

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-519301
(P2022-519301A)

(43)公表日 令和4年3月22日(2022.3.22)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 213/76 (2006.01)		C 0 7 D 213/76		C S P 4 C 0 5 5	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)		A 6 1 K 31/444		4 C 0 6 3	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)		A 6 1 K 31/4545		4 C 0 8 4	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506		4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)		A 6 1 K 31/496			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全218頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-545808(P2021-545808)	(71)出願人	504389991		
(86)(22)出願日	令和2年2月4日(2020.2.4)		ノバルティス アーゲー		
(85)翻訳文提出日	令和3年8月5日(2021.8.5)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ		
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/050884		3 5		
(87)国際公開番号	WO2020/161623	(74)代理人	100092783		
(87)国際公開日	令和2年8月13日(2020.8.13)		弁理士 小林 浩		
(31)優先権主張番号	62/801,717	(74)代理人	100095360		
(32)優先日	平成31年2月6日(2019.2.6)		弁理士 片山 英二		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	弁理士 大森 規雄		
		(74)代理人	100110663		
			弁理士 杉山 共永		
		(72)発明者	アジミオーラ, ミハイ		
			アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州, ラ ホヤ, ラ ホヤ ビレッジ ド 最終頁に続く		

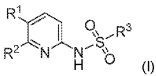
(54)【発明の名称】 N－（ピリジン－２－イル）ピリジン－スルホンアミド誘導体及び疾患の処置におけるそれらの使用

(57)【要約】

本発明は、C F T Rの活性を調節することが可能な式 (I)

【化１】

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

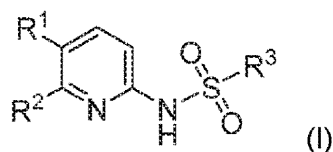


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

(式中：

R¹ が、H、C₁～C₆アルキル、ハロ、ハロ置換 C₁～C₆アルキル、重水素置換 C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ又はハロ置換 C₁～C₆アルコキシであり；

R² が、

a) 1～2つの R⁴ 基で置換されるフェニル；

b) N、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリール、

及び

c) N、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール（ここで、前記ヘテロアリールが、1～3つの R⁴ 基で置換される）

20

から選択され；

R³ が、ピリジン-2-イル又はピリジン-4-イルであり、ここで、前記ピリジン-2-イル又はピリジン-4-イルが、R⁵ 基で置換され；

各 R⁴ が、独立して、D、C₁～C₆アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～C₆アルコキシ、C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、ハロ置換 C₁～C₆アルキル、重水素置換 C₁～C₆アルキル、ハロ置換 C₁～C₆アルコキシ、並びに N、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールから選択され；

R⁵ が、

a) -NR⁶R⁷；

30

b) -OR¹¹；

c) -S(CR⁸R⁹)_nC(=O)OR¹⁰、

d) N、O及びSから独立して選択される1～2つの環員を有する非置換6員ヘテロシクロアルキル；

及び

e) 環員として1～2個のNヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロシクロアルキル（ここで、前記ヘテロシクロアルキルが、1～2つの R¹² 基で置換される）

から選択され；

R⁶ が、H、-C₁～C₆アルキル、ハロ置換 C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、-(CR⁸R⁹)_nOR¹⁴又は-(CR⁸R⁹)_mR¹⁶であり；

40

R⁷ が、H、-C₁～C₆アルキル、-(CR⁸R⁹)_nC(=O)OR¹⁰、-(CR⁸R⁹)_n(CR¹⁴R¹⁵)_mC(=O)OR¹⁰、-(CR¹⁴R¹⁵)_nR¹⁷、-(CR¹⁴R¹⁵)_mC(=O)OR¹⁰、-CHR¹²R¹⁸、1～2つの R¹² 基で置換される単環式 C₃～C₈シクロアルキル、1～2つの R¹² 基で置換される二環式 C₇～C₁₀シクロアルケニル又は1～2つの R¹² 基で置換される二環式 C₇～C₁₀シクロアルキルであり；

各 R⁸ が、独立して、H、D、重水素置換 C₁～C₆アルキル及び C₁～C₆アルキルから選択され；

各 R⁹ が、独立して、H、D、重水素置換 C₁～C₆アルキル及び C₁～C₆アルキルから選択され；

50

各 R^{10} が、独立して、H、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；
 R^{11} が、 $-(CR^8R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 又は 1～2 つの R^{12} 基で置換される
 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^{12} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(CR^8R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NH(CR^{14}R^{15})_m C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_m C(=O)OR^{13}$ 、 $-O(CR^8R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 、安息香酸及びテトラゾリルから選択され；

各 R^{13} が、独立して、H、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^{14} が、独立して、H、D、重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^{15} が、独立して、H、D、重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

又は R^{14} 及び R^{15} が、 $CR^{14}R^{15}$ 中の炭素と一緒に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを形成し；

R^{16} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

R^{17} が、

a) 1～2 つの R^{12} 基で置換される $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

又は

b) 1～2 つの R^{12} 基で置換される、N、O 及び S から独立して選択される 1～2 つの環員を有する 5～6 員単環式ヘテロシクロアルキル

であり；

R^{18} が、アダマンタニルであり；

各 m が、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9 及び 10 から選択され；

各 n が、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9 及び 10 から選択される）

の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

R^2 が、1～2 つの R^4 基で置換されるフェニルであり、又は R^2 が、1～3 つの R^4 基で置換される、N、O 及び S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 3】

各 R^4 が、独立して、D、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、 CD_3 、フェニル、フェノキシ、Cl、F、メトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、ピリミジニル及びピリジルから選択される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 4】

各 R^4 が、独立して、D、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択される、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 5】

各 R^4 が、独立して、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、F 及びエテニルから選択される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項 6】

R^5 が、

a) $-NR^6R^7$ ；

b) $-OR^{11}$ ；

c) $-S(CR^8R^9)_n C(=O)OR^{10}$ 、

及び

d) 環員として 1～2 個の N ヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロシクロアルキル（ここで、前記ヘテロシクロアルキルが、1～2 つの R^{12} 基で置換される）

10

20

30

40

50

から選択され；

R⁶が、H、-C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルキル、C₃～8シクロアルキル、-(CR⁸R⁹)_nOR¹⁴、又は-(CR⁸R⁹)_mR¹⁶であり；

R⁷が、-(CR⁸R⁹)_nC(=O)OR¹⁰、-(CR⁸R⁹)_n(CR¹⁴R¹⁵)_mC(=O)OR¹⁰、-(CR¹⁴R¹⁵)_nR¹⁷、-(CR¹⁴R¹⁵)_mC(=O)OR¹⁰、-CHR¹²R¹⁸、1～2つのR¹²基で置換される単環式C₃～8シクロアルキル、1～2つのR¹²基で置換される二環式C₇～10シクロアルケニル又は1～2つのR¹²基で置換される二環式C₇～10シクロアルキルであり；

各R⁸がHであり；

各R⁹がHであり；

各R¹⁰が、H又はC₁～6アルキルであり；

R¹¹が-(CR⁸R⁹)_nC(=O)OR¹³であり；

各R¹²が、独立して、C₁～6アルキル、-OH、-(CR⁸R⁹)_nC(=O)OR¹³、-C(=O)NH(CR¹⁴R¹⁵)_mC(=O)OR¹³、-C(=O)OR¹³、-(CR¹⁴R¹⁵)_mC(=O)OR¹³、-O(CR⁸R⁹)_nC(=O)OR¹³、安息香酸及びテトラゾリルから選択され；

各R¹³が、独立して、H、及びC₁～6アルキルから選択され；

各R¹⁴が、独立して、H及びC₁～6アルキルから選択され；

各R¹⁵が、独立して、H及びC₁～6アルキルから選択され；

又はR¹⁴及びR¹⁵が、CR¹⁴R¹⁵中の炭素と一緒に、C₃～8シクロアルキルを形成し；

R¹⁶が、C₃～8シクロアルキルであり；

R¹⁷が、

a) 1～2つのR¹²基で置換されるC₃～8シクロアルキル、

又は

b) 1～2つのR¹²基で置換される、N、O及びSから独立して選択される1～2つの環員を有する5～6員単環式ヘテロシクロアルキルであり；

R¹⁸が、アダマンタニルであり；

各mが、独立して、1、2、3又は4から選択され；

各nが、独立して、1、2、3又は4から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項7】

R⁵が、

a) -NR⁶R⁷；

b) -OR¹¹；

c) -S(CH₂)₂C(=O)OH、

d) 1～2つのR¹²基で置換されるピペリジニル；

e) 1～2つのR¹²基で置換されるピペラジニル；

及び

f) 1～2つのR¹²基で置換されるピロリジニル

から選択され；

R⁶が、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、-(CH₂)_nOR¹⁰、又は-CH₂R¹⁶であり；

R⁷が、-CH₂C(=O)OH、-(CH₂)₂C(=O)OH、-(CH₂)₃C(=O)OH、-(CH₂)₄C(=O)OH、-CH₂R¹⁷、-CH₂(CR¹⁴R¹⁵)₂C(=O)OH、-(CR¹⁴R¹⁵)₂C(=O)OH、-CHR¹²R¹⁸、1～2つのR¹²基で置換されるシクロヘキシル、1～2つのR¹²基で置換されるビスシクロ[2.2.1]ヘプテニル、又は1～2つのR¹²基で置換されるビスシクロ[2.2.

10

20

30

40

50

1] ヘプタニルであり；

R¹⁰が、H又はメチルであり；

R¹¹が－(CH₂)₂C(=O)OR¹³であり；

各R¹²が、独立して、メチル、－OH、－C(=O)OR¹³、－CH₂C(=O)OR¹³、－(CH₂)₂C(=O)OR¹³、－(CH₂)₃C(=O)OR¹³、－(CR¹⁴R¹⁵)C(=O)OR¹³、－(CR¹⁴R¹⁵)₂C(=O)OR¹³、－OCH₂C(=O)OR¹³、－CH₂C(=O)OR¹³、－C(=O)NH(CR¹⁴R¹⁵)C(=O)OR¹³、安息香酸及びテトラゾリルから選択され；

各R¹³が、独立して、H、メチル及びエチルから選択され；

各R¹⁴が、独立して、H、メチル及びエチルから選択され；

各R¹⁵が、独立して、H、メチル及びエチルから選択され；

又はR¹⁴及びR¹⁵が、CR¹⁴R¹⁵中の炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルを形成し；

R¹⁶が、シクロプロピルであり；

R¹⁷が、

a) 1～2つのR¹²基で置換されるシクロブチル；

b) 1～2つのR¹²基で置換されるシクロペンチル；

又は

c) 1～2つのR¹²基で置換されるテトラヒドロ－2H－ピラニル

であり；

R¹⁸が、アダマンタニルである；

請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項8】

R¹が、ハロ又はハロ置換C₁～6アルキルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項9】

R¹が、Cl、F又はCF₃である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項10】

R¹が、Cl又はCF₃である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項11】

R¹がCF₃である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【請求項12】

3－((6－(N－(5－クロロ－6－(2, 6－ジメチルフェニル)ピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)アミノ)プロパン酸；

3－((4－(N－(5－クロロ－6－(2, 6－ジメチルフェニル)ピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)アミノ)プロパン酸；

4－((6－(N－(5－クロロ－6－(2, 6－ジメチルフェニル)ピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)アミノ)ブタン酸；

5－((6－(N－(5－クロロ－6－(2, 6－ジメチルフェニル)ピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)アミノ)ペンタン酸；

2－(1－(6－(N－(5－クロロ－6－(2, 6－ジメチルフェニル)ピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)ピペリジン－4－イル)酢酸；

1－(6－(N－(6－([1, 1'－ビフェニル]－2－イル)－5－クロロピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)－4－メチルピペリジン－4－カルボン酸；

1－(6－(N－(6－([1, 1'－ビフェニル]－2－イル)－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)－4－メチルピペ

10

20

30

40

50

リジン-4-カルボン酸；

4-(4-(6-(N-(6-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)安息香酸；

2-(1-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン-4-イル)酢酸；

2-(4-メチル-1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-イル)酢酸；

10

2,2-ジメチル-3-((6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；

2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン-4-イル)酢酸；

2-(1-(6-(N-(6-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン-4-イル)酢酸；

2-メチル-2-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-イル)プロパン酸；

20

2-(4-ヒドロキシ-1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-イル)-2-メチルプロパン酸；

1-((6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロプロパン-1-カルボン酸；

1-((6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸；

30

2-(1-(6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン-4-イル)酢酸；

2-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-イル)酢酸；

2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-イル)酢酸；

2-(1-(6-(N-(6-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-4-イル)酢酸；

40

2-(1-(6-(N-(6-(2-シクロブチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン-4-イル)酢酸；

2-(1-(6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン-4-イル)酢酸；

2-(1-(6-(N-(6-(2-(tert-ブチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン-4-イル)酢酸；

50

- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (2 - シクロブチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) 酢酸 ;
- 4 - メチル - 1 - (6 - (N - (6 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 4 - メチル - 1 - (6 - (N - (6 - (2 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;
- 4 - メチル - 1 - (6 - (N - (6 - (2 - フェノキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ; 10
- 1 - (6 - (N - (6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 5 - クロロピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸 ;
- 1 - (6 - (N - (4' - イソプロピル - 3 - (トリフルオロメチル) - [2, 3' - ビピリジン] - 6 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸 ;
- 2 - ((1 - (6 - (N - (6 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) 酢酸 ; 20
- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) 酢酸 ;
- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) 酢酸 ;
- 3 - (メチル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;
- 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ; 30
- 4 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;
- 4 - (メチル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;
- 3 - ((6 - (N - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) プロパン酸 ;
- 3 - ((6 - (N - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;
- 4 - ((6 - (N - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ; 40
- 4 - ((6 - (N - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) ブタン酸 ;
- 5 - ((6 - (N - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ペンタン酸 ;
- 5 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ペンタン酸 ;
- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸 ; 50

3 - ((6 - (N - (6 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)
ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) プロパ
ン酸 ;

3 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロ
メチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ
) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 ;

2 , 2 - ジメチル - 3 - (メチル (6 - (N - (6 - (オートリル) - 5 - (トリフルオ
ロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパ
ン酸 ;

3 - ((6 - (N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロ
メチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ
) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 ;

10

3 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロ
メチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ
) プロパン酸 ;

3 - ((6 - (N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロ
メチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ
) プロパン酸 ;

2 - (1 - (6 - (N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフル
オロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル
ピペリジン - 3 - イル) 酢酸 ;

20

2 - (3 - メチル - 1 - (6 - (N - (6 - (オートリル) - 5 - (トリフルオロメチル
) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル)
酢酸 ;

2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフル
オロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル
ピペリジン - 3 - イル) 酢酸 ;

4 - (エチル (6 - (N - (6 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメ
チル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

3 - (エチル (6 - (N - (6 - (オートリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン
 - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;

30

3 - (エチル (6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)
ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;

4 - ((6 - (N - (6 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル)
ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) ブタン
酸 ;

3 - (1 - (6 - (N - (6 - (オートリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン -
2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) プロパン酸 ;

3 - (1 - (6 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - ビニルフェニル) ピ
リジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) プロ
パン酸 ;

40

4 - (1 - (6 - (N - (6 - (オートリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン -
2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) ブタン酸 ;

4 - (1 - (6 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - ビニルフェニル) ピ
リジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) ブタ
ン酸 ;

エチル (R) - 2 - (1 - (6 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - ビニ
ルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン -
3 - イル) アセテート ;

メチル (S) - 2 - (1 - (6 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - ビニ

50

ルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセテート;

2-(3-メチル-1-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)酢酸;

2-(1-(6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピロリジン-3-イル)酢酸;

2-(1-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピロリジン-3-イル)酢酸;

3-(エチル(6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸;

3-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸;

4-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)ブタン酸;

(R)-2-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸;

(R)-2-(1-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(1-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸;

3-(エチル(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸;

3-(1-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸;

(R)-3-(1-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸;

(S)-3-(1-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸;

3-(イソプロピル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸;

(R)-2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸;

(S)-2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イ

10

20

30

40

50

ル) 酢酸 ;

(S) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) 酢酸 ;

(R) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) 酢酸 ;

5 - (メチル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ペンタン酸 ;

5 - ((6 - (N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) ペンタン酸 ;

5 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) ペンタン酸 ;

4 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((6 - (N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - (イソプロピル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

3 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;

3 - (エチル (6 - (N - (6 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;

4 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (イソプロピル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (イソプロピル) アミノ) ブタン酸 ;

3 - ((6 - (N - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (エチル) アミノ) プロパン酸 ;

4 - (エチル (6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

3 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 2 - イル) プロパン酸 ;

3 - (エチル (6 - (N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;

5 - ((6 - (N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (イソプロピル) アミノ) ペンタン酸 ;

5 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (イソプロピル)

10

20

30

40

50

アミノ) ペンタン酸 ;

5 - (イソプロピル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ペンタン酸 ;

3 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;

4 - (ブチル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - (ブチル (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

(1 S, 3 R) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

(1 R, 3 S) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;

(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボン酸 ;

(1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボン酸 ;

(1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 ;

(1 S, 2 S, 3 R, 4 R) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 ;

(1 R, 2 R, 3 S, 4 S) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 ;

4 - (エチル (6 - (N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

3 - ((6 - (N - (6 - (2 - シクロプロピル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (エチル) アミノ) プロパン酸 ;

4 - (ブチル (6 - (N - (3 - クロロ - 2' - イソプロピル - [2, 3' - ビピリジン] - 6 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

3 - (シクロプロピル (6 - (N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 -

10

20

30

40

50

(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸;

4- (エチル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

4- (エチル (6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

3- ((シクロプロピルメチル) (6- (N- (6- (2-エチル-5-フルオロフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸;

10

3- ((6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) チオ) プロパン酸;

3- (シクロプロピル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸;

3- ((6- (N- (6- (2-エチル-5-フルオロフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (イソプロピル) アミノ) プロパン酸;

4- ((6- (N- (6- (2-エチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) オキシ) シクロヘキサン-1-カルボン酸;

20

3- ((6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) オキシ) プロパン酸;

(1S, 2R, 3S, 4R) -3- ((6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸;

3- (プロピル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸;

3- ((6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (プロピル) アミノ) プロパン酸;

30

(S) -2- (3-メチル-1- (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) 酢酸;

(R) -2- (3-メチル-1- (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) 酢酸;

(S) -6- (2- (1H-テトラゾール-5-イル) ピロリジン-1-イル) -N- (5-クロロ-6- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド;

4- (シクロプロピル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;

40

3- ((6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (イソブチル) アミノ) プロパン酸;

4- ((6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (イソブチル) アミノ) ブタン酸;

3- (イソブチル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸;

4- (イソブチル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリ

50

- ジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 ;
- 1- ((メチル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) メチル) シクロペンタン-1-カルボン酸 ;
- 4- ((6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (プロピル) アミノ) ブタン酸 ;
- 4- (プロピル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 ;
- 4- ((メチル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 ;
- 4- ((6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ) ブタン酸 ;
- 3- ((6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (イソプロピル) アミノ) プロパン酸 ;
- 2- (4- ((6- (N- (5-クロロ-6- (o-トリル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) シクロヘキサン-1-カルボキサミド) ブタン酸 ;
- 3- ((6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ) プロパン酸 ;
- 3- ((6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ) プロパン酸 ;
- 1- ((メチル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) メチル) シクロブタン-1-カルボン酸 ;
- 4- (((6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (メチル) アミノ) メチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 ;
- 1- (((6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (メチル) アミノ) メチル) シクロブタン-1-カルボン酸 ;
- 3- ((4- (N- (5-クロロ-6- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (エチル) アミノ) プロパン酸 ;
- 3- ((4- (N- (5-クロロ-6- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ペンタン酸 ;
- 3- ((4- (N- (5-クロロ-6- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 ;
- 2- (アダマンタン-1-イル) -2- ((6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) 酢酸 ;
- 3- ((4- (N- (5-クロロ-6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (エチル) アミノ) プロパン酸 ;
- 3- ((6- (N- (6- (2, 6-ジメチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (エチル) アミノ) プロパン酸 ;

(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)グリシン；
3-(ブチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；
3-(ブチル(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；
3-(シクロブチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；
4-(6-(N-(5-クロロ-6-(o-トリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)ブタン酸；
4-(6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)ブタン酸；
4-(6-(N-(5-クロロ-6-(o-トリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸；
4-(6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、及び
4-(2-メトキシエチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項13】

4-(イソブチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸；
4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸；
3-(シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；
4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸；
5-(イソプロピル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン酸、及び
4-(ブチル(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる担体、又は希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項15】

1つ又は複数のさらなる医薬品をさらに含む、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記さらなる医薬品が、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染薬、CFTRモジュレータ、及び抗炎症薬から選択される、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記さらなる医薬品がCFTRモジュレータである、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記さらなる医薬品が C F T R コレクタである、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記さらなる医薬品が C F T R ポテンシエータである、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記さらなる医薬品が、C F T R モジュレータ及び C F T R ポテンシエータである、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

対象における C F T R 媒介性疾患を処置するための方法であって、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容できる塩又は請求項 1 4 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

10

【請求項 2 2】

前記 C F T R 媒介性疾患が、嚢胞性線維症、喘息、C O P D、及び慢性気管支炎から選択される、請求項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 C F T R 媒介性疾患が、嚢胞性線維症、C O P D、又は気腫である、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 C F T R 媒介性疾患が、嚢胞性線維症である、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又は請求項 1 4 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物の前に、それと同時に、又はその後に、1 つ又は複数のさらなる医薬品を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 2 1 に記載の方法。

20

【請求項 2 6】

前記さらなる医薬品が、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染症薬、C F T R モジュレータ、及び抗炎症薬から選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記さらなる医薬品が C F T R モジュレータである、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記さらなる医薬品が C F T R ポテンシエータである、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記さらなる医薬品が、C F T R モジュレータ及び C F T R ポテンシエータである、請求項 2 5 に記載の方法。

30

【請求項 3 0】

C F T R 媒介性疾患を処置するための薬剤の製造における、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 3 1】

前記薬剤が、1 つ又は複数のさらなる医薬品をさらに含む、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記さらなる医薬品が、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染症薬、C F T R モジュレータ、及び抗炎症薬から選択される、請求項 3 1 に記載の使用。

40

【請求項 3 3】

前記さらなる医薬品が、C F T R モジュレータである、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記さらなる医薬品が、C F T R コレクタである、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 5】

前記さらなる医薬品が、C F T R ポテンシエータである、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 6】

前記さらなる医薬品が、C F T R モジュレータ及び C F T R ポテンシエータである、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 7】

50

C F T R 媒介性疾患を処置するのに使用するための、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、又は請求項 1 4 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

前記 C F T R 媒介性疾患が、嚢胞性線維症、喘息、C O P D、及び慢性気管支炎から選択される、請求項 3 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、又は請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記 C F T R 媒介性疾患が、嚢胞性線維症、C O P D、又は気腫である、請求項 3 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、又は請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4 0】

前記 C F T R 媒介性疾患が、嚢胞性線維症である、請求項 3 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、又は請求項 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

肺炎を処置するのに使用するための、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、又は請求項 1 4 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、N-（ピリジン-2-イル）ピリジン-スルホンアミド部分を含む、化合物及びその薬学的に許容できる塩に関する。本発明はさらに、呼吸器疾患の処置におけるこのような化合物の使用に関する。本発明はさらに、肺炎の処置におけるこのような化合物の使用に関する。本発明はさらに、このような化合物、薬学的に許容できる担体及び任意選択的に少なくとも1つのさらなる治療剤を含む医薬組成物に関する。本発明はさらに、このような化合物及び少なくとも1つのさらなる治療剤を含む組合せに関する。本発明はさらに、呼吸器疾患の処置におけるこのような医薬組成物及び組合せの使用に関する。本発明はさらに、肺炎の処置におけるこのような医薬組成物及び組合せの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

30

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

【0003】

嚢胞性線維症（C F）は、主に、気道、膵臓、腸、及び他の組織における分泌上皮の頂端部細胞膜において発現されるc A M P 調節性クロライドチャンネルである、C F 膜コンダクタンス制御因子（C F T R）タンパク質の機能喪失型突然変異によって引き起こされる。C F T Rは、2つの膜貫通ドメイン、A T P に結合し、それを加水分解する2つのヌクレオチド結合ドメイン（N B D 1 及び N B D 2）、及びリン酸化によってチャンネルをゲートする調節（R）ドメインからなる大きいマルチドメイン糖タンパク質である。その翻訳、細胞プロセッシング、及び／又はクロライドチャンネルゲーティングを損なうことによって機能喪失表現型を生じる、C F T R 遺伝子の約2000の突然変異が、同定されている。約90%のC F 患者における少なくとも1つの対立遺伝子中に存在するF 5 0 8 d e l 突然変異は、C F T R フォールディング、小胞体及び細胞膜における安定性、並びにクロライドチャンネルゲーティングを損なう（D a l e m a n s e t a l . 1 9 9 1 ; D e n n i n g e t a l . 1 9 9 2 ; L u k a c s e t a l . 1 9 9 3 ; D u e t a l . 2 0 0 5）。他の突然変異は、主に、チャンネルゲーティング（例えば、G 5 5 1 D）、コンダクタンス（例えば、R 1 1 7 H）、又は翻訳（例えば、G 5 4 2 X）（W e l s h a n d S m i t h 1 9 9 3）を変化させる。C F のためのC F T R コレクタ及び

40

50

ポテンシエータ治療の基本的前提は、CF誘発変異体CFTR対立遺伝子の細胞プロセシング及びクロライドチャネル機能の根本的な欠陥の補正が、臨床上有効であることである。コレクタは、主に、F508del細胞ミスプロセシングに標的化されるが、ポテンシエータは、細胞表面における変異体CFTRのcAMP依存性クロライドチャネル活性を回復させることが意図される。CF疾患の症状を処置する、抗生物質、抗炎症薬、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、及び酵素補充などの現行の治療と対照的に、コレクタ及びポテンシエータは、根本的なCFTRアニオンチャネル欠陥を補正する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

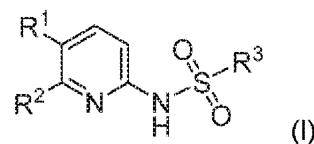
喘息、COPD、慢性気管支炎及び気腫を含む、嚢胞性線維症及び関連疾患のための新規な処置及び治療法が依然として必要とされている。さらに、肺炎のための新規な処置及び治療法が依然として必要とされている。本発明は、式(I)、及びその部分式の化合物、その薬学的に許容できる塩、その医薬組成物及びその組合せを提供し、ここで、式(I)、及びその部分式の化合物は、CFTRコレクタである。本発明はさらに、嚢胞性線維症及び関連疾患を処置、予防、又は改善する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本発明のCFTRコレクタを、CFTRポテンシエータと組み合わせて(2つの組合せ)又はCFTRポテンシエータ及び異なるCFTRコレクタと組み合わせて(3つの組合せ)、投与することを含む方法を提供する。本発明の様々な実施形態が、本明細書に記載される。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の一態様において、式(I)：

【化1】

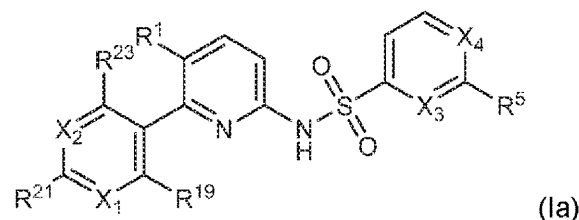


(式中、R¹、R²及びR³が、本明細書において定義されるとおりである)の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容できる塩である。

【0006】

本発明の別の態様は、式(Ia)：

【化2】



(式中：X₁、X₂、X₃、X₄、R¹、R⁵、R¹⁹、R²¹及びR²³及びL₂が、本明細書において定義されるとおりである)の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容できる塩である。

【0007】

別の態様において、本発明は、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。

【0009】

別の態様において、本発明は、対象における囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）媒介性疾患を処置するための方法であって、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0010】

別の態様において、本発明は、対象における囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）媒介性疾患を処置するための方法であって、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0011】

別の態様において、本発明は、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）媒介性疾患の処置のための薬剤の製造における、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

10

【0012】

別の態様において、本発明は、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）媒介性疾患の処置のための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

【0013】

別の態様において、本発明は、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）媒介性疾患の処置に使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を提供する。

20

【0014】

別の態様において、本発明は、対象における囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）媒介性疾患を処置するための方法であって、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0015】

別の態様において、本発明は、対象における囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）媒介性疾患を処置するための方法であって、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0016】

別の態様において、本発明は、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）媒介性疾患の処置のための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物の使用を提供する。

30

【0017】

別の態様において、本発明は、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）媒介性疾患の処置に使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物を提供する。

【0018】

別の態様において、本発明は、治療有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び1つ又は複数のさらなる治療剤を含み、任意選択的に薬学的に許容できる担体をさらに含む医薬品組合せを提供する。

40

【0019】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び1つ又は複数のさらなる治療剤を含み、任意選択的に薬学的に許容できる担体をさらに含む医薬品組合せを提供する。

【0020】

別の態様において、本発明は、囊胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）媒介性疾患の処置における、本発明の医薬品組合せの使用を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0021】

50

本発明の様々な列挙される実施形態が、本明細書に記載される。各実施形態において規定される特徴が、本発明のさらなる実施形態を提供するために他の規定される特徴と組み合わせられ得ることが認識されるであろう。

【0022】

定義

本明細書において使用される際の「アルキル」という用語は、飽和分枝鎖状又は直鎖状炭化水素を指す。特定の実施形態において、アルキル基は、「C₁～C₃アルキル」、「C₁～C₄アルキル」、「C₁～C₅アルキル」、「C₁～C₆アルキル」、「C₁～C₇アルキル」、「C₁～C₈アルキル」、「C₁～C₉アルキル」又は「C₁～C₁₀アルキル」であり、ここで、本明細書において使用される際の「C₁～C₃アルキル」、「C₁～C₄アルキル」、「C₁～C₅アルキル」、「C₁～C₆アルキル」、「C₁～C₇アルキル」、「C₁～C₈アルキル」、「C₁～C₉アルキル」及び「C₁～C₁₀アルキル」という用語は、少なくとも1つ、且つ3、4、5、6、7、8、9又は10個以下の炭素原子をそれぞれ含有するアルキル基を指す。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。特定の実施形態において、このようなアルキル基は、任意選択的に置換される。

10

【0023】

本明細書において使用される際の「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル又は-アルキル-O-を指し、ここで、「アルキル」基は、本明細書において定義されるとおりである。特定の実施形態において、アルコキシ基は、「C₁～C₃アルコキシ」、「C₁～C₄アルコキシ」、「C₁～C₅アルコキシ」、「C₁～C₆アルコキシ」、「C₁～C₇アルコキシ」、「C₁～C₈アルコキシ」、「C₁～C₉アルコキシ」又は「C₁～C₁₀アルコキシ」であり、ここで、本明細書において使用される際の「C₁～C₃アルコキシ」、「C₁～C₄アルコキシ」、「C₁～C₅アルコキシ」、「C₁～C₆アルコキシ」、「C₁～C₇アルコキシ」、「C₁～C₈アルコキシ」、「C₁～C₉アルコキシ」及び「C₁～C₁₀アルコキシ」という用語はそれぞれ、-O-C₁～C₃アルキル、-O-C₁～C₄アルキル、-O-C₁～C₅アルキル、-O-C₁～C₆アルキル、-O-C₁～C₇アルキル、-O-C₁～C₈アルキル、-O-C₁～C₉アルキル又は-O-C₁～C₁₀アルキルを指す。「アルコキシ」基の非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、ノノキシ、デコキシなどが挙げられる。特定の実施形態において、このようなアルコキシ基は、任意選択的に置換される。

20

30

【0024】

本明細書において使用される際の「アリール」という用語は、環員として6個の炭素原子を有する芳香族単環系、環員として9～10個の炭素原子を有する芳香族縮合二環系、又は環員として14個の炭素原子を有する芳香族縮合三環系を指す。本明細書において使用される際のアリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフタレニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、アントラセニル、フェナントレニルなどが挙げられる。特定の実施形態において、このようなアリール基は、任意選択的に置換される。好ましい実施形態において、アリール基は、フェニルである。

40

【0025】

本明細書において使用される際の「C₃～C₈シクロアルキル」という用語は、環員として3～8個の炭素原子を有する飽和単環式炭化水素環系を指す。このような「C₃～C₈シクロアルキル」基の非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチル基が挙げられる。特定の実施形態において、このようなシクロアルキル基は、任意選択的に置換される。

【0026】

50

本明細書において使用される際の「重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル」という用語は、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」の水素原子の少なくとも1つが重水素原子で置換された、本明細書において定義されるそれぞれの「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」を指す。重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、一重水素化され得、ここで、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」の1個の水素原子は、1個の重水素原子で置換される。重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、二重水素化され得、ここで、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」の2個の水素原子がそれぞれ、重水素原子で置換される。重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、三重水素化され得、ここで、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」の3個の水素原子がそれぞれ、重水素原子で置換される。さらに、重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、多重水素化され得、ここで、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」の4個以上の水素原子がそれぞれ、重水素原子で置換される。「重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル」基の非限定的な例としては、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CH_2D$ 、 $-CH_2CHD_2$ 、 $-CH_2CD_3$ 及び $-CD_2CD_3$ が挙げられる。

10

【0027】

「ハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル」及び「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」という用語は、本明細書において同義的に使用され、本明細書において使用される際、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」の水素原子の少なくとも1つが、ハロ原子で置換された、本明細書において定義されるそれぞれの「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」を指す。ハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、モノ $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり得、ここで、このような $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、1つのヨード、1つのブロモ、1つのクロロ又は1つのフルオロを有する。さらに、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、ジ $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり得、ここで、このような $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、ヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロから独立して選択される2個のハロ原子を有し得る。さらに、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、ポリ $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり得、ここで、このような $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル基は、同じハロ原子の2つ以上又は2つ以上の異なるハロ原子の組合せを有し得る。このようなポリ $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは、パーハロ $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり得、ここで、それぞれの $C_1 \sim C_6$ アルキルの全ての水素原子が、ハロ原子で置換されており、ハロ原子は、同じであるか又は異なるハロ原子の組合せであり得る。「ハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル」及び「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」基の非限定的な例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。

20

30

【0028】

「ハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」及び「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ」という用語は、本明細書において同義的に使用され、本明細書において使用される際、「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ」の「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」の水素原子の少なくとも1つがハロ原子で置換された、本明細書において定義されるそれぞれの「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」を指す。ハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ基は、モノ $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり得、ここで、このような $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ基は、1つのヨード、1つのブロモ、1つのクロロ又は1つのフルオロを有する。さらに、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ基は、ジ $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり得、ここで、このような $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ基は、ヨード、ブロモ、クロロ又はフルオロから独立して選択される2個のハロ原子を有し得る。さらに、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ基は、ポリ $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり得、ここで、このような $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ基は、同じハロ原子の2つ以上又は2つ以上の異なるハロ原子の組合せを有し得る。このようなポリ $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシは、パーハロ $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシであり得、ここで、それぞれの $C_1 \sim C_6$ アルコキシの全ての水素原子が、ハロ原子で置換されており、ハロ原子は、同じであるか又は異なるハロ原子の組合せであり得る。「ハロ置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」及び「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ」基の非限定的な例としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、

40

50

ペンタフルオロエトキシ、ヘプタフルオロプロボキシ、ジフルオロクロロメトキシ、ジクロロフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、ジフルオロプロボキシ、ジクロロエトキシ及びジクロロプロボキシが挙げられる。

【0029】

本明細書において使用される際の「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを指す。

【0030】

本明細書において使用される際の「ヘテロアリアル」という用語は、i) 芳香族、5～6員単環系（ここで、1～4環員は、独立して、ヘテロ原子N、O及びSから選択される）、ii) 芳香族、9～10員縮合二環系（ここで、1～4環員は、独立して、ヘテロ原子N、O及びSから選択される）及び、iii) 芳香族、14員縮合三環系（ここで、1～4環員は、独立して、ヘテロ原子N、O及びSから選択される）を指す。本明細書において使用される際のヘテロアリアル基の非限定的な例としては、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンズチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンザゼピニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオピラニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チエニル、シンノリニル、フラザニル、フリル、フロピリジニル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、インドリン-2-オン、インダゾリル、イソインドリル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,8-ナフチリジニル、オキサゾリル、オキサインドリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノキサリニル、キノリニル、キナゾリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、トリアジニル、トリアゾリル及びテトラゾリルが挙げられる。特定の実施形態において、このようなヘテロアリアル基は、任意選択的に置換される。好ましい実施形態において、ヘテロアリアル基は、ピリジルである。

10

20

【0031】

本明細書において使用される際の「ヘテロ原子」という用語は、窒素（N）、酸素（O）又は硫黄（S）原子を指す。

【0032】

本明細書において使用される際の「ヘテロシクロアルキル」という用語は、i) 4～6環員を有する単環式環構造（ここで、環員の1～2つが、独立して、N、NH、NR³⁶、O又は-S-から選択され、ここで、R³⁶がC₁～C₆アルキルである）及びii) 8～10環員を有する縮合二環式環構造（ここで、環員の1～2つが、独立して、N、NH、NR³⁶、O又は-S-から選択され、ここで、R³⁶がC₁～C₆アルキルである）を指す。本明細書において使用される際の4～6員ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アゼタジニル、アゼタジン-1-イル、アゼタジン-2-イル、アゼタジン-3-イル、オキセタニル、オキセタン-2-イル、オキセタン-3-イル、オキセタン-4-イル、チエタニル、チエタン-2-イル、チエタン-3-イル、チエタン-4-イル、ピロリジニル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリジン-4-イル、ピロリジン-5-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-4-イル、テトラヒドロフラン-5-イル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、テトラヒドロチエン-4-イル、テトラヒドロチエン-5-イル、ピペリジニル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-5-イル、ピペリジン-6-イル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロピラン-5-イル、テトラヒドロピラン-6-イル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、テトラヒドロチオピラン-3-イル、テトラヒドロチオピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-5-イル、テトラヒドロチオピラン-6-イル、ペペラジニル、ペペラジン-1-イル、ペペラジン-2-イル、ペペラジン-3-イル、ペペラジン-4-イル、ペペラジン-

30

40

50

5-イル、ピペラジン-6-イル、モルホリニル、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、モルホリン-4-イル、モルホリン-5-イル、モルホリン-6-イル、チオモルホリニル、チオモルホリン-2-イル、チオモルホリン-3-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-5-イル、チオモルホリン-6-イル、オキサチアニル、オキサチアン-2-イル、オキサチアン-3-イル、オキサチアン-5-イル、オキサチアン-6-イル、ジチアニル、ジチアン-2-イル、ジチアン-3-イル、ジチアン-5-イル、ジチアン-6-イル、ジオキソラニル、ジオキソラン-2-イル、ジオキソラン-4-イル、ジオキソラン-5-イル、チオキサニル、チオキサン-2-イル、チオキサン-3-イル、チオキサン-4-イル、チオキサン-5-イル、ジチオラニル、ジチオラン-2-イル、ジチオラン-4-イル、ジチオラン-5-イル、ピラゾリジニル、ピラゾリジン-1-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピラゾリジン-4-イル、ピラゾリジン-5-イル、2-アザビシクロ[4.2.0]オクタニル、オクタヒドロ-1H-シクロペンタ[b]ピリジン及びデカヒドロキノリンが挙げられる。特定の実施形態において、このようなヘテロシクロアルキル基は、任意選択的に置換される。

10

20

30

40

50

【0033】

本明細書において使用される際の「任意選択的に置換される」という用語は、言及される基が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、メルカプチル、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、パーハロアルキル、ペルフルオロアルキル、及び一置換及び二置換アミノ基を含むアミノ、並びにそれらの保護された誘導体から個々に及び独立して選択される1つ又は複数のさらなる基で置換されていても又は置換されていなくてもよいことを意味する。任意選択的な置換基の非限定的な例としては、ハロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-OR$ 、 $=N-R$ 、 $-OR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-OC(O)NHR$ 、 $-OC(O)NR_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-NHC(O)R$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NHC(O)OR$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $S(O)_2NHR$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-NHS(O)_2NR_2$ 、 $-NRS(O)_2NR_2$ 、 $-NHS(O)_2R$ 、 $-NRS(O)_2R$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、及びハロ置換 $C_1 \sim C_8$ アルコキシが挙げられ、ここで、各Rは、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、及びハロ置換 $C_1 \sim C_8$ アルコキシから選択される。このような置換基の配置及び数は、各基の十分に理解された原子価の制限にしたがい、例えば $=O$ は、アルキル基に好適な置換基であるが、アリール基には好適でない。

【0034】

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

【0035】

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

【0036】

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

残基を欠くCFTRタンパク質をもたらす。

【0037】

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

10

【0038】

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

【0039】

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

【0040】

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

20

【0041】

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

【0042】

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

30

【0043】

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

【0044】

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

【0045】

本明細書において使用される際、「喘息」は、内因性（非アレルギー性）喘息及び外因性（アレルギー性）喘息の両方、軽度の喘息、中等度の喘息、重度の喘息、気管支喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息及び細菌感染後に誘導される喘息を含む。喘息の処置はまた、喘鳴症状を示す、大きな医学的関心を集める確立された患者カテゴリーである「喘鳴乳幼児 (wheezing infant)」と診断されるか又は診断可能であり、現在、多くの場合、初期又は初期段階の喘息患者として特定される、例えば4歳又は5歳未満の対象の処置を包含するものと理解されるべきである。（便宜上、この特定の喘息症状は、「喘鳴乳幼児症候群 (wheezing infant syndrome)」と呼ばれる）。喘息の処置における予防効果は、症候性発作（例えば、急性喘息又は気管支収縮発作）の頻度又は重症度の低下、肺機能の改善又は気道過敏性の改善によって証明される。それは、他の対症治療、すなわち、症候性発作が起こったときにそれを抑制するか又は停止させるための又はそれを意図した治療、例えば、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド）又は気

40

50

管支拡張剤の必要性の減少によってさらに証明され得る。喘息における予防効果は、特に、「モーニング・ディップ (morning dipping)」の傾向がある対象において明らかであり得る。「モーニング・ディップ」は、広く認められている喘息症候群であり、喘息患者のかかなりの割合に共通し、例えば、およそ午前4～6時の間の数時間、すなわち、通常、何らかの前に投与された喘息の対症治療からかなり離れた時点での喘息発作によって特徴付けられる。

【0046】

本明細書において使用される際の「組合せ」又は「医薬品組合せ」という用語は、1つの投与単位形態における一定の組合せ、又は組合せ投与のいずれかを指し、ここで、本発明の化合物及び組合せ相手（例えば、「治療剤」又は「補助剤 (co-agent)」とも呼ばれる、以下に説明される別の薬剤）は、同時に又は時間間隔内で別々に独立して投与され得、特に、これらの時間間隔は、組合せ相手が、共同的効果、例えば相乗効果を示すことを可能にする。単一の成分は、キットにおいて又は別々に包装され得る。成分（例えば、粉末又は液体）の一方又は両方が、投与の前に、再構成されるか又は所望の用量に希釈され得る。本明細書において用いられる際の「共投与」又は「組合せ投与」などの用語は、それを必要とする単一の対象（例えば患者）への選択された組合せ相手の投与を包含することが意図され、薬剤が必ずしも同じ投与経路によって又は同時に投与されるとは限らない治療計画を含むことが意図される。本明細書において使用される際の「医薬品組合せ」という用語は、2つ以上の治療剤を混合するか又は組み合わせることから得られる生成物を意味し、治療剤の一定の組合せ及び一定でない組合せの両方を含む。「一定の組合せ」という用語は、治療剤、例えば本発明の化合物及び組合せ相手が両方とも、単一のエンティティ又は投与の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「一定でない組合せ」という用語は、治療剤、例えば本発明の化合物及び組合せ相手の両方が、別個のエンティティとして、特定の期限なしで、同時に、並行して又は連続して、患者に投与されることを意味し、ここで、このような投与は、患者の身体内で2つの化合物の治療的に有効なレベルを提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば3つ以上の治療剤の投与に適用される。

【0047】

「組合せ療法」又は「と組み合わせる」又は「医薬品組合せ」という用語は、本開示に記載される治療学的病態又は障害を処置するための2つ以上の治療剤の投与を指す。このような投与は、一定比率の有効成分を有する単一のカプセル剤中など、ほぼ同時でのこれらの治療剤の共投与を包含する。或いは、このような投与は、各有効成分のための複数の容器、又は別個の容器中での共投与（例えば、カプセル剤、粉末、及び液体）を包含する。粉末及び／又は液体は、投与の前に、再構成されるか又は所望の用量に希釈され得る。さらに、このような投与は、特定の期限なしで、互いに前後して、並行して、又は連続して投与される各タイプの治療剤の使用も包含する。いずれの場合も、治療計画は、本明細書に記載される病態又は障害を処置する際の薬剤組合せの有益な効果を提供する。

【0048】

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

【0049】

本明細書において使用される際の「組成物」又は「医薬組成物」という用語は、経口又は非経口投与に好適な形態における、少なくとも1つの薬学的に許容できる担体と一緒に、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を指す。

【0050】

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

【0051】

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

【0052】

本明細書において使用される際、「薬学的に許容できる担体」という用語は、医薬組成物の調製又は使用に有用な物質を指し、当業者に公知であるように（例えば、Remington the Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070を参照）、例えば、好適な希釈剤、溶媒、分散媒、界面活性剤、酸化防止剤、保存料、等張剤、緩衝剤、乳化剤、吸収遅延剤、塩、薬剤安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、湿潤剤、甘味料、着香剤、染料、及びその組合せを含む。

10

【0053】

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

【0054】

「このような処置を必要とする対象」という用語は、このような処置から生物学的に、医学的に又は生活の質において利益を得るであろう対象を指す。

【0055】

本明細書において使用される際の「治療有効量」という用語は、症状を改善し、病態を軽減し、疾患の進行を遅くするか若しくは遅らせ、疾患を予防し、又は対象の生物学的若しくは医学的反応を引き起こす、例えば、細胞表面における機能的CFTRタンパク質の量を増加させ、イオン輸送の促進をもたらす、又は細胞表面に位置するCFTRタンパク質のチャネル活性を増大させ、イオン輸送の促進をもたらす、本発明の化合物の量を指す。

20

【0056】

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

30

【0057】

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

40

【0058】

本明細書において使用される際、任意の疾患又は障害を「予防する」、「予防すること」又は「予防」という用語は、疾患又は障害の予防的処置；又は疾患又は障害の発生又は進行を遅らせることを指す。

【0059】

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

【0060】

50

本明細書に示される化合物名は、ChemDraw Ultra version 14.0 (CambridgeSoft (登録商標)) 又は JChem version 17.2.1300.1489 (ChemAxon) を用いて得られた。

【0061】

本明細書において使用される際、「a」、「an」、「the」という用語及び本発明の文脈において（特に、特許請求の範囲の文脈において）使用される同様の用語は、本明細書に特に示されない限り、又は文脈上明らかに矛盾しない限り、単数及び複数の両方を包含するものと解釈されるべきである。

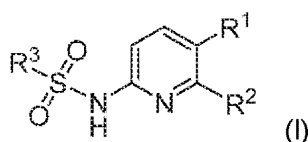
【0062】

本発明の化合物

10

したがって、本発明は、式 (I) :

【化3】



(式中 :

R¹ が、H、C₁～C₆アルキル、ハロ、ハロ置換 C₁～C₆アルキル、重水素置換 C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ又はハロ置換 C₁～C₆アルコキシであり；

20

R² が、

a) 1～2つの R⁴ 基で置換されるフェニル；

b) N、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリアル、

及び

c) N、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアル（ここで、ヘテロアリアルが、1～3つの R⁴ 基で置換される）

から選択され；

R³ が、ピリジン-2-イル又はピリジン-4-イルであり、ここで、ピリジン-2-イル又はピリジン-4-イルが、R⁵ 基で置換され；

30

各 R⁴ が、独立して、D、C₁～C₆アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～C₆アルコキシ、C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、ハロ置換 C₁～C₆アルキル、重水素置換 C₁～C₆アルキル、ハロ置換 C₁～C₆アルコキシ、並びに N、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルから選択され；

R⁵ が、

a) -NR⁶R⁷；

b) -OR¹¹；

c) -S(CR⁸R⁹)_nC(=O)OR¹⁰、

d) N、O及びSから独立して選択される1～2つの環員を有する非置換6員ヘテロシクロアルキル；

40

及び

e) 環員として1～2個のNヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルが、1～2つの R¹² 基で置換される）

から選択され；

R⁶ が、H、-C₁～C₆アルキル、ハロ置換 C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、-(CR⁸R⁹)_nOR¹⁴又は-(CR⁸R⁹)_mR¹⁶であり；

R⁷ が、H、-C₁～C₆アルキル、-(CR⁸R⁹)_nC(=O)OR¹⁰、-(CR⁸R⁹)_n(CR¹⁴R¹⁵)_mC(=O)OR¹⁰、-(CR¹⁴R¹⁵)_nR¹⁷、-(CR¹⁴R¹⁵)_mC(=O)OR¹⁰、-CHR¹²R¹⁸、1～2つの R¹² 基

50

で置換される単環式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、1～2つの R^{12} 基で置換される二環式 $C_7 \sim C_{10}$ シクロアルケニル又は1～2つの R^{12} 基で置換される二環式 $C_7 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり；

各 R^8 が、独立して、H、D、重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^9 が、独立して、H、D、重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^{10} が、独立して、H、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

R^{11} が、 $-(CR^8R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 又は1～2つの R^{12} 基で置換される $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

各 R^{12} が、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(CR^8R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NH(CR^{14}R^{15})_m C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_m C(=O)OR^{13}$ 、 $-O(CR^8R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 、安息香酸及びテトラゾリルから選択され；

各 R^{13} が、独立して、H、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^{14} が、独立して、H、D、重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

各 R^{15} が、独立して、H、D、重水素置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され；

又は R^{14} 及び R^{15} が、 $CR^{14}R^{15}$ 中の炭素と一緒に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを形成し；

R^{16} が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

R^{17} が、

a) 1～2つの R^{12} 基で置換される $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、

又は

b) 1～2つの R^{12} 基で置換される、N、O及びSから独立して選択される1～2つの環員を有する5～6員単環式ヘテロシクロアルキル

であり；

R^{18} が、アダマンタニルであり；

各 m が、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9及び10から選択され；

各 n が、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9及び10から選択される)の構造を有する化合物を提供する。

【0063】

特に規定されない限り、「本発明の化合物 (compound of the invention)」、「本発明の化合物 (compounds of the invention)」、「本発明の化合物 (compound of the present invention)」又は「本発明の化合物 (compounds of the present invention)」という用語は、式 (I)、その部分式 (式 (Ia))、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (Ie)、式 (If) 及び式 (Ig) などの1つ又は複数の化合物及び例示される化合物、及びその塩、並びに全ての立体異性体 (ジアステレオ異性体及び鏡像異性体を含む)、回転異性体、互変異性体及び同位体標識化合物 (重水素置換を含む)、並びに本質的に形成された部分 (例えば、多形、溶媒和物及び/又は水和物) を指す。

【0064】

本発明の化合物の特定の態様及び例が、さらなる列挙される実施形態の以下のリストにおいて提供される。各実施形態において規定される特徴が、本発明のさらなる実施形態を提供するために他の規定される特徴と組み合わせられ得ることが認識されるであろう。

【0065】

実施形態1. R^2 が、1～2つの R^4 基で置換されるフェニル、N、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換5～6員ヘテロアリアル、並びに1～

10

20

30

40

50

3つのR⁴基で置換される、N、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールから選択される、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0066】

実施形態2. R²が、1～2つのR⁴基で置換されるフェニルであり、又はR²が、1～3つのR⁴基で置換される、N、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールである、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0067】

実施形態3. R²が、1～2つのR⁴基で置換されるフェニルである、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【0068】

実施形態4. R²が、1～3つのR⁴基で置換される、N、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールである、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0069】

実施形態5. 各R⁴が、独立して、D、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ、並びにN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールから選択される、実施形態1～4のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

20

【0070】

実施形態6. 各R⁴が、独立して、D、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、並びにN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールから選択される、実施形態1～5のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0071】

実施形態7. 各R⁴が、独立して、D、C₁～6アルキル、ハロ、C₁～6アルコキシ及びC₂～6アルケニルから選択される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

30

【0072】

実施形態8. 各R⁴が、独立して、フェニル、フェノキシ、C₃～8シクロアルキル、並びにN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールから選択される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0073】

実施形態9. 各R⁴が、独立して、D、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、CD₃、フェニル、フェノキシ、Cl、F、メトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、ピリミジニル及びピリジルから選択される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

40

【0074】

実施形態10. 各R⁴が、独立して、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フェニル、フェノキシ、Cl、メトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、ピリミジニル及びピリジルから選択される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0075】

実施形態11. 各R⁴が、独立して、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、F及びエテニルから選択される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の式(I)の化

50

合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0076】

実施形態12. 各R⁴が、独立して、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル及びエテニルから選択される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0077】

実施形態13. 各R⁴が、独立して、フェニル、フェノキシ、シクロプロピル、シクロブチル、ピリミジニル及びピリジルから選択される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0078】

実施形態14. 各R⁴が、独立して、シクロプロピル及びシクロブチルから選択される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

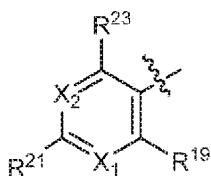
【0079】

実施形態15. 各R⁴が、独立して、フェニル、フェノキシ、ピリミジニル及びピリジルから選択される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0080】

実施形態16. R²が、

【化4】



であり、式中、

X₁が、CR²⁰又はNであり；X₂が、CR²²又はNであり；

R¹⁹が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルであり；

R²⁰が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルであり；

R²¹が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルであり；

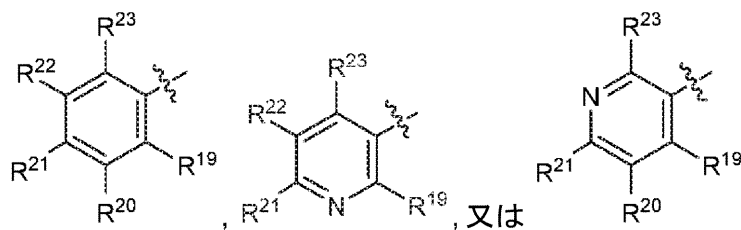
R²²が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルであり；

R²³が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルである、実施形態1～3のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 8 1 】

実施形態 17 . R² が、

【 化 5 】



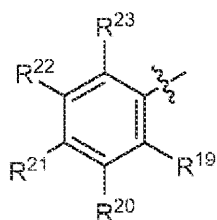
10

である、実施形態 16 に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 8 2 】

実施形態 18 . R² が、

【 化 6 】



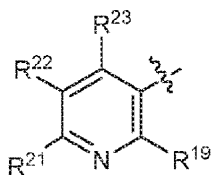
20

である、実施形態 16 に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 8 3 】

実施形態 19 . R² が、

【 化 7 】



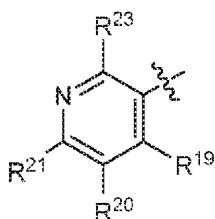
30

である、実施形態 16 に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 8 4 】

実施形態 20 . R² が、

【 化 8 】



40

である、実施形態 16 に記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 0 8 5 】

実施形態 21 . R² が、N、O 及び S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する非置換 5 ~ 6 員ヘテロアリアルである、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容で

50

きる塩。

【0086】

実施形態22. R^3 が、ピリジン-2-イル又はピリジン-4-イルであり、ここで、ピリジン-2-イル又はピリジン-4-イルが、 R^5 基で置換される、実施形態1～21のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0087】

実施形態23. R^3 が、 R^5 基で置換されるピリジン-2-イルである、実施形態1～21のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0088】

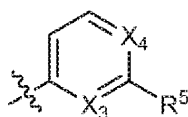
実施形態24. R^3 が、 R^5 基で置換されるピリジン-4-イルである、実施形態1～21のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【0089】

実施形態25. R^3 が、

【化9】



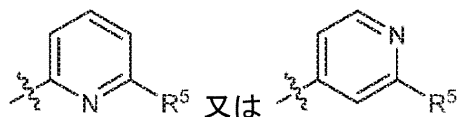
であり、ここで、 X_3 がCHであり、 X_4 がNであり、又は X_3 がNであり、 X_4 がCHである、実施形態1～21のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

20

【0090】

実施形態26. R^3 が、

【化10】



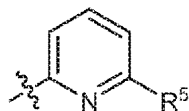
30

である、実施形態25に記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0091】

実施形態27. R^3 が、

【化11】



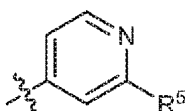
である、実施形態25に記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

40

【0092】

実施形態28. R^3 が、

【化12】

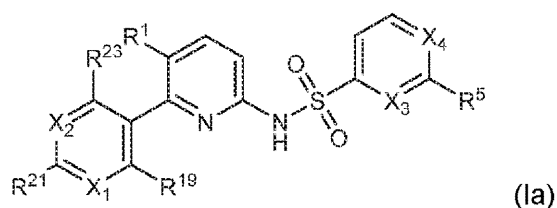


である、実施形態25に記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0093】

50

実施形態 29. 式 (Ia)、又はその薬学的に許容できる塩
【化 13】



(式中：

10

X₁ が、C R₂₀ 又は N であり；X₂ が、C R₂₂ 又は N であり；X₃ が C H であり、X₄ が N であり、又は X₃ が N であり、X₄ が C H であり；

R¹ が、H、C₁～6 アルキル、ハロ、ハロ置換 C₁～6 アルキル、重水素置換 C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ又はハロ置換 C₁～6 アルコキシであり；

R⁵ が、

a) -N R⁶ R⁷；

b) -O R¹¹；

c) -S (C R⁸ R⁹)_n C (=O) O R¹⁰、

d) N、O 及び S から独立して選択される 1～2 つの環員を有する非置換 6 員ヘテロシクロアルキル；

20

及び

e) 環員として 1～2 個の N ヘテロ原子を有する 5～6 員単環式ヘテロシクロアルキル (ここで、ヘテロシクロアルキルが、1～2 つの R¹² 基で置換される)

から選択され；

R⁶ が、H、-C₁～6 アルキル、ハロ置換 C₁～6 アルキル、C₃～8 シクロアルキル、-(C R⁸ R⁹)_n O R¹⁴、又は-(C R⁸ R⁹)_m R¹⁶ であり；

R⁷ が、H、-C₁～6 アルキル、-(C R⁸ R⁹)_n C (=O) O R¹⁰、-(C R⁸ R⁹)_n (C R¹⁴ R¹⁵)_m C (=O) O R¹⁰、-(C R¹⁴ R¹⁵)_n R¹⁷、-(C R¹⁴ R¹⁵)_m C (=O) O R¹⁰、-C H R¹² R¹⁸、1～2 つの R¹² 基で置換される単環式 C₃～8 シクロアルキル、1～2 つの R¹² 基で置換される二環式 C₇～10 シクロアルケニル又は 1～2 つの R¹² 基で置換される二環式 C₇～10 シクロアルキルであり；

30

各 R⁸ が、独立して、H、D、重水素置換 C₁～6 アルキル及び C₁～6 アルキルから選択され；

各 R⁹ が、独立して、H、D、重水素置換 C₁～6 アルキル及び C₁～6 アルキルから選択され；

各 R¹⁰ が、独立して、H、及び C₁～6 アルキルから選択され；

R¹¹ が-(C R⁸ R⁹)_n C (=O) O R¹³ であり；

各 R¹² が、独立して、C₁～6 アルキル、-O H、-(C R⁸ R⁹)_n C (=O) O R¹³、-C (=O) N H (C R¹⁴ R¹⁵)_m C (=O) O R¹³、-C (=O) O R¹³、-(C R¹⁴ R¹⁵)_m C (=O) O R¹³、-O (C R⁸ R⁹)_n C (=O) O R¹³、安息香酸及びテトラゾリルから選択され；

40

各 R¹³ が、独立して、H、及び C₁～6 アルキルから選択され；

各 R¹⁴ が、独立して、H、D、重水素置換 C₁～6 アルキル及び C₁～6 アルキルから選択され；

各 R¹⁵ が、独立して、H、D、重水素置換 C₁～6 アルキル及び C₁～6 アルキルから選択され；

又は R¹⁴ 及び R¹⁵ が、C R¹⁴ R¹⁵ 中の炭素と一緒に、C₃～8 シクロアルキルを形成し；

R¹⁶ が、C₃～8 シクロアルキルであり；

50

R¹⁷が、

a) 1～2つのR¹²基で置換されるC₃～8シクロアルキル、

又は

b) 1～2つのR¹²基で置換される、N、O及びSから独立して選択される1～2つの環員を有する5～6員単環式ヘテロシクロアルキル

であり；

R¹⁸が、アダマンタニルであり；

R¹⁹が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールであり；

R²⁰が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールであり；

R²¹が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールであり；

R²²が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールであり；

R²³が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールであり；

各mが、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9及び10から選択され；

各nが、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9及び10から選択される）

の構造を有する式（I）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0094】

実施形態30．式（I）若しくは式（Ia）

（式中：

R¹が、Cl、F又はCF₃であり；

R⁵が、

a) -NR⁶R⁷；

b) -OR¹¹；

c) -S(CH₂)₂C(=O)OH、

d) 1～2つのR¹²基で置換されるピペリジニル；

e) 1～2つのR¹²基で置換されるピペラジニル；

及び

f) 1～2つのR¹²基で置換されるピロリジニル

から選択され；

R⁶が、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、-(CH₂)_nOR¹⁰、又は-CH₂R¹⁶であり；

R⁷が、-CH₂C(=O)OH、-(CH₂)₂C(=O)OH、-(CH₂)₃C(=O)OH、-(CH₂)₄C(=O)OH、-CH₂R¹⁷、-CH₂(CR¹⁴R¹⁵)C(=O)OH、-(CR¹⁴R¹⁵)₂C(=O)OH、-CHR¹²R¹⁸、1～2つのR¹²基で置換されるシクロヘキシル、1～2つのR¹²基で置換されるビシク

10

20

30

40

50

口 [2.2.1] ヘブテニル、又は1～2つのR¹²基で置換されるビシクロ [2.2.1] ヘブタニルであり；

R¹⁰が、H又はメチルであり；

R¹¹が－(CH₂)₂C(=O)OR¹³であり；

各R¹²が、独立して、メチル、－OH、－C(=O)OR¹³、－CH₂C(=O)OR¹³、－(CH₂)₂C(=O)OR¹³、－(CH₂)₃C(=O)OR¹³、－(CR¹⁴R¹⁵)C(=O)OR¹³、－(CR¹⁴R¹⁵)₂C(=O)OR¹³、－OCH₂C(=O)OR¹³、－CH₂C(=O)OR¹³、－C(=O)NH(CR¹⁴R¹⁵)C(=O)OR¹³、安息香酸及びテトラゾリルから選択され；

各R¹³が、独立して、H、メチル及びエチルから選択され；

各R¹⁴が、独立して、H、メチル及びエチルから選択され；

各R¹⁵が、独立して、H、メチル及びエチルから選択され；

又はR¹⁴及びR¹⁵が、CR¹⁴R¹⁵中の炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルを形成し；

R¹⁶が、シクロプロピルであり；

R¹⁷が、

a) 1～2つのR¹²基で置換されるシクロブチル；

b) 1～2つのR¹²基で置換されるシクロペンチル；

又は

c) 1～2つのR¹²基で置換されるテトラヒドロ－2H－ピラニル

であり；

R¹⁸が、アダマンタニルであり；

R¹⁹が、独立して、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フェニル、フェノキシ、Cl、F、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、ピリミジニル及びピリジルから選択され；

R²⁰が、H、Cl、F又はメトキシであり；

R²¹がHであり；

R²²が、H、Cl又はFであり；

R²³が、H又はメチルである）

の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0095】

実施形態31. X₁がCR²⁰である、実施形態16、29又は30のいずれか1つに記載の式(Ia)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0096】

実施形態32. X₁がNである、実施形態16、29又は30のいずれか1つに記載の式(Ia)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0097】

実施形態33. X₂がCR²⁰である、実施形態16、29、30又は31のいずれか1つに記載の式(Ia)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0098】

実施形態34. X₂がNである、実施形態16、29、30又は31のいずれか1つに記載の式(Ia)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0099】

実施形態35. 式(Ib)、又はその薬学的に許容できる塩

10

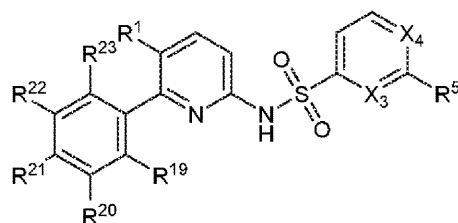
20

30

40

50

【化 1 4】



式 (Ib)

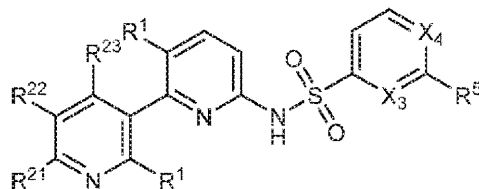
の構造を有する式 (I a) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【0100】

実施形態 36. 式 (I c)、又はその薬学的に許容できる塩

【化 1 5】



式 (Ic)

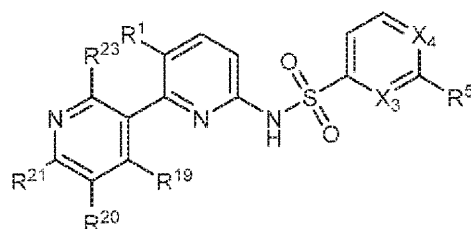
20

の構造を有する式 (I a) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0101】

実施形態 37. 式 (I d)、又はその薬学的に許容できる塩

【化 1 6】



式 (Id)

30

の構造を有する式 (I a) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0102】

実施形態 38. X₃ が CH であり、X₄ が N である、実施形態 25 又は 29 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の式 (I a) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

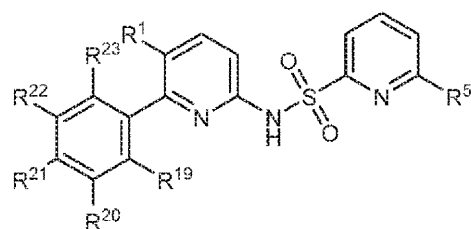
【0103】

実施形態 39. X₃ が N であり、X₄ が CH である、実施形態 25 又は 29 ~ 37 のいずれか 1 つに記載の式 (I a) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0104】

実施形態 40. 式 (I e)、又はその薬学的に許容できる塩

【化 1 7】



式 (Ie)

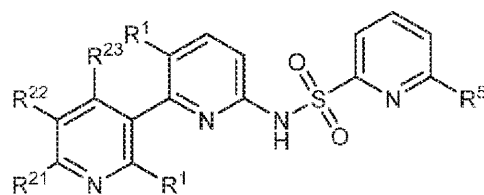
50

の構造を有する式 (I a) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0105】

実施形態 41. 式 (I f)、又はその薬学的に許容できる塩

【化18】



式 (If)

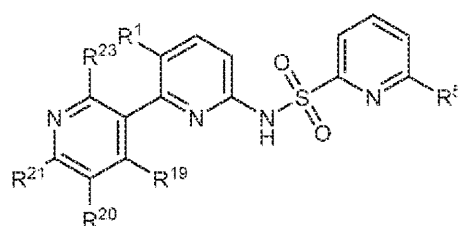
10

の構造を有する式 (I a) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0106】

実施形態 42. 式 (I g)、又はその薬学的に許容できる塩

【化19】



式 (Ig)

20

の構造を有する式 (I a) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0107】

実施形態 43. R¹ が、H、C₁～6アルキル又は重水素置換C₁～6アルキルである、実施形態 1～42のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0108】

実施形態 44. R¹ が、ハロ又はハロ置換C₁～6アルキルである、実施形態 1～42のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

30

【0109】

実施形態 45. R¹ が、Cl、F又はCF₃である、実施形態 1～42のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0110】

実施形態 46. R¹ が、Cl又はCF₃である、実施形態 1～42のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0111】

実施形態 47. R¹ がハロである、実施形態 1～42のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0112】

実施形態 48. R¹ が、Cl又はFである、実施形態 1～42のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

40

【0113】

実施形態 49. R¹ がClである、実施形態 1～42のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0114】

実施形態 50. R¹ が、ハロ置換C₁～6アルキルである、実施形態 1～42のいずれか1つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0115】

実施形態 51. R¹ がCF₃である、実施形態 1～42のいずれか1つに記載の式 (I)

50

の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0116】

実施形態52. R^1 が、H、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ又はハロ置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシである、実施形態1～42のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0117】

実施形態53. R^5 が、

a) $-NR^6R^7$;

b) $-OR^{11}$;

c) $-S(CR^8R^9)_n C(=O)OR^{10}$ 、

d) N、O及びSから独立して選択される1～2つの環員を有する非置換6員ヘテロシクロアルキル；

及び

e) 環員として1～2個のNヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルが、1～2つの R^{12} 基で置換される）

から選択される、実施形態1～52のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0118】

実施形態54. R^5 が $-NR^6R^7$ である、実施形態1～52のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0119】

実施形態55. R^5 が $-OR^{11}$ である、実施形態1～52のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0120】

実施形態56. R^5 が、 $-S(CR^8R^9)_n C(=O)OR^{10}$ である、実施形態1～52のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0121】

実施形態57. R^5 が、環員として1～2個のNヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロシクロアルキル（ここで、ヘテロシクロアルキルが、1～2つの R^{12} 基で置換される）から選択される、実施形態1～52のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0122】

実施形態58. R^5 が、1～2つの R^{12} 基で置換されるピペリジニルである、実施形態1～52のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0123】

実施形態59. R^5 が、1～2つの R^{12} 基で置換されるピペラジニルである、実施形態1～52のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0124】

実施形態60. R^5 が、1～2つの R^{12} 基で置換されるピロリジニルである、実施形態1～52のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0125】

実施形態61. R^6 が、H、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $-(CR^8R^9)_n OR^{14}$ 、又は $-(CR^8R^9)_m R^{16}$ である、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0126】

実施形態62. R^6 が、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-(CH_2)_n OR^{10}$ 、又は $-CH_2R^{16}$ である、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

20

30

40

50

【0127】

実施形態63. R^6 がHである、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0128】

実施形態64. R^6 が $-C_{1\sim6}$ アルキルである、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0129】

実施形態65. R^6 が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル又はイソブチルである、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【0130】

実施形態66. R^6 が、ハロ置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0131】

実施形態67. R^6 が3, 3, 3-トリフルオロプロピルである、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0132】

実施形態68. R^6 が $C_{3\sim8}$ シクロアルキルである、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0133】

実施形態69. R^6 が、シクロプロピル又はシクロブチルである、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

20

【0134】

実施形態70. R^6 が $-(CR^8R^9)_nOR^{14}$ である、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0135】

実施形態71. R^6 が $-(CR^8R^9)_mR^{16}$ である、実施形態1～54のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0136】

実施形態72. R^7 が、H、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-(CR^8R^9)_nC(=O)OR^{10}$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CR^{14}R^{15})_mC(=O)OR^{10}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nR^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_mC(=O)OR^{10}$ 、 $-CHR^{12}R^{18}$ 、1～2つの R^{12} 基で置換される単環式 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、1～2つの R^{12} 基で置換される二環式 $C_{7\sim10}$ シクロアルケニル又は1～2つの R^{12} 基で置換される二環式 $C_{7\sim10}$ シクロアルキルである、実施形態1～54又は実施形態61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

30

【0137】

実施形態73. R^7 が、H、 $-C_{1\sim6}$ アルキル、 $-(CR^8R^9)_nC(=O)OR^{10}$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CR^{14}R^{15})_mC(=O)OR^{10}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nR^{17}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_mC(=O)OR^{10}$ 、 $-CHR^{12}R^{18}$ 、1～2つの R^{12} 基で置換されるシクロヘキシル、1～2つの R^{12} 基で置換されるビスシクロ[2.2.1]ヘプテニル、又は1～2つの R^{12} 基で置換されるビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルである、実施形態1～54又は実施形態61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

40

【0138】

実施形態74. R^7 が $-(CR^{14}R^{15})_nR^{17}$ である、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0139】

実施形態75. R^7 が $-(CR^8R^9)_nC(=O)OR^{10}$ である、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる

50

塩。

【0140】

実施形態76. R⁷が-(CR⁸R⁹)_n(CR¹⁴R¹⁵)_mC(=O)OR¹⁰である、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0141】

実施形態77. R⁷が-(CR¹⁴R¹⁵)_mC(=O)OR¹⁰である、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0142】

実施形態78. R⁷が-CHR¹²R¹⁸である、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0143】

実施形態79. R⁷が、1～2つのR¹²基で置換される単環式C₃～8シクロアルキルである、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0144】

実施形態80. R⁷が、1～2つのR¹²基で置換されるシクロヘキシルである、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0145】

実施形態81. R⁷が、1～2つのR¹²基で置換される二環式C₇～10シクロアルケニルである、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0146】

実施形態82. R⁷が、1～2つのR¹²基で置換されるビスクロ[2.2.1]ヘプテンニルである、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0147】

実施形態83. R⁷が、1～2つのR¹²基で置換される二環式C₇～10シクロアルキルである、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0148】

実施形態84. R⁷が、1～2つのR¹²基で置換されるビスクロ[2.2.1]ヘプタニルである、実施形態1～54又は61～71のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0149】

実施形態85. R¹⁷が、1～2つのR¹²基で置換されるC₃～8シクロアルキル又は1～2つのR¹²基で置換される、N、O及びSから独立して選択される1～2つの環員を有する5～6員単環式ヘテロシクロアルキルである、実施形態1～54又は72～74のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0150】

実施形態86. R¹⁷が、1～2つのR¹²基で置換されるC₃～8シクロアルキルである、実施形態1～54又は72～74のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0151】

実施形態87. R¹⁷が、1～2つのR¹²基で置換されるシクロブチルである、実施形態1～54又は72～74のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0152】

10

20

30

40

50

実施形態 88. R^{17} が、1～2つの R^{12} 基で置換されるシクロペンチルである、実施形態 1～54 又は 72～74 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0153】

実施形態 89. R^{17} が、1～2つの R^{12} 基で置換される、N、O 及び S から独立して選択される 1～2つの環員を有する 5～6員単環式ヘテロシクロアルキルである、実施形態 1～54 又は 72～74 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0154】

実施形態 90. R^{17} が、1～2つの R^{12} 基で置換されるテトラヒドロ-2H-ピラニルである、実施形態 1～54 又は 72～74 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【0155】

実施形態 91. 各 R^{12} が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(CR^8 R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NH(CR^{14} R^{15})_m C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-(CR^{14} R^{15})_m C(=O)OR^{13}$ 、 $-O(CR^8 R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 、安息香酸及びテトラゾリルから選択される、実施形態 1～73 又は 78～90 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0156】

実施形態 92. 各 R^{12} が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-(CR^8 R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 、 $-(CR^{14} R^{15})_m C(=O)OR^{13}$ 、及び $-C(=O)OR^{13}$ から選択される、実施形態 1～73 又は 78～90 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

20

【0157】

実施形態 93. 各 R^{12} が、独立して、メチル、 $-OH$ 、 $-(CR^8 R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 、 $-(CR^{14} R^{15})_m C(=O)OR^{13}$ 、及び $-C(=O)OR^{13}$ から選択される、実施形態 1～73 又は 78～90 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0158】

実施形態 94. 各 R^{12} が、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-(CR^8 R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 及び $-C(=O)OR^{13}$ から選択される、実施形態 1～73 又は 78～90 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

30

【0159】

実施形態 95. 各 R^{12} が、独立して、メチル、 $-(CR^8 R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 及び $-C(=O)OR^{13}$ から選択される、実施形態 1～73 又は 78～90 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0160】

実施形態 96. 各 R^{12} が、独立して、 $-C(=O)NH(CR^{14} R^{15})_m C(=O)OR^{13}$ 、 $-O(CR^8 R^9)_n C(=O)OR^{13}$ 、安息香酸及びテトラゾリルから選択される、実施形態 1～73 又は 78～90 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

40

【0161】

実施形態 97. R^{11} が $-(CR^8 R^9)_n C(=O)OR^{13}$ である、実施形態 1～53 又は 55 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0162】

実施形態 98. 各 R^8 が、独立して、H、D、重水素置換 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態 1～53、56、61、70～73、75、76 又は 91～97 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0163】

実施形態 99. 各 R^8 が H である、実施形態 1～53、56、61、70～73、75、

50

76又は91～97のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0164】

実施形態100. 各R⁸がDである、実施形態1～53、56、61、70～73、75、76又は91～97のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0165】

実施形態101. 各R⁸が重水素置換C₁～6アルキルである、実施形態1～53、56、61、70～73、75、76又は91～97のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【0166】

実施形態102. 各R⁸がC₁～6アルキルである、実施形態1～53、56、61、70～73、75、76又は91～97のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0167】

実施形態103. 各R⁹が、独立して、H、D、重水素置換C₁～6アルキル及びC₁～6アルキルから選択される、実施形態1～53、56、61、70～73、75、76又は91～102のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0168】

20

実施形態104. 各R⁹がHである、実施形態1～53、56、61、70～73、75、76又は91～102のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0169】

実施形態105. 各R⁹がDである、実施形態1～53、56、61、70～73、75、76又は91～102のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0170】

実施形態106. 各R⁹が重水素置換C₁～6アルキルである、実施形態1～53、56、61、70～73、75、76又は91～102のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

30

【0171】

実施形態107. 各R⁹がC₁～6アルキルである、実施形態1～53、56、61、70～73、75、76又は91～102のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0172】

実施形態108. 各R¹⁰が、独立して、H、及びC₁～6アルキルから選択される、実施形態1～53、56、61、70、72、73、75～77のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0173】

40

実施形態109. 各R¹⁰がHである、実施形態1～53、56、61、70、72、73、75～77のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0174】

実施形態110. 各R¹⁰がC₁～6アルキルである、実施形態1～53、56、61、70、72、73、75～77のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0175】

実施形態111. 各R¹⁰がメチルである、実施形態1～53、56、61、70、72、73、75～77のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容で

50

きる塩。

【0176】

実施形態112. 各R¹³が、独立して、H及びC₁～6アルキルから選択される、実施形態1～53、55、57～60、72、73又は78～97のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0177】

実施形態113. 各R¹³がHである、実施形態1～53、55、57～60、72、73又は78～97のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0178】

実施形態114. 各R¹³がC₁～6アルキルである、実施形態1～53、55、57～60、72、73又は78～97のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0179】

実施形態115. 各R¹³が、メチル又はエチルである、実施形態1～53、55、57～60、72、73又は78～97のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0180】

実施形態116. 各R¹⁴が、独立して、H、D、重水素置換C₁～6アルキル及びC₁～6アルキルから選択される、実施形態1～53、57～60、72～93又は96のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0181】

実施形態117. 各R¹⁴がHである、実施形態1～53、57～60、72～93又は96のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0182】

実施形態118. 各R¹⁴がC₁～6アルキルである、実施形態1～53、57～60、72～93又は96のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0183】

実施形態119. 各R¹⁴が、メチル又はエチルである、実施形態1～53、57～60、72～93又は96のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0184】

実施形態120. 各R¹⁵が、独立して、H、D、重水素置換C₁～6アルキル及びC₁～6アルキルから選択される、実施形態1～53、57～60、72～93、96又は116～119のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0185】

実施形態121. 各R¹⁵がHである、実施形態1～53、57～60、72～93、96又は116～119のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0186】

実施形態122. 各R¹⁵がC₁～6アルキルである、実施形態1～53、57～60、72～93、96又は116～119のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0187】

実施形態123. 各R¹⁵が、メチル又はエチルである、実施形態1～53、57～60、72～93、96又は116～119のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0188】

10

20

30

40

50

実施形態 124. R¹⁴ 及び R¹⁵ が、C R¹⁴ R¹⁵ 中の炭素と一緒に、C₃～8 シクロアルキルを形成する、実施形態 1～53、57～60、72～93、又は 96 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0189】

実施形態 125. R¹⁴ 及び R¹⁵ が、C R¹⁴ R¹⁵ 中の炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルを形成する、実施形態 1～53、57～60、72～93、又は 96 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0190】

実施形態 126. R¹⁶ が C₃～8 シクロアルキルである、実施形態 1～54、61、62 又は 71 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【0191】

実施形態 127. R¹⁶ がシクロプロピルである、実施形態 1～54、61、62 又は 71 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0192】

実施形態 128. R¹⁸ がアダマンタニルである、実施形態 1～54、72、73 又は 77 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0193】

実施形態 129. R¹⁹ が、H、C₁～6 アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6 アルコキシ、C₃～8 シクロアルキル、C₂～6 アルケニル、ハロ置換 C₁～6 アルキル、D、重水素置換 C₁～6 アルキル、ハロ置換 C₁～6 アルコキシ又は N、O 及び S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリアルである、実施形態 16～128 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

20

【0194】

実施形態 130. R¹⁹ が、H、C₁～6 アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6 アルコキシ、C₃～8 シクロアルキル、C₂～6 アルケニル、又は N、O 及び S から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリアルである、実施形態 16～128 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

30

【0195】

実施形態 131. R¹⁹ が、D、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、CD₃、フェニル、フェノキシ、Cl、F、メトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、ピリミジニル又はピリジルである、実施形態 16～128 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0196】

実施形態 132. R¹⁹ が、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フェニル、フェノキシ、Cl、メトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、ピリミジニル又はピリジルである、実施形態 16～128 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

40

【0197】

実施形態 133. R¹⁹ が、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル又はエテニルである、実施形態 16～128 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0198】

実施形態 134. R¹⁹ が、フェニル、フェノキシ、シクロプロピル、シクロブチル、ピリミジニル又はピリジルである、実施形態 16～128 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0199】

実施形態 135. R¹⁹ が、シクロプロピル又はシクロブチルである、実施形態 16～1

50

28のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0200】

実施形態136. R¹⁹が、フェニル、フェノキシ、ピリミジニル及びピリジルである、実施形態16～128のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0201】

実施形態137. R¹⁹がClである、実施形態16～128のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0202】

実施形態138. R²⁰が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルである、実施形態16～138のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【0203】

実施形態139. R²⁰が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルである、実施形態16～138のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

20

【0204】

実施形態140. R²⁰が、H、ハロ又はC₁～6アルコキシである、実施形態16～138のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0205】

実施形態141. R²⁰が、H、D、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、CD₃、フェニル、フェノキシ、Cl、F、メトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、ピリミジニル及びピリジルである、実施形態16～138のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0206】

30

実施形態142. R²⁰が、H、Cl、F又はメトキシである、実施形態16～138のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0207】

実施形態143. R²⁰がHである、実施形態16～138のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0208】

実施形態144. R²⁰がFである、実施形態16～138のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0209】

実施形態145. R²⁰がメトキシである、実施形態16～138のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

40

【0210】

実施形態146. R²¹が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルである、実施形態16～145のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0211】

実施形態147. R²¹がHである、実施形態16～145のいずれか1つに記載の式(I)

50

I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0212】

実施形態148. R²²が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルである、実施形態16～147のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0213】

実施形態149. R²²が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルである、実施形態16～147のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【0214】

実施形態150. R²²が、H又はハロである、実施形態16～147のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0215】

実施形態151. R²²が、H、D、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、CD₃、フェニル、フェノキシ、Cl、F、メトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、ピリミジニル及びピリジルである、実施形態16～147のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

20

【0216】

実施形態152. R²²が、H、Cl、又はFである、実施形態14～144のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0217】

実施形態153. R²²がHである、実施形態16～147のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0218】

実施形態154. R²²がFである、実施形態16～147のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

30

【0219】

実施形態155. R²³が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、ハロ置換C₁～6アルキル、D、重水素置換C₁～6アルキル、ハロ置換C₁～6アルコキシ又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルである、実施形態16～154のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0220】

実施形態156. R²³が、H、C₁～6アルキル、フェニル、フェノキシ、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₃～8シクロアルキル、C₂～6アルケニル、又はN、O及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリアルである、実施形態16～154のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

40

【0221】

実施形態157. R²³が、H又はC₁～6アルキルである、実施形態16～154のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0222】

実施形態158. R²³が、H、D、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、CD₃、フェニル、フェノキシ、Cl、F、メトキシ、シクロプロ

50

ピル、シクロブチル、エテニル、ピリミジニル及びピリジルである、実施形態 1 6 ～ 1 5 4 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 2 2 3 】

実施形態 1 5 9 . R ^{2 3} が、H 又はメチルである、実施形態 1 6 ～ 1 5 4 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 2 2 4 】

実施形態 1 6 0 . R ^{2 3} が H である、実施形態 1 6 ～ 1 5 4 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 2 2 5 】

実施形態 1 6 1 . R ^{2 3} がメチルである、実施形態 1 6 ～ 1 5 4 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【 0 2 2 6 】

実施形態 1 6 2 . 各 m が、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9 及び 1 0 から選択される、実施形態 1 ～ 1 6 1 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 2 2 7 】

実施形態 1 6 3 . 各 m が、独立して、1、2、3、4、及び 5 から選択される、実施形態 1 ～ 1 6 1 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 2 2 8 】

実施形態 1 6 4 . 各 m が、独立して、1、2 及び 3 から選択される、実施形態 1 ～ 1 6 1 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

20

【 0 2 2 9 】

実施形態 1 6 5 . m が 1 である、実施形態 1 ～ 1 6 5 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 2 3 0 】

実施形態 1 6 6 . 各 n が、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9 及び 1 0 から選択される、実施形態 1 ～ 1 6 5 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 2 3 1 】

実施形態 1 6 7 . 各 n が、独立して、1、2、3 及び 4 から選択される、実施形態 1 ～ 1 6 5 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

30

【 0 2 3 2 】

実施形態 1 6 8 . 各 n が、独立して、1、2 及び 3 から選択される、実施形態 1 ～ 1 6 5 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 2 3 3 】

実施形態 1 6 9 . 各 n が、独立して、1 及び 2 から選択される、実施形態 1 ～ 1 6 5 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 2 3 4 】

実施形態 1 7 0 . n が 1 である、実施形態 1 ～ 1 6 5 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

40

【 0 2 3 5 】

実施形態 1 7 1 . R ⁵ が、N、O 及び S から独立して選択される 1 ～ 2 つの環員を有する非置換 6 員ヘテロシクロアルキルである、実施形態 1 ～ 5 2 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【 0 2 3 6 】

実施形態 1 7 2 . 3 - ((6 - (N - (5 - クロロ - 6 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;
3 - ((4 - (N - (5 - クロロ - 6 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;
4 - ((6 - (N - (5 - クロロ - 6 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル)

50

- ル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 ;
- 5 - ((6 - (N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ペンタン酸 ;
- 2 - (1 - (6 - (N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) 酢酸 ;
- 1 - (6 - (N - (6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) - 5 - クロロピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) - 4 - メチルピペリジン-4-カルボン酸 ;
- 1 - (6 - (N - (6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) - 4 - メチルピペリジン-4-カルボン酸 ; 10
- 4 - (4 - (6 - (N - (6 - (2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) 安息香酸 ;
- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) - 4 - メチルピペリジン-4-イル) 酢酸 ;
- 2 - (4 - メチル - 1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) 酢酸 ; 20
- 2, 2 - ジメチル - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸 ;
- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) - 4 - メチルピペリジン-4-イル) 酢酸 ;
- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) - 4 - メチルピペリジン-4-イル) 酢酸 ;
- 2 - メチル - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) プロパン酸 ; 30
- 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) - 2 - メチルプロパン酸 ;
- 1 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) メチル) シクロプロパン-1-カルボン酸 ;
- 1 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) メチル) シクロブタン-1-カルボン酸 ; 40
- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) - 4 - メチルピペリジン-4-イル) 酢酸 ;
- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) 酢酸 ;
- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) 酢酸 ;
- 2 - (1 - (6 - (N - (6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン 50

4 - ((6 - (N - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル

50

-) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;
 4-((6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)
) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (メチル) アミノ) ブタ
 ン酸;
 5-((6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)
) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ペンタン酸;
 5-((6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-
 イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ペンタン酸;
 2-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-
 2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) 酢酸;
 3-((6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)
) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (メチル) アミノ) プロパ
 ン酸;
 3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロ
 メチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (メチル) アミノ
)-2, 2-ジメチルプロパン酸;
 2, 2-ジメチル-3-(メチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオ
 ロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパ
 ン酸;
 3-((6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロ
 メチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (メチル) アミノ
)-2, 2-ジメチルプロパン酸;
 3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロ
 メチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (メチル) アミノ
) プロパン酸;
 3-((6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロ
 メチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (メチル) アミノ
) プロパン酸;
 2-(1-(6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフル
 オロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル)-3-メチル
 ピペリジン-3-イル) 酢酸;
 2-(3-メチル-1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)
) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル)
 酢酸;
 2-(1-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフル
 オロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル)-3-メチル
 ピペリジン-3-イル) 酢酸;
 4-(エチル(6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメ
 チル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸;
 3-(エチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン
 -2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸;
 3-(エチル(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)
) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸;
 4-((6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)
) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (メチル) アミノ) ブタン
 酸;
 3-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-
 2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) プロパン酸;
 3-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル) ピ
 リジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) プロ

パン酸；

4 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) ブタン酸；

4 - (1 - (6 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - ビニルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) ブタン酸；

エチル (R) - 2 - (1 - (6 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - ビニルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセテート；

メチル (S) - 2 - (1 - (6 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - ビニルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセテート；

2 - (3 - メチル - 1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) 酢酸；

2 - (1 - (6 - (N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) 酢酸；

2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) 酢酸；

3 - (エチル (6 - (N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸；

3 - (1 - (6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) プロパン酸；

4 - (1 - (6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) ブタン酸；

(R) - 2 - (1 - (6 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - ビニルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸；

(S) - 2 - (1 - (6 - (N - (5 - (トリフルオロメチル) - 6 - (2 - ビニルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸；

(R) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸；

(S) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸；

3 - (エチル (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸；

3 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) プロパン酸；

(R) - 3 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) プロパン酸；

10

20

30

40

50

(S) - 3 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) プロパン酸 ;

3 - (イソプロピル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;

(R) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸 ;

(S) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸 ;

10

(S) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) 酢酸 ;

(R) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) 酢酸 ;

5 - (メチル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ペンタン酸 ;

5 - ((6 - (N - (6 - (3 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) ペンタン酸 ;

20

5 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) ペンタン酸 ;

4 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) ブタン酸 ;

4 - ((6 - (N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) ブタン酸 ;

30

4 - (イソプロピル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

3 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;

3 - (エチル (6 - (N - (6 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;

4 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (イソプロピル) アミノ) ブタン酸 ;

40

4 - ((6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (イソプロピル) アミノ) ブタン酸 ;

3 - ((6 - (N - (6 - (2 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (エチル) アミノ) プロパン酸 ;

4 - (エチル (6 - (N - (6 - (2 - エチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;

50

- 3 - (1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 2 - イル) プロパン酸 ;
- 3 - (エチル (6 - (N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;
- 5 - ((6 - (N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (イソプロピル) アミノ) ペンタン酸 ;
- 5 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (イソプロピル) アミノ) ペンタン酸 ; 10
- 5 - (イソプロピル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ペンタン酸 ;
- 3 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 ;
- 4 - (ブチル (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;
- 4 - (ブチル (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ; 20
- 4 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;
- 4 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 ;
- 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ; 30
- (1 S, 3 R) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;
- (1 R, 3 S) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 ;
- (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボン酸 ;
- (1 S, 2 R, 3 S, 4 R) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 5 - エン - 2 - カルボン酸 ; 40
- (1 R, 2 S, 3 R, 4 S) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 ;
- (1 S, 2 S, 3 R, 4 R) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 ;
- (1 R, 2 R, 3 S, 4 S) - 3 - ((6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ビ 50

シクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボン酸；

4-(エチル(6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸；

3-(6-(N-(6-(2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸；

4-(ブチル(6-(N-(3-クロロ-2'-イソプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸；

3-(シクロプロピル(6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；

4-(エチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸；

4-(エチル(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸；

3-(シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；

3-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)チオ)プロパン酸；

3-(シクロプロピル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；

3-(6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)プロパン酸；

4-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸；

3-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)オキシ)プロパン酸；

(1S, 2R, 3S, 4R)-3-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ビスシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボン酸；

3-(プロピル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；

3-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)プロパン酸；

(S)-2-(3-メチル-1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸；

(R)-2-(3-メチル-1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸；

(S)-6-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド；

4-(シクロプロピル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

- ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;
 3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)プロパン酸;
 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)ブタン酸;
 3-(イソブチル(6-(N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸;
 4-(イソブチル(6-(N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;
 1-((メチル(6-(N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸;
 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸;
 4-(プロピル(6-(N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸;
 4-((メチル(6-(N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸;
 4-((6-(N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ブタン酸;
 3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)プロパン酸;
 2-(4-((6-(N-(5-クロロ-6-(α -トリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)ブタン酸;
 3-((6-(N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)プロパン酸;
 3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)プロパン酸;
 1-((メチル(6-(N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸;
 4-(((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸;
 1-(((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸;
 3-((4-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸;
 3-((4-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン酸;

3-((4-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸；

2-(アダマンタン-1-イル)-2-((6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)酢酸；

3-((4-(N-(5-クロロ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸；

3-((6-(N-(6-(2,6-ジメチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸；

(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)グリシン；

3-(ブチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；

3-(ブチル(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；

3-(シクロブチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸；

4-((6-(N-(5-クロロ-6-(o-トリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)ブタン酸；

4-((6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)ブタン酸；

4-((6-(N-(5-クロロ-6-(o-トリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸；

4-((6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、及び

4-((2-メトキシエチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸から選択される、実施形態1～171のいずれか1つに記載の式(I)の化合物。

【0237】

出発材料及び手順の選択に応じて、化合物は、可能な立体異性体の1つの形態で、又はその混合物として、例えば、純粋な光学異性体として、又は不斉炭素原子の数に応じてラセミ体及びジアステレオ異性体混合物などの立体異性体混合物として存在し得る。本発明は、ラセミ混合物、ジアステレオ異性体混合物及び光学的に純粋な形態を含む、全てのこのような可能な立体異性体を含むことが意図される。光学活性(R)-及び(S)-立体異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を用いて調製され得、又は従来技術を用いて分割され得る。化合物が、二重結合を含む場合、置換基は、E又はZ配置であり得る。化合物が、二置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基は、シス-又はトランス-配置を有し得る。全ての互変異性体も、含まれることが意図される。

【0238】

本明細書において使用される際、「塩(salt)」又は「塩(salts)」という用語は、本発明の化合物の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。「塩」は、特に、「薬学的に許容できる塩」を含む。「薬学的に許容できる塩」という用語は、本明細書において使用される際、典型的に生物学的に又は他の形で有害でない、本発明の化合物の生物学的効果及び特性を保持する塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ及び／又はカルボキシル基又はそれに類似の基の存在によって、酸塩及び／又は塩基塩を形成することが可能である。

【0239】

薬学的に許容できる酸付加塩は、無機酸及び有機酸とともに形成され得る。本発明の化合

10

20

30

40

50

物の薬学的に許容できる酸付加塩を形成するために使用される有機酸又は無機酸としては、限定はされないが、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、炭酸、カンファースルホン酸、カプリン酸、クロロテオフィリネート、クエン酸、エタンジスルホン酸、フマル酸、D-グリセロ-D-グロ-ヘプトン酸、ガラクトール酸、ガラクトール酸／粘液酸、グルセプト酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、メシル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフトエ酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オクタデカン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、ポリガラクトuron酸、プロピオン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、スルホサリチル酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸及びトリフェニル酢酸が挙げられる。

10

【0240】

本発明の化合物の塩形態は、好適な塩基性薬剤による処理によって遊離化合物に転化され得る。

【0241】

本発明の化合物の薬学的に許容できる酸付加塩としては、限定はされないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、カンファースルホン酸塩、カンシル酸塩、カプリン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリネート、クエン酸塩、エジシル酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコヘプトン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシル酸塩、2-ナブシル酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトuron酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリフェナレート、トリフェニル酢酸塩及びキシナホ酸塩形態が挙げられる。

20

30

【0242】

薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機及び有機塩基とともに形成され得る。本発明の化合物の薬学的に許容できる塩基付加塩を形成するために使用される有機塩基としては、限定はされないが、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。特定の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (cholineate)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが挙げられる。本発明の化合物の薬学的に許容できる塩基付加塩を形成するために使用される無機塩基としては、限定はされないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、アンモニウム塩及び周期表のI~XII列の金属が挙げられる。本発明の化合物の薬学的に許容できる塩基付加塩としては、限定はされないが、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、銀塩、亜鉛塩、及び銅塩が挙げられ；特に好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が挙げられる。

40

【0243】

本明細書に示される任意の式はまた、化合物の非標識形態並びに同位体標識形態を表すことが意図される。同位体標識化合物は、1つ又は複数の原子が、選択された原子質量又は質量数を有する原子で置換されることを除いて、本明細書に示される式によって示される

50

構造を有する。本発明の化合物に取り込まれ得る同位体としては、例えば、水素の同位体が挙げられる。

【0244】

さらに、特定の同位体、特に、重水素（すなわち、 ^2H 又は D ）の取り込みは、より高い代謝的安定性、例えば増加した生体内半減期又は減少した投与必要量又は治療指数若しくは忍容性の改善から得られる特定の治療上の利点を提供し得る。この文脈における重水素が、本発明の化合物の置換基と見なされることが理解される。重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書において使用される際の「同位体濃縮係数」という用語は、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との間の比率を意味する。本発明の化合物中の置換基が、重水素であることが示される場合、このような化合物は、少なくとも3500の各指定重水素原子についての同位体濃縮係数（各指定重水素原子における52.5%の重水素取り込み）、少なくとも4000（60%の重水素取り込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素取り込み）、少なくとも5000（75%の重水素取り込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素取り込み）、少なくとも6000（90%の重水素取り込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素取り込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素取り込み）、少なくとも6600（99%の重水素取り込み）、又は少なくとも6633.3（99.5%の重水素取り込み）を有する。「同位体濃縮係数」という用語は、重水素について記載されるのと同じように任意の同位体に適用され得ることが理解されるべきである。

10

20

【0245】

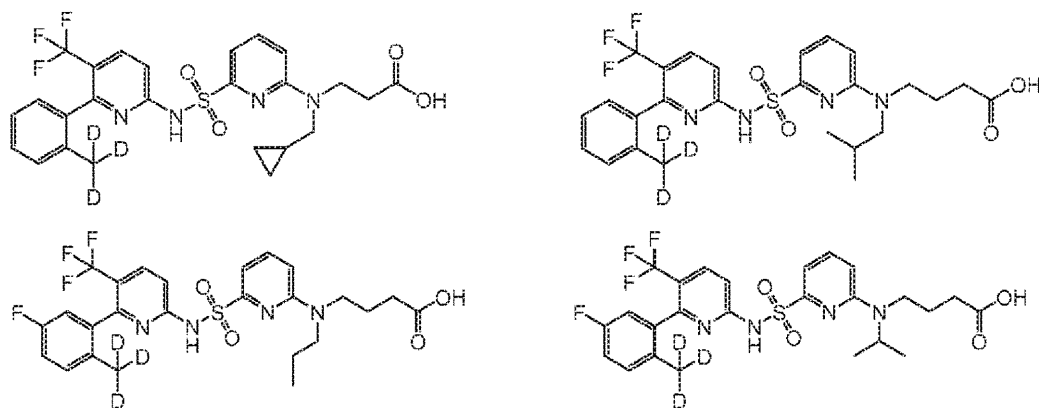
本発明の化合物に取り込まれ得る同位体の他の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体（それぞれ、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I など）が挙げられる。したがって、本発明は、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体、又は ^2H 及び ^{13}C などの非放射性同位体の中に存在するものを含む、上記の同位体のいずれかの1つ又は複数を取り込む化合物を含むことが理解されるべきである。このような同位体標識化合物は、代謝試験（ ^{14}C による）、反応速度試験（例えば ^2H 又は ^3H による）、薬剤又は基質組織分布アッセイを含む検出又はイメージング技術（ポジトロン放出型断層撮影法（PET）又は単光子放出型コンピューター断層撮影法（SPECT）など）、又は患者の放射線処置において有用である。特に、 ^{18}F 又は標識化合物は、PET又はSPECT試験に特に望ましいことがある。本発明の同位体標識化合物は、当業者に公知の従来の技術によって、又は以前に用いられた非標識試薬の代わりに、適切な同位体標識試薬を用いて、添付の実施例及び調製に記載されるものに類似の方法によって、一般に調製され得る。

30

【0246】

例として、本発明の化合物は、以下に示される重水素化形態で存在し得る。

【化20】



40

【0247】

50

本発明の化合物の任意の不斉原子（例えば、炭素など）が、ラセミ体又は鏡像異性体的に濃縮された、例えば、（R）－、（S）－又は（R，S）－配置で存在し得る。特定の実施形態において、各不斉原子は、（R）－又は（S）－配置で、少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率、又は少なくとも99%の鏡像体過剰率を有する。不飽和二重結合を有する原子における置換基は、可能であれば、シス－（Z）－又はトランス－（E）－形態で存在し得る。

【0248】

したがって、本明細書において使用される際、本発明の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体又はそれらの混合物のうちの1つの形態、例えば、実質的に純粋な幾何（シス若しくはトランス）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体又はそれらの混合物としてのものであり得る。

10

【0249】

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

【0250】

最終生成物又は中間体の得られたラセミ体のいずれも、公知の方法によって、例えば、光学活性酸又は塩基により得られるそのジアステレオマー塩の分離、及び光学活性酸性又は塩基性化合物を遊離させることによって、光学対掌体に分割され得る。したがって、特に、塩基性部分は、例えば、光学活性酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ－O，O'－p－トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファ－10－スルホン酸により形成された塩の分別結晶によって、本発明の化合物を、それらの光学対掌体に分割するのに用いられ得る。ラセミ生成物も、キラル吸着剤を用いて、キラルクロマトグラフィー、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によって分割され得る。

20

【0251】

本発明の化合物を作製するための方法

本発明の化合物を調製するための一般的な手順が、本明細書に記載される。記載される反応では、反応性官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ又はカルボキシ基は、これらが最終生成物において所望される場合、反応へのそれらの望ましくない関与を避けるために保護され得る。この文脈の範囲内で、文脈上特に示されない限り、本発明の化合物の特定の所望の最終生成物の成分でない容易に除去可能な基のみが、「保護基」と示される。このような保護基による官能基の保護、保護基それ自体、及びそれらの開裂反応は、例えば、J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, Third edition, Wiley, New York 1999などの標準的な参考文献に記載されている。

30

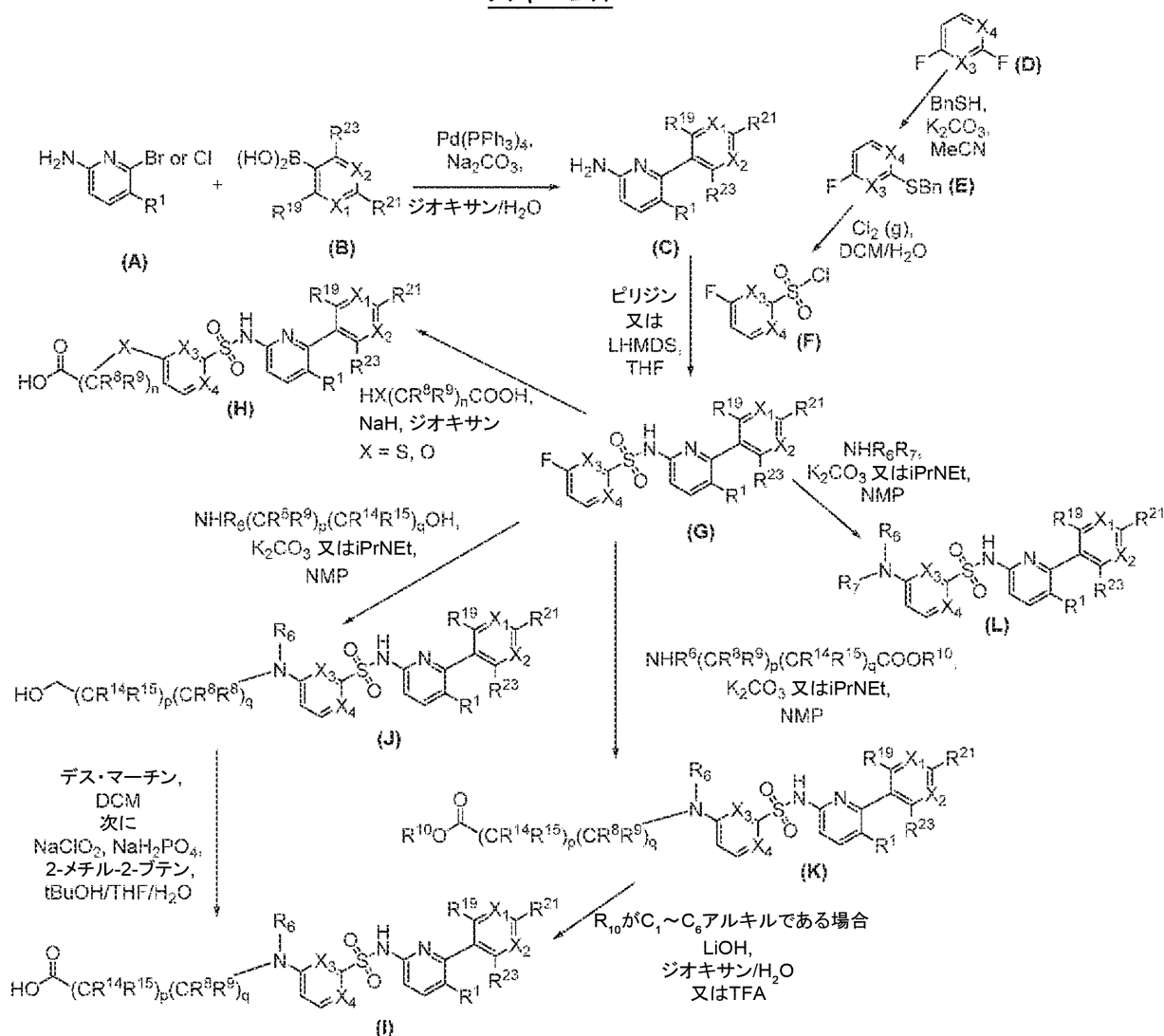
40

【0252】

本発明の化合物を、本明細書に記載される方法によって、及び実施例に示されるように作製した。本明細書に記載される様々な構成単位及び中間体の組合せが適用されて、本発明の化合物を得ることができる。本発明の化合物を作製するのに使用される合成スキームの非限定的な例が、スキーム1に示される。

【化 2 1】

スキーム1



式中： X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 n 、 R_1 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{19} 、 R_{21} 及び R_{23} が、本明細書において定義されるとおりであり、 p が、 $0 \sim n$ であり、 q が、 $0 \sim m$ である（ここで、 m 、及び n が、本明細書において定義されるとおりである）が、 p 及び q が両方とも、 0 であることはない。

【0253】

上記の反応スキームの出発材料は、市販されているか、又は当業者に公知の方法にしたがって、又は本明細書に開示される方法によって調製され得る。一般に、本発明の化合物は、上記の反応スキーム I において以下のように調製される：構成単位 (A) と構成単位 (B) との鈴木クロスカップリングにより、中間体 (C) が得られる。別個に、構成単位 (D) が、中間体 (E) に転化され、これが、続いて、構成単位 (F) に転化される。中間体 (C) 及び構成単位 (F) は、組み合わせられて、中間体 (G) を形成する。次に、中間体 (G) は、それぞれ強塩基の存在下で、サブタイプ $\text{HO}(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{COOH}$ 又は $\text{HS}(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{COOH}$ の適切な構成単位アルコール又はチオールにより目的の化合物 (H) に転化され得る。或いは、中間体 (G) は、適切な構成単位アミン NHR_6R_7 と組み合わせられて、目的の化合物 (L) を得ることができる。或いは、中間体 (G) は、好適なアミノアルコール構成単位 $\text{NHR}_6(\text{CR}^8\text{R}^9)_p(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q\text{OH}$ と組み合わせられ得、次に、得られた中間体 (J) は、続いて、2工程手順によって酸化されて、目的の化合物 (I) を得ることができる。同様に、中間体 (G) は、タイプ $\text{NHR}_6(\text{CR}^8\text{R}^9)_p(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_q\text{COOR}_{10}$ の適切なアミノ構成単位と組み合

わされて、(K)を得ることができ、これは、R¹⁰がHである場合、次に、続いて、酸性又は塩基性条件下で加水分解されて、目的の化合物(I)を得ることができる。

【実施例】

【0254】

本発明の化合物は、以下の実施例に示されるように生成され得る。以下の実施例は、本発明を例示することが意図され、本発明に対する限定であると解釈されるべきではない。温度は、℃で示される。特に記載されない場合、全ての蒸発は、減圧下、典型的に約15 mm Hg ~ 100 mm Hg (= 20 ~ 133 mbar)で行われる。最終生成物、中間体及び出発材料の構造は、標準的な分析方法、例えば、微量分析及び分光的特性、例えば、MS、IR、NMRによって確認される。使用される略語は、当該技術分野において通常のものである。

10

【0255】

本発明の化合物を合成するのに用いられる全ての出発材料、構成単位、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒、及び触媒は、市販されているか、又は当業者に公知の有機合成方法によって生成され得るか、又は本明細書に記載される有機合成方法によって生成され得る。

【0256】

例示目的で、本明細書に示される一般的な反応スキームが、本発明の化合物並びに主な中間体を合成するための可能な経路を示す。個々の反応工程のより詳細な説明については、以下の実施例の節を参照されたい。特定の出発材料及び試薬が、スキームに示され、後述されているが、他の出発材料及び試薬が、様々な誘導体及び／又は反応条件を提供するために容易に代用され得る。さらに、後述される方法によって調製される化合物の多くは、当業者に周知の従来化学を用いて、本開示を考慮してさらに変更され得る。

20

【0257】

略語：

使用される略語は、当該技術分野において通常のものであるか、又は以下のものである。

【0258】

30

40

50

【表 1】

Ac: アセチル	q: 四重線
aq.: 水溶液	s: 一重線
br: ブロード	t: 三重線
d: 二重線; dd: 二重線の二重線	THF: テトラヒドロフラン
DCM: ジクロロメタン	TFA: トリフルオロ酢酸
DMSO: ジメチルスルホキシド	DMEM: ダルベッコ改変イーグル培地
ESI-MS: エレクトロスプレーイオン化質量分析法	wt: 重量
EtOAc: 酢酸エチル	Isco, ISCO: Teledyne Iscoによって提供されるシリカゲルを含むフラッシュクロマトグラフィーカートリッジ
HPLC: 高速液体クロマトグラフィー	HMDS: ヘキサメチルジシラザン
h, hr: 時間	tBuOH: tert-ブタノール
LC及びLCMS: 液体クロマトグラフィー及び液体クロマトグラフィー-質量分析法	Me: メチル
MeOH: メタノール	m/z: 質量/電荷比
HEPES: 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸	M及びmM: モル及びミリモル
PBS: リン酸緩衝生理食塩水, pH7.4	mg: ミリグラム
MS: 質量	μL, mL及びL: マイクロリットル, ミリリットル及びリットル
m: 多重線	N: 当量/リットル
NMP: N-メチルピロリジノン	NMR: 核磁気共鳴
LHMDS又はLiHMDS: ヘキサメチルジシラザンリチウム	Ph: フェニル
min(s): 分	

10

20

30

【0259】

分析方法

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

【0260】

LC/MS:

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

【0261】

HPLC条件:

条件1: Agilent 1200 Series HPLCシステム:

- － 脱ガス装置を備えたAgilentバイナリグラジエントマネージャ
- － Agilentダイオードアレイ検出器
- － Agilent 6140四重極LC/MS
- － SoftA ELS検出器

40

50

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

流量：0.9 mL / 分

温度：60 °C (カラム温度)

移動相の組成：A：水中0.05%のトリフルオロ酢酸。

B：アセトニトリル中0.035%のトリフルオロ酢酸。

【0262】

【表2】

勾配:

時間(分)	流量(mL/分)	%A	%B
0	0.9	90	10
0.15	0.9	90	10
1.50	0.9	0	100
1.95	0.9	0	100
2	0.9	90	10
2.25	0.9	90	10

10

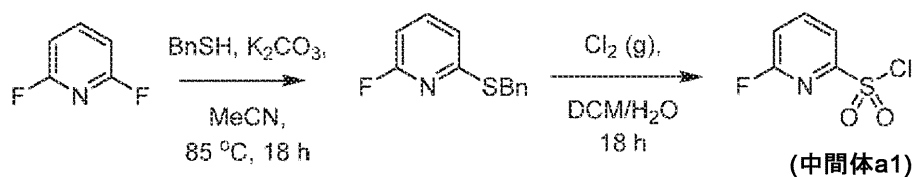
20

【0263】

中間体の合成

中間体 6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド (中間体 a1) の合成

【化22】



30

工程 1. 2-(ベンジルチオ)-6-フルオロピリジンの合成

フラスコ中で、2,6-ジフルオロピリジン (12.7 g、110 mmol)、ベンジメルカプタン (11.8 mL、100 mmol)、及び炭酸カリウム (20.8 g、150 mmol) を、MeCN (60 mL) 中で懸濁させ、18 時間にわたって 85 °C に加熱した。混合物を室温に冷まし、ろ過し、濃縮した。粗生成物 2-(ベンジルチオ)-6-フルオロピリジン (20.3 g、92.4 mmol、92% の収率) を次の反応に直接使用した。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.61–7.55 (m, 1H)、7.45–7.43 (m, 2H)、7.35–7.31 (m, 2H)、7.29–7.25 (m, 1H)、7.05 (dd, J = 7.7、2.2 Hz、1H)、6.62 (dd, J = 8.0、2.7 Hz、1H)、4.43 (s, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -67.44 (s, 1F)。

40

【0264】

工程 2. 6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド (中間体 a1) の合成

DCM (250 mL) 及び水 (80 mL) 中の 2-(ベンジルチオ)-6-フルオロピリジン (20.3 g、92.4 mmol) の混合物に、塩素ガスを加え、それを、薄緑色が存在するまで、15 分間にわたって混合物に通してバブリングした。18 時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、DCM (30 mL × 2) で抽出した。組み合わされた有機物

50

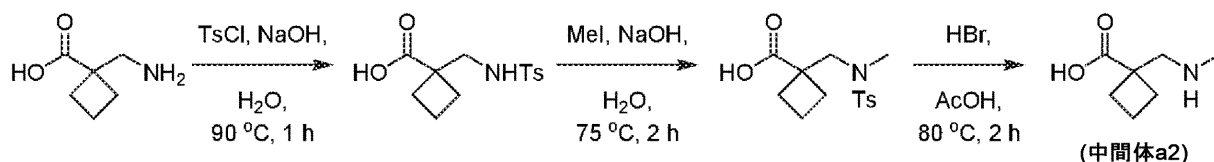
を、 NaHSO_3 の希釈溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製油を得た。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（330 gのシリカゲルカラム、0～30%の EtOAc ／ヘプタン）によって精製して、6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド（中間体a1）を黄色がかった粘性油：（11.8 g、60.2 mmol、65%の収率）として得た。 ^1H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ 8.23–8.13（m, 1H）、8.02（dd, $J=7.4$ 、1.6 Hz、1H）、7.37（dd, $J=8.2$ 、2.6 Hz、1H）。 ^{19}F NMR（376 MHz、クロロホルム-d） δ -61.18（s, 1F）。

【0265】

中間体1-（（メチルアミノ）メチル）シクロブタン-1-カルボン酸（中間体a2）の合成

10

【化23】



工程1. 1-（（4-メチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロブタンカルボン酸の合成

20

1-（アミノメチル）シクロブタンカルボン酸塩酸塩（1.01 g、6.09 mmol）、p-トルエンスルホニルクロリド（1.51 g、7.92 mmol）及び1 Mの NaOH 水溶液（24.4 mL、24.4 mmol）のスラリーを、水中で、90 °Cで1時間加熱し、その後、反応混合物を0 °Cに冷却し、3 Mの HCl 溶液の添加によって酸性化した。得られた白色の沈殿物をろ過し、次に、水で連続して洗浄し、乾燥させて、生成物1-（（4-メチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロブタンカルボン酸（0.758 g、2.68 mmol、44%の収率）を白色の固体として得た。LCMS（条件1）： m/z 284.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.51分。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.32（s, 1H）、7.72–7.69（m, 2H）、7.66（t, $J=6.7$ Hz、1H）、7.41–7.39（m, 2H）、2.97（d, $J=6.5$ Hz、2H）、2.39（s, 3H）、2.23–2.16（m, 2H）、1.97–1.91（m, 2H）、1.81–1.73（m, 2H）。

30

【0266】

工程2. 1-（（N, 4-ジメチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロブタンカルボン酸の合成

水（6.7 mL）中の1-（（4-メチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロブタンカルボン酸（756 mg、2.67 mmol）、ヨードメタン（0.526 mL、8.40 mmol）、及び1 Mの NaOH 水溶液（10.7 mL、10.7 mmol）の溶液を、2時間にわたって75 °Cに加熱した。反応混合物を室温に冷まし、 DCM （ $\times 3$ ）で洗浄し、3 Mの HCl 水溶液の添加によって酸性化し、ジエチルエーテル（ $\times 3$ ）で抽出し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、ろ過し、濃縮して、生成物1-（（N, 4-ジメチルフェニルスルホンアミド）メチル）シクロブタンカルボン酸（778 mg、2.62 mmol、98%の収率）を黄金色の固体として得た。LCMS（条件1）： m/z 298.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.62分。 ^1H NMR（400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.51（s, 1H）、7.68–7.66（m, 2H）、7.46–7.44（m, 2H）、3.28（s, 2H）、2.54（s, 3H）、2.41（s, 3H）、2.30–2.23（m, 2H）、2.06–1.99（m, 2H）、1.89–1.77（m, 2H）。

40

【0267】

工程3. 1-（（メチルアミノ）メチル）シクロブタンカルボン酸臭化水素酸塩の合成

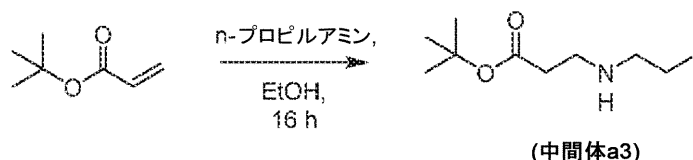
50

1-((N, 4-ジメチルフェニルスルホンアミド)メチル)シクロブタンカルボン酸 (775 mg、2.61 mmol) の溶液を、80℃で2時間にわたって酢酸中33重量%のHBr (14.2 mL、78.0 mmol) 中で加熱した。次に、反応物を室温に冷まし、水 (10 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (40 mL × 3) で洗浄した。水性層を濃縮乾固させ、得られた固体をアセトンから再結晶化させて、1-((メチルアミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸 (中間体 a2) を、結晶性の白色の固体: (334 mg、1.49 mmol、57%の収率) としての臭化水素酸塩として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 2H)、3.28 (s, 2H)、2.59 (s, 3H)、2.38–2.31 (m, 2H)、2.08–1.88 (m, 4H)。

10

【0268】

中間体 tert-ブチル 3-(プロピルアミノ)プロパノエート (中間体 a3) の合成
【化24】

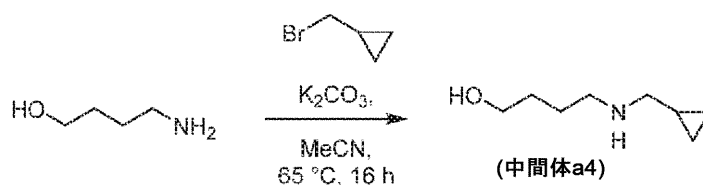


エタノール (10 mL) 中のアクリル酸 tert-ブチル (1.50 g、11.7 mmol) 及びプロパン-1-アミン (0.692 g、11.7 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。次に、溶媒を除去し、残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0～50%のEtOAc/ヘプタン) による精製に供して、tert-ブチル 3-(プロピルアミノ)プロパノエート (中間体 a3): (893 mg、4.53 mmol、39%の収率) を得た。LCMS (条件1): m/z 188.1 [M+H]⁺、0.59分。

20

【0269】

中間体 4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ブタン-1-オール (中間体 a4) の合成
【化25】



30

75 mL のアセトニトリル (75 mL) 中の 4-アミノブタン-1-オール (1.68 g、18.9 mmol)、(ブromoメチル)シクロプロパン (3.82 g、28.3 mmol) 及び K₂CO₃ (5.21 g、37.7 mmol) の混合物を 65℃で一晩攪拌した。反応物を Celite パッドに通してろ過し、ろ液を濃縮し、残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0～20%のMeOH/DCM) による精製に供して、4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ブタン-1-オール (中間体 a4) を、透明の油: (1.20 g、7.54 mmol、40%の収率) として得た。LCMS (条件1): m/z 144.2 [M+H]⁺、0.32分。

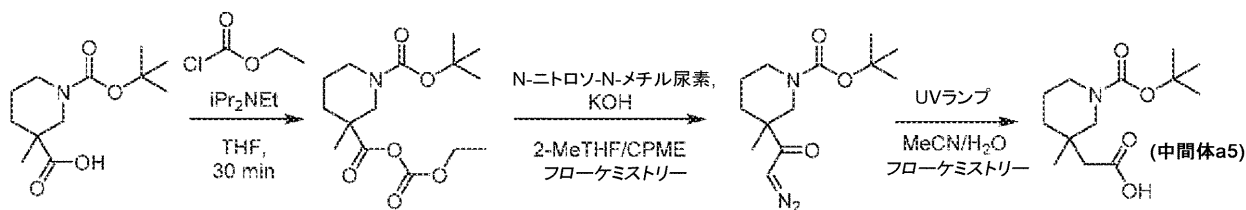
40

【0270】

中間体 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-イル)酢酸 (中間体 a5) の合成

50

【化 2 6】



工程 1. 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-カルボン酸 (エチル炭酸) 無水物の合成

フラスコ中で、1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-カルボン酸 (1.00 g、4.11 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.861 mL、4.93 mmol) を THF (8 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。次に、クロロギ酸エチル (0.472 mL、4.93 mmol) を加え、反応物を室温で 30 分間攪拌させた。粗反応混合物をさらに精製せずに次の反応に直接使用した。

【0271】

工程 2. tert-ブチル 3-(2-ジアゾアセチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート の合成

PFA (パーフルオロアルコキシ) チューブ及び Zaiput 液液分離装置を備えた Vapourtec E-Series フローリアクターシステムを用いた。システムパラメータ：システム溶媒ポンプ A-2 MeTHF、試薬 A：N-ニトロソ-N-メチル尿素 (NMU) (0.39 g、3.8 mmol、2 MeTHF/CPME 中 0.4 M、1:1)、ポンプ A 流量 1.786 mL/分；システム溶媒ポンプ B-H₂O、試薬 B：KOH (0.32 g、5.7 mmol、H₂O 中 1.5 M)、ポンプ B 流量 0.714 mL/分；システム溶媒ポンプ C-2 MeTHF、粗 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-カルボン酸 (エチル炭酸) 無水物 (1.2 g、3.8 mmol、THF 中 0.25 M)、ポンプ C 流量 0.4 mL/分。NMU 及び KOH の溶液を、0.8 分の滞留時間で、冷却された反応器 (10℃、2 mL) 中で混合した (T-mixer)。水性相を、Zaiput 液液相分離装置によって分離した。有機流を、3.4 分の滞留時間で、第 2 の反応器 (10 mL) 中で、粗 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-カルボン酸 (エチル炭酸) 無水物の溶液と混合した。生成物流を、磁気攪拌下でフラスコ中に収集した。反応混合物を 10 分間攪拌し、続いて、AcOH でクエンチした。粗混合物を濃縮して、粗生成物 tert-ブチル 3-(2-ジアゾアセチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレートを得て、それをさらに精製せずに使用した。

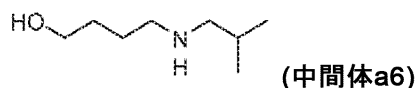
【0272】

工程 3. 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-イル) 酢酸 (中間体 a5) の合成

PFA (パーフルオロアルコキシ) チューブ UV-150 光反応器を備えた Vapourtec E-Series フローリアクターシステムを用いた。システムパラメータ：システム溶媒ポンプ A-MeCN、試薬 A：粗 tert-ブチル 3-(2-ジアゾアセチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (0.350 mg、1.3 mmol、MeCN/H₂O 中 0.05 M、10:1)、ポンプ A 流量 0.5 mL/分。粗 tert-ブチル 3-(2-ジアゾアセチル)-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの溶液を、20 分の滞留時間で、UV-150 光反応器 (32℃、10 mL、ランプ電力 82 W、フィルタ 300~2000 nm) に通した。粗生成物流を濃縮して、粗生成物 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-イル) 酢酸 (中間体 a5) を得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS (条件 1)：m/z 202 [M-55]⁺、1.28 分。

【0273】

中間体 4 - (イソブチルアミノ) ブタン-1-オール (中間体 a 6) の合成
【化 2 7】

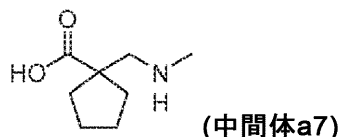


(ブロモメチル) シクロプロパンを、1-ブロモ-2-メチルプロパンで置き換えたことを除いて、(中間体 a 4) に記載されるものから適合された手順を用いて、4-(イソブチルアミノ) ブタン-1-オール (中間体 a 6) を合成した。LCMS (条件 1) : m/z 146.2 [M+H]⁺、0.32 分。

10

【0274】

中間体 1 - ((メチルアミノ)メチル)シクロペンタンカルボン酸 (中間体 a 7) の合成
【化 2 8】

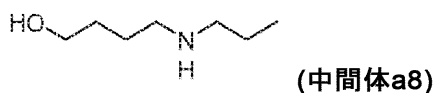


工程 1 において、1-(アミノメチル)シクロブタンカルボン酸塩酸塩を、1-(アミノメチル)シクロペンタンカルボン酸で置き換えたことを除いて、(中間体 a 2) に記載されるものから適合された手順を用いて、1-((メチルアミノ)メチル)シクロペンタンカルボン酸臭化水素酸塩 (中間体 a 7) を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (s, 2H)、3.07 (s, 2H)、2.58 (s, 3H)、1.95 (m, 2H)、1.66 (m, 6H)。

20

【0275】

中間体 4 - (プロピルアミノ) ブタン-1-オール (中間体 a 8) の合成
【化 2 9】

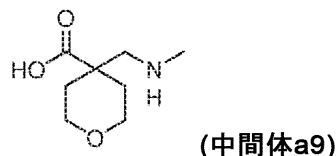


30

(ブロモメチル) シクロプロパンを、1-ブromoプロパンで置き換えたことを除いて、(中間体 a 4) に記載されるものから適合された手順を用いて、4-(プロピルアミノ) ブタン-1-オール (中間体 a 8) を合成した。LCMS (条件 1) : m/z 132.2 [M+H]⁺、0.31 分。

【0276】

中間体 4 - ((メチルアミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (中間体 a 9) の合成
【化 3 0】



40

工程 1 において、1-(アミノメチル)シクロブタンカルボン酸塩酸塩を、4-(アミノメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸で置き換えたことを除いて、(中間体 a 2) に記載されるものから適合された手順を用いて、4-((メチルアミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸臭化水素酸塩 (中間体 a 9) を合成した。LCMS (条件 1) : m/z 174.2 [M+H]⁺、0.21 分。¹H NMR

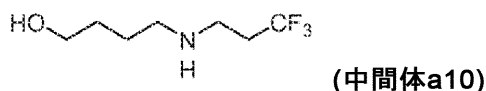
50

(400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 2H)、3.72 (dt, $J=11.7$ 、4.3 Hz、2H)、3.45 (ddd, $J=11.9$ 、9.2、2.8 Hz、2H)、3.17 (t, $J=5.9$ Hz、2H)、2.59 (t, $J=4.3$ Hz、3H)、1.93 (m, 2H)、1.54 (ddd, $J=13.4$ 、9.1、3.9 Hz、2H)。

【0277】

中間体4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ブタン-1-オール(中間体a10)の合成

【化31】



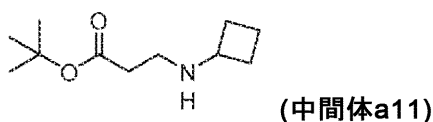
10

(ブロモメチル)シクロプロパンを、3-ブロモ-1,1,1-トリフルオロプロパンで置き換えたことを除いて、(中間体a4)に記載されるものから適合された手順を用いて、4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ブタン-1-オール(中間体a10)を合成した。粗材料を精製せずに直接使用した。

【0278】

中間体tert-ブチル3-(シクロブチルアミノ)プロパノエート(中間体a11)の合成

【化32】



20

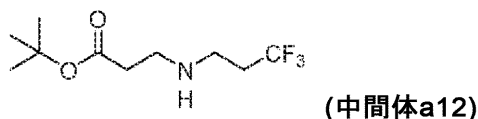
プロパン-1-アミンを、シクロブタンアミンで置き換えたことを除いて、(中間体a3)に記載されるものから適合された手順を用いて、tert-ブチル3-(シクロブチルアミノ)プロパノエート(中間体a11)を合成した。粗材料を精製せずに直接使用した。

30

【0279】

中間体tert-ブチル3-((3,3,3-トリフルオロプロピルアミノ)プロパノエート(中間体a12)の合成

【化33】



プロパン-1-アミンを、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-アミンで置き換えたことを除いて、(中間体a3)に記載されるものから適合された手順を用いて、tert-ブチル3-((3,3,3-トリフルオロプロピルアミノ)プロパノエート(中間体a12)を合成した。LCMS(条件1): m/z 242.2 $[M+H]^+$ 、1.17分。

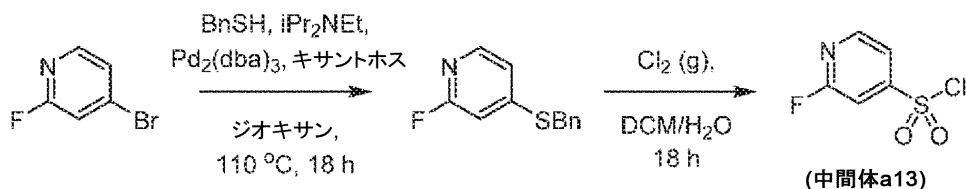
40

【0280】

中間体2-フルオロピリジン-4-スルホニルクロリド(中間体a13)の合成

50

【化 3 4】



工程 1. 4-(ベンジルチオ)-2-フルオロピリジンの合成

フラスコ中で、4-ブromo-2-フルオロピリジン (1.0 g、5.7 mmol) 及びベンジルメルカプタン (0.67 mL、5.7 mmol) を、ジオキサン (6 mL) に溶解させ、溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.0 mL、11 mmol) 及び (9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン) (キサントホス) (0.66 g、1.1 mmol) を加えた。混合物を排出し、アルゴンをバックフィル (backfill) し、Pd₂(dba)₃ (0.52 g、0.57 mmol) を加え、混合物を排出し、再度アルゴンをバックフィルした。反応物を 110 °C で 18 時間撹拌した。混合物を冷却し、ろ過し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g のシリカゲルカラム、0~30% の EtOAc / ヘプタン) によって精製して、4-(ベンジルチオ)-2-フルオロピリジン: (1.7 g、5.7 mmol、100% の収率) を得た。LCMS (条件 1): m/z 220.1 [M+H]⁺、1.64 分。¹⁹F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -69.10 (s, 1F)。

【0281】

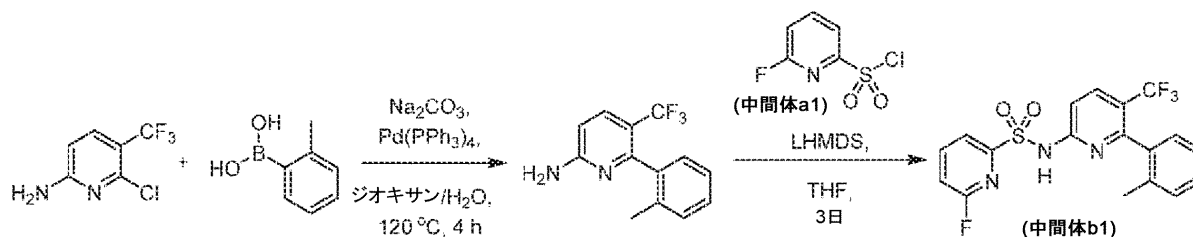
工程 2. 2-フルオロピリジン-4-スルホニルクロリド (中間体 a13) の合成

DCM (80 mL) 及び水 (20 mL) 中の 4-(ベンジルチオ)-2-フルオロピリジン (1.7 g、5.7 mmol) の混合物に、塩素ガスを加え、それを、薄緑色が存在するまで、15 分間にわたって混合物に通してバブリングした。36 時間撹拌した後、反応混合物を水で希釈し、DCM (30 mL × 2) で抽出した。組み合わされた有機物を、NaHSO₃ の希釈溶液で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製油を得た。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (120 g のシリカゲルカラム、0~30% の EtOAc / ヘプタン) によって精製して、2-フルオロピリジン-4-スルホニルクロリド (中間体 a13): (0.55 g、2.2 mmol、30% の収率) を得た。¹⁹F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -60.45 (s, 1F)。

【0282】

中間体 6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b1) の合成

【化 3 5】



工程 1. 6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの合成
フラスコ中で、6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (2.00 g、10.2 mmol) 及び (2-メチルフェニル)ボロン酸 (1.73 g、12.7 mmol) を、ジオキサン (20 mL) 及び水 (3 mL) に溶解させ、炭酸ナトリウム (

4. 31 g、40.7 mmol) で処理した。続いて、混合物を排出し、アルゴンを用いてバックフィルし、Pd(PPh₃)₄ (1.18 g、1.02 mmol) を加え、混合物を排出し、再度アルゴンをバックフィルした。反応物を120℃で4時間攪拌した。反応物を、同じ結果になるまで同じ規模で繰り返し、バッチを組み合わせた。組み合わせられた反応物を、EtOAcで希釈し、水及び塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物(5.02 g、19.9 mmol、98%の収率)を得た。LCMS(条件1): m/z 253.2 [M+H]⁺、1.34分。

【0283】

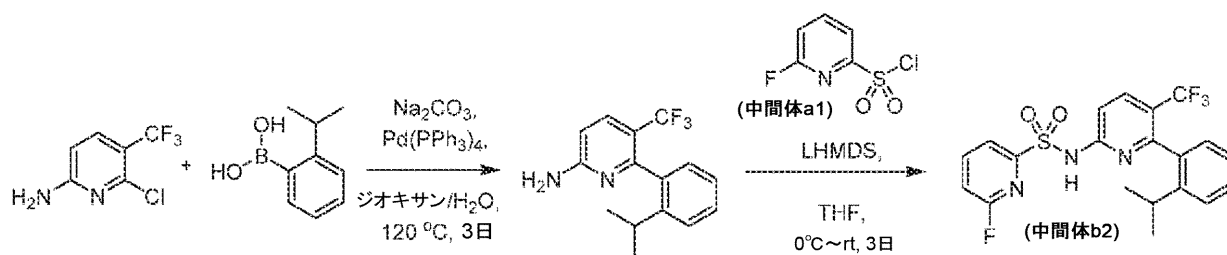
工程2. 6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)の合成

THF(200 mL)中の6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(5.02 g、19.9 mmol)の溶液を、THF中1.0 MのLHMDS(39.8 mL、39.8 mmol)で処理し、10分間攪拌し、次に、6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド(中間体a1)(5.06 g、25.9 mmol)を加え、反応物を3日間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、いくらかの出発材料で汚染された生成物を得た。生成物含有画分を組み合わせ、濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1): (5.59 g、13.6 mmol、68%の収率)を得た。LCMS(条件1): m/z 412.1 [M+H]⁺、1.68分。

【0284】

中間体6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)の合成

【化36】



工程1. 6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの合成

バイアル中で、6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(2.00 g、10.2 mmol)、(2-イソプロピルフェニル)ボロン酸(2.00 g、12.2 mmol)、炭酸ナトリウム(3.24 g、30.5 mmol)、及びPd(PPh₃)₄(1.18 g、1.02 mmol)を、ジオキサン(20 mL)及び水(3 mL)に取り込み、混合物をアルゴンでスパージし、次に、反応物を、3日間にわたって120℃に加熱した。粗反応材料をシリカゲル上で蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(80 gのシリカゲルカラム、0~6%のMeOH/DCM、乾式充填)によって精製して、生成物6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(2.61 g、9.31 mmol、92%の収率)を淡黄色の固体として得た。LCMS(条件1): m/z 281.1 [M+H]⁺、1.46分。

【0285】

工程2. 6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)の合成

フラスコ中で、6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジ

ン-2-アミン (2.61 g、9.31 mmol) を、THF (100 mL) に取り込み、溶液を 0℃ に冷却した。溶液に、THF 中 1.0 M の LHMDS (18.6 mL、18.6 mmol)、次に、THF (5 mL) に溶解された 6-フルオロピリジン-2-スルホンクロリド (中間体 a1) (3.64 g、18.6 mmol) の溶液を加えた。一晩攪拌した後、反応物を、1 M の HCl でクエンチし、EtOAc (25 mL × 3) 中で抽出した。次に、有機物を、水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (220 g のシリカゲルカラム、0~80% の EtOAc / ヘプタン) によって精製して、6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b2) を淡褐色の固体: (3.31 g、7.53 mmol、81% の収率) として得た。LCMS (条件 1): m/z 440.1 [M+H]⁺、1.84 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.12 (s, 1H)、8.19 (d, J=8.9 Hz、1H)、8.13-8.07 (m, 1H)、7.83 (dd, J=7.4、2.1 Hz、1H)、7.49-7.46 (m, 1H)、7.43-7.34 (m, 2H)、7.29 (s, 1H)、7.19-7.15 (m, 1H)、6.89 (d, J=7.6 Hz、1H)、2.34-2.27 (m, 1H)、1.01 (d, J=6.8 Hz、3H)、0.91 (d, J=6.8 Hz、3H)。

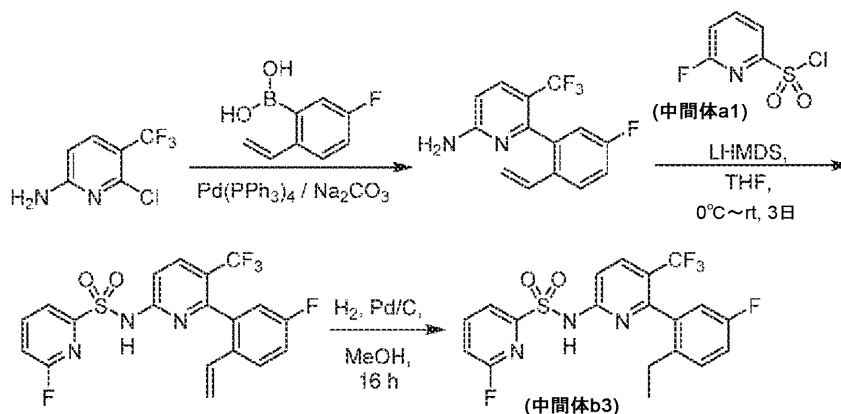
10

【0286】

中間体 N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b3) の合成

20

【化37】



30

工程 1. 6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの合成

6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (5 g、25.4 mmol) 及び (5-フルオロ-2-ビニルフェニル)ボロン酸 (5.28 g、31.8 mmol) を、ジオキサン (60 mL) 及び水 (9 mL) に溶解させ、炭酸ナトリウム (10.78 g、102 mmol) で処理した。混合物を、アルゴンを用いて脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0) (2.94 g、2.54 mmol) を加え、混合物を再度脱気した。混合物を 115℃ で 18 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を冷却し、ろ過した。固体をさらなるジオキサン (25 mL) で洗浄した。組み合わされたろ液を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、赤みがあった油を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (330 g の ISCO カラム) (EtOAc / ヘプタン 10~40%) によって精製して、表題化合物を黄色の固体 (6.10 g、21.61 mmol、85% の収率) として得た。LCMS (条件 1): m/z 283.2 [M+H]⁺、1.28 分。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.77 (d, J=8.7 Hz、1H)、7.62 (dd, J=5.6、8.7 Hz、1H)、7.09 (td, J=2.7、8.5 Hz、1H)、6.9

40

50

4 (dd, J = 2.7, 8.9 Hz, 1H)、6.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、6.32 (dd, J = 11.0, 17.5 Hz, 1H)、5.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H)、5.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、4.88 (s, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -57.67 (s, 3F)、-114.93 (s, 1F)

【0287】

工程2. 6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミドの合成

フラスコ中で、6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (5.74 g、20.3 mmol) を、THF (100 mL) に取り込み、溶液を 0℃ に冷却した。溶液に、THF 中 1 M の LHMDs (38.4 mL、40.7 mmol)、次に、THF に溶解された 6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド (中間体 a1) (7.96 g、40.7 mmol) の溶液を加えた。次に、反応物を室温に温め、一晚攪拌した。反応物を、1 M の HCl でクエンチし、EtOAc 中で抽出した。次に、有機物を、水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (220 g のシリカゲルカラム、0~60% の EtOAc / ヘプタン) によって精製して、生成物 6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (5.07 g、11.5 mmol、57% の収率) を淡褐色／緑色の固体として得た。LCMS (条件1): m/z 441.9 [M+H]⁺、1.69 分。

10

20

【0288】

工程2. N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b3) の合成

バイアル中で、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (5.07 g、11.5 mmol) を、MeOH (100 mL) に取り込み、Pd/C (0.611 g、0.575 mmol) を加え、反応物を水素でスパージした。10 時間後、反応物をろ過し、Pd/C (0.611 g、0.575 mmol) の別のバッチを加え、反応物を水素で再度スパージした。16 時間後、反応物をろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (330 g のシリカゲルカラム、0~80% の EtOAc / ヘプタン、乾式充填) によって精製して、N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b3) を白色の固体: (4.38 g、9.88 mmol、86% の収率) として得た。LCMS (条件1): m/z 443.9 [M+H]⁺、1.74 分。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H)、8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、8.15-8.11 (m, 1H)、7.85 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H)、7.50 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H)、7.31-7.27 (m, 2H)、7.23-7.19 (m, 1H)、6.95-6.74 (m, 1H)、2.09-2.03 (m, 1H)、1.94-1.89 (m, 1H)、0.82 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

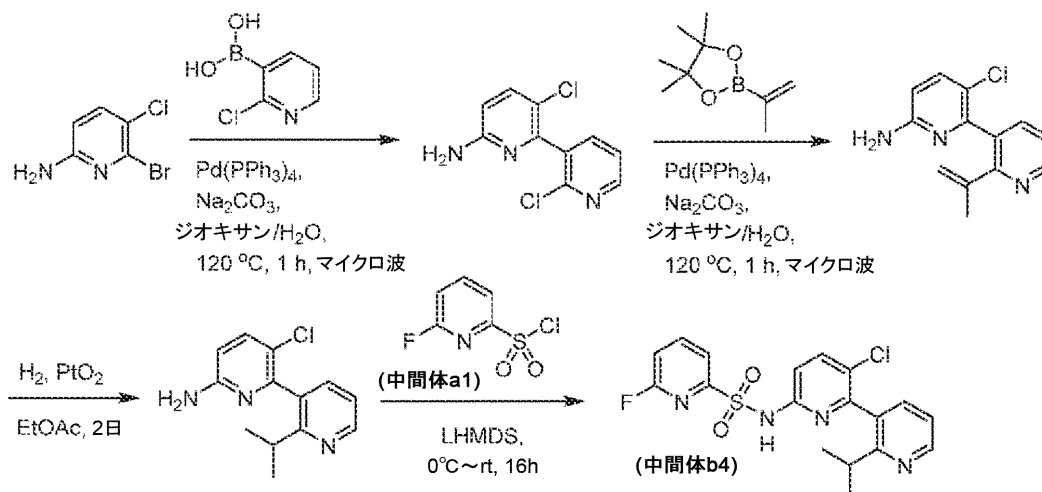
30

40

【0289】

中間体 N-(3-クロロ-2'-イソプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b4) の合成

【化 3 8】



10

工程 1. 2', 3-ジクロロ-[2, 3'-ビピリジン]-6-アミンの合成

マイクロ波バイアル中で、6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-イルアミン (2.20 g、10.6 mmol)、2-クロロピリジン-3-ボロン酸 (2.00 g、12.7 mmol)、 Na_2CO_3 (3.37 g、31.8 mmol)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.23 g、1.06 mmol) を、ジオキサン (2 mL) 及び水 (2 mL) 中で懸濁させ、混合物をアルゴンでスパージし、次に、反応物を、マイクロ波中で、1 時間にわたって 120 °C に加熱した。粗反応材料をシリカゲル上で蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (80 g のシリカゲルカラム、0~6% の MeOH/DCM 、乾式充填) によって精製して、生成物 2', 3-ジクロロ-[2, 3'-ビピリジン]-6-アミン (2.19 g、9.14 mmol、86% の収率) を薄いオレンジ色の固体として得た。LCMS (条件 1) : m/z 240.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.09 分。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (dd, $J=4.8, 1.9$ Hz、1H)、7.86 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz、1H)、7.56 (d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.52 (dd, $J=7.5, 4.8$ Hz、1H)、6.54 (d, $J=8.8$ Hz、1H)、6.37 (s, 2H)。

20

30

【0290】

工程 2. 3-クロロ-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-アミンの合成

マイクロ波バイアル中で、2', 3-ジクロロ-[2, 3'-ビピリジン]-6-アミン (1.19 g、4.96 mmol)、2-イソプロペニルボロン酸、ピナコールエステル (1.12 mL、5.95 mmol)、 Na_2CO_3 (1.58 g、14.9 mmol)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.573 g、0.496 mmol) を、ジオキサン (12 mL) 及び水 (2 mL) 中で懸濁させ、溶液をアルゴンでスパージし、次に、反応物を、マイクロ波中で、1 時間にわたって 120 °C に加熱した。粗反応材料をシリカゲル上で蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (80 g のシリカゲルカラム、0~8% の MeOH/DCM 、乾式充填) によって精製して、生成物 3-クロロ-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-アミン (489 mg、1.99 mmol、40% の収率) を黄色の固体として得た。LCMS (条件 1) : m/z 246.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、0.99 分。

40

【0291】

工程 3. 3-クロロ-2'-イソプロピル-[2, 3'-ビピリジン]-6-アミンの合成
バイアル中で、3-クロロ-2'-(プロパー-1-エン-2-イル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-アミン (489 mg、1.99 mmol) を、 EtOAc (5 mL) に取り込み、酸化白金 (IV) (48.8 mg、0.199 mmol) を加え、次に、懸濁液を

50

水素でスパージし、2日間攪拌させた。反応物を、シリンジを介してろ過し、得られた溶液を減圧下で濃縮して、生成物3-クロロ-2'-イソプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-アミン(579.3mg)を得て、それを、直接次の反応に持ち越した。LCMS(条件1):m/z 248.1[M+H]⁺、1.01分。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δ 8.55(dd, J=4.9、1.8Hz、1H)、7.60(dd, J=7.7、1.8Hz、1H)、7.56(d, J=8.9Hz、1H)、7.33(dd, J=7.7、4.9Hz、1H)、6.62(d, J=8.9Hz、1H)、2.92(hept, J=6.8Hz、1H)、1.24-1.11(m, 6H)。

【0292】

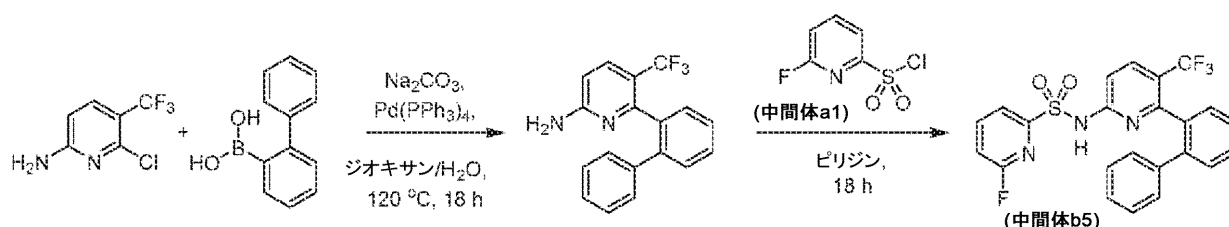
工程4. N-(3-クロロ-2'-イソプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b4)の合成

バイアル中で、3-クロロ-2'-イソプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-アミン(579mg、2.34mmol)を、THF(20mL)に取り込み、溶液を0℃に冷却した。溶液に、THF中1.0MのLHMDS(4.68mL、4.68mmol)、次に、THF(2mL)に溶解された6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド(中間体a1)(915mg、4.68mmol)の溶液を加えた。一晩攪拌した後、反応物を、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAc(10mL×3)中で抽出した。次に、有機物を、水及び塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(12gのシリカゲルカラム、0~5%のMeOH/DCM)によって精製して、N-(3-クロロ-2'-イソプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b4)を黄色の固体:(716mg、1.76mmol、75%の収率)として得た。LCMS(条件1):m/z 407.0[M+H]⁺、1.21分。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δ 8.53(dd, J=4.9、1.8Hz、1H)、8.07-8.01(m, 1H)、7.90-7.88(m, 1H)、7.86(d, J=8.8Hz、1H)、7.43(dd, J=7.7、1.8Hz、1H)、7.32-7.24(m, 3H)、2.77-2.67(m, 1H)、1.14(br s, 3H)、1.03(br s, 3H)。

【0293】

中間体N-(6-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b5)の合成

【化39】



工程1. 6-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの合成

バイアル中で、6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(0.500g、2.54mmol)及び[1,1'-ビフェニル]-2-イルボロン酸(0.756g、3.82mmol)を、ジオキサン(20mL)及び水(3mL)に溶解させ、炭酸ナトリウム(1.08g、10.2mmol)で処理した。混合物を排出し、アルゴンを用いてバックフィルし、Pd(PPh₃)₄(0.294g、0.254mmol)を加え、混合物を排出し、再度アルゴンをバックフィルした。120℃で18時間攪拌した後、混合物を冷却し、水性層を廃棄し、全ての固体が溶解するまで、十分な酢酸エチル

を加えた。得られた有機物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、赤みがかった油を得て、それを、シリカゲルクロマトグラフィー（40 g のシリカゲルカラム、10～50 % の EtOAc / ヘプタン）によって精製して、所望の生成物 6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (0.660 g、2.00 mmol、78 % の収率) を得た。LCMS (条件 1) : m/z 315.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、1.40 分。

【0294】

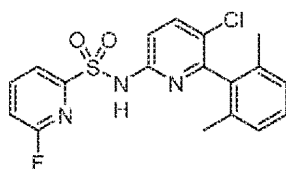
工程 2. N - (6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 5) の合成

バイアル中で、6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (0.550 g、1.75 mmol) 及び 6 - フルオロピリジン - 2 - スルホニルクロリド (中間体 a 1) (0.377 g、1.93 mmol) を、ピリジン (5 mL) に溶解させた。得られた黄色の溶液を 18 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和 NH_4Cl 、及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮した。得られた油をトルエン (10 mL) で処理し、濃縮して、褐色のペーストを得て、それを、シリカゲルクロマトグラフィー（40 g のシリカゲルカラム、10～50 % の EtOAc / ヘキサン）によって精製して、N - (6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 5) : (0.330 g、0.690 mmol、39 % の収率) を得た。LCMS (条件 1) : m/z 474.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、1.75 分。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ 8.08 - 7.96 (m, 1H)、7.96 - 7.90 (m, 1H)、7.79 (d, $J = 9.1$ Hz、1H)、7.63 - 7.57 (m, 1H)、7.52 - 7.49 (m, 2H)、7.43 (d, $J = 7.6$ Hz、1H)、7.26 - 7.21 (m, 3H)、7.21 - 7.10 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz、クロロホルム- d) δ -58.09 (s, 3F)、-63.94 (s, 1F)。

【0295】

中間体 N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 6) の合成

【化 40】



(中間体b6)

工程 1 において、6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミンを、6 - ブロモ - 5 - クロロピリジン - 2 - アミンで置き換え、[1, 1' - ビフェニル] - 2 - イルボロン酸を、(2, 6 - ジメチルフェニル) ボロン酸で置き換えたことを除いて、(中間体 b 5) に記載されるものから適合された手順を用いて、N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 6) を合成した：LCMS (条件 1) : m/z 392.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、1.68 分。

【0296】

中間体 N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - フルオロピリジン - 4 - スルホンアミド (中間体 b 7) の合成

10

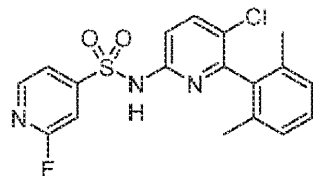
20

30

40

50

【化 4 1】



(中間体b7)

工程 1 において、6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンを、6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミンで置き換え、(2-イソプロピルフェニル)ボロン酸を、(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸で置き換え、工程 2 において、6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド (中間体 a 1) を、2-フルオロピリジン-4-スルホニルクロリド (中間体 a 1 3) で置き換えたことを除いて、(中間体 b 2) に記載されるものから適合された手順を用いて、N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)-2-フルオロピリジン-4-スルホンアミド (中間体 b 7) を合成した：LCMS (条件 1)：m/z 392.0 [M+H]⁺、1.67 分。

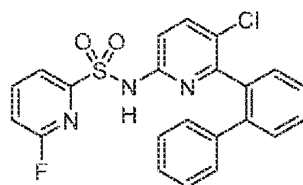
10

【0297】

中間体 N-(6-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-5-クロロピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 8) の合成

20

【化 4 2】



(中間体b8)

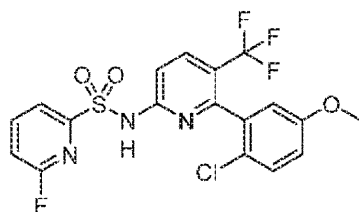
工程 1 において、6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンを、6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミンで置き換えたことを除いて、(中間体 b 5) に記載されるものから適合された手順を用いて、N-(6-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-5-クロロピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 8) を合成した：LCMS (条件 1)：m/z 440.0 [M+H]⁺、1.67 分。

30

【0298】

中間体 N-(6-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 9) の合成

【化 4 3】



(中間体b9)

工程 1 において、[1,1'-ビフェニル]-2-イルボロン酸を、(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ボロン酸で置き換えたことを除いて、(中間体 b 5) に記載されるものから適合された手順を用いて、N-(6-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホン

40

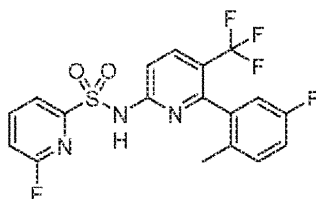
50

アミド（中間体 b 9）を合成した：LCMS（条件 1）： m/z 462.0 [M+H]⁺、1.73 分。

【0299】

中間体 6-フルオロ-N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 10）の合成

【化 4 4】



(中間体b10)

10

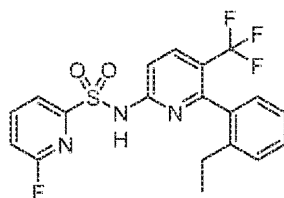
工程 1 において、[1, 1'-ビフェニル]-2-イルボロン酸を、（5-フルオロ-2-メチルフェニル）ボロン酸で置き換えたことを除いて、（中間体 b 5）に記載されるものから適合された手順を用いて、6-フルオロ-N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 10）を合成した：LCMS（条件 1）： m/z 430.0 [M+H]⁺、1.36 分。

20

【0300】

中間体 N-（6-（2-エチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 11）の合成

【化 4 5】



(中間体b11)

30

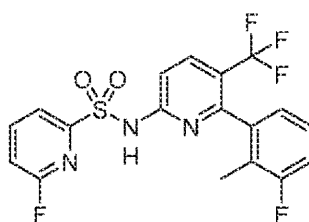
工程 1 において、[1, 1'-ビフェニル]-2-イルボロン酸を、（2-エチルフェニル）ボロン酸で置き換えたことを除いて、（中間体 b 5）に記載されるものから適合された手順を用いて、N-（6-（2-エチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 11）を合成した：LCMS（条件 1）： m/z 426.0 [M+H]⁺、1.64 分。

【0301】

中間体 6-フルオロ-N-（6-（3-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 12）の合成

40

【化 4 6】



(中間体b12)

工程 1 において、[1, 1'-ビフェニル]-2-イルボロン酸を、（3-フルオロ-2

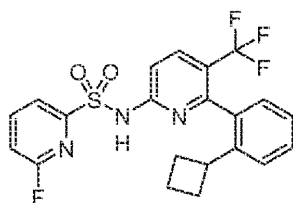
50

ーメチルフェニル) ボロン酸で置き換え、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 及びトリ-*tert*-ブチルホスフィンテトラフルオロボレートで置き換え、炭酸ナトリウムを、炭酸カリウムで置き換えたことを除いて、(中間体b5)に記載されるものから適合された手順を用いて、6-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b12)を合成した: LCMS(条件1): m/z 430.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.83分。

【0302】

中間体N-(6-(2-シクロブチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b13)の合成
【化47】

10



(中間体b13)

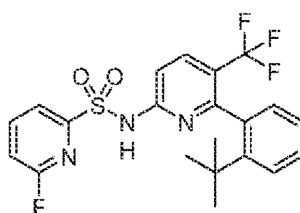
工程1において、[1,1'-ビフェニル]-2-イルボロン酸を、(2-シクロブチルフェニル)ボロン酸で置き換えたことを除いて、(中間体b5)に記載されるものから適合された手順を用いて、N-(6-(2-シクロブチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b13)を合成した: LCMS(条件1): m/z 452.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.75分。

20

【0303】

中間体N-(6-(2-(*tert*-ブチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b14)の合成

【化48】



(中間体b14)

30

工程1において、[1,1'-ビフェニル]-2-イルボロン酸を、(2-(*tert*-ブチル)フェニル)ボロン酸で置き換えたことを除いて、(中間体b5)に記載されるものから適合された手順を用いて、N-(6-(2-(*tert*-ブチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b14)を合成した: LCMS(条件1): m/z 454.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.75分。

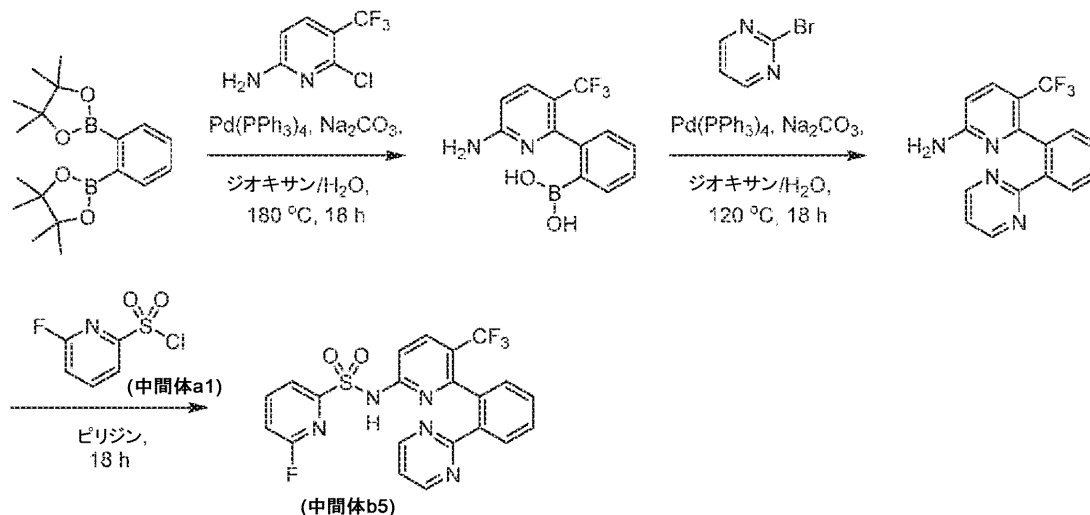
40

【0304】

中間体6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)の合成

50

【化 4 9】



10

工程 1. (2-(6-アミノ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ボロン酸の合成

フラスコ中で、6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (1.00 g、5.09 mmol) 及び 1,2-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゼン (3.02 g、9.16 mmol) を、ジオキサン (20 mL) 及び水 (3 mL) に溶解させ、炭酸ナトリウム (1.08 g、10.2 mmol) で処理した。混合物を排出し、アルゴンをバックフィルし、Pd(PPh₃)₄ (0.588 g、0.509 mmol) を加え、混合物を排出し、再度アルゴンをバックフィルした。混合物を 120 °C で 18 時間攪拌した。混合物を冷却し、水性層を廃棄し、ジオキサン混合物をろ過した。固体を、さらなるジオキサンの洗浄し、組み合わされたジオキサンろ液を、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、赤みがかった油を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (120 g のシリカゲルカラム、ヘプタン、続いてメタノール洗浄液中で、0~100% の EtOAc/EtOH (3:1) 混合物) によって精製して、所望の生成物 (2-(6-アミノ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ボロン酸を、約 1:1 の比率のボロン酸及び無水物の混合物として得た。条件 1、LCMS: m/z = 283.2 [M+H]⁺、1.12 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J = 9.1 Hz、1H)、7.91-7.82 (m, 2H)、7.69 (d, J = 7.7 Hz、1H)、7.52 (d, J = 7.0 Hz、1H)、7.47 (d, J = 6.9 Hz、1H)、7.45-7.28 (m, 5H)、6.74 (d, J = 9.0 Hz、1H)、6.63 (d, J = 8.9 Hz、1H)、4.54 (d, J = 5.9 Hz、1H)、3.95 (s, 1H)。

20

30

【0305】

工程 2. 6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの合成

バイアル中で、2-ブロモピリミジン (0.073 g、0.46 mmol) 及び (2-(6-アミノ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)ボロン酸 (0.10 g、0.36 mmol) を、ジオキサン (5 mL) 及び水 (0.75 mL) に溶解させ、炭酸ナトリウム (0.15 g、1.4 mmol) で処理した。混合物を排出し、アルゴンをバックフィルし、Pd(PPh₃)₄ (0.041 g、0.035 mmol) を加え、混合物を排出し、再度アルゴンをバックフィルし、続いて、120 °C で 18 時間攪拌した。混合物を冷却し、水性層を廃棄し、混合物をろ過した。固体を、さらなるジオキサンで洗浄した。組み合わされたろ液を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、赤みがかった油を得た。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (12 g のシリカゲル)

40

50

ルカラム、0～100%のEtOAc／ヘプタン）によって精製して、生成物6-（2-（ピリミジン-2-イル）フェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-アミンを得た。条件1、LCMS： $m/z=317.2$ $[M+H]^+$ 、1.16分。 ^1H NMR（400MHz、クロロホルム-d） δ 8.57（d， $J=4.8$ Hz、2H）、8.35-8.21（m，1H）、7.99-7.85（m，1H）、7.72-7.66（m，4H）、7.62-7.53（m，3H）、7.51-7.46（m，3H）、7.43-7.30（m，2H）、7.04-7.02（m，1H）、6.47（d， $J=8.6$ Hz、1H）、4.74（s，2H）。 ^{19}F NMR（376MHz、クロロホルム-d） δ -57.73（s，1F）。

【0306】

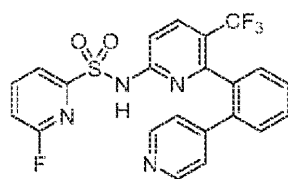
工程3. 6-フルオロ-N-（6-（2-（ピリミジン-2-イル）フェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体b15）の合成

バイアル中で、6-（2-（ピリミジン-2-イル）フェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-アミン（60.0mg、0.190mmol）及び6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド（48.2mg、0.247mmol）を、ピリジン（3mL）に溶解させた。得られた溶液を18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和NH₄Cl、及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。得られた油をトルエン（10mL）で処理し、濃縮して、褐色のペーストを得て、それを、直接次の反応に持ち越した。条件1、LCMS： $m/z=476.0$ $[M+H]^+$ 、1.58分。

【0307】

中間体6-フルオロ-N-（6-（2-（ピリジン-4-イル）フェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体b16）の合成

【化50】



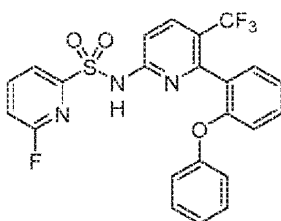
(中間体b16)

工程2において、2-ブロモピリミジンを、4-ブロモピリジンで置き換えたことを除いて、中間体（中間体b15）について記載される手順を用いて、6-フルオロ-N-（6-（2-（ピリジン-4-イル）フェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体b16）を合成した：：LCMS（条件1）： $m/z=475.1$ $[M+H]^+$ 、1.31分。

【0308】

中間体6-フルオロ-N-（6-（2-フェノキシフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体b17）の合成

【化51】



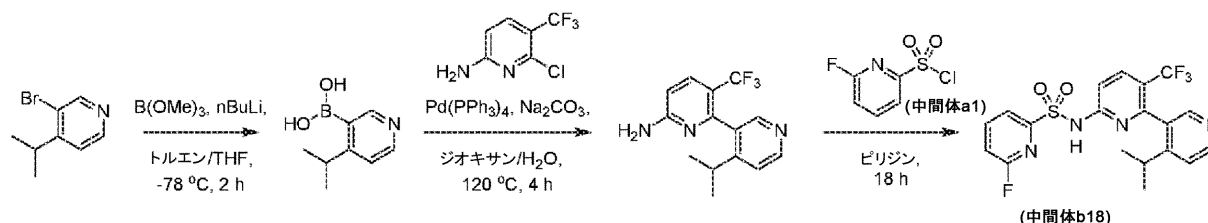
(中間体b17)

工程1において、[1,1'-ビフェニル]-2-イルボロン酸を、（2-フェノキシフ

エニル) ボロン酸で置き換えたことを除いて、(中間体 b 5) に記載されるものから適合された手順を用いて、6-フルオロ-N-(6-(2-フェノキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 17) を合成した: LCMS (条件 1): m/z 490.2 [M+H]⁺、1.84 分。

【0309】

中間体 6-フルオロ-N-(4'-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 18) の合成【化 52】



工程 1. (4-イソプロピルピリジン-3-イル) ボロン酸の合成

トルエン (4 mL) 及び THF (1 mL) 中の 3-ブロモ-4-イソプロピルピリジン (300 mg、1.50 mmol) 及び B(OMe)₃ (203 mg、1.95 mmol) の溶液を、-78 °C に冷却し、nBuLi を滴下して加えた。2 時間後、反応物を 0 °C に温め、次に、混合物を 3 M の HCl (5 mL) で処理し、室温で 10 分間攪拌した。混合物をジエチルエーテルで抽出し、エーテル層を取りのけた。1 M の NaOH を用いて、水性層を約 pH 7 に調整し、EtOAc で抽出した。組み合わされた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗生成物 (4-イソプロピルピリジン-3-イル) ボロン酸 (161 mg、0.781 mmol、52% の収率) を得て、それを、直接次の反応に持ち越した。LCMS (条件 1): m/z 166.2 [M+H]⁺、0.57 分。

【0310】

工程 2. 4'-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-アミンの合成

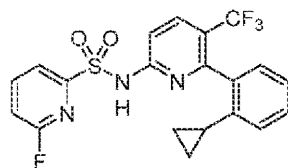
バイアル中で、6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (150 mg、0.763 mmol) 及び (4-イソプロピルピリジン-3-イル) ボロン酸 (157 mg、0.954 mmol) を、ジオキサン (6 mL) 及び水 (1 mL) に溶解させ、炭酸ナトリウム (324 mg、3.05 mmol) で処理した。混合物を排出し、アルゴンを用いてバックフィルし、Pd(PPh₃)₄ (88 mg、0.076 mmol) を加え、混合物を排出し、再度アルゴンをバックフィルした。120 °C で 4 時間攪拌した後、混合物を冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。得られた有機物を、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物 4'-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-アミン (160 mg、0.54 mmol、71% の収率) を得た。LCMS (条件 1): m/z 282.1 [M+H]⁺、1.27 分。

【0311】

工程 3. 6-フルオロ-N-(4'-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 18) の合成
バイアル中で、4'-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-アミン (160 mg、0.57 mmol) 及び 6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド(中間体 a 1) (145 mg、0.74 mmol) を、ピリジン (6 mL) に溶解させ、5 日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、6-フルオロ-N-(4'-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-[2, 3'-ビピリジン]-6-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 18): (70 mg、0.16 mmol、28% の収率) を得た。LCMS (条件 1): m/z 441.1 [M+H]⁺、1.35 分。

【0312】

中間体 N- (6- (2-シクロプロピルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b19) の合成
【化53】



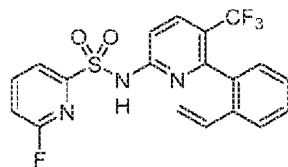
(中間体b19)

10

工程 1 において、(2-イソプロピルフェニル) ボロン酸を、(2-シクロプロピルフェニル) ボロン酸で置き換えたことを除いて、(中間体 b2) に記載されるものから適合された手順を用いて、N- (6- (2-シクロプロピルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b19) を合成した: LCMS (条件 1): m/z 438.1 $[M+H]^+$ 、1.73 分。

【0313】

中間体 6-フルオロ-N- (5- (トリフルオロメチル) -6- (2-ビニルフェニル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b20) の合成
【化54】



(中間体b20)

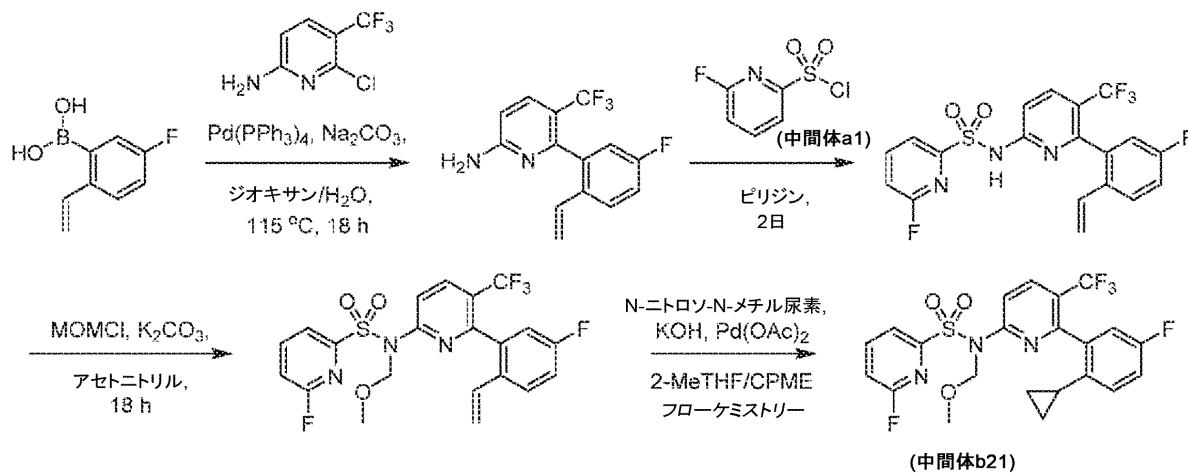
20

工程 1 において、[1, 1'-ビフェニル]-2-イルボロン酸を、(2-ビニルフェニル) ボロン酸で置き換えたことを除いて、(中間体 b5) に記載されるものから適合された手順を用いて、6-フルオロ-N- (5- (トリフルオロメチル) -6- (2-ビニルフェニル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b20) を合成した: LCMS (条件 1): m/z 424.1 $[M+H]^+$ 、1.83 分。

30

【0314】

中間体 N- (6- (2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b21) の合成
【化55】



(中間体b21)

40

工程 1. 6- (5-フルオロ-2-ビニルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリ

50

ジン-2-アミンの合成

6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(8.00 g、40.7 mmol)及び(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)ボロン酸(7.97 g、48.0 mmol)を、4つの40 mLのバイアルの間で均等に分配し、各バイアルに、ジオキサン(20 mL)及び水(3 mL)を加え、総量の4分の1の炭酸ナトリウム(15.1 g、142 mmol)で処理した。混合物を排出し、アルゴンを用いてバックフィルし、総量の4分の1のPd(PPh₃)₄(3.76 g、3.26 mmol)を各バイアルに加え、混合物を排出し、再度アルゴンをバックフィルした。115℃で18時間攪拌した後、混合物を冷却し、一緒に組み合わせて、ろ過し、固体をジオキサンで洗浄した。得られた有機物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(330 gのシリカゲルカラム、10~35%のEtOAc/ヘプタン)によって精製して、所望の生成物6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(10.1 g、35.4 mmol、87%の収率)を得た。LCMS(条件1): m/z 283.0 [M+H]⁺、1.46分。

10

【0315】

工程2. 6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミドの合成

フラスコ中で、6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(10.1 g、35.4 mmol)及び6-フルオロピリジン-2-スルホニルクロリド(中間体a1)(9.09 g、46.5 mmol)を、ピリジン(60 mL)に溶解させた。得られた溶液を2日間攪拌した。反応混合物を、1 MのHClでクエンチし、EtOAc(×3)で抽出した。次に、有機物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。得られた油をトルエン(70 mL)で処理し、濃縮して、褐色のペーストを得て、次に、それをDCM(30 mL)に取り込んだ。得られた沈殿物をろ過によって収集し、DCMで洗浄し、空気乾燥させて、所望の生成物6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(10.6 g、23.8 mmol、67%の収率)を灰色の粉末として得た。条件1、LCMS: m/z = 441.9 [M+H]⁺、1.73分。

20

【0316】

工程3. 6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N-(メトキシメチル)ピリジン-2-スルホンアミドの合成

バイアル中で、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(430 mg、0.97 mmol)を、アセトニトリル(3 mL)に溶解させ、K₂CO₃(337 mg、2.44 mmol)で処理し、15分間攪拌した後、MOMCl(0.096 mL、1.27 mmol)を加えた。得られた混合物を18時間攪拌し、次に、ろ過し、濃縮した。次に、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(12 gのシリカゲルカラム、0~30%のEtOAc/ヘプタン)によって精製して、所望の生成物6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N-(メトキシメチル)ピリジン-2-スルホンアミドを得た。条件1、LCMS: m/z = 486.0 [M+H]⁺、1.36分。

40

【0317】

工程4. N-(6-(2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロ-N-(メトキシメチル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b21)の合成

PFA(パーフルオロアルコキシ)チューブ及びZaiput液液分離装置を備えたVapourtec R-Seriesフローリアクターシステムを用いた。システムパラメータ: システム溶媒ポンプA-2 MeTHF、試薬A: N-ニトロソ-N-メチル尿素(

50

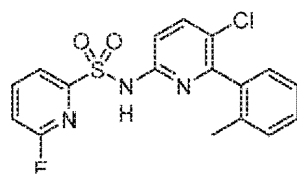
NMU) (2.58 mL、1.03 mmol、2 MeTHF / CPME 中 0.4 M、3 : 7)、ポンプ A 流量 1.786 mL / 分; システム溶媒ポンプ B-H₂O、試薬 B: KOH (0.82 mL、1.24 mmol、H₂O 中 1.5 M)、ポンプ B 流量 0.714 mL / 分。NMU 及び KOH の溶液を、0.8 分間にわたって冷却された反応器 (10℃、2 mL) 中で混合した。水性相を、Zaiput 液液相分離装置によって分離した。水性系及び有機系の両方を、それぞれ 4 及び 4.5 バールの背圧調節装置を用いて加圧下に保った。有機流を、THF (0.5 M) 中の Pd(OAc)₂ (4.6 mg、0.021 mmol) 及び 6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-ビニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N-(メトキシメチル)ピリジン-2-スルホンアミド (200 mg、0.412 mmol) の攪拌溶液中に収集した。反応混合物を 10 分間攪拌し、続いて、AcOH でクエンチした。次に、混合物をろ過し、濃縮して、粗生成物 N-(6-(2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロ-N-(メトキシメチル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b21) を得て、それをさらに精製せずに使用した。条件 1、LCMS: m/z = 500.0 [M+H]⁺、1.70 分。

10

【0318】

中間体 N-(5-クロロ-6-(o-トリル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b22) の合成

【化56】



(中間体b22)

20

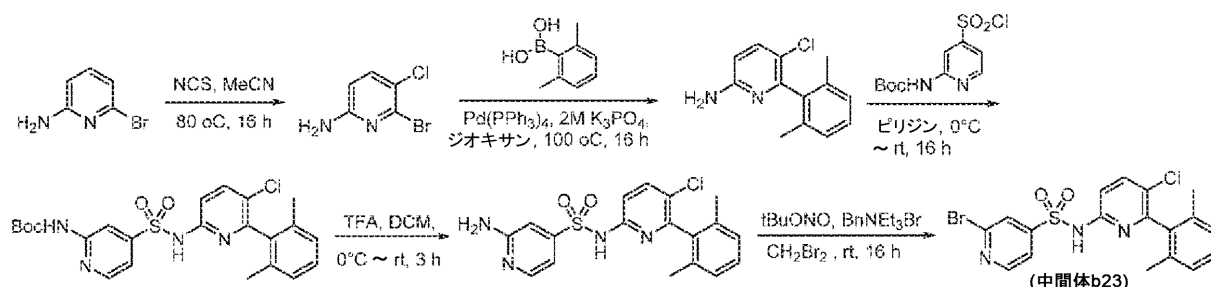
工程 1 において、6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンを、6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミンで置き換え、(2-イソプロピルフェニル)ボロン酸を、o-トリルボロン酸で置き換え、Pd(PPh₃)₄ を、Pd(dba)₂ 及び トリ-tert-ブチルホスフィンテトラフルオロボレートで置き換え、炭酸ナトリウムを、炭酸カリウムで置き換えたことを除いて、(中間体 b2) に記載されるものから適合された手順を用いて、N-(5-クロロ-6-(o-トリル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b22) を合成した: LCMS (条件 1): m/z 378.1 [M+H]⁺、1.55 分。

30

【0319】

中間体 2-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミド (中間体 b23) の合成

【化57】



40

工程 1. 6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミンの合成

アセトニトリル (250 mL) 中の 6-ブロモピリジン-2-アミン (20.0 g、115.60 mmol) 及び N-クロロスクシンイミド (15.43 g、115.60 mmol)

50

l) の溶液を、80℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、飽和NaHCO₃溶液(100mL)で希釈し、EtOAcで3回抽出した。組み合わせられた有機部分を、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物塊を、ヘキサンとともに攪拌し、分離した固体をろ過によって収集し、減圧下で乾燥させて、6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミンをオフホワイトの固体(16.0g、61%)として得た。LCMS:m/z 210.9 [M+H]⁺、1.48分。

【0320】

工程2: 5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-アミンの合成
ジオキサン(60mL)中の6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミン(5.0g、24.10mmol)の攪拌溶液に、N₂下で(2,6-ジメチルフェニル)ボロン酸(5.42g、36.15mmol)及び2MのK₃PO₄溶液(36.3mL)を加えた。次に、Pd(PPh₃)₄(2.8g、2.41mmol)を加え、脱気し、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。次に、反応混合物を室温に冷まし、水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。組み合わせられた有機部分を、塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(12gのSilicycleカラム、ヘキサン溶離中14%のEtOAc)によって精製して、5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-アミンをオフホワイトの固体(2.7g、48%)として得た。LCMS:m/z 233.2 [M+H]⁺、1.18分。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) δ 7.52(d, J=8.4Hz、1H)、7.21-7.17(m, 1H)、7.10-7.08(m, 2H)、6.47(d, J=8.7Hz、1H)、4.54(brs, 2H)、2.06(s, 3H)。

【0321】

工程3: tert-ブチル(4-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)カルバメートの合成
ピリジン(45mL)中の5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-アミン(2.7g、11.60mmol)の溶液を-10℃に冷却し、tert-ブチル(4-(クロロスルホニル)ピリジン-2-イル)カルバメート(6.79g、23.20mmol)を少しずつ加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCMと水とに分けた。有機部分を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(12gのSilicycleカラム、CHCl₃溶離中3~5%のMeOH)によって精製して、tert-ブチル(4-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)カルバメートを淡黄色の固体(4.0g、70.5%)として得た。LCMS:m/z 489.0 [M+H]⁺、1.66分。

【0322】

工程4: 2-アミノ-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミドの合成
TFA(20mL)を、0℃でDCM(100mL)中のtert-ブチル(4-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)カルバメート(4.0g、8.19mmol)の攪拌溶液に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、DCMと飽和NaHCO₃溶液とに分けた。組み合わせられた有機部分を、塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、2-アミノ-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミドを淡黄色の固体(3.2gの粗生成物)として得た。LCMS:m/z 387.4 [M-H]⁺、1.44分。

【0323】

工程5: 2-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミド(中間体b23)の合成
CH₂Br₂(50mL)中の2-アミノ-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチル

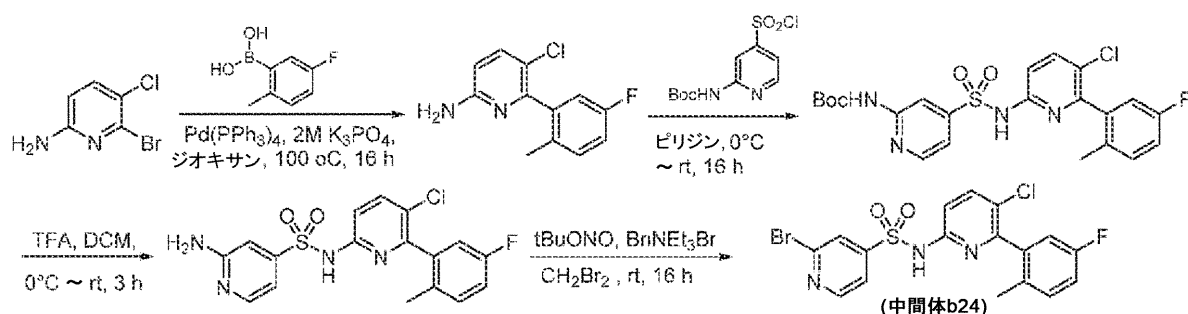
フェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミド (3.2 g、8.23 mmol) 及びベンジルトリエチルアンモニウムブロミド (3.36 g、12.34 mmol) の溶液に、亜硝酸t-ブチル (1.27 g、12.34 mmol) を滴下して加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水、続いて塩水で洗浄した。組み合わされた有機部分を、塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (12 gのSilicycleカラム、ヘキサン溶離中25~30%のEtOAc) によって精製して、2-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミド (中間体b23) を淡黄色の固体 (1.15 g、2工程で31%) として得た。LCMS: m/z 453.9 [M+H]⁺、1.64分。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.49 (d, J=5.6 Hz、1H)、7.86 (d, J=1.2 Hz、1H)、7.81 (d, J=8.8 Hz、1H)、7.62 (dd, J=4.8、1.2 Hz、1H)、7.28-7.23 (m, 2H)、7.12 (d, J=7.6 Hz、2H)、1.93 (s, 6H)。

10

【0324】

中間体2-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミド (中間体b24) の合成

【化58】



20

工程1. 5-クロロ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-アミンジオキサン (120 mL) 中の6-ブロモ-5-クロロピリジン-2-アミン (7.5 g、36.15 mmol) の撹拌溶液に、(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ボロン酸 (6.7 g、43.38 mmol) 及び2 MのK₃PO₄溶液 (55 mL) をN₂下で加えた。次に、Pd(PPh₃)₄ (4.2 g、3.62 mmol) を加え、脱気し、反応混合物を100°Cで16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷まし、セライトパッドに通してろ過し、それを、EtOAcで十分に洗浄した。有機部分を分離し、10%のHCl溶液で3回洗浄した。組み合わされた(酸性)水性部分を、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、EtOAcで3回抽出した。組み合わされたEtOAc抽出物を、塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をヘキサンとともに撹拌し、ろ過し、収集した固体を減圧下で乾燥させて、5-クロロ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-アミンをオフホワイトの固体 (7.2 g、84%) として得た。LCMS: m/z 237.0 [M+H]⁺、1.47分。¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 7.50 (d, J=8.7 Hz、1H)、7.24-7.19 (m, 1H)、7.03-6.94 (m, 2H)、6.49 (d, J=8.7 Hz、1H)、4.55 (brs, 2H)、2.15 (s, 3H)。

30

【0325】

工程2: tert-ブチル(4-(N-(5-クロロ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)カルバメートの合成

ピリジン (50 mL) 中の5-クロロ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-アミン (3.3 g、13.94 mmol) の溶液を-10°Cに冷却し、tert

40

50

tert-ブチル (4- (クロロスルホニル) ピリジン-2-イル) カルバメート (8.16 g、27.88 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮し、CH₂Cl₂と水とに分けた。有機部分を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (12 gのSilicycleカラム、CHCl₃溶離中3~5%のMeOH) によって精製して、tert-ブチル (4- (N- (5-クロロ-6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) カルバメートを淡黄色の固体 (5.0 g、72.7%) として得た。LCMS: m/z 493.0 [M+H]⁺、1.65分。

【0326】

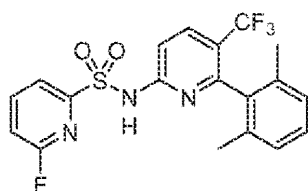
工程3: 2-アミノ-N- (5-クロロ-6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピリジン-4-スルホンアミド (中間体b24) の合成

TFA (25 mL) を、0℃でDCM (100 mL) 中のtert-ブチル (4- (N- (5-クロロ-6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) カルバメート (5.0 g、10.14 mmol) の攪拌溶液に加え、室温で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、残渣を、DCMと飽和NaHCO₃溶液とに分けた。組み合わされた有機部分を、塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、2-アミノ-N- (5-クロロ-6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) ピリジン-2-イル) ピリジン-4-スルホンアミド (中間体b24) を淡黄色の固体 (4.0 gの粗生成物) として得た。LCMS: m/z 393.0 [M+H]⁺、1.44分。

【0327】

中間体N- (6- (2, 6-ジメチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体b25) の合成

【化59】



(中間体b25)

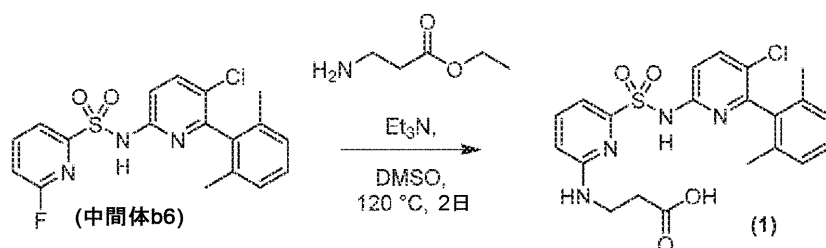
工程1において、[1, 1'-ビフェニル]-2-イルボロン酸を、(2, 6-ジメチルフェニル) ボロン酸で置き換えたことを除いて、(中間体b5) に記載されるものから適合された手順を用いて、N- (6- (2, 6-ジメチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体b25) を合成した: LCMS (条件1): m/z 425.9 [M+H]⁺、1.69分。

【0328】

例示的な化合物の合成

実施例1: 3- ((6- (N- (5-クロロ-6- (2, 6-ジメチルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸 (1)

【化60】



10

20

30

40

50

密閉した反応容器中で、N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド（中間体b6）（60mg、0.15mmol）、エチル3-アミノプロパノエート塩化水素（70mg、0.46mmol）、及びトリエチルアミン（120mg、1.2mmol）を、DMSOに取り込み、48時間にわたって攪拌しながら120℃に加熱した。反応物を室温に冷まし、1MのHClを加えて、混合物のpHを約3にし、次に、混合物を、分取HPLCによって精製した。生成物を収集し、溶媒を減圧下で除去し、得られた固体を、DCMに溶解させた。次に、有機物を、NaHCO₃溶液、1MのHCl溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で除去して、3-（（6-（N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸（1）を得た。LCMS（条件1）：m/z 461.2 [M+H]⁺、1.59分。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆）δ 12.14（s, 1H）、11.16（s, 1H）、7.92（d, J=8.5Hz、1H）、7.53（dd, J=7.2、8.5Hz、1H）、7.41（dd, J=6.8、8.0Hz、2H）、7.21（d, J=7.6Hz、2H）、7.08（dd, J=0.8、7.6Hz、1H）、7.02（d, J=8Hz、1H）、6.67（dd, J=0.8、8.5Hz、1H）、3.31（q, J=6.5Hz、2H）、2.35（t, J=6.8Hz、2H）、1.79（s, 6H）。

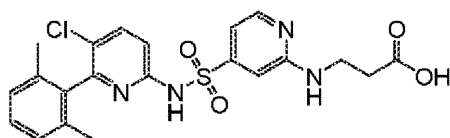
10

【0329】

実施例2：3-（（4-（N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸（2）

20

【化61】



(2)

N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド（中間体b6）を、N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）-2-フルオロピリジン-4-スルホンアミド（中間体b7）で置き換え、トリメチルアミンを、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例1に記載される手順を用いて、3-（（4-（N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸（2）を合成した。LCMS（条件1）：m/z 461.0 [M+H]⁺、1.37分。¹H NMR（400MHz、メタノール-d₄）δ 8.03（d, J=5.2Hz、1H）、7.84（d, J=8.7Hz、1H）、7.18（dd, J=8.0、3.2Hz、2H）、7.07（d, J=7.6Hz、2H）、6.88（s, 1H）、6.84（dd, J=5.4、1.4Hz、1H）、3.48（s, 2H）、2.55（d, J=6.6Hz、2H）、1.83（s, 6H）。

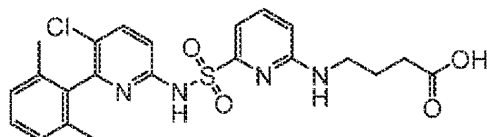
30

40

【0330】

実施例3：4-（（6-（N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（3）

【化62】



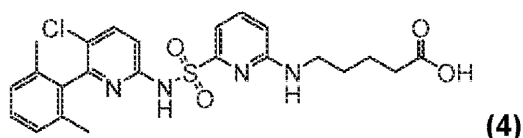
(3)

50

エチル 3-アミノプロパノエートを、エチル 4-アミノブタン酸で置き換えたことを除いて、実施例 1 に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 (3) を合成した。LCMS (条件 1): m/z 475.1 $[M+H]^+$ 、1.57 分。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H)、7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.51 (dd, $J=8.0$ 、8.8 Hz, 1H)、7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、7.19 (m, 2H)、7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)、6.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、6.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、2.21 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)、1.78 (s, 6H)、1.61 (t, $J=8.0$ Hz, 2H)、1.18–1.32 (m, 3H)。
【0331】

10

実施例 4: 5-((6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン酸 (4)
【化 6 3】

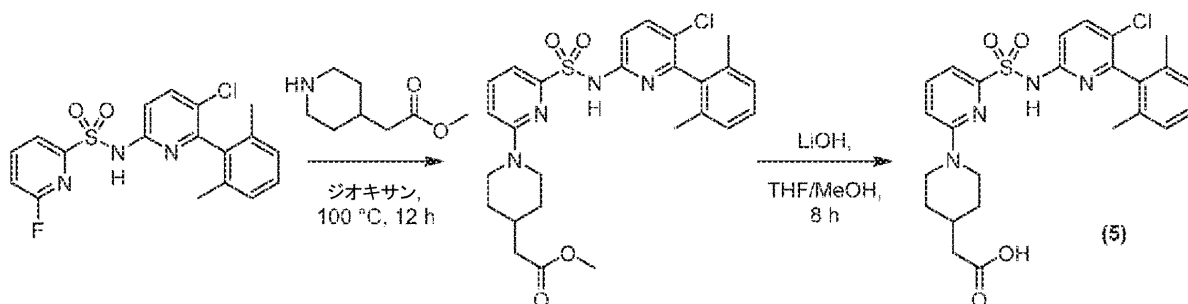


(4)

エチル 3-アミノプロパノエートを、5-アミノペンタン酸で置き換え、トリメチルアミンを、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例 1 に記載される手順を用いて、5-((6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン酸 (4) を合成した。LCMS (条件 1): m/z 489.2 $[M+H]^+$ 、1.54 分。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H)、11.16 (s, 1H)、7.98 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.54 (dd, $J=7.2$ 、8.5 Hz, 1H)、7.44 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.24 (d, $J=6.9$ 、8.2 Hz, 1H)、7.13 (d, $J=7.6$ Hz, 3H)、7.03 (d, $J=7.1$ Hz, 1H)、6.68 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、3.10 (q, $J=6.5$ Hz, 2H)、2.22 (t, $J=7.3$ Hz, 2H)、1.84 (s, 6H)、1.59–1.48 (m, 2H)、1.36–1.46 (m, 2H)。
【0332】

20

実施例 5: 2-(1-(6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)酢酸 (5)
【化 6 4】



40

工程 1. メチル 2-(1-(6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセテートの合成

バイアル中で、N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イ

50

ル) - 6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 6) (50 mg、0.13 mmol)、メチル 2 - (ピペリジン - 4 - イル) アセテート (20 mg、0.13 mmol) を、ジオキサンに溶解させ、混合物を、12 時間にわたって 100 °C に加熱した。反応物を室温に冷まし、DCM (20 mL) を加えた後、3 mL の水を加えた。混合物を、pH 約 4 になるまで 1 M の HCl で処理し、次に、有機物を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 g のシリカゲルカラム、0 ~ 30 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物メチル 2 - (1 - (6 - (N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセテートを得た。LCMS (条件 1) : m/z 529.3 [M+H]⁺、1.61 分。

10

【0333】

工程 2. 2 - (1 - (6 - (N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) 酢酸の合成

バイアル中で、メチル 2 - (1 - (6 - (N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセテート (48 mg、0.091 mmol) を、THF (2 mL) 及び MeOH (2 mL) に溶解させた。水 (1 mL) を加えた後、固体 LiOH (2.2 mg、0.091 mmol) を加え、混合物を 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、次に、水 (3 mL) 及び 1 M の HCl を加えて、溶液の pH を約 4 にした。次に、材料を DCM (5 mL × 3) で抽出し、有機物を組み合わせて、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で除去して、2 - (1 - (6 - (N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) 酢酸 (5) を得た。LCMS (条件 1) : m/z 515.2 [M+H]⁺、1.58 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆)、δ 12.47 (s, 1H)、11.57 (s, 1H)、8.37 (d, J = 8.8 Hz、1H)、8.08 (dd, J = 7.3、8.7 Hz、1H)、7.77 (d, J = 8.7 Hz、1H)、7.61 (dd, J = 7.0、8.1 Hz、1H)、7.53 - 7.35 (m, 4H)、4.57 (d, J = 13.3 Hz、2H)、3.17 (t, J = 12.6 Hz、2H)、2.51 (d, J = 7.1 Hz、2H)、2.29 (m, 1H)、2.18 (s, 6H)、2.04 (d, J = 12.9 Hz、2H)、1.44 - 1.29 (m, 2H)。

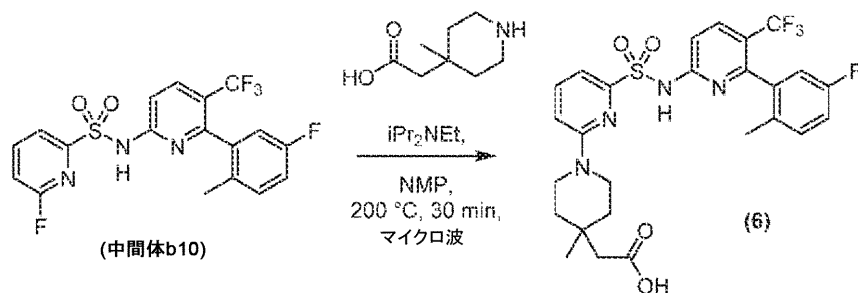
20

30

【0334】

実施例 6 : 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸 (6)

【化 6 5】



40

マイクロ波バイアルに、6 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 10) (50 mg、0.12 mmol)、2 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イ

50

ル) 酢酸塩酸塩 (68 mg、0.35 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (150 mg、1.2 mmol)、及び NMP (1 mL) を加えた。混合物を、マイクロ波中で、30 分間にわたって 200 °C に加熱した。水性後処理 (aqueous work up) の後、得られた残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0~10% の MeOH / DCM) によって精製して、予測される生成物 2- (1- (6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) -4-メチルピペリジン-4-イル) 酢酸 (6) を白色の固体として得た。LCMS (条件 1) : m/z 567.2 [M+H]⁺、1.80 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H)、11.57 (s, 1H)、8.19 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.67 (dd, J=8.7、7.3 Hz、1H)、7.49 (d, J=8.8 Hz、1H)、7.27 (dd, J=8.6、5.7 Hz、1H)、7.19-7.14 (m, 1H)、7.09 (d, J=7.3 Hz、1H)、7.04 (d, J=8.8 Hz、1H)、6.92 (d, J=9.2 Hz、1H)、3.51-3.40 (m, 2H)、3.40-3.34 (m, 2H)、2.17 (s, 2H)、1.72 (s, 3H)、1.43-1.31 (m, 2H)、1.29-1.13 (m, 2H)、0.98 (s, 3H)。

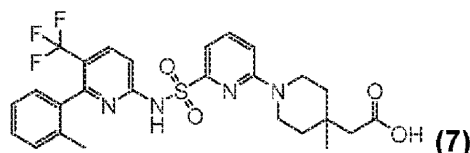
10

【0335】

実施例 7 : 2- (4-メチル-1- (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) 酢酸 (7)

20

【化 6 6】



6-フルオロ-N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b10) を、6-フルオロ-N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b1) で置き換えたことを除いて、実施例 6 に記載される手順を用いて、2- (4-メチル-1- (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) 酢酸 (7) を合成した。LCMS (条件 1) : m/z 549.2 [M+H]⁺、1.83 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.03 (s, 1H)、11.52 (s, 1H)、8.18 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.67 (dd, J=8.7、7.3 Hz、1H)、7.49 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.33-7.29 (m, 1H)、7.25-7.15 (m, 2H)、7.08 (d, J=7.2 Hz、1H)、7.07-7.01 (m, 2H)、3.53-3.40 (m, 2H)、3.40-3.34 (m, 2H)、2.17 (s, 2H)、1.77 (s, 3H)、1.43-1.31 (m, 2H)、1.29-1.15 (m, 2H)、0.98 (s, 3H)。

30

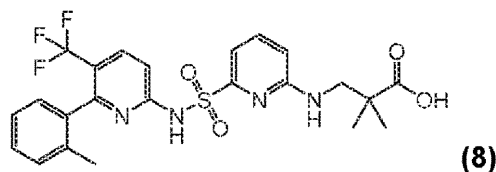
40

【0336】

実施例 8 : 2, 2-ジメチル-3- ((6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸 (8)

50

【化 6 7】



(8)

6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)を、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、2-(4-メチルピペリジン-4-イル)酢酸塩酸塩を、エチル3-アミノ-2,2-ジメチルプロパノエート塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例6に記載される手順を用いて、2,2-ジメチル-3-((6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(8)を合成した。LCMS(条件1): m/z 509.1 $[M+H]^+$ 、1.79分。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.27(s, 1H)、11.52(s, 1H)、8.16(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.54(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.49(dd, $J=8.5$ 、7.2 Hz、1H)、7.33-7.29(m, 1H)、7.25-7.16(m, 2H)、7.04(d, $J=7.4$ Hz、1H)、7.00(d, $J=7.2$ Hz、1H)、6.99-6.90(m, 1H)、6.80(d, $J=8.5$ Hz、1H)、3.31-3.19(m, 2H)、1.81(s, 3H)、0.96-0.88(m, 6H)。

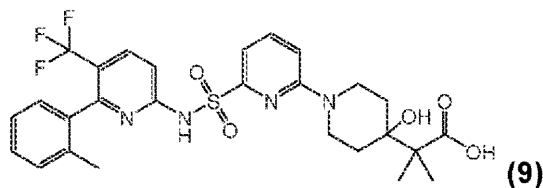
10

20

【0337】

実施例9: 2-(4-ヒドロキシ-1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルプロパン酸(9)

【化 6 8】



(9)

30

6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)を、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、2-(4-メチルピペリジン-4-イル)酢酸塩酸塩を、2-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-2-メチルプロパン酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例6に記載される手順を用いて、2-(4-ヒドロキシ-1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-2-メチルプロパン酸(9)を合成した。LCMS(条件1): m/z 579.2 $[M+H]^+$ 、1.79分。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.19(s, 1H)、11.51(s, 1H)、8.18(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.66(dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz、1H)、7.53(d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.34-7.30(m, 1H)、7.26-7.16(m, 2H)、7.13-6.97(m, 3H)、4.54(s, 1H)、4.04-3.83(m, 2H)、3.06-2.87(m, 2H)、1.81(s, 3H)、1.57-1.47(m, 2H)、1.47-1.33(m, 2H)、1.03(s, 6H)。

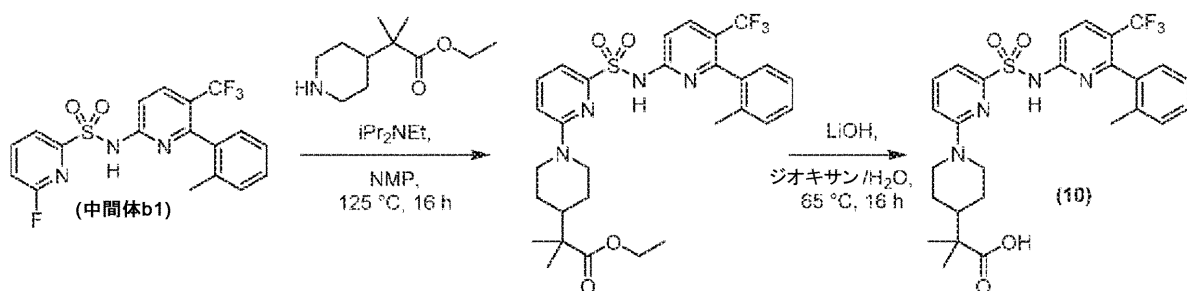
40

50

【0338】

実施例10：2-メチル-2-(1-(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸(10)

【化69】



10

工程1．エチル2-メチル-2-(1-(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)プロパノエートの合成

NMP(1.5mL)中のエチル2-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)プロパノエート(86mg、0.37mmol)及び6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)(50mg、0.12mmol)の混合物を125℃で一晩攪拌した。反応物をろ過し、ろ液を、HPLC精製に供して、生成物エチル2-メチル-2-(1-(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)プロパノエートを白色の固体として得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ 11.51(s, 1H)、8.20(d, J=8.8Hz, 1H)、7.67(dd, J=8.7、7.3Hz, 1H)、7.53(d, J=8.8Hz, 1H)、7.34-7.30(m, 1H)、7.26-7.16(m, 2H)、7.11-6.95(m, 3H)、4.30-4.07(m, 2H)、4.03(q, J=7.1Hz, 2H)、2.73-2.58(m, 2H)、1.87-1.65(m, 4H)、1.47-1.33(m, 2H)、1.13(t, J=7.1Hz, 3H)、1.04-0.84(m, 8H)。

20

30

【0339】

工程2．2-メチル-2-(1-(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸(10)の合成

ジオキサン(3mL)及び水(3mL)中のエチル2-メチル-2-(1-(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)プロパノエート(65mg、0.11mmol)及びLiOH(120mg、5.0mmol)の混合物を65℃で一晩攪拌した。反応混合物を10%のクエン酸で酸性化した。水性後処理、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~100%のEtOAc/ヘキサン)により、2-メチル-2-(1-(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸(10)を白色の固体として得た。LCMS(条件1):m/z 563.20[M+H]⁺、1.87分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ 12.18(s, 1H)、11.51(s, 1H)、8.20(d, J=8.9Hz, 1H)、7.67(dd, J=8.7、7.3Hz, 1H)、7.52(d, J=8.7Hz, 1H)、7.34-7.29(m, 1H)、7.26-7.16(m, 2H)、7.10-7.00(m, 3H)、4.30-4.06(m, 2H)、2.75-2.59(m, 2H)、1.83

40

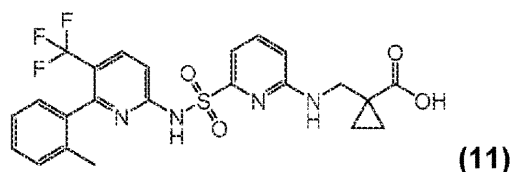
50

− 1.63 (m, 5H)、1.50−1.38 (m, 2H)、1.05−0.87 (m, 7H)。

【0340】

実施例 11：1−((6−(N−(6−(オトリル)−5−(トリフルオロメチル)ピリジン−2−イル)スルファモイル)ピリジン−2−イル)アミノ)メチル)シクロプロパン−1−カルボン酸(11)

【化70】



10

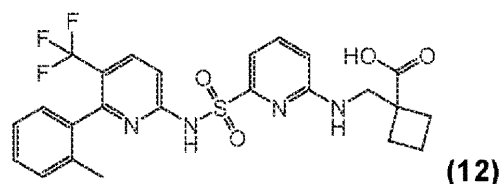
工程 1 において、エチル 2−メチル−2−(ピペリジン−4−イル)プロパノエート塩酸塩を、メチル 1−(アミノメチル)シクロプロパン−1−カルボキシレート塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例 10 に記載される手順を用いて、1−((6−(N−(6−(オトリル)−5−(トリフルオロメチル)ピリジン−2−イル)スルファモイル)ピリジン−2−イル)アミノ)メチル)シクロプロパン−1−カルボン酸(11)を合成した。LCMS (条件 1) : m/z 507.2 [M+H]⁺、1.75 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1H)、11.49 (s, 1H)、8.15 (d, J=8.8 Hz、1H)、7.58−7.41 (m, 2H)、7.33−7.29 (m, 1H)、7.26−7.17 (m, 2H)、7.17−7.03 (m, 2H)、6.99 (d, J=7.2 Hz、1H)、6.76 (d, J=8.4 Hz、1H)、3.30−3.20 (m, 2H)、1.82 (s, 3H)、0.93−0.88 (m, 2H)、0.77−0.59 (m, 2H)。

20

【0341】

実施例 12：1−((6−(N−(6−(オトリル)−5−(トリフルオロメチル)ピリジン−2−イル)スルファモイル)ピリジン−2−イル)アミノ)メチル)シクロブタン−1−カルボン酸(12)

【化71】



30

工程 1 において、エチル 2−メチル−2−(ピペリジン−4−イル)プロパノエート塩酸塩を、メチル 1−(アミノメチル)シクロブタン−1−カルボキシレート塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例 10 に記載される手順を用いて、1−((6−(N−(6−(オトリル)−5−(トリフルオロメチル)ピリジン−2−イル)スルファモイル)ピリジン−2−イル)アミノ)メチル)シクロブタン−1−カルボン酸(12)を合成した。LCMS (条件 1) : m/z 521.2 [M+H]⁺、1.80 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H)、11.54 (s, 1H)、8.16 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.60−7.43 (m, 2H)、7.33−7.28 (m, 1H)、7.25−7.14 (m, 2H)、7.06−6.96 (m, 3H)、6.78 (d, J=8.4 Hz、1H)、3.54−3.36 (m, 2H)、2.23−2.06 (m, 2H)、1.86−1.65 (m, 7H)。

40

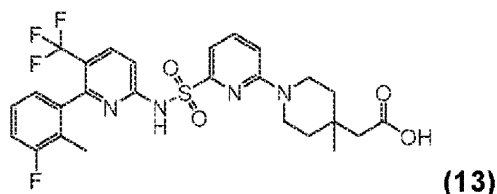
【0342】

実施例 13：2−(1−(6−(N−(6−(3−フルオロ−2−メチルフェニル)−5−(トリフルオロメチル)ピリジン−2−イル)スルファモイル)ピリジン−2−イル)

50

－４－メチルピペリジン－４－イル）酢酸（１３）

【化７２】



６－フルオロ－Ｎ－（６－（ｏ－トリル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピリジン－２－スルホンアミド（中間体ｂ１）を、６－フルオロ－Ｎ－（６－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピリジン－２－スルホンアミド（中間体ｂ１２）で置き換え、エチル２－メチル－２－（ピペリジン－４－イル）プロパノエート塩酸塩を、２－（４－メチルピペリジン－４－イル）酢酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例１０の工程１に記載される手順を用いて、２－（１－（６－（Ｎ－（６－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）－４－メチルピペリジン－４－イル）酢酸（１３）を合成した。LCMS（条件１）： m/z 567.2 $[M+H]^+$ 、1.84分。 ^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ） δ 12.03（s，1H）、11.58（s，1H）、8.20（d， $J=8.8$ Hz、1H）、7.68（dd， $J=8.7$ 、7.3 Hz、1H）、7.50（d， $J=8.9$ Hz、1H）、7.30－7.17（m，2H）、7.09（d， $J=7.2$ Hz、1H）、7.06（s，1H）、6.92（d， $J=7.1$ Hz、1H）、3.52－3.40（m，2H）、3.40－3.34（m，2H）、2.17（s，2H）、1.65（d， $J=2.1$ Hz、3H）、1.44－1.29（m，2H）、1.29－1.15（m，2H）、0.98（s，3H）。

10

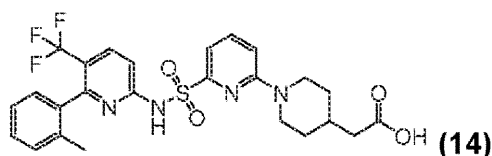
20

【０３４３】

実施例１４：２－（１－（６－（Ｎ－（６－（ｏ－トリル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸（１４）

30

【化７３】



工程１において、エチル２－メチル－２－（ピペリジン－４－イル）プロパノエート塩酸塩を、エチル２－（ピペリジン－４－イル）アセテートで置き換え、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを、 K_2CO_3 で置き換え、NMPを、ジオキサンで置き換え、工程２において、ジオキサンを、DMEで置き換えたことを除いて、実施例１０に記載される手順を用いて、２－（１－（６－（Ｎ－（６－（ｏ－トリル）－５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）スルファモイル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）酢酸（１４）を合成した。LCMS（条件１）： m/z 535.2 $[M+H]^+$ 、1.54分。 ^1H NMR（400MHz、クロロホルム- d ） δ 7.98（d， $J=8.9$ Hz、1H）、7.66（d， $J=8.9$ Hz、1H）、7.60（dd， $J=7.3$ 、8.7 Hz、1H）、7.39－7.33（m，1H）、7.32（d， $J=7.2$ Hz、1H）、7.24（dd， $J=7.8$ 、15.9 Hz、2H）、7.11（d， $J=7.5$ Hz、1H）、6.79（d， $J=8.7$ Hz、1H）、4.20（d， $J=13.2$ Hz、2H）、2.91－2.72（m，2H）、2.23（d， $J=7.0$ Hz、

40

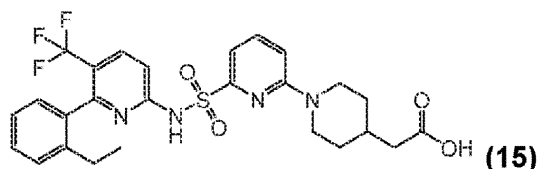
50

2 H)、2.01 (s, 4 H)、1.71 (d, J=11.2 Hz、2 H)、1.13 (qd, J=4.0、12.7 Hz、2 H). ^{19}F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -58.73 (s, 3 F).

【0344】

実施例 15: 2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)酢酸 (15)

【化 7 4】



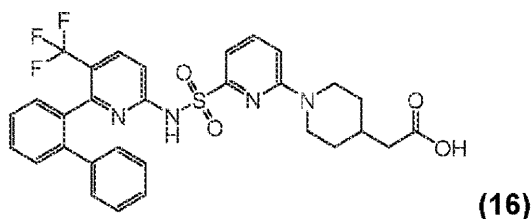
工程 1において、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 1) を、N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 11) で置き換え、エチル 2-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩を、エチル 2-(ピペリジン-4-イル)アセテートで置き換え、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを、 K_2CO_3 で置き換え、NMPを、ジオキサンで置き換え、工程 2において、ジオキサンを、DMEで置き換えたことを除いて、実施例 10に記載される手順を用いて、2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)酢酸 (15) を合成した。LCMS (条件 1): m/z = 549.2 [M+H]⁺、1.57 分。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.75 (d, J=8.9 Hz、1 H)、7.44 (d, J=8.8 Hz、1 H)、7.36 (dd, J=7.3、8.7 Hz、1 H)、7.17 (td, J=1.3、7.6 Hz、1 H)、7.11-7.06 (m, 2 H)、7.00 (td, J=1.0、7.5 Hz、1 H)、6.87 (d, J=7.5 Hz、1 H)、6.56 (d, J=8.7 Hz、1 H)、3.95 (d, J=13.7 Hz、2 H)、2.64-2.50 (m, 2 H)、2.10 (m, 2 H)、1.87-1.69 (m, 2 H)、1.50 (d, J=12.2 Hz、3 H)、0.99-0.84 (m, 3 H)、0.81 (t, J=7.6 Hz、3 H). ^{19}F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -58.32 (s, 3 F).

20

【0345】

実施例 16: 2-(1-(6-(N-(6-([1, 1'-ビフェニル]-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)酢酸 (16)

【化 7 5】



工程 1において、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 1) を、N-(6-([1, 1'-ビフェニル]-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 5) で置き換え、エチル 2

50

ーメチルー２ー（ピペリジンー４ーイル）プロパノエート塩酸塩を、エチル２ー（ピペリジンー４ーイル）アセテートで置き換え、N，Nージイソプロピルエチルアミンを、K₂CO₃で置き換え、NMPを、ジオキサンで置き換え、工程２において、ジオキサンを、DMEで置き換えたことを除いて、実施例１０に記載される手順を用いて、２ー（１ー（６ー（Nー（６ー（[１，１'ービフェニル]ー２ーイル）ー５ー（トリフルオロメチル）ピリジンー２ーイル）スルファモイル）ピリジンー２ーイル）ピペリジンー４ーイル）酢酸（１６）を合成した。LCMS（条件１）：m/z=597.2 [M+H]⁺、1.61分。¹H NMR（400MHz、クロロホルム-d）δ 7.81（d，J=8.9Hz、1H）、7.58（m，2H）、7.52ー7.46（m，1H）、7.46ー7.43（m，1H）、7.40（td，J=1.3、7.5Hz、1H）、7.28ー7.23（m，2H）、7.17ー7.08（m，3H）、7.05（dd，J=1.7、7.7Hz、2H）、6.80（d，J=8.7Hz、1H）、4.17（d，J=12.5Hz、2H）、2.85ー2.73（m，2H）、2.24（d，J=7.0Hz、2H）、2.02（m，1H）、1.72（d，J=11.5Hz、3H）、1.12（qd，J=4.0、12.5Hz、2H）。¹⁹F NMR（376MHz、クロロホルム-d）δ -57.99（s，3F）。

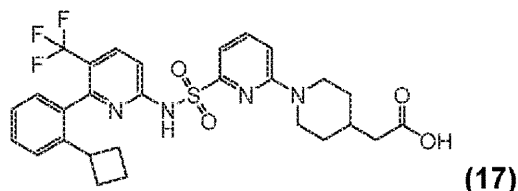
10

【0346】

実施例１７：２ー（１ー（６ー（Nー（６ー（２ーシクロブチルフェニル）ー５ー（トリフルオロメチル）ピリジンー２ーイル）スルファモイル）ピリジンー２ーイル）ピペリジンー４ーイル）酢酸（１７）

20

【化７６】



工程１において、６ーフルオローNー（６ー（oートリル）ー５ー（トリフルオロメチル）ピリジンー２ーイル）ピリジンー２ースルホンアミド（中間体b1）を、Nー（６ー（２ーシクロブチルフェニル）ー５ー（トリフルオロメチル）ピリジンー２ーイル）ー６ーフルオロピリジンー２ースルホンアミド（中間体b13）で置き換え、エチル２ーメチルー２ー（ピペリジンー４ーイル）プロパノエート塩酸塩を、エチル２ー（ピペリジンー４ーイル）アセテートで置き換え、N，Nージイソプロピルエチルアミンを、K₂CO₃で置き換え、NMPを、ジオキサンで置き換え、工程２において、ジオキサンを、DMEで置き換えたことを除いて、実施例１０に記載される手順を用いて、２ー（１ー（６ー（Nー（６ー（２ーシクロブチルフェニル）ー５ー（トリフルオロメチル）ピリジンー２ーイル）スルファモイル）ピリジンー２ーイル）ピペリジンー４ーイル）酢酸（１７）を合成した。LCMS（条件１）：m/z=575.2 [M+H]⁺、1.77分。¹H NMR（400MHz、クロロホルム-d）δ 9.52（s，2H）、7.97（d，J=8.9Hz、1H）、7.67（d，J=8.9Hz、1H）、7.60（dd，J=7.3、8.7Hz、1H）、7.44（dd，J=1.5、6.7Hz、2H）、7.31（d，J=7.2Hz、1H）、7.23（ddd，J=2.2、6.4、8.5Hz、1H）、7.09（d，J=7.6Hz、1H）、6.79（d，J=8.7Hz、1H）、4.21（t，J=12.8Hz、2H）、3.23（p，J=9.0Hz、1H）、2.88ー2.73（m，2H）、2.24（d，J=7.0Hz、2H）、2.09ー1.95（m，3H）、1.90（d，J=3.1Hz、1H）、1.80ー1.63（m，4H、水ピークにより不明瞭）、1.14（q，J=12.3Hz、2H）。¹⁹F NMR（376MHz、クロロホルム-d）δ -58.02（s，3F）。

30

40

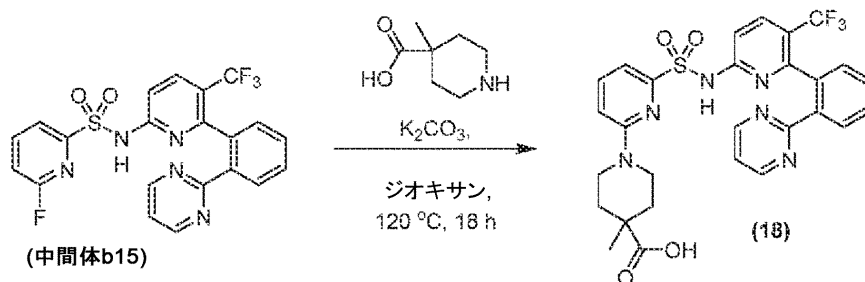
【0347】

実施例１８：４ーメチルー１ー（６ー（Nー（６ー（２ー（ピリミジンー２ーイル）フェ

50

ニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (18)

【化 7 7】



10

バイアル中で、6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)(100mg、0.210mmol)、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩(56.7mg、0.316mmol)及び K_2CO_3 (87mg、0.63mmol)を、ジオキサン(8mL)中で懸濁させ、得られた混合物を120℃で18時間撹拌した。混合物を水で希釈し、1MのHCl水溶液を用いてpHを1に調整し、次に、EtOAc(30mL×2)で抽出した。組み合わせられた抽出物を、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(12gのシリカゲルカラム、ヘプタン中0~30%のEtOAc/EtOH(3:1)混合物)によって精製して、4-メチル-1-(6-(N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(18)を白色の固体として得た。LCMS(条件1): $m/z=599.1$ [M+H]⁺、1.59分。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 8.37(dd, $J=1.3, 7.9$ Hz、1H)、8.35(d, $J=4.8$ Hz、2H)、7.89(d, $J=9.0$ Hz、1H)、7.65-7.57(m, 3H)、7.51(td, $J=1.4, 7.5$ Hz、1H)、7.34-7.30(m, 2H)、6.95(t, $J=4.8$ Hz、1H)、6.77(d, $J=8.6$ Hz、1H)、3.87(d, $J=13.9$ Hz、3H)、2.81(d, $J=12.8$ Hz、2H)、1.97(d, $J=13.5$ Hz、2H)、1.32-1.22(m, 3H)、1.17(s, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz、クロロホルム-d) δ -58.60(s, 3F)。

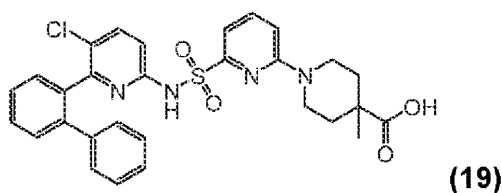
20

30

【0348】

実施例19: 1-(6-(N-(6-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-5-クロロピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボン酸(19)

【化 7 8】



40

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、N-(6-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-5-クロロピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b8)で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、1-(6-(N-(6-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-5-クロロピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-

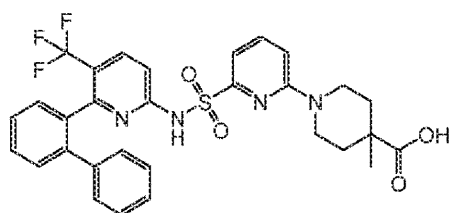
50

イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (19) を合成した。LCMS (条件 1) : $m/z = 563.1$ [M+H]⁺、1.75 分。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.58 (dd, $J = 7.3, 8.7$ Hz, 1H)、7.55 - 7.48 (m, 1H)、7.47 - 7.43 (m, 3H)、7.40 (td, $J = 1.5, 7.4$ Hz, 1H)、7.32 - 7.29 (m, 1H)、7.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.20 - 7.08 (m, 3H)、7.05 - 6.97 (m, 2H)、6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)、3.96 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H)、3.05 - 2.92 (m, 2H)、2.05 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H)、1.38 - 1.30 (m, 2H)、1.21 (s, 3H)。

【0349】

実施例 20 : 1 - (6 - (N - (6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (20)

【化 79】



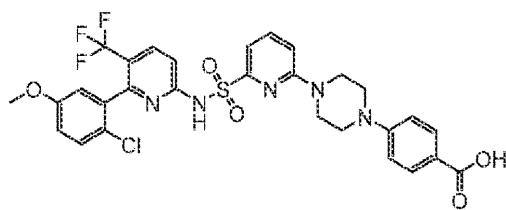
(20)

6 - フルオロ - N - (6 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b15) を、N - (6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b5) で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、1 - (6 - (N - (6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸 (20) を合成した。LCMS (条件 1) : $m/z = 597.2$ [M+H]⁺、1.77 分。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H)、7.63 - 7.48 (m, 3H)、7.47 - 7.42 (m, 1H)、7.39 (td, $J = 1.3, 7.5$ Hz, 1H)、7.30 (s, 1H)、7.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.15 - 7.08 (m, 3H)、7.04 (dd, $J = 2.0, 7.5$ Hz, 2H)、6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)、3.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H)、3.00 - 2.83 (m, 2H)、2.03 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H)、1.38 - 1.25 (m, 2H)、1.22 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -57.98 (s, 3F)。

【0350】

実施例 21 : 4 - (4 - (6 - (N - (6 - (2 - クロロ - 5 - メトキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸 (21)

【化 80】



(21)

6 - フルオロ - N - (6 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフル

10

20

30

40

50

オロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 15) を、
 N-(6-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 9) で置き換え、
 4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、4-(ピペラジン-1-イル) 安息
 香酸で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、4-(4-(6-
 (N-(6-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) 安息
 香酸 (21) を合成した。LCMS (条件 1) : $m/z = 648.1 [M+H]^+$ 、1.62 分。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.02 (d, $J = 8.9$ Hz、1H)、7.90 (d, $J = 8.8$ Hz、2H)、7.79 (d, $J = 8.8$ Hz、1H)、7.60 (t, $J = 7.9$ Hz、1H)、7.33 (dd, $J = 6.1$ 、8.0 Hz、2H)、6.96 (dd, $J = 3.0$ 、8.9 Hz、1H)、6.84-6.75 (m, 2H)、6.70 (d, $J = 8.5$ Hz、2H)、3.79 (s, 3H)、3.69-3.54 (m, 4H)、3.28 (s, 4H)。 ^{19}F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -58.89 (s, 3F)。

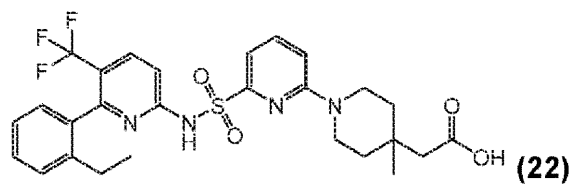
10

【0351】

実施例 22 : 2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル) 酢酸 (22)

20

【化 8 1】



6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル) フェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 15) を、
 N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 11) で置き換え、4-メチル
 ピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、2-(4-メチルピペリジン-4-イル) 酢酸で
 置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、2-(1-(6-(N-
 (6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ス
 ルファモイル) ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル) 酢酸 (22)
 を合成した。LCMS (条件 1) : $m/z = 563.2 [M+H]^+$ 、1.75 分。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H)、11.46 (s, 1H)、8.20 (d, $J = 8.7$ Hz、1H)、7.70-7.56 (m, 2H)、7.36 (t, $J = 7.4$ Hz、1H)、7.28 (d, $J = 7.6$ Hz、1H)、7.21 (t, $J = 7.5$ Hz、1H)、7.07 (d, $J = 7.2$ Hz、2H)、6.66 (d, $J = 8.5$ Hz、1H)、3.28 (s, 2H)、2.99 (s, 2H)、2.29-2.14 (m, 3H)、2.12-2.00 (m, 1H)、1.79-1.65 (m, 2H)、1.62 (t, $J = 8.1$ Hz、2H)、0.96-0.92 (m, 3H)、0.92-0.81 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz、DMSO-d₆) δ -56.58 (d, $J = 7.2$ Hz、3F)。

30

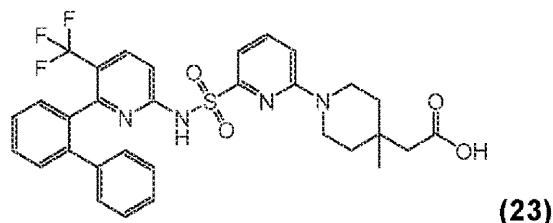
40

【0352】

実施例 23 : 2-(1-(6-(N-(6-([1, 1'-ビフェニル]-2-イル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル) 酢酸 (23)

50

【化 8 2】

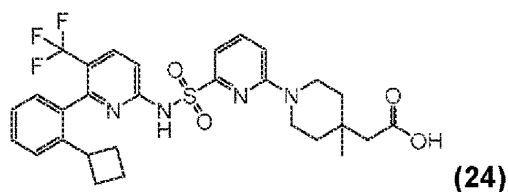


6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフル
 オロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、
 N-(6-(〔1,1'-ビフェニル〕-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリ
 ジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b5)で置き換
 え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、2-(4-メチルピペリジン-4
 -イル)酢酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、2-(
 1-(6-(N-(6-(〔1,1'-ビフェニル〕-2-イル)-5-(トリフルオロ
 メチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペ
 リジン-4-イル)酢酸(23)を合成した。LCMS(条件1): $m/z=611.2$
 $[M+H]^+$ 、1.76分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.09(s, 1H)、11.47(s, 1H)、7.98(d, $J=8.7$ Hz、1H)、
 7.65(t, $J=7.9$ Hz、1H)、7.53(t, $J=7.3$ Hz、2H)、7.42(q, $J=7.6$ Hz、2H)、7.17(d, $J=11.7$ Hz、1H)、7.13(d, $J=7.2$ Hz、1H)、7.06(t, $J=8.0$ Hz、3H)、7.01(s, 2H)、6.67(d, $J=8.6$ Hz、1H)、3.25(s, 2H)、3.01(d, $J=9.8$ Hz、1H)、2.93(s, 1H)、2.22(d, $J=5.6$ Hz、2H)、1.82-1.52(m, 4H)、0.93(d, $J=14.9$ Hz、3H)。
 ^{19}F NMR(376MHz、DMSO- d_6) δ -56.98(s, 3F)。

【0353】

実施例24: 2-(1-(6-(N-(6-(2-シクロブチルフェニル)-5-(トリ
 フルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メ
 チルピペリジン-4-イル)酢酸(24)

【化 8 3】



6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフル
 オロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、
 N-(6-(2-シクロブチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-
 イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b13)で置き換え、4-
 メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、2-(4-メチルピペリジン-4-イル)
 酢酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、2-(1-(6
 -(N-(6-(2-シクロブチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-
 2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)
 酢酸(24)を合成した。LCMS(条件1): $m/z=589.2$
 $[M+H]^+$ 、1.81分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.10(s, 1H)、
 11.47(s, 1H)、8.18(dd, $J=2.3, 8.9$ Hz、1H)、7.66(t, $J=7.9$ Hz、1H)、7.61(d, $J=5.4$ Hz、1H)、7.40(t, $J=7.5$ Hz、1H)、7.33(d, $J=7.6$ Hz、1H)、7.22(t, J

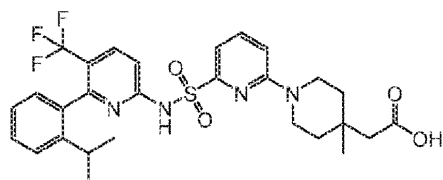
= 7.4 Hz、1H)、7.08 (d, J=7.3 Hz、1H)、7.04 (t, J=6.9 Hz、1H)、6.68 (d, J=8.6 Hz、1H)、3.30 (d, J=8.3 Hz、2H)、3.04 (d, J=10.1 Hz、3H)、2.30-2.14 (m, J=7.9 Hz、2H)、1.92 (q, J=9.8 Hz、1H)、1.84-1.67 (m, 4H)、1.62 (dd, J=4.7、8.3 Hz、2H)、1.56 (dd, J=4.6、8.6 Hz、2H)、1.43 (s, 1H)、0.96 (d, J=6.9 Hz、3H). ^{19}F NMR (376 MHz、DMSO- d_6) δ -56.17 (d, J=6.0 Hz、3F).

【0354】

実施例 25: 2-(1-(6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)酢酸 (25)

10

【化 8 4】



(25)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 15) を、6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 2) で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、2-(4-メチルピペリジン-4-イル)酢酸で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、2-(1-(6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)酢酸 (25) を合成した。LCMS (条件 1): m/z = 577.2 [M+H]⁺、1.79 分。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H)、11.42 (s, 1H)、8.20 (dd, J=1.4、8.9 Hz、1H)、7.76-7.59 (m, 2H)、7.39 (d, J=5.9 Hz、2H)、7.26-7.13 (m, 1H)、7.07 (d, J=7.2 Hz、1H)、7.01 (t, J=7.5 Hz、1H)、6.66 (d, J=8.6 Hz、1H)、3.26 (s, 2H)、2.98 (t, J=10.8 Hz、2H)、2.34 (p, J=6.8 Hz、1H)、2.22 (m, 2H)、1.83-1.66 (m, 2H)、1.62 (t, J=7.9 Hz、2H)、1.08-1.00 (m, 3H)、0.98-0.90 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz、DMSO- d_6) δ -56.68 (d, J=7.1 Hz、3F).

20

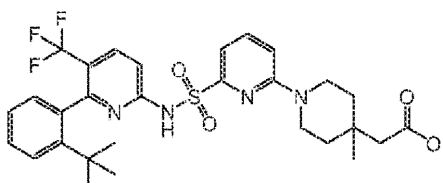
30

【0355】

実施例 26: 2-(1-(6-(N-(6-(2-(tert-ブチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)酢酸 (26)

40

【化 8 5】



(26)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 15) を、

50

N-(6-(2-(tert-ブチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b14)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、2-(4-メチルピペリジン-4-イル)酢酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、2-(1-(6-(N-(6-(2-(tert-ブチル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-4-メチルピペリジン-4-イル)酢酸(26)を合成した。LCMS(条件1): $m/z=577.3$ [M+H]⁺、1.79分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.10(s, 1H)、11.42(s, 1H)、8.16(d, J=8.8Hz, 1H)、7.64(t, J=7.8Hz, 2H)、7.55(d, J=8.1Hz, 1H)、7.36(t, J=7.7Hz, 1H)、7.17(t, J=7.4Hz, 1H)、7.07(d, J=7.2Hz, 1H)、6.86(t, J=7.2Hz, 1H)、6.65(d, J=8.6Hz, 1H)、3.29(s, 2H)、3.01(s, 2H)、2.31-2.11(m, J=7.9Hz, 2H)、1.70(dd, J=7.7、14.3Hz, 2H)、1.63(td, J=3.2、8.3Hz, 2H)、0.99(s, 9H)、0.96(d, J=6.2Hz, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz、DMSO-d₆) δ -55.88(d, J=3.5Hz, 3F)。

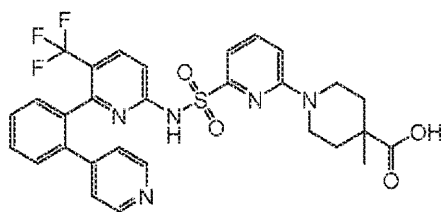
10

【0356】

実施例27: 4-メチル-1-(6-(N-(6-(2-(ピリジン-4-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(27)

20

【化86】



(27)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリジン-4-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b16)で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、4-メチル-1-(6-(N-(6-(2-(ピリジン-4-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(27)を合成した。LCMS(条件1): $m/z=598.1$ [M+H]⁺、1.36分。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 8.35-8.23(m, 2H)、7.84(d, J=8.9Hz, 1H)、7.65-7.58(m, 2H)、7.56(dd, J=1.4、7.6Hz, 1H)、7.51(td, J=1.4、7.6Hz、1H)、7.41(dd, J=1.4、7.6Hz, 1H)、7.36(d, J=7.6Hz, 1H)、7.31(d, J=7.2Hz, 2H)、7.04-6.95(m, 2H)、6.88(d, J=8.7Hz, 1H)、3.93(d, J=13.5Hz, 2H)、2.99(ddd, J=3.0、11.3、13.8Hz, 2H)、2.11(d, J=13.6Hz, 2H)、1.48-1.31(m, 2H)、1.26(s, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz、クロロホルム-d) δ -58.08(s, 3F)。

30

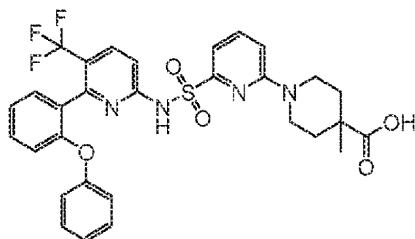
40

【0357】

実施例28: 4-メチル-1-(6-(N-(6-(2-フェノキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(28)

50

【化 8 7】



(28)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフル
 オロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、
 6-フルオロ-N-(6-(2-フェノキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピ
 リジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b17)で置き換えたことを
 除いて、実施例18に記載される手順を用いて、4-メチル-1-(6-(N-(6-(
 2-フェノキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファ
 モイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸(28)を合成した。LCM
 S(条件1): $m/z = 613.2 [M+H]^+$ 、1.91分。回転異性体が、両方のN
 MRスペクトル中に存在する。 ^1H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 7
 .95(d, $J=9.0$ Hz、1H)、7.67(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.6
 1-7.50(m, 1H)、7.37-7.32(m, 1H)、7.26-7.17(m
 , 3H)、7.17-7.07(m, 1H)、7.05-6.98(m, 1H)、6.9
 5-6.82(m, 3H)、6.74-6.66(m, 1H)、3.97-3.83(m
 , 1.5H)、3.70-3.60(m, 0.5H)、2.98-2.85(m, 2H)
 、2.05-1.96(m, 2H)、1.35-1.29(m, 3H)、1.20(s,
 2H)、1.13(s, 1H)。 ^{19}F NMR(376MHz、クロロホルム-d)
 δ -58.37(s, 1F)、-58.51(s, 4F)。

10

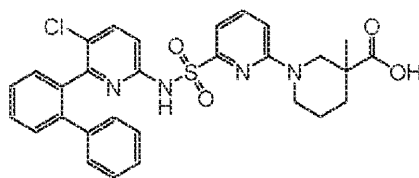
20

【0358】

実施例29: 1-(6-(N-(6-([1, 1'-ビフェニル]-2-イル)-5-クロ
 ロピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピペリジ
 ン-3-カルボン酸(29)

30

【化 8 8】



(29)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフル
 オロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、
 N-(6-([1, 1'-ビフェニル]-2-イル)-5-クロロピリジン-2-イル)
 -6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b8)で置き換え、4-メチルピ
 ペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-メチルピペリジン-3-カルボン酸塩酸塩で置
 き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、1-(6-(N-(6-(
 [1, 1'-ビフェニル]-2-イル)-5-クロロピリジン-2-イル)スルファモ
 イル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-3-カルボン酸(29)を合成し
 た。LCMS(条件1): $m/z = 563.2 [M+H]^+$ 、1.60分。 ^1H NMR
 (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.34(s, 1H)、11.17(s, 1H
)、7.67(dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz、1H)、7.62(d, $J=8.8$ Hz
 、1H)、7.53(td, $J=7.5$ 、1.4 Hz、1H)、7.47-7.40(m
 , 2H)、7.27(d, $J=8.7$ Hz、1H)、7.22-7.08(m, 6H)、

40

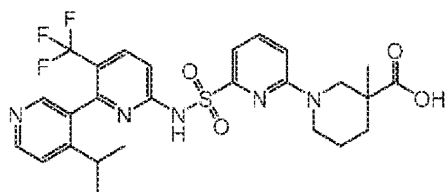
50

7.00-6.95 (m, 2H)、3.91 (d, J=13.1 Hz、1H)、3.76-3.67 (m, 1H)、3.19-3.13 (m, 1H)、3.08 (s, 1H)、2.04-1.96 (m, 1H)、1.56-1.36 (m, 3H)、1.03 (s, 3H)。

【0359】

実施例30：1-(6-(N-(4'-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-6-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-3-カルボン酸(30)

【化89】



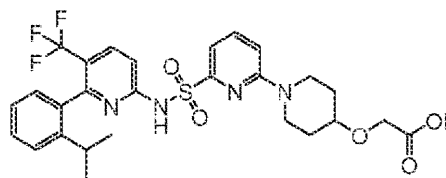
(30)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(4'-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-6-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b18)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-メチルピペリジン-3-カルボン酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、1-(6-(N-(4'-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-[2,3'-ビピリジン]-6-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-3-カルボン酸(30)を合成した。LCMS(条件1): m/z 564.2 [M+H]⁺、1.49分。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H)、11.60 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.22 (d, J=8.8 Hz、2H)、7.66-7.57 (m, 2H)、7.46 (s, 1H)、7.12-7.01 (m, 2H)、3.86 (dd, J=12.9、8.9 Hz、1H)、3.66-3.56 (m, 1H)、3.11 (dd, J=13.0、9.1 Hz、1H)、3.07-2.97 (m, 1H)、2.41-2.33 (m, 1H)、2.01-1.95 (m, 1H)、1.49-1.36 (m, 3H)、1.05-0.93 (m, 9H)。

【0360】

実施例31：2-((1-(6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)酢酸(31)

【化90】



(31)

6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)を、6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)で置き換え、2-(4-メチルピペリジン-4-イル)酢酸塩酸塩を、2-(ピペリジン-4-イルオキシ)酢酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例6に記載される手順を用いて、2-((1-(

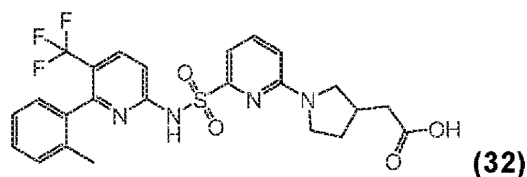
6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)酢酸(31)を合成した。LCMS(条件1): m/z 579.1 $[M+H]^+$ 、1.77分。 ^1H NMR(400MHz、メタノール- d_4) δ 8.07(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.72-7.65(m, 1H)、7.62(dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz, 1H)、7.42-7.34(m, 2H)、7.23-7.13(m, 2H)、7.01(d, $J=7.3$ Hz, 1H)、6.97(d, $J=8.7$ Hz, 1H)、4.12(s, 2H)、3.91-3.79(m, 2H)、3.65-3.62(m, 1H)、3.23-3.10(m, 2H)、2.45-2.42(m, 1H)、1.84-1.81(m, 2H)、1.49-1.44(m, 2H)、1.10(d, $J=6.9$ Hz, 3H)、1.04(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

10

【0361】

実施例32: 2-(1-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)酢酸(32)

【化91】



20

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、2-(ピロリジン-3-イル)酢酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、2-(1-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)酢酸(32)を合成した。LCMS(条件1): m/z 521.0 $[M+H]^+$ 、1.56分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.22(s, 1H)、11.52(s, 1H)、8.18(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.67-7.60(m, 1H)、7.58(d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.32(t, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.27-7.16(m, 2H)、7.07(d, $J=7.2$ Hz, 2H)、6.65(d, $J=8.6$ Hz, 1H)、3.55-3.46(m, 1H)、3.38(q, $J=7.0$ Hz, 1H)、3.22-3.10(m, 1H)、2.85(t, $J=8.9$ Hz, 1H)、2.38-2.32(m, 2H)、2.13-2.03(m, 1H)、1.82(s, 3H)、1.66-1.52(m, 1H)、1.09(t, $J=7.0$ Hz, 1H)。

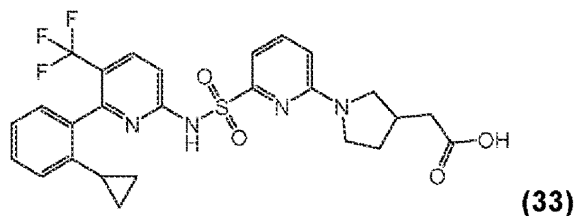
30

【0362】

実施例33: 2-(1-(6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)酢酸(33)

40

【化 9 2】

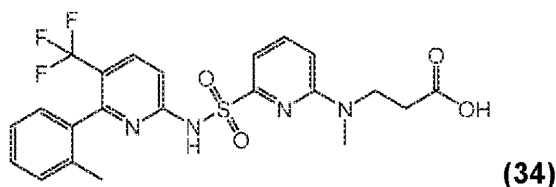


6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフル
 オロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 15)を、
 N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2
 -イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 19)で置き換え、4
 -メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、2-(ピロリジン-3-イル)酢酸で置
 き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、2-(1-(6-(N-
 (6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル
)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)酢酸(33)を合成
 した。LCMS(条件1): m/z 547.2 $[M+H]^+$ 、1.60分。 ^1H NMR
 (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H)、11.52 (s, 1
 H)、8.19 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.68-7.58 (m, 2H)、7.
 32 (t, $J=7.6$ Hz、1H)、7.18 (t, $J=7.5$ Hz、1H)、7.09
 (d, $J=7.2$ Hz、1H)、7.07-7.01 (m, 1H)、6.93 (d, $J=$
 7.9 Hz、1H)、6.65 (d, $J=8.6$ Hz、1H)、3.55-3.45 (m
 , 1H)、3.33-3.26 (m, 2H)、3.22-3.08 (m, 1H)、2.9
 0-2.78 (m, 1H)、2.40-2.32 (m, 2H)、2.14-2.03 (m
 , 1H)、1.65-1.52 (m, 1H)、1.22 (d, $J=16.8$ Hz、1H)
 、0.69-0.48 (m, 3H)、0.40 (s, 1H)。

【0363】

実施例 34: 3-(メチル(6-(N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)
 ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(34)

【化 9 3】

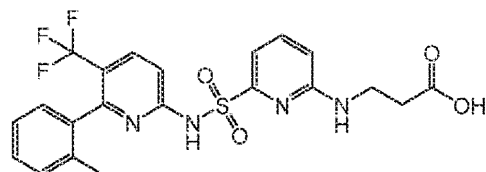


6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフル
 オロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 15)を、
 6-フルオロ-N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-
 イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)で置き換え、4-メチルピペリジン
 -4-カルボン酸塩酸塩を、3-(メチルアミノ)プロパン酸で置き換え、ジオキサンを
 、DMAで置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、3-(メチ
 ル(6-(N-(6-(α -トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル
)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(34)を合成した。LC
 MS(条件1): m/z 495.2 $[M+H]^+$ 、1.55分。 ^1H NMR(500
 MHz、DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H)、11.59 (s, 1H)、8.
 15 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.71-7.64 (m, 1H)、7.52 (d,
 $J=8.7$ Hz、1H)、7.32 (t, $J=7.5$ Hz、1H)、7.25-7.18
 (m, 2H)、7.11 (d, $J=7.3$ Hz、1H)、7.07 (d, $J=7.5$ Hz

、1 H)、6.86 (d, J=8.7 Hz、1 H)、3.69–3.49 (m, 2 H)、2.91 (s, 3 H)、2.32 (t, J=7.0 Hz、2 H)、1.78 (s, 3 H) .

【0364】

実施例35：3-((6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(35)
【化94】

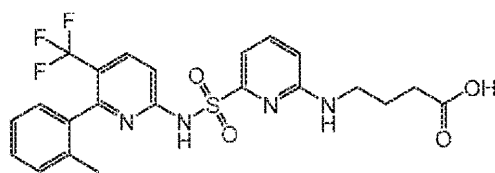


(35)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-アミノプロパン酸で置き換え、ジオキサンを、DMAで置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(35)を合成した。LCMS(条件1)：m/z 481.0 [M+H]⁺、1.47分。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1 H)、11.52 (s, 1 H)、8.15 (d, J=8.9 Hz、1 H)、7.58–7.46 (m, 2 H)、7.34–7.28 (m, 1 H)、7.26–7.17 (m, 3 H)、7.07 (d, J=7.6 Hz、1 H)、7.05–6.99 (m, 1 H)、6.71–6.66 (m, 1 H)、3.29–3.21 (m, 2 H)、2.28 (t, J=6.7 Hz、2 H)、1.81 (s, 3 H) .

【0365】

実施例36：4-((6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(36)
【化95】



(36)

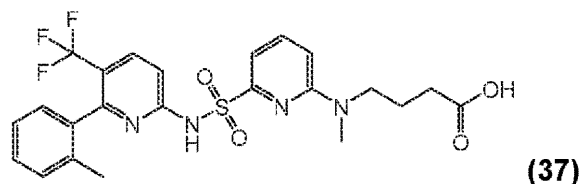
6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、4-アミノブタン酸で置き換え、ジオキサンを、DMAで置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(36)を合成した。LCMS(条件1)：m/z 495.0 [M+H]⁺、1.49分。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 10.05 (s, 1 H)、8.01 (d, J=8.9 Hz、1 H)、7.65 (d, J=8.8 Hz、1 H)、7.54–7.48 (m, 1 H)、7.41–7.35 (m, 1 H)、7.32–7.22 (m, 3 H)、7.16 (d, J=7.5 Hz、1 H)、6.53 (d, J=8.4 Hz、1 H)、4.71 (s, 1 H)、3.45–3.2

3 (m, 2H)、2.33–2.25 (m, 2H)、2.08–2.03 (m, 3H)、1.91–1.81 (m, 2H)。

【0366】

実施例37：4-(メチル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(37)

【化96】



10

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、4-(メチルアミノ)ブタン酸塩酸塩で置き換え、ジオキサンを、DMAで置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、4-(メチル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(37)を合成した。LCMS(条件1): m/z 509.0 $[M+H]^+$ 、1.56分。 ^1H NMR(400 MHz、クロロホルム-*d*) δ 10.12 (s, 1H)、8.05 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.61–7.53 (m, 1H)、7.38–7.33 (m, 1H)、7.27–7.17 (m, 3H)、7.11 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.63 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、3.99–3.85 (m, 1H)、3.72–3.56 (m, 1H)、2.97 (s, 3H)、2.21–2.14 (m, 2H)、2.00 (s, 3H)、1.97–1.83 (m, 2H)。

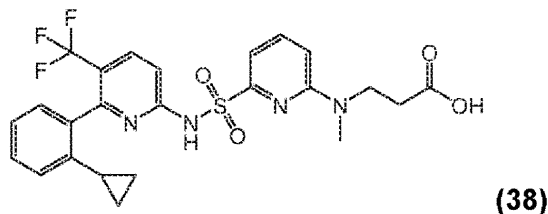
20

【0367】

実施例38：3-((6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン酸(38)

30

【化97】



40

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b19)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-(メチルアミノ)プロパン酸で置き換え、ジオキサンを、DMAで置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン酸(38)を合成した。LCMS(条件1): m/z 521.1 $[M+H]^+$ 、1.58分。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO-*d*₆) δ 12.28 (s

50

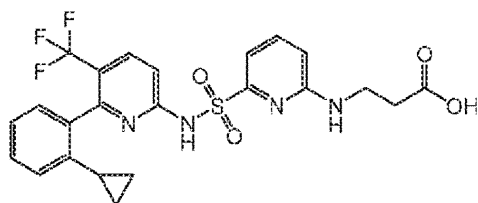
, 1 H)、11.58 (s, 1 H)、8.16 (d, J=8.9 Hz、1 H)、7.72–7.65 (m, 1 H)、7.57 (d, J=8.6 Hz、1 H)、7.34–7.28 (m, 1 H)、7.20–7.14 (m, 1 H)、7.12 (d, J=7.2 Hz、1 H)、7.04 (d, J=7.5 Hz、1 H)、6.92 (d, J=7.8 Hz、1 H)、6.86 (d, J=8.7 Hz、1 H)、3.67–3.47 (m, 2 H)、2.90 (s, 3 H)、2.32 (t, J=7.1 Hz、2 H)、1.27–1.15 (m, 1 H)、0.68–0.48 (m, 3 H)、0.43–0.31 (m, 1 H)。

【0368】

実施例 39：3-((6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸 (39)

10

【化98】



(39)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b15) を、N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b19) で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-アミノプロパン酸で置き換え、ジオキサンを、DMAで置き換えたことを除いて、実施例 18に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸 (39) を合成した。LCMS (条件1) : m/z 507.0 [M+H]⁺、1.52分。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 10.72 (s, 1 H)、8.09 (d, J=8.8 Hz、1 H)、7.77 (d, J=8.7 Hz、1 H)、7.42–7.36 (m, 1 H)、7.36–7.30 (m, 1 H)、7.21–7.14 (m, 1 H)、7.10–7.03 (m, 2 H)、6.98 (d, J=7.8 Hz、1 H)、6.48 (d, J=8.4 Hz、1 H)、4.98 (t, J=5.9 Hz、1 H)、3.87–3.68 (m, 2 H)、2.38–2.25 (m, 2 H)、1.31–1.18 (m, 1 H)、0.56–0.44 (m, 4 H)。

20

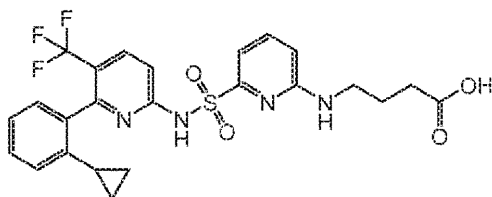
30

【0369】

実施例 40：4-((6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸 (40)

【化99】

40



(40)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b15) を、N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2

50

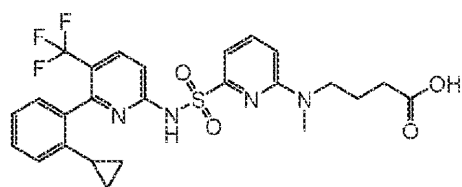
－イル)－6－フルオロピリジン－2－スルホンアミド(中間体b19)で置き換え、4－メチルピペリジン－4－カルボン酸塩酸塩を、4－アミノブタン酸で置き換え、ジオキサンを、DMAで置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、4－((6－(N－(6－(2－シクロプロピルフェニル)－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)アミノ)ブタン酸(40)を合成した。LCMS(条件1): m/z 521.1 $[M+H]^+$ 、1.54分。 ^1H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 9.68(s, 1H)、8.00(d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.64(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.53–7.45(m, 1H)、7.40–7.33(m, 1H)、7.30–7.26(m, 1H)、7.24–7.18(m, 1H)、7.14(d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.00(d, $J=7.8$ Hz, 1H)、6.57–6.52(m, 1H)、4.98(br s, 1H)、3.26–3.09(m, 2H)、2.28(t, $J=6.9$ Hz, 2H)、1.76(p, $J=6.9$ Hz, 2H)、1.56–1.42(m, 1H)、0.79–0.60(m, 3H)、0.60–0.49(m, 1H)。

10

【0370】

実施例41: 4－((6－(N－(6－(2－シクロプロピルフェニル)－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)(メチル)アミノ)ブタン酸(41)

【化100】



(41)

20

6－フルオロ－N－(6－(2－(ピリミジン－2－イル)フェニル)－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)ピリジン－2－スルホンアミド(中間体b15)を、N－(6－(2－シクロプロピルフェニル)－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)－6－フルオロピリジン－2－スルホンアミド(中間体b19)で置き換え、4－メチルピペリジン－4－カルボン酸塩酸塩を、4－(メチルアミノ)ブタン酸塩酸塩で置き換え、ジオキサンを、DMAで置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、4－((6－(N－(6－(2－シクロプロピルフェニル)－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)(メチル)アミノ)ブタン酸(41)を合成した。LCMS(条件1): m/z 535.2 $[M+H]^+$ 、1.54分。 ^1H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 10.28(s, 1H)、8.06(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.77(d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.59–7.53(m, 1H)、7.39–7.33(m, 1H)、7.24–7.16(m, 2H)、7.10(d, $J=7.6$ Hz, 1H)、6.98(d, $J=7.8$ Hz, 1H)、6.63(d, $J=8.6$ Hz, 1H)、4.00–3.87(m, 1H)、3.66–3.55(m, 1H)、2.96(s, 3H)、2.25–2.10(m, 2H)、2.00–1.80(m, 2H)、1.45–1.35(m, 1H)、0.73–0.51(m, 4H)。

30

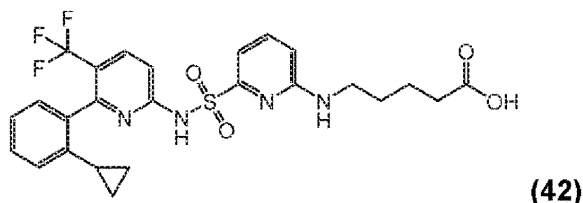
40

【0371】

実施例42: 5－((6－(N－(6－(2－シクロプロピルフェニル)－5－(トリフルオロメチル)ピリジン－2－イル)スルファモイル)ピリジン－2－イル)アミノ)ペンタン酸(42)

50

【化 1 0 1】



6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、
 N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b19)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、5-アミノペンタン酸で置き換え、ジオキサンを、DMAで置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、5-(6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン酸(42)を合成した。LCMS(条件1): m/z 535.1 $[M+H]^+$ 、1.57分。 ^1H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 10.74(s, 1H)、7.99(d, $J=9.0$ Hz、1H)、7.71(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.49-7.42(m, 1H)、7.39-7.33(m, 1H)、7.30(d, $J=7.3$ Hz、1H)、7.19(t, $J=7.5$ Hz、1H)、7.10(d, $J=7.5$ Hz、1H)、6.96(d, $J=7.8$ Hz、1H)、6.46(d, $J=8.4$ Hz、1H)、4.78-4.63(m, 1H)、3.47-3.24(m, 2H)、2.38-2.25(m, 2H)、1.73-1.58(m, 4H)、1.45-1.35(m, 1H)、0.74-0.51(m, 4H)。

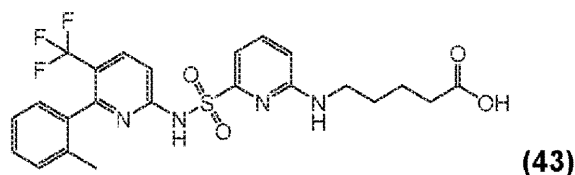
10

20

【0372】

実施例43: 5-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン酸(43)

【化 1 0 2】



6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、5-アミノペンタン酸で置き換え、ジオキサンを、DMAで置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、5-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン酸(43)を合成した。LCMS(条件1): m/z 509.0 $[M+H]^+$ 、1.52分。 ^1H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 10.70(s, 1H)、8.00(d, $J=9.0$ Hz、1H)、7.71(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.51-7.46(m, 1H)、7.41-7.35(m, 1H)、7.35-7.31(m, 1H)、7.27-7.21(m, 2H)、7.13(d, $J=7.6$ Hz、1H)、6.50(d, $J=8.4$ Hz、1H)、4.74(s, 1H)、3.37(s, 2H)、2.40-2.26(m, 2H)、2.03(s, 3H)、1.75-1.43(m, 4H)。

30

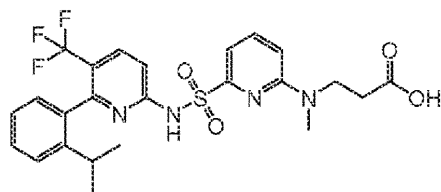
40

50

【0373】

実施例44：3-((6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン酸(44)

【化103】



(44)

10

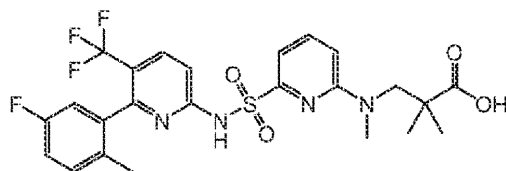
6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-(メチルアミノ)プロパン酸で置き換え、ジオキサンを、DMAで置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン酸(44)を合成した。LCMS(条件1): m/z 523.1 $[M+H]^+$ 、1.71分。 ^1H NMR(400MHz、メタノール- d_4) δ 8.05(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.69-7.57(m, 2H)、7.41-7.31(m, 2H)、7.23-7.11(m, 2H)、7.04-6.96(m, 1H)、6.79(d, $J=8.6$ Hz, 1H)、3.78-3.62(m, 2H)、3.00(s, 3H)、2.55-2.35(m, 3H)、1.09(d, $J=6.9$ Hz, 3H)、1.02(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

20

【0374】

実施例45：3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)-2,2-ジメチルプロパン酸(45)

【化104】



(45)

30

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、2,2-ジメチル-3-(メチルアミノ)プロパン酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)-2,2-ジメチルプロパン酸(45)を合成した。LCMS(条件1): m/z 541.1 $[M+H]^+$ 、1.66分。 ^1H NMR(400MHz、メタノール- d_4) δ 8.07(d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.64-7.55(m, 1H)、7.49(d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.25-7.14(m, 2H)、7.04(

40

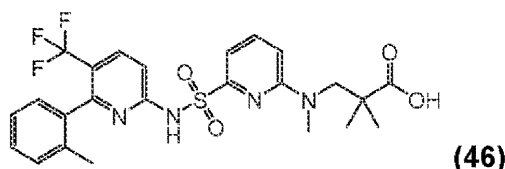
50

t d, J = 8.6、2.7 Hz、1 H)、6.81 (d, J = 8.7 Hz、1 H)、6.77 (dd, J = 9.0、2.7 Hz、1 H)、3.80 (d, J = 2.0 Hz、2 H)、2.97 (d, J = 2.0 Hz、3 H)、1.83 (s, 3 H)、1.04 (s, 6 H)。

【0375】

実施例 46：2, 2-ジメチル-3-(メチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(46)

【化105】

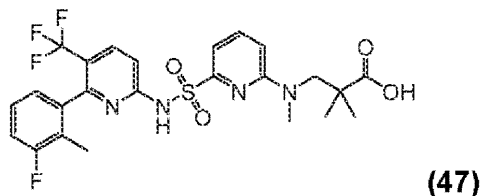


6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 15)を、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、2, 2-ジメチル-3-(メチルアミノ)プロパン酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例 18に記載される手順を用いて、2, 2-ジメチル-3-(メチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(46)を合成した。LCMS(条件1): m/z 523.2 [M+H]⁺、1.64分。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 7.96 (d, J = 8.9 Hz、1 H)、7.54-7.47 (m, 1 H)、7.42 (dt, J = 8.9、0.9 Hz、1 H)、7.20 (td, J = 7.5、1.4 Hz、1 H)、7.14-7.05 (m, 3 H)、6.93 (d, J = 7.6 Hz、1 H)、6.71 (dd, J = 8.7、0.6 Hz、1 H)、3.71-3.67 (m, 2 H)、2.88 (s, 3 H)、1.79 (s, 3 H)、0.98-0.90 (m, 6 H)。

【0376】

実施例 47：3-((6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)-2, 2-ジメチルプロパン酸(47)

【化106】



6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 15)を、6-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 12)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、2, 2-ジメチル-3-(メチルアミノ)プロパン酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例 18に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)-2, 2-ジメチルプロパン酸(47)を合成した。LCMS(条件1): m/

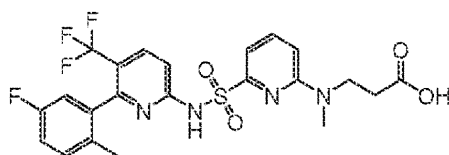
m/z 541.2 $[M+H]^+$ 、1.65分。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ 8.33–7.89 (m, 2H)、7.84 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、7.52–7.46 (m, 1H)、7.21–7.14 (m, 1H)、7.09 (t, $J=8.9$ Hz、1H)、7.01 (d, $J=7.2$ Hz、1H)、6.86 (d, $J=7.5$ Hz、1H)、6.62 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、4.03 (d, $J=14.2$ Hz、1H)、3.45 (d, $J=14.2$ Hz、1H)、3.14 (s, 3H)、1.59 (d, $J=2.0$ Hz、3H)、1.18 (d, $J=3.3$ Hz、6H)。

【0377】

実施例48：3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン酸(48)

10

【化107】



(48)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-(メチルアミノ)プロパン酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン酸(48)を合成した。LCMS(条件1): m/z 513.0 $[M+H]^+$ 、1.54分。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ 10.48 (s, 1H)、8.04 (d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.76 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、7.44–7.37 (m, 1H)、7.11–7.05 (m, 1H)、6.99–6.91 (m, 2H)、6.70 (dd, $J=8.8$ 、2.5 Hz、1H)、6.53 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、4.04–3.86 (m, 2H)、2.98 (s, 3H)、2.33–2.21 (m, 2H)、1.68 (s, 3H)。

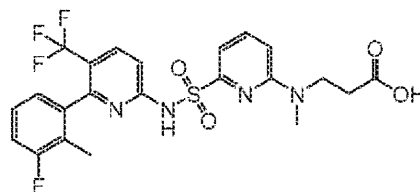
20

30

【0378】

実施例49：3-((6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン酸(49)

【化108】



(49)

40

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b12)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-(メチルアミノ)プロパン酸

50

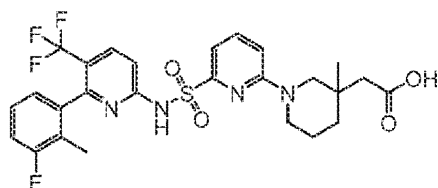
塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン酸(49)を合成した。LCMS(条件1): m/z 513.0 $[M+H]^+$ 、1.55 分。 ^1H NMR(400 MHz、クロロホルム- d) δ 10.67(s, 1H)、8.13(d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.84(d, $J=8.7$ Hz、1H)、7.52-7.47(m, 1H)、7.22-7.15(m, 1H)、7.10(t, $J=8.4$ Hz、1H)、7.02(d, $J=7.2$ Hz、1H)、6.88(d, $J=7.5$ Hz、1H)、6.63(d, $J=8.7$ Hz、1H)、4.23-4.14(m, 1H)、3.94-3.84(m, 1H)、3.07(s, 3H)、2.45-2.29(m, 2H)、1.66(d, $J=2.1$ Hz、3H)。

10

【0379】

実施例 50: 2-(1-(6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-3-イル)酢酸(50)

【化109】



(50)

20

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b15)を、6-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b12)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、粗 Boc 脱保護(TFAを用いて)2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-イル)酢酸(中間体 a5)で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、2-(1-(6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-3-イル)酢酸(50)を合成した。LCMS(条件1): m/z 567.2 $[M+H]^+$ 、1.65 分。 ^1H NMR(400 MHz、クロロホルム- d) δ 10.04(s, 1H)、7.97(d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.74(t, $J=9.8$ Hz、1H)、7.44(t, $J=7.9$ Hz、1H)、7.14-7.04(m, 2H)、7.01(t, $J=8.8$ Hz、1H)、6.82(d, $J=6.3$ Hz、1H)、6.71(t, $J=7.8$ Hz、1H)、4.35-4.09(m, 1H)、3.62(d, $J=14.0$ Hz、1H)、3.05-2.91(m, 1H)、2.79(d, $J=13.3$ Hz、1H)、2.71(d, $J=13.3$ Hz、1H)、2.26(t, $J=15.4$ Hz、1H)、2.00-1.90(m, 1H)、1.88-1.74(m, 3H)、1.48(s, 2H)、1.38-1.27(m, 1H)、1.26-1.13(m, 2H)、0.99-0.87(m, 3H)。

30

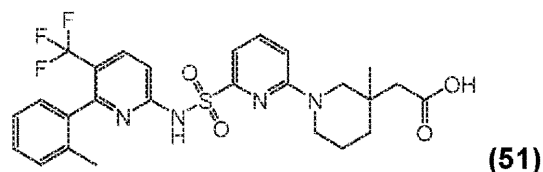
40

【0380】

実施例 51: 2-(3-メチル-1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(51)

50

【化 1 1 0】



6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、粗Boc脱保護(TFAを用いて)2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-イル)酢酸(中間体a5)で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、2-(3-メチル-1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(51)を合成した。LCMS(条件1): m/z 549.2 [M+H]⁺、1.58分。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 10.19(s, 1H)、8.05(d, J=8.8 Hz、1H)、7.82(d, J=7.8 Hz、1H)、7.53(t, J=8.0 Hz、1H)、7.37-7.31(m, 1H)、7.27-7.08(m, 4H)、6.78(d, J=7.8 Hz、1H)、4.55-4.09(m, 1H)、3.77-3.64(m, 1H)、3.15-2.96(m, 1H)、2.93-2.72(m, 1H)、2.41-2.28(m, 1H)、2.06-1.93(m, 3H)、1.61-1.49(m, 2H)、1.46-1.37(m, 1H)、1.35-1.24(m, 2H)、1.08-0.96(m, 3H)。

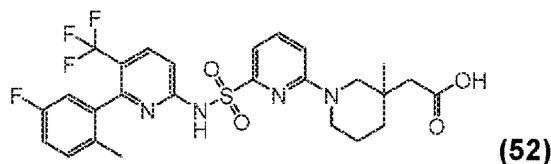
10

20

【0381】

実施例52: 2-(1-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-3-イル)酢酸(52)

【化 1 1 1】



30

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、粗Boc脱保護(TFAを用いて)2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-イル)酢酸(中間体a5)で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、2-(1-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-3-イル)酢酸(52)を合成した。LCMS(条件1): m/z 567.2 [M+H]⁺、1.67分。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 9.58(s, 1H)、8.03(d, J=8.9 Hz、1H)、7.87-7.73(m, 1H)、7.55-7.47(m, 1H)、7.22-7.10(m, 2H)、7.02(td, J=8.4、2.7 Hz、1H)、6.86-6.74(m, 2H)、4.5

40

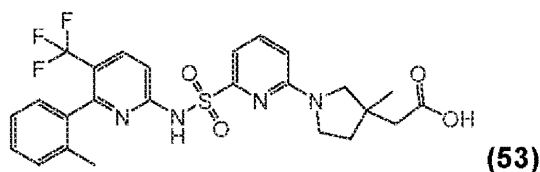
50

6-4.40 (m, 1H)、4.24-4.10 (m, 1H)、3.76-3.62 (m, 1H)、3.14-2.96 (m, 1H)、2.91-2.69 (m, 1H)、2.36 (d, J=15.2 Hz, 1H)、2.09-1.85 (m, 4H)、1.46-1.34 (m, 1H)、1.34-1.19 (m, 3H)、1.07-0.95 (m, 3H)

【0382】

実施例53：2-(3-メチル-1-(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)酢酸(53)

【化112】

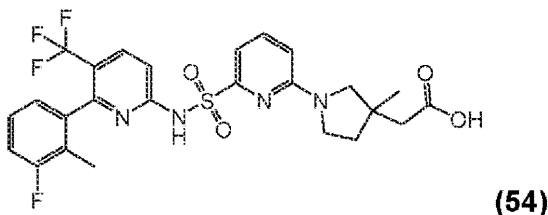


6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、Boc脱保護(TFAを用いて)2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピロリジン-3-イル)酢酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、2-(3-メチル-1-(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)酢酸(53)を合成した。LCMS(条件1)：m/z 535.0 [M+H]⁺、1.61分。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 1H)、11.51 (s, 1H)、8.19 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.67-7.56 (m, 2H)、7.31 (t, J=7.4 Hz, 1H)、7.26-7.17 (m, 2H)、7.07 (d, J=7.1 Hz, 2H)、6.64 (d, J=8.6 Hz, 1H)、3.31-3.05 (m, 4H)、2.33 (s, 2H)、1.95-1.68 (m, 5H)、1.05 (d, J=7.4 Hz, 3H)

【0383】

実施例54：2-(1-(6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピロリジン-3-イル)酢酸(54)

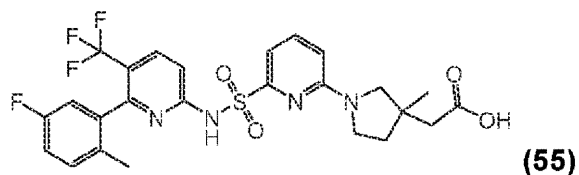
【化113】



6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b12)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、Boc脱保護(TFAを用いて)2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピロリジン-3-イル)酢酸

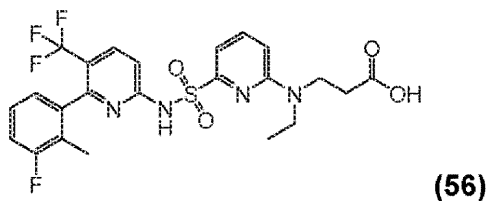
で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、2-（1-（6-（N-（6-（3-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）-3-メチルピロリジン-3-イル）酢酸（554）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 553.1 [M+H]⁺、1.62 分。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 12.20（s, 1H）、11.58（s, 1H）、8.21（d, J=9.0 Hz、1H）、7.68-7.56（m, 2H）、7.31-7.23（m, 1H）、7.17（td, J=8.6、2.6 Hz、1H）、7.07（d, J=7.2 Hz、1H）、6.98-6.91（m, 1H）、6.64（d, J=8.6 Hz、1H）、3.34-3.32（m, 3H）、3.28-3.07（m, 3H）、2.36-2.31（m, 2H）、1.94-1.84（m, 1H）、1.81-1.68（m, 3H）、1.09-0.99（m, 2H）。【0384】

実施例 55：2-（1-（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）-3-メチルピロリジン-3-イル）酢酸（55）
【化 114】



6-フルオロ-N-（6-（2-（ピリミジン-2-イル）フェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b15）を、6-フルオロ-N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b10）で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、Boc 脱保護（TFA を用いて）2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-メチルピロリジン-3-イル）酢酸で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、2-（1-（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）-3-メチルピロリジン-3-イル）酢酸（55）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 553.2 [M+H]⁺、1.61 分。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 12.20（s, 1H）、11.58（s, 1H）、8.21（d, J=9.0 Hz、1H）、7.68-7.56（m, 2H）、7.31-7.23（m, 1H）、7.17（td, J=8.6、2.6 Hz、1H）、7.07（d, J=7.2 Hz、1H）、6.98-6.91（m, 1H）、6.64（d, J=8.6 Hz、1H）、3.34-3.32（m, 3H）、3.28-3.07（m, 3H）、2.36-2.31（m, 2H）、1.94-1.84（m, 1H）、1.81-1.68（m, 3H）、1.09-0.99（m, 2H）。【0385】

実施例 56：3-（エチル（6-（N-（6-（3-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸（56）
【化 115】



6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b12)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-(エチルアミノ)プロパン酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、3-(エチル(6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(56)を合成した。LCMS(条件1): m/z 527.1 $[M+H]^+$ 、1.60分。¹H NMR(400MHz、DMSO-*d*₆) δ 12.25(s, 1H)、11.63(s, 1H)、8.17(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.68–7.62(m, 1H)、7.50(d, $J=8.7$ Hz、1H)、7.29–7.18(m, 2H)、7.07(d, $J=7.2$ Hz、1H)、6.92(d, $J=7.1$ Hz、1H)、6.86(d, $J=8.7$ Hz、1H)、3.61–3.42(m, 2H)、3.42–3.34(m, 2H)、2.35(t, $J=7.3$ Hz、2H)、1.62(s, 3H)、0.91(t, $J=6.9$ Hz、3H)。

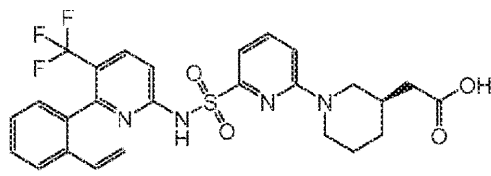
10

【0386】

実施例57: (R)-2-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(57)

20

【化116】



(57)

工程1において、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)を、6-フルオロ-N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b20)で置き換え、エチル2-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩を、エチル(R)-2-(ピペリジン-3-イル)アセテート塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例10に記載される手順を用いて、(R)-2-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(57)を合成した。LCMS(条件1): m/z 547.2 $[M+H]^+$ 、1.78分。¹H NMR(400MHz、DMSO-*d*₆) δ 12.17(s, 1H)、11.52(s, 1H)、8.20(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.72–7.65(m, 2H)、7.65–7.52(m, 1H)、7.43(td, $J=7.7$ 、1.4 Hz、1H)、7.31(td, $J=7.5$ 、1.2 Hz、1H)、7.12–6.97(m, 3H)、6.00(q, $J=13.5$ 、12.5 Hz、1H)、5.65(dd, $J=17.5$ 、1.2 Hz、1H)、5.11–4.97(m, 1H)、4.08–3.91(m, 2H)、2.83–2.69(m, 1H)、2.69–2.56(m, 1H)、2.23–1.99(m, 1H)、1.82–1.66(m, 2H)、1.57–1.43(m, 1H)、1.34–1.12(m, 3H)。

30

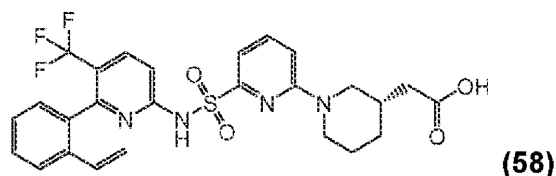
40

【0387】

実施例58: (S)-2-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(58)

50

【化 1 1 7】

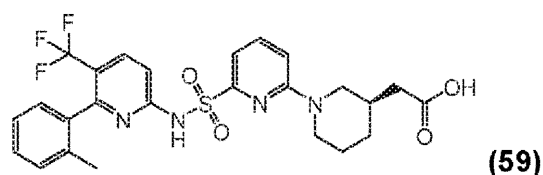


工程 1 において、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)を、6-フルオロ-N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 20)で置き換え、エチル 2-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩を、メチル(S)-2-(ピペリジン-3-イル)アセテート塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例 10 に記載される手順を用いて、(S)-2-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(58)を合成した。LCMS(条件 1): m/z 547.2 $[M+H]^+$ 、1.79 分。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.18(s, 1H)、11.52(s, 1H)、8.20(d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.73-7.64(m, 2H)、7.64-7.52(m, 1H)、7.43(td, $J=7.6$ 、1.4 Hz、1H)、7.31(td, $J=7.5$ 、1.2 Hz、1H)、7.16-6.96(m, 3H)、6.01(q, $J=13.3$ 、12.5 Hz、1H)、5.65(dd, $J=17.5$ 、1.2 Hz、1H)、5.11-4.95(m, 1H)、3.99(d, $J=13.0$ Hz、2H)、2.85-2.69(m, 1H)、2.68-2.57(m, 1H)、2.24-2.13(m, 1H)、2.12-2.00(m, 1H)、1.82-1.66(m, 2H)、1.56-1.42(m, 1H)、1.33-1.13(m, 2H)。

【0388】

実施例 59: (R)-2-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(59)

【化 1 1 8】



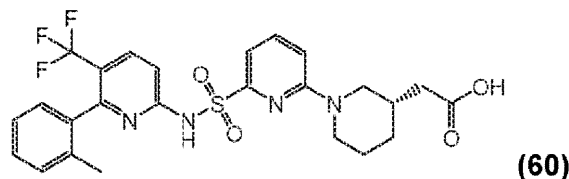
工程 1 において、エチル 2-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩を、エチル(R)-2-(ピペリジン-3-イル)アセテート塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例 10 に記載される手順を用いて、(R)-2-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(59)を合成した。LCMS(条件 1): m/z 535.2 $[M+H]^+$ 、1.78 分。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.17(s, 1H)、11.52(s, 1H)、8.18(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.68(t, $J=8.1$ Hz、1H)、7.52(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.31(td, $J=7.5$ 、1.4 Hz、1H)、7.25-7.16(m, 2H)、7.11-6.96(m, 3H)、3.99(t, $J=12.7$ Hz、2H)、2.82-2.70(m, 1H)、2.62(dd, $J=13.1$ 、10.2 Hz、1H)、2.17(dd, $J=15.9$ 、6.0 Hz、1H)、2.11-1.99(m, 1H)、1.86-1.62(m, 4H)、1.49(s, 1H)、1.33

− 1.12 (m, 3H).

【0389】

実施例60：(S)-2-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(60)

【化119】



10

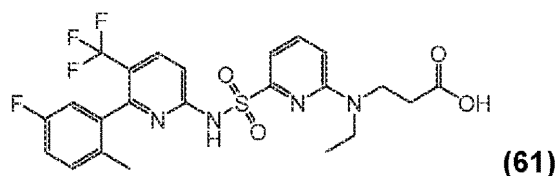
工程1において、エチル2-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)プロパノエート塩酸塩を、メチル(S)-2-(ピペリジン-3-イル)アセテート塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例10に記載される手順を用いて、(S)-2-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(60)を合成した。LCMS(条件1): m/z 535.2 $[M+H]^+$ 、1.78分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.16(s, 1H)、11.52(s, 1H)、8.18(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.68(t, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.52(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.31(td, $J=7.5$ 、1.4 Hz, 1H)、7.25-7.15(m, 2H)、7.10-6.96(m, 3H)、4.07-3.87(m, 2H)、2.81-2.68(m, 1H)、2.62(dd, $J=13.1$ 、10.3 Hz, 1H)、2.17(dd, $J=15.8$ 、6.0 Hz, 1H)、2.11-1.99(m, 1H)、1.77(d, $J=12.5$ Hz, 4H)、1.55-1.41(m, 1H)、1.35-1.11(m, 3H)。

20

【0390】

実施例61：3-(エチル(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(61)

【化120】



30

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-(エチルアミノ)プロパン酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、3-(エチル(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(61)を合成した。LCMS(条件1): m/z 527.0 $[M+H]^+$ 、1.59分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.26(s, 1H)、11.63(s, 1H)、8.16(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.65(dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz, 1H)、7.50(d, $J=8.7$ Hz, 1H)、7.25(dd, $J=8.5$ 、5.8 Hz, 1H)、7.16(td, $J=8.6$ 、2.8 Hz, 1H)、7.

40

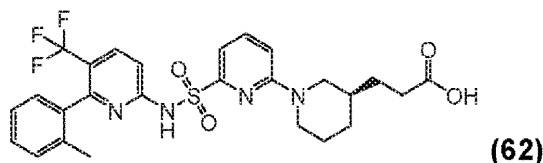
50

0.7 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.95–6.90 (m, 1H)、6.85 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、3.51 (dt, $J=14.7$ 、6.9 Hz, 2H)、3.43–3.35 (m, 2H)、2.34 (t, $J=7.0$ Hz, 2H)、1.70 (s, 3H)、0.91 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

【0391】

実施例62：(R)–3–(1–(6–(N–(6–(オートリル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)スルファモイル)ピリジン–2–イル)ピペリジン–3–イル)プロパン酸(62)

【化121】



10

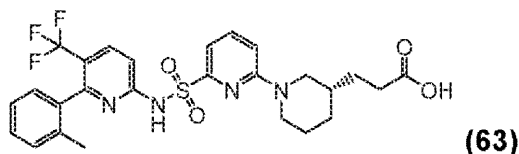
(R)–3–(1–(6–(N–(6–(オートリル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)スルファモイル)ピリジン–2–イル)ピペリジン–3–イル)プロパン酸(62)を、3–[1–(6–{[6–(2–メチルフェニル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル]スルファモイル}ピリジン–2–イル)ピペリジン–3–イル]プロパン酸(58)から合成し、ここで、不明の絶対立体化学の単一の鏡像異性体が、キラル超臨界流体クロマトグラフィーによる分離から得られた。LCMS(条件1)： m/z 549.2 $[M+H]^+$ 、1.82分。 ^1H NMR(600 MHz、DMSO- d_6) δ 12.09 (s, 1H)、11.54 (s, 1H)、8.17 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.65 (dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz, 1H)、7.49 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.31 (td, $J=7.5$ 、1.4 Hz, 1H)、7.24–7.18 (m, 2H)、7.09–7.00 (m, 3H)、4.03–3.97 (m, 2H)、2.75–2.66 (m, 1H)、2.57–2.51 (m, 1H)、2.27–2.17 (m, 2H)、1.79–1.70 (m, 4H)、1.56–1.40 (m, 2H)、1.39–1.22 (m, 2H)、1.22–1.01 (m, 2H)。

20

【0392】

実施例63：(S)–3–(1–(6–(N–(6–(オートリル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)スルファモイル)ピリジン–2–イル)ピペリジン–3–イル)プロパン酸(63)

【化122】



30

(S)–3–(1–(6–(N–(6–(オートリル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)スルファモイル)ピリジン–2–イル)ピペリジン–3–イル)プロパン酸(63)を、3–[1–(6–{[6–(2–メチルフェニル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル]スルファモイル}ピリジン–2–イル)ピペリジン–3–イル]プロパン酸(58)から合成し、ここで、不明の絶対立体化学の単一の鏡像異性体が、キラル超臨界流体クロマトグラフィーによる分離から得られた。LCMS(条件1)： m/z 549.2 $[M+H]^+$ 、1.87分。 ^1H NMR(600 MHz、DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H)、11.54 (s, 1H)、8.17 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.65 (dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz, 1H)、7.49 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.31 (td, $J=7.5$ 、1.4 Hz, 1H)、7

40

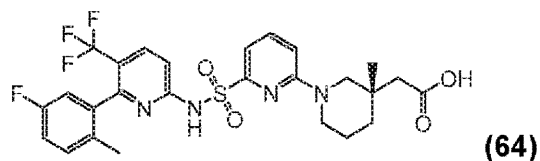
50

． 2 4 - 7 . 1 7 (m , 2 H) 、 7 . 0 9 - 7 . 0 0 (m , 3 H) 、 4 . 0 3 - 3 . 9 7 (m , 2 H) 、 2 . 7 5 - 2 . 6 6 (m , 1 H) 、 2 . 5 5 - 2 . 5 1 (m , 1 H) 、 2 . 2 7 - 2 . 1 7 (m , 2 H) 、 1 . 8 1 - 1 . 6 8 (m , 4 H) 、 1 . 5 6 - 1 . 4 1 (m , 2 H) 、 1 . 4 0 - 1 . 2 1 (m , 2 H) 、 1 . 2 1 - 1 . 0 4 (m , 2 H) ．

【 0 3 9 3 】

実施例 6 4 : (S) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) 酢酸 (6 4)

【 化 1 2 3 】



10

6 - フルオロ - N - (6 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 1 5) を、6 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 1 0) で置き換え、4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩を、粗 B o c 脱保護 (T F A を用いて) 2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) 酢酸 (中間体 a 5) で置き換えたことを除いて、実施例 1 8 に記載される手順を用いて、(S) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) 酢酸 (6 4) を合成した。不明の絶対立体化学の単一の鏡像異性体が、キラル超臨界流体クロマトグラフィーから得られた。L C M S (条件 1) : m / z 5 6 7 . 0 [M + H] + 、 1 . 5 7 分。1 H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) δ 1 2 . 0 5 (s , 1 H) 、 1 1 . 5 9 (s , 1 H) 、 8 . 2 1 (d , J = 8 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 6 7 - 7 . 6 0 (m , 1 H) 、 7 . 5 8 - 7 . 4 9 (m , 1 H) 、 7 . 2 9 - 7 . 2 3 (m , 1 H) 、 7 . 1 6 (t d , J = 8 . 6 、 2 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 0 7 - 6 . 9 9 (m , 2 H) 、 6 . 9 5 - 6 . 8 9 (m , 1 H) 、 3 . 5 2 - 3 . 3 7 (m , 2 H) 、 3 . 3 2 - 3 . 2 6 (m , 1 H) 、 3 . 2 4 - 3 . 0 8 (m , 1 H) 、 2 . 1 1 - 2 . 0 3 (m , 1 H) 、 1 . 9 5 (s , 1 H) 、 1 . 7 3 (s , 3 H) 、 1 . 6 5 - 1 . 5 7 (m , 1 H) 、 1 . 3 8 (d , J = 9 . 6 H z 、 3 H) 、 0 . 8 4 (d , J = 8 . 6 H z 、 3 H) ．

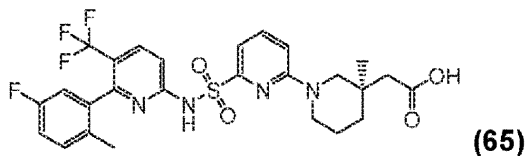
20

30

【 0 3 9 4 】

実施例 6 5 : (R) - 2 - (1 - (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) 酢酸 (6 5)

【 化 1 2 4 】



40

6 - フルオロ - N - (6 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 1 5) を、6 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 1 0) で置き換

50

え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、粗 Boc 脱保護 (TFA を用いて) 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペリジン-3-イル) 酢酸 (中間体 a5) で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、(R)-2-(1-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)-3-メチルピペリジン-3-イル) 酢酸 (65) を合成した。不明の絶対立体化学の単一の鏡像異性体が、キラル超臨界流体クロマトグラフィーから得られた。LCMS (条件 1) : m/z 567.2 $[M+H]^+$ 、1.57 分。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.04 (s, 1H)、11.59 (s, 1H)、8.21 (d, $J=8.6$ Hz、1H)、7.64 (t, $J=8.0$ Hz、1H)、7.58–7.47 (m, 1H)、7.29–7.23 (m, 1H)、7.16 (td, $J=8.6$ 、2.6 Hz、1H)、7.07–6.99 (m, 2H)、6.92 (d, $J=8.0$ Hz、1H)、3.52–3.38 (m, 3H)、3.19 (t, $J=12.4$ Hz、1H)、2.13–2.01 (m, 1H)、2.01–1.89 (m, 1H)、1.73 (s, 3H)、1.65–1.55 (m, 1H)、1.47–1.33 (m, 3H)、0.84 (d, $J=7.6$ Hz、3H)。

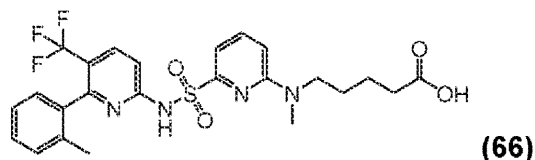
10

【0395】

実施例 66 : 5-(メチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン酸 (66)

20

【化 125】



6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b15) を、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b1) で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、5-(メチルアミノ)ペンタン酸で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、5-(メチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン酸 (66) を合成した。LCMS (条件 1) : m/z 523.2 $[M+H]^+$ 、1.59 分。 ^1H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) δ 10.58 (s, 1H)、7.99 (d, $J=9.0$ Hz、1H)、7.71 (d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.59–7.54 (m, 1H)、7.36 (td, $J=7.5$ 、1.3 Hz、1H)、7.30 (d, $J=7.0$ Hz、1H)、7.28–7.21 (m, 2H)、7.10 (d, $J=7.5$ Hz、1H)、6.61 (d, $J=8.5$ Hz、1H)、3.60 (s, 1H)、3.50 (s, 1H)、2.98 (s, 3H)、2.32 (t, $J=6.6$ Hz、2H)、2.01 (s, 3H)、1.68–1.52 (m, 4H)、1.36–1.25 (m, 1H)。

30

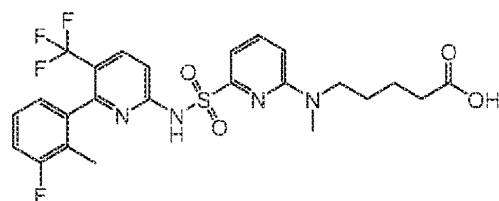
40

【0396】

実施例 67 : 5-(6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)ペンタン酸 (67)

50

【化 1 2 6】



(67)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、
 6-フルオロ-N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b12)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、5-(メチルアミノ)ペンタン酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、5-((6-(N-(6-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)ペンタン酸(67)を合成した。LCMS(条件1): m/z 541.2 $[M+H]^+$ 、1.63分。¹H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.03(s, 1H)、11.61(s, 1H)、8.20(d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.69–7.61(m, 1H)、7.50(d, $J=8.7$ Hz、1H)、7.31–7.18(m, 2H)、7.05(d, $J=7.2$ Hz、1H)、6.92(d, $J=7.1$ Hz、1H)、6.84(d, $J=8.6$ Hz、1H)、3.49–3.37(m, 1H)、3.34(s, 3H)、2.86(s, 2H)、2.51(s, 3H)、2.14(s, 1H)、1.65–1.60(m, 2H)、1.41–1.32(m, 2H)。

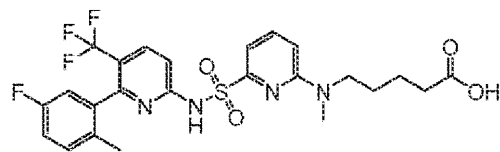
10

20

【0397】

実施例68: 5-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)ペンタン酸(68)

【化 1 2 7】



(68)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、5-(メチルアミノ)ペンタン酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、5-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)ペンタン酸(68)を合成した。LCMS(条件1): m/z 541.2 $[M+H]^+$ 、1.60分。¹H NMR(500MHz、クロロホルム- d) δ 10.53(s, 1H)、8.00(d, $J=9.0$ Hz、1H)、7.73(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.57(d, $J=8.7$ 、7.3 Hz、1H)、7.31–7.27(m, 1H)、7.21(d, 1H)、7.06(td, $J=8.5$ 、2.7 Hz、1H)、6.83(dd, $J=8.9$ 、2.6 Hz、1H)、6.61(d, $J=8.6$ Hz、1H)、3.69–3.39(m, 2H)、2.98(s, 3H)、2.34(t, $J=6.7$ Hz、2H)、1

30

40

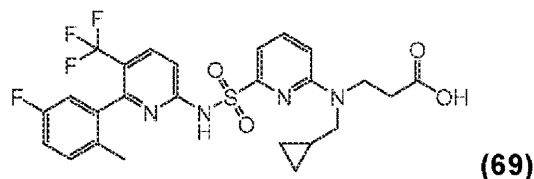
50

・ 9.7 (s, 3H)、1.68–1.53 (m, 4H) .

【0398】

実施例 69：3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(69)

【化128】



10

工程 1 において、N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 6)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 10)で置き換え、メチル2-(ピペリジン-4-イル)アセテートを、エチル3-((シクロプロピルメチル)アミノ)プロパノエートで置き換えたことを除いて、実施例 5 に記載される手順を用いて、3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(69)を合成した。LCMS(条件 1): m/z 553.1 [M+H]⁺、1.41 分。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.07(d, J=8.9 Hz、1H)、7.64–7.52(m, 2H)、7.24–7.13(m, 2H)、7.06–6.99(m, 1H)、6.87(d, J=8.7 Hz、1H)、6.79(dd, J=9.2、2.8 Hz、1H)、3.78–3.70(m, 2H)、3.35(d, J=6.5 Hz、2H)、2.50(t, J=7.3 Hz、2H)、1.83(s, 3H)、1.01–0.91(m, 1H)、0.45(dd, J=8.2、1.6 Hz、2H)、0.30–0.17(m, 2H)。

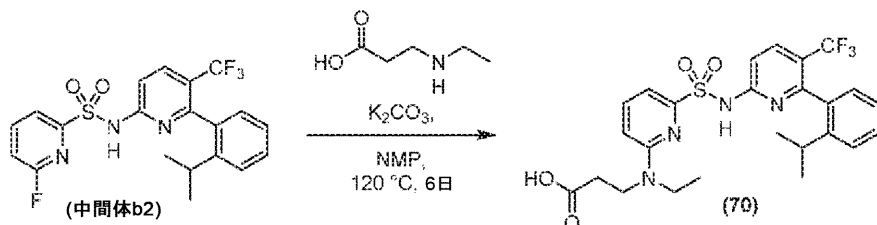
20

【0399】

実施例 70：3-(エチル(6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(70)

30

【化129】



40

バイアル中で、6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 2)(750 mg、1.71 mmol)を、NMP(5 mL)に取り込み、3-(エチルアミノ)プロパン酸塩酸塩(393 mg、2.56 mmol)及び K₂CO₃(708 mg、5.12 mmol)を加え、反応物を 120 °C に加熱した。6 日後、反応物を 1 M の HCl に注ぎ、EtOAc(×3)で抽出した。次に、有機物を、水及び塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(120 g のシリカゲルカラム、0~60%の EtOAc/ヘプタン)によって精製して、3-(エチル(6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメ

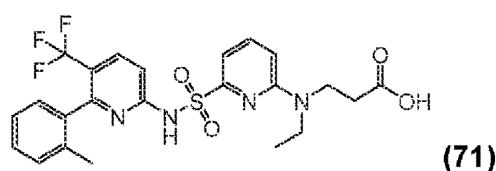
50

チル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸 (70) をオフホワイトの固体として得た。LCMS (条件1) : m/z 536.9 [M+H]⁺、1.77分。¹H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.05 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.66 (dd, J=9.0、1.0 Hz、1H)、7.60 (dd, J=8.7、7.3 Hz、1H)、7.41–7.33 (m, 2H)、7.20–7.11 (m, 2H)、7.00 (dd, J=7.4、1.1 Hz、1H)、6.84–6.77 (m, 1H)、3.68–3.61 (m, 2H)、3.50–3.44 (m, 2H)、2.53–2.46 (m, 2H)、2.45–2.37 (m, 1H)、1.14–0.98 (m, 9H)。

【0400】

実施例71：3-(エチル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸 (71)

【化130】

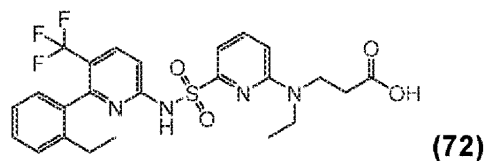


6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、3-(エチル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(71)を合成した。LCMS (条件1) : m/z 509.1 [M+H]⁺、1.66分。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.28 (br s, 1H)、11.58 (br s, 1H)、8.15 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.65 (dd, J=8.7、7.3 Hz、1H)、7.51 (d, J=8.8 Hz、1H)、7.33–7.28 (m, 1H)、7.23–7.18 (m, 2H)、7.06 (dd, J=10.3、7.4 Hz、2H)、6.85 (d, J=8.7 Hz、1H)、3.55–3.47 (m, 2H)、3.40–3.36 (m, 2H)、2.35 (t, J=7.0 Hz、2H)、1.75 (s, 3H)、0.91 (t, J=6.9 Hz、3H)。

【0401】

実施例72：3-(エチル(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(72)

【化131】



6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b11)で置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、3-(エチル(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-

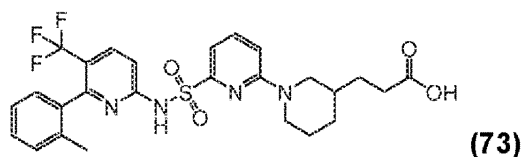
5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(72)を合成した。LCMS(条件1): m/z 522.9 [M+H]⁺、1.71分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.28(br s, 1H)、11.56(br s, 1H)、8.15(d, J=8.9Hz、1H)、7.65(dd, J=8.7、7.3Hz、1H)、7.51(d, J=8.8Hz、1H)、7.37-7.33(m, 1H)、7.27-7.23(m, 1H)、7.19(dd, J=7.4、1.3Hz、1H)、7.07(d, J=7.2Hz、1H)、7.03(d, J=7.6Hz、1H)、6.86(d, J=8.7Hz、1H)、3.59-3.53(m, 1H)、3.51-3.45(m, 1H)、3.42-3.33(m, 2H)、2.35(t, J=7.2Hz、2H)、2.15-2.08(m, 1H)、2.02-1.97(m, 1H)、0.91(t, J=6.9Hz、3H)、0.85(t, J=7.6Hz、3H)。

10

【0402】

実施例73: 3-(1-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸(73)

【化132】



20

6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸を、Boc脱保護(HClを用いて)3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸で置き換え、K₂CO₃を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、3-(1-(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸(73)を合成した。LCMS(条件1): m/z 549.2 [M+H]⁺、1.82分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.06(s, 1H)、11.58(s, 1H)、8.17(d, J=8.8Hz、1H)、7.65(dd, J=8.7、7.3Hz、1H)、7.49(d, J=8.8Hz、1H)、7.31(td, J=7.5、1.4Hz、1H)、7.25-7.15(m, 2H)、7.09-6.98(m, 3H)、4.10-3.89(m, 2H)、2.77-2.63(m, 1H)、2.56-2.51(m, 1H)、2.29-2.14(m, 2H)、1.80-1.63(m, 4H)、1.56-1.03(m, 6H)。

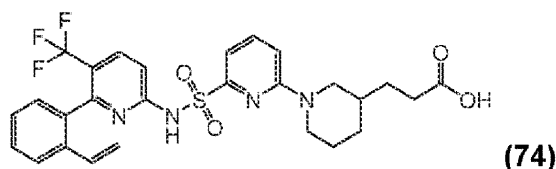
30

40

【0403】

実施例74: 3-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸(74)

【化133】



50

6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、6-フルオロ-N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b20)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸を、Boc脱保護(HClを用いて)3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸で置き換え、K₂CO₃を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、3-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸(74)を合成した。LCMS(条件1): m/z 561.2 [M+H]⁺、1.82分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.08(s, 1H)、11.56(s, 1H)、8.19(d, J=8.9Hz、1H)、7.71-7.61(m, 2H)、7.61-7.53(m, 1H)、7.43(td, J=7.7、1.4Hz、1H)、7.31(td, J=7.5、1.2Hz、1H)、7.11-7.01(m, 3H)、6.07-5.91(m, 1H)、5.64(dd, J=17.5、1.2Hz、1H)、5.03(dd, J=11.1、6.5Hz、1H)、3.99(d, J=13.1Hz、2H)、2.76-2.64(m, 1H)、2.58-2.51(m, 1H)、2.24(t, J=7.5Hz、2H)、1.80-1.68(m, 1H)、1.57-1.01(m, 6H)。

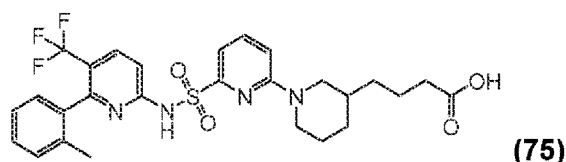
10

【0404】

20

実施例75: 4-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)ブタン酸(75)

【化134】



30

6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸を、Boc脱保護(HClを用いて)4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)ブタン酸で置き換え、K₂CO₃を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、4-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)ブタン酸(75)を合成した。LCMS(条件1): m/z 563.2 [M+H]⁺、1.81分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.02(s, 1H)、11.54(s, 1H)、8.19(d, J=8.9Hz、1H)、7.65(dd, J=8.7、7.3Hz、1H)、7.55-7.43(m, 1H)、7.31(td, J=7.5、1.4Hz、1H)、7.25-7.16(m, 2H)、7.09-6.98(m, 3H)、4.10-3.89(m, 2H)、2.76-2.64(m, 1H)、2.48-2.39(m, 1H)、2.23-2.13(m, 2H)、1.80-1.69(m, 4H)、1.57-1.39(m, 3H)、1.32-0.97(m, 5H)。

40

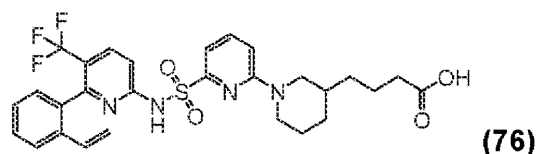
【0405】

実施例76: 4-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3

50

ール)ブタン酸(76)

【化135】



6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、6-フルオロ-N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b20)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸を、Boc脱保護(HClを用いて)4-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-イル)ブタン酸で置き換え、K₂CO₃を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、4-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)ブタン酸(76)を合成した。LCMS(条件1):m/z 575.2[M+H]⁺、1.82分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ 12.01(s, 1H)、11.52(s, 1H)、8.20(d, J=8.9Hz、1H)、7.71-7.62(m, 2H)、7.62-7.53(m, 1H)、7.42(td, J=7.7、1.4Hz、1H)、7.31(td, J=7.5、1.2Hz、1H)、7.11-7.01(m, 3H)、5.99(ddd, J=17.4、10.4、2.4Hz、1H)、5.64(ddd, J=17.6、3.1Hz、1H)、5.02(dd, J=11.1、3.4Hz、1H)、4.08-3.89(m, 2H)、2.76-2.64(m, 1H)、2.45-2.38(m, 1H)、2.21-2.14(m, 2H)、1.81-1.71(m, 1H)、1.59-1.41(m, 3H)、1.38-0.97(m, 5H)。

10

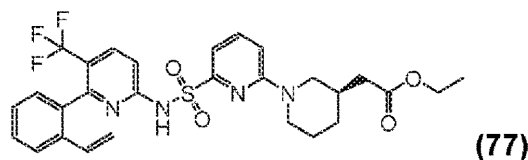
20

【0406】

実施例77:エチル(R)-2-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)アセテート(77)

30

【化136】



6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、6-フルオロ-N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b20)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸を、エチル(R)-2-(ピペリジン-3-イル)アセテートで置き換え、K₂CO₃を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、エチル(R)-2-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)アセテート(77)を合成した。LCMS(条件1):m/z 575.2[M+H]⁺、1.95分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ 11.52(s, 1H)、8.20(d, J=8.9Hz、1H)、7.72-7.64(m, 2H)、7.64-7.52(m, 1H)、7.43(td, J

40

50

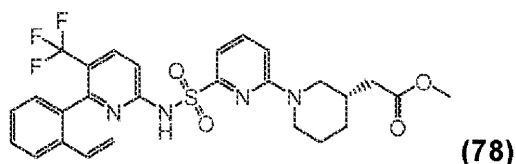
= 7.7、1.4 Hz、1 H)、7.31 (t, J=7.5 Hz、1 H)、7.13–6.98 (m, 3 H)、6.10–5.89 (m, 1 H)、5.65 (d, J=17.5 Hz、1 H)、5.10–4.97 (m, 1 H)、4.07 (q, J=7.1 Hz、2 H)、4.02–3.90 (m, 2 H)、2.84–2.71 (m, 1 H)、2.71–2.61 (m, 1 H)、2.31–2.20 (m, 1 H)、2.20–2.09 (m, 1 H)、1.83–1.64 (m, 2 H)、1.56–1.42 (m, 1 H)、1.28–1.10 (m, 5 H)。

【0407】

実施例 78：メチル (S)-2- (1- (6- (N- (5- (トリフルオロメチル)-6- (2-ビニルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセテート (78)

10

【化137】



6-フルオロ-N- (6- (2-イソプロピルフェニル)-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b2) を、6-フルオロ-N- (5- (トリフルオロメチル)-6- (2-ビニルフェニル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b20) で置き換え、3- (エチルアミノ) プロパン酸を、メチル (S)-2- (ピペリジン-3-イル) アセテート塩酸塩で置き換え、K₂CO₃ を、N, N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例 70 に記載される手順を用いて、メチル (S)-2- (1- (6- (N- (5- (トリフルオロメチル)-6- (2-ビニルフェニル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセテート (78) を合成した。LCMS (条件 1) : m/z 561.2 [M+H]⁺、1.91 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1 H)、8.20 (d, J=8.9 Hz、1 H)、7.74–7.64 (m, 2 H)、7.64–7.51 (m, 1 H)、7.43 (td, J=7.7、1.4 Hz、1 H)、7.31 (td, J=7.5、1.2 Hz、1 H)、7.11–7.00 (m, 3 H)、6.11–5.89 (m, 1 H)、5.71–5.56 (m, 1 H)、5.11–4.95 (m, 1 H)、4.06–3.88 (m, 2 H)、3.60 (s, 3 H)、2.84–2.72 (m, 1 H)、2.72–2.60 (m, 1 H)、2.31–2.22 (m, 1 H)、2.22–2.10 (m, 1 H)、1.83–1.65 (m, 2 H)、1.58–1.41 (m, 1 H)、1.32–1.09 (m, 2 H)。

20

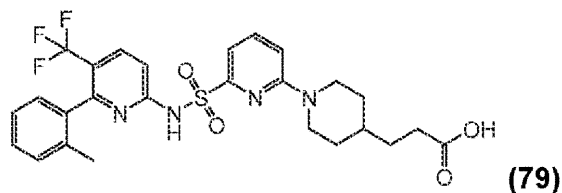
30

【0408】

実施例 79：3- (1- (6- (N- (6- (o-トリル)-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) プロパン酸 (79)

40

【化138】



6-フルオロ-N- (6- (2-イソプロピルフェニル)-5- (トリフルオロメチル)

50

ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸を、3-(ピペリジン-4-イル)プロパン酸で置き換え、K₂CO₃を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、3-(1-(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)プロパン酸(79)を合成した。LCMS(条件1):m/z 549.2[M+H]⁺、1.75分。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)δ 11.99(s, 1H)、11.50(s, 1H)、8.19(d, J=8.8Hz、1H)、7.66(dd, J=8.6、7.1Hz、1H)、7.51(d, J=8.9Hz、1H)、7.37-7.28(m, 1H)、7.26-7.18(m, 2H)、7.07(d, J=7.2Hz、1H)、7.06-7.01(m, 2H)、4.19-4.05(m, 2H)、2.71(t, J=12.8Hz、2H)、2.19(t, J=7.6Hz、2H)、1.77(s, 3H)、1.61-1.50(m, 2H)、1.50-1.40(m, 1H)、1.35(q, J=7.6Hz、2H)、0.91-0.69(m, 2H)。¹⁹F NMR(471MHz、DMSO-d₆)δ -57.06(s)。

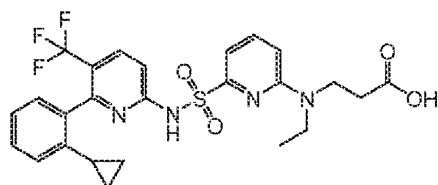
10

【0409】

実施例80:3-((6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸(80)

20

【化139】



(80)

6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b19)で置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(2-シクロプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸(80)を合成した。LCMS(条件1):m/z 534.9[M+H]⁺、1.72分。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δ 8.06(d, J=8.9Hz、1H)、7.64(dd, J=8.9、0.9Hz、1H)、7.61(dd, J=8.7、7.3Hz、1H)、7.33-7.29(m, 1H)、7.20-7.13(m, 2H)、7.05(dd, J=7.5、1.5Hz、1H)、7.00-6.95(m, 1H)、6.84-6.77(m, 1H)、3.75-3.56(m, 2H)、3.50-3.44(m, 2H)、2.49(t, J=7.1Hz、2H)、1.44-1.37(m, 1H)、1.06(t, J=7.0Hz、3H)、0.66-0.50(m, 3H)、0.48-0.38(m, 1H)。

30

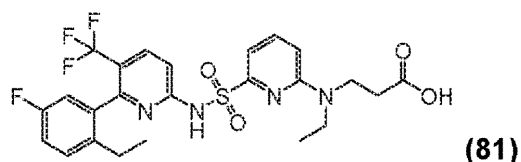
40

【0410】

実施例81:3-(エチル(6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(81)

50

【化 1 4 0】



6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b3)で置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、3-(エチル(6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(81)を合成した。LCMS(条件1): m/z 540.9 $[M+H]^+$ 、1.72分。 ^1H NMR(500MHz、メタノール- d_4) δ 8.06(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.60(dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz、1H)、7.57(dd, $J=8.8$ 、0.9 Hz、1H)、7.25(dd, $J=8.6$ 、5.6 Hz、1H)、7.17(d, $J=7.2$ Hz、1H)、7.09-7.05(m, 1H)、6.81(d, $J=8.7$ Hz、1H)、6.77(dd, $J=9.2$ 、2.8 Hz、1H)、3.72-3.60(m, 2H)、3.53-3.40(m, 2H)、2.47(t, $J=7.1$ Hz、2H)、2.28-2.21(m, 1H)、2.15-2.07(m, 1H)、1.07(t, $J=7.0$ Hz、3H)、0.93(t, $J=7.6$ Hz、3H)。

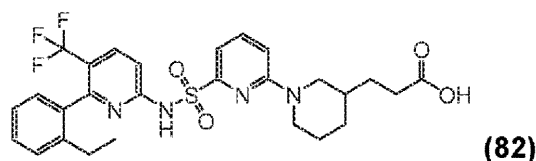
10

20

【0411】

実施例82: 3-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸(82)

【化 1 4 1】



30

EtOAc(24mL)中の3-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸(74)(165mg、0.294mmol)及び酸化白金(IV)(33.4mg、0.147mmol)の混合物を、室温で一晩、水素下で攪拌した。次に、反応物を、Celiteのパッドに通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(0~10%のMeOH/DCM)による精製に供して、3-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸(82)を白色の固体として得た。LCMS(条件1): m/z 563.2 $[M+H]^+$ 、1.84分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.09(s, 1H)、11.53(s, 1H)、8.17(dd, $J=8.8$ 、2.5 Hz、1H)、7.65(dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz、1H)、7.51(dd, $J=8.9$ 、4.4 Hz、1H)、7.35(dd, $J=7.5$ 、1.4 Hz、1H)、7.27(dd, $J=7.8$ 、1.3 Hz、1H)、7.20(td, $J=7.4$ 、1.3 Hz、1H)、7.11-7.04(m, 2H)、7.02(t, $J=6.5$ Hz、1H)、4.08-3.91(m, 2H)、2.76-2.64(m, 1H)、2.2

40

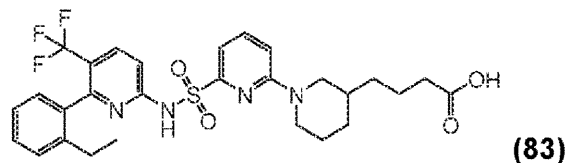
50

3 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.17–2.06 (m, 1H)、2.06–1.92 (m, 1H)、1.82–1.69 (m, 1H)、1.56–1.41 (m, 2H)、1.39–1.00 (m, 5H)、0.90–0.82 (m, 3H)。

【0412】

実施例 83：4-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)ブタン酸(83)

【化142】



10

3-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸(74)を、4-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)ブタン酸(76)で置き換えたことを除いて、実施例 82に記載される手順を用いて、4-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)ブタン酸(83)を合成した。LCMS(条件1): m/z 577.2 [M+H]⁺、1.86分。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.05 (s, 1H)、11.51 (s, 1H)、8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、7.65 (ddd, J = 8.4、7.3、0.8 Hz, 1H)、7.52 (t, J = 9.1 Hz, 1H)、7.39–7.33 (m, 1H)、7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.20 (td, J = 7.5、1.3 Hz, 1H)、7.08–6.97 (m, 3H)、4.12–3.89 (m, 2H)、2.77–2.64 (m, 1H)、2.46–2.37 (m, 1H)、2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H)、2.15–2.04 (m, 1H)、2.04–1.93 (m, 1H)、1.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H)、1.59–1.39 (m, 3H)、1.34–0.96 (m, 5H)、0.86 (td, J = 7.6、1.7 Hz, 3H)。

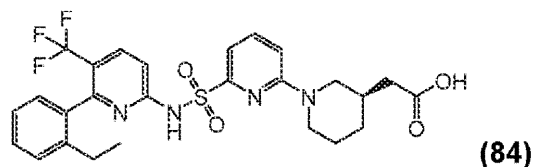
20

30

【0413】

実施例 84：(R)-2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(84)

【化143】



40

3-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸(74)を、(R)-2-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸(57)で置き換えたことを除いて、実施例 82に記載される手順を用いて、(R)-2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピ

50

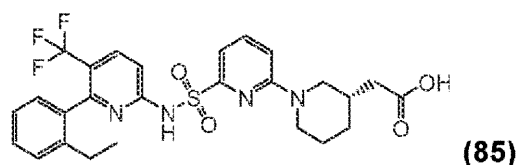
ペリジン-3-イル) 酢酸 (84) を合成した。LCMS (条件1) : m/z 549.2 [M+H]⁺、1.86分。¹H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H)、11.48 (s, 1H)、8.25–8.10 (m, 1H)、7.68 (ddd, J=8.7、7.2、5.2 Hz、1H)、7.59–7.45 (m, 1H)、7.35 (td, J=7.5、1.4 Hz、1H)、7.29–7.25 (m, 1H)、7.20 (td, J=7.5、1.3 Hz、1H)、7.08 (dd, J=7.3、1.3 Hz、1H)、7.07–6.95 (m, 2H)、4.05–3.92 (m, 2H)、2.80–2.69 (m, 1H)、2.65–2.57 (m, 1H)、2.22–1.95 (m, 2H)、1.81–1.67 (m, 2H)、1.55–1.43 (m, 1H)、1.32–1.12 (m, 3H)、0.92–0.83 (m, 4H)。

10

【0414】

実施例85：(S)-2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (85)

【化144】



20

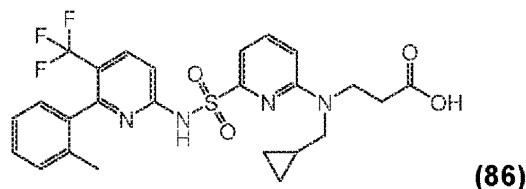
3-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸 (74) を、(S)-2-(1-(6-(N-(5-(トリフルオロメチル)-6-(2-ビニルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (58) で置き換えたことを除いて、実施例82に記載される手順を用いて、(S)-2-(1-(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (85) を合成した。LCMS (条件1) : m/z 549.20 [M+H]⁺、1.84分。¹H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H)、11.49 (s, 1H)、8.18 (dd, J=9.4、3.1 Hz、1H)、7.68 (ddd, J=8.7、7.2、5.2 Hz、1H)、7.59–7.43 (m, 1H)、7.35 (td, J=7.5、1.4 Hz、1H)、7.30–7.24 (m, 1H)、7.20 (td, J=7.4、1.3 Hz、1H)、7.08 (dd, J=7.2、1.3 Hz、1H)、7.04–6.97 (m, 2H)、4.06–3.93 (m, 2H)、2.84–2.68 (m, 1H)、2.66–2.57 (m, 1H)、2.22–1.95 (m, 2H)、1.80–1.67 (m, 2H)、1.55–1.43 (m, 1H)、1.31–1.13 (m, 3H)、0.92–0.82 (m, 4H)。

30

【0415】

実施例86：3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸 (86)

【化145】



(86)

50

工程 1 において、N-（5-クロロ-6-（2，6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 6）を、6-フルオロ-N-（6-（o-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 1）で置き換え、メチル 2-（ピペリジン-4-イル）アセテートを、エチル 3-（（シクロプロピルメチル）アミノ）プロパノエートで置き換えたことを除いて、実施例 5 に記載される手順を用いて、3-（（シクロプロピルメチル）（6-（N-（6-（o-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸（86）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 535.1 [M+H]⁺、1.39 分。¹H NMR（400 MHz、メタノール-d₄） δ 8.06（d，J=8.9 Hz、1H）、7.64-7.53（m，2H）、7.32-7.25（td，J=7.5、1.5 Hz、1H）、7.25-7.12（m，3H）、7.05（d，J=7.5 Hz、1H）、6.86（d，J=8.7 Hz、1H）、3.80-3.66（m，2H）、3.40-3.32（m，2H）、2.51（t，J=7.3 Hz、2H）、1.89（s，3H）、1.03-0.92（m，1H）、0.52-0.37（m，2H）、0.32-0.16（m，2H）。

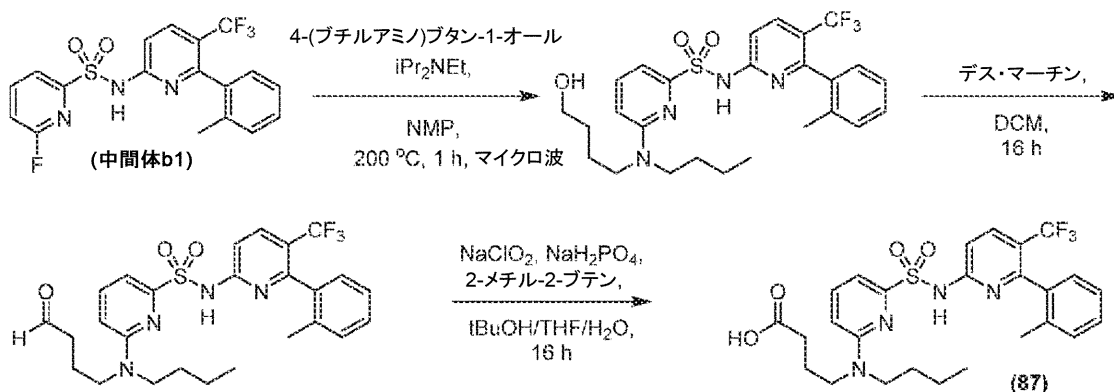
10

【0416】

実施例 87：4-（ブチル（6-（N-（6-（o-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（87）

20

【化 146】



30

工程 1. 6-（ブチル（4-ヒドロキシブチル）アミノ）-N-（6-（o-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミドの合成
マイクロ波バイアル中で、6-フルオロ-N-（6-（o-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 1）（100 mg、0.243 mmol）を、NMP（3 mL）、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オール（70.6 mg、0.486 mmol）に取り込み、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.170 mL、0.972 mmol）を加え、反応物を、マイクロ波中で、3 時間にわたって 150 °C に加熱した。さらなる 4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オール（70.6 mg、0.486 mmol）を加え、反応物を、マイクロ波中で、1 時間にわたって 200 °C に加熱した。反応物を 1 M の HCl に注ぎ、EtOAc（×3）で抽出した。次に、有機物を、水及び塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（4 g の RediSep Rf Gold シリカゲルカラム、0～60% の EtOAc／ヘプタン）によって精製して、6-（ブチル（4-ヒドロキシブチル）アミノ）-N-（6-（o-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミドをオフホワイトの固体として得た。条件 1、LCMS： m/z 537.0 [M+H]⁺、1.84 分。

40

【0417】

50

工程 2. 6- (ブチル (4-オキソブチル) アミノ) -N- (6- (オートリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミドの合成
 バイアル中で、6- (ブチル (4-ヒドロキシブチル) アミノ) -N- (6- (オートリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (75.7 mg、0.141 mmol) を、DCM (4 mL) に取り込み、デス・マーチン・ペルヨージナン (71.8 mg、0.169 mmol) を加えた。16 時間後、反応物を EtOAc で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液及び飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。次に、有機物を分離し、水及び塩水で洗浄した。粗生成物を、直接次の反応に持ち越した。条件 1、LCMS: m/z 535.0 [M+H]⁺、1.87 分。

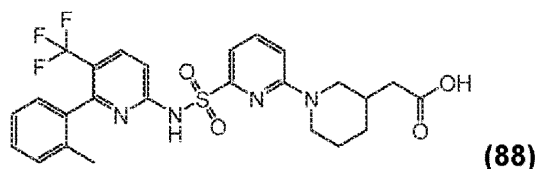
【0418】

工程 3. 4- (ブチル (6- (N- (6- (オートリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸の合成
 バイアル中で、粗 6- (ブチル (4-オキソブチル) アミノ) -N- (6- (オートリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (71.6 mg、0.134 mmol) を、tBuOH (1 mL) 及び THF (1 mL) に取り込み、次に、2-メチル-2-ブテン (0.851 mL、8.04 mmol) を加えた後、水 (0.25 mL) 中のリン酸二水素ナトリウム (96 mg、0.80 mmol) 、及び水 (0.25 mL) 中の亜硫酸ナトリウム (73 mg、0.80 mmol) を加えた。16 時間後、反応物を EtOAc で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液でクエンチした。次に、有機物を分離し、水及び塩水で洗浄した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 g の RediSep Rf Gold シリカゲルカラム、0~40% の EtOAc / ヘプタン) によって精製して、4- (ブチル (6- (N- (6- (オートリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 (87) を白色の固体として得た。条件 1、LCMS: m/z 550.9 [M+H]⁺、1.77 分。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.04 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.56 (dd, J=8.7、7.2 Hz、1H)、7.48 (dd, J=8.9、0.9 Hz、1H)、7.31-7.27 (m, 1H)、7.23-7.14 (m, 2H)、7.12 (d, J=7.2 Hz、1H)、7.03 (d, J=7.6 Hz、1H)、6.79 (d, J=8.7 Hz、1H)、3.51-3.33 (m, 4H)、2.24 (t, J=7.1 Hz、2H)、1.86 (s, 3H)、1.80-1.72 (m, 2H)、1.54-1.40 (m, 2H)、1.35-1.19 (m, 2H)、0.90 (t, J=7.3 Hz、3H)。

【0419】

実施例 88: 2- (1- (6- (N- (6- (オートリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) 酢酸 (88)

【化 147】



工程 1 において、4- (ブチルアミノ) ブタン-1-オールを、2- (ピペリジン-3-イル) エタノールで置き換え、N, N-ジイソプロピルエチルアミンを、炭酸カリウムで置き換え、NMP を、DMA で置き換え、200 °C でのマイクロ波加熱を、120 °C での油浴加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、2- (1- (6- (N- (6- (オートリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) 酢酸 (88) を合成した。LCMS (条件 1): m/z 535.2 [M+H]⁺、1.51 分。¹H NMR (

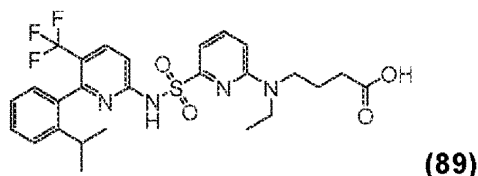
400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.99 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.71 (d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.57 (dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz、1H)、7.32 (td, $J=7.6$ 、1.2 Hz、1H)、7.26–7.17 (m, 3H)、7.09 (d, $J=7.5$ Hz、1H)、6.81 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、4.21–3.98 (m, 1H)、3.87 (d, $J=10.7$ Hz、1H)、3.04–2.67 (m, 2H)、2.16 (d, $J=6.4$ Hz、2H)、2.00 (s, 4H)、1.85–1.72 (m, 1H)、1.60 (dd, $J=8.7$ 、4.2 Hz、1H)、1.49–1.17 (m, 3H)。

【0420】

実施例 89：4-（エチル（6-（N-（6-（2-イソプロピルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（89）

10

【化148】



工程 1において、6-フルオロ-N-（6-（o-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b1）を、6-フルオロ-N-（6-（2-イソプロピルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b2）で置き換え、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オールを、4-（エチルアミノ）ブタン-1-オールで置き換えたことを除いて、実施例 87に記載される手順を用いて、4-（エチル（6-（N-（6-（2-イソプロピルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（89）を合成した。LCMS（条件1）： m/z 551.1 [M+H]⁺、1.77分。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 12.11 (br s, 1H)、11.47 (br s, 1H)、8.18 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.63 (dd, $J=8.7$ 、7.2 Hz、1H)、7.57 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.43–7.30 (m, 2H)、7.20–7.16 (m, 1H)、7.04 (d, $J=7.2$ Hz、1H)、6.97 (d, $J=7.6$ Hz、1H)、6.85 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、3.87–3.70 (m, 1H)、3.32–3.27 (m, 3H)、2.37–2.27 (m, 1H)、2.17 (t, $J=7.3$ Hz、2H)、1.66–1.59 (m, 2H)、1.01 (d, $J=6.9$ Hz、3H)、0.91 (d, $J=6.7$ Hz、3H)、0.88 (t, $J=7.0$ Hz、3H)。

20

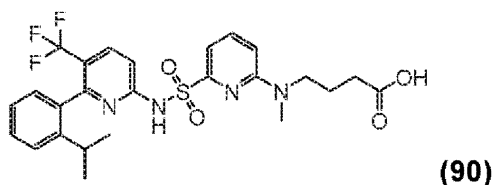
30

【0421】

実施例 90：4-（（6-（N-（6-（2-イソプロピルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（メチル）アミノ）ブタン酸（90）

40

【化149】



工程 1において、6-フルオロ-N-（6-（o-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b1）を、6-フルオロ

50

-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(メチルアミノ)ブタン-1-オールで置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)ブタン酸(90)を合成した。LCMS(条件1): m/z 536.9 $[M+H]^+$ 、1.74分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.11(br s, 1H)、11.47(br s, 1H)、8.17(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.65(dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz, 1H)、7.56(d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.42-7.31(m, 2H)、7.20-7.16(m, 1H)、7.06(d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.99(d, $J=7.6$ Hz, 1H)、6.85(d, $J=8.7$ Hz, 1H)、3.38-3.33(m, 2H)、2.85(s, 3H)、2.37-2.26(m, 1H)、2.11(t, $J=7.4$ Hz, 2H)、1.61-1.58(m, 2H)、1.01(d, $J=6.9$ Hz, 3H)、0.92(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

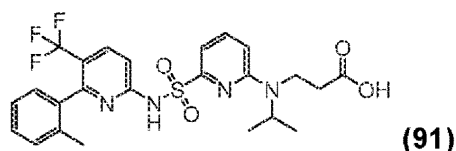
10

【0422】

実施例91: 3-(イソプロピル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(91)

20

【化150】



工程1において、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で5日間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、3-(イソプロピル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(91)を合成した。LCMS(条件1): m/z 522.9 $[M+H]^+$ 、1.68分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.33(br s, 1H)、11.58(br s, 1H)、8.15(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.67(dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz, 1H)、7.50(d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.32-7.28(m, 1H)、7.25-7.15(m, 2H)、7.08(d, $J=7.2$ Hz, 1H)、7.03(d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.86(d, $J=8.8$ Hz, 1H)、4.41-4.36(m, 1H)、3.46-3.37(m, 2H)、2.37(t, $J=7.6$ Hz, 2H)、1.73(s, 3H)、1.18-0.80(m, 6H)。

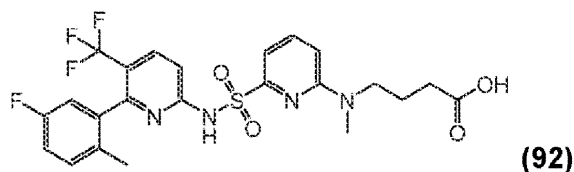
30

【0423】

実施例92: 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)ブタン酸(92)

40

【化151】



50

工程 1 において、6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 10)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(メチルアミノ)ブタン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、60℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)ブタン酸(92)を合成した。LCMS(条件1): m/z 527.0 [M+H]⁺、1.58分。¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) δ 8.05(d, J=9.0Hz、1H)、7.79-7.75(m, 1H)、7.58(dd, J=8.6、7.3Hz、1H)、7.23-7.19(m, 2H)、7.05(td, J=8.5、2.7Hz、1H)、6.84(dd, J=8.8、2.6Hz、1H)、6.65(d, J=8.5Hz、1H)、3.91-3.82(m, 1H)、3.67-3.58(m, 1H)、2.98(s, 3H)、2.22(t, J=6.2Hz、2H)、1.96-1.87(m, 5H)。

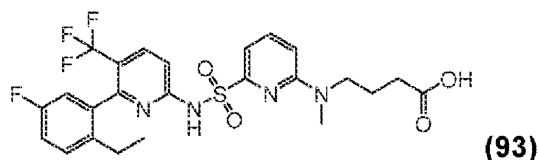
10

【0424】

実施例 93: 4-((6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)ブタン酸(93)

20

【化152】



工程 1 において、6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)を、N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 3)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(メチルアミノ)ブタン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、60℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)ブタン酸(93)を合成した。LCMS(条件1): m/z 541.0 [M+H]⁺、1.62分。¹H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 7.95(d, J=8.9Hz、1H)、7.68(d, 1H)、7.52-7.46(m, 1H)、7.19-7.15(m, 1H)、7.11(d, 1H)、7.01(td, J=8.5、2.7Hz、1H)、6.73(dd, J=8.9、2.7Hz、1H)、6.55(d, J=8.6Hz、1H)、3.86-3.74(m, 1H)、3.55-3.44(m, 1H)、2.88(s, 3H)、2.27-2.05(m, 4H)、1.88-1.73(m, 2H)、0.93(t, J=7.6Hz、3H)。

30

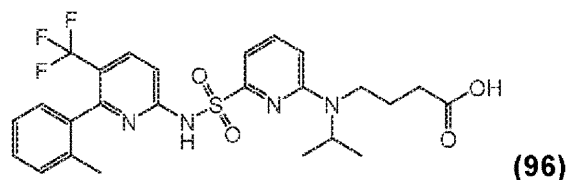
40

【0425】

実施例 94: 4-(イソプロピル(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(94)

50

【化 1 5 3】

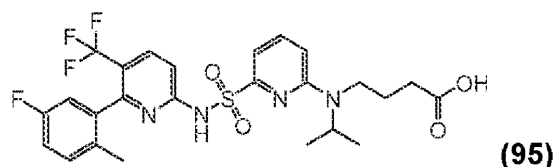


工程 1 において、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オールを、4-（イソプロピルアミノ）ブタン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で6日間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-（イソプロピル（6-（N-（6-（オートリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（94）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 536.9 [M+H]⁺、1.74 分。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 12.16（br s, 1H）、11.53（br s, 1H）、8.18（d, J=8.9 Hz, 1H）、7.65（dd, J=8.7、7.2 Hz, 1H）、7.48（d, J=8.8 Hz, 1H）、7.32-7.28（m, 1H）、7.24-7.14（m, 2H）、7.03（dd, J=11.4、7.4 Hz, 2H）、6.89（d, J=8.8 Hz, 1H）、4.49-4.43（m, 1H）、3.19-3.14（m, 2H）、2.26（t, J=7.0 Hz, 2H）、1.72（s, 3H）、1.60-1.57（m, 2H）、0.99（d, J=6.7 Hz, 3H）、0.94（d, J=6.7 Hz, 3H）。

【0 4 2 6】

実施例 95：4-（（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（イソプロピル）アミノ）ブタン酸（95）

【化 1 5 4】



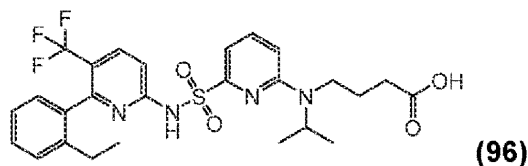
工程 1 において、6-フルオロ-N-（6-（オートリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b1）を、6-フルオロ-N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b10）で置き換え、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オールを、4-（イソプロピルアミノ）ブタン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で6日間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-（（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（イソプロピル）アミノ）ブタン酸（95）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 554.9 [M+H]⁺、1.75 分。¹H NMR（400 MHz、メタノール-d₄） δ 8.07（d, J=8.8 Hz, 1H）、7.59（dd, J=8.8、7.3 Hz, 1H）、7.55-7.48（m, 1H）、7.20（dd, J=8.5、5.6 Hz, 1H）、7.13（d, J=7.2 Hz, 1H）、7.05-7.00（m, 1H）、6.88（d, J=8.7 Hz, 1H）、6.77（dd, J=9.2、2.7 Hz, 1H）、4.58-4.51（m, 1H）、3.30-3.21（m, 2H）、2.32（t, J=6.9 Hz, 2H）、1.82（s, 3H）、1.79-1.72（m, 2H）、1

. 09 (s, 6H) .

【0427】

実施例96：4-((6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸(96)

【化155】



10

工程1において、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)を、N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b11)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(イソプロピルアミノ)ブタン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で5時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸(96)を合成した。LCMS(条件1): m/z 550.9 [M+H]⁺、1.78分。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.05(d, J=8.9Hz、1H)、7.62-7.53(m, 2H)、7.36-7.32(m, 1H)、7.26(dd, J=7.8、1.3Hz、1H)、7.21-7.11(m, 2H)、7.02(d, J=7.6Hz、1H)、6.88(d, J=8.7Hz、1H)、4.56-4.53(m, 1H)、3.30-3.25(m, 2H)、2.32(t, J=6.9Hz、2H)、2.29-2.23(m, 1H)、2.18-2.10(m, 1H)、1.81-1.73(m, 2H)、1.11-1.07(m, 6H)、0.95(t, J=7.6Hz、3H)。

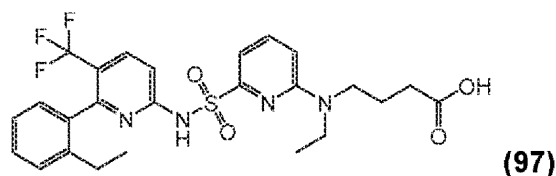
20

30

【0428】

実施例97：4-(エチル(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(97)

【化156】



40

工程1において、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)を、N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b11)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(エチルアミノ)ブタン-1-オールで置き換え、200℃で1時間にわたるマイクロ波加熱を、150℃で3時間にわたるマイクロ波加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、4-(エチル(6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(97)を合成した。LCMS(条件1

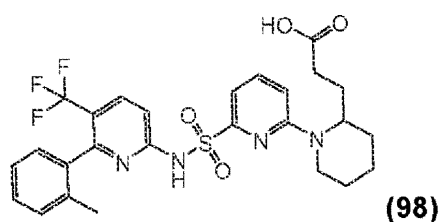
50

) : m/z 536.9 [M+H]⁺、1.74分。¹H NMR (400 MHz、DM SO-d₆) δ 12.10 (br s, 1H)、11.54 (br s, 1H)、8.17 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.64 (dd, J=8.7、7.3 Hz、1H)、7.50 (d, J=8.8 Hz、1H)、7.37–7.33 (m, 1H)、7.25 (dd, J=7.9、1.3 Hz、1H)、7.22–7.18 (m, 1H)、7.03 (dd, J=9.3、7.3 Hz、2H)、6.86 (d, J=8.7 Hz、1H)、3.42–3.35 (m, 2H)、3.33–3.20 (m, 2H)、2.17 (t, J=7.3 Hz、2H)、2.14–2.06 (m, 1H)、2.04–1.94 (m, 1H)、1.65–1.57 (m, 2H)、0.90–0.82 (m, 6H)。

【0429】

実施例98：3-（1-（6-（N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-2-イル）プロパン酸（98）

【化157】

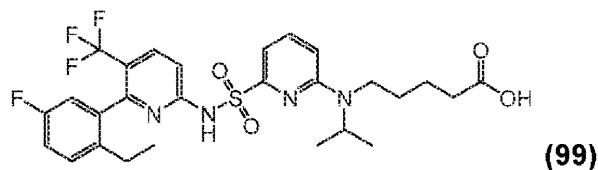


工程1において、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オールを、3-（ピペリジン-2-イル）プロパン-1-オール塩酸塩で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、160℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、3-（1-（6-（N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）ピペリジン-2-イル）プロパン酸（98）を合成した。LCMS（条件1）： m/z 549.2 [M+H]⁺、1.86分。¹H NMR (400 MHz、DM SO-d₆) δ 12.05 (s, 1H)、11.55 (s, 1H)、8.23–8.09 (m, 1H)、7.64 (dd, J=8.8、7.2 Hz、1H)、7.53–7.45 (m, 1H)、7.31 (td, J=7.5、1.5 Hz、1H)、7.24–7.14 (m, 2H)、7.08–7.01 (m, 2H)、6.99 (d, J=8.8 Hz、1H)、4.45–4.28 (m, 1H)、4.05–3.92 (m, 1H)、2.82–2.69 (m, 1H)、2.16–1.92 (m, 2H)、1.91–1.03 (m, 11H)。

【0430】

実施例99：5-（（6-（N-（6-（2-エチル-5-フルオロフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（イソプロピル）アミノ）ペンタン酸（99）

【化158】



工程1において、6-フルオロ-N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体b1）を、N-（6-（2-エチル-5-フルオロフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド（中間体b3）で置き換え、4-（ブチ

10

20

30

40

50

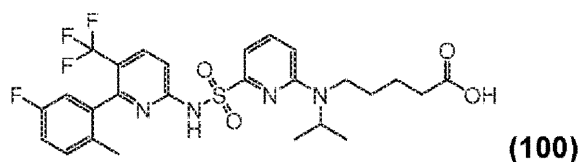
ルアミノ)ブタン-1-オールを、5-(イソプロピルアミノ)ペンタン-1-オールで置き換え、NMPを、ジオキサン：DMAの6：1混合物で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で5日間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、5-((6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ペンタン酸(99)を合成した。LCMS(条件1)： m/z 583.2 $[M+H]^+$ 、1.60分。 ^1H NMR(500MHz、メタノール- d_4) δ 7.98-7.95(m, 1H)、7.50-7.42(m, 2H)、7.15(dd, $J=8.5$ 、 5.6 Hz、1H)、7.02(d, $J=7.0$ Hz、1H)、6.97(td, $J=8.6$ 、 2.8 Hz、1H)、6.66-6.61(m, 2H)、4.46-4.37(m, 1H)、3.17-3.11(m, 2H)、2.23-2.18(m, 2H)、2.18-1.94(m, 3H)、1.56-1.39(m, 4H)、1.03-0.93(m, 6H)、0.84-0.80(m, 2H)。

10

【0431】

実施例100：5-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ペンタン酸(100)

【化159】



20

工程1において、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、5-(イソプロピルアミノ)ペンタン-1-オールで置き換え、NMPを、ジオキサン：DMAの6：1混合物で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で5日間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、5-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ペンタン酸(100)を合成した。LCMS(条件1)： m/z 569.2 $[M+H]^+$ 、1.57分。回転異性体が、 ^1H NMRスペクトル中に存在する。 ^1H NMR(500MHz、アセトニトリル- d_3) δ 8.09-8.03(m, 1H)、7.59-7.50(m, 1H)、7.29-7.26(m, 1H)、7.25-7.20(m, 1H)、7.11-7.04(m, 1H)、6.87-6.81(m, 1H)、6.75-6.66(m, 1H)、4.46-4.16(m, 1H)、3.22-3.04(m, 2H)、2.31-2.23(m, 2H)、1.97-1.96(m, 3H)、1.77-1.74(m, 3H)、1.59-1.44(m, 4H)、1.09-0.93(m, 6H)。

30

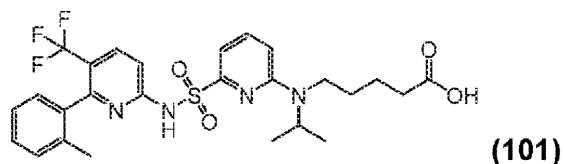
40

【0432】

実施例101：5-(イソプロピル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン酸(101)

50

【化 1 6 0】



工程 1 において、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オールを、5-（イソプロピルアミノ）ペンタン-1-オールで置き換え、NMP を、ジオキサン：DMA の 6：1 混合物で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で4日間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、5-（イソプロピル（6-（N-（6-（オートリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ペンタン酸（101）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 551.2 $[M+H]^+$ 、1.56 分。 ^1H NMR（500 MHz、アセトニトリル- d_3 ） δ 8.06（d, $J=8.9$ Hz、1H）、7.58（dd, $J=8.8$ 、7.2 Hz、1H）、7.51（d, $J=8.8$ Hz、1H）、7.32（td, $J=7.5$ 、1.3 Hz、1H）、7.25-7.18（m, 2H）、7.10（d, $J=7.0$ Hz、1H）、7.06（d, $J=7.5$ Hz、1H）、6.73（d, $J=8.7$ Hz、1H）、4.47-4.34（m, 1H）、3.19（t, $J=7.6$ Hz、2H）、2.27（t, $J=7.0$ Hz、2H）、1.80（s, 3H）、1.60-1.44（m, 4H）、1.05（s, 6H）。

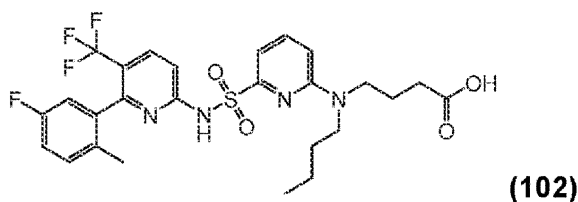
10

20

【0 4 3 3】

実施例 102：4-（ブチル（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（102）

【化 1 6 1】



工程 1 において、6-フルオロ-N-（6-（オートリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b1）を、6-フルオロ-N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b10）で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-（ブチル（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（102）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 568.9 $[M+H]^+$ 、1.78 分。 ^1H NMR（400 MHz、メタノール- d_4 ） δ 8.06（d, $J=8.8$ Hz、1H）、7.56（dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz、1H）、7.45（dd, $J=8.8$ 、0.9 Hz、1H）、7.19（dd, $J=8.5$ 、5.6 Hz、1H）、7.11（d, $J=7.2$ Hz、1H）、7.05-7.00（m, 1H）、6.80-6.75（m, 2H）、3.52-3.33（m, 4H）、2.24（t, $J=7.1$ Hz、2H）、1.80（s, 3H）、1.77-1.72（m, 2H）、1.50-1.43（m, 2H）、1.32-1.23（m, 2H）、0.90（t, $J=7.3$ Hz、3H）。

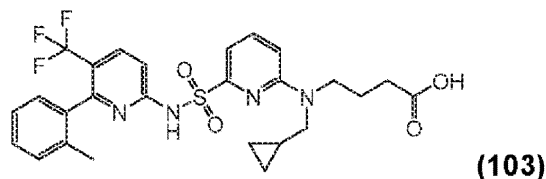
40

【0 4 3 4】

50

実施例 103：4-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(6-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(103)

【化162】

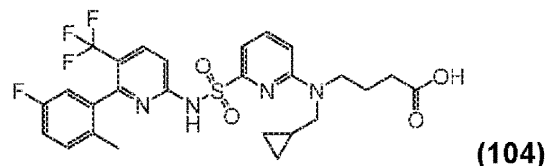


工程 1 において、6-フルオロ-N-(6-(6-(6-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)を、6-フルオロ-N-(6-(6-(6-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ブタン-1-オール(中間体 a 4)で置き換え、NMPを、ジオキサンで置き換え、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを、K₂CO₃で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(6-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(103)を合成した。LCMS(条件1):m/z 549.1[M+H]⁺、1.44分。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.04(dd, J=8.9、7.3Hz、1H)、7.61-7.55(m, 1H)、7.51(dd, J=8.9、0.9Hz、1H)、7.32-7.25(m, 1H)、7.23-7.11(m, 3H)、7.03(d, J=7.6Hz、1H)、6.85(dd, J=18.7、8.7Hz、1H)、5.06-4.92(m, 2H)、3.54-3.37(m, 3H)、2.32-2.16(m, 3H)、1.88(s, 3H)、1.82-1.72(m, 2H)、1.35-1.29(m, 3H)。

【0435】

実施例 104：4-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(104)

【化163】



工程 1 において、6-フルオロ-N-(6-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)を、6-フルオロ-N-(6-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 10)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-((シクロプロピルメチル)アミノ)ブタン-1-オール(中間体 a 4)で置き換え、NMPを、ジオキサンで置き換え、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを、K₂CO₃で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(104)

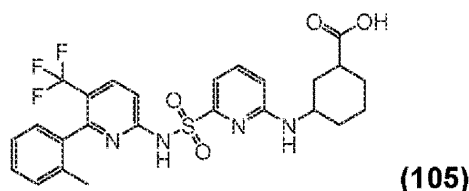
4) を合成した。LCMS (条件1) : m/z 567.1 $[M+H]^+$ 、1.45分。
 ^1H NMR (400MHz、メタノール- d_4) δ 8.05 (dd, $J=8.9$ 、7.0 Hz、1H)、7.57 (dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz、1H)、7.50–7.45 (m, 1H)、7.20 (dd, $J=8.6$ 、5.6 Hz、1H)、7.13 (dd, $J=7.2$ 、4.2 Hz、1H)、7.06–6.98 (m, 1H)、6.92–6.71 (m, 2H)、5.06–4.91 (m, 2H)、3.56–3.36 (m, 4H)、2.22 (d, $J=7.1$ Hz、2H)、1.81 (s, 3H)、1.80–1.73 (m, 1H)、1.38–1.22 (m, 2H)、1.05–0.80 (m, 2H)。

【0436】

実施例105：3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (105)

10

【化164】



6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体b15) を、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体b1) で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (105) を合成した。LCMS (条件1) : m/z 535.1 $[M+H]^+$ 、1.72分。幾何異性体の混合物。 ^1H NMR (400MHz、クロロホルム- d) δ 7.97 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.59 (d, $J=8.6$ Hz、1H)、7.52 (dd, $J=7.3$ 、8.4 Hz、1H)、7.39–7.32 (m, 1H)、7.31–7.27 (m, 1H、溶媒ピークにより不明瞭)、7.23 (d, $J=7.6$ Hz、1H)、7.13 (d, $J=7.5$ Hz、1H)、6.49 (d, $J=8.4$ Hz、1H)、4.52 (s, 1H)、3.53 (d, $J=6.9$ Hz、1H)、2.38 (td, $J=3.6$ 、11.7 Hz、1H)、2.24 (d, $J=12.6$ Hz、1H)、2.05 (s, 3H)、1.96 (d, $J=12.5$ Hz、2H)、1.83 (s, 1H)、1.41–1.28 (m, 3H)、1.15–0.99 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz、クロロホルム- d) δ -58.63 (s, 3F)。

20

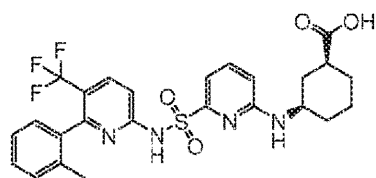
30

【0437】

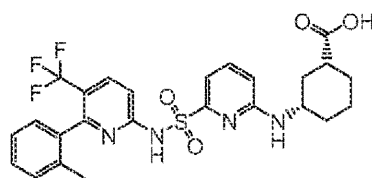
実施例106：(1S, 3R)-3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (106a) 及び (1R, 3S)-3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (106b) のラセミ混合物

40

【化 1 6 5】



(106a)



(106b)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、シス-3-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、化合物(106a)及び(106b)の混合物を得た。LCMS(条件1): m/z 535.2 $[M+H]^+$ 、1.72分。 ^1H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 7.97(d, $J=9.0$ Hz、1H)、7.59(d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.52(dd, $J=7.3$ 、8.4 Hz、1H)、7.35(td, $J=1.2$ 、7.5 Hz、1H)、7.29(d, $J=7.1$ Hz、1H)、7.26-7.24(m, 1H)、7.22(d, $J=7.0$ Hz、1H)、7.13(d, $J=7.5$ Hz、1H)、6.49(d, $J=8.4$ Hz、1H)、4.57(s, 1H)、3.51(s, 1H)、2.37(dt, $J=5.8$ 、11.5 Hz、1H)、2.22(d, $J=11.8$ Hz、1H)、2.04(d, $J=2.5$ Hz、3H)、1.96(s, 2H)、1.85(d, $J=19.3$ Hz、1H)、1.42-1.28(m, 3H)、1.05(q, $J=9.9$ 、10.4 Hz、1H)。 ^{19}F NMR(376MHz、クロロホルム-d) δ -58.64(s, 3F)。

10

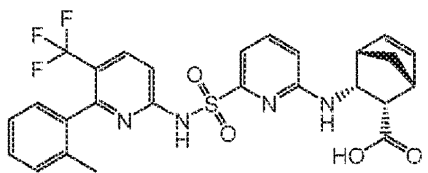
20

【0438】

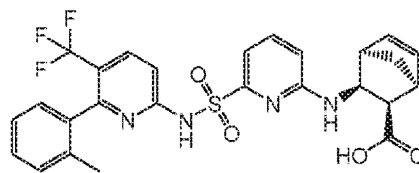
実施例107: (1R, 2S, 3R, 4S)-3-((6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボン酸(107a)及び(1S, 2R, 3S, 4R)-3-((6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-カルボン酸(107b)のラセミ混合物

30

【化 1 6 6】



(107a)



(107b)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、3-endo-アミノピシクロ[2.2.1]ヘプタ-5-エン-2-endo-カルボン酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、化合物(109a)及び(107b)の混合物を得た。LCMS(条件1): m/z 545.1 $[M+H]^+$ 、1.77分。 ^1H NMR(400MHz、クロロホルム-d) δ 8.00(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.86-7.74(m, 1H)、7.46-7.39(m, 1H)、7.36(td, $J=1.2$ 、7.5 Hz、1H)、7.24(dd, $J=4.7$ 、10.3 Hz、3H)、7.12(d, $J=7.5$

40

50

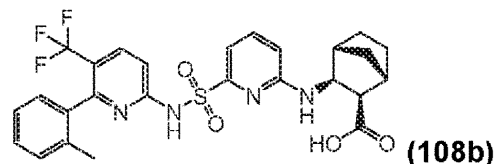
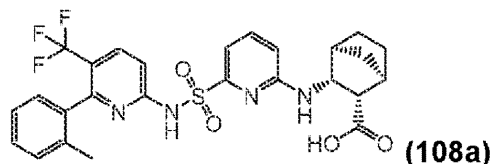
H z、1 H)、6.49 (d, J=8.4 Hz、1 H)、6.33–6.21 (m, 1 H)、6.10 (s, 1 H)、5.47 (d, J=6.8 Hz、1 H)、4.56 (s, 1 H)、3.17–2.94 (m, 3 H)、2.06–1.91 (m, 4 H)、1.45 (s, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -58.77 (d, J=5.4 Hz、3 F).

【0439】

実施例108：(1R, 2S, 3R, 4S)–3–((6–(N–(6–(オートリル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)スルファモイル)ピリジン–2–イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン–2–カルボン酸(108a)及び(1S, 2R, 3S, 4R)–3–((6–(N–(6–(オートリル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)スルファモイル)ピリジン–2–イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン–2–カルボン酸(108b)のラセミ混合物

10

【化167】



6–フルオロ–N–(6–(2–(ピリミジン–2–イル)フェニル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)ピリジン–2–スルホンアミド(中間体b15)を、6–フルオロ–N–(6–(オートリル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)ピリジン–2–スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4–メチルピペリジン–4–カルボン酸塩酸塩を、3–exo–アミノビスクロ[2.2.1]ヘプタン–2–exo–カルボン酸で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、化合物(108a)及び(108b)の混合物を得た。LCMS(条件1): m/z 547.1 [M+H]⁺、1.79分。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) δ 7.97 (d, J=8.9 Hz、1 H)、7.65 (d, J=7.8 Hz、1 H)、7.45–7.39 (m, 1 H)、7.33 (td, J=1.3、7.6 Hz、1 H)、7.25–7.16 (m, 3 H)、7.09 (d, J=7.5 Hz、1 H)、6.51 (d, J=8.5 Hz、1 H)、5.38 (s, 1 H)、3.96 (d, J=6.9 Hz、1 H)、2.56 (d, J=7.9 Hz、1 H)、2.40 (s, 1 H)、2.10 (s, 1 H)、1.98 (m, 3 H)、1.85 (d, J=10.4 Hz、1 H)、1.50–1.41 (m, 1 H)、1.21 (d, J=10.8 Hz、3 H). ^{19}F NMR (376 MHz、クロロホルム-d) δ -58.80 (s, 3 F).

20

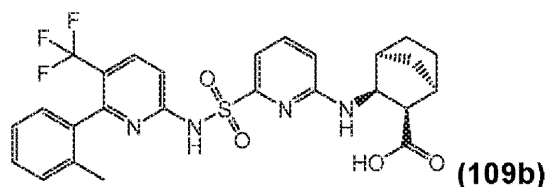
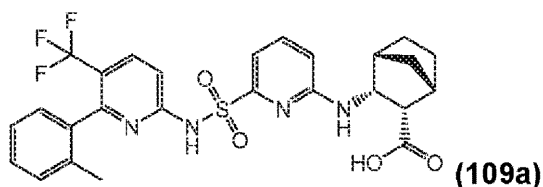
30

【0440】

実施例109：(1S, 2S, 3R, 4R)–3–((6–(N–(6–(オートリル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)スルファモイル)ピリジン–2–イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン–2–カルボン酸(109a)及び(1R, 2R, 3S, 4S)–3–((6–(N–(6–(オートリル)–5–(トリフルオロメチル)ピリジン–2–イル)スルファモイル)ピリジン–2–イル)アミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン–2–カルボン酸(109b)のラセミ混合物

40

【化168】



6–フルオロ–N–(6–(2–(ピリミジン–2–イル)フェニル)–5–(トリフル

50

オロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 15) を、
 6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-
 イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 1) で置き換え、4-メチルピペリジン
 -4-カルボン酸塩酸塩を、3-endo-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-
 endo-カルボン酸で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用い
 て、化合物 (109a) 及び (109b) の混合物を得た。LCMS (条件 1): m/z
 546.9 [M+H]⁺、1.73 分。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d
) δ 8.00 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.68 (d, J=8.7 Hz、1H)
 、7.49-7.41 (m, 1H)、7.35 (td, J=1.3、7.6 Hz、1H)
 、7.27-7.18 (m, 3H)、7.12 (d, J=7.5 Hz、1H)、6.54
 (d, J=8.5 Hz、1H)、5.36 (s, 1H)、3.98 (t, J=7.3 Hz
 、1H)、2.61 (d, J=7.9 Hz、1H)、2.44 (s, 1H)、2.13 (s, 1H)、
 2.05-1.92 (m, 3H)、1.89 (d, J=10.5 Hz、1H)、1.50 (m, 1H)、
 1.36-1.30 (m, 1H)、1.26-1.09 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz、クロロホルム-d)
 δ -58.81 (s, 3F)。

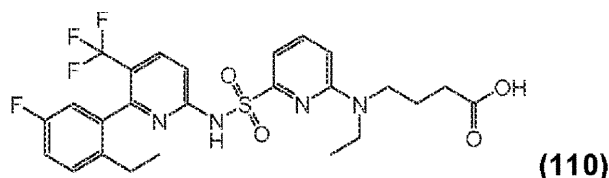
10

【0441】

実施例 110: 4-(エチル(6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-
 5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル)
 アミノ) ブタン酸 (110)

20

【化 169】



工程 1 において、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)
) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 1) を、N-(6-(
 2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル)
)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b 3) で置き換え、4-(ブチ
 ルアミノ) ブタン-1-オールを、4-(エチルアミノ) ブタン-1-オールで置き換
 えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-(エチル(6-(N-(6-
 (2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-
 イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸 (110) を合成した。
 LCMS (条件 1): m/z 554.9 [M+H]⁺、1.73 分。¹H NMR (4
 00 MHz、メタノール-d₄) δ 8.06 (d, J=8.8 Hz、1H)、7.62
 -7.50 (m, 2H)、7.26 (dd, J=8.6、5.6 Hz、1H)、7.13
 (d, J=7.2 Hz、1H)、7.10-7.05 (m, 1H)、6.82 (d, J=
 8.7 Hz、1H)、6.76 (dd, J=9.2、2.8 Hz、1H)、3.52-3
 .36 (m, 4H)、2.32-2.17 (m, 3H)、2.15-2.06 (m, 1H)
)、1.81-1.74 (m, 2H)、1.03 (t, J=7.0 Hz、3H)、0.9
 3 (t, J=7.6 Hz、3H)。

30

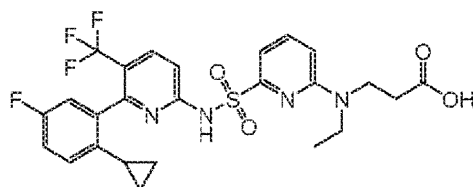
40

【0442】

実施例 111: 3-((6-(N-(6-(2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-
 5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-
 イル) (エチル) アミノ) プロパン酸 (111)

50

【化 1 7 0】



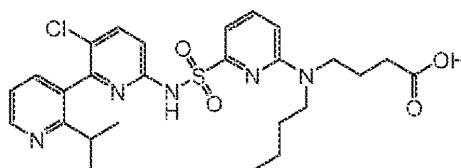
(111)

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、
 N-(6-(2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロ-N-(メトキシメチル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b21)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、
 3-(エチルアミノ)プロパン酸塩酸塩で置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(2-シクロプロピル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸(111)を合成した。LCMS(条件1): m/z 553.1 $[M+H]^+$ 、1.43分。 ^1H NMR(400MHz、メタノール- d_4) δ 8.07(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.60(dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz、2H)、7.18(d, $J=7.1$ Hz、1H)、7.07-6.93(m, 2H)、6.87-6.68(m, 2H)、3.76-3.56(m, 2H)、3.53-3.37(m, 2H)、2.47(t, $J=7.1$ Hz、2H)、1.41-1.23(m, 1H)、1.06(t, $J=7.0$ Hz、3H)、0.61-0.47(m, 3H)、0.40-0.28(m, 1H)。

【0443】

実施例112: 4-(ブチル(6-(N-(3-クロロ-2'-イソプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(112)

【化 1 7 1】



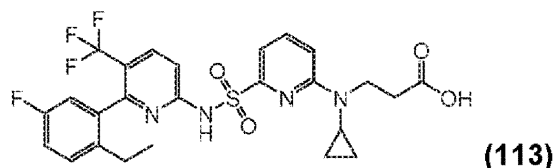
(112)

6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)を、N-(3-クロロ-2'-イソプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b4)で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、4-(ブチル(6-(N-(3-クロロ-2'-イソプロピル-[2,3'-ビピリジン]-6-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(112)を合成した。LCMS(条件1): m/z 545.9 $[M+H]^+$ 、1.40分。 ^1H NMR(400MHz、メタノール- d_4) δ 8.52(dd, $J=4.9$ 、1.7 Hz、1H)、7.84-7.82(m, 1H)、7.58-7.54(m, 1H)、7.48-7.45(m, 1H)、7.42-7.39(m, 1H)、7.30-7.26(m, 1H)、7.12-7.10(m, 1H)、6.78(d, $J=8.6$ Hz、1H)、3.50-3.36(m, 4H)、2.79-2.65(m, 1H)、2.25(t, $J=7.1$ Hz、2H)、1.80-1.73(m, 2H)、1.52-1.44(m, 2H)、1.37-1.23(m, 2H)、1.08(br s, 6H)、0.91(t, $J=7.3$ Hz、3H)。

【0444】

実施例113：3-(シクロプロピル(6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(113)

【化172】



10

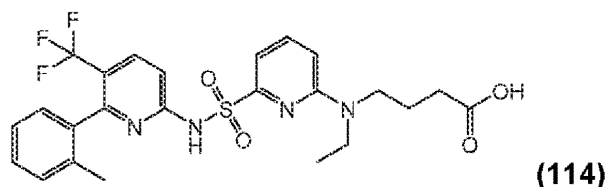
6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b3)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸塩酸塩を、tert-ブチル3-(シクロプロピルアミノ)プロパノエートで置き換え、D-α-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸(TPGS)及び水(0.5mL)を、18時間後に反応混合物に加えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、3-(シクロプロピル(6-(N-(6-(2-エチル-5-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(113)を合成した。LCMS(条件1):m/z 552.9[M+H]⁺、1.75分。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δ 8.05(d, J=8.8Hz、1H)、7.66(dd, J=8.7、7.3Hz、1H)、7.54-7.52(m, 1H)、7.31-7.19(m, 3H)、7.10-7.05(m, 1H)、6.76(dd, J=9.3、2.8Hz、1H)、3.86-3.65(m, 2H)、2.61-2.55(m, 1H)、2.38(t, J=7.3Hz、2H)、2.28-2.18(m, 1H)、2.14-2.04(m, 1H)、1.01-0.86(m, 5H)、0.71-0.60(m, 2H)。

20

【0445】

実施例114：4-(エチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(114)

【化173】



40

工程1において、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(エチルアミノ)ブタン-1-オールで置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、4-(エチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(114)を合成した。LCMS(条件1):m/z 522.9[M+H]⁺、1.66分。¹H NMR(500MHz、メタノール-d₄)δ 8.05(d, J=8.9Hz、1H)、7.61-7.51(m, 2H)、7.31-7.27(m, 1H)、7.24-7.15(m, 2H)、7.13(d, J=7.1Hz、1H)、7.04(d, J=7.6Hz、1H)、6.81(d, J=8.6Hz、1H)、3.50-3.37(m, 4H)、2

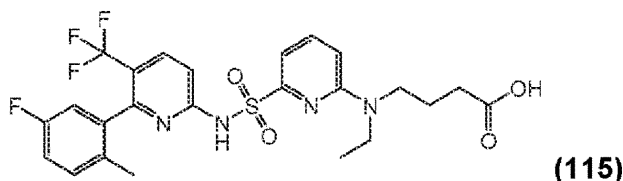
50

． 2 5 (t , J = 7 . 2 H z 、 2 H) 、 1 . 8 9 (s , 3 H) 、 1 . 8 1 - 1 . 7 5 (m , 2 H) 、 1 . 0 3 (t , J = 7 . 0 H z 、 3 H) ．

【 0 4 4 6 】

実施例 1 1 5 : 4 - (エチル (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 (1 1 5)

【 化 1 7 4 】

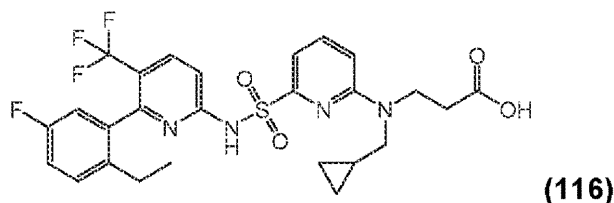


工程 1 において、6 - フルオロ - N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 1) を、6 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 1 0) で置き換え、4 - (ブチルアミノ) ブタン - 1 - オールを、4 - (エチルアミノ) ブタン - 1 - オールで置き換えたことを除いて、実施例 8 7 に記載される手順を用いて、4 - (エチル (6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸 (1 1 5) を合成した。LCMS (条件 1) : m / z 5 4 0 . 9 [M + H] ⁺、1 . 6 8 分。¹H NMR (5 0 0 M H z 、メタノール - d ₄) δ 8 . 0 6 (d , J = 8 . 8 H z 、1 H) 、7 . 5 7 (d d , J = 8 . 7 、7 . 2 H z 、1 H) 、7 . 5 2 (d d , J = 8 . 8 、0 . 9 H z 、1 H) 、7 . 2 0 (d d , J = 8 . 5 、5 . 6 H z 、1 H) 、7 . 1 2 (d , J = 7 . 1 H z 、1 H) 、7 . 0 5 - 7 . 0 1 (m , 1 H) 、6 . 8 1 (d , J = 8 . 6 H z 、1 H) 、6 . 7 8 (d d , J = 9 . 2 、2 . 8 H z 、1 H) 、3 . 5 0 - 3 . 3 7 (m , 4 H) 、2 . 2 4 (t , J = 7 . 2 H z 、2 H) 、1 . 8 3 (s , 3 H) 、1 . 8 0 - 1 . 7 4 (m , 2 H) 、1 . 0 3 (t , J = 7 . 0 H z 、3 H) ．

【 0 4 4 7 】

実施例 1 1 6 : 3 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 (1 1 6)

【 化 1 7 5 】



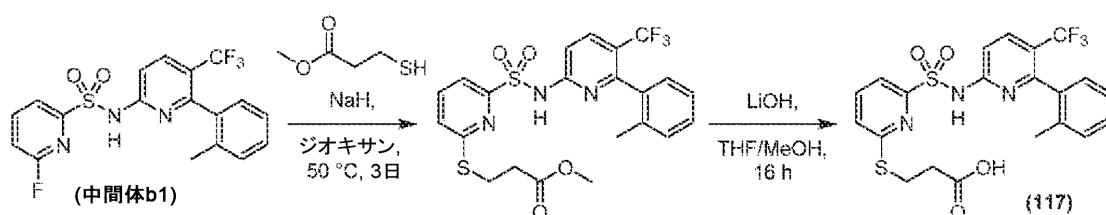
6 - フルオロ - N - (6 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 1 5) を、N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 3) で置き換え、4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩を、エチル 3 - ((シクロプロピルメチル) アミノ) プロパノエートで置き換えたことを除いて、実施例 1 8 に記載される手順を用いて、3 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (2 - エチル - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 (1 1 6) を合成した。LCMS (条件 1) : m /

m/z 566.9 $[M+H]^+$ 、1.77分。 ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.06 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.64–7.53 (m, 2H)、7.25 (dd, $J=8.6$ 、5.6 Hz、1H)、7.17 (d, $J=7.1$ Hz、1H)、7.11–7.02 (m, 1H)、6.87 (d, $J=8.6$ Hz、1H)、6.77 (dd, $J=9.2$ 、2.8 Hz、1H)、3.83–3.64 (m, 2H)、3.42–3.33 (m, 1H)、2.51 (t, $J=7.3$ Hz、2H)、2.30–2.17 (m, 1H)、2.16–2.03 (m, 1H)、1.34–1.28 (m, 3H)、1.02–0.94 (m, 2H)、0.50–0.41 (m, 2H)、0.29–0.21 (m, 2H)。

【0448】

実施例 117：3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)チオ)プロパン酸 (117)

【化176】



工程 1. メチル 3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)チオ)プロパノエートの合成

6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b1) (15 mg、0.036 mmol)、水素化ナトリウム (4.38 mg、0.109 mmol) 及びメチル 3-メルカプトプロパノエート (5.9 μ l、0.055 mmol) の混合物を、ジオキサン (1 mL) 中で懸濁させ、続いて、3 日間にわたって 50°C に加熱した。反応物を、1.0 M の HCl でクエンチし、次に、DCM (×3) で抽出した。有機物を組み合わせて、蒸発乾固させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% の EtOAc/ヘプタン) によって精製して、メチル 3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)チオ)プロパノエートを得た。LCMS (条件 1) : m/z 512.0 $[M+H]^+$ 、1.57 分。

【0449】

工程 2. 3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)チオ)プロパン酸

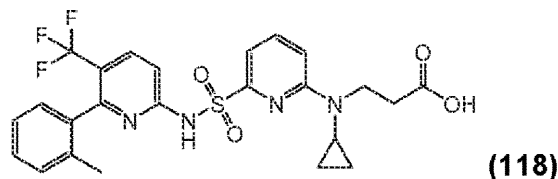
THF (29 μ l) 中のメチル 3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)チオ)プロパノエート (15 mg、0.029 mmol) の溶液に、2 M の水酸化リチウム水溶液 (147 μ l、0.293 mmol)、及びメタノールを、溶液が均質になるまで加えた。一晩攪拌した後、反応物を、濃 HCl で滴下してクエンチし、水で希釈し、EtOAc 中で抽出した。得られた有機物を乾燥させ、ろ過し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0~100% の EtOAc/ヘプタン) によって精製して、3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)チオ)プロパン酸 (117) を得た。LCMS (条件 1) : m/z 498.0 $[M+H]^+$ 、1.45 分。 ^1H NMR (400 MHz、クロロホルム- d) δ 11.00 (s, 2H)、8.04 (d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.71 (d, 1H)、7.49–7.40 (m, 2H)、7.29–7.24 (m, 1H)、7.22–7.20 (m, 1H)、7.16–7.10 (m, 2H)、6.96 (d,

$J = 7.5 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 $3.58 - 3.34 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$ 、 $2.54 - 2.45 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$ 、 $1.67 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$ 。

【0450】

実施例 118：3-（シクロプロピル（6-（N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸（118）

【化177】

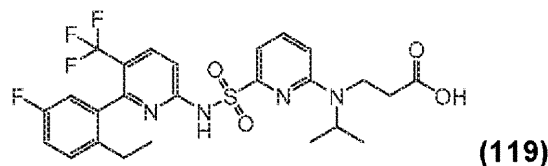


6-フルオロ-N-（6-（2-イソプロピルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 2）を、6-フルオロ-N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 1）で置き換え、3-（エチルアミノ）プロパン酸塩酸塩を、*tert*-ブチル 3-（シクロプロピルアミノ）プロパノエートで置き換え、D- α -トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸（TPGS）及び水（0.5 mL）を、反応混合物に加えたことを除いて、実施例 70 に記載される手順を用いて、3-（シクロプロピル（6-（N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸（118）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 520.9 $[M+H]^+$ 、1.70 分。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz、メタノール- d_4 ） δ 8.05（d, $J = 8.9 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、7.66（dd, $J = 8.6$ 、 7.3 Hz 、 1 H ）、7.55（dd, $J = 8.9$ 、 0.9 Hz 、 1 H ）、7.34–7.13（m, 5 H ）、7.04（d, $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、3.80–3.74（m, 2 H ）、2.60–2.55（m, 1 H ）、2.40（t, $J = 7.3 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、1.87（s, 3 H ）、1.02–0.87（m, 2 H ）、0.74–0.60（m, 2 H ）。 $^{19}\text{F NMR}$ （376 MHz、メタノール- d_4 ） δ -59.78。

【0451】

実施例 119：3-（（6-（N-（6-（2-エチル-5-フルオロフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（イソプロピル）アミノ）プロパン酸（119）

【化178】



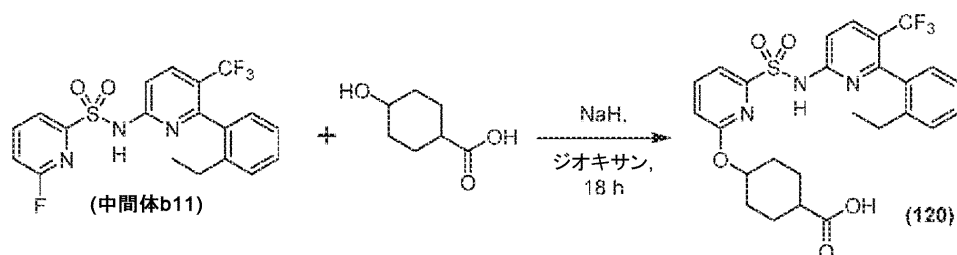
工程 1 において、6-フルオロ-N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 1）を、N-（6-（2-エチル-5-フルオロフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 3）で置き換え、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オールを、3-（イソプロピルアミノ）プロパン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、3-（（6-（N-（6-（2-エチル-5-フルオロフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（イ

ソプロピル) アミノ) プロパン酸 (119) を合成した。LCMS (条件1) : m/z 554.9 $[M+H]^+$ 、1.74分。 ^1H NMR (400MHz、メタノール- d_4) δ 8.08–8.05 (m, 1H)、7.68–7.54 (m, 2H)、7.26 (dd, $J=8.6$ 、5.6 Hz、1H)、7.18 (dd, $J=7.2$ 、1.2 Hz、1H)、7.10–7.05 (m, 1H)、6.87–6.84 (m, 1H)、6.76 (dd, $J=9.2$ 、2.8 Hz、1H)、4.47–4.40 (m, 1H)、3.64–3.49 (m, 2H)、2.60–2.43 (m, 2H)、2.28–2.19 (m, 1H)、2.16–2.05 (m, 1H)、1.16–1.12 (m, 6H)、0.93 (t, $J=7.6$ Hz、3H)。

【0452】

実施例120：4-((6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (120)

【化179】



バイアル中で、4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 (42.4 mg、0.294 mmol) を、ジオキサン (3 mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (23.5 mg、0.588 mmol) で処理した。得られた混合物を、N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド (中間体b11) (50.0 mg、0.118 mmol) で処理し、18時間攪拌した。混合物を水で希釈し、1MのHCl水溶液を用いて、pHを3~4に調整し、次に、EtOAcで抽出した。有機層を単離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (4 gのシリカゲルカラム、ヘプタン中0~40%のEtOAc/EtOH (3:1) 混合物) によって精製して、4-((6-(N-(6-(2-エチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)オキシ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (120) (約3:1の比率の異性体) を得た。LCMS (条件1) : m/z = 550.1 $[M+H]^+$ 、1.63分。幾何異性体の混合物： ^1H NMR (400MHz、クロロホルム- d) δ 8.01 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.81–7.69 (m, 2H)、7.69–7.56 (m, 1H)、7.46–7.36 (m, 1H)、7.36–7.30 (m, 1H)、7.23 (d, $J=7.4$ Hz、1H)、7.08 (d, $J=7.6$ Hz、1H)、6.93 (d, $J=8.3$ Hz、1H)、6.88 (d, $J=8.3$ Hz、0H)、4.96 (s, 1H)、4.85 (m, 1H)、3.92 (s, 1H)、2.55–2.20 (m, 4H)、2.14–1.80 (m, 7H)、1.79–1.67 (m, 7H)、1.05 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz、クロロホルム- d) δ -58.31 (s, 3F)、-58.45 (s, 1F)。

【0453】

実施例121：3-((6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)オキシ)プロパン酸 (121)

10

20

30

40

50

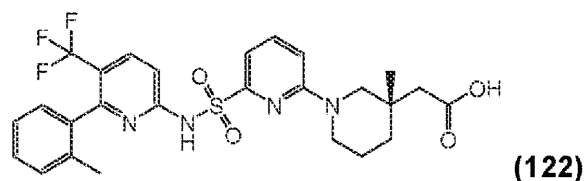
OC(=O)COc1ccc(S(=O)(=O)Nc2nc3ccccc3c(C(F)(F)F)c2)cc1

(121)

10

20

【化 1 8 1】



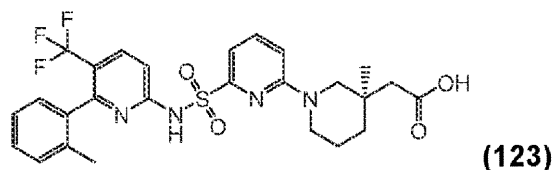
30

40

50

実施例 123 : (R) - 2 - (3 - メチル - 1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸 (123)

【化 182】

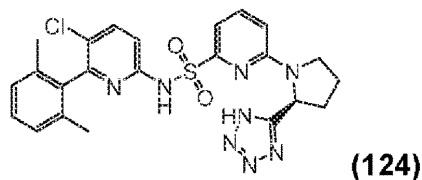


6 - フルオロ - N - (6 - (2 - (ピリミジン - 2 - イル) フェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 15) を、6 - フルオロ - N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 1) で置き換え、4 - メチルピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩を、粗 Boc 脱保護 (TFA を用いて) 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) 酢酸 (中間体 a 5) で置き換えたことを除いて、実施例 18 に記載される手順を用いて、(R) - 2 - (3 - メチル - 1 - (6 - (N - (6 - (o - トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸 (123) を合成した。不明の絶対立体化学の単一の鏡像異性体が、キラル超臨界流体クロマトグラフィーから得られた。LCMS (条件 1) : m/z 549.2 [M+H]⁺、1.55 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ 12.06 (s, 1H)、11.54 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.68 - 7.60 (m, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.32 (t, J = 7.1 Hz、1H)、7.21 (dd, J = 14.8、7.3 Hz、2H)、7.11 - 6.97 (m, 3H)、3.51 - 3.39 (m, 2H)、3.38 - 3.25 (m, 1H)、3.24 - 3.12 (m, 1H)、2.57 - 2.52 (m, 1H)、2.14 - 2.05 (m, 1H)、2.03 - 1.93 (m, 1H)、1.79 (s, 3H)、1.66 - 1.57 (m, 1H)、1.45 - 1.35 (m, 2H)、0.91 - 0.79 (m, 3H)。

【0456】

実施例 124 : (S) - 6 - (2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (124)

【化 183】



6 - フルオロ - N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 10) を、N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - フルオロピリジン - 2 - スルホンアミド (中間体 b 6) で置き換え、2 - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) 酢酸塩酸塩を、(S) - 5 - (ピロリジン - 2 - イル) - 1H - テトラゾールで置き換え、NMP を、DMA で置き換えたことを除いて、実施例 6 に記載される手順を用いて、(S) - 6 - (2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - N - (5 - クロロ - 6 - (2, 6 - ジメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - スルホンアミド (124) を合成した。LCMS (条件 1) : m/z 511.0 [M+H]⁺、1.67 分。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) δ 11

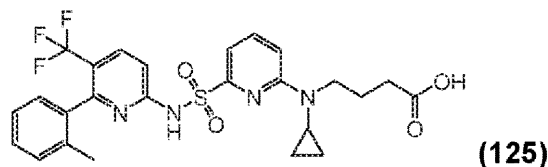
. 12 (s, 1H)、7.89–7.88 (m, 1H)、7.71–7.70 (m, 1H)、7.31–7.14 (m, 3H)、7.08 (dd, J=7.9、4.4 Hz、2H)、6.78–6.63 (m, 1H)、5.31 (dd, J=8.3、1.8 Hz、1H)、3.97 (s, 1H)、3.66–3.64 (m, 1H)、3.35–3.33 (m, 1H)、2.38–2.23 (m, 1H)、2.13–1.90 (m, 3H)、1.79 (app d, J=6.6 Hz、6H)。

【0457】

実施例125：4-(シクロプロピル(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(125)

10

【化184】



工程1において、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(シクロプロピルアミノ)ブタン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で5日間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、4-(シクロプロピル(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(125)を合成した。LCMS(条件1)：m/z 534.9 [M+H]⁺、1.76分。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.04 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.63 (dd, J=8.6、7.3 Hz、1H)、7.48 (dd, J=8.9、0.9 Hz、1H)、7.31–7.27 (m, 1H)、7.25–7.13 (m, 4H)、7.03 (d, J=7.6 Hz、1H)、3.58–3.51 (m, 2H)、2.58–2.53 (m, 1H)、2.11 (t, J=7.4 Hz、2H)、1.86 (s, 3H)、1.75–1.68 (m, 2H)、0.99–0.87 (m, 2H)、0.65–0.61 (m, 2H)。

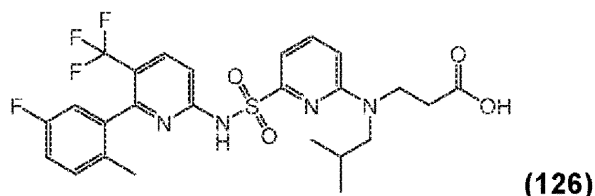
20

30

【0458】

実施例126：3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)プロパン酸(126)

【化185】



40

工程1において、6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、3-(イソブチルアミノ)プロパン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(

50

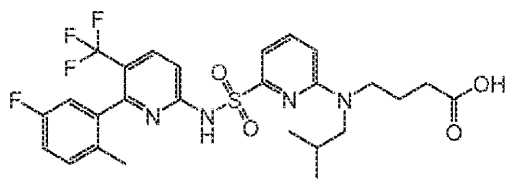
トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)プロパン酸(126)を合成した。LCMS(条件1): m/z 555.1 $[M+H]^+$ 、1.44分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.25(s, 1H)、11.64(s, 1H)、8.16(d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.63(dd, $J=8.7$ 、7.2 Hz、1H)、7.42(d, $J=8.7$ Hz、1H)、7.24(dd, $J=8.6$ 、5.7 Hz、1H)、7.19–7.11(m, 1H)、7.07(d, $J=7.2$ Hz、1H)、6.87(t, $J=7.2$ Hz、2H)、3.60–3.45(m, 1H)、3.23–3.15(dd, $J=25.6$ 、7.5 Hz、1H)、2.37–2.26(m, 2H)、1.91–1.70(m, 1H)、1.66(s, 3H)、1.33–1.14(m, 2H)、0.79–0.67(m, 6H)。

10

【0459】

実施例127: 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)ブタン酸(127)

【化186】



(127)

20

工程1において、6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(イソブチルアミノ)ブタン-1-オール(中間体a6)で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)ブタン酸(127)を合成した。LCMS(条件1): m/z 569.2 $[M+H]^+$ 、1.89分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.11(s, 1H)、11.59(s, 1H)、8.18(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.62(dd, $J=8.7$ 、7.2 Hz、1H)、7.40(d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.23(dd, $J=8.6$ 、5.7 Hz、1H)、7.19–7.11(m, 1H)、7.03(d, $J=7.3$ Hz、1H)、6.93–6.73(m, 2H)、3.28–3.02(m, 2H)、2.17(t, $J=7.2$ Hz、2H)、1.86–1.72(m, 1H)、1.63(s, 3H)、1.57(s, 2H)、1.33–1.16(m, 2H)、0.69(d, $J=5.0$ Hz、6H)。

30

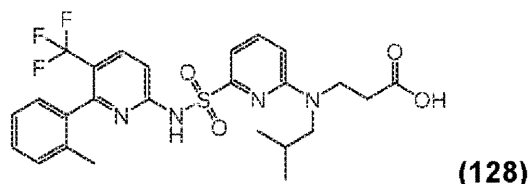
40

【0460】

実施例128: 3-(イソブチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(128)

50

【化 1 8 7】



工程 1 において、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オールを、3-（イソブチルアミノ）プロパン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、3-（イソブチル（6-（N-（6-（オートル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸（128）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 536.9 [M+H]⁺、1.73 分。¹H NMR（400 MHz、メタノール- d_4 ） δ 8.05（d, J=8.9 Hz、1H）、7.63-7.55（m, 1H）、7.52（dd, J=8.9、0.9 Hz、1H）、7.32-7.24（m, 1H）、7.22-7.11（m, 3H）、7.04（d, J=7.5 Hz、1H）、6.80（d, J=8.7 Hz、1H）、3.77-3.57（m, 2H）、3.26（t, J=6.9 Hz、2H）、2.46（t, J=7.1 Hz、2H）、2.02-1.90（m, 1H）、1.87（s, 3H）、0.85（d, J=6.7 Hz、6H）。

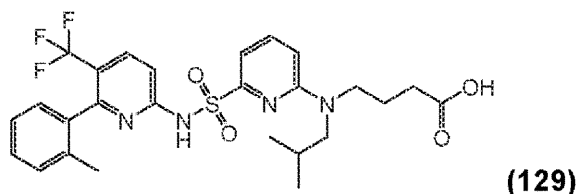
10

20

【0461】

実施例 129：4-（イソブチル（6-（N-（6-（オートル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（129）

【化 1 8 8】



30

工程 1 において、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オールを、4-（イソブチルアミノ）ブタン-1-オール（中間体 a 6）で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-（イソブチル（6-（N-（6-（オートル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（129）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 551.0 [M+H]⁺、1.82 分。¹H NMR（400 MHz、DMSO- d_6 ） δ 12.12（s, 1H）、11.53（s, 1H）、8.16（d, J=8.9 Hz、1H）、7.63（dd, J=8.8、7.3 Hz、1H）、7.41（d, J=8.8 Hz、1H）、7.32-7.25（m, 1H）、7.23-7.11（m, 2H）、7.02（dd, J=11.4、7.4 Hz、2H）、6.87（d, J=8.7 Hz、1H）、3.27-3.02（m, 2H）、2.18（t, J=7.2 Hz、2H）、1.77（dd, J=13.9、7.1 Hz、1H）、1.69（s, 3H）、1.64-1.49（m, 2H）、1.33-1.18（m, 2H）、0.69（dd, J=6.4、2.8 Hz、6H）。

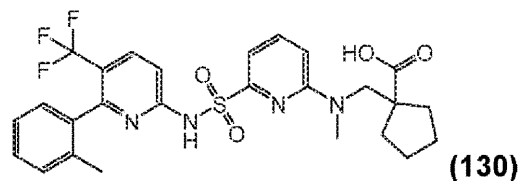
40

【0462】

実施例 130：1-（（メチル（6-（N-（6-（オートル）-5-（トリフルオロ

50

【化 1 8 9】



20

30

CCCCN(CCC)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2cc3cc(C)c(F)cc3cc2C(F)(F)F

(131)

50

δ 12.11 (s, 1H)、11.58 (s, 1H)、8.18 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.63 (dd, $J=8.7$ 、7.2 Hz、1H)、7.43 (d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.24 (dd, $J=8.7$ 、5.7 Hz、1H)、7.17–7.12 (m, 1H)、7.03 (d, $J=7.3$ Hz、1H)、6.94–6.78 (m, 2H)、3.30–3.04 (m, 4H)、2.16 (t, $J=7.3$ Hz、2H)、1.75–1.48 (m, 5H)、1.34–1.28 (m, 2H)、0.73 (t, $J=7.3$ Hz、3H)。

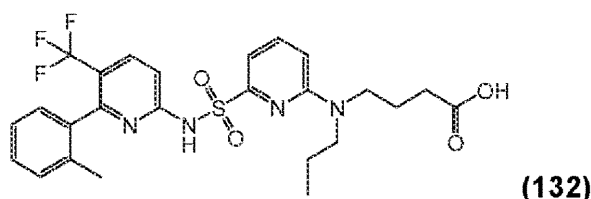
【0464】

実施例132：4-（プロピル（6-（N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸

10

（132）

【化191】



工程1において、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オールを、4-（プロピルアミノ）ブタン-1-オール（中間体a8）で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、4-（プロピル（6-（N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（132）を合成した。LCMS（条件1）： m/z 537.1 [M+H]⁺、1.42分。¹H NMR（400 MHz、DMSO-*d*₆） δ 12.11 (s, 1H)、11.52 (s, 1H)、8.16 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.63 (dd, $J=8.7$ 、7.2 Hz、1H)、7.44 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.32–7.26 (m, 1H)、7.24–7.13 (m, 2H)、7.02 (dd, $J=7.2$ 、5.1 Hz、2H)、6.85 (d, $J=8.6$ Hz、1H)、3.32–3.10 (m, 4H)、2.17 (t, $J=7.3$ Hz、2H)、1.70 (s, 3H)、1.65–1.49 (m, 2H)、1.41–1.26 (m, 2H)、0.73 (t, $J=7.4$ Hz、3H)。

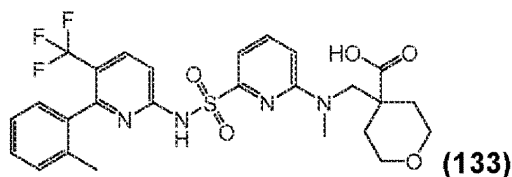
20

30

【0465】

実施例133：4-（（メチル（6-（N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸（133）

【化192】



40

6-フルオロ-N-（6-（2-イソプロピルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体b2）を、6-フルオロ-N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体b1）で置き換え、3-（エチルアミノ）プロパン酸塩酸塩を、4-（（メチルアミノ）メチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸臭化水素酸塩（中間体a9）で置き換え、K₂CO₃を、N，N-ジイソプロピルエチルア

50

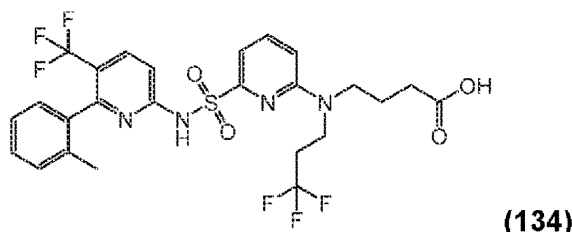
ミンで置き換えたことを除いて、実施例 70 に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(133)を合成した。LCMS(条件1): m/z 565.2 $[M+H]^+$ 、1.82分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.83(s, 1H)、11.67(s, 1H)、8.16(d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.66(dd, $J=8.6$ 、7.4 Hz、1H)、7.42(d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.33-7.29(m, 1H)、7.23-7.18(m, 2H)、7.10(d, $J=7.2$ Hz、1H)、7.05(d, $J=7.5$ Hz、1H)、6.88(d, $J=8.7$ Hz、1H)、3.76(d, $J=14.2$ Hz、1H)、3.64-3.54(m, 3H)、3.17(t, $J=11.4$ Hz、2H)、2.86(s, 3H)、1.73-1.67(m, 5H)、1.43-1.32(m, 2H)。 ^{19}F NMR(376 MHz、DMSO- d_6) δ -57.08(s)。

10

【0466】

実施例 134: 4-((6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ブタン酸(134)

【化193】



20

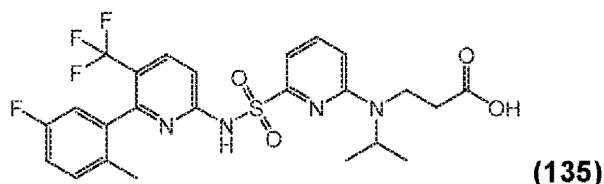
工程 1において、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、粗 4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ブタン-1-オール(中間体 a10)で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で4日にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ブタン酸(134)を合成した。LCMS(条件1): m/z 590.9 $[M+H]^+$ 、1.91分。 ^1H NMR(400MHz、メタノール- d_4) δ 8.03(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.62(dd, $J=8.7$ 、7.3 Hz、1H)、7.49-7.40(m, 1H)、7.31-7.27(m, 1H)、7.23-7.12(m, 3H)、7.01(d, $J=7.6$ Hz、1H)、6.95-6.85(m, 1H)、3.69-3.64(m, 2H)、3.47-3.42(m, 2H)、2.44-2.24(m, 4H)、1.85(s, 3H)、1.83-1.77(m, 2H)。

30

【0467】

実施例 135: 3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)プロパン酸(135)

【化194】



40

50

工程 1 において、6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 10)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で6日間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)プロパン酸(135)を合成した。LCMS(条件1):m/z 540.9[M+H]⁺、1.91分。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄)δ 8.07(d, J=8.9Hz、1H)、7.61(dd, J=8.8、7.3Hz、1H)、7.57-7.51(m, 1H)、7.23-7.14(m, 2H)、7.05-7.00(m, 1H)、6.85(d, J=8.7Hz、1H)、6.78(dd, J=9.1、2.8Hz、1H)、4.47-4.39(m, 1H)、3.58-3.53(m, 2H)、2.56-2.43(m, 2H)、1.82(s, 3H)、1.13(d, J=6.7Hz、6H)。

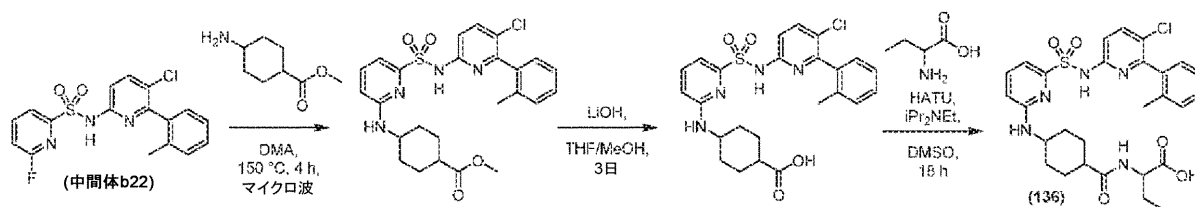
10

【0468】

実施例 136: 2-(4-((6-(N-(5-クロロ-6-(オートリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)ブタン酸(136)

20

【化195】



工程 1. メチル 4-((6-(N-(5-クロロ-6-(オートリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレートの合成

30

マイクロ波バイアル中で、N-(5-クロロ-6-(オートリル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 22)(0.30g、0.79mmol)及びメチル 4-アミノシクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩(0.53g、2.7mmol)を、DMA(11mL)に溶解させ、次に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.1mL、12mmol)を加え、反応物を、マイクロ波中で、150℃で2時間加熱した。さらなる分量のメチル 4-アミノシクロヘキサンカルボキシレート塩酸塩(0.53g、2.7mmol)を加え、反応物を、マイクロ波中で、150℃で2時間にわたって再度加熱した。反応物を、分取 HPLC によって精製して、予測される生成物メチル 4-((6-(N-(5-クロロ-6-(オートリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレートを得た。LCMS(条件1):m/z 515.2[M+H]⁺、1.92分。

40

【0469】

工程 2. 4-((6-(N-(5-クロロ-6-(オートリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸の合成
フラスコ中で、メチル 4-((6-(N-(5-クロロ-6-(オートリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート(240mg、0.47mmol)を、THF:MeOH(2mL)の3:2混合物に溶解させ、次に、LiOH(0.47mL、1.4mmol、水中3M)を加え、混合

50

物を、30秒間(×2)にわたってヒートガンを用いて加熱した。第2及び第3の分量のLiOH(0.47mL、1.4mmol、水中3M)を加え、反応物を室温で3日間攪拌させた。次に、溶媒を除去し、粗生成物4-(6-(N-(5-クロロ-6-(オートル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸を、精製せずに次の反応に直接使用した。LCMS(条件1): m/z 501.1 [M+H]⁺、1.79分。

【0470】

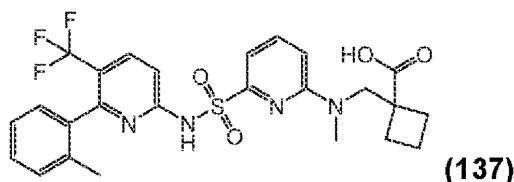
工程3. 2-(4-(6-(N-(5-クロロ-6-(オートル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボキサミド)ブタン酸(136)の合成

バイアル中で、粗4-(6-(N-(5-クロロ-6-(オートル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸(26mg、0.052mmol)を、DMSO(1mL)に溶解させ、次に、HATU(40mg、0.10mmol)、2-アミノブタン酸(21mg、0.21mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(67mg、0.52mmol)を、続いて反応混合物に加えた。一晩攪拌した後、反応物を、溶媒調整剤として酢酸アンモニウムを用いた分取HPLCによって精製して、予測される生成物2-(4-(6-(N-(5-クロロ-6-(オートル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)シクロヘキサンカルボキサミド)ブタン酸(136)を得た。LCMS(条件1): m/z 586.0 [M+H]⁺、1.70分。¹H(400MHz、DMSO-d₆) δ 11.01(s, 1H)、7.95(d, J=8.8Hz, 1H)、7.52-7.51(m, 1H)、7.44(d, J=8.7Hz, 1H)、7.35-7.15(m, 4H)、7.03(d, J=7.2Hz, 2H)、6.98(d, J=7.2Hz, 1H)、6.76(d, J=8.1Hz, 1H)、6.69(s, 1H)、3.62(b s, 1H)、3.34(s, 3H、溶媒により不明瞭)、2.55-2.53(m, 3H)、2.19-2.07(m, 1H)、1.92(s, 3H)、1.69(q, J=9.8Hz, 2H)、1.50(s, 2H)、1.47-1.27(m, 4H)。

【0471】

実施例137: 1-(メチル(6-(N-(6-(オートル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸(137)

【化196】



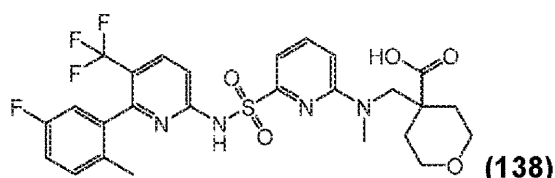
6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、6-フルオロ-N-(6-(オートル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸塩酸塩を、1-(メチルアミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸臭化水素酸塩(中間体a2)で置き換え、K₂CO₃を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、1-(メチル(6-(N-(6-(オートル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸(137)を合成した。LCMS(条件1): m/z 535.1 [M+H]⁺、1.87分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.48(s, 1H)、11.61(s, 1H)、8.17(d, J=8.9Hz, 1H)、7.65(dd, J=8.7、7.3

H z、1 H)、7.44 (d, J=8.8 Hz、1 H)、7.33-7.29 (m, 1 H)、7.23-7.18 (m, 2 H)、7.10 (d, J=7.2 Hz、1 H)、7.02 (d, J=7.5 Hz、1 H)、6.88 (d, J=8.7 Hz、1 H)、3.91 (d, J=14.3 Hz、1 H)、3.81 (d, J=14.1 Hz、1 H)、2.82 (s, 3 H)、2.14-2.11 (m, 2 H)、1.87-1.76 (m, 6 H)、1.67-1.60 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz、DMSO-d₆) δ -57.07 (s).

【0472】

実施例138：4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(138)
【化197】

10



(138)

6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸塩酸塩を、4-((メチルアミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸臭化水素酸塩(中間体a9)で置き換え、K₂CO₃を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(138)を合成した。LCMS(条件1): m/z 583.1 [M+H]⁺、1.82分。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1 H)、11.72 (s, 1 H)、8.18 (d, J=8.8 Hz、1 H)、7.66 (dd, J=8.6、7.4 Hz、1 H)、7.43 (d, J=8.7 Hz、1 H)、7.26 (dd, J=8.5、5.8 Hz、1 H)、7.19-7.14 (m, 1 H)、7.11 (d, J=7.2 Hz、1 H)、6.95 (dd, J=9.3、2.4 Hz、1 H)、6.88 (d, J=8.7 Hz、1 H)、3.76 (d, J=14.4 Hz、1 H)、3.65-3.52 (m, 3 H)、3.17 (t, J=11.5 Hz、2 H)、2.86 (s, 3 H)、1.74-1.66 (m, 5 H)、1.42-1.25 (m, 2 H). ^{19}F NMR (376 MHz、DMSO-d₆) δ -57.20 (s, 3 F)、-118.33 (s, 1 F).

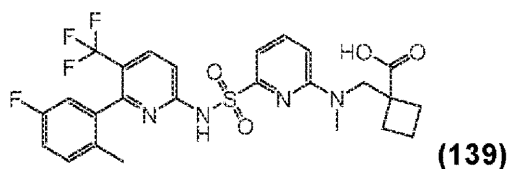
20

30

【0473】

実施例139：1-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸(139)
【化198】

40



(139)

6-フルオロ-N-(6-(2-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)

50

ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b2)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸塩酸塩を、1-((メチルアミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸臭化水素酸塩(中間体a2)で置き換え、 K_2CO_3 を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換えたことを除いて、実施例70に記載される手順を用いて、1-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸(139)を合成した。LCMS(条件1): m/z 553.2 [M+H]⁺、1.86分。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.44(s, 1H)、11.65(s, 1H)、8.18(d, J=8.9 Hz、1H)、7.65(dd, J=8.7、7.3 Hz、1H)、7.44(d, J=8.8 Hz、1H)、7.26(dd, J=8.5、5.8 Hz、1H)、7.19-7.14(m, 1H)、7.10(d, J=7.2 Hz、1H)、6.91-6.87(m, 2H)、3.91(d, J=14.1 Hz、1H)、3.81(d, J=14.2 Hz、1H)、2.82(s, 3H)、2.14-2.08(m, 2H)、1.83-1.80(m, 3H)、1.71(s, 3H)、1.68-1.63(m, 1H)。¹⁹F NMR(376 MHz、DMSO-d₆) δ -57.18(s, 3F)、-118.34(s, 1F)。

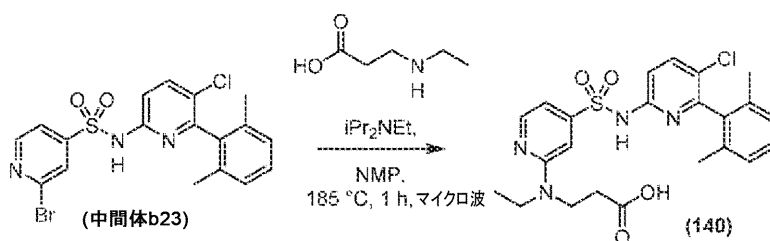
10

【0474】

20

実施例140: 3-((4-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸(140)

【化199】



30

マイクロ波バイアルに、2-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミド(中間体b23)(60 mg、0.13 mmol)、3-(エチルアミノ)プロパン酸(150 mg、1.3 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(100 mg、0.77 mmol)、及びNMP(1.5 mL)を加えた。混合物を、マイクロ波中で1時間にわたって185 °Cに加熱した。反応物を冷却し、MeOHで希釈し、質量トリガー(mass-triggered)分取HPLC(25~70%のMeCN/H₂O+0.05%のTFA、100 mL/分)によって直接精製した。画分を、凍結乾燥により乾固させ、MeOH中で再懸濁させ、0.1 mLの1 MのHCl水溶液で処理した。材料を減圧下で濃縮して、3-((4-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸(140)を得た。LCMS(条件1): m/z 489.0 [M+H]⁺、1.48分。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.51(br s, 1H)、11.42(s, 1H)、8.20(dd, J=5.1、3.7 Hz、1H)、7.97(d, J=8.5 Hz、1H)、7.31-6.99(m, 4H)、6.80(d, J=4.7 Hz、2H)、3.56(t, J=7.0 Hz、2H)、3.29(q, J=6.9 Hz、2H)、2.44(t, J=7.2 Hz、2H)、1.72(d, J=3.7 Hz、6H)、0.96(t, J=6.8 Hz、3H)。

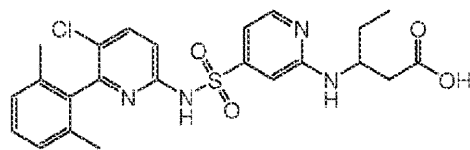
40

50

【0475】

実施例141：（3-（（4-（N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ペンタン酸（141）

【化200】



(141)

10

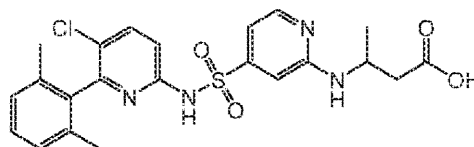
3-（エチルアミノ）プロパン酸を、3-アミノペンタン酸で置き換えたことを除いて、実施例140に記載される手順を用いて、（3-（（4-（N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ペンタン酸（141）を合成した。LCMS（条件1）： m/z 489.0 [M+H]⁺、1.58分。¹H NMR NMR（400MHz、DMSO-d₆） δ 12.30（br s, 1H）、11.21（br s, 1H）、8.30（d, J=5.0 Hz, 1H）、7.78（s, 1H）、7.58-7.42（m, 2H）、7.16（dd, J=8.3, 6.7 Hz, 1H）、7.06（d, J=7.9 Hz, 2H）、6.61（d, J=8.7 Hz, 1H）、3.41-3.03（m, 2H）、2.55（d, J=5.3 Hz, 1H）、2.43-2.39（m, 1H）、1.77（s, 6H）、1.66-1.47（m, 2H）、0.90（t, J=7.5 Hz, 3H）。

20

【0476】

実施例142：3-（（4-（N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（142）

【化201】



(142)

30

3-（エチルアミノ）プロパン酸を、3-アミノブタン酸で置き換えたことを除いて、実施例140に記載される手順を用いて、3-（（4-（N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸（142）を合成した。LCMS（条件1）： m/z 475.0 [M+H]⁺、1.54分。¹H NMR（400MHz、DMSO-d₆） δ 12.82（br s, 1H）、11.00（br s, 1H）、8.26（d, J=5.0 Hz, 1H）、7.67（s, 1H）、7.54（d, J=4.9 Hz, 1H）、7.47（d, J=8.7 Hz, 2H）、7.17-7.12（m, 1H）、7.05（d, J=7.5 Hz, 2H）、6.53（d, J=8.7 Hz, 1H）、3.80（br s, 1H）、3.56（q, J=8.2 Hz, 1H）、2.41-2.39（m, 2H）、1.78（s, 6H）、1.18（d, J=6.5 Hz, 2H）。

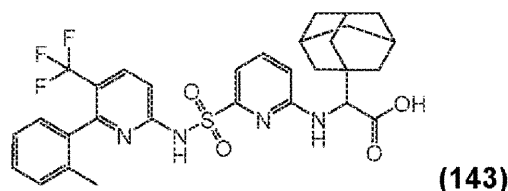
40

【0477】

実施例143：2-（アダマンタン-1-イル）-2-（（6-（N-（6-（オートリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）酢酸（143）

50

【化 2 0 2】



2-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミド(中間体b23)を、6-フルオロ-N-(6-(6-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、3-(エチルアミノ)プロパン酸を、2-(アダマantan-1-イル)-2-アミノ酢酸で置き換えたことを除いて、実施例140に記載される手順を用いて、2-(アダマantan-1-イル)-2-((6-(N-(6-(6-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)酢酸(143)を合成した。LCMS(条件1): m/z 601.0 $[M+H]^+$ 、1.81分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.63(s, 1H)、11.60(s, 1H)、8.14(d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.54-7.51(m, 2H)、7.24-6.79(m, 6H)、4.33(d, $J=9.1$ Hz、1H)、4.17(s, 1H)、2.05-1.30(m, 18H)。

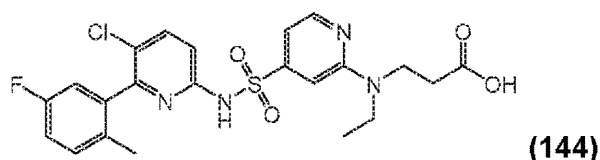
10

20

【0478】

実施例144: 3-((4-(N-(5-クロロ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸(144)

【化 2 0 3】



2-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミド(中間体b23)を、2-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミド(中間体b24)で置き換えたことを除いて、実施例140に記載される手順を用いて、3-((4-(N-(5-クロロ-6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸(144)を合成した。LCMS(条件1): m/z 493.1 $[M+H]^+$ 、1.59分。 ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) δ 12.90(s, 1H)、11.50(s, 1H)、8.22(d, $J=4.3$ Hz、1H)、7.99(d, $J=8.7$ Hz、1H)、7.39-7.05(m, 3H)、7.00-6.95(m, 1H)、6.83(d, $J=6.5$ Hz、2H)、3.58(q, $J=7.2$ Hz、2H)、3.31(q, $J=7.0$ Hz、2H)、2.46-2.41(m, 2H)、1.81(br s, 3H)、0.96(t, $J=7.0$ Hz、3H)。

30

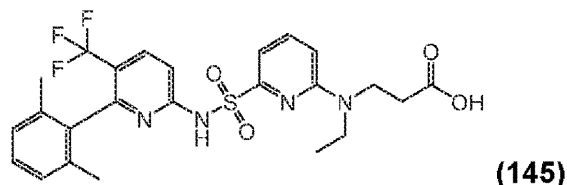
40

【0479】

実施例145: 3-((6-(N-(6-(2,6-ジメチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸(145)

50

【化 2 0 4】



2-ブロモ-N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)ピリジン-4-スルホンアミド(中間体b23)を、N-(6-(2,6-ジメチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b25)で置き換えたことを除いて、実施例140に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(2,6-ジメチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(エチル)アミノ)プロパン酸(145)を合成した。LCMS(条件1): m/z 523.1 $[M+H]^+$ 、1.76分。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.90 (s, 1H)、11.50 (s, 1H)、8.22 (d, $J=4.3$ Hz、1H)、7.99 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、7.39-7.05 (m, 3H)、7.00-6.95 (m, 1H)、6.83 (d, $J=6.5$ Hz、2H)、3.58 (t, $J=7.2$ Hz、2H)、3.31 (q, $J=7.0$ Hz、2H)、2.46-2.41 (m, 2H)、1.81 (br s, 3H)、1.78 (s, 3H)、0.96 (t, $J=7.0$ Hz、3H)。

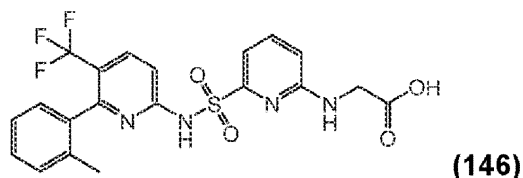
10

20

【0480】

実施例146: (6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)グリシン(146)

【化 2 0 5】



30

6-フルオロ-N-(6-(2-(ピリミジン-2-イル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b15)を、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)で置き換え、4-メチルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩を、グリシンで置き換えたことを除いて、実施例18に記載される手順を用いて、(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)グリシン(146)を合成した。LCMS(条件1): m/z 467.1 $[M+H]^+$ 、1.61分。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) δ 12.56 (br s, 1H)、7.60 (d, $J=9.0$ Hz、1H)、7.43-7.34 (m, 1H)、7.29-7.09 (m, 5H)、7.01 (d, $J=7.4$ Hz、1H)、6.94 (d, $J=7.0$ Hz、1H)、6.52 (d, $J=8.3$ Hz、1H)、6.42 (s, 1H)、3.59 (d, $J=4.1$ Hz、2H)、1.92 (s, 3H)。

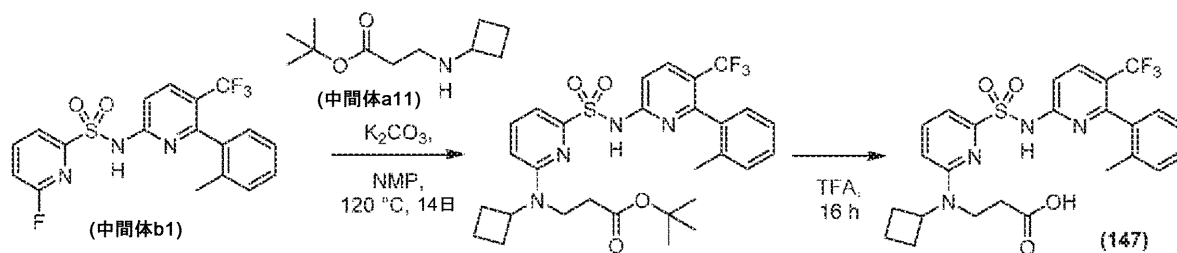
40

【0481】

実施例147: 3-(シクロブチル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸(147)

50

【化 206】



工程 1. tert-ブチル 3-((シクロブチル (6-((N-(6-(tert-ブチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパノエートの合成

バイアル中で、6-フルオロ-N-(6-(tert-ブチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b1) (250 mg、0.608 mmol) を、NMP (3 mL) に取り込み、tert-ブチル 3-((シクロブチルアミノ)プロパノエート (中間体 a11) (242 mg、1.22 mmol) 及び K_2CO_3 (252 mg、1.82 mmol) を加え、反応物を 120 °C に加熱した。14 日後、反応物を 1 M の HCl に注ぎ、EtOAc (×3) で抽出した。次に、有機物を、水及び塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (24 g の Redi Sep Rf Gold シリカゲルカラム、0~30% の EtOAc / ヘプタン) によって精製して、生成物 tert-ブチル 3-((シクロブチル (6-((N-(6-(tert-ブチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパノエートを黄色の油として得た。条件 1、LCMS: m/z 590.9 [M+H]⁺、1.93 分。

【0482】

工程 2. 3-((シクロブチル (6-((N-(6-(tert-ブチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸 (147) の合成

バイアル中で、tert-ブチル 3-((シクロブチル (6-((N-(6-(tert-ブチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパノエート (26.8 mg、0.045 mmol) を、TFA (1 mL) に取り込み、一晩静置させた。16 時間後、材料を減圧下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 g の Redi Sep Rf Gold シリカゲルカラム、0~40% の EtOAc / ヘプタン) によって精製して、3-((シクロブチル (6-((N-(6-(tert-ブチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸 (147) を黄色の油として得た。LCMS (条件 1): m/z 534.9 [M+H]⁺、1.71 分。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 8.07 (d, J=8.9 Hz、1H)、7.66-7.54 (m, 2H)、7.31-7.27 (m, 1H)、7.23-7.18 (m, 2H)、7.18-7.15 (m, 1H)、7.05 (d, J=7.6 Hz、1H)、6.80 (d, J=8.7 Hz、1H)、4.37-4.23 (m, 1H)、3.76-3.71 (m, 2H)、2.41 (t, J=7.5 Hz、2H)、2.31-2.20 (m, 2H)、2.17-2.03 (m, 2H)、1.88 (s, 3H)、1.80-1.58 (m, 2H)。

【0483】

実施例 148: 3-((プロピル (6-((N-(6-(tert-ブチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸 (148)

10

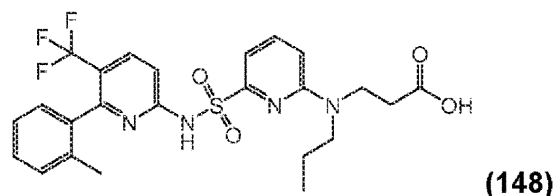
20

30

40

50

【化 2 0 7】

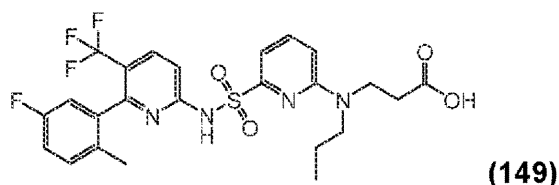


工程 1 において、tert-ブチル 3-（シクロブチルアミノ）プロパノエート（中間体 a 1 1）を、tert-ブチル 3-（プロピルアミノ）プロパノエートで置き換え、K₂CO₃を、N，N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換え、工程 2 において、TFAを、HCl で置き換えたことを除いて、実施例 1 4 7 に記載される手順を用いて、3-（プロピル（6-（N-（6-（o-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸（1 4 8）を合成した。LCMS（条件 1）：m/z 523.2 [M+H]⁺、1.41 分。¹H NMR（400 MHz、メタノール-d₄）δ 8.05（d，J=8.9 Hz、1 H）、7.63-7.49（m，2 H）、7.33-7.26（m，1 H）、7.23-7.14（m，3 H）、7.05（d，J=7.5 Hz、1 H）、6.79（d，J=8.6 Hz、1 H）、3.69-3.64（m，2 H）、3.39（dd，J=7.7、4.0 Hz、2 H）、2.47（t，J=7.1 Hz、2 H）、1.88（s，3 H）、1.60-1.43（m，2 H）、0.91-0.83（m，3 H）。

【0 4 8 4】

実施例 1 4 9：3-（（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（プロピル）アミノ）プロパン酸（1 4 9）

【化 2 0 8】

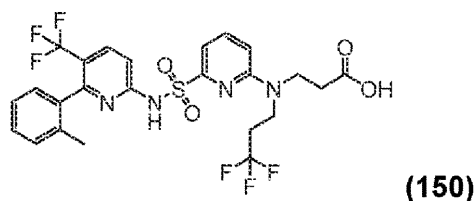


工程 1 において、6-フルオロ-N-（6-（o-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 1）を、6-フルオロ-N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b 1 0）で置き換え、tert-ブチル 3-（シクロブチルアミノ）プロパノエート（中間体 a 1 1）を、tert-ブチル 3-（プロピルアミノ）プロパノエートで置き換え、K₂CO₃を、N，N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換え、工程 2 において、TFAを、HCl で置き換えたことを除いて、実施例 1 4 7 に記載される手順を用いて、3-（（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（プロピル）アミノ）プロパン酸（1 4 9）を合成した。LCMS（条件 1）：m/z 541.1 [M+H]⁺、1.42 分。¹H NMR（400 MHz、メタノール-d₄）δ 8.06（d，J=8.9 Hz、1 H）、7.58（dd，J=8.7、7.3 Hz、1 H）、7.51（dd，J=8.7、0.8 Hz、1 H）、7.22-7.16（m，1 H）、7.15（d，J=7.2 Hz、1 H）、7.06-6.98（m，1 H）、6.78（dd，J=8.8、2.4 Hz、2 H）、3.69-3.64（m，2 H）、3.43-3.33（m，2 H）、2.44（t，J=7.2 Hz、2 H）、1.81（s，3 H）、1.57-1.43（m，2 H）、0.86（t，J=7.4 Hz、3 H）。

【0485】

実施例150：3-((6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)プロパン酸(150)

【化209】



10

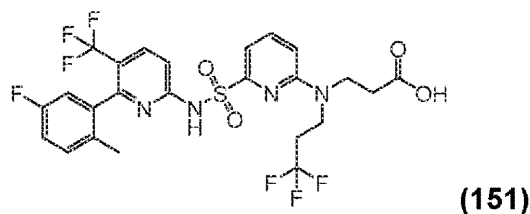
工程1において、tert-ブチル3-(シクロブチルアミノ)プロパノエート(中間体a11)を、tert-ブチル3-((3,3,3-トリフルオロプロピルアミノ)プロパノエート(中間体a12)で置き換え、K₂CO₃を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換え、工程2において、TFAを、HClで置き換えたことを除いて、実施例147に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)プロパン酸(150)を合成した。LCMS(条件1): m/z 577.1 [M+H]⁺、1.40分。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.04(d, J=8.8Hz、1H)、7.65(dd, J=8.7、7.3Hz、1H)、7.48(dd, J=8.9、0.9Hz、1H)、7.32-7.26(m, 1H)、7.24(d, J=7.3Hz、1H)、7.20(d, J=8.0Hz、1H)、7.18-7.14(m, 1H)、7.03(d, J=7.6Hz、1H)、6.86(d, J=8.7Hz、1H)、3.77-3.61(m, 4H)、2.52(t, J=6.8Hz、2H)、2.45-2.31(m, 2H)、1.86(s, 3H)。

20

【0486】

実施例151：3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)プロパン酸(151)

【化210】



30

工程1において、6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b10)で置き換え、tert-ブチル3-(シクロブチルアミノ)プロパノエート(中間体a11)を、tert-ブチル3-((3,3,3-トリフルオロプロピルアミノ)プロパノエート(中間体a12)で置き換え、K₂CO₃を、N,N-ジイソプロピルエチルアミンで置き換え、工程2において、TFAを、HClで置き換えたことを除いて、実施例147に記載される手順を用いて、3-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)プロパン酸(151)を合成した。LCMS(

40

50

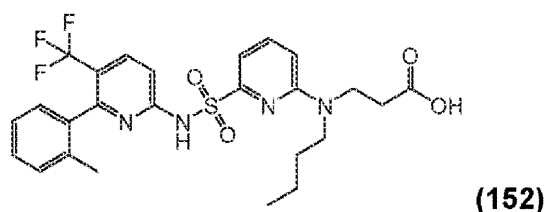
条件 1) : m/z 595.1 $[M+H]^+$ 、1.41 分。 ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.05 (d, $J=8.8$ Hz、1H)、7.69–7.61 (m, 1H)、7.45 (dd, $J=8.8$ 、0.9 Hz、1H)、7.24 (d, $J=7.3$ Hz、1H)、7.20 (dd, $J=8.5$ 、5.6 Hz、1H)、7.06–6.98 (m, 1H)、6.86 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、6.77 (dd, $J=9.2$ 、2.8 Hz、1H)、3.79–3.64 (m, 4H)、2.51 (t, $J=6.8$ Hz、2H)、2.45–2.30 (m, 2H)、1.80 (s, 3H)。

【0487】

実施例 152 : 3-(ブチル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸 (152)

10

【化 211】



工程 1 において、*tert*-ブチル 3-(シクロブチルアミノ)プロパノエート (中間体 a11) を、*tert*-ブチル 3-(ブチルアミノ)プロパノエートで置き換え、 K_2CO_3 を、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミンで置き換え、工程 2 において、TFA を、HCl で置き換えたことを除いて、実施例 147 に記載される手順を用いて、3-(ブチル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸 (152) を合成した。LCMS (条件 1) : m/z 536.9 $[M+H]^+$ 、1.72 分。 ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.05 (d, $J=8.9$ Hz、1H)、7.64–7.49 (m, 2H)、7.32–7.25 (m, 1H)、7.23–7.13 (m, 3H)、7.05 (d, $J=7.5$ Hz、1H)、6.78 (d, $J=8.7$ Hz、1H)、3.74–3.59 (m, 2H)、3.47–3.37 (m, 2H)、2.46 (t, $J=7.1$ Hz、2H)、1.87 (s, 3H)、1.56–1.42 (m, 2H)、1.34–1.28 (m, 2H)、0.92 (t, $J=7.3$ Hz、3H)。

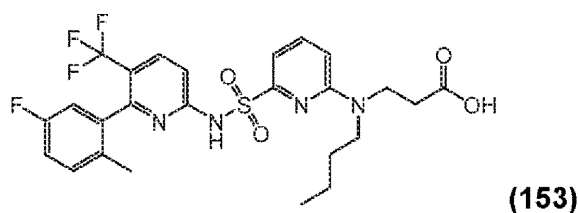
20

30

【0488】

実施例 153 : 3-(ブチル(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸 (153)

【化 212】



40

工程 1 において、6-フルオロ-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b1) を、6-フルオロ-N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド (中間体 b10) で置き換え、*tert*-ブチル 3-(シクロブチルアミノ)プロパノエート (中間体 a11) を、*tert*-ブチル 3-(ブチルアミノ)プロパノエートで置き換え、 K_2CO_3 を、*N,N*-ジイソ

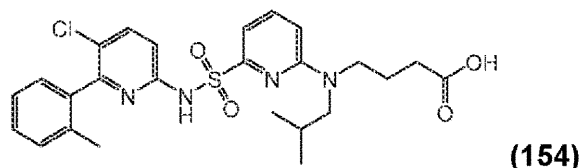
50

ロピルエチルアミンで置き換え、工程 2 において、TFA を、HCl で置き換えたことを除いて、実施例 147 に記載される手順を用いて、3-（ブチル（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸（153）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 554.9 [M+H]⁺、1.74 分。¹H NMR（400 MHz、メタノール-d₄） δ 8.07（dd, J=8.9、7.4 Hz、1H）、7.62-7.55（m、1H）、7.51-7.43（m、1H）、7.24-7.16（m、1H）、7.15-7.11（m、1H）、7.07-6.98（m、1H）、6.83-6.63（m、1H）、6.78（dd, J=8.9、2.1 Hz、1H）、3.71-3.51（m、2H）、3.49-3.36（m、2H）、2.47-2.34（m、2H）、1.98-1.77（m、3H）、1.63-1.42（m、2H）、1.38-1.17（m、2H）、1.03-0.82（m、3H）。

10

【0489】

実施例 154：4-（（6-（N-（5-クロロ-6-（*o*-トリル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（イソブチル）アミノ）ブタン酸（154）
【化 213】



20

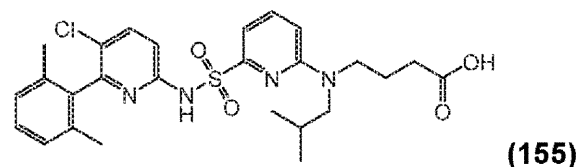
工程 1 において、6-フルオロ-N-（6-（*o*-トリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）ピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b1）を、N-（5-クロロ-6-（*o*-トリル）ピリジン-2-イル）-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド（中間体 b22）で置き換え、4-（ブチルアミノ）ブタン-1-オールを、4-（イソブチルアミノ）ブタン-1-オール（中間体 a6）で置き換え、マイクロ波中における、200℃で 1 時間にわたる加熱を、油浴中における、130℃で 18 時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-（（6-（N-（5-クロロ-6-（*o*-トリル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（イソブチル）アミノ）ブタン酸（154）を合成した。LCMS（条件 1）： m/z 517.1 [M+H]⁺、1.44 分。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆） δ 12.11（s、1H）、11.12（s、1H）、7.91（d, J=8.7 Hz、1H）、7.63（dd, J=8.7、7.2 Hz、1H）、7.32-7.25（m、2H）、7.25-7.15（m、2H）、7.03（d, J=7.2 Hz、1H）、6.97（dd, J=7.5、1.5 Hz、1H）、6.87（d, J=8.7 Hz、1H）、3.31-3.30（m、2H）、3.16（d, J=7.5 Hz、2H）、2.19（t, J=7.2 Hz、2H）、1.84-1.75（m、4H）、1.64-1.53（m、2H）、0.72（d, J=6.6 Hz、6H）。

30

【0490】

実施例 155：4-（（6-（N-（5-クロロ-6-（2,6-ジメチルフェニル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（イソブチル）アミノ）ブタン酸（155）
【化 214】

40



50

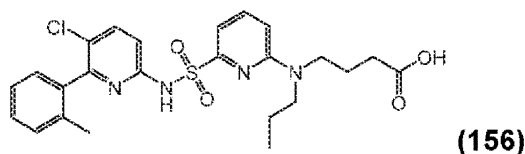
工程 1 において、6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)を、N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 6)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(イソブチルアミノ)ブタン-1-オール(中間体 a 6)で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、130℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソブチル)アミノ)ブタン酸(155)を合成した。LCMS(条件1): m/z 531.1 [M+H]⁺、1.47分。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.12(s, 1H)、11.14(s, 1H)、7.92(d, J=8.8 Hz、1H)、7.60(dd, J=8.7、7.2 Hz、1H)、7.26(d, J=8.8 Hz、1H)、7.16(dd, J=8.1、7.0 Hz、1H)、7.02(dd, J=14.0、7.5 Hz、3H)、6.85(d, J=8.8 Hz、1H)、3.30(s, 2H)、3.16(d, J=7.4 Hz、2H)、2.20(t, J=7.2 Hz、2H)、1.92-1.77(m, 1H)、1.71(s, 6H)、1.59(t, J=7.7 Hz、2H)、0.74(d, J=6.6 Hz、6H)。

10

【0491】

実施例 156: 4-((6-(N-(5-クロロ-6-(オートリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸(156)
【化 215】

20



6-フルオロ-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 1)を、N-(5-クロロ-6-(オートリル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体 b 22)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(プロピルアミノ)ブタン-1-オール(中間体 a 8)で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、130℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例 87 に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(5-クロロ-6-(オートリル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸(156)を合成した。LCMS(条件1): m/z 503.1 [M+H]⁺、1.40分。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.09(s, 1H)、11.11(s, 1H)、7.91(d, J=8.8 Hz、1H)、7.64(dd, J=8.7、7.3 Hz、1H)、7.35-7.26(m, 2H)、7.26-7.15(m, 2H)、7.09-6.94(m, 2H)、6.85(d, J=8.7 Hz、1H)、3.32-3.19(m, 4H)、2.18(t, J=7.3 Hz、2H)、1.84(s, 3H)、1.67-1.51(m, 2H)、1.42-1.29(m, 2H)、0.75(t, J=7.3 Hz、3H)。

30

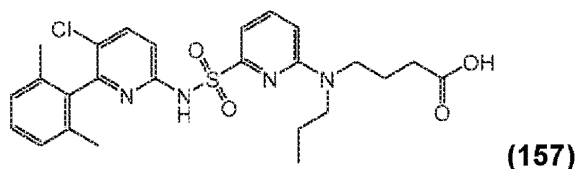
40

【0492】

実施例 157: 4-((6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸(157)

50

【化 2 1 6】

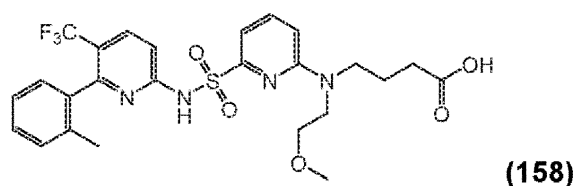


6-フルオロ-N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド(中間体b1)を、N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)-6-フルオロピリジン-2-スルホンアミド(中間体b6)で置き換え、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-(プロピルアミノ)ブタン-1-オール(中間体a8)で置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、130℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、4-((6-(N-(5-クロロ-6-(2,6-ジメチルフェニル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸(157)を合成した。LCMS(条件1): m/z 517.1 [M+H]⁺、1.44分。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.12(s, 1H)、11.13(s, 1H)、7.92(d, J=8.8Hz, 1H)、7.61(dd, J=8.7、7.3Hz, 1H)、7.29(d, J=8.8Hz, 1H)、7.16(dd, J=8.1、7.0Hz, 1H)、7.02(dd, J=14.7、7.4Hz, 3H)、6.82(d, J=8.7Hz, 1H)、3.27(dd, J=15.4、7.9Hz, 4H)、2.20(t, J=7.3Hz, 2H)、1.71(s, 6H)、1.65-1.53(m, 2H)、1.42-1.29(m, 2H)、0.77(t, J=7.4Hz, 3H)。

【0493】

実施例158: 4-((2-メトキシエチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(158)

【化 2 1 7】



工程1において、4-(ブチルアミノ)ブタン-1-オールを、4-((2-メトキシエチル)アミノ)ブタン-1-オールで置き換え、マイクロ波中における、200℃で1時間にわたる加熱を、油浴中における、120℃で18時間にわたる加熱で置き換えたことを除いて、実施例87に記載される手順を用いて、4-((2-メトキシエチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸(158)を合成した。LCMS(条件1): m/z 553.2 [M+H]⁺、1.35分。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.05(d, J=8.9Hz, 1H)、7.61-7.49(m, 2H)、7.31-7.27(m, 1H)、7.24-7.12(m, 3H)、7.04(d, J=7.6Hz, 1H)、6.88(d, J=8.7Hz, 1H)、3.61-3.56(m, 2H)、3.49-3.44(m, 2H)、3.42-3.37(m, 2H)、3.24(s, 3H)、2.26(t, J=7.1Hz, 2H)、1.88(s, 3H)、1.83-1.75(m, 2H)。

【0494】

投与及び医薬組成物

本発明の化合物の治療的使用のために、このような化合物は、単独で又は医薬組成物の一部として投与される。したがって、本発明の別の態様において、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び1つ又は複数の薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。さらなる実施形態において、組成物は、本明細書に記載されるものなどの少なくとも2つの薬学的に許容できる担体を含む。医薬組成物は、経口投与、非経口投与（例えば、注射、注入、経皮又は局所投与による）、及び直腸投与などの特定の投与経路のために製剤化され得る。局所投与はまた、吸入又は鼻腔内投与に関し得る。特定の実施形態において、本発明の化合物を含む医薬組成物は、筋肉内、静脈内、皮下、経口、肺内、髄腔内、局所的又は鼻腔内投与のために製剤化され得る。

10

【0495】

本発明の医薬組成物は、固体形態（限定はされないが、カプセル剤、錠剤、丸薬、粒剤、粉末剤又は坐薬を含む）、又は液体形態（限定はされないが、溶液、懸濁液又は乳剤を含む）で構成され得る。錠剤は、当該技術分野において公知の方法にしたがって、フィルムコーティング又は腸溶コーティングされ得る。

【0496】

典型的に、医薬組成物は、

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

20

【0497】

経口投与に好適な本発明の組成物は、錠剤、トローチ剤、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末剤又は粒剤、乳剤、硬若しくは軟カプセル剤、又はシロップ若しくはエリキシル剤の形態の本発明の化合物を含む。経口使用向けの組成物は、医薬組成物の製造のための、当該技術分野において公知の任意の方法にしたがって調製され、このような組成物は、医薬品として見栄えが良く且つ口当たりの良い製剤を提供するために、甘味料、着香剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1つ又は複数の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容できる賦形剤との混合物中で活性成分を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシでんぷん、又はアルギン酸；結合剤、例えば、でんぷん、ゼラチン又はアカシア；及び滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、又は消化管中での崩壊及び吸収を遅らせ、それによって、より長い期間にわたって持続される作用を提供するために、公知の技術によってコーティングされる。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が用いられ得る。経口使用のための製剤は、硬ゼラチンカプセル剤（ここで、活性成分は、不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合される）として、又は軟ゼラチンカプセル剤（ここで、活性成分は、水又は油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合される）として示され得る。

30

40

【0498】

非経口用組成物（例えば、静脈内（IV）製剤）は、水性等張性溶液又は懸濁液である。

50

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

【0499】

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

【0500】

上記の投与量特性は、有利には、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又は摘出臓器、組織及びそれらの標本を用いて、インビトロ又はインビボ試験で実証可能である。本発明の化合物は、インビトロで、溶液、例えば、水溶液の形態で、及びインビボで、例えば、懸濁液として又は水溶液中で、経腸的に、非経口的に、有利には、静脈内に適用され得る。インビトロでの投与量は、約 10^{-3} モル濃度及び 10^{-9} モル濃度の範囲であり得る。インビボでの治療有効量は、投与経路に応じて、約 0.1 ~ 500 mg / kg、又は約 1 ~ 100 mg / kg の範囲であり得る。

【0501】

本発明の医薬組成物の特定の態様及び例が、列挙される実施形態の以下のリストにおいて提供される。各実施形態において規定される特徴が、本発明のさらなる実施形態を提供するために他の規定される特徴と組み合わせられ得ることが認識されるであろう。

【0502】

実施形態 173. 実施形態 1 ~ 172 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び 1 つ又は複数の薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0503】

実施形態 174. 実施形態 172 に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び 1 つ又は複数の薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0504】

実施形態 175. 1 つ又は複数のさらなるさらなる医薬品を含む、実施形態 173 又は 174 に記載の医薬組成物。

【0505】

実施形態 176. さらなる医薬品が、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染症薬、CFTR モジュレータ、及び抗炎症薬から選択される、実施形態 175 に記載の医薬組成物。

【0506】

実施形態 177. 1 つ又は複数のさらなる医薬品が、CFTR モジュレータである、実施形態 176 に記載の医薬組成物。

【0507】

実施形態 178. 1 つ又は複数のさらなる医薬品が、CFTR コレクタである、実施形態 176 に記載の医薬組成物。

【0508】

実施形態 179. 1 つ又は複数のさらなる医薬品が、CFTR ポテンシエータである、実

10

20

30

40

50

施形態 176 に記載の医薬組成物。

【0509】

実施形態 180. 1つ又は複数のさらなる医薬品が、CFTRモジュレータ及びCFTRポテンシエータである、実施形態 176 に記載の医薬組成物。

【0510】

実施形態 181. 1つ又は複数のさらなる医薬品が、CFTRコレクタ及びCFTRポテンシエータである、実施形態 176 に記載の医薬組成物。

【0511】

薬理学及び実用性

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

【0512】

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

【0513】

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

【0514】

シェーグレン症候群は、免疫系が、眼、口、皮膚、呼吸組織、肝臓、膈、及び消化管を含む体中の水分産生腺（moisture-producing gland）を攻撃する自己免疫疾患である。症状としては、眼、口、及び膈の乾燥、並びに肺疾患が挙げられる。この疾患は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、及び多発性筋炎／皮膚筋炎にも関連している。欠陥のあるタンパク質輸送は、治療選択肢が限られた疾患を引き起こすと考えられる。CFTR活性の増強因子又は誘導因子は、疾患に侵された様々な器官を水和し、随伴症状の向上を助け得る。

【0515】

遊離形態又は薬学的に許容できる塩形態における本発明の化合物は、有益な薬理学的特性、例えば、本明細書に示されるインビトロ試験によって示されるようなCFTR調節特性を示し、したがって、治療に適応され、又は例えばツール化合物（tool compound）として、研究用化学薬品として使用される。

【0516】

本発明の化合物は、嚢胞性線維症、慢性気管支炎、反復性気管支炎、急性気管支炎、先天性両側輸精管欠損（CBAVD）に起因する男性不妊症、先天性子宮・膈欠損（CAUV）に起因する女性不妊症、慢性鼻副鼻腔炎、原発性硬化性胆管炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、糖尿病、ドライアイ、便秘、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）、骨疾患（例えば、骨粗鬆症）、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎又はそれに関連する呼吸困難、反復性気管支炎、急性気管支炎、鼻副鼻腔炎、

便秘、膵炎（特発性慢性膵炎（ICP）、特発性再発性膵炎、特発性急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎、急性膵炎及び膵機能不全を含む）、先天性両側輸精管欠損（CBAVD）に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、肝疾患、気腫、遺伝性気腫、胆石、胃食道逆流疾患、胃腸悪性腫瘍、炎症性腸疾患、便秘、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、骨減少症、ドライアイ疾患、及びシェーグレン症候群の処置に有用であり得る。

【0517】

本発明の化合物は、特発性慢性膵炎（ICP）、特発性再発性膵炎、特発性急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎、急性膵炎及び膵機能不全を含む膵炎の処置に有用であり得る。

【0518】

したがって、さらなる態様として、本発明は、治療における、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療は、CFTR活性の調節によって処置され得る疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記のリスト、好適には、嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎及び気腫、より好適には、嚢胞性線維症、喘息、COPD及び慢性気管支炎、より好適には、嚢胞性線維症、COPD及び気腫、さらにより好適には、嚢胞性線維症から選択される。

10

【0519】

したがって、さらなる態様として、本発明は、治療に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容できる塩を提供する。さらなる実施形態において、治療は、CFTR活性の調節によって処置され得る疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記のリスト、好適には、嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎及び気腫、より好適には、嚢胞性線維症、喘息、COPD及び慢性気管支炎、より好適には、嚢胞性線維症、COPD及び気腫、さらにより好適には、嚢胞性線維症から選択される。

20

【0520】

したがって、さらなる態様として、本発明は、特発性慢性膵炎（ICP）、特発性再発性膵炎、特発性急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎、急性膵炎及び膵機能不全を含む膵炎の処置のための治療における、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

【0521】

別の態様において、本発明は、CFTRの調節によって処置される疾患を処置する方法であって、治療的に許容できる量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩の投与を含む方法を提供する。さらなる実施形態において、疾患は、上記のリスト、好適には、嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎及び気腫、より好適には、嚢胞性線維症、喘息、COPD及び慢性気管支炎、より好適には、嚢胞性線維症、COPD及び気腫、さらにより好適には、嚢胞性線維症から選択される。

30

【0522】

別の態様において、本発明は、特発性慢性膵炎（ICP）、特発性再発性膵炎、特発性急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎、急性膵炎及び膵機能不全を含む膵炎を処置する方法であって、治療的に許容できる量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩の投与を含む方法を提供する。

【0523】

したがって、さらなる態様として、本発明は、薬剤の製造のための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、薬剤は、CFTRの調節によって処置され得る疾患の処置のためのものである。別の実施形態において、疾患は、上記のリスト、好適には、嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎及び気腫、より好適には、嚢胞性線維症、喘息、COPD及び慢性気管支炎、より好適には、嚢胞性線維症、COPD及び気腫、さらにより好適には、嚢胞性線維症から選択される。

40

【0524】

したがって、さらなる態様として、本発明は、特発性慢性膵炎（ICP）、特発性再発性膵炎、特発性急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎、急性膵炎及び膵機能不全を含む膵炎の処

50

置のための薬剤の製造のための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用を提供する。

【0525】

本発明の一実施形態において、嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎、肺炎及び気腫の処置に使用するための、4-（イソブチル（6-（N-（6-（オトリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸が提供される。

【0526】

本発明の一実施形態において、嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎、肺炎及び気腫の処置に使用するための、4-（（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（プロピル）アミノ）ブタン酸が提供される。

10

【0527】

本発明の一実施形態において、嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎、肺炎及び気腫の処置に使用するための、3-（（シクロプロピルメチル）（6-（N-（6-（オトリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸が提供される。

【0528】

本発明の一実施形態において、嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎、肺炎及び気腫の処置に使用するための、4-（（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（イソプロピル）アミノ）ブタン酸が提供される。

20

【0529】

本発明の一実施形態において、嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎、及び気腫の処置に使用するための、4-（イソブチル（6-（N-（6-（オトリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸が提供される。

【0530】

本発明の一実施形態において、嚢胞性線維症の処置に使用するための、4-（（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（プロピル）アミノ）ブタン酸が提供される。

30

【0531】

本発明の一実施形態において、嚢胞性線維症の処置に使用するための、3-（（シクロプロピルメチル）（6-（N-（6-（オトリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）プロパン酸が提供される。

【0532】

本発明の一実施形態において、嚢胞性線維症の処置に使用するための、4-（（6-（N-（6-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）（イソプロピル）アミノ）ブタン酸が提供される。

40

【0533】

本発明の一実施形態において、特発性慢性肺炎（ICP）、特発性再発性肺炎、特発性急性肺炎、慢性肺炎、再発性肺炎、急性肺炎及び肺機能不全を含む肺炎の処置に使用するための、4-（イソブチル（6-（N-（6-（オトリル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）スルファモイル）ピリジン-2-イル）アミノ）ブタン酸が提供される。

【0534】

本発明の一実施形態において、特発性慢性肺炎（ICP）、特発性再発性肺炎、特発性急

50

性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎、急性膵炎及び膵機能不全を含む膵炎の処置に使用するための、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸が提供される。

【0535】

本発明の一実施形態において、特発性慢性膵炎(ICP)、特発性再発性膵炎、特発性急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎、急性膵炎及び膵機能不全を含む膵炎の処置に使用するための、3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(6-オトリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸が提供される。

10

【0536】

本発明の一実施形態において、特発性慢性膵炎(ICP)、特発性再発性膵炎、特発性急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎、急性膵炎及び膵機能不全を含む膵炎の処置に使用するための、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸が提供される。

【0537】

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

20

【0538】

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

【0539】

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

30

40

【0540】

特定の実施形態において、本発明は、正常なCFTR機能に関連する疾患を処置するための方法であって、本発明の化合物を、その処置を必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。特定の実施形態において、本発明は、正常なCFTR機能に関連する疾患)を処置するための方法であって、本発明の化合物を含む組成物を、その処置を必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。正常なCFTR機能に関連する疾患としては、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性気管支炎又はそれに関連する呼吸困難、反復性気管支炎、急性気管支炎、鼻副鼻腔炎、便秘、膵炎(慢性膵炎、再発性膵炎、及び急性膵炎、膵機能不全を含む)、先天性両側輸精管欠損(CBAVD)に起因する男性不妊症、軽度肺疾患、特発性膵炎、肝疾患、気腫、遺伝性気腫、胆石、胃食道逆流疾患、胃腸悪性

50

腫瘍、炎症性腸疾患、便秘、糖尿病、関節炎、骨粗鬆症、及び骨減少症が挙げられる。

【0541】

代替的な好ましい実施形態によれば、本発明は、嚢胞性線維症を処置する方法であって、このような処置を必要とする対象に、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。代替的な好ましい実施形態によれば、本発明は、嚢胞性線維症を処置する方法であって、このような処置を必要とする対象に、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含む組成物を投与することを含む方法を提供する。

【0542】

代替的な好ましい実施形態によれば、本発明は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を処置する方法であって、このような処置を必要とする対象に、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。代替的な好ましい実施形態によれば、本発明は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を処置する方法であって、このような処置を必要とする対象に、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含む組成物を投与することを含む方法を提供する。

10

【0543】

代替的な好ましい実施形態によれば、本発明は、特発性慢性膵炎（ICP）、特発性再発性膵炎、特発性急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎、急性膵炎及び膵機能不全を含む膵炎を処置する方法であって、このような処置を必要とする対象に、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法を提供する。代替的な好ましい実施形態によれば、本発明は、特発性慢性膵炎（ICP）、特発性再発性膵炎、特発性急性膵炎、慢性膵炎、再発性膵炎、急性膵炎及び膵機能不全を含む膵炎を処置する方法であって、このような処置を必要とする対象に、本発明の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を含む組成物を投与することを含む方法を提供する。

20

【0544】

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

【0545】

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

30

【0546】

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

【0547】

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

【0548】

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

【0549】

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

40

【0550】

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

【0551】

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

【0552】

本発明の化合物及び本発明の医薬組成物の使用の特定の態様及び例が、列挙される実施形態の以下のリストにおいて提供される。各実施形態において規定される特徴が、本発明のさらなる実施形態を提供するために他の規定される特徴と組み合わせられ得ることが認識されるであろう。

50

【0553】

実施形態182．囊胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎及び気腫から選択されるCFTR媒介性疾患の処置に使用するための、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0554】

実施形態183．囊胞性線維症、喘息、COPD及び慢性気管支炎から選択されるCFTR媒介性疾患の処置に使用するための、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0555】

実施形態184．囊胞性線維症、COPD及び気腫から選択されるCFTR媒介性疾患の処置に使用するための、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

10

【0556】

実施形態185．囊胞性線維症であるCFTR媒介性疾患の処置に使用するための、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0557】

実施形態186．肺炎の処置に使用するための、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩。

【0558】

実施形態187．対象におけるCFTR媒介性疾患を処置する方法であって、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を対象に投与すること、又は実施形態173～181のいずれか1つに記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

20

【0559】

実施形態188．対象におけるCFTR媒介性疾患を処置する方法であって、治療有効量の実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を対象に投与すること、又は実施形態173～181のいずれか1つに記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

【0560】

実施形態189．CFTR媒介性疾患が、囊胞性線維症、喘息、COPD及び慢性気管支炎から選択される、実施形態187又は188に記載の方法。

30

【0561】

実施形態190．CFTR媒介性疾患が、囊胞性線維症、COPD及び気腫から選択される、実施形態187又は188に記載の方法。

【0562】

実施形態191．CFTR媒介性疾患が、囊胞性線維症である、実施形態187又は188に記載の方法。

【0563】

実施形態192．対象における肺炎を処置する方法であって、治療有効量の実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩を対象に投与すること、又は実施形態173～181のいずれか1つに記載の医薬組成物を投与することを含む方法。

40

【0564】

実施形態193．実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物又は実施形態173～181のいずれか1つに記載の医薬組成物の投与の前に、それと同時に、又はその後に、1つ又は複数のさらなる医薬品を対象に投与することをさらに含む、実施形態187～192のいずれか1つに記載の方法。

【0565】

実施形態194．さらなる医薬品が、粘液溶解薬、噴霧高張食塩水、気管支拡張剤、抗生物質、抗感染症薬、CFTRモジュレータ、及び抗炎症薬から選択される、実施形態19

50

3に記載の方法。

【0566】

実施形態195.さらなる医薬品が、CFTRモジュレータから選択される、実施形態191に記載の方法。

【0567】

実施形態196.さらなる医薬品が、CFTRポテンシエータから選択される、実施形態193に記載の方法。

【0568】

実施形態197.さらなる医薬品が、CFTRモジュレータ及びCFTRポテンシエータから選択される、実施形態193に記載の方法。

10

【0569】

実施形態198.さらなる医薬品が、CFTRコレクタから選択される、実施形態193に記載の方法。

【0570】

実施形態199.さらなる医薬品が、CFTRコレクタ及びCFTRポテンシエータから選択される、実施形態193に記載の方法。

【0571】

実施形態200. CFTR調節が疾患の病理及び／又は症候に寄与する疾患を処置するための薬剤の製造における、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用。

20

【0572】

実施形態201. 肺炎を処置するための薬剤の製造における、実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩の使用。

【0573】

組合せ療法

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

30

【0574】

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

【0575】

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

40

【0576】

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

【0577】

本発明のキットは、異なる剤形（例えば、経口及び非経口）を投与するため、異なる投与

50

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

【0578】

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

10

【0579】

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

【0580】

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

20

【0581】

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

30

【0582】

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

【0583】

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

【0584】

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

40

【0585】

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

【0586】

別の実施形態において、他の治療剤は、抗ヒスタミン剤、例えば、セチリジン塩酸塩、クレマスチンフマル酸塩、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジン、ジフェニルヒドラ

50

ミンフェキソフェナジン塩酸塩、アクリバスチン、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチン又はテルフェナジンである。

【0587】

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

【0588】

別の実施形態において、他の治療剤は、抗炎症薬、例えばイブプロフェン、ドコサヘキサエン酸、シルデナフィル、吸入グルタチオン、ピオグリタゾン、ヒドロキシクロロキン又はシンバスタチン；ステロイド、例えば、糖質コルチコステロイド、例えば、ブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド又はフランカルボン酸モメタゾン；LTD4アンタゴニスト、例えば、モンテルカスト又はザフィルカスト；PDE4阻害剤、例えば、エンプロフィリン、テオフィリン、ロフルミラスト、Aliflo（シロミラスト）、トフィミラスト、プマフェントリン（Pumafentrine）、リリミラスト、アプレミラスト、アロフィリン、アチゾラム（Atizorame）、オグレミラスト、又はテトミラストである。

【0589】

別の実施形態において、他の治療剤は、CFTRモジュレータである。別の実施形態において、他の治療剤は、CFTRポテンシエータである。別の実施形態において、他の治療剤は、CFTRコレクタである。例示的なCFTRモジュレータとしては、N-（2-（5-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ）-4'-メチル-[4,5']ピチアゾリル-2'-イル）-ベンズアミド（Corr-4a）、N-（2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル）-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド（Ivacafator）、N-[2-（1,1-ジメチルエチル）-4-[1,1-ジ（メチル-d₃）エチル-2,2,2-d₃]-5-ヒドロキシフェニル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボキサミド（CTP-656）、（（（3-（（3-カルバモイル-5,5,7,7-テトラメチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-2-イル）カルバモイル）-1H-ピラゾール-1-イル）メトキシ）メチル）ホスホン酸（GLPG1833）、3-[6-（{[1-（2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル）シクロプロピル]カルボニル}アミノ）-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸（ルマカフトル）、N-（3-カルバモイル-5,5,7,7-テトラメチル-4,7-ジヒドロ-5H-チエノ[2,3-c]ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、1-（2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキサール-5-イル）-N-[1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-（2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル）-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド（VX-661、テザカフトール）、4-（（2R,4R）-4-（1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミド）-7-（ジフルオロメトキシ）クロマン-2-イル）安息香酸（GLPG2222）、4-（3-（1-（2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミド）イソキノリン-1-イル）安息香酸、N-（4-（7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-4-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド、3-[5-（2-フルオロフェニル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]安息香酸（アタルレン）、5,7-ジヒドロキシ-3-（4-ヒドロキシフェニル）クロメン-4-オン（ゲニステイン）、N-（2-（tert-ブチル）-5-ヒドロキシ-4-（2-（メチル-d₃）プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d₆）フェ

10

20

30

40

50

ニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボキサミド (CTP - 656)、N - (3 - カルバモイル - 5, 5, 7, 7 - テトラメチル - 4, 7 - ジヒドロ - 5H - チエノ [2, 3 - c] ピラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (GLPG1837)、3 - クロロ - 4 - (6 - ヒドロキシキノリン - 2 - イル) 安息香酸 (N - 91115) 及び (S) - 3 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピコリンアミドが挙げられる。

【0590】

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

10

【0591】

本発明の組合せ及び組合せ療法の特定の態様及び例が、さらなる列挙される実施形態の以下のリストにおいて提供される。各実施形態において規定される特徴が、本発明のさらなる実施形態を提供するために他の規定される特徴と組み合わせられ得ることが認識されるであろう。

20

【0592】

実施形態202. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、実施形態1～172のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容できる塩、及び(S) - 3 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0593】

実施形態203. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4 - (イソブチル (6 - (N - (6 - (オートリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び(S) - 3 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

30

【0594】

実施形態204. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) (プロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び(S) - 3 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

40

【0595】

実施形態205. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、3 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (オートリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) スルファモイル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び(S) - 3 - アミノ - 6 - メトキシ - N - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0596】

実施形態206. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4 - ((6 - (N - (6 - (5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 5 - (トリフルオ

50

ロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (イソプロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び (S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0597】

実施形態207. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

10

【0598】

実施形態208. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-(イソブチル(6-(N-(6-(6-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0599】

実施形態209. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

20

【0600】

実施形態210. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、3-(シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(6-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

30

【0601】

実施形態211. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0602】

実施形態212. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び 3-[6-(1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル)カルボニル]アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

40

【0603】

実施形態213. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-(イソブチル(6-(N-(6-(6-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその

50

薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0604】

実施形態214. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

10

【0605】

実施形態215. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

20

【0606】

実施形態216. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

30

【0607】

実施形態217. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

40

【0608】

実施形態218. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-(イソブチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-

50

ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0609】

実施形態219. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

10

【0610】

実施形態220. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

20

【0611】

実施形態221. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

30

【0612】

実施形態222. 実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、CFTRモジュレータ及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0613】

実施形態223. 実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、CFTRポテンシエータ及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

40

【0614】

実施形態224. 実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、CFTRコレクタ及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0615】

実施形態225. 実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0616】

実施形態226. 4-(イソブチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフル

50

オロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び (S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0617】

実施形態227. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (プロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び (S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

10

【0618】

実施形態228. 3-(シクロプロピルメチル) (6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び (S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

20

【0619】

実施形態229. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (イソプロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び (S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0620】

実施形態230. 実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

30

【0621】

実施形態231. 4-(イソブチル (6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0622】

実施形態232. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (プロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

40

【0623】

実施形態233. 3-(シクロプロピルメチル) (6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

50

薬組成物。

【0624】

実施形態234. 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及びN-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0625】

実施形態235. 実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0626】

実施形態236. 4-(イソブチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0627】

実施形態237. 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0628】

実施形態238. 3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0629】

実施形態239. 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容でき

10

20

30

40

50

る塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0630】

実施形態240. 実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

10

【0631】

実施形態241. 4-(イソブチル(6-(N-(6-(6-オトリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

20

【0632】

実施形態242. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

30

【0633】

実施形態243. 3-(シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(6-オトリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

40

【0634】

実施形態244. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[1-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-2-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]-シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

50

【0635】

実施形態245. 実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

【0636】

実施形態246. 4-(イソブチル(6-(N-(6-(6-オトリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

10

【0637】

実施形態247. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

20

【0638】

実施形態248. 3-(シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(6-オトリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

【0639】

実施形態249. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

30

【0640】

実施形態250. 実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

40

【0641】

実施形態251. 4-(イソブチル(6-(N-(6-(6-オトリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

50

【0642】

実施形態252. 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及びN-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

【0643】

実施形態253. 3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及びN-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

10

【0644】

実施形態254. 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、及びN-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

20

【0645】

実施形態255. 実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

【0646】

実施形態256. 4-(イソブチル(6-(N-(6-(o-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

30

【0647】

実施形態257. 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N-(2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3-[6-({[1-(2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-3-メチルピリジン-2-イル]安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

40

【0648】

実施形態258. 3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(o-トリル)-

50

5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N - (2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル) - 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3 - [6 - ({ [1 - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) - 3-メチルピリジン-2-イル] 安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

【0649】

実施形態259. 4 - ((6 - (N - (6 - (5-フルオロ-2-メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (イソプロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N - (2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル) - 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び3 - [6 - ({ [1 - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) シクロプロピル] カルボニル} アミノ) - 3-メチルピリジン-2-イル] 安息香酸、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

10

【0650】

実施形態260. 実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、N - (2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル) - 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1 - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - N - [1 - [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル] - 6-フルオロ-2 - (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 1H-インドール-5-イル] - シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

20

【0651】

実施形態261. 4 - (イソブチル (6 - (N - (6 - (o-トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N - (2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル) - 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1 - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - N - [1 - [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル] - 6-フルオロ-2 - (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 1H-インドール-5-イル] - シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

30

【0652】

実施形態262. 4 - ((6 - (N - (6 - (5-フルオロ-2-メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (プロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N - (2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル) - 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び1 - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - N - [1 - [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル] - 6-フルオロ-2 - (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 1H-インドール-5-イル] - シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

40

【0653】

実施形態263. 3 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (o-トリル) -

50

5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N - (2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル) - 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び 1 - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - N - [1 - [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル] - 6-フルオロ-2 - (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 1H-インドール-5-イル] - シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

【0654】

実施形態 264. 4 - ((6 - (N - (6 - (5-フルオロ-2-メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (イソプロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、N - (2, 4-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル) - 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び 1 - (2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) - N - [1 - [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロピル] - 6-フルオロ-2 - (2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル) - 1H-インドール-5-イル] - シクロプロパンカルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

【0655】

実施形態 265. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、実施形態 1 ~ 172 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、6 - (ピペラジン-1-イル) - N - (6 - (o-トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び (S) - 3-アミノ-6-メトキシ-N - (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0656】

実施形態 266. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4 - (イソブチル (6 - (N - (6 - (o-トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6 - (ピペラジン-1-イル) - N - (6 - (o-トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び (S) - 3-アミノ-6-メトキシ-N - (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0657】

実施形態 267. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4 - ((6 - (N - (6 - (5-フルオロ-2-メチルフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (プロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6 - (ピペラジン-1-イル) - N - (6 - (o-トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び (S) - 3-アミノ-6-メトキシ-N - (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0658】

実施形態 268. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、3 - ((シクロプロピルメチル) (6 - (N - (6 - (o-トリル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロ

10

20

30

40

50

パン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0659】

実施形態269. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

10

【0660】

実施形態270. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-*tert*-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

20

【0661】

実施形態271. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-(イソブチル(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-*tert*-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

30

【0662】

実施形態272. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-*tert*-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

40

【0663】

実施形態273. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(*o*-トリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-*tert*-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0664】

50

実施形態 274. 治療における同時の、別個の又は逐次の使用のための複合製剤としての、4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩を含む生成物。

【0665】

実施形態 275. 実施形態 1~172 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

10

【0666】

実施形態 276. 4-(イソブチル(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

20

【0667】

実施形態 277. 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

30

【0668】

実施形態 278. 3-((シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

40

【0669】

実施形態 279. 4-((6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、

50

及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0670】

実施形態280. 実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【0671】

実施形態281. 4-(イソブチル(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

10

【0672】

実施形態282. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(プロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

20

【0673】

実施形態283. 3-(シクロプロピルメチル)(6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

30

【0674】

実施形態284. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)(イソプロピル)アミノ)ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

40

【0675】

実施形態285. 実施形態1～172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一

50

定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

【0676】

実施形態286. 4- (イソブチル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6- (ピペラジン-1-イル) -N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び (S) -3-アミノ-6-メトキシ-N- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -5- (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

10

【0677】

実施形態287. 4- ((6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (プロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6- (ピペラジン-1-イル) -N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び (S) -3-アミノ-6-メトキシ-N- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -5- (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

20

【0678】

実施形態288. 3- ((シクロプロピルメチル) (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6- (ピペラジン-1-イル) -N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び (S) -3-アミノ-6-メトキシ-N- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -5- (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

30

【0679】

実施形態289. 4- ((6- (N- (6- (5-フルオロ-2-メチルフェニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (イソプロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6- (ピペラジン-1-イル) -N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び (S) -3-アミノ-6-メトキシ-N- (3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -5- (トリフルオロメチル) ピコリンアミド又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

40

【0680】

実施形態290. 実施形態1~172のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、6- (ピペラジン-1-イル) -N- (6- (o-トリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及び N- (2, 4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル) -1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

【0681】

実施形態291. 4- (イソブチル (6- (N- (6- (o-トリル) -5- (トリフル

50

オロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

【0682】

実施形態292. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (プロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

10

【0683】

実施形態293. 3-(シクロプロピルメチル) (6-(N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) アミノ) プロパン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

20

【0684】

実施形態294. 4-(6-(N-(6-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) スルファモイル) ピリジン-2-イル) (イソプロピル) アミノ) ブタン酸、又はその薬学的に許容できる塩、6-(ピペラジン-1-イル)-N-(6-(オートリル)-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピリジン-2-スルホンアミド又はその薬学的に許容できる塩及びN-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド、又はその薬学的に許容できる塩、及び薬学的に許容できる担体を含む組合せであって、一定の組合せ又は一定でない組合せである、組合せ。

30

【0685】

実施形態296. CFTFの調節に関連する疾患、障害、又は病態の処置に使用するための、実施形態202~221又は実施形態265~274のいずれか1つに記載の生成物。

【0686】

実施形態297. 嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎、肺炎又は気腫の処置に使用するための、実施形態202~221又は実施形態265~274のいずれか1つに記載の生成物。

40

【0687】

実施形態298. 肺炎の処置に使用するための、実施形態202~221又は実施形態265~274のいずれか1つに記載の生成物。

【0688】

実施形態299. CFTFの調節に関連する疾患、障害、又は病態の処置に使用するための、実施形態222~264又は実施形態275~284のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0689】

50

実施形態 300. 嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎、肺炎又は気腫の処置に使用するための、実施形態 222～264 又は実施形態 275～284 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0690】

実施形態 301. 肺炎の処置に使用するための、実施形態 222～264 又は実施形態 275～284 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【0691】

実施形態 302. CFTR の調節に関連する疾患、障害、又は病態の処置に使用するための、実施形態 245～264 又は実施形態 285～294 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

【0692】

実施形態 303. 嚢胞性線維症、喘息、COPD、慢性気管支炎、肺炎又は気腫の処置に使用するための、実施形態 245～264 又は実施形態 285～294 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

【0693】

実施形態 304. 肺炎の処置に使用するための、実施形態 245～264 又は実施形態 285～294 のいずれか 1 つに記載の組合せ。

【0694】

生物学的アッセイ

CFBE41o-細胞における delF508-CFTR-HRP 表面発現の測定

このアッセイは、細胞外 HRP タグを用いて、変異体 CFTR チャンネルの細胞表面発現を定量化する。

【0695】

ヒト気管支上皮不死化 CFBE41o-細胞株における西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) タグ化 delF508-CFTR の表面発現を測定するための細胞アッセイを開発した (Phuan, P. W., et al., (2014) Molecular Pharmacology 86: 42-51)。具体的に、HRP 配列を、delF508-CFTR の第 4 の細胞外ループに挿入し、CFBE41o-細胞内で安定的に発現させた。細胞を、5000 個の細胞/ウェルの密度で 384 ウェルプレート中に播種し、培地 (Gibco MEM #11095、10% の FBS、10mM の HEPES、200mM の L-グルタミン、200 µg/mL の G418、3 µg/mL のピューロマイシン) 中で 12～24 時間にわたって、37℃ でインキュベートした。delF508-CFTR-HRP 発現を、培地中で、500 ng/mL のドキシサイクリン (Sigma D-9891、H₂O に溶解され、滅菌ろ過された) で誘導し、細胞を、48 時間にわたって 37℃ でインキュベートした。古い培地を除去し、0.5% の最終 DMSO 濃度を超えない、DMSO 中の所要の試験濃度で 500 ng/mL のドキシサイクリン及び不明の試験化合物を含有する新しい培地を加えた。試験される最高濃度は、3 倍希釈を用いた 10 点濃度反応曲線で、10 µM であった。化合物の添加の後、細胞を、24 時間にわたって 37℃ でインキュベートした。最終日に、細胞を、1mM の MgCl₂ 及び 0.1mM の CaCl₂ を含有する PBS 中で 4 回洗浄した。HRP 基質 (SuperSignal ELISA Pico, Fisher #37069) 20 µL/ウェルを加え、発光シグナルを測定した (Viewlux, Perkin Elmer)。delF508-CFTR-HRP が細胞表面に到達し、HRP タグが HRP 基質に届いたときのみ、外因性 HRP 基質の添加後に光が放出された (注記: HRP 基質は、脂質二重層を横断して、細胞内でミスフィールディングされた delF508-CFTR-HRP に到達することはできない)。

【0696】

各アッセイプレートにおける化合物の最低濃度についての活性中央値を計算し、この値を用いて、それぞれのプレートにおける各ウェルについてのシグナルを正規化した。全ての化合物についての各濃度での 3 つの複製物を試験して、1 つの EC₅₀ を決定した。中央

10

20

30

40

50

値を決定し、それを用いて、後述されるように化合物活性を計算した。下式：

【数 1】

$$Y = \text{ボトム} + \frac{\text{トップ}-\text{ボトム}}{1 + \left(\frac{X}{EC_{50}}\right)^{\text{ヒル係数}}}$$

を用いて、測定された用量反応データ点に対してロジスティック回帰を行うことによって、各化合物についての半数効果濃度値 (effective half maximal value) (EC50) を計算し、式中、「Y」は、観察される活性であり、「ボトム」は、観察される最低値であり、「トップ」は、観察される最高値であり、「ヒル係数」は、傾きの最大絶対値を示す。曲線当てはめを、Matlab (Mathworks) を用いて GNF で実施される曲線当てはめプログラムによって行う。

10

【0697】

また、用量反応曲線を用いて、下式：

【数 2】

$$\text{倍率変化} = \frac{\text{トップ}-\text{ボトム}}{\text{ボトム}}$$

20

を用いて、倍率変化 (FC) を計算した。

【0698】

対照化合物 3 - (6 - (1 - (2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) 安息香酸と比べた化合物有効性を、下式：

【数 3】

$$\%Amax = \frac{\text{試験化合物のFC}}{\text{基準化合物のFC}} * 100$$

30

を用いて決定した。

【0699】

マルチ経上皮クランプ回路 (Multi-Trans Epithelial Clamp Circuit) (MTECC-24) アッセイを用いた初代ヒト気管支上皮細胞 (HBE C) における de l F 5 0 8 - C F T R 機能的活性の測定

このアッセイは、フォルスコリン活性化を用いて、及び C F T R コレクタ / ポテンシエータの組合せの存在下で、患者に由来する初代ヒト気管支上皮細胞における C F T R チャネル (塩化物イオン輸送) の機能的活性を測定する。

40

【0700】

初代ヒト de l F 5 0 8 - C F T R 気管支上皮細胞を、これまでに確立された方法にしたがって培養した (Neuberger, T. et, al., Methods in Molecular Biology, 2011, 741, pp 39-54)。簡潔には、HBE C 細胞を解凍する前に、T25 フラスコを、37 °C の CO2 インキュベータ中で少なくとも 12 時間にわたって 2 mL の 3 T 3 馴化培地 (MTI-Global Stem、Cat # GSM9100) で被覆した。1.7 × 10⁵ 個の細胞を、5 mL の HBE 増殖培地 (10 nM のレチノイン酸 (Sigma、Cat # R-2625) 及び 1 % の PSA (Hyclone、Cat # SV30079.01) とともに補充物 (Lonza、Cat # CC-3170) を含む BEBM を含む 1 つの T25 フラスコ中に播種した

50

。細胞が100%コンフルエントに達するまで、培地を毎日交換した。細胞を、15 mLのHBE増殖培地中で、 4.95×10^5 個の細胞/T75フラスコで、T75フラスコ（12時間超にわたって5 mLの3T3馴化培地で予め被覆された）中に播種した。細胞がコンフルエントに達するまで、フラスコに、新鮮なHBE増殖培地を毎日供給した。24ウェルトランスウェル（transwell）プレート（Corning、Cat# 3378）を、37℃のCO₂インキュベータ中で一晩、3T3馴化培地（フィルタの上部に70 µL、ウェルの底部に350 µL）で被覆した。細胞を、ウェルの底部に700 µLの増殖培地、及びフィルタの上部に200 µLの増殖培地を含む、 1.7×10^5 個の細胞/ウェルで、予め被覆された24ウェルトランスウェル（transwell）プレート中に播種した。24時間後、細胞を、フィルタの上部（頂端側）に200 µL及びウェルの底部（側底側）に700 µLを含む、HBE分化培地（（2%のUltrose R G（Pall、Cat# 15950-017）、2%のFetal Clone II（Hyclone、Cat# SH30066.03）、0.25%のウシ脳抽出物（Lonza、Cat# CC-4098）、1%のPSA、2.5 µg/mLのインスリン（Sigma、Cat# I9278）、20 nMのヒドロコルチゾン（Sigma、Cat# H0888）、500 nMのトリヨードチロニン（Sigma、Cat# T6397）、2.5 µg/mLのトランスフェリン（Sigma、Cat# T8158）、250 nMのエタノールアミン（Sigma、Cat# E0135）、1.5 µMのエピネフリン（Sigma、Cat# E4250）、250 nMのホスホエタノールアミン（Sigma、Cat# P0503）、10 nMのレチノイン酸が補充されたDMEM/F12（Gibco、Cat# 11330-032）））中に移した。細胞を、分化培地に1日置きに供給した。4日後、細胞を、気液界面に曝した。次に、完全に分化する前に、細胞を、4週間にわたって1日置きに供給した。

10

20

30

40

50

【0701】

細胞を、アッセイの6日前に37℃で30分間にわたって、70 µL/ウェルで、PBS中3 mMのDTTで洗浄した。アッセイの3日前に、細胞を、37℃で30分間にわたって、70 µL/ウェルで、PBSで再度洗浄した。次に、細胞を、アッセイの前に24時間にわたって化合物で処理した。

【0702】

化合物による24時間の処理の後、細胞を、側底側に750 µLのアッセイ培地及び頂端側に250 µLを含むプレート（アッセイ培地：F-12 Coon改変型、20 mMのHEPES（TRIS塩基でpH 7.4）、FCS又は重炭酸塩なし）中に移した。次に、プレートを、測定前に45分間にわたってTECC24システムの加熱されたプレート区画（加熱ブロックにおける側底側緩衝液温度は約36.5℃）に移した。

【0703】

モジュレータを、以下のように連続して加えた一方、TECC24機器が、等価短絡電流（equivalent short circuit current）（ I_{eq} ）を記録した。

【0704】

【表 3】

最終	プレートに 加えられる	ストック (アッセイ培地中)	およその インキュベーション 時間
3 μ M のベンザミル	25 μ L 頂端側	33 μ M	15 分
10 μ M のフォルスコリン	25 μ L 頂端側 75 μ L 側底側	120 μ M	15 分
0.5 μ M の <i>N</i> -(2,4-ジ-tert-ブチル- 5-ヒドロキシフェニル)-1,4- ジヒドロ-4-オキソキノリン-3- カルボキサミド 又は 0.5 μ M の(S)-3-アミノ-6-メトキシ- N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロ キシ-2-メチルプロピル)-5- (トリフルオロメチル)ピコリンアミド	25 μ L 頂端側/ 75 μ L 側底側	6.5 μ M	15 分
20 μ M のブメタニド	25 μ L 頂端側/ 75 μ L 側底側	280 μ M	30 分

10

20

【0705】

アッセイ培地中での希釈前、ストックは以下のとおりであった：

ベンザミルストック：DMSO中10mM

フォルスコリンストック：DMSO中50mM

N-(2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキサミド：DMSO中50mM

(S)-3-アミノ-6-メトキシ-N-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド：100%のDMSO中50mMのストック

30

ブメタニドストック：EtOH中20mM

【0706】

データを、ベースラインとして0.1%のDMSOで処理されたウェルからの中央値シグナルを用いて正規化した。曲線当てはめ及びEC50計算を、下式：

【数4】

$$Y = \text{ボトム} + \frac{\text{トップ}-\text{ボトム}}{1 + \left(\frac{X}{EC_{50}}\right)^{\text{ヒル係数}}}$$

40

を用いて行い、式中、「Y」は、観察される活性であり、「ボトム」は、観察される最低値であり、「トップ」は、観察される最高値であり、「ヒル係数」は、傾きの最大絶対値を示す。曲線当てはめを、Matlab (Mathworks) を用いてGNFで実施される曲線当てはめプログラムによって行う。全ての化合物についての少なくとも2つの複製物を試験し、表中に報告されるEC50は、平均値である。

【0707】

また、用量反応曲線を用いて、下式：

【数5】

50

$$\text{倍率変化} = \frac{\text{トップ-ボトム}}{\text{ボトム}}$$

を用いて倍率変化（FC）を計算した。

%Amaxの計算を、下式：

【数6】

$$\%Amax = \frac{\text{試験化合物のFC}}{\text{基準化合物のFC}} * 100\%$$

10

を用いて行い、ここで、試験化合物（アッセイの24時間前に加えられる）は、アッセイの時点でポテンシエータ（S）-3-アミノ-6-メトキシ-N-（3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-5-（トリフルオロメチル）ピコリンアミドの存在下にあった。対照化合物は、アッセイの24時間前に加えられる2μMの3-（6-（1-（2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル）シクロプロパン-1-カルボキサミド）-3-メチルピリジン-2-イル）安息香酸と、アッセイの時点で加えられる0.5μMのN-（2,4-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシフェニル）-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドとの組合せであった。

20

【0708】

【表4】

表1 - 活性表

CFTR - リニアサブシリーズ-短縮リスト

化合物番号	DeIF508-CFTR-HRP EC ₅₀ (μM)	DeIF508-CFTR-HRP Amax %	MTECC24-CFHBEC EC ₅₀ (μM)	MTECC24-CFHBEC Amax %
1	2.15	291	n.d.	n.d.
2	2.72	124	n.d.	n.d.
3	2.58	722	n.d.	n.d.
4	2.19	1151	n.d.	n.d.
5	2.58	596	n.d.	n.d.

30

【0709】

40

50

【表 5】

化合物番号	DeIF508- CFTR-HRP EC ₅₀ (μM)	DeIF508- CFTR-HRP Amax %	MTECC24- CFHBEC EC ₅₀ (μM)	MTECC24- CFHBEC Amax %
6	1.52	529	n.d.	n.d.
7	1.88	363	n.d.	n.d.
8	1.85	271	n.d.	n.d.
9	2.02	102	n.d.	n.d.
10	0.91	266	n.d.	n.d.
11	2.25	415	n.d.	n.d.
12	2.30	608	n.d.	n.d.
13	2.40	370	n.d.	n.d.
14	2.55	283	n.d.	n.d.
15	2.14	397	n.d.	n.d.
16	2.01	495	n.d.	n.d.
17	1.46	369	n.d.	n.d.
18	2.39	97	n.d.	n.d.
19	2.24	378	n.d.	n.d.
20	0.80	973	n.d.	n.d.
21	2.93	361	n.d.	n.d.
22	1.06	485	n.d.	n.d.
23	1.26	1072	n.d.	n.d.
24	1.31	909	n.d.	n.d.
25	1.00	780	n.d.	n.d.
26	0.83	829	n.d.	n.d.
27	2.07	189	n.d.	n.d.
28	1.45	442	n.d.	n.d.
29	1.30	969	n.d.	n.d.
30	2.22	303	n.d.	n.d.
31	2.14	443	n.d.	n.d.
32	1.80	372	n.d.	n.d.
33	1.28	320	n.d.	n.d.
34	2.58	785	n.d.	n.d.
35	2.60	209	n.d.	n.d.
36	2.96	222	n.d.	n.d.
37	2.05	982	n.d.	n.d.
38	1.70	742	n.d.	n.d.
39	3.26	257	n.d.	n.d.
40	2.53	314	n.d.	n.d.
41	1.48	1307	n.d.	n.d.
42	2.67	507	n.d.	n.d.
43	2.37	407	n.d.	n.d.
44	1.52	1025	n.d.	n.d.
45	1.57	598	n.d.	n.d.

10

20

30

40

【 0 7 1 0 】

50

【表 6】

化合物番号	DelF508- CFTR-HRP EC ₅₀ (μM)	DelF508- CFTR-HRP Amax %	MTECC24- CFHBEC EC ₅₀ (μM)	MTECC24- CFHBEC Amax %
46	1.81	493	n.d.	n.d.
47	1.82	496	n.d.	n.d.
48	2.04	513	n.d.	n.d.
49	2.03	557	n.d.	n.d.
50	2.10	867	n.d.	n.d.
51	1.60	1115	n.d.	n.d.
52	1.49	1270	n.d.	n.d.
53	1.78	411	n.d.	n.d.
54	2.00	369	n.d.	n.d.
55	1.68	457	n.d.	n.d.
56	2.17	906	0.373	131
57	1.97	1039	n.d.	n.d.
58	2.37	1312	n.d.	n.d.
59	2.07	920	n.d.	n.d.
60	1.91	997	0.065	128
61	3.56	736	n.d.	n.d.
62	1.22	2003	0.009	150
63	1.46	1996	0.017	149
64	1.33	1070	0.002	107
65	1.73	1565	0.031	155
66	1.60	1046	0.185	133
67	1.63	1023	0.161	168
68	1.35	996	0.423	116
69	1.76	1953	n.d.	n.d.
70	1.57	1987	0.068	126
71	2.36	1491	0.365	137
72	1.88	1522	0.116	118
73	1.39	2276	n.d.	n.d.
74	1.09	2132	n.d.	n.d.
75	2.00	1572	n.d.	n.d.
76	1.46	1216	n.d.	n.d.
77	1.45	945	n.d.	n.d.
78	1.41	1056	n.d.	n.d.
79	2.91	330	n.d.	n.d.
80	1.93	1453	0.105	95
81	1.77	1722	0.035	145
82	1.04	2647	n.d.	n.d.
83	1.45	1873	n.d.	n.d.
84	1.54	1296	n.d.	n.d.
85	1.41	1317	0.030	152
86	1.38	3273	0.061	253
87	1.38	1604	0.104	269
88	2.04	1189	n.d.	n.d.
89	0.97	2235	n.d.	n.d.

10

20

30

40

【 0 7 1 1 】

50

【表 7】

化合物番号	DeIF508- CFTR-HRP EC ₅₀ (μM)	DeIF508- CFTR-HRP Amax %	MTECC24- CFHBEC EC ₅₀ (μM)	MTECC24- CFHBEC Amax %
90	1.35	1560	0.005	135
91	1.67	1691	n.d.	n.d.
92	1.82	1151	0.394	123
93	1.43	1419	0.040	235
94	1.37	3343	0.026	208
95	1.68	4050	0.024	148
96	0.72	3640	0.002	202
97	1.36	3205	0.004	190
98	1.54	2117	n.d.	n.d.
99	1.33	2844	n.d.	n.d.
100	2.49	1191	n.d.	n.d.
101	1.59	1951	n.d.	n.d.
102	1.26	1889	0.131	298
103	1.43	2369	0.073	142
104	1.28	1908	n.d.	n.d.
105	1.81	361	n.d.	n.d.
106a 106b (ラセミ混合物)	1.95	392	n.d.	n.d.
107a 107b (ラセミ混合物)	2.07	763	n.d.	n.d.
108a 108b (ラセミ混合物)	2.07	569	n.d.	n.d.
109a 109b (ラセミ混合物)	2.32	700	n.d.	n.d.
110	1.03	2193	0.006	182
111	1.78	1535	n.d.	n.d.
112	1.57	1199	n.d.	n.d.
113	1.77	715	n.d.	n.d.
114	1.68	1576	0.101	211
115	1.51	2171	0.070	146
116	1.21	3373	n.d.	n.d.
117	2.43	196	n.d.	n.d.
118	1.85	563	0.270	151
119	1.41	4609	n.d.	n.d.
120	1.39	330	n.d.	n.d.
121	3.28	167	n.d.	n.d.
122	1.62	785	n.d.	n.d.
123	1.61	1284	n.d.	n.d.
124	1.73	297	n.d.	n.d.
125	1.36	643	0.422	114

10

20

30

40

【 0 7 1 2 】

50

【表 8】

化合物番号	DelF508- CFTR-HRP EC ₅₀ (μM)	DelF508- CFTR-HRP Amax %	MTECC24- CFHBEC EC ₅₀ (μM)	MTECC24- CFHBEC Amax %
126	0.97	1855	0.014	207
127	0.72	1859	0.021	247
128	1.11	1419	0.031	277
129	1.08	1568	0.154	83
130	2.06	403	n.d.	n.d.
131	1.38	2015	0.327	95
132	1.58	1914	0.095	232
133	1.92	547	0.901	108
134	1.37	2720	0.114	189
135	1.57	3052	0.065	292
136	2.31	952	n.d.	n.d.
137	2.03	1087	n.d.	n.d.
138	1.98	463	n.d.	n.d.
139	1.12	1033	n.d.	n.d.
140	2.92	209	n.d.	n.d.
141	3.94	291	n.d.	n.d.
142	4.46	84	n.d.	n.d.
143	2.39	2721	n.d.	n.d.
144	4.55	52	n.d.	n.d.
145	1.83	3054	n.d.	n.d.
146	2.50	60	n.d.	n.d.
147	1.15	802	n.d.	n.d.
148	1.45	1268	0.179	247
149	1.49	1650	0.088	133
150	1.67	2125	n.d.	n.d.
151	1.90	2679	n.d.	n.d.
152	0.78	641	n.d.	n.d.
153	0.82	770	n.d.	n.d.
154	0.93	686	n.d.	n.d.
155	0.67	699	n.d.	n.d.
156	0.92	549	0.230	158
157	0.77	589	0.586	59
158	1.81	839	n.d.	n.d.

n.d.は、未測定を示す

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/050884

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D401/12 A61K31/44 A61P11/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/042316 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 8 March 2018 (2018-03-08) see e.g. examples 102 to 465 as CFTR modulators, especially examples 284-287, 314, 140, 142, 143, 149, 176-180 and 189 -----	1-41

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 2020

Date of mailing of the international search report

30/03/2020

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2020/050884

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2018042316 A1	08-03-2018	AR 109437 A1	28-11-2018
		AU 2017319430 A1	14-02-2019
		BR 112019003883 A2	18-06-2019
		CA 3031073 A1	08-03-2018
		CN 109641873 A	16-04-2019
		EA 201990609 A1	31-07-2019
		EP 3504194 A1	03-07-2019
		JP 2019530739 A	24-10-2019
		KR 20190040319 A	17-04-2019
		TW 201811766 A	01-04-2018
		US 2018072673 A1	15-03-2018
		US 2020002281 A1	02-01-2020
		UY 37379 A	23-03-2018
		W0 2018042316 A1	08-03-2018

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
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 1 1
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ライブ 3 7 7 0

(72)発明者

チェン, ベイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ド
ライヴ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティス リ
サーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノ
ミクス インコーポレーテッド

(72)発明者

イッブル, ロバート

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 7 5, ソラナ ビーチ, ナンバー 1 3 9, サウス シエラ
アベニュー 4 2 9

(72)発明者

ラジネス, ジェームス ポール

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ド
ライヴ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティス リ
サーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノ
ミクス インコーポレーテッド

(72)発明者

マティソン, ケーシー ジェイコブ ネルソン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ド
ライヴ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティス リ
サーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノ
ミクス インコーポレーテッド

(72)発明者

ナバッカ, ジュリエット

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ド
ライヴ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティス リ
サーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノ
ミクス インコーポレーテッド

(72)発明者

ニクリン, ヴィクター イヴァノヴィッチ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ド
ライヴ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティス リ
サーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノ
ミクス インコーポレーテッド

(72)発明者

バテル, セジャル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー
2 5 0, ノバルティス インスティテュート フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポ
レーテッド

(72)発明者

フィリップス, ディーン ポール

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ド
ライヴ 1 0 6 7 5, ディービーイー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティス リ

- サーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノミクス インコーポレーテッド
- (72)発明者 ラッカー, ポール ヴィンセント
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライヴ 1 0 6 7 5, ディービーエー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティス リサーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノミクス インコーポレーテッド
- (72)発明者 ヴァリアー, アンドリュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライヴ 1 0 6 7 5, ディービーエー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティス リサーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノミクス インコーポレーテッド
- (72)発明者 ウー, ボーゲン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ナンバー 5 3 1 0, パルミラドライヴ 7 6 6 5
- (72)発明者 ヤン, シャンシャン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライヴ 1 0 6 7 5, ディービーエー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティス リサーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノミクス インコーポレーテッド
- (72)発明者 チュ, シュウフェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, ジョン ジェイ ホプキンス ドライヴ 1 0 6 7 5, ディービーエー ゲノミクス インスティテュート オブ ザ ノバルティス リサーチ ファウンデーション, ノバルティス インスティテュート フォー ファンクショナル ゲノミクス インコーポレーテッド
- F ターム (参考) 4C055 AA01 BA02 BA03 BA05 BA06 BA07 BA08 BA11 BA13 BA25
BA42 BA46 BA47 BA52 BB01 BB02 BB03 BB04 BB07 BB08 BB09
BB10 BB11 CA01 CA02 CA13 CA25 CA39 CB01 CB02 CB11 DA01
DA25 DA46 DB01 DB04 EA01 EA02
4C063 AA03 AA05 BB01 BB02 BB06 BB09 CC12 CC29 CC47 CC78
DD03 DD10 DD12 EE01
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA591 ZA612 ZA632 ZA661 ZB112 ZB312
ZB352 ZC412 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC42 BC50 GA02 GA07 GA08
GA12 GA16 MA04 NA05 NA14 ZA59 ZA66 ZC75

【要約の続き】

