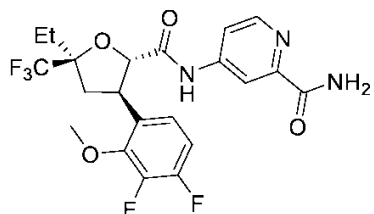
4-((2S,3R,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

30

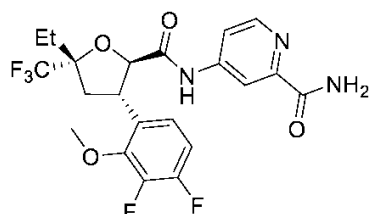
40

50

【化 2 3 9】

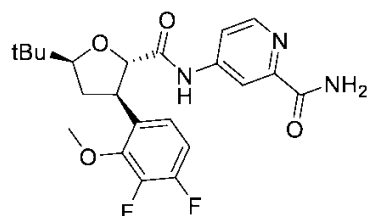


4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

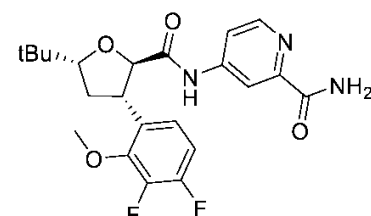


4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

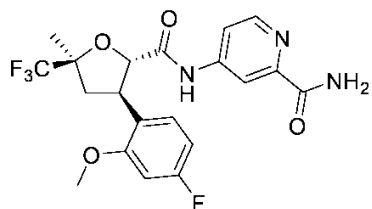


4-((2S,3R,5S)-5-(tert-ブチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

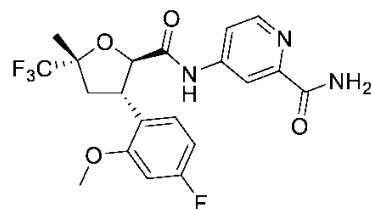


4-((2R,3S,5R)-5-(tert-ブチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20

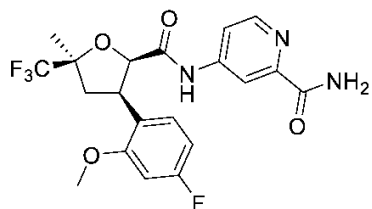


4-((2S,3R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

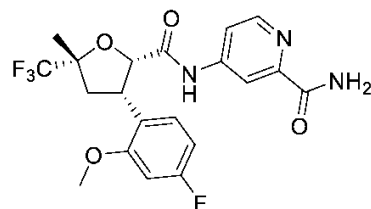


4-((2R,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30



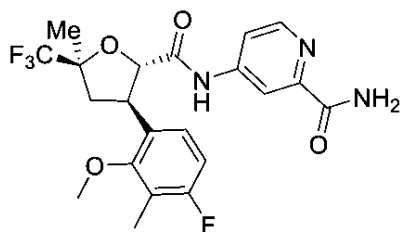
4-((2R,3R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



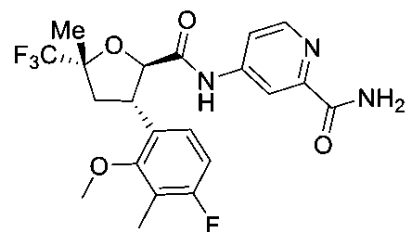
4-((2S,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

40

【化 2 4 0】

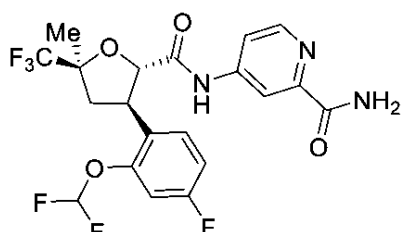


4-((2S,3R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

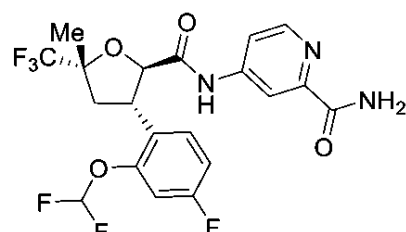


4-((2R,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

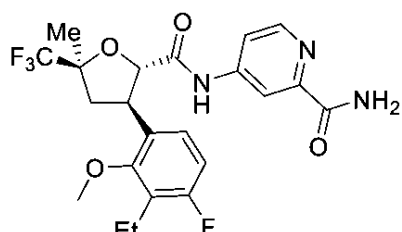


4-((2S,3R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

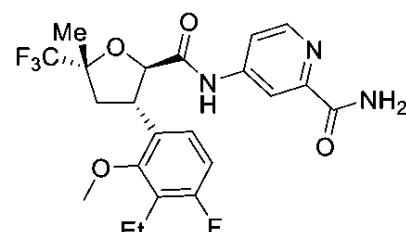


4-((2R,3S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2S,3R,5S)-3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



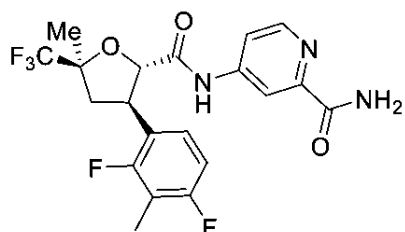
4-((2R,3S,5R)-3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

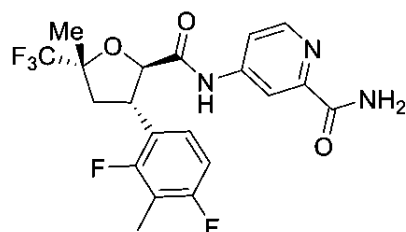
40

50

【化 2 4 1】

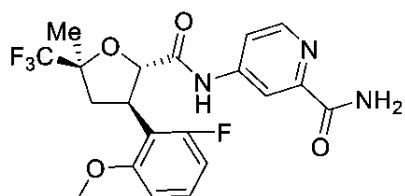


4-((2S,3R,5S)-3-(2,4-ジフルオロ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

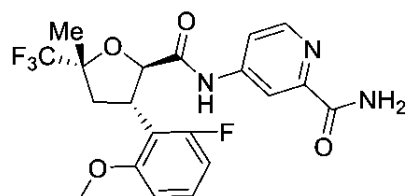


4-((2R,3S,5R)-3-(2,4-ジフルオロ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

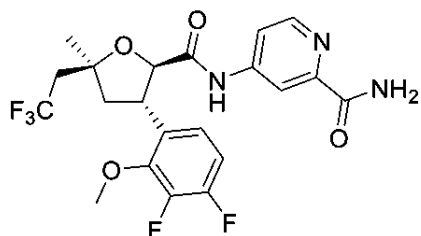


4-((2S,3R,5S)-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

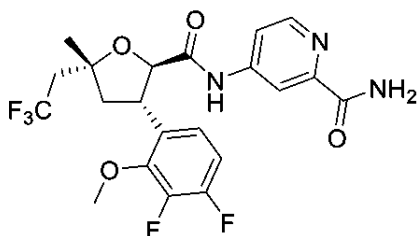


4-((2R,3S,5R)-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



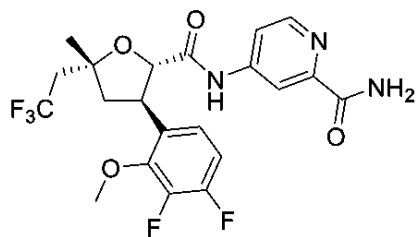
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

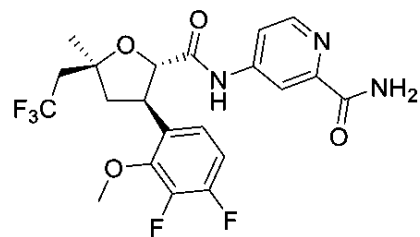
40

50

【化 2 4 2】

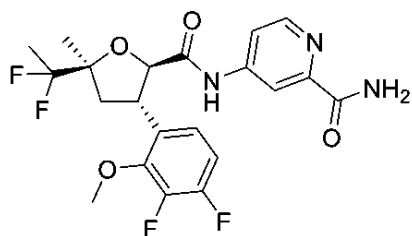


4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

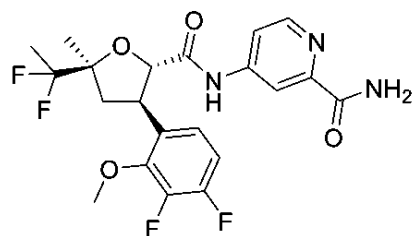


4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

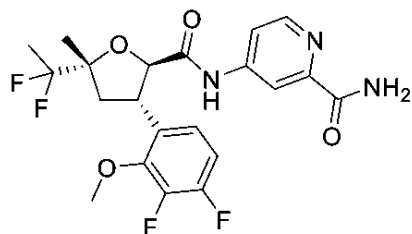


4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

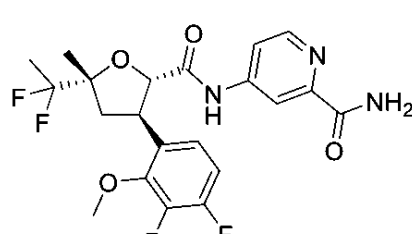


4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



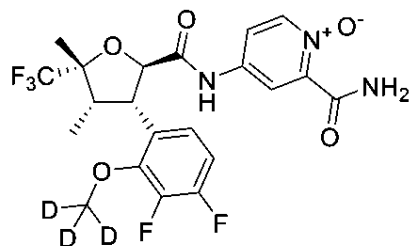
4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

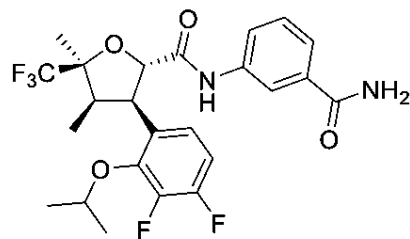
40

50

【化 2 4 3】

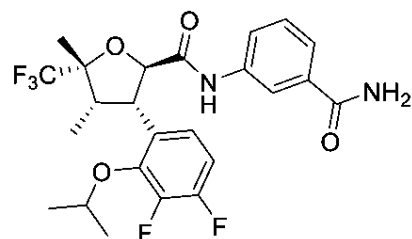


2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

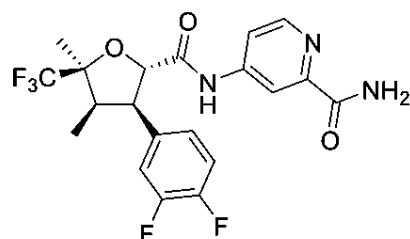


(2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

10

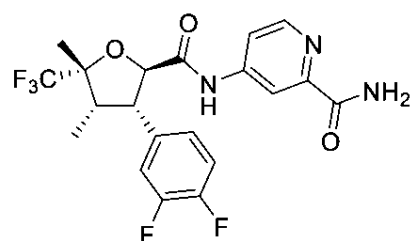


(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

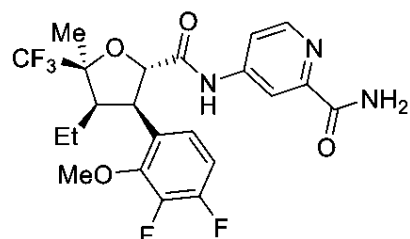


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



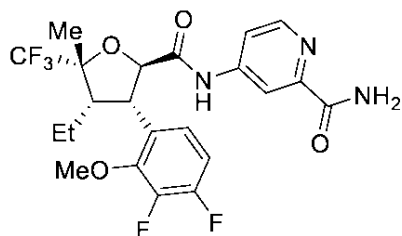
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

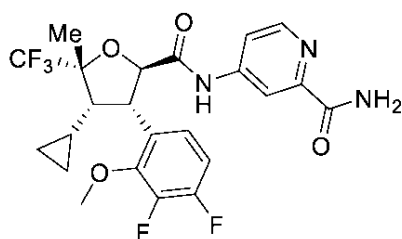
40

50

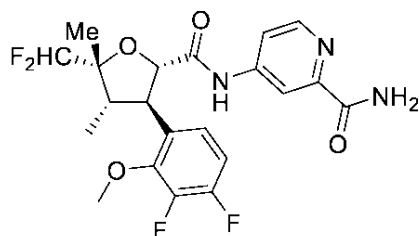
【化 2 4 4】



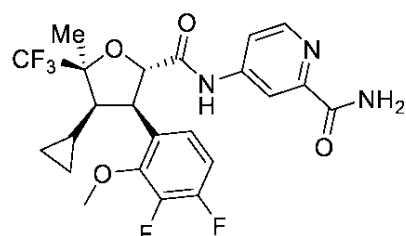
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-
(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラ
ン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



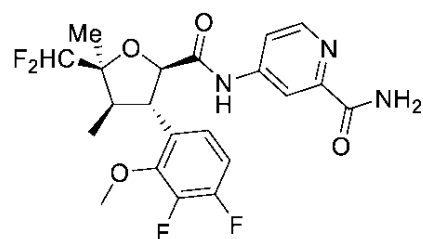
4-((2R,3S,4S,5R)-4-シクロプロピル-3-
(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-
メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒ
ドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン
アミド



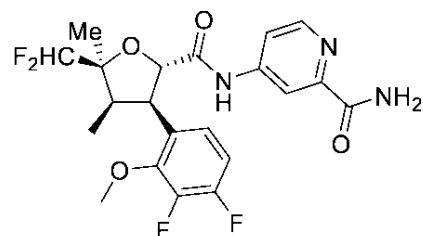
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチ
ル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,4R,5S)-4-シクロプロピル-3-
(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-
5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テト
ラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコ
リンアミド



4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチ
ル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-
2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-
2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメ
チル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラ
ン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

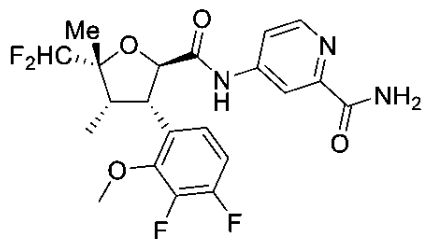
20

30

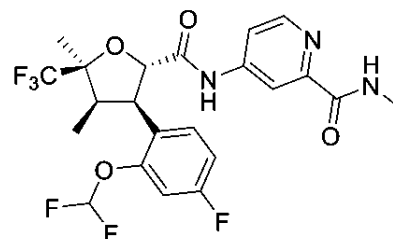
40

50

【化 2 4 5】

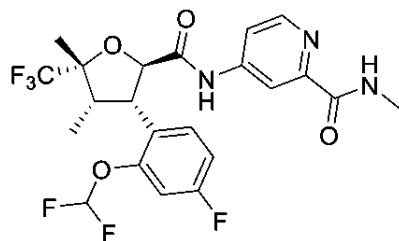


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

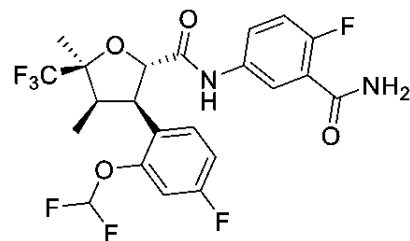


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

10

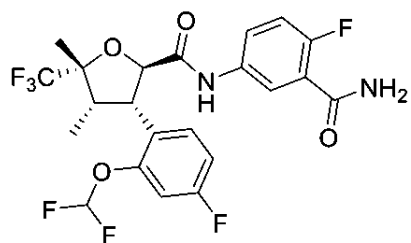


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

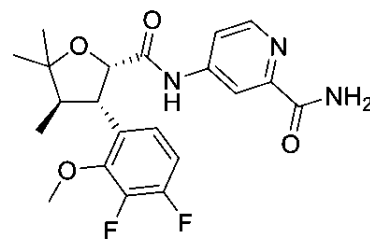


(2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

20



(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメチル)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド



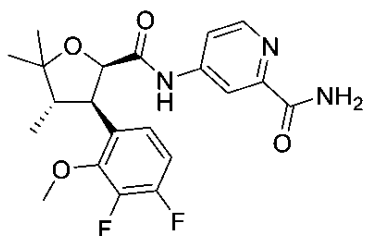
4-((2S,3S,4R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

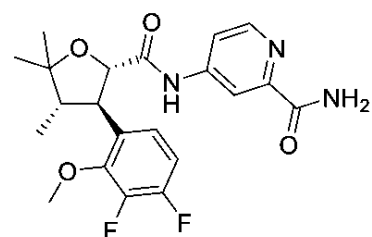
40

50

【化 2 4 6】

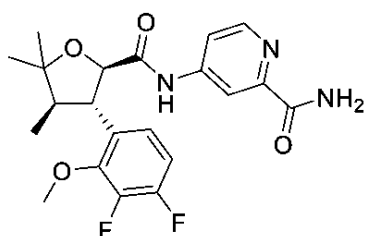


4-((2R,3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

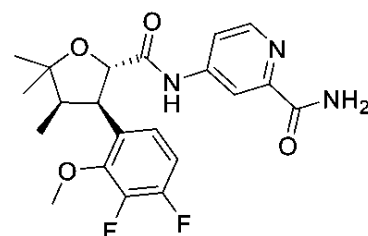


4-((2S,3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

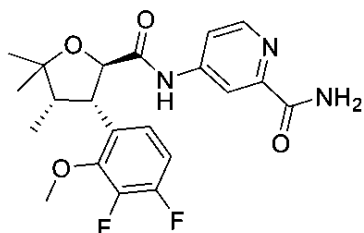


4-((2R,3S,4R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

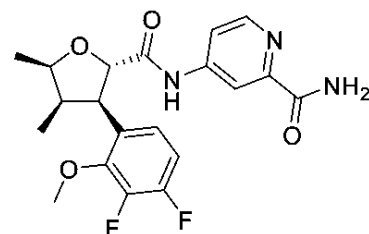


4-((2S,3R,4R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



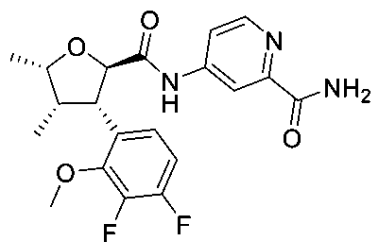
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

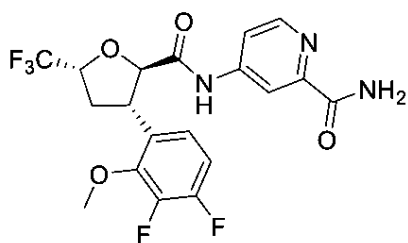
40

50

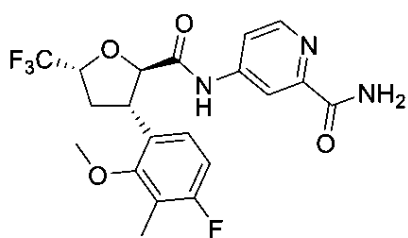
【化 2 4 7】



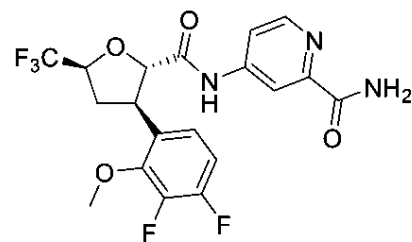
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



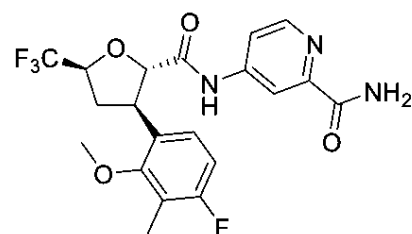
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



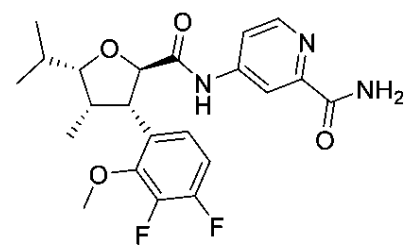
4-((2R,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

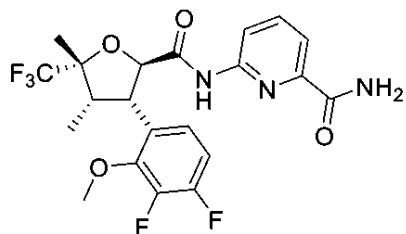
20

30

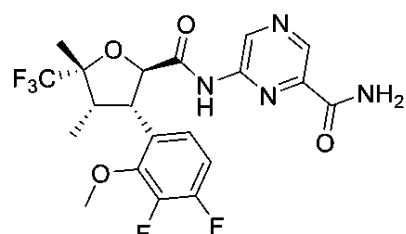
40

50

【化 2 4 8】

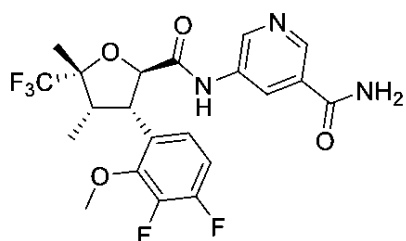


6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ピコリンアミド

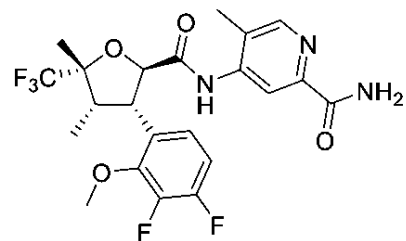


6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン
-2-カルボキサミド)ピラジン-2-カルボ
キサミド

10

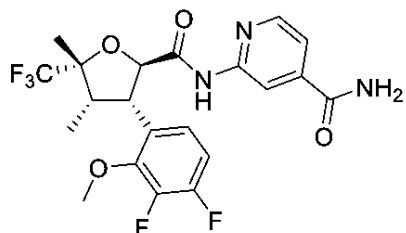


5-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)ニコチンアミド

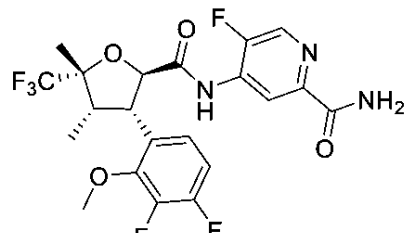


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン
-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリン
アミド

20



2-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-
カルボキサミド)イソニコチンアミド



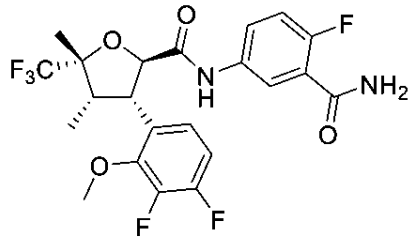
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-
メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ
フルオロメチル)テトラヒドロフラン
-2-カルボキサミド)-5-フルオロピコリ
ンアミド

30

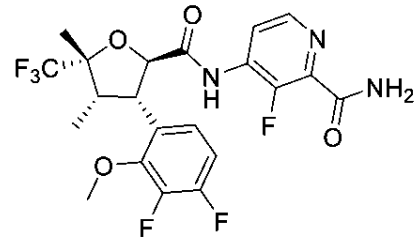
40

50

【化 2 4 9】

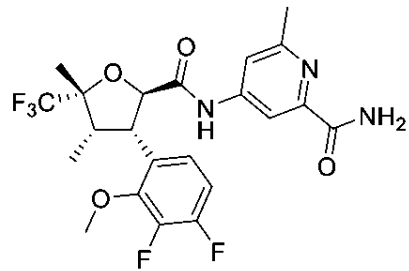


(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

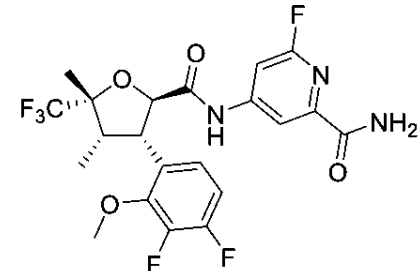


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-3-フルオロピコリンアミド

10

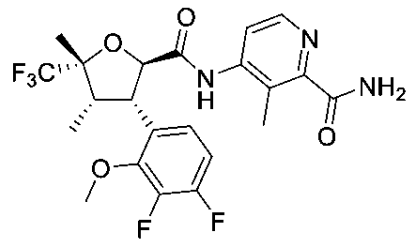


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-6-メチルピコリンアミド

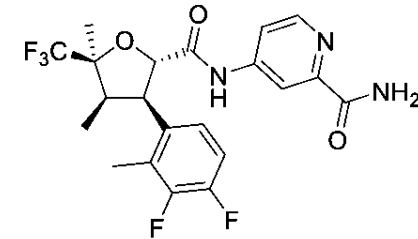


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-6-フルオロピコリンアミド

20



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-3-メチルピコリンアミド



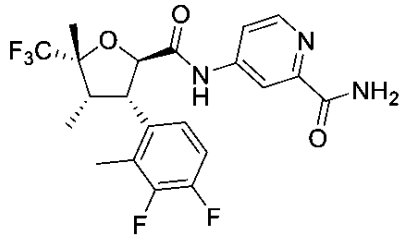
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

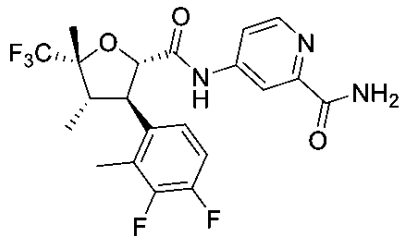
40

50

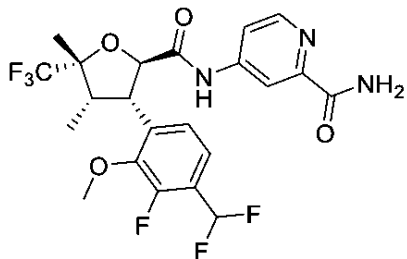
【化 2 5 0】



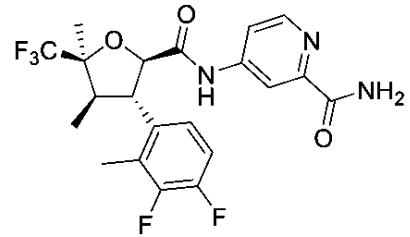
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



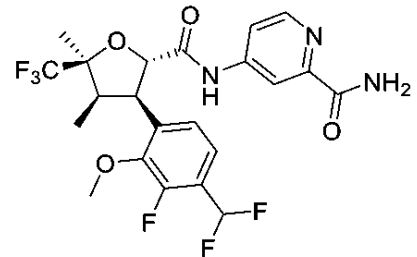
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



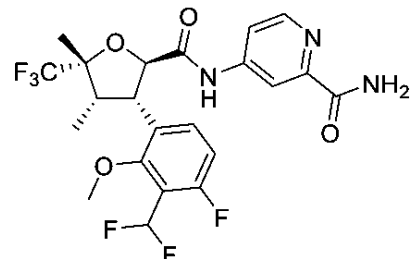
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

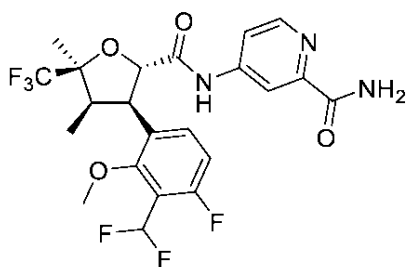
20

30

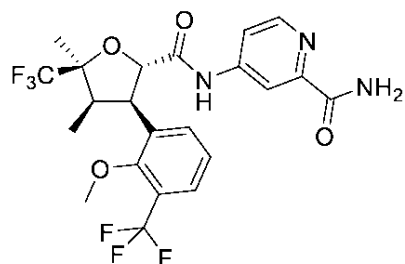
40

50

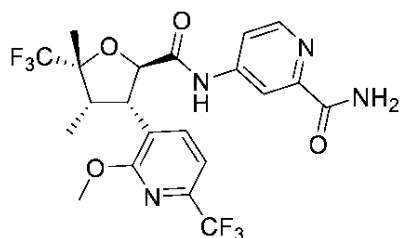
【化 2 5 1】



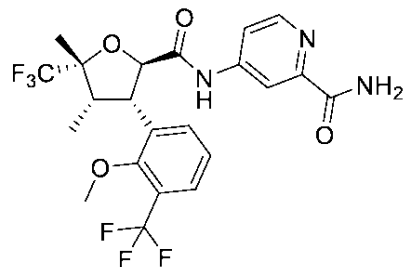
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



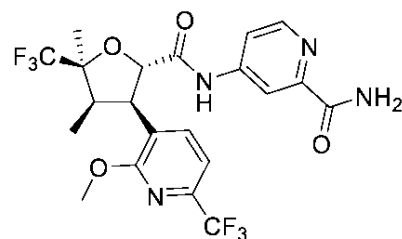
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



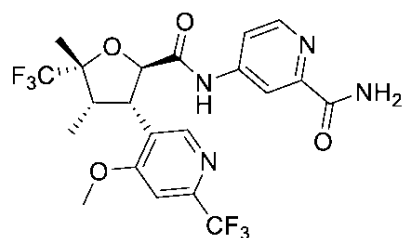
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

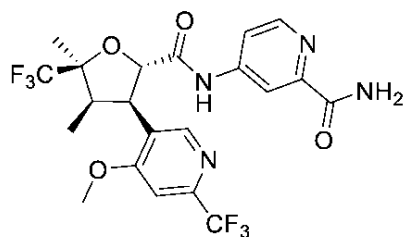
20

30

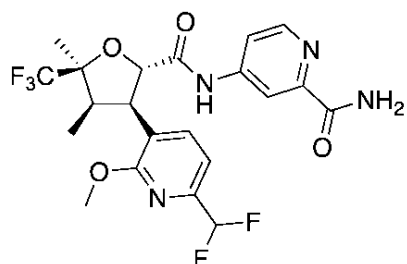
40

50

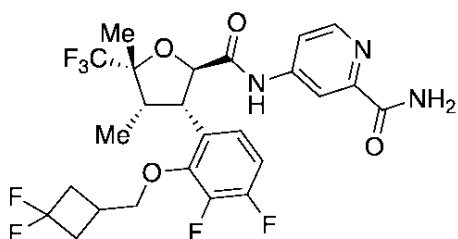
【化 2 5 2】



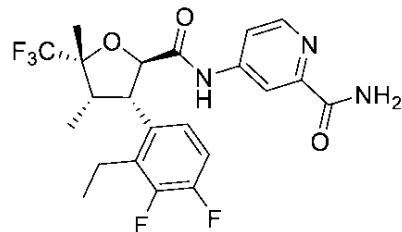
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



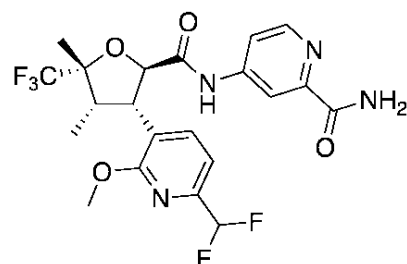
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



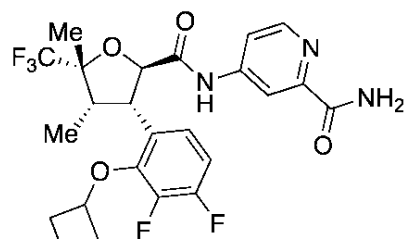
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-エチル-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-シクロプロトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

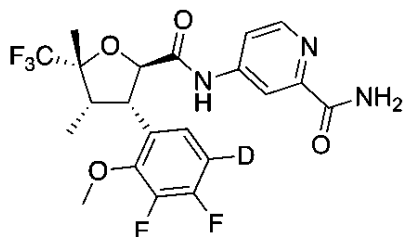
20

30

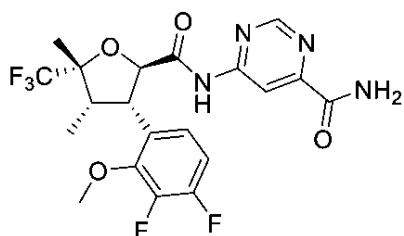
40

50

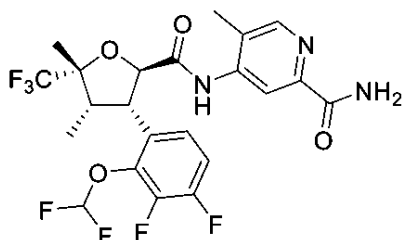
【化 2 5 3】



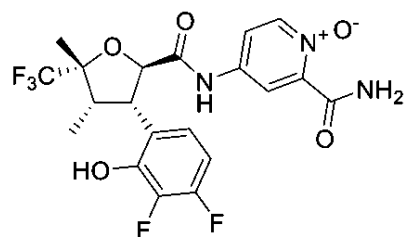
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-d)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド



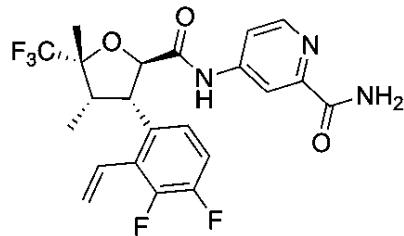
6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリミジン-4-カルボキサミド



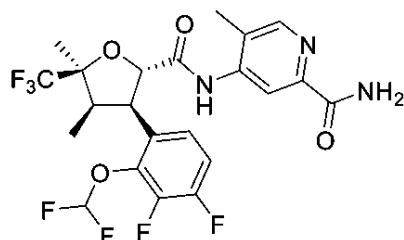
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリンアミド



2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリンアミド

10

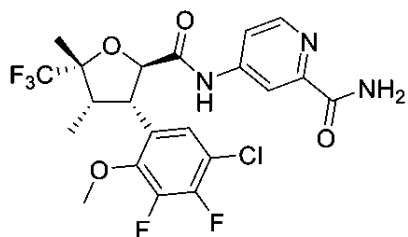
20

30

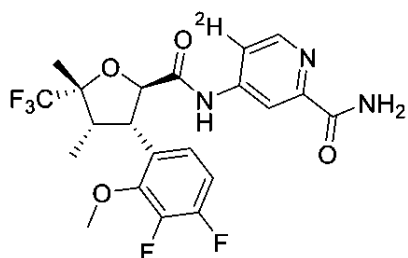
40

50

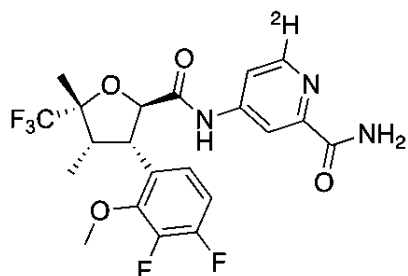
【化 2 5 4】



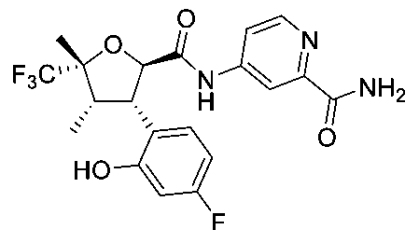
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド-5-d

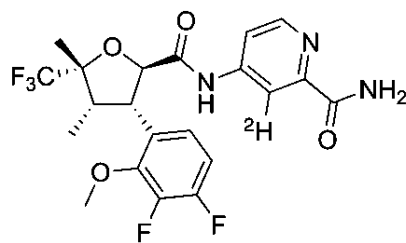


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド-6-d



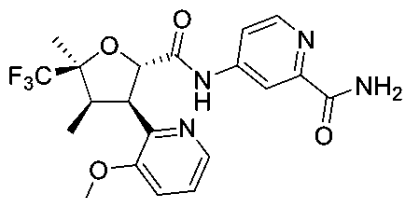
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド-3-d

20



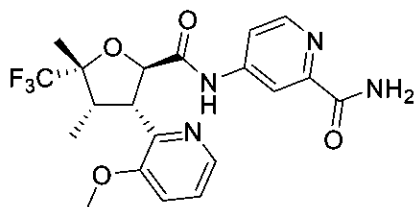
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

30

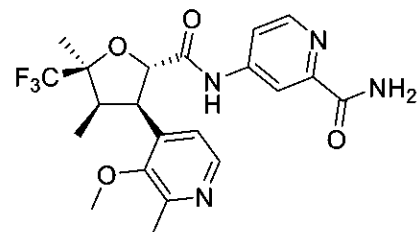
40

50

【化 2 5 5】

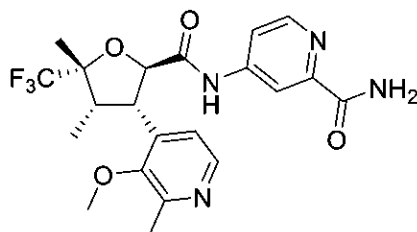


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド



4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-メトキシ-2-メチルピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-メトキシ-2-メチルピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

20

(2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2R, 3R, 4R, 5S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2R, 3R, 4S, 5R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2R, 3S, 4R, 5R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2S, 3R, 4R, 5R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2R, 3R, 4S, 5S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2S, 3R, 4R, 5S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - N - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド、
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン -

30

40

50

50

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(2S, 3S, 4R, 5R) - 4 - [[3 - [3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒ

50

50

50

4- [[(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カ

50

50

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(2 R, 3 S, 5 R) - 4 - [[5 - t e r t - ブチル - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 -

(2S, 3R, 5R) - 4 - [[3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - メチル - フェ

50

(2S, 3R, 5R) - 4 - [[3 - (2, 4 - ジフルオロ - 3 - メチル - フェニル) - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

50

(2 R, 3 S, 5 S) - 4 - [[3 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - フェニル) - 5 -
メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピ

50

(2S, 3R, 5S) - 4 - [[5 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 3 - (3, 4 - ジ

50

(2S, 3S, 4R, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

50

(2S, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ]

50

50

(2S, 3S, 4S, 5S) - 4 - [[4-シクロプロピル-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、

50

50

(2 R, 3 R, 5 S) - 4 - [[3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド、

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(2S, 3S, 4R, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メチル - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジ

6 - [[(2 R , 3 S , 4 S , 5 S) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェ

50

50

50

50

50

6-[[(2S, 3S, 4S, 5R) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カル

50

50

(2S, 3S, 4S, 5S) - N - (3-カルバモイル-4-フルオロフェニル) - 3-
 (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフル
 オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド、

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 4 - [[3 - [4 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラ

50

50

50

(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 4 - [[3 - (3 - メトキシ - 2 - メチル - 4 - ピリジル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニ

50

4-[[(2S, 3R, 4R, 5R)-3-[2-(シクロブトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン

50

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

(2R, 3S, 4R, 5S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフ

50

50

4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) -3-(2-エチル-3, 4-ジフルオロ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[[(2S, 3R, 4S, 5R) -3-(2-エチル-3, 4-ジフルオロ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[[(2S, 3S, 4R, 5R) -3-(2-エチル-3, 4-ジフルオロ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[[(2R, 3S, 4S, 5S) -3-(2-エチル-3, 4-ジフルオロ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[[(2S, 3R, 4S, 5S) -3-(2-エチル-3, 4-ジフルオロ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[[(2S, 3S, 4R, 5S) -3-(2-エチル-3, 4-ジフルオロ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、

4-[[(2S, 3S, 4S, 5R) -3-(2-エチル-3, 4-ジフルオロ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、または

4-[[(2S, 3S, 4S, 5S) -3-(2-エチル-3, 4-ジフルオロ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド

から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

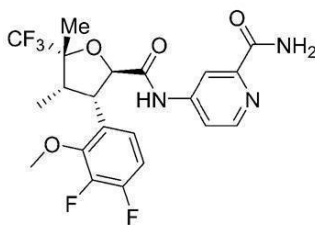
【請求項22】

請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

式

【化110】



の化合物。

【請求項24】

前記化合物が結晶性固体の形態Aであり、そして形態Aが、9.9、13.9、15.7、及び19.0の角度(2シータ±0.2度)での回折を有するXRPDパターンを特徴とする、請求項23に記載の化合物。

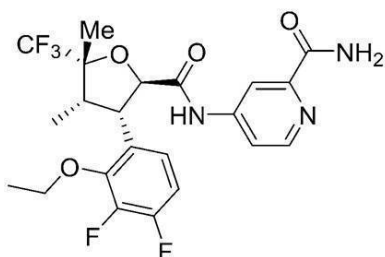
【請求項25】

前記化合物が結晶性固体の形態Bであり、そして形態Bが、12.8、14.1、15.2、18.5、及び20.3の角度(2シータ±0.2度)での回折を有するXRPDパターンを特徴とする、請求項23に記載の化合物。

【請求項26】

前記化合物が、式

【化 1 1 1】



10

を有する、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

前記化合物が結晶性固体の形態 A であり、そして形態 A が、

(a) 単結晶 X 線分析によって決定されるように、斜方晶系；

(b) 単結晶 X 線分析によって決定されるように、I 2 2 2 空間群及び

(c) 単結晶 X 線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞： $a = 12.0172(5) \text{ \AA}$ ； $b = 15.6682(6) \text{ \AA}$ ； $c = 24.1406(11) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 90^\circ$ ；及び $\gamma = 90^\circ$ 。

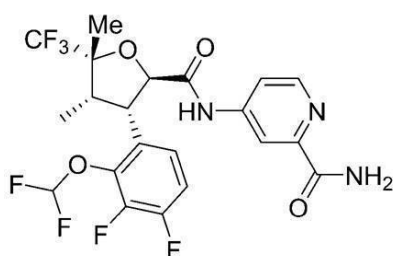
を特徴とする、請求項 2 6 に記載の化合物。

20

【請求項 2 8】

前記化合物が、式

【化 1 1 2】



30

を有する、請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

前記化合物が結晶性固体の形態 A であり、そして形態 A が、 10.1 、 13.7 、 14.1 、 16.3 、及び 20.0 の角度（ $2\text{シータ} \pm 0.2$ 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

前記化合物が結晶性固体の形態 B であり、そして形態 B が、 6.8 、 13.2 、 16.1 、 20.6 、及び 21.3 の角度（ $2\text{シータ} \pm 0.2$ 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、請求項 2 8 に記載の化合物。

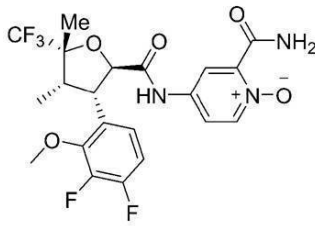
40

【請求項 3 1】

前記化合物が、式

50

【化 1 1 3】



10

を有する、請求項 2 2 に記載の化合物。

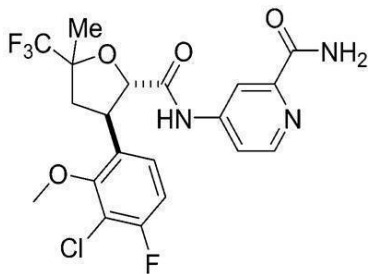
【請求項 3 2】

前記化合物が結晶性固体の形態 A であり、そして形態 A は、1 3 . 7、1 5 . 2、及び 1 8 . 2 の角度（2 シータ ± 0 . 2 度）での回折を有する X R P D パターンを特徴とする、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

前記化合物が、式

【化 1 1 4】



20

を有し、

ラセミジアステレオマーの混合物（5 位でのエピマー）が 2 5 c m × 2 1 . 2 m m（R，R）-W H E L K - O（登録商標）1（1 -（3，5 - ジニトロベンズアミド）- 1，2，3，4 - テトラヒドロフェナントレン改変 5 μ m シリカ）カラムを使用したキラル S F C によって分離されるとき、前記化合物が、第 3 の溶出異性体の絶対立体化学を有する、請求項 2 2 に記載の化合物。

30

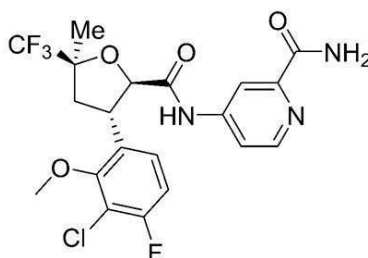
【請求項 3 4】

前記化合物が結晶性固体の形態 A であり、そして形態 A が、9 . 2、1 0 . 4、及び 1 5 . 7 の角度（2 シータ ± 0 . 2 度）での回折を有する X R P D パターンを特徴とする、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

前記化合物が、式

【化 1 1 5】



40

50

を有する、請求項 22 に記載の化合物。

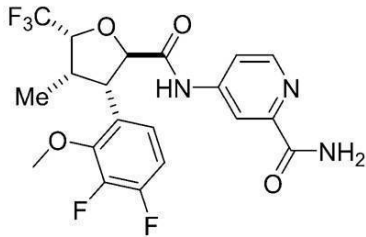
【請求項 36】

前記化合物が結晶性固体の形態 A であり、そして形態 A は、17.2、19.3、及び 22.3 の角度（2シータ±0.2度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

前記化合物が、式

【化 116】



を有し、

エナンチオマーのラセミ混合物が 25 cm×10 mm CHIRALPAK（登録商標）AS-H（アミローストリスー〔（S）-α-メチルベンジルカルバメート〕をコーティングした 5 μm シリカ）カラムを使用したキラル SFC によって分離されるとき、前記化合物が、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 38】

前記化合物が結晶性固体の形態 A であり、そして形態 A が、6.8、7.9、及び 13.8 の角度（2シータ±0.2度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

治療有効量の請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または請求項 22～38 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び 1 つもしくはそれより多くの薬学的に許容される担体もしくはビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 40】

請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または請求項 22～38 のいずれか 1 項に記載の化合物及び 1 つもしくはそれより多くの薬学的に許容される担体もしくはビヒクルを含む医薬組成物。

【請求項 41】

対象の電位依存性ナトリウムチャネルを阻害するための、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、請求項 22～38 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物、または請求項 39 もしくは 40 に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

前記電位依存性ナトリウムチャネルが $Na_v 1.8$ である、請求項 41 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 43】

慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するための、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、請求項 22～38 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物、または請求項 39 もしくは 40 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

前記組成物または医薬組成物が、神経障害性疼痛の前記対象を治療するかまたはその重

症度を軽減するためのものである、請求項 4 3 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記神経障害性疼痛が、ヘルペス後神経痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、または糖尿病性神経障害を含む、請求項 4 3 または 4 4 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 6】

前記組成物または医薬組成物が、筋骨格系疼痛の前記対象を治療するかまたはその重症度を軽減するためのものである、請求項 4 3 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 7】

前記筋骨格系疼痛が、変形性関節症疼痛を含む、請求項 4 3 または 4 6 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 8】

前記組成物または医薬組成物が、急性疼痛の前記対象を治療するかまたはその重症度を軽減するためのものである、請求項 4 3 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 4 9】

前記急性疼痛が、急性術後疼痛を含む、請求項 4 1 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 5 0】

前記組成物または医薬組成物が、術後疼痛の前記対象を治療するかまたはその重症度を軽減するためのものである、請求項 4 3 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 5 1】

前記術後疼痛が、パニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛、または腹壁形成術疼痛を含む、請求項 4 3 または 5 0 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 5 2】

前記組成物または医薬組成物が、内臓痛の前記対象を治療するかまたはその重症度を軽減するためのものである、請求項 4 3 に記載の組成物または医薬組成物。

【請求項 5 3】

疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、請求項 2 2 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物、または請求項 3 9 もしくは 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

前記組成物または医薬組成物による治療と同時に、治療前に、または治療後に投与される 1 つもしくはそれより多くの追加の治療剤で前記対象を治療する、請求項 4 3 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の組成物または医薬組成物。

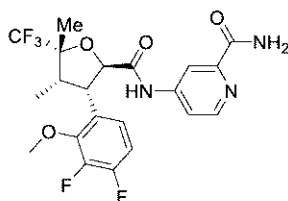
【請求項 5 5】

医薬としての使用のための、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、請求項 2 2 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物、または請求項 3 9 もしくは 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 6】

式：

【化 2 5 6】



の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2019年12月6日出願の米国仮出願第62/944,869号の利益を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

疼痛は、健常な動物が組織の損傷を回避すること、及び負傷組織へのさらなる損傷を防止することを可能にする、防御機構である。それにもかかわらず、疼痛がその有用性を超えて持続する多くの状態、または患者が疼痛の阻害から利益を得る多くの状態が存在する。神経障害性疼痛は、感覚神経に対する傷害によって引き起こされる慢性疼痛の形態である (Dieleman, J. P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137 (3): p. 681-8)。神経障害性疼痛は、2つのカテゴリー、すなわち、神経に対する全般的な代謝損傷によって引き起こされる疼痛及び孤立性の神経傷害によって引き起こされる疼痛に分けることができる。その代謝性ニューロパチーとしては、ヘルペス後ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、及び薬物誘発性ニューロパチーが挙げられる。孤立性の神経傷害適応症としては、切断術後疼痛、術後神経傷害疼痛、及び神経絞扼傷害様神経障害性背部痛が挙げられる。

【0003】

電位依存性ナトリウムチャネル (Nav) は、疼痛シグナル伝達に関与する。Navは、多くの興奮性細胞型 (例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心筋細胞) の活動電位の急速な上昇を媒介するため、電気シグナル伝達の生物学的メディエーターである。正常の生理学におけるこれらのチャネルの役割に関する証拠、ナトリウムチャネル遺伝子の変異から生じる病理学的状態、動物モデルにおける前臨床研究、及び既知のナトリウムチャネル調節因子の臨床薬理学はすべて、痛覚におけるNavの中心的役割を指摘する。(Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. Mol. Interv., 2007. 7 (4): p. 192-5)、England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin. Investig. Drugs 17 (12), p. 1849-64 (2008)、Krafte, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr. Opin. Pharmacol. 8 (1), p. 50-56 (2008))。Navは、多くの興奮性細胞型 (例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心筋細胞) の活動電位の急速な上昇を媒介するので、それら細胞におけるシグナル伝達の開始に関与する (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001))。Navがニューロンシグナルの開始及び伝播において果たす役割に起因して、Nav電流を減少させるアンタゴニストは、神経シグナル伝達を妨害するかまたは減少させることができ、Navチャネルは、興奮性亢進が観察される状態において疼痛を低下させる有望な標的であると考えられている。(Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 7 (2), p. 144-58 (2008))。いくつかの臨床上有用な鎮痛薬は、Na

10

20

30

40

50

vチャンネルの阻害剤として同定されている。リドカインなどの局所麻酔薬は、Navチャンネルを阻害することによって疼痛を遮断し、他の化合物、例として、カルバマゼピン、ラモトリギン、及び疼痛を低下させることにおいて有効であると判明している三環系抗うつ薬はまた、ナトリウムチャンネル阻害によって作用することが示唆されている (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002)、Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J. Membr. Biol. 222 (2), p. 79-90 (2008))。

10

【0004】

Navは、電位依存性イオンチャンネルスーパーファミリーのサブファミリーを形成し、Nav1.1~Nav1.9と呼ばれる9つのアイソフォームを含む。9つのアイソフォームの組織局在性は多様である。Nav1.4は骨格筋の主要なナトリウムチャンネルであり、Nav1.5は心筋細胞の主要なナトリウムチャンネルである。Nav 1.7、1.8、及び1.9は主に末梢神経系に局在し、Nav 1.1、1.2、1.3、及び1.6は中枢神経系と末梢神経系の両方に見られる神経チャンネルである。9つのアイソフォームの機能的挙動は類似しているが、それらの電位依存性及び速度論的挙動の特質は異なる (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol. Rev. 57 (4), p. 397 (2005))。

20

【0005】

それらの発見の際に、Nav1.8チャンネルは、無痛覚の有望な標的として同定された (Akopian, A. N., L. Sivilotti, and J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature, 1996. 379 (6562): p. 257-62)。それ以来、Nav1.8は、小型後根神経節 (DRG) ニューロンにおいて活動電位発火を維持するナトリウム電流の担体であることが示された (Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J. Neurosci., 2002. 22 (23): p. 10277-90)。Nav1.8は、神経障害性疼痛を引き起こすニューロンのように、損傷したニューロンの自発的発火に関与している (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol., 2003. 550 (Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M. F., et al., A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 2007. 104 (20): p. 8520-5; Joshi, S. K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodi

30

40

50

um channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123 (1-2): pp. 75-82. Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002. 95 (1-2): p. 143-52. Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146 (2): p. 812-21. Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. *Mol. Pain*, 2008. 4: p. 33. Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. 64 (6): p. 644-53. Co-
ward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85 (1-2): p. 41-50. Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. 467 (2-3): p. 249-52. Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 286 (46): p. 39836-47. Nav1.8が発現する小型DRGニューロンには、疼痛シグナル伝達に
関与する侵害受容器が含まれる。Nav1.8は、後根神経節の小型ニューロンにおいて大きい振幅の活動電位を媒介する (Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22 (23): p. 10277-90)。Nav1.8は、侵害受容器における急速な反復活動電位の
ために、及び損傷したニューロンの自発的活動のために必要である。(Choi, J. S. and S. G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* 106 (6): p. 3173-84. Renganathan, M., T. R. Cummins, and S. G. Waxman, Contribution of Na(v)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. 86 (2): p. 629-40. Roza, C., et al., The tetrodotoxin-r

10

20

30

40

50

esistant Na^+ channel $\text{Nav}1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt 3): p. 921-6)。脱分極したかまたは損傷したDRGニューロンでは、 $\text{Nav}1.8$ は、興奮性亢進の駆動因子であるように見える(Rush, A. M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. 103 (21): p. 8245-50)。いくつかの動物疼痛モデルでは、 $\text{Nav}1.8$ mRNA発現レベルは、DRGにおいて増大することが示されている(Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, 135 (Pt 2): p. 359-75、Strickland, I. T., et al., Changes in the expression of $\text{Nav}1.7$, $\text{Nav}1.8$ and $\text{Nav}1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. 12 (5): p. 564-72、Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $\text{Nav}1.8$ and $\text{Nav}1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.*, 512 (2): p. 61-6)。

いくつかの既知の NaV 阻害剤の主要な欠点は、それらの不十分な治療ウィンドウであり、これはおそらく、それらのアイソフォーム選択性の欠如の結果である。 $\text{Nav}1.8$ は、疼痛を感知するニューロンに主に限定されているため、選択的 $\text{Nav}1.8$ 遮断薬は、非選択的 NaV 遮断薬に共通する有害事象を誘発する可能性は低い。したがって、追加の NaV チャネル調節因子、好ましくは $\text{Nav}1.8$ に対して非常に強力に選択的な調節因子を開発する必要が引き続きある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Dieleman, J. P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137 (3): p. 681-8

【文献】Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $\text{Nav}1.8$ Sodium Channels. *Mol. Interv.*, 2007. 7 (4): p. 192-5

【文献】England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* 17 (12), p. 1849-64 (2008)

【文献】Krafte, D. S. and Bannion, A. W., Sodium channels and nociception: recent concep

ts and therapeutic opportunities. Curr. Opin. Pharmacol. 8 (1), p. 50-56 (2008)

【文献】Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)

【文献】Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 7 (2), p. 144-58 (2008)

10

【文献】Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002)

【文献】Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J. Membr. Biol. 222 (2), p. 79-90 (2008)

【文献】Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol. Rev. 57 (4), p. 397 (2005)

20

【文献】Akopian, A. N., L. Sivilotti, and J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature, 1996. 379 (6562): p. 257-62

【発明の概要】

【0007】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。

30

【0008】

別の態様では、本発明は、化合物またはその薬学的に許容される塩、及びに1つまたはそれより多くの薬学的に許容される担体またはビヒクルを含む医薬組成物に関する。

【0009】

なおさらに別の態様では、本発明は、化合物、薬学的に許容される塩、または医薬組成物を対象に投与することによって、対象の電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法に関する。

【0010】

さらに別の態様では、本発明は、化合物、薬学的に許容される塩、または医薬組成物を対象に投与することによって、慢性疼痛、腸痛 (gut pain)、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛 (例えば、バニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛)、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的咳嗽、及び心不整脈、を含むがこれらに限定されない、さまざまな疾患、障害、または状態の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法に関する。

40

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】化合物7、形態Aに特徴的なXRPDパターンを示す。

【0012】

50

【図2】化合物7、形態Aに特徴的なTGAサーモグラムを示す。

【0013】

【図3】化合物7、形態Aに特徴的なDSCサーモグラムを示す。

【0014】

【図4】化合物7、形態Bに特徴的なXRPDパターンを示す。

【0015】

【図5】化合物7、形態Bに特徴的な固体 ^{13}C NMRスペクトルを示す。

【0016】

【図6】化合物7、形態Bに特徴的な固体 ^{19}F NMRスペクトルを示す。

【0017】

10

【図7】化合物7、形態Bに特徴的なTGAサーモグラムを示す。

【0018】

【図8】化合物7、形態Bに特徴的なDSCサーモグラムを示す。

【0019】

【図9】化合物7、形態Bに特徴的なIRスペクトルを示す。

【0020】

【図10】化合物7、形態Bに特徴的な熱振動楕円プロット (thermal ellipsoid plot) を示す。

【0021】

【図11】化合物9、形態Aに特徴的な熱振動楕円プロットを示す。

20

【0022】

【図12】化合物11、形態Aに特徴的なXRPDパターンを示す。

【0023】

【図13】化合物11、形態Bに特徴的なXRPDパターンを示す。

【0024】

【図14】化合物11、形態Aに特徴的な熱振動楕円プロットを示す。

【0025】

【図15】化合物19、形態Aに特徴的なXRPDパターンを示す。

【0026】

【図16】化合物19、形態Aに特徴的な固体 ^{13}C NMRスペクトルを示す。

30

【0027】

【図17】化合物19、形態Aに特徴的な固体 ^{19}F NMRスペクトルを示す。

【0028】

【図18】化合物19、形態Aに特徴的な熱振動楕円プロットを示す。

【0029】

【図19】化合物22、形態Aに特徴的なXRPDパターンを示す。

【0030】

【図20】化合物22、形態Aに特徴的な固体 ^{13}C NMRスペクトルを示す。

【0031】

【図21】化合物22、形態Aに特徴的な固体 ^{19}F NMRスペクトルを示す。

40

【0032】

【図22】化合物23、形態Aに特徴的なXRPDパターンを示す。

【0033】

【図23】化合物23、形態Aに特徴的な固体 ^{13}C NMRスペクトルを示す。

【0034】

【図24】化合物23、形態Aに特徴的な固体 ^{19}F NMRスペクトルを示す。

【0035】

【図25】化合物23、形態Aに特徴的な熱振動楕円プロットを示す。

【0036】

【図26】化合物25、形態Aに特徴的なXRPDパターンを示す。

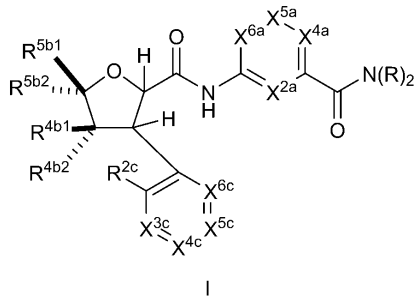
50

【発明を実施するための形態】

【0037】

一態様では、本発明は、式（I）

【化1】



I

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する（式中、

X^{2a}は、N、N⁺−O[−]、またはC−R^{2a}であり；

X^{4a}は、N、N⁺−O[−]、またはC−R^{4a}であり；

X^{5a}は、N、N⁺−O[−]またはC−R^{5a}であり；

X^{6a}は、N、N⁺−O[−]またはC−R^{6a}であり；

各Rは独立して、HまたはC₁−C₆アルキルであり；

R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}、及びR^{6a}は、それぞれ独立してH、ハロ、C₁−C₆アルキル、またはC₁−C₆ハロアルキルであり；

R^{4b1}及びR^{4b2}は、それぞれ独立してH、C₁−C₆アルキル、C₃−C₆シクロアルキル、またはC₁−C₆ハロアルキルであり；

R^{5b1}及びR^{5b2}は、それぞれ独立してH、C₁−C₆アルキル、C₃−C₆シクロアルキル、またはC₁−C₆ハロアルキルであり；

X^{3c}は、NまたはC−R^{3c}であり；

X^{4c}は、NまたはC−R^{4c}であり；

X^{5c}は、NまたはC−R^{5c}であり；

X^{6c}は、NまたはC−R^{6c}であり；

R^{2c}は、H、OH、ハロ、C₁−C₆アルキル、C₂−C₆アルケニル、C₁−C₆ハロアルキル、C₁−C₆アルコキシ、C₁−C₆ハロアルコキシ、または−L¹−L²−（C₃−C₆シクロアルキル）であり、ここで、当該シクロアルキルは、1〜2個のハロで必要に応じて置換されており；

L¹は、結合またはOであり；

L²は、結合またはC₁−C₆アルキレンであり；

R^{3c}は、H、ハロ、C₁−C₆アルキル、またはC₁−C₆ハロアルキルであり；

R^{4c}は、H、ハロ、C₁−C₆アルキル、またはC₁−C₆ハロアルキルであり；

R^{5c}は、H、ハロ、C₁−C₆アルキル、またはC₁−C₆ハロアルキルであり；

R^{6c}は、H、ハロ、C₁−C₆アルキル、またはC₁−C₆ハロアルキルであり；

ただし、X^{2a}、X^{4a}、X^{5a}、及びX^{6a}のうちNまたはN⁺−O[−]であるものが2つを超えないことを条件とし；かつ

X^{3c}、X^{4c}、X^{5c}、及びX^{6c}のうちNであるものが1つを超えないことを条件とする）。

【0038】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、X^{2a}は、C−R^{2a}であり；X^{5a}は、C−R^{5a}であり；X^{6a}は、C−R^{6a}であり；R^{4b1}及びR^{4b2}は、それぞれ独立してH、C₁−C₆アルキル、またはC₁−C₆ハロアルキルであり；R^{5b1}及びR^{5b2}は、それぞれ独立してH、

C₁－C₆アルキル、またはC₁－C₆ハロアルキルであり；X^{3c}は、C－R^{3c}であり；X^{4c}は、C－R^{4c}であり；X^{5c}は、C－R^{5c}であり；X^{6c}は、C－R^{6c}であり；R^{2c}は、H、OH、ハロ、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆ハロアルキル、C₁－C₆アルコキシ、またはC₁－C₆ハロアルコキシである。

【0039】

本発明の目的に対して、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に従って同定される。さらに、有機化学の一般的原理は、全内容が参照により本明細書に組み込まれている、“Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び“March’s Advanced Organic Chemistry,” 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されている。

【0040】

本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」という用語は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、(I-B-1)、(I-C)、及び(I-C-1)、ならびに本明細書に記載されているそのすべての実施形態、ならびに表A、表B、及び表Cで同定されている化合物を指す。

【0041】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、複数の可変基（例えば、R、X^{4a}、R^{5b}など）を含む。当業者が認識するように、本発明によって想定される基の組合せは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす組合せである。この文脈における「安定な」という用語は、化合物の生成、検出、及び好ましくは化合物の回収、精製、及び本明細書に開示される1つまたはそれより多くの目的のための使用が可能となる条件に供されたときに実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態では、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分または他の化学的に反応性の条件がない状態で、少なくとも1週間、40℃以下の温度に保たれたときに実質的に変化しないものである。

【0042】

本明細書に示される化学構造は、当業者が理解するように理解されることを意図している。例えば、式(I)、(I-A)、(I-B)、及び(I-C)に関して、当業者は、X^{5a}及びX^{6a}が二重結合によって接続されていること、及びX^{4c}とX^{5c}が単結合で接続されていることを、化学構造の原子ラベルによってこれらの基間の結合が隠されている場合でも、理解するであろう。さらに、化学構造中で「CF₃」または「F₃C」として示される置換基は、化学構造にどの描写が現れるかに関係なく、トリフルオロメチル置換基を指すことを、当業者は理解するであろう。

【0043】

本明細書で使用される場合、「ハロ」という用語は、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0044】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、炭素原子及び水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、指定された数の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に結合している直鎖または分岐鎖炭化水素鎖ラジカル基を指す。例えば、「C₁－C₆アルキル」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0045】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」という用語は、指定された数の炭素原子を有するアルキル基を指し、アルキル基の水素原子のうちの1つまたはそれより多くがハロ基で置き換えられている。例えば、「C₁－C₆ハロアルキル」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基であり、アルキル基のうちの1つまたはそれより多くの水素原子が

、ハ口基で置き換えられている。

【0046】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、炭素原子及び水素原子のみからなり、1つまたはそれより多くの炭素-炭素二重結合を含有し、指定された数の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に結合している直鎖または分岐鎖炭化水素鎖ラジカル基を指す。例えば、「C₂-C₆アルケニル」基は、2～6個の炭素原子を有するアルケニル基である。

【0047】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、炭素及び水素原子のみからなり、指定された数の炭素環原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に結合している、安定な、非芳香族の、単環式または二環式（縮合、架橋、またはスピロ）飽和炭化水素ラジカルを指す。例えば、「C₃-C₈シクロアルキル」基は、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基である。

【0048】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、炭素原子及び水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、指定された数の炭素原子を有し、2つの単結合によって分子の残りの部分に結合している、二価の直鎖または分岐鎖炭化水素鎖ラジカル基を指す。例えば、「C₁-C₆アルキレン」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキレン基である。

【0049】

本明細書で使用される場合、「必要に応じて置換された」という用語は、非置換であるか、またはその後に同定される置換基で置換された基を指す。例えば、「1～2個のハ口で必要に応じて置換された」基は、非置換、1個のハ口基で置換されているか、または2個のハ口基で置換されている。

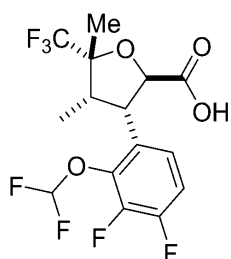
【0050】

特に明記しない限り、本発明の化合物は、化学名によって同定されるか、または化学構造によって同定されるかどうかにかかわらず、本明細書で提供される化学名及び化学構造によって同定される化合物の、すべての立体異性体（例えば、エナンチオマー及びジアステレオマー）、二重結合異性体（例えば、（Z）及び（E））、立体配座異性体、及び互変異性体を含む。さらに、単一の立体異性体、二重結合異性体、立体配座異性体、及び互変異性体、ならびに立体異性体、二重結合異性体、立体配座異性体、及び互変異性体の混合物は、本発明の範囲内にある。

【0051】

本明細書で使用される場合、任意の化学構造または式において、例えば、

【化2】



におけるような、化合物の立体中心に結合された太字または破線の直線結合（それぞれ

【化3】

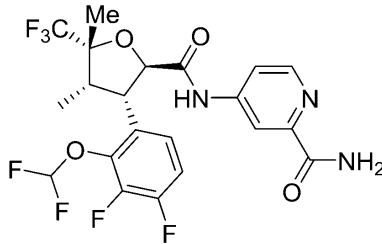
／または……

）は、太字または破線の直線結合が結合している他の立体中心（複数可）に対する、立体中心の相対的な立体化学を示す。

【0052】

本明細書で使用される場合、任意の化学構造または式において、例えば、

【化4】



10

におけるような、化合物の立体中心に結合された太字または破線の楔形の結合（それぞれ【化5】

／または……

20

）は、立体中心の絶対的な立体化学ならびに太字または破線の楔形の結合が結合している他の立体中心（複数可）に対する、立体中心の相対的な立体化学を示す。

【0053】

本明細書で使用される場合、接頭辞「rac-」は、キラル化合物に関連して使用される場合、化合物のラセミ混合物を指す。「rac-」という接頭辞が付いた化合物では、化学名の（R）-及び（S）-指定子（designator）は、化合物の相対的な立体化学を反映している。

【0054】

本明細書で使用される場合、接頭辞「rel-」は、キラル化合物に関連して使用される場合、未知の絶対配置の単一のエナンチオマーを指す。「rel-」という接頭辞が付いた化合物では、化学名の（R）-及び（S）-指定子は、化合物の相対的な立体化学を反映しているが、必ずしも化合物の絶対的な立体化学を反映しているわけではない。

30

【0055】

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、本発明の化合物を指す場合、分子の構成原子間に同位体変動があり得ることを除いて、同一の化学構造を有する分子の集合体を指す。「化合物」という用語は、分子の集合体を含有する所与の試料の純度に関係なく、そのような分子の集合体を含む。したがって、「化合物」という用語には、純粋な形態における、1つまたはそれより多くの他の物質との混合物（例えば、溶液、懸濁液、コロイド、または医薬組成物、または剤形）における、または水和物、溶媒和物、もしくは共結晶の形態における、分子のそのような集合体が含まれる。

40

【0056】

本明細書及び特許請求の範囲において、特に明記しない限り、本発明の任意の化合物において特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、指定された元素の任意の安定な同位体を表すことを意味する。実施例において、本発明のどの化合物においても原子が特定の同位体として具体的に指定されていない場合は、特定の同位体におけるその原子を濃縮するための努力はなされておらず、したがって、当業者は、このような原子がおそらく、その指定された元素のほぼ天然存在比の同位体組成で存在したことを理解する。

【0057】

本明細書で使用される場合、「安定な」という用語は、同位体を指す場合、その同位体

50

が自発的な放射性崩壊を受けることが知られていないことを意味する。安定な同位体としては、崩壊様式が V. S. Shirley & C. M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980) において同定されていない同位体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

本明細書及び特許請求の範囲において使用される場合、「H」は水素を指し、水素の任意の安定な同位体、すなわち ^1H 及び D を含む。実施例では、原子が「H」と指定されている場合、水素の特定の同位体におけるその原子を濃縮するための努力はなされておらず、したがって、当業者は、このような水素原子がおそらく、水素のほぼ天然存在比の同位体組成で存在したことを理解するであろう。

10

【0059】

本明細書で使用される場合、「 ^1H 」はプロチウムを指す。本発明の化合物における原子、またはその薬学的に許容される塩における原子がプロチウムと呼ばれる場合、プロチウムは、少なくともプロチウムの天然存在比で指定された位置に存在する。

【0060】

本明細書で使用される場合、「D」、「d」、及び「 ^2H 」は重水素を指す。

【0061】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物、及びその薬学的に許容される塩は、指定された元素のほぼ天然存在比の同位体組成で各構成原子を含む。

20

【0062】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物、及びその薬学的に許容される塩は、指定された元素の最も豊富な同位体の原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する1つまたはそれより多くの原子を含む（「同位体標識」化合物及び塩）。市販されており、本発明に好適な安定な同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、及びリンの同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、及び ^{31}P が挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

同位体標識化合物及び塩は、医薬としてのものを含む、多数の有益な方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、同位体標識化合物及び塩は、重水素（ ^2H ）標識されている。重水素（ ^2H ）標識化合物及び塩は、治療上有益であり、非 ^2H 標識化合物よりも潜在的な治療上の利点がある。一般に、重水素（ ^2H ）標識化合物及び塩は、以下に記載される速度論的同位体効果のために、同位体標識されていないものと比較して、より高い代謝的安定性を有し得る。より高い代謝安定性は、インビボ半減期の増加またはより低い投与量に直接変換され、このことは、ほとんどの状況下で、本発明の好ましい実施形態を表すであろう。同位体標識化合物及び塩は、通常、合成スキーム、実施例、及び関連する説明に開示された手順を実行し、非同位体標識反応物を、容易に入手可能な同位体標識反応物で置き換えることによって調製することができる。

30

【0064】

重水素（ ^2H ）標識化合物及び塩は、化合物の酸化的代謝の速度を、一次速度論的同位体効果によって操作することができる。一次速度論的同位体効果とは、同位体核の交換に起因する化学反応の速度変化であり、またこれは、反応に関与する共有結合の基底状態エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換は、通常、化学結合の基底状態エネルギーの低下をもたらし、これにより、律速的な結合切断の減少を引き起こす。結合切断が、多生成物反応の座標に沿った鞍点領域においてまたはその付近において起こる場合、生成物の分布比は、実質的に変更され得る。例えば、重水素が交換可能でない位置において炭素原子に結合している場合、 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 2 \sim 7$ の速度差が典型的である。さらなる考察については、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug

40

50

Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417を参照のこと。

【0065】

本発明の同位体標識化合物またはその薬学的に許容される塩の所与の位置に組み込まれた同位体（例えば、重水素）の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。「同位体濃縮係数」という用語は、本明細書で使用される場合、同位体標識化合物（または塩）における所与の位置での同位体の存在量とその同位体の天然存在量との間の比を意味する。

【0066】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩における原子が重水素として指定される場合、そのような化合物（または塩）は、そのような原子の同位体濃縮係数が少なくとも3000である（約45%の重水素の組込み）。いくつかの実施形態では、同位体濃縮係数は、少なくとも3500（約52.5%の重水素の組込み）、少なくとも4000（約60%の重水素の組込み）、少なくとも4500（約67.5%の重水素の組込み）、少なくとも5000（約75%の重水素の組込み）、少なくとも5500（約82.5%の重水素の組込み）、少なくとも6000（約90%の重水素の組込み）、少なくとも6333.3（約95%の重水素の組込み）、少なくとも6466.7（約97%の重水素の組込み）、少なくとも6600（約99%の重水素の組込み）、または少なくとも6633.3（約99.5%の重水素の組込み）である。

【0067】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、各RはHである。他の実施形態では、各Rは、独立してHまたはCH₃である。他の実施形態では、N(R)₂は、NHCH₃である。

【0068】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、X^{2a}はNである。他の実施形態では、X^{2a}はC-R^{2a}である。いくつかの実施形態では、R^{2a}は、H、D、ハロ、またはC₁-C₆アルキルである。他の実施形態では、R^{2a}は、H、D、F、またはCH₃である。いくつかの実施形態では、X^{2a}は、N、C-H、C-D、C-(C₁-C₆アルキル)、またはC-ハロである。他の実施形態では、X^{2a}は、N、C-H、C-D、C-CH₃、またはC-Fである。

【0069】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、X^{2a}はC-R^{2a}であり；R^{2a}はHである。

【0070】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、X^{4a}はNである。他の実施形態では、X^{4a}はN⁺-O⁻である。他の実施形態では、X^{4a}はC-R^{4a}である。いくつかの実施形態では、R^{4a}はハロである。他の実施形態では、R^{4a}は、Hまたはハロである。他の実施形態では、R^{4a}はHまたはFである。他の実施形態では、X^{4a}はC-Fである。いくつかの実施形態では、X^{4a}は、N、N⁺-O⁻、C-H、またはC-ハロである。他の実施形態では、X^{4a}は、N、N⁺-O⁻、C-H、またはC-Fである。

【0071】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、X^{4a}はC-R^{4a}であり；R^{4a}はハロである。

【0072】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、X^{5a}はNである。他の実施形態では、X^{5a}はC-R^{5a}である。いくつかの実施形態では、R^{5a}は、H、D、ハロ、またはC₁-C₆アルキルである。他の実施形態では、R^{5a}は、H、D、F、またはCH₃である。いくつかの実施形態では、X^{5a}は、N、C-H、C-D、C-(C₁-C₆アルキル)、またはC-ハロである。他の実施形態では、X^{5a}は、N、C-H、C-D、C-CH₃、またはC-Fである。

【0073】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5a} は $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHである。

【0074】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6a} はNである。他の実施形態では、 X^{6a} は $C-R^{6a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、H、D、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{6a} は、H、D、F、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 X^{6a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6$ アルキル)、または $C-H$ ハロである。他の実施形態では、 X^{6a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ 、または $C-F$ である。

10

【0075】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6a} は $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHである。

【0076】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは CH_3 である。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{4b2} はHである。他の実施形態では、 R^{4b1} はHであり、 R^{4b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は CH_3 であり、 R^{4b2} はHである。他の実施形態では、 R^{4b1} はHであり、 R^{4b2} は CH_3 である。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、 CH_2CF_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は CH_3 であり、 R^{5b2} は CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は CF_3 であり、 R^{5b2} は CH_3 である。

30

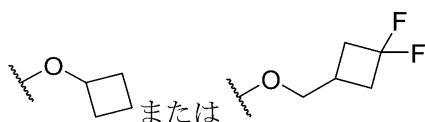
【0078】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル)であり、ここで、当該シクロアルキルは、1～2個のハロで必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} はHである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル)であり、ここで、当該シクロアルキルは、1～2個のハロで必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、 OCH_3 、 OCd_3 、 OCH_2CH_3 、または $OCHF_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、H、F、 CH_3 、 $CH=CH_2$ 、OH、 OCH_3 、 OCd_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCHF_2$ 、

40

50

【化6】



である。他の実施形態では、 R^{2c} はOHである。他の実施形態では、 R^{2c} は OCH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $OC D_3$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 OCH_2CH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $OCHF_2$ である。

【0079】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3c} はNである。他の実施形態では、 X^{3c} は $C-R^{3c}$ である。他の実施形態では R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、F、またはClである。いくつかの実施形態では、 X^{3c} は、N、 $C-H$ 、 $C-CH_3$ 、 $C-CH_2CH_3$ 、 $C-CHF_2$ 、 $C-CF_3$ 、 $C-F$ 、または $C-Cl$ である。

【0080】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3c} は $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、F、Cl、または CH_3 である。他の実施形態では、 R^{3c} はHである。他の実施形態では、 R^{3c} はFである。他の実施形態では、 R^{3c} はClである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 CH_3 である。

【0081】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4c} はNである。他の実施形態では、 X^{4c} は $C-R^{4c}$ である。他の実施形態では R^{4c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4c} は、H、 CHF_2 、 CF_3 、またはFである。いくつかの実施形態では、 X^{4c} は、N、 $C-H$ 、 $C-CHF_2$ 、 $C-CF_3$ 、または $C-F$ である。

【0082】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4c} は $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} はハロである。他の実施形態では、 R^{4c} は、Fである。

【0083】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5c} はNである。他の実施形態では、 X^{5c} は $C-R^{5c}$ である。他の実施形態では、 R^{5c} は、Hまたはハロである。他の実施形態では、 R^{5c} は、H、D、またはClである。いくつかの実施形態では、 X^{5c} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、または $C-Cl$ である。

【0084】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5c} は $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHである。

【0085】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6c} はNである。他の実施形態では、 X^{6c} は $C-R^{6c}$ である。他の実施形態では、 R^{6c} は、Hまたはハロである。他の実施形態では、 R^{6c} はHまたはFである。いくつかの実施形態では、 X^{6c} はN、 $C-H$ 、または $C-F$ である。

【0086】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容され

る塩に関し、式中、 R^{6c} はHである。

【0087】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は、N、C-H、C-D、C-(C₁-C₆アルキル)、またはC-ハロであり； X^{4a} は、N、N⁺-O⁻、C-H、またはC-ハロであり； X^{5a} は、N、C-H、C-D、C-(C₁-C₆アルキル)、またはC-ハロであり； X^{6a} は、N、C-H、C-D、C-(C₁-C₆アルキル)、またはC-ハロであり；各RはHまたはCH₃であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、C₁-C₆アルキル、またはC₃-C₆シクロアルキルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆ハロアルキルであり； R^{2c} は、OH、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、または-L¹-L²-(C₃-C₆シクロアルキル)であり、ここで、当該シクロアルキルは、1~2個のハロにより必要に応じて置換されており； X^{3c} は、C-R^{3c}であり； R^{3c} は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆ハロアルキルであり； X^{4c} は、C-R^{4c}であり； R^{4c} は、H、ハロ、またはC₁-C₆ハロアルキルであり； X^{5c} は、C-R^{5c}であり； R^{5c} は、Hまたはハロであり； X^{6c} は、C-R^{6c}であり； R^{6c} は、Hまたはハロである。

【0088】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、C-R^{2a}であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、C-R^{5a}であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、C-R^{6a}であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたはC₁-C₆アルキルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してC₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆ハロアルキルであり； R^{2c} は、OH、C₁-C₆アルコキシ、またはC₁-C₆ハロアルコキシであり； X^{3c} は、C-R^{3c}であり； R^{3c} は、H、ハロ、またはC₁-C₆アルキルであり； X^{4c} は、C-R^{4c}であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、C-R^{5c}であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、C-R^{6c}であり； R^{6c} はHである。

【0089】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は、N、C-H、C-D、C-CH₃、またはC-Fであり； X^{4a} は、N、N⁺-O⁻、C-H、またはC-Fであり； X^{5a} は、N、C-H、C-D、C-CH₃またはC-Fであり； X^{6a} はN、C-H、C-D、C-CH₃またはC-Fであり；各Rは、HまたはCH₃であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、CH₃、CH₂CH₃、またはシクロプロピルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、CHF₂、CF₂CH₃、CH₂CF₃、またはCF₃であり； R^{2c} は、H、F、CH₃、CH=CH₂、OH、OCH₃、OCD₃、OCH₂CH₃、OCH(CH₃)₂、OCHF₂、

【化7】



であり； X^{3c} は、N、C-H、C-CH₃、C-CH₂CH₃、C-CHF₂、C-CF₃、C-F、またはC-Clであり； X^{4c} は、N、C-H、C-CHF₂、C-CF₃、またはC-Fであり； X^{5c} は、N、C-H、C-D、またはC-Clであり； X^{6c} は、N、C-H、またはC-Fである。

【0090】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容され

る塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは CH_3 であり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、または CF_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} は、Hであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0091】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0092】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} はHであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0093】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0094】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b1} はHであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0095】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} は、Hであり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0096】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0097】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} はHであり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0098】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{4b1} は、Hであり、 R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

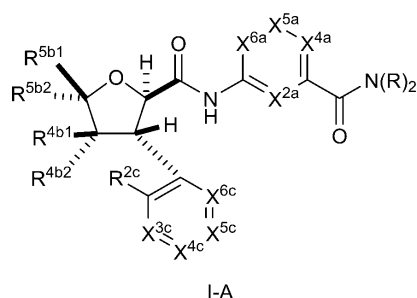
【0099】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）の化合物（その前述の実施形態のいずれかを含む）、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0100】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）

【化8】



10

20

30

40

50

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する（式中、
 X^{2a} は、 N 、 N^+-O^- 、または $C-R^{2a}$ であり；
 X^{4a} は、 N 、 N^+-O^- 、または $C-R^{4a}$ であり；
 X^{5a} は、 N 、 N^+-O^- 、または $C-R^{5a}$ であり；
 X^{6a} は、 N 、 N^+-O^- 、または $C-R^{6a}$ であり；
各 R は独立して、 H または C_1-C_6 アルキルであり；
 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び R^{6a} は、それぞれ独立して H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
 X^{3c} は、 N または $C-R^{3c}$ であり；
 X^{4c} は、 N または $C-R^{4c}$ であり；
 X^{5c} は、 N または $C-R^{5c}$ であり；
 X^{6c} は、 N または $C-R^{6c}$ であり；
 R^{2c} は、 H 、 OH 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または $-L^1-L^2-$ (C_3-C_6 シクロアルキル) であり、ここで、当該シクロアルキルは、1～2 個のハロで必要に応じて置換されており；
 L^1 は、結合または O であり；
 L^2 は、結合または C_1-C_6 アルキレンであり；
 R^{3c} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
 R^{4c} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
 R^{5c} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
 R^{6c} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
ただし、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうち N または N^+-O^- であるものが 2 つを超えないことを条件とし；かつ
 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうち N であるものが 1 つを超えないことを条件とする）。

【0101】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{2c} は、 H 、 OH 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである。

【0102】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、各 R は H である。他の実施形態では、各 R は、独立して H または CH_3 である。他の実施形態では、 $N(R)_2$ は、 $NHCH_3$ である。

【0103】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は N である。他の実施形態では、 X^{2a} は $C-R^{2a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、 H 、 D 、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2a} は、 H 、 D 、 F 、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 X^{2a} は、 N 、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、または $C-\text{ハロ}$ である。他の実施形態では、 X^{2a} は、 N 、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ 、または $C-F$ である。

【0104】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHである。

【0105】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNである。他の実施形態では、 X^{4a} は N^+-O^- である。他の実施形態では、 X^{4a} は $C-R^{4a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{4a} はハ口である。他の実施形態では、 R^{4a} は、Hまたはハ口である。他の実施形態では、 R^{4a} はHまたはFである。他の実施形態では、 X^{4a} はC-Fである。いくつかの実施形態では、 X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、C-H、またはC-ハ口である。他の実施形態では、 X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、C-H、またはC-Fである。

10

【0106】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は $C-R^{4a}$ であり； R^{4a} はハ口である。

【0107】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5a} はNである。他の実施形態では、 X^{5a} は $C-R^{5a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、H、D、ハ口、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、H、D、F、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 X^{5a} は、N、C-H、C-D、C-（ C_1-C_6 アルキル）、またはC-ハ口である。他の実施形態では、 X^{5a} は、N、C-H、C-D、C- CH_3 、またはC-Fである。

20

【0108】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5a} は $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHである。

【0109】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6a} はNである。他の実施形態では、 X^{6a} は $C-R^{6a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、H、D、ハ口、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{6a} は、H、D、F、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 X^{6a} は、N、C-H、C-D、C-（ C_1-C_6 アルキル）、またはC-ハ口である。他の実施形態では、 X^{6a} は、N、C-H、C-D、C- CH_3 、またはC-Fである。

30

【0110】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6a} は $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHである。

【0111】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは CH_3 である。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{4b2} はHである。他の実施形態では、 R^{4b1} はHであり、 R^{4b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は CH_3 であり、 R^{4b2} はHである。他の実施形態では、 R^{4b1} はHであり、 R^{4b2} は CH_3 である。

40

【0112】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハ口アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハ口アルキルである。他の実施形態

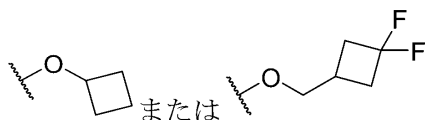
50

では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、 CH_2CF_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は CH_3 であり、 R^{5b2} は CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は CF_3 であり、 R^{5b2} は CH_3 である。

【0113】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、ここで、当該シクロアルキルは、1~2個のハロで必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} はHである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、ここで、当該シクロアルキルは、1~2個のハロで必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、または $OCHF_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、H、F、 CH_3 、 $CH=CH_2$ 、OH、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCHF_2$ 、

【化9】



である。他の実施形態では、 R^{2c} はOHである。他の実施形態では、 R^{2c} は OCH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 OCD_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 OCH_2CH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $OCHF_2$ である。

【0114】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3c} はNである。他の実施形態では、 X^{3c} は $C-R^{3c}$ である。他の実施形態では R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、F、またはClである。いくつかの実施形態では、 X^{3c} は、N、 $C-H$ 、 $C-CH_3$ 、 $C-CH_2CH_3$ 、 $C-CHF_2$ 、 $C-CF_3$ 、 $C-F$ 、または $C-Cl$ である。

【0115】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3c} は $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、F、Cl、または CH_3 である。他の実施形態では、 R^{3c} はHである。他の実施形態では、 R^{3c} はFである。他の実施形態では、 R^{3c} はClである。他の実施形態では、 R^{3c} は CH_3 である。

【0116】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4c} はNである。他の実施形態では、 X^{4c} は $C-R^{4c}$ である。他の実施形態では R^{4c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4c} は、H、 CHF_2 、 CF_3 、またはFである。いくつかの実施形態では、

X^{4c} は、N、C-H、C-CHF₂、C-CF₃、またはC-Fである。

【0117】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4c} はC-R^{4c}であり；R^{4c}はハ口である。他の実施形態では、R^{4c}は、Fである。

【0118】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5c} はNである。他の実施形態では、 X^{5c} はC-R^{5c}である。他の実施形態では、R^{5c}は、Hまたはハ口である。他の実施形態では、R^{5c}は、H、D、またはC¹である。いくつかの実施形態では、 X^{5c} は、N、C-H、C-D、またはC-C¹である。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5c} はC-R^{5c}であり；R^{5c}はHである。

【0120】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6c} はNである。他の実施形態では、 X^{6c} はC-R^{6c}である。他の実施形態では、R^{6c}は、Hまたはハ口である。他の実施形態では、R^{6c}はHまたはFである。いくつかの実施形態では、 X^{6c} はN、C-H、またはC-Fである。

【0121】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^{6c}はHである。

20

【0122】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は、N、C-H、C-D、C-(C₁-C₆アルキル)、またはC-ハ口であり； X^{4a} は、N、N⁺-O⁻、C-H、またはC-ハ口であり； X^{5a} は、N、C-H、C-D、C-(C₁-C₆アルキル)、またはC-ハ口であり； X^{6a} は、N、C-H、C-D、C-(C₁-C₆アルキル)、またはC-ハ口であり；各RはHまたはCH₃であり；R^{4b1}及びR^{4b2}は、それぞれ独立してH、C₁-C₆アルキル、またはC₃-C₆シクロアルキルであり；R^{5b1}及びR^{5b2}は、それぞれ独立してH、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆ハ口アルキルであり；R^{2c}は、OH、ハ口、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₁-C₆ハ口アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハ口アルコキシ、または-L¹-L²-(C₃-C₆シクロアルキル)であり、ここで、当該シクロアルキルは、1~2個のハ口により必要に応じて置換されており； X^{3c} は、C-R^{3c}であり；R^{3c}は、H、ハ口、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆ハ口アルキルであり； X^{4c} は、C-R^{4c}であり；R^{4c}は、H、ハ口、またはC₁-C₆ハ口アルキルであり； X^{5c} は、C-R^{5c}であり；R^{5c}はHまたはハ口であり； X^{6c} は、C-R^{6c}であり；R^{6c}は、Hまたはハ口である。

30

【0123】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、C-R^{2a}であり；R^{2a}はHであり； X^{5a} は、C-R^{5a}であり；R^{5a}はHであり； X^{6a} は、C-R^{6a}であり；R^{6a}はHであり；R^{4b1}及びR^{4b2}は、それぞれ独立してHまたはC₁-C₆アルキルであり；R^{5b1}及びR^{5b2}は、それぞれ独立してC₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆ハ口アルキルであり；R^{2c}は、OH、C₁-C₆アルコキシ、またはC₁-C₆ハ口アルコキシであり； X^{3c} は、C-R^{3c}であり；R^{3c}は、H、ハ口、またはC₁-C₆アルキルであり； X^{4c} は、C-R^{4c}であり；R^{4c}は、ハ口であり； X^{5c} は、C-R^{5c}であり；R^{5c}はHであり； X^{6c} は、C-R^{6c}であり；R^{6c}はHである。

40

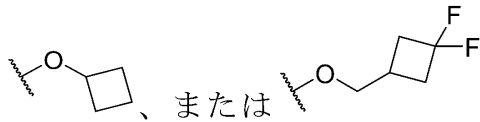
【0124】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容

50

される塩に関し、式中、 X^{2a} は、N、C-H、C-D、C-CH₃、またはC-Fであり； X^{4a} は、N、N⁺-O⁻、C-H、またはC-Fであり； X^{5a} は、N、C-H、C-D、C-CH₃またはC-Fであり； X^{6a} はN、C-H、C-D、C-CH₃またはC-Fであり；各Rは、HまたはCH₃であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、CH₃、CH₂CH₃、またはシクロプロピルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、CHF₂、CF₂CH₃、CH₂CF₃、またはCF₃であり； R^{2c} は、H、F、CH₃、CH=CH₂、OH、OCH₃、OCD₃、OCH₂CH₃、OCH(CH₃)₂、OCHF₂、
【化10】

10



であり； X^{3c} は、N、C-H、C-CH₃、C-CH₂CH₃、C-CHF₂、C-CF₃、C-F、またはC-Clであり； X^{4c} は、N、C-H、C-CHF₂、C-CF₃、またはC-Fであり； X^{5c} は、N、C-H、C-D、またはC-Clであり； X^{6c} は、N、C-H、またはC-Fである。

【0125】

20

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、C-R^{2a}であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、C-R^{5a}であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、C-R^{6a}であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたはCH₃であり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、CH₃、またはCF₃であり； R^{2c} は、OH、C₁-C₆アルコキシ、またはC₁-C₆ハロアルコキシであり； X^{3c} は、C-R^{3c}であり； R^{3c} は、H、ハロ、またはC₁-C₆アルキルであり； X^{4c} は、C-R^{4c}であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、C-R^{5c}であり； R^{5c} は、Hであり； X^{6c} は、C-R^{6c}であり； R^{6c} はHである。

【0126】

30

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、C-R^{2a}であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、C-R^{5a}であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、C-R^{6a}であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} はC₁-C₆アルキルであり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は、C₁-C₆アルキルであり； R^{5b2} は、C₁-C₆ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、C₁-C₆アルコキシ、またはC₁-C₆ハロアルコキシであり； X^{3c} は、C-R^{3c}であり； R^{3c} は、H、ハロ、またはC₁-C₆アルキルであり； X^{4c} は、C-R^{4c}であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、C-R^{5c}であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、C-R^{6c}であり； R^{6c} はHである。

【0127】

40

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、C-R^{2a}であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、C-R^{5a}であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、C-R^{6a}であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} はHであり； R^{4b2} は、C₁-C₆アルキルであり； R^{5b1} は、C₁-C₆アルキルであり； R^{5b2} は、C₁-C₆ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、C₁-C₆アルコキシ、またはC₁-C₆ハロアルコキシであり； X^{3c} は、C-R^{3c}であり； R^{3c} は、H、ハロ、またはC₁-C₆アルキルであり； X^{4c} は、C-R^{4c}であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、C-R^{5c}であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、C-R^{6c}であり； R^{6c} はHである。

【0128】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N であり；各 R は H であり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} は H であり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} は H であり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} は H であり； R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} は H であり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} は OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} は H であり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} は H である。

【0129】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N であり；各 R は H であり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} は H であり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} は H であり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} は H であり； R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b1} は H であり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} は H であり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} は H である。

【0130】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N であり；各 R は H であり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} は H であり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} は H であり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} は H であり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} は H であり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} はハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} は H であり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} は、H である。

【0131】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N であり；各 R は H であり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} は H であり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} は H であり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} は H であり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{4b1} は、H であり； R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} は H であり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} は H である。

【0132】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N であり；各 R は H であり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} は H であり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} は H であり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} は H であり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} は H であり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} は H であり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} は H である。

【0133】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N であり；各 R は H であり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり

10

20

30

40

50

; R^{2a} は H であり; X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり; R^{5a} は H であり; X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり; R^{6a} は H であり; R^{5b1} は CF_3 であり; R^{5b2} は CH_3 であり; R^{4b1} は、H であり、 R^{4b2} は、 CH_3 であり; R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり; X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり; R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり; X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり; R^{4c} は、ハロであり; X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり; R^{5c} は H であり; X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり; R^{6c} は H である。

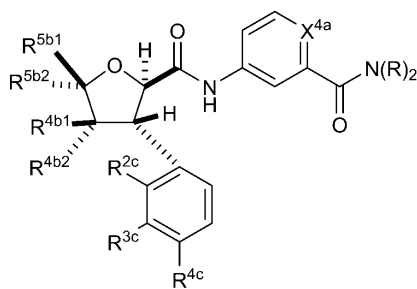
【0134】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物 (その前述の実施形態のいずれかを含む)、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0135】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1)

【化11】



I-A-1

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する (式中、

X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、または $C-R^{4a}$ であり;

各 R は独立して、H または C_1-C_6 アルキルであり;

R^{4a} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり;

R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり;

R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり;

R^{2c} は、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり;

R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり;

R^{4c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである)。

【0136】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N である。他の実施形態では、 X^{4a} は N^+-O^- である。他の実施形態では、 X^{4a} は $C-R^{4a}$ である。他の実施形態では、 X^{4a} は $C-F$ である。

【0137】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、各 R は H である。他の実施形態では、各 R は、独立して H または CH_3 である。他の実施形態では、 $N(R)_2$ は、 $NHCH_3$ である。

【0138】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4a} はハロである。

【0139】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H または CH_3 である。他の実施形態では、 R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{4b2} は H である。他の実施形態では、 R^{4b1} は H であり、 R^{4b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は CH_3 であり、 R^{4b2} は H である。他の実施形態では、 R^{4b1} は H であり、 R^{4b2} は CH_3 である。

【0140】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H、 CH_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は CH_3 であり、 R^{5b2} は CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は CF_3 であり、 R^{5b2} は CH_3 である。

【0141】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、 OCH_3 、 CD_3 、 OCH_2CH_3 、または $OCHF_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は OH である。他の実施形態では、 R^{2c} は OCH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 CD_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は OCH_2CH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は $OCHF_2$ である。

【0142】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、F、Cl、または CH_3 である。他の実施形態では、 R^{3c} は H である。他の実施形態では、 R^{3c} は F である。他の実施形態では、 R^{3c} は Cl である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 CH_3 である。

【0143】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4c} はハロである。他の実施形態では、 R^{4c} は、F である。

【0144】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N であり；各 R は H であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H または C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} は OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0145】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N であり；各 R は H であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H または CH_3 であり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H、 CH_3 、または CF_3 であり； R^{2c} は OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0146】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0147】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

10

【0148】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

20

【0149】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0150】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

30

【0151】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

40

【0152】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0153】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{2c} は、

50

OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

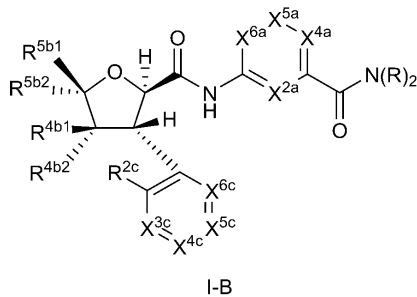
【0154】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物（その前述の実施形態のいずれかを含む）、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0155】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B）

【化12】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する（式中、

X^{2a} は、N、 N^+-O^- 、または $C-R^{2a}$ であり；

X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、または $C-R^{4a}$ であり；

X^{5a} は、N、 N^+-O^- 、または $C-R^{5a}$ であり；

X^{6a} は、N、 N^+-O^- 、または $C-R^{6a}$ であり；

各Rは独立して、Hまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び R^{6a} は、それぞれ独立してH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

X^{3c} は、Nまたは $C-R^{3c}$ であり；

X^{4c} は、Nまたは $C-R^{4c}$ であり；

X^{5c} は、Nまたは $C-R^{5c}$ であり；

X^{6c} は、Nまたは $C-R^{6c}$ であり；

R^{2c} は、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または $-L^1-L^2-$ （ C_3-C_6 シクロアルキル）であり、ここで、当該シクロアルキルは、1～2個のハロで必要に応じて置換されており；

L^1 は、結合またはOであり；

L^2 は、結合または C_1-C_6 アルキレンであり；

R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{4c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{5c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{6c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

ただし、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうちNまたは N^+-O^- であるものが2つを超えないことを条件とし；かつ

X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうちNであるものが1つを超えないことを条件とする）。

【0156】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{2c} は、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである。

【0157】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、各 R は H である。他の実施形態では、各 R は、独立して H または CH_3 である。他の実施形態では、 $N(R)_2$ は、 $NHCH_3$ である。

【0158】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は N である。他の実施形態では、 X^{2a} は $C-R^{2a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、H、D、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2a} は、H、D、F、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 X^{2a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、または $C-H$ である。他の実施形態では、 X^{2a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ 、または $C-F$ である。

【0159】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} は H である。

【0160】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N である。他の実施形態では、 X^{4a} は N^+-O^- である。他の実施形態では、 X^{4a} は $C-R^{4a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{4a} はハロである。他の実施形態では、 R^{4a} は、H またはハロである。他の実施形態では、 R^{4a} は H または F である。他の実施形態では、 X^{4a} は $C-F$ である。いくつかの実施形態では、 X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、 $C-H$ 、または $C-H$ である。他の実施形態では、 X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、 $C-H$ 、または $C-F$ である。

【0161】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は $C-R^{4a}$ であり； R^{4a} はハロである。

【0162】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5a} は N である。他の実施形態では、 X^{5a} は $C-R^{5a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、H、D、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、H、D、F、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 X^{5a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、または $C-H$ である。他の実施形態では、 X^{5a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ 、または $C-F$ である。

【0163】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5a} は $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} は H である。

【0164】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6a} は N である。他の実施形態では、 X^{6a} は $C-R^{6a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、H、D、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{6a} は、H、D、F、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 X^{6a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、または $C-H$ である。他の実施形態では、 X^{6a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ 、または $C-F$ である。

【0165】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6a} は $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHである。

【0166】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは CH_3 である。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{4b2} はHである。他の実施形態では、 R^{4b1} はHであり、 R^{4b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は CH_3 であり、 R^{4b2} はHである。他の実施形態では、 R^{4b1} はHであり、 R^{4b2} は CH_3 である。

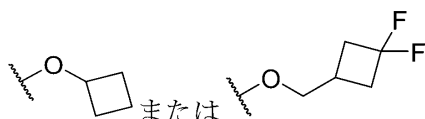
【0167】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、 CH_2CF_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は CH_3 であり、 R^{5b2} は CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は CF_3 であり、 R^{5b2} は CH_3 である。

【0168】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、ここで、当該シクロアルキルは、1～2個のハロで必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} はHである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、ここで、当該シクロアルキルは、1～2個のハロで必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、または $OCHF_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、H、F、 CH_3 、 $CH=CH_2$ 、OH、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCHF_2$ 、

【化13】



である。他の実施形態では、 R^{2c} はOHである。他の実施形態では、 R^{2c} は OCH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 OCD_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 OCH_2CH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $OCHF_2$ である。

【0169】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3c} はNである。他の実施形態では、 X^{3c} は $C-R^{3c}$ である。他の実施形態では R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、F、またはClである。いくつかの実施形態では、 X^{3c} は、N、 $C-H$ 、 $C-CH_3$ 、 $C-CH_2CH_3$ 、 $C-CHF_2$ 、 $C-CF_3$ 、 $C-F$ 、または $C-Cl$ である。

【0170】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3c} は $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、F、Cl、または CH_3 である。他の実施形態では、 R^{3c} はHである。他の実施形態では、 R^{3c} はFである。他の実施形態では、 R^{3c} はClである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 CH_3 である。

【0171】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4c} はNである。他の実施形態では、 X^{4c} は $C-R^{4c}$ である。他の実施形態では R^{4c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4c} は、H、 CHF_2 、 CF_3 、またはFである。いくつかの実施形態では、 X^{4c} は、N、 $C-H$ 、 $C-CHF_2$ 、 $C-CF_3$ 、または $C-F$ である。

【0172】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4c} は $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} はハロである。他の実施形態では、 R^{4c} は、Fである。

【0173】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5c} はNである。他の実施形態では、 X^{5c} は $C-R^{5c}$ である。他の実施形態では、 R^{5c} は、Hまたはハロである。他の実施形態では、 R^{5c} は、H、D、またはClである。いくつかの実施形態では、 X^{5c} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、または $C-Cl$ である。

【0174】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5c} は $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHである。

【0175】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6c} はNである。他の実施形態では、 X^{6c} は $C-R^{6c}$ である。他の実施形態では、 R^{6c} は、Hまたはハロである。他の実施形態では、 R^{6c} はHまたはFである。いくつかの実施形態では、 X^{6c} はN、 CH 、または $C-F$ である。

【0176】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6c} はHである。

【0177】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6)$ アルキル、または C -ハロであり； X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、 $C-H$ 、または C -ハロであり； X^{5a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6)$ アルキル、または C -ハロであり； X^{6a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6)$ アルキル、または C -ハロであり；各RはHまたは CH_3 であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} は、OH、ハロ、C

C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、ここで、当該シクロアルキルは、1~2個のハロにより必要に応じて置換されており； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 ハロアルキルであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} は、Hまたはハロであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} は、Hまたはハロである。

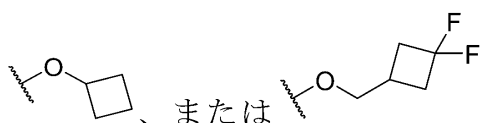
【0178】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0179】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} はN、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ 、または $C-F$ であり； X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、 $C-H$ 、または $C-F$ であり； X^{5a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ または $C-F$ であり； X^{6a} はN、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ または $C-F$ であり；各Rは、Hまたは CH_3 であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはシクロプロピルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、 CH_2CF_3 、または CF_3 であり； R^{2c} は、H、F、 CH_3 、 $CH=CH_2$ 、OH、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCHF_2$ 、

【化14】



であり； X^{3c} は、N、 $C-H$ 、 $C-CH_3$ 、 $C-CH_2CH_3$ 、 $C-CHF_2$ 、 $C-CF_3$ 、 $C-F$ 、または $C-Cl$ であり； X^{4c} は、N、 $C-H$ 、 $C-CHF_2$ 、 $C-CF_3$ 、または $C-F$ であり； X^{5c} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、または $C-Cl$ であり； X^{6c} は、N、 $C-H$ 、または $C-F$ である。

【0180】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは CH_3 であり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、または CF_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} は、Hであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0181】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容

される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0182】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} はHであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0183】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0184】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b1} はHであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0185】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{4b1} は CH_3 であり； R^{4b2} はHであり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハロであり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0186】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-B)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり

10

20

30

40

50

; R^{2a} は H であり; X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり; R^{5a} は H であり; X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり; R^{6a} は H であり; R^{5b1} は CH_3 であり; R^{5b2} は CF_3 であり; R^{4b1} は、H であり; R^{4b2} は、 CH_3 であり; R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり; X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり; R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり; X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり; R^{4c} は、ハロであり; X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり; R^{5c} は H であり; X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり; R^{6c} は H である。

【0187】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N であり; 各 R は H であり; X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり; R^{2a} は H であり; X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり; R^{5a} は H であり; X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり; R^{6a} は H であり; R^{5b1} は CF_3 であり; R^{5b2} は CH_3 であり; R^{4b1} は、 CH_3 であり; R^{4b2} は H であり; R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり; X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり; R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり; X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり; R^{4c} は、ハロであり; X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり; R^{5c} は H であり; X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり; R^{6c} は H である。

【0188】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N であり; 各 R は H であり; X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり; R^{2a} は H であり; X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり; R^{5a} は H であり; X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり; R^{6a} は H であり; R^{5b1} は CF_3 であり; R^{5b2} は CH_3 であり; R^{4b1} は、H であり、 R^{4b2} は、 CH_3 であり; R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり; X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり; R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり; X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり; R^{4c} は、ハロであり; X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり; R^{5c} は H であり; X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり; R^{6c} は H である。

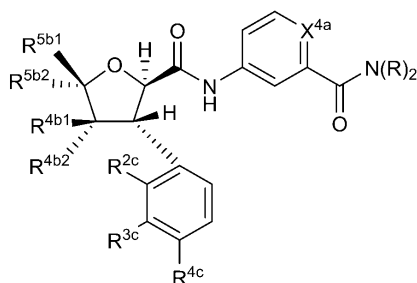
【0189】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B) の化合物 (その前述の実施形態のいずれかを含む)、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0190】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-B-1)

【化15】



I-B-1

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する (式中、

X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、または $C-R^{4a}$ であり;

各 R は独立して、H または C_1-C_6 アルキルであり;

R^{4a} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり;

R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり;

R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハ

ロアルキルであり；

R^{2c} は、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり；

R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{4c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである）。

【0191】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNである。他の実施形態では、 X^{4a} は N^+-O^- である。他の実施形態では、 X^{4a} は $C-R^{4a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{4a} はハロである。他の実施形態では、 X^{4a} はC-Fである。

10

【0192】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、各RはHである。他の実施形態では、各Rは、独立してHまたは CH_3 である。他の実施形態では、 $N(R)_2$ は、 $NHCH_3$ である。

【0193】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4a} はハロである。

【0194】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは CH_3 である。他の実施形態では、 R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{4b2} はHである。他の実施形態では、 R^{4b1} はHであり、 R^{4b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は CH_3 であり、 R^{4b2} はHである。他の実施形態では、 R^{4b1} はHであり、 R^{4b2} は CH_3 である。

20

【0195】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は CH_3 であり、 R^{5b2} は CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は CF_3 であり、 R^{5b2} は CH_3 である。

30

【0196】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、または $OCHF_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} はOHである。他の実施形態では、 R^{2c} は OCH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 OCD_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は OCH_2CH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は $OCHF_2$ である。

40

【0197】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、F、Cl、または CH_3 である。他の実施形態では、 R^{3c} はHである。他の実施形態では、 R^{3c} はFである。他の実施形態では、 R^{3c} はClである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 CH_3 である。

50

【0198】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4c} はハロである。他の実施形態では、 R^{4c} は、Fである。

【0199】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

10

【0200】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは CH_3 であり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、または CF_3 であり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0201】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

20

【0202】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

30

【0203】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0204】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

40

【0205】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{2c} は、O

50

H、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0206】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0207】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0208】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

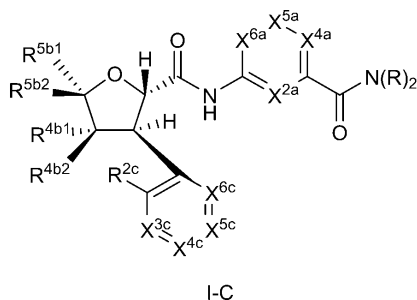
【0209】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物（その前述の実施形態のいずれかを含む）、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0210】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）

【化16】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する（式中、

X^{2a} は、N、 N^+-O^- 、または $C-R^{2a}$ であり；

X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、または $C-R^{4a}$ であり；

X^{5a} は、N、 N^+-O^- 、または $C-R^{5a}$ であり；

X^{6a} は、N、 N^+-O^- 、または $C-R^{6a}$ であり；

各Rは独立して、Hまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び R^{6a} は、それぞれ独立してH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

X^{3c} は、Nまたは $C-R^{3c}$ であり；

X^{4c} は、N または $C-R^{4c}$ であり；
 X^{5c} は、N または $C-R^{5c}$ であり；
 X^{6c} は、N または $C-R^{6c}$ であり；
 R^{2c} は、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、ここで、当該シクロアルキルは、1～2 個のハロで必要に応じて置換されており；
 L^1 は、結合または O であり；
 L^2 は、結合または C_1-C_6 アルキレンであり；
 R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
 R^{4c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
 R^{5c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
 R^{6c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；
ただし、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうち N または N^+-O^- であるものが 2 つを超えないことを条件とし；かつ
 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうち N であるものが 1 つを超えないことを条件とする）。

【0211】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{2c} は、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである。

【0212】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、各 R は H である。他の実施形態では、各 R は、独立して H または CH_3 である。他の実施形態では、 $N(R)_2$ は、 $NHCH_3$ である。

【0213】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は N である。他の実施形態では、 X^{2a} は $C-R^{2a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} は、H、D、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{2a} は、H、D、F、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 X^{2a} は、N、C-H、C-D、C- (C_1-C_6 アルキル)、または C-ハロである。他の実施形態では、 X^{2a} は、N、C-H、C-D、C- CH_3 、または C-F である。

【0214】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} は H である。

【0215】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C) の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N である。他の実施形態では、 X^{4a} は N^+-O^- である。他の実施形態では、 X^{4a} は $C-R^{4a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{4a} はハロである。他の実施形態では、 R^{4a} は H またはハロである。他の実施形態では、 R^{4a} は H または F である。他の実施形態では、 X^{4a} は C-F である。いくつかの実施形態では、 X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、C-H、または C-ハロである。他の実施形態では、 X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、C-H、または C-F である。

【0216】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-C) の化合物、またはその薬学的に許容

される塩に関し、式中、 X^{4a} は $C-R^{4a}$ であり； R^{4a} はハロである。

【0217】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5a} はNである。他の実施形態では、 X^{5a} は $C-R^{5a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、H、D、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5a} は、H、D、F、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 X^{5a} は、N、C-H、C-D、C-（ C_1-C_6 アルキル）、またはC-ハロである。他の実施形態では、 X^{5a} は、N、C-H、C-D、C- CH_3 、またはC-Fである。

【0218】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5a} は $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHである。

10

【0219】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6a} はNである。他の実施形態では、 X^{6a} は $C-R^{6a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、H、D、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{6a} は、H、D、F、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 X^{6a} は、N、C-H、C-D、C-（ C_1-C_6 アルキル）、またはC-ハロである。他の実施形態では、 X^{6a} は、N、C-H、C-D、C- CH_3 、またはC-Fである。

【0220】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6a} は $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHである。

20

【0221】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは CH_3 である。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{4b2} はHである。他の実施形態では、 R^{4b1} はHであり、 R^{4b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は CH_3 であり、 R^{4b2} はHである。他の実施形態では、 R^{4b1} はHであり、 R^{4b2} は CH_3 である。

30

【0222】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、 CH_2CF_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は CH_3 であり、 R^{5b2} は CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は CF_3 であり、 R^{5b2} は CH_3 である。

40

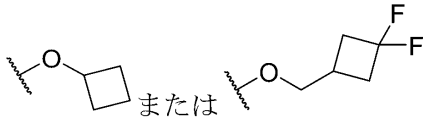
【0223】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、ここで、当該シクロア

50

ルキルは、1～2個のハ口で必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} はHである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 ハ口アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、ここで、当該シクロアルキルは、1～2個のハ口で必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、 OCH_3 、 CD_3 、 OCH_2CH_3 、または $OCHF_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、H、F、 CH_3 、 $CH=CH_2$ 、OH、 OCH_3 、 CD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCHF_2$ 、

【化17】



である。他の実施形態では、 R^{2c} はOHである。他の実施形態では、 R^{2c} は OCH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 CD_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 OCH_2CH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $OCHF_2$ である。

【0224】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3c} はNである。他の実施形態では、 X^{3c} は $C-R^{3c}$ である。他の実施形態では R^{3c} は、H、ハ口、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハ口アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CHF_2 、 CF_3 、F、またはClである。いくつかの実施形態では、 X^{3c} は、N、 $C-H$ 、 $C-CH_3$ 、 $C-CH_2CH_3$ 、 $C-CHF_2$ 、 $C-CF_3$ 、 $C-F$ 、または $C-Cl$ である。

【0225】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3c} は $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハ口、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、ハ口である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、F、Cl、または CH_3 である。他の実施形態では、 R^{3c} はHである。他の実施形態では、 R^{3c} はFである。他の実施形態では、 R^{3c} はClである。他の実施形態では、 R^{3c} は CH_3 である。

【0226】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4c} はNである。他の実施形態では、 X^{4c} は $C-R^{4c}$ である。他の実施形態では R^{4c} は、H、ハ口、または C_1-C_6 ハ口アルキルである。他の実施形態では、 R^{4c} は、H、 CHF_2 、 CF_3 、またはFである。いくつかの実施形態では、 X^{4c} は、N、 $C-H$ 、 $C-CHF_2$ 、 $C-CF_3$ 、または $C-F$ である。

【0227】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4c} は $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} はハ口である。他の実施形態では、 R^{4c} は、Fである。

【0228】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{5c} はNである。他の実施形態では、 X^{5c} は $C-R^{5c}$ である。他の実施形態では、 R^{5c} は、Hまたはハ口である。他の実施形態では、 R^{5c} は、H、D、またはClである。いくつかの実施形態では、 X^{5c} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、または $C-Cl$ である。

【0229】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容

10

20

30

40

50

される塩に関し、式中、 X^{5c} は $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHである。

【0230】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6c} はNである。他の実施形態では、 X^{6c} は $C-R^{6c}$ である。他の実施形態では、 R^{6c} は、Hまたはハ口である。他の実施形態では、 R^{6c} はHまたはFである。いくつかの実施形態では、 X^{6c} はN、 $C-H$ 、または $C-F$ である。

【0231】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6c} はHである。

【0232】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、または $C-\text{ハ口}$ であり； X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、 $C-H$ 、または $C-\text{ハ口}$ であり； X^{5a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、または $C-\text{ハ口}$ であり； X^{6a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、または $C-\text{ハ口}$ であり；各RはHまたは CH_3 であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、または $C_3-C_6\text{シクロアルキル}$ であり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、または $C_1-C_6\text{ハ口アルキル}$ であり； R^{2c} は、OH、ハ口、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_6\text{アルケニル}$ 、 $C_1-C_6\text{ハ口アルキル}$ 、 $C_1-C_6\text{アルコキシ}$ 、 $C_1-C_6\text{ハ口アルコキシ}$ 、または $-L^1-L^2-(C_3-C_6\text{シクロアルキル})$ であり、ここで、当該シクロアルキルは、1～2個のハ口により必要に応じて置換されており； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハ口、 $C_1-C_6\text{アルキル}$ 、または $C_1-C_6\text{ハ口アルキル}$ であり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、H、ハ口、または $C_1-C_6\text{ハ口アルキル}$ であり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} は、Hまたはハ口であり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} は、Hまたはハ口である。

【0233】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり； R^{2a} はHであり； X^{5a} は、 $C-R^{5a}$ であり； R^{5a} はHであり； X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり； R^{6a} はHであり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは $C_1-C_6\text{アルキル}$ であり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して $C_1-C_6\text{アルキル}$ または $C_1-C_6\text{ハ口アルキル}$ であり； R^{2c} は、OH、 $C_1-C_6\text{アルコキシ}$ 、または $C_1-C_6\text{ハ口アルコキシ}$ であり； X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり； R^{3c} は、H、ハ口、または $C_1-C_6\text{アルキル}$ であり； X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり； R^{4c} は、ハ口であり； X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり； R^{5c} はHであり； X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり； R^{6c} はHである。

【0234】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} はN、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ 、または $C-F$ であり； X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、 $C-H$ 、または $C-F$ であり； X^{5a} は、N、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ または $C-F$ であり； X^{6a} はN、 $C-H$ 、 $C-D$ 、 $C-CH_3$ または $C-F$ であり；各Rは、Hまたは CH_3 であり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、またはシクロプロピルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、 CH_2CF_3 、または CF_3 であり； R^{2c} は、H、F、 CH_3 、 $CH=CH_2$ 、OH、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OCHF_2$ 、

10

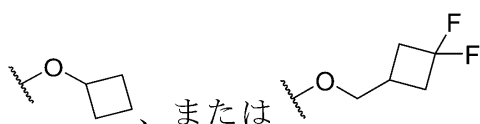
20

30

40

50

【化18】



であり； X^3c は、N、C-H、C-CH₃、C-CH₂CH₃、C-CHF₂、C-CF₃、C-F、またはC-Clであり； X^4c は、N、C-H、C-CHF₂、C-CF₃、またはC-Fであり； X^5c は、N、C-H、C-D、またはC-Clであり； X^6c は、N、C-H、またはC-Fである。

10

【0235】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^4a はNであり；各RはHであり； X^2a は、C-R^{2a}であり；R^{2a}はHであり； X^5a は、C-R^{5a}であり；R^{5a}はHであり； X^6a は、C-R^{6a}であり；R^{6a}はHであり；R^{4b1}及びR^{4b2}は、それぞれ独立してHまたはCH₃であり；R^{5b1}及びR^{5b2}は、それぞれ独立してH、CH₃、またはCF₃であり；R^{2c}は、OH、C₁-C₆アルコキシ、またはC₁-C₆ハロアルコキシであり； X^3c は、C-R^{3c}であり；R^{3c}は、H、ハロ、またはC₁-C₆アルキルであり； X^4c は、C-R^{4c}であり；R^{4c}は、ハロであり； X^5c は、C-R^{5c}であり；R^{5c}は、Hであり； X^6c は、C-R^{6c}であり；R^{6c}はHである。

20

【0236】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^4a はNであり；各RはHであり； X^2a は、C-R^{2a}であり；R^{2a}はHであり； X^5a は、C-R^{5a}であり；R^{5a}はHであり； X^6a は、C-R^{6a}であり；R^{6a}はHであり；R^{4b1}はC₁-C₆アルキルであり；R^{4b2}はHであり；R^{5b1}は、C₁-C₆アルキルであり；R^{5b2}は、C₁-C₆ハロアルキルであり；R^{2c}はOH、C₁-C₆アルコキシ、またはC₁-C₆ハロアルコキシであり； X^3c は、C-R^{3c}であり；R^{3c}は、H、ハロ、またはC₁-C₆アルキルであり； X^4c は、C-R^{4c}であり；R^{4c}は、ハロであり； X^5c は、C-R^{5c}であり；R^{5c}はHであり； X^6c は、C-R^{6c}であり；R^{6c}はHである。

30

【0237】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^4a はNであり；各RはHであり； X^2a は、C-R^{2a}であり；R^{2a}はHであり； X^5a は、C-R^{5a}であり；R^{5a}はHであり； X^6a は、C-R^{6a}であり；R^{6a}はHであり；R^{4b1}はHであり；R^{4b2}は、C₁-C₆アルキルであり；R^{5b1}は、C₁-C₆アルキルであり；R^{5b2}は、C₁-C₆ハロアルキルであり；R^{2c}はOH、C₁-C₆アルコキシ、またはC₁-C₆ハロアルコキシであり； X^3c は、C-R^{3c}であり；R^{3c}は、H、ハロ、またはC₁-C₆アルキルであり； X^4c は、C-R^{4c}であり；R^{4c}は、ハロであり； X^5c は、C-R^{5c}であり；R^{5c}はHであり； X^6c は、C-R^{6c}であり；R^{6c}はHである。

40

【0238】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^4a はNであり；各RはHであり； X^2a は、C-R^{2a}であり；R^{2a}はHであり； X^5a は、C-R^{5a}であり；R^{5a}はHであり； X^6a は、C-R^{6a}であり；R^{6a}はHであり；R^{4b1}はC₁-C₆アルキルであり；R^{4b2}はHであり；R^{5b1}は、C₁-C₆ハロアルキルであり；R^{5b2}は、C₁-C₆アルキルであり；R^{2c}はOH、C₁-C₆アルコキシ、またはC₁-C₆ハロアルコキシであり； X^3c は、C-R^{3c}であり；R^{3c}は、H、ハロ、またはC₁-C₆アルキルであり； X^4c は、C-R^{4c}であり；R^{4c}は、ハロであり； X^5c は、C-R^{5c}であり；R^{5c}はHであり； X^6c は、C-R^{6c}であり；R^{6c}はHである。

50

R^6c は、 $C-R^6c$ であり； R^6c はHである。

【0239】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^4a はNであり；各RはHであり； X^2a は、 $C-R^2a$ であり； R^2a はHであり； X^5a は、 $C-R^5a$ であり； R^5a はHであり； X^6a は、 $C-R^6a$ であり； R^6a はHであり； R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b1} はHであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^3c は、 $C-R^3c$ であり； R^3c は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^4c は、 $C-R^4c$ であり； R^4c は、ハロであり； X^5c は、 $C-R^5c$ であり； R^5c はHであり； X^6c は、 $C-R^6c$ であり； R^6c はHである。

10

【0240】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^4a はNであり；各RはHであり； X^2a は、 $C-R^2a$ であり； R^2a はHであり； X^5a は、 $C-R^5a$ であり； R^5a はHであり； X^6a は、 $C-R^6a$ であり； R^6a はHであり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} はHであり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^3c は、 $C-R^3c$ であり； R^3c は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^4c は、 $C-R^4c$ であり； R^4c はハロであり； X^5c は、 $C-R^5c$ であり； R^5c はHであり； X^6c は、 $C-R^6c$ であり； R^6c はHである。

20

【0241】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^4a はNであり；各RはHであり； X^2a は、 $C-R^2a$ であり； R^2a はHであり； X^5a は、 $C-R^5a$ であり； R^5a はHであり； X^6a は、 $C-R^6a$ であり； R^6a はHであり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^3c は、 $C-R^3c$ であり； R^3c は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^4c は、 $C-R^4c$ であり； R^4c は、ハロであり； X^5c は、 $C-R^5c$ であり； R^5c はHであり； X^6c は、 $C-R^6c$ であり； R^6c はHである。

30

【0242】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^4a はNであり；各RはHであり； X^2a は、 $C-R^2a$ であり； R^2a はHであり； X^5a は、 $C-R^5a$ であり； R^5a はHであり； X^6a は、 $C-R^6a$ であり； R^6a はHであり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} はHであり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^3c は、 $C-R^3c$ であり； R^3c は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^4c は、 $C-R^4c$ であり； R^4c は、ハロであり； X^5c は、 $C-R^5c$ であり； R^5c はHであり； X^6c は、 $C-R^6c$ であり； R^6c はHである。

【0243】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^4a はNであり；各RはHであり； X^2a は、 $C-R^2a$ であり； R^2a はHであり； X^5a は、 $C-R^5a$ であり； R^5a はHであり； X^6a は、 $C-R^6a$ であり； R^6a はHであり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{4b1} は、Hであり、 R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； X^3c は、 $C-R^3c$ であり； R^3c は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； X^4c は、 $C-R^4c$ であり； R^4c は、ハロであり； X^5c は、 $C-R^5c$ であり； R^5c はHであり； X^6c は、 $C-R^6c$ であり； R^6c はHである。

40

【0244】

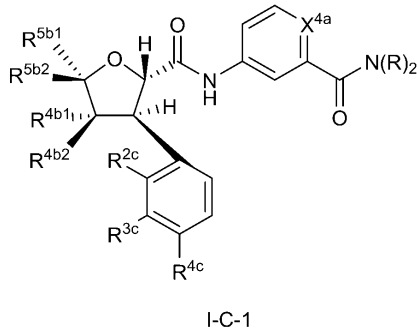
50

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C）の化合物（その前述の実施形態のいずれかを含む）、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0245】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C-1）

【化19】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する（式中、

X^{4a} は、 N 、 N^+-O^- 、または $C-R^{4a}$ であり；

各 R は独立して、 H または C_1-C_6 アルキルであり；

R^{4a} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{2c} は、 H 、 OH 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり；

R^{3c} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{4c} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである）。

【0246】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は N である。他の実施形態では、 X^{4a} は N^+-O^- である。他の実施形態では、 X^{4a} は $C-R^{4a}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{4a} はハロである。他の実施形態では、 X^{4a} は $C-F$ である。

【0247】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、各 R は H である。他の実施形態では、各 R は、独立して H または CH_3 である。他の実施形態では、 $N(R)_2$ は、 $NHCH_3$ である。

【0248】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4a} はハロである。

【0249】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C-1）の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H または CH_3 である。他の実施形態では、 R^{4b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{4b2} は H である。他の実施形態では、 R^{4b1} は H であり、 R^{4b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は CH_3 であり、 R^{4b2} は H である。他の実施形態では、 R^{4b1} は H であり、 R^{4b2} は CH_3 である。

【0250】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-C-1）の化合物、またはその薬学的に

許容される塩に関し、式中、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、または CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 アルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{5b2} は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は CH_3 であり、 R^{5b2} は CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は CF_3 であり、 R^{5b2} は CH_3 である。

【0251】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、または $OCHF_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} はOHである。他の実施形態では、 R^{2c} は OCH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 OCD_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は OCH_2CH_3 である。他の実施形態では、 R^{2c} は $OCHF_2$ である。

【0252】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、F、Cl、または CH_3 である。他の実施形態では、 R^{3c} はHである。他の実施形態では、 R^{3c} はFである。他の実施形態では、 R^{3c} はClである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 CH_3 である。

【0253】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4c} はハロである。他の実施形態では、 R^{4c} は、Fである。

【0254】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0255】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立してHまたは CH_3 であり； R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立してH、 CH_3 、または CF_3 であり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0256】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0257】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に

許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0258】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{4b2} は、Hであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

10

【0259】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{5b1} は、 C_1-C_6 ハロアルキルであり； R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキルであり； R^{2c} はOH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0260】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

20

【0261】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{5b1} は CH_3 であり； R^{5b2} は CF_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

30

【0262】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、 CH_3 であり； R^{4b2} はHであり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

【0263】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} はNであり；各RはHであり； R^{4b1} は、Hであり； R^{4b2} は、 CH_3 であり； R^{5b1} は CF_3 であり； R^{5b2} は CH_3 であり； R^{2c} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシであり； R^{3c} は、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルであり； R^{4c} は、ハロである。

40

【0264】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-C-1)の化合物（その前述の実施形態のいずれかを含む）、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0265】

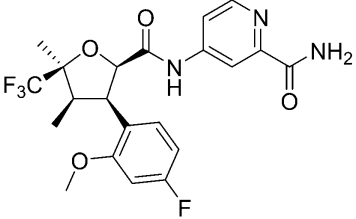
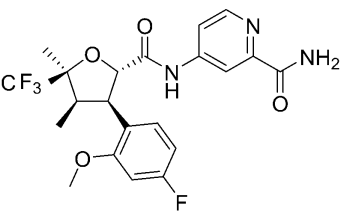
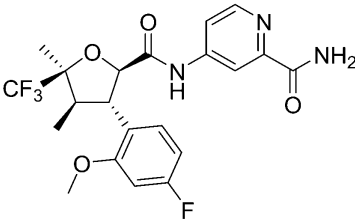
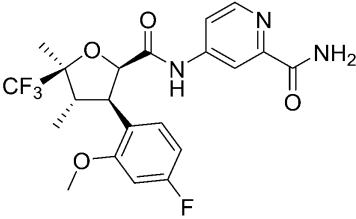
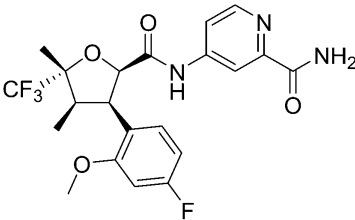
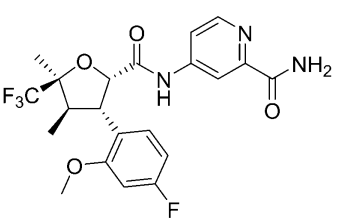
いくつかの実施形態では、本発明は、表Aから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態で表Aから選択される化合物に関する。

50

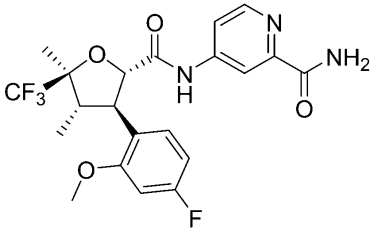
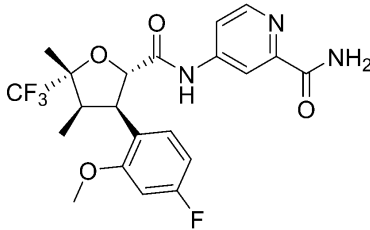
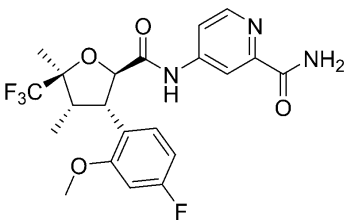
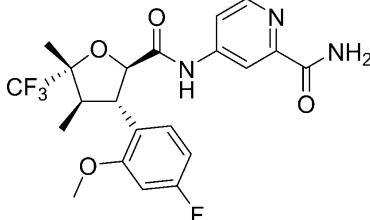
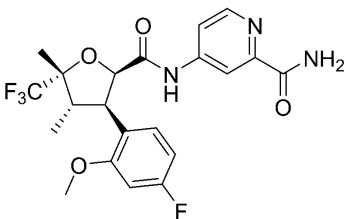
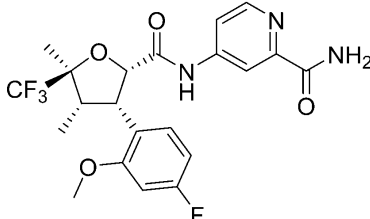
【 0 2 6 6 】

【表 1 - 1】

表 A. 化合物構造及び名称

 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30
		40

【表 1 - 2】

 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

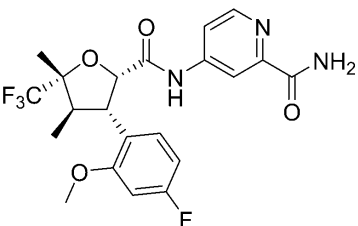
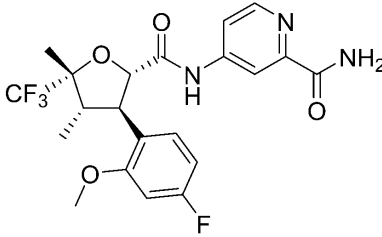
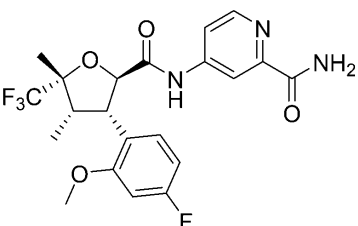
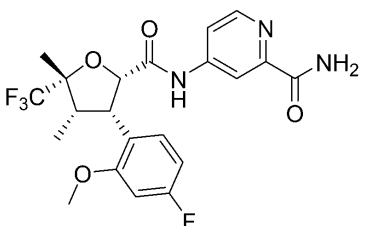
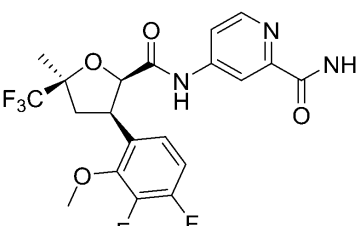
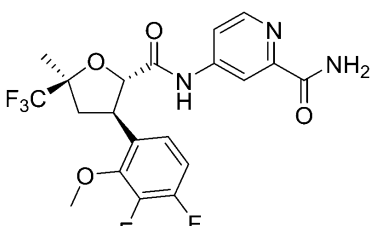
20

30

40

50

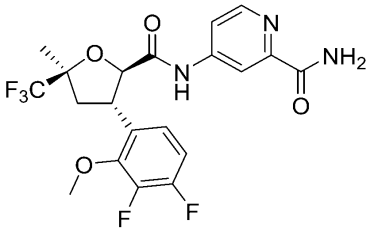
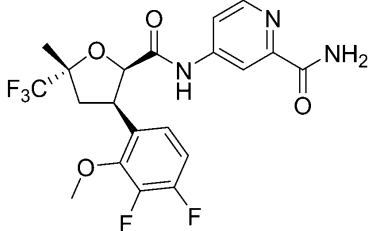
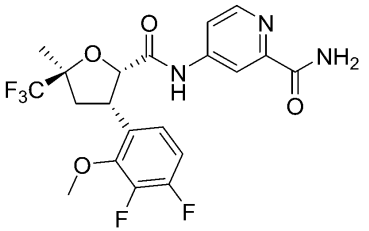
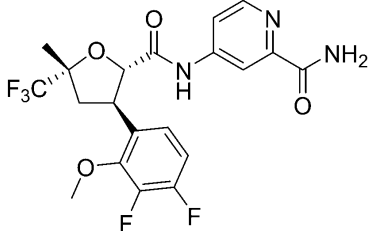
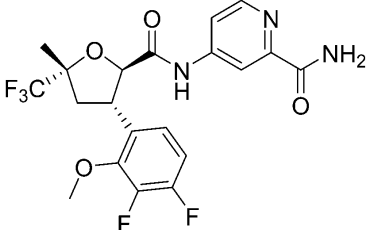
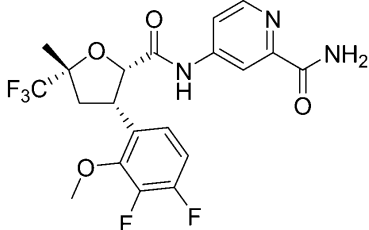
【表 1 - 3】

 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

【表 1 - 4】

 4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

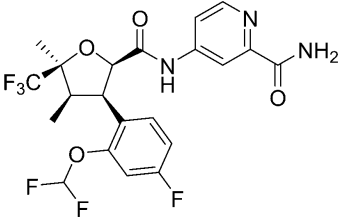
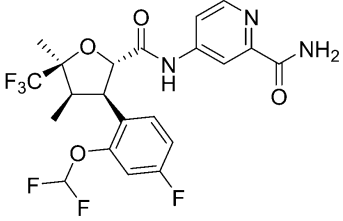
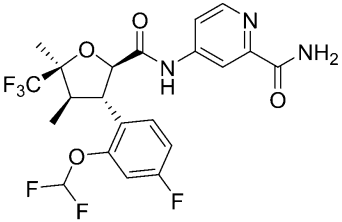
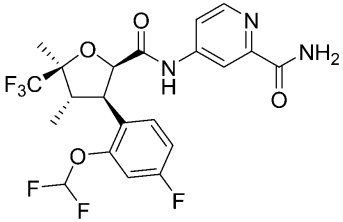
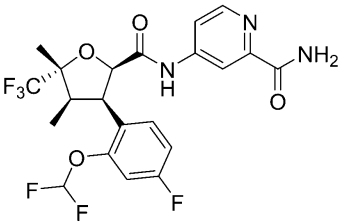
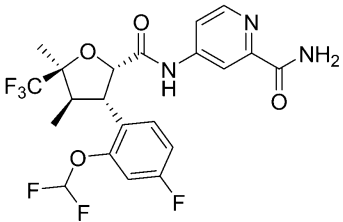
20

30

40

50

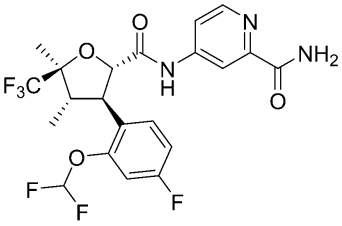
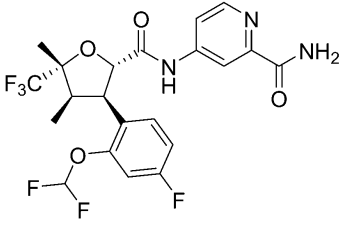
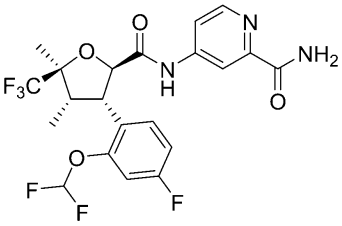
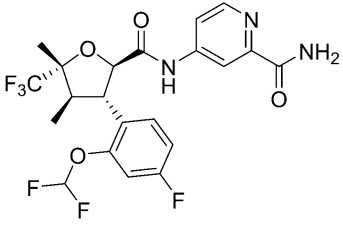
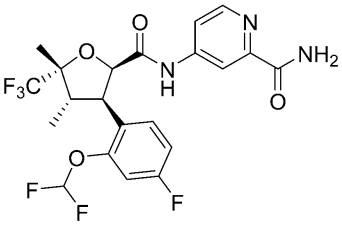
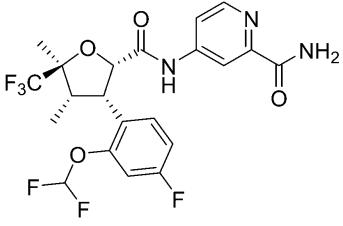
【表 1 - 5】

 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

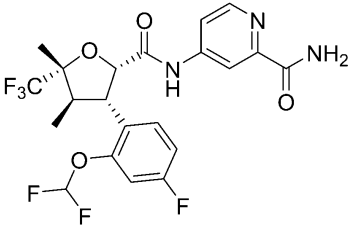
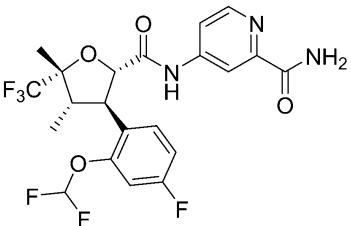
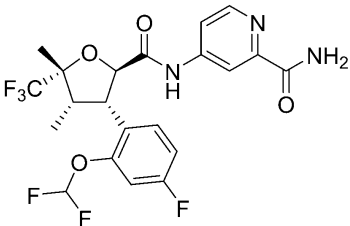
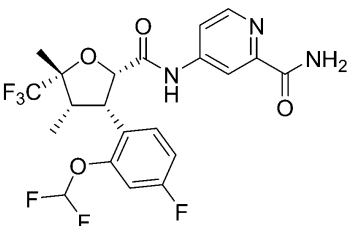
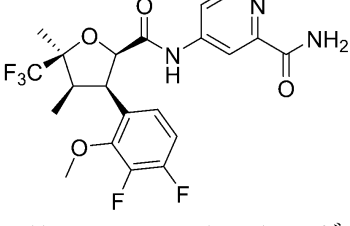
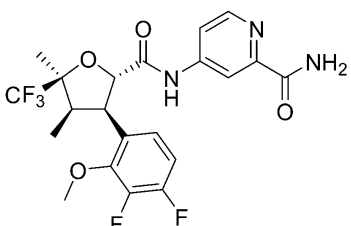
【表 1 - 6】

 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

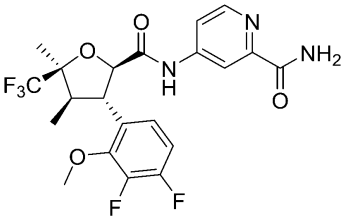
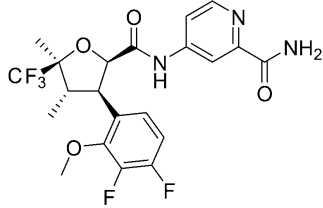
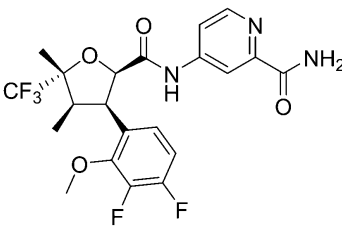
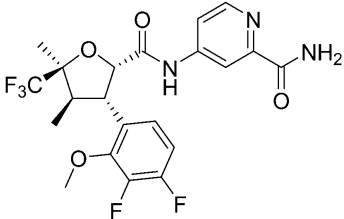
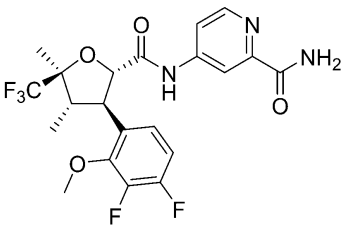
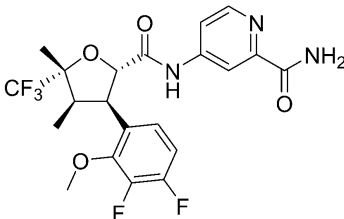
【表 1 - 7】

 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

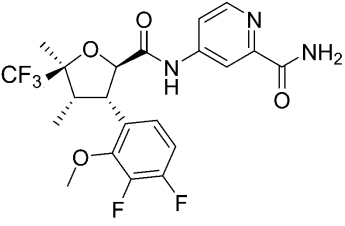
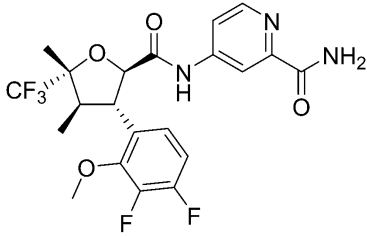
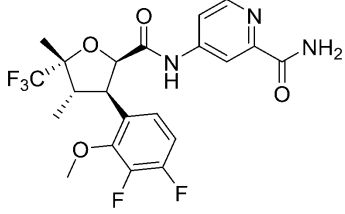
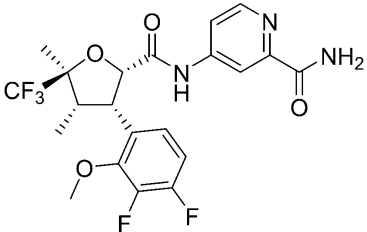
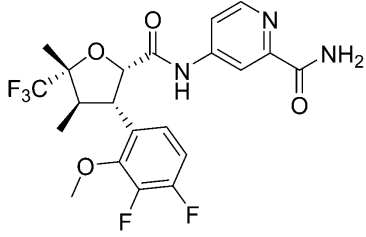
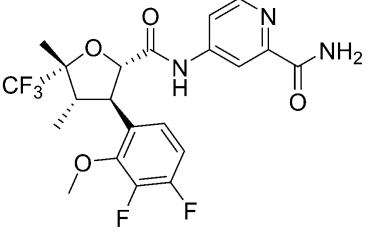
【表 1 - 8】

 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

【表 1 - 9】

 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

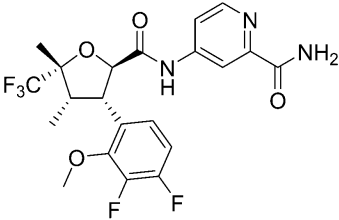
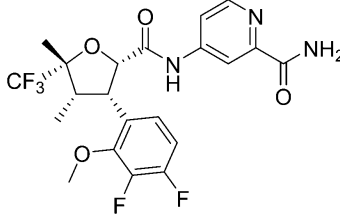
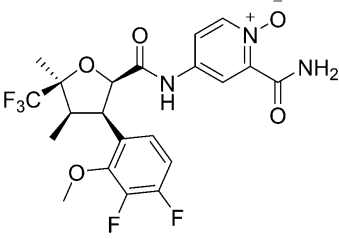
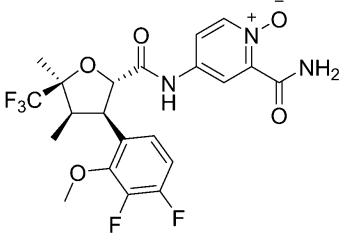
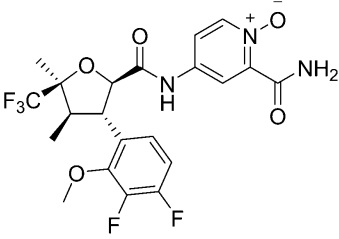
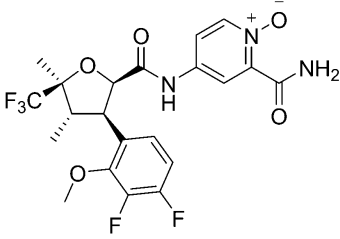
20

30

40

50

【表 1 - 10】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 2-カルバモイル-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド
 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

10

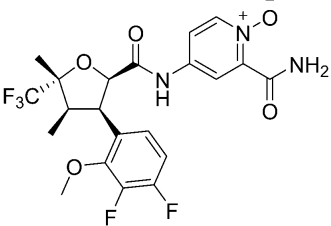
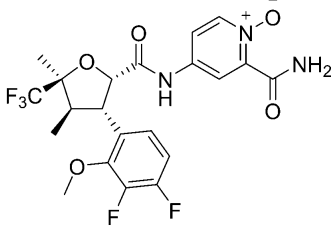
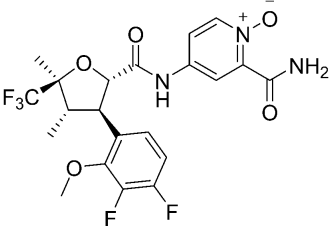
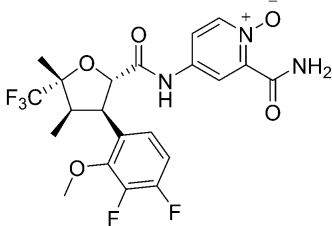
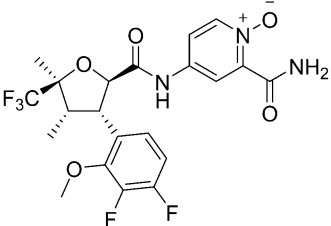
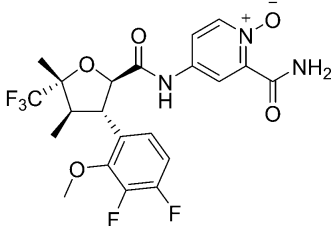
20

30

40

50

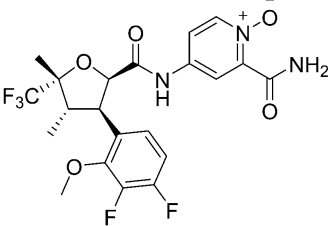
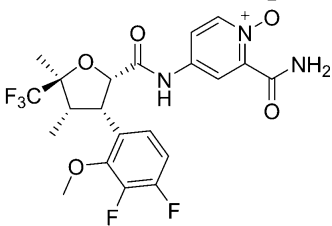
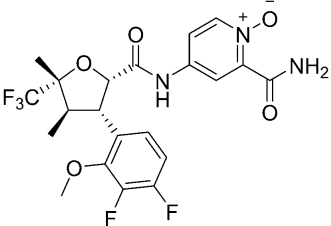
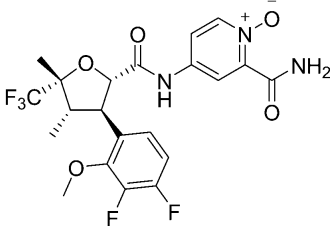
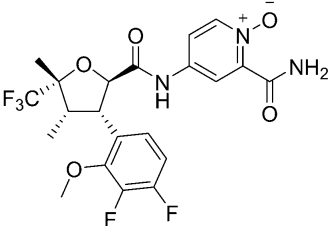
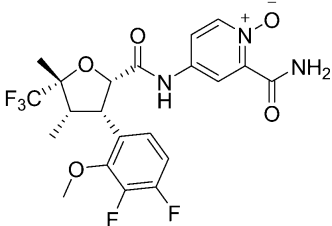
【表 1 - 1 1】

 2-カルバモイル-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	10
 2-カルバモイル-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	20
 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	30

40

50

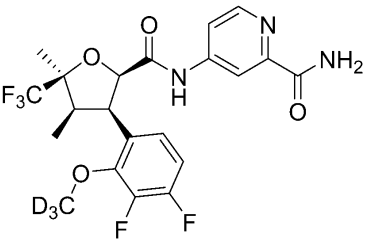
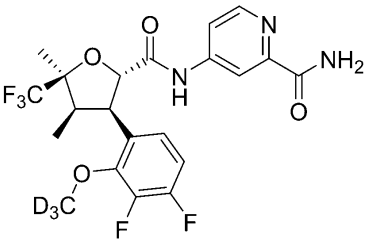
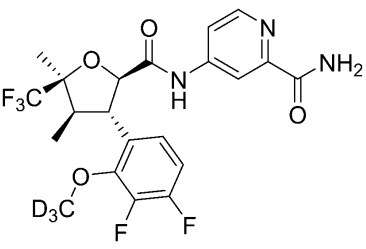
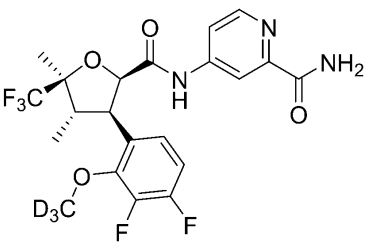
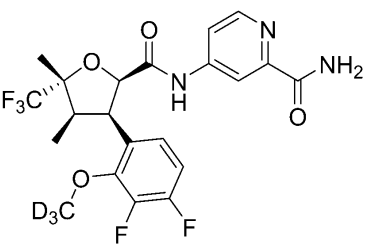
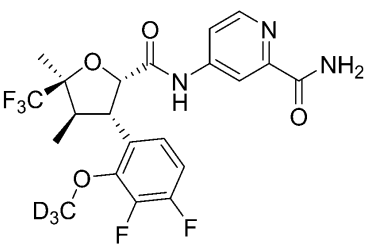
【表 1 - 1 2】

 2-カルバモイル-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	10
 2-カルバモイル-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	20
 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	30

40

50

【表 1 - 13】

 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

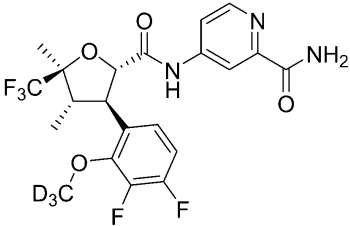
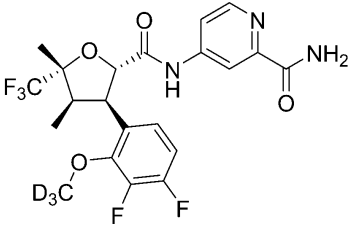
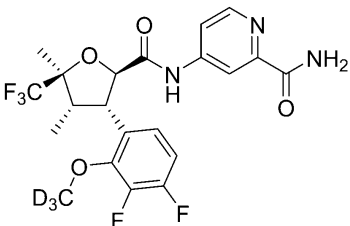
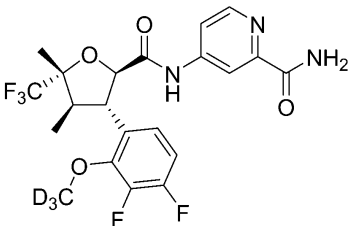
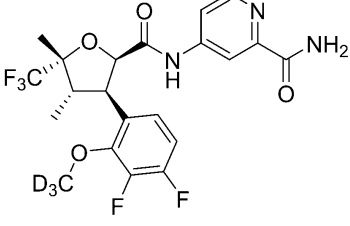
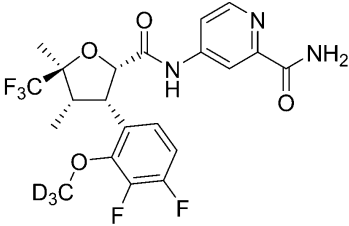
20

30

40

50

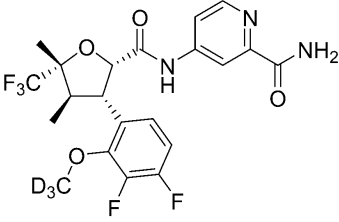
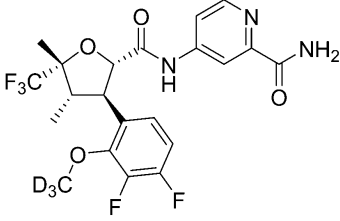
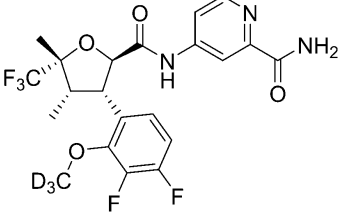
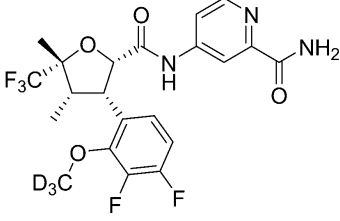
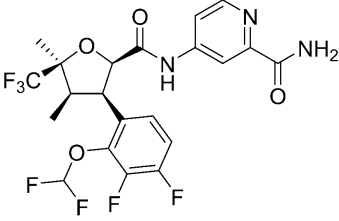
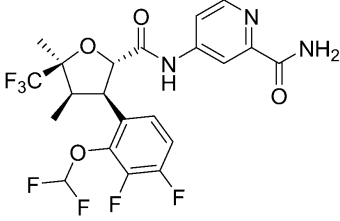
【表 1 - 1 4】

 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

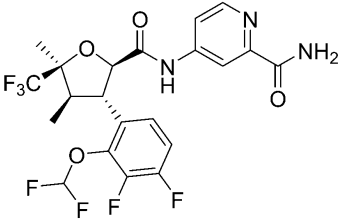
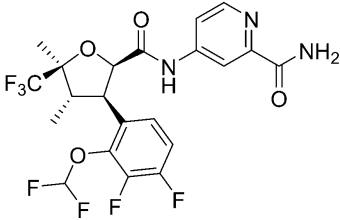
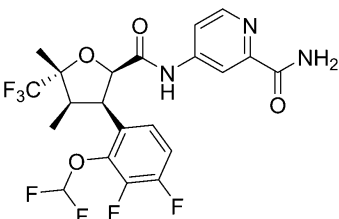
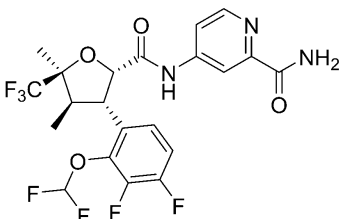
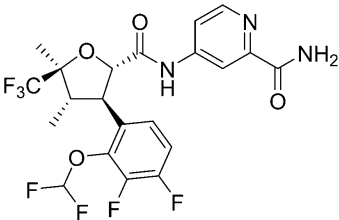
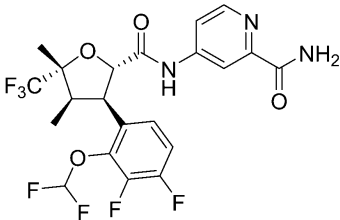
【表 1 - 15】

 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

【表 1 - 16】

 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

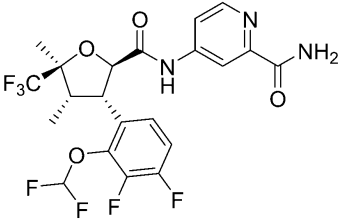
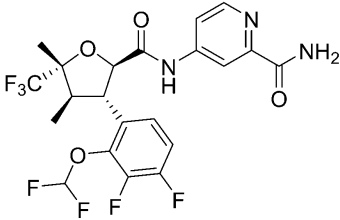
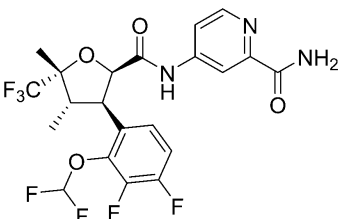
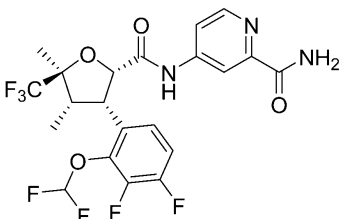
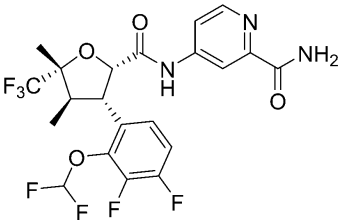
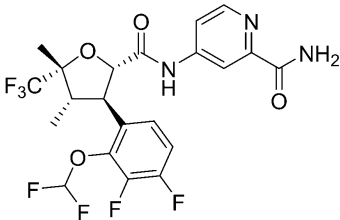
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

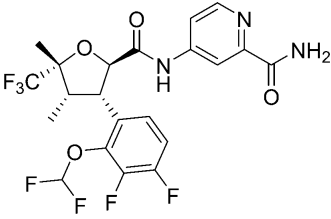
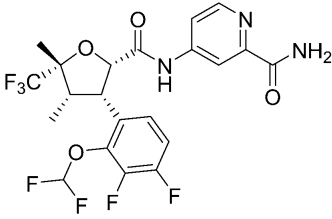
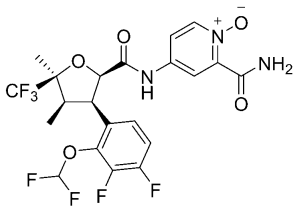
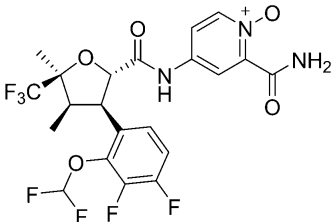
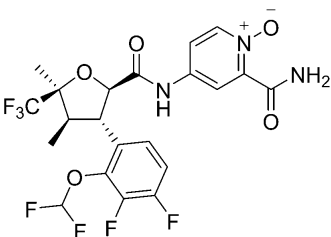
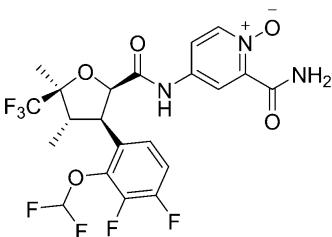
20

30

40

50

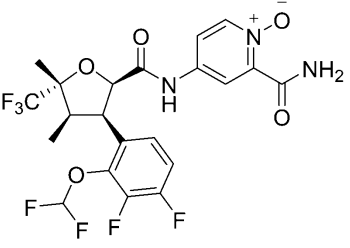
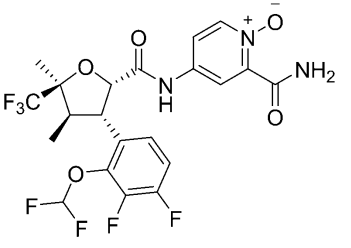
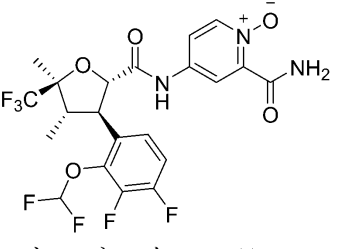
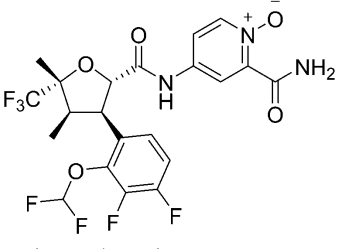
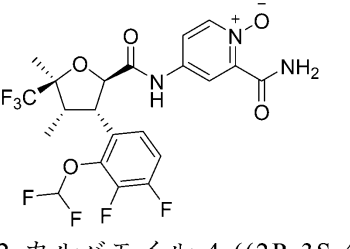
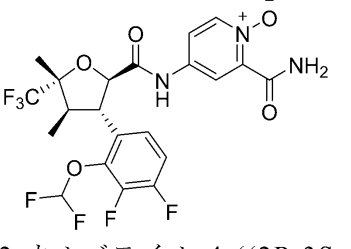
【表 1 - 18】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 2-カルバモイル-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	20
 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	30

40

50

【表 1 - 19】

 2-カルバモイル-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド
 2-カルバモイル-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド
 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

10

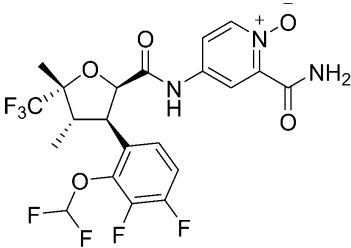
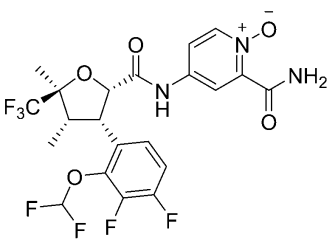
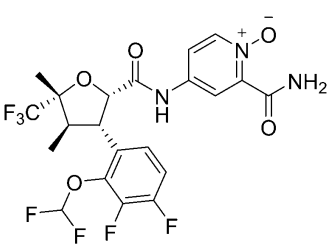
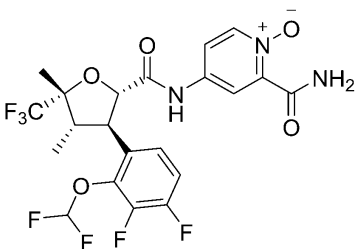
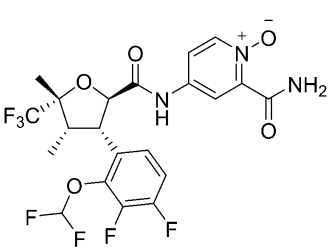
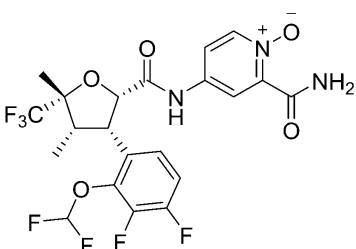
20

30

40

50

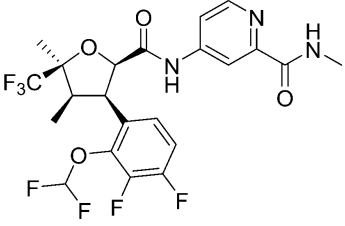
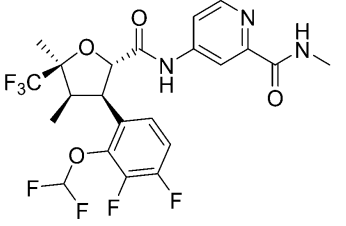
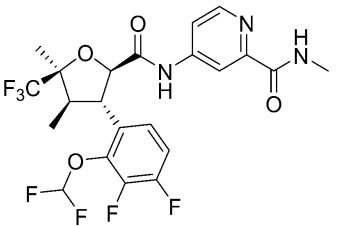
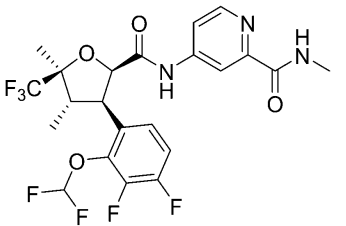
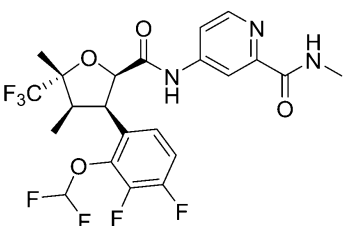
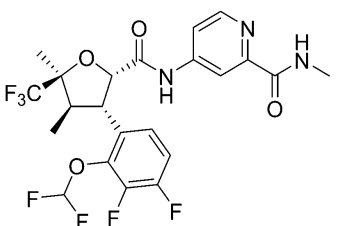
【表 1 - 20】

 2-カルバモイル-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	10
 2-カルバモイル-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	20
 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	30

40

50

【表 1 - 2 1】

 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

10

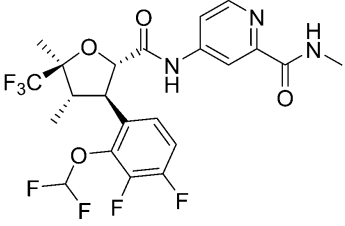
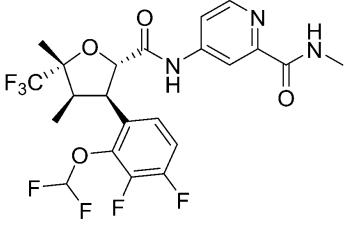
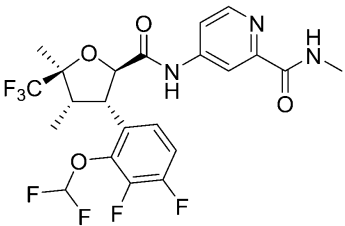
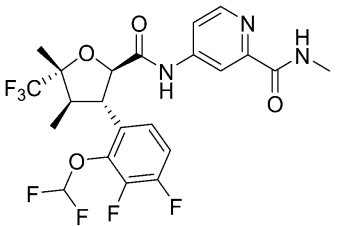
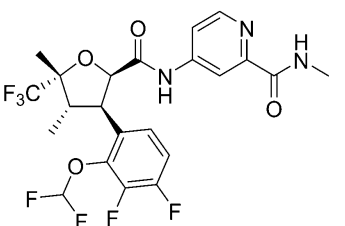
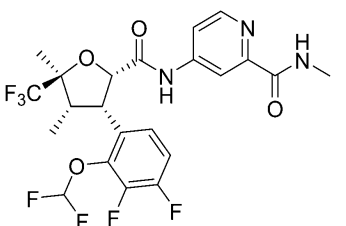
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド

10

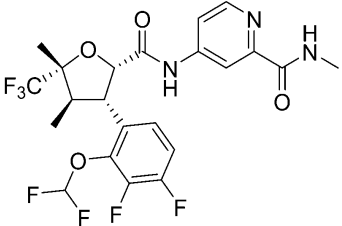
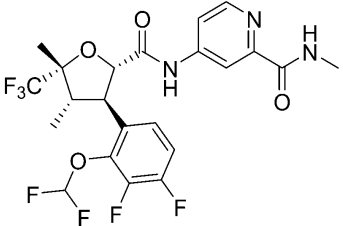
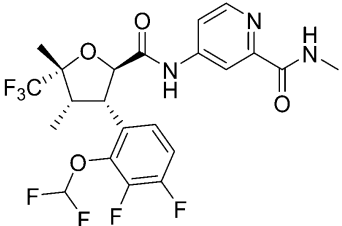
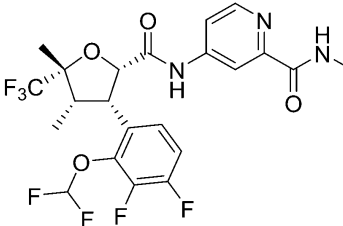
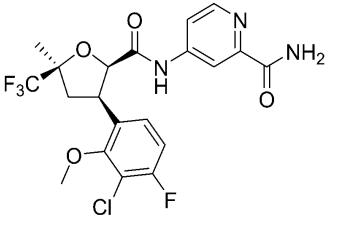
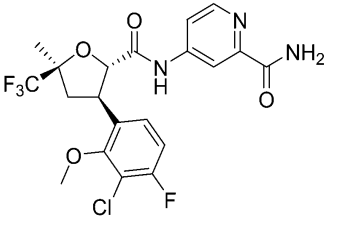
20

30

40

50

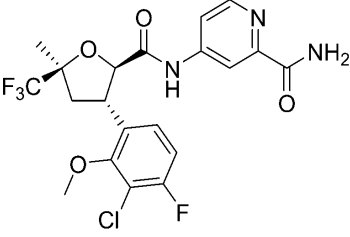
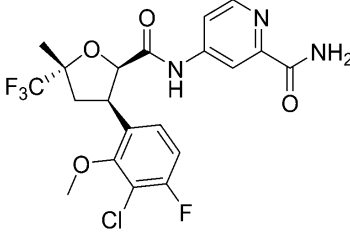
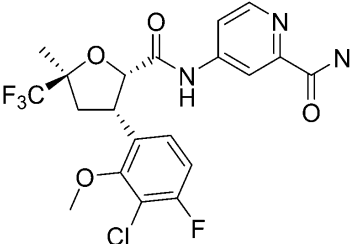
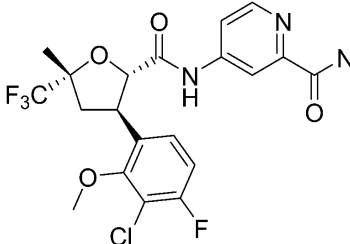
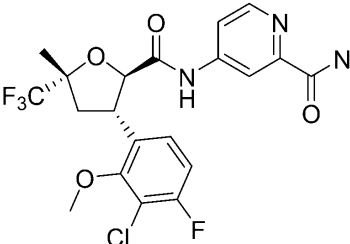
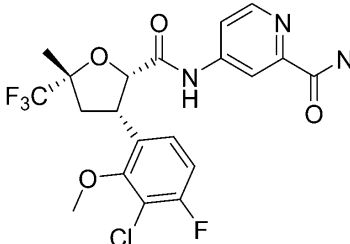
【表 1 - 2 3】

 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	20
 4-((2R,3R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

【表 1 - 2 4】

 4-((2R,3S,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3S,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3S,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

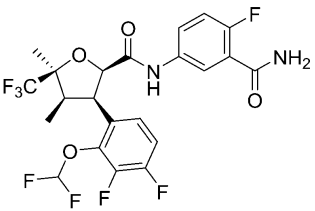
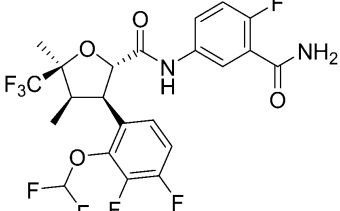
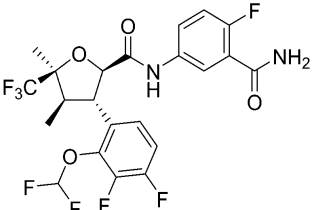
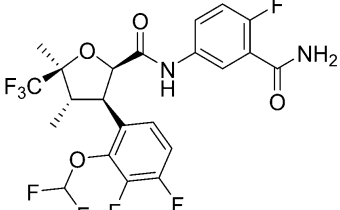
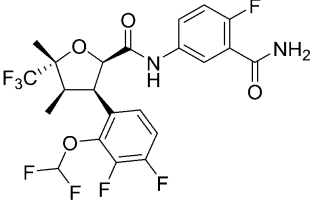
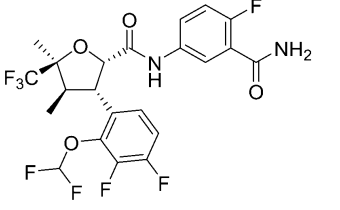
20

30

40

50

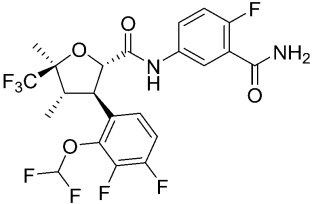
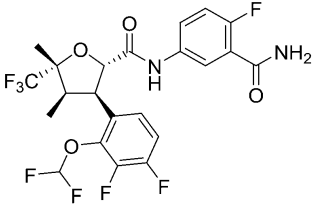
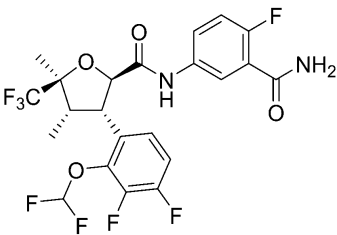
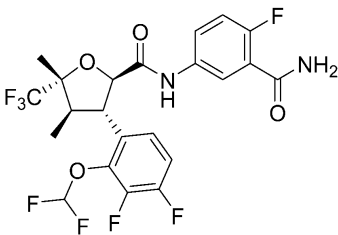
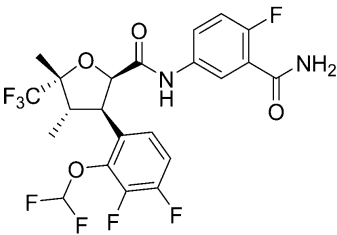
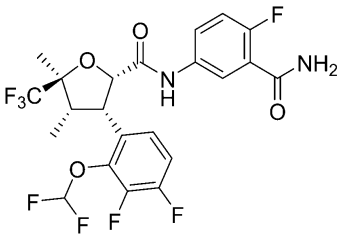
【表 1 - 2 5】

 (2R,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
 (2R,3S,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R,3R,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
 (2R,3R,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2S,3S,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30

40

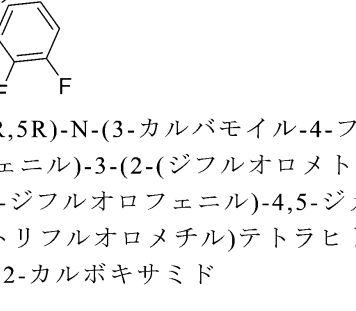
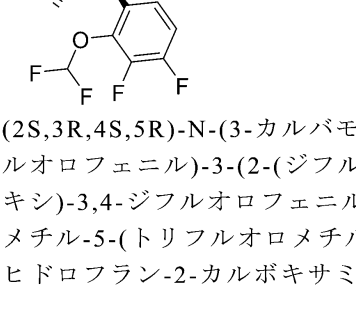
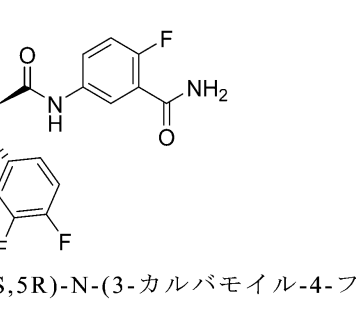
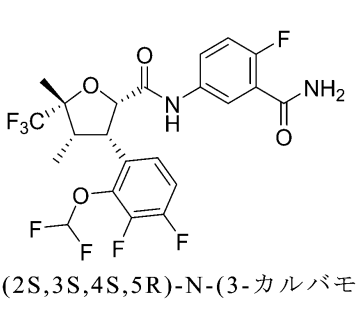
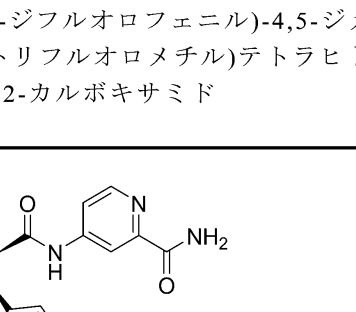
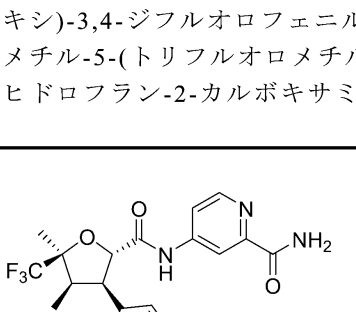
50

【表 1 - 2 6】

 (2S,3R,4S,5S)-N-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2S,3R,4R,5R)-N-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
 (2R,3S,4S,5S)-N-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R,3S,4R,5R)-N-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
 (2R,3R,4S,5R)-N-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2S,3S,4S,5S)-N-(3-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30

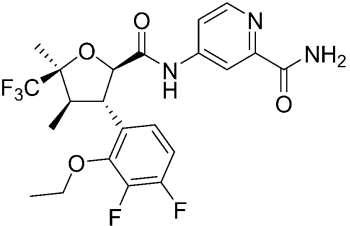
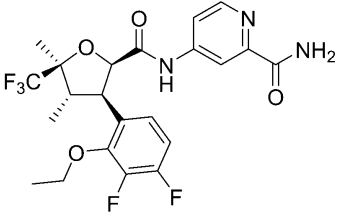
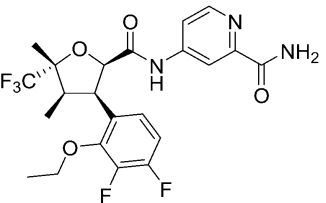
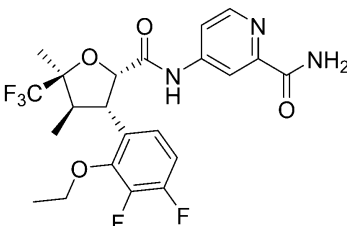
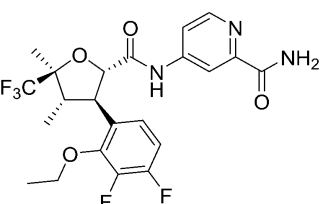
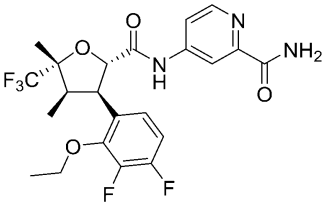
40

50

 (2S,3S,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2S,3R,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2S,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

40

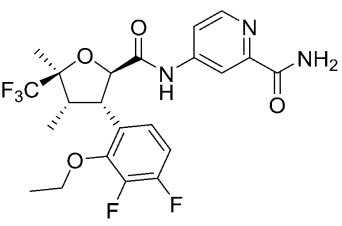
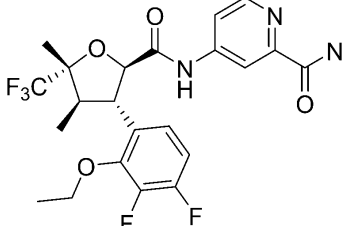
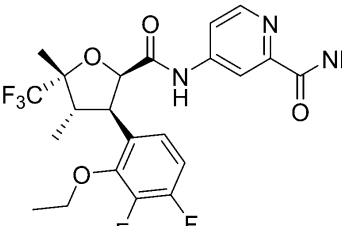
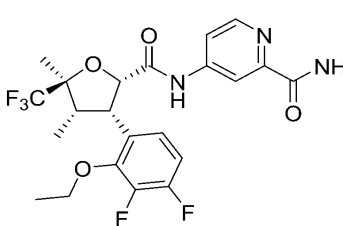
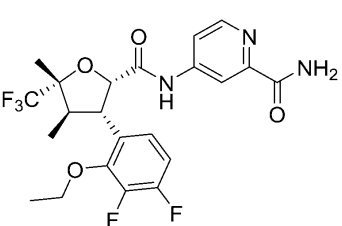
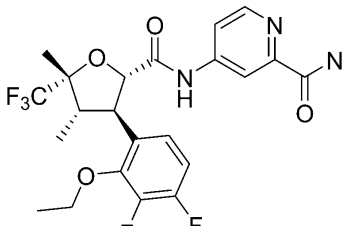
【表 1 - 2 8】

 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

【表 1 - 2 9】

 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

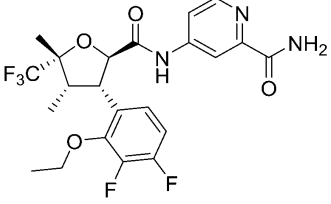
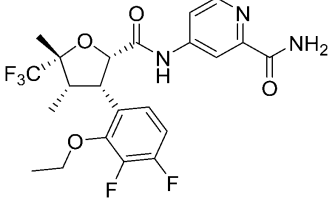
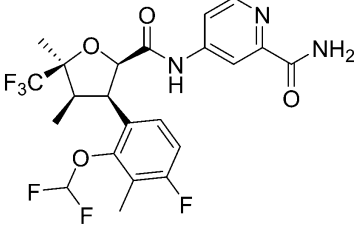
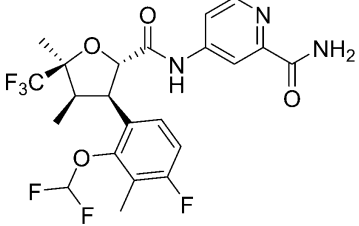
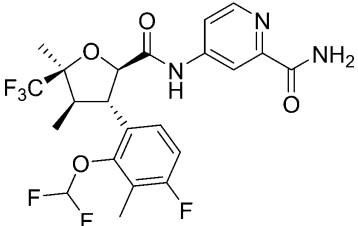
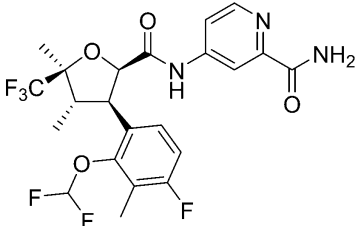
20

30

40

50

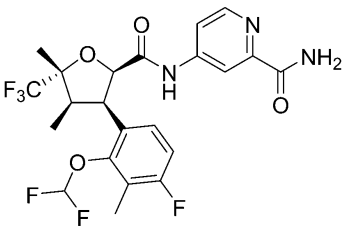
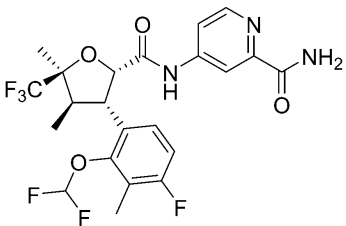
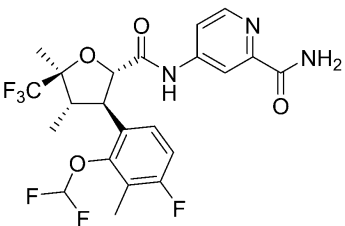
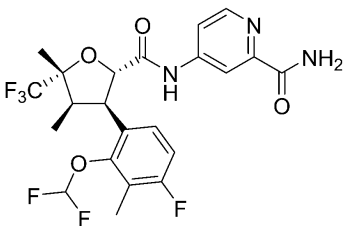
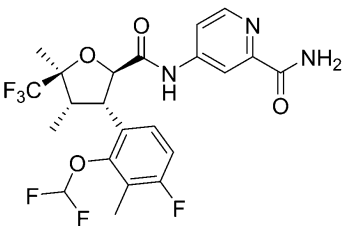
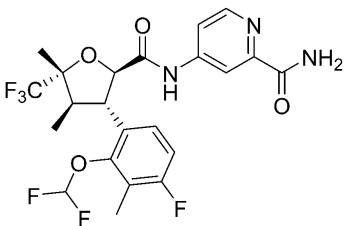
【表 1 - 3 0】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

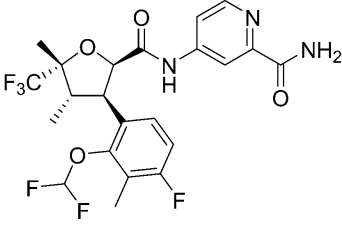
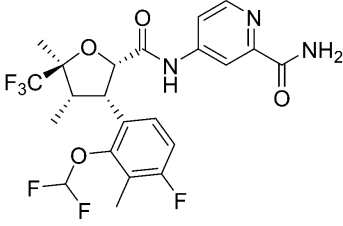
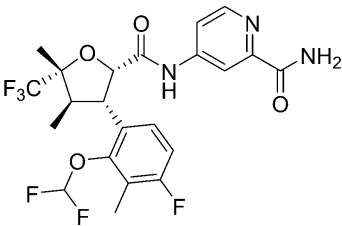
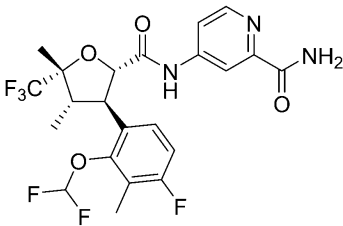
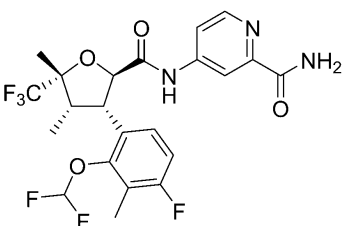
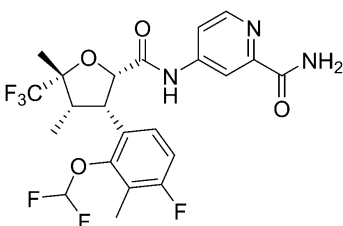
【表 1 - 3 1】

 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

【表 1 - 3 2】

 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

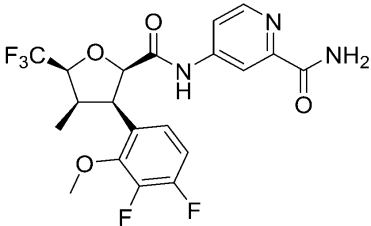
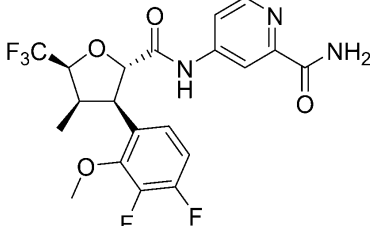
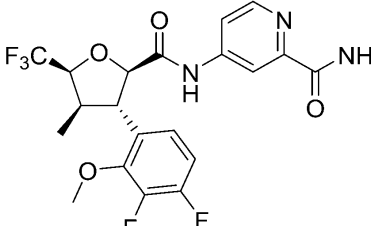
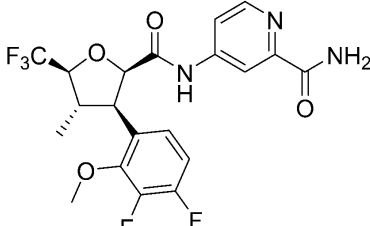
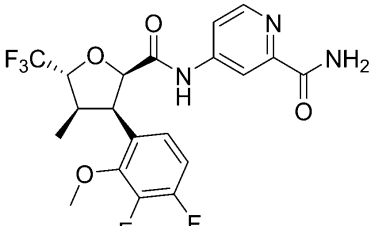
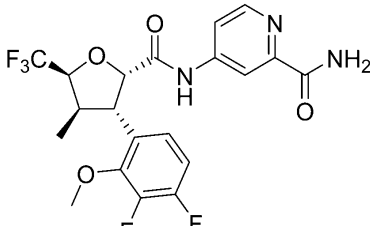
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

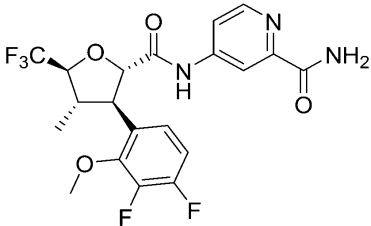
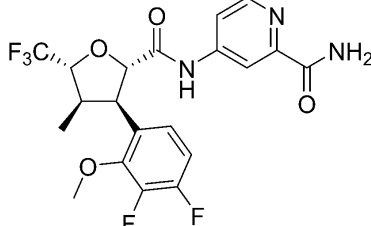
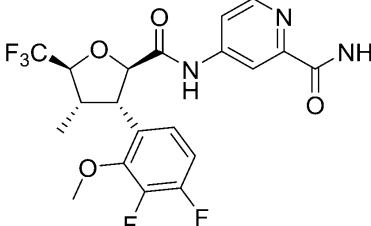
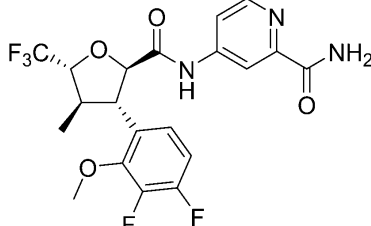
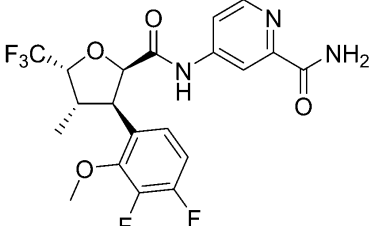
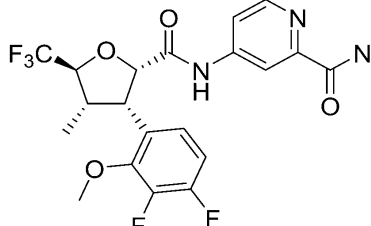
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

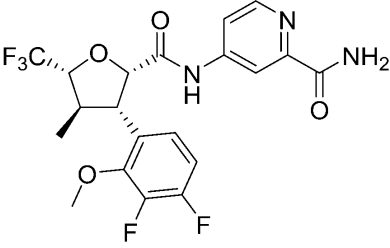
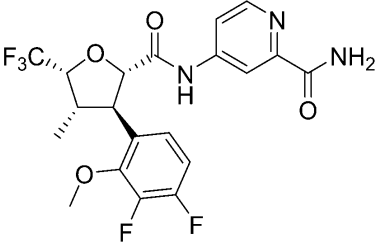
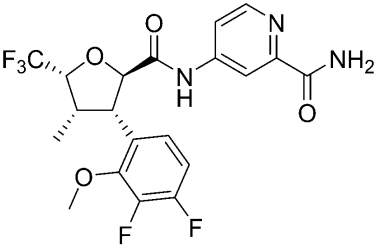
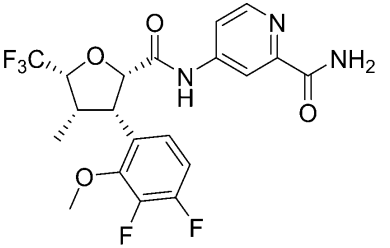
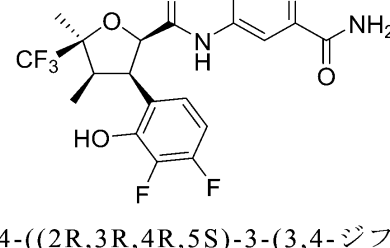
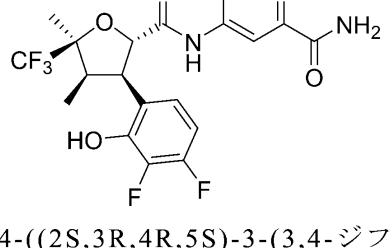
20

30

40

50

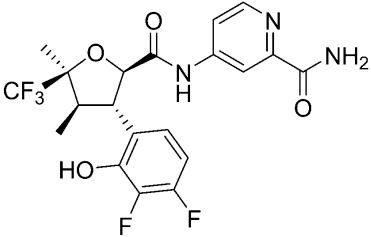
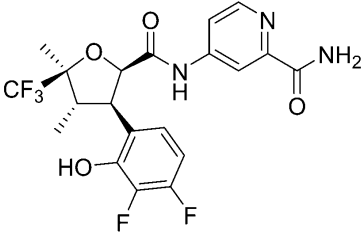
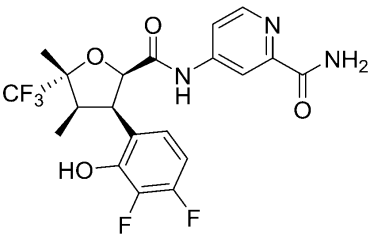
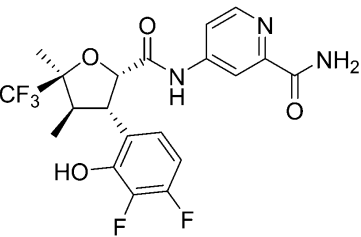
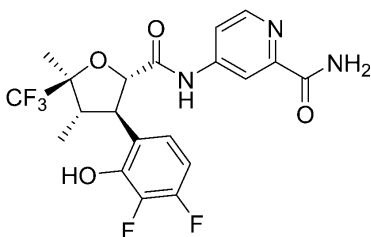
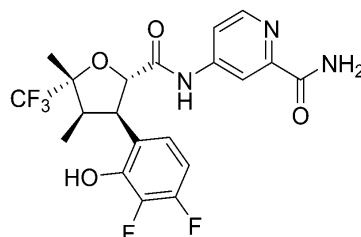
【表 1 - 3 5】

 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

【表 1 - 3 6】

 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

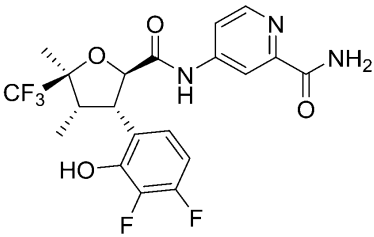
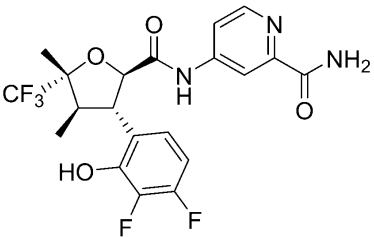
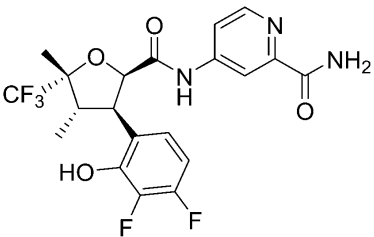
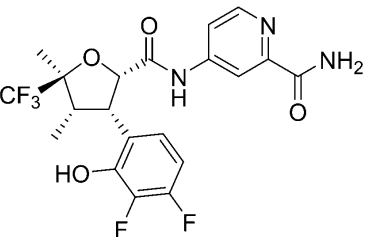
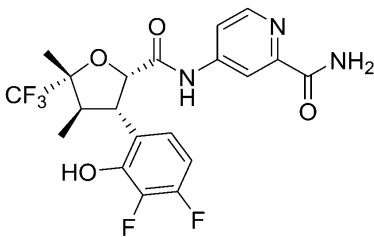
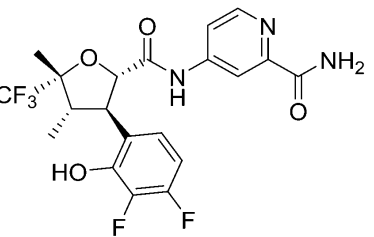
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

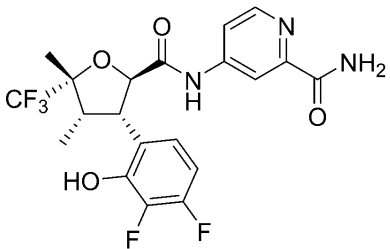
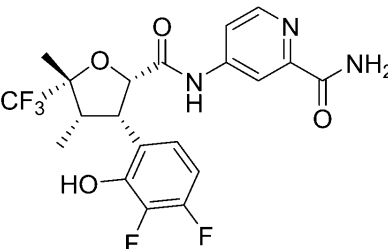
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

【 0 2 6 7】

いくつかの実施形態では、本発明は、表 B から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態で表 B から選択される化合物に関する。

20

【 0 2 6 8】

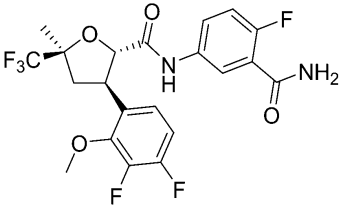
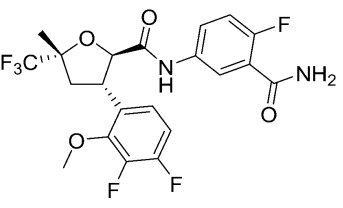
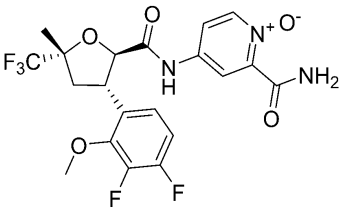
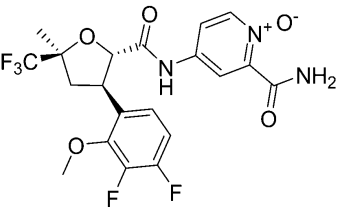
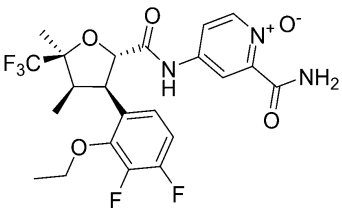
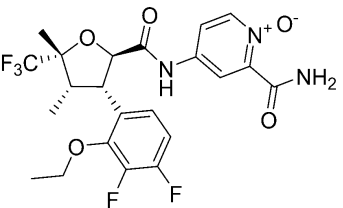
30

40

50

【表 2 - 1】

表B. 化合物構造及び名称

 (2S,3R,5S)-N-(3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R,3S,5R)-N-(3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 2-カルバモイル-4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド
 2-カルバモイル-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド

10

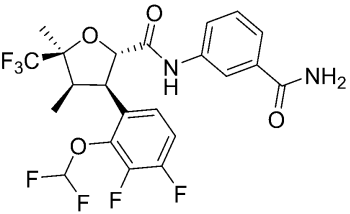
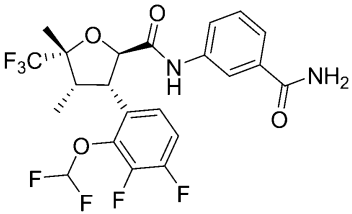
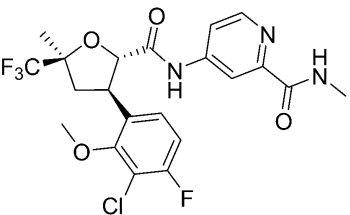
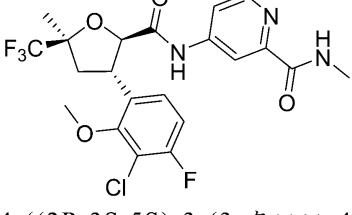
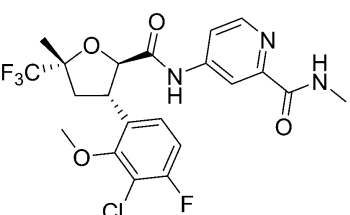
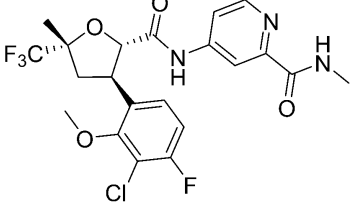
20

30

40

50

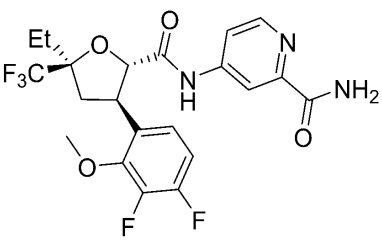
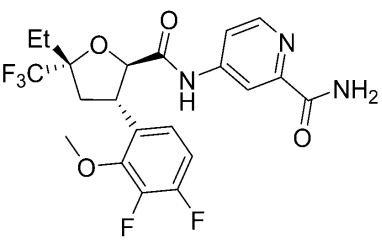
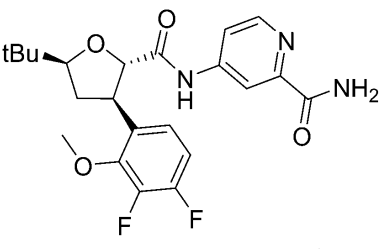
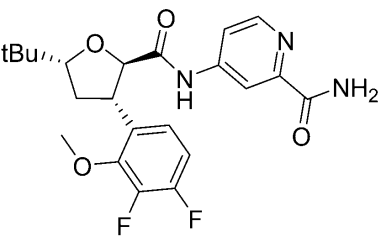
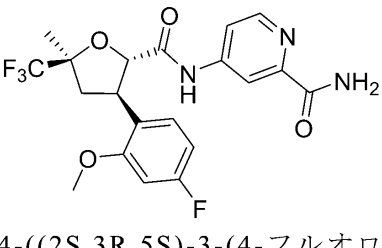
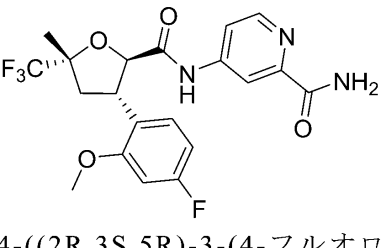
【表 2 - 2】

 (2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
 4-((2S,3R,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2R,3S,5S)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	20
 4-((2R,3S,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2S,3R,5R)-3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	30

40

50

【表 2 - 3】

 4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3R,5S)-5-(tert-ブチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,5R)-5-(tert-ブチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

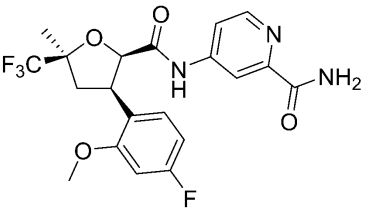
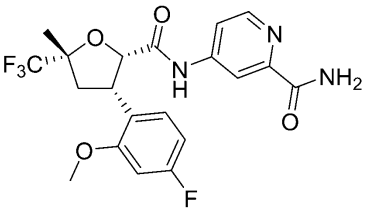
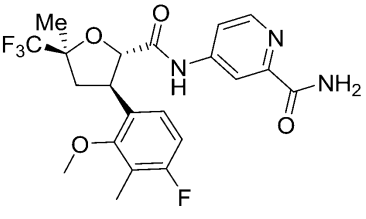
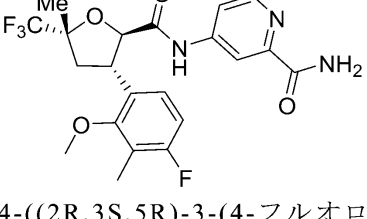
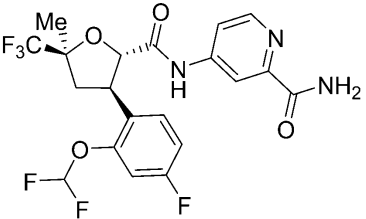
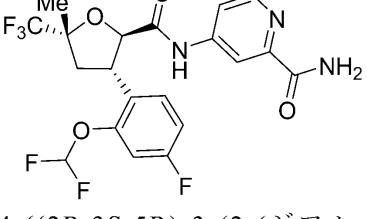
20

30

40

50

【表 2 - 4】

 4-((2R,3R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S,3R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

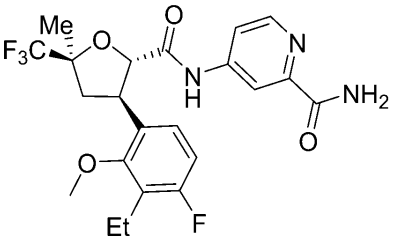
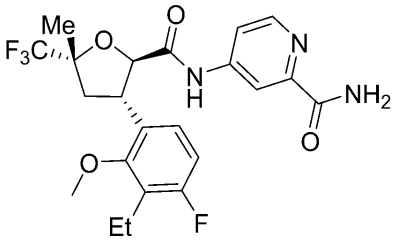
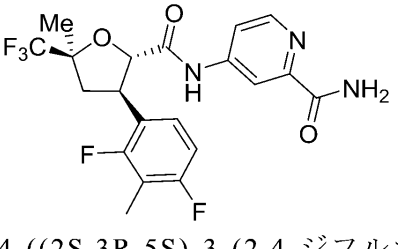
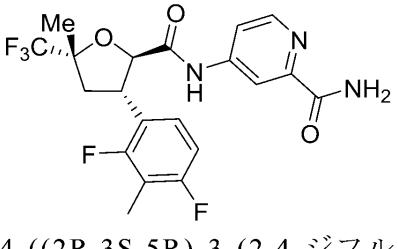
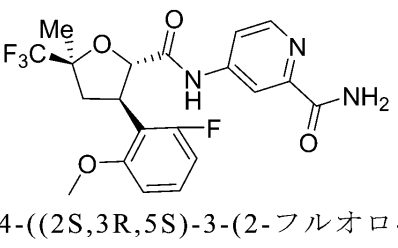
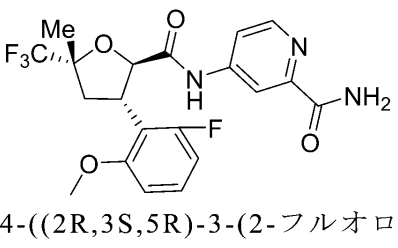
20

30

40

50

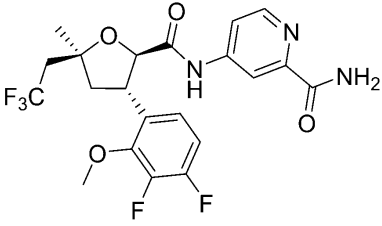
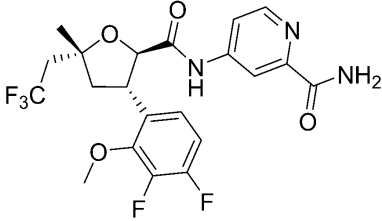
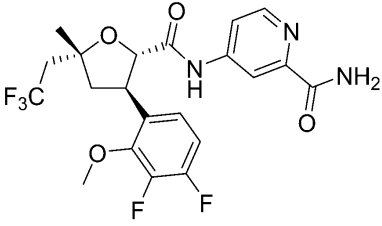
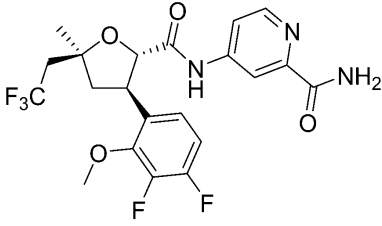
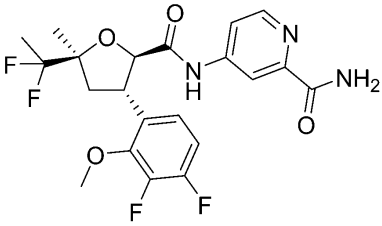
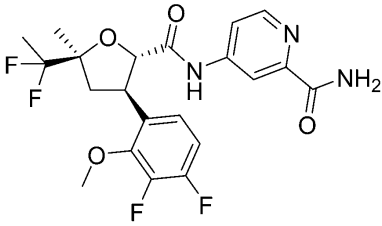
【表 2 - 5】

 4-((2S,3R,5S)-3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,5R)-3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2S,3R,5S)-3-(2,4-ジフルオロ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,5R)-3-(2,4-ジフルオロ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2S,3R,5S)-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,5R)-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

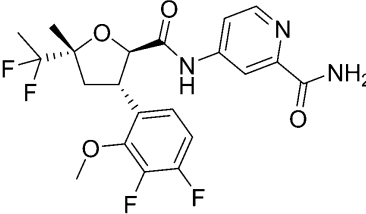
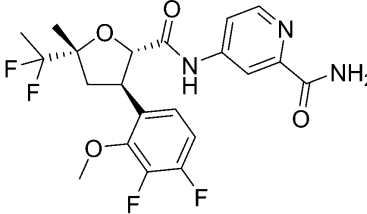
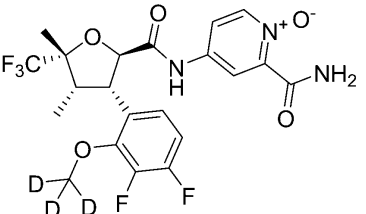
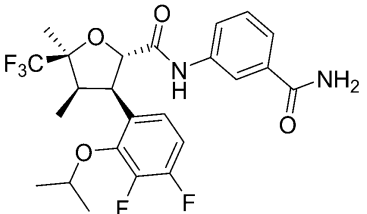
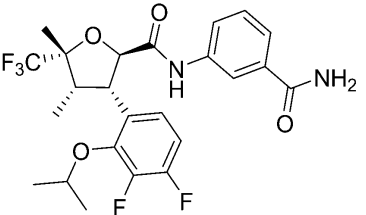
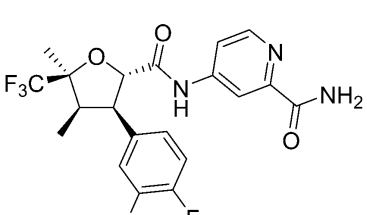
【表 2 - 6】

 4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

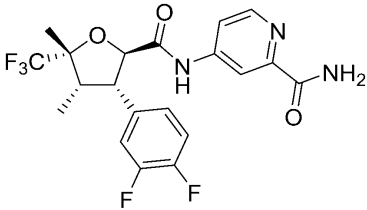
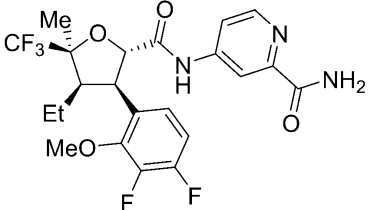
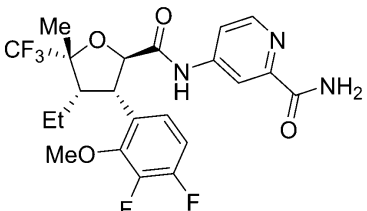
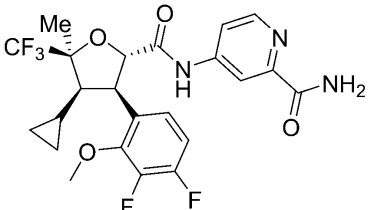
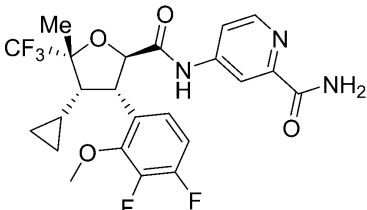
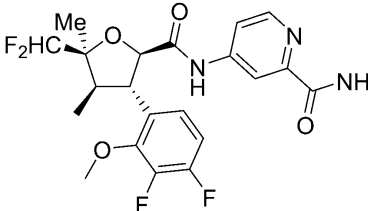
【表 2 - 7】

 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(1,1-ジフルオロエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	 (2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
 (2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

【表 2 - 8】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3S,4S,5R)-4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

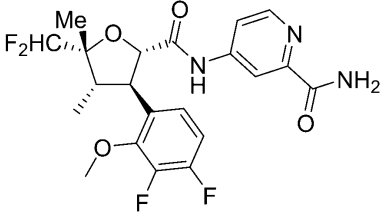
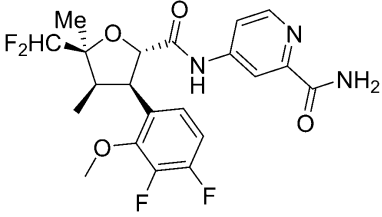
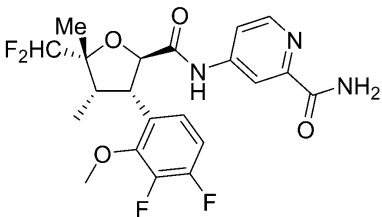
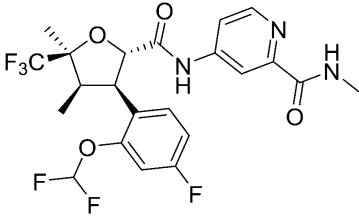
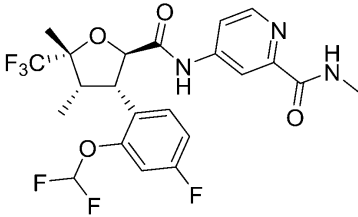
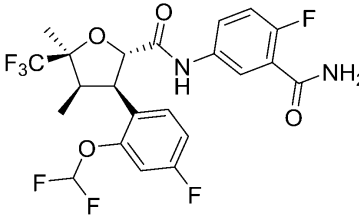
20

30

40

50

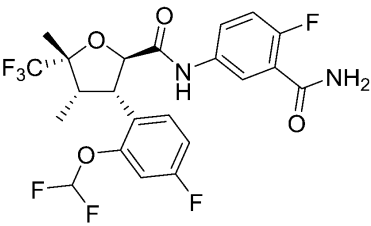
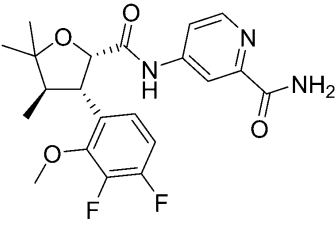
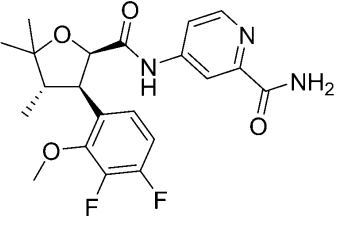
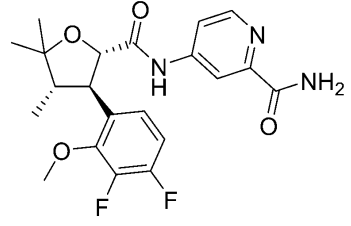
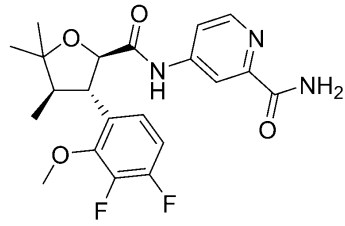
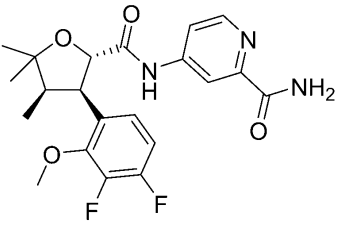
【表 2 - 9】

 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	20
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 (2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30

40

50

【表 2 - 1 0】

 (2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4-((2S,3S,4R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R,3S,4R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

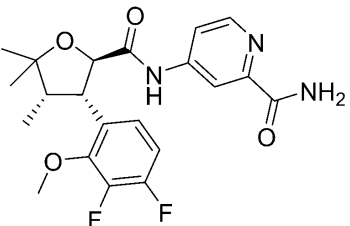
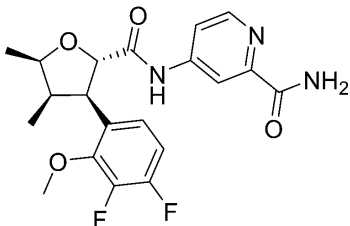
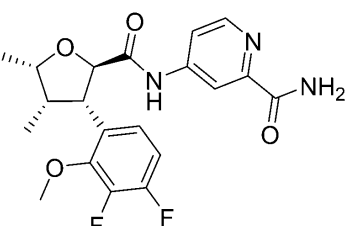
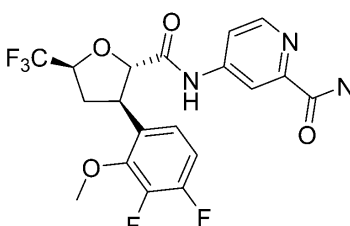
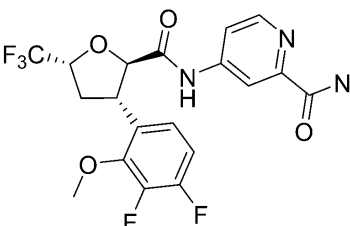
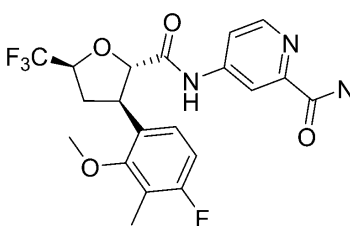
20

30

40

50

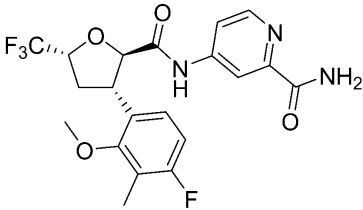
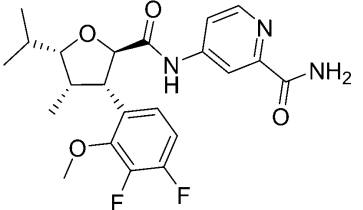
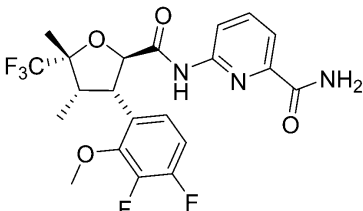
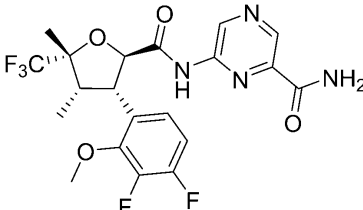
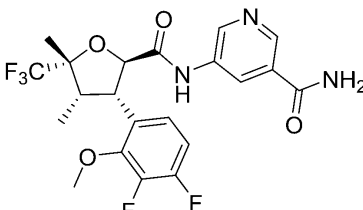
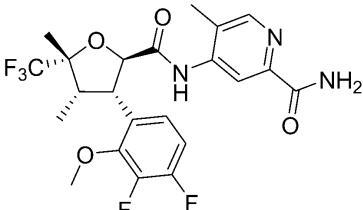
【表 2 - 1 1】

 4-((2R,3S,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,5S)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

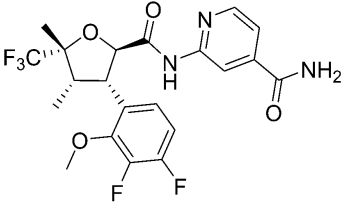
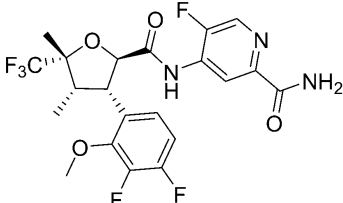
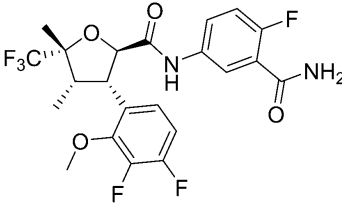
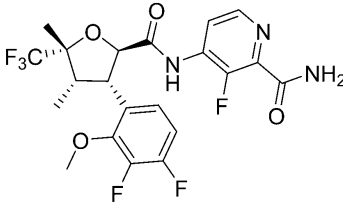
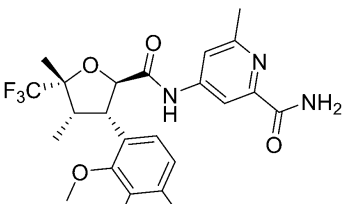
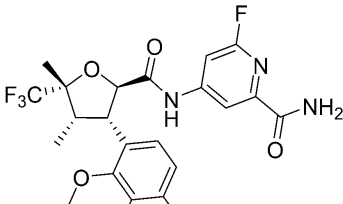
【表 2 - 1 2】

 4-((2R,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピラジン-2-カルボキサミド	20
 5-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ニコチンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリンアミド	30

40

50

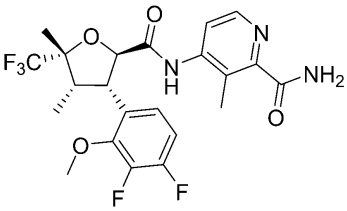
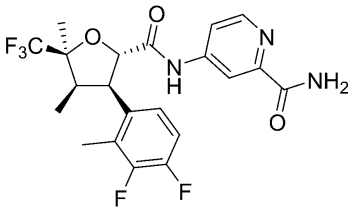
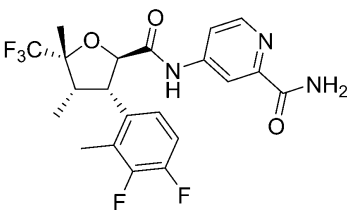
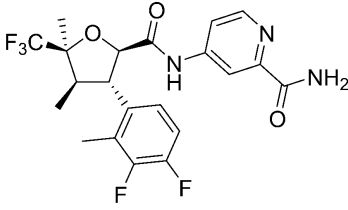
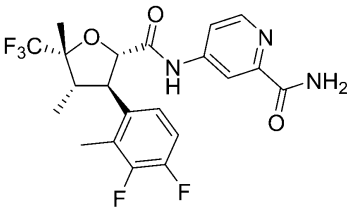
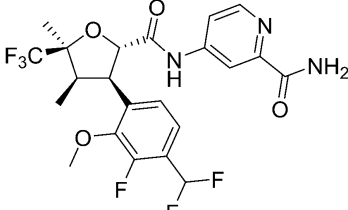
【表 2 - 1 3】

 2-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)イソニコチンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-フルオロピコリンアミド	10
 (2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-3-フルオロピコリンアミド	20
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-6-メチルピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-6-フルオロピコリンアミド	30

40

50

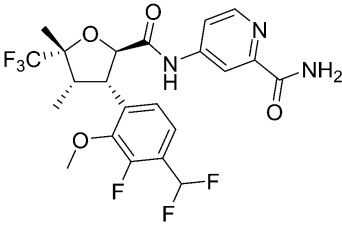
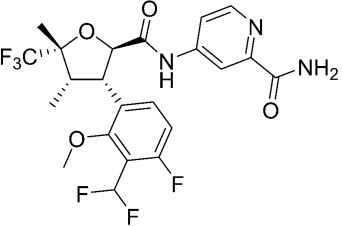
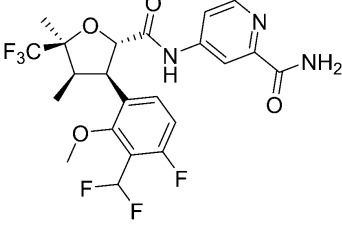
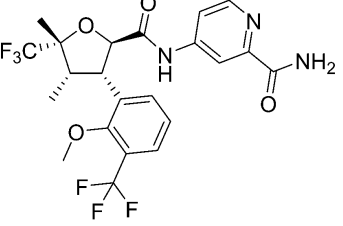
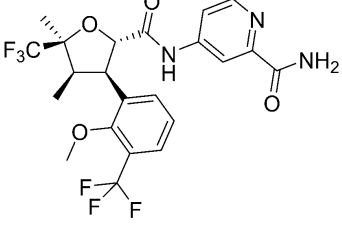
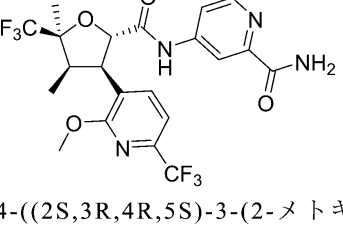
【表 2 - 1 4】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-3-メチルピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

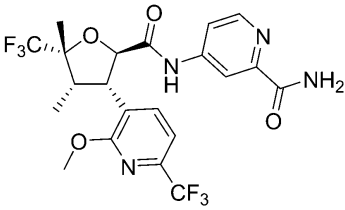
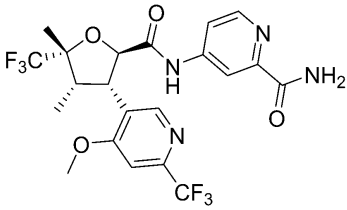
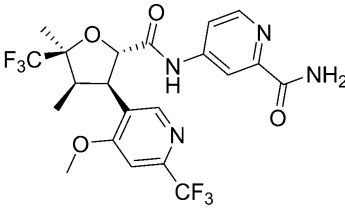
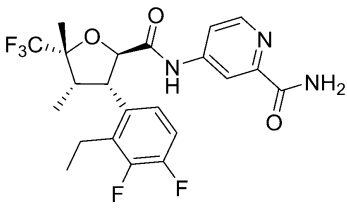
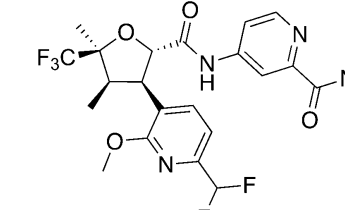
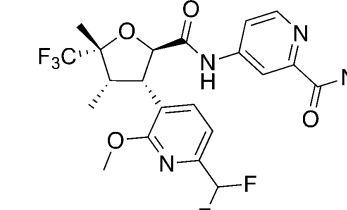
【表 2 - 15】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

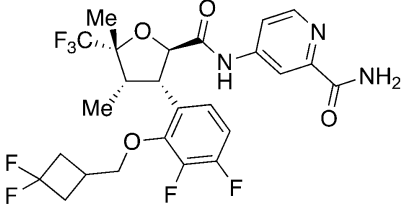
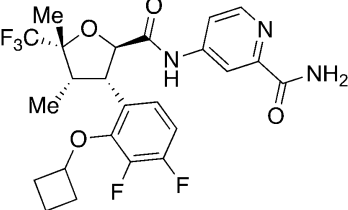
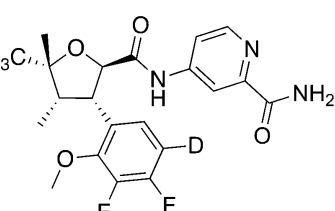
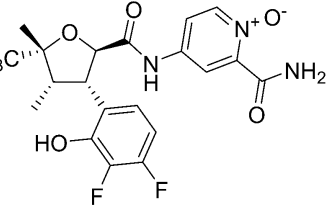
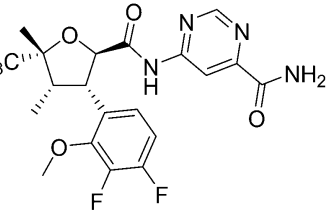
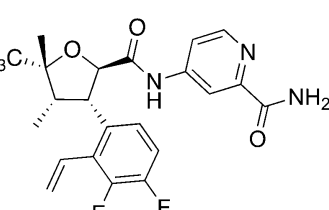
【表 2 - 1 6】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-エチル-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

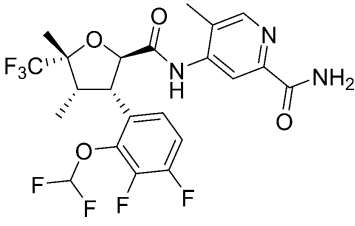
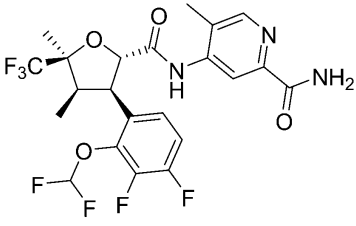
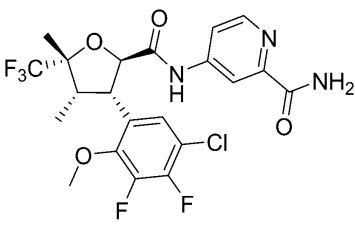
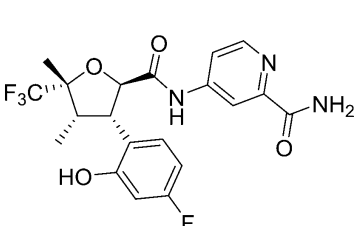
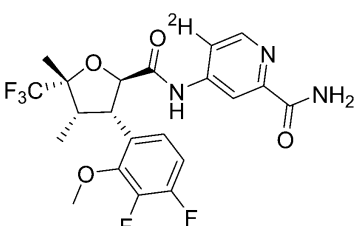
【表 2 - 17】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-シクロブトキシ-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル-5-d)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 2-カルバモイル-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン 1-オキシド	20
 6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリジン-4-カルボキサミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

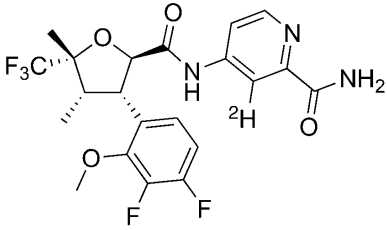
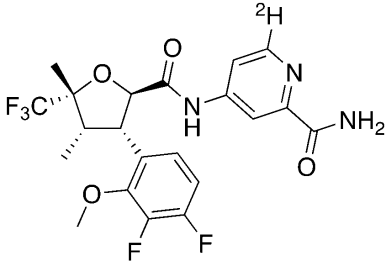
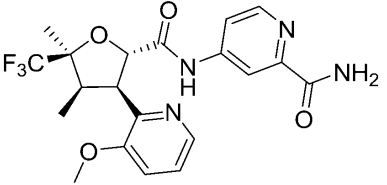
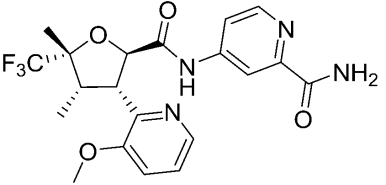
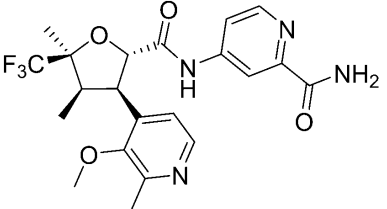
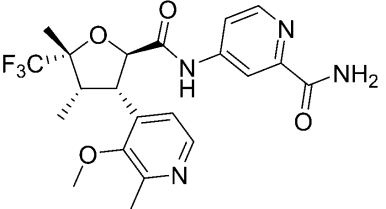
【表 2 - 1 8】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリンアミド	 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリンアミド	10
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド-5-d		30

40

50

【表 2 - 1 9】

 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド-3-d	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド-6-d	10
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-メトキシピリジン-2-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-メトキシ-2-メチルピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-メトキシ-2-メチルピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

【0269】

いくつかの実施形態では、本発明は、表Cから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態で表Cから選択される化合物に関する。

【0270】

50

【表 3 - 1】

表C. 化合物名

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	40

【表 3 - 2】

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 3】

(2R,3S,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 4】

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 5】

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 7】

(2R,3S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,4R,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30
(2R,3S,4R,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 8】

(2R,3R,4S,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,4S,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 9】

(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	30
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	

【表 3 - 1 0】

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	

30

40

50

【表 3 - 1 1】

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	10
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジェウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジェウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

4-[(2R,3R,4S,5R)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	10
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	20
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	

30

40

50

【表 3 - 1 3】

4-[(2S,3S,4R,5R)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[(2S,3R,4S,5S)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	10
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	20
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	10
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	20
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	10
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	30

【表 3 - 1 6】

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 7】

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 1 8】

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 1 9】

(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,5R)-4-[[5-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[5-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[5-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5R)-4-[[5-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,5S)-4-[[5-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5S)-4-[[5-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[5-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

30

40

50

【表 3 - 2 0】

(2S,3S,5S)-4-[[5-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

30

40

50

【表 3 - 2 1】

(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 2 2】

(2S,3R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,5R)-4-[[3-(2,4-ジフルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[3-(2,4-ジフルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[3-(2,4-ジフルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5R)-4-[[3-(2,4-ジフルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,5S)-4-[[3-(2,4-ジフルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5S)-4-[[3-(2,4-ジフルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[3-(2,4-ジフルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5S)-4-[[3-(2,4-ジフルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30

【表 3 - 2 3】

(2R,3R,5R)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5R)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3R,5S)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 2 4】

(2S,3R,5R)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5S)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5S)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3S,5S)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 2 5】

(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5R)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,5S)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5R)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,5S)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5S)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3S,5S)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 2 6】

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 7】

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30

40

50

【表 3 - 2 8】

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 9】

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 0】

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,4R,5R)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,4R,5R)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3S,4R,5S)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 1】

(2R,3S,4S,5R)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3S,4S,5S)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,4S,5R)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[4-シクロプロピル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 2】

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3 3】

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30

30

40

50

【表 3 - 3 4】

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

30

40

50

【表 3 - 3 5】

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

30

40

50

【表 3 - 3 6】

(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

30

40

50

【表 3 - 3 7】

(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

30

40

50

【表 3 - 3 8】

(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
6-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
6-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
6-[[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

【表 3 - 3 9】

6-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
6-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
6-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	30
6-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 0】

6-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	10
6-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	20
6-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	30
6-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 4 1】

6-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	
6-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	
5-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	10
5-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	
5-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	
5-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	20
5-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	
5-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	
5-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	30
5-[[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	
5-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 4 2】

5-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	
5-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	
5-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	10
5-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	
5-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	
5-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	20
5-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 3】

4-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 4 4】

4-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
2-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	
2-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	10
2-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	
2-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	
2-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	20
2-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	
2-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	
2-[[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	30
2-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	
2-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 5】

2-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	
2-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	
2-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	10
2-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	
2-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	
2-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	20
6-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	
6-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	30
6-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	
6-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 4 6】

6-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	
6-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	
6-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	10
6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	
6-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	
6-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	20
6-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	
6-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	
6-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	30
6-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	
6-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 7】

4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 8】

4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 4 9】

(2R,3S,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	
5-ジェウテリオ-4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 0】

5-ジュウテリオ-4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
5-ジュウテリオ-4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
5-ジュウテリオ-4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
5-ジュウテリオ-4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
5-ジュウテリオ-4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
5-ジュウテリオ-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
5-ジュウテリオ-4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
5-ジュウテリオ-4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
5-ジュウテリオ-4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
5-ジュウテリオ-4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
5-ジュウテリオ-4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
5-ジュウテリオ-4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	40

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 1】

5-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
5-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
5-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 2】

4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 5 3】

4-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 5 4】

4-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 5】

4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 6】

4-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 7】

4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
3-ジュウテリオ-4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
3-ジュウテリオ-4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
3-ジュウテリオ-4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 5 8】

3-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
3-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
3-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
6-ジュウテリオ-4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-ジュウテリオ-4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-ジュウテリオ-4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
6-ジュウテリオ-4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-ジュウテリオ-4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 5 9】

6-ジュウテリオ-4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-ジュウテリオ-4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-ジュウテリオ-4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
6-ジュウテリオ-4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-ジュウテリオ-4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
6-ジュウテリオ-4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-ジュウテリオ-4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
6-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
6-ジュウテリオ-4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 6 0】

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 1】

(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

40

50

【表 3 - 6 2】

(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 3】

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 4】

(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 5】

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 6】

(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 7】

(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30

10

20

30

40

50

【表 3 - 6 8】

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

30

40

50

【表 3 - 6 9】

(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7 0】

(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7 1】

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7 2】

4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-[2-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)メトキシ]-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4R,5R)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3R,4S,5S)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30

【表 3 - 7 3】

4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-[2-(シクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(5-ジェウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7 4】

4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[(2S,3R,4R,5S)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2S,3R,4S,5R)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[(2S,3S,4R,5R)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3S,4S,5S)-3-(5-ジュウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7 5】

4-[(2S,3R,4S,5S)-3-(5-ジェウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2S,3S,4R,5S)-3-(5-ジェウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(5-ジェウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[(2S,3S,4S,5S)-3-(5-ジェウテリオ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7 6】

4-[[(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7 7】

(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7 8】

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	10
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	20
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 7 9】

(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2R,3R,4S,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3R,4R,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

【表 3 - 8 0】

4-[[(2S,3R,4S,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4R,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4S,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[(2S,3R,4S,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2S,3S,4S,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[(2S,3S,4S,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3R,4R,5R)-3-(2-エチル-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3R,4R,5S)-3-(2-エチル-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[(2R,3R,4S,5R)-3-(2-エチル-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(2-エチル-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

10

20

30

40

50

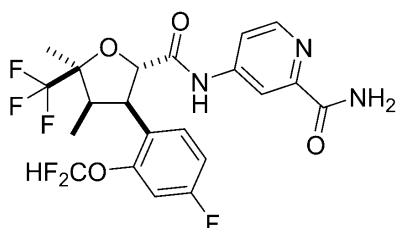
【表 3 - 8 1】

4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	10
4-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	20
4-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(5-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-(2-エチル-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-(2-エチル-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	30
4-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(2-エチル-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	
4-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(2-エチル-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	

【 0 2 7 1】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 2 0】



10

20

30

40

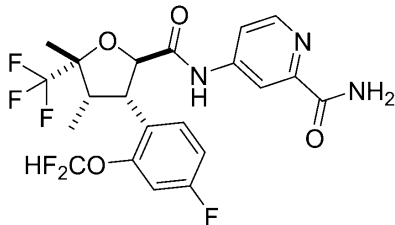
50

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 1、ステップ 6 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が S F C によって分離されるとき、第 1 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0272】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 2 1】



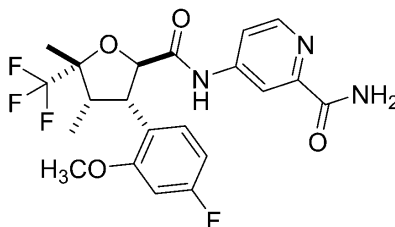
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 1、ステップ 6 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が S F C によって分離されるとき、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0273】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 2 2】



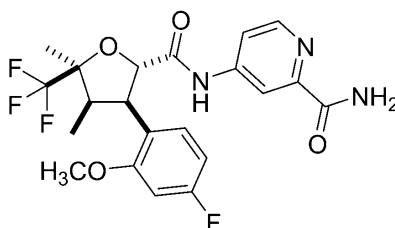
30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 1 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が S F C によって分離されるとき (Chiralpak AS-H カラム)、第 1 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0274】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 2 3】



40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 1 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が S F C によって分離されるとき (Chiralpak

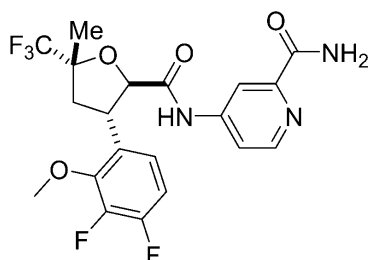
50

a k A S-Hカラム)、第2の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0275】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化24】



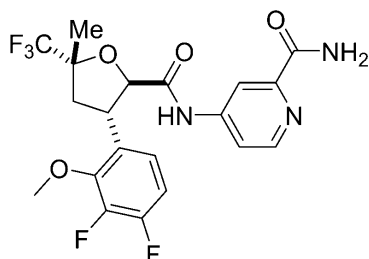
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例2、ステップ10に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物がSFCによって分離されるとき、第1の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0276】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化25】



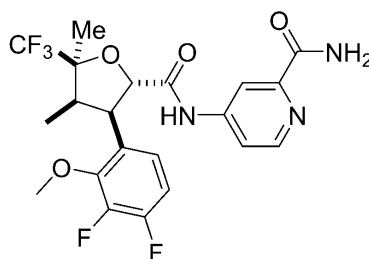
30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例2、ステップ10に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物がSFCによって分離されるとき、第2の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0277】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化26】



40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例3、ステップ13

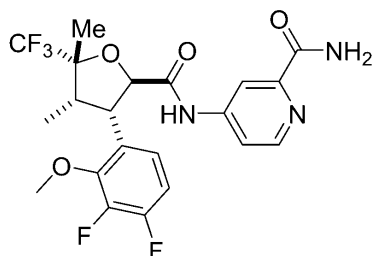
50

に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物がＳＦＣによって分離されるとき、第１の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化２７】



10

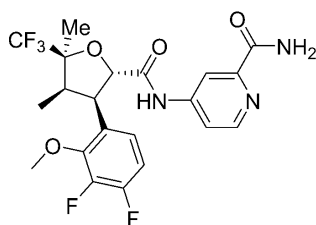
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例３、ステップ１３に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物がＳＦＣによって分離されるとき、第２の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

20

【０２７９】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化２８】



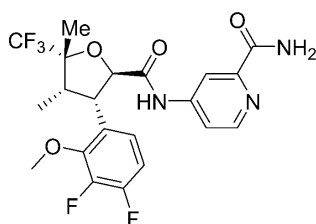
30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化２９】



40

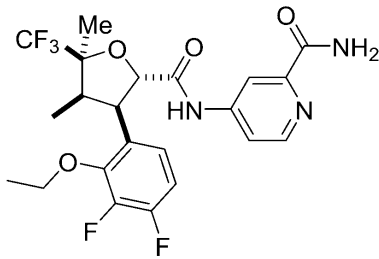
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【０２８１】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

50

【化 3 0】



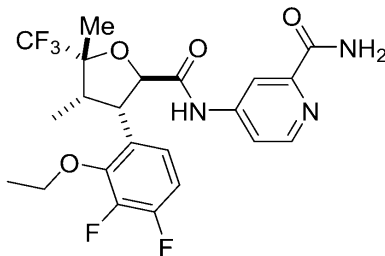
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 3 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離されるとき、第 1 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0 2 8 2】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 3 1】



20

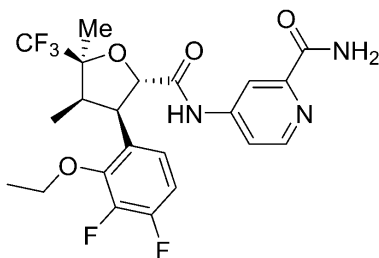
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 3 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離されるとき、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

30

【0 2 8 3】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 3 2】



40

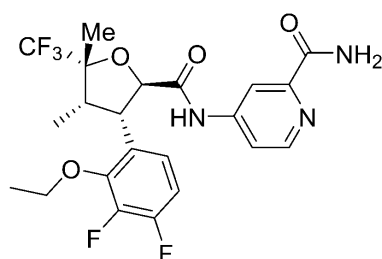
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0 2 8 4】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

50

【化 3 3】



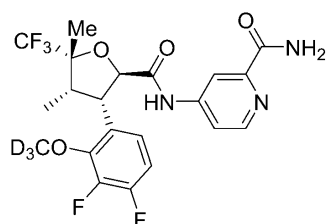
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0285】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 3 4】



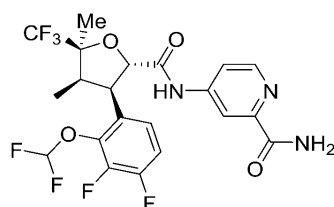
20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0286】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 3 5】



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

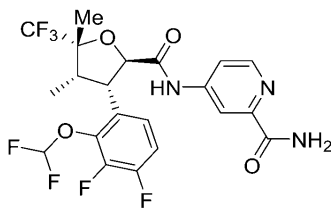
【0287】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

40

50

【化 3 6】



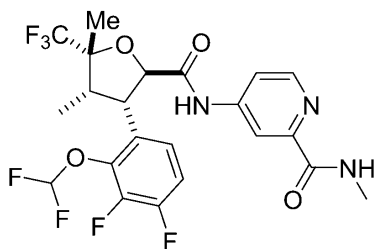
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

10

【0288】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 3 7】



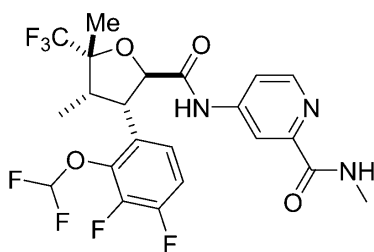
20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 1 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離されるとき (Chiralpak AS-H カラム)、第 1 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0289】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 3 8】



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 1 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離されるとき (Chiralpak AS-H カラム)、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

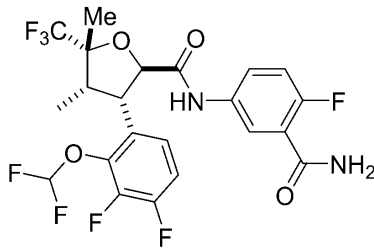
40

【0290】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

50

【化 3 9】



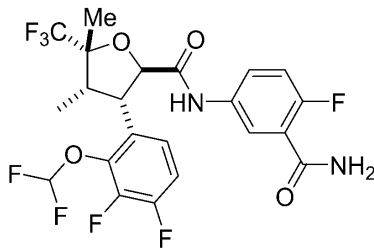
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 4、ステップ 4 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離されるとき、第 1 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0 2 9 1】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 4 0】



20

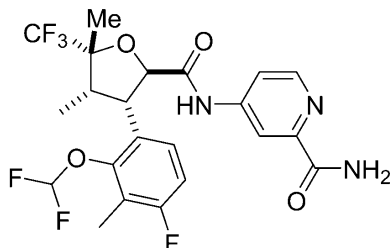
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 4、ステップ 4 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離されるとき、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

30

【0 2 9 2】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 4 1】



40

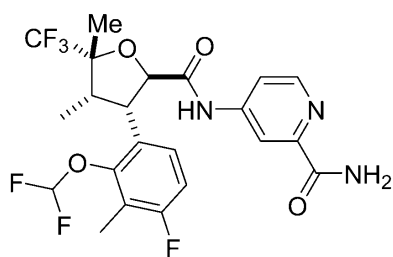
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 4、ステップ 4 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離されるとき (Chiralpak AS-H カラム)、第 1 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0 2 9 3】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

50

【化 4 2】



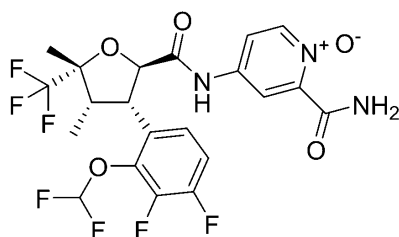
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 4、ステップ 4 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離される時（Chiralpak AS-H カラム）、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0294】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 4 3】



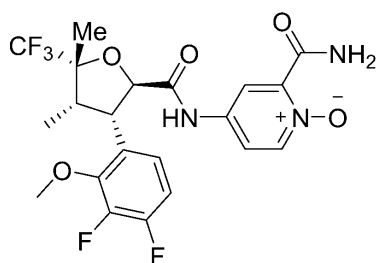
20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0295】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 4 4】



40

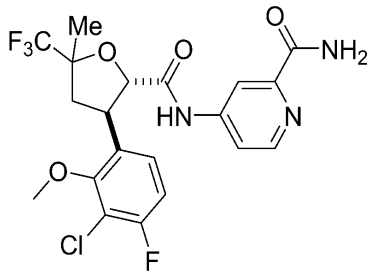
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【0296】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

50

【化 4 5】



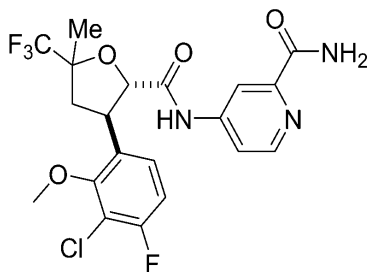
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 6、ステップ 7 に記載されるように、ラセミジアステレオマーの混合物（5 位でのエピマー）が S F C によって分離されるとき、第 1 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【 0 2 9 7】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 4 6】



20

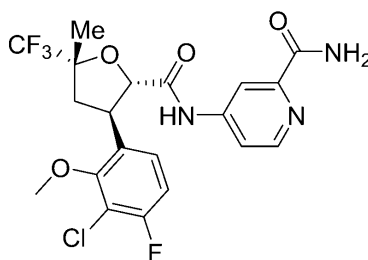
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 6、ステップ 7 に記載されるように、ラセミジアステレオマーの混合物（5 位でのエピマー）が S F C によって分離されるとき、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

30

【 0 2 9 8】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 4 7】



40

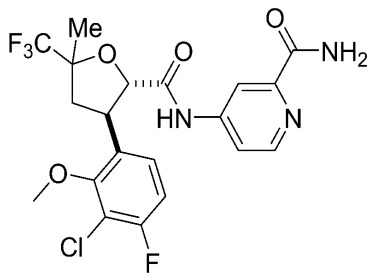
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【 0 2 9 9】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

50

【化 4 8】



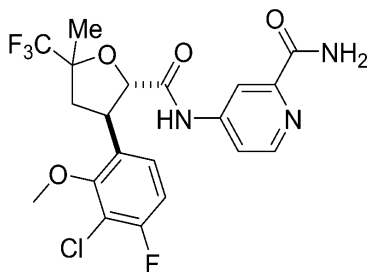
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 6、ステップ 7 に記載されるように、ラセミジアステレオマーの混合物（5 位でのエピマー）が S F C によって分離されるとき、第 3 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【 0 3 0 0】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 4 9】



20

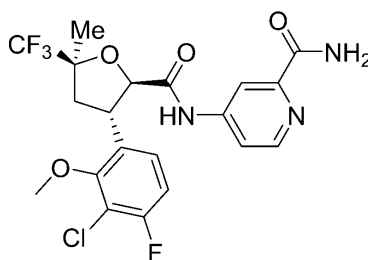
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 6、ステップ 7 に記載されるように、ラセミジアステレオマーの混合物（5 位でのエピマー）が S F C によって分離されるとき、第 4 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

30

【 0 3 0 1】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 5 0】



40

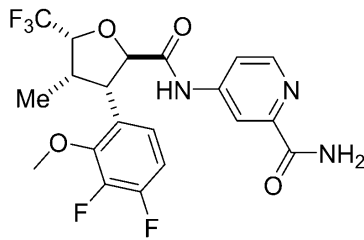
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【 0 3 0 2】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

50

【化 5 1】



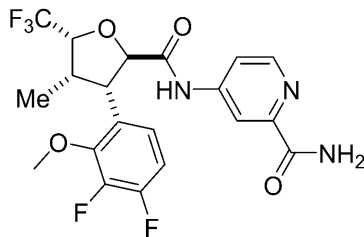
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 7、ステップ 1 1 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が S F C によって分離されるとき、第 1 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【 0 3 0 3】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 5 2】



20

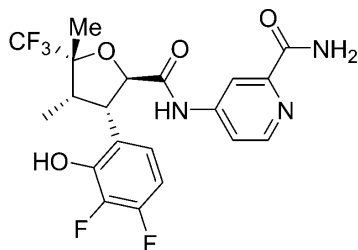
の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、実施例 7、ステップ 1 1 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が S F C によって分離されるとき、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

30

【 0 3 0 4】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 5 3】



40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。そのような化合物は、その用語が本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」と見なされる。

【 0 3 0 5】

本発明の化合物の固体形態

別の態様では、本発明は、固体形態の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、結晶性固体形態である。

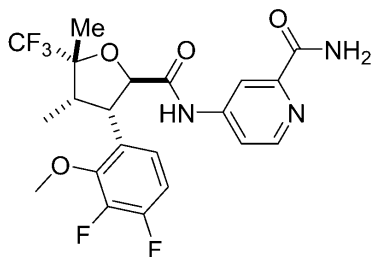
【 0 3 0 6】

50

化合物 7 の固体形態

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 5 4】



10

の化合物に関し、化合物は、実施例 3、ステップ 13 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離されるとき、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有し、化合物は結晶性固体形態である。

【0307】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は形態 A である。

【0308】

いくつかの実施形態では、形態 A は、9.9、13.9、15.7、及び 19.0 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、9.9、13.9、15.7、及び 19.0 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または少なくとも 3 つの回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、7.3、9.9、13.9、15.7、19.0、20.1、20.3、及び 25.4 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、7.3、9.9、13.9、15.7、19.0、20.1、20.3、及び 25.4 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、少なくとも 5 つ、少なくとも 6 つ、または少なくとも 7 つの回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、図 1 と実質的に同様の XRPD

20

30

【0309】

いくつかの実施形態では、形態 A は、融解開始が 186℃ で 187℃ にピークを伴う DSC サーマグラムを特徴とする。

【0310】

いくつかの実施形態では、形態 A は、60℃ でのメタノールからの結晶化によって得ることができる。

【0311】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、形態 B である。

【0312】

いくつかの実施形態では、形態 B は、12.8、14.1、15.2、18.5、及び 20.3 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 B は、12.8、14.1、15.2、18.5、及び 20.3 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つの回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 B は、12.0、12.8、14.1、15.2、16.9、18.4、18.5、18.7、19.3、及び 20.3 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 B は、12.0、12.8、14.1、15.2、16.9、18.4、18.5、18.7、19.3、及び 20.3 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、

40

50

少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、または少なくとも9つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、7.6、9.2、12.0、12.8、14.1、15.1、15.2、16.2、16.9、17.6、18.4、18.5、18.7、19.3、20.3、21.7、22.0、22.2、22.9、23.6、24.0、24.2、25.2、26.9、27.0、27.4、28.6、及び28.9の角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、7.6、9.2、12.0、12.8、14.1、15.1、15.2、16.2、16.9、17.6、18.4、18.5、18.7、19.3、20.3、21.7、22.0、22.2、22.9、23.6、24.0、24.2、25.2、26.9、27.0、27.4、28.6、及び28.9の角度（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、または少なくとも27の回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、図4と実質的に同様のXRPDパターンを特徴とする。

【0313】

いくつかの実施形態では、形態Bは、172.5、172.1、168.5、168.3、168.0、151.5、148.3、147.8、127.7、122.7、116.6、115.1、110.6、86.5、80.2、63.2、44.3、23.0、及び13.1 ppmの化学シフトにピークを有する、固体 ^{13}C NMRスペクトルを特徴とする。いくつかの実施形態では、形態Bは、図5と実質的に同様の固体 ^{13}C NMRスペクトルを特徴とする。

【0314】

いくつかの実施形態では、形態Bは、-137.1及び-152.8 ppmの化学シフトにピークを有する固体 ^{19}F NMRスペクトルを特徴とする。いくつかの実施形態では、形態Bは、図6と実質的に同様の固体 ^{19}F NMRスペクトルを特徴とする。

【0315】

いくつかの実施形態では、形態Bは、融解開始が182℃で183℃にピークを伴うDSCサーモグラムを特徴とする。

【0316】

いくつかの実施形態では、形態Bは、3501、3356、1684、1565、1505、及び1122 cm^{-1} にピークを有するIRスペクトルを特徴とする。いくつかの実施形態では、形態Bは、図9と実質的に同様のIRスペクトルを特徴とする。

【0317】

いくつかの実施形態では、形態Bは、単結晶X線分析によって決定されるように、斜方晶系を特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、単結晶X線分析によって決定されるように、 $P2_12_12_1$ 空間群を特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、単結晶X線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞を特徴とする： $a = 7.3929(2) \text{ \AA}$ ； $b = 14.5827(4) \text{ \AA}$ ； $c = 18.9312(6) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 90^\circ$ ；及び $\gamma = 90^\circ$ 。

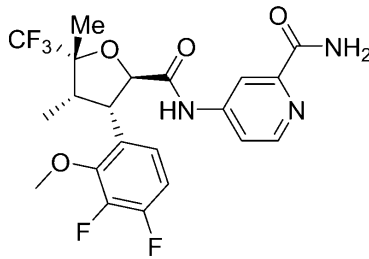
【0318】

いくつかの実施形態では、形態Bは、化合物を酢酸エチルに溶解し、次いで、貧溶媒としてn-ヘプタンを加えることにより化合物を結晶化することによって得ることができる。他の実施形態では、形態Bは、実施例3に記載の手順によって得ることができる。

【0319】

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 5 5】



10

の化合物に関し、化合物は結晶性固体形態である。

【0320】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、形態Aである。

【0321】

いくつかの実施形態では、形態Aは、9.9、13.9、15.7、及び19.0の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、9.9、13.9、15.7、及び19.0の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、または少なくとも3つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、7.3、9.9、13.9、15.7、19.0、20.1、20.3、及び25.4の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、7.3、9.9、13.9、15.7、19.0、20.1、20.3、及び25.4の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、または少なくとも7つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、図1と実質的に同様のXRPDパターンを特徴とする。

20

【0322】

いくつかの実施形態では、形態Aは、融解開始が186℃で187℃にピークを伴うDSCサーモグラムを特徴とする。

30

【0323】

いくつかの実施形態では、形態Aは、60℃でのメタノールからの結晶化によって得ることができる。

【0324】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、形態Bである。

【0325】

いくつかの実施形態では、形態Bは、12.8、14.1、15.2、18.5、及び20.3の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、12.8、14.1、15.2、18.5、及び20.3の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、12.0、12.8、14.1、15.2、16.9、18.4、18.5、18.7、19.3、及び20.3の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、12.0、12.8、14.1、15.2、16.9、18.4、18.5、18.7、19.3、及び20.3の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、または少なくとも9つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、7.6、9.2、12.0、12.8、14.1、15.1、15.2、16.2、16.9、17.6、18.4、18.5、18.7、19.3、20.3、2

40

50

1. 7、22. 0、22. 2、22. 9、23. 6、24. 0、24. 2、25. 2、26. 9、27. 0、27. 4、28. 6、及び28. 9の角度（2シータ±0. 2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、7. 6、9. 2、12. 0、12. 8、14. 1、15. 1、15. 2、16. 2、16. 9、17. 6、18. 4、18. 5、18. 7、19. 3、20. 3、21. 7、22. 0、22. 2、22. 9、23. 6、24. 0、24. 2、25. 2、26. 9、27. 0、27. 4、28. 6、及び28. 9の角度（2シータ±0. 2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、または少なくとも27の回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、図4と実質的に同様のXRPDパターンを特徴とする。

【0326】

いくつかの実施形態では、形態Bは、172. 5、172. 1、168. 5、168. 3、168. 0、151. 5、148. 3、147. 8、127. 7、122. 7、116. 6、115. 1、110. 6、86. 5、80. 2、63. 2、44. 3、23. 0、及び13. 1 ppmの化学シフトにピークを有する固体¹³C NMRスペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、図5と実質的に同様の固体¹³C NMRスペクトル

【0327】

いくつかの実施形態では、形態Bは、-137. 1及び-152. 8 ppmの化学シフトにピークを有する固体¹⁹F NMRスペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、図6と実質的に同様の固体¹⁹F NMRスペクトルを特徴とする。

【0328】

いくつかの実施形態では、形態Bは、融解開始が182℃で183℃にピークを伴うDSCサーモグラムを特徴とする。

【0329】

いくつかの実施形態では、形態Bは、3501、3356、1684、1565、1505、及び1122 cm⁻¹にピークを有するIRスペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、図9と実質的に同様のIRスペクトルを特徴とする。

【0330】

いくつかの実施形態では、形態Bは、単結晶X線分析によって決定されるように、斜方晶系を特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、単結晶X線分析によって決定されるように、P2₁2₁2₁空間群を特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、単結晶X線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞を特徴とする：a = 7. 3929 (2) Å；b = 14. 5827 (4) Å；c = 18. 9312 (6) Å；α = 90°；β = 90°；及びγ = 90°。

【0331】

いくつかの実施形態では、形態Bは、化合物を酢酸エチルに溶解し、次いで、貧溶媒としてn-ヘプタンを加えることにより化合物を結晶化することによって得ることができる。他の実施形態では、形態Bは、実施例3に記載の手順によって得ることができる。

【0332】

化合物9の固体形態

いくつかの実施形態では、本発明は、式

10

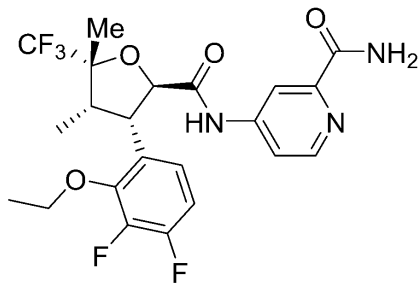
20

30

40

50

【化 5 6】



10

の化合物に関し、化合物は結晶性固体形態である。

【0333】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、形態 A である。

【0334】

いくつかの実施形態では、形態 A は、単結晶 X 線分析によって決定されるように、斜方晶系を特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、単結晶 X 線分析によって決定されるように、I 2 2 2 空間群を特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、単結晶 X 線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞を特徴とする： $a = 12.0172(5) \text{ \AA}$ ； $b = 15.6682(6) \text{ \AA}$ ； $c = 24.1406(11) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 90^\circ$ ；及び $\gamma = 90^\circ$ 。

20

【0335】

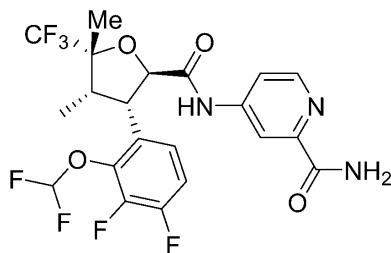
いくつかの実施形態では、形態 A は、化合物を 10 / 90 のジクロロメタン / ジクロロエタン溶液に溶解し、続いてペンタンを蒸気拡散させることによって得ることができる。いくつかの実施形態では、形態 A は、実施例 3 に記載の手順によって得ることができる。

【0336】

化合物 11 の固体形態

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 5 7】



30

の化合物に関し、化合物は結晶性固体形態である。

【0337】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、形態 A である。

40

【0338】

いくつかの実施形態では、形態 A は、10.1、13.7、14.1、16.3、及び 20.0 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、10.1、13.7、14.1、16.3、及び 20.0 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つの回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、7.3、10.1、13.7、14.1、16.0、16.3、20.0、20.4、23.7、及び 24.8 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、7.3、10.1、13.

50

7、14.1、16.0、16.3、20.0、20.4、23.7、及び24.8の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、または少なくとも9つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、7.1、7.3、10.1、13.7、14.1、16.0、16.3、17.6、18.5、18.9、20.0、20.4、21.5、23.7、24.8、25.7、及び26.1の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、7.1、7.3、10.1、13.7、14.1、16.0、16.3、17.6、18.5、18.9、20.0、20.4、21.5、23.7、24.8、25.7、及び26.1の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、または少なくとも16の回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、図12と実質的に同様のXRPDパターンを特徴とする。

【0339】

いくつかの実施形態では、形態Aは、化合物を水に懸濁することによって得ることができる。他の実施形態では、形態Aは、実施例4に記載の手順によって得ることができる。

【0340】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、形態Bである。

【0341】

いくつかの実施形態では、形態Bは、6.8、13.2、16.1、20.6、及び21.3の角度の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、6.8、13.2、16.1、20.6、及び21.3の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、6.8、11.5、13.2、13.6、14.4、16.1、16.3、18.8、20.6、及び21.3の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、6.8、11.5、13.2、13.6、14.4、16.1、16.3、18.8、20.6、及び21.3の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、または少なくとも9つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、6.8、11.5、13.2、13.6、14.4、15.6、16.1、16.3、17.6、18.0、18.8、19.4、20.6、21.3、22.3、23.3、24.2、及び27.4の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、6.8、11.5、13.2、13.6、14.4、15.6、16.1、16.3、17.6、18.0、18.8、19.4、20.6、21.3、22.3、23.3、24.2、及び27.4の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、または少なくとも17の回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Bは、図13と実質的に同様のXRPDパターンを特徴とする。

【0342】

いくつかの実施形態では、形態Aは、単結晶X線分析によって決定されるように、単斜晶系を特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、単結晶X線分析によって決定されるように、P2₁空間群を特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、単結晶X線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞を特徴とする： $a = 12.0863(2) \text{ \AA}$ ；

$b = 7.48310(10) \text{ \AA}$; $c = 23.9904(4) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 90.0130(10)^\circ$; 及び $\gamma = 90^\circ$ 。

【0343】

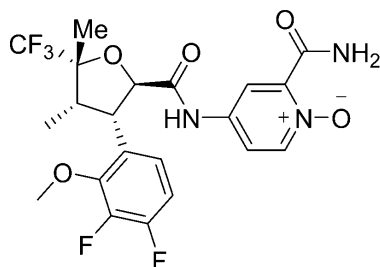
いくつかの実施形態では、形態Bは、アセトニトリルからの再結晶化によって得ることができる。他の実施形態では、形態Bは、実施例4に記載の手順によって得ることができる。

【0344】

化合物19の固体形態

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化58】



の化合物に関し、化合物は結晶性固体形態である。

【0345】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、形態Aである。

【0346】

いくつかの実施形態では、形態Aは、 13.7° 、 15.2° 、及び 18.2° の角度（ $2\text{シータ} \pm 0.2^\circ$ ）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 13.7° 、 15.2° 、及び 18.2° の角度（ $2\text{シータ} \pm 0.2^\circ$ ）での少なくとも1つ、または少なくとも2つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 13.7° 、 15.2° 、 18.2° 、 18.3° 、 20.8° 、及び 23.8° の角度（ $2\text{シータ} \pm 0.2^\circ$ ）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 13.7° 、 15.2° 、 18.2° 、 18.3° 、 20.8° 、及び 23.8° の角度（ $2\text{シータ} \pm 0.2^\circ$ ）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または少なくとも5つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 13.7° 、 14.3° 、 15.2° 、 18.2° 、 18.3° 、 20.8° 、 22.5° 、 23.8° 、及び 25.8° の角度（ $2\text{シータ} \pm 0.2^\circ$ ）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 13.7° 、 14.3° 、 15.2° 、 16.1° 、 18.2° 、 18.3° 、 19.1° 、 20.6° 、 20.8° 、 22.5° 、 23.8° 、 24.0° 、 25.8° 、 26.3° 、及び 26.6° の角度（ $2\text{シータ} \pm 0.2^\circ$ ）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 6.8° 、 13.7° 、 14.3° 、 15.2° 、 16.1° 、 18.2° 、 18.3° 、 19.1° 、 20.6° 、 20.8° 、 22.5° 、 23.8° 、 24.0° 、 25.8° 、 26.3° 、及び 26.6° の角度（ $2\text{シータ} \pm 0.2^\circ$ ）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、または少なくとも15の回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、図15と実質的に同様のXRPDパ

ターンを特徴とする。

【0347】

いくつかの実施形態では、形態Aは、171.4、141.6、118.0、112.2、23.0、及び11.6 ppmの化学シフトにピークを有する固体¹³C NMRスペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、171.4、164.2、151.8、149.5、148.4、146.6、144.0、141.6、138.7、126.2、123.8、118.0、112.2、86.4、78.8、63.3、47.6、43.8、23.0、及び11.6 ppmの化学シフトにピークを有する固体¹³C NMRスペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、図16と実質的に同様の固体¹³C NMRスペクトルを特徴とする。

10

【0348】

いくつかの実施形態では、形態Aは、-74.6、-141.5、及び-154.6 ppmの化学シフトにピークを有する固体¹⁹F NMRスペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、図17と実質的に同様の固体¹⁹F NMRスペクトルを特徴とする。

【0349】

いくつかの実施形態では、形態Aは、単結晶X線分析によって決定されるように、単斜晶系を特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、単結晶X線分析によって決定されるように、P2₁空間群を特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、単結晶X線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞を特徴とする： $a=11.2266(3) \text{ \AA}$ ； $b=7.3948(2) \text{ \AA}$ ； $c=13.1432(4) \text{ \AA}$ ； $\alpha=90^\circ$ ； $\beta=100.3980(1)^\circ$ ；及び $\gamma=90^\circ$ 。

20

【0350】

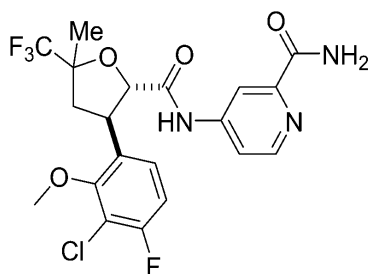
いくつかの実施形態では、形態Aは、ヘプタン貧溶媒を加えることによるメタノールからの沈殿によって得ることができる。他の実施形態では、形態Aは、凍結乾燥によってエタノール、アセトニトリル、及び水中の化合物の懸濁液から得ることができる。他の実施形態では、形態Aは、化合物をメタノールに溶解し、ヘプタン貧溶媒をゆっくりと拡散させることによって得ることができる。他の実施形態では、形態Aは、実施例5に記載の手順によって得ることができる。

【0351】

化合物22の固体形態

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化59】



40

の化合物、に関し、化合物は、実施例6、ステップ7に記載されるように、ラセミジアステレオマーの混合物（5位でのエピマー）がSFCによって分離されるとき、第3の溶出異性体の絶対立体化学を有し、化合物は結晶性固体形態である。

【0352】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、形態Aである。

【0353】

いくつかの実施形態では、形態Aは、9.2、10.4、及び15.7の角度（2シー

50

タ ± 0.2 度)での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 9.2 、 10.4 、及び 15.7 の角度($2\theta \pm 0.2$ 度)での少なくとも1つ、または少なくとも2つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 7.7 、 9.2 、 10.4 、 12.9 、 15.7 、及び 18.4 の角度($2\theta \pm 0.2$ 度)での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 7.7 、 9.2 、 10.4 、 12.9 、 15.7 、及び 18.4 の角度($2\theta \pm 0.2$ 度)での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または少なくとも5つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 7.7 、 9.2 、 10.4 、 12.9 、 15.7 、 18.4 、 19.8 、 21.7 、及び 24.0 の角度($2\theta \pm 0.2$ 度)での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 7.7 、 9.2 、 10.4 、 12.9 、 15.7 、 18.4 、 19.8 、 21.7 、及び 24.0 の角度($2\theta \pm 0.2$ 度)での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、または少なくとも8つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 7.7 、 9.2 、 10.4 、 12.9 、 13.8 、 14.7 、 15.7 、 16.1 、 18.4 、 19.8 、 21.7 、 22.3 、及び 24.0 の角度($2\theta \pm 0.2$ 度)での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 7.7 、 9.2 、 10.4 、 12.9 、 13.8 、 14.7 、 15.7 、 16.1 、 18.4 、 19.8 、 21.7 、 22.3 、及び 24.0 の角度($2\theta \pm 0.2$ 度)での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、または少なくとも12の回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、図19と実質的に同様のXRPDパターンを特徴とする。

【0354】

いくつかの実施形態では、形態Aは、 167.7 、 126.0 、 115.9 、 43.5 、及び 20.3 ppmの化学シフトにピークを有する固体 ^{13}C NMRスペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、 172.6 、 167.7 、 158.7 、 156.8 、 151.8 、 148.7 、 128.6 、 126.0 、 115.9 、 113.1 、 112.3 、 88.0 、 85.5 、 62.0 、 60.5 、 55.6 、 43.5 、 37.7 、 29.6 、 21.1 、及び 20.3 ppmの化学シフトにピークを有する固体 ^{13}C NMRスペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、図20と実質的に同様の固体 ^{13}C NMRスペクトルを特徴とする。

【0355】

いくつかの実施形態では、形態Aは、 -82.2 、 -83.1 、 -111.7 、及び -114.4 ppmの化学シフトにピークを有する固体 ^{19}F NMRスペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、図21と実質的に同様の固体 ^{19}F NMRスペクトルを特徴とする。

【0356】

いくつかの実施形態では、形態Aは、1:1の2-メチルテトラヒドロフラン／ヘプタン溶液の緩徐な蒸発によって得ることができる。他の実施形態では、形態Aは、実施例6に記載の手順によって得ることができる。

【0357】

化合物23の固体形態

いくつかの実施形態では、本発明は、式

10

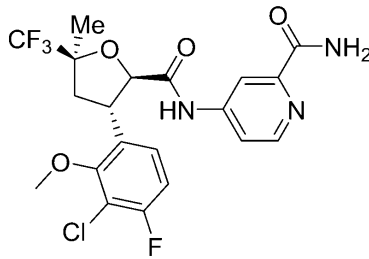
20

30

40

50

【化 6 0】



10

の化合物に関し、化合物は結晶性固体形態である。

【0358】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、形態Aである。

【0359】

いくつかの実施形態では、形態Aは、17.2、19.3、及び22.3の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、17.2、19.3、及び22.3の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、または少なくとも2つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、14.2、15.8、17.2、19.3、22.3、及び30.6の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、14.2、15.8、17.2、19.3、22.3、及び30.6の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、または少なくとも5つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、12.2、14.2、15.8、17.2、19.3、22.3、25.0、25.1、及び30.6の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、12.2、14.2、15.8、17.2、19.3、22.3、25.0、25.1、及び30.6の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、または少なくとも8つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、11.3、12.2、13.2、14.2、15.2、15.8、16.6、17.2、19.3、21.1、22.3、22.8、23.7、24.6、25.0、25.1、25.9、27.1、27.9、30.6、34.4、及び39.4の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、11.3、12.2、13.2、14.2、15.2、15.8、16.6、17.2、19.3、21.1、22.3、22.8、23.7、24.6、25.0、25.1、25.9、27.1、27.9、30.6、34.4、及び39.4の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、または少なくとも21の回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、図22と実質的に同様のXRPDパターンを特徴とする。

20

30

40

【0360】

いくつかの実施形態では、形態Aは、171.1、149.3、123.3、41.6、及び20.0ppmの化学シフトにピークを有する固体¹³C NMRスペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、171.1、166.7、156.8、155.5、151.9、149.3、147.3、131.5、123.3、119.0、114.2、112.8、86.0、85.0、61.7、61.0、44.4、41.6、

50

及び 20.0 ppm の化学シフトにピークを有する固体 ^{13}C NMR スペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、図 23 と実質的に同様の固体 ^{13}C NMR スペクトルを特徴とする。

【0361】

いくつかの実施形態では、形態 A は、-78.2、-113.5、及び -115.1 ppm の化学シフトにピークを有する固体 ^{19}F NMR スペクトルを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、図 24 と実質的に同様の固体 ^{19}F NMR スペクトルを特徴とする。

【0362】

いくつかの実施形態では、形態 A は、単結晶 X 線分析によって決定されるように、単斜晶系を特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、単結晶 X 線分析によって決定されるように、 $P2_1$ 空間群を特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、単結晶 X 線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞を特徴とする： $a = 7.8661(3) \text{ \AA}$ ； $b = 7.9167(3) \text{ \AA}$ ； $c = 16.8777(7) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 98.487(2)^\circ$ ；及び $\gamma = 90^\circ$ 。

【0363】

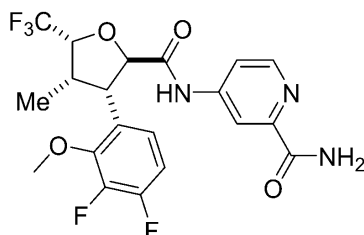
いくつかの実施形態では、形態 A は、1：1 の 2-メチルテトラヒドロフラン／ヘプタン溶液の緩徐な蒸発によって得ることができる。他の実施形態では、形態 A は、化合物をメタノールに溶解し、ヘプタン蒸気をゆっくりと拡散させることによって得ることができる。他の実施形態では、形態 A は、実施例 6 に記載の手順によって得ることができる。

【0364】

化合物 25 の固体形態

いくつかの実施形態では、本発明は、式

【化 61】



の化合物に関し、化合物は、実施例 7、ステップ 11 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離されるとき、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有し、化合物は結晶性固体形態である。

【0365】

いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は、形態 A である。

【0366】

いくつかの実施形態では、形態 A は、6.8、7.9、及び 13.8 の角度（2シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、6.8、7.9、及び 13.8 の角度（2シータ ± 0.2 度）での少なくとも 1 つ、または少なくとも 2 つの回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、6.8、7.9、11.0、13.7、13.8、及び 27.4 の角度（2シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、6.8、7.9、11.0、13.7、13.8、及び 27.4 の角度（2シータ ± 0.2 度）での少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、少なくとも 4 つ、または少なくとも 5 つの回折を有する XRPD パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態 A は、6.8、7.9、11.0、13.7、13.8、15.9、16.3、23.2、及び 27.4 の角度（2シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD

パターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、6.8、7.9、11.0、13.7、13.8、15.9、16.3、23.2、及び27.4の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、または少なくとも8つの回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、3.2、6.8、7.9、11.0、11.8、13.7、13.8、15.1、15.9、16.3、17.5、18.6、19.0、19.5、21.6、21.9、23.2、27.0、27.4、29.4、及び30.3の角度（2シータ±0.2度）での回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、3.2、6.8、7.9、11.0、11.8、13.7、13.8、15.1、15.9、16.3、17.5、18.6、19.0、19.5、21.6、21.9、23.2、27.0、27.4、29.4、及び30.3の角度（2シータ±0.2度）での少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、または少なくとも20の回折を有するXRPDパターンを特徴とする。他の実施形態では、形態Aは、図26と実質的に同様のXRPDパターンを特徴とする。

10

【0367】

いくつかの実施形態では、形態Aは、1:1の2-メチルテトラヒドロフラン／ヘプタン溶液の緩徐な蒸発によって得ることができる。他の実施形態では、形態Aは、実施例7に記載の手順によって得ることができる。

20

【0368】

塩、組成物、使用、製剤、投与及び追加の薬剤

薬学的に許容される塩及び組成物

本明細書で論じられるように、本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤である化合物及びその薬学的に許容される塩を提供し、したがって、本発明の化合物、及びその薬学的に許容される塩は、慢性疼痛、腸痛（gut pain）、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛（例えば、パニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈、を含むがこれらに限定されない、疾患、障害、及び状態の治療に有用である。したがって、本発明の別の態様では、医薬組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含み、必要に応じて、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む。ある特定の実施形態では、これらの組成物は、1つまたはそれより多くの追加の治療剤を必要に応じてさらに含む。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ナトリウムチャネル阻害剤である。

30

【0369】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを起こさずに、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに好適であるとともに、合理的な利益／リスク比と釣り合う塩を指す。本発明の化合物の「薬学的に許容される塩」は、レシピエントへの投与時に、直接的または間接的に、本発明の化合物または阻害的に活性な代謝物またはその残留物を提供することができる任意の非毒性塩を含む。塩は、純粋な形態、1つまたはそれより多くの他の物質との混合物（例えば、溶液、懸濁液、またはコロイド）、または水和物、溶媒和物、または共結晶の形態であり得る。本明細書で使用される場合、「阻害的に活性な代謝物またはその残留物」という用語は、その代謝物またはその残留物はまた電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤であることを意味する。

40

【0370】

薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、S. M. Ber

50

ge, et al. は、参照により本明細書に組み込まれる J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 に薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、好適な無機酸及び有機酸ならびに塩基から誘導されるものが含まれる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸のような無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸のような有機酸と形成されるか、あるいは、イオン交換のように、当該技術分野において用いられている他の方法を用いることによって形成される、アミノ基の塩である。その他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。薬学的に許容される塩のさらなる非限定的な例としては、適切な場合、対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、第4級アンモニウム、及びアミンカチオン、例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩が挙げられる。

【0371】

本明細書に記載されるように、本発明の薬学的に許容される組成物は、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルをさらに含み、これには、本明細書で使用される場合、所望の特定の剤形に好適な、あらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散剤もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤などが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に許容される組成物の処方に使用される種々の担体、及びその調製のための既知の技術を開示している。任意の望ましくない生物学的効果を産生すること、または他の方法で薬学的に許容される組成物の任意の他の成分（複数可）と有害な様式で相互作用することなどによって、任意の従来の担体媒体が本発明の化合物と適合しない場合を除いて、その使用は、本発明の範囲内にあると企図される。薬学的に許容される担体としての役割を果たし得る材料のいくつかの例としては、限定されないが、以下が挙げられる：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例としてヒト血清アルブミン、緩衝剤物質、例としてリン酸塩、グリシン、ソルビン酸塩、またはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例として硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、糖、例としてラクトース、グルコース、及びスクロース；デンプン、例としてトウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；セルロース及びその誘導体、例としてナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例としてカカオバター及び座薬ワックス；油、例と

10

20

30

40

50

してピーナッツ油、綿実油；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油及びダイズ油；グリコール；例としてプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例としてオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例として水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、及びリン酸塩緩衝液が挙げられ、ならびに他の非毒性適合性滑沢剤、例としてラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、防腐剤及び抗酸化剤もまた、調合者の判断により、組成物中に存在してもよい。

【0372】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を特徴とする。

10

【0373】

別の態様では、本発明は、治療有効量の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び1つもしくはそれより多くの薬学的に許容される担体またはビヒクルを含む医薬組成物を特徴とする。

【0374】

化合物及び薬学的に許容される塩及び組成物の使用

別の態様では、本発明は、対象の電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法であって、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を特徴とする。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルはNa_v1.8である。

20

【0375】

さらに別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛（例えば、パニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法を特徴とする。

【0376】

さらに別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、パニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、または心不整脈の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法を特徴とする。

30

【0377】

さらに別の態様では、本発明は、腸痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法を特徴とし、腸痛は、炎症性腸疾患疼痛、クローン病疼痛または間質性膀胱炎疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む。

40

【0378】

さらに別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法を特徴とする。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、ヘルペス後神経痛、小径線維ニューロパチーまたは特発性小径線維ニューロパチーを含む。本明細書で使用される場合、「特発性小径線維ニューロパチー」という句は、任意の小径線維ニューロパチーを含むと理解されるべきである。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチーを含む。

【0379】

さらに別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度

50

を軽減するための方法の特徴とし、神経障害性疼痛は、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性HIV関連感覚ニューロパチー、三叉神経痛、口内焼灼感症候群、切断術後疼痛、幻肢痛、有痛性神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、根性痛（radicular pain）、坐骨神経痛；神経裂離損傷、腕神経叢裂離損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髄損傷後疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチーまたは三叉神経・自律神経性頭痛（trigeminal autonomic cephalalgia）を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む。

10

【0380】

さらに別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法の特徴とする。いくつかの態様において、筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛を含む。

【0381】

さらに別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法の特徴とし、筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛、背部痛、冷覚痛（cold pain）、灼熱痛（burn pain）または歯痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む。

20

【0382】

さらに別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法の特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛または外陰部痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む。

【0383】

さらに別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法の特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む。

30

【0384】

さらに別の態様では、本発明は、特発性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法の特徴とし、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む。

【0385】

さらに別の態様では、本発明は、病的咳嗽の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法の特徴とし、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む。

【0386】

さらに別の態様では、本発明は、急性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法の特徴とする。いくつかの態様において、急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

40

【0387】

さらに別の態様では、本発明は、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛）の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法の特徴とする。

【0388】

さらに別の態様では、本発明は、バニオン切除疼痛の対象を治療するかまたはその重症

50

度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法の特徴とする。

【0389】

さらに別の態様では、本発明は、ヘルニア縫合疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法の特徴とする。

【0390】

さらに別の態様では、本発明は、腹壁形成術疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法の特徴とする。

【0391】

さらに別の態様では、本発明は、内臓痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法の特徴とする。いくつかの態様において、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

【0392】

さらに別の態様では、本発明は、神経変性疾患の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法の特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピットホブキンス症候群（P T H S）を含む。

【0393】

さらに別の態様では、本発明は、有効量の化合物、薬学的に許容される塩または医薬組成物による治療と同時に、治療前に、または治療後に投与される1つまたはそれより多くの追加の治療剤で対象を治療する方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0394】

別の態様では、本発明は、生体試料における電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法であって、生体試料を、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物と接触させることを含む、方法の特徴とする。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルはN a v 1 . 8である。

【0395】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、全身性神経痛、癲癇、癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、病的咳嗽、内臓痛、変形性関節症疼痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根性痛、坐骨神経痛、背部痛、頭痛、頸部痛、激痛（severe pain）、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛（例えば、パニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛）、がん性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧症、または異常な胃腸運動性の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法の特徴とする。

【0396】

別の態様では、本発明は、大腿骨癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊柱管狭窄症；神経障害性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節疼痛；慢性内臓痛、腹痛；膵臓痛；I B S 痛；慢性及び急性頭痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発性頭痛；慢性及び急性の神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；H I V 関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経傷害；有痛性神経腫；異所性の近位及び遠位放電；

10

20

30

40

50

神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；乳房切除術後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格系疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸部痛；腱炎；傷害の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎疝痛、急性の産科的疼痛、陣痛；帝王切開疼痛；急性炎症性疼痛、灼熱痛、外傷疼痛；急性間欠的疼痛、子宮内膜症；急性ヘルペス疼痛；鎌状赤血球貧血；急性膀胱炎；突出痛；口腔顔面痛；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；うつ病における疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギラン・バレー疼痛；痛む脚及び動く足趾（*painful legs and moving toes*）；ハグルンド症候群；肢端紅痛症の疼痛；ファブリー病疼痛；膀胱及び泌尿生殖器疾患；尿失禁、病的咳嗽；過活動膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎（IC）；前立腺炎；複合性局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）II型；広範痛症、発作性激痛症（*paroxysmal extreme pain*）、搔痒、耳鳴、または狭心症誘発性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を投与することを含む、方法を特徴とする。

10

【0397】

使用するための化合物、薬学的に許容される塩及び組成物

別の態様では、本発明は、医薬として使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。

20

【0398】

別の態様では、本発明は、対象における電位依存性ナトリウムチャネルを阻害する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャネルは $Na_v1.8$ である。

【0399】

別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛（例えば、パニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。

30

【0400】

別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、パニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、または心不整脈の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。

【0401】

別の態様では、本発明は、腸痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とし、腸痛は、炎症性腸疾患疼痛、クローン病疼痛または間質性膀胱炎疼痛を含む。

40

【0402】

別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、ヘルペス後神経痛、小径線維ニューロパチーまたは特発性小径線維ニューロパチーを含む。本明細書で 사용되는場合、「特発性小径線維ニューロパチー」という句は、任意の小径線維ニューロパチーを含むと理解されるべきである。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチーを含む。

【0403】

50

別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とし、神経障害性疼痛は、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性HIV関連感覚ニューロパチー、三叉神経痛、口内焼灼感症候群、切断術後疼痛、幻肢痛、有痛性神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、根性痛（radicular pain）、坐骨神経痛；神経裂離損傷、腕神経叢裂離損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髄損傷後疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチーまたは三叉神経・自律神経性頭痛（trigeminal autonomic cephalalgia）を含む。

10

【0404】

別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様において、筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛を含む。

【0405】

別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とし、筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛、背部痛、冷覚痛（cold pain）、灼熱痛（burn pain）または歯痛を含む。

20

【0406】

別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛または外陰部痛を含む。

【0407】

別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含む。

【0408】

別の態様では、本発明は、特発性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とし、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含む。

30

【0409】

別の態様では、本発明は、病的咳嗽の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。

【0410】

別の態様では、本発明は、急性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様において、急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

40

【0411】

さらに別の態様では、本発明は、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛）の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。

【0412】

別の態様では、本発明は、バニオン切除疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。

【0413】

50

別の態様では、本発明は、ヘルニア縫合疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。

【0414】

別の態様では、本発明は、腹壁形成術疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。

【0415】

別の態様では、本発明は、内臓痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様において、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

【0416】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピットホプキンス症候群（P T H S）を含む。

【0417】

別の態様では、本発明は、有効量の化合物、薬学的に許容される塩または医薬組成物による治療と同時に、治療前に、または治療後に投与される1つもしくはそれより多くの追加の治療剤で対象を治療する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0418】

別の態様では、本発明は、生体試料における電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法であって、生体試料を、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物と接触させることを含む、方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルはNa v 1. 8である。

【0419】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、全身性神経痛、癲癇、癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、病的咳嗽、内臓痛、変形性関節症疼痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根性痛、坐骨神経痛、背部痛、頭痛、頸部痛、激痛（severe pain）、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛（例えば、パニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛）、がん性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧症、または異常な胃腸運動性の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。

【0420】

別の態様では、本発明は、大腿骨癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊柱管狭窄症；神経障害性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節疼痛；慢性内臓痛、腹痛；膵臓痛；IBS痛；慢性及び急性頭痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発性頭痛；慢性及び急性の神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経傷害；有痛性神経腫；異所性の近位及び遠位放電；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；乳房切除術後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格系疼痛；関節痛；機械的腰痛；

頸部痛；腱炎；傷害の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎疝痛、急性の産科的疼痛、陣痛；帝王切開疼痛；急性炎症性疼痛、灼熱痛、外傷疼痛；急性間欠的疼痛、子宮内膜症；急性ヘルペス疼痛；鎌状赤血球貧血；急性膀胱炎；突出痛；口腔顔面痛；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；うつ病における疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギラン・バレー疼痛；痛む脚及び動く足趾（*painful legs and moving toes*）；ハグルンド症候群；肢端紅痛症の疼痛；ファブリー病疼痛；膀胱及び泌尿生殖器疾患；尿失禁、病的咳嗽；過活動膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎（IC）；前立腺炎；複合性局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）II型；広範痛症、発作性激痛症（*paroxysmal extreme pain*）、掻痒、耳鳴、または狭心症誘発性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物を特徴とする。

10

【0421】

医薬の製造

別の態様では、本発明は、医薬を製造するための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩または医薬組成物の使用を提供する。

【0422】

別の態様では、本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルを阻害するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャネルは $Na_v1.8$ である。

20

【0423】

さらに別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛（例えば、パニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。

【0424】

さらに別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、パニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、または心不整脈の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。

30

【0425】

さらに別の態様では、本発明は、腸痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供し、腸痛は、炎症性腸疾患疼痛、クローン病疼痛または間質性膀胱炎疼痛を含む。

【0426】

さらに別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、ヘルペス後神経痛、小径線維ニューロパチーまたは特発性小径線維ニューロパチーを含む。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチーを含む。

40

【0427】

さらに別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供し、神経障害性疼痛は、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性HIV関連感覚ニューロパチー、三叉神経痛、口内焼灼感症候群、切

50

断術後疼痛、幻肢痛、有痛性神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、根性痛（*radicular pain*）、坐骨神経痛；神経裂離損傷、腕神経叢裂離損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髄損傷後疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチーまたは三叉神経・自律神経性ニューロパチー（*trigeminal autonomic neuropathy*）を含む。

【0428】

さらに別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様において、筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛を含む。

10

【0429】

さらに別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供し、筋骨格系疼痛は、変形性関節症疼痛、背部痛、冷覚痛（*cold pain*）、灼熱痛（*burn pain*）または歯痛を含む。

【0430】

さらに別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供し、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛または外陰部痛を含む。

20

【0431】

さらに別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供し、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含む。

【0432】

さらに別の態様では、本発明は、特発性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供し、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含む。

30

【0433】

さらに別の態様では、本発明は、病的咳嗽の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。

【0434】

さらに別の態様では、本発明は、急性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様において、急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

【0435】

さらに別の態様では、本発明は、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛）の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。

40

【0436】

さらに別の態様では、本発明は、バニオン切除疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。

【0437】

さらに別の態様では、本発明は、ヘルニア縫合疼痛の対象を治療するかまたはその重症

50

度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。

【0438】

さらに別の態様では、本発明は、腹壁形成術疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。

【0439】

さらに別の態様では、本発明は、内臓痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様において、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

【0440】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピットホプキンス症候群（P T H S）を含む。

【0441】

別の態様では、本発明は、化合物または医薬組成物による治療と同時に、治療前に、または治療後に投与される1つもしくはそれより多くの追加の治療剤との組合せで使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0442】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、全身性神経痛、癲癇、癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、病的咳嗽、内臓痛、変形性関節症疼痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根性痛、坐骨神経痛、背部痛、頭痛、頸部痛、激痛（*severe pain*）、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛（例えば、バニオン切除疼痛、ヘルニア縫合疼痛または腹壁形成術疼痛）、がん性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧症、または異常な胃腸運動性を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。

【0443】

別の態様では、本発明は、大腿骨癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊柱管狭窄症；神経障害性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節疼痛；慢性内臓痛、腹痛；脾臓痛；I B S 痛；慢性及び急性頭痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発性頭痛；慢性及び急性の神経障害性疼痛、ヘルペス後神経痛；糖尿病性ニューロパチー；H I V 関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経傷害；有痛性神経腫；異所性の近位及び遠位放電；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；乳房切除術後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格系疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸部痛；腱炎；傷害の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎疝痛、急性の産科的疼痛、陣痛；帝王切開疼痛；急性炎症、灼熱痛、外傷疼痛；急性間欠的疼痛、子宮内膜症；急性ヘルペス疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；突出痛；口腔顔面痛；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症（M S）の疼痛；うつ病における疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギラン・バレー疼痛；痛む脚及び動く足趾（*painful legs an*

10

20

30

40

50

d moving toes) ; ハグルンド症候群 ; 肢端紅痛症の疼痛 ; ファブリー病疼痛 ; 膀胱及び泌尿生殖器疾患 ; 尿失禁、病的咳嗽 ; 過活動膀胱 ; 有痛性膀胱症候群 ; 間質性膀胱炎 (IC) ; 前立腺炎 ; 複合性局所疼痛症候群 (CRPS) I 型、複合性局所疼痛症候群 (CRPS) II 型 ; 広範痛症、発作性激痛症 (paroxysmal extreme pain)、搔痒、耳鳴、または狭心症誘発性疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減するのに使用する医薬を製造するための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩またはその医薬組成物の使用を提供する。

【0444】

薬学的に許容される塩及び組成物の投与

本発明のある特定の実施形態では、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の「有効量」は、上記の1つまたはそれより多くの状態を治療するかまたはその重症度を軽減するのに有効な量である。

【0445】

本発明の方法による化合物、塩、及び組成物は、本明細書に記載の1つまたはそれより多くの疼痛もしくは非疼痛疾患を治療するかまたはその重症度を軽減するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与することができる。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び全身状態、状態の重症度、具体的な薬剤、その投与様式などに応じて対象毎に異なる。本発明の化合物、塩、及び組成物は、投与の容易さ及び投与量の均一性のために単位剤形で好ましくは処方される。「単位剤形」という表現は、本明細書で 사용되는場合、治療される対象に適切な薬剤の物理的に分離した単位を指す。しかし、本発明の化合物、塩、及び組成物の合計1日使用量は、合理的な医療判断の範囲内で担当医師により決定されると理解される。任意の特定の対象または生物に特定の有効用量レベルは、治療されている障害または障害の重症度 ; 用いられる特定の化合物または塩の活性 ; 用いられる特定の組成物 ; 対象の年齢、体重、健康状態、性別、及び食事 ; 用いられる特定の化合物または塩の投与時間、投与経路、及び排出速度 ; 治療期間 ; 用いられる特定の化合物または塩と組み合わせてまたは同時に使用される薬物、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含むさまざまな要因に依存する。本明細書で 사용되는「対象」または「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【0446】

本発明の薬学的に許容される組成物は、治療されている状態の重症度に応じて、経口、直腸、非経口、大槽内、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏、または液滴による）、口腔、経口もしくは経鼻スプレーとして、またはこれらと同様にヒト及び他の動物に投与することができる。ある特定の実施形態では、本発明の化合物、塩、及び組成物は、1日に1回またはそれより多くの回数、所望の治療効果を得るのに有効な、1日あたり約0.001 mg/kg ~ 約100 mg/kg 対象体重、または約0.01 mg/kg ~ 約50 mg/kg 対象体重の投与量レベルで経口的または非経口的に投与してもよい。

【0447】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。活性化合物または塩に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、可溶化剤ならびに乳化剤、例としてエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタン脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤以外に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤などのアジュバントを含み得る。

【0448】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿潤

10

20

30

40

50

剤及び懸濁化剤を使用して既知の技術に従って処方され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液、またはエマルジョン、例えば 1, 3-ブタンジオール中の溶液としてのものであり得る。用いてもよい許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、U.S.P. 及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁化媒体として従来用いられている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性の不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において使用される。

【0449】

注射用製剤は、例えば、細菌を保持するフィルターに通して濾過することにより、または使用前に滅菌水または他の滅菌注射用媒体に溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0450】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが、多くの場合望ましい。これは、難水溶性である結晶性または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって達成することができる。その場合、化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、また溶解速度は結晶サイズ及び結晶形態に依存する場合がある。あるいは、非経口的に投与された化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーで化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物のポリマーに対する比率及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を閉じ込めることによって調製される。

【0451】

直腸または腔投与用の組成物は、常温では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸または腔内で溶解し、活性成分を放出する好適な非刺激性賦形剤または担体、例として、カカオバター、ポリエチレングリコール、または座薬ワックスと、本発明の化合物または塩とを混合することにより調製することができる座薬であることが好ましい。

【0452】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形において、活性化合物または塩は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも 1 つの不活性な薬学的に許容される賦形剤または担体、及び／または a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤または増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶液遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、ならびに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、及びこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含んでもよい。

【0453】

類似したタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリコール、及び同様の賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として利用することができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、腸溶性コーティング及び製薬分野で周知の他のコーティングなどのコーティ

10

20

30

40

50

ング及びシェルを用いて調製することができる。これらは、乳白剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて、遅延して、腸管のある特定の部分においてのみ、または優先的に、活性化合物（複数可）を放出するような組成物であってもよい。使用され得る包埋組成物の例には、ポリマー物質及びワックスが含まれる。類似したタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリコール、及び同様の賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いることができる。

【0454】

活性化合物または塩はまた、上述の1つまたはそれより多くの賦形剤を含むマイクロカプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、製薬分野で周知の腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。このような固体剤形では、活性化合物または塩を、スクロース、ラクトースまたはスターチなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。常法に従って、そのような剤形はまた、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースなどの錠剤化滑沢剤及び他の錠剤化補助剤を含み得る。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤も含み得る。それらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて、遅延して、腸管のある特定の部分においてのみ、または優先的に、活性成分（複数可）を放出する組成物であり得る。使用され得る包埋組成物の例には、ポリマー物質及びワックスが含まれる。

【0455】

本発明の化合物または塩の局所または経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧、吸入剤、またはパッチが含まれる。活性成分は、薬学的に許容される担体及び必要に応じて任意の必要な防腐剤または緩衝剤と滅菌条件下で混合される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本発明の範囲内にあることが企図される。さらに、本発明は、身体への化合物の制御された送達を提供するさらなる利点を有する経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、適切な媒体内に化合物を溶解または分配することによって調製される。吸収促進剤を使用して、皮膚全体にわたる化合物の流束を増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に化合物を分散させることによってのいずれかで、制御することができる。

【0456】

上に一般的に記載されているように、本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤として有用である。一実施形態では、化合物はNa_v1.8の阻害剤であり、したがって、特定の理論に拘束されることを望むものではないが、化合物、塩、及び組成物は、Na_v1.8の活性化または活動亢進が疾患、状態、または障害に関係している場合、疾患、状態、または障害を治療するかまたはその重症度を軽減するのに特に有用である。Na_v1.8の活性化または活動亢進が特定の疾患、状態、または障害に関係している場合、その疾患、状態、または障害は「Na_v1.8媒介疾患、状態、または障害」と呼ばれることもある。したがって、別の態様では、本発明は、Na_v1.8の活性化または活動亢進が病状に関係している場合、疾患、状態、または障害を治療するかまたはその重症度を軽減するための方法を提供する。

【0457】

Na_v1.8の阻害剤として本発明で利用される化合物の活性は、両方とも、参照により全体が組み込まれている、国際公開番号WO2014/120808A9及び米国公開番号2014/0213616A1に一般に記載されている方法、本明細書に記載の方法、及び当業者に知られ、利用可能な他の方法に従ってアッセイすることができる。

【0458】

追加の治療剤

本発明の化合物、塩、及び薬学的に許容される組成物は、組合せ療法で用いることがで

き、すなわち、化合物、塩、及び薬学的に許容される組成物は、1つもしくはそれより多くの他の所望の治療法または医療処置と同時に、その前に、または後に投与することができることも理解されよう。ある組合せレジメンで使用する療法（治療法または処置）の特定の組合せは、所望の療法及び／または処置の適合性、及び達成されるべき所望の治療効果を考慮に入れるであろう。使用される治療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成することができ（例えば、本発明の化合物は、同じ障害を治療するために用いられる別の薬剤と同時に投与され得る）、またはそれらは異なる効果を達成することができる（例えば、有害作用の制御）ことも理解されよう。本明細書で使用される場合、特定の疾患または状態を治療または予防するために通常投与される追加の治療剤は、「治療される疾患または状態に適切である」として知られている。例えば、例示的なさらなる治療剤には、限定するものではないが、非オピオイド鎮痛薬（エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチンなどのインドール；ナブメトンなどのナフチルアルカノン；ピロキシカムなどのオキシカム；アセトアミノフェンなどのパラアミノフェノール誘導体；フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジンなどのプロピオン酸；アスピリン、コリンマグネシウムトリサリチレート、ジフルニサルなどのサリチレート；メクロフェナム酸、メフェナム酸などのフェナメート；及びフェニルブタゾンなどのピラゾール）；または、オピオイド（麻薬）アゴニスト（コデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロポキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、及びペンタゾシンなど）が含まれる。さらに、非薬物鎮痛アプローチは、本発明の1つまたはそれより多くの化合物の投与と併せて利用することができる。例えば、麻酔学的（脊髄内注入、神経遮断）、神経外科的（CNS経路の神経剥離術）、神経刺激的（経皮的電気神経刺激、脊髄後索刺激）、理学療法的（理学療法、矯正機器、ジアテルミー）、または心理的（認知法－催眠、バイオフィードバック、または行動論的方法）アプローチを利用してもよい。追加の適切な治療剤またはアプローチは、The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011、及びFood and Drug Administrationのウェブサイト、www.fda.govに概略的に記載されており、これらの内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0459】

別の実施形態では、追加の適切な治療剤が以下から選択される：

【0460】

(1) オピオイド鎮痛薬、例えば、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロルファン、メタドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロポキシフェン、ナルメフェン、ナルルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、ペンタゾシン、またはジフェリケファリン；

【0461】

(2) 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン（静脈内イブプロフェン（例えば、Caldolor（登録商標））を含むがこれに限定されない）、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク（ケトロラクトロメタミン（例えば、Toradol（登録商標））を含むがこれに限定されない）、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、IVメロキシカム（例えば、Anjeso（登録商標））、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチンまたはゾメピラック；

【0462】

(3) バルビツレート鎮静薬、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、タルブタール、チアミラルまたはチオペンタール；

【0463】

(4) 鎮静作用を有するベンゾジアゼピン、例えば、クロルジアゼポキシド、クロラゼペート、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパムまたはトリアゾラム；

【0464】

(5) 鎮静作用を有するヒスタミン (H_1) アンタゴニスト、例えば、ジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミンまたはクロルシクリジン；

【0465】

(6) 鎮静薬、例として、グルテチミド、メプロバメート、メタカロンまたはジクロラルフェナゾン；

【0466】

(7) 骨格筋弛緩薬、例えば、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザブリン、メトカルバモールまたはオルフェナドリン；

【0467】

(8) NMDA 受容体アンタゴニスト、例えば、デキストロメトルファン ((+) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルモルフィナン) またはその代謝産物であるデキストロルファン ((+) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルモルフィナン)、ケタミン、メマンチン、ピロキノリンキニーネ、cis - 4 - (ホスホノメチル) - 2 - ピペリジンカルボン酸、ブジピン、EN - 3231 (MorphiDex (登録商標))、モルヒネとデキストロメトルファンとの組合せ製剤)、トピラマート、ネラメキサンまたはペルジンフォテル (perzinfotel) 例として NR2B アンタゴニスト、例えば、イフェンプロジル、トラキソプロジルまたは (-) - (R) - 6 - {2 - [4 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル] - 1 - ヒドロキシエチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (LH) - キノリノン；

【0468】

(9) α - アドレナリン作用物質、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デクスedetミジン、モダフィニル、または 4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (5 - メタン - スルホンアミド - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) キナゾリン；

【0469】

(10) 三環系抗うつ薬、例えば、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリンまたはノルトリプチリン；

【0470】

(11) 抗けいれん薬、例えば、カルバマゼピン (Tegretol (登録商標))、ラモトリジン、トピラマート、ラコサミド (Vimpat (登録商標)) またはバルプロアート；

【0471】

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

10

20

30

40

50

キシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-メチルアミノ]-2-フェニルピペリジン(2S, 3S);

【0472】

(13) ムスカリン性アンタゴニスト、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピベリン、塩化トロスピウム(tropisium chloride)、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリン及びイプラトロピウム;

【0473】

(14) COX-2 選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、またはルミラコキシブ;

【0474】

(15) コールタール鎮痛薬、特に、パラセタモール;

【0475】

(16) 神経遮断薬、例えば、ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフロペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジブラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピプラゾール、ブロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロプリド、ゾテピン、ピフェプルノックス、アセナピン、ルラシドン、アミスルプリド、バラペリドン(balaperidone)、パリンドレ(palindore)、エプリバンセリン、オサネタント(osanetant)、リモナバント、メクリネルタント、Miraxion(登録商標)またはサリゾタン;

【0476】

(17) バニロイド受容体アゴニスト(例えば、レシニフェラトキシニン(resiniferatoxin)またはシバミド(civamide))またはアンタゴニスト(例えば、カプサゼピン、GRC-15300);

【0477】

(18) ベータ-アドレナリン作用物質、例えば、プロプラノロール;

【0478】

(19) 局所麻酔薬、例えば、メキシレチン;

【0479】

(20) コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン;

【0480】

(21) 5-HT受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、特に、5-HT_{1B/1D}アゴニスト、例えば、エレトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンまたはリザトリプタン;

【0481】

(22) 5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト、例えば、R(+)- α -(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニルエチル)]-4-ピペリジンメタノール(MDL-100907);

【0482】

(23) コリン作用性(ニコチン様)鎮痛薬、例として、イスプロニクリン(TC-1734)、(E)-N-メチル-4-(3-ピリジニル)-3-ブテン-1-アミン(RJR-2403)、(R)-5-(2-アゼチジニルメトキシ)-2-クロロピリジン(ABT-594)またはニコチン;

【0483】

(24) Tramadol(登録商標)、Tramadol ER(Ultram ER(登録商標))、IV Tramadol、タペンタドールER(Nucynta(登録商標));

【0484】

(25) PDE5阻害剤、例えば、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニル-スルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ

10

20

30

40

50

-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)、(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2', 1':6, 1]-ピリド[3, 4-b]インドール-1, 4-ジオン(IC-351またはタダラフィル)、2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-オン(バルデナフィル)、5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン、5-(5-アセチル-2-プロポキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン、4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、3-(1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-プロポキシベンゼンスルホンアミド；

【0485】

(26) アルファー2-デルタリガンド、例えば、ガバペンチン(Neurontin(登録商標))、ガバペンチンGR(Gralise(登録商標))、ガバペンチン、エナカルビル(Horizant(登録商標))、プレガバリン(Lyrica(登録商標))、3-メチルガバペンチン、(1[α], 3[α], 5[α])(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸、(3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-ヘプタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(2S, 4S)-4-(3-クロロフェノキシ)プロリン、(2S, 4S)-4-(3-フルオロベンジル)-プロリン、[(1R, 5R, 6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプタ-6-イル]酢酸、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン、C-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S, 4S)-(1-アミノメチル-3, 4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(3R, 4R, 5R)-3-アミノ-4, 5-ジメチル-ヘプタン酸及び(3R, 4R, 5R)-3-アミノ-4, 5-ジメチル-オクタン酸；

【0486】

(27) カンナビノイド、例えばKHK-6188；

【0487】

(28) 代謝型グルタメートサブタイプ1受容体(mGluR1)アンタゴニスト；

【0488】

(29) セロトニン再取り込み阻害剤、例として、セルトラリン、セルトラリン代謝産物であるデメチルセルトラリン、フルオキセチン、ノルフルオキセチン(フルオキセチンデスメチル代謝産物)、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物であるデスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d, l-フェンフルアミン、フェモキセチン、イホキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミン及びトラゾドン；

【0489】

(30) ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取り込み阻害剤、例として、マプロチリン、ロフェプラミン、ミルタザピン(mirtazepine)、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロピオン、ブプロピオン代謝産物で

10

20

30

40

50

あるヒドロキシブプロピオン、ノミフェンシン及びビロキサジン（Vivalan（登録商標））、特に、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例として、レボキセチン、特に、（S，S）-レボキセチン；

【0490】

（31）デュアルセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物であるO-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物であるデスメチルクロミプラミン、デュロキセチン（Cymbalta（登録商標））、ミルナシプララン及びイミプラミン；

【0491】

（32）誘導型酸化窒素シンターゼ（iNOS）阻害剤、例として、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-L-ホモシステイン、S-[2-[(1-イミノエチル)-アミノ]エチル]-4,4-ジオキソ-L-システイン、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン、(2S,5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-L-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-S-クロロ-S-ピリジンカルボニトリル；2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-L-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S,4R)-2-アミノ-4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-5-チアゾールブタノール、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-L-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-5-クロロベンゾニトリル、N-[4-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]フェニル]チオフエン-2-カルボキサミド、NXN-462またはグアニジノエチルジスルフィド；

【0492】

（33）アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル；

【0493】

（34）プロスタグランジンE2サブタイプ4（EP4）アンタゴニスト、例として、N-[(2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-LH-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル)アミノ)-カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミドまたは4-[(15)-L-([5-クロロ-2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル]カルボニル)アミノ)エチル]安息香酸；

【0494】

（35）ロイコトリエンB4アンタゴニスト；例として、L-(3-ビフェニル-4-イルメチル-4-ヒドロキシクロマン-7-イル)-シクロペンタンカルボン酸（CP-105696）、5-[2-(2-カルボキシエチル)-3-[6-(4-メトキシフェニル)-5E-ヘキセニル]オキシフェノキシ]-吉草酸（ONO-4057）またはDPC-11870；

【0495】

（36）5-リポキシゲナーゼ阻害剤、例として、ジロイトン、6-[(3-フルオロ-5-[4-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル])フェノキシメチル]-L-メチル-2-キノロン（ZD-2138）、または2,3,5-トリメチル-6-(3-ピリジルメチル)-L,4-ベンゾキノン（CV-6504）；

【0496】

（37）ナトリウムチャンネル遮断薬、例として、リドカイン、リドカイン+テトラカインクリーム剤（ZRS-201）またはエスリカルバゼピンアセテート；

【0497】

（38）Nav1.7遮断薬、例として、XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893、BIIB-074（Vixotrigine）、BIIB-095、ASP-18

10

20

30

40

50

07、DSP-3905、OLP-1002、RQ-00432979、FX-301、DWP-17061、IMB-110、IMB-111、IMB-112及び、例として、各出願の全内容が、参照により本明細書に組み込まれるWO2011/140425 (US2011/306607) ; WO2012/106499 (US2012196869) ; WO2012/112743 (US2012245136) ; WO2012/125613 (US2012264749)、WO2012/116440 (US2014187533)、WO2011026240 (US2012220605)、US8883840、US8466188、またはWO2013/109521 (US2015005304)、に開示されるもの。

【0498】

(38a) Nav1.7遮断薬、例として、(2-ベンジルスピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)メタノン、2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-[3-メトキシ-4-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]ベンゾイル]-2,4-ジメチルスピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]エタノン、[8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(4-イソブトキシ-3-メトキシフェニル)メタノン、1-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル)-3-[2-(3,4-ジメチルフェノキシ)エトキシ]プロパン-2-オール、(4-ブトキシ-3-メトキシフェニル)-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン、[8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)-(5-イソプロポキシ-6-メチル-2-ピリジル)メタノン、(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)-[2-メチル-6-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロエチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン、5-[2-メチル-4-[2-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロアセチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル]フェニル]ピリジン-2-カルボニトリル、(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)-[6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロ-2H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン、2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-[3-メトキシ-4-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]ベンゾイル]-2-メチルスピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]エタノン、2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-[3-メトキシ-4-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]ベンゾイル]-2-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロアセチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-カルボニル]-3,3-ジメチルスピロ[2,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]エタノン、2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-[5-イソペンチルオキシピリジン-2-カルボニル]-2-メチルスピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]エタノン、(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル]メタノン、2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-[5-イソペンチルオキシピリジン-2-カルボニル]-2,4-ジメチルスピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]エタノン、1-[(3S)-2,3-ジメチル-1'-[4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシメチル)ベンゾイル]スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-6-イル]-2,2,2-トリフルオロ-エタノン、[8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル]-[3-メトキシ-4-[(1R)-1-メチルプロポキシ]フェニル]メタノン、2,2,2-トリフルオロ-

10

20

30

40

50

1- [1'- (5-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-2, 4-ジメチル-スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン]-6-イル] エタノン、1- [1'- [4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル]-2-メチル-スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン]-6-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン、(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)- [2-メチル-6- (トリフルオロメチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン]-1'-イル] メタノン、[2-メチル-6- (1-メチルシクロプロパンカルボニル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン]-1'-イル]- [4- (3, 3, 3-トリフルオロプロポキシメチル) フェニル] メタノン、4-ブロモ-N- (4-ブロモフェニル)-3- [(1-メチル-2-オキソ-4-ピペリジル) スルファモイル] ベンズアミドまたは (3-クロロ-4-イソプロポキシ-フェニル)- [2-メチル-6- (1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン]-1'-イル] メタノン。
[0499]

10

(39) Na_v1.8遮断薬、例としてPF-04531083、PF-06372865、及び各出願の全内容が、参照により本明細書に組み込まれるWO2008/135826 (US2009048306)、WO2006/011050 (US2008312235)、WO2013/061205 (US2014296313)、US20130303535、WO2013131018、US8466188、WO2013114250 (US2013274243)、WO2014/120808 (US2014213616)、WO2014/120815 (US2014228371) WO2014/120820 (US2014221435)、WO2015/010065 (US20160152561)、WO2015/089361 (US20150166589)、WO2019014352 (US20190016671)、WO2018/213426、WO2020/146682、WO2020/146612、WO2020/014243、WO2020/014246、WO2020/092187、及びWO2020/092667 (US2020140411) に開示されるもの。

20

[0500]

(39a) Na_v1.8遮断薬、例えば、4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4- (パーフルオロエチル) ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロフェノキシ)-N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2- (3-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)-N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ)-4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (4-フルオロフェノキシ)-N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4- (パーフルオロエチル) ベンズアミド、5-クロロ-2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ)-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、5-クロロ-2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N- (2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、4-クロロ-2- (4-フルオ

30

40

50

ロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、2-((5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジル)オキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(オ-トリルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、[4-[2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-2-オキソ-1-ピリジル]メチルニ水素ホスフェート、2-(4-フルオロ-2-(メチル-d₃)フェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、(4-(2-(4-フルオロ-2-(メチル-d₃)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチルニ水素ホスフェート、3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、4-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド)ピコリン酸、2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノリン-3-カルボキサミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノリン-3-カルボキサミド、3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、N-(3-スルファモイルフェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノリン-3-カルボキサミド、N-(3-スルファモイルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、5-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド)ピコリン酸、3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-4-イル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、N-(3-シアノフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、N-(4-カルバモイルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、4-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド)安息香酸、N-(4-シアノフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸、

10

20

30

40

50

4- (2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) -4- (パーフルオロエチル) ベンズアミド) 安息香酸、5- (2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) -4- (パーフルオロエチル) ベンズアミド) ピコリン酸、4- (2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) -4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド) 安息香酸、5- (4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、4- (2- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) -4- (パーフルオロエチル) ベンズアミド) 安息香酸、4- (2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) -4- (パーフルオロエチル) ベンズアミド) 安息香酸、4- (4, 5-ジクロロ-2- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、4- (4, 5-ジクロロ-2- (4-クロロ-2-メチルフェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、5- (4- (ter
 10
 4- (tert-ブチル) -2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、5- (4, 5-ジクロロ-2- (4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、4- (4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、5- (4, 5-ジクロロ-2- (2, 4-ジメトキシフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、5- (4, 5-ジクロロ-2- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、5- (4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、4- (4, 5-ジクロロ-2- (4-クロロ-2-メトキシフェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、5- (4, 5-ジクロロ-2- (2, 4-ジフルオロフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、2- (4-フルオロフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (4-フルオロフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) -4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (4-フルオロフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) -4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) -6- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) -5- (ジフルオロメチル) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2- (4-フルオロフェノキシ) -4- (パーフルオロエチル) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2- (4-クロロ-2-メトキシフェノキシ) -4- (パーフルオロエチル) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、5-クロロ-2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2, 4-ジクロロ-6- (4-クロロ-2-メトキシフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2, 4-ジクロロ-6- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) -4, 6-ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド、2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) -4, 6-ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド、5-クロロ-2- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) -4- (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド、2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) -4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2- (4-フルオロフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2- (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ) -4- (パーフルオロエチル) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、5-フルオロ-2- (4-フルオロ-2-メチルフェノキシ) -N- (3-スルファモイルフェニル) ベンズアミド、2- (2-クロロ-4-フルオロフェノキシ) -4-シアノ-N- (3-スルファモイルフ

10

20

30

40

50

エニル) ベンズアミド、N-(3-スルファモイルフェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フ

ルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、4-
 10
 -[[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、4-
 -[[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、4-[[2-フルオ
 20
 ロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、
 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズア
 ミド、4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ]ピ
 30
 リジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、
 N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェ
 ニル)-2, 3, 4-トリフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド、N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-フルオロ-
 5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド、4-[[6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェ
 40
 ノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェ
 ノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェ
 ノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェ
 ノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4-[[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテリオメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-
 (トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-
 50
 (トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェ
 ノキシ]-5-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)ベンズアミド、4-[[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェ
 ノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェ
 ノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4-[[4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カル
 ボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-5-フルオロ-2-

〔2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-4-（トリフルオロメチル）ベンズアミド、5-〔〔2-フルオロ-6-〔2-（トリジュウテリオメトキシ）-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボキサミド、N-（3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル）-2-フルオロ-6-（4-フルオロフェノキシ）-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド、または4-〔〔2-フルオロ-6-〔3-フルオロ-2-メトキシ-4-（トリフルオロメトキシ）フェノキシ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンゾイル〕アミノ〕ピリジン-2-カルボキサミド；

【0501】

（40）組み合わせた $\text{Na}_v1.7$ 及び $\text{Na}_v1.8$ 遮断薬、例としてDSP-2230、Lohocla201またはBL-1021；

【0502】

（41）5-HT₃アンタゴニスト、例としてオンダンセトロン；

【0503】

（42）TPRV₁受容体アゴニスト（例えば、カブサイシン（Neuroges X（登録商標）、Qutenza（登録商標））；ならびにこれらの薬学的に許容される塩及び溶媒和物；

【0504】

（43）ニコチン受容体アンタゴニスト、例としてバレニクリン；

【0505】

（44）N型カルシウムチャネルアンタゴニスト、例としてZ-160；

【0506】

（45）神経成長因子アンタゴニスト、例としてタネズマブ；

【0507】

（46）エンドペプチダーゼ刺激薬、例としてセンレボターゼ；

【0508】

（47）アンギオテンシンIIアンタゴニスト、例としてEMA-401；

【0509】

（48）アセトアミノフェン（静脈内アセトアミノフェン（例えば、Ofirmev（登録商標））を含むがこれに限定されない）；

【0510】

（49）ブピバカイン（ブピバカインリポソーム注射用懸濁液（例えば、Exparel（登録商標））、ブピバカインER（Posimir）、ブピバカインコラーゲン（Xaracol）及び経皮用ブピバカイン（Eladur（登録商標））を含むがこれらに限定されない）；及び

【0511】

（50）ブピバカインとメロキシカムの組合せ（例えば、HTX-011）。

【0512】

一実施形態では、追加の適切な治療剤は、以下から選択される：V-116517、プレガバリン、制御放出プレガバリン、エゾガビン（Potiga（登録商標））。ケタミン／アミトリプチリン局所クリーム剤（Amiket（登録商標））、AVP-923、ペランパネル（E-2007）、ラルフィナミド、経皮用ブピバカイン（Eladur（登録商標））、CNV1014802、JNJ-10234094（Carisbamate）、BMS-954561またはARC-4558。

【0513】

別の実施形態では、追加の適切な治療剤は、以下から選択される：N-（6-アミノ-5-（2,3,5-トリクロロフェニル）ピリジン-2-イル）アセトアミド；N-（6-アミノ-5-（2-クロロ-5-メトキシフェニル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド；または3-（（4-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチル）オキセタン-3-アミ

10

20

30

40

50

ン。

【0514】

別の実施形態では、追加の治療剤は、GlyT2／5HT2阻害剤、例としてオペランセリン（VVZ149）、TRPV調節因子、例としてCA008、CMX-020、NEO6860、FTABS、CNTX4975、MCP101、MDR16523、またはMDR652、Brivoglide（AYX1）などのEGR1阻害剤、NGF阻害剤、例としてタネズマブ、ファシヌマブ、ASP6294、MEDI7352、Muオピオイドアゴニスト、例としてセブラノパドール、NKTR181（oxycodogol）、CB-1アゴニスト、例としてNEO1940（AZN1940）、CR4056などのイミダゾリン12アゴニスト、またはLEVI-04などのp75NTR-Fc調節因子から選択される。

10

【0515】

別の実施形態では、追加の治療剤は、オリセリジンまたはロピバカイン（TLC590）である。

【0516】

別の実施形態では、追加の治療剤は、Nav1.7遮断薬、例としてST-2427、及び各出願の全内容が、参照により本明細書に組み込まれるWO2010129864、WO2015157559、WO2017059385、WO2018183781、WO2018183782、及びWO2020072835に開示されているものである。

20

【0517】

別の実施形態では、追加の治療剤は、ASP18071、CC-8464、ANP-230、ANP-231、NOC-100、NTX-1175、ASN008、NW3509、AM-6120、AM-8145、AM-0422、BL-017881、NTM-006、オピランセリン（Unafra（商標））、プリポリジド、SR419、NRD.E1、LX9211、LY3016859、ISC-17536、NFX-88、LAT-8881、AP-235、NYX2925、CNTX-6016、S-600918、S-637880、RQ-00434739、KLS-2031、MEDI7352、またはXT-150である。

【0518】

別の実施形態では、追加の治療剤は、上記で同定されたNav1.7及びNav1.8遮断薬などのナトリウムチャネル阻害剤（ナトリウムチャネル遮断薬としても知られている）である。

30

【0519】

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、通常唯一の活性剤としてその治療剤を含む組成物で投与されるであろう量より多くなることはない。本開示の組成物中の追加の治療剤の量は、唯一の治療活性剤としてその治療剤を含む組成物中に通常存在する量の約10%～100%の範囲にあり得る。

【0520】

本発明の化合物及び塩またはその薬学的に許容される組成物はまた、プロテアーゼ、人工弁、人工血管、ステント及びカテーテルなどの植込み型医療デバイスをコーティングするための組成物に組み込んでもよい。したがって、本発明は、別の態様では、本明細書のクラス及びサブクラスで上に一般的に記載した本発明の化合物または塩を含む植込み型デバイスをコーティングするための組成物、及び当該植込み型デバイスをコーティングするのに好適な担体を含む。さらに別の態様では、本発明は、本明細書のクラス及びサブクラスで上に一般的に記載した本発明の化合物または塩を含む組成物でコーティングされた植込み型デバイス、及び当該植込み型デバイスをコーティングするのに好適な担体を含む。好適なコーティング及びコーティングされた植込み型デバイスの一般的な調製は、米国特許第6,099,562号；同5,886,026号；及び同5,304,121号に記載されている。コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセター

40

50

ト、及びそれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングは、必要に応じて、フルオロシリコン、多糖、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはそれらの組合せの好適なトップコートでさらに覆われて、組成物に制御放出特性を与えることができる。

【0521】

本発明の別の態様は、生体試料または対象におけるNav1.8活性の阻害に関し、この方法は、対象に本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物投与すること、または当該生体試料を本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物と接触させることを含む。本明細書で使用される場合、「生体試料」という用語には、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得た生検材料またはその抽出物；及び血液、唾液、尿、糞便、精子、涙、または他の体液もしくはその抽出物が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0522】

生体試料におけるNav1.8活性の阻害は、当業者に知られているさまざまな目的に有用である。そのような目的の例には、生物学的現象及び病理学的現象におけるナトリウムイオンチャネル研究、ならびに新規ナトリウムチャネル阻害剤の比較評価が含まれるが、これらに限定されない。

【0523】

本発明の化合物の合成

本発明の化合物は、実施例に記載の方法、他の類似の方法、及び当業者に知られている他の方法によって、既知の材料から調製することができる。当業者が理解するように、中間体化合物の官能基は、好適な保護基によって保護される必要があり得る。保護基は、当業者に周知の標準的な技術に従って付加または除去することができる。保護基の使用については、T. G. M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed., 2006) に詳しく説明されている。

20

【0524】

本発明の化合物の放射性標識類似体

別の態様では、本発明は、本発明の化合物の放射性標識類似体に関する。本明細書で使用される場合、「本発明の化合物の放射性標識類似体」という用語は、1つまたはそれより多くの原子が本発明の化合物に存在する原子の放射性同位体で置き換えられていることを除いて本明細書に記載される本発明の化合物（そのすべての実施形態を含む）と同一である化合物を指す。

30

【0525】

本明細書で使用される場合、「放射性同位体」という用語は、自発的な放射性崩壊を受けることが知られている元素の同位体を指す。放射性同位体の例としては、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl など、及び崩壊様式がV. S. Shirley & C. M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides* (January 1980) において同定されている同位体が挙げられる。

40

【0526】

放射性標識類似体は、基質組織分布アッセイなどの種々のタイプのアッセイを含む、複数の有益な方法で使用することができる。例えば、三重水素（ ^3H ）標識化合物及び／または炭素14（ ^{14}C ）標識化合物は、比較的簡単な調製及び優れた検出性のために、種々のタイプのアッセイ、例えば、基質組織分布アッセイに有用である。

【0527】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のいずれかによる、放射性標識類似体の薬学的に許容される塩に関する。

【0528】

50

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のいずれかによる、放射性標識類似体またはその薬学的に許容される塩、及びに薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む医薬組成物に関する。

【0529】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載される実施形態のいずれかによる、電位依存性ナトリウムチャネルを阻害する方法、及び対象における疼痛を含む種々の疾患及び障害を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の放射性標識類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物を投与することを含む、方法に関する。

【0530】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のいずれかによる、使用するための放射性標識類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物に関する。

【0531】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のいずれかによる、医薬を製造するための放射性標識類似体、またはその薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物の使用に関する。

【0532】

別の態様では、放射性標識類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のいずれかに従って、併用療法で用いることができる。

【実施例】

【0533】

一般的な方法。 ^1H NMR (400 MHz) スペクトルは、ジメチルスルホキシド- d_6 (DMSO- d_6) などの適切な重水素化溶媒の溶液として得られた。

【0534】

種々の異性体混合物の分析用超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) 分離は、コンバージェンスマネージャー、サンプルマネージャー、バイナリソルベントマネージャー、カラムマネージャー-30S、PDA検出器、アイソクラティックソルベントマネージャー、及びQDa検出器で構成されるWaters UPC2-SFC機器を使用して達成された。使用するカラムには、Regis Technologiesによって製造されたもの (例えば、R' R Whelk 0-1、 $3.5\mu\text{m}$ 粒径、 $5.0\text{cm}\times 3.0\text{mm}$ サイズ) が含まれ、溶媒A: 液体 CO_2 (58~60バール/40°C) 溶媒B: 20mM NH_3 を含むHPLCグレードのメタノールの移動相を、流量2mL/分及び注入量2 μL で伴う。勾配: 0分 (95:5) A:B、3.5分 (50:50) A:B、3.55分 (40:60) A:B、3.95分 (40:60) A:B及び4.0分 (95:5) A:B。分析用SFCの試料を、約0.5mg/mLの濃度でメタノールに溶解した。

【0535】

分取SFCは、分析SFCについて上記で説明したものと同一固定相及び移動相を使用した。試料は以下のように異なる機器及び勾配方法を使用して精製した。種々の異性体混合物の分取SFC分離を、背圧レギュレーター、2767サンプルマネージャー、2545クオータナリーグラジエントモジュール、カラムオープン、2998 PDA検出器、アイソクラティックソルベントマネージャー、P-200 CO_2 ポンプ、SFCフロープリッター-100、3つの熱交換器、シリーズIII LCポンプ、及びQDa検出器で構成されるWaters Prep-100 SFC機器を使用して達成した。使用するカラムには、Regis Technologiesによって製造されたもの (例えば、R' R Whelk 0-1、粒径 $5.0\mu\text{m}$ 、 $25.0\text{cm}\times 21.1\text{mm}$ サイズ) が含まれ、溶媒A: 液体 CO_2 (58~60バール/40°C) 溶媒B: 20mM NH_3 を含むHPLCグレードのメタノールの移動相を、流量100mL/分及び注入量500 μL (粗充填量50mg) を伴い、粗化合物の可溶化及びSFC注入には、2:1の比率の

10

20

30

40

50

メタノール対ジクロロエタンを使用した。500 μ L / 50 mg の充填量注入には、以下の方法を使用した：アイソクラティック：0分～7.6分（80：20）A：B、勾配：8.1分（75：25）A：B、アイソクラティック8.2～10.6分（75：25）（A：B）、勾配：10.7分（80：20）A：B、及びアイソクラティック：11分（80：20）（A：B）。1500 μ L / 150 mg の充填量注入には、以下の方法を使用した：アイソクラティック：0分～7.5分（80：20）A：B、勾配：7.6分（75：25）A：B、勾配：8.1分（60：40）A：B、アイソクラティック：8.7分～10.6分（60：40）A：B、勾配：10.7分（80：20）A：B及びアイソクラティック：12分（80：20）A：B。

【0536】

LC/MS法：LC/MS分析は、Waters製のAcquity UPLC BEH C₈カラム（50×2.1mm、1.7 μ m粒子）（p n：186002877）を、（2.1×5mm、1.7 μ m粒子）ガードカラム（p n：186003978）を取り付けて使用して実施し、デュアル勾配を、4.45分にわたって移動相B2～98%で実行した。移動相A=H₂O（0.05%水酸化アンモニウムを含む10mMギ酸アンモニウム）。移動相B=アセトニトリル。流量=0.6 mL / 分、注入量=2 μ L、及びカラム温度=45℃。

【0537】

X線粉末回折（XRPD）分析は、密閉チューブ源及びPIXcel 1D Medipix-3検出器（Malvern PANalytical Inc、Westborough、Massachusetts）を備えたPANalytical Empyreanシステムを使用して、透過モードで室温にて実行した。X線発生器は、45 kVの電圧及び40 mAの電流で動作し、銅線（1.54060 Å）を使用した。粉末試料を、マイラーフィルム付きの96ウェル試料ホルダーに置き、機器に充填した。試料を、約3°～約40° 2 θ の範囲で、0.0131303°のステップサイズ及び1ステップあたり49秒で走査した。

【0538】

固体NMR分析を、Bruker-Biospin 4mm HFXプローブを備えたBruker-Biospin 400MHz広口径スペクトロメーターで実施した。試料を4mmのZrO₂ローターに詰め、マジック回転角（MAS）条件下、通常12.5 kHzに設定された回転速度で回転させた。プロトン緩和時間を、¹H MAS T₁飽和回復緩和実験を使用して測定して、¹³C交差分極（CP）MAS実験の適切な待ち時間（recycle delay）を設定した。フッ素緩和時間を、¹⁹F MAS T₁飽和回復緩和実験を使用して測定して、¹⁹F MAS実験の適切な待ち時間（recycle delay）を設定した。炭素CPMAS実験のCP接触時間を2msに設定した。直線勾配（50%～100%）のCPプロトンパルスを用いた。炭素ハルトマン-ハーン・マッチを外部参照試料（グリシン）で最適化した。炭素スペクトルとフッ素スペクトルの両方を、およそ100 kHzの電界強度を伴うTPPM15デカップリングシーケンスを使用したプロトンデカップリングにより記録した。

【0539】

熱重量分析（TGA）データを、TA Discovery熱重量分析装置または同等の機器で収集した。重量がおよそ1～5mgの試料を、10℃/分の加熱速度で25℃から350℃まで走査した。データを、Thermal Advantage Q Series（商標）ソフトウェアによって収集し、Trios及び／またはUniversal Analysisソフトウェア（TA Instruments、New Castle、DE）によって分析した。

【0540】

示差走査熱量測定（DSC）データを、TA Instruments Q2000または同等の機器を使用して取得した。重量が1～10mgの試料を、アルミパンに量り入れた。このパンを熱量計セルの試料位置に置いた。空のパンを参照位置に置いた。熱量計セ

10

20

30

40

50

ルを閉じ、窒素流をセルに通した。加熱プログラムを、試料を10℃/分の加熱速度で300℃の温度に加熱するように設定した。実行が完了すると、データをTrios及び/またはUniversal Analysisソフトウェア(TA Instruments、New Castle、DE)によって分析した。

【0541】

赤外線(IR)スペクトルを、ダイヤモンドATRサンプリングアクセサリを備えたThermo Scientific Nicolet iS50分光計を使用して収集した。

【0542】

X線回折データを、Cu K α 放射線($\lambda = 1.5478 \text{ \AA}$)及びCCD検出器を備えたBruker回折計で取得した。構造を、SHELXプログラム(Sheldrick, G. M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122))を使用して解析及び精密化した。

【0543】

略語

特に明記されていない限り、または文脈上別段の指示がない限り、以下の略語は以下の意味を有すると理解されるものとする。

略語

意味

NMR

核磁気共鳴

ESI-MS

エレクトロスプレー質量分析

LC/MS

液体クロマトグラフィー質量分析

UPLC

超高速液体クロマトグラフィー

HPLC/MS/MS

高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析

IS

内部標準

HPLC

高速液体クロマトグラフィー

SFC

超臨界流体クロマトグラフィー

MDAP

質量分析(mass directed)自動精製

ESI

エレクトロスプレーイオン化

LED

発光ダイオード

g

グラム

mg

ミリグラム

L

リットル(複数可)

mL

ミリリットル

μ L

マイクロリットル

nL

ナノリットル

mmol

ミリモル

hr、h

時間

min

分

ms

ミリ秒

mm

ミリメートル

μ m

マイクロメートル

nm

ナノメートル

MHz

メガヘルツ

Hz

ヘルツ

N

規定度(濃度)

M

モル(濃度)

mM

mmol(濃度)

μ m

マイクロモル(濃度)

ppm

100万分率

% w/v

重量-体積濃度

ArBP in

2-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル

10

20

30

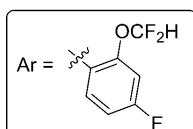
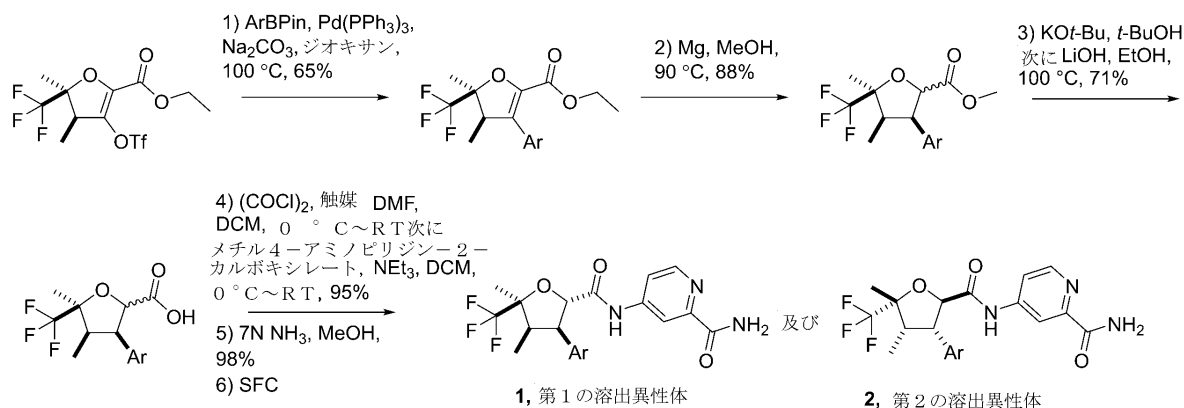
40

50

	]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボ ロラン	
t-BuOH	tert-ブチルアルコール	
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄	
DCM	ジクロロメタン	
DCE	ジクロロエタン	
DEEA、DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	N, N-ジメチルアセトアミド	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	10
DRG	後根神経節	
EtOH	エタノール	
EtOAc	酢酸エチル	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3- -トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサ フルオロホスフェート	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルプロピル)カルボジイミド	
T3P	プロピルホスホン酸無水物、すなわち、2, 4, 6-トリプロ ピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスフィナン 2, 4, 6-トリオキシド	20
TCFH	N, N, N', N'-テトラメチルクロロホルムアミジニウム ヘキサフルオロホスフェート	
MeOH	メタノール	
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	
NMP	N-メチルピロリドン	
THF	テトラヒドロフラン	
TEA	トリエチルアミン	
RB	丸底(フラスコ)	
RT	室温	
ca.	約(およそ)	30
E-VIPR	電気刺激電圧イオンプローブリーダー	
HEK	ヒト胎児腎臓	
KIR2.1	内向き整流性カリウムイオンチャネル2.1	
DMEM	ダルベッコの改変イーグル培地	
FBS	ウシ胎仔血清	
NEAA	非必須アミノ酸	
HEPES	2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル] エタンスルホン酸	
DiSBAC ₆ (3)	ビス-(1, 3-ジヘキシルチオバルビツール酸) トリメチンオキシノール	40
CC2-DMPE	クロロクマリン-2-ジミリストイルホスファチジル エタノールアミン	
VABSC-1	電位アッセイバックグラウンド抑制化合物	
HS	ヒト血清	
BSA	ウシ血清アルブミン	
[0544]		
実施例1		
rel-(2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4- -フルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ フラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(1)及びrel-(		50

2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (2)

【化 6 2】



ステップ 1 :

【 0 5 4 5 】

ジオキサン (6 0 m L) 中のエチル *r a c* - (2 S , 3 R) - 2 , 3 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 3 H - フラン - 5 - カルボキシレート (3 . 0 g 、 7 . 7 7 m m o l) 、 2 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (「 Ar B P i n 」 、 2 . 3 3 g 、 8 . 0 9 m m o l) 、 Pd (P P h ₃) ₄ (3 8 0 m g 、 0 . 3 3 m m o l) 、 及び炭酸ナトリウム (2 M 1 6 m L 、 3 2 . 0 0 m m o l) の混合物を、 1 0 0 °C で 1 時間加熱した。溶液を E t O A c 及び水で希釈し、層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2 2 0 g の S i O ₂ 、 石油エーテル中の 0 ~ 3 0 % の E t O A c) による精製により、エチル *r a c* - (2 S , 3 R) - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 2 , 3 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 H - フラン - 5 - カルボキシレート (2 . 0 g 、 6 5 %) を得た。 ¹ H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ 7 . 1 9 (d d , J = 8 . 5 , 6 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 9 - 6 . 8 9 (m , 2 H) , 6 . 4 4 (t , J = 7 3 . 3 H z , 1 H) , 4 . 1 4 (q d , J = 7 . 1 , 1 . 7 H z , 2 H) , 3 . 4 5 (q , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 1 . 7 2 - 1 . 6 5 (m , 3 H) , 1 . 1 4 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) , 1 . 1 2 - 1 . 0 8 (m , 3 H) p p m 。 E S I - M S m / z 計算値 3 9 8 . 0 9 5 2 8 、実測値 3 9 9 . 0 (M + 1) ⁺ 。

【 0 5 4 6 】

ステップ 2 :

【 0 5 4 7 】

マグネシウムの削りくず (3 . 5 g 、 1 4 4 . 0 m m o l) を乳鉢で粉碎し、 M e O H (6 0 m L) 中のエチル *r a c* - (2 S , 3 R) - 4 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロ - フェニル] - 2 , 3 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 H - フラン - 5 - カルボキシレート (2 . 0 g 、 5 . 0 2 m m o l) の溶液に加えた。フラスコを窒素でパージし、観察された発熱が終了するまで (3 0 分) 、反応物を周囲温度で攪拌

した。次に、反応物を 90℃で3時間加熱した後、0℃に冷却し、2M HClを注意深く加えることによりクエンチ及び酸性化した。混合物を減圧下で濃縮し、DCM (3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル rac-(3R, 4R, 5S)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(1.7g、88%)を、エステルに隣接する位置でのエピマーの混合物として得た(立体化学的割り当ては暫定的)。ESI-MS m/z 計算値386.09528、実測値387.0 (M+1)⁺。

【0548】

ステップ3:

【0549】

t-BuOH (80mL)中のメチル rac-(3R, 4R, 5S)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(3.2g、8.28mmol)の溶液に、KOt-Bu (4.25g、37.87mmol)を加えた。反応物を周囲温度で一晩攪拌し、次に飽和NH₄Cl水溶液を加えることによりクエンチし、EtOAcで希釈した。水層を分離し、EtOAcで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOH (20mL)及びLiOH (2M 15mL、30.00mmol)に溶解し、混合物を110℃で1時間攪拌した。反応物を、飽和NH₄Cl水溶液を加えることによりクエンチし、EtOAcで希釈した。水層を分離し、EtOAcで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(80gのSiO₂、ヘプタン中0~100% EtOAc)による精製により、rac-(3R, 4R, 5S)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(2.2g、71%)を、エステルに隣接する位置でのエピマーの混合物として得た(立体化学的割り当ては暫定的)。ESI-MS m/z 計算値372.07962、実測値371.2 (M-1)⁻。

【0550】

ステップ4:

【0551】

0℃で攪拌したDCM (24mL)中のrac-(3R, 4R, 5S)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(650mg、1.75mmol)の溶液に、DMF (50μL、0.65mmol)及び塩化オキサリル(400μL、4.59mmol)を加えた。反応物を30分かけて周囲温度に温め、次に減圧下で濃縮した。残留物を高真空装置でさらに5分間乾燥させて白色の発泡体を得、これをDCM (24mL)に溶解し、0℃で攪拌したDCM (9mL)中のメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート(305mg、2.01mmol)及びNEt₃ (800μL、5.74mmol)の溶液に、滴加した。反応物を4時間かけて周囲温度に温め、次にMeOH (2mL)を加えてクエンチし、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(12gのSiO₂、ヘプタン中0~70% EtOAc、DCMに充填)による精製により、メチル rac-(3R, 4R, 5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(840mg、95%)を、アミドに隣接する位置でのエピマーの85:15混合物として得た(立体化学的割り当ては暫定的)。ESI-MS m/z 計算値506.12766、実測値507.9 (M+1)⁺。

【0552】

ステップ5:

【0553】

10

20

30

40

50

メタノール性アンモニア（7 M 15 mL、105.0 mmol）中のメチル *rac* - (3 R, 4 R, 5 S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキシレート（740 mg、1.46 mmol）の溶液を、密閉容器内で100℃にて16時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して、*rac* - (3 R, 4 R, 5 S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド（700 mg、98%）を、アミドに隣接する位置でのエピマーの混合物として得た（立体化学的割り当ては暫定的）。ESI-MS *m/z* 計算値491.12796、実測値491.7 (M+1)⁺。

10

【0554】

ステップ6：

【0555】

Daicel製のChiralpak ICカラム、5 μm粒径、25 cm×20 mmを使用したキラルSFCによる*rac* - (3 R, 4 R, 5 S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド（400 mg、0.81 mmol）の精製により、以下のものを得た：

【0556】

第1の溶出異性体（*r_t*=3.40分）：*rel* - (2 S, 3 R, 4 R, 5 S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド（1.150 mg、74%）（立体化学的割り当ては暫定的）。¹H NMR（500 MHz, メタノール-*d*₄）δ 8.48（d, *J* = 5.5 Hz, 1H），8.25（d, *J* = 2.2 Hz, 1H），7.90（dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1H），7.49（dd, *J* = 9.0, 6.3 Hz, 1H），7.01（dd, *J* = 9.0, 6.7 Hz, 2H），7.14 - 6.74（m, 1H），5.14（d, *J* = 10.3 Hz, 1H），4.33（dd, *J* = 10.3, 7.9 Hz, 1H），2.83（p, *J* = 7.6 Hz, 1H），1.66（s, 3H），0.83（dd, *J* = 7.7, 2.3 Hz, 3H）ppm。ESI-MS *m/z* 計算値491.12796、実測値492.2 (M+1)⁺；490.3 (M-1)⁻。

20

30

【0557】

第2の溶出異性体（*r_t*=4.28分）：第2の溶出異性体を、逆相分取HPLC（塩基性溶出液）によってさらに精製して、*rel* - (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - フルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド（2.100 mg、50%）を得た（立体化学的割り当ては暫定的）。¹H NMR（500 MHz, メタノール-*d*₄）δ 8.49（d, *J* = 5.5 Hz, 1H），8.27 - 8.23（m, 1H），7.90（dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1H），7.49（dd, *J* = 9.1, 6.4 Hz, 1H），7.06 - 6.99（m, 2H），7.16 - 6.69（m, 1H），5.14（d, *J* = 10.3 Hz, 1H），4.33（dd, *J* = 10.3, 7.9 Hz, 1H），2.83（p, *J* = 7.6 Hz, 1H），1.66（d, *J* = 1.3 Hz, 3H），0.83（dd, *J* = 7.6, 2.3 Hz, 3H）ppm。ESI-MS *m/z* 計算値491.12796、実測値492.1 (M+1)⁺。

40

【0558】

以下の化合物は、実施例1に記載されたものと同様の方法を使用して作製されたが、合

50

成の終了時に S F C 分離ステップ 6 は実施されず、化合物はラセミ体として単離された。
【表 4】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
28	rac-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 491.12796、実測値 492.0 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.12 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。

【 0 5 5 9 】

以下の化合物は、実施例 1 に記載されたものと同様の方法を使用して作製されたが、ステップ 5 において 40℃でメチルアミンを使用した。エピマー化／加水分解ステップ 3 に使用された条件は、実施例 11 のステップ 5 に記載された条件に従った。ステップ 6 の精製は、Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で Daiセル製の Chiralpak AS-H カラム、5 μm 粒径、25 cm × 10 mm を使用したキラル SFC により実施した。

【表 5】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
29	rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 1 の溶出ピーク、rt=2.00 分)	ESI-MS m/z 計算値 505.14362、実測値 506.5 (M+1) ⁺ ; 504.5 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.28 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 74.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.80 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.86 - 0.75 (m, 3H) ppm。
30	rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 2 の溶出ピーク、rt=3.23 分)	ESI-MS m/z 計算値 505.14362、実測値 506.5 (M+1) ⁺ ; 504.5 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.28 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.61 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 72.7 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.80 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.72 - 1.68 (m, 3H), 0.86 - 0.75 (m, 3H) ppm。

【0560】

以下の化合物は、ステップ 4 でカップリングパートナーとして 5-アミノ-2-フルオロベンズアミドを使用し、ステップ 5 を省略したことを除いて、実施例 1 に記載したものと同様の方法を使用して作製した。エピマー化／加水分解ステップ 3 に使用された条件は、実施例 11 のステップ 5 に記載された条件に従った。ステップ 6 の精製は、Berge Instruments 製の Minigram SFC 機器で Daicel 製の Chiralpak AS-H カラム、5 μm 粒径、25 cm × 10 mm を使用したキラル SFC により実施した。

10

20

30

40

50

【表 6】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
31	rel-(2S,3R,4R,5S)-N-(3-カル バモイル-4-フルオロ-フェ ニル)-3-[2-(ジフルオロメ トキシ)-4-フルオロ-フェ ニル]-4,5-ジメチル-5-(トリ フルオロメチル)テトラヒ ドロフラン-2-カルボキサ ミド (Chiralpak AS-H カラムで の SFC による第 1 の溶出 ピーク、rt=1.79 分)	ESI-MS m/z 計算 値 508.1233、実測 値 507.1 (M-1); 保 持時間: 3.22 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホ ルム-d) δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (ddd, J = 9.0, 4.5, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.3, 9.0 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.68 - 6.35 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.0, 7.9 Hz, 1H), 2.79 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.84 - 0.75 (m, 3H) ppm。
32	rel-(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カル バモイル-4-フルオロ-フェ ニル)-3-[2-(ジフルオロメ トキシ)-4-フルオロ-フェ ニル]-4,5-ジメチル-5-(トリ フルオロメチル)テトラヒ ドロフラン-2-カルボキサ ミド (Chiralpak AS-H カラムで の SFC による第 2 の溶出 ピーク、rt=3.07 分)	ESI-MS m/z 計算 値 508.1233、実測 値 507.1 (M-1); 保 持時間: 3.22 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホ ルム-d) δ 8.50 (s, 1H), 8.13 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.2, 9.0 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J = 8.8, 7.9, 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.32 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 11.0, 7.9 Hz, 1H), 2.79 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.83 - 0.76 (m, 3H) ppm。

【 0 5 6 1 】

以下の化合物は、実施例 1 に記載されたものと同様の方法を使用して製造されたが、ステップ 2 でマグネシウムを活性化するために触媒的 1 , 2 -ジブプロモエタンを使用し、ステップ 6 でキラル S F C によるラセミ体の分離なしで作製した。

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
33	rac-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.0 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.19 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.90 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.97 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.72 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。
34	rac-(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.1 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.15 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.01 - 6.86 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.74 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.68 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 12.1, 6.9 Hz, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 3H), 1.03 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 3H) ppm。

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
35	rac-(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.0 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.22 分	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.2, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 9.8, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.62 (dd, J = 12.0, 10.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.91 (dq, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm。

【0562】

以下の化合物は、実施例 1 に記載されたものと同様の方法を使用して作製されたが、ステップ 2 において触媒的 1, 2-ジブromoエタンを使用してマグネシウムを活性化し、ステップ 3 において LiOH/EtOH を加えなかった。ステップ 6 の精製は、Waters Corp. 製の SFC 100 機器で Princeton Chromatography Inc. 製の DEAP カラム、5 μm 粒径、25 cm × 21.2 mm を使用した SFC により実施し、続いて Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で Daicel 製の Chiralpak AS-H カラム、5 μm 粒径、25 cm × 10 mm を使用したキラル SFC により実施した。化合物 3a は、Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で Daicel 製の Chiralpak OD-H カラム、5 μm 粒径、25 cm × 10 mm を使用したキラル SFC によりさらに精製した。化合物 38 及び 39 は、Regis Technologies 製の (R, R)-Whelek-O1 カラム、5 μm 粒径、25 cm × 21.2 mm を使用したキラル SFC により分離した。

【表 8 - 1】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
3a	rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=1.77 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.7 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.16 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 6.71 (td, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.08 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.2, 7.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.81 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.75 (dq, J = 7.4, 2.4 Hz, 3H) ppm.
3b	rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=2.79 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.7 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.16 分	
36	rel-(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=2.94 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.6 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.06 分	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 1.60 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.05 - 0.97 (m, 3H) ppm.

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
37	rel-(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=3.66 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.6 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.06 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.54 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 1.62 - 1.58 (m, 3H), 1.01 (dt, J = 7.0, 1.9 Hz, 3H) ppm。
38	rel-(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Whelk01 カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=3.29 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.7 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.13 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.06 (dq, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

10

20

30

40

50

【表 8 - 3】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
39	rel-(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Whelk01 カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=4.09 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.6(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.13 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 6.75 - 6.64 (m, 2H), 5.66 - 5.61 (m, 1H), 4.83 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.09 (dq, J = 11.8, 6.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。
40	rel-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=1.87 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.6 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.09 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.4, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.70 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 10.8, 2.5 Hz, 1H), 5.60 - 5.56 (m, 1H), 5.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.01 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.68 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
41	rel-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=2.96 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.7 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.09 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 6.70 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.01 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.68 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。

【 0 5 6 3 】

以下の化合物は、実施例 1 に記載されたものと同様の方法を使用して作製されたが、ステップ 2 において触媒的 1, 2-ジブロモエタンを使用してマグネシウムを活性化し、ステップ 3 において LiOH/EtOH を加えなかった。ステップ 6 の精製は、Waters Corp. 製の SFC 100 機器で、Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で Phenomenex 製の Lux Cellulose-2 カラム、5 μm 粒径、25 cm × 10 mm を使用した SFC により実施した。

【表 9】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
42	rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2- メトキシ-3-(トリフルオロ メチル)フェニル]-4,5-ジメ チル-5-(トリフルオロメチ ル)テトラヒドロフラン-2- カルボニル]アミノ]ピリジ ン-2-カルボキサミド (Lux Cellulose-2 カラムで の SFC による第 1 の溶出 異性体、rt=4.18 分)	ESI-MS m/z 計算 値 505.14362、実 測値 506.1 (M+1) ⁺ ; 504.1 (M-1) ⁻ ; 保持 時間: 3.37 分	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。
43	rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2- メトキシ-3-(トリフルオロ メチル)フェニル]-4,5-ジメ チル-5-(トリフルオロメチ ル)テトラヒドロフラン-2- カルボニル]アミノ]ピリジ ン-2-カルボキサミド (Lux Cellulose-2 カラムで の SFC による第 2 の溶出 異性体、rt=4.18 分)	ESI-MS m/z 計算 値 505.14362、実 測値 506.1 (M+1) ⁺ ; 504.1 (M-1) ⁻ ; 保持 時間: 3.37 分	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 10.2, 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.88 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。

【0564】

以下の化合物は、実施例 1 に記載されたものと同様の方法を使用して作製されたが、ステップ 3 で LiOH/EtOH を加えなかった。アミドカップリングステップ 4 は、塩化オキサリルではなく活性化剤として T3P を使用して実施した。ステップ 6 の精製は、Waters Corp. 製の SFC 100 機器で、Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で、Phenomenex 製の Lux i-Cellulose-5 カラム、5 μm 粒径、25 cm×10 mm を使用した SFC により実施した。

【表 10】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
44	rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Lux i-Cellulose-5 カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=2.65 分)	ESI-MS m/z 計算値 505.14362、実測値 506.2 (M+1) ⁺ ; 504.2 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.16 分	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.37 - 7.01 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.78 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。
45	rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Lux i-Cellulose-5 カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=3.16 分)	ESI-MS m/z 計算値 505.14362、実測値 506.1 (M+1) ⁺ ; 504.2 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.16 分	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.35 - 7.03 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.78 (dt, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。

【0565】

以下の化合物は、ステップ 5 でアンモニアの代わりにメチルアミンが使用されたことを除いて、実施例 1 に記載されたものと同様の方法を使用して作製された。ステップ 6 の精製は、Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で Dai cel 製の Chiralpak AS-H カラム、5 μm 粒径、25 cm × 10 mm を使用したキラル SFC により実行した。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
12	rel-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (SFC による第 1 の溶出異性体)	ESI-MS m/z 実測値 524.5 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.33 分	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.97 (td, J = 73.1, 1.1 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.84 (m, 3H) ppm。
13	rel-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-N-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (SFC による第 2 の溶出異性体)	ESI-MS m/z 実測値 524.5 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.33 分	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.54 - 8.49 (m, 1H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 6.97 (td, J = 73.1, 1.1 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 3H) ppm。

【0566】

実施例 2

rel-(2S, 3R, 5S) - 4 - [[3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (4) 及び rel-(2R, 3S, 5R) - 4 - [[3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (5)

10

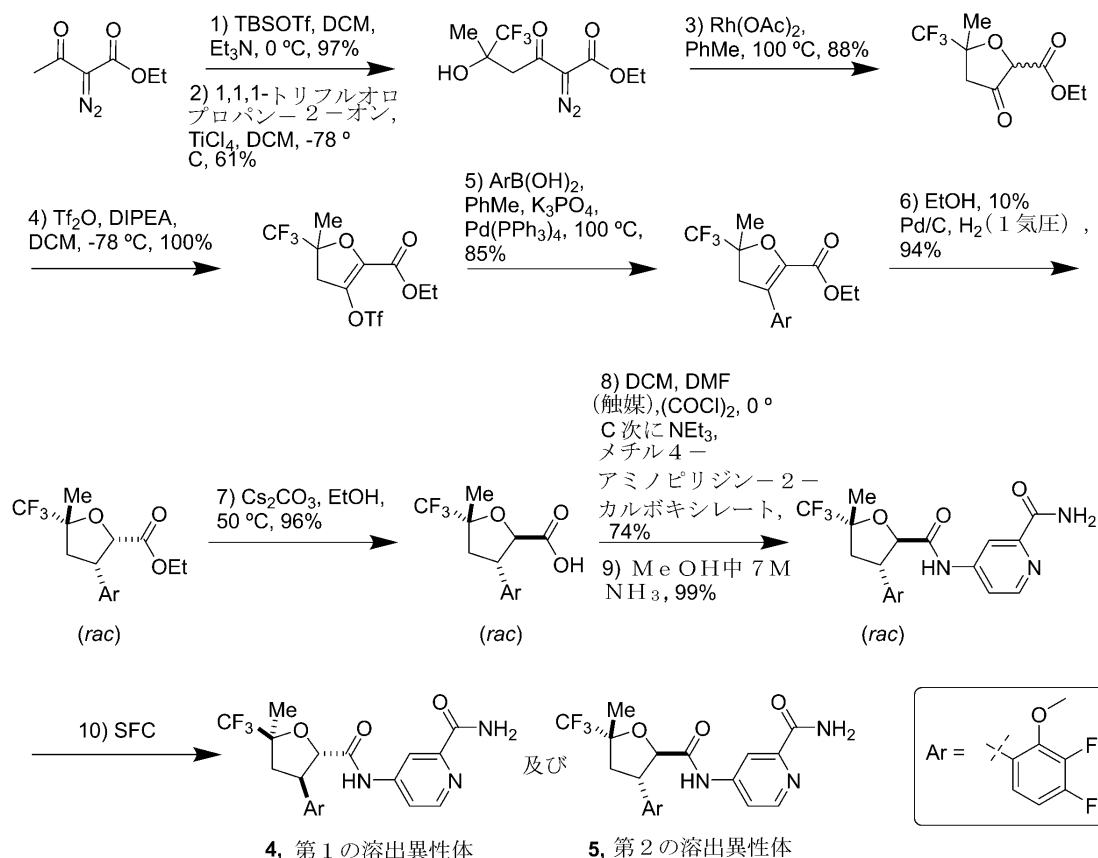
20

30

40

50

【化 6 3】



ステップ 1 :

【 0 5 6 7 】

0 °C で攪拌した DCM (50 mL) 中のエチル 2-ジアゾ-3-オキソブタノエート (5.0 g、31.4 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (8.05 g、11.2 mL、78.8 mmol) を加えた。TBSOTf (9.24 g、8.2 mL、34.3 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を 30 % NaHCO₃ 溶液 (200 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水 (500 mL) で洗浄した後、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、エチル 3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ジアゾブタ-3-エノエート (8.22 g、97 %) を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【 0 5 6 8 】

ステップ 2 :

【 0 5 6 9 】

DCM (150 mL) 中の 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン (33.8 g、27 mL、301.2 mmol) の溶液を、-78 °C で攪拌し、TiCl₄ (56.8 g、33 mL、299.2 mmol) を滴加した。反応物を -78 °C で 10 分間保った後、DCM (150 mL) 中のエチル 3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ジアゾブタ-3-エノエート (64 g、236.7 mmol) の溶液を滴加した。反応を -78 °C で 1 時間保ち、次に NaHCO₃ の飽和溶液を加え、混合物を DCM で希釈した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 30 % EtOAc) で精製して、エチル 2-ジアゾ-6, 6-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-5-メチル-3-オキソヘキサノエート (39 g、61 %) を淡黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.92 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.84 (d, J =

15.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

【0570】

ステップ3:

【0571】

酢酸ロジウム(II) (643 mg、1.45 mmol) をオープン乾燥させた2つ口フラスコに充填した。トルエン (970 mL) を加え、溶液を100℃で10分間撹拌した。溶液を油浴から短時間持ち上げながら、トルエン (200 mL) 中のエチル2-ジアゾ-6,6-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-5-メチル-3-オキソヘキサノエート (39 g、145.4 mmol) の溶液を滴加し、反応物を1時間還流加熱した。反応混合物を濾紙で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、エチル5-メチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (30.89 g、88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.68 (s, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 2H), 2.89 (d, J = 18.8, 1H), 2.58 (d, J = 18.8, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2, Hz, 3H) ppm.

10

【0572】

ステップ4:

【0573】

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (6.0 mL、35.7 mmol) を、-78℃のDCM (150 mL) 中のエチル5-メチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (6.5 g、27.1 mmol) 及びDIEA (14 mL、80.4 mmol) の溶液に滴加し、反応物を2.5時間撹拌した後、飽和NH₄Cl (75 mL) 水溶液を加えた。混合物を周囲温度に温め、層を分離し、水層をDCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (10.1 g、100%) を得て、これを次の反応で直接使用した。

20

【0574】

ステップ5:

【0575】

トルエン (80 mL) 中の (3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) ボロン酸 (2.0 g、10.6 mmol) 及びエチル2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (3 g、7.90 mmol) の撹拌溶液に、K₃PO₄ (13 mLの2 M水溶液、26.0 mmol) を加えた。混合物をN₂で20分間脱気した後、Pd(PPh₃)₄ (466 mg、0.40 mmol) を加え、次に100℃で1時間加熱した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を水 (50 mL) で希釈し、水層をEtOAc (50×2 mL) で抽出した。有機層を、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中0~2% EtOAc) で精製して、エチル4-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (2.5 g、85%) を淡黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.87 (pd, J = 8.8, 6.2 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値366.089、実測値367.2 (M+1)⁺.

40

【0576】

ステップ6:

50

【0577】

EtOH (200 mL) を、エチル 4-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (5.51 g、15.0 mmol) 及び Pd/C (10 wt. % 充填、2.2 g、2.067 mmol) に加えた。混合物を脱気し、H₂ のバルーン下で 96 時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、固体を EtOH (50 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。Pd/C のさらなる部分 (10 wt. % 充填、2.2 g、2.07 mmol) を残留物に加え、続いて EtOH (200 mL) を加え、反応混合物を H₂ のバルーン下で周囲温度で 24 時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、固体を EtOH (50 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。Pd/C のさらなる部分 (10 wt. % 充填、2.2 g、2.07 mmol) を残留物に加え、続いて EtOH (200 mL) を加え、反応混合物を H₂ のバルーン下で周囲温度で 4 日間攪拌した。触媒を濾過により除去し、固体を EtOH (50 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、エチル rac-(2S, 3S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (5.19 g、94%) を白色の固体として、及び単一のジアステレオマーとして得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 4.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.23 (dt, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 3.85 - 3.71 (m, 2H), 2.82 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (471 MHz, クロロホルム-d) δ -80.15, -136.84 (d, J = 19.4 Hz), -154.77 (d, J = 19.6 Hz) ppm.

【0578】

ステップ 7:

【0579】

エチル rac-(2S, 3S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (5.19 g、14.09 mmol) を、エタノール (100 mL) に溶解した。炭酸セシウム (7.1 g、21.8 mmol) を加え、懸濁液を 50°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次に残留物を、1M HCl と MTBE とに分配した。層を分離し、水層を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (5.11 g、96%) を無色の油として、及び単一のジアステレオマーとして得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 4.68 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.90 (ddd, J = 12.0, 10.6, 8.2 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (471 MHz, クロロホルム-d) δ -81.56, -136.40 (d, J = 19.6 Hz), -153.60 (d, J = 19.5 Hz) ppm。ESI-MS m/z 計算値 340.0734、実測値 339.5 (M-1)⁻。

【0580】

ステップ 8:

【0581】

-10℃に冷却したDCM(30mL)中のrac-(2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1.5g、4.41mmol)の溶液に、DMF(5μL、0.065mmol)を加え、続いて塩化オキサリル(620μL、7.11mmol)を加えた。反応物を4時間攪拌し、それを周囲温度に温めた後、さらに塩化オキサリル(300μL、3.55mmol)を加えた。反応物をさらに1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物をDCM(30mL)中に溶解し、溶液を氷浴で冷却した。TEA(600μL、4.31mmol)及びメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート(663.7mg、4.36mmol)を順次加え、得られた混合物を30分間攪拌した後、MeOHでクエンチし、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(40gのSiO₂、ヘプタン中0~60%酢酸エチル、DCMに充填)による精製により、メチルrac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(827.6mg、74%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.0, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (td, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.83 (td, J = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 13.1, 8.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値474.1214、実測値474.7 (M+1)⁺及び473.2 (M-1)⁻。

【0582】

ステップ9:

【0583】

メチルrac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(1.9g、4.01mmol)を、メタノール性アンモニア(7M 20mL、140.0mmol)に溶解し、反応物を周囲温度で一晩攪拌した。追加のメタノール性アンモニア(7M 5mL、35.0mmol)を加え、反応物を周囲温度でさらに3時間攪拌した後、減圧下で濃縮してrac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(1.94g、99%)を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.49 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J = 8.3, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 9.9, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.92 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.62 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 12.8, 8.2 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値459.12173、実測値460.2 (M+1)⁺及び458.3 (M-1)⁻。

【0584】

ステップ10:

【0585】

rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (1.9 g, 3.89 mmol) を、Regis Technologies製の(R, R)-Whelk-O1カラム、5 μ m粒径、25 cm $\times$ 21.2 mmを使用してキラルSFCで分離して、絶対配置が不明な2つの単一異性体を得た：

【0586】

第1の溶出異性体 (rt=5.05分) : rel-(2S, 3R, 5S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (4.724 mg, 38%) ; ESI-MS m/z 計算値459.12173、実測値460.2 (M+1)⁺及び458.3 (M-1)⁻。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.2, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 12.2, 10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.49 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 12.8, 8.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H) ppm.

【0587】

第2の溶出異性体 (rt=7.36分) : rel-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (5.749 mg, 39%) ; ESI-MS m/z 計算値459.12173、実測値460.2 (M+1)⁺及び458.3 (M-1)⁻。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.3, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 9.4, 7.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 12.0, 10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.49 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 12.9, 8.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H) ppm.

【0588】

以下の化合物は、ステップ8でカップリングパートナーとして5-アミノ-2-フルオロベンズアミドを使用し、ステップ9を省略したことを除いて、実施例2に記載したものと同様の方法を使用して作製した。

10

20

30

40

50

【表 1 2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
46	rel-(2S,3R,5S)-N-(3-カルバモ イル-4-フルオロ-フェニル)- 3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ -フェニル)-5-メチル-5-(トリ フルオロメチル)テトラヒド ロフラン-2-カルボキサミド (Whelk01 カラムでの SFC に よる第 1 の溶出異性体、 rt=0.90 分)	ESI-MS m/z 計算値 476.11707、実測値 477.1 (M+1) ⁺ ; 475.3 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.09 分	¹ H NMR (500 MHz, クロ ロホルム-d) δ 8.44 (s, 1H), 8.18 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 11.3, 9.0 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.8, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.82 (td, J = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H) ppm。
47	rel-(2R,3S,5R)-N-(3-カルバモ イル-4-フルオロ-フェニル)- 3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ -フェニル)-5-メチル-5-(トリ フルオロメチル)テトラヒド ロフラン-2-カルボキサミド (Whelk01 カラムでの SFC に よる第 2 の溶出異性体、 rt=1.35 分)	ESI-MS m/z 計算値 476.11707、実測値 477.1 (M+1) ⁺ ; 475.3 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.09 分	¹ H NMR (500 MHz, クロ ロホルム-d) δ 8.42 (s, 1H), 8.18 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.2, 9.0 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.1, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.82 (td, J = 11.4, 8.3 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.1, 8.2 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H) ppm。

【 0 5 8 9 】

実施例 3

(2S, 3R, 4R, 5S) - 4 - [[3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシーフェ
ニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カル
ボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (6) 及び (2R, 3S, 4S, 5R)
- 4 - [[3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシーフェニル) - 4 , 5 - ジメチル -
5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン -
2 - カルボキサミド (7)

10

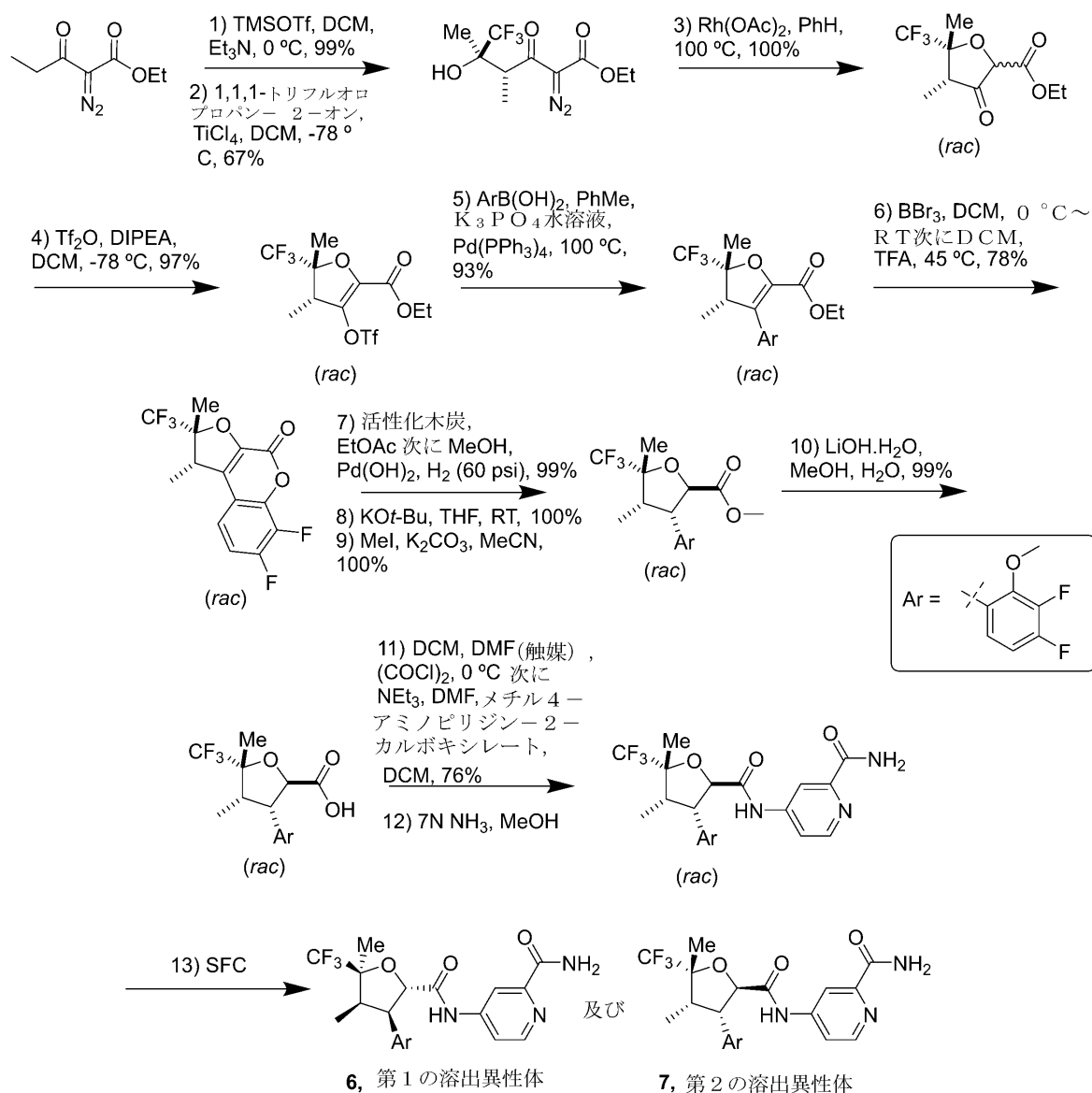
20

30

40

50

【化 6 4】



ステップ 1 :

【0590】

NEt₃ (7.7 mL、55.2 mmol) を、窒素下で 0 °C にて攪拌した DCM (80 mL) 中のエチル 2-ジアゾ-3-オキソペンタノエート (6.69 g、39.3 mmol) の溶液に加えた。トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (8.5 mL、47.0 mmol) を 5 分間かけて滴加し、混合物を 0 °C でさらに 30 分間攪拌した。反応混合物をペンタン (100 mL) で希釈し、層を分離し、有機相を希薄重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、エチル (Z)-2-ジアゾ-3-トリメチルシリルオキソペンタ-3-エノエート (9.4 g、99%) を、赤色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.22 (s, 9H) ppm.

【0591】

ステップ 2 :

【0592】

10

20

30

40

50

−78℃で攪拌したDCM(80mL)中の1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オン(8mL、89.4mmol)の溶液に、TiCl₄(DCM中の1M 70mL、70.00mmol)をカニューレを介して加えた。得られた溶液に、40mLのDCM中のエチル(Z)-2-ジアゾ-3-トリメチルシリルオキシペンタ-3-エノエートの溶液(31.3%w/w 36.1g、46.6mmol)を15分かけて滴加した。100分後、反応物を水で注意深くクエンチし、温度をゆっくりと上昇させ、次にDCMで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(330gのSiO₂、ヘプタン中0~20%EtOAc)による精製により、エチル2-ジアゾ-6,6,6-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-4,5-ジメチル-3-オキソヘキサノエート(8.82g、67%)を得て、これを、トルエン溶液として保存した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 1.43 (q, J = 1.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (dq, J = 7.0, 1.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値282.08273、実測値283.1 (M+1)⁺; 281.0 (M-1)⁻。

【0593】

ステップ3:

【0594】

ベンゼン(32mL)中の四酢酸ロジウム(245mg、0.55mmol)の溶液を10分間還流加熱した後、ベンゼン(13mL)中のエチル2-ジアゾ-6,6,6-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-4,5-ジメチル-3-オキソヘキサノエート(10g、35.4mmol)の溶液を、60分間還流しながら添加漏斗を介してゆっくりと加えた。次に、混合物を減圧下で濃縮して、エチルrac-(4R,5R)-4,5-ジメチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(9.0g、100%)を、残留触媒を含有する緑色の残留物として、エステルに隣接する位置でのエピマーの混合物として得た。この材料を、さらに精製することなく使用した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.83 - 4.57 (m, 1H), 4.38 - 4.16 (m, 2H), 2.60 (dddd, J = 9.3, 8.2, 5.6, 1.4 Hz, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (ddq, J = 6.4, 4.1, 1.9 Hz, 3H) ppm。

【0595】

ステップ4:

【0596】

−78℃で攪拌したDCM(400mL)中のエチルrac-(4R,5R)-4,5-ジメチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(48g、188.83mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(29.680g、40mL、229.64mmol)を加えた。DCM(200mL)中のトリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート(53.440g、32mL、189.41mmol)の溶液を、同じ温度で1時間かけて反応混合物に加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、100mLの飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。有機層を分離し、水層をDCM(160mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮して、エチルrac-(4R,5R)-2,3-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート(71g、97%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.38-4.32 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.37-1.33 (m, 6H) ppm。

【0597】

ステップ5:

【0598】

トルエン (130.00 mL) 中のエチル *rac*-(4R, 5R)-2, 3-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (26 g、67.311 mmol) の攪拌溶液に、(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) ボロン酸 (14 g、74.5 mmol) を加え、続いて K_3PO_4 (2M 100 mL、200.00 mmol) をアルゴン雰囲気下で加えた。反応物を脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (4 g、3.46 mmol) を加えた。さらに脱気した後、反応物を 100°C で 2 時間加熱した。反応物を水で希釈し、水層を EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中 0~10% EtOAc) による精製により、エチル 4-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2, 3-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (24.4 g、93%) を、主異性体はエチル *rac*-(4R, 5R)-4-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2, 3-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレートであると思われる、6:1 ジアステレオマー混合物として得た。主異性体: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 6.88 – 6.79 (m, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.06 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 3H) ppm。副異性体 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 6.88 – 6.79 (m, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.99 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 380.1047、実測値 381.02 ($M+1$)⁺。

【0599】

ステップ 6:

【0600】

DCM (360 mL) 中のエチル 4-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2, 3-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (110 g、243.0 mmol) の氷冷溶液に、 BBr_3 (1M 370 mL、370.0 mmol) を滴加した。完了したら、水及び重炭酸ナトリウム水溶液を加えて混合物をクエンチし、水層を DCM で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、減圧下で濃縮した。残留物を周囲温度で DCM (430 mL) 中に溶解し、TFA (40 mL、519.2 mmol) を加え、次に反応物を 45°C に加熱した。完了したら、重炭酸ナトリウム水溶液を加えて混合物をクエンチし、水層を DCM で抽出し、乾燥させ ($MgSO_4$)、減圧下で濃縮して、ジアステレオマーの 5:1 混合物で所望の生成物を得た。再結晶化は、粗生成物を可能な限り最小量の DCM に可溶化し、この溶液の上部にヘプタンの層を加えることによって実施した (液液拡散)。およそ 1 時間後、第 1 及び第 2 の結晶化から 56.5 g (d. r. 97:3 syn:anti) が得られ、さらに第 3 の結晶化から 4.6 g (d. r. 96:4 syn:anti) が得られた。第 1~第 3 のバッチを合わせて 6, 7-ジフルオロ-1, 2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-フロ [2, 3-*c*] クロメン-4-オン (61 g、78%) を得て、主異性体は *rac*-(1S, 2R)-6, 7-ジフルオロ-1, 2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-フロ [2, 3-*c*] クロメン-4-オンであった。ESI-MS m/z 計算値 320.04718、実測値 321.5 ($M+1$)⁺; 319.6 ($M-1$)⁻。

【0601】

ステップ 7:

【0602】

rac-(1S, 2R)-6, 7-ジフルオロ-1, 2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-フロ[2, 3-c]クロメン-4-オン(30g、93.69mmol)を、EtOAc(400mL)中に溶解し、活性炭木炭(6g、499.6mmol)(0.2g/gの基質)と共に周囲温度で4時間30分間攪拌した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、白色の固体を得た。白色の固体をMeOH(600mL)中に懸濁し、2.25LのParrボトル内のMeOH(150mL)中のPd(OH)₂(20%w/w 13.62g、19.40mmol)の懸濁液に加えた。得られた混合物を、60psiの水素圧下でParr水素化装置内で一晩振とうした。懸濁液を窒素雰囲気下にてセライトに通して濾過し、MeOH、次にEtOAcですすぎ、得られた濾液を減圧下で濃縮して、メチルrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(32.75g、99%)を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.05 (ddq, J = 9.4, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 6.57 (ddd, J = 10.0, 9.0, 7.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 1.50 (q, J = 1.2 Hz, 3H), 0.89 (dq, J = 7.6, 1.9 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値354.08905、実測値353.3 (M-1)⁻。

【0603】

ステップ8:

【0604】

THF(620mL)中のメチルrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(60.8g、171.6mmol)の溶液を、1℃に冷却し、カリウムtert-ブトキシド(65.0472g、579.7mmol)を10分かけて加え、内部温度を10℃未満に保った。混合物を0℃でさらに5分間攪拌し、次に混合物をわずかに温めた。温度が13℃に達したら、反応物を氷浴で再度冷却した後、2M HCl(365mL、pH1)を加え、内部温度を15℃未満に保った。水(300mL)を加え、層を分離し、水層をEtOAc(110mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(300mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(58.22g、100%)を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.00 (ddd, J = 8.4, 5.6, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (ddd, J = 10.1, 8.8, 7.5 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 2.83 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.59 (q, J = 1.2 Hz, 3H), 0.76 (dq, J = 7.2, 2.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値340.0734、実測値339.0 (M-1)⁻。

【0605】

ステップ9:

【0606】

アセトニトリル(300mL)中のrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(58.39g、171.6mmol)の溶液に、K₂CO₃(82.6g、597.7mmol)及びMeI(37mL、594.3mmol)を加えた。反応物を80℃(内部温度が61℃に達した)まで5時間加熱

した後、周囲温度に冷却し、DCM (350 mL) で希釈した。混合物を濾過し、フィルターケーキをさらにDCM (350 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル *rac* - (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシーフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (64.7 g、100%) を、残留 K_2CO_3 をいくらか含有するオレンジ色の油として得た。この材料を、さらに精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 6.91 (ddd, J = 7.6, 5.7, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (td, J = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 10.2, 8.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.72 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.62 (q, J = 1.2 Hz, 3H), 0.76 (dq, J = 7.5, 2.4 Hz, 3H) ppm。

【0607】

ステップ10:

【0608】

メチル *rac* - (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシーフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (63.2 g、171.6 mmol) を MeOH (500 mL) 及び水 (300 mL) 中に溶解した。LiOH · H₂O (14.8882 g、354.8 mmol) を加え、得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌した。MeOH を減圧下で除去し、混合物をMTBE (320 mL) で希釈した。2M HCl (440 mL) を加えて pH1 にし、層を分離し、水層をMTBE (100 mL) で2回抽出した。合わせた有機抽出層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、*rac* - (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシーフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (60.3 g、99%) をオレンジ色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.96 (s, 1H), 7.40 - 6.82 (m, 2H), 4.96 (dd, J = 15.5, 10.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.67 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 3H), 0.77 - 0.63 (m, 3H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算値 354.08905、実測値 353.1 (M-1)⁻。

【0609】

ステップ11:

【0610】

窒素下で0℃にて攪拌したDCM (1.5 L) 中の *rac* - (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシーフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (158.6 g、447.7 mmol) 及びDMF (135 μ L、1.74 mmol) の溶液に、滴下漏斗を介して塩化オキサリル (79 mL、905.6 mmol) を30分かけて加えた。添加の途中で氷浴を取り除き、残りを加えている間に、混合物を周囲温度に温めた。混合物を周囲温度でさらに1時間攪拌した後、減圧下で蒸発させた。残留物を、DCM (700 mL) に溶解し、滴下漏斗を介して、-10℃で攪拌したDCM (780 mL) 中のメチル4-アミノピリジン - 2 - カルボキシレート (81.5 g、535.7 mmol)、DMF (135 μ L、1.744 mmol) 及びEt₃N (95 mL、681.6 mmol) の溶液に加えた。添加速度は、内部温度を5℃未満に保持するように制御された (約15分)。添加後、混合物を水 (600 mL) で希釈し、層を分離し、水相をDCM (100 mL) でさらに抽出した。層間の界面で固体が形成され、濾過により収集されて、濾過された所望の生成物 (43.2 g) が得られた。濾液をさらに水 (600 mL) で洗浄し、乾燥させ (

MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をMeOH(360mL)に懸濁し、20分間急速に攪拌した。混合物を濾過し、固体をMeOHで洗浄し、減圧下で30分間乾燥させた。この材料を以前に得られた生成物と合わせて、メチルrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(166.2g、76%)を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (qd, J = 9.2, 6.3 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.81 - 0.65 (m, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値488.13705、実測値489.6 (M+1)⁺; 487.6 (M-1)⁻。

【0611】

ステップ12:

【0612】

メタノール性アンモニア(7M 3L、21.00mol)をメチルrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(166g、339.9mmol)に加え、反応物を、周囲温度で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(173g)を、オフホワイトの固体として得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値473.1374、実測値474.6 (M+1)⁺; 472.6 (M-1)⁻。

【0613】

ステップ13:

【0614】

rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(670mg、1.415mmol)を、キラルSFC(Waters Corp.製のUPC2-SFC機器で、Regis Technologies製の(R')R)Whelk O-1カラム、3~5μm粒径、5.0cm×3.0mmを使用して、溶媒A:液体CO₂[58~60バール/40℃; 溶媒B:20mM NH₃を含むHPLCグレードのメタノールを用いて)によって精製した。

【0615】

第1の溶出異性体:(2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(6.198mg): ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.2, 5.6, 2.3 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 9.9, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.84 (p, J = 7.6 Hz, 1

10

20

30

40

50

H), 1.70 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.86 (dq, $J = 7.4$, 2.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.6 ($M+1$)⁺; 472.7 ($M-1$)⁻。

【0616】

第2の溶出異性体: (2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (7, 195 mg): ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 8.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 5.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (ddd, $J = 8.2$, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (ddd, $J = 9.9$, 8.8, 7.5 Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 10.4$, 7.9 Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 2.70 (p, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.72 (dq, $J = 7.6$, 2.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.6 ($M+1$)⁺; 472.8 ($M-1$)⁻。

10

【0617】

6及び7の絶対立体化学は、7の単結晶X線結晶学によって決定された。

【0618】

化合物7-固体形態A

20

【0619】

60℃でのメタノール中における化合物7の結晶化により、化合物7の結晶形態が生成され、これは、本明細書では形態Aと呼ばれる。形態Aは、XRPD、TGA、及びDSC分析によって特徴づけられた。

【0620】

形態AのXRPDパターンを図1に示し、対応するデータを以下の表に要約する:

【表13】

角度 (° 2 θ ±0.2)	相対強度 (%)
7.3	19.9
9.9	28.3
13.9	100.0
15.7	20.1
19.0	50.4
20.1	31.8
20.3	19.3
25.4	14.7

30

【0621】

形態AのTGAサーモグラムを図2に示し、これは、周囲温度から熱分解までの重量損失がごくわずかであることを示している。

【0622】

形態AのDSCサーモグラムを図3に示し、これは、186℃の融解開始及び187℃でのピークを示している。

【0623】

化合物7-固体形態B

【0624】

40

50

化合物 7 を 68℃ で酢酸エチル（6 体積）に溶解した。混合物を 1 時間かけて 50℃ に冷却し、n-ヘプタン（6 体積）を 5 時間かけて加えた。次に、混合物をさらに 5 時間かけて 20℃ に冷却し、一晚保持した。得られた固体材料を濾過し、ヘプタン（3 体積）で洗浄し、乾燥させて、化合物 7 の結晶形態を生成し、これを本明細書では形態 B と呼ぶ。形態 B を、XRPD、固体 NMR（ ^{13}C 及び ^{19}F ）、TGA、DSC、IR、及び単結晶 X 線分析によって特徴づけた。

【0625】

形態 B の XRPD パターンを図 4 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

【表 14】

角度 (° 2 θ ±0.2)	相対強度 (%)
7.6	11.3
9.2	10.5
12.0	10.0
12.8	36.7
14.1	59.3
15.1	24.0
15.2	39.4
16.2	23.9
16.9	31.9
17.6	15.1
18.4	63.1
18.5	100.0
18.7	51.7
19.3	64.2
20.3	64.6
21.7	11.6
22.0	29.3
22.2	29.7
22.9	15.1
23.6	27.3
24.0	10.9
24.2	16.8
25.2	30.0
26.9	15.6
27.0	10.7
27.4	17.0
28.6	10.8
28.9	20.9

【0626】

形態 B の固体 ^{13}C NMR スペクトルを図 5 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

10

20

30

40

50

【表 1 5】

化学シフト [ppm]	相対強度 (%)
172.5	23.1
172.1	29.4
168.5	18.8
168.3	17.8
168.0	20.1
151.5	36.8
148.3	100.0
147.8	35.0
127.7	83.3
122.7	70.4
116.6	53.1
115.1	44.5
110.6	51.6
86.5	13.0
80.2	60.4
63.2	42.3
44.3	99.1
23.0	51.8
13.1	51.7

10

20

【0 6 2 7】

形態 B の固体 ^{19}F NMR スペクトルを図 6 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

30

【表 1 6】

化学シフト [ppm]	相対強度
-137.1	12.5
-152.8	5.8

【0 6 2 8】

形態 B の TGA サーモグラムを図 7 に示し、これは、周囲温度から熱分解までの重量損失がごくわずかであることを示している。

40

【0 6 2 9】

形態 B の DSC サーモグラムを図 8 に示し、これは、 182°C の融解開始及び 183°C でのピークを示している。

【0 6 3 0】

形態 B の IR スペクトルを図 9 に示し、これには、 3501 、 3356 、 1684 、 1565 、 1505 、及び 1122 cm^{-1} のピークが含まれている。

【0 6 3 1】

1 mg の化合物 7 材料を $500\text{ }\mu\text{L}$ のエタノールに溶解し、これを数日にわたってゆっくりと蒸発させることにより、単結晶 X 線分析のために形態 B を有する結晶を成長させた

50

。50%の確率での熱楕円体プロットを図10に示し、単位胞パラメーターを以下の表に示す：

【表17】

結晶系	斜方晶系
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	7.3929(2)
b (Å)	14.5827(4)
c (Å)	18.9312(6)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	2040.94(10)
Z	4
温度	100K

【0632】

以下の化合物は、実施例3と同様の方法を使用して作製され、Regis Technologies製の(R,R)-Whelek-O1カラム、5 μm粒径、25 cm×21 . 2 mmを使用したキラルSFCにより分離した。

10

20

30

40

50

【表 18】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
8	(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (SFCによる第1の溶出異性体、rt=3.76分)	ESI-MS m/z 実測値 488.35(M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.355 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 2.76 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 3H) ppm.
9	(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (SFCによる第2の溶出異性体、rt=8.22分)	ESI-MS m/z 実測値 488.35(M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.355 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 2.76 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 3H) ppm.

【0633】

化合物9－固体形態A

本明細書で形態Aと呼ばれる化合物9の結晶形態が得られ、単結晶X線分析によって特徴づけられた。形態Aの結晶は、約1mgの化合物9材料を、350μLの10/90ジクロロメタン/ジクロロエタン溶液に溶解し、ペンタンで数日間蒸気拡散させることにより、単結晶X線分析のために成長させた。50%の確率での熱楕円体プロットを図11に示し、単位胞パラメーターを以下の表に示す：

10

20

30

40

50

【表 19】

結晶系	斜方晶系
空間群	I222
a (Å)	12.0172(5)
b (Å)	15.6682(6)
c (Å)	24.1406(11)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	4545.4(3)
Z	8
温度	100K

10

【0634】

以下の化合物は、(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシーフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸から作製され、これは、実施例 23 のステップ 1 で説明した SFC 条件を使用して、ステップ 6 で得られた 6, 7 - ジフルオロ - 1, 2 - ジメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - フロ [2, 3 - c] クロメン - 4 - オンのエナンチオマーを分離して、得られた光学的に純粋な材料を実施例 3 のステップ 7 及び 8 で使用し、実施例 3 のステップ 9 ~ 12 で説明したのと同様の方法で、ステップ 9 の Me I の代わりに CD₃ I を使用して、得ることができる。

20

【表 20】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
26	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-[3,4-ジフルオロ-2-(トリジュウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 実測値 477.6(M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.24 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 2.78 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.73 (d, J = 7.5 Hz, 3H) ppm。

30

40

【0635】

以下の化合物は、本明細書に記載の方法と同様の方法によって調製された。

50

【表 2 1 - 1】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
48	4-[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.70 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.99 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.98 (quin, J = 7.5 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 0.75 (br d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm。
49	4-[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 2.2, 5.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 4.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.93 (dd, J = 9.1, 13.0 Hz, 1H), 2.99 (br qd, J = 6.7, 12.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.98 (br d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm。

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

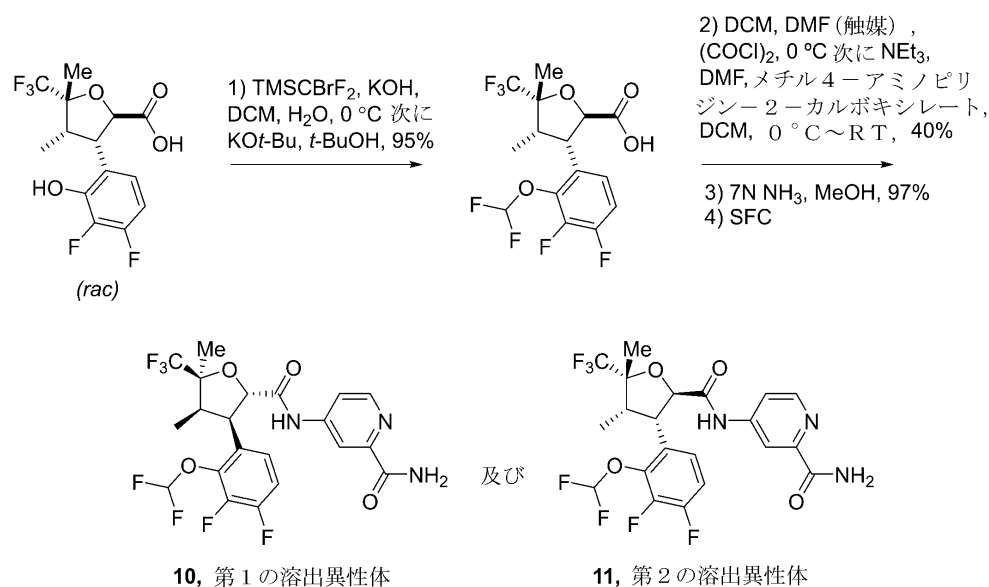
化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
50	4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 473.4、実測値 474.2 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 8.9 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.83 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.2, 0.4 Hz, 1H), 7.84 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 5.80 (br d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.41 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

【0636】

実施例 4

(2S, 3R, 4R, 5S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (10) 及び (2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (11)

【化 6 5】



ステップ 1 :

【0637】

10

20

30

40

50

0℃で攪拌したDCM (50 mL) 中の *rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (9.30 g、27.33 mmol、実施例3、ステップ8で説明したように調製) の溶液に、H₂O (50 mL) 中の KOH (18.4 g、328.0 mmol) の溶液を加え、溶液を激しく攪拌した。[プロモ(ジフルオロ)メチル]-トリメチル-シラン (22.5 g、110.8 mmol) を加え、この温度で攪拌を続けた。出発材料が完全に消費されたら、混合物を、1N HCl を加えて酸性化し、DCM で抽出し、減圧下で濃縮した。得られた油を周囲温度で *tert*-ブタノール (50 mL) に溶解し、KOt-Bu (7.5 g、66.84 mmol) を加えた。完全に変換した後、混合物を1N HCl で酸性化し、DCM で希釈し、層を分離し、水層を抽出した。有機相を減圧下で濃縮水により洗浄し、*rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (10.10 g、95%) を得て、これを、さらに精製することなく使用した。

【0638】

ステップ2:

【0639】

0℃で攪拌したDCM (100 mL) 中の *rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (10.10 g、25.88 mmol) の氷冷溶液に、DMF (400 μ L、5.17 mmol) 及び塩化オキサリル (4.85 mL、55.60 mmol) を加えた。混合物を30分かけて周囲温度に温めた後、減圧下で濃縮した。固体をDCM (80 mL) 及びDMF (400 μ L、5.17 mmol) に溶解し、その溶液を、DCM (80 mL) 中のメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (4.05 g、26.62 mmol) 及びNEt₃ (4.5 mL、32.29 mmol) の氷冷溶液に加えた。反応物を2時間かけて周囲温度に温め、次に水 (1滴) 及びMeOH (2 mL) を加えてクエンチし、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 g のSiO₂、石油エーテル中0~100% EtOAc) による精製により、メチル *rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (5.4 g、40%) を得た。ESI-MS *m/z* 計算値 524.1182、実測値 523.6 (M-1)⁻。

【0640】

ステップ3:

【0641】

メチル *rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (5.50 g、10.49 mmol) をMeOH (300 mL) 及びメタノール性アンモニア (3.37 M 300 mL、1.01 mol) に溶解し、周囲温度で一晩攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、*rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (115, 5.18 g、97%) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 6.83 (td, J = 73.1, 1.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 2.

7.3 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 0.78 – 0.72 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 509.11856、実測値 510.5 ($M+1$)⁺; 508.6 ($M-1$)⁻.

【0642】

ステップ4:

【0643】

キラルSFC [システム: Regis Technologies製の(R,R)-W helk-O1カラム、5 μ m粒径、25 cm $\times$ 21.2 mm、MeOH、20 mM NH₃] によるrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (82 mg、0.1562 mmol) の精製により、以下のものを得た:

【0644】

第1の溶出異性体: (2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (10, 23 mg). ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 2H), 6.97 (td, $J = 73.1, 1.0$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 10.3, 8.1$ Hz, 1H), 2.87 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 0.94 – 0.81 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 509.11856、実測値 510.4 ($M+1$)⁺; 508.4 ($M-1$)⁻.

【0645】

第2の溶出異性体: (2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (11, 28 mg, 70%). ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 2H), 6.97 (td, $J = 73.1, 1.0$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 10.3, 8.1$ Hz, 1H), 2.87 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 0.94 – 0.81 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 509.11856、実測値 510.4 ($M+1$)⁺; 508.4 ($M-1$)⁻.

【0646】

10及び11の絶対立体化学は、11の単結晶X線結晶学によって決定された。

【0647】

化合物11-固体形態A

化合物11を蒸留水に懸濁し、懸濁液を37℃で24時間攪拌し、その時点で懸濁液をフィルター遠心分離にかけた。得られた固体を真空オーブン内で60℃にて一晩乾燥させて、化合物11の結晶形を得て、これは本明細書では形態Aと呼ばれる。形態AはXRPD分析によって特徴づけられた。

【0648】

形態AのXRPDパターンを図12に示し、対応するデータを以下の表に要約する:

10

20

30

40

50

【表 2 2】

角度 (° 2θ±0.2)	相対強度 (%)
7.1	12.0
7.3	29.0
10.1	43.2
13.7	100.0
14.1	76.7
16.0	23.0
16.3	65.6
17.6	10.3
18.5	17.0
18.9	11.5
20.0	46.5
20.4	18.5
21.5	15.2
23.7	22.9
24.8	27.3
25.7	12.7
26.1	13.9

10

20

【0 6 4 9】

化合物 1 1－固体形態 B

化合物 1 1 をアセトニトリルから再結晶化し、一晚乾燥させて、化合物 1 1 の結晶形態を生成し、これを本明細書では形態 B と呼ぶ。形態 B は、X R P D 及び単結晶 X 線分析によって特徴づけられた。

【0 6 5 0】

形態 B の X R P D パターンを図 1 3 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

30

40

50

【表 2 3】

角度 (° 2θ±0.2)	相対強度 (%)
6.8	36.4
11.5	26.7
13.2	100.0
13.6	18.3
14.4	19.8
15.6	12.0
16.1	40.5
16.3	28.2
17.6	14.0
18.0	13.2
18.8	23.9
19.4	16.6
20.6	48.1
21.3	67.5
22.3	11.2
23.3	10.8
24.2	12.1
27.4	9.8

10

20

【0 6 5 1】

化合物 1 1 のトルエン溶液の濃縮により、単結晶 X 線分析のために形態 A を有する結晶を成長させた。5 0 % の確率での熱楕円体プロットを図 1 4 に示し、単位胞パラメーターを以下の表に示す：

【表 2 4】

結晶系	単斜晶系
空間群	P2 ₁
a (Å)	12.0863(2)
b (Å)	7.48310(10)
c (Å)	23.9904(4)
α (°)	90
β (°)	90.0130(10)
γ (°)	90
V (Å ³)	2169.76(6)
Z/Z'	2/0.5
温度	100(2)K

30

40

【0 6 5 2】

以下の化合物は、ステップ 2 でメチル 4 - アミノピリジン - 2 - カルボキシレートに代わり、5 - アミノ - 2 - フルオロベンズアミドを使用し、ステップ 3 を省略したことを除いて、実施例 4 に記載した方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ 4 では、R e

50

gis Technologies製の(R,R)-Whelek-O1カラム、5 µm粒径、25 cm×21.2 mmを使用したキラルSFCにより精製を実行した。

【表 25】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
14	rel-(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (SFCによる第1の溶出異性体)	ESI-MS m/z 実測値 527.1 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.23 分	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.96 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 10.5, 9.0 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 73.1, 1.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 2.83 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.73 - 1.65 (m, 3H), 0.87 (dq, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm。
15	rel-(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3,4-ジフルオロ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (SFCによる第2の溶出異性体)	ESI-MS m/z 実測値 527.1 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.23 分	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.97 (dd, J = 6.5, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 9.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 10.5, 9.0 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 73.1, 1.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 2.84 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.88 (dt, J = 7.4, 2.4 Hz, 3H) ppm。

【0653】

以下の化合物は、ステップ2でメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート代わりに3-アミノベンズアミドを使用し、ステップ3を省略したことを除いて、実施例4に記載した方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ4では、Phenomenex, Inc.製のLux Cellulose-2カラム、5 µm粒径、25 cm×10 mmを使用したキラルSFCにより精製を実行した。

10

20

30

40

50

【表 2 6】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
51	rel-(2S,3R,4R,5S)-N-(3-カルバ モイルフェニル)-3-[2-(ジフ ルオロメトキシ)-3,4-ジフル オロ-フェニル]-4,5-ジメチル- 5-(トリフルオロメチル)テト ラヒドロフラン-2-カルボキ サミド (Lux Cellulose-2 カラムでの SFC による第 1 の溶出異性 体、rt=2.97 分)	ESI-MS m/z 計算値 508.1233、実測値 509.1 (M+1) ⁺ ; 507.2 (M- 1); 保持時間: 3.19 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.06 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.58 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (t, J = 72.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm。
52	rel-(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバ モイルフェニル)-3-[2-(ジフ ルオロメトキシ)-3,4-ジフル オロ-フェニル]-4,5-ジメチル- 5-(トリフルオロメチル)テト ラヒドロフラン-2-カルボキ サミド (Lux Cellulose-2 カラムでの SFC による第 2 の溶出異性 体、rt=3.51 分)	ESI-MS m/z 計算値 508.1233、実測値 509.1 (M+1) ⁺ ; 507.2 (M- 1); 保持時間: 3.18 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.29 (t, J = 71.9 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm。アミド NH は観察されなかつ た。

【0 6 5 4】

以下の化合物は、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸を、ステップ2の出発材料として使用したことを除いて、実施例4に記載されたものと同様の方法を使用して作製された。rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸を、本出願の他の中間体について説明した方法と同様の方法を使用して調製した。ステップ4でのラセミ体の分離は実施せず、化合物をラセミ体として単離した。

10

20

30

40

50

【表 2 7】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
53	rac-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチル-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 505.14362、実測値 506.1 (M+1) ⁺ ; 504.2 (M-1); 保持時間: 3.36 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.33 - 8.22 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.26 - 6.90 (m, 2H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 2.75 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.79 - 0.70 (m, 3H) ppm。

【0 6 5 5】

以下の化合物は、Berger Instruments製のMinigram SFC 機器でDaicel製のChiralpak AS-Hカラム、5 μm粒径、25 cm×10 mmを使用したキラルSFC（実施例4、ステップ4）によって53を分離することによって作製した。

【表 28】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
16	rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチル-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (SFC による第 1 の溶出異性体)	ESI-MS m/z 実測値 506 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.34 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.97 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.1, 8.0 Hz, 1H), 2.79 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.86 - 0.79 (m, 3H) ppm。
17	rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチル-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (SFC による第 2 の溶出異性体)	ESI-MS m/z 実測値 507 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.34 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.2, 8.1 Hz, 1H), 2.78 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.86 - 0.76 (m, 3H) ppm。

【0656】

実施例 5

(2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 2 - カルボキサミド (18)

10

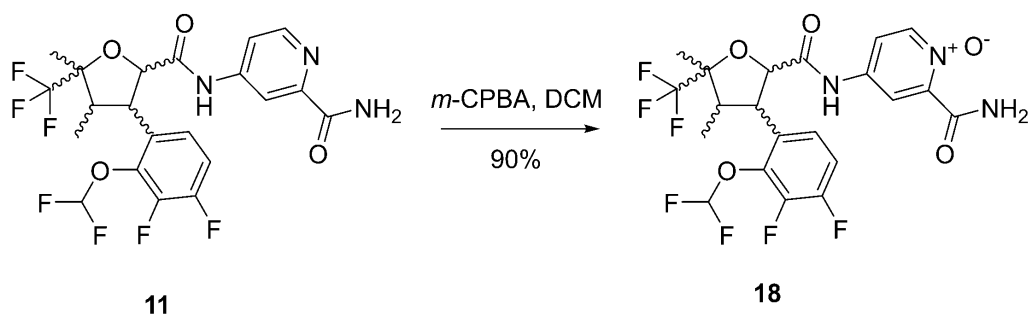
20

30

40

50

【化 6 6】



10

DCM (1 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (11、35 mg、0.06802 mmol) の溶液に、m-CPBA (50 mg、0.2028 mmol) を周囲温度で一度に加えた。16 時間後、m-CPBA (50 mg、0.2028 mmol) のさらなる部分を加え、反応物を 4 日間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残りの固体をシリカゲルクロマトグラフィー (4 g、ヘプタン中 0 ~ 100 % EA) により精製して、(2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - 1 - オキシド - ピリジン - 1 - イウム - 2 - カルボキサミド (18、33 mg、90%) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.3, 3.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.83 (td, J = 73.1, 1.1 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 10.5, 8.1 Hz, 1H), 2.72 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.75 (dq, J = 4.7, 2.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 525.11346、実測値 526.6 (M+1)⁺; 524.7 (M-1)⁻。

20

30

【0657】

以下の化合物は、出発材料としてそれぞれ 5、7、9、26、及び 27 を使用して、実施例 5 と同様の方法を使用して作製された。

40

50

【表 2 9 - 1】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
19	(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 実測値 490.5 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.014 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 2H), 5.08 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.76 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.72 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 3H) ppm。
54	rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 475.11667、実測値 476.1(M+1) ⁺ ; 474.0 (M-1); 保持時間: 2.82 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 11.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 2H), 6.99 (ddd, J = 8.0, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 2.61 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 13.1, 8.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H) ppm。

10

20

30

40

50

【表 29 - 2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
55	(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-エトキシ-3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 503.14795、実測値 504.5 (M+1) ⁺ ; 502.5 (M-1); 保持時間: 3.17 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.82 (s, 1H), 10.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.2, 3.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 5.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 2.75 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。
56	4-[[(2R,3S,4S,5R) -3- [3,4-ジフルオロ-2-(トリジェウテリオメトキシ)フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 492.15115、実測値 493.6 (M+1) ⁺ ; 491.6 (M-1); 保持時間: 3.02 分	
57	4-[[(2R,3S,4S,5R) -3- (3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル) -4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-1-オキシド-ピリジン-1-イウム-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 475.11667、実測値 476.6 (M+1) ⁺ ; 474.4 (M-1); 保持時間: 2.35 分	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.58 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.2, 3.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.72 (ddd, J = 10.1, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 10.5, 7.8 Hz, 2H), 2.92 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 0.83 (dt, J = 7.5, 2.3 Hz, 3H) ppm ; アミド NH 及び NH ₂ ; アルコール OH は観察されなかった。

【0658】

化合物 19 - 固体形態 A

【0659】

本明細書で形態 A と呼ばれる化合物 19 の結晶形態は、凍結乾燥によって、エタノール、アセトニトリル、及び水中の化合物 19 の懸濁液から得られた。形態 A は、ヘプタン貧溶媒の添加によるメタノール溶液からの沈殿によっても得ることができる。形態 A は、XRPD、固体 NMR (¹³C 及び ¹⁹F)、及び単結晶 X 線分析によって特徴づけられた。

【0660】

形態 A の XRPD パターンを図 15 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

【表 3 0】

角度 (° 2 θ ±0.2)	相対強度 (%)
6.8	8.8
13.7	100
14.3	11.1
15.2	24.1
16.1	12.2
18.2	51.5
18.3	23.5
19.1	10.0
20.6	10.4
20.8	22.0
22.5	11.6
23.8	13.6
24.0	7.5
25.8	11.8
26.3	7.9
26.6	7.7

10

20

【0 6 6 1】

形態 A の固体 ^{13}C NMR スペクトルを図 1 6 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

30

40

50

【表 3 1】

化学シフト [ppm]	相対強度 (%)
171.4	39.1
164.2	29.2
151.8	6.3
149.5	8.2
148.4	44.8
146.6	4.3
144.0	5.4
141.6	86.1
138.7	35.3
126.2	62.8
123.8	59.1
118.0	100.0
112.2	49.2
86.4	19.1
78.8	67.1
63.3	65.2
47.6	71.9
43.8	50.2
23.0	56.9
11.6	58.6

10

20

【0 6 6 2】

形態 A の固体 ^{19}F NMR スペクトルを図 1 7 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

30

【表 3 2】

化学シフト [ppm]	相対強度
-74.6	2.4
-141.5	12.5
-154.6	8.4

40

【0 6 6 3】

化合物 1 9 の絶対立体化学は、単結晶 X 線結晶学的分析によって確認された。約 1 m g の化合物 1 9 材料を 1 5 0 μL のメタノールに溶解し、ヘプタン貧溶媒を数日間にわたってゆっくりと拡散させることにより、単結晶 X 線分析のために形態 A を有する結晶を成長させた。5 0 % の確率での熱楕円体プロットを図 1 8 に示し、単位胞パラメーターを以下の表に示す：

50

【表 3 3】

結晶系	単斜晶系
空間群	P2 ₁
a (Å)	11.2266(3)
b (Å)	7.3948(2)
c (Å)	13.1432(4)
α (°)	90
β (°)	100.3980(10)
γ (°)	90
V (Å ³)	1073.21(5)
Z/Z'	2/0.5
温度	173(2)K

10

【0664】

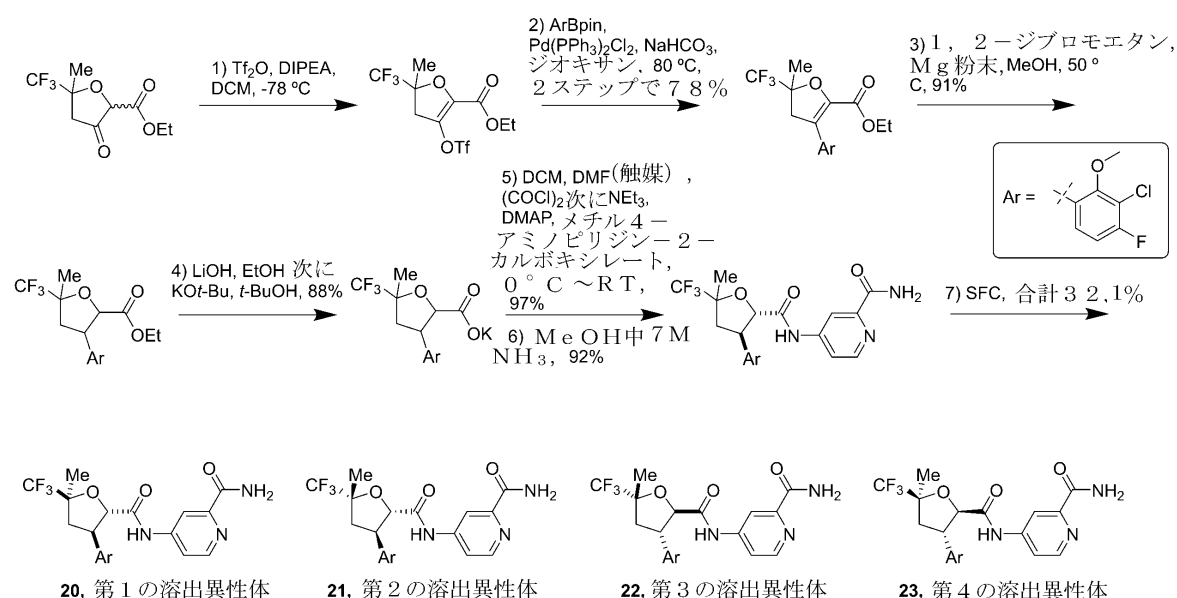
実施例 6

rel- (2S, 3R, 5S) - 4 - [[3 - (3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル) - 5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (20)、(2S, 3R, 5R) - 4 - [[3 - (3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル) - 5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (21)、rel- (2R, 3S, 5R) - 4 - [[3 - (3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル) - 5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (22)、及び (2R, 3S, 5S) - 4 - [[3 - (3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル) - 5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (23)

20

30

【化 6 7】



40

ステップ 1 :

【0665】

50

トリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (1.53 g、5.42 mmol) を、 -78°C で攪拌した DCM (40 mL) 中のエチル 5-メチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1000 mg、4.16 mmol) 及びトリエチルアミン (1.26 g、12.45 mmol) の溶液に滴加した。2 時間後、飽和 NaHCO_3 水溶液の添加により反応をクエンチし、層を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機層を相分離器カートリッジに通し、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (2.7 g、87% 収率) を、50% の純度 (1 当量 NEt_3 を含有する) で得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 372.01022、実測値 373.0 ($M+1$)⁺。

【0666】

ステップ 2:

【0667】

ジオキサン (25 mL) 及び飽和 NaHCO_3 水溶液 (過剰) 中のエチル 2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (2 g、純度 50%、1 当量 NEt_3 、2.686 mmol)、2-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (925.8 mg、3.231 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (97.63 mg、0.14 mmol) の混合物を脱気し、 N_2 を再充填し (触媒添加前に 3 回、次に触媒添加後に 3 回)、 80°C で 4 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、セライトカートリッジを通して濾過し、 EtOAc で溶出し、次に濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g の SiO_2 ヘプタン中 0~20% EtOAc) による精製により、エチル 4-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (800 mg、78%) を透明な油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.12 (dd, $J = 8.7, 6.1$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.96 (dt, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 1H), 1.69 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 382.0595、実測値 383.3 ($M+1$)⁺。

【0668】

ステップ 3:

【0669】

圧力管にマグネシウム粉末 (770 mg、31.68 mmol) を充填し、窒素でパージした。反応容器に MeOH (12 mL) を加え、続いて MeOH (12 mL) 中のエチル 4-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (600 mg、1.57 mmol) の溶液を加え、得られた溶液を窒素で脱気した。1,2-ジブロモエタン (12 μL 、0.14 mmol) を数滴加え、反応混合物を 50°C で激しく攪拌した。5 時間後、反応混合物を冷却し、冷却した 1M HCl 溶液にゆっくりと注ぐことによりクエンチした。混合物を、透明になるまで 30 分間攪拌した。攪拌しながら TBME を溶液に加え、層を分離し、水層を TBME で抽出した ($\times 3$)。合わせた有機層を相分離器カートリッジに通し、濾液を減圧下で濃縮して、エチル 3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (550 mg、91%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 384.07516、実測値 385.2 ($M+1$)⁺。

【0670】

ステップ4:

【0671】

エチル3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(550mg、1.43mmol)をエタノール(25mL)に溶解し、LiOH(2M 5mL、10.00mmol)を加えた。得られた白色の懸濁液を周囲温度で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮し、次にEtOAcと1M HCl水溶液とに分配した。層を分離し、有機層を相分離器カートリッジに通した。濾液を減圧下で濃縮して黄色の油を得、これをtert-ブタノール(20mL)に溶解した。カリウムtert-ブトキシド(800mg、7.129mmol)を加え、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、カリウム3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(500mg、88%)を得た。ESI-MS m/z 計算値356.04385、実測値 355.2 (M-1)⁻。

10

【0672】

ステップ5:

【0673】

周囲温度で攪拌したDCM(20mL)中のカリウム3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(500mg、1.40mmol)の溶液に、DMF(25μL、0.32mmol)及び塩化オキサリル(415μL、4.76mmol)を加えた。15分後、反応混合物を減圧下で濃縮し、次に残留物をDCM(10mL)で希釈し、0℃で攪拌したDCM(10mL)中のメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート(334mg、2.20mmol)、DMAP(16.55mg、0.14mmol)及びEt₃N(1.2mL、8.61mmol)の溶液に、5分かけて滴加した。10分後、反応物を周囲温度に温め、40分後、反応混合物をDCM(50mL)で希釈し、2M HCl溶液(50mL)で洗浄した。有機層を相分離器カートリッジに通し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(670mg、97%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値490.09186、実測値491.1 (M+1)⁺。

20

30

【0674】

ステップ6:

【0675】

メチル4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(470mg、0.96mmol)をメタノール性アンモニア(2M 10.00mL、20.00mmol)に溶解し、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて、4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(420mg、92%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値475.0922、実測値476.4 (M+1)⁺。

40

【0676】

ステップ7:

【0677】

(4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(420mg、0.8827mmol)を、キラルSFC[Reg

50

is Technologies製の(R,R)-Whealk-O1カラム、5 µm粒径、25 cm×21.2 mm、MeOH、20 mM NH₃]により分離し、続いて、Daicel製のChiralpak ICカラム、5 µm粒径、25 cm×20 mmまたはDaicel製のChiralpak IDカラム、5 µm粒径、25 cm×20 mmを使用したキラルSFCによる1つまたはそれより多くの画分のさらなる精製を行い、以下のものを得た：

【0678】

第1の溶出異性体：rel-(2S, 3R, 5S)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(20、30 mg、7.1%) (Chiralpak ICカラムを使用したキラルSFCによってさらに精製)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.87 – 5.82 (m, 1H), 4.77 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.98 (td, J = 11.2, 8.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (dd, J = 13.2, 11.7 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 8.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値475.0922、実測値476.4 (M+1)⁺; 474.4 (M-1)⁻。

【0679】

第2の溶出異性体：(2S, 3R, 5R)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(21、29 mg、6.7%) (Chiralpak ICカラムを使用したキラルSFCによってさらに精製)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.56 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.52 – 3.48 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.64 (s, 2H) ppm。ESI-MS m/z 計算値475.0922、実測値476.4 (M+1)⁺; 474.4 (M-1)⁻。

【0680】

第3の溶出異性体：rel-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(22、42 mg、9.5%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.87 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 11.2, 8.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.37 (dd, J = 13.2, 11.

7 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 13.1, 8.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 475.0922、実測値 476.4 (M+1)⁺; 474.4 (M-1)⁻.

【0681】

第4の溶出異性体：(2R, 3S, 5S)-4-[[3-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(23、40mg、8.8%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.76 - 5.71 (m, 1H), 4.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.73 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, J = 13.9, 11.6 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 475.0922、実測値 476.4 (M+1)⁺; 474.4 (M-1)⁻.

10

【0682】

化合物22-固体形態A

20

【0683】

本明細書で形態Aと呼ばれる化合物22の結晶形態は、1:1の2-メチルテトラヒドロフラン/ヘプタン溶液の緩徐な蒸発によって生成された。形態Aは、XRPD及び固体NMR (¹³C及び¹⁹F) 分析によって特徴づけられた。

【0684】

形態AのXRPDパターンを図19に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

【表34】

角度 (° 2θ±0.2)	相対強度 (%)
7.7	48.9
9.2	95.9
10.4	100
12.9	44.8
13.8	9.9
14.7	13.4
15.7	46.2
16.1	27.4
18.4	46.0
19.8	26.5
21.7	23.6
22.3	13.6
24.0	23.8

30

40

【0685】

形態Aの固体¹³C NMRスペクトルを図20に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

50

【表 3 5】

化学シフト [ppm]	相対強度 (%)
172.6	41.8
167.7	56.7
158.7	14.5
156.8	34.9
151.8	43.8
148.7	65.9
128.6	44.0
126.0	62.1
115.9	77.5
113.1	54.9
112.3	58.0
88.0	60.7
85.5	64.1
62.0	40.7
60.5	52.3
55.6	21.3
43.5	100.0
37.7	22.1
29.6	11.0
21.1	57.3
20.3	62.9

10

20

【0 6 8 6】

30

形態 A の固体 ^{19}F NMR スペクトルを図 2 1 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

【表 3 6】

化学シフト [ppm]	相対強度
82.2	11.7
-83.1	12.5
-111.7	1.8
-114.4	3.0

40

【0 6 8 7】

化合物 2 3 - 固体形態 A

【0 6 8 8】

本明細書で形態 A と呼ばれる化合物 2 3 の結晶形態は、1 : 1 の 2 - メチルテトラヒドロフラン / ヘプタン溶液の緩徐な蒸発によって生成された。形態 A は、XRPD、固体 NMR (^{13}C 及び ^{19}F)、及び単結晶 X 線分析によって特徴づけられた。

【0 6 8 9】

形態 A の XRPD パターンを図 2 2 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

50

【表 3 7】

角度 (° 2θ±0.2)	相対強度 (%)
11.3	5.8
12.2	16.8
13.2	6.9
14.2	22.2
15.2	13.1
15.8	25.5
16.6	10.2
17.2	100
19.3	71.7
21.1	14.4
22.3	37.3
22.8	24.9
23.7	7.0
24.6	8.7
25.0	16.7
25.1	19.7
25.9	10.9
27.1	5.3
27.9	13.2
30.6	31.6
34.4	6.7
39.4	11.5

【0 6 9 0】

形態 A の固体 ^{13}C NMR スペクトルを図 2 3 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

10

20

30

40

50

【表 3 8】

化学シフト [ppm]	相対強度 (%)
171.1	60.6
166.7	59.9
156.8	19.4
155.5	27.1
151.9	64.5
149.3	83.3
147.3	56.5
131.5	42.1
123.3	56.1
119.0	49.1
114.2	76.6
112.8	54.0
86.0	98.6
85.0	39.0
61.7	36.4
61.0	54.8
44.4	53.9
41.6	88.6
20.0	100.0

10

20

【0 6 9 1】

形態 A の固体 ^{19}F NMR スペクトルを図 2 4 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

30

【表 3 9】

化学シフト [ppm]	相対強度
-78.2	12.5
-113.5	3.7
-115.1	4.7

【0 6 9 2】

約 1 mg の化合物 2 3 材料を 1 5 0 μL のメタノールに溶解し、ヘプタン蒸気を数日間にわたってゆっくりと拡散させることにより、単結晶 X 線分析のために形態 A を有する結晶を成長させた。5 0 % の確率での熱楕円体プロットを図 2 5 に示し、単位胞パラメータを以下の表に示す：

40

50

【表 4 0】

結晶系	単斜晶系
空間群	P2 ₁
a (Å)	7.8661(3)
b (Å)	7.9167(3)
c (Å)	16.8777(7)
α (°)	90
β (°)	98.487(2)
γ (°)	90
V (Å ³)	1039.52(7)
Z	2
温度	173(2)K

【0 6 9 3】

以下の化合物は、ステップ7でアンモニアの代わりにメチルアミンが使用されたことを除いて、実施例6に記載されたものと同様の方法を使用して作製された。ステップ4の精製は、Berger Instruments製のMinigram SFC機器でRegis Technologies製の(R,R)-Whelek-O1カラム、5 μ m粒径、25 cm×21.2 mmを使用したキラルSFCにより実行した。

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 1】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
58	rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-クロロ -4-フルオロ-2-メトキシ-フェ ニル)-5-メチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフ ラン-2-カルボニル]アミノ]- N-メチル-ピリジン-2-カルボ キサミド (Whelk01 カラムでの SFC に よる第 1 の溶出異性体、 rt=3.41 分)	ESI-MS m/z 計算値 489.10785、実測値 490.4 (M+1) ⁺ ; 488.4 (M-1); 保持時間: 3.21 分	¹ H NMR (500 MHz, クロ ロホルム-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 4.75 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.51 (dd, J = 13.2, 11.7 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 8.3 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H) ppm。
59	rel-(2R,3S,5S)-4-[[3-(3-クロロ -4-フルオロ-2-メトキシ-フェ ニル)-5-メチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフ ラン-2-カルボニル]アミノ]- N-メチル-ピリジン-2-カルボ キサミド (Whelk01 カラムでの SFC に よる第 2 の溶出異性体、 rt=3.81 分)	ESI-MS m/z 計算値 489.10785、実測値 490.4 (M+1) ⁺ ; 488.4 (M-1); 保持時間: 3.17 分	¹ H NMR (500 MHz, クロ ロホルム-d) δ 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 8.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.77 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.8, 11.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 2H) ppm。

10

20

30

40

50

【表 4 1 - 2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
60	rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-クロロ -4-フルオロ-2-メトキシ-フェ ニル)-5-メチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフ ラン-2-カルボニル]アミノ]- N-メチル-ピリジン-2-カルボ キサミド (Whelk01 カラムでの SFC に よる第 3 の溶出異性体、 rt=4.32 分)	ESI-MS m/z 計算値 489.10785、実測値 490.4 (M+1) ⁺ ; 488.4 (M- 1); 保持時間: 3.22 分	¹ H NMR (500 MHz, クロ ロホルム-d) δ 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.41 (dd, J = 13.2, 11.7 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.2, 8.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H) ppm.
61	rel-(2S,3R,5R)-4-[[3-(3-クロロ -4-フルオロ-2-メトキシ-フェ ニル)-5-メチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフ ラン-2-カルボニル]アミノ]- N-メチル-ピリジン-2-カルボ キサミド (Whelk01 カラムでの SFC に よる第 4 の溶出異性体、 rt=4.93 分)	ESI-MS m/z 計算値 489.10785、実測値 490.4 (M+1) ⁺ ; 488.4 (M- 1); 保持時間: 3.16 分	¹ H NMR (500 MHz, クロ ロホルム-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 8.1 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.06 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.64 (d, J = 1.1 Hz, 3H) ppm.

【0694】

実施例 7

rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (24) 及び rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (25)

10

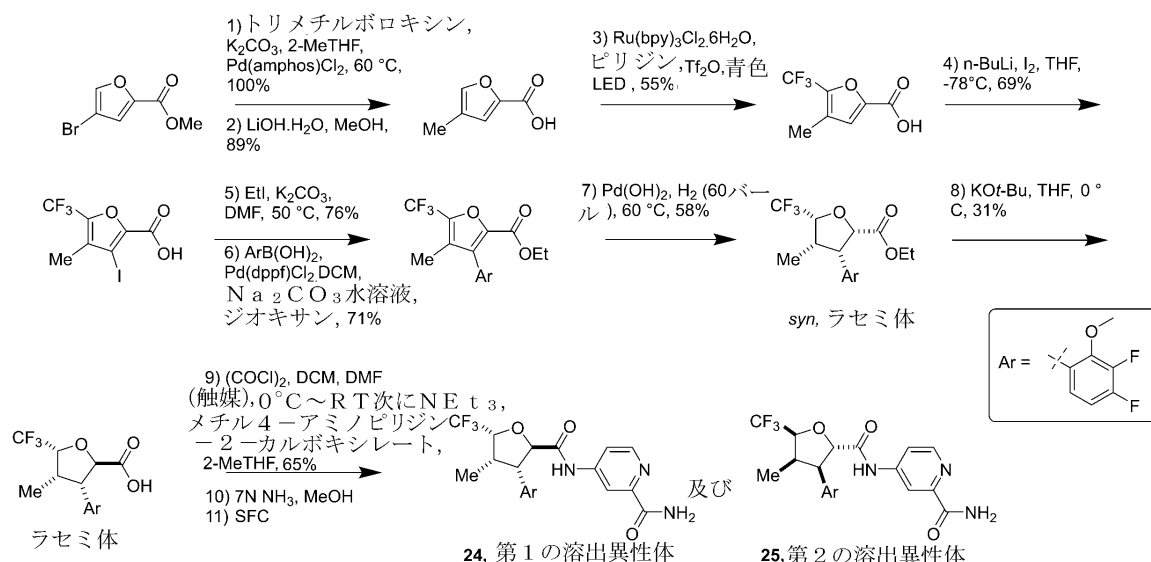
20

30

40

50

【化 6 8】



10

ステップ 1 :

【0695】

20

水中 (40 mL) の 2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボリナン (50% w/w 25 g、99.57 mmol) 及び炭酸カリウム (21.5 g、155.6 mmol) の溶液を、2-メチルテトラヒドロフラン (200 mL) 中のメチル 4-ブロモフラン-2-カルボキシレート (10 g、48.78 mmol) の溶液に加え、反応混合物を 10 分間脱気した。Pd(amphos)Cl₂ (1.5 g、2.12 mmol) を加え、反応混合物をさらに 5 分間脱気した後、反応物を 60 °C で 4 時間加熱した。次に、反応物を周囲温度に冷却し、セライトの小さなパッドに通して濾過し、MTBE (200 mL) で洗浄した。層を分離し、水層を MTBE (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で注意深く濃縮し (およそ 90 mbar、非加熱)、4-メチルフラン-2-カルボキシレートメチル (6.836 g、100%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

30

【0696】

ステップ 2 :

【0697】

周囲温度で攪拌した THF (40 mL)、水 (40 mL) 及び MeOH (10 mL) 中のメチル 4-メチルフラン-2-カルボキシレート (10 g、48.78 mmol) の溶液に、LiOH · H₂O (12.3 g、293.11 mmol) を加えた。反応物を 2 時間攪拌した後、MTBE (100 mL) 及び水 (100 mL) を加えた。水層を単離し、6N HCl 溶液で処理して pH を約 3 ~ 4 に調整し、次に MTBE (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、4-メチルフラン-2-カルボン酸 (5.5 g、89%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.92 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.00 (s, 3H) ppm。

40

【0698】

ステップ 3 :

【0699】

DCE (25 mL) 中の 4-メチルフラン-2-カルボン酸 (150 mg、1.19 mmol) の溶液に、トリス (2, 2'-ビピリジル) ジクロロルテニウム (II) 六水和物 (17 mg、0.023 mmol) 及びピリジン (288 µL、3.56 mmol) を加え、次にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (599 µL、3.56 mmol) を 5 分

50

間かけて滴加した。PennPhD Photoreactor m2 (450nmの青色LEDライトを使用) 及びEvoluChem (商標) PhotoRedOx Boxデバイス (455nmの青色LEDライトを使用) を並行して使用して、混合物に青色LEDを、周囲温度にて800rpmで撹拌しながら2時間照射した。このプロセスを5回に分けて繰り返し、精製用に粗材料を合わせた。合わせた反応混合物を、1M NaCO₃ (2×80mL) で洗浄し、有機層を廃棄した。合わせた水層を1M HClを使用してpH2に酸性化し、MTBE (2×50mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を少量のジエチルエーテルに再溶解し、石油エーテルの添加によりゆっくりと粉碎し、撹拌した。液体をデカントして、4-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2-カルボン酸 (純度90%で700mg、55%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.75 (brs, 1H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.19 (q, J = 2.0 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値194.01907、実測値193.3 (M-1)⁻。

【0700】

ステップ4:

【0701】

-78℃で撹拌したTHF (40mL) 中の4-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2-カルボン酸 (2.8g、14.03mmol) の溶液に、n-BuLi (ヘキサン中で2.5M 14mL、35.00mmol) を加えた。溶液を-78℃で20分間撹拌した後、THF (5mL) 中のヨウ素 (3.9g、15.37mmol) の溶液を加えた。混合物を周囲温度まで温め、次にMTBE (80mL) と水 (100mL) とに分配した。有機層を廃棄し、水層を1M HClでpH2に酸性化し、MTBE (2×40mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (20mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40gのSiO₂、石油エーテル中0~100%MTBE) による精製により、3-ヨード-4-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2-カルボン酸 (3.1g、69%) を油として得た。ESI-MS m/z 計算値319.9157、実測値319.3 (M-1)⁻。

【0702】

ステップ5:

【0703】

DMF (5mL) 中の3-ヨード-4-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2-カルボン酸 (71%純度で300mg、0.6656mmol) の溶液に、炭酸カリウム (276mg、2.00mmol) 及びヨードエタン (160μL、2.00mmol) を加えた。混合物を50℃で2時間加熱した後、周囲温度に冷却し、MTBE (40mL) と水 (80mL) とに分配した。層を分離し、水層をMTBE (30mL) でさらに抽出した。合わせた有機画分をブライン (1×20mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (80gのSiO₂、石油エーテル中の0~100%EtOAc) による精製により、エチル3-ヨード-4-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2-カルボキシレート (純度80%で220mg、76%) を油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.42 (dq, J = 20.1, 7.1 Hz, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 1.42 (dt, J = 20.2, 7.1 Hz, 3H) ppm。

【0704】

ステップ6:

【0705】

ジオキサン (2mL) 中のエチル3-ヨード-4-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2-カルボキシレート (純度71%で500mg、1.01mmol) の溶液

に、(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) ボロン酸 (476 mg、2.533 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (83 mg、0.10 mmol) 及び炭酸ナトリウム水溶液 (2 M 2 mL、4.00 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 1 時間加熱した後、周囲温度に冷却し、MTBE (30 mL) と水 (30 mL) とに分配した。層を分離し、水層を MTBE (10 mL) でさらに抽出した。合わせた有機画分をブライン (1×20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g の SiO₂、石油エーテル中の 0~100% EtOAc) による精製により、エチル 3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2-カルボキシレート (純度 80% で 330 mg、71%) を油として得た。ESI-MS m/z 計算値 364.0734、実測値 365.4 (M+1)⁺。

【0706】

ステップ 7:

【0707】

エタノール (2 mL) 中のエチル 3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2-カルボキシレート (70% 純度で 410 mg、0.7879 mmol) の溶液を、60 °C、及び 60 バールの水素圧で、H-Cube (登録商標) 上の 70 mm 水酸化パラジウム (90.52 mg、0.64 mmol) CatCart (登録商標) に通した。混合物を 30 時間再循環させた後、減圧下で濃縮して、エチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (純度 75% で 300 mg、58%) を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 368.1047、実測値 369.3 (M+1)⁺。

【0708】

ステップ 8:

【0709】

0 °C で攪拌した THF (5 mL) 中のエチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (純度 80% で 900 mg、2.44 mmol) の溶液に、KOt-Bu (822 mg、7.33 mmol) を加えた。反応物を 30 分間攪拌した後、MTBE (5 mL) で希釈し、1 M HCl の添加によりクエンチした。層を分離し、水層を MTBE (5 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (純度 52% で 500 mg、31%) を油として得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 340.0734、実測値 339.4 (M-1)⁻。

【0710】

ステップ 9:

【0711】

2-メチルテトラヒドロフラン (5 mL) 中の rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (純度 52% で 380 mg、0.58 mmol) の氷冷溶液に、2-メチルテトラヒドロフラン中の DMF (5 mg、0.068 mmol) 及び塩化オキサリル (116 µL、1.330 mmol) の溶液を滴加した。混合物を 30 分かけて周囲温度に温め、次に減圧下で濃縮した。残留物を 2-メチルテトラヒドロフラン (5 mL) に再溶解し、メチル 4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (114 mg、0.75 mmol) 及び NEt₃ (162 µL、1.16 mmol) を加えた。混合物を 1 時間かけて周囲温度に温めた後、水 (10 mL) を加えてクエンチし

10

20

30

40

50

た。層を分離し、水層をEtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、メチルrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (純度86%で210 mg、65%) を得た。ESI-MS m/z 計算値474.1214、実測値475.5 (M+1)⁺。

【0712】

ステップ10及び11:

【0713】

MeOH (2 mL) 中のメチルrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (86%純度で200 mg、0.42 mmol) の溶液に、メタノール性アンモニア (7 M 322 μL、2.25 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で6時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。残留物を、Berger Instruments製のMinigram SFC機器でDaicel製のChiralpak AS-Hカラム、5 μm粒径、25 cm×10 mmを使用したキラルSFCにより精製し、以下のものを得た:

【0714】

第1の溶出異性体: rel-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (24, 60 mg)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.10 (dddd, J = 7.9, 5.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.07 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 4H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 0.83 (dt, J = 7.3, 2.0 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値459.12173、実測値460.2 (M+1)⁺。

【0715】

第2の溶出異性体: rel-(2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (25, 68 mg)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.10 (dddd, J = 7.9, 5.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.07 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.65 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 4H), 3.09 - 2.94 (m, 1H), 0.83 (dt, J = 7.3, 2.0 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値459.12173、実測値460.2 (M+1)⁺。

【0716】

化合物25-固体形態A

【 0 7 1 7 】

化合物 25 を 2-メチルテトラヒドロフランとヘプタンの 1 : 1 混合物に溶解し、混合物を緩徐な溶媒蒸発に供して、化合物 25 の結晶形態を生成し、これを本明細書では形態 A と呼ぶ。形態 A は X R P D 及び固体 N M R (^{13}C 及び ^{19}F) 分析によって特徴づけられた。

【 0 7 1 8 】

形態 A の X R P D パターンを図 2 6 に示し、対応するデータを以下の表に要約する：

【表 4 2】

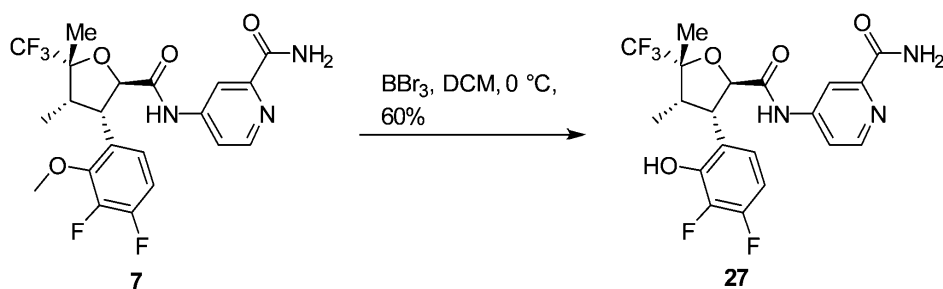
角度 (° 2 θ ±0.2)	相対強度 (%)
3.2	5.43
6.8	29.74
7.9	100
11.0	13.22
11.8	4.16
13.7	26.93
13.8	36.08
15.1	18
15.9	17.42
16.3	16.21
17.5	3.92
18.6	3.77
19.0	8.7
19.5	6.95
21.6	7.98
21.9	6.78
23.2	11.32
27.0	5.04
27.4	24.34
29.4	4.93
30.3	3.29

【 0 7 1 9 】

実施例 8

(2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 4 - [[3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (2 7)

【化 6 9】



0℃で攪拌したDCM(6mL)中の(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(7, 280mg, 0.59mmol)の溶液に、三臭化ホウ素(1M 830.0μL, 0.83mmol)を加えた。この混合物を周囲温度までゆっくりと温め、24時間攪拌した。次に、混合物を0℃に冷却し、追加の三臭化ホウ素(1M 400μL, 0.40mmol)を加えた。三臭化ホウ素の追加部分(1M 400μL, 0.40mmol)を0℃に加え、その後、混合物を温め、周囲温度で16時間攪拌した。続いて、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を30分間攪拌した。水層を単離し、DCMで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(12gのSiO₂、ヘプタン中0~70%EtOAc)による精製により、(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(162mg, 60%)(27)を得た。ESI-MS m/z 計算値459.12、実測値460.7 (M+1)⁺; 458.8 (M-1)⁻。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.72 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。

【0720】

以下の化合物は、(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドを、(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドの代わりに出発材料として使用したことを除いて、実施例8に記載されたものと同様の方法を使用して作製された。

【表 4 3】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
62	(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 489.10785、実測値 490.4 (M+1) ⁺ ; 488.4 (M-1); 保持時間: 3.21 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ: 10.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.2, 5.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (m, 2H), 5.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.5, 10.5 Hz, 1H), 2.83 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.59 (br s, 3H), 0.70 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 3H) ppm。 ヒドロキシル (OH) プロトンは観察されなかった。

【0721】

実施例 9

rel-(2S, 3R, 5S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (63) 及び rel-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (64)

10

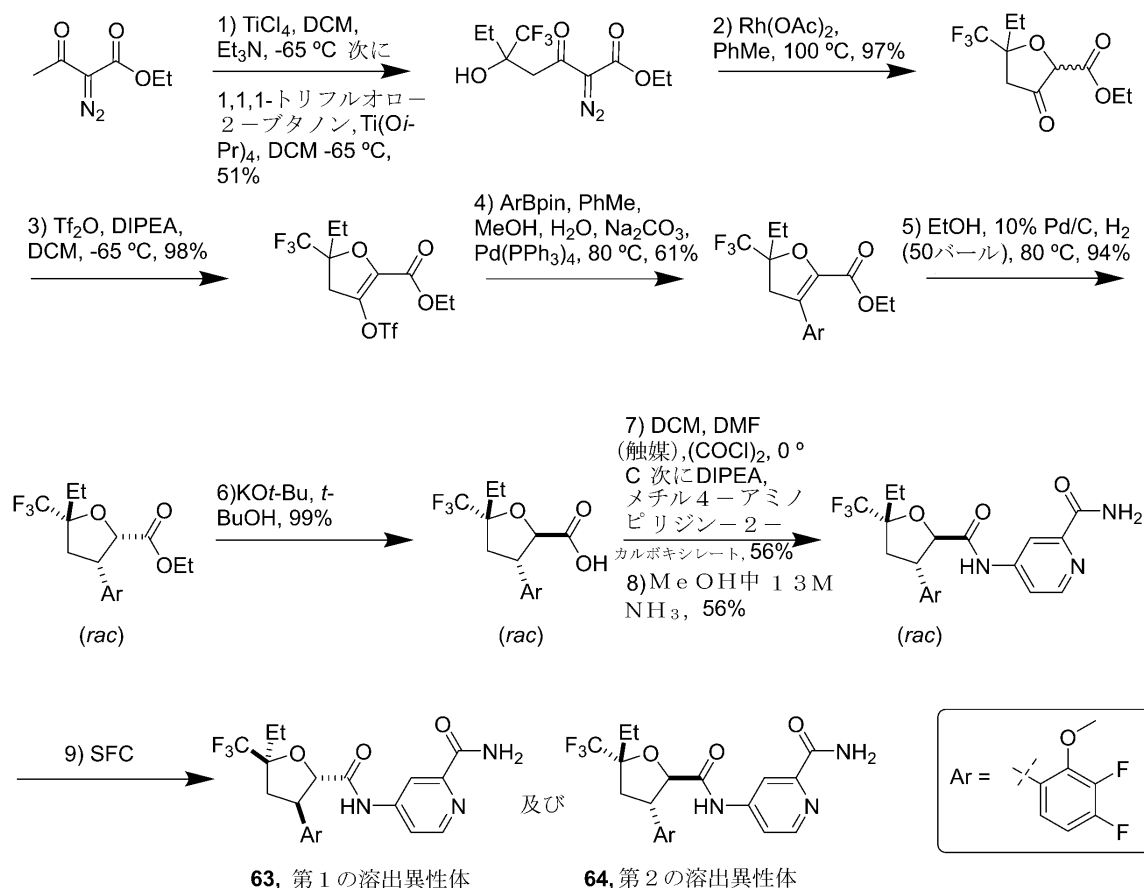
20

30

40

50

【化 7 0】



ステップ 1 :

【 0 7 2 2 】

−65 °Cで撹拌したDCM (420 mL) 中のエチル 2-ジアゾ-3-オキソブタノエート (12 g、76.9 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (8.71 g、12 mL、86.1 mmol) 及び四塩化チタン (1 M 85 mL、85.0 mmol) を加えた。得られた深紅の溶液を−65 °Cで1時間撹拌した。DCM (100 mL) 中の1,1,1-トリフルオロ-2-ブタノン (9.75 g、10.5 mL、77.4 mmol) 及び $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (23.1 g、24 mL、81.3 mmol) の溶液を滴加し、得られた混合物を−65 °Cで2時間撹拌し、次に一晩周囲温度に温めた。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (200 mL) でクエンチし、DCM (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機相を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。逆相フラッシュクロマトグラフィー (C18 シリカ、アセトニトリル/水 0~70%) による精製により、エチル 2-ジアゾ-5-ヒドロキシ-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ヘプタノエート (11.21 g、51%) を黄色の液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.99 (s, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 1.84 (dp, J = 25.7, 7.1 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.93 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ −78.78 ppm。ESI-MS m/z 計算値 282.0827、実測値 282.95 ($M+1$)⁺。

【 0 7 2 3 】

ステップ 2 :

【 0 7 2 4 】

トルエン (90 mL) 中の酢酸ロジウム (II) (89 mg、0.2014 mmol) の攪拌懸濁液に、100℃で、トルエン (200 mL) 中のエチル 2-ジアゾ-5-ヒドロキシ-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)ヘプタノエート (5.8 g、20.1 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を100℃で1時間攪拌した後、周囲温度に冷却し、セライトパッドに通して濾過し、DCM (6×50 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、エチル 5-エチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (5.22 g、97%、4つの異性体の混合物) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.99 (d, J = 62.3 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 – 2.98 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 19.2, 14.4 Hz, 1H), 2.03 – 1.79 (m, 2H), 1.21 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (td, J = 7.4, 0.9 Hz, 3H), 0.97 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -78.68, -79.35 ppm.

【0725】

ステップ3:

【0726】

-65℃で攪拌したDCM (120 mL) 中のエチル 5-エチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (4.25 g、14.7 mmol) の溶液に、DIPEA (5.79 g、7.8 mL、44.8 mmol) 及びトリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (5.37 g、3.2 mL、19.0 mmol) を加えた。得られたオレンジ色の溶液を-65℃で3時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液 (80 mL) でクエンチし、DCM (4×60 mL) で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc (500 mL) に溶解し、1M HCl (5×100 mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、エチル 2-エチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (5.84 g、98%) を得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.19 – 2.01 (m, 1H), 1.81 (dd, J = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.16 – 1.03 (m, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -73.84, -82.96 ppm.

【0727】

ステップ4:

【0728】

エチル 2-エチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (5.8 g、14.3 mmol)、2-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (5.78 g、21.4 mmol)、炭酸ナトリウム (3.78 g、35.7 mmol)、トルエン (45 mL)、MeOH (4.5 mL) 及び水 (4.5 mL) を、120 mL ガラス圧力反応器に入れた。混合物を脱気し、アルゴンで3回パージした。Pd(PPh₃)₄ (1.24 g、1.07 mmol) を加え、反応器を密閉し、混合物を80℃で一晩攪拌した後、周囲温度に冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈し、セライトのパッドに通して濾過し、EtOAc (6×50 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中0~5% EtOAc) による精製により、エチル 4-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-エチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カ

ルボキシレート (2.7 g、45%) を黄色の油として得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中0~10% EtOAc) による混合画分の再精製により、エチル4-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-エチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (0.9 g、16%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 6.97 - 6.82 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.32 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 17.7, 1.0 Hz, 1H), 2.13 (dq, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.82 (dq, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.15 (dt, J = 12.4, 7.4 Hz, 6H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -82.50, -135.66 (ddd, J = 20.2, 9.4, 6.3 Hz), -154.83 - -154.95 (m) ppm。ESI-MS m/z 計算値380.1047、実測値381.0 (M+1)⁺。

【0729】

ステップ5:

【0730】

エタノール (15 mL) 中のエチル4-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-エチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (240 mg、0.60 mmol) の溶液を、H-cube 装置で、Pd/C 触媒カートリッジを使用して、80℃及び50バールにて、流量0.5 mL/分で水素化した。混合物を減圧下で濃縮して、エチル rac-(2S, 3S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (185 mg、77%、4つの異性体の混合物) を白色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.06 - 6.71 (m, 2H), 4.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 4.09 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 3.82 (dddd, J = 17.9, 10.8, 7.1, 3.7 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 12.4, 7.3 Hz, 1H), 1.93 (dq, J = 13.8, 7.3 Hz, 2H), 1.11 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -76.93, -79.92, -136.98 (ddd, J = 19.4, 9.6, 5.4 Hz), -153.95 (d, J = 12.5 Hz), -154.80 (ddt, J = 19.5, 6.2, 2.9 Hz) ppm。

【0731】

ステップ6:

【0732】

周囲温度のtert-ブタノール (3 mL) 中のエチル rac-(2S, 3S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (100 mg、0.25 mmol) の溶液に、カリウム2-メチルプロパン-2-オレート (84 mg、0.75 mmol) を加えた。反応混合物を1時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液 (1 mL) でクエンチし、EtOAc (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (93 mg、99%、4つの異性体の混合物) を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.02 - 6.83 (m, 2H), 4.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.

9.8 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 3.76 (q, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.55 – 2.33 (m, 2H), 1.95 (dt, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H), 1.79 (dq, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 1.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -77.01, -79.71, -79.93, -137.04 (ddd, $J = 19.3, 9.5, 5.6$ Hz), -153.72 (d, $J = 20.7$ Hz), -153.92 (ddd, $J = 19.5, 5.0, 2.6$ Hz), -154.79 (d, $J = 19.5$ Hz) ppm. ESI-MS m/z 計算値 354.089、実測値 353.4 ($M-1$)⁻.

【0733】

ステップ7:

【0734】

0°Cで攪拌したDCM (6mL) 中の rac-(2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (290mg、0.8186mmol) の溶液に、触媒量のDMF (15.1mg、16 μ L、0.21mmol) 及び塩化オキサリル (291mg、194 μ L、2.29mmol) を加えた。混合物を0°Cで2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮し、DCM (3 $\times$ 5mL) で共沸させた。残留物をDCM (6mL) に取り、得られた溶液を、DCM (6mL) 中のメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (137mg、0.9004mmol) 及びDIPEA (445.20mg、0.6mL、3.4447mmol) の氷冷溶液に加えた。得られた混合物を0°Cで1時間、次に周囲温度で60時間攪拌した。混合物を水 (10mL) に注ぎ、DCM (3 $\times$ 10mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中0~60% EtOAc) を使用した精製により、メチル rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (223mg、56%、4つの異性体の混合物) を白色の発泡体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 1H), 7.96 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.08 – 6.86 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 3.75 (td, $J = 11.1, 9.0$ Hz, 1H), 2.63 – 2.38 (m, 2H), 2.18 – 1.84 (m, 2H), 1.24 – 1.12 (m, 3H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -76.90, -79.76, -136.20 (ddd, $J = 19.2, 9.1, 5.7$ Hz), -136.61 (ddd, $J = 19.3, 9.4, 5.6$ Hz), -153.43 – -153.56 (m), -153.95 – -154.06 (m) ppm. ESI-MS m/z 計算値 488.1371、実測値 489.2 ($M+1$)⁺; 487.1 ($M-1$)⁻.

【0735】

ステップ8:

【0736】

メチル rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (200mg、0.41mmol) を、メタノール性アンモニア (13M 2.2mL、28.6mmol) に溶解した。溶液を周囲温度で一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮し、残留物をMeOH (3 $\times$ 5mL) で

10

20

30

40

50

共沸させて、*rac*-(2*R*, 3*S*, 5*R*)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (108 mg、56%、4つの異性体の混合物) を、淡黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.09 – 6.85 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 3.74 (q, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.63 – 2.37 (m, 2H), 1.99 (ddt, *J* = 37.8, 14.5, 7.3 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-*d*) δ -76.93, -79.78, -136.32 (ddd, *J* = 19.5, 9.5, 5.8 Hz), -136.69 (ddd, *J* = 19.3, 9.4, 5.6 Hz), -153.54 (dd, *J* = 19.1, 6.3 Hz), -154.05 (d, *J* = 19.6 Hz) ppm。ESI-MS *m/z* 計算値 473.1374、実測値 474.15 (*M*+1)⁺; 472.15 (*M*-1)⁻。

【0737】

ステップ9:

【0738】

rac-(2*R*, 3*S*, 5*R*)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (108 mg、0.23 mmol) を、Phenomenex, Inc. 製の Lux Cellulose-2 カラム、5 μ m 粒径、25 cm $\times$ 10 mm を使用したキラル SFC で分離し、絶対配置が不明な2つの単一異性体を得た。

【0739】

第1の溶出異性体 (*rt* = 3.22 分): *rel*-(2*S*, 3*R*, 5*S*)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (63.29 mg、27%); ESI-MS *m/z* 計算値 473.1374、実測値 474.4 (*M*+1)⁺ 及び 472.4 (*M*-1)⁻。

【0740】

第2の溶出異性体 (*rt* = 4.63 分): *rel*-(2*R*, 3*S*, 5*R*)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-エチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (64.35 mg、32%); ESI-MS *m/z* 計算値 473.1374、実測値 474.4 (*M*+1)⁺ 及び 472.4 (*M*-1)⁻。

【0741】

以下の化合物は、ステップ1で1, 1, 1-トリフルオロ-2-ブタノンの代わりにトリメチルアセトアルデヒドを出発材料として使用したことを除いて、実施例9に記載されたものと同様の方法を使用して作製された。ステップ9の精製は、Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で Regis Technologies 製の (R, R)-Whelk-O1 カラム、5 μ m 粒径、25 cm $\times$ 21.2 mm を使用したキラル SFC により実行した。

10

20

30

40

50

【表 4 4】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
65	rel-(2S,3R,5S)-4-[[5-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Whelk01 カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=1.18 分)	ESI-MS m/z 計算値 433.1813、実測値 434.2 (M+1) ⁺ ; 432.3 (M-1); 保持時間: 3.23 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 4.75 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.51 (dd, J = 13.2, 11.7 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.2, 8.3 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H) ppm。
66	rel-(2R,3S,5R)-4-[[5-tert-ブチル-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Whelk01 カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=1.68 分)	ESI-MS m/z 計算値 433.1813、実測値 434.2 (M+1) ⁺ ; 432.3 (M-1); 保持時間: 3.23 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 2H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.8, 8.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.77 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 13.8, 11.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 2H) ppm。

【0742】

実施例 10

rel-(2S, 3R, 5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (67) 及び rel-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (68)

10

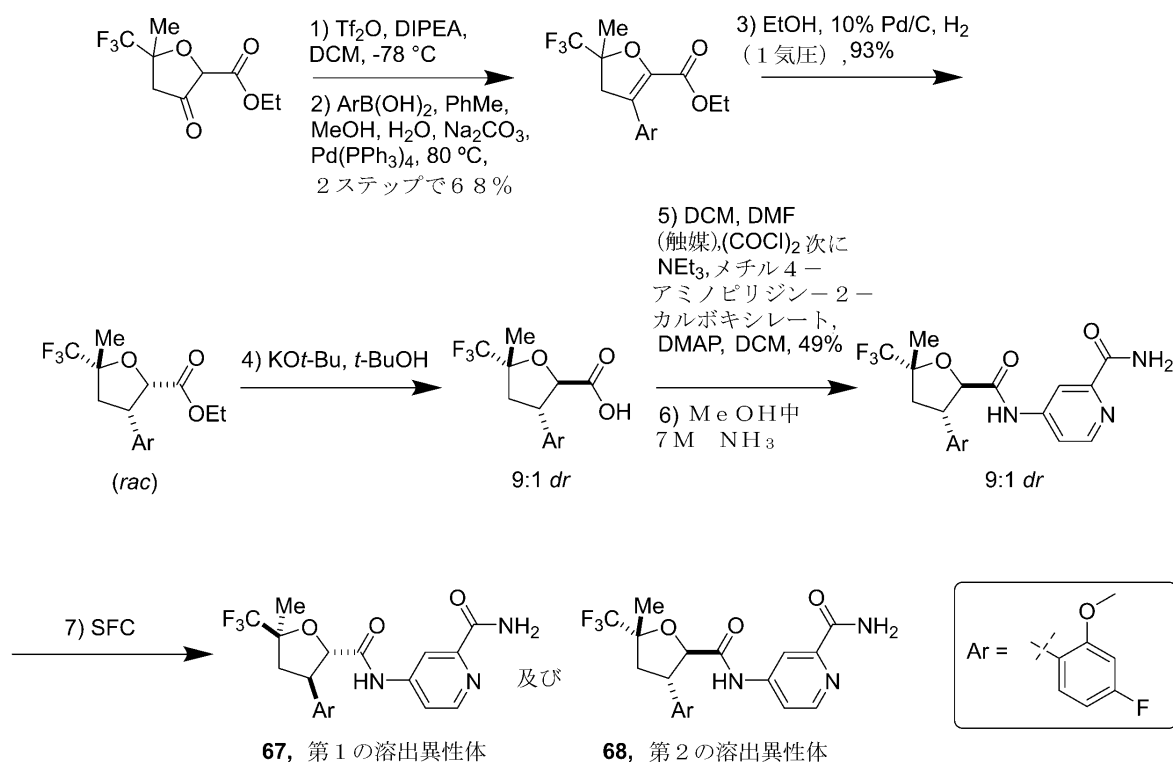
20

30

40

50

【化 7 1】



ステップ 1 :

【0743】

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.5 mL、8.92 mmol) を、 -78°C で攪拌した DCM (50 mL) 中のエチル 5-メチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.66 g、6.91 mmol) 及び DIPEA (3.6 mL、20.67 mmol) の溶液に滴加した。3 時間後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、層を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル 2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (2.573 g) を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0744】

ステップ 2 :

【0745】

PhMe (30 mL)、MeOH (3 mL) 及び H_2O (3 mL) 中のエチル 2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (2.573 g、6.91 mmol)、(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)ボロン酸 (1.84 g、10.83 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (600 mg、0.52 mmol) 及び Na_2CO_3 (1.8 g、16.98 mmol) の溶液を脱気した後、 80°C で 16 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、EtOAc で希釈し、層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (80 g の SiO_2 、ガソリン中 0~20% EtOAc) による精製により、エチル 4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (1.64 g、2ステップで 68%) を黄色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 348.09848、実測値 349.2 ($\text{M}+1$)⁺。

【0746】

ステップ3:

【0747】

EtOH (45 mL) を、エチル 4- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -2-メチル-2- (トリフルオロメチル) -3H-フラン-5-カルボキシレート (1.64 g、4.71 mmol) 及び Pd/C (500 mg、0.47 mmol) を含有するフラッシュに加えた。混合物を脱気し、次に水素のバルーンの下で24時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、EtOHで洗浄し、減圧下で濃縮した。Pd/C (500 mg、0.47 mmol) を残留物に加え、混合物をEtOH (45 mL) に懸濁させた。混合物を脱気し、水素のバルーンの下で24時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、EtOHで洗浄し、減圧下で濃縮して、エチル rac- (2S, 3S, 5R) -3- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -5-メチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.53 g、93%) をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 350.11414、実測値 351.2 (M+1)⁺。

10

【0748】

ステップ4:

【0749】

tert-ブタノール (0.3 mL) 中のエチル rac- (2S, 3S, 5R) -3- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -5-メチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (10 mg、0.029 mmol) 及び KOt-Bu (192 mg、1.711 mmol) の溶液を、周囲温度で30分間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えることによりクエンチした。このプロセスをさらに19回繰り返し、残りの後処理では20の反応物を合わせた。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。次に、水層を 1M HCl で酸性化し、再度抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、rac- (2R, 3S, 5R) -3- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -5-メチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (186 mg) を、9:1のジアステレオマー比で、オレンジ色の残留物として得て、これを、さらに精製することなく次のステップで採用した。

20

【0750】

ステップ5:

【0751】

DCM (7.0 mL) 中の rac- (2R, 3S, 5R) -3- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -5-メチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (9:1 ジアステレオマー比で 222 mg、0.69 mmol) の溶液に、DMF (10 µL、0.13 mmol) 及び塩化オキサリル (200 µL、2.29 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で30分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。残留物を DCM (5 mL) で希釈し、DCM (2.0 mL) 中のメチル 4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (160 mg、1.05 mmol) 及び Et₃N (500 µL、3.59 mmol) の溶液に、0℃で攪拌しながら滴加した。DMA P (8 mg、0.06548 mmol) を加え、反応物を 0℃で10分間攪拌し、次に周囲温度に温め、さらに16時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、2M HCl 溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下にて直接シリカゲル上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g の SiO₂、ガソリン中 0~100% EtOAc) による精製により、メチル rac- (2R, 3S, 5R) -4- [[3- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -5-メチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (154 mg、49%) を、ジアステレオマーの 9:1 混合物として得た。ESI-MS m/z 計算値 456.13083、実測値 457.3 (M+1)⁺; 455.2 (M-1)⁻。

30

40

50

【0752】

ステップ6:

【0753】

メチル *rac*-(2*R*, 3*S*, 5*R*)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (ジアステレオマーの9:1混合物で154mg、0.34mmol)を、メタノール性アンモニア (7M 2.0mL、14.00mmol)に溶解し、溶液を周囲温度で一晩攪拌し、次に混合物を減圧下で濃縮して、*rac*-(2*R*, 3*S*, 5*R*)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドを、ジアステレオマーの混合物として得た。ESI-MS *m/z* 計算値441.13116、実測値442.1 (M+1)⁺; 440.3 (M-1)⁻。

10

【0754】

ステップ7:

【0755】

rac-(2*R*, 3*S*, 5*R*)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (15mg、0.03398mmol)の主ジアステレオマーのエナンチオマーを、Daicel Corporation製のChiralpak AS-Hカラム、5μm粒径、25cm×21.2mmを使用したキラルSFCで分離し、絶対配置が不明な2つの単一異性体を得た。

20

【0756】

第1の溶出異性体 (*r_t*=1.44分): *rel*-(2*S*, 3*R*, 5*S*)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (67.3.2mg、42%); ESI-MS *m/z* 計算値441.13116、実測値442.8 (M+1)⁺; 440.8 (M-1)⁻; 保持時間: 2.98分。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.08 – 7.94 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.64 (td, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.24 (dd, *J* = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H) ppm。

30

【0757】

第2の溶出異性体 (*r_t*=1.63分): *rel*-(2*R*, 3*S*, 5*R*)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (68.4.1mg、52%); ESI-MS *m/z* 計算値441.13116、実測値442.8 (M+1)⁺; 440.8 (M-1)⁻; 保持時間: 2.98分

40

【0758】

以下の化合物は、実施例10に記載の方法を使用して作製され、ステップ4で形成された副ジアステレオ異性体を採用した。ステップ7の精製は、Berger Instruments製のMinigram SFC機器でDaicel製の(R,R)-Whelk-O1カラム、5μm粒径、25cm×21.1mmを使用したキラルSFCにより実行した。

50

【表 4 5】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
69	rel-(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-フルオ ロ-2-メトキシ-フェニル)-5- メチル-5-(トリフルオロメチ ル)テトラヒドロフラン-2-カ ルボニル]アミノ]ピリジン-2- カルボキサミド ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 1 の溶出異性 体、rt=1.44 分)	ESI-MS m/z 計算値 441.13116、実測値 442.1 (M+1) ⁺ ; 440.2 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.85 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H) ppm。
70	rel-(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-フルオ ロ-2-メトキシ-フェニル)-5- メチル-5-(トリフルオロメチ ル)テトラヒドロフラン-2-カ ルボニル]アミノ]ピリジン-2- カルボキサミド ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 2 の溶出異性 体、rt=1.63 分)	ESI-MS m/z 計算値 441.13116、実測値 442.2 (M+1) ⁺ ; 440.7 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.85 分	

【 0 7 5 9 】

以下の化合物は、2-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを鈴木カップリングステップ2でカップリングパートナーとして使用したことを除いて、実施例10に記載の方法を使用して作製された。ステップ4では、tert-ブタノールではなくTHFを溶媒として使用した。ステップ7の精製は、Berger Instruments製のMinigram SFC機器でDaicel製の(R,R)-Whelk-O1カラム、5 μm粒径、25 cm×21.1 mmを使用したキラルSFCにより実行した。

【表 4 6】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
71	rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-フルオ ロ-2-メトキシ-3-メチル-フェ ニル)-5-メチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフ ラン-2-カルボニル]アミノ]ピ リジン-2-カルボキサミド ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 1 の溶出異性 体、rt=1.05 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.2 (M+1) ⁺ ; 454.2 (M- 1) ⁻ ; 保持時間: 3.05 分	
72	rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-フルオ ロ-2-メトキシ-3-メチル-フェ ニル)-5-メチル-5-(トリフル オロメチル)テトラヒドロフ ラン-2-カルボニル]アミノ]ピ リジン-2-カルボキサミド ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 2 の溶出異性 体、rt=1.73 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.2 (M+1) ⁺ ; 454.2 (M- 1) ⁻ ; 保持時間: 3.06 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 2.33 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.58 (s, 3H) ppm。

【0760】

以下の化合物は、2-〔2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを鈴木カップリングステップ2のカップリングパートナーとして使用したことを除いて実施例10に記載の方法を使用して作製され、エピマー化／加水分解ステップ4に使用した条件は、実施例2のステップ7で使用了したものと同様である。ステップ7の精製は、Berger Instruments製のMinigram SFC機器でDaicel製の(R,R)-Whelk-O1カラム、5 μm粒径、25 cm×21.1 mmを使用したキラルSFCにより実行した：

10

20

30

40

50

【表 4 7】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
73	rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=2.61 分)	ESI-MS m/z 計算値 477.11234、実測値 478.6 (M+1) ⁺ ; 476.6 (M-1); 保持時間: 3.03 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.42 - 7.07 (m, 3H), 4.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 11.8, 10.1, 8.1 Hz, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 12.8, 8.2 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H) ppm。
74	rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=3.32 分)	ESI-MS m/z 計算値 477.11234、実測値 478.6 (M+1) ⁺ ; 476.6 (M-1); 保持時間: 3.04 分	

【0 7 6 1】

以下の化合物は、（2，4-ジフルオロ-3-メチルフェニル）ボロン酸が鈴木カップリングステップ 2 においてカップリングパートナーとして使用されたことを除いて、実施例 10 に記載の方法を使用して作製され、エピマー化／加水分解ステップ 4 に使用された条件は、実施例 1 のステップ 3 で使用したものと同様である。

10

20

30

40

50

【表 48】

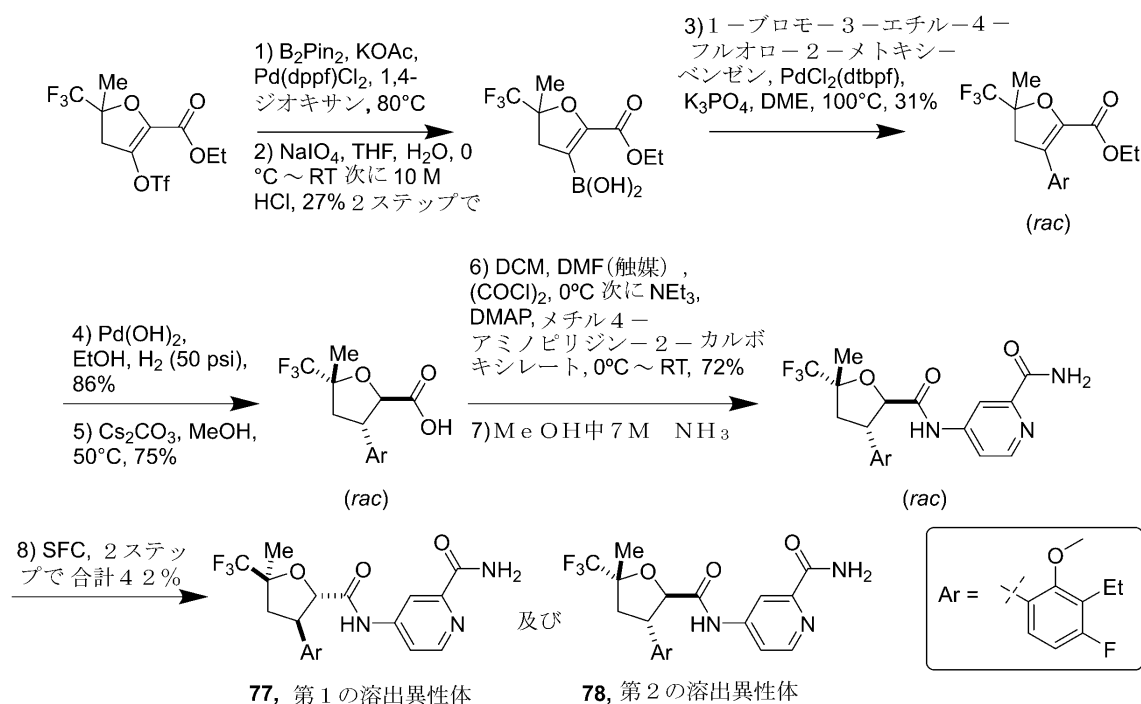
化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
75	rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(2,4-ジフルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=2.89 分)	ESI-MS m/z 計算値 443.12683、実測値 444.6 (M+1) ⁺ ; 442.7 (M-1); 保持時間: 3.12 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.57 (s, 3H) ppm。
76	rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(2,4-ジフルオロ-3-メチル-フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=3.71 分)	ESI-MS m/z 計算値 443.12683、実測値 444.6 (M+1) ⁺ ; 442.7 (M-1); 保持時間: 3.12 分	

【0762】

実施例 11

rel-(2S, 3R, 5S) - 4 - [[3 - (3 - エチル - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (77) 及び rel-(2R, 3S, 5R) - 4 - [[3 - (3 - エチル - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (78)

【化 7 2】



ステップ 1 及び 2 :

【0763】

1, 4-ジオキサン (150 mL) 中のエチル 2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (10 g、26.865 mmol) の攪拌溶液に、酢酸カリウム (8 g、81.514 mmol) 及び 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (27 g、106.32 mmol) を加えた。反応混合物をアルゴンガスで脱気し、次に $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (983 mg、1.3434 mmol) をこの反応混合物に加え、アルゴン下で 15 分間 80°C に加熱した。反応を TLC によって監視した。反応を室温にした。次に、EtOAc (500 mL) 及び水 (300 mL) で希釈した。次に、セライト床を通して濾過し、2つの層を分離し、水層を EtOAc (300 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。

【0764】

粗生成物を THF (30 mL) 及び H_2O (15 mL) に溶解し、 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ に冷却した。 NaIO_4 (17 g、79.479 mmol) を反応混合物に少しずつ加え、それを室温で 15 分間攪拌した。次に、HCl (1 M 10 mL、10.000 mmol) を加え、反応塊を 4 時間攪拌した。次に、反応塊を水 (200 mL) 及び EtOAc (500 mL) で希釈した。層を分離した。有機層をブライン溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗塊をヘキサン中 2~10% EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して黄色の固体を得、これをヘキサンで洗浄して、[5-エトキシカルボニル-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-4-イル] ボロン酸 (2.5 g、27%) を白色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (s, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 18.24$ Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。

【0765】

ステップ3:

【0766】

DME (15 mL) 中の1-ブロモ-3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン (3 g、12.87 mmol) 及び [5-エトキシカルボニル-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-4-イル] ボロン酸 (3.79 g、14.16 mmol) の攪拌溶液に、 K_3PO_4 (7.65 g、36.04 mmol) を加えた。混合物を N_2 ガスで5分間脱気し、続いて $PdCl_2(dtbpf)$ (838.86 mg、1.29 mmol) を加え、100℃に4時間加熱した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を水 (50 mL) で希釈し、水層をEtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、減圧下で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (SiO_2 、ヘキサン中0~3% EtOAc) により、エチル4-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (1.5 g、31%) を、淡黄色の液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.18 23 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6.9648 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H) 4.0401 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.5996 (s, 3H), 3.4321 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 3.1492 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.6211-2.5858 (m, 2H), 1.614 (s, 3H), 1.1339 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.0159 (t, $J = 7$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値376.1298、実測値377.0 ($M+1$)⁺。

10

20

【0767】

ステップ4:

【0768】

エタノール (50 mL) 中のエチル4-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (1.5 g、3.99 mmol) の攪拌溶液に、 $Pd(OH)_2$ (4.5 g、32.04 mmol) を加えた。反応物を、水素の50 psiの圧力で、Parrシェーカー内で周囲温度で16時間攪拌した。反応塊をセライト床に通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて粗化合物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中30% EtOAc) による精製により、エチルrac-(2S, 3S, 5R)-3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.3 g、86%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.04 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 9$ Hz, 1H) 4.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70-3.59 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 3H), 2.31-2.26 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.72 (t, $J = 7$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値378.1454、実測値379.0 ($M+1$)⁺。

30

40

【0769】

ステップ5:

【0770】

MeOH (10 mL) 中のエチルrac-(2S, 3S, 5R)-3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.2 g、3.17 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (2.07 g、6.34 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で1時間攪拌し、次に50℃で16時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次に水 (5 mL) を加えた。水層を1M HClで中性pHに酸性化した。水層を10%メタノール-D

50

CM混合物(2×50 mL)で抽出し、有機層を減圧下で蒸発させて、rac-(2R, 3S, 5R)-3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1 g、75%)を、無色の液体として得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H) 6.99 (t, J = 9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 10.4, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.27-1.98 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値350.1141、実測値351.0 (M+1)⁺。

【0771】

ステップ6:

【0772】

0℃で攪拌したDCM(2.5 mL)中のrac-(2R, 3S, 5R)-3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(100 mg、0.29 mmol)の溶液に、DMF(5 μL、0.065 mmol)及び塩化オキサリル(100 μL、1.15 mmol)を加えた。30分後、反応混合物を減圧下で濃縮し、次にDCM(2.3 mL)で希釈し、0℃で攪拌したDCM(2 mL)中のメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート(60 mg、0.39 mmol)、DMAP(4 mg、0.033 mmol)及びEt₃N(250 μL、1.79 mmol)の溶液に、滴加した。10分後、反応物を周囲温度に温め、16時間攪拌した。反応混合物をシリカゲル上で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(40 gのSiO₂、ヘプタン中0~100% EtOAc)で精製して、メチルrac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(109 mg、72%)を得た。ESI-MS m/z 計算値484.16214、実測値485.8 (M+1)⁺; 483.1 (M-1)⁻。

【0773】

ステップ7:

【0774】

メチルrac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(109 mg、0.20 mmol)及びアンモニア(7M 10 mL、70.00 mmol)を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮させてrac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(105 mg、不要な副異性体8%含有)を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値469.16248、実測値470.2 (M+1)⁺; 468.2 (M-1)⁻。

【0775】

ステップ8:

【0776】

rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(105 mg、0.22 mmol)を、Berger Instruments製のMinigram SFC機器でDaicel製のChiralpak AS-Hカラム、5 μm粒径、25 cm×10 mmを使用

したキラル SFC により分離し、絶対配置が不明な 2 つの単一異性体を得た。

【0777】

第 1 の溶出異性体 ($r_t = 3.22$ 分) : $rel - (2S, 3R, 5S) - 4 - [[3 - (3 - \text{エチル} - 4 - \text{フルオロ} - 2 - \text{メトキシ} - \text{フェニル}) - 5 - \text{メチル} - 5 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{テトラヒドロフラン} - 2 - \text{カルボニル}] \text{アミノ}] \text{ピリジン} - 2 - \text{カルボキサミド} (77, 22.6 \text{ mg}, 22\%)$; ESI-MS m/z 計算値 469.16248、実測値 470.2 ($M+1$)⁺; 468.2 ($M-1$)⁻

【0778】

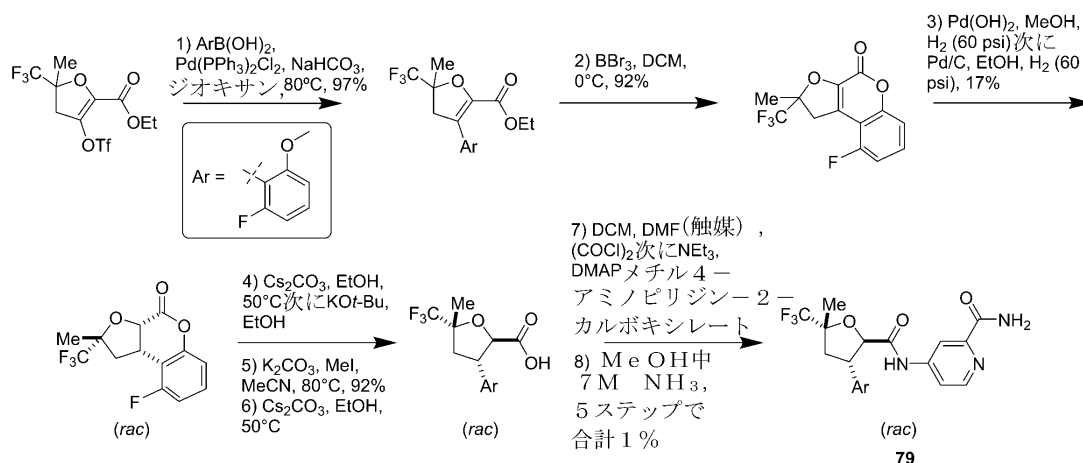
第 2 の溶出異性体 ($r_t = 4.63$ 分) : $rel - (2R, 3S, 5R) - 4 - [[3 - (3 - \text{エチル} - 4 - \text{フルオロ} - 2 - \text{メトキシ} - \text{フェニル}) - 5 - \text{メチル} - 5 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{テトラヒドロフラン} - 2 - \text{カルボニル}] \text{アミノ}] \text{ピリジン} - 2 - \text{カルボキサミド} (78, 20.7 \text{ mg}, 20\%)$; ESI-MS m/z 計算値 469.16248、実測値 470.3 ($M+1$)⁺; 468.2 ($M-1$)⁻。

【0779】

実施例 12

$rac - (2R, 3S, 5R) - 4 - [[3 - (2 - \text{フルオロ} - 6 - \text{メトキシ} - \text{フェニル}) - 5 - \text{メチル} - 5 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{テトラヒドロフラン} - 2 - \text{カルボニル}] \text{アミノ}] \text{ピリジン} - 2 - \text{カルボキサミド} (79)$

【化 73】



ステップ 1 :

【0780】

ジオキサン (35 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (過剰) 中のエチル 2 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) - 3 H - フラン - 5 - カルボキシレート (1550 mg, 4.16 mmol)、(2 - フルオロ - 6 - メトキシ - フェニル) ボロン酸 (690 mg, 4.06 mmol) 及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ (160 mg, 0.23 mmol) の混合物を脱気し、窒素を再充填した (触媒を加える前に×3、次に触媒と共に×3)。反応混合物を 80°C で 24 時間加熱した後、周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc に再溶解し、溶液を水/ブラインで洗浄した。層を分離し、有機層をセライトカートリッジ (10 g) で濾過し、EtOAc で溶出し、次に減圧下で濃縮して、エチル 4 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 3 H - フラン - 5 - カルボキシレート (1.40 g, 97%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 348.09848、実測値 349.1 ($M+1$)⁺。

【0781】

ステップ 2 :

【0782】

DCM (5.65 mL) 中の BBr_3 (1 M 6.30 mL、6.34 mmol) を、エチル 4-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-H-フラン-5-カルボキシレート (1450 mg、4.16 mmol) の氷冷溶液に滴加した。完了したら、混合物を水及び重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。層を分離し、水層を DCM で抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。油を DCM (6.75 mL) に溶解し、TFA (1.014 g、685 μL 、8.90 mmol) を加えながら、周囲温度で撹拌した。混合物を 45°C に 30 分間加熱し、次に重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCM で抽出し、有機層を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮して、9-フルオロ-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4-H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン (1.1 g、92%) を、褐色のワックス状の固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.57 – 7.49 (m, 1H), 7.39 – 7.19 (m, 2H), 3.86 – 3.59 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 3H) ppm.

10

【0783】

ステップ 3:

【0784】

9-フルオロ-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4-H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン (1100 mg、3.82 mmol) を MeOH (50 mL) に溶解し、この溶液を 250 mL の Parr 容器内の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (3 g、21.4 mmol) に加えた。混合物を、60 psi の水素下で周囲温度にて一晩振とうした。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をエタノール (50 mL) に再溶解し、 Pd/C (1.1 g) に加え、60 psi の水素下で周囲温度にて 60 時間振とうした後、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g の SiO_2 、ヘプタン中 10~40% EtOAc) による精製により、 rac -(2R,3aS,9bS)-9-フルオロ-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2,3a,9b-テトラヒドロ-4-H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン (190 mg、17%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。 $\text{ESI-MS } m/z$ 計算値 290.0566、実測値 291.1 ($\text{M}+1$)⁺.

20

30

【0785】

ステップ 4:

【0786】

エタノール (4 mL) 中の rac -(2R,3aS,9bS)-9-フルオロ-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2,3a,9b-テトラヒドロ-4-H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン (190 mg、0.65 mmol) の撹拌懸濁液に、炭酸セシウム (430 mg、1.32 mmol) を加え、混合物を 50°C で 2 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をエタノール (4 mL) に再溶解し、カリウム tert -ブトキシド (4 当量) を加えた。反応物を一晩撹拌した後、1 M HCl 水溶液 (5 mL) でクエンチし、 EtOAc (10 mL) で希釈し、層を分離した。水層を EtOAc (3×10 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、 rac -(2R,3S,5R)-3-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (200 mg) を白色の固体として得て、これを、さらに精製することなく使用した。

40

【0787】

ステップ 5:

【0788】

アセトニトリル (2 mL) 中の rac -(2R,3S,5R)-3-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフ

50

ラン-2-カルボン酸 (200 mg、0.65 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (380 mg、2.75 mmol) 及び MeI (263 mg、1.85 mmol) を加えた。反応物を密閉反応容器内で 80 °C に 6 時間加熱し、次に周囲温度に冷却し、DCM で希釈し、濾過した。濾液を冷水浴を使用して減圧下で注意深く濃縮して、メチル rac-(2R, 3S, 5R)-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (200 mg) を黄色の油として得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0789】

ステップ 6 :

【0790】

メチル rac-(2R, 3S, 5R)-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (200 mg、0.59 mmol) を、エタノール (4 mL) 中の炭酸セシウム (390 mg、1.19 mmol) の攪拌懸濁液に加え、混合物を 50 °C で 2 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を 1 M HCl 水溶液 (5 mL) 及び EtOAc (10 mL) に溶解し、層を分離した。水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 5R)-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (190 mg) を白色の固体として得て、これを、さらに精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 322.08282、実測値 321.1 (M-1)⁻。

【0791】

ステップ 7 :

【0792】

周囲温度で攪拌した DCM (10 mL) 中の rac-(2R, 3S, 5R)-3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (190 mg、0.59 mmol) の溶液に、DMF (4.6 µL、0.059 mmol) 及び塩化オキサリル (160 µL、1.83 mmol) を加えた。15 分後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を DCM (3 mL) で希釈し、DCM (5 mL) 中のメチル 4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (90 mg、0.59 mmol)、DMAP (3.7 mg、0.030 mmol) 及び NEt_3 (250 µL、1.79 mmol) の氷冷溶液に 5 分かけて滴加した。一晩周囲温度に温めた後、反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、2 M HCl 溶液 (50 mL) で洗浄した。有機層を相分離器カートリッジに通し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (250 mg) を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 456.13083、実測値 457.1 (M+1)⁺。

【0793】

ステップ 8 :

【0794】

メチル rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (250 mg、0.55 mmol) をメタノール性アンモニア (7 M 10 mL、70.00 mmol) に溶解し、周囲温度で 6 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮した後、fraction lynx (DMSO 充填溶媒中の浅い 5 勾配アンモニア) で精製して、rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (7

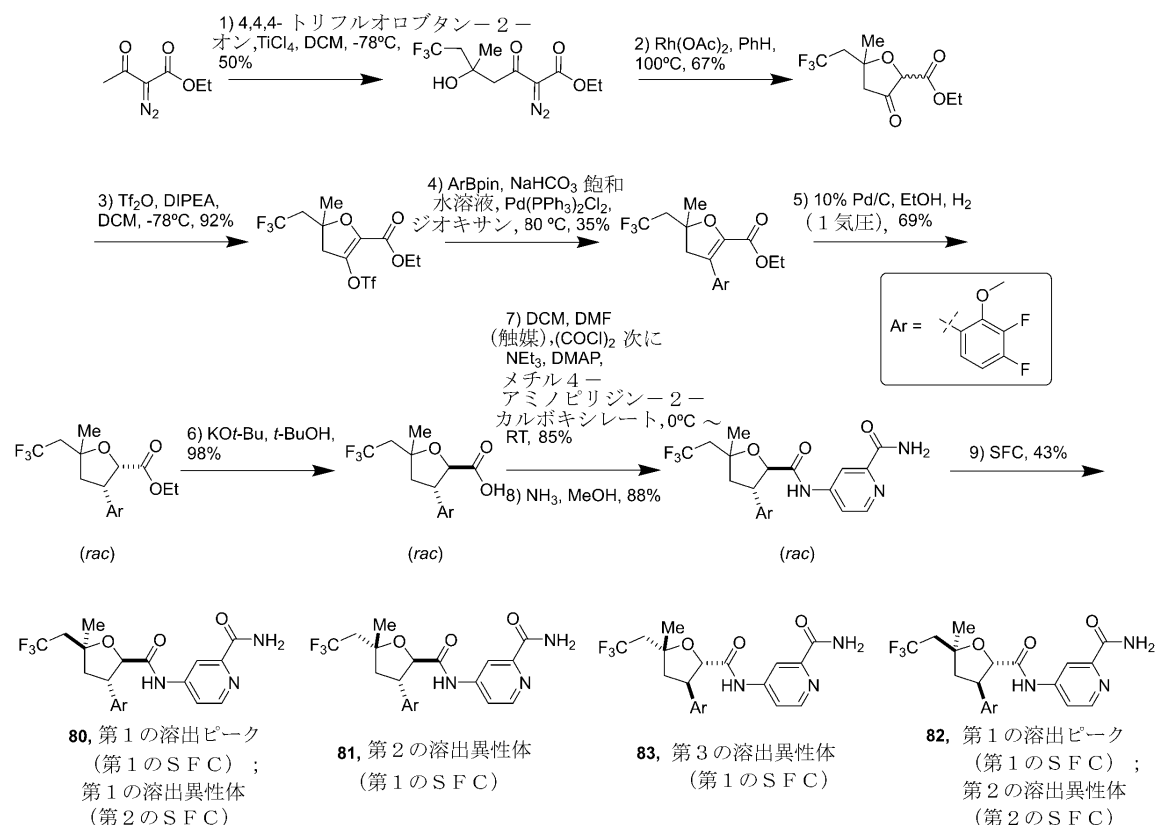
9、3.2 mg、5ステップで1%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.61 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 5.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.26 (td, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.05 (td, $J = 11.5, 8.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.14 (dd, $J = 12.6, 8.1$ Hz, 1H), 1.66 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 441.13116、実測値 442.1 ($M+1$)⁺; 440.3 ($M-1$)⁻。

【0795】

実施例 13

rel- (2R, 3S, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (80)、rel- (2R, 3S, 5R) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (81)、rel- (2S, 3R, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (82) 及び rel- (2S, 3R, 5R) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (83)

【化74】



ステップ 1 :

【0796】

TiCl₄ (1M 20mL、20.0mmol) 及び Et₃N (2.77mL、19.9mmol) を、3つ口フラスコ内の DCM (100mL) 中のエチル 2-ジアゾ-3-オキソ-ヘプタノエート (2.47mL、17.89mmol) の溶液に連続して滴加し、-78℃で攪拌した。1時間後、DCM (20mL) 中の Ti(OiPr)₄ (5.6mL、19.0mmol) 及び 4, 4, 4-トリフルオロブタン-2-オン (2.33g、18.5mmol) の溶液を、滴下漏斗を介して混合物に加えた。さらに5時間後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えることにより反応をクエンチした。水層を分離して抽出し (DCM)、合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。精製 (80g の SiO₂、ヘプタン中 0~20% EtOAc) により、エチル 2-ジアゾ-7, 7, 7-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-5-メチル-3-オキソ-ヘプタノエート (2.5g、50%) を、無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.37 (m, 2H), 1.42 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

10

【0797】

ステップ2:

【0798】

ベンゼン (60mL) 中の四酢酸ロジウム (68mg、0.15mmol) の懸濁液を 100℃で10分間加熱した。次に、ベンゼン (22mL) 中のエチル 2-ジアゾ-7, 7, 7-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-5-メチル-3-オキソ-ヘプタノエート (2500mg、8.858mmol) の溶液を、滴下漏斗を介して滴加した。2時間後、反応物を周囲温度に冷却し、セライトに通して濾過し、DCMで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40g の SiO₂、ヘプタン中 0~20% EtOAc) による精製により、エチル 5-メチル-3-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.5g、67%) を、ジアステレオマーの 1:1 混合物で、無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 2H), 2.86 - 2.66 (m, 2H), 2.65 - 2.49 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 52.9, 1.1 Hz, 3H), 1.32 (td, J = 7.1, 2.4 Hz, 3H) ppm.

20

30

【0799】

ステップ3:

【0800】

トリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (2.18g、7.72mmol) を、-78℃で攪拌した DCM (50mL) 中のエチル 5-メチル-3-オキソ-5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.50g、5.90mmol) 及び DIPEA (2.3g、17.8mmol) の溶液に加えた。4時間後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、層を分離し、水層を DCM で抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、エチル 2-メチル-2- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) -3 H-フラン-5-カルボキシレート (2.1g、92%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

40

【0801】

ステップ4:

【0802】

ジオキサン (20mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2mL) 中のエチル 2-メチル-2- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4- (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) -3 H-フラン-5-カルボキシレート (850mg、2.20mmol)、2- (

50

3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (715 mg、2.647 mmol) 及び Pd (PPh₃)₂ Cl₂ (80 mg、0.11 mmol) の混合物を、十分に脱気し、80℃で加熱した。4時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、セラライトカートリッジに通して濾過し、EtOAcで洗浄し、次に減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (40 gのSiO₂、ヘプタン中0~20% EtOAc) で精製して、エチル 4-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (290 mg、35%) を透明な油として得た。ESI-MS m/z 計算値 380.1047、実測値 381.2 (M+1)⁺。

【0803】

ステップ5:

【0804】

エチル 4-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3H-フラン-5-カルボキシレート (290 mg、0.7625 mmol) 及び Pd/C (10 wt. % 充填、1000 mg、0.94 mmol) の混合物に、EtOH (10 mL) を加えた。混合物を脱気し、水素のバルーンの下で一晩攪拌した。さらに Pd/C (10 wt. % 充填、1000 mg、0.94 mmol) を加え、混合物を脱気し、水素のバルーン下でさらに20時間攪拌した。混合物をDCMですすいでセラライトカートリッジに通し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (12 gのSiO₂、0~40%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、エチル rac-(2S, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (200 mg、69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 6.95 - 6.81 (m, 2H), 4.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.09 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.84 - 3.63 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.51 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.47 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 382.12036、実測値 383.3 (M+1)⁺。

【0805】

ステップ6:

【0806】

tert-ブタノール (2.2 mL) 中のエチル rac-(2S, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (75 mg、0.20 mmol) 及びカリウムtert-ブトキシド (65 mg、0.58 mmol) の溶液を、周囲温度で6時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。次に、水層を1M HClで酸性化し、さらにEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (68 mg、98%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 354.08905、実測値 355.0 (M+1)⁺; 352.9 (M-1)⁻。

【0807】

ステップ7:

【0808】

DCM (5 mL) 中の rac-(2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2

10

20

30

40

50

ーメトキシフェニル)ー5ーメチルー5ー(2,2,2ートリフルオロエチル)テトラヒドロフランー2ーカルボン酸(60mg、0.17mmol)の溶液に、DMF(3μL、0.04mmol)及び塩化オキサリル(50μL、0.57mmol)を加えた。15分後、周囲温度にて反応物を減圧下で濃縮した。残留物をDCM(2mL)で希釈し、0℃で攪拌したDCM(1mL)中のメチル4ーアミノピリジンー2ーカルボキシレート(40mg、0.26mmol)、DMAP(2mg、0.016mmol)及びEt₃N(150μL、1.08mmol)の溶液に、滴加した。この温度で10分後、反応物を周囲温度に温め、さらに40分間攪拌した後、DCM(50mL)で希釈し、2MHCl溶液(50mL)で洗浄した。有機層を相分離器カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、メチルracー(2R,3S,5R)ー4ー[[3ー(3,4ージフルオロー2ーメトキシフェニル)ー5ーメチルー5ー(2,2,2ートリフルオロエチル)テトラヒドロフランー2ーカルボニル]アミノ]ピリジンー2ーカルボキシレート(70mg、85%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値488.13705、実測値489.3 (M+1)⁺; 487.3 (M-1)⁻。

【0809】

ステップ8:

【0810】

メチルracー(2R,3S,5R)ー4ー[[3ー(3,4ージフルオロー2ーメトキシフェニル)ー5ーメチルー5ー(2,2,2ートリフルオロエチル)テトラヒドロフランー2ーカルボニル]アミノ]ピリジンー2ーカルボキシレート(70mg、0.14mmol)を、メタノール性アンモニア(7M 2mL、14.00mmol)中で周囲温度にて一晩攪拌した。さらにメタノール性(methanolic)アンモニア(7M 2mL、14.00mmol)を加え、反応物を6時間放置した後、減圧下で濃縮して、racー(2R,3S,5S)ー4ー[[3ー(3,4ージフルオロー2ーメトキシフェニル)ー5ーメチルー5ー(2,2,2ートリフルオロエチル)テトラヒドロフランー2ーカルボニル]アミノ]ピリジンー2ーカルボキサミド及びracー(2R,3S,5R)ー4ー[[3ー(3,4ージフルオロー2ーメトキシフェニル)ー5ーメチルー5ー(2,2,2ートリフルオロエチル)テトラヒドロフランー2ーカルボニル]アミノ]ピリジンー2ーカルボキサミド(60mg、88%)の混合物を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値473.1374、実測値474.3 (M+1)⁺; 472.3 (M-1)⁻。

【0811】

ステップ9:

【0812】

ステップ8で得られたracー(2R,3S,5S)ー4ー[[3ー(3,4ージフルオロー2ーメトキシフェニル)ー5ーメチルー5ー(2,2,2ートリフルオロエチル)テトラヒドロフランー2ーカルボニル]アミノ]ピリジンー2ーカルボキサミド及びracー(2R,3S,5R)ー4ー[[3ー(3,4ージフルオロー2ーメトキシフェニル)ー5ーメチルー5ー(2,2,2ートリフルオロエチル)テトラヒドロフランー2ーカルボニル]アミノ]ピリジンー2ーカルボキサミド(60mg、0.1267mmol)の混合物を、Berger Instruments製のMinigram SFC機器でRegis Technologies製の(R,R)ーWhelk-O1カラム、5μm粒径、25cm×21.2mmを使用したキラルSFCで分離して、以下のものを得た:

【0813】

第1の溶出異性体:(rt=0.91分):relー(2R,3S,5S)ー4ー[[3ー(3,4ージフルオロー2ーメトキシフェニル)ー5ーメチルー5ー(2,2,2ートリフルオロエチル)テトラヒドロフランー2ーカルボニル]アミノ]ピリジンー2ーカルボキサミド(80)及びrelー(2S,3R,5S)ー4ー[[3ー(3,4ージフルオロー2ーメトキシフェニル)ー5ーメチルー5ー(2,2,2ートリフルオロエ

チル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (82) 両方の混合物であり、さらに分離する必要があるもの。

【0814】

第2の溶出異性体: (rt=1.29分): rel-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (81, 9.9mg, 16.5%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 8.1, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 5.60 - 5.55 (m, 1H), 4.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.80 (q, J = 9.8 Hz, 1H), 2.48 (dddd, J = 26.3, 15.2, 11.0, 4.2 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.4 (M+1)⁺; 472.4 (M-1)⁻。

10

【0815】

第3の溶出異性体: (rt=1.45分): rel-(2S, 3R, 5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (83, 4.8mg, 8%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.53 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.66 (q, J = 10.5 Hz, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 3H), 2.01 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.4 (M+1)⁺; 472.4 (M-1)⁻。

20

30

【0816】

第1の溶出ピークを、Phenomenex, Inc.製のLux Cellulose-2カラム、5 μm粒径、25 cm×10 mmを使用したキラルSFCによってさらに分離して、絶対配置が不明な2つの単一異性体を得た。

【0817】

第1の溶出異性体: (rt=4.05分): rel-(2R, 3S, 5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (80, 3.6mg, 6%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.76 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 5.5, 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.0, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 9.1, 7.3 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.68 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 3.81 (td, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.62 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.3 (

40

50

$M+1)^+$; 472.4 ($M-1)^-$ 。

【0818】

第2の溶出異性体：(rt=4.39分)：rel-(2S, 3R, 5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(82、7mg、11.7%)。1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.72 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.02 (ddd, J = 8.1, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 2.63 (dddd, J = 26.4, 15.2, 11.0, 4.2 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値473.1374、実測値474.4 ($M+1)^+$; 472.4 ($M-1)^-$ 。

【0819】

以下の化合物は、ステップ1において4,4,4-トリフルオロブタン-2-オンの代わりに3,3-ジフルオロブタン-2-オンを出発材料として使用したことを除いて、実施例13に記載した方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ6では、tert-ブタノールではなくエタノールを溶媒として使用した。

10

20

30

40

50

【表 4 9 - 1】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
84	rel-(2R,3S,5S)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Whelk01 カラムでの SFC による第 1 の溶出ピーク、 rt=1.18 分; Lux Cellulose-2 カラムにおける SFC による第 1 の溶出異性体、rt=2.35 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.7 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.01 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.40 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 1H), 7.92 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.73 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 2.3 Hz, 3H), 3.85 (dd, J = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.16 (dt, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 1.70 (td, J = 19.0, 2.9 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 2.9 Hz, 3H) ppm。
85	rel-(2S,3R,5S)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Whelk01 カラムにおける SFC による第 1 の溶出ピーク、rt=1.18 分; Lux Cellulose-2 カラムにおける SFC による第 2 の溶出異性体、rt=3.69 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.7 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.89 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.30 (dd, J = 5.6, 1.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 6.75 - 6.63 (m, 1H), 6.60 (tdd, J = 9.2, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.74 (m, 1H), 4.36 (dddd, J = 12.4, 9.5, 7.1, 2.0 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 1.95 (ddd, J = 12.5, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 1.77 (td, J = 19.4, 2.1 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 1.9 Hz, 3H) ppm。

10

20

30

40

50

【表 4 9 - 2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
86	rel-(2R,3S,5R)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Whelk01 カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、 rt=1.39 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.6 (M+1) ⁺ ; 454.7 (M-1); 保持時間: 2.89 分	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 6.64 (ddd, J = 8.0, 5.6, 1.9 Hz, 1H), 6.55 (td, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 9.9, 1.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.97 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.50 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 12.5, 7.1 Hz, 1H), 1.72 (t, J = 19.5 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H) ppm。
87	rel-(2S,3R,5R)-4-[[5-(1,1-ジフルオロエチル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Whelk01 カラムでの SFC による第 3 の溶出異性体、 rt=1.81 分)	ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.2 (M+1) ⁺ ; 454.1 (M-1); 保持時間: 2.98 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (dq, J = 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 8.1, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 4H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.49 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.64 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H) ppm。

【 0 8 2 0 】

実施例 1 4

rel-(2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (88) 及び rel-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-イソプロポキシ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (89)

10

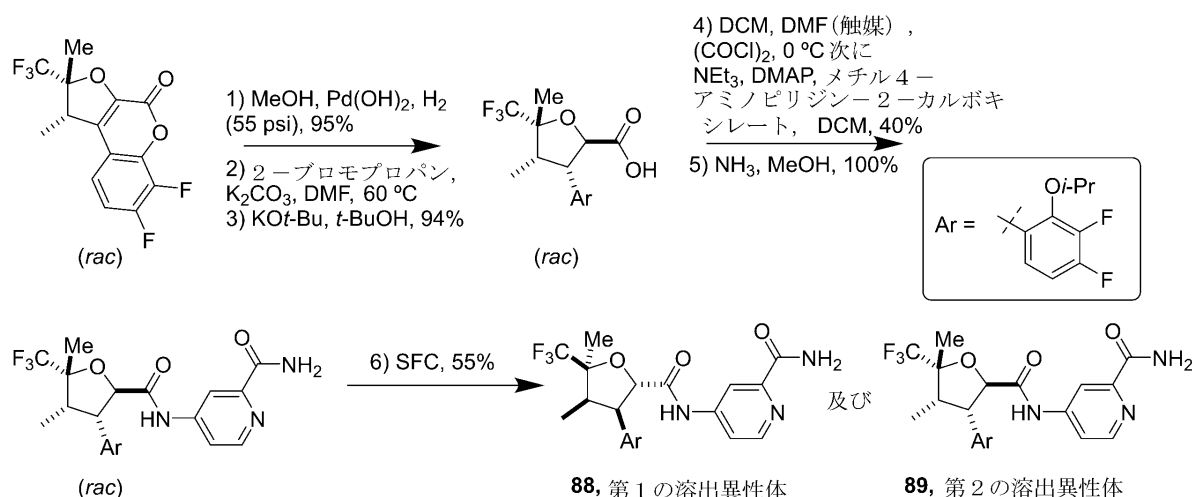
20

30

40

50

【化 7 5】



ステップ 1 :

【0821】

MeOH (620 mL) を、rac-(1S, 2R)-6,7-ジフルオロ-1,2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン (32.3 g、100.9 mmol) 及び Pd(OH)₂ (24 g、34.18 mmol) を含有する Parr シェーカー フラスコ シェーカー に加えた。混合物を脱気し、55 psi H₂ に再加圧し、2 日間振とうさせた。混合物を濾過し、触媒を DCM、続いて EtOAc 及び メタノール で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (34 g、95%) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.05 (ddt, J = 9.1, 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.57 (ddd, J = 10.1, 9.0, 7.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.93 (h, J = 7.4 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 354.08905、実測値 353.6 (M-1)⁻。

【0822】

ステップ 2 :

【0823】

DMF (3.7 mL) 中のメチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (260 mg、0.73 mmol) 及び K₂CO₃ (305 mg、2.21 mmol) の溶液に、2-ブロモプロパン (210 µL、2.24 mmol) を加えた。反応物を 60 °C で 2 時間加熱した後、さらに 2-ブロモプロパン (210 µL、2.24 mmol) を加えた。60 °C でさらに 2 時間攪拌した後、反応物を周囲温度に冷却し、NH₄Cl 溶液で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (271 mg) を油として得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0824】

ステップ3:

【0825】

周囲温度で攪拌したtert-ブタノール(5 mL)中のメチルrac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(270 mg、0.68 mmol)の溶液に、カリウムtert-ブトキシド(155 mg、1.38 mmol)を加えた。反応物を2時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、1M HClの添加によりクエンチした。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(246 mg、94%)を、黄色の残留物として得た。ESI-MS m/z 計算値382.12036、実測値381.6 (M-1)⁻。

10

【0826】

ステップ4:

【0827】

0℃で攪拌したDCM(6 mL)中のrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(246 mg、0.64 mmol)の溶液に、DMF(5 μL、0.065 mmol)及び塩化オキサリル(170 μL、1.95 mmol)を加えた。30分後、反応物を減圧下で濃縮し、残留物をDCM(4 mL)で希釈した。この溶液を、0℃で攪拌したDCM(2 mL)中のメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート(145 mg、0.95 mmol)及びEt₃N(450 μL、3.229 mmol)の溶液に滴加した。DMAP(7 mg、0.057 mmol)を加え、反応物をこの温度で10分間攪拌した後、周囲温度に温め、一晚攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、1M HCl溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で直接シリカゲル上に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(24 gのSiO₂、ガソリン中0~100% EtOAc)による精製により、メチルrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(133 mg、40%)を得た。ESI-MS m/z 計算値516.16833、実測値517.7 (M+1)⁺; 515.8 (M-1)⁻。

20

30

【0828】

ステップ5:

【0829】

メチルrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(133 mg、0.26 mmol)を、メタノール性アンモニア(7M 8 mL、56.00 mmol)中で周囲温度にて一晚攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(130 mg、100%)を得た。ESI-MS m/z 計算値501.1687、実測値502.6 (M+1)⁺。

40

【0830】

ステップ6:

【0831】

rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-(4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-イ

50

ソプロポキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (130mg、0.26mmol) を、Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で Regis Technologies 製の (R, R) - Whelk-O1 カラム、5 μ m 粒径、25cm $\times$ 21.2mm を使用したキラル SFC で分離して、以下のものを得た：

【0832】

第1の溶出異性体：(rt = 0.84分) : rel - (2S, 3R, 4R, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (88.38mg、29%)。ESI-MS m/z 計算値 501.1687、実測値 502.2 (M+1)⁺; 500.2 (M-1)⁻。

10

【0833】

第2の溶出異性体：(rt = 1.29分) : rel - (2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (89.34.2mg、26%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 5.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 2.74 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.71 (d, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 501.1687、実測値 502.2 (M+1)⁺; 500.2 (M-1)⁻。

20

【0834】

実施例 15

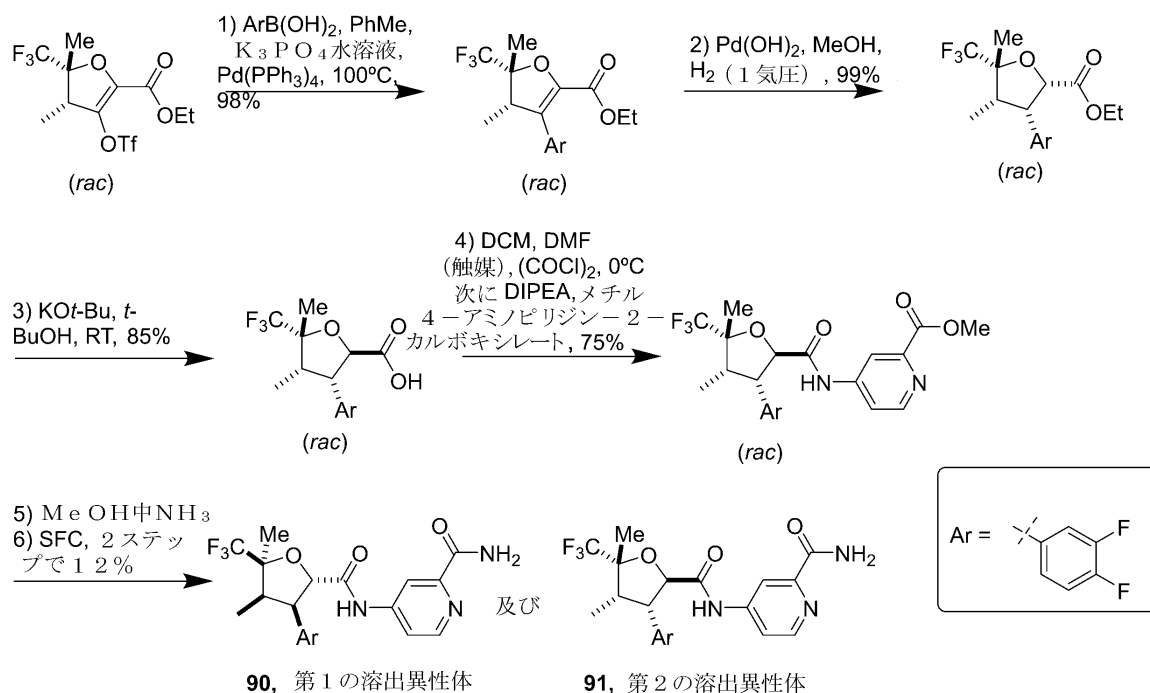
rel - (2S, 3R, 4R, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (90) 及び rel - (2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (91)

30

40

50

【化 7 6】



ステップ 1 :

【0835】

トルエン (25 mL) 中のエチル *rac*-(4*R*, 5*R*)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (2 g, 4.85 mmol) の脱気溶液に、 K_3PO_4 (2 M 8.5 mL, 17.00 mmol) 及び (3, 4-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (860 mg, 5.45 mmol) を加えた。混合物をさらに10分間脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (285 mg, 0.25 mmol) を加えた。反応物を 100°C で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を水で希釈した。水層を EtOAc (3×100 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中2~5% EtOAc) による精製により、エチル *rac*-(4*S*, 5*R*)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.7 g, 98%) を無色の油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 – 7.38 (m, 2H), 7.21 (ddt, $J = 8.4, 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.20 – 3.98 (m, 2H), 3.78 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 5.64$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 350.0941、実測値 351.0 ($M+1$)⁺。

【0836】

ステップ 2 :

【0837】

EtOH (50 mL) 中の Pd/C (10 wt. % 充填量、456 mg, 0.43 mmol) を、エチル *rac*-(4*S*, 5*R*)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.00 g, 2.86 mmol) の溶液に加え、混合物を減圧脱気した。フラスコに水素を再充填し、水素のバルーンを5分間かけて溶液に通気した。反応物を水素のバ

ルーン下で周囲温度にて3時間攪拌した後、バルーンをリフレッシュし、通気を繰り返した。次に、反応物を水素のバルーン下で3日間攪拌したままにした。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で乾燥させて、エチル*rac*-(2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(1000mg、99%)を無色の油とし得て、これを放置して結晶化させた。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.97 (dt, *J* = 10.0, 8.2 Hz, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.96 (ttt, *J* = 10.8, 7.1, 3.8 Hz, 2H), 3.60 (dd, *J* = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 2.71 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.79 (dq, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 3H) ppm。

【0838】

ステップ3:

【0839】

tert-ブタノール(34mL)中のエチル*rac*-(2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(1.26g、3.58mmol)及びKO*t*-Bu(801mg、7.14mmol)の溶液を、周囲温度で16時間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、1M HClでpH2に酸性化した。水層をEtOAcでさらに抽出した。合わせた有機抽出層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、*rac*-(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1.22g、76%)を淡黄色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.17 (dt, *J* = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 11.3, 7.4, 2.3 Hz, 1H), 6.97 (ddd, *J* = 8.5, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 2.64 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.85 (dq, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算値324.0785、実測値323.1 (M-1)⁻。

【0840】

ステップ4:

【0841】

0℃で攪拌したDCM(1mL)及びDMF(5μL、0.065mmol)中の*rac*-(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(50mg、0.13mmol)の溶液に、塩化オキサリル(28μL、0.32mmol)を加え、混合物を30分かけて周囲温度に温めた後、減圧下で濃縮した。トルエンを使用して残留物を共沸し、残留物をDCM(1mL)に溶解した。この新しい溶液に、DIPEA(46μL、0.26mmol)及びメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート(20.4mg、0.13mmol)を加え、反応物を周囲温度で1時間攪拌した。MeOHを加えることにより反応をクエンチし、混合物を減圧下で蒸発させた。逆相分取HPLC(塩基性溶出液)による精製により、メチル*rac*-(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-[3-(3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(45mg、75%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 5.5, 2.2

Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 1H), 5.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 2.67 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.88 (dt, J = 7.3, 2.4 Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, クロロホルム-d) δ -74.42, -136.68 (d, J = 21.4 Hz), -138.88 (d, J = 21.4 Hz) ppm. ESI-MS m/z 計算値458.1265、実測値459.2 (M+1)⁺.

【0842】

ステップ5:

【0843】

メチル rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (45mg, 0.098mmol) をメタノール性アンモニア (7M 3mL, 21.00mmol) 及び MeOH (2.5mL) に溶解し、周囲温度で2.5時間攪拌した。反応物を50℃で1時間40分間加熱した後、さらにメタノール性アンモニア (7M 3mL, 21.00mmol) を加えた。さらに20分後、反応物を減圧下で濃縮した。分取逆相HPLC (塩基性溶離液) による精製により、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (15mg) を得た。ESI-MS m/z 計算値443.12683、実測値444.2 (M+1)⁺; 442.2 (M-1)⁻.

【0844】

ステップ6:

【0845】

rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドを、Regis Technologies製の(R,R)-Whelek-O1カラム、5 μ m粒径、25cm×21.2mmを使用してキラルSFCで分離して、絶対配置が不明な2つの単一異性体を得た:

【0846】

第1の溶出異性体: (rt=0.64分): rel-(2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (90, 2mg, 5%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.55 (m, 1H), 7.48 (dddd, J = 12.3, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 10.8, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.7, 7.6 Hz, 1H), 2.76 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.83 – 0.64 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値443.12683、実測値444.2 (M+1)⁺; 442.2 (M-1)⁻.

【0847】

第2の溶出異性体: (rt=1.29分): rel-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメ

10

20

30

40

50

チル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (91、3 mg、7%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 12.1, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 10.7, 8.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.7, 7.7 Hz, 1H), 2.76 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.75 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 443.12683、実測値 444.2 (M+1)⁺; 442.2 (M-1)⁻。

10

【0848】

実施例 16

rel-(2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (92) 及び rel-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (93)

20

30

40

50

1) TBSOTf, DCM, Et₃N, 0 °C, 96%
 2) 1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オン, TiCl₄, DCM, -78 °C, 48%
 3) Rh(OAc)₂, PhMe, 100 °C, 86%
 4) Tf₂O, DIPEA, DCM, 0 °C, 65%
 5) ArB(OH)₂, K₃PO₄ 水溶液, Pd(PPh₃)₄, PhMe, 100 °C, 62%
 6) BBr₃, DCM, 0 °C, 98%
 7) DCM, TFA, 50 °C, 82%
 8) Pd(OH)₂, MeOH, H₂ (55 psi), 70%
 9) KO^t-Bu, EtOH, 97%
 10) MeI, K₂CO₃, MeCN, 80 °C, 28%
 11) KO^t-Bu, EtOH, 97%
 12) DCM, DMF(触媒), (COCl)₂ 次に NEt₃, DMAP, メチル 4-アミノピリジン-2-カルボキシレート, DCM, 73%
 13) 7N NH₃, MeOH, 35%
 14) SFC

Ar =

92. 第 1 の溶出異性体
 93. 第 2 の溶出異性体

【 0 8 4 9 】

【 0 8 5 0 】

【 0 8 5 1 】

- 78℃で攪拌したDCM (448 mL) 中の1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン (70 g、624.72 mmol) の攪拌溶液に、TiCl₄ (1M 617 mL、617.00 mmol) を非常にゆっくり加えた。DCM (152 mL、MgSO₄で

予備乾燥)中のエチル(Z)-3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ-2-ジアゾ-ヘキサ-3-エノエート(150g、452.33mmol)の溶液を加え、反応物をこの温度で1時間攪拌した。反応混合物を水(260mL)でクエンチし、層を分離し、有機層をさらに水(200mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮して、エチルrac-(4R, 5R)-2-ジアゾ-4-エチル-6, 6, 6-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-5-メチル-3-オキソ-ヘキサノエート(66g、48%)を、淡い赤みがかった液体として得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.17 (s, 1H), 4.21-4.27 (m, 2H), 4.1 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値296.0984、実測値297.1 (M+1)⁺。

【0852】

ステップ3:

【0853】

100℃で攪拌したトルエン(340mL)中の酢酸ロジウム(II)(985mg、2.23mmol)の攪拌溶液に、トルエン(1320mL)中のエチルrac-(4R, 5R)-2-ジアゾ-4-エチル-6, 6, 6-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-5-メチル-3-オキソ-ヘキサノエート(66g、219.23mmol)の溶液を1時間かけてゆっくりと加えた。出発材料が完全に消費されたら、反応混合物をセライトに通して濾過し、減圧下で濃縮して、エチルrac-(4R, 5R)-4-エチル-5-メチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(53g、86%)を淡黄色の液体として得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.79 (s, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 2.95 (t, J = 4 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 3H), 1.06 (t, J = 3.7 Hz, 3H) ppm。

【0854】

ステップ4:

【0855】

0℃で攪拌したDCM(340mL)中のエチルrac-(4R, 5R)-4-エチル-5-メチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(53g、187.71mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(28.19g、38mL、218.16mmol)を加え、続いて、DCM(190mL)中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物(63.840g、38mL、226.27mmol)の溶液を20分かけて滴加した。添加後、冷水を加えることにより反応をクエンチし、ヘキサンで希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製(SiO₂、ヘキサン中0~1%EtOAc)により、エチルrac-(4R, 5R)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート(50g、65%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.92-1.75 (m, J = 7.1 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm。

【0856】

ステップ5:

【0857】

トルエン(1000mL)中の(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ボロン

酸 (28 g、148.99 mmol) 及びエチル rac-(4R, 5R)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (50 g、122.41 mmol) の攪拌溶液に、 K_3PO_4 (2M 188 mL、376.00 mmol) を加えた。混合物を N_2 ガスで 20 分間脱気した後、 $Pd(PPh_3)_4$ (7.2 g、6.23 mmol) を加え、反応物を 100 °C に 1 時間加熱した。反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を水 (500 mL) で希釈し、水層を EtOAc (2×750 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ ($MgSO_4$)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中 0~2% EtOAc) による精製により、エチル rac-(4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (30.82 g、62%) を淡黄色の液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.91 – 6.76 (m, 2H), 4.12 (qq, J = 6.8, 3.6 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.32 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.63–1.68 (m, 1H), 1.46 (dq, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 394.1204、実測値 395.2 ($M+1$)⁺。

【0858】

ステップ 6:

【0859】

0 °C で攪拌した DCM (275 mL) 中のエチル rac-(4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (30.8 g、78.11 mmol) の溶液に、 BBr_3 (1M 100 mL、100.0 mmol) を 35 分かけて加えた。反応混合物をこの温度で 1 時間攪拌し、次に水 (110 mL) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (110 mL) の混合物をゆっくりと加えることによりこの温度でクエンチした。層を分離し、水層を DCM (2×100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を水 (100 mL) で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、濾過し、減圧下で濃縮して、エチル rac-(4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (29.1 g、98%) をオレンジがかった褐色の粉末状の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.85 (ddd, J = 8.8, 5.7, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.6, 8.8, 7.3 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 380.1047、実測値 381.2 ($M+1$)⁺; 379.0 ($M-1$)⁻。

【0860】

ステップ 7:

【0861】

TFA (11.8 mL、153.2 mmol) を、周囲温度で攪拌して DCM (200 mL) に溶解したエチル rac-(4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (29.1 g、76.52 mmol) の溶液に加えた。混合物を 50 °C で 1 時間 45 分加熱した後、周囲温度に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (800 mL) でクエンチした。層を分離し、水層を DCM (3×200 mL)

で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。残留物を DCM (50 mL) に再溶解し、ヘプタン (100 mL) を上部層に置いた。混合物を周囲温度で一晩放置し、得られた固体を濾過により単離し、最小のヘプタンで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、DCM に再溶解し、ヘプタンを上部層に置いた。混合物を周囲温度で一晩放置し、得られた第2の固体収穫物を濾過により単離し；最小のヘプタンで洗浄した。収穫物を合わせて、rac-(1S, 2R)-1-エチル-6,7-ジフルオロ-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン (21.0 g、82%) をふわふわした白色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.22 – 7.07 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 7.3, 4.5 Hz, 1H), 2.16 – 1.92 (m, 2H), 1.66 (q, J = 1.1 Hz, 3H), 1.06 – 0.96 (m, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, クロロホルム-d) δ -74.15, -133.57 (d, J = 20.1 Hz), -153.89 (d, J = 20.1 Hz) ppm。ESI-MS m/z 計算値 334.06284、実測値 335.1 ($M+1$)⁺; 333.1 ($M-1$)⁻。

【0862】

ステップ8:

【0863】

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10% w/w 27 g、19.23 mmol) を、最初に 45°C で15分間超音波処理して、材料を溶解させておいた MeOH (460 mL) 中の rac-(1S, 2R)-1-エチル-6,7-ジフルオロ-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-1H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン (21 g、62.83 mmol) の溶液を含有する Parr 容器に加えた。フラスコを脱気し、 H_2 を3回再充填した後、55 psi の水素下で24時間振とうさせた。窒素ブランケット下でセライトに通して濾過し、触媒を除去し、EtOH で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、メチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (16.2 g、70%) を、5%の酸副産物も含有している、ジアステレオマーの混合物で、ふわふわした白い固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 368.1047、実測値 368.9 ($M+1$)⁺; 367.2 ($M-1$)⁻。

【0864】

ステップ9:

【0865】

メチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1000 mg、2.616 mmol) をエタノール (35 mL) に溶解し、KOt-Bu (1.21 g、10.78 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc と 1M HCl とに分配した。層を分離し、有機層を相分離器カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (900 mg、97%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 354.08905、実測値 356.3 ($M+1$)⁺。

【0866】

ステップ10:

【0867】

アセトニトリル (6 mL) 中の rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (1 g、2.823 mmol) の溶液に K_2CO_3 (1.65 g、11.94 mmol) 及び MeI (1.6 g、11.27 mmol)

ol)を加えた。混合物を密閉バイアル内で80℃にて6時間加熱した後、DCMで希釈し、濾過し、濾液を減圧下で注意深く濃縮した(冷水浴)。フラッシュクロマトグラフィー(24gのSiO₂、ヘプタン中10~55% EtOAc)による精製により、メチル rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(300mg、28%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.17 - 7.08 (m, 2H), 5.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.75 (ddd, J = 10.5, 8.6, 4.2 Hz, 1H), 1.54 - 1.48 (m, 3H), 1.52 - 1.36 (m, 1H), 0.73 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。

【0868】

ステップ11:

【0869】

EtOH (10mL) 中のエチル rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(300mg、0.78mmol)の溶液に、KOt-Bu (363mg、3.24mmol)を加えた。反応物を周囲温度で一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物をEtOAcと1M HClとに分配し、層を分離した。有機層を相分離器カートリッジに通し、濾液を減圧下で蒸発させて、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(300mg)を得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26-7.10 (m, 2H), 4.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.58-1.48 (m, 3H), 1.45-1.31 (m, 1H), 1.30-1.02 (m, 2H), 0.50 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。

【0870】

ステップ12:

【0871】

DCM (15mL) 中の rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(300mg、0.81mmol)の溶液に、DMF (6.4μL、0.083mmol)及び塩化オキサリル(216μL、2.48mmol)を加えた。混合物を周囲温度で15分攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残留物をDCM (3mL)で希釈し、周囲温度で攪拌したDCM (5mL)中のメチル4-アミノベンゾエート(185mg、1.22mmol)、DMAP (5mg、0.041mmol)及びNEt₃ (350μL、2.51mmol)の溶液に滴加した。混合物を16時間攪拌し、次にDCM (50mL)で希釈し、2M HCl (50mL)で洗浄した。有機層を相分離器カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、メチル rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(300mg、73%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値502.1527、実測値503.2 (M+1)⁺。

【0872】

ステップ13:

【0873】

メチル *rac*-(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (300mg、0.5971mmol) を、メタノール性アンモニア (2M 500mL、1.00mol) に溶解した。反応物を周囲温度で16時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (24gのSiO₂、ヘプタン中0~100% EtOAc、DCM中に充填) による精製により、*rac*-(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (116、107.1mg、35%) を、白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.47 - 1.41 (m, 1H), 1.27 - 1.21 (m, 1H), 0.54 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -72.26, -138.00 (d, J = 21.2 Hz), -154.96 (d, J = 21.2 Hz) ppm。ESI-MS m/z 計算値487.15305、実測値488.4 (M+1)⁺。

【0874】

ステップ14:

【0875】

rac-(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (245mg、0.480mmol) を、Regis Technologies製の(R, R)-Wheeler-O1カラム、5μm粒径、25cm×21.2mmを使用してキラルSFCで分離して、絶対配置が不明な2つの単一異性体を得た:

【0876】

第1の溶出異性体 (rt=0.96分): *rel*-(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エチル-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (92、78.6mg、67%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.61 (m, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.54 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -72.26, -138.00 (d, J = 21.3 Hz), -154.96 (d, J = 21.4 Hz) ppm。ESI-MS m/z 計算値487.15305、実測値488.5 (M+1)⁺。

【0877】

第2の溶出異性体 (rt=2.07分): *rel*-(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-

[[3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エチル - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (93、87.5mg、74%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.65 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 0.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -72.26, -138.00 (d, $J = 21.2$ Hz), -154.96 (d, $J = 21.4$ Hz) ppm。ESI-MS m/z 計算値 487.15305、実測値 488.8 ($M+1$) $^+$ 。

【0878】

以下の化合物は、ステップ1でエチル2-ジアゾ-3-オキソヘキサノエートの代わりにエチル4-シクロプロピル-2-ジアゾ-3-オキソブタノエートを出発材料として使用したことを除いて、実施例16に記載の方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ8では、55psiではなく1気圧の水素を使用した。鹼化ステップ11に使用される条件は、実施例3のステップ10で使用する条件と同様である。ステップ14では、Phenomenex, Inc.製のLux Cellulose-2カラム、5 μm 粒径、25cm $\times$ 10mmを使用したキラルSFCによって精製を実行し、絶対配置が不明な2つの単一異性体を得た。

10

20

30

40

50

【表 5 0】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
94	rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[4-シクロ プロピル-3-(3,4-ジフルオロ- 2-メトキシ-フェニル)-5-メチ ル-5-(トリフルオロメチル)テ トラヒドロフラン-2-カルボ ニル]アミノ]ピリジン-2-カル ボキサミド (Lux Cellulose-2 カラムでの SFC による第 1 の溶出ピー ク、rt=2.32 分)	ESI-MS m/z 計算値 499.15305、実測値 500.1 (M+1) ⁺ ; 498.2 (M-1); 保持時間: 3.32 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 1H), 5.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.88 (dd, J = 11.6, 8.2 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 0.63 (s, 1H), 0.45 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 0.20 (q, J = 4.7 Hz, 1H), -0.04 - -0.17 (m, 1H), -0.48 (dd, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H) ppm.
95	rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[4-シクロ プロピル-3-(3,4-ジフルオロ- 2-メトキシ-フェニル)-5-メチ ル-5-(トリフルオロメチル)テ トラヒドロフラン-2-カルボ ニル]アミノ]ピリジン-2-カル ボキサミド (Lux Cellulose-2 カラムでの SFC による第 2 の溶出ピー ク、rt=3.59 分)	ESI-MS m/z 計算値 499.15305、実測値 500.6 (M+1) ⁺ ; 498.7 (M-1); 保持時間: 3.32 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.1, 5.8, 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 5.23 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.96 (dd, J = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.71 (s, 1H), 0.51 (td, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 0.28 (dt, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 0.06 - - 0.06 (m, 1H), -0.40 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H) ppm.

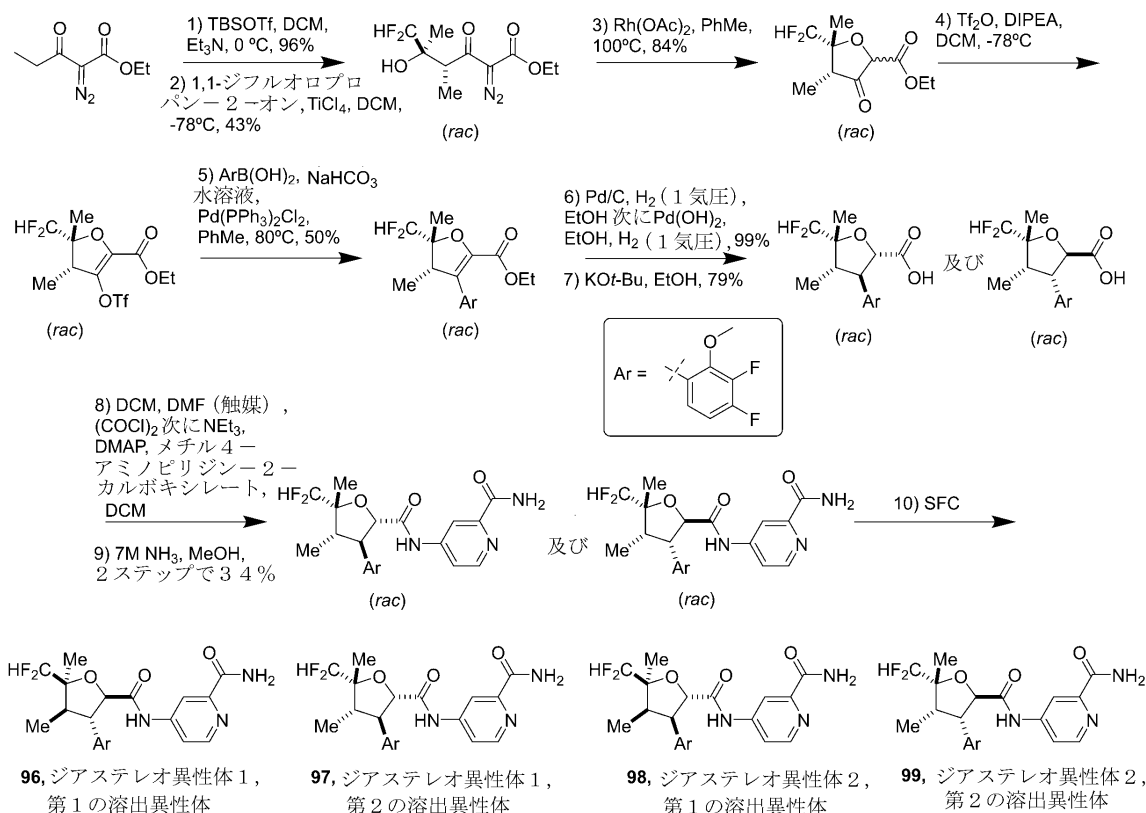
【 0 8 7 9 】

実施例 1 7

rel-(2R, 3S, 4R, 5S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (96)、rel-(2S, 3R, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (97)、rel-(2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (98)、rel-(2R, 3S, 4R, 5S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (99)。

ル) - 4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (98) 及び *rel*- (2R, 3S, 4S, 5R) - 4- [[3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 5- (ジフルオロメチル) - 4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (99)

【化78】



ステップ 1 :

【0880】

0 °C で攪拌した DCM (300 mL) 中のエチル 2-ジアゾ-3-オキソペンタノエート (30 g、172.77 mmol) の溶液に、Et₃N (45.999 g、64 mL、450.03 mmol) を加えた。TBSOTf (55.223 g、49 mL、204.73 mmol) をゆっくりと加え、混合物を同じ温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を 30% NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) で希釈し、層を分離し、有機層を水 (500 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、エチル *rac*- (Z) - 3- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ジアゾペンタ-3-エノエート (48 g、98%) を得て、これをさらに精製することなく使用された。

【0881】

ステップ 2 :

【0882】

-78 °C で攪拌した DCM (100 mL) 中の 1, 1-ジフルオロプロパン-2-オン (14 g、148.84 mmol) の溶液に、TiCl₄ (28.545 g、16.5 mL、150.49 mmol) 及びエチル (Z) - 3- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ジアゾペンタ-3-エノエート (20 g、73.964 mmol) を滴加した。反応物をこの温度で 30 分間攪拌した後、水で希釈した。層を分離し、水層を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) による精製により、エチル

rac-(4R, 5R)-2-ジアゾ-6, 6-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4, 5-ジメチル-3-オキソヘキサノエート (8.5 g, 43%) を液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (t, J = 56.12 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 14.24 Hz, 2H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 1.34 (d, J = 7.16 Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26-1.23 (m, 3H) ppm。

【0883】

ステップ3:

【0884】

トルエン中の酢酸ロジウム (II) (3 mg, 0.0068 mmol) の溶液を100℃で30分間攪拌した後、トルエン中のエチル rac-(4R, 5R)-2-ジアゾ-6, 6-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4, 5-ジメチル-3-オキソヘキサノエート (120 mg, 0.45 mmol) の溶液を加えた。混合物をこの温度 (his temperature) で45分間攪拌し、次に周囲温度に冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、エチル rac-(4R, 5R)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-3-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (90 mg, 84%) を淡褐色の液体として得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.66 (t, J = 54.62 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.30-4.22 (m, 2H), 2.54-2.46 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.38-1.28 (m, 6H) ppm。

【0885】

ステップ4:

【0886】

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.85 mL, 11.00 mmol) を、-78℃で攪拌したDCM (40 mL) 中のエチル rac-(4R, 5R)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-3-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (2000 mg, 8.47 mmol) 及びNEt₃ (3.55 mL, 25.47 mmol) の溶液に滴加した。2時間後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を相分離器カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、若干のNEt₃を含む、エチル rac-(4R, 5R)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (3.8 g) を得て、これを次のステップで、さらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値368.0353、実測値369.2 (M+1)⁺。

【0887】

ステップ5:

【0888】

ジオキサン (80 mL) 中のエチル rac-(4R, 5R)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (3250 mg, 8.83 mmol)、(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ボロン酸 (2.0 g, 10.64 mmol) 及び飽和NaHCO₃ (過剰) 水溶液の混合物を脱気し、窒素を再充填した。Pd(PPh₃)₂Cl₂ (321 mg, 0.46 mmol) を加え、混合物をさらに脱気した。反応物を80℃で4時間加熱し、次に周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、水及びブラインで洗浄し、有機層をセライト (10 g) で濾過し、EtOAcで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 gのSiO₂、ヘプタン中20~40% EtOAc、DCMに充填) による精製により、エチル rac-(4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.

6 g、50%)を、透明な油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.23 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 1H), 6.51 – 6.13 (m, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 2H), 3.82 (dd, $J = 5.4, 1.8$ Hz, 3H), 3.36 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.31 – 1.14 (m, 3H), 1.08 – 0.82 (m, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値362.11414、実測値363.3 ($M+1$) $^+$ 。

【0889】

ステップ6:

【0890】

エチル rac-(4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (300 mg、0.83 mmol) 及び Pd/C (900 mg、0.85 mmol) を含有するフラスコに、EtOH (20 mL) を加えた。混合物を脱気し、次に水素のバルーンの下で3日間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、EtOHで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物に Pd(OH)₂/C (20% wt、1当量) 及び EtOH (20 mL) を加え、混合物を脱気し、水素のバルーン下で一晩攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、エチル 3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシレートの異性体の混合物 (300 mg、99%) を得た。ESI-MS m/z 計算値364.12976、実測値365.1 ($M+1$) $^+$ 。

【0891】

ステップ7:

【0892】

EtOH (10 mL) 中のエチル 3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (300 mg、0.82 mmol) の異性体の混合物の溶液に KOt-Bu (380 mg、3.39 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc と 1M HCl とに分配し、層を分離し、有機層を相分離器カートリッジに通した。濾液を減圧下で濃縮して、3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸の異性体の混合物 (220 mg、79%) を無色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値336.09848、実測値335.1 ($M-1$) $^-$ 。

【0893】

ステップ8及び9:

【0894】

DCM (6 mL) 中の 3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (220 mg、0.65 mmol) の異性体の混合物の溶液に、DMF (5 μ L、0.065 mmol) 及び塩化オキサリル (180 μ L、2.06 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を DCM (3 mL) に溶解し、周囲温度で攪拌した DCM (5 mL) 中のメチル 4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (150 mg、0.99 mmol)、DMAP (4 mg、0.033 mmol) 及び NEt₃ (280 μ L、2.01 mmol) の溶液に、5分かけて滴加した。混合物を一晩攪拌し、次に減圧下で蒸発させた。残留物をメタノール性アンモニア (7M、5 mL) に溶解し、溶液を周囲温度で一晩攪拌した後、減圧下で蒸発させた。逆相分取 HPLC (塩基性溶出液) による精製により、rac-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミドの、1:1の比率の2つのジアステレオマー (合計100 mg、34%) を得た。ESI-MS m/z 計算値455.1

4 6 8 2、実測値 4 5 6 . 1 (M+1)⁺; 4 5 4 . 1 (M-1)⁻。

【0 8 9 5】

ステップ 1 0 :

【0 8 9 6】

rac-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミドの2つの分離したジアステレオマー (100mg、0.2196mmol) を、Regis Technologies製の(R,R)-Wheeler-O1カラム、5μm粒径、25cm×21.2mmを使用してキラルSFCでそれぞれさらに精製して、絶対配置が不明な単一異性体を得た：

【0 8 9 7】

ジアステレオ異性体1の第1の溶出異性体：(rt=4.45分)：rel-(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (96.16.9mg)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.86 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.79 - 6.67 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.80 (t, 1H), 4.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.04 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.55 (dq, J = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 1.65 (t, J = 1.6 Hz, 3H), 1.12 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.1 (M+1)⁺; 454.1 (M-1)⁻。

【0 8 9 8】

ジアステレオ異性体1の第2の溶出異性体：(rt=5.00分)：rel-(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (97.16.5mg)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.72 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 2H), 5.77 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.57 (dddd, J = 12.1, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 2.38 (dq, J = 14.3, 7.1, 2.8 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 0.93 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.1 (M+1)⁺; 454.1 (M-1)⁻。

【0 8 9 9】

ジアステレオ異性体2の第1の溶出異性体：(rt=3.34分)：rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (98.17.8mg)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.84 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.77 - 6.69 (m, 2H), 5.85 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 54.5 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 10.0 Hz, 1H)

10

20

30

40

50

, 4.11 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.55 (dq, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 1.65 (t, J = 1.6 Hz, 3H), 1.16 – 1.08 (m, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.1 (M+1)⁺; 454.1 (M-1)⁻。

【0900】

ジアステレオ異性体2の第2の溶出異性体: rt=4.00分): rel- (2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (99, 18.1mg)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.81 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 – 6.86 (m, 2H), 5.80 (t, J = 54.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.66 (dddd, J = 12.1, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.54 – 2.40 (m, 1H), 1.02 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 455.14682、実測値 456.1 (M+1)⁺; 454.1 (M-1)⁻。

【0901】

実施例18

rac- (2S, 3S, 4R) - 4 - [[3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (100)、rel- (2S, 3R, 4S) - 4 - [[3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (101) 及び rel- (2R, 3S, 4R) - 4 - [[3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (102)

10

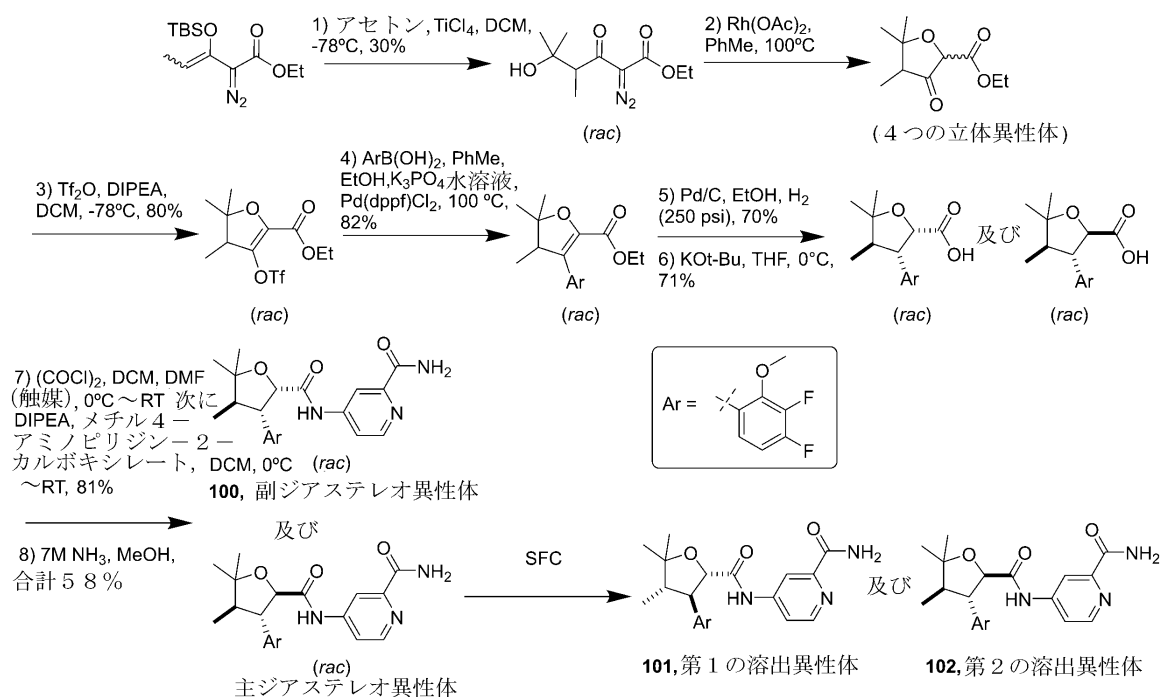
20

30

40

50

【化 7 9】



ステップ 1 :

【0902】

−78℃で攪拌したDCM (100 mL) 中のアセトン (5.3 mL、71.54 mmol) の溶液に、 TiCl_4 (12.90 g、7.5 mL、68.01 mmol) を滴加した。反応物をこの温度で10分間攪拌した後、DCM中のエチル (E) −3−[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ−2−ジアゾペンタ−3−エノエート (15 g、52.738 mmol) の溶液 (100 mL) を滴加した。反応物を−78℃で1時間攪拌し、次に飽和 NaHCO_3 水溶液の添加によりクエンチした。混合物をDCMで希釈し、層を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中0~30% EtOAc) による精製により、エチル rac-2−ジアゾ−5−ヒドロキシ−4,5−ジメチル−3−オキソヘキサノエート (3.6 g、30%) を淡黄色の液体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.29 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.69 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.46 (br. s, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.26 (s, 3H) 1.24 − 1.15 (m, 6H) ppm。

【0903】

ステップ 2 :

【0904】

トルエン (36 mL) 中の酢酸ロジウム (II) (64 mg、0.14 mmol) の溶液を100℃で10分間加熱し、次に加熱を取り除き、トルエン (95 mL) 中のエチル rac-2−ジアゾ−5−ヒドロキシ−4,5−ジメチル−3−オキソヘキサノエート (6.58 g、28.83 mmol) の溶液を滴加した。反応物を還流で1時間加熱し、次にセラライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、エチル rac-4,5,5−トリメチル−3−オキソテトラヒドロフラン−2−カルボキシレートを得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0905】

ステップ 3 :

【0906】

−78℃で攪拌したDCM (5 mL) 中のエチル rac-4, 5, 5-トリメチル-3-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (2.83 g、14.13 mmol) の溶液に、DIEA (3.1 mL、17.80 mmol) を加えた。DCM (5 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (4.20 g、2.5 mL、14.89 mmol) の溶液を20分かけて滴加した。添加が完了したら、反応物をDCM及び水で希釈し、層を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、エチル rac-2, 2, 3-トリメチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (3.76 g、80%) を褐色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 – 1.30 (m, 6H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。

10

【0907】

ステップ4:

【0908】

トルエン (19 mL) 及び EtOH (9.5 mL) 中のエチル rac-2, 2, 3-トリメチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボキシレート (3.1 g、8.03 mmol) の溶液に、(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) ボロン酸 (2.1 g、11.17 mmol) 及び K₃PO₄ (2 M 13 mL、26.00 mmol) を加えた。反応物をアルゴンで20分間パージした後、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (197 mg、0.24 mmol) を加え、混合物を100℃で16時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc (150 mL) で希釈した。層を分離し、有機層を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中0~50% EtOAc) による精製により、エチル rac-4-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2, 2, 3-トリメチル-3H-フラン-5-カルボキシレート (2.16 g、82%) を淡黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.89 – 6.72 (m, 2H), 4.26 – 4.01 (m, 2H), 3.88 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.07 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。

20

30

【0909】

ステップ5:

【0910】

EtOH (40 mL) 中のエチル rac-4-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2, 2, 3-トリメチル-3H-フラン-5-カルボキシレート (1 g、3.06 mmol) の溶液を10分間脱気した後、Pd/C (500 mg、4.70 mmol) を加えた。反応物を250 psiの水素圧下で周囲温度にて16時間攪拌し、次にセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中5% 酢酸エチル) による精製により、エチル 3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (700 mg、70%) の異性体の混合物を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.84 – 6.73 (m, 2H), 4.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.83 – 3.70 (m, 2H), 3.45 – 3.26 (m, 1H), 2.46 (q, J = 13.5 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.88 – 0.76 (m, 6H) ppm。

40

50

【0911】

ステップ6：

【0912】

0℃で攪拌したTHF（10mL）中のエチル3-（3，4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4，5，5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート（600mg、1.83mmol）の異性体の混合物の溶液に、KOBu（862mg、7.68mmol）を加えた。反応物をこの温度で9時間攪拌し、次に2N HClの添加によりクエンチした。層を分離し、水層をEtOAc及び水で抽出した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン中0～100% EtOAc）による精製により、3-（3，4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4，5，5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸（390mg、71%）の異性体の混合物を得た。

10

【0913】

ステップ7：

【0914】

塩化オキサリル（105μL、1.20mmol）を、0℃で攪拌したDCM（3mL）中の3-（3，4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4，5，5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸（120mg、0.40mmol）の異性体の混合物及びDMF（5μL、0.065mmol）の溶液に加えた。混合物を30分かけて周囲温度に温め、次に減圧下で濃縮した。残留物をDCM（2mL）に溶解し、溶液を0℃に冷却した後、メチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート（100mg、0.66mmol）及びDIPEA（235μL、1.35mmol）を加えた。反応物を一晩攪拌し、周囲温度まで温め、次に水（20mL）でクエンチし、層を分離した。水層をEtOAc（2×20mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（12gのSiO₂、DCM中の0～15%のMeOH）による精製により、メチル4-[[3-（3，4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4，5，5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート（140mg、81%）を、ジアステレオマーの不可分な混合物を含有する、無色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値434.1653、実測値435.5（M+1）⁺；433.5（M-1）⁻。

20

30

【0915】

ステップ8及び9：

【0916】

メタノール性アンモニア（7M 9mL、63.00mmol）中のメチル4-[[3-（3，4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4，5，5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート（140mg、0.32mmol）のジアステレオマーの混合物の溶液を、周囲温度で一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、DCM中0～10% MeOH）、続いて逆相分取HPLC（塩基性溶出液）による精製により、2つのジアステレオマーを得た。

40

【0917】

第1の溶出副ジアステレオ異性体：rac-（2R，3R，4S）-4-[[3-（3，4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4，5，5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド（100、17mg、12%）。¹H NMR（500 MHz，クロロホルム-d）δ 8.68（s，1H），8.31（d，J = 5.5 Hz，1H），7.83（s，1H），7.78（s，1H），7.67（d，J = 2.2 Hz，1H），6.60（dd，J = 9.0，6.1 Hz，2H），5.58（s，1H），4.57（d，J = 10.1 Hz，1H），3.98（s，3H），3.85（d，J = 11.0 Hz，1H），2.17 - 2.10（

50

m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 419.16565、実測値 420.5 (M+1)⁺; 418.5 (M-1)⁻.

【0918】

第2の溶出主ジアステレオ異性体: rac-(2R, 3S, 4R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (62mg、46%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 6.90 (dddd, J = 8.8, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.47 (dd, J = 11.9, 9.7 Hz, 1H), 2.15 (dq, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.

10

【0919】

主ジアステレオマー rac-(2R, 3S, 4R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (62mg、0.15mmol) のエナンチオマーを、Berger Instruments製のMinigram SFC機器でDaicel製のChiralpak AS-Hカラム、5μm粒径、25cm×10mmを使用したキラルSFCにより分離し、絶対配置が不明な2つの単一異性体を得た。

20

【0920】

第1の溶出異性体: (rt=2.09分): rel-(2S, 3R, 4S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (101、19mg、31%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 6.90 (dddd, J = 8.8, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.47 (dd, J = 11.9, 9.7 Hz, 1H), 2.15 (dq, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 419.16565、実測値 420.3 (M+1)⁺; 418.3 (M-1)⁻.

30

【0921】

第2の溶出異性体: (rt=2.87分): rel-(2R, 3S, 4R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (102、16mg、26%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.80 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 6.90 (dddd, J = 8.8, 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.47 (dd, J = 11.9, 9.7 Hz, 1H), 2.15 (dq, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 1.37

40

50

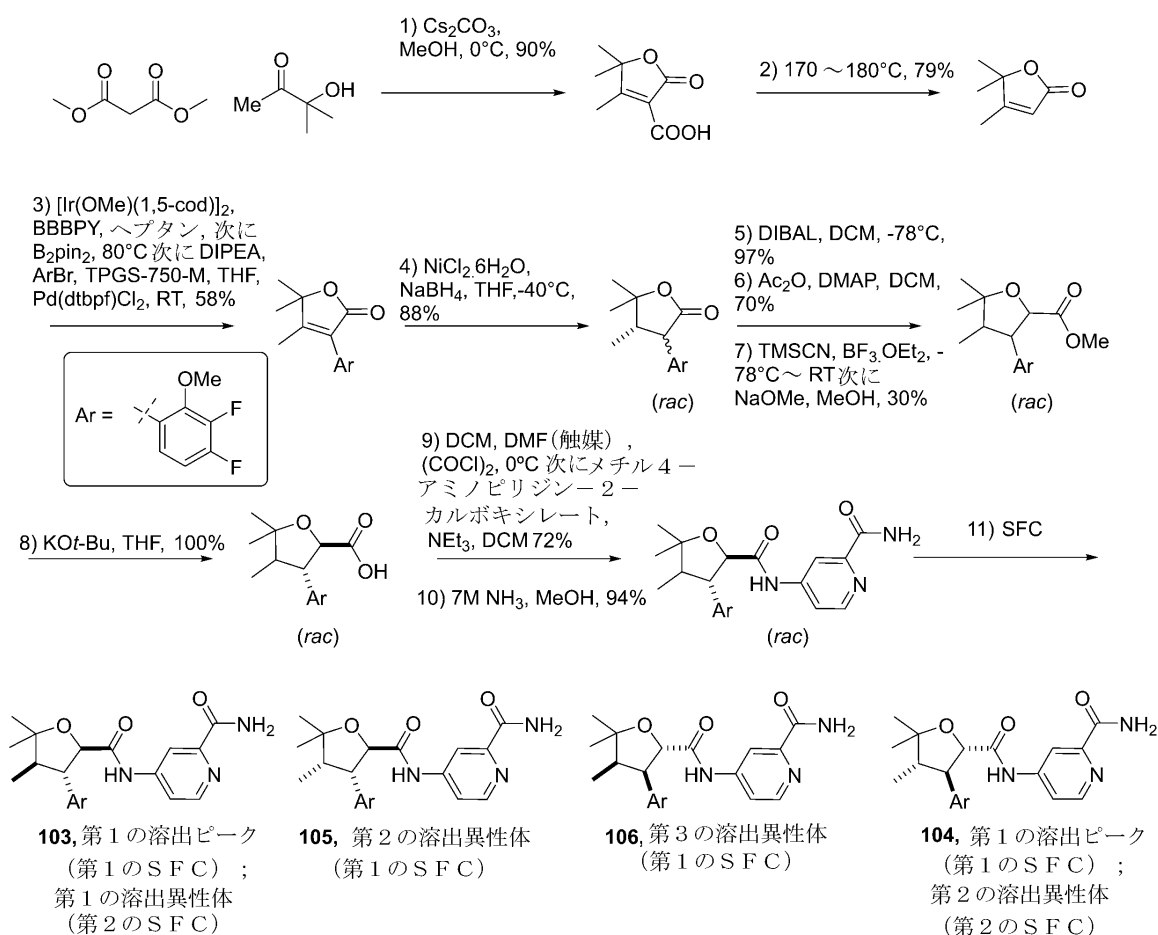
(s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 419.16565、実測値 420.3 (M+1)⁺; 418.3 (M-1)⁻.

【0922】

実施例 19

rel-(2R, 3S, 4R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (103)、rel-(2S, 3R, 4S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (104)、rel-(2R, 3S, 4S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (105) 及び rel-(2S, 3R, 4R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (106)

【化80】



ステップ 1 :

【0923】

MeOH (550 mL) 中の 3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-オン (39 g、381.86 mmol) 及びジメチルプロパンジオエート (25 g、21.74 mL、189.23 mmol) の溶液を、0°C に冷却し、窒素下で攪拌した。Cs₂CO₃ (127 g、389.79 mmol) を加え、混合物を一晩攪拌した。次に、反応物を 0°C に冷却し、HCl (1M 630 mL、630.00 mmol) を加えた。反応混合物を濃縮して MeOH を除去し、次に EtOAc (800 mL) を加え、層を分離した。水層を

EtOAc (2×500 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を n-ペンタンで粉碎して、4, 5, 5-トリメチル-2-オキソフラン-3-カルボン酸 (29 g、90%) を、オフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.42 (s, 6H) ppm。

【0924】

ステップ2:

【0925】

4, 5, 5-トリメチル-2-オキソフラン-3-カルボン酸 (17 g、99.90 mmol) を 170℃~180℃で4時間加熱し、次に周囲温度に冷却した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中15% EtOAc) による精製により、4, 5, 5-トリメチルフラン-2-オン (10 g、79%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.81 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.38 (s, 6H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 126.0681、実測値 127.6 (M+1)⁺。

【0926】

ステップ3:

【0927】

n-ヘプタン (50 mL) 中の (1, 5-シクロオクタジン) (メトキシ) イリジウム (I) ダイマー (1.2 g、1.81 mmol) 及び 4, 4-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン (1.6 g、5.96 mmol) の混合物を脱気し、窒素下で15分間撹拌した。n-ヘプタン (190 mL) 中の 4, 5, 5-トリメチルフラン-2-オン (15 g、118.90 mmol) 及びビス (ピナコラート) ジボロン (31.8 g、125.23 mmol) の溶液を脱気し、窒素下で5分間撹拌し、次に第1の溶液に加えた。得られた反応混合物を 80℃で2時間加熱し、次に周囲温度に冷却した。DIPEA (46.75 g、63 mL、361.69 mmol) を TPGS-750-M (40.0 g、2% w/v 40 mL、69.59 mmol) 及び THF (240 mL) 中の 1-ブロモ-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシベンゼン (39.8 g、178.46 mmol) の溶液に加え、混合物を脱気し、窒素下で10分間撹拌した。これを冷却した反応混合物に加え、続いて PdCl₂ (dtbpf) (3 g、4.60 mmol) を加え、得られた混合物を周囲温度で一晩撹拌した。混合物を水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (2×700 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (SiO₂、3~5% ヘキサン中 EtOAc) により、3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチルフラン-2-オン (19 g、58%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25-7.23 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 3.81 (d, J = 1.72 Hz, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.49 (s, 6H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 268.0911、実測値 269.2 (M+1)⁺。

【0928】

ステップ4:

【0929】

-40℃で撹拌した MeOH (170 mL) 及び THF (34 mL) 中の 3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチルフラン-2-オン (4.2 g、15.66 mmol) の溶液に、NiCl₂·6H₂O (3.8 g、15.99 mmol) 及び NaBH₄ (3 g、79.30 mmol) を加えた。得られた混合物を5分間撹拌した後、さらに NiCl₂·6H₂O (3.8 g、15.99 mmol) 及び NaBH₄ (3 g、79.30 mmol) を加えた。完全に変換したら、飽和 NH₄Cl 水溶液を加えることにより反応をクエンチし、水層を DCM (2×50 mL) で抽出し

た。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮して、 $\text{rac}-3-(3,4\text{-ジフルオロ}-2\text{-メトキシフェニル})-4,5,5\text{-トリメチル}-\text{テトラヒドロフラン}-2\text{-オン}$ (3.72 g、88%) を、ジアステレオマーの1:1.4混合物として得た。ESI-MS m/z 計算値270.10675、実測値271.4 ($\text{M}+1$)⁺。

【0930】

ステップ5:

【0931】

-78℃で撹拌したDCM (55 mL) 中の $\text{rac}-3-(3,4\text{-ジフルオロ}-2\text{-メトキシフェニル})-4,5,5\text{-トリメチル}-\text{テトラヒドロフラン}-2\text{-オン}$ (3.8 g、14.06 mmol) の溶液に、DIBAL (1M 17 mL、17.00 mmol) を加えた。完全な反応が観察されるまで混合物をこの温度で撹拌し、次に飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) 及びロシエル塩 (30% w/w 溶液) の添加によりクエンチした。混合物をDCM (20 mL) で希釈し、周囲温度で1時間激しく撹拌した。層を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮して、 $\text{rac}-3-(3,4\text{-ジフルオロ}-2\text{-メトキシフェニル})-4,5,5\text{-トリメチル}-\text{テトラヒドロフラン}-2\text{-オール}$ (3.70 g、97%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0932】

ステップ6:

【0933】

DCM (40 mL) 中の $\text{rac}-3-(3,4\text{-ジフルオロ}-2\text{-メトキシフェニル})-4,5,5\text{-トリメチル}-\text{テトラヒドロフラン}-2\text{-オール}$ (3.7 g、13.59 mmol) の溶液に、DMAP (850 mg、6.96 mmol) 及び無水酢酸 (5.3 mL、56.17 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で一晩撹拌し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) を加えることによりクエンチした。混合物を30分間激しく撹拌し、次に層を分離した。水層をDCM (20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2) による精製により、 $\text{rac}-[3-(3,4\text{-ジフルオロ}-2\text{-メトキシフェニル})-4,5,5\text{-トリメチル}-\text{テトラヒドロフラン}-2\text{-イル}]$ アセテート (3.0 g、70%) を立体異性体の混合物として得た。所望のジアステレオマーのデータ: ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 6.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 2.92 (qd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 - 0.86 (m, 1H) ppm。ESI-MS m/z 計算値314.13297、実測値256.6 ($\text{M}-\text{OAc}$)⁺。

【0934】

ステップ7:

【0935】

-78℃で撹拌したDCM (90 mL) 中の $\text{rac}-[3-(3,4\text{-ジフルオロ}-2\text{-メトキシフェニル})-4,5,5\text{-トリメチル}-\text{テトラヒドロフラン}-2\text{-イル}]$ アセテート (3 g、9.544 mmol) の溶液に、シアン化トリメチルシリル (3.3 mL、24.75 mmol) 及びジエチルオキシニオ (トリフルオロ) ボラヌイド (3.7 mL、29.98 mmol) を加えた。混合物をこの温度で30分間撹拌し、次に周囲温度まで温めた。完了したら、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、層を分離し、水層をDCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。残留物をDCMに溶解し、セライトに通して濾過し、次に減圧下で濃縮した。NaOMe (メタノール中0.5M 30 mL、15.00 mmol) を残留物に加え、得られた溶液を周囲温度で一晩撹拌した後、クエン酸の飽和溶液を加え

10

20

30

40

50

ることによってクエンチした。アミデートの完全な変換が観察されるまで混合物を周囲温度で攪拌し、次にDCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、メチル rac-3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (900 mg、30%) を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 314.13297、実測値 315.6 (M+1)⁺。

【0936】

ステップ8:

【0937】

THF (5.4 mL) 中のメチル rac-3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (440 mg、1.40 mmol) の溶液に、KOt-Bu (630 mg、5.61 mmol) を加え、混合物を周囲温度で攪拌した。完了したら、水を加えることにより反応をクエンチし、水層をDCMで洗浄した。水相を1M HClで酸性化し、DCMで抽出した。有機層を減圧下で蒸発させて、rac-3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (420 mg、100%) を、1:1.4のジアステレオマーの比率で得た。ESI-MS m/z 計算値 300.1173、実測値 299.6 (M-1)⁻。

【0938】

ステップ9:

【0939】

0℃で攪拌したDCM (1.2 mL) 中の rac-3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (105 mg、0.35 mmol) の溶液に、DMF (3 μL、0.039 mmol) 及び塩化オキサリル (65 μL、0.75 mmol) を加えた。混合物を30分かけて周囲温度に温め、次に減圧下で濃縮した。残留物をDCM (600 μL) に溶解し、得られた溶液を、0℃で攪拌したDCM (600 μL) 中のメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (64 mg、0.42 mmol) 及びNEt₃ (68 μL、0.49 mmol) の溶液に加えた。反応物を2時間かけて周囲温度に温め、水 (1滴) 及びMeOH (2 mL) を加えてクエンチし、溶液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) による精製により、メチル rac-4- [[3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (110 mg、72%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 434.1653、実測値 435.5 (M+1)⁺; 433.6 (M-1)⁻。

【0940】

ステップ10:

【0941】

メチル rac-4- [[3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (110 mg、0.2532 mmol) を、メタノール性アンモニア (4 M 6 mL、24.00 mmol) に溶解し、溶液を周囲温度で攪拌した。完全に変換したら、混合物を減圧下で濃縮して、rac-4- [[3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5, 5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (100 mg、94%) をジアステレオマーの混合物として得た。ESI-MS m/z 計算値 419.16565、実測値 420.5 (M+1)⁺; 418.7 (M-1)⁻。

【0942】

ステップ11:

【0943】

10

20

30

40

50

rac-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (85mg、0.20mmol) を、Phenomenex, Inc. 製の Luxi-Cellulose-5 カラム、5 μ m 粒径、25 cm $\times$ 10 mm を使用したキラル SFC で分離し、以下のものを得た：

【0944】

第1の溶出異性体 (rt=4.84分) : rel-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (103) 及び rel-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (104) 両方の混合物であり、分離する必要があるもの。

【0945】

第2の溶出異性体 (rt=5.23分) : rel-(2R,3S,4S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (105、10.2mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 4.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.35 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.59 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 419.16565、実測値 420.6 (M+1)⁺; 418.5 (M-1)⁻。

【0946】

第3の溶出異性体 (rt=5.67分) : rel-(2S,3R,4R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (106、14.4mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (幅広線 s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 2H), 4.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.35 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.59 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 419.16565、実測値 420.6 (M+1)⁺; 418.6 (M-1)⁻。

【0947】

Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で Daicel 製の Chiralpak AS-H カラム、5 μ m 粒径、25 cm $\times$ 10 mm を使用したキラル SFC により、第1の溶出ピークをさらに分離した：

【0948】

第1の溶出異性体 (rt=2.27分) : rel-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (103、6mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J =

2.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.26 (ddd, J = 8.3, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.4, 7.5 Hz, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 3.83 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 2.19 (dq, J = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 419.16565、実測値 420.6 (M+1)⁺; 418.5 (M-1)⁻.

【0949】

第2の溶出異性体 (rt=3.22分): rel-(2S, 3R, 4S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5,5-トリメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (104, 5.4mg). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 5.7, 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (dt, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 4.46 (dd, J = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.63 (ddd, J = 11.2, 9.3, 1.7 Hz, 1H), 2.19 (dtd, J = 12.6, 7.6, 5.9 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 0.77 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 419.16565、実測値 420.6 (M+1)⁺; 418.5 (M-1)⁻.

【0950】

実施例 20

rel-(2S, 3R, 4R, 5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (107) 及び rel-(2R, 3S, 4S, 5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (108)

10

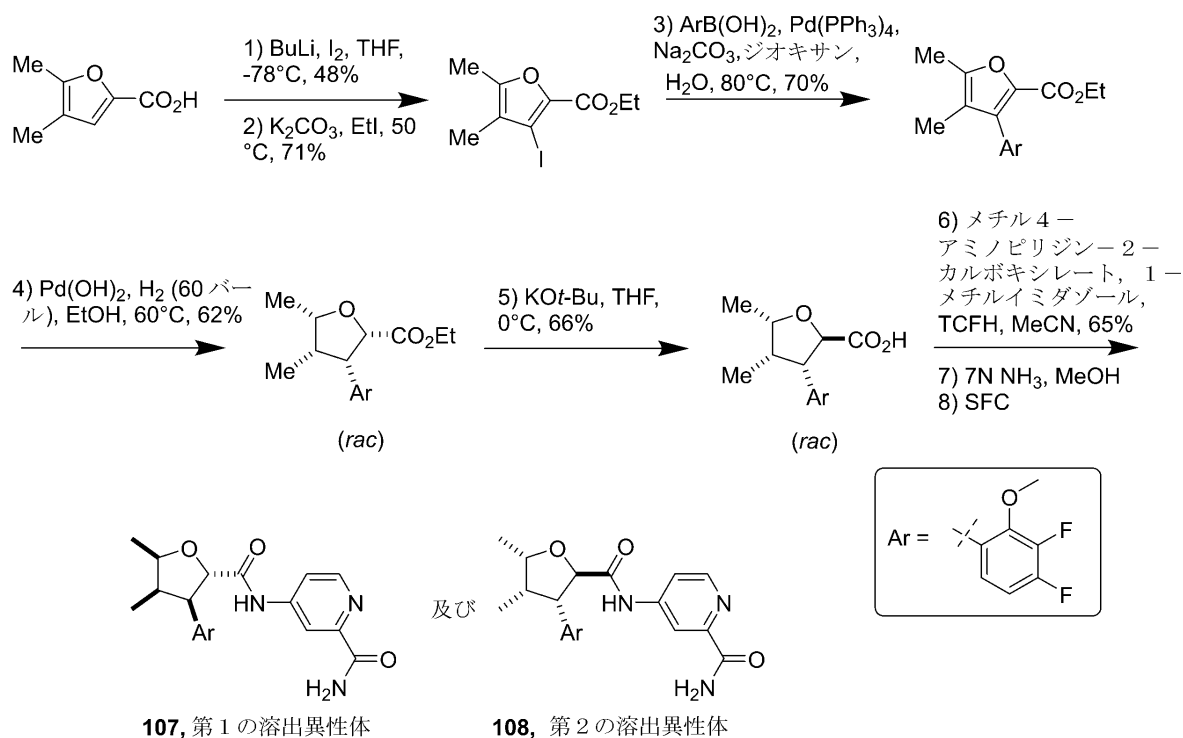
20

30

40

50

【化 8 1】



ステップ 1 :

【0951】

−78°Cで撹拌したTHF（15 mL）中の4, 5-ジメチルフラン-2-カルボン酸（1 g、7.14 mmol）の溶液に、n-BuLi（2.5 M 6.56 mL、16.40 mmol）を滴加した。溶液をこの温度で30分間撹拌した後、THF（10 mL）中のI₂（2.35 g、9.26 mmol）の溶液を加えた。混合物を周囲温度に温め、次にMTBE（30 mL）と水（30 mL）とに分配した。有機層を廃棄し、水層を1 M HClの添加によりpH 2に酸性化し、MTBE（2 x 20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、減圧下で濃縮して、3-ヨード-4, 5-ジメチルフラン-2-カルボン酸（950 mg、48%）を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算265.944、実測値265.3（M-1）⁻。

【0952】

ステップ 2 :

【0953】

DMF（5 mL）中の3-ヨード-4, 5-ジメチルフラン-2-カルボン酸（900 mg、3.38 mmol）の溶液に、K₂CO₃（1.40 g、10.13 mmol）及びヨードエタン（811 μL、10.14 mmol）を加えた。反応物を50°Cで2時間撹拌した後、周囲温度に冷却し、MTBE（30 mL）と水（30 mL）とに分配した。水層をさらにMTBE（20 mL）で抽出し、合わせた有機画分をブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（12 gのSiO₂、石油エーテル中の0~100% EtOAc）による精製により、エチル3-ヨード-4, 5-ジメチルフラン-2-カルボキシレート（800 mg、71%）を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値293.97528、実測値295.3（M+1）⁺。

【0954】

ステップ 3 :

【0955】

ジオキサン（6 mL）中のエチル3-ヨード-4,5-ジメチルフラン-2-カルボキシレート（700 mg、2.38 mmol）の溶液に（3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）ボロン酸（492 mg、2.62 mmol）、Pd(PPh₃)₄（343 mg、0.30 mmol）、Na₂CO₃（2M 3.57 mL、7.14 mmol）及び水（2 mL）を加えた。混合物を2時間80℃まで加熱し、次に周囲温度に冷却し、EtOAc（30 mL）と水（30 mL）とに分配した。水層をさらにEtOAc（50 mL）で抽出し、合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（12 gのSiO₂、石油エーテル中の0~100% EtOAc）による精製により、エチル3-（3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4,5-ジメチルフラン-2-カルボキシレート（520 mg、70%）を、白色の固体として得た。¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d） δ 6.97 – 6.82（m, 2H）, 4.22（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.81（d, J = 2.0 Hz, 3H）, 2.37（d, J = 0.8 Hz, 3H）, 1.80（d, J = 0.8 Hz, 3H）, 1.19（t, J = 7.1 Hz, 3H） ppm。ESI-MS m/z 計算値310.10165、実測値311.4（M+1）⁺。

10

【0956】

ステップ4：

【0957】

エタノール（2 mL）中のエチル3-（3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4,5-ジメチルフラン-2-カルボキシレート（350 mg、1.128 mmol）の溶液を、60℃にて60バールの水素圧下で48時間H-cube装置の70 mm Pd(OH)₂触媒カートリッジを介して循環させた後、減圧下で濃縮して、エチルrac-(2S,3S,4S,5S)-3-（3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキシレート（245 mg、62%）を得た。¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d） δ 7.19 – 7.08（m, 1H）, 6.72（td, J = 9.3, 7.6 Hz, 1H）, 4.55（d, J = 6.1 Hz, 1H）, 4.25（dq, J = 9.1, 6.6 Hz, 1H）, 4.19 – 4.02（m, 1H）, 4.02 – 3.81（m, 5H）, 2.79（ddt, J = 16.4, 8.9, 7.4 Hz, 1H）, 1.27 – 1.04（m, 3H）, 0.86（t, J = 7.1 Hz, 3H）, 0.55（d, J = 7.4 Hz, 3H） ppm。ESI-MS m/z 計算値314.13297、実測値315.4（M+1）⁺。

20

30

【0958】

ステップ5：

【0959】

0℃で攪拌したTHF（5 mL）中のエチルrac-(2S,3S,4S,5S)-3-（3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキシレート（400 mg、1.27 mmol）の溶液に、KOt-Bu（428 mg、3.81 mmol）を加えた。反応物を30分間攪拌した後、MTBE（5 mL）で希釈し、1M HClの添加によりクエンチした。水層をMTBE（5 mL）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮して、rac-(2R,3S,4S,5S)-3-（3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸（270 mg、66%）を、油として得た。ESI-MS m/z 計算値286.10165、実測値285.4（M-1）⁻。

40

【0960】

ステップ6：

50

【0961】

MeCN (2 mL) 中の rac- (2R, 3S, 4S, 5S) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (100 mg、0.3493 mmol) の溶液に、メチル 4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (63 mg、0.41 mmol)、1-メチルイミダゾール (100 μ L、1.26 mmol) 及び TCFH (117 mg、0.42 mmol) を加えた。溶液を周囲温度で 16 時間攪拌し、次に EtOAc (10 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、メチル rac- (2R, 3S, 4S, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (95 mg、65%) を白色の固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 420.1497、実測値 421.5 (M+1)⁺。

10

【0962】

ステップ 7 及び 8 :

【0963】

MeOH (1 mL) 中のメチル rac- (2R, 3S, 4S, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (95 mg、0.23 mmol) の溶液に、メタノール性アンモニア (7M 32 μ L、2.25 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で 6 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、rac- (2R, 3S, 4S, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

20

【0964】

rac- (2R, 3S, 4S, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミドを、Berger Instruments 製の Mini gram SFC 機器で Daicel 製の Chiralpak AS-H カラム、5 μ m 粒径、25 cm $\times$ 10 mm を使用したキラル SFC により分離した。

30

【0965】

第 1 の溶出異性体 (rt = 1.84 分) : rel- (2S, 3R, 4R, 5R) - 4 - [[3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (107、28 mg、29%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.96 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.02-6.83 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.86 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.57-4.41 (m, 1H), 4.10-3.84 (m, 4H), 2.56 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.67 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 405.15002、実測値 406.3 (M+1)⁺。

40

【0966】

第 2 の溶出異性体 (rt = 3.28 分) : rel- (2R, 3S, 4S, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (108、28 mg、30%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.96 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (d

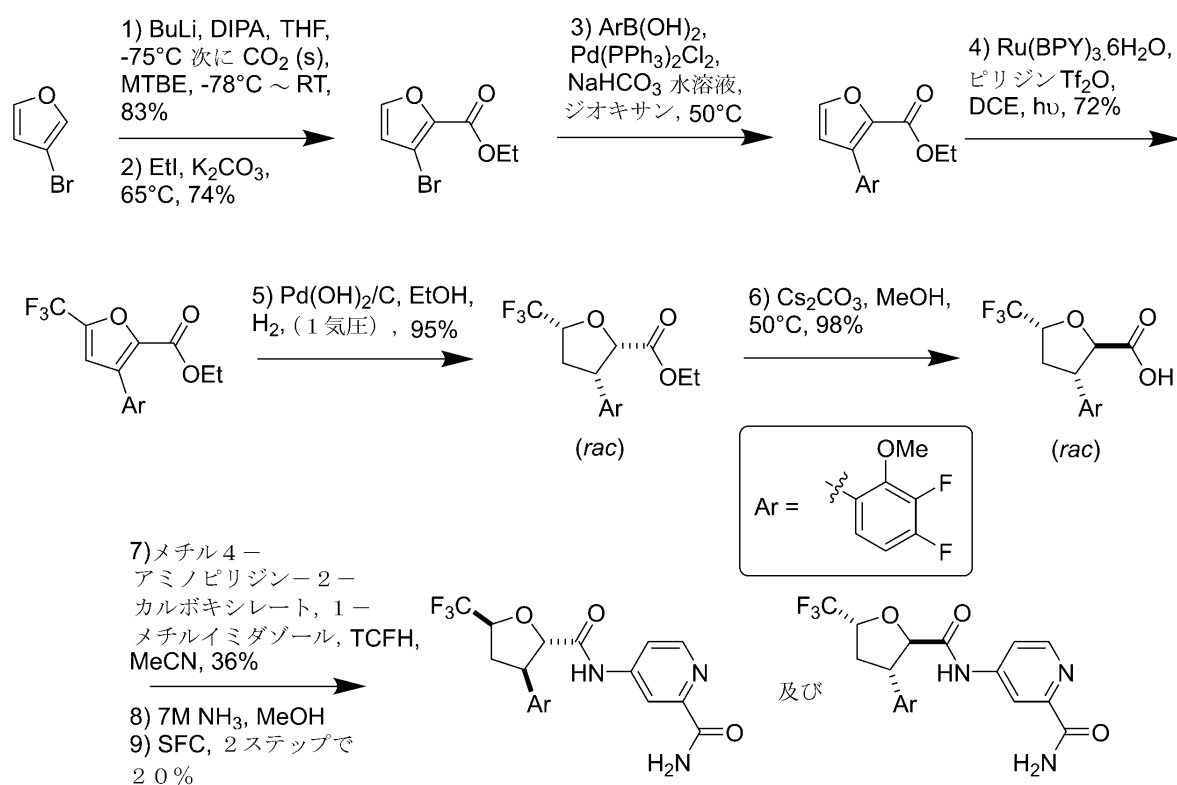
50

d, $J = 5.6$, 2.3 Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), $7.12-7.09$ (m, 1 H), $7.02-6.83$ (m, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 4.86 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), $4.57-4.41$ (m, 1 H), $4.10-3.84$ (m, 4 H), 2.56 (dt, $J = 13.5$, 6.8 Hz, 1 H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 405.15002 、実測値 406.3 ($M+1$)⁺.

【0967】

実施例 21

rel- (2S, 3R, 5S) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (109) 及び rel- (2R, 3S, 5R) - 4 - [[3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (110)。
【化 82】



109, 第 1 の溶出異性体

110, 第 2 の溶出異性体

ステップ 1 :

【0968】

−78°Cで攪拌したTHF (15 mL) 中のジイソプロピルアミン (2.3 mL、16.41 mmol) の溶液に、温度を−65°C未満に保ちながらブチルリチウム (2.5 M 6 mL、15.00 mmol) を加えた。反応混合物を−75°Cで30分間攪拌した後、THF (10 mL) 中の3-ブロモフラン (2 g、13.61 mmol) の溶液を滴加し、再び温度を−65°C未満に保った。混合物を−78°Cで30分間攪拌した後、ドライアイス (600 mg、13.63 mmol) とMTBE (25 mL) の予冷 (−78°Cまで) 混合物にゆっくりと加えた。添加中にさらにドライアイスを加えた。混合物を2時間かけて周囲温度まで温めた後、水 (50 mL) に注意深く加えた。層を分離し、水相をMTBE (×2) で抽出した。水相を1 M HClでpH 3に酸性化し、MTBE (×3) で

再度抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、3-ブロモフラン-2-カルボン酸 (2.17 g、83%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H) ppm.

【0969】

ステップ2:

【0970】

DMF (25 mL) 中の3-ブロモフラン-2-カルボン酸 (2.17 g、11.36 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (4.7 g、34.01 mmol) 及びヨウ化エチル (2.7 mL、33.76 mmol) を加えた。反応混合物を65°Cに40分間加熱し、次に冷却させ、週末にかけて攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOAcで洗浄し、次に濾液を水で希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し ($\times 5$)、次に乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、珪藻土 (Telos nm) に吸着させた。フラッシュクロマトグラフィー (24 g SiO_2 、ヘプタン中0~50% EtOAc) による精製により、エチル3-ブロモフラン-2-カルボキシレート (1.8322 g、74%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

【0971】

ステップ3:

【0972】

ジオキサン (20 mL) 中のエチル3-ブロモフラン-2-カルボキシレート (1.55 g、7.08 mmol)、(3,4-ジフルオロ-2-メトキシーフェニル) ボロン酸 (1.45 g、7.72 mmol)、Pd(PPh₃)Cl₂ (98 mg、0.14 mmol) 及びNaHCO₃ (5 mL) の混合物を、50°Cで1時間加熱し、その後、周囲温度に冷却し、EtOAc及び水で希釈した。層を分離し、水相をEtOAc (4 $\times$) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAcに溶解し、珪藻土 (Telos nm) に吸着させた。フラッシュクロマトグラフィー (40 gの SiO_2 、ヘプタン中0~20% EtOAc) による精製により、エチル3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシーフェニル) フラン-2-カルボキシレート (1.5105 g、76%) を透明な油として得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.8, 5.9, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.6, 8.8, 7.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算282.07037、実測値283.4 (M+1)⁺.

【0973】

ステップ4:

【0974】

DCE (25 mL) 中のエチル3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシーフェニル) フラン-2-カルボキシレート (200 mg、0.71 mmol) の溶液に、トリス (2,2'-ビピリジル) ジクロロルテニウム (II) 六水和物 (11 mg、0.015 mmol) を加えた。反応混合物を窒素で脱気し、ピリジン (172 μL 、2.13 mmol) を加え、続いてトリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (358 μL 、2.13 mmol) を10分かけて滴加した。混合物に、青色LED (Penn Ph D 光反応器M2及び青色LED Hepatochem) を、周囲温度で2時間攪拌

しながら (100 rpm) 照射した。このプロセスを13回繰り返し、粗混合物を合わせて後処理した。合わせた混合物を水及びブラインで洗浄し、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (24 gのSiO₂、ヘプタン中0~20% EtOAc) による精製により、エチル3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル) フラン-2-カルボキシレート (2.39 g、72%) を、放置すると固化する透明な油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.07 (ddd, J = 8.8, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値350.05774、実測値351.4 (M+1)⁺。

10

【0975】

ステップ5:

【0976】

エタノール (200 mL) 中のエチル3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル) フラン-2-カルボキシレート (2.29 g、6.538 mmol) の溶液をPd(OH)₂/C (20% w/w 920 mg、1.310 mmol) に加え、混合物を窒素で脱気した。混合物を水素のバルーン圧下で18時間攪拌した後、さらにPd(OH)₂ (20% w/w 920 mg、1.310 mmol) を加え、混合物を窒素で脱気し、次に水素のバルーン圧下で18時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、エタノールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、エチル rac-(2S, 3S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (3.2 g、95%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.91 - 6.75 (m, 2H), 4.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.49 (dp, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 4H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 2.66 (td, J = 12.5, 10.7 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値354.08905、実測値355.0 (M+1)⁺。

20

30

【0977】

ステップ6:

【0978】

MeOH (100 mL) 中のエチル rac-(2S, 3S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (3.2 g、6.233 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (4 g、12.28 mmol) を加えた。混合物を50℃で16時間加熱した後、減圧下で濃縮した。残留物をEtOAcと1M HClとに分配し、層を分離し、有機層を相分離器に通し、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (1.9947 g、98%) を黄色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.96 (ddd, J = 8.8, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H) ppm。ESI-MS m/z 計算値326.05774、実測値325.0 (M-1)⁻。

40

【0979】

ステップ7:

【0980】

50

MeCN (3 mL) 中の rac-(2R, 3S, 5R)-3-[(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (80 mg, 0.25 mmol) の溶液に、メチル 4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (44 mg, 0.29 mmol) を加えた。1-メチルイミダゾール (70 mg, 0.8526 mmol) 及び TCFH (82 mg, 0.29 mmol) を加え、反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) と水 (10 mL) とに分配し、層を分離し、水層をさらに EtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、メチル rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-[(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (70 mg, 36%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 460.10577、実測値 461.6 (M+1)⁺。

【0981】

ステップ 8 及び 9 :

【0982】

MeOH (1 mL) 中のメチル rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-[(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (50 mg, 0.11 mmol) の溶液に、メタノール性アンモニア (7M 155 µL, 1.1 mmol) を加え、混合物を周囲温度で一晩攪拌した後、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-[(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドを得た。

【0983】

rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-[(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドを、Regis Technologies 製の (R, R)-Whelek-O1 カラム、5 µm 粒径、25 cm × 21.2 mm を使用してキラル SFC で分離して、絶対配置が不明な 2 つの単一エナンチオマーを得た :

【0984】

第 1 の溶出異性体 (rt = 0.75 分) : rel-(2S, 3R, 5S)-4-[[3-[(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (109, 5 mg, 10%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 1H), 4.02 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.83 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 2.70 (dt, J = 13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 12.1, 8.8 Hz, 1H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 445.1061、実測値 446.5 (M+1)⁺。

【0985】

第 2 の溶出異性体 (rt = 1.15 分) : rel-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-[(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (110, 5 mg, 10%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (d

d, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.03 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.93 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 3.91 - 3.70 (m, 1H), 2.70 (dt, J = 13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 12.2, 8.8 Hz, 1H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 445.1061、実測値 446.5 (M+1)⁺。

【0986】

以下の化合物は、(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) ボロン酸が鈴木カップリングステップ3でカップリングパートナーとして使用されたことを除いて、実施例21に記載の方法を使用して作製され、アミド形成ステップ7に使用された条件は、実施例14ステップ4で使用された条件と同様である。

【表51】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
111	rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (R,R)-Whelk-O1 カラムでのSFCによる第1の溶出異性体、rt=0.82分)	ESI-MS m/z 計算値 441.13116、実測値 442.5 (M+1) ⁺ ; 440.6 (M-1); 保持時間: 2.95 分	
112	rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (R,R)-Whelk-O1 カラムでのSFCによる第2の溶出異性体、rt=1.38分)	ESI-MS m/z 計算値 441.13116、実測値 442.3 (M+1) ⁺ ; 440.3 (M-1); 保持時間: 2.96 分	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.03 - 4.91 (m, 1H), 4.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.77 (dt, J = 12.5, 7.4 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 4H) ppm。

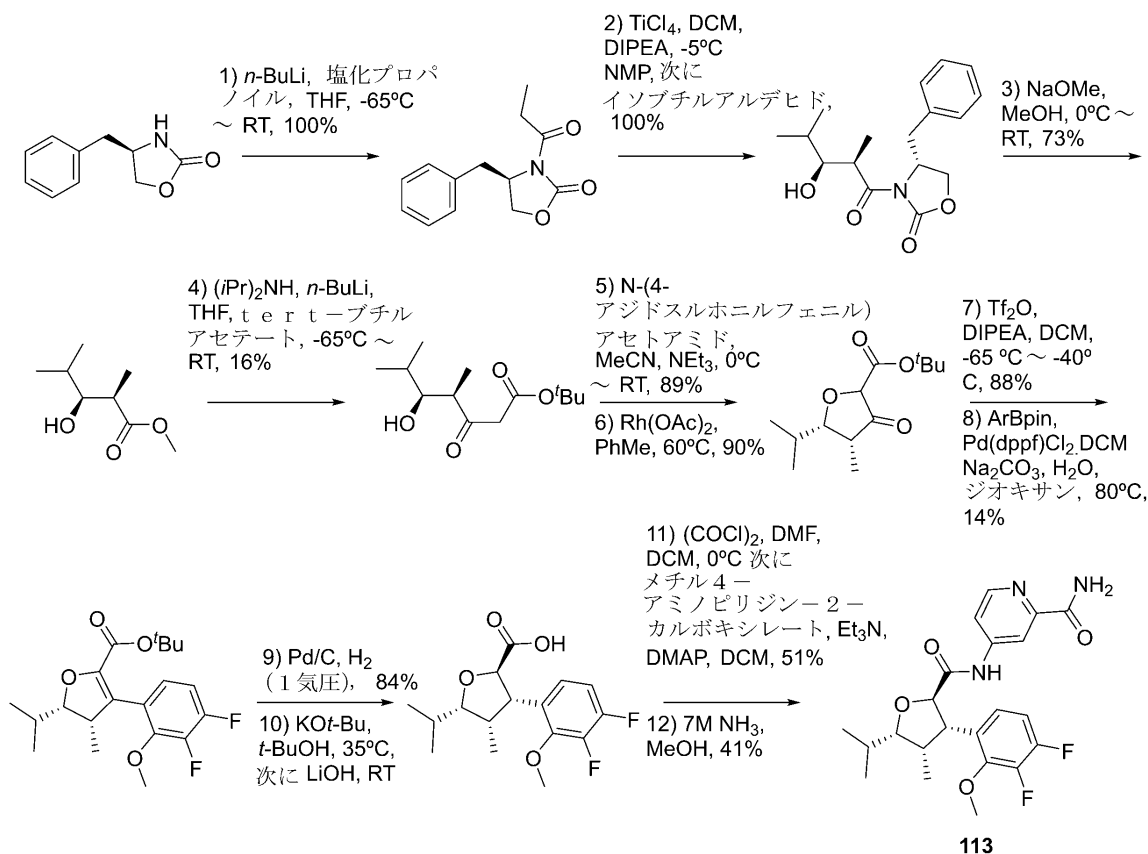
【0987】

実施例22

4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミ

ノ] ピリジン-2-カルボキサミド (113)

【化83】



ステップ 1 :

【0988】

−65°Cに冷却したTHF (297 mL) 中の (4R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン (29.7 g、164.26 mmol) の溶液に、温度を−65°Cに保ちながら *n*-BuLi (2.5 M 65.7 mL、164.2 mmol) を滴加した。得られた混合物を−65°Cで30分間攪拌した後、塩化プロパノイル (17.059 g、162.47 mmol、180.69 mmol) を滴加した。混合物を−65°Cで1時間攪拌し、次に一晩周囲温度まで温めた。飽和NH₄Cl水溶液 (300 mL) を加えて混合物をクエンチし、水層をEtOAc (2×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液 (300 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させて、(4R)-4-ベンジル-3-プロパノイル-オキサゾリジン-2-オン (39 g、100%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.46 – 7.14 (m, 5H), 4.69 (ddt, *J* = 9.5, 6.9, 3.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.32 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 2.98 (qd, *J* = 7.3, 5.9 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 13.4, 9.6 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算質量 233.105、実測値、233.95 [M+1]⁺。

【0989】

ステップ 2 :

【0990】

0°Cに冷却したDCM (130 mL) 中の (4R)-4-ベンジル-3-プロパノイル-オキサゾリジン-2-オン (13.12 g、56.25 mmol) の溶液に、四塩化チ

タン (DCM 中 1 M 59 mL、59.00 mmol) を加えた。得られた混合物を 0℃ で 15 分間攪拌した後、DIPEA (8.1620 g、11 mL、63.15 mmol) を加え、混合物をこの温度で 40 分間攪拌した。NMP (5.5512 g、5.4 mL、55.999 mmol) を加え、反応物を周囲温度で 10 分間攪拌した後、イソブチルアルデヒド (4.2660 g、5.4 mL、59.16 mmol) を加え、混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次に周囲温度で一晩攪拌した。混合物を水 (50 mL) と飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) の混合物でクエンチし、DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc 対ヘキサン 0~20%) による精製により、(4R)-4-ベンジル-3-[(2R,3S)-3-ヒドロキシ-2,4-ジメチルペンタノイル]オキサゾリジン-2-オン (16 g、86%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44 - 7.16 (m, 5H), 4.72 (ddt, J = 9.4, 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 3.99 (qd, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 13.4, 3.4 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.4, 9.4 Hz, 1H), 1.75 (dp, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm。ESI-M S m/z 計算値 305.1627、実測値 306.05 (M+1)⁺。

【0991】

ステップ 3:

【0992】

0℃で攪拌した MeOH (750 mL) 中の (4R)-4-ベンジル-3-[(2R,3S)-3-ヒドロキシ-2,4-ジメチルペンタノイル]オキサゾリジン-2-オン (100 g、301.27 mmol) の溶液に、ナトリウムメトキシド (19.609 g、メタノール中 25% w/w 83 mL、90.74 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した後、飽和 NH₄Cl 水溶液 (300 mL) でクエンチし、水層を DCM (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 10~20% ジエチルエーテル) による精製により、メチル (2R,3S)-3-ヒドロキシ-2,4-ジメチルペンタノエート (40.24 g、73%) を、12 重量%のヘキサンを含有する、無色の液体として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 3.73 (s, 3H), 3.59 (dt, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 2.70 (qd, J = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 1.69 (ddd, J = 13.3, 8.0, 6.7 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

【0993】

ステップ 4:

【0994】

-65℃に冷却した THF (1 L) 中のジイソプロピルアミン (67.146 g、93 mL、663.56 mmol) の溶液に、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M 228 mL、570 mmol) を加えた。混合物を -65℃で 30 分間攪拌した後、THF (100 mL) 中の tert-ブチルアセテート (66.143 g、77 mL、569.42 mmol) の溶液を滴加し、続いて THF (100 mL) 中のメチル (2R,3S)-3-ヒドロキシ-2,4-ジメチルペンタノエート (40 g、189.75 mmol) の溶液を滴加した。混合物を -50℃で 1 時間攪拌し、次に一晩周囲温度まで温めた。氷水 (

800 mL)を加えることにより反応をクエンチし、DCM (3×400 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃ (500 mL)、水 (2×500 mL)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で蒸発させた。逆相フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ C18、アセトニトリル/水0~60%)による精製により、tert-ブチル (4R, 5S)-5-ヒドロキシ-4, 6-ジメチル-3-オキソヘプタノエート (7.95 g、16%)を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 3.62 (dt, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 2.88 (qd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.71 (ddt, J = 13.3, 8.6, 6.7 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.17 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

【0995】

ステップ5:

【0996】

アセトニトリル (160 mL)中のN-(4-アジドスルホニルフェニル)アセトアミド (10.33 g、43.00 mmol)の溶液に、tert-ブチル (4R, 5S)-5-ヒドロキシ-4, 6-ジメチル-3-オキソヘプタノエート (7.9 g、30.72 mmol)を加えた。混合物を0℃に冷却し、トリエチルアミン (9.29 g、12.8 mL、91.84 mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度に温め、一晚攪拌した後、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、tert-ブチル (4R, 5S)-2-ジアゾ-5-ヒドロキシ-4, 6-ジメチル-3-オキソヘプタノエート (7.58 g、89%)を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 3.78 (qd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値270.158、実測値271.1 (M+1)⁺。

【0997】

ステップ6:

【0998】

60℃で攪拌したトルエン (25 mL)中の酢酸ロジウム (II) (134 mg、0.30 mmol)の懸濁液に、トルエン (78 mL)中のtert-ブチル (4R, 5S)-2-ジアゾ-5-ヒドロキシ-4, 6-ジメチル-3-オキソヘプタノエート (8.63 g、30.33 mmol)の溶液を加えた。混合物を60℃で1時間攪拌し、次に周囲温度に冷却し、濾紙で濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (4R, 5S)-5-イソプロピル-4-メチル-3-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (7.34 g、90%)を淡黄色の油として得た。

【0999】

ステップ7:

【1000】

-65℃に冷却して攪拌したDCM (15 mL)中のtert-ブチル (4R, 5S)-5-イソプロピル-4-メチル-3-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (500 mg、2.06 mmol)の溶液に、DIPEA (1.1 mL、6.32 mmol)及びトリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (0.45 mL、2.67 mmol)を加えた。反応混合物を-65℃で2時間攪拌した後、さらにトリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート (0.45 mL、2.66 mmol)を加えた。混合物を-60℃で1時間攪拌し、次にさらにDIPEA (0.4 mL、2.30 mmol)及びトリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスル

ホネート (0.45 mL、2.66 mmol) を加え、混合物を -60°C で1時間及び -40°C で1時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (15 mL) でクエンチし、水層を DCM (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物を EtOAc (30 mL) に溶解し、1 M HCl (3×30 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル (2S, 3R) -2-イソプロピル-3-メチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2,3-ジヒドロフラン-5-カルボキシレート (676 mg、88%) を褐色の油として得て、これをさらに精製することなく使用した。

【1001】

ステップ8:

【1002】

圧力ガラス反応器内のジオキサン (13.5 mL) 及び水 (3.5 mL) 中の粗 tert-ブチル (2S, 3R) -2-イソプロピル-3-メチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-2,3-ジヒドロフラン-5-カルボキシレート (676 mg、1.81 mmol)、2-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (731 mg、2.71 mmol) 及び炭酸ナトリウム (478 mg、4.51 mmol) の混合物を、アルゴンを15分間通気することによって脱気した。次に、Pd(dppf)Cl₂·DCM (206 mg、0.2523 mmol) を加え、反応器を密閉した。反応混合物を 80°C で一晩撹拌した後、周囲温度に冷却し、EtOAc (20 mL) で希釈し、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、tert-ブチル (2S, 3S) -4-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-イソプロピル-3-メチル-2,3-ジヒドロフラン-5-カルボキシレート (107 mg、14%) を黄色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 6.98 – 6.74 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 10.2, 8.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.18 – 2.99 (m, 1H), 2.14 (dp, J = 10.1, 6.4 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (dd, J = 7.8, 6.8 Hz, 6H) ppm; ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -136.92 – -137.21 (m), -155.04 – -155.40 (m) ppm。

【1003】

ステップ9:

【1004】

エタノール (3.5 mL) を、tert-ブチル (2S, 3S) -4-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-イソプロピル-3-メチル-2,3-ジヒドロフラン-5-カルボキシレート (118 mg、0.32 mmol) 及び Pd/C (Degussa、ウェット、350 mg、0.33 mmol) の混合物に加えた。混合物を脱気し、水素のバルーン下で4日間撹拌した後、セライトに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、tert-ブチル (2S, 3S, 4S, 5S) -3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (100 mg、84%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.11 – 7.03 (m, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 4.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.49 (dd, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。

【1005】

ステップ10:

【1006】

tert-ブチル(2S, 3S, 4S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(100mg, 0.27mmol)及びカリウムtert-ブトキシド(60mg, 0.53mmol)をtert-ブタノール(2.6mL)に混合し、周囲温度で攪拌した。1時間後、反応物を35℃に加熱した。この温度で2時間後、反応物を周囲温度に冷却し、LiOH(2M 400μL, 0.80mmol)を加え、反応物を周囲温度で16時間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、1M HCl水溶液でクエンチした。水層を分離し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(100mg)を白色の固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。

10

【1007】

ステップ11:

【1008】

0℃で攪拌したDCM(3mL)中の(2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(100mg, 0.3181mmol)の溶液に、DMF(5μL, 0.065mmol)及び塩化オキサリル(90μL, 1.03mmol)を加えた。30分後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をDCM(2mL)で希釈し、0℃で攪拌したDCM(1.5mL)中のメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート(75mg, 0.4929mmol)及びEt₃N(300μL, 2.15mmol)の溶液に滴加した。DMAP(5mg, 0.041mmol)を加え、反応物をこの温度で10分間攪拌した後、周囲温度に温め、16時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、1M HCl溶液で洗浄し、有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で直接シリカ上に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(24gのSiO₂、ガソリン中0~100% EtOAc)による精製により、メチル4-[[(2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(73mg, 51%)を得た。ESI-MS m/z 計算448.18097、実測値449.2 (M+1)⁺; 447.3 (M-1)⁻。

20

30

【1009】

ステップ12:

【1010】

メチル4-[[(2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(73mg, 0.1628mmol)をメタノール性アンモニア(7M 5mL, 35.00mmol)中で周囲温度にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、Berger Instruments製のMini gram SFC機器でChiralpak AS-Hカラム、(Daicel製、5μm 粒径、25cm×10mm)を使用したキラルSFCにより精製して、副ジアステルマーを除去して、4-[[(2R, 3S, 4S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メチル-テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド(113, 30.5mg, 41%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.5,

40

50

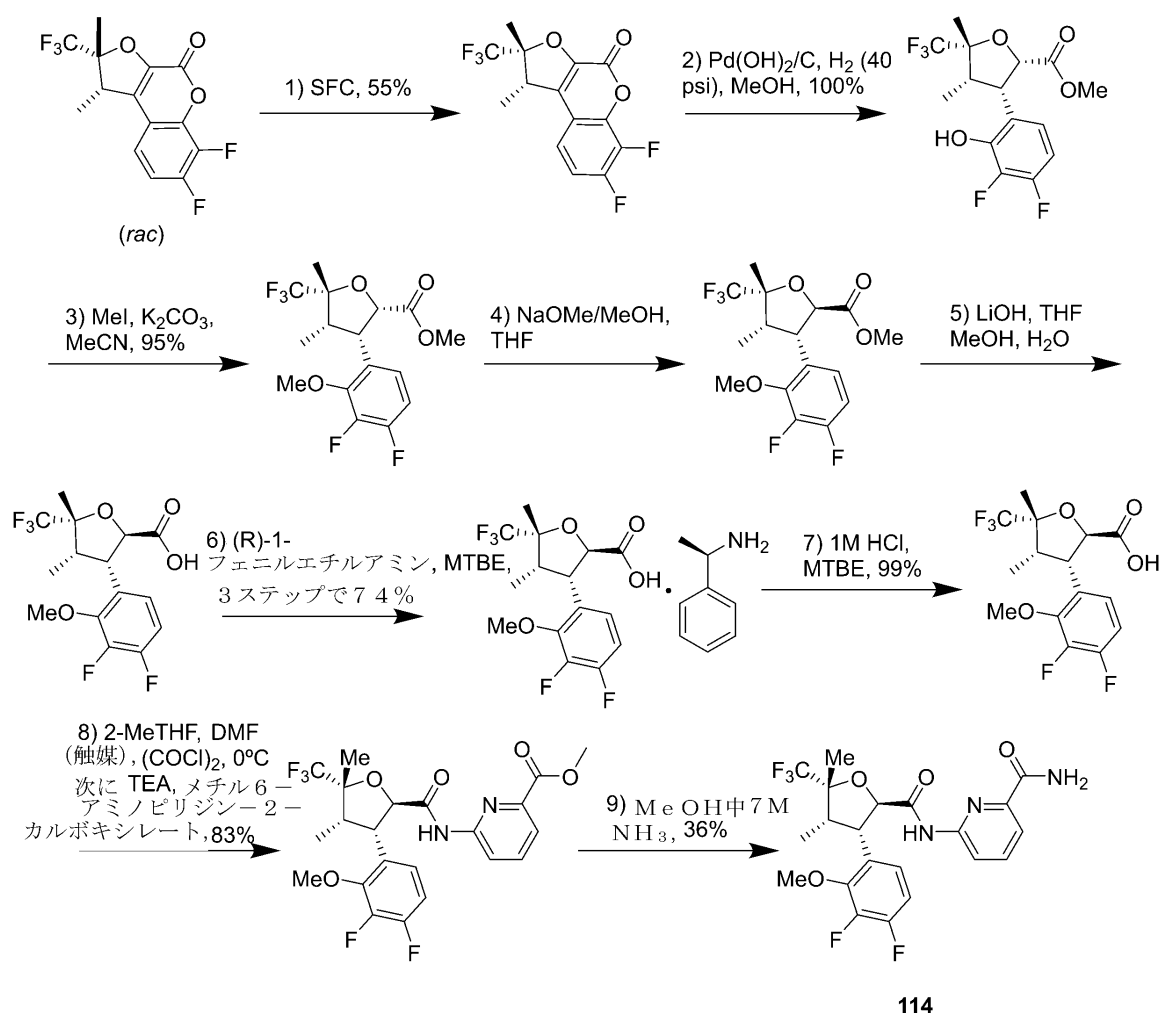
2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 2H), 4.87 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 10.2, 5.8$ Hz, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 1.78 – 1.61 (m, 1H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 433.1813、実測値 434.2 ($M+1$)⁺; 432.3 ($M-1$)⁻.

【1011】

実施例 23

6-[[(2R, 3S, 4S, 5R) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (114)

【化 84】



ステップ 1 :

【1012】

rac-(1S, 2R)-6, 7-ジフルオロ-1, 2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロ-4H-フロ[2, 3-c]クロメン-4-オン (1348 g、4.366 mol) を、Berger Instruments 製の MultiGram III SFC 機器で、Regis Technologies 製の (R, R)-Whelek-O1 カラム、5 μm 粒径、15 cm × 3 cm を使用したキラル SFC により分離して、以下のものを得た：

10

20

30

40

50

【1013】

第1の溶出異性体 (RT=1.85分) : (1R, 2S) - 6, 7-ジフルオロ-1, 2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロ-4H-フロ[2, 3-c]クロメン-4-オン (分析試料のみを収集した)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (ddd, J = 9.0, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 10.3, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (dt, J = 6.9, 2.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 320.04718、実測値 321.3 (M+1)⁺; 319.4 (M-1)⁻。

10

【1014】

第2の溶出異性体 (RT=2.38分) : (1S, 2R) - 6, 7-ジフルオロ-1, 2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロ-4H-フロ[2, 3-c]クロメン-4-オン (366.99g、26%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (ddd, J = 9.0, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 10.3, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (dt, J = 6.9, 2.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 320.04518、実測値 321.4 (M+1)⁺; 319.4 (M-1)⁻。

20

【1015】

ステップ2:

【1016】

MeOH (12 L) 中の (1S, 2R) - 6, 7-ジフルオロ-1, 2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロ-4H-フロ[2, 3-c]クロメン-4-オン (0.89 kg、2.78 mol) 及び炭素上20%水酸化パラジウム (50%ウェット、0.39 kg、0.278 mol) の溶液を、40 psi の水素圧下で一晩撹拌した。一晩反応させた後、反応温度の37℃への上昇が観察され、混合物を24℃に冷却し、水素化を合計48時間続けた。混合物をセライトに通して濾過し、MeOH (20 L) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をトルエン (4 L) に溶解し、減圧下で濃縮し、このプロセスを繰り返した。残留物を40℃で一晩減圧下で乾燥させて、メチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (91%純度で1.0 kg、100%) をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.20 (br s, 1H), 6.94 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.79-6.69 (m, 1H), 5.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 6.1, 8.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.94 (quin, J = 7.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 0.77 (br d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm。

30

【1017】

ステップ3:

【1018】

炭酸カリウム (2.0 kg、14.4 mol) 及びヨードメタン (800 mL、12.8 mol) を、アセトニトリル (10 L) 中のメチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.0 kg、2.82 mol) の溶液に、窒素下にて周囲温度で撹拌しながら順次加えた。一晩撹拌した後、追加のヨードメタン (120 mL、2 mmol) を加えた。一晩撹拌した後、追加のヨードメタン (60 mL、0.85 mmol) を加え、混合物を3日間撹拌した。反応混合物をMTB

50

E (30 L) で希釈し、セライト (1 kg) で処理し、セライト (1 kg) の床で濾過し、MTBE (10 L) で洗浄した。濾液をセライト (1 kg) で濾過し (2 回目)、MTBE (4 L) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をトルエン (4 L) に溶解し、減圧下で濃縮し、このプロセスを繰り返した。残留物を 40 °C で一晚減圧下で乾燥させて、メチル (2 S, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (純度 90 % で 0.99 kg、95 %) 褐色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.14 - 7.00 (m, 2H), 5.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 6.2, 8.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.97 (q
u i n, J = 7.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 0.72 (b r d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm。

10

【1019】

ステップ 4 及び 5 :

【1020】

ナトリウムメトキシド (メタノール中 25 %、65 mL、0.28 mol) を、THF (10 L) 中のメチル (2 S, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (0.98 kg、2.66 mol) の溶液に、窒素下で、周囲温度にて攪拌しながら加えた。5 時間後、MeOH (1 L)、水 (1 L) 及び水酸化リチウム - 水和物 (0.168 kg、4.0 mol) を連続して加え、混合物を一晚攪拌した。反応混合物を 1 M HCl (4.4 L、4.4 mol) に注ぎ、次に MTBE (20 L) で抽出した。水層をさらに MTBE (2 × 5 L) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2 L) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた後、1 時間攪拌しながら活性炭 (50 g、5 % w/w) で処理した。混合物をセライトに通して濾過し、MTBE (2 × 4 L) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をトルエン (4 L) に溶解し、減圧下で濃縮し、次に MTBE (4 L) に溶解し、再び減圧下で濃縮して、(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (純度 77.7 % で 1.06 kg) を琥珀色の油として得て、これをさらに精製することなく使用した。

20

30

【1021】

ステップ 6 :

【1022】

粗 (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (純度 77 % で 2.09 kg、4.54 mol) を、100 L ケムグラス反応器内の MTBE (25 L) に溶解し、周囲温度にて 84 rpm で攪拌した。(R) - 1 - フェニルエチルアミン (0.704 kg、5.81 mol) と MTBE (2 L) の混合物を反応器に加え、続いて追加の MTBE を加えて、反応器内の総量を 30 L にした。2 時間後、追加の MTBE (2 L) を反応に加え、合計 3.5 時間後、混合物を濾過し、MTBE (2 L) で洗浄した。反応器を MTBE (4 L) ですすぎ、これを使用して固体をすすぎ、次にこれを圧縮し、プフナー漏斗で 2 時間乾燥させた。固体生成物ケーキをほぐし、次に窒素流下及び減圧下でプフナー漏斗上で一晚乾燥させた。単離された固体を 40 °C の対流式オーブンで 24 時間乾燥させて、(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (R) - 1 - フェニルエタン - 1 - アミン塩 (純度 95.7 % で 1.86 kg、3 ステップで 74 %) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR, 400 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (b r s, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9.

40

50

9 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 7.8, 9.8 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.60 (quin, J = 7.5 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.71–0.59 (m, 3H) ppm.

【1023】

ステップ7:

【1024】

MTBE (250 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R)–3–(3, 4–ジフルオロ–2–メトキシ–フェニル)–4, 5–ジメチル–5–(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン–2–カルボン酸 (1R)–1–フェニルエタンアミン塩 (10.6 g、22.29 mmol) の懸濁液に、HCl (2M 200 mL、400.0 mmol) を加えた。層を分離し、有機層を水 (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R)–3–(3, 4–ジフルオロ–2–メトキシ–フェニル)–4, 5–ジメチル–5–(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン–2–カルボン酸 (8.4 g、99%) を油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム–d) δ 6.96 (dddd, J = 7.9, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (td, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.74 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.64 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 0.79 (dq, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm.

【1025】

ステップ8:

【1026】

2–メチルテトラヒドロフラン (0.6 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R)–3–(3, 4–ジフルオロ–2–メトキシ–フェニル)–4, 5–ジメチル–5–(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン–2–カルボン酸 (63 mg、0.1672 mmol) の氷冷溶液に、DMF (1.8880 mg、2 μL、0.0258 mmol) を加え、続いて塩化オキサリル (37.830 mg、26 μL、0.2980 mmol) を注意深く加えた。反応混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を2–メチルテトラヒドロフラン (0.6 mL) に溶解した。これに、メチル6–アミノピリジン–2–カルボキシレート (25 mg、0.1643 mmol) 及びトリエチルアミン (34.122 mg、47 μL、0.3372 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、酢酸エチル (10 mL) で分配した。層を分離し、有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、12 g SiliaSep 25 μm Silicycle フラッシュカートリッジ、ヘプタン中0~100%酢酸エチル) による精製により、メチル6–[[(2R, 3S, 4S, 5R)–3–(3, 4–ジフルオロ–2–メトキシ–フェニル)–4, 5–ジメチル–5–(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン–2–カルボニル] アミノ] ピリジン–2–カルボキシレート (72 mg、83%) を、淡黄色のガラス状油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム–d) δ 9.04 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.84–7.75 (m, 1H), 7.09–7.04 (m, 1H), 6.88 (td, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.12–4.06 (m, 1H), 3.99 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 3.97 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.76–2.68 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.82–0.69 (m, 3H) ppm. E

S I - M S m/z 計算値 488.1371、実測値 489.14 ($M+1$)⁺。

【1027】

ステップ9:

【1028】

アンモニア (メタノール中 7 M) (7 M 1 mL、7.0000 mmol) 中のメチル 6-[[(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) -3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (72 mg、0.1388 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮して、無色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (Biotage Isolera、12 g SiliaSep C18 モノマー 25 μ m Silicycle フラッシュカートリッジ、0.1% 水酸化アンモニウムを含有する水中の 0.1% 水酸化アンモニウムを含有する 30~90% アセトニトリル)。生成物を含有する画分を凍結乾燥して、6-[[(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) -3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (114、24.5 mg、36%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.85 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.03 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 10.9, 8.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79-2.70 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 0.81-0.78 (m, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.15 ($M+1$)⁺。

【1029】

以下の化合物は、アミドカップリングステップ8で異なるカップリングパートナーが使用されたことを除いて、実施例23に記載された方法を使用して作製された。

10

20

30

40

50

【表 5 2 - 1】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
117	6-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピラジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 474.1326、実測値 475.48 (M+1) ⁺ ; 保持 時間: 2.4 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.64 (s, 1H), 9.17 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.92 (td, J = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.07 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.81-2.73 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 0.81-0.78 (m, 3H) ppm。
118	5-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-3-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.46 (M+1) ⁺ ; 保持 時間: 2.24 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 6.32 (br. s, 1H), 5.88 (br. s, 1H), 5.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.80-0.74 (m, 3H) ppm。

10

20

30

40

50

【表 5 2 - 2】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
119	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 487.153、実測値 488.13 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 2.54 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.89 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.68 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 0.78 (td, J = 4.9, 2.4 Hz, 3H) ppm。
120	2-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-4-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 473.1374、実測値 474.1 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 2.37 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.05 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.78-2.70 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。
121	6-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリミジン-4-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 474.1326、実測値 475.17 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 2.3 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.22 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 16.9, 8.7 Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 11.0, 8.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.77-2.69 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm。

【1030】

以下の化合物は、エチル 4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-カルボキシレートが、メチル 6-アミノピリジン-2-カルボキシレートの代わりにアミド形成ステップ 8 でカップリングパートナーとして使用されたことを除いて実施例 23 に記載されたものと同様の方法を使用して作製され、ステップ 9 で、生成物を、MDAP (X B r i d g e C 1 8、19×150 mm、5 μm) で、アセトニトリル及び 0.1% 水酸化アンモニウムを含有する水 (10 分間で 30~80%) を使用してさらに精製した後、凍結乾燥した。

10

20

30

40

50

【表 5 3】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
122	4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 491.128、実測値 492.1 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 2.57 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.05 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。

10

【1031】

以下の化合物は、ステップ9を省略し、ステップ8でカップリングパートナーとして5-アミノ-2-フルオロベンズアミドを使用したことを除いて、実施例23に記載したものと同様の方法を使用して作製した。

20

【表 5 4】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
123	(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 490.1327、実測値 491.43 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 2.5 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.16 (qd, J = 4.5, 3.0 Hz, 1H), 7.89 (q, J = 3.2 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.88 (td, J = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.00 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 10.9, 8.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.77-2.70 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.79-0.76 (m, 3H) ppm。

30

40

【1032】

以下の化合物は、ステップ8でメチル6-アミノピリジン-2-カルボキシレート代わりにメチル5-ジユテリオ-4-アミノピリジン-2-カルボキシレートが使用されたことを除いて、実施例23に記載されたものと同様の方法を使用して作製された。精製は、ヘプタン-酢酸エチル (0~100%) を使用する順相クロマトグラフィー (Biotage Isolera、12 g、Siliasep 25 μm Silicycleフラッシュカートリッジ) により実行した。

50

【表 5 5】

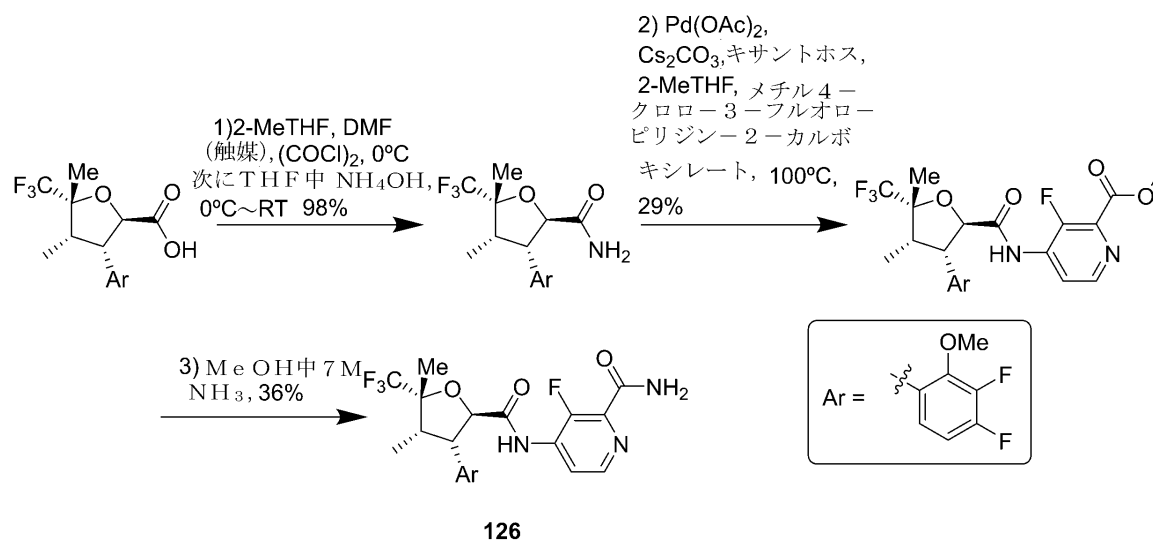
化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
124	5-ジュウテリオ-4- [[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフル オロ-2-メトキシ-フェニル)- 4,5-ジメチル-5-(トリフルオ ロメチル)テトラヒドロフラン -2-カルボニル]アミノ]ピリ ジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 474.1437、実測値 475.15 (M+1) ⁺ ; 保持 時間: 2.51 分	¹ H NMR (400 MHz, クロ ロホルム-d) δ 8.73 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.10- 7.06 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。

【1033】

実施例 2 4

4- [[(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ] - 3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド (126)

【化 8 5】



ステップ 1 :

【1034】

2-メチルテトラヒドロフラン (1 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (99 mg, 0.2571 mmol) (実施例 23、ステップ 7 を参照) の氷冷溶液に、DMF (1.8880 mg, 2 μL, 0.0258 mmol) を加え、続いて塩化オキサリル (58.200 mg, 40 μL, 0.4585 mmol) を注意深く加えた。反応混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を 2-メチルテトラヒドロフラン (0.4 mL) に溶解

した。これに水酸化アンモニウム (28% w/w) (360.00mg、28% w/v 0.4mL、10.272mmol) を加えた。得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水 (10mL) でクエンチし、酢酸エチル (15mL) で分配した。層を分離し、有機相をブライン (10mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (105mg、98%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.93 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 0.67 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 3H) ppm.

[1035]

ステップ2:

[1036]

(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (100mg、0.2354mmol)、メチル4-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキシレート (144mg、0.2583mmol)、Pd(OAc)₂ (11mg、0.0490mmol)、炭酸セシウム (153mg、0.4696mmol) 及びキサントホス (55mg、0.0951mmol) を、2-MeTHF (2mL) に懸濁し、100℃で16時間加熱した。反応物を酢酸エチル (5mL) で希釈し、水 (5mL)、続いてブライン (5mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、12g SiliaSep 25µm Silicycleフラッシュカートリッジ、DCMから充填、ヘプタン中0~100%酢酸エチル) による精製により、メチル4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] - 3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキシレート (42mg、29%) を、淡黄色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 506.1276、実測値 507.5 (M+1)⁺.

[1037]

ステップ3:

[1038]

メタノール (0.5mL) 中のメチル4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] - 3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキシレート (37mg、0.0599mmol) 及びアンモニア (メタノール中 7M) (7M 1mL、7.0000mmol) の混合物を1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。アセトニトリル及び0.1%水酸化アンモニウムを含有する水 (10分間で30~80%) を使用したMDAP (XBridge C18、19×150mm、5µm) による精製により、4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] - 3-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド (126、5.9mg、20%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.09 (br s, 1H), 8.46 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.04 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.3, 7.7 Hz, 1H)

), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.78 (m, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 491.18、実測値 492.13 (M+1)⁺。

【1039】

以下の化合物は、異なるカップリングパートナーをアミドカップリングステップ2で利用したことを除いて、実施例24に記載されたものと同様の方法を使用して作製され、化合物128及び127については、ステップ3の精製は、凍結乾燥前に、0.1%水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル及び0.1%水酸化アンモニウムを含有する水の勾配を使用した逆相クロマトグラフィー (Biotage Isolera、12g、Siliasep C18モノマー25µm Silicycleフラッシュカートリッジ) によって実施した：

【表56-1】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
128	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 487.153、実測値 488.12 (M+1) ⁺ ； 保持時間: 2.58 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.50 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 0.80-0.78 (m, 3H) ppm。
127	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-6-フルオロ-ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 491.128、実測値 492.41 (M+1) ⁺ ； 保持時間: 2.66 分。	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.77 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 5.56 (br s, 1H), 5.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。

10

20

30

40

50

【表 5 6 - 2】

128	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-3-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 487.153、実測値 488.17 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 2.42 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.88 (br s, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 16.7, 8.9 Hz, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 0.80 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 3H) ppm。
129	3-ジュウテリオ-4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 474.1437、実測値 475.21 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 2.48 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.77 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.79-2.70 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。
130	6-ジュウテリオ-4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 474.1437、実測値 475.19 (M+1) ⁺ ; 保持時間: 2.5 分	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.67 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.90 (td, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 5.59 (br s, 1H), 5.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 0.80-0.77 (m, 3H) ppm。

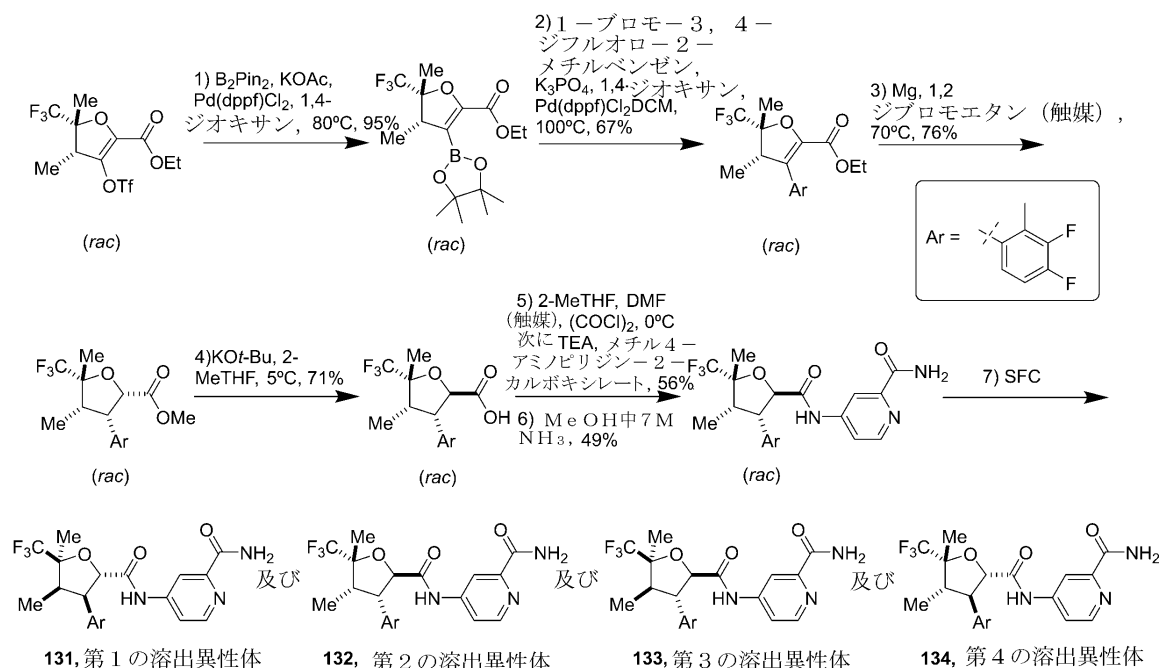
【1040】

実施例 25

rel- (2S, 3R, 4R, 5S) - 4 - [[3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (131) 、 rel- (2R , 3S , 4S , 5R) - 4 - [[3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (132) 、 rel- (2R , 3S , 4R , 5S) - 4 - [[3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メチル - フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 -

(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (133) 及び *rac*-(2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (134)

【化86】



ステップ1：

【1041】

温度計及び空気コンデンサを取り付けた三口1リットルフラスコに、エチル*rac*-(4*R*, 5*R*)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (42 g、108.7 mmol) 及び1, 4-ジオキサン (500 mL) を加える。混合物を攪拌し、脱気し、窒素でフラッシングした。KOAc (32 g、326.1 mmol) を加え、続いてビス(ピナコラート)ジボロン (32 g、126.0 mmol) を加えた。反応混合物を脱気し、窒素(×3)を再充填した。Pd(dppf)Cl₂ (4 g、5.467 mmol) を、この反応混合物に加え、これを最初に60℃に加熱し、安定したら温度を80℃に上げた(発熱を避けるため)。窒素下、80℃で20時間攪拌しながら反応を進行させた。次に、反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (300 mL) 及び水 (100 mL) で希釈した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、生成物がそれ以上分離しなくなるまで酢酸エチルで数回洗浄した(5×100 mL)。次に、濾液を分離し、水層を酢酸エチルで2回(100 mL)抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、ワットマン1PS疎水性相分離濾紙を使用して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、47 gの褐色の油を得た。粗生成物(47 g)を珪藻土(Telos nm)に吸収させ、Florisil(ケイ酸マグネシウム)パッドに通し、生成物が分離しなくなるまで100%ヘプタンで洗浄した(合計4画分)。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して、エチル*rac*-(4*S*, 5*R*)-4, 5-ジメチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (47 g、95%) を濃厚な粘稠な黄色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.33 - 4.23 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 1.55 (d, J = 1

. 1 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.28 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 364.1669、実測値 365.3 (M+1)⁺.

【1042】

ステップ2:

【1043】

1, 4-ジオキサン (60 mL) 中の rac-(4S, 5R)-4, 5-ジメチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (3 g、7.414 mmol)、1-ブromo-3, 4-ジフルオロ-2-メチル-ベンゼン (1.4 g、6.763 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (350 mg、0.4286 mmol) の溶液に、K₃PO₄ の水溶液 (2 M 8 mL、16.00 mmol) を加えた。混合物を脱気し、窒素雰囲気下に置いた。反応物を、100℃で2時間撹拌した。混合物を水と酢酸エチルとに分配した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機物を合わせ、乾燥させ、ワットマン1PS疎水性相分離濾紙を使用して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、褐色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (RF combiflash companion、24 g プレパックゴールドシリカカラム、ヘプタン中0~100% EtOAc) による精製により、エチル rac-(4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (2.21 g、67%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.10 (dt, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 1.70 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.09 (dq, J = 7.5, 2.4 Hz, 3H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 364.10977、実測値 365.2 (M+1)⁺.

【1044】

ステップ3:

【1045】

圧力管にマグネシウム粉末 (200 mg、8.229 mmol) を充填し、窒素でパージした。反応容器に、MeOH (30 mL) 中のエチル rac-(4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (2.02 g、5.545 mmol) の溶液を加えた。混合物を脱気し、窒素雰囲気下に置いた。1, 2-ジブromoエタン (5 µL、0.05802 mmol) を数滴加えた。反応混合物を激しく撹拌し、70℃で6時間加熱した。

【1046】

マグネシウム粉末 (200 mg、8.229 mmol) をさらに3回連続して加え、続いて1, 2-ジブromoエタン (5 µL、0.05802 mmol) を1滴加えた。混合物を70℃で88時間一晩撹拌した。圧力容器を開く前に、反応混合物を0℃に冷却した。冷却した混合物を、1 M HCl を含有する冷却したビーカーに滴加する。すべてのMg固体が溶解するまで、反応物を0℃で30分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、MeOHを除去した。残りの水溶液を酢酸エチル (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、ワットマン1PS疎水性相分離濾紙を使用して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、メチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.487 g、76%) を、主ジアステレオマーとして無色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 352.10977、実測値 353.0 (M+1)⁺.

【1047】

ステップ4:

【1048】

2-Me-THF (20 mL) 中のメチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.487 g、4.221 mmol) の冷却溶液に、カリウム tert-ブトキシド (1.4 g、12.48 mmol) (内部温度を約 5°C に上げて) を加え、反応物を周囲温度で 1 時間攪拌した。カリウム tert-ブトキシドを加えると、反応イオン混合物の色が黄色に変わった。反応物を酢酸エチル及び 1N NaOH で希釈した。水層を分離した。有機物をさらに 1M NaOH (×2) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ、ワットマン 1PS 疎水性相分離濾紙を使用して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (1.01 g、71%) を、主ジアステレオマーとして無色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 338.09415、実測値 337.0 (M-1)⁻。

10

【1049】

ステップ5:

【1050】

窒素下にて 0°C で攪拌した 2-メチル-テトラヒドロフラン (4.8 mL) 中の rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (200 mg、0.591 mmol) 及び DMF (2 µL、0.026 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (154.2 mg、106.0 µL、1.215 mmol) を加えた。混合物を、30 分かけて室温まで温めた。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を 2-メチル-テトラヒドロフラン (4.8 mL) に溶解した。この溶液を、2-メチル-テトラヒドロフラン (4.8 mL) 中のメチル 4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (110.7 mg、0.728 mmol) 及び TEA (278.6 mg、383.7 µL、2.753 mmol) の氷冷溶液に加えた。得られた混合物を攪拌し、18 時間かけて周囲温度に温めた。反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、層を分離した。水層を EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、ワットマン 1PS 疎水性相分離濾紙を使用して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、油を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (RF combiflash companion、4 g プレパックシリカカラム、ヘプタン中 2% NH₄OH を含有、0~50% EtOAc : EtOH (3:1)) による精製により、メチル rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (235 mg、59%) を、主ジアステレオマーとして得た。ESI-MS m/z 計算値 472.14215、実測値 473.3 (M+1)⁺; 471.3 (M-1)⁻。

20

30

40

【1051】

ステップ6:

【1052】

メチル rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (235 mg、0.4975 mmol) をメタノール (10 mL) 中のアンモニア (7M 1 mL、7.000 mmol) の溶液に取り、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カ

50

ルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (221.4 mg、49%) を主ジアステレオマーとして黄色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 457.1425、実測値 458.4 ($M+1$)⁺; 456.4 ($M-1$)⁻。

【1053】

ステップ7:

【1054】

rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (221.4 mg、49%) を、Berger Instruments製のMinigram SFC機器でDaicel製のChiralpak IGカラム、5 μ m粒径、25 cm $\times$ 10 mmを使用したキラルSFCにより精製し、次にWaters製のX-bridge C18 OBDカラム (150 $\times$ 19 mm、5 mm粒径) を使用した逆相分取HPLC-MS (16.0分にかかる勾配溶出を使用、移動相A=H₂O (0.1%水酸化アンモニウム) 移動相B=CH₃CN。流量=19 mL/分; 注入量=<2000 μ L、カラム温度=25 $^{\circ}$ C) により精製して、以下のものを得た:

【1055】

第1の溶出異性体: (rt=3.93分): rel-(2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (131, 4.1 mg、14%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 2.85 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.64 (s, 3H), 0.71 - 0.66 (m, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 457.1425、実測値 458.2 ($M+1$)⁺; 456.2 ($M-1$)⁻。

【1056】

第2の溶出異性体: (rt=4.33分): rel-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (132, 3.6 mg、13%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 2.85 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 0.73 - 0.62 (m, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 457.1425、実測値 458.2 ($M+1$)⁺; 456.2 ($M-1$)⁻。

【1057】

第3の溶出異性体: (rt=5.05分): rel-(2R, 3S, 4R, 5S)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (133, 2.4 mg、8%)。ESI-MS m/z 計算値 457.1

425、実測値 458.2 (M+1)⁺; 456.2 (M-1)⁻。

【1058】

第4の溶出異性体：(rt=6.87分)：rel-(2S, 3R, 4S, 5R)-4-[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチル-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (134, 2.2mg, 8%)。ESI-MS m/z 計算値 457.1
425、実測値 458.2 (M+1)⁺; 456.2 (M-1)⁻。

【1059】

以下の化合物は、鈴木カップリングステップ2に使用された条件が、1-ブロモ-4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシベンゼンで開始する実施例11の
ステップ3に使用された条件と類似していたことを除いて、実施例25に記載の方法を使用
して作製された。還元ステップ3は、実施例11のステップ4に記載された条件と同様
の条件で、水素の大気圧を使用してPd(OH)₂で実施された。ステップ7では、Be
rger Instruments製のMinigramSFC機器で、YMC Co.,
Ltd製のChiralart Amylose-SAカラム、粒径5μm、25cm×
20mmを使用してキラルSFCにより精製を実行した。

【表57】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
135	rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralart Amylose-SA カラムでの SFC による第1の溶出異性体、rt=3.36分)	ESI-MS m/z 計算値 505.14362、実測値 506.3 (M+1) ⁺ ; 504.3 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.28 分	
136	rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-(ジフルオロメチル)-3-フルオロ-2-メトキシ-フェニル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralart Amylose-SA カラムでの SFC による第2の溶出異性体、rt=4.40分)	ESI-MS m/z 計算値 505.14362、実測値 506.3 (M+1) ⁺ ; 504.3 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.28 分	

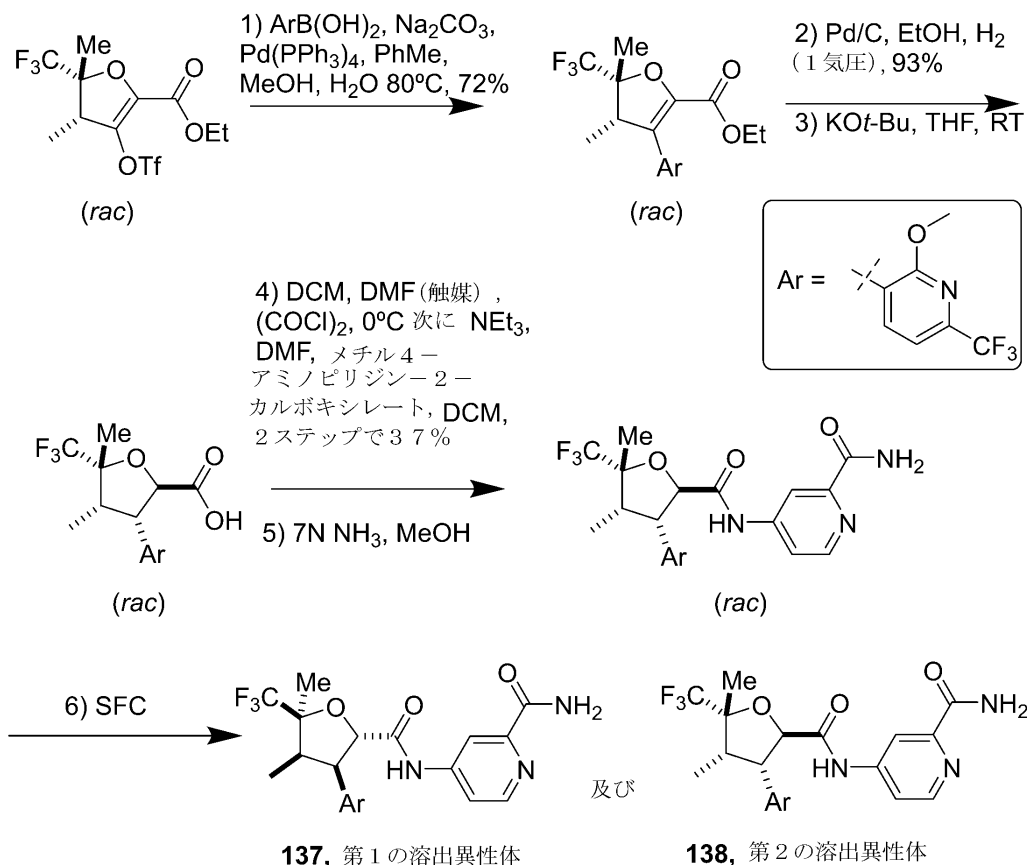
【1060】

実施例26

rel-(2S, 3R, 4R, 5S)-4-[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオ

ロメチル) - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (137) 及び *rel* - (2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (138)

【化87】



ステップ1:

【1061】

PhMe (50 mL)、 MeOH (5 mL) 及び水 (5 mL) 中のエチル *rac* - (4R, 5R) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (3.48 g、9.00 mmol)、[2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] ボロン酸 (1.977 g、8.95 mmol)、 Na_2CO_3 (1.9 g、17.93 mmol) 及び $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (520 mg、0.45 mmol) の混合物を脱気した後、 80°C で16時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、 EtOAc で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g の SiO_2 、ガソリン中0~30% EtOAc) による精製により、エチル *rac* - (4S, 5R) - 3 - (2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (2.67 g、72%) を無色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 413.10617、実測値 414.6 ($\text{M}+1$)⁺。

【1062】

ステップ2:

【1063】

EtOH (50 mL) を、rac-(4S, 5R)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (2.16 g、5.226 mmol) 及び Pd/C (ウェット、Degussa、5.2 g、4.89 mmol) に加えた。混合物を脱気し、水素のバルーン下で16時間攪拌した後、セライトに通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮させた。残留物に Pd/C (ウェット、Degussa、5.2 g、4.89 mmol) を加え、混合物を EtOH (50 mL) に再懸濁した。混合物を脱気し、水素のバルーン下で16時間攪拌した後、セライトに通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、エチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (2.01 g、93%) を含むジアステレオマーの混合物をオフホワイトの固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 415.12183、実測値 416.7 (M+1)⁺。

【1064】

ステップ3:

【1065】

ステップ2から得られた THF (32 mL) 中のエチル rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (2.01 g、4.84 mmol) の溶液に、カリウムtert-ブトキシド (1.63 g、14.53 mmol) を加えた。反応物を3日間攪拌し、次に EtOAc で希釈し、1M HCl でクエンチした。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (2.09 g) を含むジアステレオマーの混合物を得て、これを、さらに精製することなく使用した。

【1066】

ステップ4:

【1067】

ステップ3から得られた 0℃で攪拌した DCM (11 mL) 中の rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (500 mg、1.29 mmol) の溶液に、DMF (10 µL、0.13 mmol) 及び塩化オキサリル (340 µL、3.90 mmol) を加えた。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、DCM (8 mL) に溶解し、0℃で攪拌した DCM (4 mL) 中のメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (300 mg、1.97 mmol) 及び Et₃N (1000 µL、7.18 mmol) の溶液に滴加した。DMAP (15 mg、0.1228 mmol) を加え、反応物をこの温度で10分間攪拌した後、周囲温度に温めた。一晩攪拌した後、反応混合物を DCM で希釈し、1M HCl 溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下にて直接シリカゲル上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g の SiO₂、ガソリン中 0~100% EtOAc) による精製により、メチル rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (252 mg、37%) の混合物を得た。ESI-MS m/z 計算値 521.13855、実測値 522.6 (M+1)⁺; 520.7 (M-1)⁻。

【1068】

ステップ5:

【1069】

10

20

30

40

50

ステップ4から得られたメチル *rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート (252mg, 0.4833mmol) をメタノール性アンモニア (7M 15mL, 105.0mmol) に溶解し、16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、*rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (250mg) を含むジアステレオマーの混合物を得た。

【1070】

ステップ6:

【1071】

ステップ5で得られた *rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (250mg, 0.4937mmol) を、Regis Technologies製の(R, R)-Whelek-O1カラム、5 μ m粒径、25cm $\times$ 21.2mmを使用したキラルSFCで分離して、以下のものを得た:

【1072】

第1の溶出異性体 (*r_t*=1.04分及び1.10分): 4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドの2つの立体異性体の混合物、これはさらに精製しなかった。

【1073】

第2の溶出異性体 (*r_t*=1.28分及び1.34分): 4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドの2つの立体異性体の混合物。さらなる分離ステップを以下に列挙する。

【1074】

第3の溶出異性体 (*r_t*=1.52分): 4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミドの立体異性体、これはさらに特徴づけられなかった。

【1075】

第4の溶出異性体: (*r_t*=1.93分): *rel*-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (138, 26.4mg, 10%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.22 (t, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.93 (p, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.76 - 0.66 (m, 3H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算値506.1389、実測値507.6 (*M*+1)⁺; 505.7 (*M*-1)⁻。

【1076】

Berger Instruments製のMinigram SFC機器でDaice

10

20

30

40

50

製の Chiralpak AS-H カラム、5 μ m 粒径、25 cm $\times$ 10 mm を使用したキラル SFC により、第 2 の溶出ピークをさらに分離して、以下のものを得た：

【1077】

第 1 の溶出異性体 ($r_t = 3.01$ 分)：rel- (2S, 3R, 4R, 5S) - 4 - [[3 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (137、18.4 mg、7%)。ESI-MS m/z 計算値 506.1389、実測値 507.5 ($M+1$)⁺；505.5 ($M-1$)⁻。

【1078】

第 2 の溶出異性体 ($r_t = 4.09$ 分)：4 - [[3 - [2 - メトキシ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミドの立体異性体、これはさらに特徴づけられなかった。

【1079】

以下の化合物は、鈴木カップリングステップ 1 に使用された条件が、4 - メトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジンで開始する実施例 13 のステップ 4 に使用された条件と類似していたことを除いて、上記の方法を使用して作製された。還元ステップ 2 は、5 気圧の水素を使用して実施した。キラル SFC 分離ステップ 6 は実施せず、生成物を 1 対のエナンチオマーとして分離した。

【表 58】

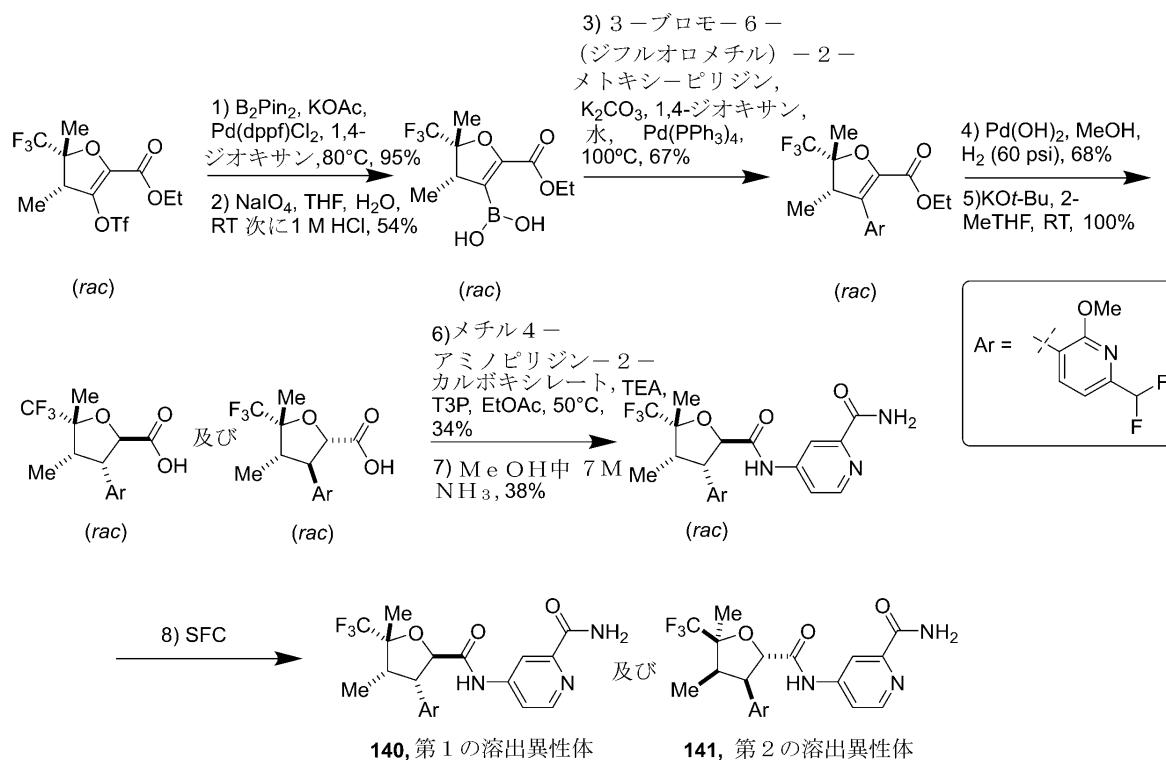
化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
139	rac-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 506.1389、実測値 507.1 ($M+1$) ⁺ ；保持時間: 2.327 分	¹ H NMR (301 MHz, クロロホルム-d) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 5.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.63 (br s, 1H), 5.24 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 10.8, 8.1$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H) ppm。

【1080】

実施例 27

rel- (2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - [6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (140) 及び rel- (2S, 3R, 4R, 5S) - 4 - [[3 - [6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (141)

【化 8 8】



10

20

ステップ 1: 温度計及び空気コンデンサを取り付けた 3 口 1 リットルフラスコに、エチル rac-(4R, 5R)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (42 g、108.7 mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (500 mL) を加える。混合物を攪拌し、脱気し、窒素でフラッシングした。KOAc (32 g、326.1 mmol) を加え、続いてビス(ピナコラート)ジボロン (32 g、126.0 mmol) を加えた。反応混合物を脱気し、窒素 (×3) を再充填した。Pd(dppf)Cl₂ (4 g、5.467 mmol) をこの反応混合物に加え、最初に 60°C に加熱し、安定したら温度を 80°C に上げた (発熱を避けるため)。窒素下、80°C で 20 時間攪拌しながら反応を進行させた。次に、反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (300 mL) 及び水 (100 mL) で希釈した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、生成物がそれ以上分離しなくなるまで酢酸エチルで数回洗浄した (5 × 100 mL)。次に、濾液を分離し、水層を酢酸エチルで 2 回 (100 mL) 抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、ワットマン 1 PS 疎水性相分離濾紙を使用して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、47 g の褐色の油を得た。粗生成物 (47 g) を珪藻土 (Talos nm) に吸収させ、Florisil (ケイ酸マグネシウム) パッドに通し、生成物が分離しなくなるまで 100% ヘプタンで洗浄した (合計 4 画分)。濾液を合わせ、減圧下で濃縮して、エチル rac-(4S, 5R)-4, 5-ジメチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボキシレート (47 g、95%) を濃厚な粘稠な黄色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.33 - 4.23 (m, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 1.55 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.28 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 364.1669、実測値 365.3 (M+1)⁺。

30

40

【1081】

ステップ 2:

50

【1082】

エチル *rac* - (4*S*, 5*R*) - 4, 5 - ジメチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (47 g) を水 (50 mL) と THF (100 mL) の 1 : 2 混合物に溶解した。過ヨウ素酸ナトリウム (50 g、233.8 mmol) を加え、反応物を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷浴で冷却した。1 M HCl (60 mL) を加え、反応混合物を 60 分間攪拌した (白色の固体沈殿物)。混合物を、水 (15 mL) と酢酸エチル (100 mL) で希釈した。白色の固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液をチオ硫酸ナトリウムで洗浄し (洗浄のたびに激しく振とうして微量のヨウ素を除去) (3 × 50 mL)、続いてブライン溶液で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した (水浴を室温に保つ)。クリーム状の固体 (23 g) を得て、冷ヘプタンで粉碎して、*rac* - ((4*S*, 5*R*) - 2 - (エトキシカルボニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) ボロン酸 (16.66 g、54%) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 6.84 (s, 2H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (dq, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算値 282.08865、実測値 281.2 (*M* - 1)⁻。

10

20

【1083】

ステップ 3 :

【1084】

ジオキサン (20 mL) 中の *rac* - ((4*S*, 5*R*) - 2 - (エトキシカルボニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 3 - イル) ボロン酸 (902 mg、3.79 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (82 mg、0.071 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (2 M 3.5 mL、7.000 mmol) の水溶液を加えた。反応物を最初に 100 °C で 2 時間攪拌し、次に 115 °C で 3 時間攪拌した。さらに 30 mg の Pd (PPh₃)₄ を加え、混合物をさらに 30 分間還流下で攪拌した。混合物を水と酢酸エチルとに分配した。水層を酢酸エチルでさらに 2 回洗浄した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 25 % EtOAc) による精製により、エチル *rac* - (4*S*, 5*R*) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (1.05 g、75%) 無色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.63 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (dq, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算値 395.1156、実測値 396.3 (*M* + 1)⁺。

30

40

【1085】

ステップ 4 :

【1086】

MeOH (50 mL) 中のエチル *rac* - (4*S*, 5*R*) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (250 mg、0.632 mmol) の溶液を、窒素下で Parr フラスコ中の Pd (OH)₂ (20 % w/w 475 mg、0.67 mmol) に加えた。フラスコを Parr シェーカーに接続し、水素雰囲気

50

気下 (60 psi、4 バール) に置いた。反応物を周囲温度で一晩振とうした。反応混合物をセライトのパッドに通して注意深く濾過した。集めた濾液を減圧下で濃縮して、エチル *rac* - (4 S, 5 R) - 3 - [6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (170 mg、68%) のジアステレオマーの約 1 : 1 混合物を得た。ESI-MS m/z 計算値 397.13126、実測値 398.2 (M+1)⁺。

【1087】

ステップ 5 :

【1088】

2-MeTHF (6 mL) 中のエチル *rac* - (4 S, 5 R) - 3 - [6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (160 mg、0.4027 mmol) の溶液に、KOt-Bu (95 mg、0.8466 mmol) を加え、反応物を周囲温度で 30 分間攪拌した。2 M HCl 溶液を加えることにより反応をクエンチした。酢酸エチルを加えた。分離した有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、*rac* - (4 S, 5 R) - 3 - [6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (150 mg、100%) を、ジアステレオ異性体の 1 つが主成分である、無色の油として得た。ESI-MS m/z 計算値 369.09995、実測値 368.1 (M-1)⁻。

【1089】

ステップ 6 :

【1090】

酢酸エチル (3 mL) 中の *rac* - (4 S, 5 R) - 3 - [6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (150 mg、0.4062 mmol) 及びメチル 4 - アミノピリジン - 2 - カルボキシレート (79 mg、0.5192 mmol) の溶液に、TEA (170 μ L、1.220 mmol) 及び T3P (50% w/w 325 μ L、0.5460 mmol) を加えた。反応混合物を 50 °C で 3 時間攪拌した。この反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルでさらに抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 75% EtOAc) による精製により、主ジアステレオ異性体であるメチル *rac* - (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 4 - [[3 - [6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシ - 3 - ピリジル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキシレート (70 mg、34%) を無色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.1, 7.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.92 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 0.77 (dt, J = 7.5, 2.3 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 503.14795、実測値 504.4 (M+1)⁺; 502.3 (M-1)⁻。

【1091】

ステップ 7 :

【1092】

rac - (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 4 - [[3 - [6 - (ジフルオロメチル) - 2

ーメトキシ-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (70 mg、0.1390 mmol) を、メタノール性アンモニア (7 M 3 mL、21.00 mmol) に溶解し、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (26 mg、38%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 488.1483、実測値 489.3 (M+1)⁺; 487.3 (M-1)⁻。

【1093】

ステップ8:

【1094】

rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (26 mg、0.053 mmol) を、Berger Instruments製のMinigram SFC機器でPhenomenex, Inc.製のLuxi-Cellulose-5カラム、5 µm粒径、25 cm×10 mmを使用したキラルSFCで分離して、以下のものを得た:

【1095】

第1の溶出異性体: (rt=4.12分): rel-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (140、8.2 mg)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.95 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 0.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 3H) ppm; アミドNH及びNH₂プロトンは観察されなかった。ESI-MS m/z 計算値 488.1483、実測値 489.4 (M+1)⁺; 487.3 (M-1)⁻。

【1096】

第2の溶出異性体: (rt=4.71分): rel-(2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-[6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-3-ピリジル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (141、10.1 mg)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.96 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 0.80 (dq, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm; アミドNH及びNH₂プロトンは観察されなかった。ESI-MS m/z 計算値 488.1483、実測値 489.3 (M+1)⁺; 487.3 (M-1)⁻。

【1097】

以下の化合物は、ステップ 3 において 3-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジンの代わりに 2-ブロモ-3-メトキシピリジンを使用したことを除いて、実施例 27 に記載されたものと同様の方法を使用して作製され、還元ステップ 4 に使用した条件は、実施例 1 のステップ 2 で使用した条件と同様であった。ステップ 8 では、142 及び 143 については Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で Daicel 製の 5 µm 粒径、25 cm×20 mm、Chiralpak IC カラムを使用したキラル SFC により、144 及び 145 については Chiralcel OD-H カラムを使用したキラル SFC により精製を実行した。

【表 59-1】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
142	rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak IC カラムでの SFC による第 1 の溶出ピーク、rt=1.84 分)	ESI-MS m/z 計算値 438.1515、実測値 440.3 (M+1) ⁺ ; 437.2 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.84 分	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.01 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 0.73 (dq, J = 7.6, 2.4 Hz, 3H) ppm。
143	rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralpak IC カラムでの SFC による第 2 の溶出ピーク、rt=2.20 分)	ESI-MS m/z 計算値 438.1515、実測値 440.1 (M+1) ⁺ ; 437.2 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.84 分	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.01 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.73 (dq, J = 7.5, 2.3 Hz, 3H) ppm。

【表 5 9 - 2】

144	rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralcel OD-H カラムでの SFC による第 1 の溶出ピーク、rt=4.26 分)	ESI-MS m/z 計算値 452.16714、実測値 453.2 (M+1) ⁺ ; 451.3 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.64 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.68 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 7.98 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.07 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 2.86 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 0.94 - 0.74 (m, 3H) ppm。
145	rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-メトキシ-2-メチル-4-ピリジル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (Chiralcel OD-H カラムでの SFC による第 2 の溶出ピーク、rt=5.04 分)	ESI-MS m/z 計算値 452.16714、実測値 453.3 (M+1) ⁺ ; 451.3 (M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.64 分	¹ H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.79 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 0.75 (dt, J = 7.3, 2.4 Hz, 3H) ppm。

【1098】

実施例 28

4 - [[(2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - [2 - [(3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メトキシ] - 3 , 4 - ジフルオロフェニル] - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (146)

10

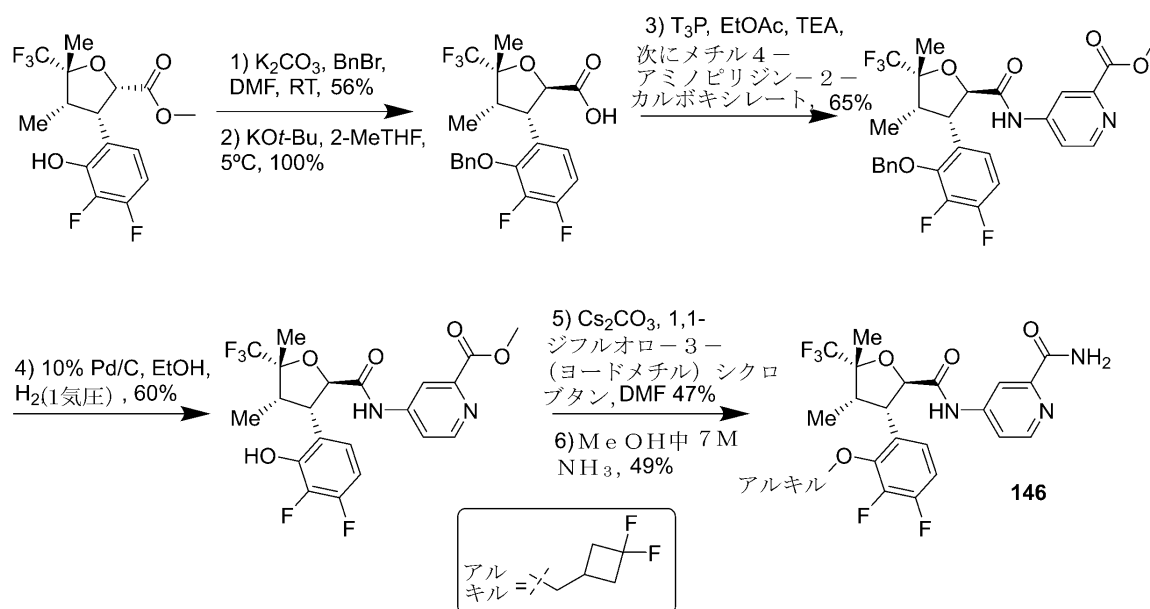
20

30

40

50

【化 8 9】



ステップ 1 :

【1099】

室温の N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 中のメチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (13.5 g、38.107 mmol) 及び炭酸カリウム (6.85 g、49.564 mmol) の攪拌混合物に、臭化ベンジル (9.7784 g、6.8 mL、57.172 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。臭化ベンジルのさらなる部分 (3.3074 g、2.3 mL、19.338 mmol) を加え、攪拌を6時間続けた。炭酸カリウム (2.6 g、18.812 mmol) 及び臭化ベンジル (3.3074 g、2.3 mL、19.338 mmol) のさらなる部分を加え、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中 0~50% EtOAc) による精製により、メチル及びベンジル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2-ベンジロキシ-3, 4-ジフルオロフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレートの 2:3 混合物 (12.2 g) を黄色の油として得て、これを次のステップでさらに精製することなく使用した。

【1100】

ステップ 2 :

【1101】

2-メチルテトラヒドロフラン (5 mL) 中の 2:3 メチル及びベンジル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2-ベンジロキシ-3, 4-ジフルオロフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.5 g、1.3007 mmol) の攪拌混合物に、アルゴン下、0°C でカリウム t e r t -ブトキシド (438 mg、3.9033 mmol) を加えた。反応混合物を 0°C で 15 分間、次に室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル (20 mL) で希釈し、塩酸水溶液 (2 M 溶液) で酸性化した。水相をジエチルエーテル (20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。0.1% 水酸化アンモニウムを含有するアセトニトリル及

び0.1%水酸化アンモニウムを含有する水を使用した(0:100~100:0)逆相クロマトグラフィー(Biotage Isolera、120g、Siliasep C18モノマー25 μ m Silicycleフラッシュカートリッジ)による精製により、(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-ベンジルオキシ-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(760mg)を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.37-7.33 (m, 5H), 6.99-6.87 (m, 2H), 5.23 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.66 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 3H) ppm; アルコールOHは観察されなかった。ESI-MS m/z 計算430.1204、実測値429.04 (M-1)⁻。

【1102】

ステップ3:

【1103】

酢酸エチル(20mL)中の(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-ベンジルオキシ-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(3.3g、5.378mmol)の溶液に、メチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート(1.22g、8.018mmol)、TEA(2.24mL、16.07mmol)及びT3P(6.4mL、21.52mmol)を加えた。混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(30mL)と水(60mL)とに分配した。有機層を分離し、水(1 $\times$ 50mL)及びブライン(1 $\times$ 20mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(24gのプレパックSiO₂、0~100%EtOAc/石油エーテルを使用)による精製により、生成物メチル4-[[(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-ベンジルオキシ-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(2.3g、65%)を油として得た。ESI-MS m/z 計算値564.16833、実測値565.1 (M+1)⁺。

【1104】

ステップ4:

【1105】

エタノール(20mL)中のメチル4-[[(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-ベンジルオキシ-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(1.5g、2.438mmol)及び炭素上のパラジウム10%(75mg、0.705mmol)の混合物を、水素ガス(1気圧、バルーン)の雰囲気下で3.5時間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、減圧下で濃縮して固体を得、これをヘプタンで粉砕し、濾過し、減圧下で乾燥させた。固体をジクロロメタン/メタノール(9:1、50mL)及び炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(50mL)に溶解した。水相をジクロロメタン/メタノール(9:1、2 $\times$ 50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。固体をヘプタンで粉砕して、メチル4-[[(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(1.07g、60%)をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (br s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.29 (d,

$J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.78 (q , $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.91 (s , 1H), 6.65 (s , 1H), 5.17 (d , $J = 9.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.14 (t , $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.83 (s , 3H), 2.81 – 2.72 (m , 1H), 1.55 (s , 3H), 0.67 (d , $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 474.1214 、実測値 475.15 ($M+1$)⁺.

【1106】

ステップ5:

【1107】

DMF (2 mL) 中のメチル 4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (100 mg、0.2108 mmol) の溶液に、1, 1-ジフルオロ-3-(ヨードメチル) シクロブタン (244 mg、1.052 mmol) 及び炭酸セシウム (103 mg、0.3161 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で 48 時間攪拌した。反応混合物を TBME (10 mL) と水 (10 mL) とに分配した。水層をさらに TBME (10 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (1×10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物であるメチル 4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) -3-[2-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ]-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (80 mg、47%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 578.16516 、実測値 579.2 ($M+1$)⁺.

【1108】

ステップ6:

【1109】

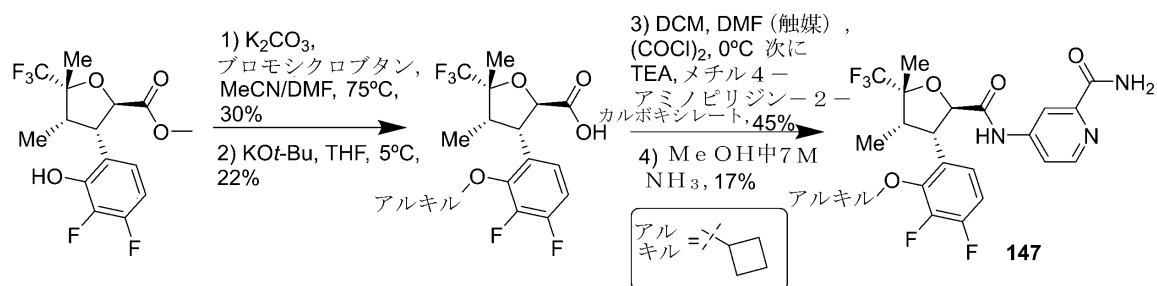
メタノール (1 mL) 中のメチル 4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) -3-[2-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ]-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (80 mg、0.1383 mmol) の溶液に、メタノール性アンモニア (7M 500 μ L、3.500 mmol) を加え、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、生成物を逆相分取 (塩基性溶出液) によって精製して、4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) -3-[2-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル) メトキシ]-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド (146、39 mg、49%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.73 (s , 1H), 8.50 (d , $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.28 (d , $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.06 (d , $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.83 (dd , $J = 5.5, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d , $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 – 7.16 (m , 2H), 5.12 (d , $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.26 (dt , $J = 10.4, 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 4.14 (dd , $J = 9.8, 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.79 – 2.66 (m , 3H), 2.65 – 2.45 (m , 3H), 1.61 (s , 3H), 0.76 – 0.64 (m , 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 563.1655 、実測値 564.2 ($M+1$)⁺.

【1110】

実施例 29

4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) -3-[2-(シクロブトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン

－２－カルボニル] アミノ] ピリジン－２－カルボキシミド（１４７）
【化９０】



10

ステップ１及び２：

【１１１１】

MeCN (2 mL) と DMF (1 mL) の混合物中のメチル (2 R, 3 S, 4 S, 5 R)－３－ (3, 4－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル)－４, ５－ジメチル－５－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－２－カルボキシレート (200 mg、0.5645 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (250 mg、1.809 mmol) 及びブロモシクロブタン (200 mg、1.481 mmol) を加えた。混合物を密閉バイアル内で 90 分間 75℃ に加熱した。完了したら、混合物を DCM で希釈し、水で分配した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、メチル (2 R, 3 S, 4 S, 5 R)－３－ [2－ (シクロブトキシ)－３, ４－ジフルオロ－フェニル]－４, ５－ジメチル－５－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－２－カルボキシレート (70 mg、30%) を得た。これを直ちに THF (1 mL) に取り、カリウム *tert*-ブトキシド (60 mg、0.5347 mmol) を周囲温度で加えた。混合物を DCM (10 mL) で希釈し、塩化アンモニウムの飽和溶液 (10 mL) で分配する。有機物を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、(2 R, 3 S, 4 S, 5 R)－３－ [2－ (シクロブトキシ)－３, ４－ジフルオロ－フェニル]－４, ５－ジメチル－５－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－２－カルボン酸 (50 mg、22%) を得て、これをさらに精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 394.12036、実測値 393.5 (M-1)⁻。

20

【１１１２】

ステップ３及び４：

【１１１３】

塩化オキサリル (30 µL、0.3439 mmol) を、周囲温度の DCM (500 µL) 中の (2 R, 3 S, 4 S, 5 R)－３－ [2－ (シクロブトキシ)－３, ４－ジフルオロ－フェニル]－４, ５－ジメチル－５－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－２－カルボン酸 (50 mg、0.1268 mmol) 及び DMF (2 µL、0.02583 mmol) の攪拌溶液に滴加した。混合物を 30 分間攪拌した。酸塩化物が完全に形成されたら、溶液を減圧下で濃縮し、残留物を DCM (300 µL) に溶解した。得られた溶液を、周囲温度の DCM (300 µL) 中のメチル 4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (25 mg、0.1643 mmol) 及び TEA (30 µL、0.2152 mmol) の攪拌溶液に加え、2 時間攪拌した。混合物を 100 µL のメタノールでクエンチし、フラッシュクロマトグラフィーで精製してメチル 4- [(2 R, 3 S, 4 S, 5 R)－３－ [2－ (シクロブトキシ)－３, ４－ジフルオロ－フェニル]－４, ５－ジメチル－５－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－２－カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレート (30 mg、45%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 528.16833、実測値 527.6 (M+1)⁺。

40

【１１１４】

50

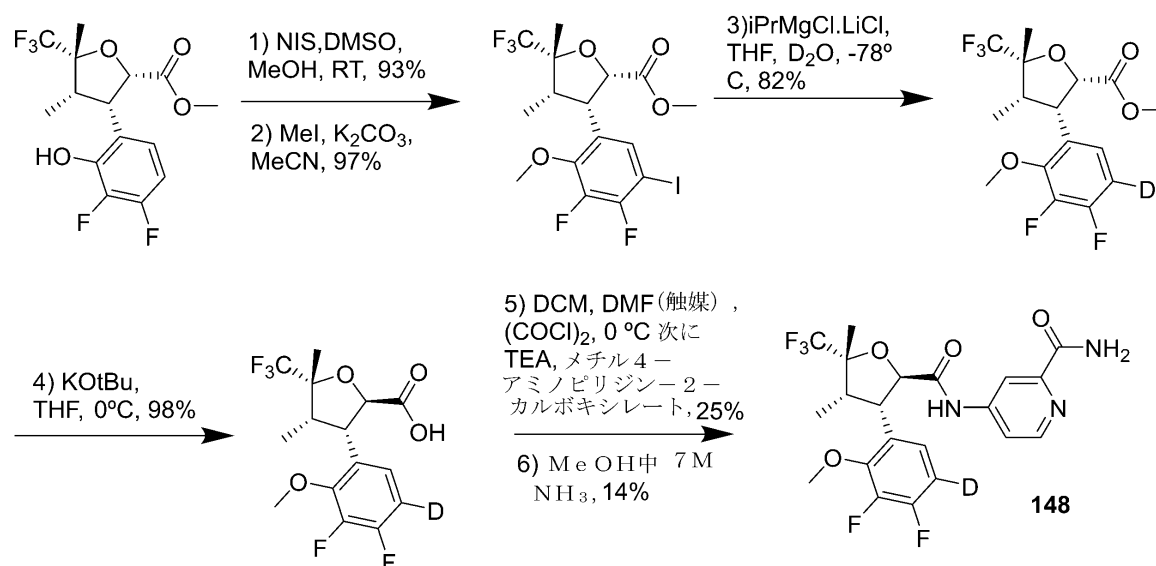
残留物をメタノール性アンモニア（7M 4mL、28.00mmol）に取り、完全に変換するまで周囲温度で撹拌した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、4-[[（2R, 3S, 4S, 5R）-3-〔2-（シクロブトキシ）-3, 4-ジフルオロフェニル〕-4, 5-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド（147、13mg、17%）を得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ 10.73（s, 1H）, 8.49（d, J = 5.5 Hz, 1H）, 8.27（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 8.05（d, J = 2.6 Hz, 1H）, 7.82（dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H）, 7.63 – 7.55（m, 1H）, 7.15（t, J = 6.4 Hz, 2H）, 5.09（d, J = 10.4 Hz, 1H）, 4.65（p, J = 7.3 Hz, 1H）, 4.28（dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H）, 2.77（h, J = 7.8 Hz, 1H）, 2.36 – 2.22（m, 2H）, 2.14（ddt, J = 35.2, 19.5, 10.2 Hz, 2H）, 1.70（dd, J = 11.7, 9.0 Hz, 1H）, 1.62（s, 3H）, 1.48（dtd, J = 18.2, 10.3, 7.8 Hz, 1H）, 0.72（d, J = 7.1 Hz, 3H）ppm。ESI-MS m/z 計算値513.1687、実測値514.6（M+1）⁺及び512.5（M-1）⁻。

【1115】

実施例30

4-[[（2R, 3S, 4S, 5R）-3-（5-ジウテリオ-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4, 5-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド（148）

【化91】



ステップ1：

【1116】

DMSO（80 μ L、1.127mmol）及びNIS（1.7g、7.556mmol）を、周囲温度のMeOH（20mL）中のメチル（2S, 3S, 4S, 5R）-3-（3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ）-フェニル）-4, 5-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート（2.2g、6.210mmol）の撹拌溶液に加えた。混合物を周囲温度にて空気下で30分間撹拌した。完了したら、混合物を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、メチル（2S, 3S, 4S, 5R）-3-（3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-5-ヨ

ードーフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (2.78 g、93%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 (dt, $J = 6.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 8.3, 5.9$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.75 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 0.90 - 0.85 (m, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 479.9857、実測値 481.1 ($M+1$)⁺ 及び 479.1 ($M-1$)⁻。

【1117】

ステップ2:

【1118】

K₂CO₃ (2.5 g、18.09 mmol) 及び MeI (1 mL、16.06 mmol) を、MeCN (25 mL) 中のメチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-5-ヨードーフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (2.8 g、5.831 mmol) の溶液に加えた。混合物を密閉バイアル内で90分間75℃に加熱した。混合物をDCMで希釈し、NaClの飽和水溶液で分配した。有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-5-ヨード-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (2.8 g、97%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.53 (dq, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.73 (p, $J = 8.4, 7.8$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.80 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 494.00134、実測値 495.2 ($M+1$)⁺。

【1119】

ステップ3:

【1120】

-78℃のTHF (1.5 mL) 中のメチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-5-ヨード-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (70 mg、0.1416 mmol) の攪拌溶液に、iPrMgCl・LiCl (1.3 M 100 μ L、0.1300 mmol) を滴加した。得られた混合物を-78℃で10分間攪拌した。得られた混合物を、THF (1.5 mL) 中のD₂O (0.1 mL、5.542 mmol) の溶液で-78℃でクエンチした。反応混合物を周囲温度まで温め、DCMで希釈し、ブラインで分配した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-ジュウテリオ-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (43 mg、82%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 8.6, 6.1$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.82 (p, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.86 (dt, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 3H) ppm。

【1121】

ステップ4:

【1122】

カリウム *tert*-ブトキシド (120 mg、1.069 mmol) を、室温の THF (1.5 mL) 中のメチル (2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*) - 3 - (5 - ジュウテリオ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (100 mg、0.2708 mmol) の攪拌溶液に加えた。5 分後、塩化アンモニウムの飽和溶液 (3 mL) を加えることにより混合物をクエンチし、DCM (3 mL) で希釈した。水相を DCM (5 mL) で洗浄し、1 N HCl で pH 0 に酸性化し、DCM (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*) - 3 - (5 - ジュウテリオ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (95 mg、99%) を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS *m/z* 計算値 355.09534、実測値 354.2 (M-1)⁻。

【1123】

ステップ 5 及び 6 :

【1124】

周囲温度の DCM (1000 µL) 中の (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*) - 3 - (5 - ジュウテリオ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (90 mg、0.2533 mmol) 及び DMF (3 µL、0.03874 mmol) の攪拌溶液に、塩化オキサリル (70 µL、0.8024 mmol) を滴加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。活性化が完了したら、混合物を減圧下で濃縮し、DCM (500 µL) に再溶解した。この得られた溶液を、周囲温度で、DCM (500 µL) 中のメチル 4 - アミノピリジン - 2 - カルボキシレート (50 mg、0.3286 mmol) 及び トリエチルアミン (50 µL、0.3587 mmol) の攪拌溶液に加えた。変換が完了したら、混合物を 0.1 mL の MeOH でクエンチした。フラッシュクロマトグラフィーによる精製によりメチル 4 - [[(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*) - 3 - (5 - ジュウテリオ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキシレート (31 mg、25%) を得て、これを次のステップでそのまま使用した。ESI-MS *m/z* 計算値 489.14334、実測値 490.4 (M+1)⁺; 488.4 (M-1)⁻。

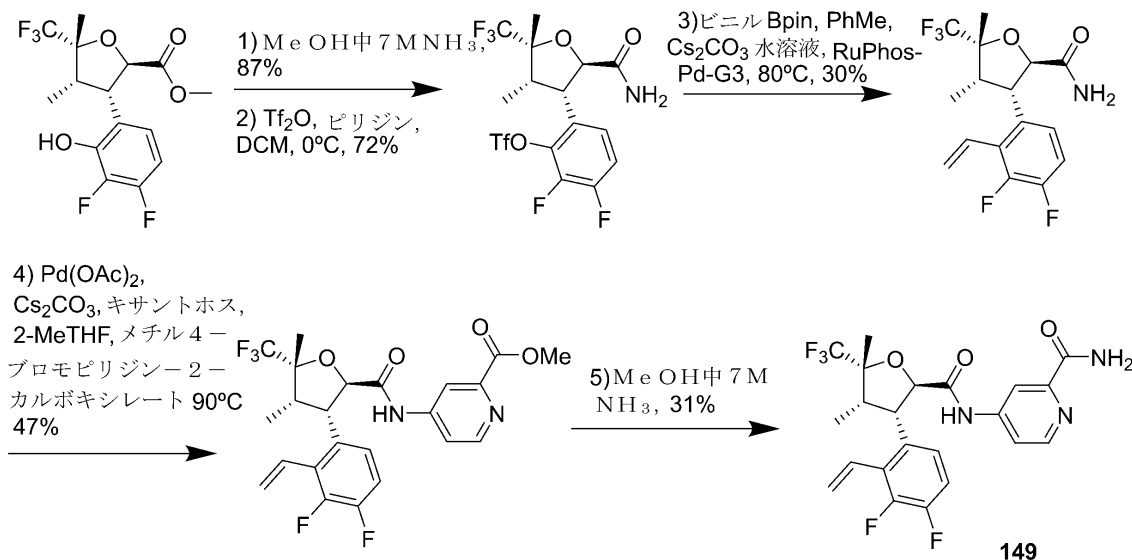
【1125】

メチル 4 - [[(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*) - 3 - (5 - ジュウテリオ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキシレート (31 mg) を、アンモニアのメタノール溶液 (7 M 8.5 mL、59.50 mmol) に取り、対応するアミドに完全に変換されるまで周囲温度で攪拌した。最終化合物を MeCN : 水 3 : 1 から凍結乾燥して、4 - [[(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*) - 3 - (5 - ジュウテリオ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (148、17.4 mg、14%、D の同位体純度 93%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.77 (p, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算値 474.14368、実測値 475.4 (M+1)⁺; 473.4 (M-1)⁻。

【1126】

実施例 3 1

4-[[(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ビニルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (149)
【化92】



ステップ 1 :

【1127】

メタノール (5 mL) 中のメチル (2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (1.3 g, 3.670 mmol) の溶液に、メタノール性アンモニア (7M 10 mL, 70.00 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 14 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (1.2 g, 87%) を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 339.0894、実測値 340.2 (M+1)⁺。

【1128】

ステップ 2 :

【1129】

氷浴で冷却した DCM (10 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (1.2 g, 3.537 mmol) の溶液に、ピリジン (572 μL, 7.072 mmol) を加え、続いてトリフルオロメチルスルホントリフルオロメタンスルホネート (1M 4.59 mL, 4.590 mmol) を 5 分かけて少しずつ加えた。反応混合物を周囲温度まで温め、DCM (20 mL) と水 (20 mL) とに分配した。有機相をブライン (1×10 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g の SiO₂、ヘプタン中 0~100% EtOAc) による精製により、[6-[(2R, 3S, 4S, 5R)-2-カルバモイル-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]-2, 3-ジフルオロフェニル]トリフルオロメタンスルホネート (1.2 g, 72%) を白い固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 471.03867、実測値 472.2 (M+1)⁺。

【1130】

ステップ 3 :

【1131】

[6-[(2R, 3S, 4S, 5R)-2-カルバモイル-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル]-2, 3-ジフルオロ-フェニル]トリフルオロメタンスルホネート(200mg、0.4243mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(130mg、0.8441mmol)、炭酸セシウム(276mg、0.8471mmol)及びRuPhos-Pd-G3(35mg、0.04185mmol)の混合物を、トルエン(2mL)及び水(0.2mL)に懸濁した。懸濁液を脱気し(N₂/vac 3サイクル)、80℃で5時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、TBME(20mL)と水(20mL)とに分配した。水層をさらにTBME(10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(1×10mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(12gのSiO₂、ヘプタン中0~100%EtOAc)による精製により、(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(50mg、30%)を白色の固体として得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.13 (ddd, J = 17.3, 8.3, 3.3 Hz, 2H), 6.63 - 6.51 (m, 2H), 5.75 - 5.63 (m, 3H), 4.94 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 10.7, 8.1 Hz, 1H), 2.62 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.76 (d, J = 7.6 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 349.1101、実測値 350.2 (M+1)⁺。

【1132】

ステップ 4 :

【1133】

メチル4-ブプロモピリジン-2-カルボキシレート(35mg、0.1620mmol)、キサントホス(20mg、0.03457mmol)、炭酸セシウム(85mg、0.2609mmol)、Pd(OAc)₂(4mg、0.01782mmol)及び(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(30mg、0.08589mmol)を、ジオキサン(3mL)中で混ぜ合わせた。懸濁液を脱気し(N₂/vac 3サイクル)、窒素化にて90℃で4時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、TBME(10mL)と水(10mL)とに分配した。水層(aqueous layer)をさらにTBME(10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1×10mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(12gのSiO₂、ヘプタン中0~100%EtOAc)による精製により、メチル4-[[[(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(20mg、47%)を白色の固体として得た。ESI-MS m/z 計算値 484.14215、実測値 485.4 (M+1)⁺。

【1134】

ステップ 5 :

【1135】

メタノール(1mL)中のメチル4-[[[(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(8mg、0.01651mmol)の溶液に、メタノール性アンモニア(7M 235μL、1.645mmol)を加え、混合物を周囲温度で14時間攪拌した。混合物を減圧下

で濃縮した。逆相分取HPLC (Waters Sunfire C18、10 μ M、100 Åカラム、勾配0%~100%B (溶媒A:水中の0.1% NH₃; 溶媒B: MeCN) 25 mL/分での14分にわたる精製) による精製により、4-[[(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ビニル-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド 149 (2.5 mg、31%) を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (dd, J = 5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 17.8, 11.6 Hz, 1H), 5.81 - 5.64 (m, 2H), 5.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 2.77 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.82 (dq, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 469.1425、実測値 470.4 (M+1)⁺。

【1136】

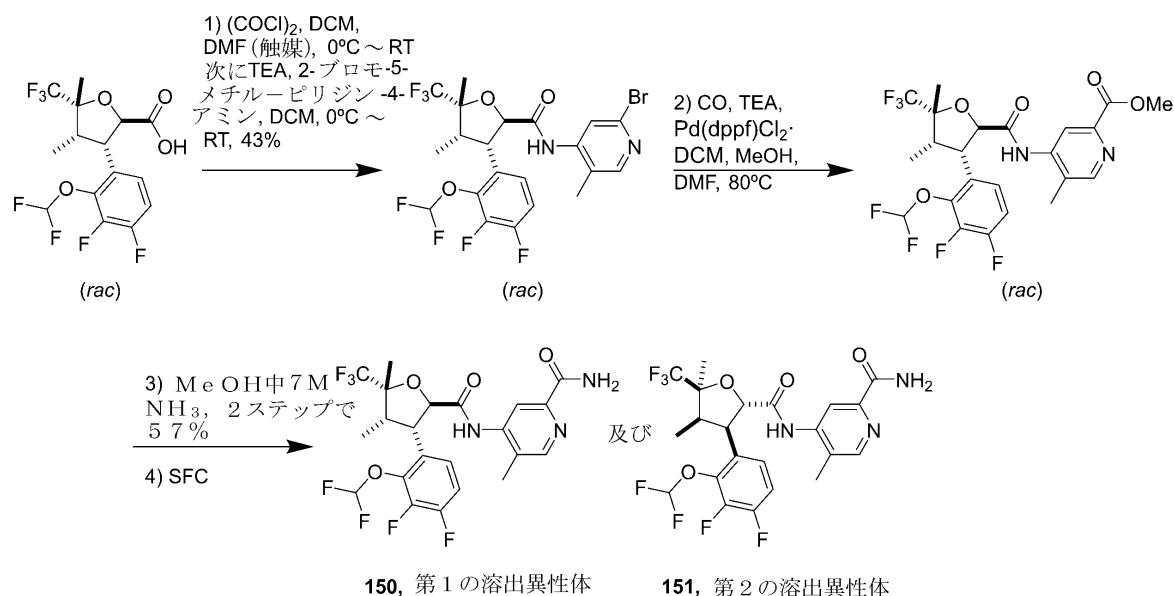
4-[[(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-エチル-3, 4-ジフルオロ-フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミドは、化合物 149 の水素化によって (例えば、Pd/C、H₂) 得ることができる。

【1137】

実施例 32

rel- (2R, 3S, 4S, 5R)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロ-フェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (150) 及び rel- (2S, 3R, 4R, 5S)-4-[[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロ-フェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (151)

【化 93】



ステップ 1:

【1138】

DCM (1.2 mL) 中の rac- (2R, 3S, 4S, 5R)-3-[2-(ジフル

オロメトキシ) - 3, 4-ジフルオロ-フェニル] - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (90 mg、0.2306 mmol) (実施例4、ステップ1を参照)の氷冷溶液に、塩化オキサリル (45 μ L、0.5159 mmol)を加え、混合物を攪拌し、30分かけて室温まで温めた後、酸性塩化物への完全な変換が観察された。反応混合物を減圧下で濃縮した。DCM (750 μ L)及びDMF (8 μ L、0.1033 mmol)に溶解した残留物を、DCM (750 μ L)中の2-ブロモ-5-メチル-ピリジン-4-アミン (46 mg、0.2459 mmol)及びTEA (40 μ L、0.2870 mmol)の氷冷溶液に加えた。得られた混合物を攪拌し、2時間かけて周囲温度に温めた。反応混合物を1滴の水及びMeOH (2 mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 gのSiO₂、ヘキサン (hexanes)中の0~100% EtOAc)による精製により、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロ-フェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (55 mg、43%)を得た。ESI-MS m/z 計算値 558.0389、実測値 561.4 (M+1)⁺; 559.5 (M-1)⁻。

【1139】

ステップ2及び3:

【1140】

DMF (700 μ L)及びMeOH (300 μ L)中のrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-ブロモ-5-メチル-4-ピリジル)-3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロ-フェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (50 mg、0.08940 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (7 mg、0.008572 mmol)及びTEA (30 μ L、0.2152 mmol)の懸濁液。COを反応混合物に通気し、容器を密閉し、80°Cに20時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、メチルrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロ-フェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキシレートを得て、これを次のステップでそのまま使用した。ESI-MS m/z 計算値 538.13385、実測値 539.6 (M+1)⁺; 537.7 (M-1)⁻。

【1141】

メチルrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロ-フェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキシレート (40 mg、0.07429 mmol)を、MeOH (2.4 mL)中のアンモニア (7M 2.4 mL、16.80 mmol)のメタノール溶液に取った。混合物を、周囲温度で攪拌した。完了したら、混合物を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロ-フェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミド (22 mg、2ステップで57%)を得た。ESI-MS m/z 計算値 523.1342、実測値 524.5 (M+1)⁺; 522.6 (M-1)⁻。

【1142】

ステップ4:

【1143】

rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-4-[3-[2-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロ-フェニル]-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]-5-メチル-ピリジン-2-カルボキサミ

ド (20mg、0.038mmol) を、Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器で Daicel 製の Chiralpak AS-H カラム、5 μ m 粒径、25cm $\times$ 10mm を使用したキラル SFC により分離して、以下のものを得た：

【1144】

第1の溶出異性体：(rt=2.12分)：rel- (2R, 3S, 4S, 5R) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド (150、9mg、44%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.51 - 8.42 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 73.1, 1.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.8, 7.9 Hz, 1H), 2.86 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.72 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.89 (dq, J = 7.5, 2.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 523.1342、実測値 524.4 (M+1)⁺; 522.4 (M-1)⁻。

10

【1145】

第2の溶出異性体：(rt=3.44分)：rel- (2S, 3R, 4R, 5S) - 4 - [[3 - [2 - (ジフルオロメトキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェニル] - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] - 5 - メチル - ピリジン - 2 - カルボキサミド (151、7mg、35%)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 - 8.42 (m, 2H), 7.41 (ddd, J = 9.0, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 73.0, 1.1 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.8, 7.9 Hz, 1H), 2.86 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.72 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.89 (dq, J = 7.5, 2.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 523.1342、実測値 524.4 (M+1)⁺; 522.4 (M-1)⁻。

20

30

【1146】

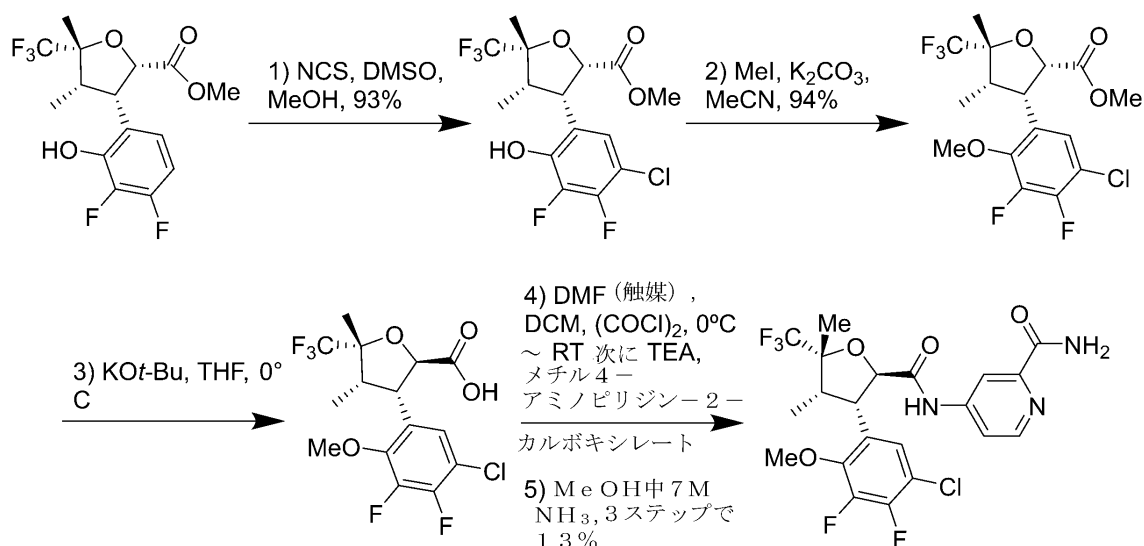
実施例 33

4 - [[(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシーフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキサミド (152)

40

50

【化 9 4】



152

ステップ 1 :

【1147】

NCS (1 g、7.489 mmol) 及び DMSO (80 µL、1.127 mmol) を、室温の MeOH (18 mL) 中のメチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (2 g、5.645 mmol) の溶液に空气中で加えた。完全に変換されるまで混合物を撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、メチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (2.05 g、93%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 1.46 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 0.90 - 0.85 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 388.05008、実測値 386.9 (M-1)⁻。

【1148】

ステップ 2 :

【1149】

密閉チューブ内の MeCN (20 mL) 中のメチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (1.9 g、4.888 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (2 g、14.47 mmol) 及びヨードメタン (650 µL、10.44 mmol) を加えた。混合物を、2 時間、75 °C まで加熱した。混合物を水 / ブライン 1 : 1 (20 mL) で希釈し、DCM で抽出した。有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、メチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (1.85 g、94%) を、黄色の結

晶性固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.30 (ddq, J = 7.6, 3.0, 1.6 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.82 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 0.87 (dq, J = 7.7, 2.0 Hz, 3H) ppm.

【1150】

ステップ3:

【1151】

0°CのTHF (40 mL) 中のメチル (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート (800 mg、1.986 mmol) の攪拌溶液に、カリウムtert-ブトキシド (450 mg、4.01 mmol) を加えた。完全に変換されるまで混合物を攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液 (3 mL) を添加して反応混合物をクエンチし、DCM (3 mL) で分配した。水相をDCM (5 mL) で抽出し、1N HCl溶液を加えることによりpHを0に調整した。水相をDCM (2×10 mL) で2回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して (concentrated concentrated)、(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値388.05008、実測値386.9 (M-1)⁻。

【1152】

ステップ4及び5:

【1153】

DCM (2.5 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (250 mg、0.643 mmol) 及びDMF (7 µL、0.090 mmol) の攪拌溶液に、オキサリルクロリド (130 µL、4.490 mmol) を滴加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮した。残留物をDCM (1.5 mL) に溶解し、周囲温度でDCM (1.5 mL) 中のメチル4-アミノピリジン-2-カルボキシレート (130 mg、0.8544 mmol) 及びTEA (130 µL、0.9327 mmol) の溶液に加えた。この反応混合物を2時間攪拌した。メタノール (100 µL) を加えて混合物をクエンチした。フラッシュクロマトグラフィーによる精製によりメチル4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレートを得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値522.0981、実測値523.0 (M+1)⁺; 521.0 (M-1)⁻。

【1154】

メチル4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキシレートをアンモニアのメタノール溶液 (7 M 20 mL、140.0 mmol) に取り、周囲温度で攪拌した。完了したら、混合物を減圧下で濃縮し、凍結乾燥 (MeCN: 水、3:1) して、4-[[(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボニル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド152 (45 mg、13%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.62 (s, 1

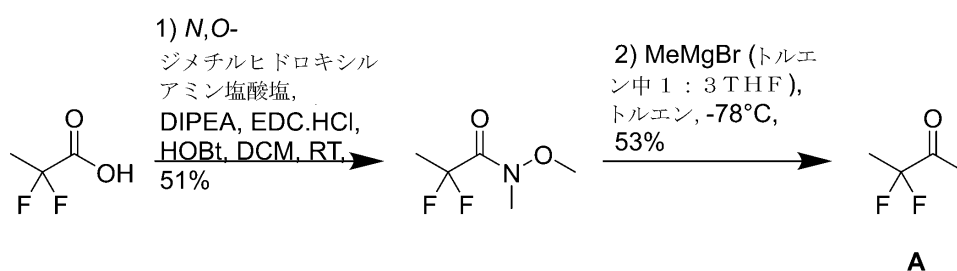
H), 8.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 10.1, 7.6$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.78 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.76 (dd, $J = 7.6, 2.2$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算 507.09842、実測値 508.0 ($M+1$)⁺; 506.1 ($M-1$)⁻.

【1155】

中間体 A

3,3-ジフルオロブタン-2-オン

【化95】



ステップ 1 :

【1156】

DCM (1000 mL) 中の 2,2-ジフルオロプロパン酸 (100 g、908.60 mmol) の攪拌溶液に、25°C で DIPEA (348.74 g、470 mL、2.6983 mol) を加えた。反応混合物を 15 分間攪拌した。EDC.HCl (209 g、1.0902 mol) 及び HOBT (147 g、1.0879 mol) を加え、反応混合物を 25°C で 15 分間攪拌した。N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (133 g、1.3635 mol) を反応に加え、16 時間攪拌した。水を加え、混合物を DCM (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 × 200 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄した。減圧下 (192 ~ 196°C) での蒸留による精製により、2,2-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド (70.5 g、51%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.72 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.81 (t, $J = 19.20$ Hz, 3H) ppm.

【1157】

ステップ 2 :

【1158】

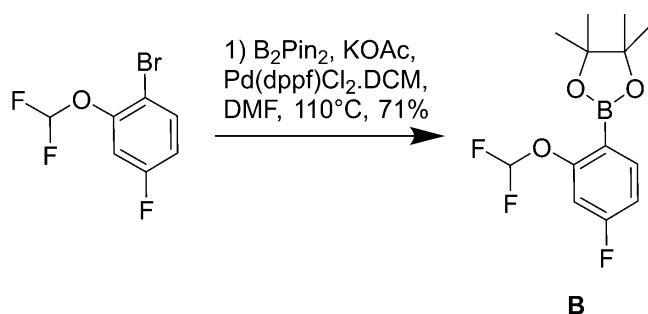
MeMgBr (トルエン中 1 : 3 THF) (1.4 M 489 mL、684.60 mmol) を、-78°C のトルエン (350 mL) 中の 2,2-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド (70 g、457.14 mmol) の攪拌溶液にゆっくりと滴加した。反応混合物を -78°C で 2 時間攪拌した。混合物を、0°C で HCl (2 M 285 mL、1.3700 mol) を加えることによりクエンチした。冷水を加えた。有機層を水で洗浄した。蒸留 (100°C) による精製により、3,3-ジフルオロブタン-2-オン (26.3 g、53%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 2.33 (s, 3H), 1.69 (t, $J = 19.12$ Hz, 3H) ppm.

【1159】

中間体 B

2-〔2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化96】



10

ステップ1:

【1160】

1-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロベンゼン (10 g、41.49 mmol)、ビス(ピナコール)ジボロン (11.00 g、43.32 mmol) 及び酢酸カリウム (12.00 g、122.3 mmol) を乾燥 DMF に混合した (100 mL)。混合物を脱気した (Vac/N₂ 3 サイクル)。Pd(dppf)Cl₂·DCM (3.4 g、4.163 mmol) を加え、反応混合物を脱気した。(Vac/N₂ 3 サイクル)。反応混合物を 110°C に 18 時間加熱した。反応混合物を水 (300 mL) 及び EtOAc (150 mL) で希釈し、30 分間攪拌し、セライトのパッドに通して濾過し、EtOAc で洗浄した。有機相を分離し、水 (2×150 mL) 及びブライン (2×150 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フロリシルのパッド (200 g、ヘキサン中 0~10% の DCM) で精製することにより、2-〔2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (8.43 g、71%) を黄色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.96 (m, 3H), 1.28 (s, 12H); ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -82.70 (d, J = 74.5 Hz), -106.63 (s) ppm。

20

30

【1161】

以下の中間体は、DMF の代わりに 1,4-ジオキサンを溶媒として使用したことを除いて、中間体 B で説明した方法と同様の方法を使用して作製した。

40

50

【表 6 0】

化合物 番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
M	2-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-3-メチル-フェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.57 (t, J=7.76 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8.72 Hz, 1H), 6.95 (t, J=75.08 Hz, 1H) 2.16 (s, 3H) 1.32 (s, 12H) ppm。
N	4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン		

10

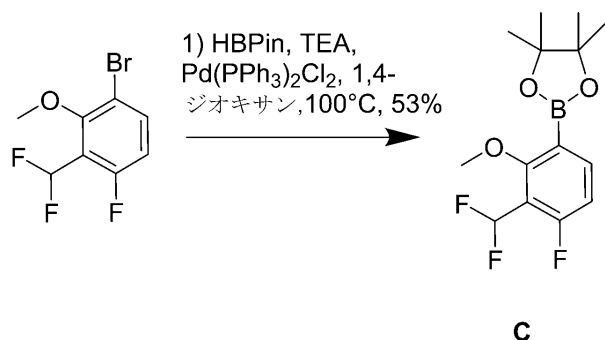
【1162】

中間体 C

2-(3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

20

【化 9 7】



30

ステップ 1 :

【1163】

1,4-ジオキサン (25 mL) 中の 1-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン (1.60 g、6.274 mmol) 及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ (200 mg、0.2849 mmol) の溶液に、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.6 mL、11.03 mmol) 及び TEA (2.5 mL、17.94 mmol) を加えた。窒素を 5 分間通気することにより混合物を脱気した。反応物を密閉バイアル中で 100°C で 3 時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、固体支持体に充填した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (ヘプタン中 0~25% EtOAc) による精製により、2-[3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.15 g、53%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84 (ddt, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (td, J = 53.9, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 9.7, 8.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。ESI-MS m/z 計算値 302.1301、

40

50

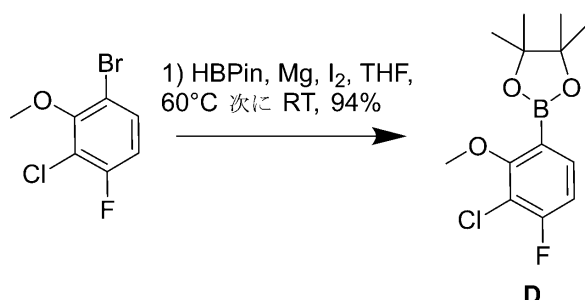
保持時間：1.03分。

【1164】

中間体D

2-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化98】



10

ステップ1：

【1165】

オーブン乾燥させた500mLの3つ口フラスコにコンデンサと温度計を取り付けた。マグネシウム(321mg、13.21mmol)削り状を加えた。フラスコをvac/N₂で3回脱気し、次に、フラスコを65℃に加熱しながら30分間減圧下に置いた。窒素フラッシングニードルを使用して、THF(12.5mL)をフラスコに加え、混合物をもう一度窒素でフラッシングした。ヨウ素(3mg、0.01182mmol)を反応物に加えた。反応物が透明な淡黄色になるまで混合物を65℃で撹拌した(約1時間)。混合物から加熱を除去した。ピナコルボラン(1.74g、13.60mmol)を滴加した。ガスの発生が観察された。THF(12.5mL)中の1-ブロモ-3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン(2500mg、10.44mmol)の溶液を滴加した。反応混合物を30分かけて周囲温度まで放冷し、周囲温度で1.5時間撹拌した。反応混合物を1M HCl(50mL)の撹拌溶液に注意深く滴加し(激しい発泡が観察された)、すべてのMg固体が溶解するまで10分間放置した。混合物をTBMEで希釈した。水層を分離し、TBME(×2)で抽出し、相分離器カートリッジに通し、減圧下で濃縮して、2-(3-クロロ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(2.8152g、94%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.30 (s, 12H)。ESI-MS m/z 計算値 286.09433、実測値 287.0 (M+1)⁺; 保持時間：1.06分。

20

30

【1166】

以下の中間体は、出発材料として1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼンを使用して、中間体Dに記載されたものと同様の方法を使用して作製された。

40

50

【表 6 1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR (ppm 単位でシフト)
O	2-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.11 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.29 (s, 12H) ppm。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -110.32 (ddt, J = 9.5, 7.3, 2.2 Hz) ppm。

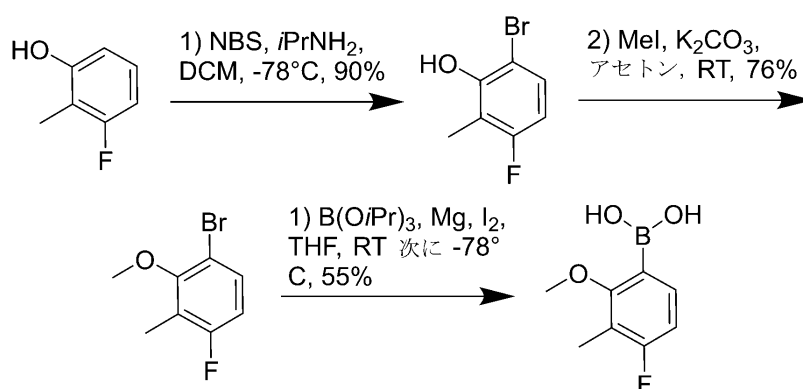
10

【1167】

中間体 E

(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) ボロン酸

【化 9 9】



20

E

30

ステップ 1 :

【1168】

イソプロピルアミン (23.460 g、34.5 mL、396.89 mmol) を、DCM (2.5 L) 中の 3-フルオロ-2-メチルフェノール (50 g、396.42 mmol) の攪拌溶液にゆっくりと加えた。反応混合物を -78°C に冷却した。N-ブロモスクシンイミド (NBS) (70 g、393.29 mmol) を 2 時間 10 分かけて少しずつ加え、混合物をさらに 30 分間攪拌した。混合物を 25°C まで温めた。2 N HCl (500 mL) を加え、混合物を 15 分間攪拌した。有機層を分離し、水浴を 15°C に保ちながら減圧下で濃縮した。残留物にヘキサン (500 mL) を加え、混合物を 10 分間攪拌した。混合物を濾過し、水浴を 15°C に保ちながら、母液を減圧下で濃縮し、6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルフェノール (73 g、90%) を淡褐色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.24–7.21 (m, 1H), 6.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm。

40

【1169】

ステップ 2 :

【1170】

周囲温度でアセトン (400 mL) 中の 6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルフェ

50

ノール (4 g、19.5 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (135 g、976.8 mmol) を加えた。反応混合物を、25℃で10分間攪拌した。ヨウ化メチル (39 g、17.105 mL、274.77 mmol) を10分かけて滴加し、混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体残留物をアセトン (50 mL) で洗浄した。母液を減圧下で15℃にて濃縮した。ヘキサン (200 mL) を加え、混合物を15分間攪拌した。固体を収集し、ヘキサン (8 mL) で洗浄した。母液を減圧下で15℃にて濃縮した。蒸留 (520 mmHg、192～196℃) による精製により、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン (32.4 g、76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.33-7.30 (m, 1H), 6.72 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm.

【1171】

ステップ3:

【1172】

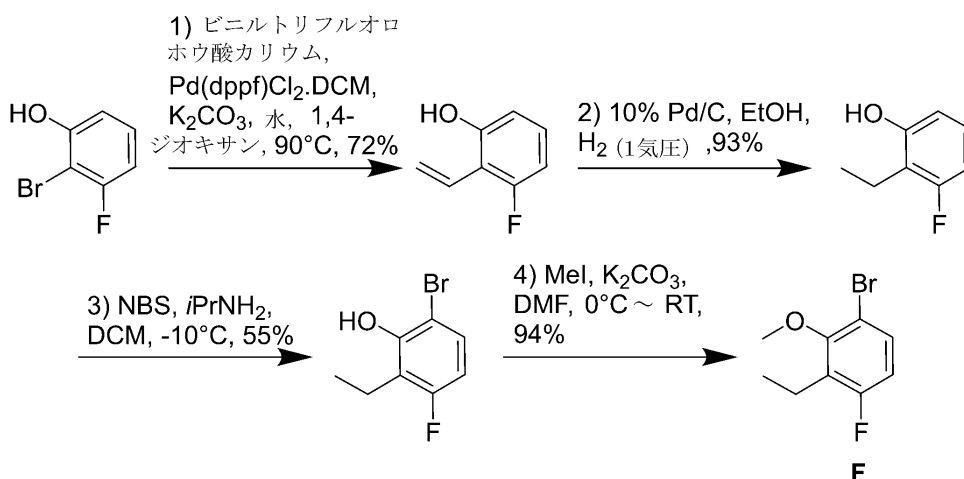
ヨウ素 (50 mg、0.1970 mmol) を、25℃でTHF (50 mL) 中のMg削り状 (5 g、205.72 mmol) の攪拌混合物に加えた。反応物が透明な淡黄色になるまで混合物を攪拌した。1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン (2.5 g、11.4 mmol) を周囲温度で滴加した。反応の開始が観察されると、THF (200 mL) 中の1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン (22.5 g、102.71 mmol) の残りの溶液を滴加した。混合物を40分間攪拌した。反応物を-78℃に冷却し、トリイソプロピルボレート (64.385 g、79 mL、342.34 mmol) を滴加した。混合物を周囲温度まで温め、16時間攪拌した。HClの2N水溶液 (25 mL) を加えることにより反応をクエンチし、15分間攪拌した。混合物を水 (125 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。有機層を分離し、水 (250 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、減圧下で濃縮した。残留物に0℃でヘキサン (25 mL) を加え、混合物を5分間攪拌した。得られた固体を濾過し、10 mLの冷却ヘキサンで洗浄し、乾燥させて、(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) ボロン酸 (11.5 g、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (br s, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) ppm.

【1173】

中間体 F

1-ブロモ-3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン

【化100】



ステップ1:

【1174】

Pd(dppf)Cl₂・DCM(7.5g、9.1840mmol)を、1,4-ジオキサン(250mL)及び水(25mL)の混合物中の2-ブロモ-3-フルオロフェノール(25g、130.89mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(52g、388.20mmol)及びK₂CO₃(55g、397.96mmol)の攪拌混合物に加えた。窒素ガスを15分間通気することにより混合物を脱気した。混合物を16時間90℃に加熱した。反応混合物を、セライトパッドに通して濾過した。収集した母液を水(300mL)で希釈した。水相をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を(MgSO₄)で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製(SiO₂、ヘキサン中0~1%EtOAc)による精製により、3-フルオロ-2-ビニルフェノール(14.5g、72%)を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.06 (q, J = 8.16 Hz, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.66-6.61 (m, 2H), 5.88 (d, J = 18.04, 1H), 5.60 (d, J = 11.7, 1H), 5.48 (s, 1H) ppm。

10

【1175】

ステップ2:

【1176】

パラジウム炭素(2.9g、10%w/w、2.3877mmol)を、エタノール(145mL)中の3-フルオロ-2-ビニルフェノール(14.5g、94.470mmol)の攪拌溶液に加えた。窒素ガスを10分間通気することにより混合物を脱気した。反応混合物を、水素のバルーン圧下で6時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、エタノールで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン中0~1%EtOAc)による精製により、2-エチル-3-フルオロフェノール(13g、93%)を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.0 (q, J = 7.96 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 2.66 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.52 Hz, 3H) ppm。

20

30

【1177】

ステップ3:

【1178】

NBS(14g、78.659mmol)を、-10℃のDCM(274mL)中の2-エチル-3-フルオロフェノール(13g、88.117mmol)及びイソプロピルアミン(4.6920g、6.9mL、79.377mmol)の攪拌溶液に少しずつ加えた。反応混合物を15分間攪拌した。HClの2N水溶液を加えることにより、反応をクエンチした。混合物をDCM(2×500mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン中0~1%EtOAc)による精製により、6-ブロモ-2-エチル-3-フルオロフェノール(11g、55%)を無色の油として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.23 (dd, J = 4.76 Hz, J = 5.8 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 8.72 Hz, 1H), 5.6 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 2.74 (q, J = 7.08 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。

40

【1179】

ステップ4:

【1180】

ヨウ化メチル(13.680g、6mL、96.379mmol)を、DMF(110mL)中の6-ブロモ-2-エチル-3-フルオロフェノール(11g、48.208

50

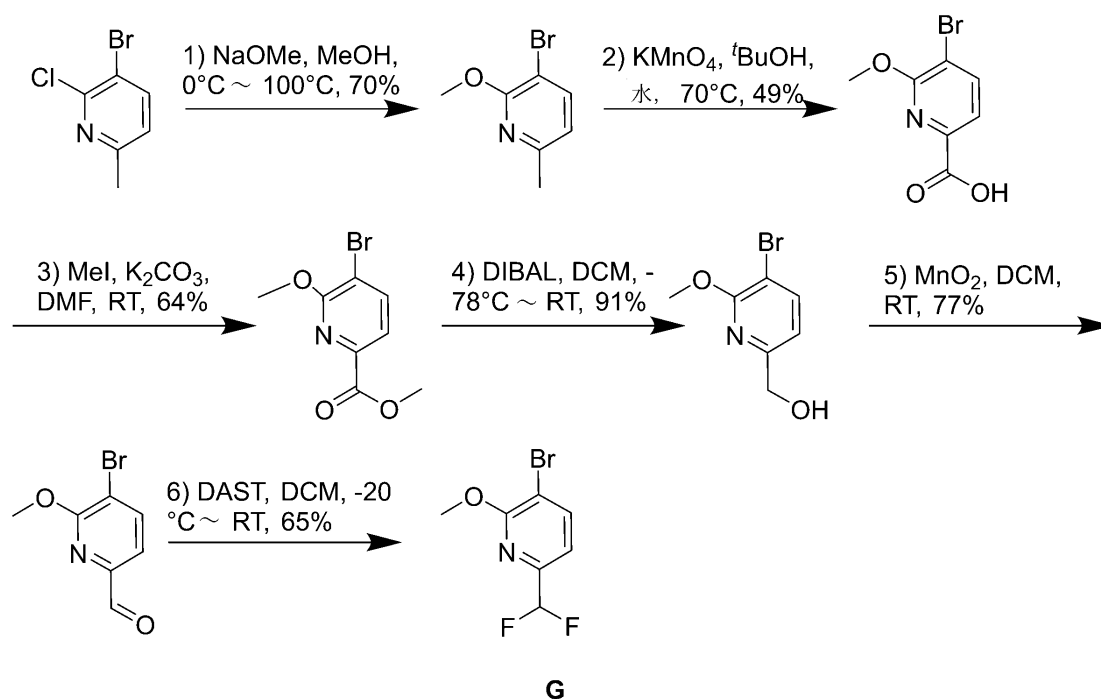
mmol) 及び K_2CO_3 (16.5 g、119.39 mmol) の攪拌溶液に $0^\circ C$ で滴加した。反応混合物を、周囲温度で 12 時間攪拌した。混合物を氷水 (250 mL) で希釈した。水相をヘキサン (3×500 mL) で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製 (SiO_2 、ヘキサン中 0~1% EtOAc) による精製により、1-ブロモ-3-エチル-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン (11 g、94%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32 (dd, $J = 6.08$ Hz, $J = 6.04$ Hz, 1H), 6.72 (t, $J = 8.84$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 1.18 (t, $J = 7.52$ Hz, 3H) ppm。

【1181】

中間体 G

3-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン

【化101】



ステップ 1 :

【1182】

ナトリウムメトキシド (MeOH 中の 25% w/v 溶液 20 mL、92.552 mmol) を、密閉チューブ内の MeOH (50 mL) 中の 3-ブロモ-2-クロロ-6-メチルピリジン (8 g、38.747 mmol) の攪拌溶液に $0^\circ C$ で加えた。反応混合物を $100^\circ C$ で 16 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮して、3-ブロモ-2-メトキシ-6-メチルピリジン (5.5 g、70%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 200.9789、実測値 202.01 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.69 分。

【1183】

ステップ 2 :

【1184】

KMnO₄ (13 g、82.261 mmol) を、tert-ブタノール (150 mL) 及び水 (300 mL) 中の3-ブロモ-2-メトキシ-6-メチル-ピリジン (5.5 g、27.221 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で加えた。反応混合物を70℃に16時間加熱した。HClの1M水溶液 (80 mL) を加えることにより、反応混合物をクエンチした。得られた混合物を30分間攪拌し、濾過し、EtOAc (2×100 mL) で洗浄した。母液をEtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、NaOHの0.5N水溶液 (2×100 mL) で洗浄した。水層を収集し、HClの12N水溶液を加えることにより酸性化し、DCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-メトキシ-ピリジン-2-カルボン酸 (3.1 g、49%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 13.27 (br s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値230.9531、実測値232.0 (M+1)⁺; 保持時間: 1.34分。

10

【1185】

ステップ3:

【1186】

炭酸ナトリウム (1.5 g、14.153 mmol) を、DMF (40 mL) 中の5-ブロモ-6-メトキシ-ピリジン-2-カルボン酸 (3 g、12.929 mmol) の攪拌溶液に加えた。次に、ヨウ化メチル (3.8760 g、1.7 mL、27.308 mmol) を加え、混合物を周囲温度で16時間攪拌した。氷冷水 (50 mL) を加えることにより反応混合物をクエンチした。水相を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル5-ブロモ-6-メトキシ-ピリジン-2-カルボキシレート (2.02 g、63%) を、オフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値244.9688、実測値246.1 (M+1)⁺; 保持時間: 3.21分。

20

30

【1187】

ステップ4:

【1188】

水素化ジイソブチルアルミニウム (14 mLの25% w/v トルエン溶液中、24.610 mmol) を、DCM (80 mL) 中のメチル5-ブロモ-6-メトキシ-ピリジン-2-カルボキシレート (2 g、8.128 mmol) の攪拌溶液に-78℃で加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。酒石酸ナトリウムの飽和水溶液 (50 mL) を加えることにより、反応混合物をクエンチした。混合物を30分間攪拌し、次にDCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、(5-ブロモ-6-メトキシ-2-ピリジル) メタノール (1.62 g、91%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値216.9738、実測値218.0 (M+1)⁺; 保持時間: 2.93分。

40

【1189】

ステップ5:

【1190】

DCM (80 mL) 中の(5-ブロモ-6-メトキシ-2-ピリジル) メタノール (1

50

． 6 g、7.3378 mmol) の攪拌溶液に、 MnO_2 (8 g、92.021 mmol) を加えた。この反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-6-メトキシ-ピリジン-2-カルバルデヒド (1.22 g、77%) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H) ppm。

【1191】

ステップ6:

【1192】

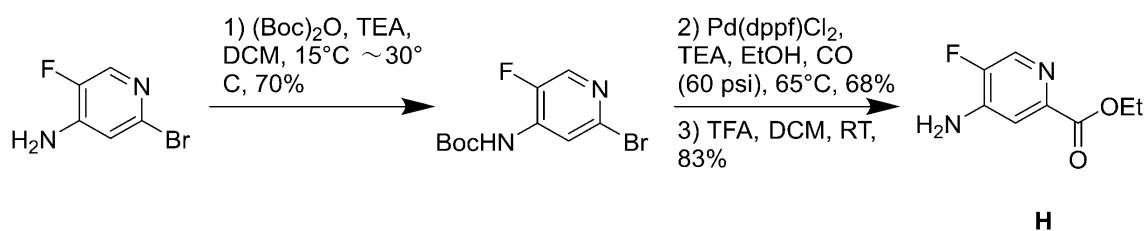
DAST (1.9740 g、1.5 mL、12.246 mmol) を、DCM (30.000 mL) 中の5-ブロモ-6-メトキシ-ピリジン-2-カルバルデヒド (1.2 g、5.5547 mmol) の攪拌溶液に、 -20°C でゆっくりと加えた。この反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。氷水を加えることにより、反応混合物をクエンチした。固体の炭酸水素ナトリウムを加えることにより、溶液のpHを8~10に調整した。有機相を収集し、水及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、100%ヘキサン) による精製により、3-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシ-ピリジン (900 mg、65%) を淡黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 – 6.75 (m, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm。

【1193】

中間体H

エチル4-アミノ-5-フルオロピコリネート

【化102】



ステップ1:

【1194】

TEA (66.17 g) を、窒素雰囲気下で、 $25\sim 30^\circ\text{C}$ のDCM (250 mL) 中の2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-アミン (25 g、0.131 mol) の混合物に加えた。反応混合物を $15\sim 20^\circ\text{C}$ に冷却した。Boc無水物 (57.13 g、0.262 mol) を $15\sim 30$ 分かけてゆっくりと加えた。 $3\sim 5^\circ$ の発熱が観察された。温度を $25\sim 30^\circ\text{C}$ まで上げ、 $24\sim 36$ 時間維持した。さらにTEA (13.23 g、0.131 mol) 及びBoc無水物 (14.27 g、0.065 mol) を加え、混合物を $25\sim 30^\circ\text{C}$ でさらに $12\sim 18$ 時間攪拌した。水 (250 mL) を $10\sim 20^\circ\text{C}$ で $1\sim 2$ 時間かけてゆっくりと加えることにより、反応混合物をクエンチした。水層を分離し、DCM (125 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機抽出物をNaClの10%水溶液 (250 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。EtOAc (25 mL) を褐色の固体に加え、混合物を $25\sim 30^\circ\text{C}$ で $10\sim 15$ 分間攪拌した。ヘキサン (50.0 mL) を $25\sim 30^\circ\text{C}$ でゆっくりと加えると、これにより固体が沈殿した。混合物を $25\sim 30^\circ\text{C}$ で $30\sim 45$ 分間攪拌した。固体を濾過し、ヘキサン (12.5 mL) で洗浄し、減圧下で $40\sim 45^\circ\text{C}$ にて $2\sim 3$ 時間乾燥させて、tert

ーブチル (2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル) カルバメート (26.68 g、70%収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.91 (br s, 1H), 1.56 (s, 9H) ppm.

【1195】

ステップ2:

【1196】

Pd(dppf)Cl₂ (7.54 g、10.3 mmol) 及び TEA (15.64 g、154.5 mmol) を、窒素雰囲気下、Parr ボトル内の 25~30℃ のエタノール (300 mL) 中の tert-ブチル (2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル) カルバメート (15 g、51.25 mmol) の混合物に加えた。得られた混合物を、60 psi 酸化炭素圧下、75~80℃ で 16~20 時間、Parr 水素化装置内で振とうした。反応混合物を 25~30℃ に冷却した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、エタノール (150 mL) で洗浄した。濾液を 40~45℃ にて減圧下で濃縮した (concentrated concentrated)。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 0~10% EtOAc) による精製により、エチル 4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-5-フルオロピコリネート (10 g、68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

【1197】

ステップ3:

【1198】

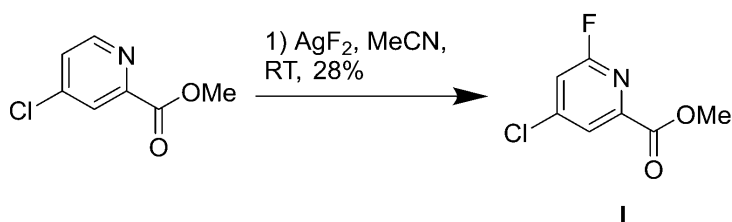
エチル 4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-5-フルオロピコリネート (14 g、49.25 mmol) を、TFA (56 mL) 及び DCM (140 mL) の混合物中で周囲温度にて攪拌した。反応が完了したら、混合物を減圧下で濃縮し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液を加えることにより、溶液の pH を 8~9 に調整した。水相を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を減圧下で濃縮して、エチル 4-アミノ-5-フルオロピコリネート (7.53 g、83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (br s, 1H), 4.26 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算 184.0648、実測値 184.84 (M+1)⁺。

【1199】

中間体 I

メチル 4-クロロ-6-フルオロピコリネート

【化103】



ステップ1:

【1200】

アセトニトリル (15 mL) 中のメチル 4-クロロピリジン-2-カルボキシレート (

625 mg、3.643 mmol) の攪拌混合物に、室温で一度にフッ化銀 (1.7 g、11.655 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で18時間攪拌した。追加のフッ化銀 (530 mg、3.634 mmol) を加え、攪拌をさらに24時間続けた。反応混合物を重炭酸ナトリウム (50 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) の飽和水溶液に注ぎ、セライトのパッドに通して濾過した。有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (25 g の SiO_2 、ヘプタン中0~100% EtOAc) による精製により、メチル4-クロロピコリネート (200 mg、28%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.03 (dd, $J = 1.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 2.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H) ppm.

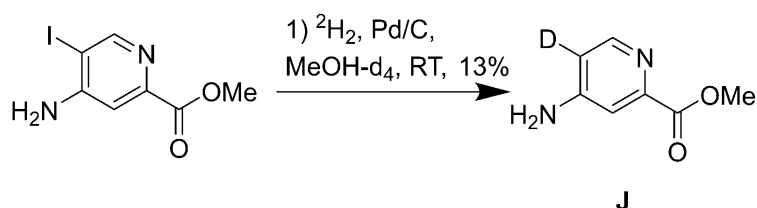
10

【1201】

中間体 J

メチル4-アミノピコリネート-5-d

【化104】



20

ステップ1:

【1202】

メタノール-d₄ (8 mL) 中のメチル4-アミノ-5-ヨードピリジン-2-カルボキシレート (1 g、3.5965 mmol)、 K_2CO_3 (0.5 g、3.6178 mmol) 及び炭素上パラジウム (200 mg、5% w/w、0.0940 mmol) の混合物を、重水素ガス (バルーン) 雰囲気下、室温で20時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、メタノールで洗浄し、減圧下で濃縮して、白色の固体を得た。逆相クロマトグラフィー (Biotage Isolera、30 g、SilicaSep C18 モノマー25 μm Silicycle フラッシュカートリッジ、0.1% 水酸化アンモニウムを含有する水中の0.1% 水酸化アンモニウムを含有する0~100% アセトニトリル) による精製により、メチル4-アミノ-5-ジユウテリオ-ピリジン-2-カルボキシレート (77 mg、13%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.29 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算 153.0649、実測値 154.08 ($M+1$)⁺.

30

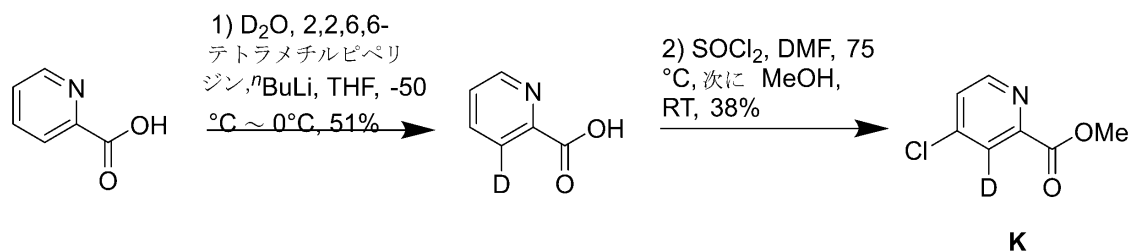
【1203】

中間体 K

メチル4-クロロピコリネート-3-d

40

【化105】



10

ステップ1：

【1204】

THF (40 mL) 中の2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (3.442 g、4.147 mmol、24.369 mmol) の溶液を -50°C に冷却した。 $n\text{BuLi}$ (ヘキサン中1.6 M) (1.6 M 20.307 mL、32.492 mmol) を10分間かけて滴加した。反応混合物を5分間攪拌し、次にピリジン-2-カルボン酸 (1 g、8.1229 mmol) を加えた。10分間攪拌した後、反応混合物を 0°C に温め、酸化重水素 (813.40 mg、0.813 mL、40.614 mmol) を加えた。反応混合物を30分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して淡褐色の固体を得て、これをDCMとMeOH (20 mL) の9:1混合物中で30分間攪拌した。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、3-ジウテリオピリジン-2-カルボン酸 (353 mg、32%) の第1の収穫物を得た。固体を再度同じ処理に供して、3-ジウテリオピリジン-2-カルボン酸の第2の収穫物 (214 mg、19%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (q, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H) ppm。93%の重水素取り込みがNMRで観察された。

20

【1205】

ステップ2：

【1206】

DMF (47.200 mg、0.05 mL、0.6457 mmol) を塩化チオニル (1.957 g、1.2 mL、16.451 mmol) の溶液に 45°C で加えた。3-ジウテリオピリジン-2-カルボン酸 (400 mg、3.0617 mmol) を加え、反応混合物を 75°C で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、トルエンを加えた (1 mL)。混合物を減圧下で濃縮し、同じプロセスを繰り返した。メタノールを加え、混合物を室温で30分間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を炭酸水素ナトリウム (3 mL) の飽和水溶液と酢酸エチルとに分配した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、25 g、Siliasep 25 μm Silicycleフラッシュカートリッジ、ヘプタン中30%~100%酢酸エチル) による精製により、メチル4-クロロ-3-ジウテリオピリジン-2-カルボキシレート (210 mg、38%) を淡褐色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.64 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H) ppm。

30

40

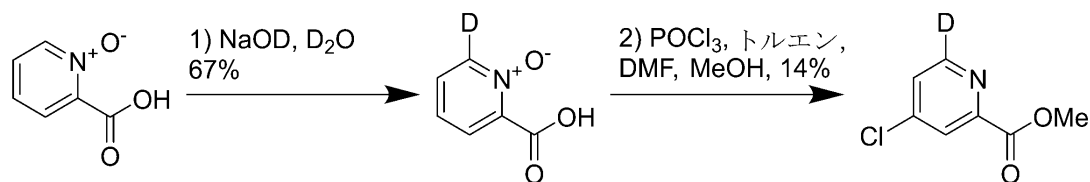
【1207】

中間体 L

メチル4-クロロピコリネート-6-d

50

【化 106】



ステップ 1 :

【1208】

重水素化水 (5 mL) 中の 2-カルボキシピリジン 1-オキシド (2.94 g、21.135 mmol) 及び重水素化ナトリウム (5 mL の 40% w/v 水溶液、46.493 mmol) の混合物を 80℃ で 4 時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却した。混合物を 0℃ の濃塩酸 (6 mL) に注ぎ、固体を濾過により収集した。濾液を濃塩酸で pH 1 に酸性化し、濾過により追加の固体を収集した。固体を合わせて、2-カルボキシピリジン 1-オキシド-6-d (2.08 g、67%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 18.67 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.91–7.85 (m, 2H) ppm。95% の重水素の取り込みが NMR で観察された。

【1209】

ステップ 2 :

【1210】

POCl₃ (822.50 mg、0.5 mL、5.3642 mmol) を、室温のトルエン (2.5 mL) 及び DMF (5 mL) の撹拌混合物に加えた。混合物を 0℃ に冷却し、2-カルボキシピリジン 1-オキシド-6-d (150 mg、1.0170 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ で 5 分間、次に周囲温度でさらに 18 時間撹拌した。混合物をその体積のおよそ 50% まで、減圧下で濃縮した。メタノール (5 mL) を加え、混合物を再び減圧下でその体積のおよそ 50% まで濃縮した。得られた溶液を NaHCO₃ (20 mL) の飽和水溶液に加え、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料を、同じスケールの別のバッチと合わせた。フラッシュクロマトグラフィー (Biotage Isolera、12 g、SiliaSep 25 μm Silicycl フラッシュカートリッジ、ヘプタン中 0% ~ 50% 酢酸エチル) による精製により、メチル 4-クロロピコリネート-6-d (29 mg、14%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.01 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 172.015、実測値 173.01 (M+1)⁺; 保持時間: 1.15 分。

【1211】

実施例 34

Na_v 阻害特性を検出及び測定する E-VIPR アッセイ

ナトリウムイオンチャネルは電位依存性タンパク質であり、電場を印加することによって膜電位の変化を誘発することにより活性化することができる。E-VIPR と呼ばれる電気刺激機器及び使用法は、国際公開番号 WO2002/008748A3 及び C.-J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439–46 (2006) に記載されており、どちらも参照により全体が組み込まれている。この機器は、マイクロタイタープレートハンドラー、クマリン染料を励起する

と同時にクマリン及びオキソノールの放出を記録する光学システム、波形発生器、電流または電圧制御増幅器、及びアッセイプレートウェルに挿入される並列電極ペアで構成されている。内蔵型コンピューター制御の下で、この機器は、ユーザープログラミング電気刺激プロトコルをマイクロタイタープレートのウェル内の細胞に伝達する。

【1212】

E-VIPRでアッセイを実行する16～20時間前に、完全なチャネル活性を有する短縮型のヒトNav1.8を発現するHEK細胞を、マトリゲルでプレコートしたマイクロタイター384ウェルプレートにウェルあたり25,000細胞の密度で播種した。2.5～5%のKIR2.1バクマムウイルスを最終細胞懸濁液に加えた後、細胞プレートに播種した。HEK細胞は、10% FBS（ウシ胎児血清、認定済み；Sigma #F4135）、1% NEAA（非必須アミノ酸、Gibco #11140）、1% HEPES（Gibco #15630）、1% Pen-Strep（ペニシリン-ストレプトマイシン；Gibco #15140）及び5 µg/mL プラストサイジン（Gibco #R210-01）を補充したダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）で培養した。細胞を、湿度90～95%及びCO₂ 5%でベントキャップ細胞培養フラスコ内で増殖させた。

10

【1213】

試薬及びストック溶液：

【1214】

脱水DMSO中100mg/mL Pluronic F-127（Sigma #P2443）

20

【1215】

化合物プレート：Corning 384ウェルポリプロピレン丸底#3656

【1216】

細胞プレート：384ウェル組織培養処理済みプレート（Greiner #781091-1B）

【1217】

2.5～5% KIR2.1 Bacmamウイルス（社内製造）を、全内容が参照により組み込まれているJ. A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116（2016）の第3.3節に記載されているとおりに調製した。使用する濃度は、各バッチのウイルス力価に依存する可能性がある。

30

【1218】

脱水DMSO中の5mM DiSBAC₆（3）、電位感受性オキソノールアクセプター（CAS番号169211-44-3；5-[3-（1,3-ジヘキシルヘキサヒドロ-4,6-ジオキソ-2-チオキソ-5-ピリミジンル）-2-プロペン-1-イリデン]-1,3-ジヘキシルジヒドロ-2-チオキソ-4,6（1H,5H）-ピリミジンジオン）。DiSBAC₆（3）の調製は、Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells, Gonzalez, J. E. and Tsien, R. Y.（1995）Biophys. J. 69, 1272-1280に記載のDiSBAC₄（3）の調製と類似している。

40

【1219】

5 mM CC2-DMPE、市販の膜結合クマリンリン脂質FRETドナー（ThermoFisher Scientificカタログ番号K1017、CAS番号393782-57-5；テトラデカン酸、1,1'-[(1R)-1-[8-（6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル）-3-ヒドロキシ-3-オキシド-8-オキソ-2,4-ジオキサ-7-アザ-3-ホスファオクタ-1-イル]

50

ー1, 2-エタンジイル] エステル) を、脱水DMSOで調製した。Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer, Gonzalez, J. E. and Tsien, R. Y. (1997) Chem. Biol. 4, 269-277も参照のこと。

【1220】

電圧アッセイバックグラウンド抑制化合物 (VABSC-1) は、H₂O (89~363 mM、溶解性を維持するために使用される範囲) で調製する。

【1221】

ヒト血清 (HS、Millipore #S1P1-01KL、または50%/50%混合物としてのSigma SLBR5469V及びSLBR5470V、25%アッセイ最終濃度用)

【1222】

Bath1緩衝液:

塩化ナトリウム160mM (9.35 g/L)、塩化カリウム、4.5mM (0.335 g/L)、グルコース10mM (1.8 g/L)、塩化マグネシウム (無水) 1mM (0.095 g/L)、塩化カルシウム2mM (0.222 g/L)、水中HEPES 10mM (2.38 g/L)。

【1223】

Na/TMA Cl Bath1緩衝液:

塩化ナトリウム96mM (5.61 g/L)、塩化カリウム4.5mM (0.335 g/L)、テトラメチルアンモニウム (TMA) -Cl 64mM (7.01 g/L)、グルコース10mM (1.8 g/L)、塩化マグネシウム (無水) 1mM (0.095 g/L)、塩化カルシウム2mM (0.222 g/L)、水中HEPES 10mM (2.38 g/L)。

【1224】

ヘキシル染料溶液 (2×濃度):

0.5%のβ-シクロデキストリン (各使用前に新たに作製、Sigma #C4767)、8 μM CC2-DMPE及び2 μM DiSBAC₆ (3) を含有するBath1緩衝液。この溶液は、CC2-DMPE及びDiSBAC₆ (3) の合計量に等しい10%のPluronic F127ストックを加えることによって作製した。調製の順序は、最初にPluronicとCC2-DMPEを混合し、次にDiSBAC₆ (3) を加え、次にボルテックスしながらBath1/β-シクロデキストリンを加えることであった。

【1225】

化合物ローディング緩衝液 (2×濃度): HS (ヒト血清 (HS) の非存在下で実行された実験では省略) 50%、VABSC-1 1mM、BSA 0.2mg/mL (Bath-1中)、KCl 9mM、DMSO 0.75%を含有するNa/TMA Cl Bath1緩衝液。

【1226】

アッセイプロトコル (7つの重要なステップ):

【1227】

1) 各ウェルにおける最終濃度に到達するために、400 nLの各化合物を、11ポイント用量応答、3倍希釈で、0.075 mMの中間ストック濃度からの250×の所望の最終濃度で、ポリプロピレン化合物プレートに (ニートDMSOで) プレスポットして、これにより、細胞プレートにおける最終濃度を300 nMの最高用量にした。ビヒクル対照 (ニートDMSO) 及び陽性対照 (確立されたNa_v1.8阻害剤、アッセイでDMSO中最終25 μM) を、それぞれ各プレートの最外側のカラムに手動で加えた。化合物プレートにウェルあたり45 μLの化合物ローディング緩衝液を再充填し、細胞プレートに化合物を1:1で移した後、化合物を250倍に希釈した (ステップ6を参照)。アッセ

10

20

30

40

50

イのすべてのウェルの最終DMSO濃度は0.625%であった（最終DMSO濃度が0.625%になるように、0.75% DMSOを化合物ローディング緩衝液に補充した）。このアッセイ希釈プロトコルは、HSの存在下で、または最終的なアッセイ量が変更された場合に、より高い用量範囲を試験できるように調整された。

【1228】

2) ヘキシル染料溶液を調製した。

【1229】

3) 細胞プレートを準備した。アッセイの当日に、培地を吸引し、細胞を80 μ LのBath-1緩衝液で3回洗浄し、各ウェルの残留容量を25 μ Lに維持した。

【1230】

4) ウェルあたり25 μ Lのヘキシル染料溶液を、細胞プレートに分注した。細胞を室温または暗所の周囲条件で20分間インキュベートした。

【1231】

5) ウェルあたり45 μ Lの化合物ローディング緩衝液を化合物プレートに分注した。

【1232】

6) 細胞プレートをウェルあたり80 μ LのBath-1緩衝液で3回洗浄し、25 μ Lの残留容量を残した。次に、化合物プレートからのウェルあたり25 μ Lを、各細胞プレートに移した。混合物を、室温／周囲条件で30分間インキュベートした。

【1233】

7) 化合物を含有する細胞プレートを、電流制御増幅器を使用してE-VIPR上で読み取り、対称二相波形を使用して刺激波パルスを送達した。ユーザープログラミング電気刺激プロトコルは1.25~4アンペアであり、4~6ミリ秒のパルス幅（電極の組成に依存）が10Hzで10秒間送達された。刺激前記録を各ウェルに対して0.5秒間実行し、非刺激強度ベースラインを得た。刺激波形に続いて、0.5秒の刺激後記録を行い、静止状態への緩和を試験した。すべてのE-VIPR応答を、200Hzの取得レートで測定した。

【1234】

データ分析：

【1235】

データを分析し、460nm及び580nmのチャネルにおいて測定した発光強度の正規化比として報告した。時間の関数としての応答を、以下の式を使用して得た比として報告した：

【数1】

$$R(t) = \frac{(\text{強度}_{460\text{nm}})}{(\text{強度}_{580\text{nm}})}$$

【1236】

データを、初期（ R_i ）比及び最終（ R_f ）比を計算することによってさらに削減した。これらは、刺激前期間のうちの一部またはすべての間の平均比の値、ならびに刺激期間の間の試料ポイントの間の平均比の値であった。次に、蛍光比（ R_f / R_i ）を計算し、時間の関数として報告した。

【1237】

対照応答を、陽性対照の存在下で、及び薬理学的因子の非存在下で（DMSOビヒクル陰性対照）アッセイを実行することによって得た。陰性対照（N）及び陽性対照（P）に対する応答を、上記のとおり計算した。化合物アンタゴニスト%活性Aを、以下のとおり定義した：

【数2】

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

式中、Xは、試験化合物の応答比である。この分析プロトコルを使用して、用量反応曲線をプロットし、以下の表1及び2に報告するように、本発明のさまざまな化合物についてIC₅₀値を生成した。

10

【表62-1】

表1. E-VIPRアッセイでヒト血清の存在下で生成された本発明の化合物のIC₅₀値
(A = IC₅₀ < 0.01 μM; B = 0.01 μM < IC₅₀ ≤ 0.1 μM; C = 0.1 μM < IC₅₀ ≤ 1 μM; D = IC₅₀ ≥ 1 μM)

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
1	B
2	C
3a	D
3b	A
4	D
5	B
6	D
7	A
8	D
9	A
10	D
11	A
12	D
13	B
14	D
15	A

20

30

40

50

【表 6 2 - 2】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
16	D
17	A
18	A
19	A
20	D
21	D
22	B
23	B
24	D
25	A
26	A
27	B
28	B
29	D
30	C
31	D
32	A
33	C
34	D

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 3】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
35	C
36	D
37	C
38	D
39	C
40	D
41	B
44	A
45	B
46	D
47	B
51	D
52	A
53	A
54	C
55	A
56	A
57	D
58	D

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 4】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
59	D
60	B
61	C
63	D
64	B
65	D
66	C
67	D
68	B
69	D
70	D
71	D
72	B
73	D
74	B
75	D
76	C
77	D
78	B

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 5】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
79	D
80	D
81	C
82	D
83	C
84	D
85	D
86	D
87	C
88	D
89	A
90	D
91	C
92	D
93	A
94	A
95	D
96	D
97	D

10

20

30

40

50

【表 6 2 - 6】

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
98	D
99	D
100	D
101	D
102	D
103	D
104	D
105	B
106	D
107	D
108	C
109	D
110	C
111	D
112	C
113	B
115	A
116	A
137	D
138	B
146	B
150	D
151	B

10

20

30

40

50

【表 6 3】

表 2. E-VIPR アッセイでヒト血清の非存在下で生成された本発明の化合物の IC_{50} 値
 $(A = IC_{50} < 0.01 \mu M; B = 0.01 \mu M < IC_{50} \leq 0.1 \mu M; C = 0.1 \mu M < IC_{50} \leq 1 \mu M; D = IC_{50} \geq 1 \mu M)$

化合物番号	IC_{50} (μM)
42	A
43	C
50	B
114	B
117	B
118	A
119	A
120	B
121	A
122	A
123	A
124	A
126	A
127	A
128	A
128	B
129	A
131	D
132	A
133	B
134	C
135	D
136	A
139	D
140	B
141	D
147	A
148	A
149	A
152	A

10

20

30

【1 2 3 8】

当業者に明らかであるように、本明細書に記載の実施形態の多くの改変及び変形を、範囲から逸脱することなく行うことができる。本明細書に記載されている特定の実施形態は、単なる例として提供されている。

40

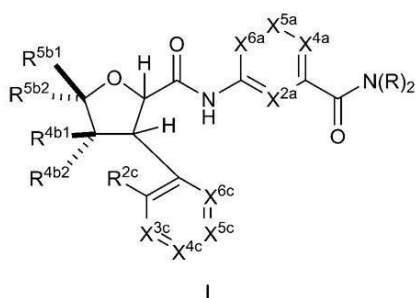
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (I)

50

【化 107】



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

X^{2a} は、 N 、 N^+-O^- 、または $C-R^{2a}$ であり；

X^{4a} は、 N 、 N^+-O^- 、または $C-R^{4a}$ であり；

X^{5a} は、 N 、 N^+-O^- 、または $C-R^{5a}$ であり；

X^{6a} は、 N 、 N^+-O^- 、または $C-R^{6a}$ であり；

各 R は独立して、 H または C_1-C_6 アルキルであり；

R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び R^{6a} は、それぞれ独立して H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

20

R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

X^{3c} は、 N または $C-R^{3c}$ であり；

X^{4c} は、 N または $C-R^{4c}$ であり；

X^{5c} は、 N または $C-R^{5c}$ であり；

X^{6c} は、 N または $C-R^{6c}$ であり；

R^{2c} は、 H 、 OH 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、または $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、ここで、前記シクロアルキルは、1-2 個のハロで必要に応じて置換されており；

30

L^1 は、結合または O であり；

L^2 は、結合または C_1-C_6 アルキレンであり；

R^{3c} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{4c} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{5c} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

R^{6c} は、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

ただし、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうち N または N^+-O^- であるものが 2 つを超えないことを条件とし；かつ

40

X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうち N であるものが 1 つを超えないことを条件とする、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2)

項目 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

X^{2a} は $C-R^{2a}$ であり；

X^{5a} は $C-R^{5a}$ であり；

X^{6a} は $C-R^{6a}$ であり；

R^{4b1} 及び R^{4b2} は、それぞれ独立して H 、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

50

R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり；

X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり；

X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり；

X^{5c} は、 $C-R^{5c}$ であり；

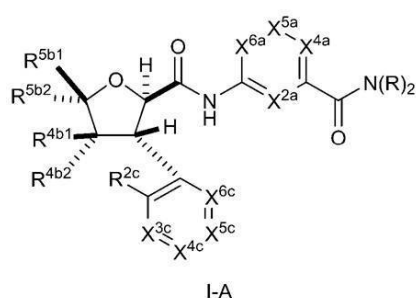
X^{6c} は、 $C-R^{6c}$ であり；

R^{2c} は、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3)

項目 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、前記化合物が、式 (I-A)

【化 108】

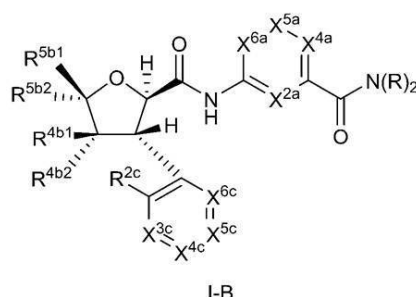


を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 4)

項目 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、前記化合物が、式 (I-B)

【化 109】



を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 5)

X^{4a} が $C-R^{4a}$ であり、 R^{4a} が H または ハロ である、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 6)

X^{4a} が N である、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 7)

各 R が H または CH_3 である、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 8)

各 R が H である、項目 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 9)

X^{2a} が $C-R^{2a}$ であり、 R^{2a} が、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである、項目 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 10)

X^{2a} が $C-R^{2a}$ であり、 R^{2a} が、H である、項目 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 11)

X^{5a} が $C-R^{5a}$ であり、 R^{5a} が、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである、項目 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 12)

X^{5a} が $C-R^{5a}$ であり、 R^{5a} が、H である、項目 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 13)

X^{6a} が $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} が、H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである、項目 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 14)

X^{6a} が $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} が、H である、項目 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 15)

R^{4b1} 及び R^{4b2} がそれぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキルである、項目 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 16)

R^{4b1} 及び R^{4b2} がそれぞれ独立して H または C_1-C_6 アルキルである、項目 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 17)

R^{4b1} 及び R^{4b2} がそれぞれ独立して H または CH_3 である、項目 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 18)

R^{4b1} が C_1-C_6 アルキルであり、 R^{4b2} が H である、項目 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 19)

R^{4b1} が H であり、 R^{4b2} が C_1-C_6 アルキルである、項目 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 20)

R^{4b1} が CH_3 であり、 R^{4b2} が H である、項目 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 21)

R^{4b1} が H であり、 R^{4b2} が CH_3 である、項目 1 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 22)

R^{5b1} 及び R^{5b2} が、それぞれ独立して H、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 ハロアルキルである、項目 1 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 23)

R^{5b1} 及び R^{5b2} がそれぞれ独立して C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルである、項目 1 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る塩。

(項目 2 4)

R^{5b1} 及び R^{5b2} がそれぞれ独立して H、 CH_3 、または CF_3 である、項目 1～2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 5)

R^{5b1} が C_1-C_6 アルキルであり、 R^{5b2} が C_1-C_6 ハロアルキルである、項目 1～2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 6)

R^{5b1} が C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{5b2} が C_1-C_6 アルキルである、項目 1～2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

(項目 2 7)

R^{5b1} が CH_3 であり、 R^{5b2} が CF_3 である、項目 1～2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 8)

R^{5b1} が CF_3 であり、 R^{5b2} が CH_3 である、項目 1～2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 9)

R^{2c} が、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、または C_1-C_6 ハロアルコキシである、項目 1～2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 0)

X^{3c} が $C-R^{3c}$ である、項目 1～2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

(項目 3 1)

R^{3c} が H、ハロ、または C_1-C_6 アルキルである、項目 3 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 2)

X^{4c} が $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} が H、ハロ、または C_1-C_6 ハロアルキルである、項目 1～3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 3)

R^{4c} がハロである、項目 3 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

(項目 3 4)

X^{5c} が $C-R^{5c}$ であり、 R^{5c} が H またはハロである、項目 1～3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 5)

R^{5c} が H である、項目 3 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 6)

X^{6c} が $C-R^{6c}$ であり、 R^{6c} が H またはハロである、項目 1～3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 7)

R^{6c} が H である、項目 3 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

(項目 3 8)

前記化合物が表 A から選択される、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3 9)

前記化合物が表 B または表 C から選択される、項目 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

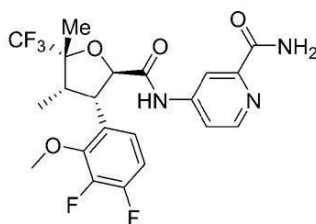
(項目 4 0)

項目 1～3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 1)

前記化合物が結晶性固体形態である、項目 4 0 に記載の化合物。

50

(項目 4 2)前記化合物が、式【化 1 1 0】

10

を有する、項目 4 0 に記載の化合物。(項目 4 3)前記化合物が結晶性固体形態である、項目 4 2 に記載の化合物。(項目 4 4)前記結晶性固体形態が形態 A である、項目 4 3 に記載の化合物。(項目 4 5)形態 A が、9.9、13.9、15.7、及び 19.0 の角度 (2 シータ ± 0.2 度) での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、項目 4 4 に記載の化合物。

20

(項目 4 6)形態 A が、融解開始が 186℃ で 187℃ にピークを伴う DSC サーマグラムを特徴とする、項目 4 4 または 4 5 に記載の化合物。(項目 4 7)前記結晶性固体形態が形態 B である、項目 4 3 に記載の化合物。(項目 4 8)形態 B が、12.8、14.1、15.2、18.5、及び 20.3 の角度 (2 シータ ± 0.2 度) での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、項目 4 7 に記載の化合物。(項目 4 9)形態 B が、172.5、172.1、168.5、168.3、168.0、151.5、148.3、147.8、127.7、122.7、116.6、115.1、110.6、86.5、80.2、63.2、44.3、23.0、及び 13.1 ppm の化学シフトにピークを有する固体 ^{13}C NMR スペクトル、または -137.1 及び -152.8 ppm の化学シフトにピークを有する固体 ^{19}F NMR スペクトルを特徴とする、項目 4 7 または 4 8 に記載の化合物。

30

(項目 5 0)形態 B が、融解開始が 182℃ で 183℃ にピークを伴う DSC サーマグラムを特徴とする、項目 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 5 1)形態 B が、3501、3356、1684、1565、1505、及び 1122 cm^{-1} にピークを有する IR スペクトルを特徴とする、項目 4 7 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 5 2)形態 B が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、斜方晶系を特徴とする、項目 4 7 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 5 3)形態 B が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、 $P2_12_12_1$ 空間群を特徴とする、項目 5 2 に記載の化合物。(項目 5 4)形態 B が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞： $a = 7.$

50

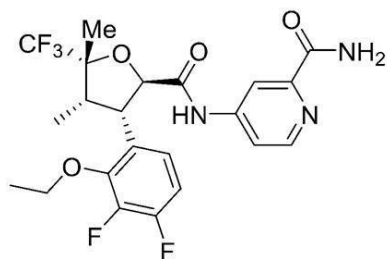
3 9 2 9 (2) Å ; b = 1 4 . 5 8 2 7 (4) Å ; c = 1 8 . 9 3 1 2 (6) Å ; α = 9 0 ° ; β = 9 0 ° ; 及び γ = 9 0 ° を特徴とする、項目 5 2 または 5 3 に記載の化合物。
(項目 5 5)

項目 4 7 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、形態 B が、前記化合物を酢酸エチルに溶解し、次に、貧溶媒として n-ヘプタンを加えることにより前記化合物を結晶化することによって得られ得る、化合物。

(項目 5 6)

前記化合物が、式

【化 1 1 1】



を有する、項目 4 0 に記載の化合物。

(項目 5 7)

前記化合物が結晶性固体形態である、項目 5 6 に記載の化合物。

(項目 5 8)

前記結晶性固体形態が形態 A である、項目 5 7 に記載の化合物。

(項目 5 9)

形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、斜方晶系を特徴とする、項目 5 8 に記載の化合物。

(項目 6 0)

形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、I 2 2 2 空間群を特徴とする、項目 5 8 または 5 9 に記載の化合物。

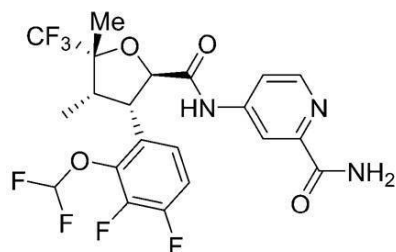
(項目 6 1)

形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞： a = 1 2 . 0 1 7 2 (5) Å ; b = 1 5 . 6 6 8 2 (6) Å ; c = 2 4 . 1 4 0 6 (11) Å ; α = 9 0 ° ; β = 9 0 ° ; 及び γ = 9 0 ° を特徴とする、項目 5 8 ～ 6 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 2)

前記化合物が、式

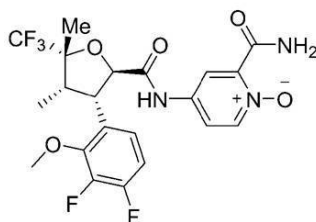
【化 1 1 2】



を有する、項目 4 0 に記載の化合物。

(項目 6 3)

前記化合物が結晶性固体形態である、項目 6 2 に記載の化合物。

(項目 6 4)前記結晶性固体形態が形態 A である、項目 6 3 に記載の化合物。(項目 6 5)形態 A が、10.1、13.7、14.1、16.3、及び 20.0 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、項目 6 4 に記載の化合物。(項目 6 6)前記結晶性固体形態が形態 B である、項目 6 3 に記載の化合物。(項目 6 7)形態 B が、6.8、13.2、16.1、20.6、及び 21.3 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、項目 6 6 に記載の化合物。(項目 6 8)形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、単斜晶系を特徴とする、項目 6 4 または 6 5 に記載の化合物。(項目 6 9)形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、P 2₁ 空間群を特徴とする、項目 6 4、6 5、及び 6 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 7 0)形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞： $a = 12.0863(2) \text{ \AA}$ ； $b = 7.48310(10) \text{ \AA}$ ； $c = 23.9904(4) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 90.0130(10)^\circ$ ；及び $\gamma = 90^\circ$ を特徴とする、項目 6 4、6 5、6 8、及び 6 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 7 1)前記化合物が、式【化 1 1 3】を有する、項目 4 0 に記載の化合物。(項目 7 2)前記化合物が結晶性固体形態である、項目 7 1 に記載の化合物。(項目 7 3)前記結晶性固体形態が形態 A である、項目 7 2 に記載の化合物。(項目 7 4)形態 A が、13.7、15.2、及び 18.2 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、項目 7 3 に記載の化合物。(項目 7 5)形態 A が、171.4、141.6、118.0、112.2、23.0、及び 11.6 ppm の化学シフトにピークを有する固体 ¹³C NMR スペクトル、または -74.6、-141.5、及び -154.6 ppm の化学シフトにピークを有する固体 ¹⁹F NMR スペクトルを特徴とする、項目 7 3 または 7 4 に記載の化合物。(項目 7 6)形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、単斜晶系を特徴とする、項目 7 3 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 7 7)

形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、 $P2_1$ 空間群を特徴とする、項目 73～76 のいずれか 1 項に記載の化合物。

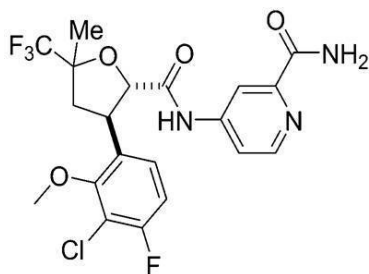
(項目 78)

形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞： $a = 11.2266(3) \text{ \AA}$ ； $b = 7.3948(2) \text{ \AA}$ ； $c = 13.1432(4) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 100.3980(1)^\circ$ ；及び $\gamma = 90^\circ$ を特徴とする、項目 73～77 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 79)

前記化合物が、式

【化 114】



を有し、

実施例 6、ステップ 7 に記載されるように、ラセミジアステレオマーの混合物（5 位でのエピマー）が SFC によって分離されるとき、前記化合物が、第 3 の溶出異性体の絶対立体化学を有する、項目 40 に記載の化合物。

(項目 80)

前記化合物が結晶性固体形態である、項目 79 に記載の化合物。

(項目 81)

前記結晶性固体形態が形態 A である、項目 80 に記載の化合物。

(項目 82)

形態 A が、 9.2 、 10.4 、及び 15.7 の角度（ $2\theta \pm 0.2$ 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、項目 81 に記載の化合物。

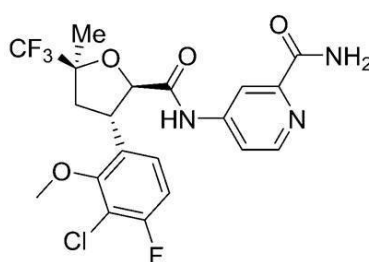
(項目 83)

形態 A が、 167.7 、 126.0 、 115.9 、 43.5 、及び 20.3 ppm の化学シフトにピークを有する固体 ^{13}C NMR スペクトル、または -82.2 、 -83.1 、 -111.7 、及び -114.4 ppm の化学シフトにピークを有する固体 ^{19}F NMR スペクトルを特徴とする、項目 81 または 82 に記載の化合物。

(項目 84)

前記化合物が、式

【化 115】



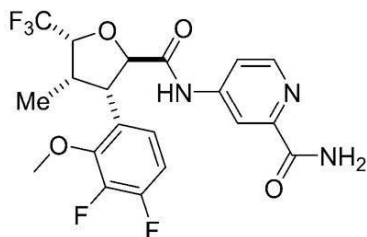
を有する、項目 40 に記載の化合物。

(項目 8 5)前記化合物が結晶性固体形態である、項目 8 4 に記載の化合物。(項目 8 6)前記結晶性固体形態が形態 A である、項目 8 5 に記載の化合物。(項目 8 7)形態 A が、17.2、19.3、及び 22.3 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、項目 8 6 に記載の化合物。(項目 8 8)形態 A が、171.1、149.3、123.3、41.6、及び 20.0 ppm の化学シフトにピークを有する固体 ^{13}C NMR スペクトル、または -78.2、-113.5、及び -115.1 ppm の化学シフトにピークを有する固体 ^{19}F NMR スペクトルを特徴とする、項目 8 6 または 8 7 に記載の化合物。

10

(項目 8 9)形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、単斜晶系を特徴とする、項目 8 6 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 9 0)形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、P2₁ 空間群を特徴とする、項目 8 6 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。(項目 9 1)形態 A が、単結晶 X 線分析によって決定されるように、以下の寸法の単位胞： $a = 7.8661(3) \text{ \AA}$ ； $b = 7.9167(3) \text{ \AA}$ ； $c = 16.8777(7) \text{ \AA}$ ； $\alpha = 90^\circ$ ； $\beta = 98.487(2)^\circ$ ；及び $\gamma = 90^\circ$ を特徴とする、項目 8 6 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 9 2)前記化合物が、式【化 1 1 6】

30

を有し、実施例 7、ステップ 11 に記載されるように、エナンチオマーのラセミ混合物が SFC によって分離されるとき、前記化合物が、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する、項目 4 0 に記載の化合物。(項目 9 3)前記化合物が結晶性固体形態である、項目 9 2 に記載の化合物。

40

(項目 9 4)前記結晶性固体形態が形態 A である、項目 9 3 に記載の化合物。(項目 9 5)形態 A が、6.8、7.9、及び 13.8 の角度（2 シータ ± 0.2 度）での回折を有する XRPD パターンを特徴とする、項目 9 4 に記載の化合物。(項目 9 6)治療有効量の項目 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または項目 4 0 ~ 9 5 のいずれか 1 に記載の化合物、及び 1 つもしくはそれより多くの薬学的に許容される担体もしくはビヒクルを含む医薬組成物。

50

(項目 9 7)

項目 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または項目 4 0 ～ 9 5 のいずれか 1 に記載の化合物及び 1 つもしくはそれより多くの薬学的に許容される担体もしくはビヒクルを含む医薬組成物。

(項目 9 8)

対象の電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法であって、項目 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、項目 4 0 ～ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、または項目 9 6 もしくは 9 7 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 9 9)

前記電位依存性ナトリウムチャンネルが N a_v 1 . 8 である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的咳嗽、または心不整脈の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の項目 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、項目 4 0 ～ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、または項目 9 6 もしくは 9 7 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目 1 0 1)

前記方法が、神経障害性疼痛の前記対象を治療するかまたはその重症度を軽減することを含む、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 2)

前記神経障害性疼痛が、ヘルペス後神経痛を含む、項目 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

前記神経障害性疼痛が、小径線維ニューロパチーまたは特発性小径線維ニューロパチーを含む、項目 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

前記神経障害性疼痛が、糖尿病性神経障害を含む、項目 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記方法が、筋骨格系疼痛の前記対象を治療するかまたはその重症度を軽減することを含む、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 6)

前記筋骨格系疼痛が、変形性関節症疼痛を含む、項目 1 0 5 に記載の方法。

(項目 1 0 7)

前記方法が、急性疼痛の前記対象を治療するかまたはその重症度を軽減することを含む、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 0 8)

前記急性疼痛が、急性術後疼痛を含む、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 0 9)

前記方法が、術後疼痛の前記対象を治療するかまたはその重症度を軽減することを含む、項目 1 0 0 に記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記術後疼痛が、パニオン切除疼痛を含む、項目 1 0 9 に記載の方法。

(項目 1 1 1)

前記術後疼痛が、ヘルニア縫合疼痛を含む、項目 1 0 9 に記載の方法。

(項目 1 1 2)

前記術後疼痛が、腹壁形成術疼痛を含む、項目 1 0 9 に記載の方法。

(項目 1 1 3)

前記方法が、内臓痛の前記対象を治療するかまたはその重症度を軽減することを含む、項目 1 0 0 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 1 1 4)

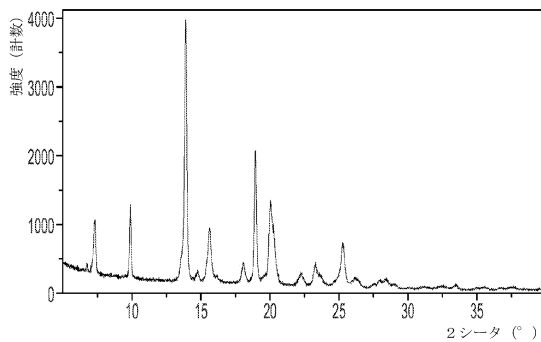
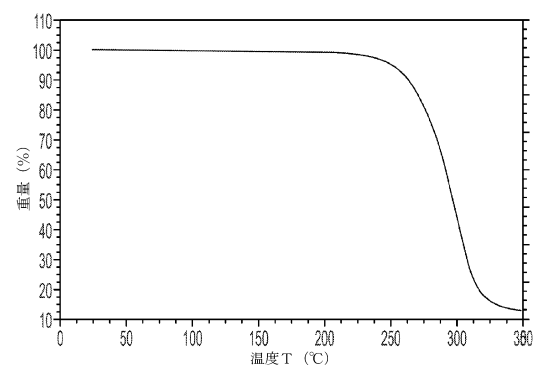
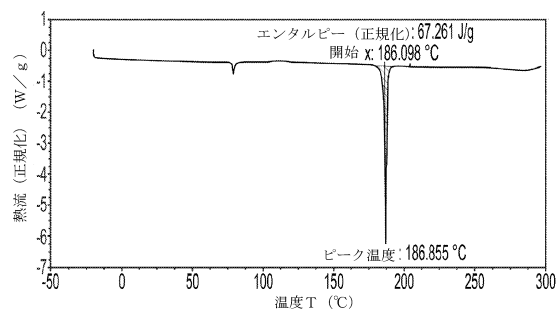
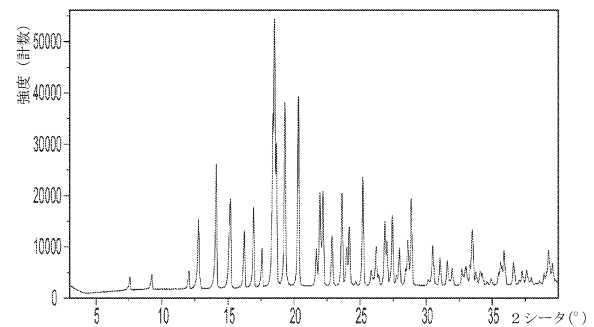
疼痛の対象を治療するかまたはその重症度を軽減する方法であって、有効量の項目 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、項目 4 0 ～ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、または項目 9 6 もしくは 9 7 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

(項目 1 1 5)

前記化合物、前記薬学的に許容される塩または前記医薬組成物による治療と同時に、治療前に、または治療後に投与される 1 つもしくはそれより多くの追加の治療剤で前記対象を治療する、項目 9 7 ～ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 1 6)

項目 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、項目 4 0 ～ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、または項目 9 6 もしくは 9 7 に記載の医薬組成物の、医薬としての使用。

【図面】**【図 1】****【図 2】****【図 3】****【図 4】**

10

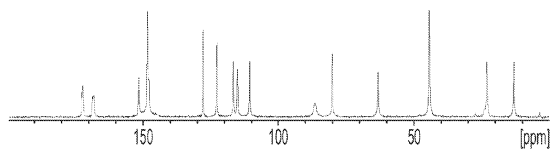
20

30

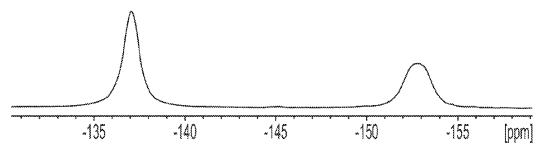
40

50

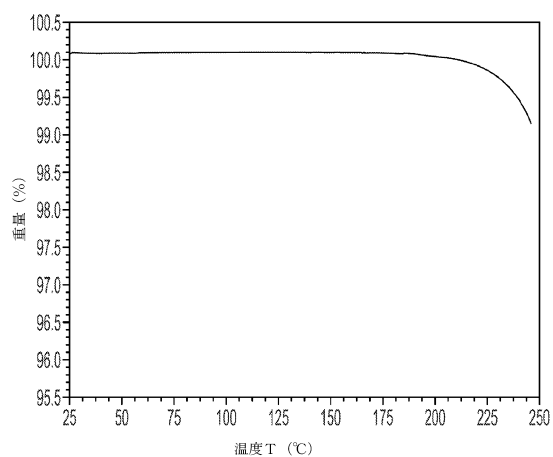
【図 5】



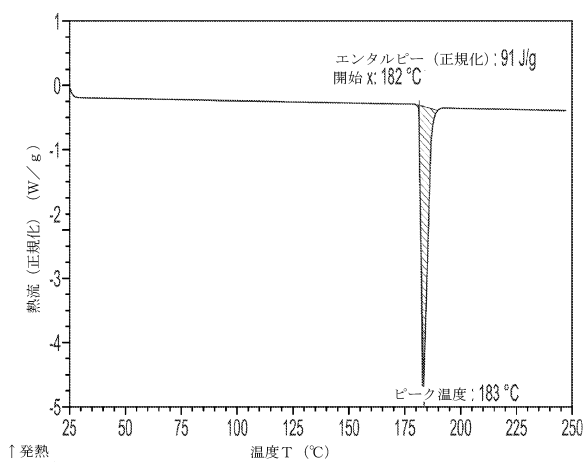
【図 6】



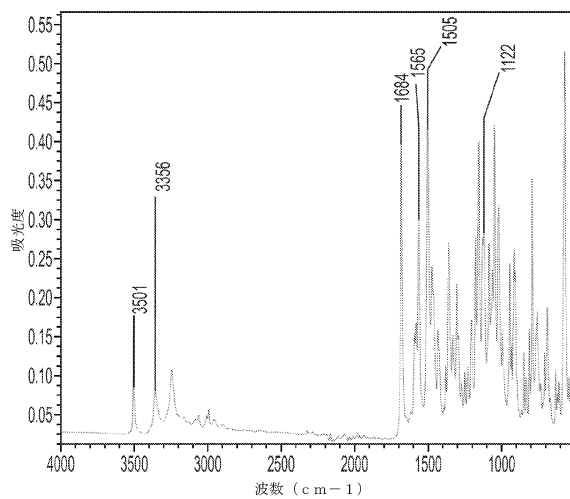
【図 7】



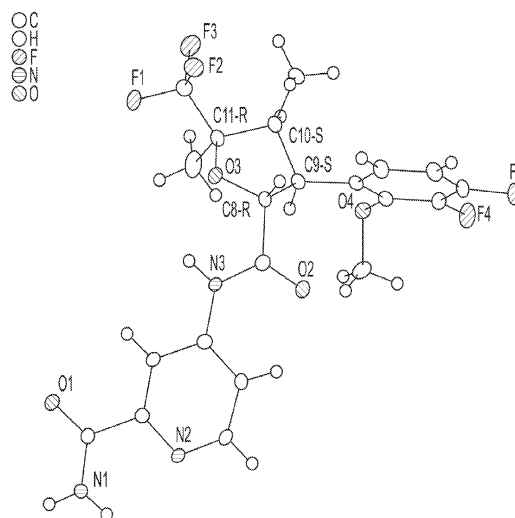
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

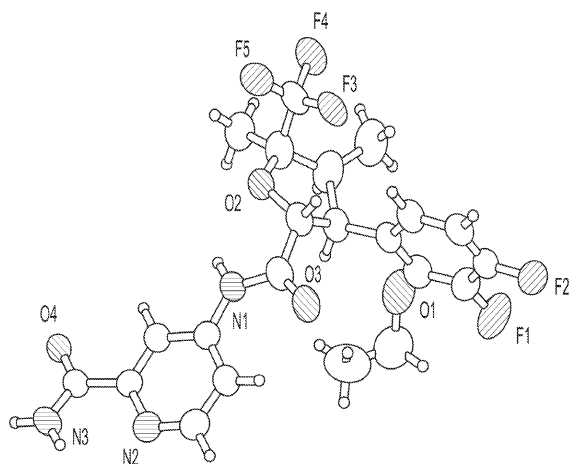
20

30

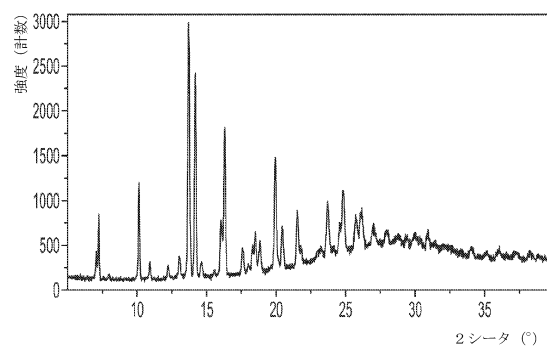
40

50

【図 1 1】

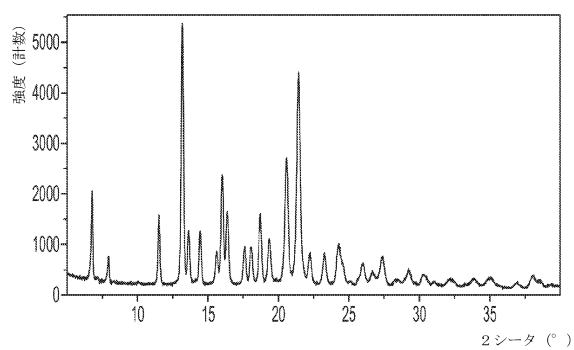


【図 1 2】

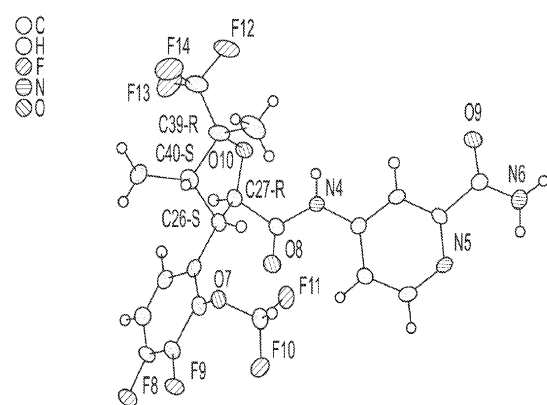


10

【図 1 3】



【図 1 4】



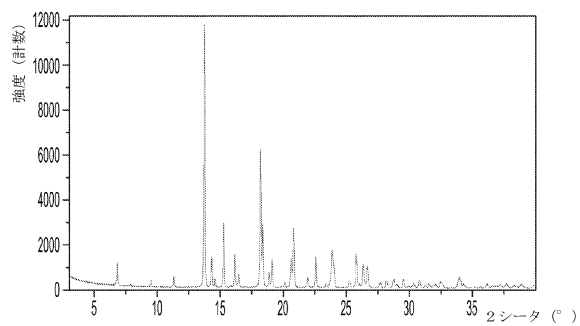
20

30

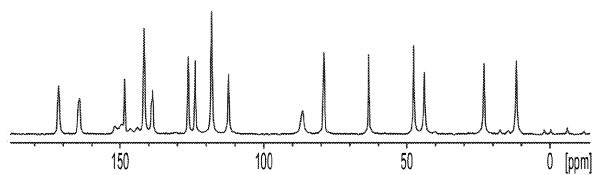
40

50

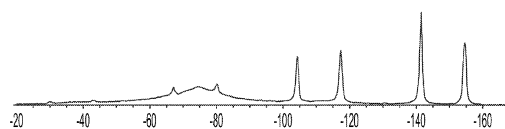
【図 15】



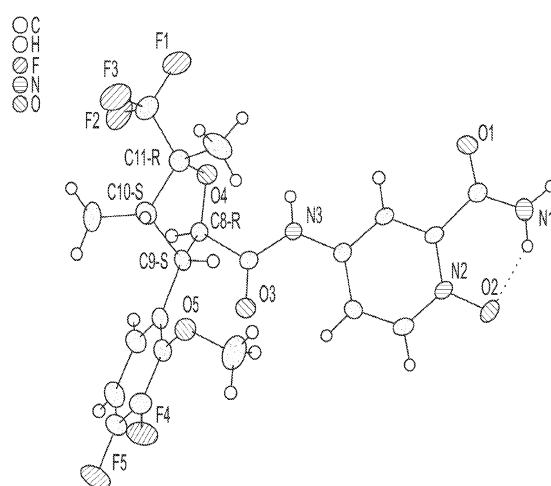
【図 16】



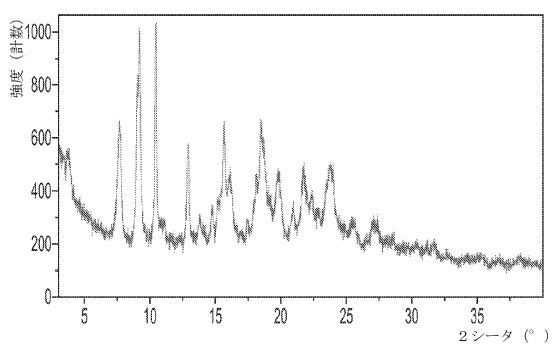
【図 17】



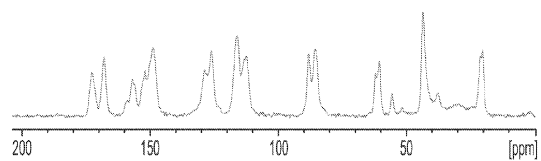
【図 18】



【図 19】



【図 20】



10

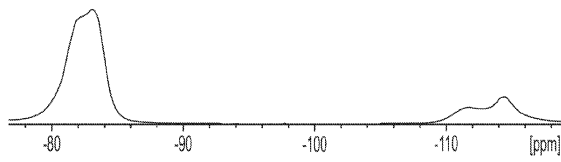
20

30

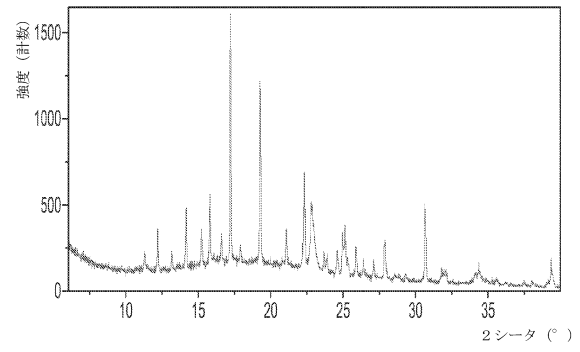
40

50

【図 2 1】

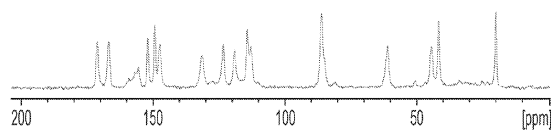


【図 2 2】

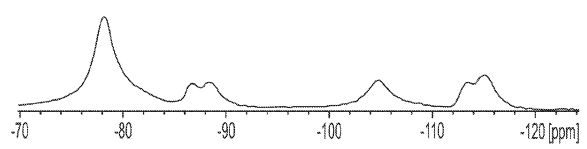


10

【図 2 3】

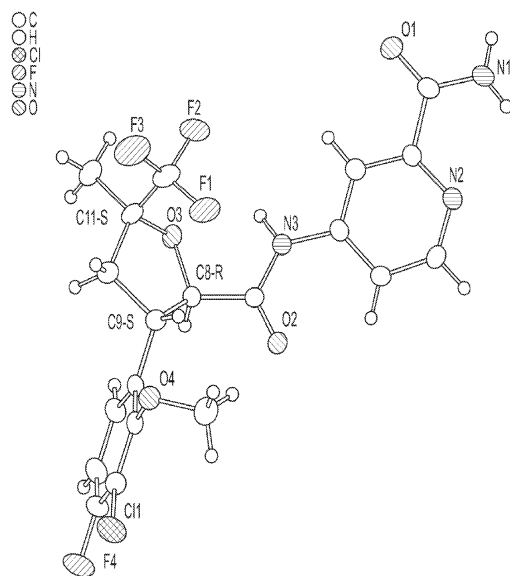


【図 2 4】

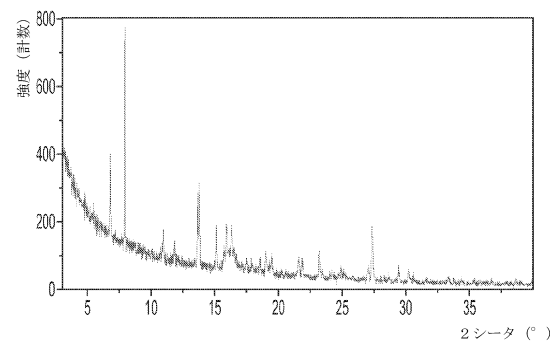


20

【図 2 5】



【図 2 6】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	13/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	11/14 (2006.01)	A 6 1 P	13/00
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/14
C 0 7 D	307/18 (2006.01)	A 6 1 P	9/06
A 6 1 K	31/341 (2006.01)	C 0 7 D	307/18
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/341
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
		A 6 1 K	31/444

ユー 5 0

- (72)発明者 アハマド, ナディア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ベック, エリザベス メアリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 カルバーリョ メイレレス, リディオ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 チャデク, エワ イウォナ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 エチェバリア ジャルディ, ゴルカ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ガラン, バイラビ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ハディダ ルア, サラ エス.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ハーレイ, デニス ジェイムズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ネグテル, ロナルド マーセラス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ノイバート, ティモシー ドナルド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ピンダー, ジョアン ルイーズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ポンティロ, ジョセフ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 プリン, ロバート
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 シュミット, イボンヌ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ショー, デイビッド マシュー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 スケラット, サラ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ステイモス, ディーン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 トムソン, スティーブン アンドリュー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ビラニ, アニサ ニザラリ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者 レイ, クリストファー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2019/014352 (WO, A1)

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 米国, 2007年05月15日, Vol.104(20), p.8520-8525

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

Caplus/REGISTRY (STN)