

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-542610

(P2024-542610A)

(43)公表日 令和6年11月15日(2024.11.15)

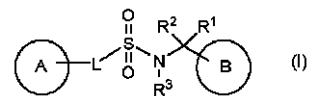
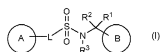
(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D 213/85 (2006.01)		C 0 7 D 213/85	4 C 0 8 6	
C 0 7 D 333/34 (2006.01)		C 0 7 D 333/34	C S P	
C 0 7 D 333/38 (2006.01)		C 0 7 D 333/38		
C 0 7 D 309/04 (2006.01)		C 0 7 D 309/04		
C 0 7 D 213/71 (2006.01)		C 0 7 D 213/71		
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全391頁) 最終頁に続く		
(21)出願番号	特願2024-531580(P2024-531580)	(71)出願人	524199349	
(86)(22)出願日	令和4年11月25日(2022.11.25)		ラリオ セラピューティクス リミテッド	
(85)翻訳文提出日	令和6年6月12日(2024.6.12)		イギリス国 エディンバラ イーエイチ 2	
(86)国際出願番号	PCT/GB2022/053000		4 ジェイワイ ジョージ ストリート 1	
(87)国際公開番号	WO2023/094830		3 7 エー	
(87)国際公開日	令和5年6月1日(2023.6.1)	(74)代理人	100120891	
(31)優先権主張番号	2117127.7		弁理士 林 一好	
(32)優先日	令和3年11月26日(2021.11.26)	(74)代理人	100165157	
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		弁理士 芝 哲央	
(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	100205659	
			弁理士 齋藤 拓也	
		(74)代理人	100126000	
			弁理士 岩池 満	
		(74)代理人	100185269	
			弁理士 小菅 一弘	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 神経学的状態の治療のためのスルホンアミド化合物

(57)【要約】

式 (I)

【化1】



(式中、環A、環B、R¹、R²、R³及びLは、本明細書で定義される通りである)

の化合物及びその薬学的に許容される塩が開示される。化合物は、抵抗性 (R型) 電位依存性カルシウムイオンチャネルCav2.3のアンタゴニストである。化合物を含む医薬組成物並びにてんかん、パーキンソン病などの神経変性状態、限局性で薬物耐性型のてんかん並びに発達性及びてんかん性脳症及び脆弱X症候群などの他の神経障害を含む、Cav2.3によって調節される疾患の治療に使用するための化合物も開示される。

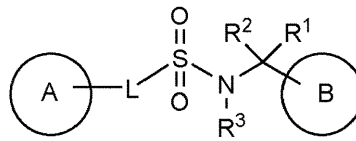
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

(式中、

R¹ は、C₁～6 アルキル、C₃～6 シクロアルキル及び C₃～6 シクロアルキル-C₁～6 アルキル-から選択され、R¹ は、少なくとも 1 つのフッ素によって置換されており、任意選択的に、R¹ 中の 1 つ以上の H は、D によって置換されており、

R² は、H、D、C₁～6 アルキル及び C₁～6 ハロアルキルから選択されるか、又は R¹ 及び R² は、それらが結合されている炭素原子とともに、少なくとも 1 つのフッ素で置換された C₃～6 シクロアルキルを形成し、

R³ は、C₁～6 アルキル及び C₁～6 ハロアルキルから選択され、任意選択的に、R³ 中の 1 つ以上の H は、D によって置換されており、

20

L は、結合及び C₁～3 アルキレンから選択され、

環 A は、C₃～6 シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクリル、5～12 員ヘテロアリール及び C₆～10 アリールから選択され、環 A は、1 つ以上の R⁴ によって任意選択的に置換されており、

各 R⁴ は、ハロ、-CN、-NO₂、=O、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、Q¹、-OR⁵、-S(O)_xR⁵、-NR⁵R⁶、-C(O)R⁵、-OC(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-NR⁵C(O)R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)OR⁶、-OC(O)NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂R⁶ 及び -SO₂NR⁵R⁶ から独立して選択され、

前記 C₁～6 アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、C₂～6 アルケニル及び C₂～6 アルキニルは、1 つ以上の R⁷ によって任意選択的に置換されており、

30

R⁵ 及び R⁶ は、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル及び Q¹ からそれぞれ独立して選択され、

前記 C₁～6 アルキルは、1 つ以上の R⁸ によって任意選択的に置換されており、

各 R⁷ 及び R⁸ は、ハロ、-CN、-OR^{7A}、-S(O)_xR^{7A}、-NR^{7A}R^{7B}、C(O)R^{7A}、-OC(O)R^{7A}、-C(O)OR^{7A}、-NR^{7A}C(O)R^{7B}、-C(O)NR^{7A}R^{7B} 及び Q² から独立して選択され、

各 Q¹ 及び Q² は、C₃～6 シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクリル、フェニル及び 5 又は 6 員ヘテロアリールから独立して選択され、

前記 C₃～6 シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクリル、フェニル及び 5 又は 6 員ヘテロアリールは、1 つ以上の R⁹ によって任意選択的に置換されており、

40

各 R⁹ は、ハロ、=O、-CN、-NO₂、C₁～4 アルキル、C₁～4 ハロアルキル、-OR^{9A}、-S(O)₂R^{9A}、-NR^{9A}R^{9B}、-C(O)R^{9A}、-OC(O)R^{9A}、-C(O)OR^{9A}、-NR^{9B}C(O)R^{9A}、-C(O)NR^{9A}R^{9B}、-NR^{9B}C(O)OR^{9A}、-OC(O)NR^{9A}R^{9B}、-NR^{9B}SO₂R^{9A} 及び -SO₂NR^{9A}R^{9B} から独立して選択され、

前記 C₁～4 アルキルは、ハロ、-CN、-OR^{9C}、-NR^{9C}R^{9D} 及び -SO₂R^{9C} から選択される 1 又は 2 つの置換基によって任意選択的に置換されており、

環 B は、フェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、環 B は、1 つ以上の R¹⁰ によって任意選択的に置換されており、

50

各 R^{10} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-C(O)R^{10A}$ 、 $-OC(O)R^{10A}$ 、 $-C(O)OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$ 、 $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$ 、 $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$ 及び $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^{11} によって任意選択的に置換されており、

各 R^{11} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{11A}$ 、 $-NR^{11A}R^{11B}$ 及び $-SO_2R^{11A}$ から独立して選択され、

R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11A} 及び R^{11B} は、各出現において、 H 、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択され、

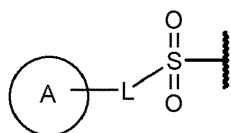
置換基内の任意の $-NR^5R^6$ 、 $-NR^{7A}R^{7B}$ 、 $-NR^{9A}R^{9B}$ 、 $-NR^{9C}R^{9D}$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 及び $-NR^{11A}R^{11B}$ は、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクリルを形成し得、前記 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクリルは、ハロ、 $=O$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから選択される1つ以上の置換基によって任意選択的に置換されており、

各 x は、独立して、 0 、 1 又は 2 であり、

但し、

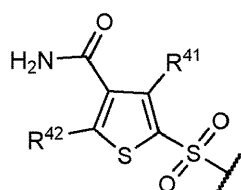
(i) 基

【化2】



が、

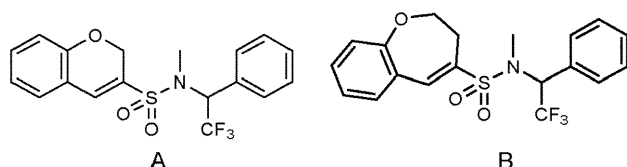
【化3】



であり、 R^{41} が H 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 又はシクロプロピルであるとき、 R^{42} は、 $-NHC(O)R^6$ ではないこと、及び

(ii) 化合物 A 及び B :

【化4】



は、除外されること

を条件とする)

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

環 A は、単環式 6 員ヘテロアリール又は 9 員縮合二環式ヘテロアリールであり、環 A は、1 ～ 4 つの環窒素原子を有し、環 A は、1 つ以上の R⁴ で任意選択的に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

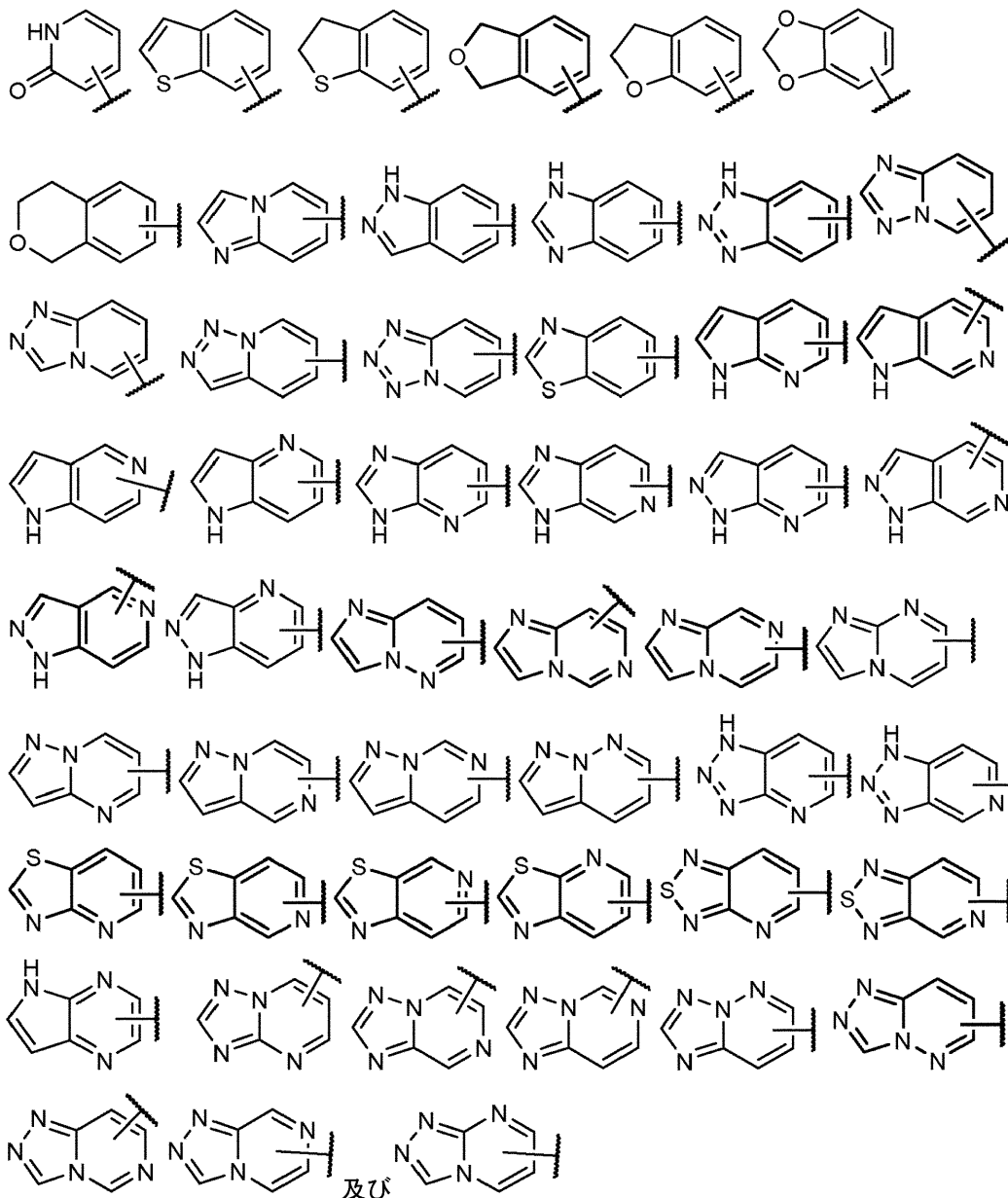
環 A は、単環式 6 員ヘテロアリールであり、環 A は、1、2 又は 3 つの環窒素原子を有し、環 A は、1 つ以上の R⁴ で任意選択的に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 A は、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、

10

【化 5】



20

30

40

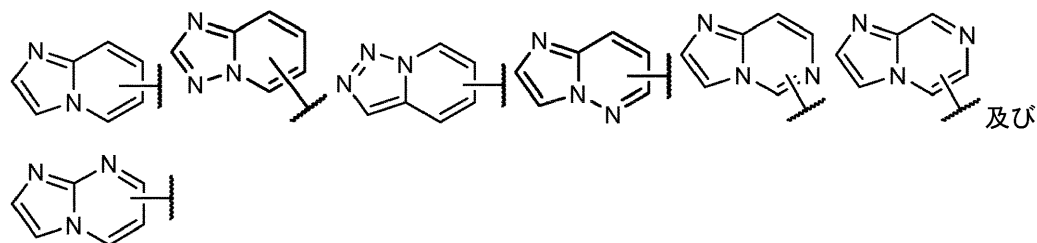
から選択され、環 A は、1 つ以上の R⁴ で任意選択的に置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

環 A は、

50

【化 6】



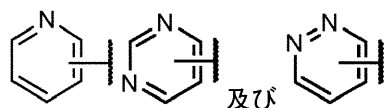
10

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている、請求項 1 又 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

環 A は、

【化 7】



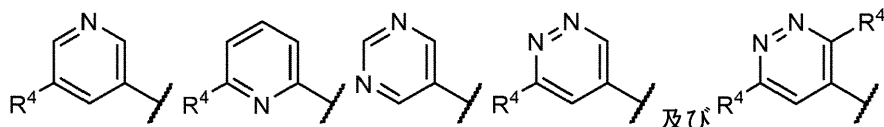
20

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 で任意選択的に置換されている、請求項 1 又 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

環 A は、

【化 8】



30

から選択される、請求項 1 又は 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

各 R^4 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

各 R^4 は、ハロ（例えば、フルオロ又はクロロ）、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル、 $-C(O) C_1 \sim 3$ アルキル、 $-C(O) NH_2$ 、 $-C(O) NH(C_1 \sim 3$ アルキル) 及び $-C(O) N(C_1 \sim 3$ アルキル) $_2$ から独立して選択され、

40

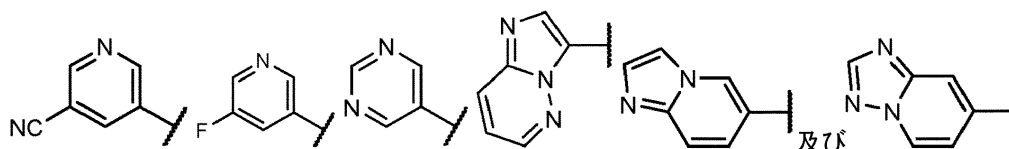
任意選択的に、各 R^4 は、フルオロ及び $-CN$ から独立して選択される、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

環 A は、

50

【化 9】



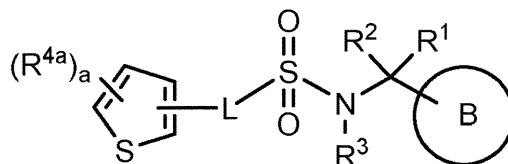
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

式 (I I I) :

10

【化 1 0】



(III)

(式中、

20

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^7 によって任意選択的に置換されており、及び

a は、0～3 の整数である)

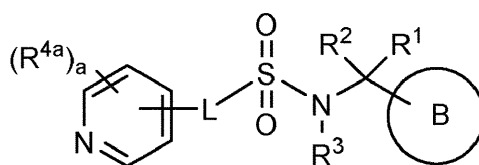
の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

式 (X I) :

30

【化 1 1】



(XI)

(式中、

40

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^7 によって任意選択的に置換されており、及び

a は、0～4 の整数である)

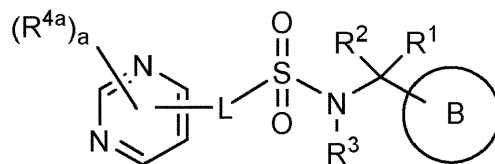
の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

式 (X I I I) :

50

【化 1 2】



(XIII)

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

10

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^7 によって任意選択的に置換されており、及び

a は、0～3 の整数である)

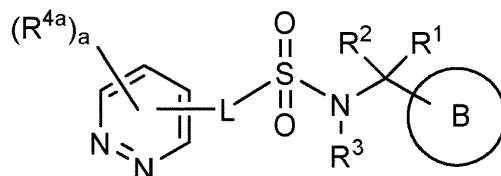
の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

式 (XV) :

20

【化 1 3】



(XV)

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

30

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^7 によって任意選択的に置換されており、

a は、0～3 の整数である)

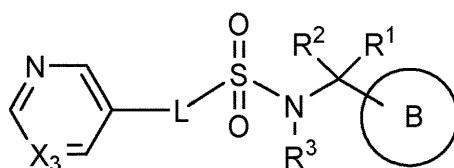
の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

式 (XXI) :

40

【化 1 4】



(XXI)

(式中、

X_3 は、N 又は CR^{4a} であり、

50

R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^7 によって任意選択的に置換されている)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

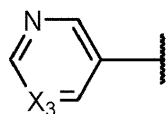
各 R^{4a} は、ハロ（例えば、フルオロ又はクロロ）、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim 3$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 \sim 3$ アルキル) 及び $-C(O)N(C_1 \sim 3$ アルキル) $_2$ から独立して選択され、

任意選択的に、各 R^4 は、フルオロ及び $-CN$ から独立して選択される、請求項 11～15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

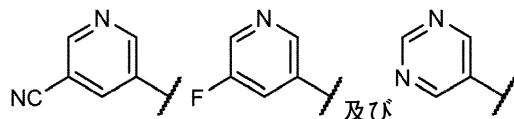
式：

【化 15】



の基は、

【化 16】



から選択される、請求項 15 に記載の化合物。

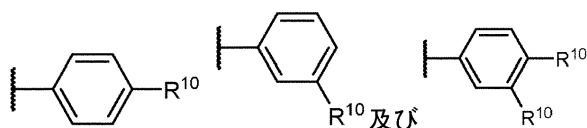
【請求項 18】

環 B は、1つ以上の R^{10} によって任意選択的に置換されたフェニルである、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

環 B は、

【化 17】



から選択される、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

環 B は、

10

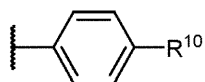
20

30

40

50

【化 1 8】



である、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

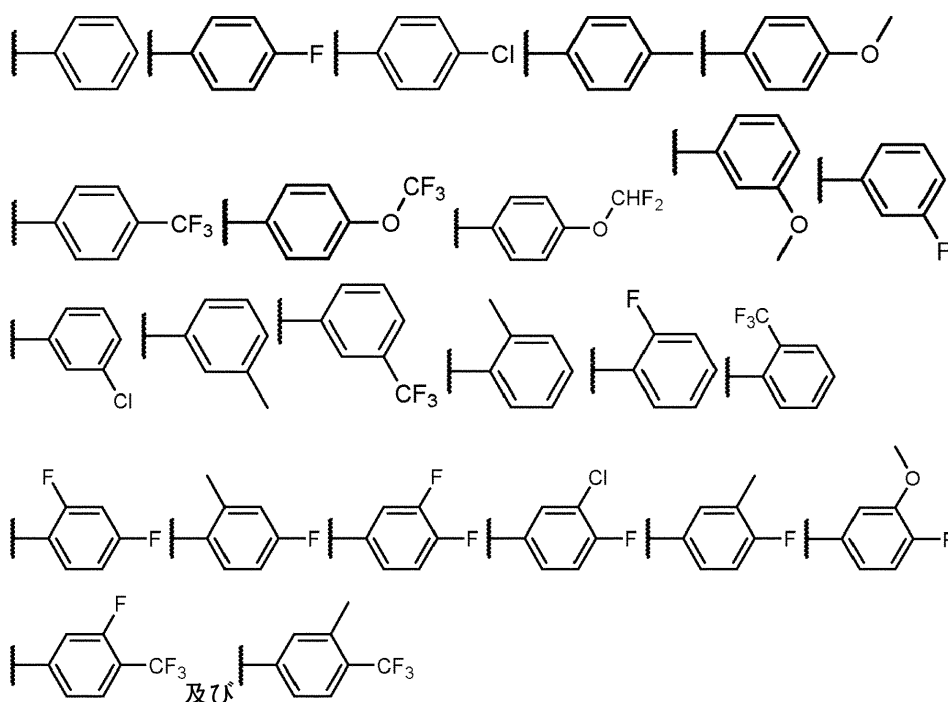
各 R^{10} は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルから独立して選択される、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 2 2】

環 B は、

【化 1 9】



20

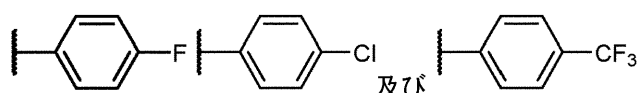
30

から選択される、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

環 B は、

【化 2 0】



40

から選択される、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

環 B は、4-フルオロフェニルである、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

L は、結合及び $-CH_2-$ から選択される、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 26】

L は、結合である、請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R³ は、メチル、-CD₃、エチル及び 2-フルオロエチルから選択される、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

R³ は、メチル及びエチルから選択される、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

R¹ は、C₁～₆アルキル及び C₃～₆シクロアルキルから選択され、R¹ は、少なくとも 1 つのフッ素によって置換されている、請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 30】

R¹ は、CH₂F、-CHF₂ 及び -CF₃ から選択される、請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

R¹ は、-CF₃ である、請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R² は、H 及びメチルから選択される、請求項 1 ～ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

20

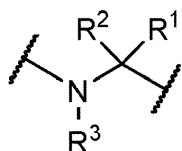
【請求項 33】

R² は、H である、請求項 1 ～ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 34】

式：

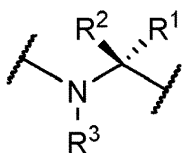
【化 21】



30

の基は、

【化 22】



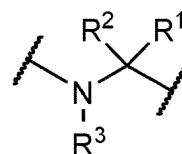
である、請求項 1 ～ 33 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 35】

式：

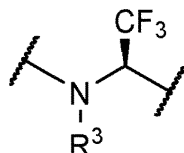
【化 23】



の基は、

50

【化 2 4】



である、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 6】

本明細書の化合物リスト 1 から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3 7】

化合物 A 及び B が除外されないことを除く、請求項 1 ～ 3 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される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 3 8】

医薬として使用するための、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、請求項 1 ～ 3 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される塩。

【請求項 3 9】

C a v 2 . 3 によって媒介される疾患又は医学的障害の治療に使用するための、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、請求項 1 ～ 3 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される塩。

20

【請求項 4 0】

C a v 2 . 3 によって媒介される疾患又は医学的障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、有効量の、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、請求項 1 ～ 3 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される塩を投与することを含む方法。

【請求項 4 1】

神経変性疾患、神経発達障害、てんかん、内分泌障害、脳血管けいれん及び疼痛から選択される疾患又は医学的障害の治療に使用するための、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、請求項 1 ～ 3 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される塩

30

【請求項 4 2】

神経変性疾患の神経保護治療に使用するための、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、請求項 1 ～ 3 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される塩。

【請求項 4 3】

パーキンソン病の治療に使用するための、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、請求項 1 ～ 3 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される塩。

【請求項 4 4】

パーキンソン病を有する対象におけるドーパミン作動性神経細胞の変性の予防又は抑止に使用するための、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、請求項 1 ～ 3 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される塩。

40

【請求項 4 5】

てんかんの予防又は治療に使用するためのものであり、

任意選択的に、前記てんかんは、薬物耐性てんかんである、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、請求項 1 ～ 3 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される塩。

【請求項 4 6】

発達性及びてんかん性脳症の予防又は治療に使用するためのものであり、

任意選択的に、前記発達性及びてんかん性脳症は、単一遺伝子発達性及びてんかん性脳症（例えば、CACNA1E 機能亢進症（DEE 6 9）、CDKL5 欠損症（DEE 2）、ドラベ症候群（DEE 6 A）、DEE 9（PCDH19 遺伝子の変異によって引き起こ

50

される)、D E E 1 1 (S C N 2 A 機能亢進)、D E E 1 3、D E E 1 9、D E E 4 3、D E E 4 5、D E E 5 9、D E E 7 4、D E E 7 8、D E E 7 9又はD E E 9 2)である、化合物A及びBが除外されないことを除く、請求項1～36のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、耐性(R型)電位依存性カルシウムイオンチャネルCav2.3のアンタゴニストである化合物と、Cav2.3に関連する疾患及び状態、例えばパーキンソン病などの神経変性状態、限局性で薬物耐性型のてんかん並びに発達性及びてんかん性脳症及び脆弱X症候群などの他の神経障害の治療及び予防における化合物の使用とに関する。

10

【背景技術】

【0002】

電位依存性カルシウムチャネルは、1:1:1:1の比の $\alpha-1$ 、 $\alpha-2$ 、 β 及び δ サブユニットからなるマルチサブユニット複合体である。Cav2.3チャネルは、薬剤耐性、すなわち「残存」(R型)膜結合電位依存性カルシウムチャネルに属し、それらを発現する細胞へのカルシウムイオン流入の原因である。これらのチャネルは、構造的にのみ部分的に特徴付けられる。それでもなお、それらの大部分は、CACNA1E遺伝子(遺伝子ID777)でコードされており、イオン伝導サブユニットとしての異なるCav2.3スプライスバリエント(バリエントCav2.3a~Cav2.3e又はf)として発現される(Schneider et al., Pfluegers Arch. 2020; 472(7): 811-816)ことが十分に認められている。Cav2.3は、神経細胞及び内分泌組織で高く発現され、心臓、腎臓、精液、脾臓及び網膜でも検出され、中枢神経系、血管系及び内分泌系での多数の生理学的及び病態生理学的プロセスに関連する(Schneider et al., Pharmaceuticals 2013, 6(6), 759-776, Schneider et al., Pfluegers Arch. 2020; 472(7): 811-816)。

20

【0003】

パーキンソン病は、65歳以上の年齢の集団の2~3%が罹患する2番目に一般的な神経変性障害である。パーキンソン病の主要な運動症状は、ドーパミン作動性中脳神経細胞、特に黒質(SN)神経細胞内部のものによる進行性変性によって引き起こされる(Giguere et al. 2018, Front. Neurol. 9, 455)。これにより、線条性ドーパミン欠損が生じる。 α -シヌクレインの凝集体を含有する細胞内封入体は、パーキンソン病の新規病理学的特徴である(Poewe et al, Nat Rev Dis Primers. 2017 Mar 23; 3: 17013)。現在、パーキンソン病に利用可能な根治的療法は、存在しない(Bloem et al, Lancet. 2021 Jun 12; 397(10291): 2284-2303)。パーキンソン病は、多因子疾患であり、PARK遺伝子変異などのパーキンソン病の遺伝子リスク因子に加えて、炎症、ウイルス感染、外傷、腸内細菌又は環境有害物質を含む多くのパーキンソン病ストレスが同定されている。これらの因子の大部分により、ミトコンドリア、プロテアソーム及び/又はリソソーム機能障害並びにパーキンソン病の重要な病態生理学的現象である代謝ストレスの上昇をもたらされる。PARK変異及び大部分の外的要因も包括的なパーキンソン病ストレスであり、更なる細胞特異的特徴もパーキンソン病の病態生理学、特に異なる神経細胞の脆弱性の要因となる。

30

40

【0004】

ドーパミン作動性中脳神経細胞は、ペースメーカー活性を示し、これは、ドーパミン放出及び例えば随意運動の制御にとって重要である。SNドーパミン作動性神経細胞(及び他の高い脆弱性を有する神経細胞)では、この活性は、遊離細胞質性 Ca^{2+} レベルでの振動性の増強をもたらす。これは、代謝ストレスの振動レベルの上昇に関連する(Guzman et al, Nature. 2010 Dec 2; 468(7324): 696

50

−700; Liss & Striessnig, *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.* 2019 Jan 6; 59: 263–289; Ortner, *Front. Synaptic Neurosci.* 2021 Feb 26; 13: 636103; Zampese & Surmeier, *Cells* 2020 Sep 8; 9 (9): 2045)。これらのストレスの増加は、パーキンソン病ストレスによる変性に対してSN神経細胞をより脆弱にすると考えられる。Cav2.3は、成人のSNドーパミン作動性神経細胞で高く発現し、SN DA神経細胞における体細胞Ca²⁺振動の約50%を占める (Benkert et al., 2019, *Nat. Commun.* 10, 5094)。

【0005】

Cav2.3ノックアウトマウスからの脳スライスにおけるパッチクランプ電気生理学実験では、活性関連Ca²⁺振動の振幅は、野生型マウスと比較してSN神経細胞の体細胞で約50%有意に減少した。過分極後のCa²⁺依存性活性電位(AHP)もCav2.3ノックアウトマウスのSNドーパミン作動性神経細胞で有意に減少した。これは、Ca²⁺シグナルの減少と一致した。低濃度の非選択的ペプチドアンタゴニストであるSNX-482を使用してCav2.3チャンネルが部分的に遮断されたときにも同様の効果が観察された。これは、Cav2.3を遮断するが、SNドーパミン作動性(DA)神経細胞で保護効果を有するA型-Kv4カリウムチャンネルも遮断した(Kimm et al., 2014, 34 (28) 9182–9189)。Cav2.3は、パーキンソン病のインビボモデルでこれらのSN DA神経細胞の優先的変性に関連することも示されている (Benkert et al., 2019, *Nat. Commun.* 10, 5094)。

【0006】

マウスをCav2.3の低用量MPTP/プロベネシド(神経毒)ノックアウトに供したマウスCav2.3ノックアウトモデルでは、野生型マウスと比較してSNドーパミン作動性神経細胞で有意な100%神経保護効果をもたらしたことが示された。これらのデータは、Cav2.3を変性ストレスに対するSNドーパミン作動性神経細胞脆弱性のメディエータと同定し、Cav2.3アンタゴニストが、例えば、疾患の進行を予防又は抑止する疾患の神経保護治療を提供することでパーキンソン病の治療に有用であることを提案している (Benkert et al., 2019, *Nat. Commun.* 10, 5094)。

【0007】

パーキンソン病などの神経変性疾患に加えて、Cav2.3チャンネルは、他の疾患及び医学的障害、例えば脆弱X症候群(Gray et al., *J. Neurosci.* 2019 Sep 18; 39 (38): 7453–7464)、一遺伝的発達性及びてんかん性脳症(DEE)(Carvill, *Epilepsy Curr.* May–Jun 2019; 19 (3): 199–201; Helbig et al., *Am J Hum Genet.* 2019 Mar 7; 104 (3): 562; Ortiz Cabrera, *Mol Syndromol.* 2021 Mar; 12 (1): 25–32)、限局性で薬物耐性型のてんかん(Weiergraber et al., *Epilepsia*, 2006, 47: 839–50; Weiergraber et al., *J. Neurophysiol.*, 2007, 97: 3660–69; Zaman et al., *Neuron*, 2011, 70: 95–108)、神経発達障害、糖尿病といった内分泌障害(例えば、グルコース誘発性インスリン放出、グルコース介在性グルカゴン抑制又はグルコース介在性ソマトスタチン放出)(Jing et al, 2005, *The Journal of clinical investigation* 115: 146–154, Rorsman et al, 2018, *Physiological reviews* 98: 117–214)、脳貧血後の血管けいれん又はくも膜下出血の治療(Wang et al., 2010, *Journal of Neurotrauma*, vol. 27, no. 9, pp. 1723–1732)及び疼痛(例えば、慢性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛(例えば、末梢神経因性疼痛(Shan et al.,

10

20

30

40

50

ACS Chem. Neurosci. 2019, 10, 6, 2939–2955) 若しくは中枢神経因性疼痛) 又は傷害疼痛) (Schneider et al.; Ishiguro et al., Circ. Res. 2005, 96, 419–426, Patel et al., British Journal of Pharmacology 2018, 175, 2173–2184; Wormuth et al., Open Neurol J. 2016; 10: 99–126) にも関連する。

【0008】

国際公開第2018/228692号パンフレットは、Cav2.3アンタゴニストがパーキンソン病及び他の神経変性疾患の神経保護治療に有益であることを開示している。

【0009】

SNX-482は、タランチュラ・ヒステロクラチス・ギガス (Hysteroecratiss gigas) の毒液に由来するCav2.3のペプチドアンタゴニストである。SNX-482は、Cav2.3に対して15~30nM IC₅₀を有するが、高濃度では、SNX-482は、N型Ca²⁺電流も阻害する (Newcomb et al., Biochemistry 1998, 37, 15353–15362)。一方、同様に低いnM濃度では、これは、A型Kv4カリウム電流を阻害する (Kim et al., J Neurosci. 2014 Jul 9; 34(28): 9182–9)。SNX-482のオフターゲット効果及びその一般的な毒性により、パーキンソン病といった神経変性状態を有するヒトの療法的治療にとっての神経保護治療として好適でない状態となる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

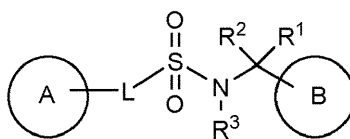
したがって、Cav2.3アンタゴニストが依然として必要とされている。脳透過性でもあるCav2.3アンタゴニストが特に望ましいであろう。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明に関連して、式 (I) :

【化1】



(I)

(式中、

R¹は、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル及びC₃~6シクロアルキル-C₁~6アルキル-から選択され、R¹は、少なくとも1つのフッ素によって置換されており、任意選択的に、R¹中の1つ以上のHは、Dによって置換されており、

R²は、H、D、C₁~6アルキル及びC₁~6ハロアルキルから選択されるか、又はR¹及びR²は、それらが結合されている炭素原子とともに、少なくとも1つのフッ素で置換されたC₃~6シクロアルキルを形成し、

R³は、C₁~6アルキル及びC₁~6ハロアルキルから選択され、任意選択的に、R³中の1つ以上のHは、Dによって置換されており、

Lは、結合及びC₁~3アルキレンから選択され、

環Aは、C₃~6シクロアルキル、4~7員ヘテロシクリル、5~12員ヘテロアリール及びC₆~10アリールから選択され、環Aは、1つ以上のR⁴によって任意選択的に置換されており、

各R⁴は、ハロ、-CN、-NO₂、=O、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、

2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^7 によって任意選択的に置換されており、

R^5 及び R^6 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル及び Q^1 からそれぞれ独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^8 によって任意選択的に置換されており、

各 R^7 及び R^8 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^7 A$ 、 $-S(O)_x R^7 A$ 、 $-NR^7 A R^7 B$ 、 $C(O)R^7 A$ 、 $-OC(O)R^7 A$ 、 $-C(O)OR^7 A$ 、 $-NR^7 A C(O)R^7 B$ 、 $-C(O)NR^7 A R^7 B$ 及び Q^2 から独立して選択され、

各 Q^1 及び Q^2 は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクリル、フェニル及び5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択され、

前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～7員ヘテロシクリル、フェニル及び5員又は6員ヘテロアリールは、1つ以上の R^9 によって任意選択的に置換されており、

各 R^9 は、ハロ、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-OR^9 A$ 、 $-S(O)_2 R^9 A$ 、 $-NR^9 A R^9 B$ 、 $-C(O)R^9 A$ 、 $-OC(O)R^9 A$ 、 $-C(O)OR^9 A$ 、 $-NR^9 B C(O)R^9 A$ 、 $-C(O)NR^9 A R^9 B$ 、 $-NR^9 B C(O)OR^9 A$ 、 $-OC(O)NR^9 A R^9 B$ 、 $-NR^9 B SO_2 R^9 A$ 及び $-SO_2 NR^9 A R^9 B$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 4$ アルキルは、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^9 C$ 、 $-NR^9 C R^9 D$ 及び $-SO_2 R^9 C$ から選択される1又は2つの置換基によって任意選択的に置換されており、

環Bは、フェニル又は5若しくは6員ヘテロアリールであり、環Bは、1つ以上の R^{10} によって任意選択的に置換されており、

各 R^{10} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10} A$ 、 $-S(O)_x R^{10} A$ 、 $-NR^{10} A R^{10} B$ 、 $-C(O)R^{10} A$ 、 $-OC(O)R^{10} A$ 、 $-C(O)OR^{10} A$ 、 $-NR^{10} A C(O)R^{10} B$ 、 $-C(O)NR^{10} A R^{10} B$ 、 $-NR^{10} A C(O)OR^{10} B$ 、 $-OC(O)NR^{10} A R^{10} B$ 、 $-NR^{10} A SO_2 R^{10} B$ 及び $-SO_2 NR^{10} A R^{10} B$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^{11} によって任意選択的に置換されており、

各 R^{11} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{11} A$ 、 $-NR^{11} A R^{11} B$ 及び $-SO_2 R^{11} A$ から独立して選択され、

$R^7 A$ 、 $R^7 B$ 、 $R^9 A$ 、 $R^9 B$ 、 $R^9 C$ 、 $R^9 D$ 、 $R^{10} A$ 、 $R^{10} B$ 、 $R^{11} A$ 及び $R^{11} B$ は、各出現において、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択され、

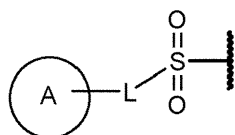
置換基内の任意の $-NR^5 R^6$ 、 $-NR^7 A R^7 B$ 、 $-NR^9 A R^9 B$ 、 $-NR^9 C R^9 D$ 、 $-NR^{10} A R^{10} B$ 及び $-NR^{11} A R^{11} B$ は、4～6員ヘテロシクリルを形成し得、前記4～6員ヘテロシクリルは、ハロ、 $=O$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから選択される1つ以上の置換基によって任意選択的に置換されており、

各xは、独立して、0、1又は2であり、

但し、

(i) 基

【化2】



10

20

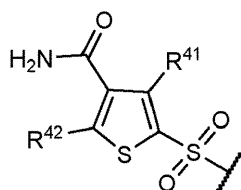
30

40

50

が、

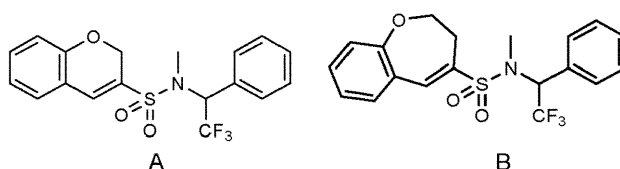
【化 3】



であり、 R^{41} が、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 又はシクロプロピルであるとき、 R^{42} は、 $-NHC(O)R^6$ ではないこと、及び

(i i) 化合物 A 及び B :

【化 4】



は、除外されること
を条件とする)

の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0012】

化合物 A 及び B が除外されないことを除く、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物も提供される。

【0013】

医薬として使用するための、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供される。

【0014】

Cav 2. 3 によって媒介される疾患又は医学的障害の治療に使用するための、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩も提供される。

【0015】

Cav 2. 3 によって媒介される疾患又は医学的障害の治療のための医薬を製造するための、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

【0016】

Cav 2. 3 によって媒介される疾患又は医学的障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、対象に、有効量の、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法も提供される。

【0017】

特定の実施形態では、神経変性疾患、神経発達障害、てんかん、内分泌障害、脳血管けいれん及び疼痛から選択される疾患又は医学的障害の予防又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される塩が提供される。特定の実施形態では、例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、ジストニア、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症及び加齢性神経変性といった神経変性疾患の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される塩が提供される。本発明の化合物の更なる治療的使用は、以下の詳細な説明に記載される。

【発明を実施するための形態】

【0018】

定義

特段記載しない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用される以下の用語は、以下に記載される以下の意味を有する。

【0019】

「本発明の化合物」に対する本明細書での言及は、式(I)～(XXXXVIc)の化合物、化合物A若しくは化合物Bから選択される化合物、実施例のいずれかに記載の化合物又はこれらのいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくは溶媒和物の塩を含む、本明細書に開示される化合物のいずれかへの言及である。

10

【0020】

「アンタゴニスト」、例えば「Cav2.3アンタゴニスト」といった用語は、イオン、特にCav2.3チャンネルを通る特定のカルシウムイオンの量を遮断又は減少させることが可能である任意の分子を指す。アンタゴニストは、チャンネルの開口を予防又は阻害するか、それ以外の場合にはこのチャンネルの正常な動作を妨害し得る。アンタゴニストは、例えば、チャンネルのアロステリック部位に結合することにより、チャンネルに直接又は間接的に作用し得る。

【0021】

本明細書で使用される場合、「選択的アンタゴニスト」といった用語は、1種以上の関連する受容体に対するよりもその標的に対する親和性が大きいアンタゴニストである。例えば、「Cav2.3選択的アンタゴニスト」は、1種以上の同様のカルシウムイオンチャンネル（例えば、他のCav2、L型又はN型ファミリーの一員）よりもCav2.3に対する親和性が大きい。そのCav2.3標的のより大きい親和性は、例えば、少なくとも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、1000倍、10000倍などであり得る。他のイオンチャンネル（例えば、Cav1.2、Cav1.2、Cav1.3、Cav1.4、Cav2.1及びCav2.2から選択される1種以上の他のCavチャンネル）に関するCav2.3についての本発明の化合物の選択性は、対象のチャンネルを発現する細胞を使用してIC50値を比較する、本明細書に記載のCav2.3チャンネルカルシウム流入アッセイに類似する方法を使用して評価され得る。

20

30

【0022】

「治療する」又は「治療」といった用語は、減退；軽快；症状の減少又は損傷、病変若しくは状態を、患者に対してより忍容可能なものにすること；変性又は衰退速度を遅延させること；疾患又は症状の進行を変更し、変性最終点での衰弱を少ないものとする；患者の身体的又は精神的な健康を向上させること、といった客観的又は主観的パラメータを含む、損傷、疾患、病変又は状態の治療又は緩和に有益である何らかの効果を目指す。症状の治療又は緩和は、身体検査、精神神経学的検査及び／又は精神医学的評価の結果を含む、客観的又は主観的パラメータに基づき得る。「治療する」といった用語及びその活用形は、損傷、病変、状態又は疾患の予防（すなわち予防（prophylaxis）又は予防（prevention））を含む。例えば、「治療する」といった用語及びその活用形は、病変の予防、状態又はCav2.3に関連する疾患の予防（例えば、症状若しくは疾患の作用若しくは状態の低減若しくは予防又は疾患若しくは状態の進行の予防若しくは抑止）を含む。例えば、本発明の化合物は、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病）における神経変性の予防若しくは低減、症状発症の遅延又は神経変性疾患の進行の遅延に使用するためのものであり得る。

40

【0023】

疾患に関連するCav2.3に関連して、「関連」又は「関連した」、「伴う」又は「によって媒介される」といった用語は、Cav2.3チャンネル又はチャンネル活性若しくは機能によって疾患が引き起こされる（全体的又は部分的に）か、又は疾患の症状が引き起こされる（全体的又は部分的に）ことを意味する。例えば、Cav2.3活性に関連する

50

疾患又は状態の症状は、Cav2.3チャネルの活性レベルの上昇及び又はCav2.3チャネルの発現の増強から得られる（全体的又は部分的に）症状であり得る。Cav2.3活性又は発現に関連する疾患又は医学的障害は、例えば、Cav2.3チャネルを遮断若しくは部分的に遮断し、チャネル機能を抑止し、チャネルの発現を予防若しくは抑止し、且つ／又はチャネルを弱めることにより、Cav2.3チャネルの活性レベルを低下させるのに有効である本発明の化合物で治療され得る。

【0024】

「有効量」は、記載の目的を達成するのに十分な量である。例えば、投与する目的の効果を得るか、疾患を治療するか、酵素活性を低減させるか、酵素活性を増強させるか、受容体のシグナル伝達を低下させるか、受容体のシグナル伝達を上昇させるか、疾患若しくは状態の1つ以上の症状を低減するか、又は疾患修飾効果をもたらす（すなわち疾患の根底にある病態生理学を変性させる）のに十分な量である。「有効量」の一例は、疾患の1つ以上の症状の治療、予防若しくは低減に寄与するか、又は疾患の進行を修飾するのに十分な量であり、これは、「治療有効量」とも称され得る。1つ以上の症状の「低減」は、症状の重症度若しくは頻度の減少又は症状の排除を意味する。薬物の「予防的有効量」は、対象に投与されるとき、例えば損傷、疾患、病変若しくは状態の発症（若しくは再発）を予防若しくは遅延させること或いは損傷、障害、病変若しくは状態又はそれらの症状の発症（若しくは再発）の可能性を低下させることなど、意図した予防効果を有する。完全な予防効果は、1回の用量の投与では必然的に生じるわけではなく、一連の用量の投与後にのみ生じ得る。そのため、予防的有効量は、1回以上の投与で投与され得る。正確な量は、治療目的に応じて変化し、公知の技術を使用して当業者に確かめられ得る（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照されたい）。

【0025】

本発明の化合物の治療有効量は、細胞培養アッセイから最初に推定され得る。標的濃度は、本明細書に記載されるか又は当技術分野で公知である方法を使用して測定されるように、本明細書に記載の治療効果を達成することが可能である活性化合物の濃度である。

【0026】

ヒトで使用するための治療有効量は、公知の方法を使用して動物モデルからも決定され得る。例えば、ヒトへの用量は、動物で有効であることが見出された濃度を達成するように処方され得る。ヒトでの投与量は、上で記載されるように、化合物の有効性を監視し、且つ投与量を上方又は下方に調整することで調整され得る。上記方法及び他の方法に基づくヒトでの最大効能を達成するための用量の調整は、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0027】

投与量は、患者の要件及び利用される化合物に応じて変化され得る。本発明に関連して、患者に投与される用量は、患者に有益な治療応答を経時的にもたらすのに十分なものでなければならない。用量のサイズは、任意の有害な副作用の存在、性質及びその程度によっても決定される。特定の状況についての適切な投与量の決定は、施術者のスキルの範囲内である。一般に、治療は、化合物の最適な用量よりも少ないより小さい投与量で開始される。その後、投与量は、状況下での最適な効果に達するまで少しずつ増加される。

【0028】

投与量及び投与間隔は、治療される特定の臨床的適応に有効な投与される化合物のレベルをもたらすか、又はバイオマーカー若しくは疾患の他の相関若しくは代用エンドポイントに回答して、個別に調整され得る。これにより、個体の疾患状態の重症度に比例する治療

レジメンが提供される。

【0029】

予防治療的レジメン又は療法的治療レジメンは、好適には、実質的な毒性を生じず、更には特定の患者で実証される臨床症状を治療するのに有効であるものである。投与レジメンの決定は、一般に、化合物の効能、相対的バイオアベイラビリティ、患者の体重、有害な副作用の存在及び重症度、投与の好ましい様式並びに選択された薬剤の毒性プロファイルといった要素を考慮することによる活性化合物の評価に基づくものである。

【0030】

「ハロ」又は「ハロゲン」といった用語は、周期表の17族であるハロゲンの1つを指す。特にこの用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す。好ましくは、この用語はフッ素又は塩素を指す。

10

【0031】

$C_{m \sim n}$ といった用語は、 $m \sim n$ 個の炭素原子を有する基を指す。

【0032】

「 $C_{1 \sim 6}$ アルキル」といった用語は、1、2、3、4、5又は6つの炭素原子を含有する直鎖又は分岐炭化水素鎖であり、例えば、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 -ペンチル及び n -ヘキシルを指す。「 $C_{1 \sim 4}$ アルキル」は同様に、最大で4つの炭素原子を含有するかかる基を指す。アルキレン基は、2価のアルキル基であり、これらも直鎖又は分岐鎖であり得、分子の残り部分への結合点を2つ有する。更には、アルキレン基は例えば、本段落に列挙されたアルキル基の1つに相当し得る。例えば、 $C_{1 \sim 6}$ アルキレンは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ であり得る。アルキル及びアルキレン基は、非置換であるか、1つ以上の置換基によって置換され得る。考えられ得る置換基は、本明細書に記載されている。例えば、アルキル基又はアルキレン基の置換基は、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素）、 $-OH$ 、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $-NR'R''$ アミノであり得、 R' 及び R'' は、独立してH又はアルキルである。アルキル基の他の置換基が代替的に使用され得る。

20

【0033】

例えば「 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル」などの「 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル」といった用語は、例えばフッ素、塩素、臭素及びヨウ素など、各出現において独立して選択された少なくとも1つのハロゲン原子によって置換された炭化水素鎖を指す。ハロゲン原子は、炭化水素鎖の任意の位置に存在し得る。例えば、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキルは、クロロメチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、例えば、1-クロロメチル及び2-クロロエチルといったクロロエチル、例えば、1, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチルといったトリクロロエチル、例えば、1-フルオロメチル及び2-フルオロエチルといったフルオロエチル、例えば、1, 2, 2-トリフルオロエチル及び2, 2, 2-トリフルオロエチルといったトリフルオロエチル、クロロプロピル、トリクロロプロピル、フルオロプロピル、トリフルオロプロピルを指し得る。ハロアルキル基は、例えば、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2CX_3$ 、 $-CH_2CHX_2$ 又は $-CX(CH_3)CH_3$ であり得、 X はハロ（例えば、F、Cl、Br 又は I）である。フルオロアルキル基、すなわち少なくとも1つのフッ素原子によって置換された炭化水素鎖（例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 又は $-CH_2CHF_2$ ）。

30

40

【0034】

「ヘテロアルキル」といった用語は、少なくとも1つの炭素原子と少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、O、N、P、Si 及び S）を含む、安定した直鎖又は分岐鎖アルキルを指し、窒素原子及び硫黄原子は、任意選択的に酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意選択的に四級化され得る。ヘテロ原子（例えば、N、S、Si 又は P）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置され得る。ヘテロアルキルは、非環状基である。「2~8員ヘテロアルキル」は、ヘテロアルキル基に合計で1、2、3、4、5、6、7又は8つの炭

50

素原子及びヘテロ原子（例えば、O、N、P、Si及びS）が存在するヘテロアルキルを指す。例としては、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ が挙げられるが、これらに限定されず、最大で2～3つのヘテロ原子は、例えば $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ など、連続したものであり得る。ヘテロアルキル部分は、1つのヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、2つの任意選択的に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、3つの任意選択的に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、4つの任意選択的に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si又はP）を含み得る。

10

【0035】

「 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル」といった用語は、少なくとも1つの二重結合を含有し、2、3、4、5又は6つの炭素原子を有する分岐又は直鎖炭化水素鎖を含む。二重結合は、E又はZ異性体として存在し得る。二重結合は、炭化水素鎖の任意の妥当な位置に存在し得る。例えば、「 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル」は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル及びヘキサジエニルであり得る。アルケニレン基は、2価のアルケニル基であり、これらも直鎖又は分岐鎖であり得、分子の残り部分への結合点を2つ有する。更には、アルケニレン基は例えば、本段落に列挙されたアルケニル基の1つに相当し得る。例えば、アルケニレンは、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ であり得る。アルケニル基及びアルケニレン基は、非置換であるか又は1つ以上の置換基によって置換され得る。考えられ得る置換基は、本明細書に記載されている。例えば、置換基は、アルキル基の置換基として上述したものであり得る。

20

【0036】

「 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル」といった用語は、少なくとも1つの三重結合を含有し、2、3、4、5又は6つの炭素原子を有する分岐又は直鎖炭化水素鎖を含む。三重結合は、炭化水素鎖の任意の妥当な位置に存在し得る。例えば、「 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル」は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルであり得る。アルキニレン基は、2価のアルキニル基であり、これらも直鎖又は分岐鎖であり得、分子の残り部分への結合点を2つ有する。更には、アルキニレン基は例えば、本段落に列挙されたアルキニル基の1つに相当し得る。例えば、アルキニレンは、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}\equiv\text{C}-$ 又は $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ であり得る。アルキニル基及びアルキニレン基は、非置換であるか、1つ以上の置換基によって置換され得る。考えられ得る置換基は、本明細書に記載されている。例えば、置換基は、アルキル基の置換基として上述したものであり得る。

30

【0037】

「 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル」といった用語は、3、4、5又は6つの炭素原子を含有する飽和炭化水素環系を含む。例えば、「 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル」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、ビスシクロ[2.1.1ヘキサン]又はビスシクロ[1.1.1]ペンタンであり得る。好適には、「 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルであり得る。

40

【0038】

「ヘテロシクリル」、「複素環式」又は「複素環」といった用語は、非芳香族飽和若しくは部分飽和単環式複素環系又は縮合、架橋若しくはスピロ二環式複素環系を含む。単環式複素環は、環に窒素、酸素又は硫黄から選択された、1～5つ（好適には1、2又は3つ）のヘテロ原子を有する、約3～12個（好適には3～7つ）の環原子を含有し得る。

50

二環式複素環は、環に7～12員の原子を含有し得る。二環式複素環は、縮合、スピロ又は架橋環系であり得る。ヘテロシクリル基は、環系にO、S及びNから独立して選択された1、2又は3つのヘテロ原子を含む（換言すれば、環系を形成する1、2又は3つの原子は、O、S及びNから選択される）、3～12員、例えば、3～9（例えば、3～7）員の非芳香族単環式又は二環式飽和又は部分飽和基であり得る。部分飽和とは、環が1又は2つの二重結合を含み得ることを意味する。これは、特に5～7員の単環に適用される。二重結合は、典型的には、2つの炭素原子間に存在するが、炭素原子と窒素原子との間に存在することもある。二環系は、スピロ縮合し得、これは、すなわち、環が単一の炭素原子によって互いに結合されていることであるか、近接して縮合し得、これは、すなわち、2つの隣接する炭素原子及び／又は窒素原子によって互いに結合されていることであるか、又は橋頭を共有し得、これは、すなわち、2つの隣接していない炭素原子又は窒素原子によって互いに結合されていることである（架橋環系）。複素環基の例としては、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニルといった環状エーテル及び置換環状エーテルが挙げられる。環の位置に少なくとも1つの窒素を含む複素環としては、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロトリアジニル、テトラヒドロピラゾリル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニルなどが挙げられる。典型的な硫黄含有複素環としては、テトラヒドロチエニル、ジヒドロ-1, 3-ジチオール、テトラヒドロ-2H-チオピラン及びヘキサヒドロチエピンが挙げられる。他の複素環としては、ジヒドロオキサチオリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロ-オキサジアゾリル、テトラヒドロジオキサゾリル、テトラヒドロオキサチアゾリル、ヘキサヒドロ値味ニル、テトラヒドロオキサジニル、テトラヒドロピリミジニル、ジオキサソリニル、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンゾイミダゾリル及びオクタヒドロベンゾチアゾリルが挙げられる。硫黄を含有する複素環について、SO又はSO₂を含有する酸化硫黄複素環も含まれる。例としては、テトラヒドロチエン、1, 1-ジオキシド及びチオモルホリニル1, 1-ジオキシドといった、テトラヒドロチエニル及びチオモルホリニルのスルホキシド及びスルホン形態が挙げられる。1又は2つのオキシ(=O)を有するヘテロシクリル基に好適な値は、例えば、2オキシピロリジニル、2-オキシイミダゾリジニル、2-オキシピペリジニル、2, 5-ジオキシピロリジニル、2, 5-ジオキシイミダゾリジニル又は2, 6-ジオキシピペリジニルである。特定のヘテロシクリル基は、窒素、酸素又は硫黄から選択された1、2又は3つのヘテロ原子を含有する飽和単環式3～7員ヘテロシクリルであり、例えば、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル1, 1-ジオキシド、チオモルホリニル、チオモルホリニル1, 1-ジオキシド、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル又はホモピペラジニルである。当業者が理解するように、任意の複素環は、炭素原子又は窒素原子を介するなど、任意の好適な原子を介して別の基に結合され得る。例えば、「ピペリジノ」又は「モルホリノ」といった用語は、環窒素を介して結合されるピペリジン-1-イル又はモルホリン-4-イル環を指す。

【0039】

「架橋環系」といった用語は、2つの環が3つ以上の原子を共有する環系を含む。例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992を参照されたい。好適には、架橋は、環系の2つの隣接していない炭素原子又は窒素原子間で形成される。橋頭原子に結合する架橋は、結合であり得るか、1つ以上の原子を含み得る。架橋ヘテロシクリル環系の例としては、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン及びキヌクリジンが挙げられる。

【0040】

10

20

30

40

50

「スピロ二環系」といった用語は、2つの環系が、1つの共通するスピロ炭素原子を共有する環系を含む。すなわち、複素環は、単一の共通するスピロ炭素原子によって更なる炭素環又は複素環に結合されている。スピロ環系の例としては、3, 8-ジアザスピロ[3. 2. 1]オクタン、2, 5-ジアザスピロ[2. 2. 1]ヘプタン、6-アザスピロ[3. 4]オクタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]ヘプタン、2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]オクタン、6-オキサ-2-アザスピロ[3. 4]オクタン、2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン、2-アザスピロ[3. 5]ノナン、2-オキサ-7-アザスピロ[3. 5]ノナン及び2-オキサ-6-アザスピロ[3. 5]ノナンが挙げられる。

【0041】

「ヘテロシクリル- $C_m \sim n$ アルキル」は、 $C_m \sim n$ アルキレン基に共有結合するヘテロシクリル基を含み、その両方が本明細書で定義される。ヘテロシクリル- $C_m \sim n$ アルキル基は、アルキレン基の炭素原子を介して分子の残り部分に結合される。「アリール- $C_m \sim n$ アルキル」基、「ヘテロアリール- $C_m \sim n$ アルキル」基及び「シクロアルキル- $C_m \sim n$ アルキル」基は、同様に定義される。

【0042】

「-NRRによって置換された- $C_m \sim n$ アルキル」及び「OR'」によって置換された $C_m \sim n$ アルキル」は、同様に、 $C_m \sim n$ アルキル基に共有結合する-NRR'又は-OR'基を指し、この基は、アルキレン基の炭素原子を介して分子の残り部分に結合される。

【0043】

全体として置換基に適用されるとき、「芳香族」といった用語は、共役 π 系に寄与しているすべての原子が同一平面上にある環又は環系内の共役 π 系に $4n+2$ 電子を有する単環又は多環系を含む。

【0044】

「アリール」といった用語は、芳香族炭化水素環系を含む。環系は、共役 π 系に寄与しているすべての原子が同一平面上にある環内の共役 π 系に、 $4n+2$ 電子を有する。アリールは、単環又はともに縮合されている又は共有結合されている多環（好ましくは1~3つの環）（すなわち縮合環アリール）であり得る。縮合環アリールは、ともに縮合された多環を指し、縮合環の少なくとも1つは、アリール環である。例えば、「アリール」は、 $C_6 \sim 12$ アリールであり、好適にはフェニル又はナフチルであり得る。アリール系自体は、他の基によって置換され得る。「アリール」といった用語は、部分的に芳香族である二環又は多環系も網羅し、少なくとも1つの環は、芳香族環であり、他の環の1つ以上は、非芳香族、飽和又は部分飽和環である。

【0045】

「ヘテロアリール」といった用語は、窒素、酸素又は硫黄から選択される1つ以上（例えば、1~4つ、特に1、2又は3つ）のヘテロ原子を組み込む芳香族の単環又は二環を含む。環又は環系は、共役 π 系に寄与しているすべての原子が同一平面上にある共役 π 系に $4n+2$ 電子を有する。

【0046】

ヘテロアリール基の例は、5~12環員、より一般には5~10環員を含有する単環式及び二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、5若しくは6員単環式又は9若しくは10員環であり得る。例えば、縮合5員及び6員環又は2つの縮合6員環から形成された二環式構造は、「縮合二環式ヘテロアリール」とも称される。二環式ヘテロアリール基は、ビシナルに縮合され得る。すなわち、環は、隣接する2つの炭素原子及び／又は窒素原子によって互いに結合される。各環は、窒素、硫黄及び酸素から典型的に選択される最大で約4つのヘテロ原子を含有し得る。典型的には、ヘテロアリール環は、最大4つ、例えば最大3つのヘテロ原子、より一般には最大2つ、例えば1つのヘテロ原子を含有する。一実施形態では、ヘテロアリール基は、少なくとも1つの環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環の窒素原子は、イミダゾール若しくはピリジンの場合に関して塩基性又はイ

10

20

30

40

50

ンドール若しくはピロール窒素の場合に関して非塩基性であり得る。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含むヘテロアリアル基に存在する塩基性窒素原子の数は、4以下である。

【0047】

ヘテロアリアル基の例としては、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアゼニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、フェナジニル、ベンゾイソキノリニル、ピリドピラジニル、チエノ[2, 3-b]フラニル、2H-フロ[3, 2-b]ピラニル、1H-ピラゾロ[4, 3-d]-オキサゾリル、4H-イミダゾ[4, 5-d]チアゾリル、ピラジノ[2, 3-d]ピリダジニル、イミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、イミダゾ[1, 2-b][1, 2, 4]チアジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピラジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、チアゾロ[1, 5-a]ピリジン、[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジンが挙げられる。環位置に少なくとも1つの窒素を含むヘテロアリアル基の例としては、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チア

10

20

【0048】

「ヘテロアリアル」といった用語は、部分的に芳香族である二環又は多環系も網羅し、少なくとも1つの環が、窒素、酸素又は硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含むという条件では、少なくとも1つの環は、芳香族環であり、他の環の1つ以上は、非芳香族、飽和又は部分飽和環である。部分的に芳香族であるヘテロアリアル二環系は、ビシナルに縮合され得る。すなわち、環は、隣接する2つの炭素原子及び／又は窒素原子によって互いに結合される。部分的に芳香族であるヘテロアリアル基としては、例えば、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフラニル、1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシニル、ベンゾ[1, 3]ジオキサリル、2, 2-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-ベンゾチエニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラニル、インドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジニル及び3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジニルが挙げられる。

30

40

【0049】

5員ヘテロアリアル基の例としては、フラニル、チエニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサチアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、チアゾリル及びテトラゾリル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0050】

6員ヘテロアリアル基の例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル及びトリアジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

5員環に縮合された6員環を含有する二環式ヘテロアリアル基の特定の例としては、ベ

50

ンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、イソベンゾフラニル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、プリニル基（例えば、アデニニル基、グアニニル基）、インダゾリル基、ベンゾジオキサソリル基、ピロロピリジン基及びピラゾロピリジニル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

2つの縮合6員環を含有する二環式ヘテロアリアル基の特定の例としては、キノリニル基、イソキノリニル基、クロマニル基、チオクロマニル基、クロメニル基、イソクロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ベンゾジオキサニル基、キノリジニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾジアジニル基、ピリドピリジニル基、キノオキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基及びプテリジニル基が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0053】

本明細書で使用される「オキソ」又は「=O」といった用語は、炭素原子に二重結合されている酸素を意味する。

【0054】

「任意選択的に置換されている」といった用語は、置換されている基、構造又は分子のいずれかと、置換されていないこれらのもののいずれかを含む。

【0055】

任意の置換基が、「1つ以上の」基から選択される場合、この定義は、特定の基の1つから選択されるすべての置換基又は特定の基の2つ以上から選択される置換基を含むが、これらは、同一であるか又は異なり得ることを理解されたい。例えば、「1つの以上の任意の置換基」は、1つ、又は2つ、又は3つの置換基（例えば、1つの置換基又は2つの置換基）を指し得る。

20

【0056】

部分が置換されている場合、これは、化学的に可能である場合及び原子価要件と一致する場合に部分上の任意の点によって置換され得る。部分は、例えば、1つ、2つ、3つ又は4つの置換基といった1つ以上の置換基によって置換され得、任意選択的に1つの基に1つの置換基又は2つの置換基が存在する。2つ以上の置換基が存在する場合、置換基は、同一であるか又は異なり得る。

30

【0057】

置換基は、化学的に可能な位置にのみ存在し、当業者は、置換が化学的に可能であるかどうかを過度に努力することなく、（実験的又は理論的のいずれかで）決定することが可能である。例えば、環Aがピリジルであるとき、環窒素は置換されず、この環が最大4つの置換基によって任意選択的に置換され得、同様に、環Aがピリミジルであるとき、この環は最大3つの置換基によって任意選択的に置換され得る。

【0058】

オルト、メタ及びパラ置換は、当技術分野で十分理解されている用語である。誤解を避けるために記すると、「オルト」置換は、単一の基、例えば、以下の実施例のフルオロ基又は結合で示されるような分子の他の部分が、

40

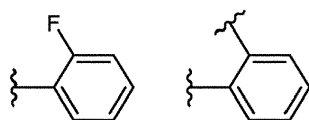
【化5】



で終端するかどうかにかかわらず、隣接する炭素が置換基を有する置換パターンである。

50

【化 6】

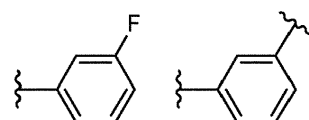


【0059】

「メタ」置換は、2つの置換基が互いに除去されている1つの炭素上に存在する、すなわち置換炭素間に単一の炭素原子を有する置換パターンである。換言すれば、別の置換基を有する原子から離れた第2の原子上に置換基が存在する。例えば、以下の基はメタ置換されている：

10

【化 7】

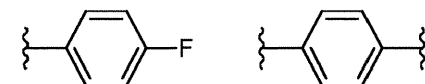


【0060】

「パラ」置換は、2つの置換基が、2つの炭素が互いに除去されている炭素上に存在する、すなわち置換炭素間に2つの炭素原子を有する置換パターンである。換言すれば、別の置換基を有する原子から離れた第3の原子上に置換基が存在する。例えば、以下の基はパラ置換されている：

20

【化 8】



30

【0061】

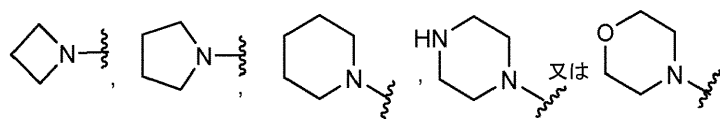
環 A が NH 基を含む場合、NH 基は、 R^4 によって置換されて NR^4 を得ることができる。同様に、環 B は、NH 基を含み、NH 基は、 R^{10} によって置換されて NR^{10} を得ることができる。

【0062】

4～6員ヘテロシクリルを形成する $-NRR'$ 基への言及は、それらが結合する窒素原子とともに4～6員ヘテロシクリル基を形成する R 及び R' を指す。例えば、 $-NR^6R^6$ 、 $-NR^{7A}R^{7B}$ 、 $-NR^{9A}R^{9B}$ 、 $-NR^{9C}R^{9D}$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 及び $-NR^{11A}R^{11B}$ は、

【化 9】

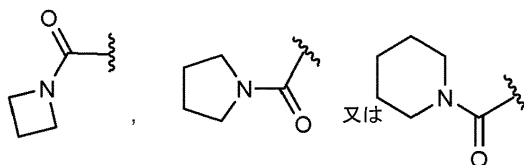
40



を形成し得る。同様に、置換基内の $-NRR'$ 基は、カルボニル結合4～6員ヘテロシクリルを形成し得る。例えば、 $-C(O)NRR'$ 基は、

50

【化 1 0】



を形成し得、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ 又は $-\text{NRC}(\text{O})\text{NRR}'$ といった置換基内の $-\text{NRR}'$ 基は、かかる置換基内に 4～6 員ヘテロシクリルを同様に形成し得る。

10

【0 0 6 3】

【化 1 1】



で終端する結合、すなわち、

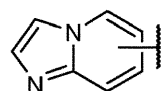
【化 1 2】



20

は、結合が構造に示されていない別の原子に結合されていることを表す。環状構造内部で終端する結合及び環状構造の原子で終端しない結合は、本明細書で特段記載しない限り、原子価によって許容される環構造の原子のいずれかに結合され得ることを表している。例えば、環 A が

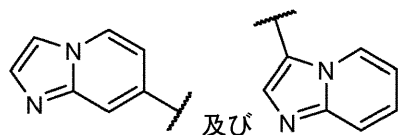
【化 1 3】



30

である場合、環は、

【化 1 4】



を含むが、これらに限定されない 5 員環又は 6 員環のいずれかにより、化合物の残り部分に結合され得る。

40

【0 0 6 4】

本発明の化合物を構成する様々な官能基及び置換基は、典型的には、化合物の分子量が 1000 を超えることがないように選択される。より一般に、化合物の分子量は、750 未満、例えば 700 未満、又は 650 未満、又は 600 未満、又は 550 未満である。

【0 0 6 5】

本発明の任意の化合物の好適な又は好ましい特徴は、任意の他の態様の好適な特徴でもあり得る。

【0 0 6 6】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩を企図している。これらは、化合物

50

の酸付加塩及び塩基性塩を含み得る。これらは、化合物の酸付加塩又は塩基性塩であり得る。

【0067】

好適な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例としては、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、1,5-ナフタレンジスルホン酸塩、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロト酸塩、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、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩が挙げられる。

10

【0068】

好適な塩基性塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、カルシウム塩、クロリン塩、ジエチルアミン塩、ジオラミン塩、グリシン塩、リジン塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、オラミン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩及び亜鉛塩が挙げられる。例えば、ヘミスルファート及びヘミカルシウム塩など、酸及び塩基の半塩も形成され得る。好適な塩についての概要については、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照されたい。

20

【0069】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、以下の方法：

(i) 本発明の化合物と所望の酸若しくは塩基とを反応させること、

(ii) 本発明の化合物の好適な前駆体から酸若しくは塩基標識保護基を除去すること若しくは所望の酸若しくは塩基を使用し、例えばラクトン若しくはラクタムといった好適な環状前駆体を開環すること、又は

(iii) 適切な酸若しくは塩基を用いた反応において若しくは好適なイオン交換カラムにより、本発明の化合物のある塩を別のものに転換することの1つ以上で調製され得る。

30

【0070】

これらの方法は、典型的には溶液中で実施される。得られた塩は、沈降し、濾過で回収され得るか、溶媒の気化で回収され得る。得られた塩のイオン化度は、完全なイオン化からほぼイオン化されないものまで様々であり得る。

【0071】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質若しくは順序又は空間内での原子の配置が異なっている化合物は、「異性体」という名称が付けられている。空間内での原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」という名称が付けられている。互いに鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオ異性体」という名称が付けられており、互いに重ならない鏡像であるものは、「エナンチオマー」という名称が付けられている。化合物が不斉中心を有するとき、例えば、これは、4つの異なる基に結合され、エナンチオマーの対となり得る。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置を特徴とすることができ、Cahn及びPrelogのR配列及びS配列則又は分子が極性光の平面を回転するような方式で記載され、右旋性又は左旋性（すなわちそれぞれ(+)異性体又は(-)異性体）と称される。キラル化合物は、独立したエナンチオマー又はその混合物として存在し得る。エナンチオマーの同等の割合を含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。本発明の化合物が2つ以上の立体中心を有する場合、(R)及び(S)立体異性体の任意の組合せが企図される。(R)及び(S)立体異性体の組合せにより、ジアステレオ混合物又は単

40

50

一のジアステレオ異性体が生じ得る。本発明の化合物は、単一の立体異性体として存在し得るか、又は例えばラセミ混合物及び他のエナンチオマー混合物並びにジアステレオマー混合物といった立体異性体の混合物であり得る。混合物がエナンチオマーの混合物である場合、鏡像体過剰率は、上に開示されるもののいずれかであり得る。化合物が単一の立体異性体である場合、化合物は、他のジアステレオ異性体又はエナンチオマーを不純物として含有する。したがって、単一の立体異性体は、必ずしも100%の鏡像体過剰率(e. e.)又はジアステレオマー過剰率(d. e.)を有するわけではないが、少なくとも約85%、例えば少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも99%又は少なくとも99.9%のe. e.又はd. e.を有し得る。

【0072】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を有し得るため、したがって、かかる化合物は、個々の(R)若しくは(S)立体異性体又はそれらの混合物として生成され得る。特段指示しない限り、本明細書及び請求項での特定の化合物に関する説明又は名称は、個々のエナンチオマーと、その混合物、ラセミ体又はそれ以外の両方を含むことが意図されている。立体化学の決定及び立体異性体の分離の方法は、例えば、光学活性出発物質からの合成によるもの又はラセミ体の分離によるものなど、当技術分野で周知である(「Advanced Organic Chemistry」, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001の第4章の記述を参照されたい)。本発明の化合物のいくつかは、幾何異性体中心を有し得る(E異性体及びZ異性体)。本発明は、すべての光学異性体、ジアステレオ異性体及び幾何異性体並びにそれらの混合物を包含することを理解されたい。

【0073】

Z/E(例えば、シス/トランス)異性体は、例えばクロマトグラフィー及び分別結晶といった、当業者に周知の従来の技術により分離され得る。

【0074】

必要な場合に個々のエナンチオマーを調製/単離するための従来の方法としては、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、例えばキラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用したラセミ体(又は塩のラセミ体若しくは誘導体)の分離が挙げられる。そのため、本発明のキラル化合物(及びそのキラル前駆体)は、典型的には、炭化水素(典型的には、ヘプタン又はヘキサン)からなり、0~50重量%、典型的には2~20重量%のイソプロパノールを含有し、特定の例について、0~5重量%のアルキルアミン、例えば0.1%ジエチルアミンを含有する移動相を含む不斉樹脂上で、クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを使用し、エナンチオマーに富む形態で得られ得る。溶出液の濃度により、リッチな混合物が得られる。

【0075】

代替的には、ラセミ体(又はラセミ前駆体)は、例えば、アルコールといった好適である光学的に活性な化合物と反応し得るか、本発明の化合物が酸性部分又は塩基性部分を含有する場合、1-フェニルエチルアミン又は酒石酸といった塩基又は酸と反応し得る。得られたジアステレオ異性体混合物は、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶によって分離され得、ジアステレオ異性体の1つ又は両方は、当業者に周知の手段で対応する純粋なエナンチオマーに転換され得る。

【0076】

任意のラセミ体が結晶化するとき、異なる2種類の結晶が考えられる。第1の種類は、上で言及されたラセミ化合物(真のラセミ体)であり、均一な形態の結晶が生成されるが、これは、等モル量のエナンチオマーをいずれも含有する。第2の種類は、ラセミ混合物又は集塊であり、2つの形態の結晶は、等モル量で生成されるが、それぞれ単一のエナンチオマーを含む。

【0077】

ラセミ混合物に存在する結晶形態のいずれも物理的に同一の特性を有するが、これらは、真のラセミ体と比較して物理的に異なる特性を有し得る。ラセミ混合物は、当業者にと

10

20

30

40

50

って従来の技術で分離され得る。例えば、「Stereochemistry of Organic Compounds」by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994) を参照されたい。

【0078】

本明細書に記載される化合物及び塩は、同位体標識（又は「放射性標識」）され得る。したがって、1つ以上の原子は、自然界で典型的に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子で置き換えられる。組み込まれ得る放射性核種の例としては、 ^2H （重水素を意味する「D」としても記載される）、 ^3H （トリチウムを意味する「T」としても記載される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{25}I 、 ^{32}P 、 ^{35}S などが挙げられる。使用される放射性核種は、放射線標識誘導体の特定の用途に応じて変更する。例えば、インビトロ競合アッセイについて、 ^3H 又は ^{14}C が多くの場合に有用である。放射線撮像用途では、 ^{11}C 又は ^{18}F が多くの場合有用である。いくつかの実施形態では、放射性核種は ^3H である。いくつかの実施形態では、放射性核種は ^{14}C である。いくつかの実施形態では、放射性核種は ^{11}C である。いくつかの実施形態では、放射性核種は ^{18}F である。

10

【0079】

同位体標識化合物は、当業者に公知の従来の技術又は以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する、記載の技術と類似のプロセスによって一般に調製され得る。

20

【0080】

化合物における重水素を用いた水素の選択的置換は、化合物の代謝、化合物のPK/PD特性及び／又は化合物の毒性を調節し得る。例えば、重水素化は半減期を増大するか、又はインビボでの化合物のクリアランスを低下させ得る。重水素化は、特性代謝産物の形成も阻害し、それにより安全性及び忍容性を向上させ得る。本発明が、式(I)の化合物の重水素化誘導体を包含することを理解されたい。本明細書で使用される場合、重水素化誘導体といった用語は、特定の位置で少なくとも1つの水素原子が重水素で置き換えられる本発明の化合物を指す。したがって、本発明の化合物では、1つ以上の水素原子は、重水素で任意選択的に置き換えられる。例えば、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル基の1つ以上の水素原子は、重水素に置き換えられ、重水素化 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル基を形成し得る。例として、 R^1 、 R^3 、 R^4 又は R^{10} のいずれかがメチルである場合、本発明は、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CHD}_2$ 及び $-\text{CH}_2\text{D}$ も包含する。同様に、 R^2 はDであり得る。

30

【0081】

本発明の特定の化合物は、例えば水和物形態など、溶媒和形態及び非溶媒和形態で存在し得る。本発明は、こうしたすべての溶媒和形態を包含することを理解されたい。

【0082】

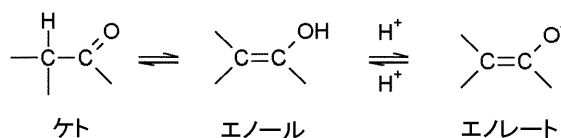
本発明の特定の化合物は、多形を呈し得、本発明がこうした形態すべてを包含することも理解されたい。

【0083】

本発明の化合物は、いくつかの異なる互変異性体形態で存在し得、本発明の化合物への言及は、こうした形態すべてを含む。誤解を避けるために記すると、化合物がいくつかの互変異性体形態の1つで存在し得、且つ1つのみが具体的に記載又は示される場合、それでもなお他のすべては本発明の化合物に包含される。互変異性体の例としては、例えば以下の互変異性体の対：ケト／エノール（以下に説明する）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チトケトン／エネチオール及びニトロ／アシニトロなど、ケト、エノール及びエノレート形態が挙げられる。

40

【化 15】



【0084】

本発明の化合物のインビボ効果は、本発明の化合物の投与後、ヒト又は動物の体内で形成される1種以上の代謝産物で部分的に発揮され得る。

【0085】

式(I)の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグも本発明の態様を形成することを更に理解されたい。したがって、本発明の化合物は、化合物のプロドラッグ形態を包含し、本発明の化合物は、プロドラッグの形態（例えば、ヒト又は動物の体内で分解され、本発明の化合物を放出する化合物）で投与され得る。プロドラッグは、本発明の化合物の物理的特性及び／又は薬物動態特性を変化させるために使用され得る。プロドラッグは、本発明の化合物が適切な修飾基に結合可能である好適な基又は置換基を含有するとき形成されることができる。プロドラッグの例としては、本発明の化合物のカルボキシ基又はヒドロキシ基で形成され得る生体内切断可能エステル誘導体及び本発明の化合物のカルボキシ基又はアミノ基で形成され得る生体内切断可能アミド誘導体が挙げられる。

【0086】

したがって、本発明は、有機合成で利用可能な状態となるとき及びそのプロドラッグの切断によってヒト又は動物の体内で利用可能な状態となるとき、本明細書に定義される本発明のこうした化合物を含む。したがって、本発明は、有機合成手段で生成される式(I)のこれらの化合物と、また式(I)の化合物である前駆体化合物の代謝によってヒト又は動物の体内で生成されるこうした化合物は、合成で生成される化合物又は代謝で生成される化合物であり得る。

【0087】

本発明の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、望ましくない薬理学的活性がなく、且つ過度の毒性もなく、ヒト又は動物の体内に投与するのに好適であると、合理的な医学的判断に基づいているものである。

【0088】

プロドラッグの様々な機体は、例えば以下の文献：

- a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985) ;
- b) *Design of Pro-drugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) ;
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 「Design and Application of Pro-drugs」, by H. Bundgaard p. 113-191 (1991) ;
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992) ;
- e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988) ;
- f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984) ;
- g) T. Higuchi and V. Stella, 「Pro-Drugs as Novel Delivery Systems」, A. C. S. Symposium

10

20

30

40

50

Series, Volume 14; 及び

h) E. Roche (editor), 「Bioreversible Carriers in Drug Design」, Pergamon Press, 1987
に記載されている。

【0089】

カルボキシ基を有する式 (I) の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば生体内切断可能なそのエステルである。カルボキシ基を含有する本発明の化合物の生体内切断可能エステルは、例えば、ヒト又は動物の体内で切断され、親酸を生成する薬学的に許容されるエステルである。カルボキシに好適な薬学的に許容されるエステルとしては、メチル、エチル及びtert-ブチルといったC₁~6アルキルエステル、メトキシメチルエステルといったC₁~6アルコキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステルといったC₁~6アルカノイルオキシメチルエステル、3-フタリジルエステル、シクロペンチルカルボニルオキシメチル及び1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステルといったC₃~8シクロアルキルカルボニルオキシ-C₁~6エステル、5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソレン-4-イルメチルエステルといった2-オキソ-1, 3-ジオキサソレンメチルエステル並びにメトキシカルボニルオキシメチル及び1-メトキシカルボニルオキシエチルエステルといったC₁~6アルコキシカルボニルオキシ-C₁~6アルキルエステルが挙げられる。

10

【0090】

ヒドロキシ基を有する本発明の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば生体内切断可能エステル又はそのエーテルである。ヒドロキシ基を含有する本発明の化合物の生体内切断可能エステル又はエーテルは、例えば、ヒト又は動物の体内で切断され、親ヒドロキシ化合物を生成する薬学的に許容されるエステル又はエーテルである。ヒドロキシ基に好適な薬学的に許容されるエステル形成基としては、リン酸エステル（ホスホロアミド環状エステルを含む）といった無機エステルが挙げられる。ヒドロキシ基に更に好適な薬学的に許容されるエステル形成基としては、アセチル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基並びに置換ベンゾイル基及び置換フェニルアセチル基などのC₁~10アルカノイル基、エトキシカルボニル基、N, N-(C₁~6アルキル)₂カルバモイル基、2-ジアルキルアミノアセチル基及び2-カルボキシアセチル基などのC₁~10アルコキシカルボニル基が挙げられる。フェニルアセチル基及びベンゾイル基における環置換基としては、アミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N, N-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン-1-イルメチル及び4-(C₁~4アルキル)ピペラジン-1-イルメチルが挙げられる。ヒドロキシ基に好適な薬学的に許容されるエーテル形成基としては、アセトキシメチル基及びピバロイルオキシメチル基といったα-シルオキシアルキル基が挙げられる。

20

30

【0091】

カルボキシ基を有する本発明の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、その生体内切断可能アミド、例えば、アンモニアといったアミンで形成されるアミド、メチルアミンといったC₁~4アルキルアミン、ジメチルアミン、N-エチル-N-メチルアミン若しくはジエチルアミンといった(C₁~4アルキル)₂アミン、2-メトキシエチルアミンといったC₁~4アルコキシ-C₂~4アルキルアミン、ベンジルアミンといったフェニル-C₁~4アルキルアミン及びグリシンといったアミノ酸又はこれらのエステルである。

40

【0092】

アミノ基を有する本発明の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、その生体内切断可能アミド又はカルバメート誘導体である。アミノ基由来の好適な薬学的に許容されるアミドとしては、例えば、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル並びに置換ベンゾイル及びフェニルアセチル基といったC₁~10アルカノイル基で形成されたアミドが挙げられる。フェニルアセチル基及びベンゾイル基における環置換基としては、アミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N, N-ジアルキルアミノメチル、モルホ

50

リノメチル、ピペラジーン-1-イルメチル及び4-(C₁~4アルキル)ピペラジーン-1-イルメチルが挙げられる。アミノ基由来の好適な薬学的に許容されるカルバメートとしては、例えばアシルオキシアルコキシカルボニル及びベンジルオキシカルボニル基が挙げられる。

【0093】

本明細書の説明及び特許請求の範囲を通して、「含む」及び「含有する」並びにこれらの変形例は、「含むが、限定されない」を意味しており、これらは、他の部分、添加剤、成分、整数又はステップを除外しようとするものではない（且つ除外しない）。本発明の説明及び特許請求の範囲を通して、特段文脈で必要としない限り、単数形は複数形を包含する。特に、不定冠詞が使用される場合、本明細書は、特段文脈で必要としない限り、複

10

【0094】

本発明の特徴、整数、特性、化合物、本発明の特定の態様、実施形態又は実施例と併せて記載される化学部分又は基は、矛盾しない限り、任意の他の態様、実施形態又は実施例に適用されることが理解されなければならない。本明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約及び図面を含む）に開示される特徴並びに／又はそのように開示される任意の方法又はプロセスのステップのすべては、こうした特徴及び／又はステップの少なくともいくつかがいかに互いに排他的であるような組合せを除き、任意の組合せで組み合わせられ得る。本発明は、前述の任意の実施形態の詳細に限定されない。本発明は、本明細書（任意の添付の特許請求の範囲、要約及び図面）に開示される特徴の任意の新規のもの若しくは任意の新規の組合せ又はそのように開示されるステップの任意の方法若しくはプロセスの任意の新規のもの若しくは任意の新規の組合せにも適用される。

20

【0095】

読者の注目は、本願に関連して本明細書と同時に又は本明細書の前に提出され、本明細書の一般閲覧に公開されているすべての論文及び文献に向けられており、かかる論文及び文献のすべての内容は、本明細書にその一部が参照として援用される。

【0096】

化合物

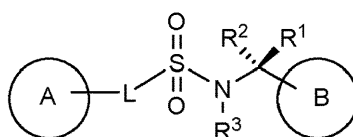
以下の段落は、式（I）～（XXXVIc）の化合物を含む本発明の化合物に適用可能である。

30

【0097】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は、式（Ia）：

【化16】



(Ia)

40

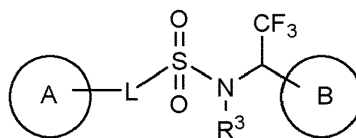
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0098】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は、式（II）：

50

【化 1 7】



(II)

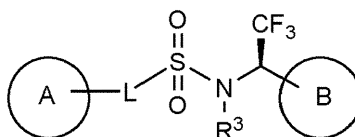
(式中、 R^3 、L、環 A 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

10

【0099】

特定の実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (IIa) :

【化 1 8】



(IIa)

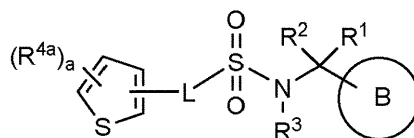
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0100】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (III) :

【化 1 9】



(III)

30

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に 1 つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0 ~ 3 の整数であり、

40

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、L、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

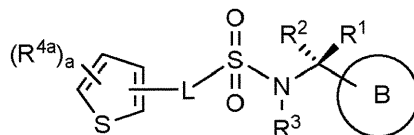
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0101】

特定の実施形態では、式 (III) の化合物は、式 (IIIa) :

50

【化 2 0】



(IIIa)

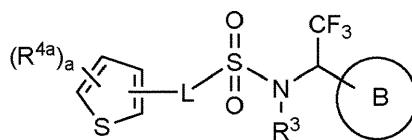
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0102】

10

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IV) :

【化 2 1】



(IV)

(式中、

20

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に 1 つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、 $0 \sim 3$ の整数であり、

R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

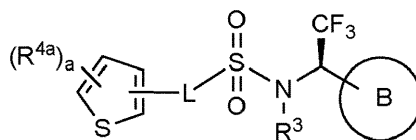
30

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0103】

特定の実施形態では、式 (IV) の化合物は、式 (IVa) :

【化 2 2】



(IVa)

40

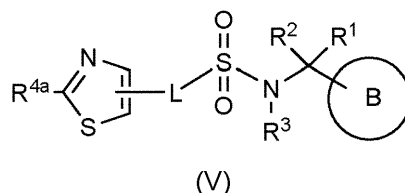
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0104】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V) :

50

【化 2 3】



(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

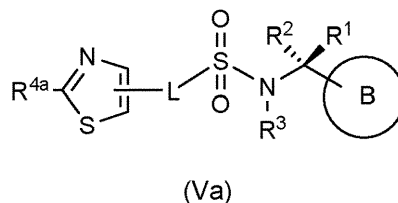
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0105】

特定の実施形態では、式 (V) の化合物は、式 (Va) :

【化 2 4】

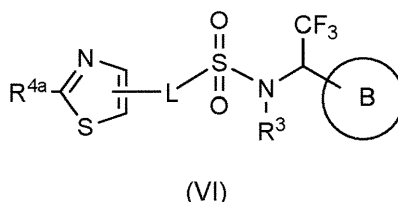


の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0106】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (VI) :

【化 2 5】



(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

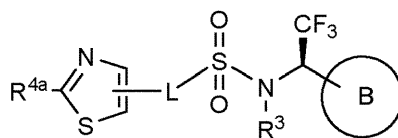
R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0107】

特定の実施形態では、式(VI)の化合物は、式(VIa)：

【化26】



(VIa)

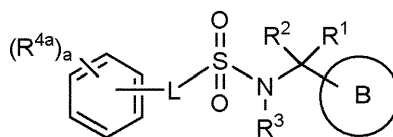
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0108】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(VII)：

【化27】



(VII)

20

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

30

a は、0～5の整数であり、

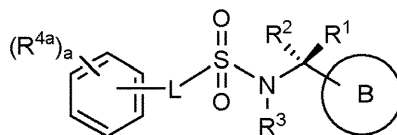
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式(I)について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0109】

特定の実施形態では、式(VII)の化合物は、式(VIIa)：

【化28】



(VIIa)

40

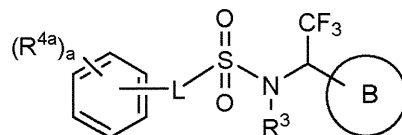
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0110】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(VIII)：

50

【化 2 9】



(VIII)

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 及び $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ から独立して選択され、

前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル及び $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0～5 の整数であり、

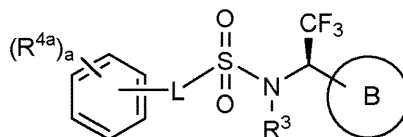
R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0111】

特定の実施形態では、式 (VIII) の化合物は、式 (VIIIa) :

【化 3 0】



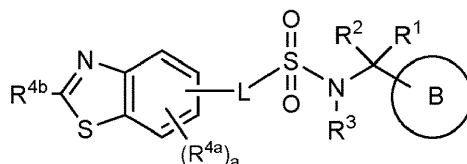
(VIIIa)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0112】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IX) :

【化 3 1】



(IX)

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 及び $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ から独立して選択され、

前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル及び $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0～3 の整数であり、

10

20

30

40

50

各 R^{4b} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^7 によって任意選択的に置換されており、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

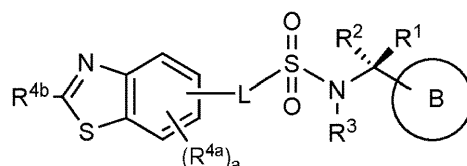
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

10

【0113】

特定の実施形態では、式 (IX) の化合物は、式 (IXa) :

【化32】



(IXa)

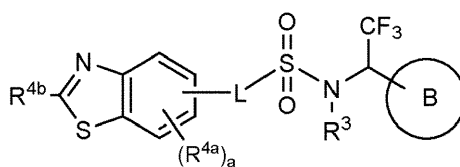
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0114】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (X) :

【化33】



(X)

30

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0～3の整数であり、

40

各 R^{4b} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^7 によって任意選択的に置換されており、

R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

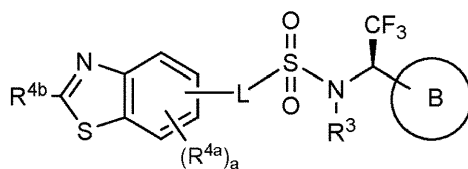
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

50

【0115】

特定の実施形態では、式 (X) の化合物は、式 (Xa) :

【化34】



(Xa)

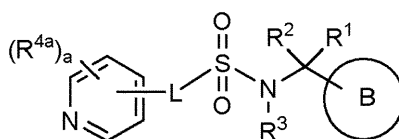
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0116】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XI) :

【化35】



(XI)

20

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0～4の整数であり、

30

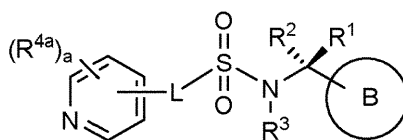
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0117】

特定の実施形態では、式 (XI) の化合物は、式 (XIa) :

【化36】



(XIa)

40

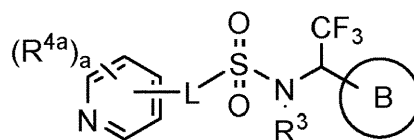
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0118】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XII) :

50

【化 3 7】



(XII)

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0～4の整数であり、

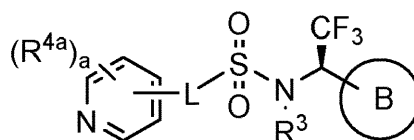
R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0119】

特定の実施形態では、式 (XII) の化合物は、式 (XIIa) :

【化 3 8】



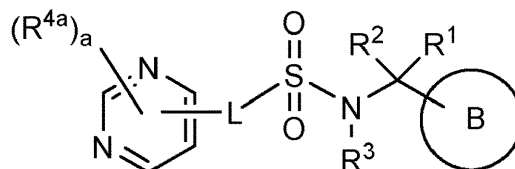
(XIIa)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0120】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XIII) :

【化 3 9】



(XIII)

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

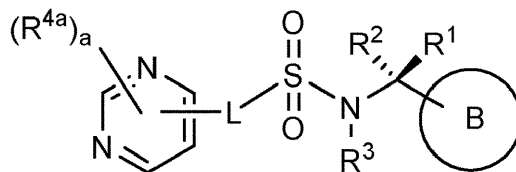
a は、0～3の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0121】

特定の実施形態では、式 (XIII) の化合物は、式 (XIIIa) :

【化40】



(XIIIa)

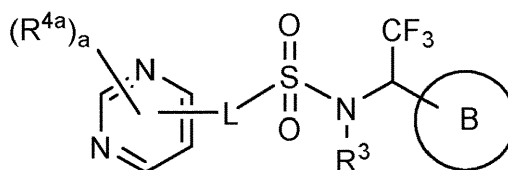
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0122】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XIV) :

【化41】



(XIV)

20

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2~8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

30

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2~8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0~3の整数であり、

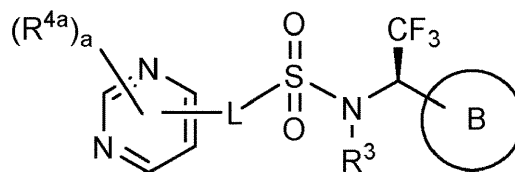
R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0123】

特定の実施形態では、式 (XIV) の化合物は、式 (XIVa) :

【化42】



(XIVa)

40

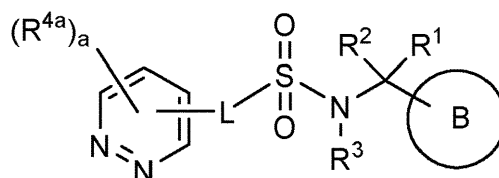
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0124】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XV) :

50

【化 4 3】



(XV)

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0～3の整数であり、

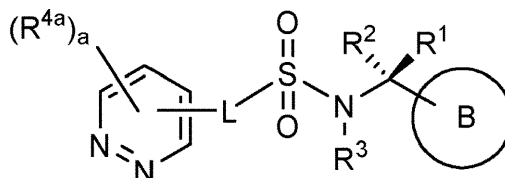
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0125】

特定の実施形態では、式 (XV) の化合物は、式 (XVa) :

【化 4 4】



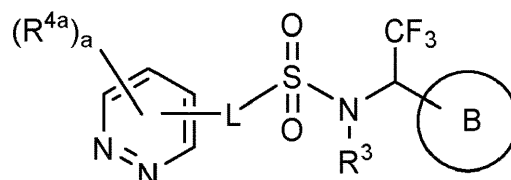
(XVa)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0126】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XVI) :

【化 4 5】



(XVI)

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アル

キノールは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0～3の整数であり、

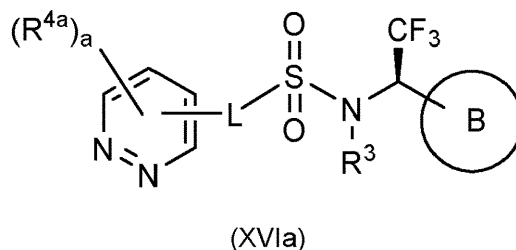
R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式(I)について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0127】

特定の実施形態では、式(XVI)の化合物は、式(XIVa)：

【化46】



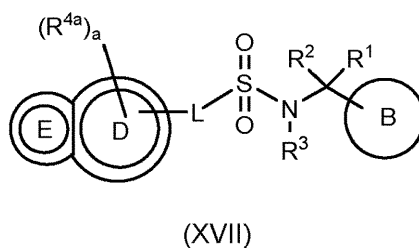
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0128】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(XVII)：

【化47】



20

30

(式中、

環 D は、1、2又は3つの環窒素原子を含有するフェニル又は6員ヘテロアリールであり、環 E は、1つ以上(例えば、1～4つ)の環窒素原子と、任意選択的に O 及び S から選択される1又は2つの環ヘテロ原子とを含有する5員ヘテロアリールであり、環 D 及び環 E は、ともに9員縮合二環式ヘテロアリール環を形成し、

L は、環 D の原子に結合され、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^5R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1\sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0～4の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式(I)について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

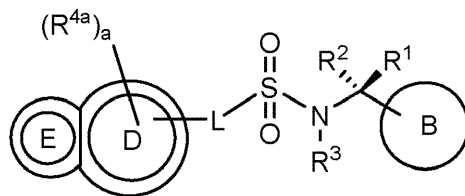
【0129】

特定の実施形態では、式(XVII)の化合物は、式(XVIIa)：

40

50

【化 4 8】



(XVIIa)

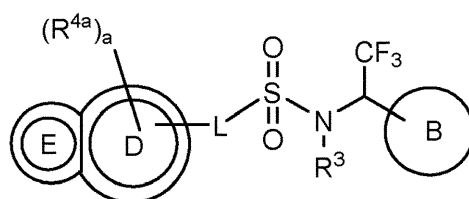
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0130】

特定の実施形態では、式 (XVII) の化合物は、式 (XVIIII) :

【化 4 9】



(XVIII)

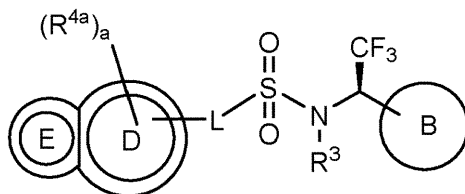
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0131】

特定の実施形態では、式 (XVIIII) の化合物は、式 (XVIIIIa) :

【化 5 0】



(XVIIIa)

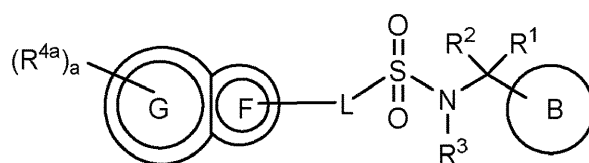
30

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0132】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XIX) :

【化 5 1】



(XIX)

40

(式中、

50

環 F は、1 つ以上（例えば、1 ～ 3 つ）の環窒素原子と、任意選択的に O 及び S から選択される 1 又は 2 つの環ヘテロ原子とを含有する 5 員ヘテロアリールであり、環 G は、1、2 又は 3 つの環窒素原子を含有するフェニル又は 6 員ヘテロアリールであり、環 F 及び環 G は、ともに 9 員縮合二環式ヘテロアリール環を形成し、

L は、環 F の原子に結合され、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に 1 つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、0 ～ 4 の整数であり、

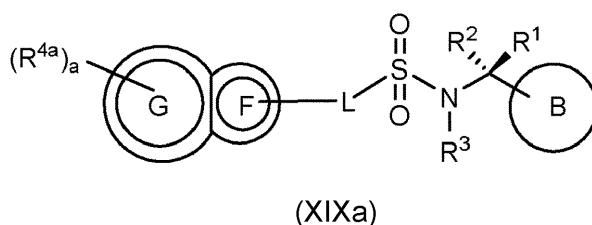
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、L、x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0133】

特定の実施形態では、式 (XIX) の化合物は、式 (XIXa) :

【化52】

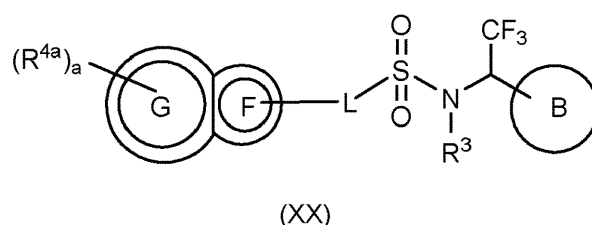


の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0134】

特定の実施形態では、式 (XIX) の化合物は、式 (XX) :

【化53】

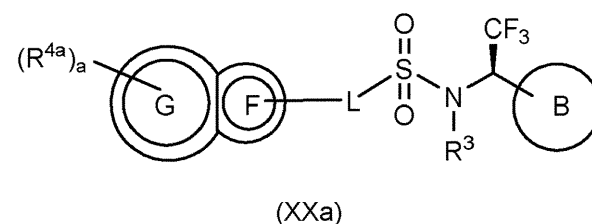


の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0135】

特定の実施形態では、式 (XX) の化合物は、式 (XXa) :

【化54】

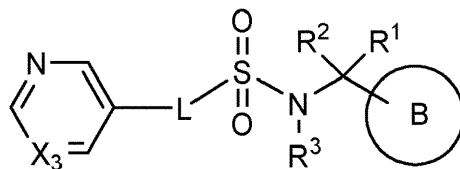


の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0136】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は、式（XXI）：

【化55】



(XXI)

10

（式中、

X_3 は、N 又は CR^{4a} から選択され、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式（I）について定義される通りである）

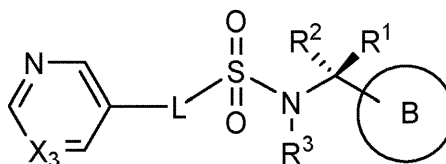
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0137】

特定の実施形態では、式（XXI）の化合物は、式（XXIa）：

【化56】



(XXIa)

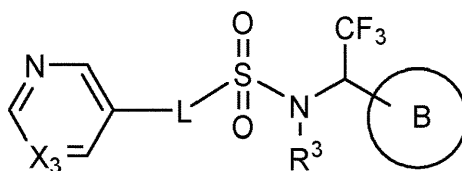
30

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0138】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は、式（XXII）：

【化57】



(XXII)

40

（式中、

X_3 は、N 又は CR^{4a} から選択され、

各 R^{4a} は、H、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

50

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

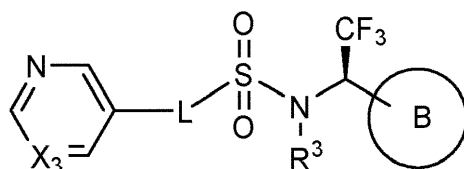
R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Q^1 、 L 、 x 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0139】

特定の実施形態では、式 (XXII) の化合物は、式 (XXIIa) :

【化58】



(XXIIa)

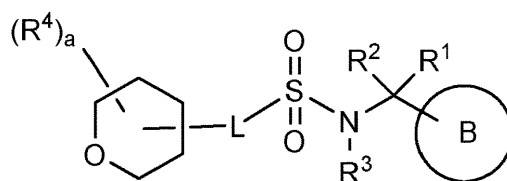
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0140】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XXIII) :

【化59】



(XXIII)

20

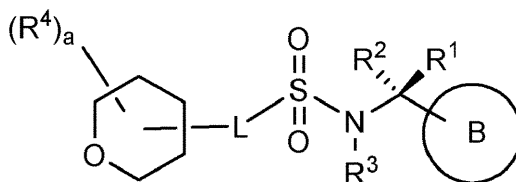
(式中、 a は、0～4の整数であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 L 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0141】

特定の実施形態では、式 (XXIII) の化合物は、式 (XXIIIa) :

【化60】



(XXIIIa)

40

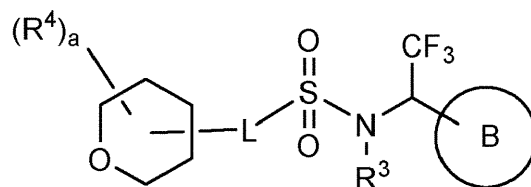
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0142】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XXIV) :

50

【化 6 1】



(XXIV)

10

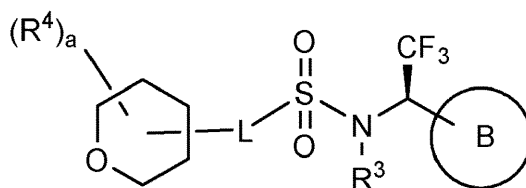
(式中、 a は、 $0 \sim 4$ の整数であり、 R^3 、 R^4 、 L 及び環 B は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0143】

特定の実施形態では、式 (XXIV) の化合物は、式 (XXIVa) :

【化 6 2】



(XXIVa)

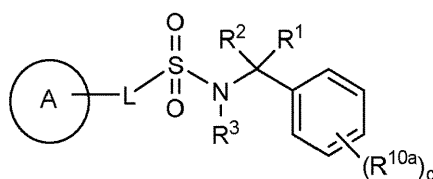
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0144】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XXV) :

【化 6 3】



(XXV)

30

(式中、

各 R^{10a} は、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $-\text{OR}^{10A}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x \text{R}^{10A}$ 、 $-\text{NR}^{10A} \text{R}^{10B}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^{10A}$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}^{10A}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^{10A}$ 、 $-\text{NR}^{10A} \text{C}(\text{O}) \text{R}^{10B}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^{10A} \text{R}^{10B}$ 、 $-\text{NR}^{10A} \text{C}(\text{O}) \text{OR}^{10B}$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{NR}^{10A} \text{R}^{10B}$ 、 $-\text{NR}^{10A} \text{SO}_2 \text{R}^{10B}$ 及び $-\text{SO}_2 \text{NR}^{10A} \text{R}^{10B}$ から独立して選択され、

40

前記 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル及び $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^{11} によって置換されており、

c は、 $0 \sim 5$ の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 L 、 x 及び環 A は、式 (I) について定義される通りである)

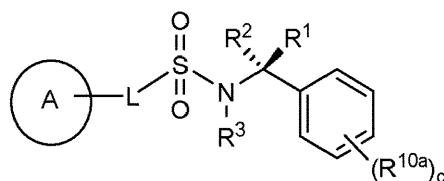
50

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0145】

特定の実施形態では、式 (XXV) の化合物は、式 (XXVa) :

【化64】



(XXVa)

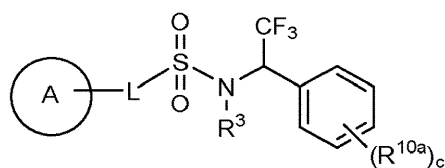
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0146】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XXVI) :

【化65】



(XXVI)

20

(式中、

各 R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-C(O)R^{10A}$ 、 $-OC(O)R^{10A}$ 、 $-C(O)OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$ 、 $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$ 、 $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$ 及び $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$ から独立して選択され、

30

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^{11} によって置換されており、

c は、0 ~ 5 の整数であり、

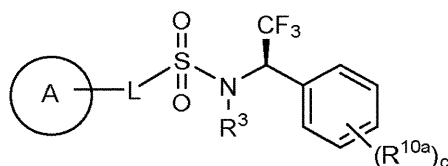
R^3 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 L 、 x 及び環 A は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0147】

特定の実施形態では、式 (XXVI) の化合物は、式 (XXVIa) :

【化66】



(XXVIa)

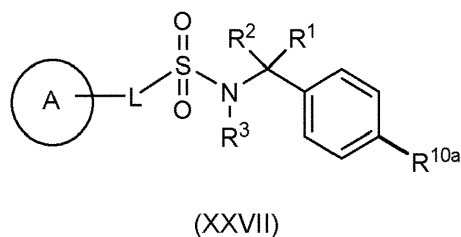
50

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0148】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は、式（XXVII）：

【化67】



10

（式中、

R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-C(O)R^{10A}$ 、 $-OC(O)R^{10A}$ 、 $-C(O)OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$ 、 $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$ 、 $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$ 及び $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$ から選択され、

20

前記 $C_1\sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^{11} によって置換されており、

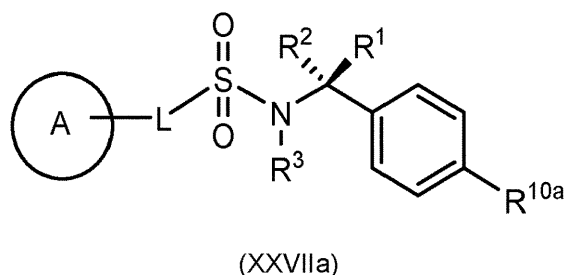
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 L 、 x 及び環Aは、式（I）について定義される通りである）

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0149】

特定の実施形態では、式（XXVII）の化合物は、式（XXVIIa）：

【化68】



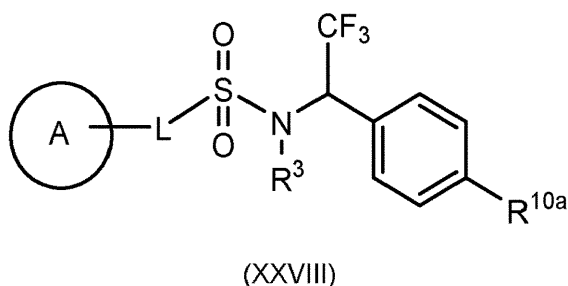
30

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0150】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は、式（XXVIII）：

【化69】



40

50

(式中、

R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-C(O)R^{10A}$ 、 $-OC(O)R^{10A}$ 、 $-C(O)OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$ 、 $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$ 、 $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$ 及び $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$ から選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^{11} によって置換されており、

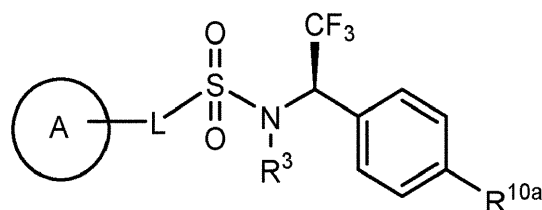
R^3 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 L 、 x 及び環 A は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0151】

特定の実施形態では、式 (XXVII) の化合物は、式 (XXVIIa) :

【化70】



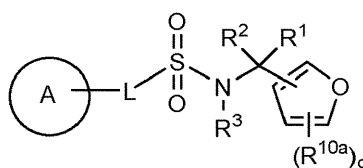
(XXVIIIa)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0152】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XXIX) :

【化71】



(XXIX)

(式中、

各 R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-C(O)R^{10A}$ 、 $-OC(O)R^{10A}$ 、 $-C(O)OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$ 、 $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$ 、 $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$ 及び $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^{11} によって置換されており、

c は、0～3の整数であり、

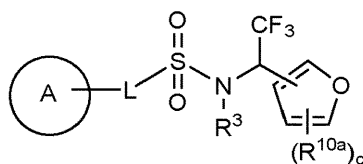
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 L 、 x 及び環 A は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0153】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は、式（XXX）：

【化72】



(XXX)

10

（式中、

各 R^{10a} は、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $-\text{OR}^{10A}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x \text{R}^{10A}$ 、 $-\text{NR}^{10A} \text{R}^{10B}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^{10A}$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}^{10A}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^{10A}$ 、 $-\text{NR}^{10A} \text{C}(\text{O}) \text{R}^{10B}$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^{10A} \text{R}^{10B}$ 、 $-\text{NR}^{10A} \text{C}(\text{O}) \text{OR}^{10B}$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{NR}^{10A} \text{R}^{10B}$ 、 $-\text{NR}^{10A} \text{SO}_2 \text{R}^{10B}$ 及び $-\text{SO}_2 \text{NR}^{10A} \text{R}^{10B}$ から独立して選択され、

前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル及び $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^{11} によって置換されており、

20

c は、0～3の整数であり、

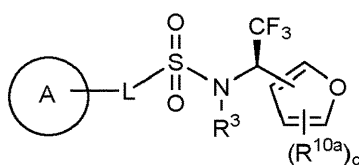
R^3 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 L 、 x 及び環 A は、式（I）について定義される通りである）

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0154】

特定の実施形態では、式（XXX）の化合物は、式（XXXa）：

【化73】



(XXXa)

30

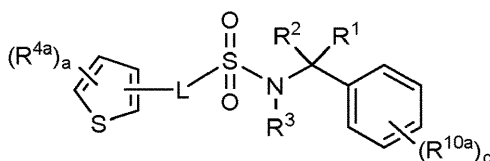
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0155】

特定の実施形態では、式（I）の化合物は、式（XXXI）：

40

【化74】



(XXXI)

50

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、 $0 \sim 3$ の整数であり、

各 R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-C(O)R^{10A}$ 、 $-OC(O)R^{10A}$ 、 $-C(O)OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A} C(O)R^{10B}$ 、 $-C(O)NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} C(O)OR^{10B}$ 、 $-OC(O)NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} SO_2 R^{10B}$ 及び $-SO_2 NR^{10A} R^{10B}$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^{11} によって任意選択的に置換されており、

c は、 $0 \sim 5$ の整数であり、

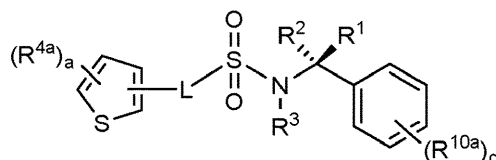
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 Q^1 、 L 及び x は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0156】

特定の実施形態では、式 (XXXI) の化合物は、式 (XXXIa) :

【化75】



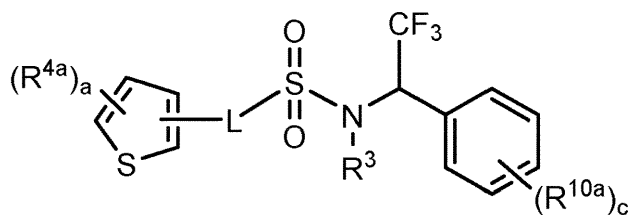
(XXXIa)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0157】

特定の実施形態では、式 (XXXI) の化合物は、式 (XXXIb) :

【化76】



(XXXIb)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0158】

特定の実施形態では、式 (XXXI) の化合物は、式 (XXXIc) :

10

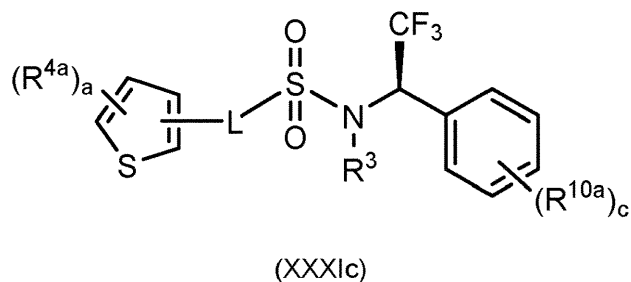
20

30

40

50

【化 7 7】



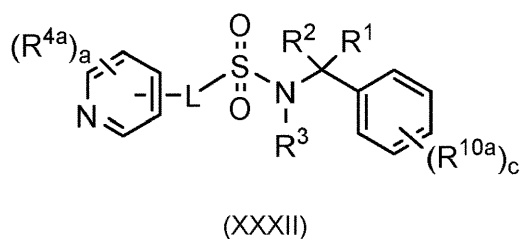
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0159】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XXXII) :

【化 7 8】



20

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

30

a は、 $0 \sim 4$ の整数であり、

各 R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-C(O) R^{10A}$ 、 $-OC(O) R^{10A}$ 、 $-C(O) OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A} C(O) R^{10B}$ 、 $-C(O) NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} C(O) OR^{10B}$ 、 $-OC(O) NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} SO_2 R^{10B}$ 及び $-SO_2 NR^{10A} R^{10B}$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^{11} によって任意選択的に置換されており、

40

c は、 $0 \sim 5$ の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 Q^1 、 L 及び x は、式 (I) について定義される通りである)

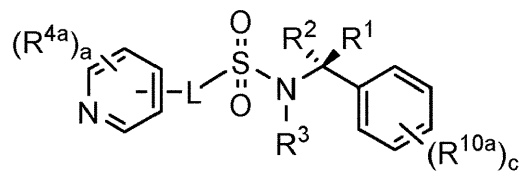
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0160】

特定の実施形態では、式 (XXXII) の化合物は、式 (XXXIIa) :

50

【化 7 9】



(XXXIIa)

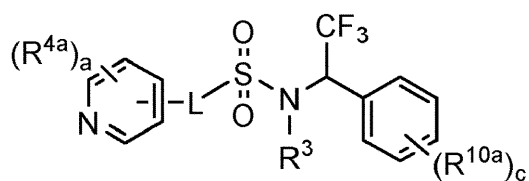
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0161】

特定の実施形態では、式 (XXXII) の化合物は、式 (XXXIIb) :

【化 8 0】



(XXXIIb)

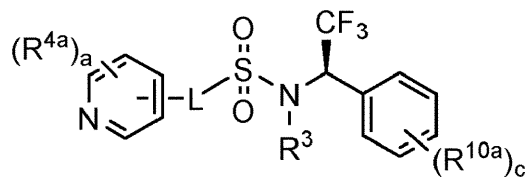
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0162】

特定の実施形態では、式 (XXXII) の化合物は、式 (XXXIIc) :

【化 8 1】



(XXXIIc)

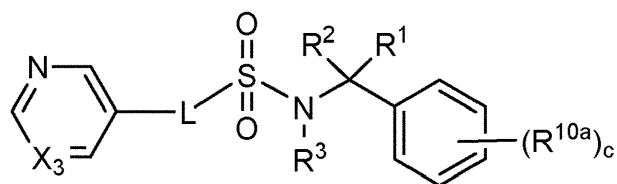
30

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0163】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XXXIII) :

【化 8 2】



(XXXIII)

40

【式中、

50

X^3 は、N 又は CR^{4a} から選択され、

R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

各 R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-C(O)R^{10A}$ 、 $-OC(O)R^{10A}$ 、 $-C(O)OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A} C(O)R^{10B}$ 、 $-C(O)NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} C(O)OR^{10B}$ 、 $-OC(O)NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} SO_2 R^{10B}$ 及び $-SO_2 NR^{10A} R^{10B}$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^{11} によって任意選択的に置換されており、

c は、0～5の整数であり、

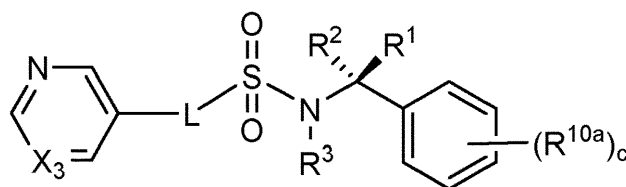
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 Q^1 、 L 及び x は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0164】

特定の実施形態では、式 (XXXIII) の化合物は、式 (XXXIIIa) :

【化83】



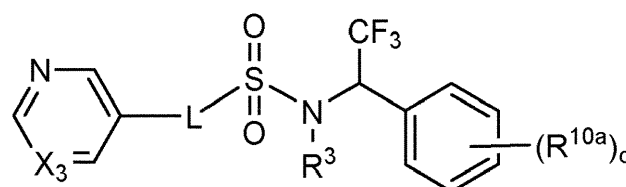
(XXXIIIa)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0165】

特定の実施形態では、式 (XXXIII) の化合物は、式 (XXXIIIb) :

【化84】



(XXXIIIb)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0166】

特定の実施形態では、式 (XXXIII) の化合物は、式 (XXXIIIc) :

10

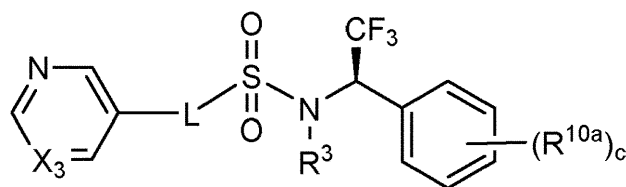
20

30

40

50

【化 8 5】



(XXXIIIc)

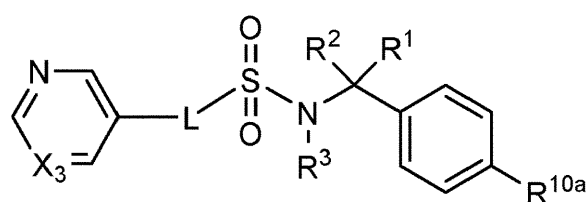
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0167】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XXXIV) :

【化 8 6】



(XXXIV)

20

(式中、

X^3 は、N 又は CR^{4a} から選択され、

R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

30

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-C(O) R^{10A}$ 、 $-OC(O) R^{10A}$ 、 $-C(O) OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A} C(O) R^{10B}$ 、 $-C(O) NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} C(O) OR^{10B}$ 、 $-OC(O) NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} SO_2 R^{10B}$ 及び $-SO_2 NR^{10A} R^{10B}$ から選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^{11} によって任意選択的に置換されており、

40

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 Q^1 、 L 及び x は、式 (I) について定義される通りである)

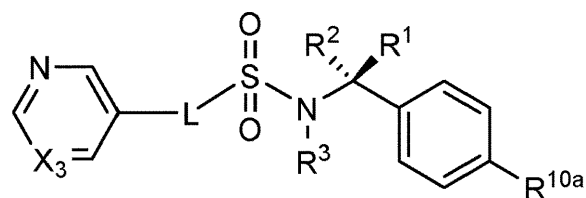
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0168】

特定の実施形態では、式 (XXXIV) の化合物は、式 (XXXIVa) :

50

【化 8 7】



(XXXIVa)

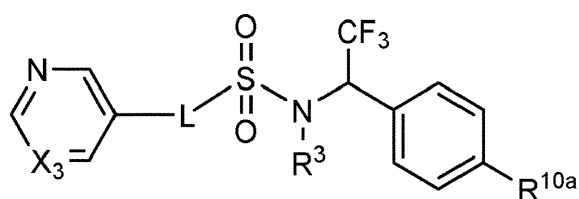
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0169】

特定の実施形態では、式 (XXXIV) の化合物は、式 (XXXIVb) :

【化 8 8】



(XXXIVb)

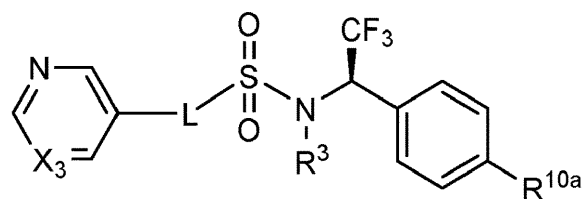
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0170】

特定の実施形態では、式 (XXXIV) の化合物は、式 (XXXIVc) :

【化 8 9】



(XXXIVc)

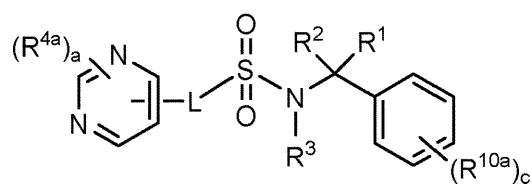
30

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0171】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XXXV) :

【化 9 0】



(XXXV)

40

(式中、

50

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、 $0 \sim 3$ の整数であり、

各 R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-C(O) R^{10A}$ 、 $-OC(O) R^{10A}$ 、 $-C(O) OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A} C(O) R^{10B}$ 、 $-C(O) NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} C(O) OR^{10B}$ 、 $-OC(O) NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} SO_2 R^{10B}$ 及び $-SO_2 NR^{10A} R^{10B}$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^{11} によって任意選択的に置換されており、

c は、 $0 \sim 5$ の整数であり、

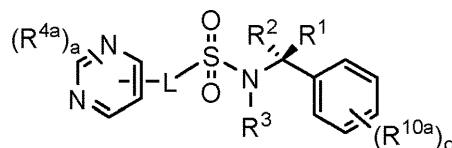
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 Q^1 、 L 及び x は、式 (I) について定義される通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0172】

特定の実施形態では、式 (XXXV) の化合物は、式 (XXXVa) :

【化91】



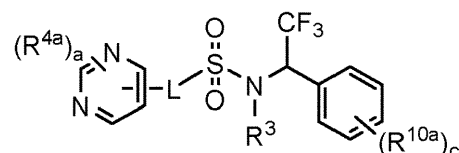
(XXXVa)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0173】

特定の実施形態では、式 (XXXV) の化合物は、式 (XXXVb) :

【化92】



(XXXVb)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0174】

特定の実施形態では、式 (XXXV) の化合物は、式 (XXXVc) :

10

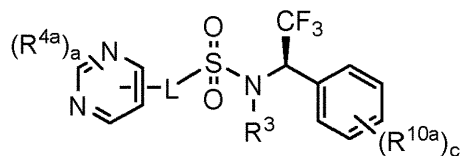
20

30

40

50

【化 9 3】



(XXXVc)

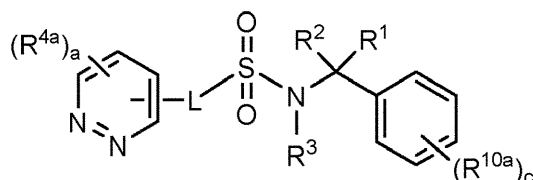
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0175】

10

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XXXVI) :

【化 9 4】



(XXXVI)

20

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O) OR^6$ 、 $-OC(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、

a は、 $0 \sim 3$ の整数であり、

30

各 R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-C(O) R^{10A}$ 、 $-OC(O) R^{10A}$ 、 $-C(O) OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A} C(O) R^{10B}$ 、 $-C(O) NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} C(O) OR^{10B}$ 、 $-OC(O) NR^{10A} R^{10B}$ 、 $-NR^{10A} SO_2 R^{10B}$ 及び $-SO_2 NR^{10A} R^{10B}$ から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1つ以上の R^{11} によって任意選択的に置換されており、

c は、 $0 \sim 5$ の整数であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11} 、 Q^1 、 L 及び x は、式 (I) について定義される通りである)

40

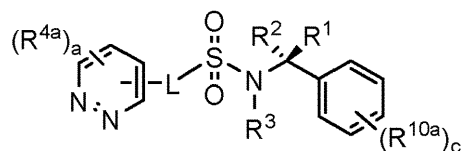
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0176】

特定の実施形態では、式 (XXXVI) の化合物は、式 (XXXVIa) :

50

【化 9 5】



(XXXVIa)

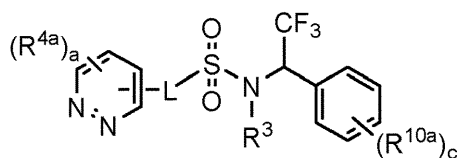
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0177】

10

特定の実施形態では、式 (XXXVI) の化合物は、式 (XXXVIb) :

【化 9 6】



(XXXVIb)

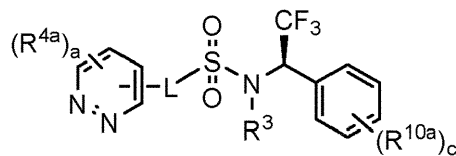
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

20

【0178】

特定の実施形態では、式 (XXXVI) の化合物は、式 (XXXVIc) :

【化 9 7】



(XXXVIc)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

30

【0179】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、例えば、式 (I) ~ (XXXVIc) の化合物又はその薬学的に許容される塩を含み、特段記載しない限り、環 A、環 B、R¹、R²、R³、R⁴、R^{4a}、R^{4b}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R^{7A}、R^{7B}、R^{9A}、R^{9B}、R^{9C}、R^{9D}、R^{10A}、R^{10B}、R^{11A}、R^{11B}、Q¹、Q²、L、a、c 及び x は、上で定義される意味又は以下の番号を付記した段落 1 ~ 223 の記載のいずれかの意味のいずれかを有する。これらの記載は、独立しており、且つ互換可能である。換言すれば、以下の記載のいずれか 1 つに記載の特徴のいずれかは、(化学的に可能である場合) 以下の 1 つ以上の他の記載に記載の特徴と組み合わせられ得る。特に、化合物が本明細書で例示又は示される場合、この化合物の特徴を説明する以下の記載のいずれか 2 つ以上は、任意の程度の一般性で表現されるように、本明細書で本発明の開示の形成部分として企図される主題を表すために組み合わせられ得る。

40

1. R¹ は、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル及び C₃ ~ 6 シクロアルキル - C₁ ~ 6 アルキル - から選択され、R¹ は、少なくとも 1 つのフッ素によって置換されている。

2. R¹ は、C₁ ~ 3 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル及び C₃ ~ 6 シクロアルキル - C₁ ~ 3 アルキル - から選択され、R¹ は、少なくとも 1 つのフッ素によって置換されている。

3. R¹ は、C₁ ~ 6 アルキル及び C₃ ~ 6 シクロアルキルから選択され、R¹ は、少な

50

くとも1つのフッ素によって置換されている。

4. R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、 R^1 は、少なくとも1つのフッ素によって置換されている。

5. R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^1 は、少なくとも1つのフッ素によって置換されている。

6. R^1 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^1 は、少なくとも1つのフッ素によって置換されている。

7. R^1 は、エチル及びメチルから選択され、エチル及びメチルは、少なくとも1つのフッ素によって置換されている。

8. R^1 は、エチルであり、エチルは、少なくとも1つのフッ素によって置換されている。

10

9. R^1 は、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 及び $-CF_3$ から選択される。

10. R^1 は、 $-CH_2F$ である。

11. R^1 は、 $-CHF_2$ である。

12. R^1 は、 $-CF_3$ である。

13. R^2 は、 H 、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択される。

14. R^2 は、 H 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される。

15. R^2 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルである。

16. R^2 は、メチルである。

17. R^2 は、 H 及び D である。 R^2 は、 D であり得る。 R^2 は、 H でもあり得る。

20

18. R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子とともに、少なくとも1つのフッ素で置換された C_3 又は C_4 シクロアルキルを形成する。

19. R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子とともに、少なくとも1つのフッ素で置換されたシクロブチル基を形成する。そのため、 R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子とともに、1つのフッ素によって置換されているシクロブチル基を形成することがあり得る。

20. R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子とともに、少なくとも1つのフッ素で置換されたシクロプロピル基を形成する。そのため、 R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子とともに、1つのフッ素によって置換されているシクロプロピル基を形成することがあり得る。

30

21. R^1 は、1～12のいずれかに定義される通りであり、 R^2 は、メチルである。

22. R^1 は、1～12のいずれかに定義される通りであり、 R^2 は、 H である。

23. R^3 は、 $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_1 \sim 3$ ハロアルキルから選択される。

24. R^3 は、 $C_1 \sim 2$ アルキル及び $C_1 \sim 2$ ハロアルキルから選択される。

25. R^3 は、1～3つのハロ基によって任意選択的に置換されたメチルである。

26. R^3 は、1～5つのハロ基によって任意選択的に置換されたエチルである。

27. R^3 は、23～26のいずれかに定義される通りであり、前記ハロはフルオロである。

28. R^3 は、 $C_1 \sim 3$ アルキルである。

29. R^3 は、メチル、エチル及び2-フルオロエチルから選択される。

40

30. R^3 は、メチルである。

31. R^3 は、エチルである。

32. R^3 は、2-フルオロエチルである。

33. R^3 は、23～32のいずれかに定義される通りであり、 R^3 の1つ以上の水素原子は、重水素である。そのため、 R^3 は、メチル、 $-CD_3$ 、エチル及び2-フルオロエチルから選択されることがあり得る。

34. R^3 は、 $-CD_3$ である。

35. L は、結合及び $C_1 \sim 2$ アルキルから選択される。

36. L は、結合、 $-CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2-$ から選択される。

37. L は、結合及び $-CH_2-$ から選択される。

50

38. Lは、 $-CH_2-$ である。

39. Lは、結合である。

40. 環Aは、4～7員ヘテロシクリル、5～12員ヘテロアリール及びC₆～10アリールから選択される。

41. 環Aは、4～7員ヘテロシクリル及び5～12員ヘテロアリールから選択される。

42. 環Aは、5員又は6員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリール及びC₆～8アリールから選択される。

43. 環Aは、5員又は6員ヘテロシクリル及び5～10員ヘテロアリールから選択される。

44. 環Aは、5員又は6員ヘテロシクリル、5～9員ヘテロアリール及びフェニルから選択される。

45. 環Aは、5員又は6員ヘテロシクリル及び5～9員ヘテロアリールから選択される。

46. 環Aは、5～10員ヘテロアリール及びフェニルから選択される。

47. 環Aは、5～10員ヘテロアリールである。

48. 環Aは、6～10員ヘテロアリールである。

49. 環Aは、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、9員ヘテロアリール及びフェニルから選択される。

50. 環Aは、単環式5若しくは6員ヘテロアリール又は8～10員縮合二環式ヘテロアリールであり、環Aは、少なくとも1つ（例えば、1～4つ）の環窒素原子を有する。そのため、環Aは、単環式6員ヘテロアリール又は9～10員縮合二環式ヘテロアリールであり、環Aは、少なくとも1つ（例えば、1～4つ）の環窒素原子を有することがあり得る。

51. 環Aは、単環式5若しくは6員ヘテロアリール又は9～10員縮合二環式ヘテロアリールであり、環Aは、1～4つの環窒素原子を有する。そのため、環Aは、単環式6員ヘテロアリール又は9員縮合二環式ヘテロアリールであり、環Aは、1～4つの環窒素原子を有することがあり得る。

52. 環Aは、5員ヘテロアリールである。

53. 環Aは、5員ヘテロアリールであり、環Aの前記ヘテロアリールは、1つの環窒素原子と、任意選択的にO、S及びNから選択される1つ以上の環ヘテロ原子（例えば、1、2又は3つ）とを有する。

54. 環Aは、5員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、1、2、3又は4つの環窒素原子を有する。

55. 環Aは、6員ヘテロアリールである。

56. 環Aは、単環式6員ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、1、2又は3つ（例えば、1又は2つ）の環窒素原子を有する。

57. 環Aは、9員ヘテロアリールである。

58. 環Aは、9員縮合二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、1、2、3又は4つの環窒素原子を有する。

59. 環Aは、9員二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、1、2、3又は4つ（例えば、1、2又は3つ）の環窒素原子であり、5員環に縮合した6員環であり、9員二環式ヘテロアリールは、6員環の環原子によって基Lに結合される。9員二環式ヘテロアリールを形成する5員及び6員環は、両方ともヘテロアリール環であることがあり得る。

60. 環Aは、9員二環式ヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールは、1、2、3又は4つ（例えば、1、2又は3つ）の環窒素原子であり、5員環に縮合した6員環であり、9員二環式ヘテロアリールは、5員環の環原子によって基Lに結合される。9員二環式ヘテロアリールを形成する5員及び6員環は、両方ともヘテロアリール環であることがあり得る。

10

20

30

40

50

61. 環Aは、6員ヘテロアリール及び9員二環式ヘテロアリールから選択され、前記6員ヘテロアリールは、1、2又は3つ（例えば、1又は2つ）の環窒素原子であり、前記9員二環式ヘテロアリールは、1、2、3又は4つ（例えば、1、2又は3つ）の環窒素原子を有する。9員二環式ヘテロアリールを形成する5員及び6員環は、両方ともヘテロアリール環であることがあり得る。

62. 環Aは、フェニルである。

63. 環Aは、4～6員ヘテロシクリルである。

64. 環Aは、少なくとも1つの環酸素原子と、任意選択的にS及びNから選択される更なる1つの環ヘテロ原子とを含有する5員又は6員ヘテロシクリルである。

65. 環A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、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル及びテトラヒドロピラニルから選択される。

10

66. 環Aは、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル及びテトラヒドロピラニルから選択される。

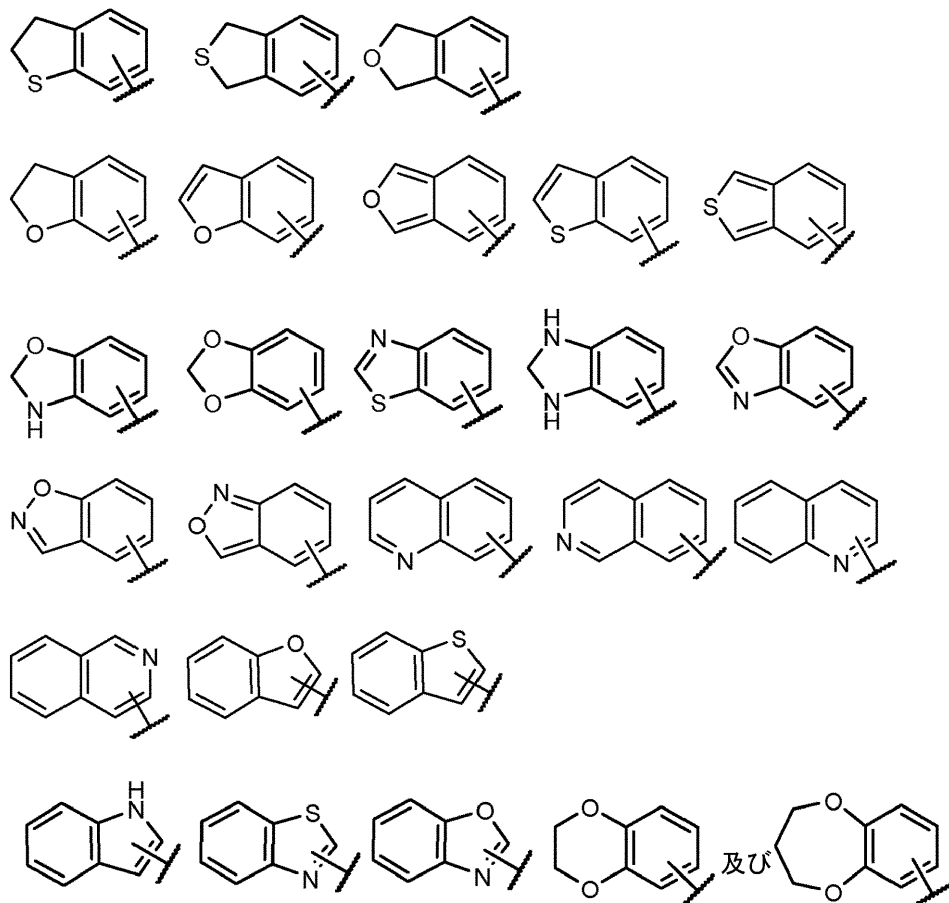
67. 環Aは、テトラヒドロピラニルである。

68. 環Aは、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリルから選択される。

69. 環Aは、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又は構造：

20

【化98】



30

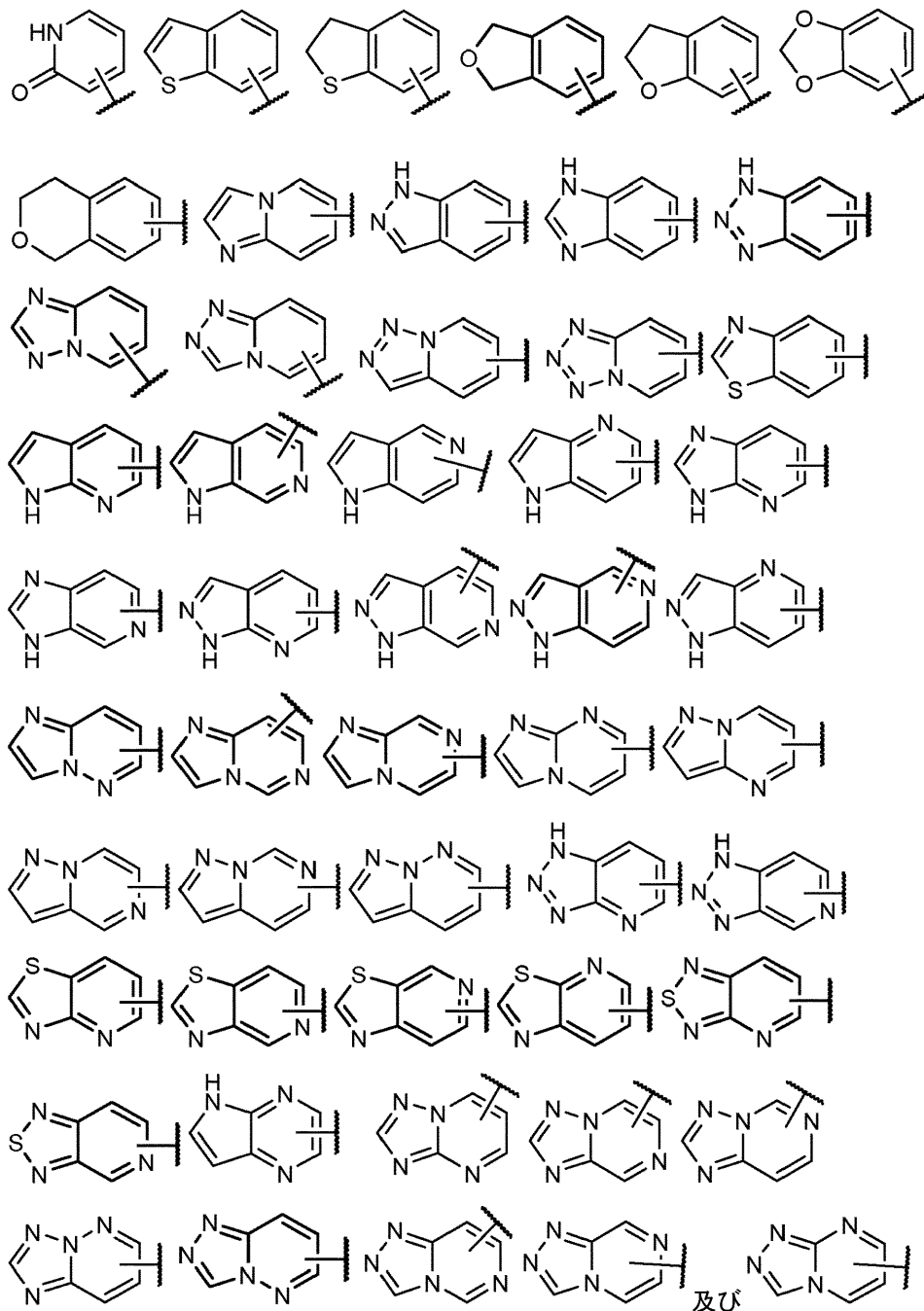
40

の化合物から選択され、環Aは、任意選択的に1つ以上のR⁴によって置換されている。

70. 環Aは、チエニル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル

50

【化 9 9】



10

20

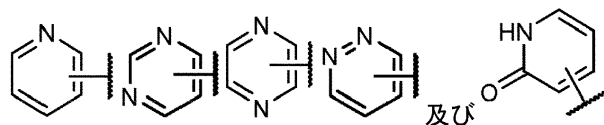
30

から選択され、環 A は、任意選択的に 1 つ以上の R^4 によって置換されている。

71. 環 A は、

40

【化 100】

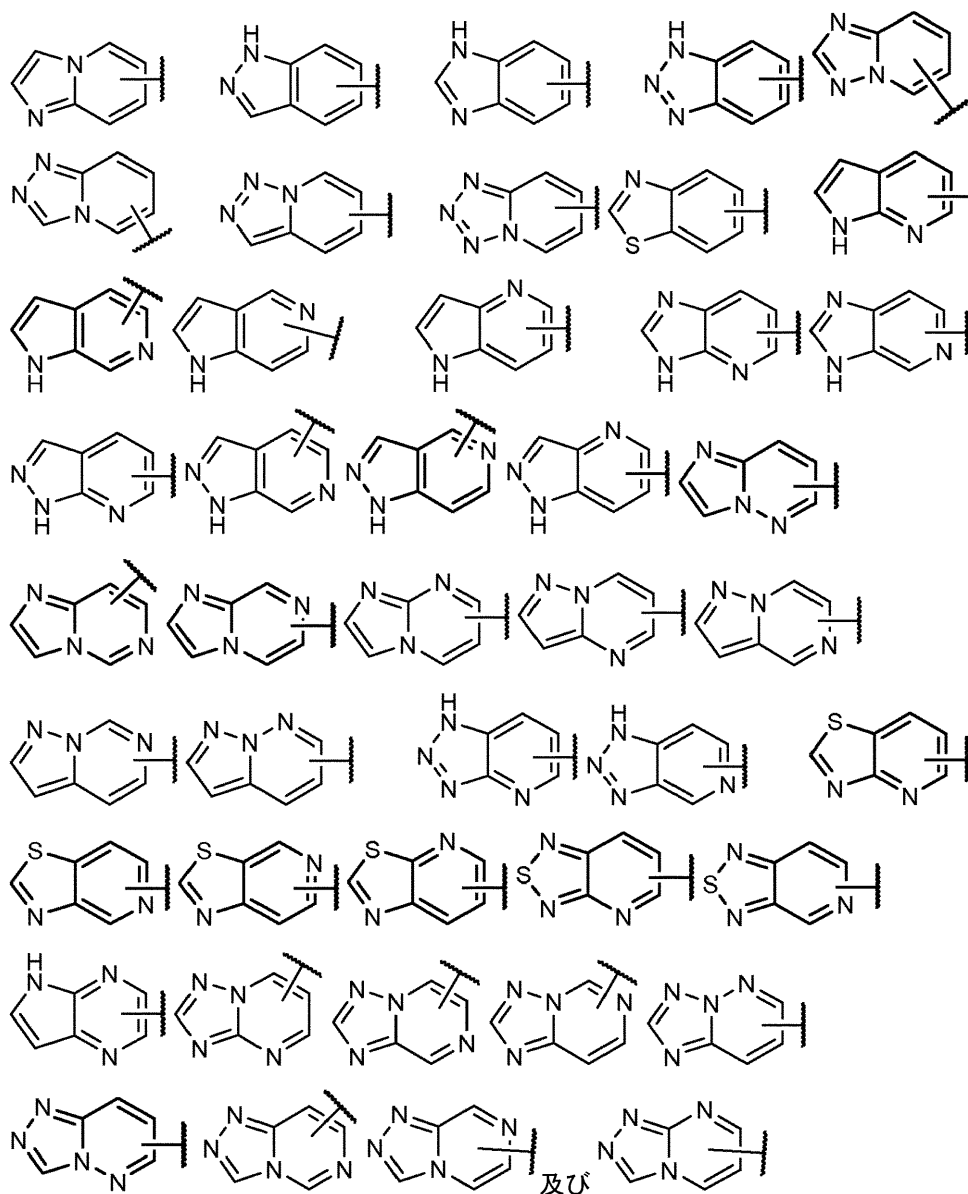


から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

72. 環 A は、少なくとも 1 つの環窒素原子を含有する 9 員縮合二環式ヘテロアリールであり、環 A は、1 つ以上の R^4 によって置換されている。したがって、環 A は、

50

【化 1 0 1】



10

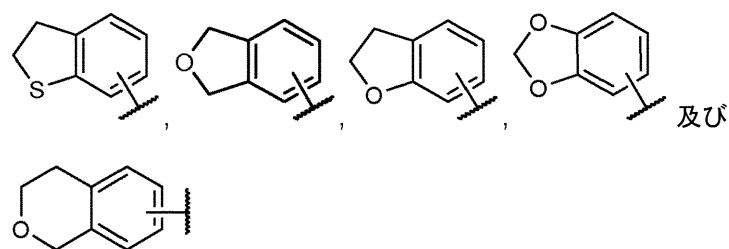
20

30

から選択され、環 A は、任意選択的に 1 つ以上の R^4 によって置換されていることがあり得る。環 A は、環 A の 5 員環の原子を介して L に結合されることがあり得る。環 A は、環 A の 6 員環の原子を介して L に結合されることがあり得る。

73. 環 A は、

【化 1 0 2】



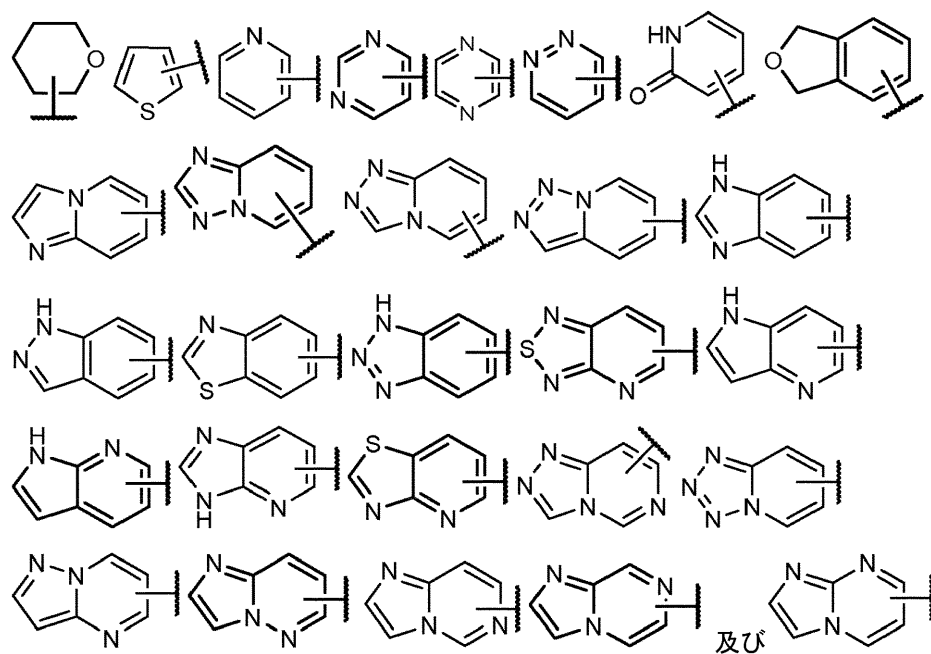
40

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。環 A は、環 A のベンゾ環の炭素原子を介して L に結合されることがあり得る。

74. 環 A は、

50

【化 1 0 3】



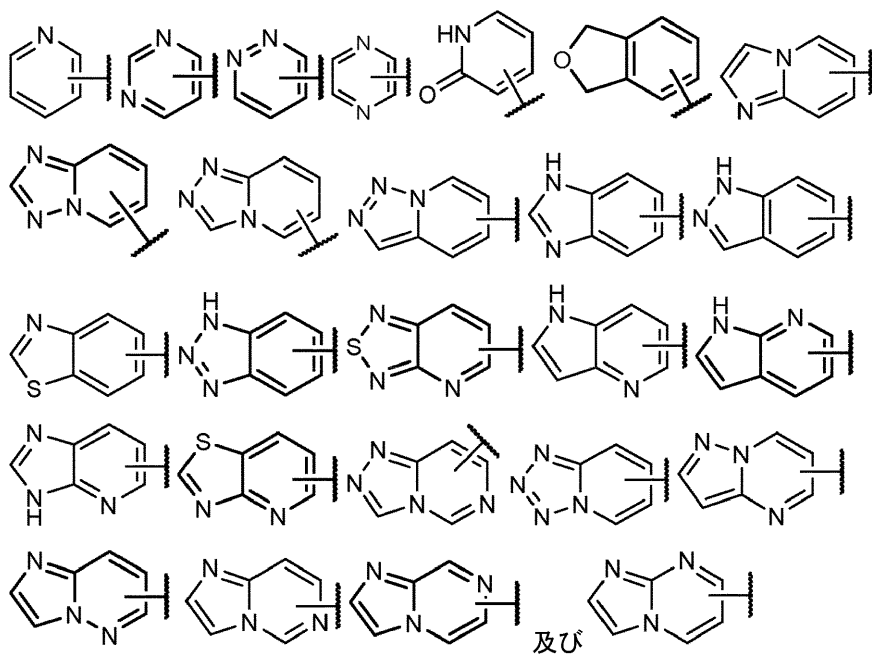
10

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

20

75. 環 A は、

【化 1 0 4】



30

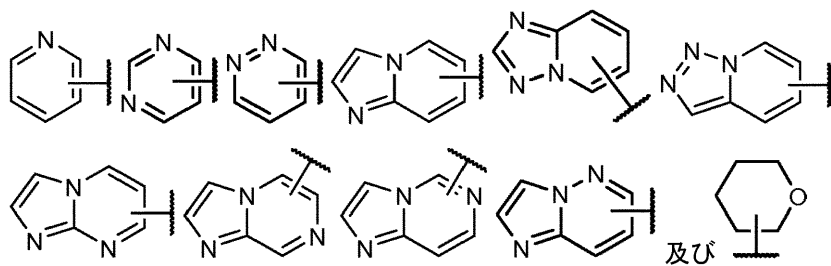
から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

40

76. 環 A は、

50

【化 1 0 5】

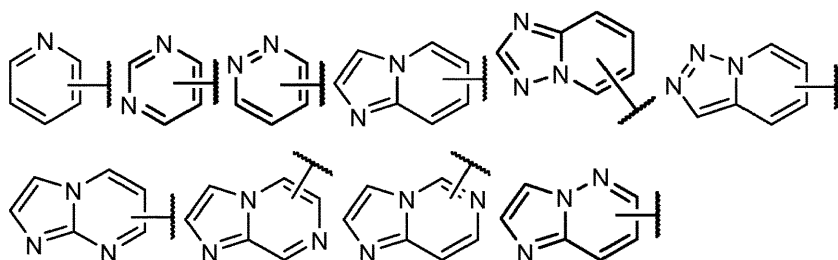


10

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

77. 環 A は、

【化 1 0 6】

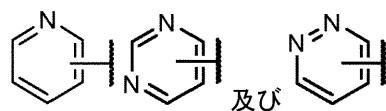


20

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

78. 環 A は、

【化 1 0 7】

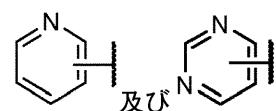


30

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

79. 環 A は、

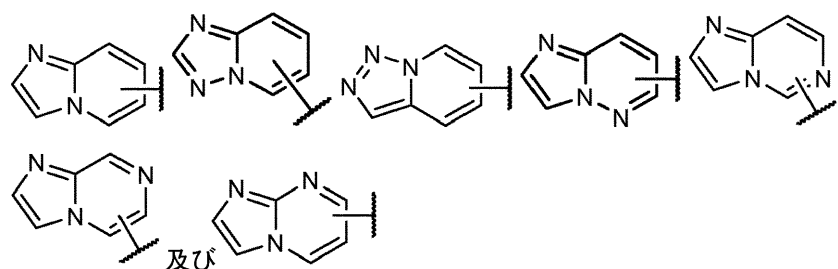
【化 1 0 8】



から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

80. 環 A は、

【化 1 0 9】



40

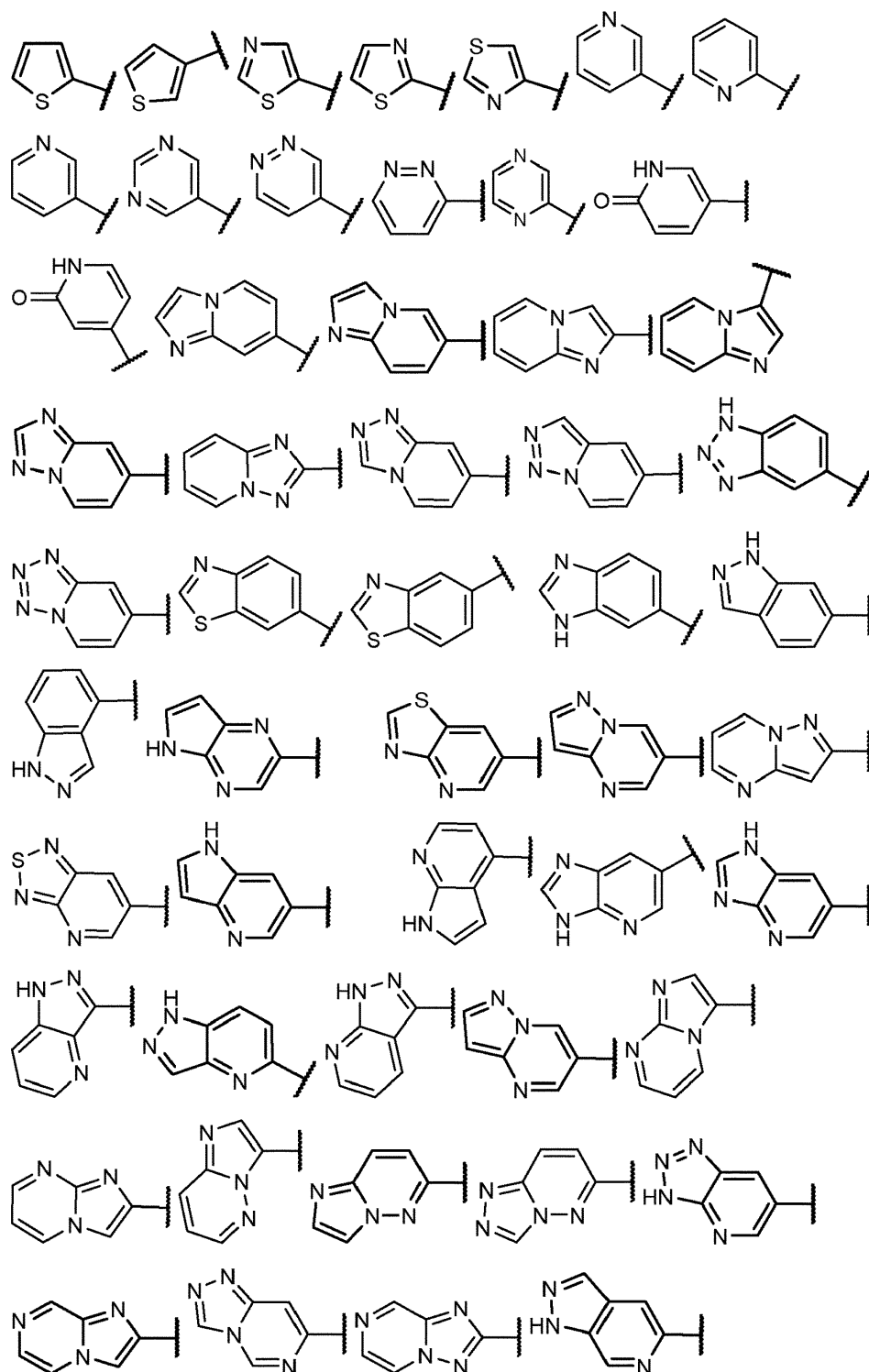
50

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

81. 環 A は、チエニル及びチアゾリルから選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

82. 環 A は、

【化 110】



10

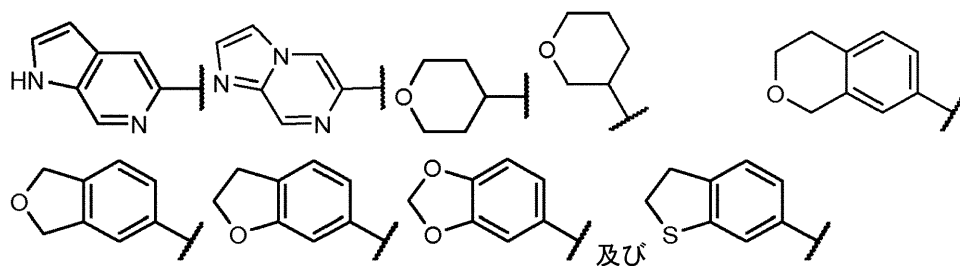
20

30

40

50

【化 1 1 1】

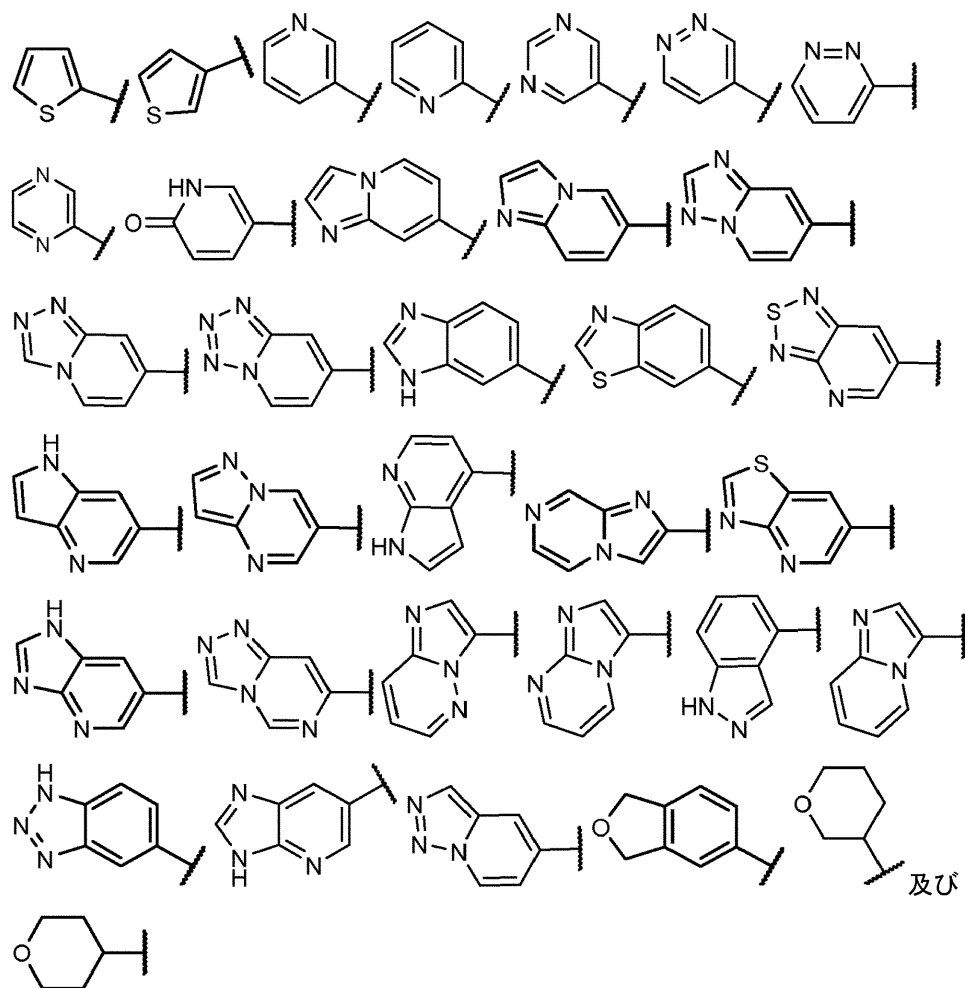


10

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

83. 環 A は、

【化 1 1 2】



20

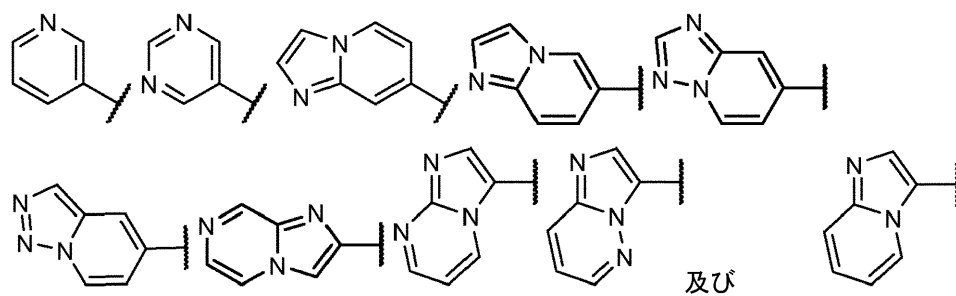
30

40

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

84. 環 A は、

【化 1 1 3】

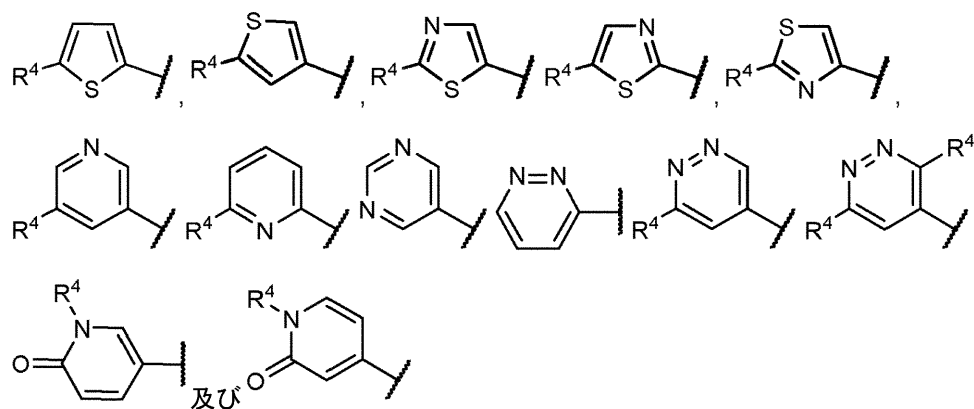


10

から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

85. 環 A は、

【化 1 1 4】

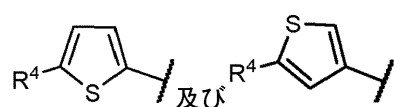


20

から選択される。

86. 環 A は、

【化 1 1 5】

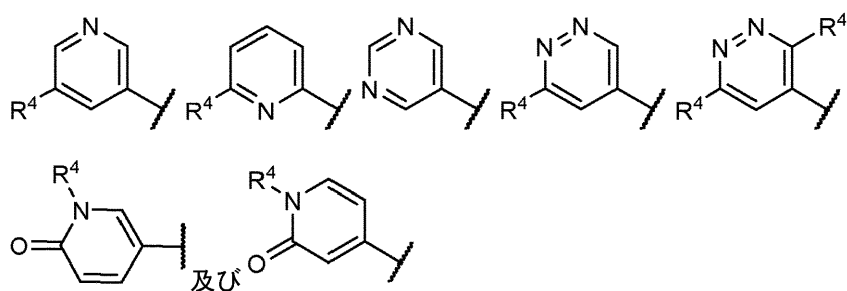


30

から選択される。

87. 環 A は、

【化 1 1 6】



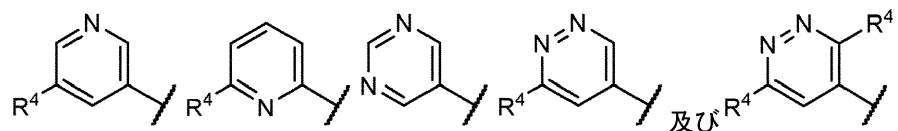
40

から選択される。

そのため、環 A は、

50

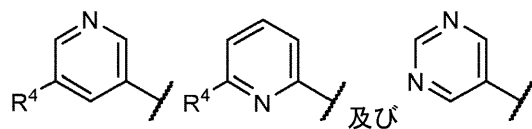
【化 1 1 7】



から選択されることがあり得る。

88. 環 A は、

【化 1 1 8】

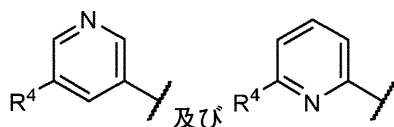


10

から選択される。

89. 環 A は、

【化 1 1 9】

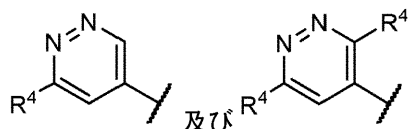


20

から選択される。

90. 環 A は、

【化 1 2 0】



30

から選択される。

91. 環 A は、40～84のいずれかに定義される通りであり、1つ以上の R^4 によって置換されている。

92. 環 A は、40～84のいずれかに定義される通りであり、1又は2つの R^4 によって置換されている。

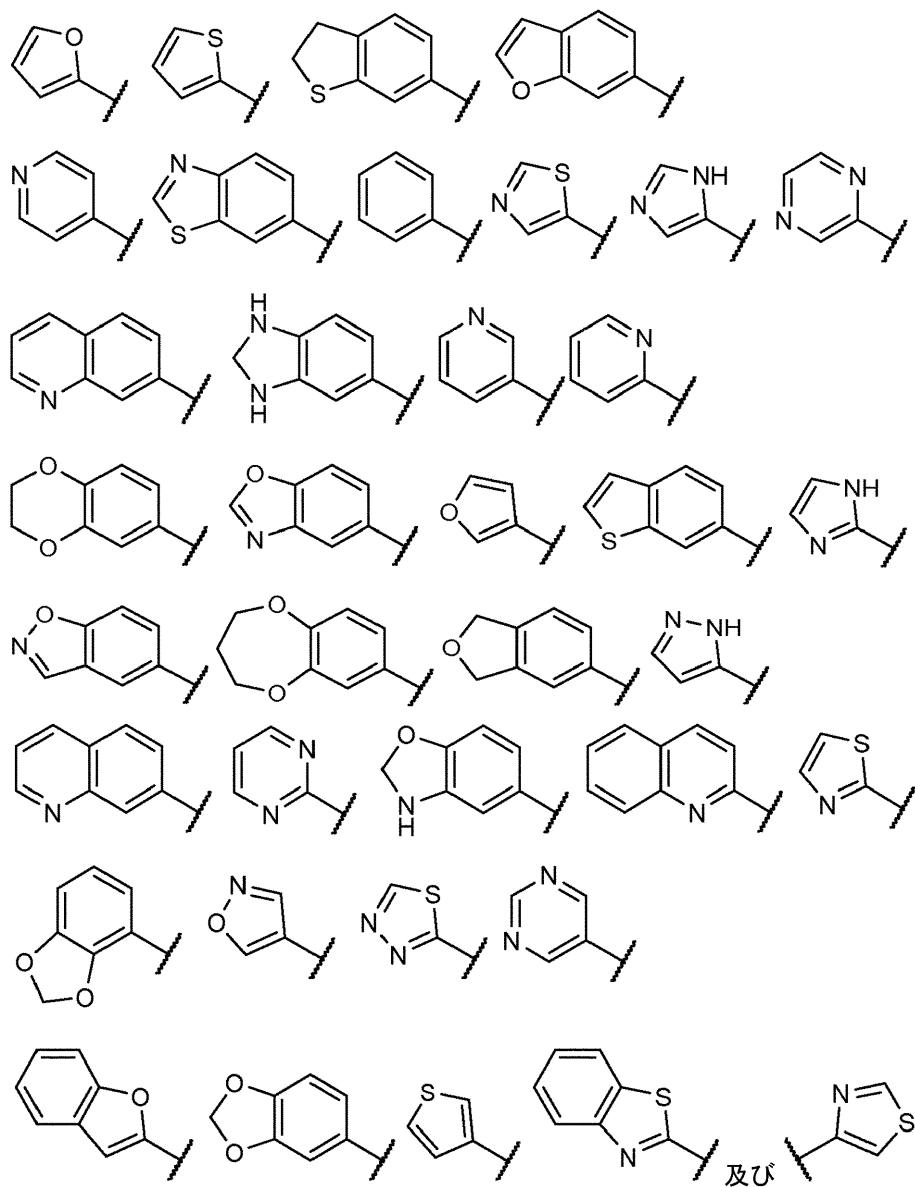
93. 環 A は、40～84のいずれかに定義される通りであり、非置換である。

94. 環 A は、

40

50

【化 1 2 1】



10

20

30

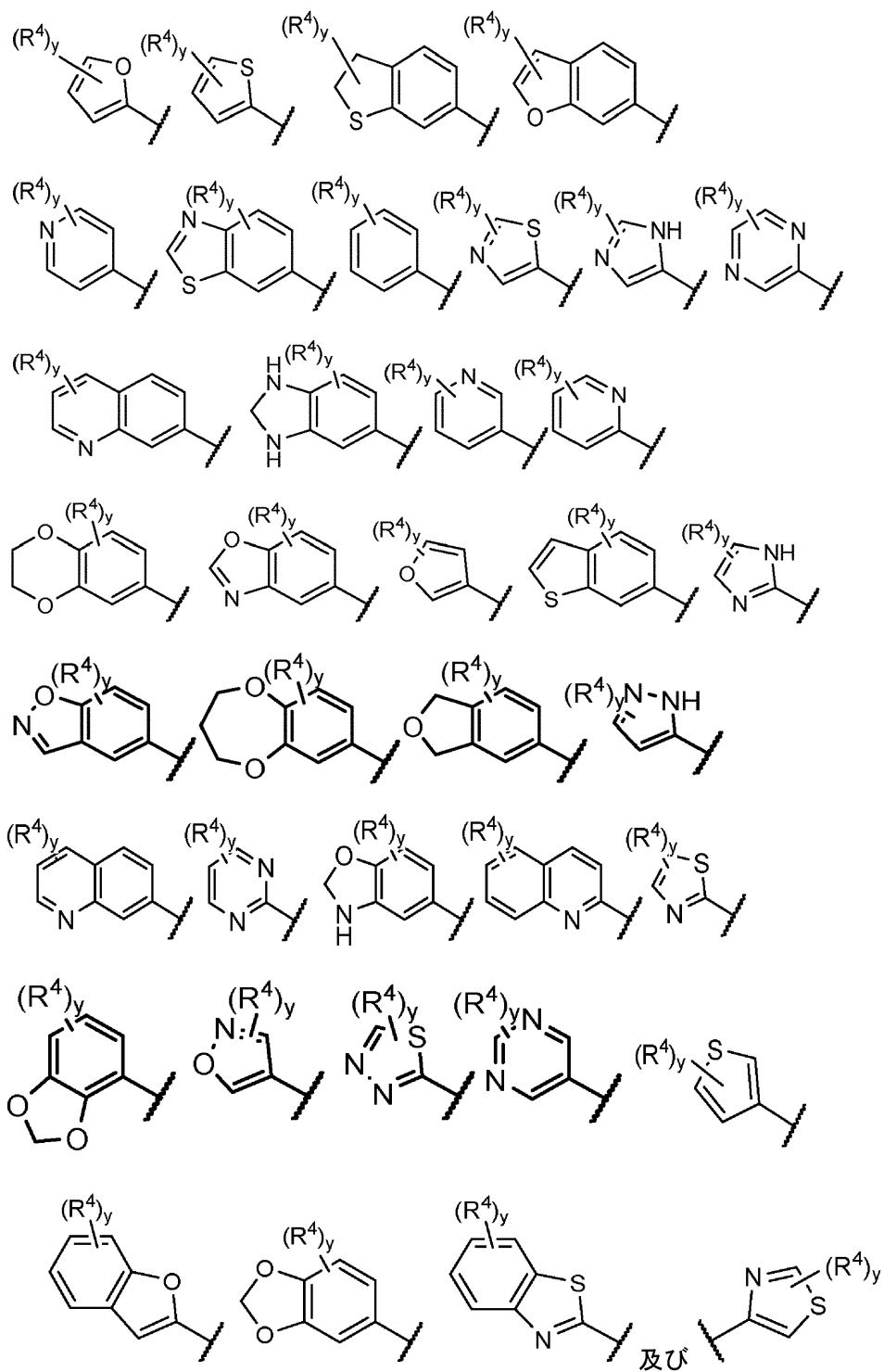
から選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 から任意選択的に置換されている。

95. 環 A は、

40

50

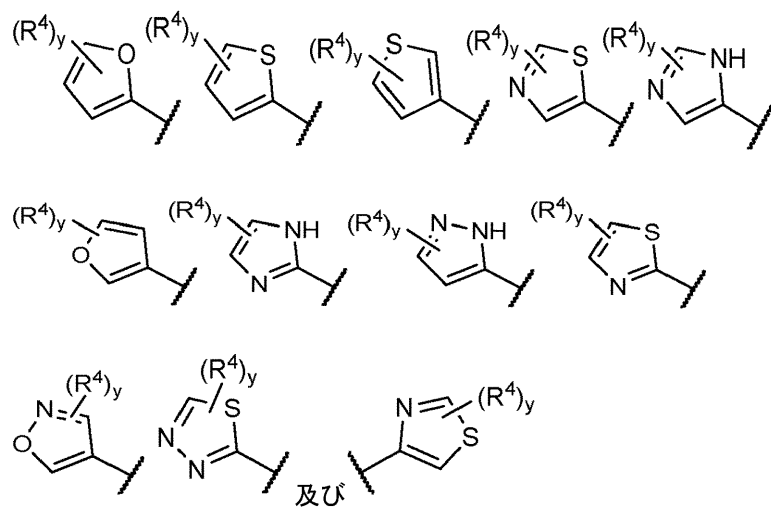
【化 1 2 2】



から選択される。

96. 環 A は、

【化 1 2 3】

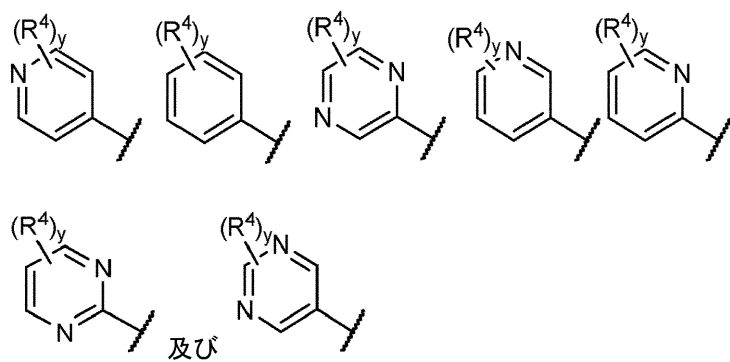


10

から選択される。

97. 環 A は、

【化 1 2 4】



20

から選択される。

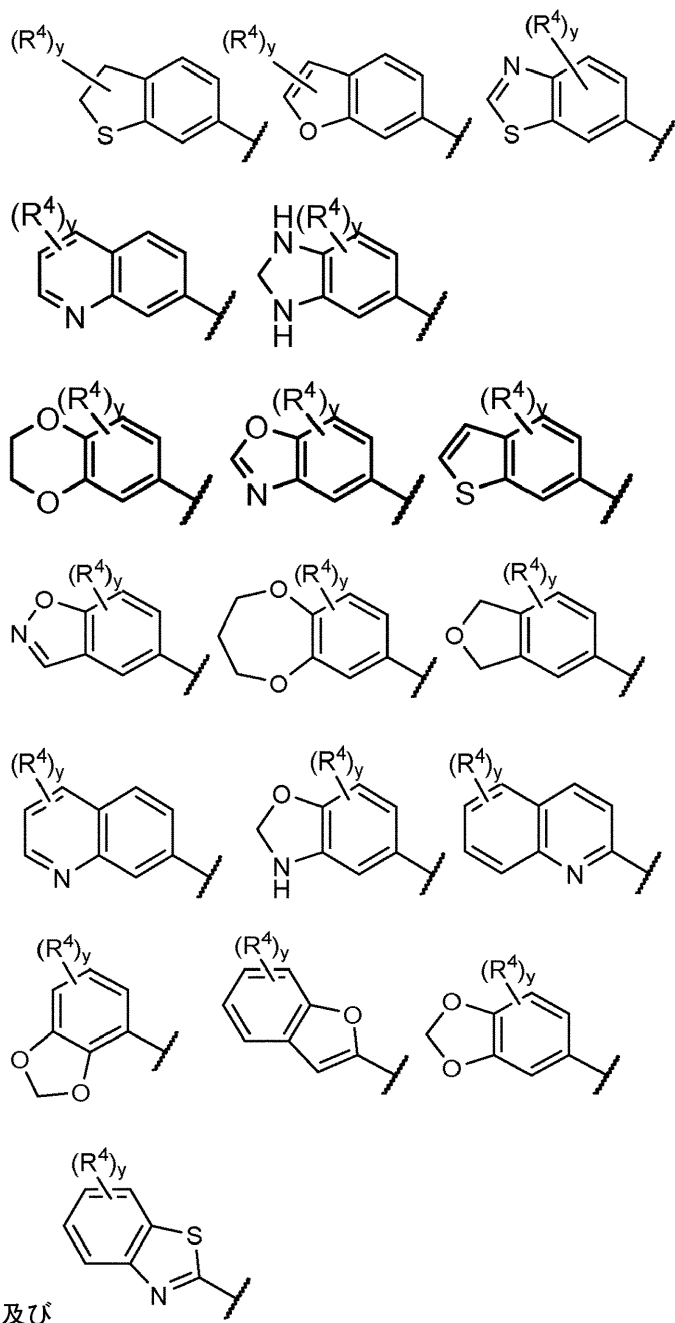
98. 環 A は、

30

40

50

【化 1 2 5】



10

20

30

から選択される。

99. 環 A は、95～98のいずれかに定義される通りであり、化学的に可能である場合、 y は、0～10の整数である。

40

100. 環 A は、95～98のいずれかに定義される通りであり、化学的に可能である場合、 y は、0～5の整数である。

101. 環 A は、95～98のいずれかに定義される通りであり、化学的に可能である場合、 y は、0～3の整数である。

102. 環 A は、95～98のいずれかに定義される通りであり、 y は、0である。

103. 環 A は、95～98のいずれかに定義される通りであり、 y は、1である。

104. 環 A は、95～98のいずれかに定義される通りであり、 y は、2である。

105. 40～104のいずれかに定義される環 A は、NH基を含み、前記 NH基は、 R^4 によって置換されて NR^4 を得ることができる。

106. 各 R^4 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロア

50

ルキル、2～8員ヘテロアルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^5R^6$ から独立して選択される。

107. 各 R^4 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^5R^6$ から独立して選択される。そのため、各 R^4 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5SO_2R^6$ 及び $-SO_2NR^5R^6$ から独立して選択されることがあり得る。

10

108. 各 R^4 は、ハロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 及び $-C(O)NR^5R^6$ から独立して選択される。

109. 各 R^4 は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 及び $-C(O)NR^5R^6$ から独立して選択される。

110. 各 R^4 は、ハロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 及び $-NR^5C(O)R^6$ から独立して選択される。

20

111. 各 R^4 は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 及び $-NR^5C(O)R^6$ から独立して選択される。

112. 各 R^4 は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $-C(O)R^5$ 及び $-C(O)NR^5R^6$ から独立して選択される。

113. 各 R^4 は、ハロ（例えば、フルオロ又はクロロ）、 $-CN$ 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $-OC_1\sim 3$ アルキル、 $-C(O)C_1\sim 3$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1\sim 3$ アルキル)及び $-C(O)N(C_1\sim 3$ アルキル) $_2$ から独立して選択される。

114. 各 R^4 は、ハロ（例えば、フルオロ又はクロロ）、 $-CN$ 、 $C_1\sim 3$ アルキル及び $-OC_1\sim 3$ アルキルから独立して選択される。そのため、各 R^4 は、ハロ、 $-CN$ 及び $C_1\sim 3$ アルキルから独立して選択されることがあり得る。そのため、各 R^4 は、フルオロ、クロロ、 $-CN$ 、メチル及びメトキシから独立して選択されることがあり得る。例えば、各 R^4 は、フルオロ、クロロ、 $-CN$ 及びメチルから独立して選択されることがあり得る。

30

115. 各 R^4 は、106～111のいずれか1つに定義される通りであり、前記 $C_1\sim 6$ アルキル又は2～8員ヘテロアルキルは、1つ以上の R^7 によって置換されている。

116. R^5 及び R^6 は、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル及び Q^1 からそれぞれ独立して選択される。

117. R^5 及び R^6 は、 H 、 $C_1\sim 3$ アルキル及び Q^1 からそれぞれ独立して選択される。

40

118. R^5 及び R^6 は、 H 及び $C_1\sim 3$ アルキルからそれぞれ独立して選択される。

119. R^5 及び R^6 は、116～118に定義される通りであり、前記アルキルは、1つ以上の R^8 によって置換されている。

120. R^7 及び R^8 は、 $-C(O)R^7A$ 、 $-OC(O)R^7A$ 、 $-C(O)OR^7A$ 、 $-NR^7AC(O)R^7B$ 及び $-C(O)NR^7AR^7B$ からそれぞれ独立して選択される。

121. R^7 及び R^8 は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^7A$ 、 $-NR^7AR^7B$ 及び Q^2 からそれぞれ独立して選択される。

122. R^7 及び R^8 は、ハロ、 $-OR^7A$ 及び Q^2 からそれぞれ独立して選択される。

123. Q^1 及び Q^2 は、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び4～7員ヘテロシクリルからそ

50

れぞれ独立して選択される。

124. Q^1 及び Q^2 は、それぞれ独立して 4～6 員ヘテロシクリルである。

125. Q^1 及び Q^2 は、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル及びジヒドロピラニルからそれぞれ独立して選択される。

126. Q^1 及び Q^2 は、フェニル及び 5 員又は 6 員ヘテロアリアルからそれぞれ独立して選択される。

127. Q^1 及び Q^2 は、123 又は 126 のいずれかに定義される通りであり、 Q^1 及び Q^2 は、1 つ以上の R^9 によって置換されている。

128. 各 R^9 は、ハロ、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、 $-OR^{9A}$ 及び $-NR^{9A}R^{9B}$ から独立して選択される。

129. R^9 は、128 に定義される通りであり、前記 $C_1\sim 4$ アルキルは、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{9C}$ 、 $-NR^{9C}R^{9D}$ 及び $-SO_2R^{9C}$ から選択される 1 又は 2 つの置換基によって置換されている。

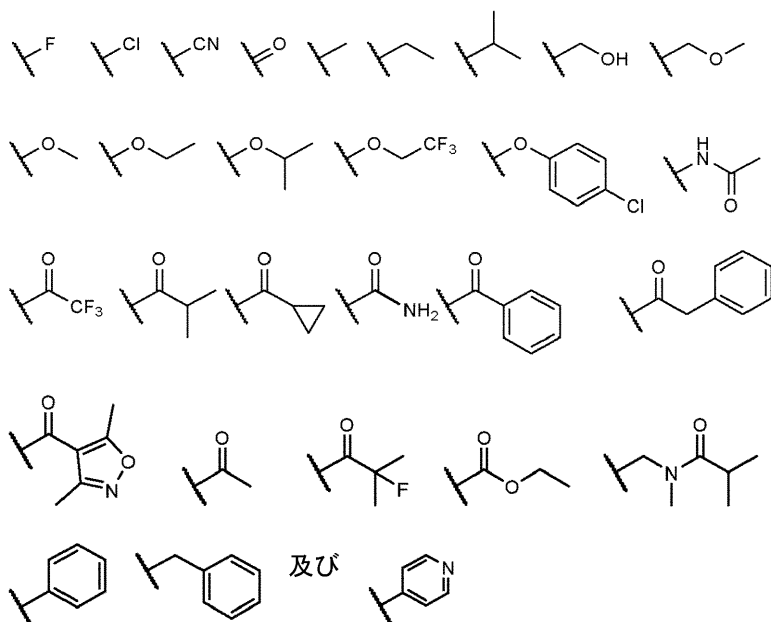
130. R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 及び R^{9D} は、各出現において、H 及び $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択される。

131. R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 及び R^{9D} は、各出現において、H、メチル及びエチルから独立して選択される。

132. R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 及び R^{9D} は、各出現において、H 及びメチルから独立して選択される。

133. 各 R^4 は、

【化 126】



から独立して選択される。

134. R^4 又は R^{4a} は、F、Cl、 $-CN$ 、メチル、メトキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(Me)$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 、 $-C(O)OMe$ 、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル及びジヒドロピラニルから独立して選択される。

135. 各 R^4 又は R^{4a} は、F、Cl、 $-CN$ 、メチル、メトキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(Me)$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 、 $-C(O)OMe$ から独立して選択される。

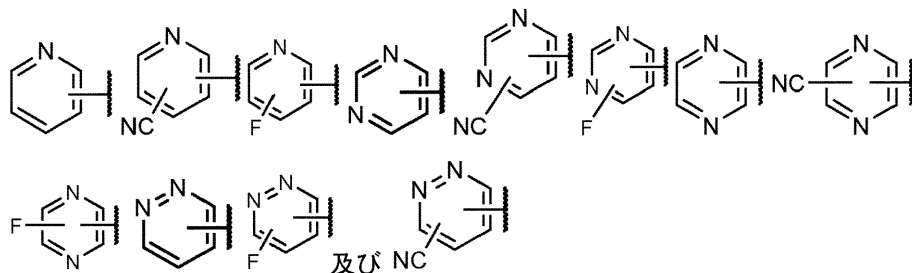
136. 各 R^4 又は R^{4a} は、F、 $-CN$ 、メチル、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)NH$

2、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{Me})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})_2$ から独立して選択される。

137. 各 R^4 又は R^{4a} は、ハロ（例えば、フルオロ）、 $-\text{CN}$ 及び $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル（例えば、メチル）から独立して選択される。そのため、各 R^4 は、フルオロ、 $-\text{CN}$ 及びメチルから独立して選択されることがあり得る。

138. 環 A は、

【化 127】

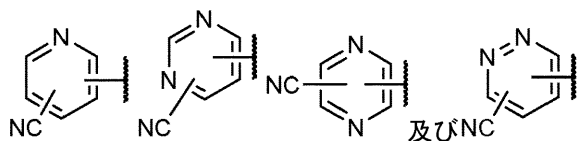


10

から選択される。

139. 環 A は、

【化 128】

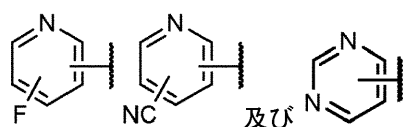


20

から選択される。

140. 環 A は、

【化 129】

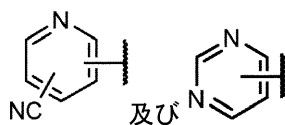


30

から選択される。

141. 環 A は、

【化 130】



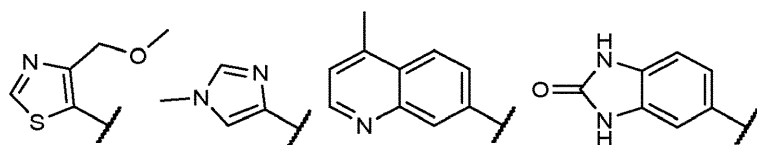
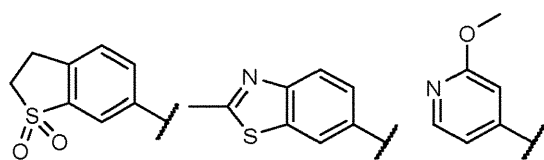
から選択される。

142. 環 A は、

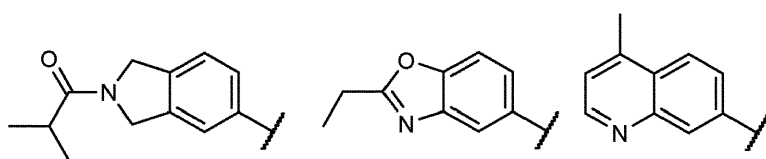
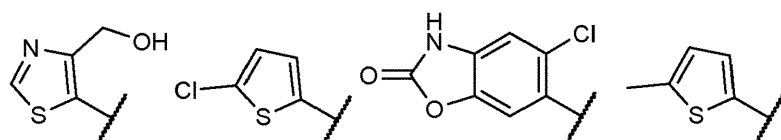
40

50

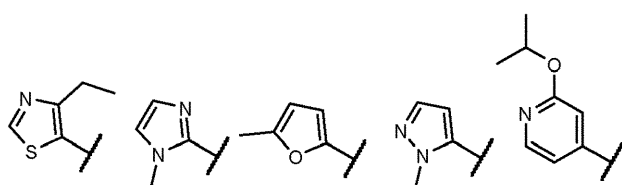
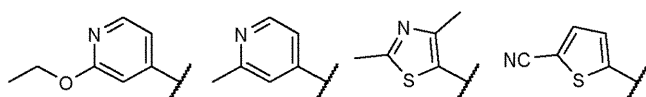
【化 1 3 1】



10



20

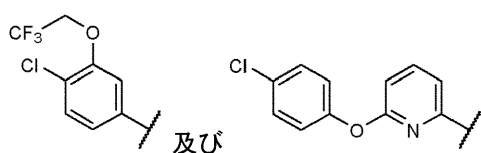
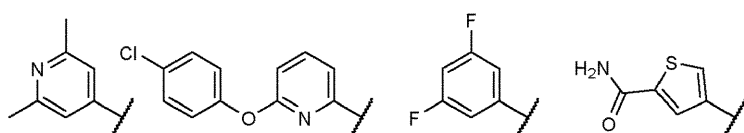
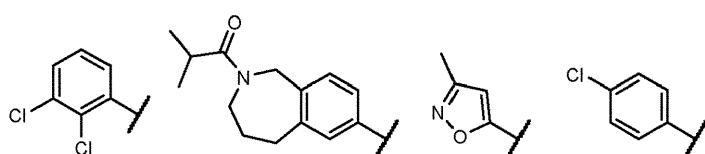
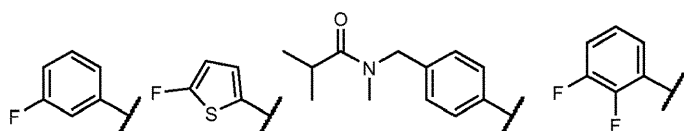
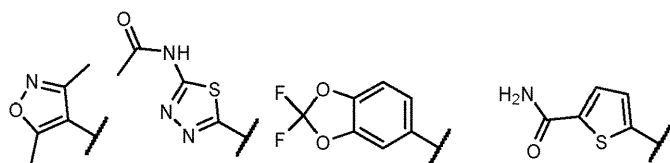
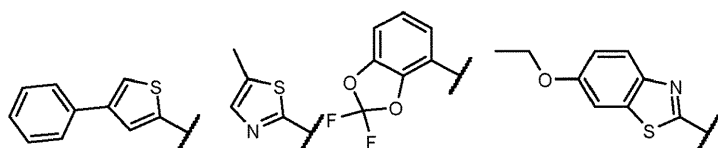


30

40

50

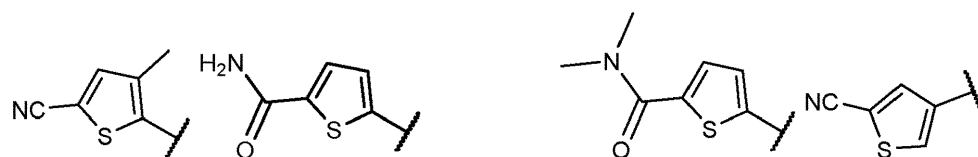
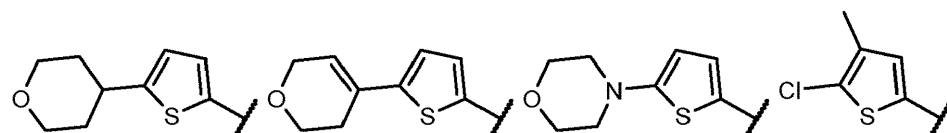
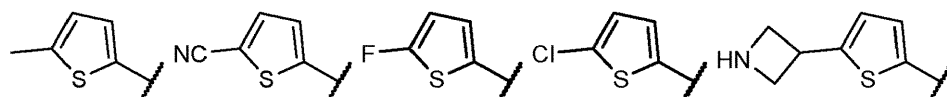
【化 1 3 2】



から選択される。

1 4 3 . 環 A は、

【化 1 3 3】



10

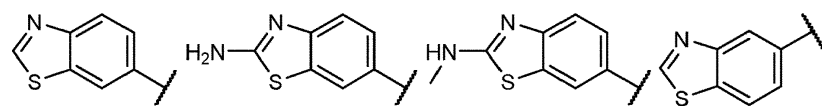
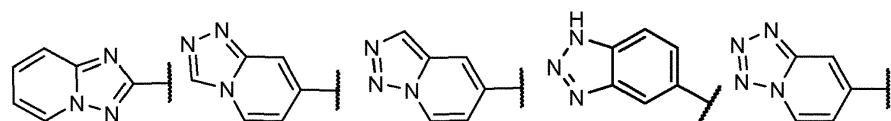
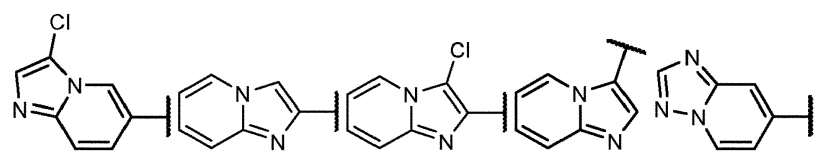
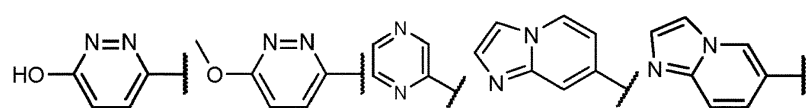
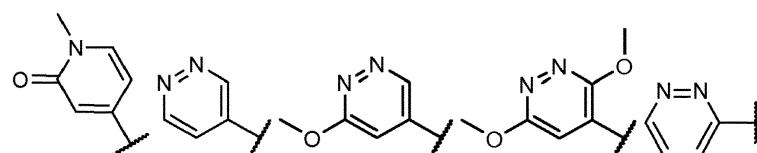
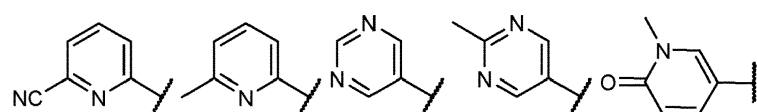
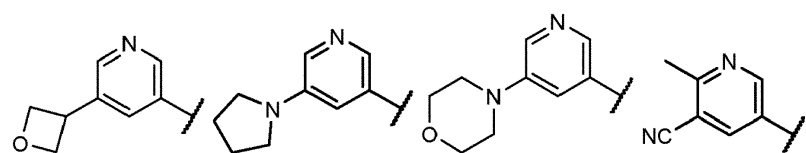
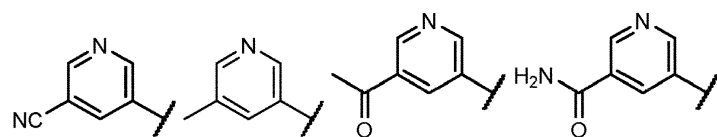
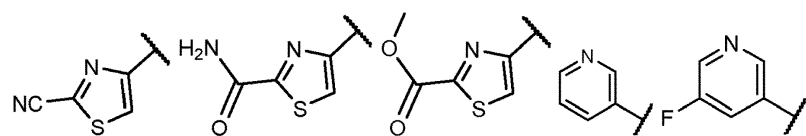
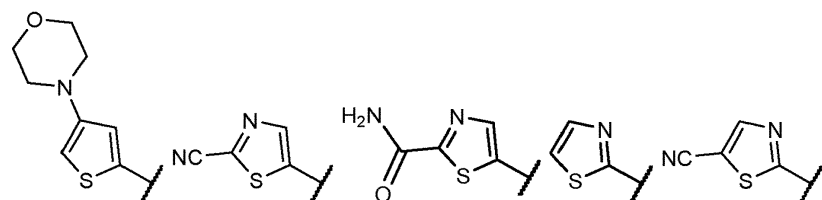
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

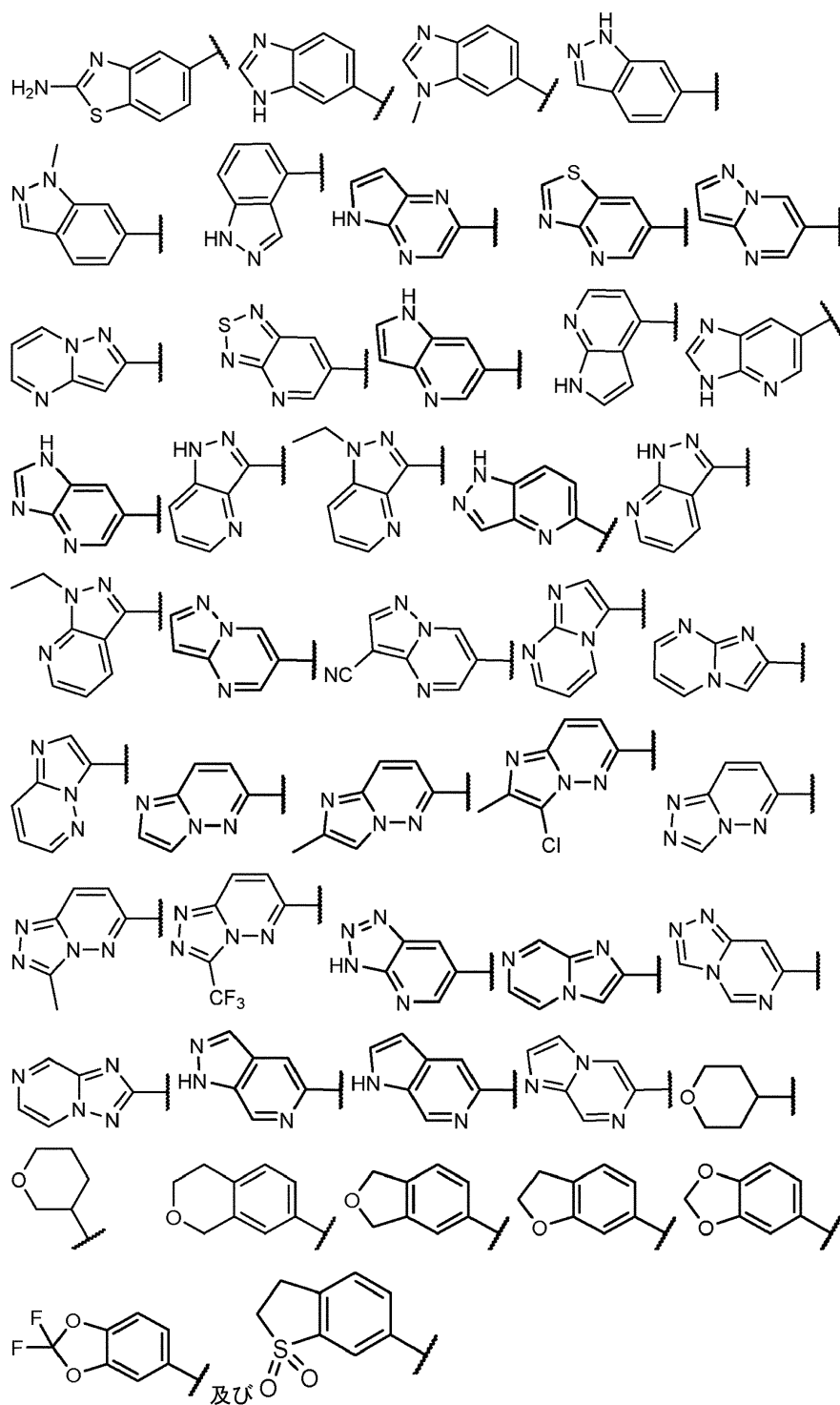
20

30

40

50

【化 1 3 5】



10

20

30

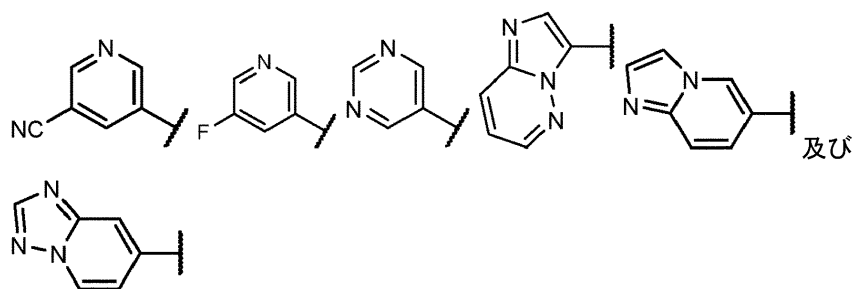
40

から選択される。

1 4 4 . 環 A は、

50

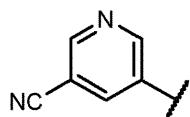
【化 1 3 6】



10

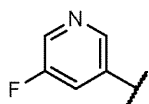
から選択される。そのため、環 A は、

【化 1 3 7】



であることがあり得る。そのため、環 A は、

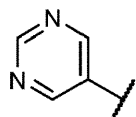
【化 1 3 8】



20

であることがあり得る。そのため、環 A は、

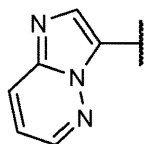
【化 1 3 9】



30

であることがあり得る。そのため、環 A は、

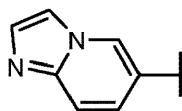
【化 1 4 0】



40

であることがあり得る。そのため、環 A は、

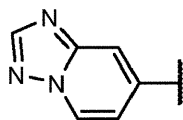
【化 1 4 1】



であることがあり得る。そのため、環 A は、

50

【化 1 4 2】



であることがあり得る。

1 4 5 . a は、0 ～ 5 の整数である。

1 4 6 . a は、0 ～ 3 の整数である。

1 4 7 . a は、3 である。

1 4 8 . a は、2 である。

1 4 9 . a は、1 である。

1 5 0 . a は、0 である。

1 5 1 . x は、0 である。

1 5 2 . x は、1 である。

1 5 3 . x は、2 である。

1 5 4 . 各 R^{4a} 及び R^{4b} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ からそれぞれ独立して選択される。そのため、各 R^{4a} 及び R^{4b} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ からそれぞれ独立して選択されることがあり得る。

1 5 5 . 各 R^{4a} 及び R^{4b} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-OC(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 、 $-NR^5 C(O) R^6$ 、 $-C(O) NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択される。

1 5 6 . 各 R^{4a} 及び R^{4b} は、ハロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 及び $-C(O) NR^5 R^6$ から独立して選択される。

1 5 7 . 各 R^{4a} 及び R^{4b} は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 、 $-C(O) OR^5$ 及び $-C(O) NR^5 R^6$ から独立して選択される。

1 5 8 . 各 R^{4a} 及び R^{4b} は、ハロ、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O) R^5$ 及び $-NR^5 C(O) R^6$ からそれぞれ独立して選択される。

1 5 9 . 各 R^{4a} 及び R^{4b} は、ハロ（例えば、フルオロ又はクロロ）、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル、 $-C(O) C_1 \sim 3$ アルキル、 $-C(O) NH_2$ 、 $-C(O) NH(C_1 \sim 3$ アルキル) 及び $-C(O) N(C_1 \sim 3$ アルキル) $_2$ から選択される。

1 6 0 . 各 R^{4a} 又は R^{4b} は、ハロ（例えば、フルオロ）、 $-CN$ 及び $C_1 \sim 3$ アルキル（例えば、メチル）から選択される。

1 6 1 . R^{4a} 又は R^{4b} は、1 5 4 ～ 1 5 8 のいずれか 1 つに定義される通りであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^7 によって置換されている。

1 6 2 . 環 B は、フェニル又は 6 員ヘテロアリールから選択される。

1 6 3 . 環 B は、6 員ヘテロアリールである。

1 6 4 . 環 B は、5 員ヘテロアリールである。

1 6 5 . 環 B は、フラニル、チエニル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリ

10

20

30

40

50

ル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル及びピラジニルから選択される。

166. 環Bは、フラニル、チエニル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリミジニル及びピラジニルから選択される。

167. 環Bは、フラニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル及びフェニルから選択される。

168. 環 B は、フラニルである。

169. 環 B は、ピラゾリルである。

170. 環 B は、オキサゾリルである。

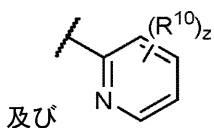
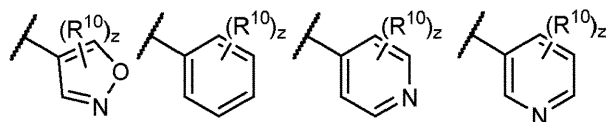
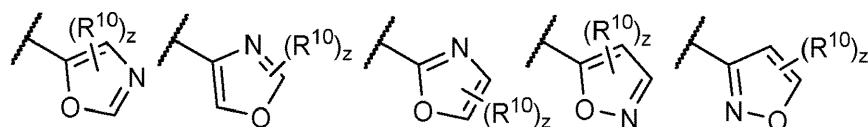
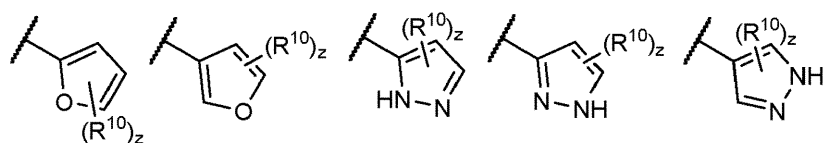
171. 環Bは、イソオキサゾリルである。

172. 環 B は、フェニルである。

173. 環 B は、162 ~ 172 のいずれかに定義される通りであり、1つ以上の R^1 ⁰ によって置換されている。

174. 環 B は、

【化 1 4 3】

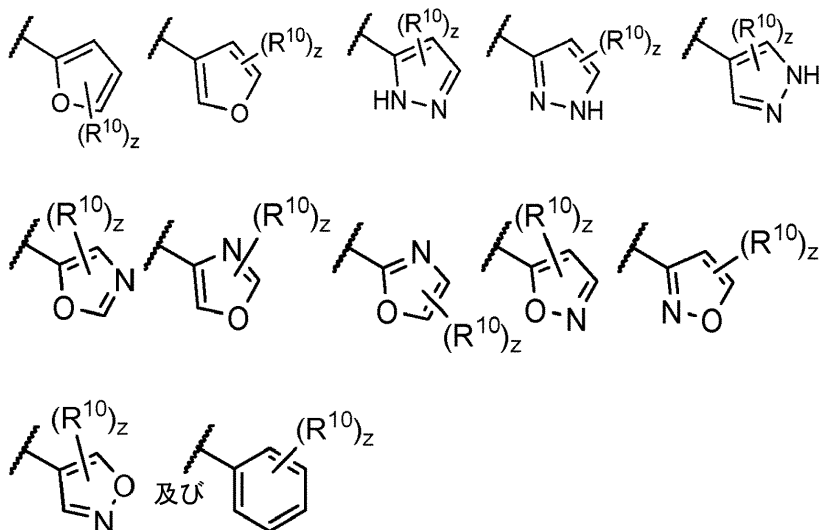


及び

から選択される。

175. 環 B は、

【化 1 4 4】

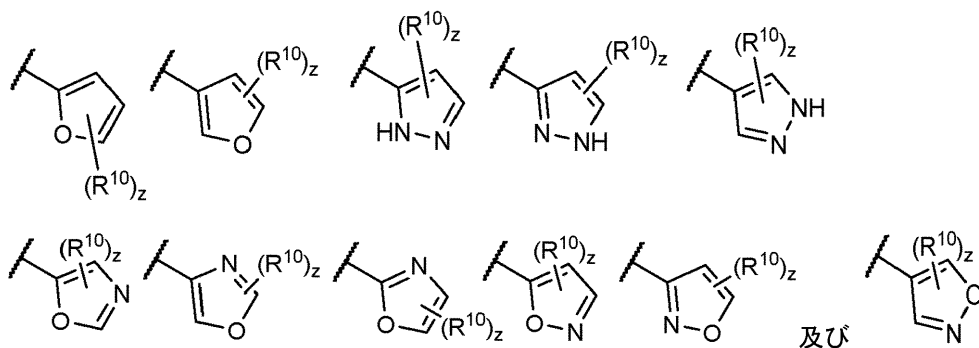


10

から選択される。

1 7 6 . 環 B は、

【化 1 4 5】

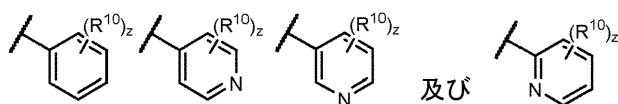


30

から選択される。

1 7 7 . 環 B は、

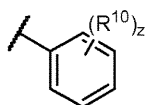
【化 1 4 6】



から選択される。

1 7 8 . 環 B は、

【化 1 4 7】



である。

1 7 9 . 環 B は、1 7 4 ~ 1 7 8 のいずれかに定義される通りであり、化学的に可能である場合、 z は、0 ~ 5 の整数である。そのため、環 B は、1 7 4 ~ 1 7 8 のいずれかに

50

定義される通りであり、 z は、0、1又は2であることがあり得る。環 B は、174～178のいずれかに定義される通りであり、 z は、1又は2であることがあり得る。

180. 環 B は、174～178のいずれかに定義される通りであり、 z は2である。

181. 環 B は、174～178のいずれかに定義される通りであり、 z は、1である。

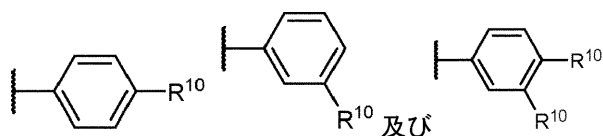
。

182. 環 B は、174～178のいずれかに定義される通りであり、 z は、0である。

。

183. 環 B は、

【化148】

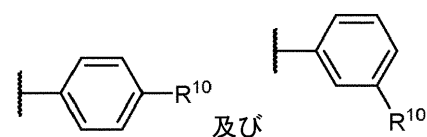


10

から選択される。

184. 環 B は、

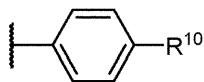
【化149】



20

から選択される。環 B は、

【化150】



であることがあり得る。

30

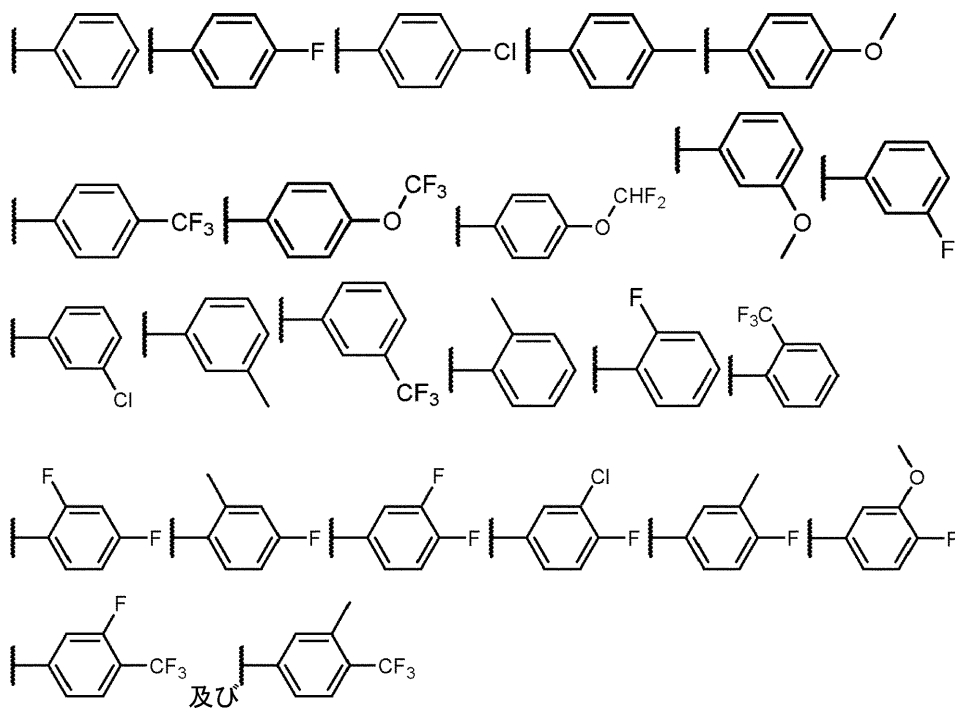
185. 環 B は、ハロ及び C₁～3ハロアルキルから選択される1又は2つの R¹⁰ によって置換されているフェニルである。そのため、環 B は、4-フルオロフェニル又は4-トリフルオロメチルフェニルであることがあり得る。環 B は、4-フルオロフェニルであることがあり得る。環 B は、4-トリフルオロメチルフェニルであることがあり得る。

186. 環 B は、

40

50

【化 1 5 1】



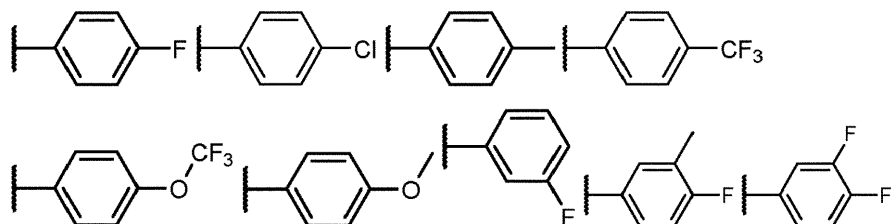
10

20

から選択される。

1 8 7 . 環 B は、

【化 1 5 2】

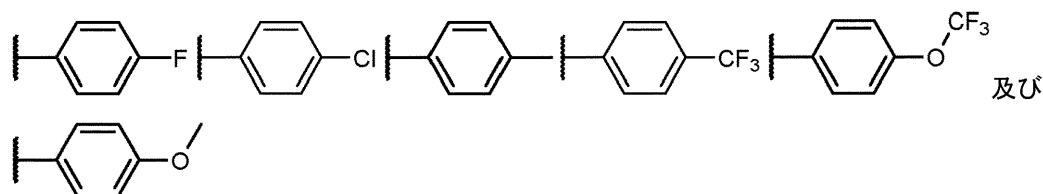


30

から選択される。

1 8 8 . 環 B は、

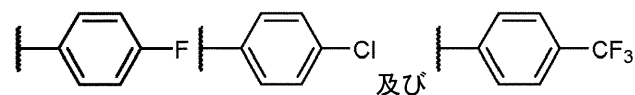
【化 1 5 3】



40

から選択される。そのため、環 B は、

【化 1 5 4】



から選択されることがあり得る。

50

189. 162～176のいずれかに定義される環Bは、NH基を含み、前記NH基は、 R^{10} によって置換されて NR^{10} を得ることができる。

190. 各 R^{10} 及び R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 及び $-NR^{10A}R^{10B}$ から独立して選択される。

191. 各 R^{10} 及び R^{10a} は、 $-C(O)R^{10A}$ 、 $-OC(O)R^{10A}$ 、 $-C(O)OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$ 、 $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$ 、 $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$ 及び $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$ から独立して選択される。

192. 各 R^{10} 及び R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-OR^{10A}$ 及び $-S(O)_x R^{10A}$ から独立して選択される。

193. 各 R^{10} 及び R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $-OR^{10A}$ 及び $-S(O)_x R^{10A}$ から独立して選択される。

194. 各 R^{10} 及び R^{10a} は、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1\sim 3$ アルキル及び $-OC_1\sim 3$ ハロアルキルから独立して選択される。

195. 各 R^{10} 及び R^{10a} は、ハロ及び $C_1\sim 3$ アルキルから独立して選択される。

196. 各 R^{10} 及び R^{10a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、メチル、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 及び $-S(O)_2Me$ から独立して選択される。

197. 各 R^{10} 及び R^{10a} は、フルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、メチル、 CF_3 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 及び $-S(O)_2Me$ から独立して選択される。

198. 各 R^{10} 及び R^{10a} は、フルオロ、クロロ、メチル、 $-CF_3$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 及び $-OCHF_2$ から独立して選択される。

199. 各 R^{10} 及び R^{10a} は、フルオロ及びメチルから独立して選択される。

200. R^{10} 及び R^{10a} は、フルオロである。

201. R^{10} 及び R^{10a} は、 $-CF_3$ である。

202. R^{10} 及び R^{10a} は、190及び192～195に定義される通りであり、前記アルキルは、1つ以上の R^{11} によって置換されている。

203. 各 R^{11} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{11A}$ 、 $-NR^{11A}R^{11B}$ 及び $-SO_2R^{11A}$ から独立して選択される。

204. 各 R^{11} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{11A}$ 及び $-NR^{11A}R^{11B}$ から独立して選択される。

205. 各 R^{11} は、ハロ及び $-OR^{11A}$ から独立して選択される。

206. R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11A} 及び R^{11B} は、各出現において、H及び $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択される。

207. R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11A} 及び R^{11B} は、各出現において、H、メチル及びエチルから独立して選択される。

208. R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11A} 及び R^{11B} は、各出現において、H及びメチルから独立して選択される。

209. c は、0～5の整数である。

210. c は、0～4の整数である。

211. c は、0～3の整数である。

212. c は、3である。

213. c は、2である。

214. c は、1である。

215. c は、0である。

216. 置換基内の任意の $-NR^5R^6$ 、 $-NR^7AR^7B$ 、 $-NR^9AR^9B$ 、 $-NR^9CR^9D$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 及び $-NR^{11A}R^{11B}$ は、4員ヘテロシクリルを形成し得る。

217. 置換基内の任意の $-NR^5R^6$ 、 $-NR^7AR^7B$ 、 $-NR^9AR^9B$ 、 $-NR^9CR^9D$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 及び $-NR^{11A}R^{11B}$ は、5員ヘテロシクリルを形成

10

20

30

40

50

し得る。

218. 置換基内の任意の $-NR^5R^6$ 、 $-NR^7AR^7B$ 、 $-NR^9AR^9B$ 、 $-NR^9CR^9D$ 、 $-NR^{10}AR^{10}B$ 及び $-NR^{11}AR^{11}B$ は、6員ヘテロシクリルを形成し得る。

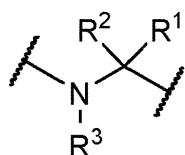
219. 216～218のいずれかに定義される任意の4～6員ヘテロシクリルは、ハロ、 $=O$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル及び $C_1\sim 4$ ハロアルキルから選択される1つ以上の置換基によって置換されている。

220. 216～218のいずれかに定義される任意の4～6員ヘテロシクリルは、ハロ、 $C_1\sim 4$ アルキル及び $C_1\sim 4$ ハロアルキルから選択される1つ以上の置換基によって置換されている。

221. 216～218のいずれかに定義される任意の4～6員ヘテロシクリルは、ハロ及び $C_1\sim 4$ アルキルから選択される1つ以上の置換基によって置換されている。

222. 式：

【化155】

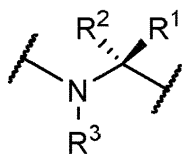


10

20

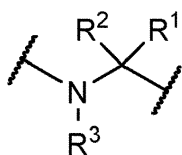
の基は、

【化156】



である。そのため、式：

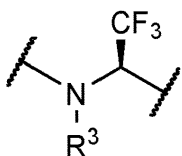
【化157】



30

の基は、

【化158】



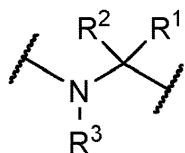
40

であることがあり得る。

223. 式：

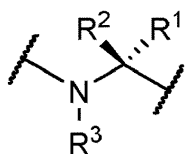
50

【化 1 5 9】



の基は、

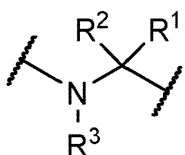
【化 1 6 0】



10

である。そのため、式：

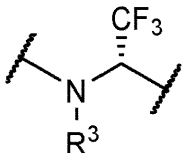
【化 1 6 1】



20

の基は、

【化 1 6 2】



30

であることがあり得る。

【0 1 8 0】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I) ~ (XXXV c) のいずれかの化合物であり、L は、結合である。

【0 1 8 1】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I) ~ (XXXV c) のいずれかの化合物であり、L は、-CH₂- である。

【0 1 8 2】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I) ~ (XXXV c) のいずれかの化合物であり、L は、結合であり、R³ は、メチル、エチル及び -CH₂CH₂F から選択される。

40

【0 1 8 3】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I) ~ (XXXV c) のいずれかの化合物であり、L は、結合であり、R³ は、メチル又はエチルである。

【0 1 8 4】

特定の実施形態では、化合物は、式 (I)、(I a)、(III)、(III a)、(V)、(V I I)、(V I I a)、(IX)、(IX a)、(XI)、(XI a)、(X I I I)、(X I I I a)、(X V)、(X V a)、(X V I I)、(X V I I a)、(X I X)、(X I X a)、(X X I)、(X X I a)、(X X I I I)、(X X I I I a)

50

)、(XXV)、(XXVa)、(XXVII)、(XXVIIa)、(XXIX)、(XXXI)、(XXXII)、(XXXIIa)、(XXXIII)、(XXXIIIa)、(XXXIV)、(XXXIVa)、(XXXV)、(XXXVa)、(XXXVI) 及び (XXXVIa) のいずれかによる化合物であり、 R^1 は、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 及び $-CF_3$ から選択される。

【0185】

好適には、この実施形態では、 R^2 は、Hである。好適には、この実施形態では、L は、結合であり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択される。

【0186】

特定の実施形態では、式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(IXa)、(X)、(Xa)、(XI)、(XIa)、(XII)、(XIIa)、(XIII)、(XIIIa)、(XIV)、(XIVa)、(XV)、(XVa)、(XVI)、(XVIa)、(XVII)、(XVIIa)、(XVIII)、(XVIIIa)、(XIX)、(XIXa)、(XX)、(XXa)、(XXI)、(XXIa)、(XXII)、(XXIIa)、(XXIII)、(XXIIIa)、(XXIV) 及び (XXIVa) の化合物のいずれかでは、L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、Hであり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択され、環 B は、162～188 のいずれかに定義される通りである。

【0187】

これらの実施形態では、 R^3 は、メチル又はエチルであることがあり得る。

【0188】

これらの実施形態では、 R^3 は、メチルであることがあり得る。これらの実施形態では、 R^3 は、エチルであることがあり得る。これらの実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2CH_2F$ であることがあり得る。

【0189】

これらの実施形態では、環 B は、非置換であるか、1又は2つの R^{10} (又は各式について適切な場合には R^{10a}) によって置換されており、各 R^{10} 及び R^{10a} は独立して、190～202 のいずれかに定義される通りであることがあり得る。そのため、環 B は、非置換であるか、1又は2つの R^{10} (又は各式について適切な場合には R^{10a}) によって置換されており、各 R^{10} 及び R^{10a} は、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1\sim 3$ アルキル及び $-OC_1\sim 3$ ハロアルキルから独立して選択されることがあり得る。

【0190】

これらの実施形態では、環 B は、非置換フェニル又は1若しくは2つの R^{10} (若しくは各式について適切な場合には R^{10a}) によって置換されているフェニルであり、各 R^{10} 及び R^{10a} は独立して、190～202 のいずれかに定義される通りであることがあり得る。例えば、各 R^{10} 及び R^{10a} は、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1\sim 3$ アルキル及び $-OC_1\sim 3$ ハロアルキルから独立して選択される。

【0191】

これらの実施形態では、環 B は、1又は2つの R^{10} (又は各式について適切な場合には R^{10a}) によって置換されているフェニルであり、各 R^{10} 及び R^{10a} は独立して、190～202 のいずれかに定義される通りであり、 R^3 は、メチル又はエチルであることがあり得る。例えば、各 R^{10} 及び R^{10a} は、ハロ、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1\sim 3$ アルキル及び $-OC_1\sim 3$ ハロアルキルから独立して選択される。そのため、各 R^{10} 及び R^{10a} は、フルオロ、クロロ、メチル、 $-CF_3$ 、メトキシ及び $-OCF_3$ から独立して選択されることがあり得る。

【0192】

特定の実施形態では、式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(XXV)、(X

X V a)、(X X V I)、(X X V I a)、(X X V I I)、(X X V I I a)、(X X V I I I)、(X X V I I I a)、(X X I X)、(X X I X a)、(X X X) 及び (X X X a) のいずれかの化合物のいずれかでは、L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、H であり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択され、環 A は、40 ~ 98 のいずれかに定義される通りである。

【0193】

これらの実施形態では、環 A は、1 つ以上 (例えば、1 又は 2 つ) の R^4 (又は各式について適切な場合には R^{4a}) によって任意選択的に置換されており、各 R^4 又は R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 及び $-C(O)NR^5R^6$ から独立して選択されることがあり得る。そのため、環 A は、1 つ以上 (例えば、1 又は 2 つ) の R^4 (又は各式について適切な場合には R^{4a}) によって任意選択的に置換されており、各 R^4 又は R^{4a} は、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、メチル、メトキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(Et)$ 、 $-N(Me)_2$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(Me)$ 、 $-C(O)N(Me)_2$ 及び $-C(O)OMe$ から独立して選択されることがあり得る。環 A は、1 つ以上 (例えば、1 又は 2 つ) の R^4 (又は各式について適切な場合には R^{4a}) によって任意選択的に置換されており、各 R^4 又は R^{4a} は、F、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、メチル及びメトキシから独立して選択されることがあり得る。

10

【0194】

これらの実施形態では、 R^3 は、メチル又はエチルであることがあり得る。これらの実施形態では、 R^3 は、メチルであることがあり得る。これらの実施形態では、 R^3 は、エチルであることがあり得る。これらの実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2CH_2F$ であることがあり得る。

20

【0195】

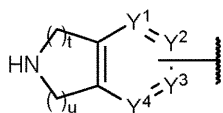
特定の実施形態では、式 (I)、(I a)、(II)、(II a)、(X X V)、(X X V a)、(X X V I)、(X X V I a)、(X X V I I)、(X X V I I a)、(X X V I I I)、(X X V I I I a)、(X X I X)、(X X I X a)、(X X X) 及び (X X X a) の化合物のいずれかでは、L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、H であり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択され、環 A は、138 ~ 144 のいずれかに定義される通りである。これらの実施形態では、 R^3 は、メチル又はエチルであることがあり得る。これらの実施形態では、 R^3 は、メチルであることがあり得る。これらの実施形態では、 R^3 は、エチルであることがあり得る。これらの実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2CH_2F$ であることがあり得る。

30

【0196】

特定の実施形態では、式 (I)、(I a)、(II)、(II a)、(X X V)、(X X V a)、(X X V I)、(X X V I a)、(X X V I I)、(X X V I I a)、(X X V I I I)、(X X V I I I a)、(X I X)、(X I X a)、(X X X) 及び (X X X a) のいずれかの化合物は、環 A が、構造：

【化163】



40

(式中、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 の 2 つ以下が N であるという条件ではそれぞれ独立して CH 又は N であり、

t 及び u は、それぞれ独立して、0、1、2 又は 3 である)

による環ではない化合物であり、

任意選択的に、環系は、1 つ以上の R^4 によって置換されており、 R^4 は式 (I) につ

50

いて定義される通りである。

【0197】

特定の実施形態では、式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(XXV)、(XXVa)、(XXVI)、(XXVIa)、(XXVII)、(XXVIIa)、(XXVIII)、(XXVIIIa)、(XXIX)、(XXIXa)、(XXX) 及び (XXXa) のいずれかの化合物は、環 A が：

【化164】



10

から選択される構造ではなく、任意選択的に、環系は、1つ以上の R^4 によって置換されており、 R^4 は式 (I) について定義される通りである。

【0198】

特定の実施形態では、化合物は、式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(IXa)、(X)、(Xa)、(XI)、(XIa)、(XII)、(XIIa)、(XIII)、(XIIIa)、(XIV)、(XIVa)、(XV)、(XVa)、(XVI)、(XVIa)、(XVII)、(XVIIa)、(XVIII)、(XVIIIa)、(XIX)、(XIXa)、(XX)、(XXa)、(XXI)、(XXIa)、(XXII)、(XXIIa)、(XXIII)、(XXIIIa)、(XXIV) 及び (XXIVa) のいずれかによる化合物であり、環 B はピリジルではない。

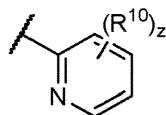
20

【0199】

特定の実施形態では、化合物は、式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(IXa)、(X)、(Xa)、(XI)、(XIa)、(XII)、(XIIa)、(XIII)、(XIIIa)、(XIV)、(XIVa)、(XV)、(XVa)、(XVI)、(XVIa)、(XVII)、(XVIIa)、(XVIII)、(XVIIIa)、(XIX)、(XIXa)、(XX)、(XXa)、(XXI)、(XXIa)、(XXII)、(XXIIa)、(XXIII)、(XXIIIa)、(XXIV) 及び (XXIVa) のいずれかによる化合物であり、環 B は、

30

【化165】



40

ではない。

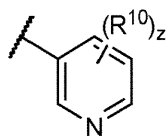
【0200】

特定の実施形態では、化合物は、式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)、(VI)、(VIa)、(VII)、(VIIa)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(IXa)、(X)、(Xa)、(XI)、(XIa)、(XII)、(XIIa)、(XIII)、(XIIIa)、(XIV)、(XIVa)、(XV)、(XVa)、(XVI)、(XVIa)、(XVII)、(XVIIa)、(XVIII)、(XVIIIa)、(XIX)、(XIXa)、(XX)、(XXa)、(XXI)、(XXIa)、(XXII)、(XXIIa)、(XXIII)、(XXIIIa)、(XXIV) 及び (XXIVa)

50

) のいずれかによる化合物であり、環 B は、

【化 1 6 6】



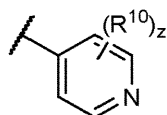
ではない。

【0 2 0 1】

特定の実施形態では、化合物は、式 (I)、(I a)、(II)、(II a)、(III)、(III a)、(IV)、(IV a)、(V)、(V a)、(VI)、(VI a)、(VII)、(VII a)、(VIII)、(VIII a)、(IX)、(IX a)、(X)、(X a)、(XI)、(XI a)、(XII)、(XII a)、(XIII)、(XIII a)、(XIV)、(XIV a)、(XV)、(XV a)、(XVI)、(XVI a)、(XVII)、(XVII a)、(XVIII)、(XVIII a)、(XIX)、(XIX a)、(XX)、(XX a)、(XXI)、(XXI a)、(XXII)、(XXII a)、(XXIII)、(XXIII a)、(XXIV) 及び (XXIV a) のいずれかによる化合物であり、環 B は、

10

【化 1 6 7】



20

ではない。

【0 2 0 2】

特定の実施形態では、化合物は、式 (III)、(III a)、(IV)、(IV a)、(V)、(V a)、(VI)、(VI a)、(VII)、(VII a)、(VIII)、(VIII a)、(IX)、(IX a)、(X)、(X a)、(XI)、(XI a)、(XII)、(XII a)、(XIII)、(XIII a)、(XIV)、(XIV a)、(XV)、(XV a)、(XVI)、(XVI a)、(XVII)、(XVII a)、(XVIII)、(XVIII a)、(XIX)、(XIX a)、(XX) 及び (XX a) のいずれかによる化合物であり、各 R^{4a} は独立して、1 5 4 ~ 1 6 0 のいずれかに定義される通りである。

30

【0 2 0 3】

好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、R² (存在する場合) は、H であり、R³ は、メチル、エチル及び -CH₂CH₂F から選択される。好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、R² (存在する場合) は、H であり、R³ は、メチルである。好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、R² (存在する場合) は、H であり、R³ は、エチルである。好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、R² (存在する場合) は、H であり、R³ は、-CH₂CH₂F である。

40

【0 2 0 4】

特定の実施形態では、化合物は、式 (XXV)、(XXV a)、(XXVI)、(XXVI a)、(XXVII)、(XXVII a)、(XXVIII)、(XXVIII a)、(XXIX)、(XXIX a)、(XXX)、(XXX a)、(XXXI)、(XXXI a)、(XXXI b)、(XXXI c)、(XXXII)、(XXXII a)、(XXXII b)、(XXXII c)、(XXXIII)、(XXXIII a)、(XXXIII b)、(XXXIII c)、(XXXIV)、(XXXIV a)、(XXXIV b)、(XXXIV c)、(XXXV)、(XXXV a)、(XXXV b)、(XXXV c)、(XXXVI)、(XXXVI a)、(XXXVI b) 及び (XXXVI c) のいずれかによる

50

【 0 2 0 5 】

【 0 2 0 6 】

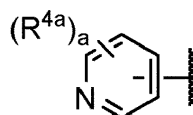
【 0 2 0 7 】

【 0 2 0 8 】

【 0 2 0 9 】

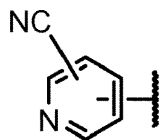
【 0 2 1 0 】

【化 1 6 8】



は、

【化 1 6 9】



である。この実施形態では、各 R^{10a} は独立して、190～201のいずれかに定義される通りであることがあり得る。

【0211】

10

好適には、これらの実施形態では、各 R^{10a} は、フルオロ、クロロ、メチル、 $-CF_3$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 及び $-OCHF_2$ から独立して選択される。

【0212】

好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、H であり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択される。

【0213】

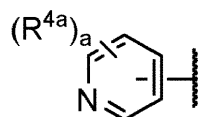
好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、H であり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択される。好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、H であり、 R^3 は、メチルである。好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、H であり、 R^3 は、エチルである。好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、H であり、 R^3 は、 $-CH_2CH_2F$ である。

20

【0214】

特定の実施形態では、化合物は、式 (XXXII)、(XXXIIa)、(XXXIIb) 又は (XXXIIc) の化合物であり、式の基：

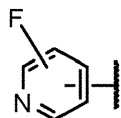
【化 1 7 0】



30

は、

【化 1 7 1】



である。この実施形態では、各 R^{10a} は独立して、190～201のいずれかに定義される通りであることがあり得る。

40

【0215】

好適には、これらの実施形態では、各 R^{10a} は、フルオロ、クロロ、メチル、 $-CF_3$ 、メトキシ、 $-OCF_3$ 及び $-OCHF_2$ から独立して選択される。

【0216】

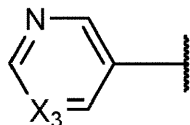
好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、H であり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択される。好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、H であり、 R^3 は、メチルである。好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、H であり、 R^3 は、エチルである。好適には、これらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、H であり、 R^3 は、 $-CH_2CH_2F$ である。

50

【0217】

特定の実施形態では、化合物は、式 (XXI)、(XXIa)、(XII)、(XIIa)、(XXXIII)、(XXXIIIa)、(XXXIIIb)、(XXXIIIc)、(XXXIV)、(XXXIVa)、(XXXIVb) 又は (XXXIVc) の化合物であり、式の基：

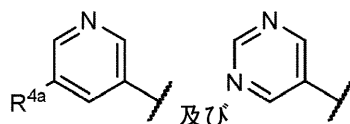
【化172】



10

は、

【化173】



から選択され、 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 及び $-C(O)NR^5R^6$ から選択され、各 R^{10} (又は各式について適切な場合には R^{10a}) は、独立して、190～201のいずれかに定義される通りである。

20

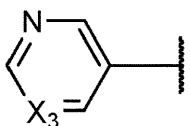
【0218】

好適には、これらの実施形態では、 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 及び $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される。例えば、 R^{4a} は、F、 $-CN$ 及びメチルから選択されることがあり得る。

【0219】

そのため、式の基：

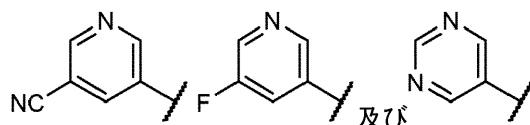
【化174】



30

の基は、

【化175】



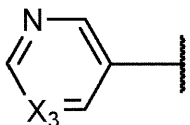
40

から選択されることがあり得る。

【0220】

そのため、式の基：

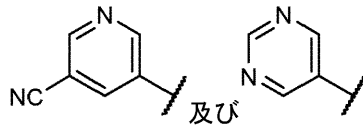
【化176】



は、

50

【化 1 7 7】

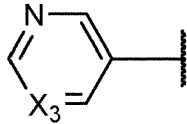


から選択されることがあり得る。

【0 2 2 1】

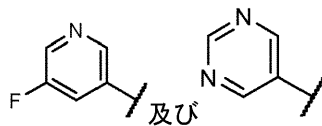
好適には、これらの実施形態では、式の基：

【化 1 7 8】



は、

【化 1 7 9】



から選択され、

各 R^{10} (又は各式について適切な場合には R^{10a}) は、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル、 $-OC_1 \sim 3$ アルキル及び $-OC_1 \sim 3$ ハロアルキルから独立して選択される。そのため、各 R^{10a} は、フルオロ、クロロ、メチル、 $-CF_3$ 、メトキシ及び $-OCF_3$ から独立して選択されることがあり得る。

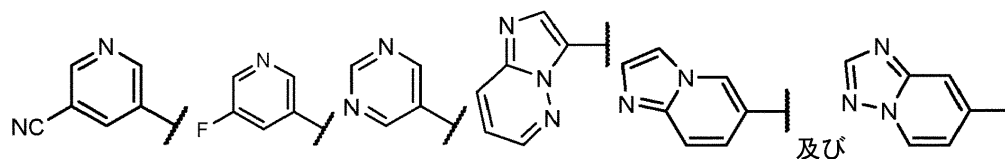
【0 2 2 2】

好適には、これらの実施形態では、 L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、 H であり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択される。好適には、これらの実施形態では、 L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、 H であり、 R^3 は、メチルである。好適には、これらの実施形態では、 L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、 H であり、 R^3 は、エチルである。好適には、これらの実施形態では、 L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、 H であり、 R^3 は、 $-CH_2CH_2F$ である。

【0 2 2 3】

特定の実施形態では、化合物は、式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(XXV)、(XXVa)、(XXVI)、(XXVIa)、(XXVII)、(XXVIIa)、(XXVIIII)、(XXVIIIIa)、(XXIX)、(XXX) 及び (XXXa) の化合物であり、環 A は、

【化 1 8 0】



から選択され、 L は、結合である。

【0 2 2 4】

好適には、これらの実施形態では、 L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、 H であり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択される。好適には、これら

の実施形態では、Lは、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、Hであり、 R^3 は、メチルである。好適には、これらの実施形態では、Lは、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、Hであり、 R^3 は、エチルである。好適には、これらの実施形態では、Lは、結合であり、 R^2 （存在する場合）は、Hであり、 R^3 は、 $-CH_2CH_2F$ である。

【0225】

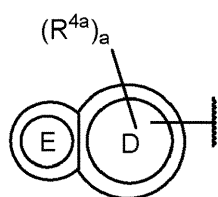
特定の実施形態では、化合物は、式（XVII）、（XVIIa）、（XVIII）又は（XVIIIa）の化合物であり、環Dは、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン及びピラジンから選択され、環Eは、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール及びテトラゾールから選択され、環D及び環Eで形成された9員縮合二環式ヘテロアリアル環は、環Dの環原子でLに結合される。

10

【0226】

特定の実施形態では、化合物は、式（XVII）、（XVIIa）、（XVIII）又は（XVIIIa）の化合物であり、式の基：

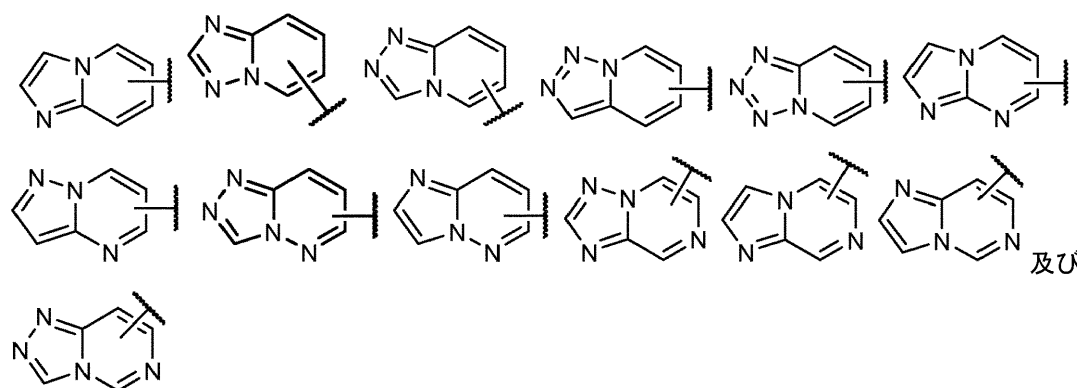
【化181】



20

は、

【化182】



30

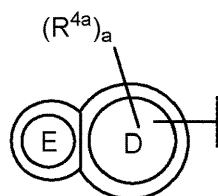
から選択され、これらのそれぞれは、1、2又は3つ（例えば、1又は2つ）の R^{4a} によって任意選択的に置換されており、各 R^{4a} は独立して、154～160のいずれかに定義される通りであり、環D及び環Eで形成された9員縮合二環式ヘテロアリアル環は、環Dの環原子でLに結合される。

【0227】

40

特定の実施形態では、化合物は、式（XVII）、（XVIIa）、（XVIII）又は（XVIIIa）の化合物であり、式の基：

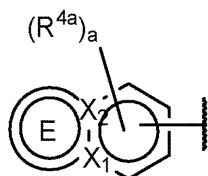
【化183】



50

は、

【化 1 8 4】



から選択され、 X_1 及び X_2 は、 X_1 及び X_2 の少なくとも 1 つが N であるという条件では、それぞれ独立して N 又は C であり、環 E は、少なくとも 1 つ（例えば、1、2 又は 3 つ）の環窒素を含有する縮合 5 員ヘテロアリールであり、環 D 及び環 E で形成された 9 員縮合二環式ヘテロアリール環は、環 D の環原子で L に結合される。

10

【0 2 2 8】

そのため、

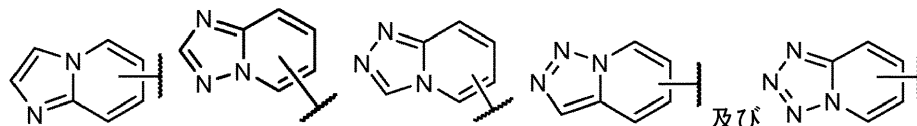
【化 1 8 5】



20

は、

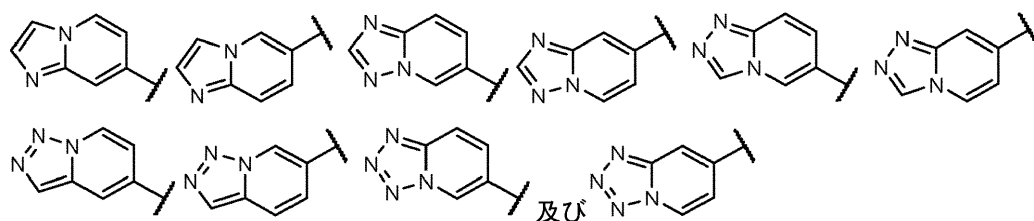
【化 1 8 6】



から選択され、これらのそれぞれは、1、2 又は 3 つ（例えば、1 又は 2 つ）の R^{4a} によって任意選択的に置換されており、各 R^{4a} は独立して、154～160のいずれかに定義される通りであることがあり得る。例えば、環 D 及び環 E で形成された 9 員縮合二環式ヘテロアリール環は、

30

【化 1 8 7】



から選択され、これらのそれぞれは、1、2 又は 3 つ（例えば、1 又は 2 つ）の R^{4a} によって任意選択的に置換されており、各 R^{4a} は独立して、154～160のいずれかに定義される通りである。

40

【0 2 2 9】

好適には、式 (XVII)、(XVIIa)、(XVIII) 又は (XVIIIIa) のこれらの実施形態では、各 R^{4a} は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル及び $-OC_{1\sim3}$ アルキルから独立して選択される。例えば、各 R^{4a} は、F、Cl、メチル及びメトキシから独立して選択されることがあり得る。

【0 2 3 0】

好適には、式 (XVII)、(XVIIa)、(XVIII) 又は (XVIIIIa) の

50

これらの実施形態では、環 D 及び環 E で形成された縮合二環式ヘテロアリールは非置換である。

【0231】

好適には、式 (XVII)、(XVIIa)、(XVIII) 又は (XVIIIIa) のこれらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、H であり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択される。そのため、L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、H であり、 R^3 は、メチルであることがあり得る。L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、H であり、 R^3 は、エチルであることがあり得る。L は、結合であり、 R^2 (存在する場合) は、H であり、 R^3 は、 $-CH_2CH_2F$ であることがあり得る。

10

【0232】

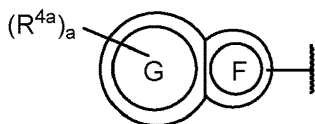
特定の実施形態では、化合物は、式 (XIX)、(XIXa)、(XX) 又は (XXa) の化合物であり、環 F は、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール及びテトラゾールから選択され、環 G は、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン及びピラジンから選択され、環 F 及び環 G で形成された 9 員縮合二環式ヘテロアリール環は、環 F の環原子で L に結合される。

【0233】

特定の実施形態では、化合物は、式 (XIX)、(XIXa)、(XX) 又は (XXa) の化合物であり、式の基：

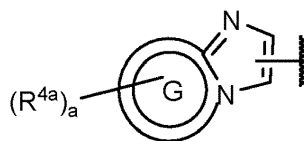
【化188】

20



は、

【化189】



30

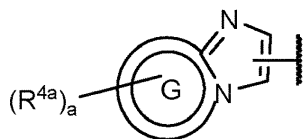
であり、環 G で形成された 9 員縮合二環式ヘテロアリール環及びイミダゾール環は、イミダゾール環の環原子で L に結合される。

【0234】

そのため、

【化190】

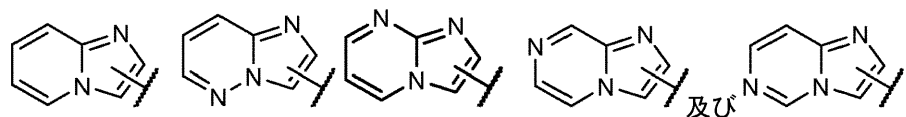
40



は、

50

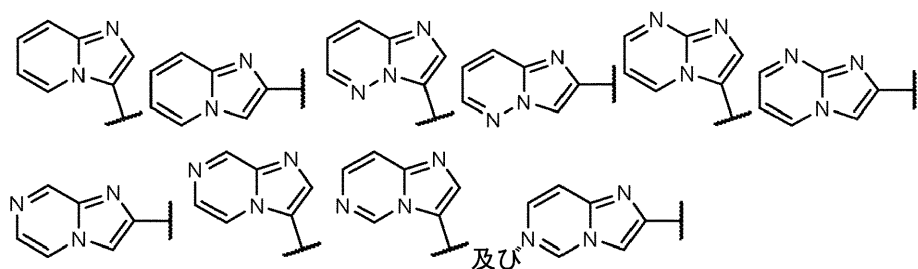
【化 1 9 1】



から選択され、これらのそれぞれは、1、2又は3つ（例えば、1又は2つ）の R^{4a} によって任意選択的に置換されており、各 R^{4a} は独立して、154～160のいずれかに定義される通りであり、環 G 及びイミダゾール環で形成された9員縮合二環式ヘテロアリール環は、イミダゾール環の環原子で L に結合される。例えば、環 G で形成された9員縮合二環式ヘテロアリール環及びイミダゾール環は、

10

【化 1 9 2】



20

から選択され、これらのそれぞれは、1、2又は3つ（例えば、1又は2つ）の R^{4a} によって任意選択的に置換されており、各 R^{4a} は独立して、154～160のいずれかに定義される通りである。

【0 2 3 5】

好適には、式 (XIX)、(XIXa)、(XX) 又は (XXa) のこれらの実施形態では、各 R^{4a} は、ハロ、 $C_{1\sim3}$ アルキル及び $-OC_{1\sim3}$ アルキルから独立して選択される。例えば、各 R^{4a} は、F、Cl、メチル及びメトキシから独立して選択されることがあり得る。

【0 2 3 6】

好適には、式 (XIX)、(XIXa)、(XX) 又は (XXa) のこれらの実施形態では、環 F 及び環 G で形成された縮合二環式ヘテロアリールは非置換である。

30

【0 2 3 7】

好適には、式 (XIX)、(XIXa)、(XX) 又は (XXa) のこれらの実施形態では、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合は、Hであり、 R^3 は、メチル、エチル及び $-CH_2CH_2F$ から選択される。そのため、L は、結合であり、 R^2 （存在する場合は、Hであり、 R^3 は、メチルであることがあり得る。L は、結合であり、 R^2 （存在する場合は、Hであり、 R^3 は、エチルであることがあり得る。L は、結合であり、 R^2 （存在する場合は、Hであり、 R^3 は、 $-CH_2CH_2F$ であることがあり得る。

40

【0 2 3 8】

別の実施形態では、化合物リスト 1 から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される化合物が提供される。

【0 2 3 9】

50

【表 1】

化合物リスト 1

実施例	構造	IUPAC 名
1		5-クロロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
2		5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
3		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
4		(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
5		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
6		(R)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
7		(S)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
8		N-エチル-5-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
9		(S)-N-エチル-5-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
10		(R)-N-エチル-5-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
11		N,5-ジメチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
12		(S)-N,5-ジメチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
13		(R)-N,5-ジメチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド

10

20

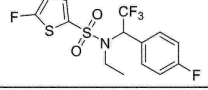
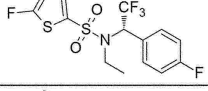
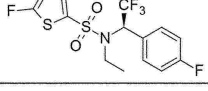
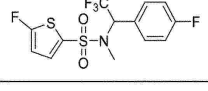
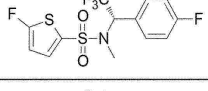
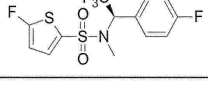
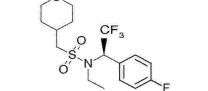
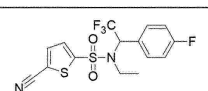
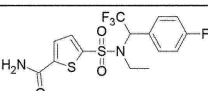
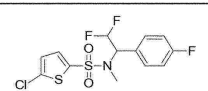
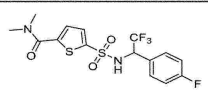
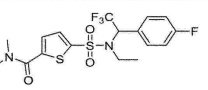
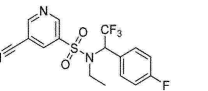
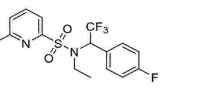
30

40

【 0 2 4 0 】

50

【表 2】

実施例	構造	IUPAC 名
14		N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
15		(S)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
16		(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
17		5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
18		(S)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
19		(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
20		(R)-N-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)メタンスルホンアミド
21		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
22		5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チオフェン-2-カルボキシアミド
23		5-クロロ-N-(2,2-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-N-メチルチオフェン-2-スルホンアミド
24		N,N-ジメチル-5-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チオフェン-2-カルボキシアミド
25		5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-N,N-ジメチルチオフェン-2-カルボキシアミド
26		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
27		N-エチル-6-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド

10

20

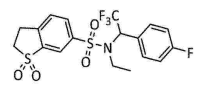
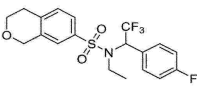
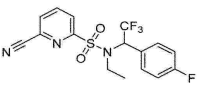
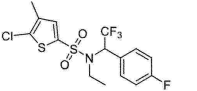
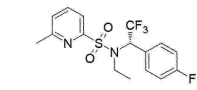
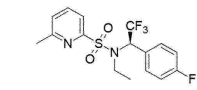
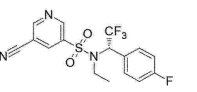
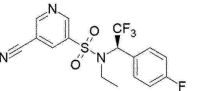
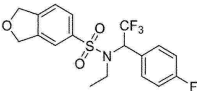
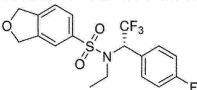
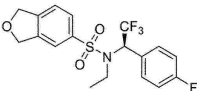
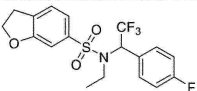
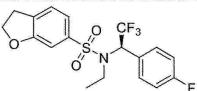
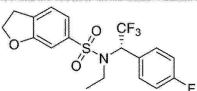
30

40

【 0 2 4 1 】

50

【表 3】

実施例	構造	IUPAC 名
28		N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミド 1,1-ジオキシド
29		N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イソクロマン-7-スルホンアミド
30		6-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド
31		5-クロロ-N-エチル-4-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
32		(S)-N-エチル-6-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド
33		(R)-N-エチル-6-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド
34		(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
35		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
36		N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミド
37		(S)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミド
38		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミド
39		N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミド
40		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミド
41		(S)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 2 4 2 】

【表 4】

実施例	構造	IUPAC 名
42		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-3-スルホンアミド
43		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-3-スルホンアミド
44		(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-3-スルホンアミド
45		5-シアノ-N-エチル-3-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
46		5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシアミド
47		5-(アゼチジン-3-イル)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
48		メチル 4-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキレート
49		4-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシアミド
50		2-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-4-スルホンアミド
51		5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ニコチンアミド
52		(R)-5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ニコチンアミド
53		(S)-5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ニコチンアミド
54		N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド
55		5-シアノ-N-エチル-6-メチル-N-[2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル]ピリジン-3-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 2 4 3 】

50

【表 5】

実施例	構造	IUPAC 名
56		<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-3-スルホンアミド
57		<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
58		<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
59		(<i>S</i>)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
60		(<i>R</i>)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
61		<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
62		(<i>S</i>)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
63		(<i>R</i>)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
64		5-シアノ- <i>N</i> -(2-フルオロエチル)- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
65		(<i>S</i>)-5-シアノ- <i>N</i> -(2-フルオロエチル)- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
66		(<i>R</i>)-5-シアノ- <i>N</i> -(2-フルオロエチル)- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
67		5-シアノ- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
68		(<i>R</i>)-5-シアノ- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
69		(<i>S</i>)-5-シアノ- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 2 4 4 】

50

【表 6】

実施例	構造	IUPAC 名
70		<i>N</i> -エチル-6-メトキシ- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド
71		5-シアノ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
72		(<i>R</i>)-5-シアノ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
73		(<i>S</i>)-5-シアノ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
74		<i>N</i> ,2-ジメチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
75		<i>N</i> -エチル-2-メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
76		(<i>S</i>)- <i>N</i> -エチル-2-メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
77		(<i>R</i>)- <i>N</i> -エチル-2-メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
78		(<i>R</i>)- <i>N</i> ,2-ジメチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
79		(<i>S</i>)- <i>N</i> ,2-ジメチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
80		5-シアノ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド
81		<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 2 4 5 】

50

【表 7】

実施例	構造	IUPAC 名
82		2-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-5-スルホンアミド
83		(S)-2-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-5-スルホンアミド
84		(R)-2-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-5-スルホンアミド
85		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
86		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(o-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
87		5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
88		N-エチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
89		N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
90		(R)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
91		(S)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
92		N-エチル-4-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド
93		N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
94		N-エチル-5-(ピロリジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
95		(S)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 2 4 6 】

50

【表 8】

実施例	構造	IUPAC 名
96		(R)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
97		(S)-N-エチル-5-(ピロリジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
98		(R)-N-エチル-5-(ピロリジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
99		N-エチル-5-(オキセタン-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
100		N-エチル-1-メチル-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド
101		(R)-N-エチル-1-メチル-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド
102		(S)-N-エチル-1-メチル-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド
103		N-エチル-1-メチル-2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-4-スルホンアミド
104		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
105		(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
106		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
107		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
108		(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

【 0 2 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 9】

実施例	構造	IUPAC 名
109		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
110		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
111		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
112		(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
113		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(m-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
114		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(m-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
115		(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(m-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
116		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
117		(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
118		(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
119		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
120		5-アセチル-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
121		N-エチル-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド
122		(S)-N-エチル-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 2 4 8 】

50

【表 10】

実施例	構造	IUPAC 名
123		(R)- <i>N</i> -エチル-6-メトキシ- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド
124		<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
125		<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
126		(S)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
127		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
128		(S)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
129		(R)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
130		<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
131		(S)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
132		(R)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-スルホンアミド
133		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
134		(R)- <i>N</i> -(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)- <i>N</i> -エチルピリミジン-5-スルホンアミド
135		<i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-7-スルホンアミド
136		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-7-スルホンアミド

10

20

30

40

【0249】

50

【表 1 1】

実施例	構造	IUPAC 名
137		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-7-スルホンアミド
138		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3- <i>a</i>]ピリジン-7-スルホンアミド
139		(R)- <i>N</i> -エチル-2-(エチルアミノ)- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド
140		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-5H-ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピラジン-2-スルホンアミド
141		(R)-3-シアノ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリミジン-6-スルホンアミド
142		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-スルホンアミド
143		(R)-3-クロロ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-2-スルホンアミド
144		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピラジン-2-スルホンアミド
145		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,3]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-5-スルホンアミド
146		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-6-スルホンアミド
147		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,5]チアジアゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-6-スルホンアミド
148		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリミジン-2-スルホンアミド
149		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピロロ[3,2- <i>b</i>]ピリミジン-6-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 2 5 0 】

50

【表 1 2】

実施例	構造	IUPAC 名
150		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピラジン-2-スルホンアミド
151		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾロ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-スルホンアミド
152		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリミジン-7-スルホンアミド
153		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-2-スルホンアミド
154		(R)-2-アミノ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[<i>d</i>]チアゾール-6-スルホンアミド
155		(R)-2-アミノ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[<i>d</i>]チアゾール-5-スルホンアミド
156		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5- <i>b</i>]ピリジン-6-スルホンアミド
157		(R)-3-クロロ- <i>N</i> -エチル-2-メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリジン-6-スルホンアミド
158		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-7-スルホンアミド
159		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)1H-インダゾール-6-スルホンアミド
160		(R)- <i>N</i> -エチル-1-メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)1H-インダゾール-6-スルホンアミド
161		(R)- <i>N</i> -メチル-1-メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)1H-インダゾール-6-スルホンアミド
162		(R)- <i>N</i> -エチル-2,2-ジフルオロ- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[<i>d</i>][1,3]ジオキソール-5-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 2 5 1 】

50

【表 1 3】

実施例	構造	IUPAC 名
163		(R)-N-メチル-2,2-ジフルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-スルホンアミド
164		(R)-N-エチル-1-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-スルホンアミド
165		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-スルホンアミド
166		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミド
167		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-スルホンアミド
168		(R)-N-エチル-3-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド
169		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド
170		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド
171		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド
172		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
173		(R)-N,1-ジエチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-スルホンアミド
174		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-スルホンアミド
175		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[2,3-b]ピリジン-4-スルホンアミド
176		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミド

10

20

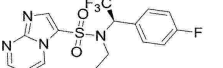
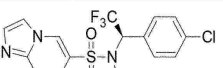
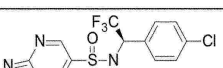
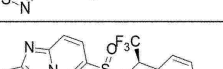
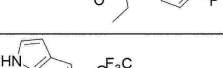
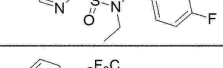
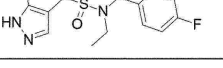
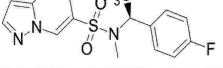
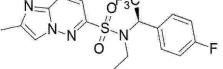
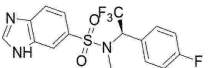
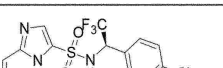
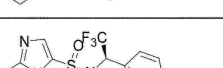
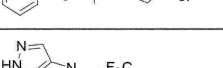
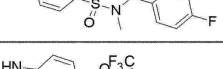
30

40

【 0 2 5 2 】

50

【表 1 4】

実施例	構造	IUPAC 名
177		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリミジン-3-スルホンアミド
178		(R)- <i>N</i> -(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)- <i>N</i> -メチルイミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-6-スルホンアミド
179		(R)- <i>N</i> -(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)- <i>N</i> -メチル-[1,2,5]チアジアゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-6-スルホンアミド
180		(R)- <i>N</i> -エチル-2-メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリジン-6-スルホンアミド
181		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピロロ[2,3- <i>c</i>]ピリジン-5-スルホンアミド
182		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-4-スルホンアミド
183		(R)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリミジン-6-スルホンアミド
184		(R)- <i>N</i> -エチル-2-メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>b</i>]ピリジン-6-スルホンアミド
185		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ベンゾ[<i>d</i>]イミダゾール-6-スルホンアミド
186		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-クロロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-3-スルホンアミド
187		(R)- <i>N</i> -(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)- <i>N</i> -メチルイミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-3-スルホンアミド
188		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3- <i>b</i>]ピリジン-5-スルホンアミド
189		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ベンゾ[<i>d</i>][1,2,3]トリアゾール-5-スルホンアミド
190		(R)- <i>N</i> ,1-ジエチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4- <i>b</i>]ピリジン-3-スルホンアミド

10

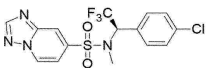
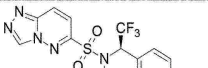
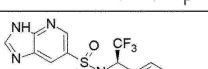
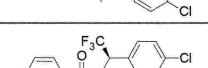
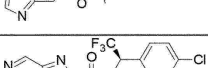
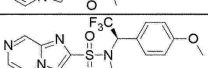
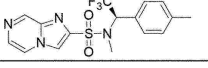
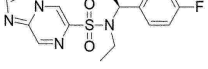
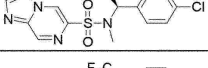
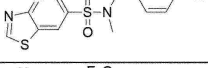
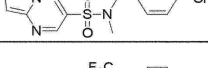
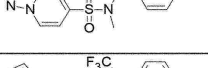
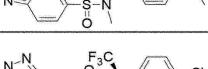
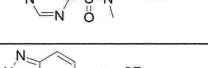
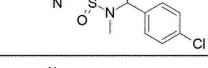
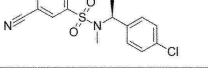
20

30

40

【 0 2 5 3 】

【表 15】

実施例	構造	IUPAC 名
191		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミド
192		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド
193		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミド
194		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド
195		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド
196		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド
197		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド
198		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-スルホンアミド
199		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-スルホンアミド
200		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルチアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミド
201		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-スルホンアミド
202		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-スルホンアミド
203		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
204		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-スルホンアミド
205		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド
206		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)-5-シアノ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド

10

20

30

40

【0254】

50

【表 16】

実施例	構造	IUPAC 名
207		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-6-メトキシ-N-メチルピリダジン-3-スルホンアミド
208		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-6-ヒドロキシ-N-メチルピリダジン-3-スルホンアミド
209		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルピリダジン-3-スルホンアミド
210		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミド
211		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-3-スルホンアミド
212		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-3-スルホンアミド
213		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-シアノ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド
214		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-スルホンアミド
215		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミド
216		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミド
217		(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
218		N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
219		(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
220		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-フルオロ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド

10

20

30

40

【0255】

50

【表 17】

実施例	構造	IUPAC 名
221		(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
222		(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
223		(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
224		(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
225		(R)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
226		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド
227		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-(メチル-d3)ピリミジン-3-スルホンアミド
228		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6-ジメトキシ-N-メチルピリダジン-4-スルホンアミド
229		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-6-メトキシ-N-メチルピリダジン-4-スルホンアミド
230		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-スルホンアミド
231		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド
232		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド
233		(R)-3-クロロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
234		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

10

20

30

40

【0256】

50

【表 18】

実施例	構造	IUPAC 名
235		(R)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-3-スルホンアミド
236		(R)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-7-スルホンアミド
237		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-3-スルホンアミド
238		(R)- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-7-スルホンアミド
239		(R)- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2- <i>a</i>]ピリジン-6-スルホンアミドスルホンアミド
240		(R)-5-シアノ- <i>N</i> -(1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)- <i>N</i> -メチルピリジン-3-スルホンアミド
241		(R)-5-シアノ- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
242		<i>N</i> -(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-1- <i>d</i> -5-シアノ- <i>N</i> -メチルピリジン-3-スルホンアミド
243		(S)-5-シアノ- <i>N</i> -(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)- <i>N</i> -エチルピリジン-3-スルホンアミド
244		(R)-5-シアノ- <i>N</i> -(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)- <i>N</i> -エチルピリジン-3-スルホンアミド
245		(S)-5-シアノ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
246		(R)-5-シアノ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
247		(S)-5-シアノ- <i>N</i> -エチル- <i>N</i> -(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

20

30

40

【0257】

50

【表 19】

実施例	構造	IUPAC 名
248		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
249		(S)-5-シアノ-N-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド
250		(R)-5-シアノ-N-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド
251		(R)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド
252		(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド
253		(S)-N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド
254		(R)-N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド
255		5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
256		(S)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
257		(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
258		(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

20

30

40

【0258】

50

【表 2 0】

実施例	構造	IUPAC 名
259		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
260		N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
261		(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
262		(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-フルオロ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド
263		(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
264		5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(5-メチルチアゾール-2-イル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
265		(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラジン-2-スルホンアミド
266		(R)-N,6-ジメチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
267		(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
268		(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
269		(R)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
270		(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
271		(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
272		5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
273		(S)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

20

30

40

【 0 2 5 9】

【表 2 1】

実施例	構造	IUPAC 名
274		(R)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

50

【0260】

別の実施形態では、本明細書の実施例のいずれか1つから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0261】

本発明の特定の化合物は、実施例に記載されるヒトCav2.3チャンネルカルシウム流入アッセイで測定されるとき、5.5よりも大きいpIC₅₀を有するもの、好ましくはpIC₅₀が6であるもの、更に好ましくはpIC₅₀が7以上であるものである。

【0262】

好適には、本発明の化合物は、例えば好ましい経口バイオアベイラビリティ、代謝安定性、血漿半減期の1つ以上など、好ましい薬物動態プロファイル及び／又は薬力学プロファイルを呈する。

10

【0263】

医薬組成物

別の態様に関連して、本発明は、化合物A及びBが除外されないことを除く、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0264】

医薬組成物は、式(I)～式(XXXXV Ic)のいずれかによる化合物から選択される化合物と化合物A若しくは化合物B又はその薬学的に許容される塩を含むことがあり得る。

20

【0265】

医薬組成物は、化合物A及び化合物Bは除外されるという条件で、式(I)～式(XXXXV Ic)のいずれかによる化合物から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を含むことがあり得る。

【0266】

医薬組成物は、化合物A又は化合物Bを含むことがあり得る。

【0267】

好適な医薬組成物の選択及び調製のための従来の手順は、例えば、「Pharmaceuticals—The Science of Dosage Form Designs」, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載されている。

30

【0268】

本発明の組成物は、経口使用に好適な形態（例えば、錠剤、ロゼンジ、硬質又は軟質カプセル、水性若しくは油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末若しくは顆粒、シロップ若しくはエリキシル）、舌下使用に好適な形態、局所使用に好適な形態（例えば、クリーム、軟膏、ゲル若しくは水性若しくは油性溶液若しくは懸濁液）、吸入による投与に好適な形態（例えば、微細粉末若しくは液体エアロゾルとして）、ガス注入による投与に好適な形態（例えば、微細粉末として）又は非経口投与に好適な形態（例えば、静脈内、皮下、筋肉内若しくは腹腔内投与のための滅菌水溶液若しくは油性溶液又は直腸投与のための坐剤として）であり得る。

40

【0269】

本発明の組成物は、当技術分野で周知である従来薬学的賦形剤を使用する従来の手順によって得られ得る。そのため、経口使用に意図されている組成物は、例えば、1種以上の着色剤、甘味料、香料及び／又は防腐剤を含有し得る。

【0270】

状態の治療に使用するための有効量の本発明の化合物は、温血動物、特にヒトにおいて、状態の症状を症候的に軽減するか又は状態の進行を遅延させるのに十分な量である。

【0271】

単一剤形を製造するために1種以上の賦形剤と混合される活性成分の量は、治療される宿主及び特定の投与経路に応じて必然的に変化する。例えば、ヒトへの経口投与に意図さ

50

れている処方、一般に、全組成物の約5重量パーセント～約98重量パーセントで変化する適切な且つ簡便な量の賦形剤とともに配合される、例えば、0.1mg～0.5gの活性薬剤（より好適には0.5～100mg、例えば1～30mg）を含有する。

【0272】

本発明の化合物の治療目的又は予防目的のための用量のサイズは、周知の医学原理に従い、状態の性質及び重症度、動物又は患者の年齢及び性別並びに投与経路によって自然に変化する。

【0273】

治療目的又は予防目的のための本発明の化合物の使用時には、必要に応じて分割用量が与えられる場合、例えば0.1mg/kg～100mg/kg、1mg/kg～75mg/kg、1mg/kg～50mg/kg、1mg/kg～20mg/kg又は5mg/kg～10mg/kgの体重の範囲の1日用量が受容されるように一般的に投与される。一般に、非経口経路が利用されるとき、より低い用量が投与される。そのため、例えば静脈内、皮下、筋肉内又は腹腔内投与について、例えば0.1mg/kg～30mg/kgの体重の範囲の用量が好適であり得る。同様に、吸入による投与について、例えば0.05mg/kg～25mg/kgの体重の範囲の用量が好適であり得る。経口で投与されるとき、本発明の化合物の1日あたりの総用量は、例えば1mg～1000mg、5mg～1000mg、10mg～750mg又は25mg～500mgから選択され得る。典型的には、単位剤形は、約0.5mg～0.5gの本発明の化合物を含有する。特定の実施形態では、本発明の化合物は、例えば静脈内投与で非経口的に投与される。別の特定の実施形態では、本発明の化合物は、経口で投与される。

【0274】

治療的使用及び用途

治療的使用、用途及び治療方法を説明するこの章では、「本発明の化合物」への言及には、化合物A及び化合物B1が除外されないことを除いて、式(I)～式(XXXVc)のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩を含む。そのため、本章での「本発明の化合物」は、式(I)～式(XXXVc)のいずれかによる化合物、化合物A及び化合物B又はその薬学的に許容される塩であり得る。

【0275】

但し、本章のいくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物A及び化合物Bは除外されるという条件で、式(I)～式(XXXVc)のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩であり得ることを理解されたい。本章での他の実施形態では、本発明の化合物は、化合物A及び化合物Bから選択される化合物又はその薬学的に許容される塩であり得る。

【0276】

別の態様に関連して、本発明は、医薬として使用するための本発明の化合物を提供する。

【0277】

本発明の更なる態様は、Cav2.3によって媒介される疾患又は医学的障害の予防又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される塩を提供する。

【0278】

対象でCav2.3によって媒介される疾患又は医学的障害を予防又は治療する方法であって、対象に、有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法も提供される。

【0279】

Cav2.3によって媒介される疾患又は医学的障害の予防又は治療のための医薬を製造するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

【0280】

本願の以下の章では、特定の疾患又は医学的障害の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される塩が参照される。特定の使用のための化合物に対する本

明細書での任意の参照は、(i) 疾患又は障害の治療のための医薬製造時の、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用、及び(ii) 対象の疾患又は障害の治療のための方法であって、対象に治療有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法への参照であることも意図されることも理解されたい。

【0281】

特定の実施形態では、Cav2.3によって媒介される疾患又は医学的障害は、神経変性疾患、神経発達障害、てんかん、内分泌障害、脳血管けいれん及び疼痛から選択される。

【0282】

特定の実施形態では、神経変性疾患、神経発達障害、てんかん、内分泌障害、脳血管けいれん及び疼痛から選択される疾患又は医学的障害の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される塩が提供される。

【0283】

神経変性疾患

いくつかの実施形態では、疾患又は医学的障害は神経変性疾患である。例えば、疾患又は医学的障害は、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、ジストニア、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症及び加齢性神経変性から選択される。特定の実施形態では、本発明の化合物は、パーキンソン病の治療に使用するためのものである。

【0284】

本発明の化合物により、神経変性疾患を有する対象に神経保護効果がもたらされ得る。したがって、本発明の化合物は、神経変性疾患(例えば、パーキンソン病)の神経保護治療に使用するものであり得る。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、神経変性疾患に関連する症状の発症を予防又は遅延させるのに使用するためのものであり得る。そのため、本発明の化合物は、神経変性疾患に関連する症状を予防又は低減させるのに使用するためのものであり得る。

【0285】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、神経変性疾患(例えば、パーキンソン病)を有する対象のドーパミン作動性神経細胞の変性を予防又は抑止するのに使用するためのものである。したがって、本発明の化合物は、パーキンソン病を有する対象のドーパミン作動性黒質(SN)神経細胞の変性の予防又は抑止に使用するためのものである。

【0286】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、神経変性疾患の1つ以上の症状の治療又は予防に使用するためのものである。例えば、化合物は、振戦、動作緩慢、ジストニア、硬直、平衡障害、協調障害、認知障害及び発話障害から選択されるパーキンソン病の1種以上の症状の治療又は予防に使用するためのものであり得る。

【0287】

神経発達障害

特定の実施形態では、本発明の化合物は、神経発達障害の治療に使用するためのものである。特定の実施形態では、神経発達障害は、CACNA1E機能亢進症(DEE69)、CDKL5欠損症(DEE2)、脆弱X症候群、ダウン症候群、レット症候群、アンジェルマン症候群、自閉症、運動症(例えば、発達性協調運動症、常同運動症及びチック症)並びに注意欠陥多動障害(ADHD)から選択される。

【0288】

序論で記述したように、Cav2.3チャネルは、発達性及びてんかん性脳症(DEE)に関連する。「DEE」という用語は、(a)多くの場合、難治性である早期発症てんかん発作、(b)脳波異常、(c)発達遅延又は退行及び(d)いくつかの症例では、早期死亡を特徴とする、稀な神経発達障害の不均一群である群を指す。DEEは、根底にある原因(発達脳症)と、それに加えたてんかん活動(てんかん脳症)の両方に起因し得る発達障害に関連する転換として、2017年の国際抗てんかん連盟(ILAE)によるてんかん分類により分類される(Scheffer et al. ILAE classifi

10

20

30

40

50

f i c a t i o n o f t h e e p i l e p s i e s : p o s i t i o n p a p e r o f t h e I L A E c o m m i s s i o n f o r c l a s s i f i c a t i o n a n d t e r m i n o l o g y . E p i l e p s i a . 2 0 1 7 ; 5 8 : 5 1 2 - 2 1) 。

【0289】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、発達性及びてんかん性脳症の予防又は治療に使用するためのものである。特定の実施形態では、本発明の化合物は、発達性及びてんかん性脳症の予防又は治療に使用されるためのものである。特定の実施形態では、本発明の化合物は、C A C N A 1 E 機能亢進症 (D E E 6 9)、C D K L 5 欠損症 (D E E 2)、D E E 9 (P C D H 1 9 遺伝子の変異によって引き起こされる)、D E E 1 1 (S C N 2 A 機能亢進)、D E E 1 3 (S C N 8 A 亢進)、ドラベ症候群 (D E E 6 A) 又は G A B A a 受容体の機能喪失による又はそれに関連する D E E (例えば、D E E 1 9、D E E 4 3、D E E 4 5、D E E 5 9、D E E 7 4、D E E 7 8、D E E 7 9 又は D E E 9 2) の治療又は予防に使用するためのものである。

10

【0290】

一実施形態では、本発明の化合物は、ドラベ症候群 (D E E 6 A) である D E E の治療又は予防に使用するためのものである。特定の実施形態では、本発明の化合物は、C A C N A 1 E 機能亢進症 (D E E 6 9) 又は C D K L 5 欠損症 (D E E 2) の治療又は予防に使用するためのものである。

【0291】

別の実施形態では、本発明の化合物は、G A B A a 受容体の機能喪失によって引き起こされるか又はそれに関連する D E E の治療に使用するためのものである。例えば、本発明の化合物は、D E E 1 9、D E E 4 3、D E E 4 5、D E E 5 9、D E E 7 4、D E E 7 8、D E E 7 9 及び D E E 9 2 から選択される D E E の治療に使用するためのものである。

20

【0292】

本明細書に記載の D E E の遺伝子表現型及び臨床的特徴は、O n l i n e M e n d e l i a n I n h e r i t a n c e i n M a n (登録商標) (O M I M) d a t a b a s e (<https://www.omim.org/about>) のエントリ番号 3 0 0 0 8 に記載のものである。

30

【0293】

てんかん

特定の実施形態では、本発明の化合物は、てんかんの治療に使用するためのものである。

【0294】

てんかんは、非誘発性てんかん発作が主な特徴の慢性脳疾患である。てんかん発作は、短期間且つほぼ検出できないものから、長期間激しい振盪まで様々であり得る。てんかん及びその関連する症状は、発作が部分的であるか若しくは全般的であるか及び病理学が特発性若しくは症候性であるか又は潜因性であるかに従って分類され得る。「てんかん」という用語は、全般型と限局型との両方を含み、全般てんかんは、両方の半球に影響をおよぼすものであるが、焦点てんかんは、単巣性及び複巣性障害並びに1つの半球に関連する発作を含む。

40

【0295】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、特発性てんかん、潜因性てんかん及び症候性てんかんから選択されるてんかんの治療に使用するためのものである。特発性てんかんは、明らかな原因が存在しないてんかんである。対象におけるてんかんの原因が調査したにもかかわらず分類されないとき、潜因性てんかんが生じる。症候性てんかんは、公知の原因を有するてんかんである。症候性てんかんの原因としては、例えば、脳損傷、細菌若しくはウイルス感染 (例えば、髄膜炎)、脳卒中又は主要が挙げられる。

【0296】

50

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、てんかん症状の治療に使用するためのものである。例えば、本発明の化合物は、小児欠神てんかん、良性ローランドてんかん、ドーゼ症候群、ドラベ症候群、早期ミオクロニー脳症、移動性焦点発作を伴う乳児のてんかん、ジーボンス症候群、ミオクロニー欠神を伴うてんかん、全般性強直間代発作を伴うてんかん、睡眠期に持続性棘徐波を伴うてんかん性脳症、熱性疾患関連てんかん症状、熱性発作を伴う遺伝性てんかん、ウエスト症候群、若年性欠神てんかん、若年性ミオクロニーてんかん、ランドウ・クレフナー症候群、レノックス・ガストー症候群、乳児のミオクロニーてんかん、大田原症候群、パナイトポーラス症候群、進行性ミオクロニーてんかん、反射てんかん、自然終息性家族性及び非家族性新生児乳児発作、ガストー症候群、睡眠関連運動亢進てんかん及び側頭葉てんかんから選択されるてんかん症状の治療に使用するためのものであり得る。

10

【0297】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、薬物耐性てんかんの治療又は予防に使用するためのものである。薬物耐性てんかん（「制御不能」、「難治性」又は「抵抗性」てんかんとしても知られる）は、抗てんかん療法による治療に回答不能であるか、治療後に再発するてんかんを指す。したがって、薬物耐性てんかんを有する対象では、1種以上の抗てんかん療法による治療にもかかわらず、発作が持続する。例えば、対象は、1種以上の抗てんかん療法による治療に回答しないか、治療後に再発し得る（例えば、対象は、少なくとも2種の抗てんかん療法による治療に回答しないか、治療後に再発する）。特定の実施形態では、対象は、例えば併用療法に関連して本明細書に列挙された1種以上の抗てんかん薬（AED）といった1種以上のAEDによる治療に回答不能か、治療後に再発する。薬物耐性てんかんは、1種以上の（例えば、少なくとも2種の）抗てんかん療法による治療に耐性があるか、耐性を有するようになった、本明細書に記載のてんかんの形態のいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、薬物耐性てんかんは、薬物耐性焦点てんかんである。

20

【0298】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、発作の予防又は治療に使用するためのものである。そのため、特定の実施形態では、本発明の化合物は、てんかん発作の予防又は治療に使用するためのものである。例えば、本発明の化合物は、てんかん発作の発生を減少させるか、てんかん発作の重症度及び／又は持続期間を低下させるか、発作頻度を減少させる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、部分的、全般的、けいれん性及び非けいれん性発作の予防又は治療に使用するためのものである。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、強直間代発作、強直性発作、間代性発作、ミオクロヌス発作、欠神発作及び脱力発作から選択される発作の予防又は治療に使用するためのものである。

30

【0299】

内分泌障害

特定の実施形態では、本発明の化合物は、内分泌障害の治療に使用するためのものである。例えば、本発明の化合物は、糖尿病（例えば、グルコース誘発性インスリン放出、グルコース介在性グルカゴン抑制又はグルコース介在性ソマトスタチン放出）、先端巨大症、アジソン病、クッシング症候群、グレーブス病、橋本甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症（甲状腺機能の低下）及びプロラクチノーマから選択される内分泌障害の治療に使用するためのものであり得る。

40

【0300】

疼痛

特定の実施形態では、本発明の化合物は、疼痛の治療又は予防に使用するためのものである。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、慢性疼痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛（例えば、末梢神経障害性疼痛若しくは中枢神経障害性疼痛）又は侵害受容性疼痛の治療に使用するためのものである。

【0301】

脳血管けいれん

50

脳動脈瘤又は動脈瘤性くも膜下出血（脳表面での出血）に罹患した対象は、多くの場合、最初の外傷を生き延びる。但し、数日から2週間以内に、対象は脳血管けいれん、脳血管の攣縮又は締め付けを経験する。脳血管けいれんは、脳への血流を制限し、その後に脳梗塞をもたらす血液欠乏脳組織の死を引き起こし得る。Cav 2.3の発現は、以下：脳貧血又は動脈瘤性くも膜下出血後に増強し得、脳血管けいれんに関与し得る（前述のWangらによる）。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、脳血管けいれんの治療又は予防に使用するためのものである。例えば、本発明の化合物は、脳動脈瘤又は動脈瘤性くも膜下出血に罹患した対象での脳血管けいれんの治療又は予防に使用するためのものである。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、脳梗塞の治療又は予防に使用するためのものである。

10

【0302】

選択性

理論に束縛されることを望むものではないが、Cav 2.3の選択的調節により、非選択的Cav 2.3アンタゴニストに関連する副作用を回避又は最小化しながら、望ましい治療効果を有する化合物がもたらされる。

【0303】

特定の実施形態では、かかる選択的化合物は、本明細書に記載の疾患又は医学的障害のいずれかの治療又は予防に使用され得る。

【0304】

併用療法

本発明の化合物は、単独で使用されて治療効果をもたらし得る。本発明の化合物は、1種以上の更なる治療薬との併用でも使用され得る。

【0305】

いくつかの実施形態では、更なる治療薬は、

- ・抗てんかん薬（AED）、例えば、アセタゾラミド、ベンゾジアゼピン、カンナバジオール、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エトイン、フェルバメート、フェンフルラミン、ホスフェニトイン、ガバペンチン、ガナキソロン、フペルジンA、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ニトラゼパム、オクスカルバゼピン、ペランパネル、ピラセタム、フェノバルビタル、フェニトイン、臭化カリウム、プレガバリン、プリミドン、レチガビン、ルフィナミド、バルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム、ソチクレスタット、ストリペントール、チアガピン、トピラメート、ピガバトリン又はゾニサミド、

30

- ・パーキンソン病の治療のための薬物、例えば、ドーパミン模倣薬（ドーパミン代謝を制御／調節する物質、例えば、レボドパ若しくはカルビドパ）；ドーパミン受容体アゴニスト（例えば、プラミペキソール、ロピニロール、ロチゴチン若しくはアポモルフィン）；モナミンオキシダーゼ阻害薬、例えば、MAO B阻害薬（例えば、セレギリン、ラサギリン若しくはサフィンアミド）、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害薬（例えば、エンタカポン、オピカポン若しくはトルカポン）、抗コリン薬（例えば、ベンソトロピン若しくはトリヘキシフェニジル）；アダマンタン；又はアデノシンA2A受容体アンタゴニスト（例えば、イストラデフィリン）の1つ以上から選択される。

40

【0306】

かかる併用治療は、治療の個々の成分の同時投与、逐次投与又は別個の投与によって得られ得る。かかる併用製品は、上記本明細書に記載の治療有効投与量範囲内である本発明の化合物と、承認された投与量範囲内の他の薬学的活性薬剤とを利用する。

【0307】

本明細書では、「組合せ」といった用語が使用される場合、これは同時投与、別個の投与又は逐次投与を指すことを理解されたい。本明細書の一態様では、「組合せ」は、同時投与を指す。本発明の別の態様では、「組合せ」は、別個の投与を指す。本発明の更なる態様では、「組合せ」は、逐次投与を指す。投与が逐次又は別個である場合、第2の成分の投与におけるチエンは、組合せの有益な効果を損なうことがあるべきではない。

50

【0308】

併用治療が使用されるいくつかの実施形態では、本発明の化合物の量及び他の薬学的活性薬剤の量は、混合時、患者の標的とされる障害を治療するのに治療有効的である。これに関連して、併用量は、併用されるとき、障害の症状若しくは他の損傷効果を低減若しくは完全に緩和するか、障害を治療するか、障害の進行を逆転、完全に停止若しくは遅延させるか、又は障害が悪化するリスクを低減するのに十分である場合に「治療有効量」である。典型的には、かかる量は、例えば、本発明の化合物について本明細書に記載の投与量範囲又は他の薬学的に活性である化合物の承認された、それ以外では公開された投与量範囲で出発することで当業者によって決定され得る。

【0309】

生物学的アッセイ

ヒトCav2.3チャンネルを介した細胞へのカルシウムイオン流入を抑止することに関する本発明の化合物の効果を、実施例の章に記載されるヒトCav2.3チャンネルカルシウム流入アッセイを使用して評価した。インビトロでCav2.3イオンチャンネルの機能を抑止する本発明の化合物の効果は、例えば実施例の章に記載されるものなどの全細胞パッチクランプ方法を使用することで評価されることができる。

【0310】

エクスピボ脳スライス調製物中の黒質ドーパミン神経細胞における、全細胞パッチクランプ電気生理学を用いたR型カルシウム電流を遮断する化合物の効果を、Siller et al., Elife, 11:e67464 (2022) <https://doi.org/10.7554/eLife.67464>に記載の方法を使用して評価することができる。

【0311】

Cav2.3によって媒介される疾患又は医学的障害での化合物の効果は、かかる疾患及び医学的障害に好適なインビトロモデル及びインビボモデルを使用して評価され得る。例えば、パーキンソン病における本発明の化合物の効果は、国際公開第2018/228692号パンフレットに記載の方法及びモデルを使用して評価され得る。パーキンソン病の他の好適なモデルとしては、例えば、Galter et al. (Genes Brain Behav. 2010 March 1; 9(2): 173-181)に記載のMitoparkマウスモデル及びJanezic et al. (Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, September, 201309143 DOI: 10.1073/pnas.1309143110)に記載のSNCA-OVXトランスジェニックマウスモデルが挙げられる。

【0312】

発作又はてんかんの治療のための本発明の化合物を試験するのに好適なモデルとしては、例えば、Loeschner (Seizure, 2011, (20), 359-368)に記載のモデルの1つ以上が挙げられる。代替的には、本発明の化合物は、Kehne et al., Neurochemistry Research 42: 1894-1903 (2017); <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2275-z>に記載の最大電気ショック刺激(MES)モデルで試験され得る。

【0313】

合成

以下に記載の合成方法又は出発物質を調製するのに使用される参照合成方法の説明では、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験期間及び後処理手順の選択を含む、提案されたすべての反応条件は、当業者によって選択され得ることを理解されたい。

【0314】

分子の様々な部分に存在する官能基は、試薬及び利用される反応条件に適合しなければならないことは、有機合成分野の当業者によって理解される。

【0315】

必要な出発物質は、有機化学の標準的な手順で得られ得る。かかる出発物質の調製は、以下の代表的なプロセスの変形例と併せて且つ添付の実施例内に記載されている。代替的には、必要な出発物質は、有機化学者の技術範囲内で説明されるものと類似する手順で得ることができる。

【0316】

以下に定義されるプロセスでの本発明の化合物の合成中又は特定の出発物質の合成中には、望ましくない反応を防止するために特定の置換基を保護することが望ましい場合があることが理解されるであろう。当業者は、かかる保護が必要とされるとき、かかる保護基がどのようにして所定の位置に配置され、後に除去され得るのかを理解するであろう。

【0317】

保護基の例については、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons) など、対象に関する一般的な多くのテキストの1つを参照されたい。保護基は、対象の保護基の除去にとって適切であると文献に記載されているか又は当業者に公知である任意の簡便な方法によって除去され得、かかる方法は、保護基の除去による分子のいずれかの場所での基の妨害の影響が最小になるように選択される。

【0318】

そのため、例えばアミノ、カルボキシ又はヒドロキシといった基を反応物が含む場合、本明細書に言及されるいくつかの反応で基を保護することが望ましい場合がある。

【0319】

例として、アミノ基又はアルキルアミノ基に好適な保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチル基又はトリフルオロアセチル基といったアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基又はアロイル基、例えばベンゾイル基である。上記保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変化する。そのため、例えば、アルカノイル基又はアルコキシカルボニル基又はアロイル基といったアシル基は、例えば、水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムといったアルカリ金属水酸化物などの好適な塩基を用いた加水分解で除去され得る。代替的には、tert-ブトキシカルボニル基といったアシル基は、例えば、塩酸、硫酸若しくはリン酸又はトリフルオロ酢酸といった好適な酸を用いた処理で除去され得、ベンジルオキシカルボニル基といったアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒上での水素化又は例えばBF₃・OEt₂といったルイス酸を用いた処理で除去され得る。第一級アミノ基の好適な代替保護基は、例えば、アルキルアミン（例えば、ジメチルアミノプロピルアミン）又はヒドラジンを用いた処理で除去され得るフタロイル基である。

【0320】

ヒドロキシ基に好適な保護基は、例えば、アシル基、例えば、アセチル基、アロイル基といったアルカノイル基、例えば、ベンゾイル基又はアリールメチル基、例えばベンジル基である。上記保護基の脱保護条件は、保護基の選択によって必然的に変化するようになる。そのため、例えば、アルカノイル基又はアロイル基といったアシル基は、例えば、水酸化リチウム若しくは水酸化ナトリウムといったアルカリ金属水酸化物又はアンモニアなどの好適な塩基を用いた加水分解で除去され得る。代替的には、ベンジル基といったアリールメチル基は、例えば、パラジウム炭素といった触媒上での水素化で除去され得る。

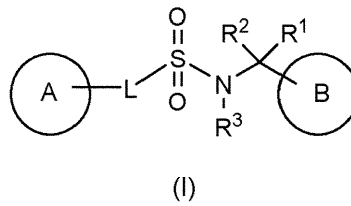
【0321】

カルボキシ基に好適な保護基は、例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基を用いた加水分解により除去され得るメチル基若しくはエチル基又は例えばトリフルオロ酢酸といった有機酸といった酸を用いた処理で除去され得るtert-ブチル基又は例えばパラジウム炭素といった触媒上の水素化で除去され得るベンジル基といったエステル化基である。

【0322】

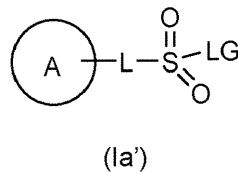
樹脂も保護基として使用され得る。

【 0 3 2 3 】
 一般的な合成経路
 【 化 1 9 3 】



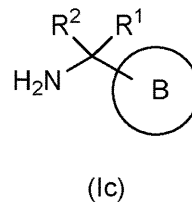
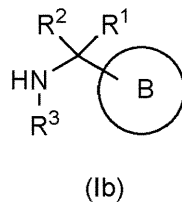
10

式 (I) の化合物は、一般的には、式 (I a ')
 【 化 1 9 4 】



(式中、環 A 及び L は、式 (I) ~ 式 (X X X V I c) のいずれかについて上で定義される通りであり、L G は、脱離基である)
 の化合物と、式 (I b) の化合物又は式 (I c) の化合物：
 【 化 1 9 5 】

20

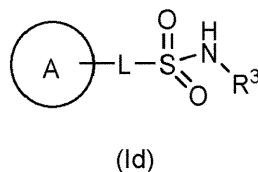


30

(式中、R¹、R²、R³ 及び環 B は、任意の官能基が保護され、任意選択的に、以下の手順：式 (I) の化合物を式 (I) の別の化合物に転換すること、任意の保護基を除去すること、薬学的に許容される塩を形成すること及び／又はその立体化学異性体を調製することの1つ以上を実施することを除き、必要に応じて式 (I) ~ 式 (X X X V I c) のいずれかについて上で定義される通りである)
 とを反応させることで調製され得る。

【 0 3 2 4 】
 式 (I) の化合物は、式 (I d)
 【 化 1 9 6 】

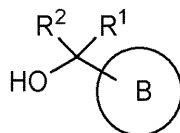
40



(式中、環 A、L 及び R³ は、式 (I) ~ 式 (X X X V I c) のいずれかについて上で定義される通りである)
 の化合物と、式 (I e)：

50

【化 1 9 7】



(1e)

(式中、環 B、 R^1 及び R^2 は、任意の官能基が保護され、任意選択的に、以下の手順：式 (I) の化合物を式 (I) の別の化合物に転換すること、任意の保護基を除去すること、薬学的に許容される塩を形成すること及び／又はその立体化学異性体を調製することの 1 つ以上を実施することを除き、必要に応じて式 (I) ～式 (XXXXVI c) のいずれかについて上で定義される通りである)

の化合物とを反応させることでも調製され得る。

【0325】

式 (I a') の化合物と式 (I b / I c) の化合物との反応は、例えば、DCM、THF、アセトニトリルといった反応不活性溶媒で且つ任意選択的にその少なくとも 1 種の好適な塩基が存在する状態で実施され得る。かかる反応促進剤の非限定的な例としては、DIPEA、TEA、ピリジン、NMM、2, 6-ルチジン、DMA P 又はそれらの機能的誘導体が挙げられる。

【0326】

式 (I a) の化合物では、LG は、例えば、ハロ (例えば、フルオロ、クロロ、ブロモなど) といった適切な脱離基である。

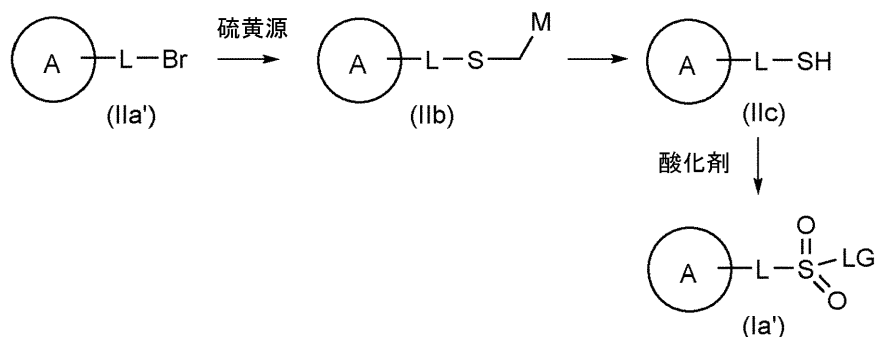
【0327】

式 (I a') の化合物と式 (I b) の化合物との反応は、例えば、DCM、THF、アセトニトリル、ピリジンといった反応不活性溶媒で且つ任意選択的に例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又はトリメチルアミン、DIPEA、ピリジンといった好適な塩基の存在する状態で実施され得る。攪拌は、反応速度を向上させ得る。反応は、好都合なことには、水凍結温度 (0℃) と反応混合物の還流温度との間の範囲の温度で行われ得る。

【0328】

式 (I a') の化合物は、以下のスキーム (一般的なスキーム 1)：

【化 1 9 8】



に従って調製され得る。

【0329】

スルフィド化合物 (II b) は、Pd 触媒が存在する不活性雰囲気中で硫黄-炭素結合形成反応でのそれぞれのプロモ誘導体 (II a') の反応によって得られ得る。かかる反応の例としては、芳香族プロモ、芳香族クロロ又は芳香族ヨード化合物との反応が挙げられ、これらは、例えば、フェニルメタンチオール、(4-メトキシフェニル)メタンチオール及び 2-エチルヘキシル 3-メルカプロプロパノエートといった硫黄化合物と反応する

。反応は、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、DMF、DME、DMA溶液といった好適な溶媒で、好ましくは室温～150℃の温度で実施され得る。パラジウム触媒カップリング反応は、活性パラジウム触媒は、様々な方法で生成されることが出来るPd(0)複合体であると考えられる。Pd(PPh₃)₄又はPd(dba)₂といった好適なPd(0)源は、配位子の解離を受けて活性種を形成することができる。ホスフィン、配位子を含まないパラジウム(0)に添加されることが出来る。

【0330】

スルフィド化合物(IIc)は、塩基が存在する不活性雰囲気中で硫黄-炭素結合切断反応でのそれぞれのスルフィド誘導体(IIb)の反応によって得られ得る。使用されるこの種類の転換に好適な塩基としては、例えば、NaOEt、NaOMe、K₂CO₃、Na₂CO₃、tBuONa及びtBuOKが挙げられる。この種類の転換に好適な溶媒としては、好ましくは、-78℃～室温の温度の例えばEtOH、MeOH、THF、DCE、DCM、MeCNが挙げられる。

10

【0331】

スルホニルクロリド(IIa')は、硫黄-酸素及び硫黄-塩素結合形成反応でのそれぞれのチオール誘導体(IIc)の反応で得られ得る。かかる反応の非限定的な例としては、

- 塩素ガス、NaOCl、NCS、NBS、1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、オキソン、シアヌル酸クロリド又はそれらの誘導体といった、酸性水の存在する状態でのハロゲン又は塩素源、
- 硝酸アンモニウム、AcOH、HCl又はHBrの水溶液及び末端酸化剤としての酸がこのプロセスで開発された酸素、との反応が挙げられる。

20

【0332】

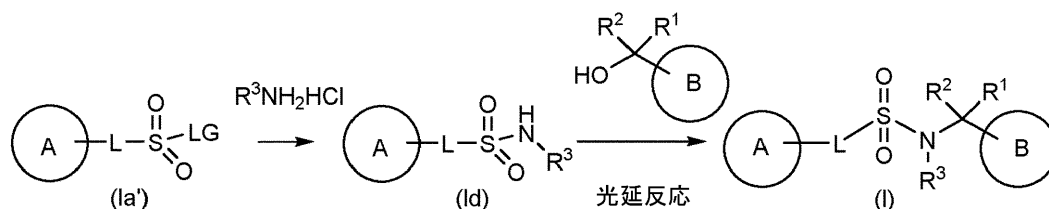
反応は、好ましくは、-20℃～室温の温度においてDCM、テトラヒドロフラン、酢酸、ジエチルエーテル、トルエンといった好適な溶媒で実施され得る。

【0333】

式(I d)の化合物であって、環A、R³、Lが式(I)～(XXXV c)のいずれかについて上に定義される通りであり、LGが脱離基であるという意味での式(I d)の化合物は、式(II)の一段階手順によって調製されることができ、且つ以下のスキーム(一般的なスキーム2)：

30

【化199】



に言及されるような光延反応を使用して式(I)の表題化合物に転換されることが出来る。

40

【0334】

熱条件下で塩基の有無にかかわらない、式(IIa')の化合物と、アミン又はその塩との反応は、好ましくは、0℃～室温の温度である。反応は、反応不活性溶媒で、任意選択的に少なくとも1種のその好適な塩基が存在する状態で行われ得る。かかる反応促進剤の非限定的な例としては、DIPEA、TEA、ピリジン、NMM、2,6-ルチジン、DMAP又はそれらの機能的誘導体が挙げられる。

【0335】

式(I a)の化合物のLGは、例えば、ハロ(例えば、フルオロ、クロロ、ブromoなど)といった適切な脱離基である。

50

【0336】

式 (I d) の化合物と、式 (I e) の種類の置換ベンジルアルコール試薬との反応：

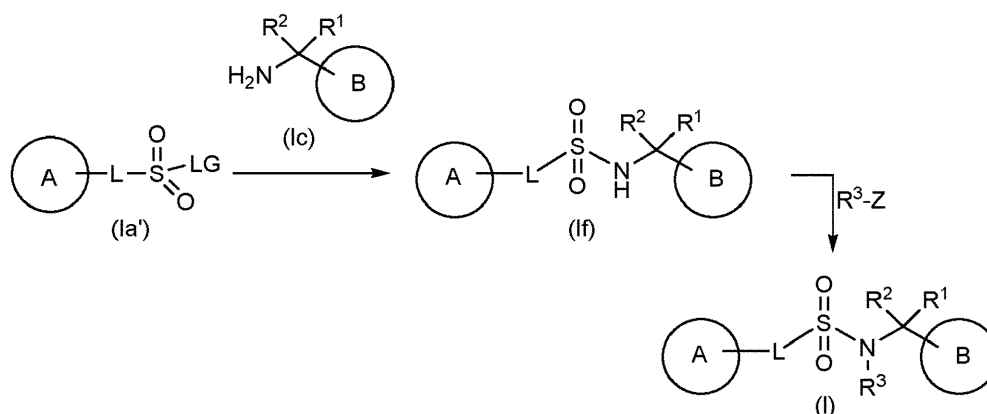
【0337】

一般に使用されるこの種類の転換のホスフィン源は、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリヘキシルホスフィン又はこれらの機能的誘導体である。一般に使用されるこの種類の反応のアゾ化合物源は、DEAD、DIAD、DTAB、ADDP又はこれらの機能的誘導体である。転換は好ましくは、例えばジオキサン、THF、ジエチルエーテルといった反応不活性溶媒で実施され得る。

【0338】

式 (I f) の化合物は、一般に、上記プロトコールを使用し、式 (I a') の化合物と式 (I c) の化合物とを反応させることで調製され得る。式 (I) による化合物は、以下のスキーム (一般的なスキーム 3)：

【化200】



(式中、アルキル化化合物 (R^3-Z) の Z は、例えば、ハロ (フルオロ、クロロ、ブromo、ヨードなど) といった適切な脱離基である)

で以下に言及されるような N-アルキル化を使用し、式 (I f) から単一段階手順で調製され得る。

【0339】

式 (I f) の化合物と、熱条件下でのアルキル化試薬、好ましくは無機塩基との反応は、好ましくは、 $50^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ の温度である。式 (I f) の化合物の反応は、少なくとも 1 種の反応不活性溶媒で、任意選択的に少なくとも 1 種のその好適な塩基が存在する状態で行われ得る。かかる反応促進剤の非限定的な例としては、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaH 又はそれらの機能的誘導体が挙げられ、例えば、DMF、DMSO、アセトニトリルといった反応不活性溶媒で実施され得る。

【0340】

本明細書に記載の特定の間媒体、例えば中間体 (I f) 及びその塩は、本発明の更なる態様を形成する。式 (I f) の中間体では、環 A、環 B、 R^1 、 R^2 及び L は、番号を付記した上記段落 1 ~ 223 の値のいずれかを含む、式 (I) について定義される通りである。特定の実施形態では、式 (I f) の中間体は、本明細書の実施例のいずれかに記載の式 (I f) の化合物又はその塩である。

【0341】

式 (I f) の化合物の一部は、Cav2.3 アンタゴニストとしての活性を有する。したがって、別の実施形態では、式 (I) ~ 式 (XXXXV Ic) のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩であって、 R^3 が H、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル及び $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される、式 (I) ~ 式 (XXXXV Ic) のいずれかによる化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。好適には、この実施形態では、 R^3 は、H である。これらの実施形態では、環 A、環 B、 R^1 、 R^2 及び L は、番号を付記した上記段落 1 ~ 223 の値のいずれかを含む、式 (I) について定義される通りである。そのため、化

物は、例えば本明細書の実施例のいずれかの調製に使用される式 (I f) の化合物の 1 つなど、上記式 (I f) の化合物であり得る。

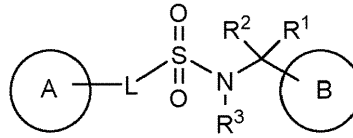
【0342】

更なる実施形態

本発明は、以下の実施形態を更に説明する。

P 1. 式 (I) :

【化201】



(I)

10

(式中、

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^1 は、少なくとも 1 つのフッ素によって置換されており、

R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択されるか、又は R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子とともに、任意選択的に少なくとも 1 つのフッ素によって置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキルを形成し、

20

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、

L は、結合及び $C_1 \sim 3$ アルキレンから選択され、

環 A は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~7 員ヘテロシクリル、5~12 員ヘテロアリール及び $C_6 \sim 10$ アリールから選択され、環 A は、1 つ以上の R^4 によって任意選択的に置換されており、

各 R^4 は、ハロ、-CN、-NO₂、=O、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2~8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、-OR⁵、-S(O)_xR⁵、-NR⁵R⁶、-C(O)R⁵、-OC(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-NR⁵C(O)R⁶、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)OR⁶、-OC(O)NR⁵R⁶、-NR⁵SO₂R⁶ 及び -SO₂NR⁵R⁶ から独立して選択され、

30

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2~8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1 つ以上の R^7 によって任意選択的に置換されており、

R^5 及び R^6 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル及び Q^1 からそれぞれ独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^8 によって任意選択的に置換されており、

各 R^7 及び R^8 は、ハロ、-CN、-OR^{7A}、-S(O)_xR^{7A}、-NR^{7A}R^{7B}、C(O)R^{7A}、-OC(O)R^{7A}、-C(O)OR^{7A}、-NR^{7A}C(O)R^{7B}、-C(O)NR^{7A}R^{7B} 及び Q^2 から独立して選択され、

各 Q^1 及び Q^2 は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~7 員ヘテロシクリル、フェニル及び 5 員又は 6 員ヘテロアリールから独立して選択され、

40

前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4~7 員ヘテロシクリル、フェニル及び 5 員又は 6 員ヘテロアリールは、1 つ以上の R^9 によって任意選択的に置換されており、

各 R^9 は、ハロ、=O、-CN、-NO₂、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、-OR^{9A}、-S(O)₂R^{9A}、-NR^{9A}R^{9B}、-C(O)R^{9A}、-OC(O)R^{9A}、-C(O)OR^{9A}、-NR^{9B}C(O)R^{9A}、-C(O)NR^{9A}R^{9B}、-NR^{9B}C(O)OR^{9A}、-OC(O)NR^{9A}R^{9B}、-NR^{9B}SO₂R^{9A} 及び -SO₂NR^{9A}R^{9B} から独立して選択され、

前記 $C_1 \sim 4$ アルキルは、ハロ、-CN、-OR^{9C}、-NR^{9C}R^{9D} 及び -SO₂R^{9C} から選択される 1 又は 2 つの置換基によって任意選択的に置換されており、

50

環 B は、フェニル又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、環 B は、1 つ以上の R^{10} によって任意選択的に置換されており、

各 R^{10} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_x R^{10A}$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-C(O)R^{10A}$ 、 $-OC(O)R^{10A}$ 、 $-C(O)OR^{10A}$ 、 $-NR^{10A}C(O)R^{10B}$ 、 $-C(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}C(O)OR^{10B}$ 、 $-OC(O)NR^{10A}R^{10B}$ 、 $-NR^{10A}SO_2R^{10B}$ 及び $-SO_2NR^{10A}R^{10B}$ から独立して選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、1 つ以上の R^{11} によって任意選択的に置換されており、

各 R^{11} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^{11A}$ 、 $-NR^{11A}R^{11B}$ 及び $-SO_2R^{11A}$ から独立して選択され、

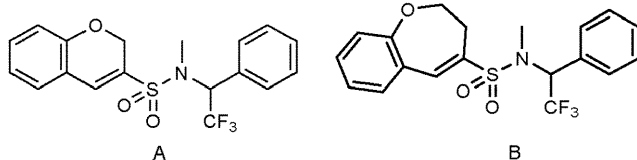
R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{9A} 、 R^{9B} 、 R^{9C} 、 R^{9D} 、 R^{10A} 、 R^{10B} 、 R^{11A} 及び R^{11B} は、各出現において、 H 、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから独立して選択され、

置換基内の任意の $-NR^5R^6$ 、 $-NR^{7A}R^{7B}$ 、 $-NR^{9A}R^{9B}$ 、 $-NR^{9C}R^{9D}$ 、 $-NR^{10A}R^{10B}$ 及び $-NR^{11A}R^{11B}$ は、4 ～ 6 員ヘテロシクリルを形成し得、前記 4 ～ 6 員ヘテロシクリルは、ハロ、 $=O$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル及び $C_1 \sim 4$ ハロアルキルから選択される 1 つ以上の置換基によって任意選択的に置換されており、

各 x は、独立して、0、1 又は 2 であり、

但し、化合物 A 及び B：

【化 202】



は、除外されることを条件とする)

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

P2. 環 A は、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル又は構造：

10

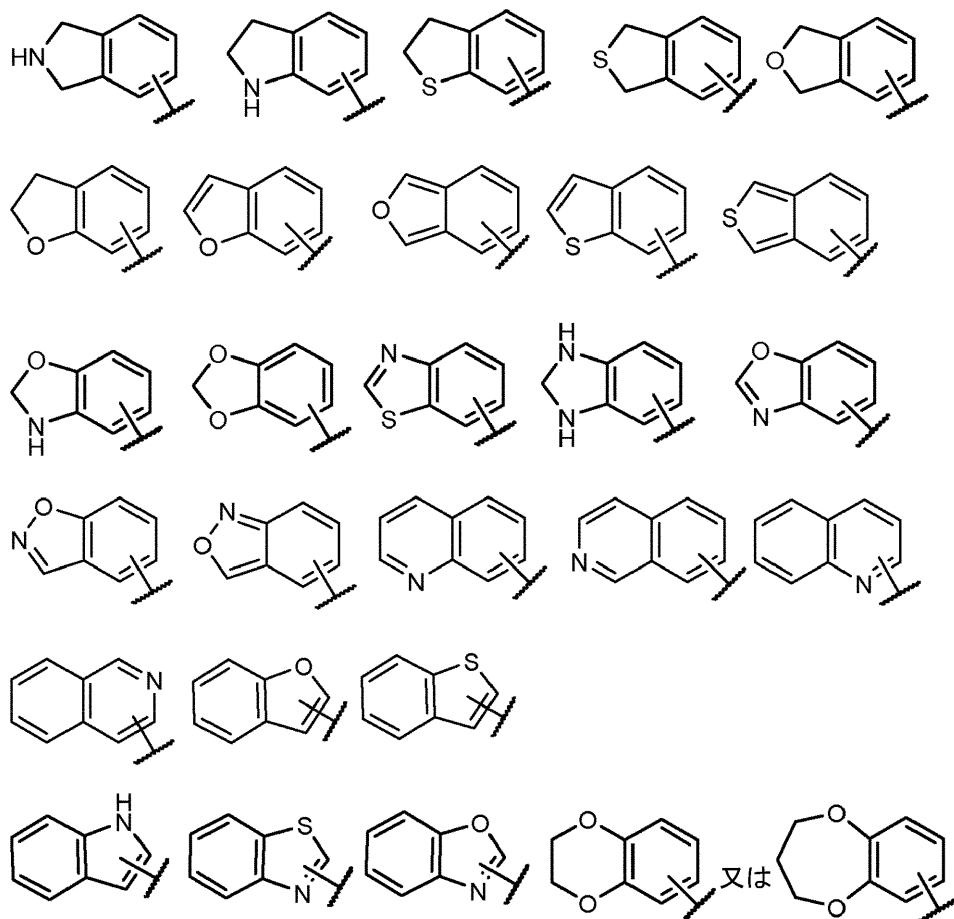
20

30

40

50

【化 2 0 3】



10

20

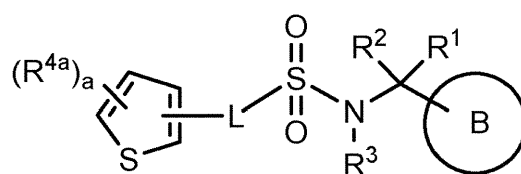
の化合物から選択され、環 A は、任意選択的に 1 つ以上の R^4 によって置換されている、実施形態 1 に記載の化合物。

P 3. 各 R^4 は、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、 Q^1 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x \text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5 \text{SO}_2 \text{R}^6$ 及び $-\text{SO}_2 \text{NR}^5 \text{R}^6$ から独立して選択される、実施形態 1 又は 2 に記載の化合物。

30

P 4. 式 (III) :

【化 2 0 4】



(III)

40

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x \text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) \text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5 \text{C}(\text{O}) \text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{NR}^5 \text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5 \text{SO}_2 \text{R}^6$ 及び $-\text{SO}_2 \text{NR}^5 \text{R}^6$ から独立して選択され、

50

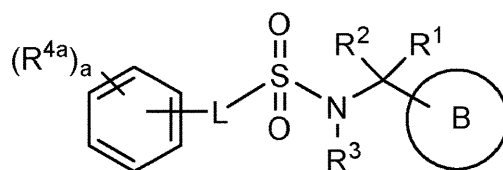
前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、及び

a は、0～3の整数である)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である、実施形態1に記載の化合物。

P5. 式(VII)：

【化205】



(VII)

10

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

20

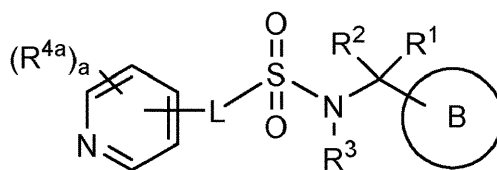
前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、及び

a は、0～5の整数である)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である、実施形態1に記載の化合物。

P6. 式(XI)：

【化206】



(XI)

30

(式中、

各 R^{4a} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 Q^1 、 $-OR^5$ 、 $-S(O)_x R^5$ 、 $-NR^5 R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^5 C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^5 R^6$ 、 $-NR^5 SO_2 R^6$ 及び $-SO_2 NR^5 R^6$ から独立して選択され、

40

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、2～8員ヘテロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、任意選択的に1つ以上の R^7 によって置換されており、及び

a は、0～4の整数である)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である、実施形態1に記載の化合物。

P7. L は、結合及び $-CH_2-$ から選択される、実施形態1～6のいずれか1つに記載の化合物。

P8. L は、結合である、実施形態1～6のいずれか1つに記載の化合物。

P9. R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルから選択され、 R^1 は、少

50

なくとも1つのフッ素によって置換されている、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

P10. R^1 は、 CH_2F 、 $-CHF_2$ 及び $-CF_3$ から選択される、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

P11. R^1 は、 $-CF_3$ である、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

P12. R^1 及び R^2 は、それらが結合されている炭素原子とともに、少なくとも1つのフッ素で置換された C_3 又は C_4 シクロアルキルを形成する、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

P13. R^2 は、H及びメチルから選択される、実施形態1～12のいずれか1つに記載の化合物。

10

P14. R^2 は、Hである、実施形態1～12のいずれか1つに記載の化合物。

P15. R^3 は、 $C_1\sim 3$ アルキルから選択され、任意選択的に1つ以上のハロ基から置換されている、実施形態1～14のいずれか1つに記載の化合物。

P16. 環Bは、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリミジニル及びピラジニルから選択され、環Bは、任意選択的に1つ以上の R^{10} によって置換されている、実施形態1～15のいずれか1つに記載の化合物。

P17. 環Bは、1つ以上の R^{10} によって任意選択的に置換されたフェニルである、実施形態1～15のいずれか1つに記載の化合物。

P18. 各 R^{10} は、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $-OR^{10A}$ 、 $-S(O)_xR^{10A}$ 及び $-NR^{10A}R^{10B}$ から独立して選択される、実施形態1～17のいずれか1つに記載の化合物。

20

P19. 各 R^{10} は、ハロ及び $C_1\sim 4$ アルキルから独立して選択される、実施形態1～17のいずれか1つに記載の化合物。

P20. 環Bは、ハロ及び $C_1\sim 4$ アルキルから選択される1又は2つの R^{10} によって置換されたフェニルであり、例えば、環Bは、4-フルオロフェニルである、実施形態1～15のいずれか1つに記載の化合物。

P21. 本明細書の化合物リスト1から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

P22. 化合物A及びBが除外されないことを除く、実施形態1～21のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

30

P23. 医薬として使用するための、化合物A及びBが除外されないことを除く、実施形態1～21のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

P24. Cav2.3によって媒介される疾患又は医学的障害の治療に使用するための、化合物A及びBが除外されないことを除く、実施形態1～21のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

P25. Cav2.3によって媒介される疾患又は医学的障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、有効量の、化合物A及びBが除外されないことを除く、実施形態1～21のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法。

40

P26. 神経変性疾患、神経発達障害、てんかん、内分泌障害、脳血管けいれん及び疼痛から選択される疾患又は医学的障害の治療に使用するための、化合物A及びBが除外されないことを除く、実施形態1～21のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

P27. 神経変性疾患の神経保護治療に使用するための、化合物A及びBが除外されないことを除く、実施形態1～21のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

P28. パーキンソン病の治療に使用するための、化合物A及びBが除外されないことを除く、実施形態1～21のいずれか1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩

50

。

P 2 9 . パーキンソン病を有する対象における、ドーパミン作動性神経細胞の変性の予防又は抑止に使用するための、化合物 A 及び B が除外されないことを除く、実施形態 1 ～ 2 1 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【実施例】

【 0 3 4 3 】

略語：

A c	－ アセチル	
B I N A P	－ 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル	
B n	－ ベンジル	10
B o c	－ t e r t - ブトキシカルボニル	
C B z	－ ベンジルオキシカルボニル	
C P M E	－ シクロペンチルメチルエーテル	
d b a	－ ジベンジリデンアセトン	
D C M	－ ジクロロメタン	
D I E A	－ N , N - ジイソプロピルエチルアミン	
D I P A	－ ジイソプロピルアミン	
D M A c	－ ジメチルアセトアミド	
D M F	－ N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	－ ジメチルスルホキシド	20
E D C I	－ 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドヒド	
クロロリド塩		
e e	－ 鏡像体過剰率	
e q .	－ 当量	
G h o s e z 試薬	－ 1 - クロロ - N , N - 2 - トリメチル - 1 - プロペニルアミン	
H A T U	－ 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリア	
ゾロ [4 , 5 - b]	ピリジニウム - 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート	
H O A t	－ 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
H P L C	－ 高速液体クロマトグラフィー	
I P A	－ イソプロパノール	30
K H M D S	－ カリウムビス (トリメチルシリル) アミド	
L C - M S	－ 液体クロマトグラフ - 質量分析計	
L D A	－ リチウムジイソプロピルアミド	
m C P B A	－ 3 - クロロ過安息香酸	
M e C N	－ アセトニトリル	
M S	－ 質量分析法	
M s	－ メシル	
M T B E	－ メチル t e r t - ブチルエーテル	
M W	－ マイクロ波	
N B S	－ N - ブロモスクシンイミド	40
N M M	－ N - メチルモルホリン	
N M P	－ N - メチル - 2 - ピロリドン	
N M R	－ 核磁気共鳴分光法	
o / n	－ 一晚	
P d / C	－ パラジウム炭素	
P i v	－ ピバロイル	
P r e p	－ 分取	
p T S A	－ p - トルエンスルホン酸	
P y	－ ピリジン	
r t	－ 保持時間	50

R T - 室温
R M - 反応物の塊
S F C - 超臨界流体クロマトグラフィー
S E M - トリメチルシリルエトキシメチル
S P E - 固相抽出
S u - スクシンイミド
T B A B - 臭化テトラブチルアンモニウム
T B A F - フッ化テトラブチルアンモニウム
T E A - トリエチルアミン
T F A - トリフルオロ酢酸
T F A A - トリフルオロ酢酸無水物
T H F - テトラヒドロフラン
T L C - 薄層クロマトグラフィー

10

【0344】

試薬及び条件

合成されない限り、試薬及び出発物質を市販の供給源から得た。すべての反応を、特段記載しない限り、窒素又はアルゴンのいずれかの不活性雰囲気下で実施した。

【0345】

化合物名

C a m b r i d g e S o f t の C h e m D r a w U l t r a 1 4 . 0 を使用し、新規化合物を命名した。他の化合物、特に市販の試薬については、C h e m D r a w U l t r a 1 4 . 0 で生成された名称又はオンラインデータベース及びカタログで一般的に見られる名称のいずれかを使用する。

20

【0346】

分析方法

T C G L S L C M S 方法

方法1 (K84-3分)

H P L C 測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン (50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器 (D A D) 及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、W a t e r s A c q u i t y H クラス U P L C を使用して実施した。カラムからの流れを M S 質量分析計に分割した。M S 検出計 (W a t e r s S Q 検出器2) を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160~1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。M a s s L y n x 4.2 S o f t w a r e を用いてデータ取得を実施した。逆相 H P L C を、0.800mL/分の流量で、W a t e r s A c q u i t y B E H C 8 カラム (1.7µm、50×2.1mm) において行った。2つの移動相を使用し (移動相A: 水中0.05% H C O O H ; 移動相B: A C N : 水 (90:10) 中0.05% H C O O H)、これらを利用して10%Bを0.75分、10%から50%を0.25分、50%から98%を1.00分、98%Bを0.25分、次いで10%Bを0.35分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.40分維持した (総運転時間 3.00分)。0.5µLの注入量を使用した。

30

40

【0347】

方法2 (K84/K92-5分)

H P L C 測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン (50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器 (D A D) 及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、W a t e r s A c q u i t y H クラス U P L C を使用して実施した。カラムからの流れを M S 質量分析計に分割した。M S 検出計 (W a t e r s S Q 検出器2) を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で16

50

0～1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、0.800mL/分の流量で、Waters Acquity BEH C8カラム(1.7µm、50×2.1mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中0.05% HCOOH; 移動相B: ACN:水(90:10)中0.05% HCOOH)、これらを利用して5%Bを0.75分、5%から25%を0.75分、25%から95%を1.50分、95%Bを1.00分、5%Bを0.50分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.60分維持した(総運転時間5.10分)。0.5µLの注入量を使用した。

10

【0348】

方法3 (K70/71/55/63 3分)

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン(50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity UPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters ZQ SQD)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100～1000を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.1 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00mL/分の流量で、YMC Triart C18カラム(3µm、33×2.1mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中0.05% HCOOH; 移動相B: ACN:水(90:10)中0.05% HCOOH)、これらを利用して2%Bを0.75分、2%から10%を0.25分、10%から98%を1.00分、98%Bを0.50分、次いで2%Bを0.40分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡化するためにこれらの条件を0.10分維持した(総運転時間3.00分)。(サンプル濃度に応じて)0.5～3µLの注入量を使用した。

20

【0349】

方法4 (K03/04/05/06/07/08/72/78 5分)

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、デュアルチャンネルUV検出器及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Shimadzu HPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Applied Biosystems API2000/2000 Trap)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100～800を走査することで質量スペクトルを取得した。イオンスプレー電圧は、正イオン化モードでは5500Vであり、負イオン化モードでは4500Vであり、化合物に応じて、イオン源の温度を300℃、デクスタリング(Declustering)ポテンシャルを8～50Vに維持した。Analyst 1.6.3 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.20mL/分の流量で、Waters Xbridge C18/Agilent Zorbax C18カラム(5µm、50×4.6mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中10mm酢酸アンモニウム; 移動相B: ACN)、これらを利用して10%から30%を1.50分、30%から90%を1.50分、90%Bを1.00分、次いで10%Bを1.00分の勾配条件を実行し、これらの条件を0.10分維持した。運転前の平衡時間0.50分(総運転時間5.10分)。(サンプル濃度に応じて)1～3µLの注入量を使用した。

30

40

【0350】

方法5 (K03/04/05/06/07/08/72/78.5分 非極性)

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、デュアルチ

50

チャンネルUV検出器及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Shimadzu HPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Applied Biosystems API 2000/2000 Trap）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100～800を走査することで質量スペクトルを取得した。イオンスプレー電圧は、正イオン化モードでは5500Vであり、負イオン化モードでは4500Vであり、化合物に応じて、イオン源の温度を300℃、デクスタリング（Declustering）ポテンシャルを8～50Vに維持した。Analyst 1.6.3 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.20mL/分の流量で、Waters Xbridge C18/Agilent Zorbax C18カラム（5μm、50×4.6mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中10mm酢酸アンモニウム；移動相B：ACN）、これらを利用して50%から95%を1.50分、95%Bを2.50分、次いで50%Bを1.00分の勾配条件を実行し、これらの条件を0.10分維持した。運転前の平衡時間 0.50分（総運転時間 5.10分）。（サンプル濃度に応じて）1～3μLの注入量を使用した。

10

【0351】

方法6（K03/04/05/06/07/08/72/78 12分）

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、デュアルチャンネルUV検出器及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Shimadzu HPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Applied Biosystems API 2000/2000 Trap）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100～800を走査することで質量スペクトルを取得した。イオンスプレー電圧は、正イオン化モードでは5500Vであり、負イオン化モードでは4500Vであり、化合物に応じて、イオン源の温度を300℃、デクスタリング（Declustering）ポテンシャルを8～50Vに維持した。Analyst 1.6.3 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00mL/分の流量で、Waters Xbridge C18/Agilent Zorbax C18カラム（5μm、50×4.6mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中10mm酢酸アンモニウム；移動相B：ACN）、これらを利用して5%Bを1.00分、5%Bから50%Bを6.00分、50%Bから90%Bを3.00分、90%Bを1.00分、5%Bを1.00分の勾配条件を実行し、これらの条件を0.10分維持した。運転前の平衡時間 0.50分（総運転時間 12.10分）。（サンプル濃度に応じて）1～3μLの注入量を使用した。

20

30

【0352】

方法7（K70/71/55/63 12分）

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity UPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters ZQ SQD）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100～1000を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.1 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00mL/分の流量で、Waters YMC Triart C18カラム（3μm、33×2.1mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中0.05% HCOOH；移動相B：ACN：水（90：10）中0.05% HCOOH）、これらを利用して5%Bを1.00分、5%から50%を4.00分、50%から90%を3.00分、90%Bを2.00分、次いで5%Bを1.50分の勾配条件を実行し、カラ

40

50

ムを再度平衡化するためにこれらの条件を0.50分維持した（総運転時間 12.00分）。（サンプル濃度に応じて）0.5～3 μ Lの注入量を使用した。

【0353】

方法8（K83 3分）

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters SQ検出器2）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160～1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.20mL/分の流量で、Waters Xbridge C18カラム（3.5 μ m、50×3mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中5Mm NH₄oAc；移動相B：ACN：水（90：10）中5Mm NH₄oAc）、これらを利用して5%Bを0.75分、5%から30%を0.25分、30%から98%を1.00分、98%Bを0.25分、5%Bを0.50分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.25分維持した（総運転時間 3.00分）。0.5 μ Lの注入量を使用した。

【0354】

方法9（K83 5分）

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters SQ検出器2）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160～1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.20mL/分の流量で、Waters Xbridge C18カラム（3.5 μ m、50×3mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中5Mm NH₄oAc；移動相B：ACN：水（90：10）中5Mm NH₄oAc）、これらを利用して5%Bを0.75分、5%から15%を0.50分、15%から70%を1.25分、70%から98%を1.25分、98%Bを0.50分、5%Bを0.25分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.60分維持した（総運転時間 5.10分）。0.5 μ Lの注入量を使用した。

【0355】

方法10（K83 12分）

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters SQ検出器2）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160～1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00mL/分の流量で、Waters Xbridge C18カラム（3.

5 μm 、50 $\times$ 3 mm) において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中5 Mm NH₄oAc; 移動相B:ACN:水(90:10)中5 Mm NH₄oAc)、これらを利用して2%Bを1.00分、2%から50%を4.00分、50%から98%を3.00分、98%Bを2.00分、2%Bを2.00分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.10分維持した(総運転時間 12.10分)。0.5 μL の注入量を使用した。

【0356】

方法11 (K84 12分)

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン(50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters SQ検出器2)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160~1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50 kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750 L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、0.800 mL/分の流量で、Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm 、50 $\times$ 2.1 mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中0.05% HCOOH; 移動相B:ACN:水(90:10)中0.05% HCOOH)、これらを利用して5%Bを1.00分、5%から50%を4.00分、50%から90%を3.00分、90%Bを2.00分、次いで5%Bを1.50分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.50分維持した(総運転時間 12.00分)。0.5 μL の注入量を使用した。

【0357】

方法12 (K79 3分)

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン(50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Agilent 1260 Infinity II UPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Agilent SQD)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で100~1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは4.00 kVであり、イオン源温度を350℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は12 L/分であった。データ取得をOpen Lab CDSで実施した。逆相HPLCを、1.00 mL/分の流量で、YMC Triart C18カラム(3 μm 、33 $\times$ 2.1 mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中0.1% HCOOH; 移動相B:ACN中0.1% HCOOH)、これらを利用して2%Bを0.50分、2%から30%を0.50分、30%から98%を1.00分、98%Bを0.25分、次いで2%Bを0.75分の勾配条件を実行した(総運転時間 3.00分)。0.5 μL の注入量を使用した。

【0358】

方法13 (K83 3分-BEH)

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン(50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters SQ検出器2)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160~1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50 kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750 L/時間であった。Ma

ss Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.20mL／分の流量で、Waters Acquity C18カラム（1.7μm、30×2.1mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中5Mm NH₄oAc；移動相B：ACN：水（90：10）中5Mm NH₄oAc）、これらを利用して2%Bを0.50分、2%から98%を1.00分、98%Bを1.00分、2%Bを0.25分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.25分維持した（総運転時間 3.00分）。0.5μLの注入量を使用した。

【0359】

方法14（K83 12分）－OLD

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters SQ検出器2）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160～1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L／時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.50mL／分の流量で、Waters Xbridge C18カラム（5μm、50×4.6mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中5Mm NH₄oAc；移動相B：ACN：水（90：10）中5Mm NH₄oAc）、これらを利用して2%Bを0.75分、2%から15%を0.50分、15%から70%を1.25分、70%から98%を1.25分、98%Bを0.75分、2%Bを0.50分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.10分維持した（総運転時間 5.10分）。0.5μLの注入量を使用した。

【0360】

方法15（K83 12分）－OLD

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters SQ検出器2）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160～1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L／時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.20mL／分の流量で、Waters Xbridge C18カラム（5μm、50×4.6mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中5Mm NH₄oAc；移動相B：ACN：水（90：10）中5Mm NH₄oAc）、これらを利用して2%Bを1.00分、2%から50%を4.00分、50%から90%を3.00分、90%Bを2.00分、2%Bを2.00分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.10分維持した（総運転時間 12.10分）。0.5μLの注入量を使用した。

【0361】

方法16

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity UPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters ZQ）

を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160~1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00mL/分の流量で、Sunfire C18カラム(5µm、100×4.6mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中0.05% HCOOH; 移動相B: ACN:水(90:10)中0.05% HCOOH)、これらを利用して2%Bを1.00分、2%から50%を4.00分、50%から95%を4.00分、95%Bを3.00分、次いで5%Bを0.50分の勾配条件を実行した(総運転時間 12.50分)。0.5µLの注入量を使用した。

10

【0362】

方法17

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、デュアルチャンネルUV検出器及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Shimadzu HPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Applied Biosystems API2000/2000 Trap)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100~800を走査することで質量スペクトルを取得した。イオンスプレー電圧は、正イオン化モードでは5500Vであり、負イオン化モードでは4500Vであり、化合物に応じて、イオン源の温度を300℃、デクスタリング(Declustering)ポテンシャルを8~50Vに維持した。Analyst 1.6.3 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00mL/分の流量で、Waters Xbridge C18/Agilent Zorbax Ext C18カラム(5µm、100×4.6mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中10mm酢酸アンモニウム; 移動相B: ACN)、これらを利用して50%Bを2.00分、50%Bから95%Bを6.00分、95%Bを3.00分、50%Bを3.00分の勾配条件を実行し、これらの条件を4.00分維持した。運転前の平衡時間 4.00分(総運転時間 18.00分)。(サンプル濃度に応じて)1~3µLの注入量を使用した。

20

【0363】

30

方法18 (K84 3分) -OLD

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン(50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters SQ検出器2)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160~1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00mL/分の流量で、YMC Triart C18カラム(3µm、33×2.1mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中0.05% HCOOH; 移動相B: ACN:水(90:10)中0.05% HCOOH)、これらを利用して2%Bを0.75分、2%から10%を0.25分、10%から98%を1.00分、98%Bを0.50分、次いで2%Bを0.40分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡化するためにこれらの条件を0.10分維持した(総運転時間 3.00分)。0.5µLの注入量を使用した。

40

【0364】

方法19 (K84 3分) -OLD BEH極性

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオー

50

ブン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters SQ検出器2）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160～1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、0.80mL/分の流量で、Waters Acquity BEH C8カラム（1.7μm、50×2.1mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中0.05% HCOOH；移動相B：ACN：水（90：10）中0.05% HCOOH）、これらを利用して2%Bを0.75分、2%から10%を0.25分、10%から98%を1.00分、98%Bを0.50分、次いで2%Bを0.40分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.10分維持した（総運転時間 3.00分）。0.5μLの注入量を使用した。

10

【0365】

方法20（K43 6分）

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、DAD及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Agilent HPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Applied Biosystems API2000/2000Trap）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100～800を走査することで質量スペクトルを取得した。イオンスプレー電圧は、正イオン化モードでは5500Vであり、負イオン化モードでは4500Vであり、化合物に応じて、イオン源の温度を300℃、デクスタリング（Declustering）ポテンシャルを8～50Vに維持した。Analyst 1.6.3 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.20mL/分の流量で、Waters Xbridge C18/Agilent Zorbax C18カラム（5μm、50×4.6mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中10mm酢酸アンモニウム；移動相B：ACN）、これらを利用して10%から30%を1.50分、30%から90%を1.50分、90%Bを1.00分、次いで10%Bを1.00分の勾配条件を実行し、これらの条件を1.00分維持した。運転前の平衡時間 0.50分（総運転時間 6.00分）。（サンプル濃度に応じて）1～3μLの注入量を使用した。

20

30

【0366】

方法22（K91 12分）

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters SQ検出器2）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160～1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、0.60mL/分の流量で、Waters Acquity BEH C18カラム（1.7μm、50×2.1mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中5Mm NH4OAc；移動相B：ACN：水（90：10）中5Mm NH4OAc）、これらを利用して2%Bを1.00分、2%から50%を4.00分、50%から98%を3.00分、98%Bを2.00分、2%Bを1.00分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を1.00分維持した（総運転時間

40

50

12.00分)。0.5 μLの注入量を使用した。

【0367】

方法23 (K91 3分)

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン(40℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters SQ検出器2)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160~1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50 kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750 L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、0.60 mL/分の流量で、Waters Acquity C18カラム(1.7 μm、50×2.1 mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中5 Mm NH₄OAc; 移動相B: ACN:水(90:10)中5 Mm NH₄OAc)、これらを利用して5%Bを0.75分、5%から30%を0.25分、30%から98%を1.00分、98%Bを0.25分、5%Bを0.25分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.50分維持した(総運転時間 3.00分)。0.5 μLの注入量を使用した。

10

20

【0368】

方法24 (K91 5分)

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン(40℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters SQ検出器2)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160~1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50 kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750 L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、0.60 mL/分の流量で、Waters Acquity C18カラム(1.7 μm、50×2.1 mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中5 Mm NH₄OAc; 移動相B: ACN:水(90:10)中5 Mm NH₄OAc)、これらを利用して5%Bを0.75分、5%から15%を0.50分、15%から70%を1.25分、70%から98%を1.25分、98%Bを0.50分、5%Bを0.25分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.60分維持した(総運転時間 5.10分)。0.5 μLの注入量を使用した。

30

【0369】

方法25 (K92-3分)

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン(50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters SQ検出器2)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160~1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50 kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750 L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、0.600 mL/分の流量で、Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm、50×2.1 mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相

40

50

A：水中0.05% HCOOH；移動相B：ACN：水（90：10）中0.05% HCOOH）、これらを利用して10% Bを0.75分、10%から50%を0.25分、50%から98%を1.00分、98% Bを0.25分、次いで10% Bを0.35分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.40分維持した（総運転時間 3.00分）。0.5 μ Lの注入量を使用した。

【0370】

方法26（TM）

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、デュアルチャンネルUV検出器及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Shimadzu HPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Applied Biosystems API 2000 / 2000 Trap）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100～800を走査することで質量スペクトルを取得した。イオンスプレー電圧は、正イオン化モードでは5500Vであり、負イオン化モードでは4500Vであり、化合物に応じて、イオン源の温度を300℃、デクスタリング（Declustering）ポテンシャルを8～50Vに維持した。Analyst 1.6.3 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00mL／分の流量で、Gemini NX C18カラム（5 μ m、100×4.6mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中0.1% NH₃；移動相B：ACN）、これらを利用して2% Bを1.50分、2% Bから40% Bを3.50分、40% Bから95% Bを3.00分、95% Bを6.00分、2% Bを1.00分の勾配条件を実行し、これらの条件を4.00分維持した。運転前の平衡時間 4.00分（総運転時間 19.00分）。（サンプル濃度に応じて）1～3 μ Lの注入量を使用した。

【0371】

方法27（K92－3分－YMC）

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters SQ検出器2）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160～1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L／時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00mL／分の流量で、YMC Triart C18カラム（3 μ m、33×2.1mm）において行った。2つの移動相を使用し（移動相A：水中0.05% HCOOH；移動相B：ACN：水（90：10）中0.05% HCOOH）、これらを利用して2% Bを0.75分、2%から10%を0.25分、10%から98%を1.00分、98% Bを0.50分、次いで2% Bを0.40分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡化するためにこれらの条件を0.10分維持した（総運転時間 3.00分）。（サンプル濃度に応じて）0.5～3 μ Lの注入量を使用した。

【0372】

方法28（K92－5分－YMC）

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン（50℃に設定）、ダイオードアレイ検出器（DAD）及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計（Waters SQ検出器2）を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で160～1200を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を15

0℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750 L／時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00 mL／分の流量で、YMC Triart C18カラム(3 μm、33×2.1 mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A：水中0.05% HCOOH；移動相B：ACN：水(90：10)中0.05% HCOOH)、これらを利用して5%Bを0.75分、5%から25%を0.75分、25%から95%を1.50分、95%Bを1.75分、次いで5%Bを0.25分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡化するためにこれらの条件を0.10分維持した(総運転時間 5.10分)。(サンプル濃度に応じて)0.5～3 μLの注入量を使用した。

【0373】

方法29 (K70／71／55／63.5分-YMC)

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン(50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity UPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters ZQ SQD)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100～1000を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50 kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750 L／時間であった。Mass Lynx 4.1 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、1.00 mL／分の流量で、YMC Triart C18カラム(3 μm、33×2.1 mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A：水中0.05% HCOOH；移動相B：ACN：水(90：10)中0.05% HCOOH)、これらを利用して5%Bを0.75分、5%から25%を0.75分、25%から95%を1.50分、95%Bを1.75分、次いで5%Bを0.25分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡化するためにこれらの条件を0.10分維持した(総運転時間 5.10分)。(サンプル濃度に応じて)0.5～3 μLの注入量を使用した。

【0374】

方法30 (K71 5分-BEH)

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン(50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity UPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters ZQ SQD)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100～1000を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50 kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750 L／時間であった。Mass Lynx 4.1 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、0.50 mL／分の流量で、Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm、50×2.1 mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A：水中0.05% HCOOH；移動相B：ACN：水(90：10)中0.05% HCOOH)、これらを利用して2%Bを0.50分、2%から30%を1.00分、30%から95%を1.50分、95%Bを1.00分、次いで2%Bを0.50分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.60分維持した(総運転時間 5.10分)。(サンプル濃度に応じて)0.5～3 μLの注入量を使用した。

【0375】

方法31 (K71 3分-BEH)

HPLC測定を、デガッサを搭載した2つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオープン(50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity UPLCを使用して実施し

10

20

30

40

50

た。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters ZQ SQD)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.40秒で100~1000を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは3.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は750L/時間であった。Mass Lynx 4.1 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、0.60mL/分の流量で、Waters Acquity BEH C18カラム(1.7µm、50×2.1mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中0.05% HCOOH; 移動相B: ACN:水(90:10)中0.05% HCOOH)、これらを利用して5%Bを0.75分、5%から50%を0.45分、50%から98%を0.80分、98%Bを0.25分、次いで5%Bを0.35分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.50分維持した(総運転時間3.10分)。(サンプル濃度に応じて)0.5~3µLの注入量を使用した。

10

【0376】

方法32 (K103-3分)

HPLC測定を、デガッサを搭載した4つのポンプ、サンプルマネージャ、カラムオーブン(50℃に設定)、ダイオードアレイ検出器(DAD)及び以下のそれぞれの方法で指定されるカラムを備えた、Waters Acquity HクラスUPLCを使用して実施した。カラムからの流れをMS質量分析計に分割した。MS検出計(Waters QDA)を、エレクトロスプレーイオン化源を用いて構成した。0.20秒で100~1000を走査することで質量スペクトルを取得した。キャピラリーニードル電圧は、正イオン化モード及び負イオン化モードでは1.50kVであり、イオン源温度を150℃に維持した。脱溶媒ガスとして窒素を使用し、流量は600L/時間であった。Mass Lynx 4.2 Softwareを用いてデータ取得を実施した。逆相HPLCを、0.600mL/分の流量で、Waters Acquity BEH C18カラム(1.7µm、50×2.1mm)において行った。2つの移動相を使用し(移動相A:水中0.05% HCOOH; 移動相B: ACN:水(90:10)中0.05% HCOOH)、これらを利用して10%Bを0.75分、10%から50%を0.25分、50%から98%を1.00分、98%Bを0.25分、次いで10%Bを0.35分の勾配条件を実行し、カラムを再度平衡な状態にするためにこれらの条件を0.40分維持した(総運転時間3.00分)。0.5µLの注入量を使用した。

20

30

【0377】

NMR

すべてのNMRスペクトルを、Topspin Softwareを実行しながら、Bruker Avance 400 MHz分光計を使用して得た。

【0378】

GCMS

GCMS-方法-1:

GC-MSを、Agilent 6890及び5973 N MSDシリーズ装置で行った。

40

カラム: HP-5MS (30×250µm×0.25µm)

キャリアガス: ヘリウム

注入口温度: 250℃

スプリット比: 5:1

キャリアガス流量: 1.0mL/分

溶媒遅延時間: 3分

質量範囲: 50~550 amu

注入量: 1µL

傾斜プロファイル:

最初にオーブン温度を100℃で2分保持し、次いで35℃の割合で上昇させて310

50

℃を6分保持した。総運転時間は14分である。

G C M S－方法－2：

G C－M Sを、A g i l e n t 7 8 9 0 B 及び 5 9 7 7 B M S D シリーズ装置で行った。

カラム：H P－5 M S (3 0 × 2 5 0 μ m × 0 . 2 5 μ m)

キャリアガス：ヘリウム

注入口温度：2 5 0 ℃

スプリット比：2 0 : 1

キャリアガス流量：1 . 0 m L / 分

傾斜プロファイル：

最初にオープン温度を60℃で2分保持し、次いで20℃の割合で上昇させて100℃を2分保持し、40℃の割合で上昇させて310℃を4分保持した。総運転時間は15.25分である。

【0379】

S F C

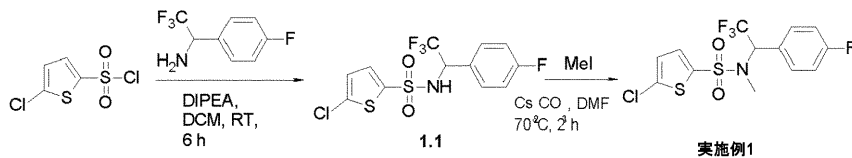
超臨界流体クロマトグラフィー (S F C) 分析を W A T E R S S F C 分析装置で実施した。カラム：C h i r a l p a k I G 2 5 0 × 4 . 6 m m 、粒径 5 μ m 。方法：移動相 A ：二酸化炭素、移動相 B ：ヘキサン / I P A / メタノール 2 / 1 / 1 (0 . 3 % イソプロピルアミン)、イソクラティック流量は 4 . 0 m L / 分、2 0 % の B 、波長：2 4 0 n m 。

【0380】

実施例 1

5－クロロ－N－メチル－N－(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド

【化207】



実施例1

スキーム1

スルホンアミド形成の一般的方法 (方法 A)：

2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド (528.8 mg、2.3 mmol) の D C M (5 mL) 中懸濁液に、D I P E A を添加し (1.2 mL、6.9 mmol)、溶液を 0℃ に冷却した。D C M (0.3 mL) 中 5－クロロチオフェン-2-スルホニルクロリド (500 mg、2.3 mmol) の溶液をここに添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、ヘキサン中15%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、1.1を、無色の粘着性ゴムとして単離した (140 mg、収率16%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) a e 9.68 (d, J = 9.96 Hz, 1H), 7.55–7.49 (m, 2H), 7.31 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.76 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 5.44–5.39 (m, 1H)。

【0381】

5－クロロ－N－メチル－N－(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 1)：

スルホンアミド－N－アルキル化のための一般的方法 (方法 B)：

第二級スルホンアミド (0.307 mmol) 及び M e I (3.067 mmol) の D M F (2 mL) 中攪拌溶液に、K₂C O₃ 又は C s₂C O₃ を添加し (0.46 mmol

10

20

30

40

50

）、RMを室温で8時間攪拌した。反応物を冷水（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（2 × 10 mL）で抽出した。混合した有機部を水（10 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、乾燥（無水Na₂SO₄）させて減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで更に精製し、所望の化合物。

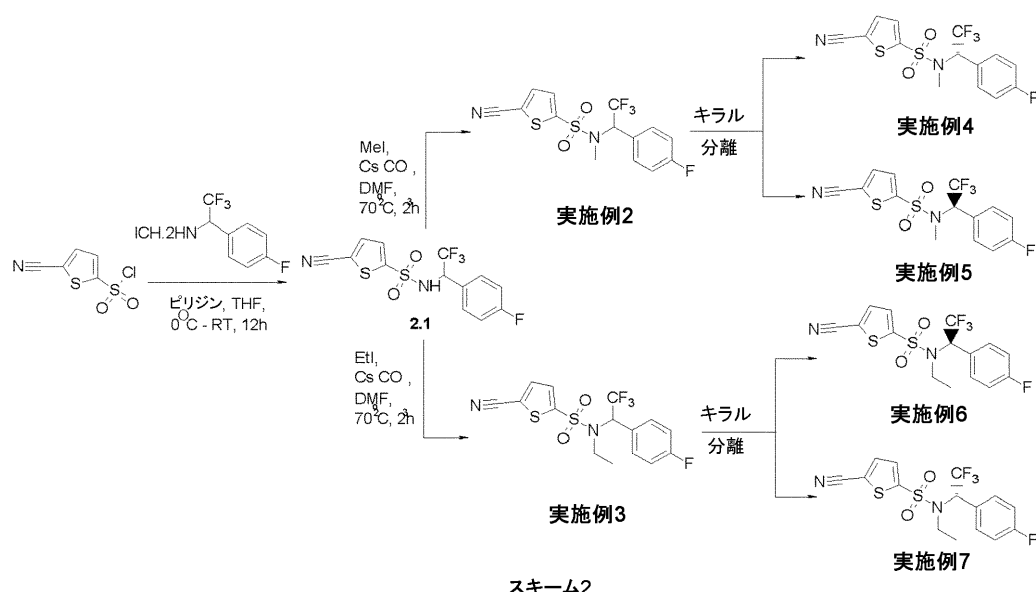
【0382】

中間体1.1のメチル化を、Cs₂CO₃を使用し、方法Bに記載のプロトコールに従い、70℃で実施した。化合物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例1を、明るい黄色のゴムとして単離した（22 mg、収率42%、純度95.04%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）a e 7.71（d, J = 4.1 Hz, 1H）, 7.44（dd, J = 5.4, 8.6 Hz, 2H）, 7.32（d, J = 4.0 Hz, 1H）, 7.26（t, J = 8.8 Hz, 2H）, 6.00（q, J = 8.6 Hz, 1H）, 2.78（s, 3H）。

【0383】

実施例2～実施例7

【化208】



5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド2.1:

中間体2.1の合成を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド及び5-シアノチオフェン-2-スルホンクロリドを使用し、方法Aに記載されるように基本的には実施した。ピリジンを塩基として使用し、溶媒としてTHFを使用した。化合物を、40%酢酸エチル：ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の固体として単離した（90 mg、収率51%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 10.10-9.94（m, 1H）, 7.82（d, J = 4.0 Hz, 1H）, 7.54-7.46（m, 4H）, 7.15（t, J = 8.8 Hz, 2H）, 5.59-5.43（m, 1H）。

【0384】

実施例2

5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド

10

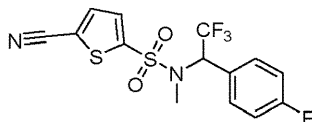
20

30

40

50

【化 2 0 9】



中間体 2.1 のメチル化を、塩基として Cs_2CO_3 を使用し、方法 B に記載のプロトコールに従い、70℃で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 2 を、黄色の油として単離した (15 mg、収率 48%、純度 99.40%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.09 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=5.3, 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.07 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 2.82 (s, 3H)。

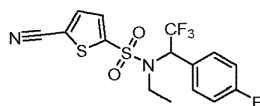
10

【0385】

実施例 3

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド

【化 2 1 0】



20

中間体 2.1 のエチル化を、塩基として Cs_2CO_3 を使用し、方法 B に記載のプロトコールに従い、70℃で実施した。粗生成物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 3 を、黄色の油として単離した (15 mg、収率 46%、純度 99.73%)。GCMS: m/z 実測値 392.1 (CHE 3000-方法-1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.06 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.05 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.45-3.31 (m, 2H), 1.01 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

30

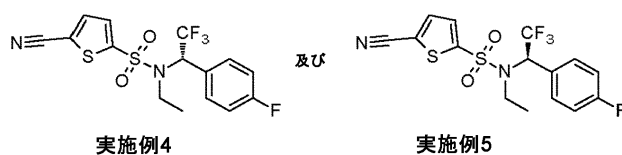
【0386】

実施例 4 及び実施例 5

(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 4) 及び (R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 5) :

【化 2 1 1】

40



実施例4

実施例5

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 3) のキラル分離は、以下に言及する両方のエナンチオマーをもたらした。キラル分離法 1: CHIRALPAK IA (250×20 mm) 5 μ 、流量-18 mL/min、移動相-ヘキサン/ETOH-9

50

5 / 05、溶解度－DCM、波長－268nm、運転時間－22分。

【0387】

(実施例4)：黄色の油(4mg、純度99.41%)。GCMS： m/z 実測値392.0 (CHE 300－方法－3)； ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6)： δ 8.06 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=5.2, 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.27 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.05 (q, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.48－3.33 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

【0388】

(実施例5)：黄色の油(5mg、純度99.15%)。GCMS： m/z 実測値392.0 (CHE 300－方法－3)； ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6)： δ 8.06 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=5.3, 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.27 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.04 (q, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.47－3.31 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

10

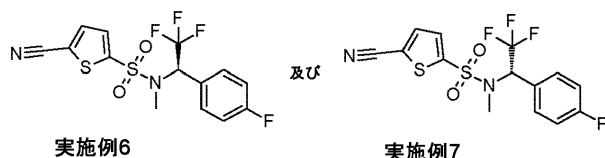
【0389】

実施例6及び7

(R)－5－シアノ－N－メチル－N－(2,2,2－トリフルオロ－1－(4－フルオロフェニル)エチル)チオフェン－2－スルホンアミド(実施例6)及び(S)－5－シアノ－N－メチル－N－(2,2,2－トリフルオロ－1－(4－フルオロフェニル)エチル)チオフェン－2－スルホンアミド(実施例7)

20

【化212】



5－シアノ－N－メチル－N－(2,2,2－トリフルオロ－1－(4－フルオロフェニル)エチル)チオフェン－2－スルホンアミド(実施例2)のキラル分離は、以下に言及する両方のエナンチオマーをもたらした。キラル分離法：CHIRALPAK IG (250×21mm) 5 μ 、流量－21mL/min、移動相－ヘキサン/MEOH/MTBE－96/02/02、溶解度－DCM、波長－268nm、運転時間－25分。

30

【0390】

(実施例6)：黄色の油(4mg、純度99.35%)。GCMS： m/z 実測値377.9 (CHE 300－方法－2)； ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6)： δ 8.08 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=5.3, 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.26 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.07 (q, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 2.82 (s, 3H)。

【0391】

40

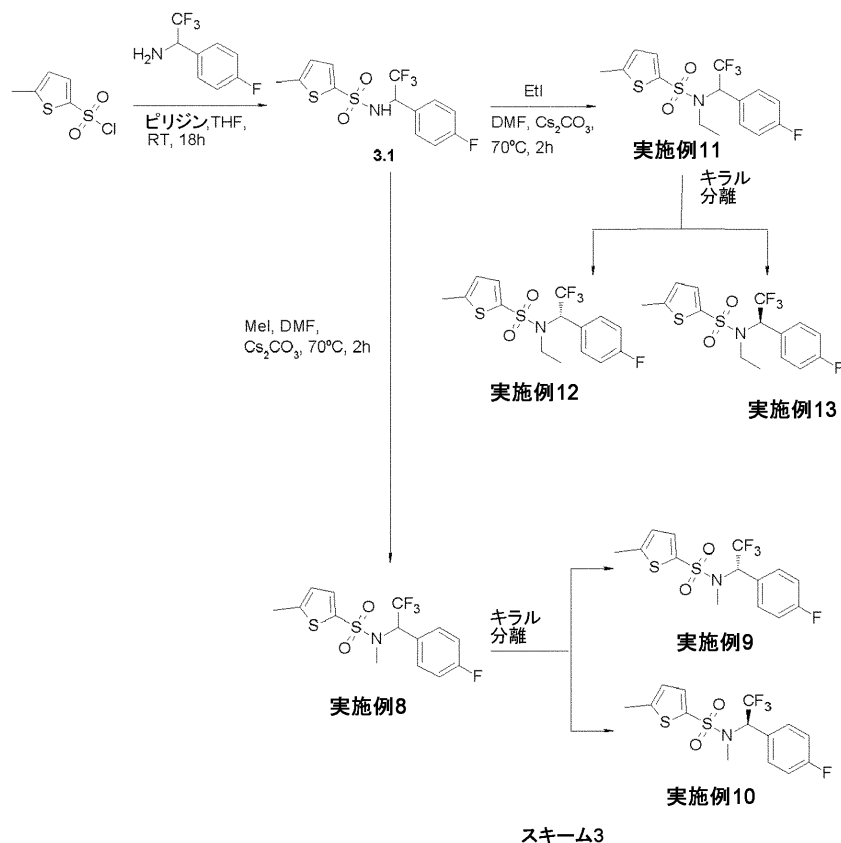
(実施例7)：黄色の油(4mg、純度98.51%)。GCMS： m/z 実測値378.1 (CHE 300－方法－2)； ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6)： δ 8.09 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=5.3, 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.26 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.07 (q, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 2.82 (s, 3H)。

【0392】

実施例8～実施例13

50

【化 2 1 3】



5-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド 3.1: 中間体 3.1 を、塩基として 2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミン及びピリジンを使用し、方法 A に記載の手順に従って 5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、明るい黄色の油として単離した (100 mg、収率 56%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.67 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 5.56–5.03 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H)。

【0393】

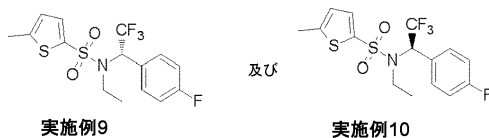
実施例 8

N-エチル-5-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド

中間体 3.1 のエチル化を、塩基として Cs₂CO₃ を使用し、方法 B に記載のプロトコールに従い、70°C で実施した。粗生成物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 8 を、淡黄色のゴムとして単離した (15 mg、収率 55%、純度 98.88%)。LCMS: m/z 実測値 382.1 [M+H]⁺, 室温 3.85 分 (方法 1) [Xbridge C18 カラム 5 μm, 50 × 4.6 mm]; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.42 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 5.2, 8.6 Hz, 2 H), 7.11–7.00 (m, 2 H), 6.74 (dd, J = 1.1, 3.8 Hz, 1 H), 5.74 (q, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.40–3.26 (m, 1 H), 3.21–3.07 (m, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0394】

(S)－N－エチル－5－メチル－N－(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド(実施例9)及び(R)－N－エチル－5－メチル－N－(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド(実施例10)：
【化214】



10

N－エチル－5－メチル－N－(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミドのキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ機器で行った。カラム名：Chiralcel OJ-H (250×21mm)、5 μm、周囲温度において21.0 mL/分の流量で操作した。移動相：95%ヘキサンと5%エタノールとの混合物であり、このイソクラティック混合物を264 nmの波長で最大35分まで維持した。

【0395】

実施例9：無色の粘着性固体(10 mg、純度99.26%)。LCMS：m/z 実測値382.1 [M+H]⁺，室温=3.73分(方法1) [Xbridge C8カラム 5 μm, 50×4.6 mm]；¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.42 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.06 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.74 (dd, J=1.2, 3.7 Hz, 1H), 5.74 (q, J=8.5 Hz, 1H), 3.39–3.26 (m, 1H), 3.21–3.07 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

20

【0396】

実施例10：無色の粘着性固体(10 mg、純度98.33%)。LCMS：m/z 実測値382.2 [M+H]⁺，室温=3.74分(方法1) [Xbridge C8カラム 5 μm, 50×4.6 mm]。 ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=5.1, 8.4 Hz, 2H), 7.06 (t, J=8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.74 (q, J=8.3 Hz, 1H), 3.40–3.26 (m, 1H), 3.21–3.07 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

30

【0397】

実施例11

N,5-ジメチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド

40

中間体3.1のメチル化を、塩基としてCs₂CO₃を使用し、方法Bに記載のプロトコルに従い、70℃で実施した。粗生成物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例11を、淡黄色のゴムとして単離した(15 mg、収率57%、純度96.26%)。LCMS：m/z 実測値368.0 [M+H]⁺，室温=3.72分(方法1) [Xbridge C18カラム 5 μm, 50×4.6 mm]；¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.41 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.07 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.78–6.72 (m, 1H), 5.80 (q, J=8.2 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

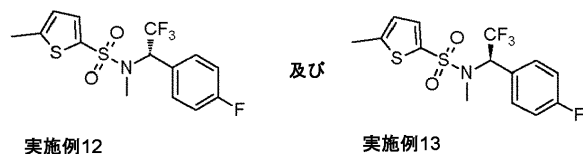
50

【0398】

実施例12及び実施例13

(S)-N, 5-ジメチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド(実施例12)及び(R)-N, 5-ジメチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド(実施例13)

【化215】



10

N, 5-ジメチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミドのキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム名：Chiralcel OJ-H (250×21mm)、5μ、周囲温度において21.0mL/分の流量で操作した。移動相：95%ヘキサンと5%エタノールとの混合物であり、このイソクラティック混合物を264nmの波長で最大20分まで維持した。

20

【0399】

(実施例12)：無色の粘着性固体(10mg、純度99.09%)。LCMS：m/z 実測値367.9 [M+H]⁺，室温=3.64分(方法1) [Xbridge C8カラム 5μm, 50×4.6mm]；¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.42 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.2, 8.5Hz, 2H), 7.07 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.74 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.79 (q, J=8.4Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

【0400】

(実施例13)：無色の粘着性固体(10mg、純度99.63%)。LCMS：m/z 実測値368.0 [M+H]⁺，室温=3.74分(方法1) [Xbridge C8カラム 5μm, 50×4.6mm]；¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.41 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.2, 8.4Hz, 2H), 7.07 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.78-6.72 (m, 1H), 5.79 (q, J=8.4Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

30

【0401】

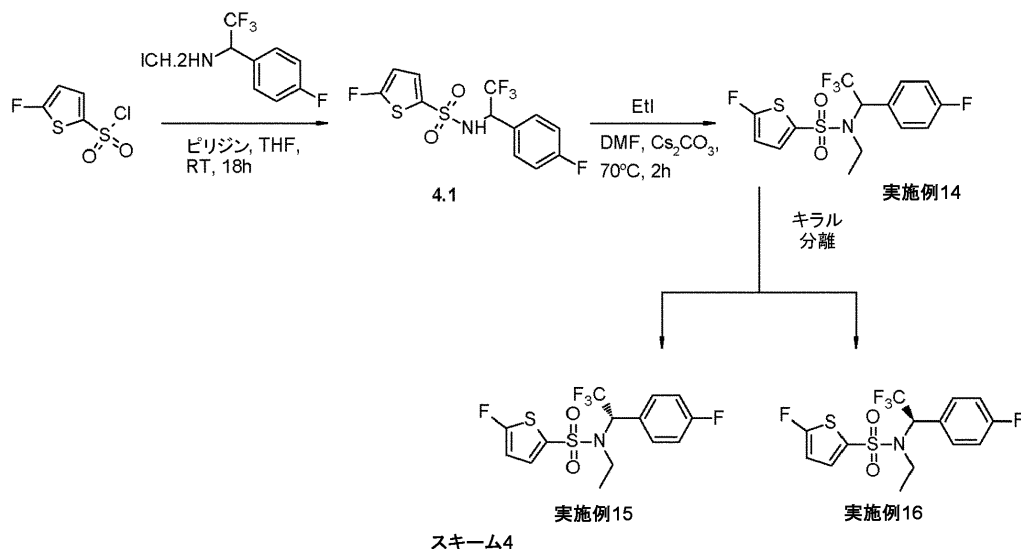
実施例14～実施例16

N-エチル-5-フルオロ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド(実施例14)、(S)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド(実施例15)及び(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド(実施例16)

40

50

【化 2 1 6】



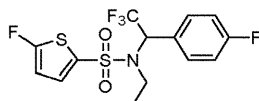
5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド4.1: 中間体4.1を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Aに記載の手順に従って5-フルオロチオフェン-2-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した(300mg、収率42%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.52 (dd, J=5.4, 8.5Hz, 2H), 7.21 (t, J=4.0Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.69 (d, J=4.3Hz, 1H), 5.39 (t, J=8.0Hz, 1H)。

【0402】

実施例14

N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド:

【化 2 1 7】



中間体4.1のエチル化を、塩基としてCs₂CO₃を使用し、方法Bに記載のプロトコルに従い、70℃で予備成形した。化合物(実施例14)を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、明るい黄色の油として単離した(25mg、収率50%、純度93.93%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.62 (t, J=4.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.4, 8.6Hz, 2H), 7.27 (t, J=8.7Hz, 2H), 6.96 (dd, J=1.5, 4.3Hz, 1H), 5.95 (q, J=8.6Hz, 1H), 3.30-3.15 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H)。

【0403】

ラセミ実施例14のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法: キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム名: Chiralcel OJ-H (250×20mm)、5μ、周囲温度において18.0mL/分の流量で操作した。移動相: 85%ヘキサンと15%エタノールとの混合物中

0.1%イソプロピルアミンであり、このイソクラティック混合物を258nmの波長で最大30分まで維持した。

【0404】

実施例15：淡黄色の液体（20mg、純度98.35%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 7.62（t, J=4.1Hz, 1H）, 7.44（dd, J=5.3, 8.6Hz, 2H）, 7.27（t, J=8.8Hz, 2H）, 6.96（dd, J=1.6, 4.4Hz, 1H）, 5.95（q, J=8.4Hz, 1H）, 3.40-3.29（m, 1H）, 3.27-3.17（m, 1H）, 0.99（t, J=7.0Hz, 3H）。

【0405】

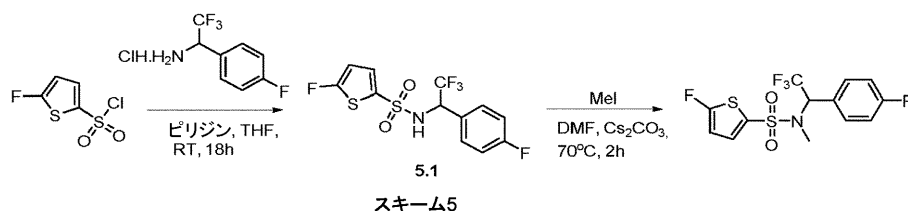
実施例16：明るい黄色の油（20mg、純度97.94%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 7.62（t, J=4.0Hz, 1H）, 7.45（dd, J=5.3, 8.6Hz, 2H）, 7.28（t, J=8.8Hz, 2H）, 6.96（dd, J=1.6, 4.3Hz, 1H）, 5.95（q, J=8.8Hz, 1H）, 3.42-3.31（m, 1H）, 3.27-3.15（m, 1H）, 1.00（t, J=7.2Hz, 3H）。

【0406】

実施例17

5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド

【化218】



5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド（5.1）の合成：中間体（5.1）を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Aに記載の手順に従って、5-フルオロチオチオフェン-2-スルホニルクロリドから合成した。ピリジンを、THF溶媒で塩基として使用した。化合物を、ヘキサン中の20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した（300mg、収率42%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 9.78-9.53（m, 1H）, 7.58-7.46（m, 2H）, 7.25-7.08（m, 4H）, 5.54-5.29（m, 1H）。

【0407】

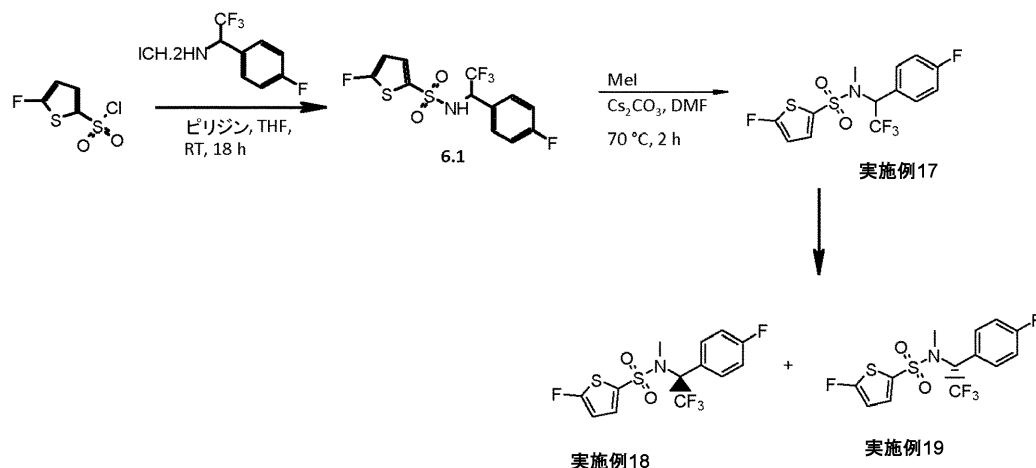
5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド（実施例17）：中間体5.1のメチル化を、塩基としてCs₂CO₃を使用し、方法Bに記載のプロトコールに従い70℃で予備成形した。化合物（実施例17）を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した（20mg、収率43%、純度99.40%）。LCMS：m/z 実測値371.2 [M+H]⁺, 室温=3.67分（方法1）[Xbridge C8カラム 5μm, 50×4.6mm] ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 7.62（t, J=4.1Hz, 1H）, 7.44（dd, J=5.3, 8.6Hz, 2H）, 7.27（t, J=8.8Hz, 2H）, 6.98（dd, J=1.6, 4.4Hz, 1H）, 6.00（q, J=8.4Hz, 1H）, 2.76（s, 3H）

【0408】

実施例 18 及び実施例 19

5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 18) 及び 5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 19)

【化 219】



5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド 6.1: 中間体 6.1 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 A に記載の手順に従って 5-フルオロチオフェン-2-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した (300 mg、収率 42%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H)。

【0409】

ラセミ化合物である実施例 17 のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法: キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ機器で行った。カラム名: Chiralcel OJ-H (250 × 20 mm)、5 μ、周囲温度において 18 mL / 分の流量で操作した。移動相: 98% ヘキサンと 2% エタノールとの混合物であり、このイソクラティック混合物を 256 nm の波長で最大 25 分まで維持した。

【0410】

実施例 18: 無色の粘着性ゴム (10 mg、純度 99.35%)。GCMS: m/z 実測値 371.1 (CHE 300-方法) (HP-5MS (30 × 250 μm × 0.25 μm)); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.62 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 5.98 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H)。

【0411】

実施例 19: 無色の粘着性ゴム (10 mg、純度 99.35%)。GCMS: m/z 実測値 371.1 (CHE 300-方法) (HP-5MS (30 × 250 μm × 0.25 μm)); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.62 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 7.27 (t,

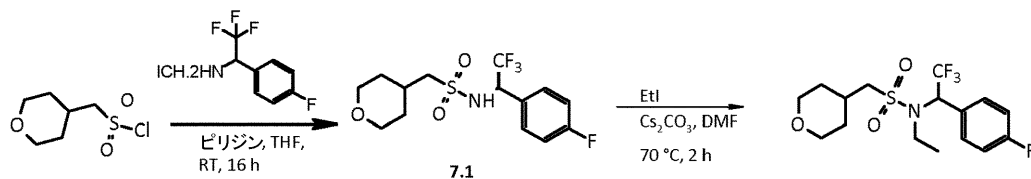
$J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H), 6.99 (dd, $J = 1.5$, 4.4 Hz , 1 H), 5.99 (q, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1 H), 2.76 (s, 3 H).

【0412】

実施例 20

N-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)メタンスルホンアミド

【化220】



10

スキーム7

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)メタンスルホンアミド 7.1:

中間体 7.1 の合成を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンを使用し、方法 A に記載のプロトコールに従い、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタンスルホニルクロリドから合成した。ピリジンを使用し、溶媒として THF を使用した。化合物を、ヘキサン中の 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の固体として単離した (45 mg、収率 50%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.89 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.69 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2 H), 7.30 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2 H), 5.50–5.17 (m, 1 H), 3.91–3.49 (m, 2 H), 3.23–2.67 (m, 4 H), 1.86–1.55 (m, 2 H), 1.36–0.97 (m, 3 H).

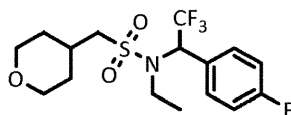
20

【0413】

N-エチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)メタンスルホンアミド:

30

【化221】



中間体 7.1 のエチル化を、方法 B に記載のプロトコールに従い、70 °C で実施した。粗生成物を、ヘキサン中 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 20 を、無色のゴムとして単離した (19 mg、収率 45%、純度 98.81%)。GCMS: m/z 実測値 383.1 (CHE 300-方法) (HP-5MS (30 × 250 μm × 0.25 μm); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 (dd, $J = 5.3$, 8.5 Hz , 2 H), 7.33 (t, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H), 5.81 (q, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H), 3.81 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 2 H), 3.29–3.05 (m, 4 H), 2.18–1.97 (m, 1 H), 1.83–1.63 (m, 3 H), 1.42–1.27 (m, 3 H), 0.95 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H).

40

【0414】

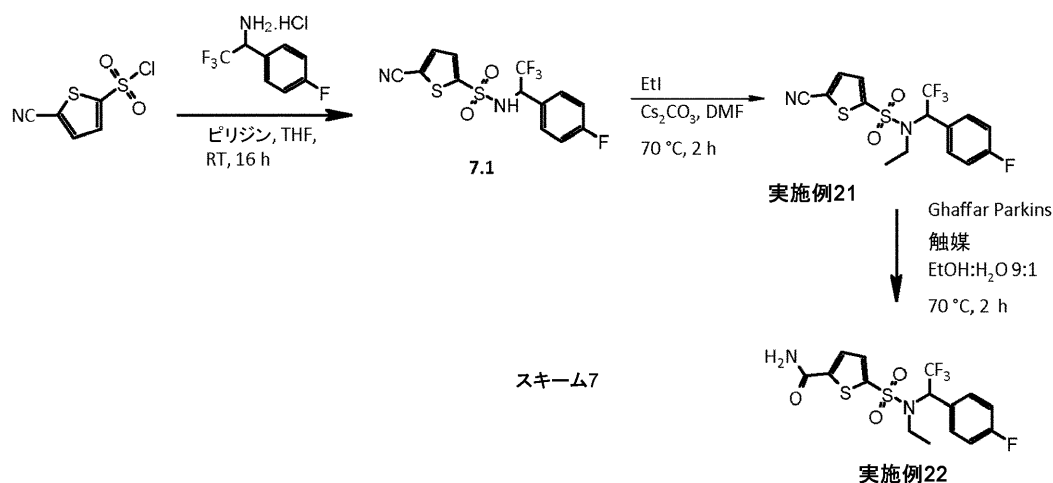
実施例 21 及び実施例 22

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェ

50

ニル) エチル) チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 21) 及び 5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例 22)

【化 222】



10

5-シアノ-N-(1-(4-フルオロフェニル)-2,2-ジメチルプロピル)チオフェン-2-スルホンアミド 7.1:

中間体 7.1 の合成を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド及び 5-シアノチオフェン-2-スルホンクロリドを使用し、方法 A に記載されるように基本的には予備成形した。ピリジンを塩基として使用し、溶媒として THF を使用した。化合物を、40% 酢酸エチル:ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の固体として単離した (90 mg、収率 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.10–9.94 (m, 1H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54–7.46 (m, 4H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.59–5.43 (m, 1H)。

20

30

【0415】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 21)

中間体 7.1 のエチル化を、塩基として Cs₂CO₃ を使用し、方法 B に記載のプロトコールに従い、70 °C で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 21 を、黄色の油として単離した (15 mg、収率 46%、純度 99.73%)。GCMS: m/z 実測値 392.1 (CHE 300-方法-1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.05 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.45–3.31 (m, 2H), 1.01 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

40

【0416】

5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チオフェン-2-カルボキシアミド (実施例 22)

ニトリルの加水分解: 方法 N: エタノール: 水 (9:1) (2 mL) 中実施例 21 (55 mg、0.14 mmol) の攪拌溶液に、Ghaffar Parkins 触媒 (6 mg、0.014 mmol) を添加し、反応混合物を 70 °C で 2 時間加熱した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、ヘキサン中 50% 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製した。所望の化合物である実施例 22 を、白色の粘着性固体として単

50

離した (39 mg、収率 68%、純度 99.10%)。LCMS: m/z 実測値 409.11 [M-H], 室温 = 2.70 分 (方法 4) [Xbridge C18 カラム (3.5 μ m, 50 $\times$ 3 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.79 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=5.3, 8.6$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.97 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.43–3.32 (m, 1H), 3.30–3.17 (m, 1H), 1.00 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

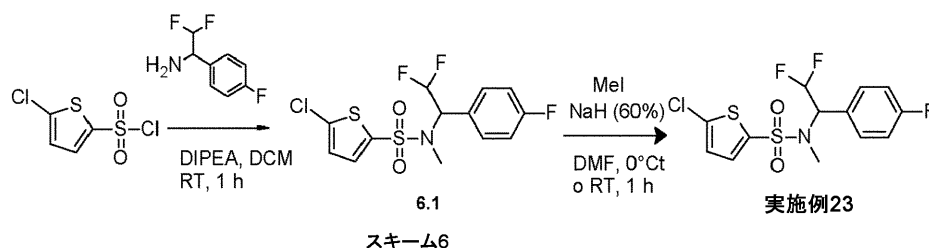
【0417】

実施例 23

5-クロロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-N-メチルチオフエン-2-スルホンアミド

10

【化223】



20

5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフエン-2-スルホンアミド (6.1): 中間体 6.1 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 A に記載の手順に従って 5-フルオロチオフエン-2-スルホニルクロリドから合成した。ピリジン塩基として使用し、溶媒として THF を使用した。化合物を、ヘキサン中の 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した (300 mg、収率 42%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.78–9.53 (m, 1H), 7.58–7.46 (m, 2H), 7.25–7.08 (m, 4H), 5.54–5.29 (m, 1H).

30

【0418】

中間体 6.1 のメチル化を、方法 B に記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、ヘキサン中 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 23 を、褐色の油として単離した (50 mg、収率 48%、純度 99.51%)。GCMS: m/z 実測値 369.0 (CHE 300-方法); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.61 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=5.3, 8.6$ Hz, 2H), 7.36–7.20 (m, 3H), 6.92–6.54 (m, 1H), 5.40–5.27 (m, 1H), 2.79 (s, 3H).

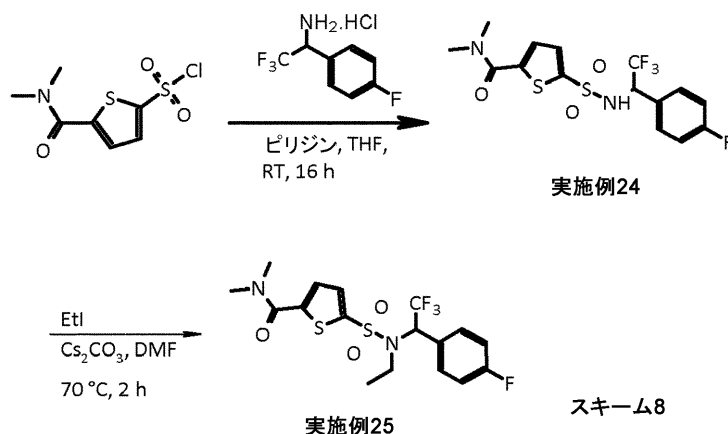
【0419】

40

実施例 24 及び実施例 25

N,N-ジメチル-5-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チオフエン-2-カルボキシアミド (実施例 24) 及び 5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-N,N-ジメチルチオフエン-2-カルボキシアミド (実施例 25)

【化 2 2 4】



10

20

30

40

所望の化合物である実施例 2 4 を、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 A に記載のプロトコールに従い、5-(ジメチルカルバモイル)チオフェン-2-スルホニルクロリドから合成した。ピリジンを塩基として使用し、溶媒として THF を使用した。化合物を、ヘキサン中の 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、白色の固体として単離した (150 mg、収率 33%、純度 95.06%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.49-5.40 (m, 1H), 2.98 (s, 6H)。

【0420】

5-(N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-N,N-ジメチルチオフェン-2-カルボキシアミド (実施例 2 5) :

中間体である実施例 2 4 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、70 °C で実施した。粗生成物を、ヘキサン中 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 2 5 を、淡黄色の粘着性ゴムとして単離した (70 mg、収率 52%、純度 98.7%)。LCMS: m/z 実測値 439.0 [M+H]⁺, 室温 = 3.48 分 (方法 4) [Xbridge C18 カラム (5 μm, 50 × 4.6 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.2, 8.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.99 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.21-2.95 (m, 6H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

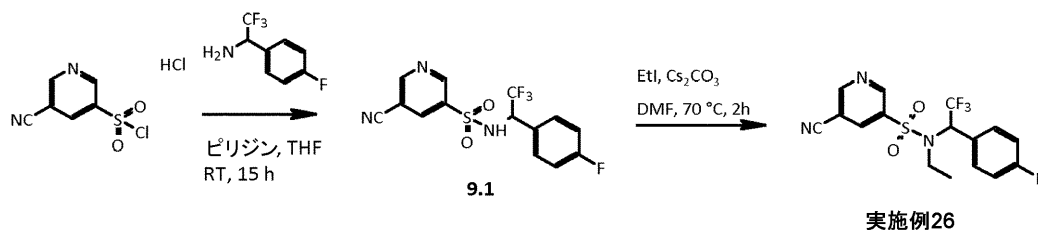
【0421】

実施例 2 6

5-シアノ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

50

【化 2 2 5】



スキーム9

10

5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド:

中間体 9.1 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 A に記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンイルクロリドから合成した。ピリジンを塩基として使用し、溶媒として THF を使用した。化合物を、ヘキサン中 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した (300 mg、収率 34%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.96–9.65 (m, 1H), 9.13 (d, J=1.5 Hz, 1H), 9.00 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.43 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.11 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.50 (d, J=7.7 Hz, 1H)。

20

【0 4 2 2】

中間体 9.1 のエチル化を、方法 B に記載のプロトコールに従い、70 °C で実施した。粗生成物を、ヘキサン中 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 26 を、無色のゴムとして単離した (25 mg、収率 28%、純度 97.40%)。LCMS: m/z 実測値 388.1 [M+H]⁺, 室温 = 3.62 分 (方法 4) [Xbridge C18 カラム (5 μm, 50 × 4.6 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (dd, J=1.9, 9.8 Hz, 2H), 8.90 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.07 (q, J=8.8 Hz, 1H), 3.56–3.32 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

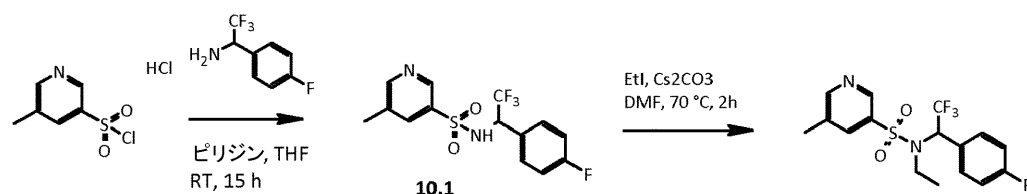
30

【0 4 2 3】

実施例 27

N-エチル-6-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド

【化 2 2 6】



スキーム10

40

6-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド 10.1: 中間体 10.1 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 A

50

に記載のプロトコールに従い、6-メチルピリジン-2-スルホニルクロリドから合成した。ピリジンを塩基として使用し、溶媒としてTHFを使用した。化合物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した(300mg、収率34%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.41(d, J=9.8Hz, 1H), 7.80(t, J=7.8Hz, 1H), 7.64(d, J=7.8Hz, 1H), 7.47(dd, J=5.3, 8.4Hz, 2H), 7.33(d, J=7.3Hz, 1H), 7.10(t, J=8.8Hz, 2H), 5.45-5.15(m, 1H), 2.27(s, 3H)。

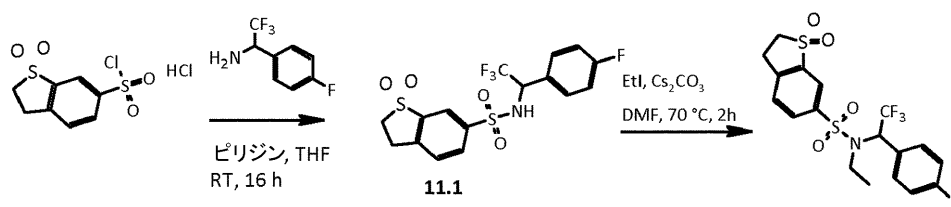
【0424】

実施例27：中間体6.1のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、70℃で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例27を、オフホワイト色の固体として単離した(10mg、収率23%、純度99.70%)。LCMS:m/z 実測値377.31[M+H]⁺, 室温3.20分(方法2)[Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)];¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.93(t, J=8.0Hz, 1H), 7.79(d, J=7.6Hz, 1H), 7.52(t, J=8.8Hz, 3H), 7.21(t, J=8.8Hz, 2H), 5.80(q, J=9.2Hz, 1H), 3.44-3.29(m, 2H), 0.94(t, J=6.8Hz, 3H)。

【0425】

実施例28

N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミド1,1-ジオキシド【化227】



スキーム11

実施例28

N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミド1,1-ジオキシド11.1:

中間体11.1の合成を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Aに記載のプロトコールに従い、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホニルクロリド1,1-ジオキシドから合成した。ピリジンを塩基として使用し、溶媒としてTHFを使用した。化合物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色の油として単離した(40mg、収率50%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.48(d, J=10.2Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.88(d, J=8.2Hz, 1H), 7.59(d, J=8.0Hz, 1H), 7.43(t, J=5.1Hz, 2H), 7.06(t, J=8.5Hz, 2H), 5.59-5.40(m, 1H), 3.62(t, J=7.0Hz, 2H), 3.36(d, J=6.8Hz, 2H)。

【0426】

中間体11.1のエチル化を、方法Bに記載のプロトコールに従い、70℃で実施した。粗生成物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例28を、オフホワイト色の固体として単

離した (50 mg、収率 47%、純度 99.44%)。LCMS: m/z found ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.17 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.52–7.44 (m, 2H), 7.21 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.27–6.05 (m, 1H), 3.70 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.29–3.17 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

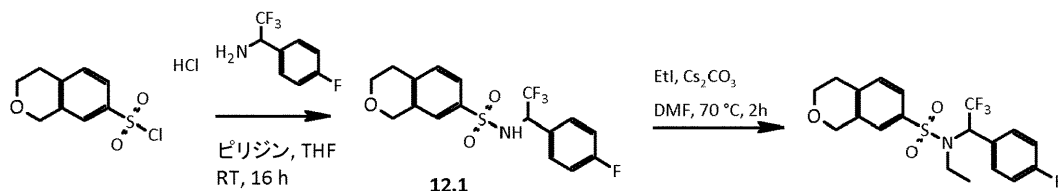
【0427】

実施例 29

N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イソクロマン-7-スルホンアミド

10

【化228】



スキーム12

実施例29

20

N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イソクロマン-7-スルホンアミド 12.1:

中間体 12.1 の合成を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 A に記載のプロトコールに従い、イソクロマン-7-スルホンクロリドから合成した。ピリジン塩基として使用し、溶媒として THF を使用した。化合物を、ヘキサン中 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した (370 mg、収率 74%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.44–7.36 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.28 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.86–3.72 (m, 2H), 2.72 (t, $J=5.4$ Hz, 2H)。

30

【0428】

中間体 12.1 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、70 °C で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 29 を、無色のゴムとして単離した (50 mg、収率 47%、純度 99.63%)。LCMS: m/z 実測値 418.25 [M+H]⁺, 室温 3.27 分 (方法 2) [Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.84 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.91 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.38–3.15 (m, 2H), 2.89 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

40

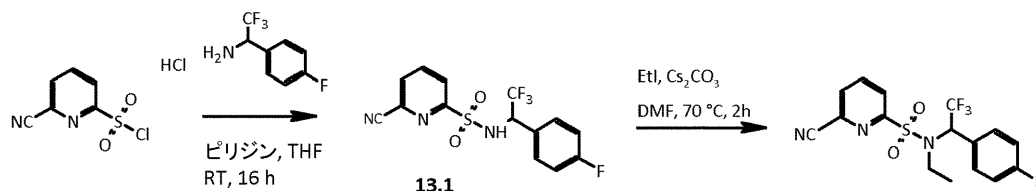
【0429】

実施例 30

6-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド

50

【化 2 2 9】



スキーム13

実施例30

10

6-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド:

中間体13.1を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Aに記載のプロトコールに従い、6-シアノピリジン-2-スルホンイルクロリドから合成した。ピリジンを塩基として使用し、溶媒としてTHFを使用した。化合物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した(310mg、収率34%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.82(d, J=9.9 Hz, 1H), 8.27-8.19(m, 1H), 8.18-8.10(m, 2H), 7.46(dd, J=5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.10(t, J=8.8 Hz, 2H), 5.37(q, J=8.5 Hz, 1H)。

20

【0430】

中間体13.1のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、70°Cで予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例30を、無色のゴムとして単離した(25mg、収率58%、純度96.19%)。LCMS:m/z 実測値388.2[M+H]⁺, 室温3.12分(方法2)[Acquity BEH C18カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.41-8.26(m, 3H), 7.57-7.47(m, 2H), 7.28-7.17(m, 2H), 7.27-7.19(m, 2H), 5.94(q, J=8.7 Hz, 1H), 3.40(q, J=7.0 Hz, 2H), 0.91(t, J=7.0 Hz, 3H)。

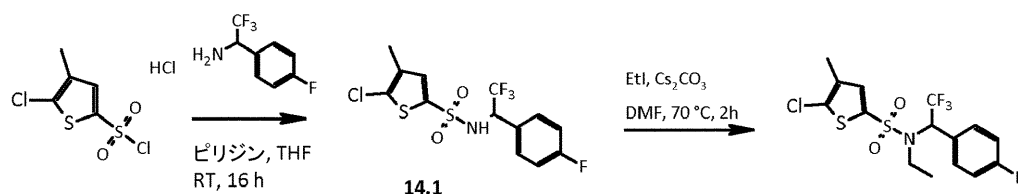
30

【0431】

実施例31

5-クロロ-N-エチル-4-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド

【化 2 3 0】



スキーム14

実施例31

40

5-クロロ-4-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド14.1:

中間体14.1の合成を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Aに記載のプロトコールに従い、5-クロロ-4-メチルチオフェン-2-スルホンイルクロリドから合成した。ピリジンを塩基

50

として使用し、溶媒としてTHFを使用した。化合物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した(360mg、収率71%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.62(s, 1H), 7.49(dd, J=5.5, 8.5Hz, 2H), 7.13(t, J=8.8Hz, 3H), 5.31(s, 1H), 1.98(s, 3H)。

【0432】

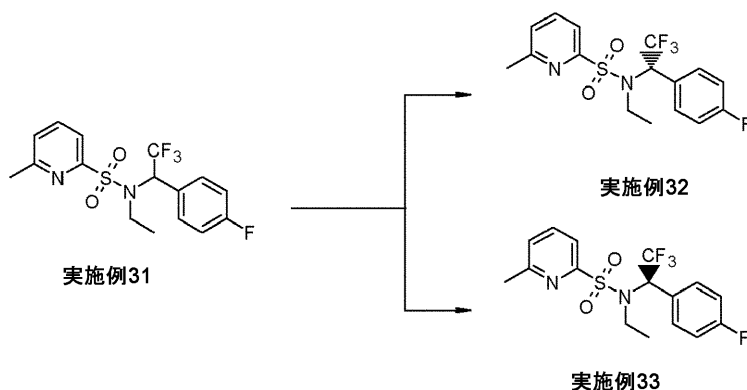
中間体14.1のエチル化を、方法Dに記載のプロトコルに従い、70℃で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例31を、無色のゴムとして単離した(50mg、収率47%、純度98.18%)。LCMS:m/z 実測値415.9[M+H]⁺, 室温=4.06分(方法4)[Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.63(s, 1H), 7.45(dd, J=5.3, 8.6Hz, 2H), 7.27(t, J=8.8Hz, 2H), 5.92(q, J=8.7Hz, 1H), 3.39–3.32(m, 1H), 3.27–3.19(m, 1H), 2.16(s, 3H), 1.01(t, J=7.0Hz, 3H)。

【0433】

実施例32及び実施例33

(S)-N-エチル-6-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド(実施例32)及び(R)-N-エチル-6-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-2-スルホンアミド(実施例33)

【化231】



ラセミ実施例30のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法:キラル分離を、Agilent1200シリーズ機器で行った。カラム名:Chiralcel OJ-H(250×21mm)、5μ、周囲温度において21.0mL/分の流量で操作した。移動相:85%ヘキサンと15%エタノールとの混合物であり、このイソクラティック混合物を268nmの波長で最大20分まで維持した。

【0434】

実施例32:10mg(無色の粘着性ゴム、純度99.84%)。LCMS:m/z 実測値377.1[M+H]⁺, 室温=3.71分(方法4)[Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.81(d, J=7.7Hz, 1H), 7.74(t, J=7.7Hz, 1H), 7.57(dd, J=5.2, 8.6Hz, 2H), 7.30(d, J=7.6Hz, 1H), 7.04(t, J=8.6Hz, 2H), 5.84(q, J=8.4Hz, 1H), 3.45–3.27(m, 2H), 2.60(s, 3H), 0.93(t, J=6.8Hz, 3H)。

【0435】

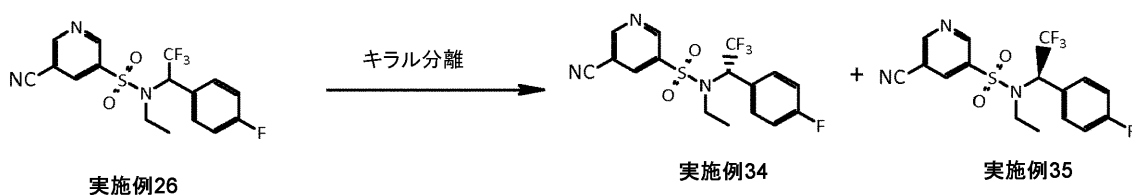
実施例 33：10 mg（明るい黄色の粘着性ゴム、純度 99.27%）。LCMS： m/z 実測値 377.1 $[M+H]^+$ ，室温 = 3.73 分（方法 4）[Xbridge C18 カラム（5 μ m，50 $\times$ 4.6 mm）]； ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム- d ） δ 7.80（d， J = 7.7 Hz，1H），7.74（t， J = 7.6 Hz，1H），7.57（dd， J = 5.2，8.5 Hz，2H），7.30（d， J = 7.7 Hz，1H），7.04（t， J = 8.6 Hz，2H），5.84（q， J = 8.2 Hz，1H），3.41–3.31（m，2H），2.60（s，3H），0.94（t， J = 7.2 Hz，3H）。

【0436】

実施例 34 及び 実施例 35

（S）-5-シアノ-N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミド（実施例 34）及び（R）-5-シアノ-N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミド（実施例 35）

【化 232】



スキーム 16

ラセミ実施例 26 のキラル分離により、スキーム 16 に示す両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ 機器で行った。カラム名：Chiralpak IG（250 $\times$ 21 mm）、5 μ 、周囲温度において 21.0 mL / 分の流量で操作した。移動相：80% ヘキサンと 10% ジクロロメタンと 10% エタノールとの混合物であり、このイソクラティック混合物を 230 nm の波長で最大 18 分まで維持した。

【0437】

実施例 34：淡黄色の粘着性ゴム（10 mg、純度 99.88%）。LCMS： m/z 実測値 386.1 $[M+H]^+$ ，室温 = 3.57 分（方法 4）[Xbridge C18 カラム（5 μ m，50 $\times$ 4.6 mm）]； ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.31（dd， J = 1.9，9.8 Hz，2H），8.90（t， J = 1.8 Hz，1H），7.45（dd， J = 5.3，8.6 Hz，2H），7.26（t， J = 8.8 Hz，2H），6.07（q， J = 8.8 Hz，1H），3.52–3.32（m，2H），0.99（t， J = 7.0 Hz，3H）。

【0438】

実施例 35：淡黄色の粘着性ゴム（10 mg、純度 94.36%）。LCMS： m/z 実測値 386.1 $[M+H]^+$ ，室温 = 3.60 分（方法 4）[Xbridge C18 カラム（5 μ m，50 $\times$ 4.6 mm）]； ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.31（dd， J = 2.1，9.4 Hz，2H），8.89（t， J = 2.1 Hz，1H），7.45（dd， J = 5.3，8.6 Hz，2H），7.26（t， J = 8.8 Hz，2H），6.08（q， J = 8.8 Hz，1H），3.56–3.31（m，2H），1.00（t， J = 7.2 Hz，3H）。

【0439】

実施例 36：N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1，3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミド

10

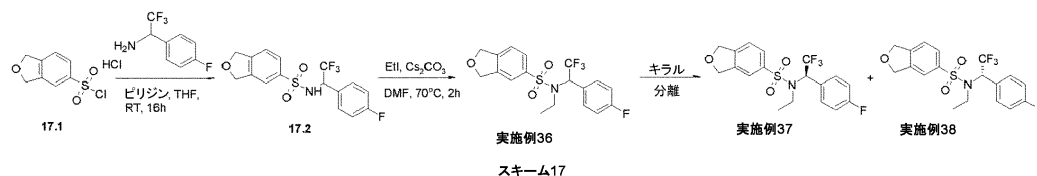
20

30

40

50

【化 2 3 3】



N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1，3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミド15.2：方法O：THF（1mL）中ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホニルクロリド17.1（250.0mg、1.14mmol）及びTHF（1mL）中2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エタン-1-アミンヒドロクロリド（262mg、1.14mmol）の攪拌溶液に、ピリジン（0.7mL、8.01mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化させ、残渣をカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル、溶出液ヘキサン中30%EtOAc）で精製し、N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1，3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミド17.2を、無色の油として得た（220mg、収率47%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 9.23（d，J=10.4Hz，1H），7.59-7.49（m，2H），7.41（t，J=5.7Hz，2H），7.31（d，J=7.8Hz，1H），7.07（t，J=8.8Hz，2H），5.43-5.19（m，1H），4.92（d，J=18.2Hz，4H）

【0440】

N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1，3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミド：方法D：DMF（0.5mL）中化合物であるN-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1，3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミドの攪拌溶液17.2（220.0mg、0.58mmol）に、Cs₂CO₃（286mg、0.88mmol）及びヨウ化エチル（0.07mL、0.88mmol）を添加した。反応混合物を70℃で2時間攪拌した。反応混合物を、水（5mL）で希釈し、EtOAc（2×10mL）で抽出した。混合した有機層を水（10mL）及びブライン（10mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム無水物上で乾燥させ、これを減圧下で濃縮した。粗生成物を、コンビフラッシュカラムで精製し、N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1，3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミドを、オフホワイト色の固体として得た（80mg、収率33%、純度99.59%）。LCMS：m/z 実測値404.2 [M+H]⁺，室温=3.54分（方法4）[Waters Xbridge C18カラム（5μm，50×4.6mm）]；¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）：δ 7.80（d，J=8.0Hz，1H），7.73（s，1H），7.46（dd，J=5.2，8.6Hz，2H），7.37（d，J=8.0Hz，1H），7.08（t，J=8.6Hz，2H），5.83（q，J=8.4Hz，1H），5.34-4.95（m，4H），3.40-3.26（m，1H），3.19-3.04（m，1H），0.90（t，J=7.0Hz，3H）。

【0441】

実施例37及び実施例38

（S）-N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1，3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミド（実施例37（EN-1））及び（R）-N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）1，3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-スルホンアミド（実施例38（EN-2））

ラセミ実施例36のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム：

CHIRALCEL OJ-H (250×21mm)、5 μ 、周囲温度において21.0 mL/分の流量で操作した。移動相：90%ヘキサンと10%エタノールとの混合物中0.1%イソプロピルアミンであり、このイソクラティック混合物を250nmの波長で最大24分まで維持した。

【0442】

実施例37 [EN-1]：オフホワイト色の固体（純度96.80%）。LCMS：m/z 実測値404.2 [M+H]⁺，室温=3.62分（方法4）[Waters Xbridge C18カラム（5 μ m，50×4.6mm）]；¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）： δ 7.80（d，J=8.4Hz，1H），7.73（s，1H），7.46（t，J=5.6Hz，2H），7.36（d，J=8.0Hz，1H），7.08（t，J=8.6Hz，2H），5.82（q，J=8.5Hz，1H），5.15（d，J=4.0Hz，4H），3.38-3.28（m，1H），3.17-3.07（m，1H），0.91（t，J=7.1Hz，3H）。

10

【0443】

実施例38 [EN-2]：オフホワイト色の固体（純度98.40%）。LCMS：m/z 実測値404.2 [M+H]⁺，室温=3.74分（方法4）[Waters Xbridge C18カラム（5 μ m，50×4.6mm）]；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）： δ 7.88-7.79（m，2H），7.51（d，J=7.8Hz，1H），7.42（dd，J=5.4，8.6Hz，2H），7.23（t，J=8.8Hz，2H），5.95（q，J=8.7Hz，1H），5.05（d，J=9.4Hz，4H），0.93（t，J=7.0Hz，3H）。

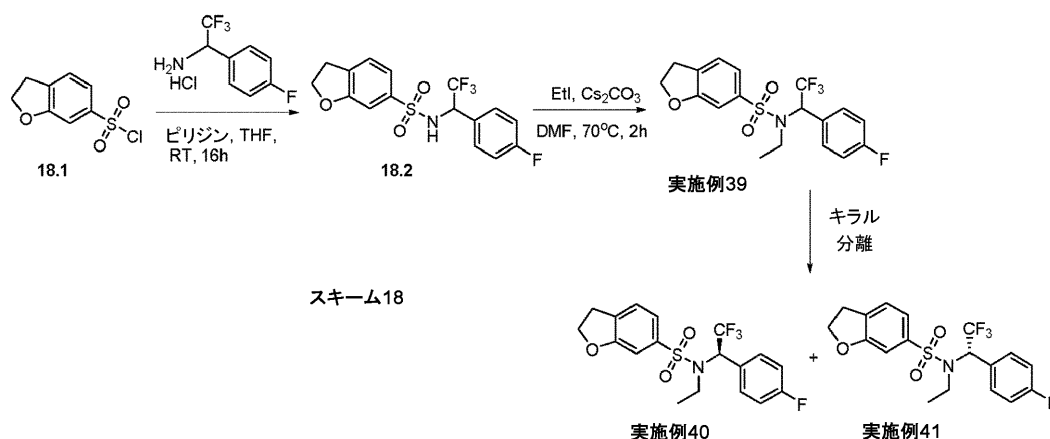
20

【0444】

実施例39

N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミド

【化234】



30

N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミド18.2：中間体18.2を、2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い、2，3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンニルクロリド18.1から合成した。粗生成物を、コンビフラッシュカラムで精製し、N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-2，3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミドを、無色の油として得た（200mg、純度43%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）： δ 9.14（d，J=10.4Hz，1H），7.43（dd，J=5.5，8.6Hz，2H），7.21（d，J=7.7Hz，1H），7.16-7.03（m，3H），6.91（d，J=1.6H

40

50

z, 1H), 5.38–5.21 (m, 1H), 4.51 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J=8.8 Hz, 2H).

【0445】

N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミド 実施例39: 18.2のエチル化を、Cs₂CO₃を使用し、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミドを、オフホワイト色の固体として得た(70mg、純度32%、純度99.25%)。LCMS:m/z 実測値404.2 [M+H]⁺, 室温=3.52分(方法4) [Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.48–7.34 (m, 3H), 7.32–7.20 (m, 2H), 7.06 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.79 (q, J=8.6 Hz, 1H), 4.65 (t, J=8.9 Hz, 2H), 3.38–3.23 (m, 3H), 3.16–3.02 (m, 1H), 0.92 (t, J=7.1 Hz, 3H).

10

【0446】

実施例40及び実施例41

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミド(実施例40 [EN-1])及び(S)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-スルホンアミド(実施例41 [EN-2]):

20

ラセミ実施例39のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法: キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム名: CHIRALPAK IG(250×21mm)、5μ、周囲温度において21.0mL/分の流量で操作した。移動相: 95%ヘキサンと5%イソプロピルアルコールとの混合物であり、このイソクラティック混合物での動作を228nmの波長で最大35分まで維持した。

【0447】

30

実施例40: オフホワイト色の固体(純度99.81%)。LCMS:m/z 実測値404.2 [M+H]⁺, 室温=3.76分(方法4) [Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d): δ 7.48–7.35 (m, 3H), 7.28 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.26–7.16 (m, 2H), 7.06 (t, J=8.4 Hz, 2H), 5.79 (q, J=8.4 Hz, 1H), 4.66 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.28 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.17–3.02 (m, 1H), 0.92 (t, J=7.0 Hz, 3H).

【0448】

実施例4: オフホワイト色の粘着性ゴム(純度99.90%)。LCMS:m/z 実測値404.2 [M+H]⁺, 室温=3.74分(方法4) [Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.46–7.35 (m, 4H), 7.30–7.18 (m, 3H), 5.95 (q, J=8.8 Hz, 1H), 4.61 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.36–3.20 (m, 4H), 3.19–3.05 (m, 1H), 0.90 (t, J=7.0 Hz, 3H).

40

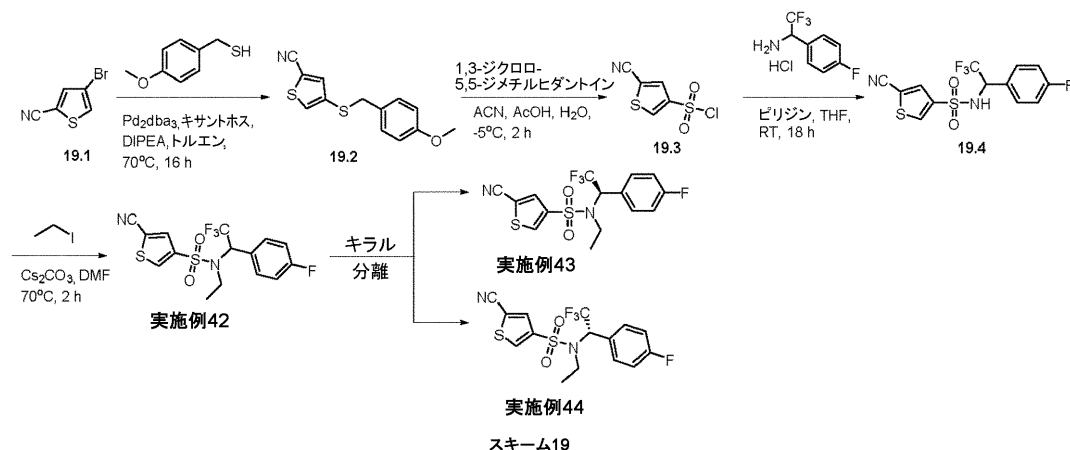
【0449】

実施例42

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-3-スルホンアミド

50

【化 2 3 5】



10

4-((4-メトキシベンジル)チオ)チオフエン-2-カルボニトリル19.2の合成：中間体19.2を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、4-ブロモチオフエン-2-カルボニトリル19.1から70℃で合成した。粗生成物を、0～30%酢酸エチル-ヘキサンを使用するコンビフラッシュカラムで精製し、4-((4-メトキシベンジル)チオ)チオフエン-2-カルボニトリルを、黄色の油として単離した(600mg、収率86%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 7.94(d, J=1.2Hz, 1H), 7.80(d, J=1.2Hz, 1H), 7.22(d, J=8.5Hz, 2H), 6.86(d, J=8.5Hz, 2H), 4.17(s, 2H), 3.71(s, 3H)。

20

【0450】

5-シアノチオフエン-3-スルホニルクロリド19.3方法T：中間体19.2(227mg、0.906mmol)をCH₃CN(5mL)中に溶解させ、溶液に水(0.3mL)とAcOH(0.1mL)との混合物を添加した。次いでこれを-5℃で冷却し、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン(268mg、1.359mmol)をここに添加した。次いでRMを-5℃で30分攪拌した。次いでRMを水でクエンチし、DCM(10mL)で抽出した。有機部をブラインで洗浄し、溶媒を室温において減圧下で気化した。粗生成物を、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。粗スルホニルクロリド19.3を、更に精製することなく、以降のステップで直ちに使用した。

30

【0451】

5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフエン-3-スルホンアミド19.4の合成：中間体19.4を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドに使用し、方法Oに記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド19.3から合成した。化合物を、30%EA-ヘキサンを使用してコンビフラッシュカラムで精製し、5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフエン-3-スルホンアミドを、明るい黄色のゴムとして得た(100mg、収率38%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 9.54(d, J=9.8Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.46(dd, J=5.4, 8.5Hz, 2H), 7.14(t, J=8.8Hz, 2H), 5.44-5.35(m, 1H)。

40

【0452】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフエン-3-スルホンアミド(実施例42)：中間体19.4のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、70℃で予備成形した。粗生成物を、10

50

% E A -ヘキサンを使用するコンビフラッシュカラムで精製し、化合物である5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-3-スルホンアミド(実施例42)を、オフホワイト色の粘着性ゴムとして単離した(30mg、収率28%、純度98.18%)。LCMS:m/z 実測値390.9 [M+H]⁺, 室温=3.70分(方法4) [Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d): δ 8.16(d, J=1.3Hz, 1H), 7.80(d, J=1.2Hz, 1H), 7.46(dd, J=5.1, 8.6Hz, 2H), 7.17-7.06(m, 2H), 5.78(q, J=8.4Hz, 1H), 3.44-3.30(m, 1H), 3.24-3.10(m, 1H), 0.93(t, J=7.0Hz, 3H).

10

【0453】

実施例43及び実施例44

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-3-スルホンアミド(実施例43 [EN-1])及び5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-3-スルホンアミド(実施例44 [EN-2])

ラセミ実施例42のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法:キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム名:CHIRALCEL OJ-H(250×21mm)、5μ、周囲温度において21.0mL/分の流量で操作した。移動相:90%ヘキサンと10%エタノールとの混合物中0.1%イソプロピルアミンであり、このイソクラティック混合物を250nmの波長で最大24分まで維持した。

20

【0454】

実施例43:オフホワイト色の粘着性ゴム(純度99.78%)。LCMS:m/z 実測値391.2 [M+H]⁺, 室温=9.61分(方法6) [Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d): δ 8.16(d, J=0.8Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.46(dd, J=5.1, 8.5Hz, 2H), 7.11(t, J=8.6Hz, 2H), 5.77(q, J=8.4Hz, 1H), 3.44-3.30(m, 1H), 3.24-3.10(m, 1H), 0.94(t, J=7.1Hz, 3H).

30

【0455】

実施例44:淡褐色の粘着性ゴム(純度99.44%)。LCMS:m/z 実測値391.2 [M-H]⁻, 室温=9.63分(方法6) [Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d): δ 8.16(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.46(t, J=5.1Hz, 2H), 7.11(t, J=8.4Hz, 2H), 5.79(q, J=8.4Hz, 1H), 3.46-3.29(m, 1H), 3.24-3.10(m, 1H), 0.94(t, J=6.8Hz, 3H).

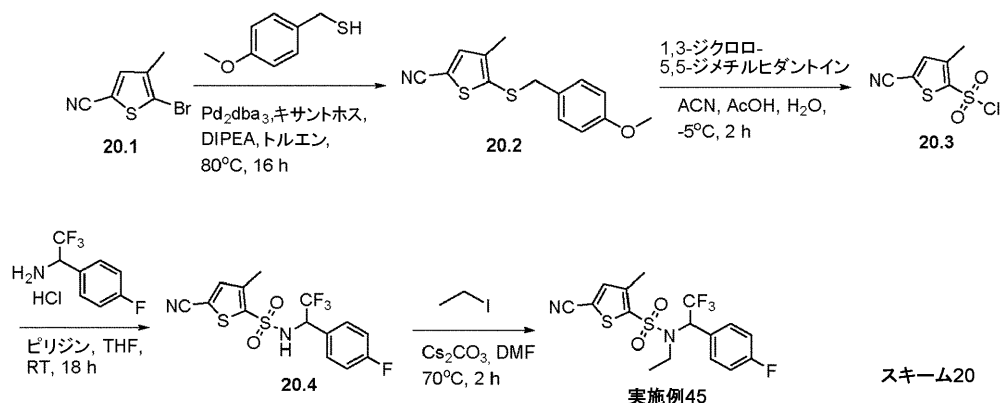
【0456】

実施例45

5-シアノ-N-エチル-3-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド

40

【化 2 3 6】



10

5-((4-メトキシベンジル)チオ)-4-メチルチオフエン-2-カルボニトリル 20.2の合成：中間体20.2を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、5-ブロモ-4-メチルチオフエン-2-カルボニトリル20.1から80℃で合成した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、5-((4-メトキシベンジル)チオ)-4-メチルチオフエン-2-カルボニトリルを、黄色のゴムとして単離した(250mg、収率74%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 7.85-7.75(m, 1H), 7.11(d, J=8.7Hz, 2H), 6.85(d, J=8.6Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 3.72(s, 3H), 2.03(s, 3H)。

20

【0457】

5-シアノ-3-メチルチオフエン-2-スルホニルクロリド20.3：スルホニルクロリド20.3を、方法Tに記載の手順に従って中間体20.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0458】

5-シアノ-3-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフエン-2-スルホンアミド20.4の合成：中間体20.4を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドに使用し、方法Oに記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド20.3から合成した。化合物を、30%EA-ヘキサンを使用してコンビフラッシュカラムで精製し、5-シアノ-3-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフエン-2-スルホンアミドを、無色のゴムとして得た(80mg、収率39%)。LCMS：m/z 実測値377[M-H]⁻, 室温=3.43分(方法4) Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)。

30

【0459】

5-シアノ-N-エチル-3-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフエン-2-スルホンアミド：中間体20.4のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、70℃で予備成形した。粗生成物を、15%EA-ヘキサンを使用するコンビフラッシュカラムで精製し、化合物である5-シアノ-N-エチル-3-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフエン-2-スルホンアミド(実施例45)を、オフホワイト色の粘性ゴムとして単離した(20mg、収率34%、純度99.98%)。LCMS：m/z 実測値424.1[M+H]⁺17, 室温=3.70分(方法4) [Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)：δ 7.47(dd, J=5.1, 8.4Hz, 2H), 7.38(s, 1H), 7.11(t, J=8.6Hz, 2H), 5.66(q, J=8.3Hz, 1H), 3.68-3.19(m, 2H), 2.48(s, 3H), 0.93(t

40

50

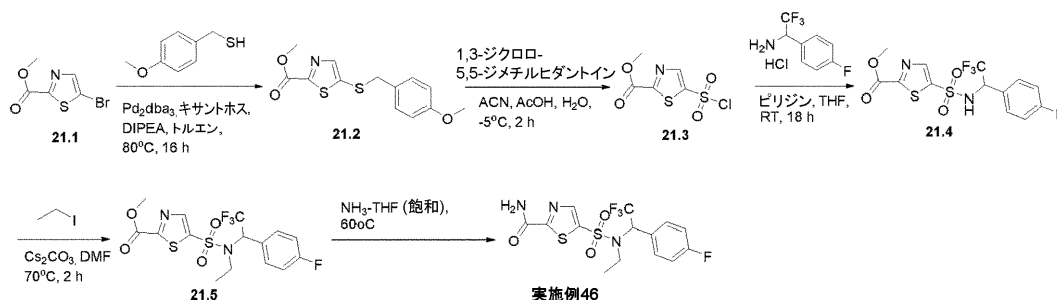
, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H).

【0460】

実施例 46

5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシアミド

【化237】



実施例46

スキーム21

10

5-(4-メトキシベンジル)チオ)チアゾール-2-カルボキシレート 21.2の合成：中間体 21.2 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 I に記載のものと同様の方法に従い、メチル 5-ブロモチアゾール-2-カルボキシレート 21.1 から 80°C で合成した。粗生成物を、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 5-(4-メトキシベンジル)チオ)チアゾール-2-カルボキシレートを、黄色の固体として得た (1 g、収率 94%)。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.92 (s, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H), 6.87 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H).

20

【0461】

メチル 5-(クロロスルホニル)チアゾール-2-カルボキシレート 21.3：スルホンクロリド 21.3 を、方法 T に記載の手順に従って中間体 21.2 から合成した。粗スルホンクロリドを、10% EA-ヘキサンを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 5-(クロロスルホニル)チアゾール-2-カルボキシレートを白色の固体として得た (700 mg、収率 85%)。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.99 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H).

30

【0462】

メチル 5-(N-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシレート 21.4 の合成：中間体 21.4 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、スルホンクロリド 21.3 から合成した。化合物を、50% EA-ヘキサンを使用するコンビフラッシュカラムで精製し、メチル 5-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシレートを得た (500 mg、収率 43%)。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.14 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.52 (dd, $J = 5.3, 8.6 \text{ Hz}$, 2 H), 7.16 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2 H), 5.67-5.47 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H).

40

【0463】

メチル 5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシレート 21.5 の合成：中間体 21.4 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、 70°C で予備成形した。粗生成物を、20% EA-ヘキサンを使用するコンビフラッシュカラムで精製し、化合

50

物であるメチル 5- (N-エチル-N- (2, 2, 2-トリフルオロ-1- (4-フルオロフェニル) エチル) スルファモイル) チアゾール-2-カルボキシレート、オフホワイト色の固体として単離した (120 mg、収率 70%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.34 (s, 1H), 7.44 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 7.11 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.90-5.66 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 1.01 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0464】

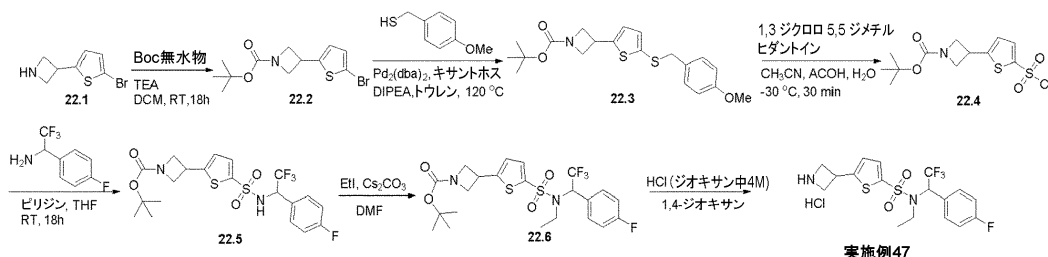
5- (N-エチル-N- (2, 2, 2-トリフルオロ-1- (4-フルオロフェニル) エチル) スルファモイル) チアゾール-2-カルボキシアミド：中間体 21.5 (40 mg、0.09 mmol) を、密閉管において THF (1.5 mL) 中の NH_3 で、70°C で 12 時間加熱した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を、50% EA-ヘキサンを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、5- (N-エチル-N- (2, 2, 2-トリフルオロ-1- (4-フルオロフェニル) エチル) スルファモイル) チアゾール-2-カルボキシアミド (実施例 46、10 mg、収率 26%、純度 95.12%) を、白色の固体として得た。LCMS : m/z 実測値 412 $[\text{M}+\text{H}]^+17$, 室温 = 2.79 分 (方法 9) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μm , 50 $\times$ 3 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=5.3, 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.06 (q, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.49-3.32 (m, 2H), 1.03 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0465】

実施例 47

5- (アゼチジン-3-イル) -N-エチル-N- (2, 2, 2-トリフルオロ-1- (4-フルオロフェニル) エチル) チオフェン-2-スルホンアミド

【化 238】



スキーム 22

tert-ブチル 3- (5-プロモチオフェン-2-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート 22.2 の合成 : DCM (4 mL) 中 3- (5-プロモチオフェン-2-イル) アゼチジン 22.1 (0.4 g、1.83 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (0.8 mL、4.58 mmol)、次いで tert-ブチルジカーボネート (0.51 g、2.2 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物すべてを室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を、水 (10 mL) で希釈し、DCM (2 $\times$ 15 mL) で抽出した。混合した有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。次いでこれをコンビフラッシュカラムで精製し、tert-ブチル 3- (5-プロモチオフェン-2-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートを、オフホワイト色の固体 (0.45 g、77%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.09 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.35-4.15 (m, 2H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

【0466】

tert-ブチル 3-(5-(4-メトキシベンジル)チオ)チオフエン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 22.3 の合成: Buchwald カップリング: 方法 I: tert-ブチル 3-(5-ブromotiofエン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (200 mg、3.60 mmol) 22.2 と、トルエン (8 mL) 中 (4-メトキシフェニル)メタンチオール (0.5 mL、3.60 mmol) との攪拌溶液に、DIPEA (2 mL、10.81 mmol) を添加し、溶液をアルゴンで脱気した。キサントホス (36 mg、0.06 mmol) をここに添加し、次いで不活性雰囲気下で Pd₂(dba)₂ (58 mg、0.06 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で加熱し、12 時間維持した。反応混合物を冷却し、セライト床に通して濾過した。次いで減圧下でこれを濃縮し、粗化合物を得た。これを、10% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル 3-(5-(4-メトキシベンジル)チオ)チオフエン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを、淡黄色の油として得た (0.21 mg、収率 85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.11 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.94-6.80 (m, 4H), 4.33-4.13 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 3H), 3.89-3.61 (m, 5H), 1.39 (s, 9H).

10

【0467】

tert-ブチル 3-(5-(クロロスルホニル)チオフエン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 22.4 の合成: スルホニルクロリド 22.4 を、方法 T に記載の手順に従って中間体 22.3 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

20

【0468】

tert-ブチル 3-(5-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チオフエン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 21.5 の合成: 中間体 22.5 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド 22.4 から 60 °C で合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋な化合物である tert-ブチル 3-(5-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チオフエン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートを、明るい黄色のゴムとして単離した (150 mg、収率 45%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): δ 7.31 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.43-4.22 (m, 2H), 3.91-3.75 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

30

【0469】

tert-ブチル 3-(5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チオフエン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 22.6 の合成: 中間体 22.6 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、Cs₂CO₃ を使用して 60 °C で予備成形した。粗 tert-ブチル 3-(5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チオフエン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (50 mg) を、以降のステップ反応で使用した。

40

【0470】

5-(アゼチジン-3-イル)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフエン-2-スルホンアミドヒドロクロリド塩 (実施例 47) の合成: 1,4-ジオキサン (2 mL) 中化合物 tert-ブチル 3-(5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チオフエン-2-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (50 mg) を、以降のステップ反応で使用した。

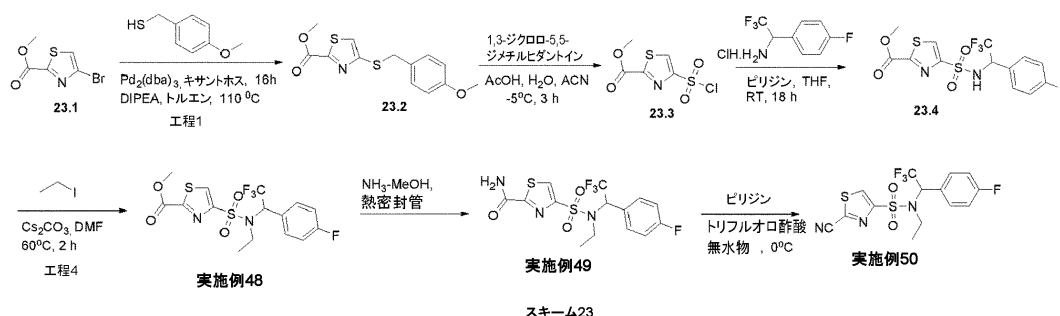
50

ル) スルファモイル) チオフェン-2-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート) の攪拌溶液に、HCl (ジオキサン中 4 M) (0.5 mL) を 0℃ で添加し、次いで周囲温度で 18 時間攪拌させた。揮発性物質を減圧下で気化させた。粗化合物を、逆相分取 HPLC 精製で精製し、純粋な 5-(アゼチジン-3-イル)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミドヒドロクロリド塩 (25 mg、収率 40%) を、白色の固体として得た。LCMS: m/z 実測値 423.1 $[M+H]^+$, 室温 = 2.56 分 (方法 9) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μ m, 50 $\times$ 3 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4): δ 8.63–8.43 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 3.9, 9.4 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22–7.05 (m, 3H), 5.87–5.74 (m, 1H), 4.72–4.62 (m, 1H), 4.51–4.35 (m, 1H), 4.36–4.18 (m, 2H), 4.12–3.99 (m, 1H), 3.45–3.31 (m, 1H), 3.31–3.19 (m, 1H), 1.06 (q, J = 6.8 Hz, 3H).

【0471】

実施例 48～実施例 50

【化 239】



メチル 4-(4-メトキシベンジル)チオ)チアゾール-2-カルボキシレート 23.2 の合成: 中間体 23.2 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 I に記載のものと同様の方法に従い、4-ブロモチアゾール-2-カルボキシレート 23.1 から合成した。粗生成物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、メチル 4-(4-メトキシベンジル)-チオ)チアゾール-2-カルボキシレート (1.1 g、収率 82%) を、褐色の粘着性ゴムとして単離した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.83 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

【0472】

メチル 4-(クロロスルホニル)チアゾール-2-カルボキシレート 23.3 の合成: スルホニルクロリド 23.3 を、方法 T に記載の手順に従って中間体 32 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0473】

メチル 4-(N-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシレート 23.4 の合成: 中間体 23.4 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド 23.3 から 60℃ で合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物メチル 4-(N-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシレートを、褐色のゴムとして単離した (220 mg、収率 33%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.86–9.74 (m, 1H), 8.5

4 (s, 1H), 7.62–7.29 (m, 2H), 7.19–6.99 (m, 2H), 5.45–5.23 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

【0474】

メチル 4-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシレート(実施例48)の合成: 中間体23.4のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である4-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシレートを、白色の固体として単離した(280mg、収率52%、純度94.88%)。LCMS:m/z 実測値427.0 [M+H]⁺, 室温=3分(方法9) [Waters Xbridge C18カラム(3.5μm, 50×3mm)]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.81 (s, 1H), 7.54 (dd, J=5.2, 8.6Hz, 2H), 7.21 (t, J=8.7Hz, 2H), 5.92 (q, J=8.7Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.40–3.31 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.0Hz, 3H).

10

【0475】

4-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキサミド(実施例49): 50mLの密閉キャップをしたバイアルに、新たに調製したMeOH(0.2mL)中NH₃を添加し、ここに化合物である4-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシレート(50mg、0.12mmol)を周囲温度で添加し、次いで60℃で2時間加熱した。水(10mL)を反応物の塊に添加し、次いでDCM(3×10mL)で抽出した。混合した有機層すべてを無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。これを、ヘキサン中30%EAを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋なメチル 4-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-スルホンアミド(20mg、収率48%、収率98.41%)を、白色の固体として得た。LCMS:m/z 実測値412.0 [M+H]⁺, 室温=3分(方法9) [Waters Xbridge C18カラム(3.5μm, 50×3mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (dd, J=5.3, 8.6Hz, 2H), 7.18 (t, J=8.8Hz, 2H), 5.90 (q, J=8.7Hz, 1H), 3.55–3.27 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.0Hz, 3H).

20

30

【0476】

実施例50

2-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-4-スルホンアミド: ピリジン(1mL)中メチル 4-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキサミド(40mg、0.09mmol)の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(0.05mL、0.38mmol)を-10℃で添加し、1時間攪拌した。水(10mL)を反応物に添加し、次いでEA(2×15mL)で抽出した。混合した有機部を無水MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。これを、ヘキサン中20%EAを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、2-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-4-スルホンアミド(18mg、収率48%、収率97.52%)を、淡黄色の粘着性ゴムとして得た。LCMS:m/z 実測値392.0 [M+H]⁺, 室温=3.03分(方法9) [Waters Xbridge C18カラム(3.5μm, 50×3mm)]. ¹H NMR(400MHz, DMSO-

40

50

δ 8.87 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.92 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.50–3.32 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

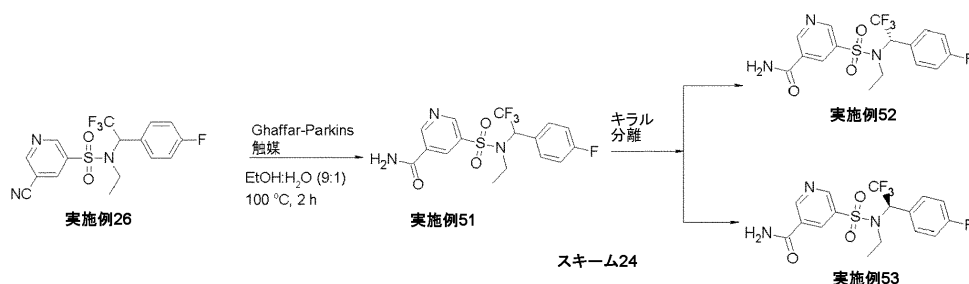
【0477】

実施例51、実施例52及び実施例53

5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ニコチンアミド(実施例51)、(S)-5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ニコチンアミド(実施例52)及び(R)-5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ニコチンアミド(実施例53)

10

【化240】



20

実施例26を、方法Nに記載のプロトコールに従い、化合物である実施例51に加水分解した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製した。実施例51を、オフホワイト色の粘着性固体として単離した(210mg、収率71%、純度99.06%)。LCMS: m/z 実測値406.1 [$M+H$]⁺, 室温=2.56分(方法9) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μ m, 50×3mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 9.23 (dd, $J = 2.1, 18.5$ Hz, 2H), 8.65 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 5.3, 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.09 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.47–3.24 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

30

【0478】

ラセミ実施例51のキラル分離により、以下に記載する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法:キラル分離を、Agilent1200シリーズ機器で実施した。カラム:CHIRALPAK IA(250×20mm) 5 μ 、周囲温度において18.0mL/分の流量で操作した。移動相は、85%ヘキサンと15%EtOHと0.1%IPアミンとの混合物であり、このイソクラティック混合物での動作を220nmの波長で最大25分まで維持した。

【0479】

40

実施例52:オフホワイト色の固体。純度99.74%。LCMS: m/z 実測値406.1 [$M+H$], 室温=2.57分(方法9) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μ m, 50×3mm)]。 ¹H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.28–9.18 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53–7.39 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.09 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.49–3.27 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

【0480】

実施例53:ベージュ色の固体純度99.50%。LCMS: m/z 実測値406.1 [$M+H$], 室温=2.57分(方法9) [Waters Xbridge C18カ

50

ラム (3.5 μm , 50 $\times$ 3 mm)]。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28–9.18 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53–7.39 (m, 2H), 7.23 (t, J =8.7 Hz, 2H), 6.09 (q, J =8.4 Hz, 1H), 3.49–3.27 (m, 2H), 0.97 (t, J =6.9 Hz, 3H)。

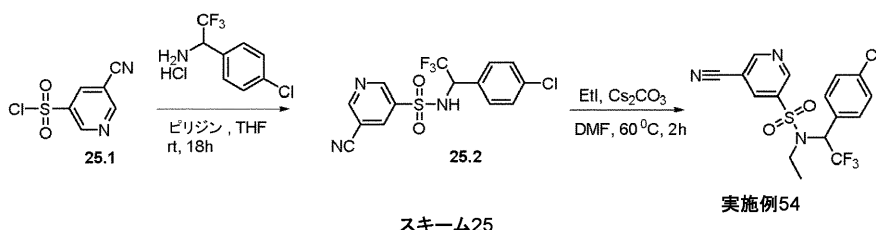
【0481】

実施例 54

N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド

【化241】

10



N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノピリジン-3-スルホンアミド 25.2 の合成：中間体 25.2 を、1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い 6-シアノピリジン-3-スルホンニルクロリド 25.1 から合成した。化合物を、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノピリジン-3-スルホンアミド (550 mg、収率 59.4%) を、明るい黄色の粘性油として単離した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.33–9.40 (m, 1H), 9.15 (d, J =1.6 Hz, 1H), 9.02 (d, J =2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, J =1.6 Hz, 1H), 7.60–7.28 (m, 4H), 5.52 (q, J =7.6 Hz, 1H)。

20

30

【0482】

N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミドの合成 (実施例 54)：中間体 25.2 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、60°C で実施した。粗残渣を、ヘキサン中 15% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド (131 mg、収率 24%、純度 95.96%) を、淡黄色の粘性液体として得た。LCMS : m/z 実測値 404.1 [M+H]⁺, 室温=3.68 分 (方法 4) [Waters Xbridge C18 カラム (5 μm , 50 $\times$ 4.6 mm)]。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.32 (dd, J =2.1, 9.9 Hz, 2H), 8.91 (t, J =2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J =8.8 Hz, 2H), 6.10 (q, J =8.4 Hz, 1H), 3.54–3.26 (m, 2H), 1.00 (t, J =6.8 Hz, 3H)。

40

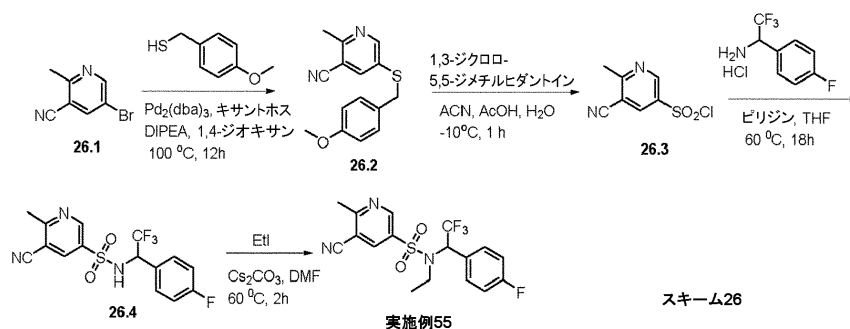
【0483】

実施例 55：

5-シアノ-N-エチル-6-メチル-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド：

50

【化 2 4 2】



10

5-((4-メトキシベンジル)チオ)ニコチノニトリル26.2の合成：中間体26.2を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、4-ブロモチアゾール-2-カルボキシレート26.1から合成した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、5-((4-メトキシベンジル)チオ)-2-メチルニコチノニトリルを、黄色のゴムとして単離した(258mg、収率75%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.58(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.26(d, J=8.2Hz, 2H), 6.86(d, J=8.1Hz, 2H), 4.28(s, 2H), 3.71(s, 3H), 2.60(s, 3H)。

20

【0484】

5-シアノ-6-メチルピリジン-3-スルホンクロリド26.3の合成：スルホンクロリド26.3を、方法Tに記載の手順に従って中間体26.2から合成した。粗スルホンクロリドを、更に何らかの精製を行うことなく以降のステップで直ちに使用した。

【0485】

5-シアノ-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド26.4の合成：中間体26.4を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコルに従い、スルホンクロリド26.3から60°Cで合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、5-シアノ-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドを、黄色のゴムとして得た(80mg、収率29%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.70(d, J=6.9Hz, 1H), 8.84(d, J=2.1Hz, 1H), 8.30(d, J=1.8Hz, 1H), 7.43(dd, J=5.3, 8.6Hz, 2H), 7.12(t, J=8.8Hz, 2H), 5.80-5.20(m, 1H), 2.66(s, 3H)。

30

【0486】

5-シアノ-N-エチル-6-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例55)の合成：中間体26.4のエチル化を、方法Dに記載のプロトコルに従い、60°Cで予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで更に精製し、所望の化合物である実施例55を、明るい黄色の粘性液体として単離した(160mg、収率29%、純度97.8%)。LCMS: m/z 実測値400.1[M+H]⁺, 室温=2.97分(方法9)[Waters Xbridge C18カラム(3.5μm, 50×3mm)]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.17(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.45(t, J=5.3Hz, 2H), 7.26(t, J=8.7Hz, 2H), 6.06(q, J=9.0Hz, 1H), 3.64-3.34(m, 2H), 2.77(s, 3H), 0.98(t,

40

50

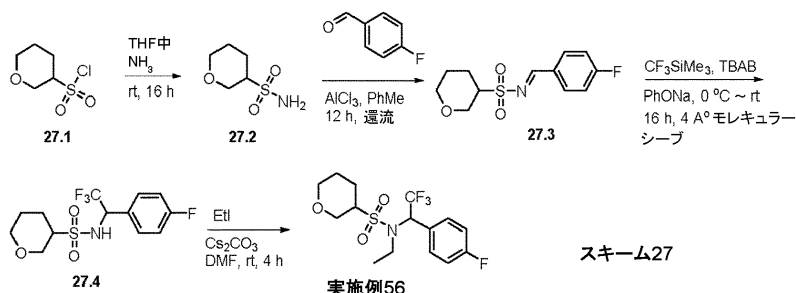
$J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H).

【0487】

実施例 56

N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-スルホンアミド

【化243】



10

テトラヒドロ-2H-ピラン-3-スルホンアミドの合成27.2：方法Oによるスルホンアミド化：THF（1 mL）中テトラヒドロ-2H-ピラン-3-スルホニルクロリド27.1（400 mg、2.16 mmol）の攪拌溶液に、新しく調製したTHF（20 mL）中 NH_3 を0 °Cで添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。次いで反応物をセライトに通して濾過し、残渣を回収して残渣に濃縮した。残渣を、酢酸エチル-ヘキサン（5：1）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製した。中間体27.2を白色の固体（201 mg、収率56%）として得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 6.75（s, 2H），3.93（dd, $J = 4.6, 11.5 \text{ Hz}$, 2H），3.41–3.22（m, 2H），3.12–2.98（m, 1H），1.92–1.83（m, 2H），1.68–1.52（m, 2H）。

20

【0488】

N-(4-フルオロベンジリデン)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-スルホンアミド27.3の合成：方法Pによるイミン形成：トルエン（2 mL）中テトラヒドロ-2H-ピラン-3-スルホンアミド27.2（200 mg、1.21 mmol）と4-フルオロベンゾアルデヒド（180 mg、1.45 mmol）との攪拌溶液に、 AlCl_3 （48 mg、0.36 mmol）を添加し、12時間還流した。次いで反応物を濾過し、溶液を減圧下で濃縮した。粗生成物27.3を、更に何らかの精製することなく以降のステップで直接使用した。

30

【0489】

N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-スルホンアミド27.4の合成：- CF_3 基の挿入：方法Q： N_2 雰囲気下でトルエン（2 mL）中、中間体27.3（100 mg、0.37 mmol）の攪拌溶液に、TBAB（7 mg、0.02 mmol）、続いて4オングストロームモレキュラーシーブを添加した。反応混合物を0 °Cで冷却し、 CF_3SiMe_3 （78 mg、0.55 mmol）、続いてナトリウムフェノキシド（38 mg、0.55 mmol）をここに添加した。攪拌を室温で16時間継続した。反応物を Na_2CO_3 飽和水溶液（5 mL）でクエンチし、酢酸エチル（2×15 mL）で抽出した。混合した有機層を水（10 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン（1：5）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製した。中間体27.4を白色の固体（40 mg、収率32%）として得た。LCMS： m/z 実測値342.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 室温=3.25分（方法4）[Xbridge C18カラム（5 μm , 50×4.6 mm）]。

40

【0490】

N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)

50

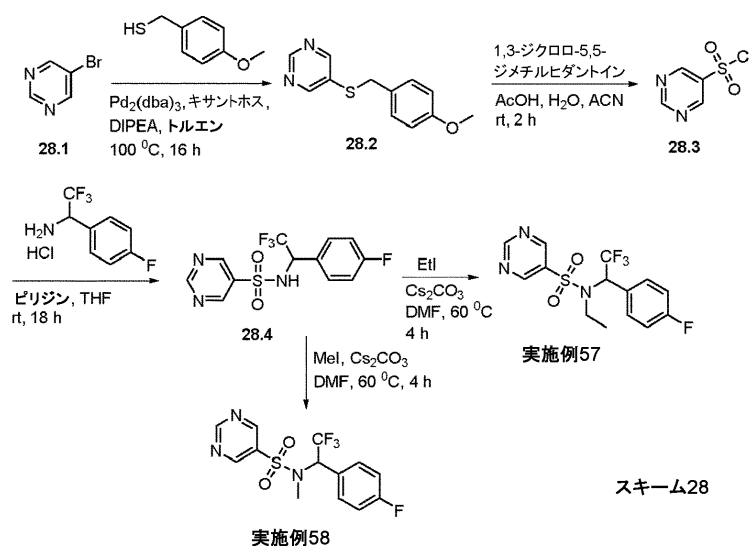
）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-スルホンアミド（実施例56）の合成：中間体27.4のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、 Cs_2CO_3 を使用して予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例56を無色の油として単離した（20mg、収率31%、純度93.64%）。LCMS： m/z 実測値370.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，室温=9.42分（方法6）[Xbridge C18カラム（5 μm ，50 $\times$ 4.6mm）]； ^1H NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 7.66（q， $J=6.3\text{Hz}$ ，2H），7.39–7.29（m，2H），5.92–5.77（m，1H），3.98（t， $J=10.9\text{Hz}$ ，1H），3.78（d， $J=11.9\text{Hz}$ ，1H），3.64–3.39（m，2H），3.31–3.16（m，1H），2.12–1.87（m，1H），1.84–1.64（m，4H），1.49（dd， $J=12.8$ ，17.1Hz，1H），0.95（t， $J=6.9\text{Hz}$ ，3H）。

【0491】

実施例57及び実施例58

N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリミジン-5-スルホンアミド（実施例57）及びN-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリミジン-5-スルホンアミド（実施例58）

【化244】



5-（（4-メトキシベンジル）チオ）ピリミジン28.2の合成：中間体28.2を、（4-メトキシフェニル）メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、5-ブロモピリミジン28.1から合成した。粗生成物28.2を、更に精製することなく以降のステップで直接使用した。

【0492】

ピリミジン-5-スルホニルクロリド28.3の合成：スルホニルクロリド28.3を、方法Tに記載の手順に従って中間体28.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0493】

N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリミジン-5-スルホンアミド28.4の合成：中間体28.4を、2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド28.3から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、白色の粘着性固体として単離した（204mg、収率31%）。LCMS： m/z 実測

値 336.0 [M+H]⁺, 室温=2.57分 (方法9) [Xbridge C18 カラム (5 μm, 50×4.6mm)]。

【0494】

N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド (実施例57) の合成: 中間体28.4のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で実施した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を、無色の油として単離した (10mg、収率26%、純度97.71%)。LCMS: m/z 実測値 364.0 [M+H]⁺, 室温=2.85分 (方法9) [Xbridge C18 カラム (3.5 μm, 50×3mm)]; ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d): δ 9.39 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.49 (dd, J=5.0, 8.5 Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.81 (q, J=8.2 Hz, 1H), 3.45-3.33 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 0.95 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

10

【0495】

N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド (実施例58) の合成: 中間体28.4のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を、無色の油として単離した (11mg、収率30%)。 ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 9.40 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.44 (dd, J=5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.13 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.87 (q, J=8.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H)。

20

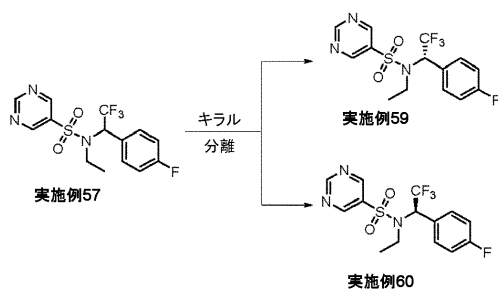
【0496】

実施例59及び実施例60

(S)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド (実施例59) 及び (R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド (実施例60)

【化245】

30



スキーム29

ラセミ実施例57のキラル分離により、以下に記載する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム名: CHIRALPAK IA (250×20mm) 5 μm、周囲温度において18.0 mL/分の流量で操作した。移動相は、85%ヘキサンと15% EtOHとの混合物であり、このイソクラティック混合物を225 nmの波長で最大25分まで維持した。

40

【0497】

実施例59: 無色の油 (15mg、純度97.97%)。LCMS: m/z found (364.2 [M+H]⁺), 室温=3.28分 (方法2) [Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d): δ 9.38 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 7.55-7.4

50

4 (m, 2H), 7.12 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.81 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.46–3.33 (m, 1H), 3.29–3.16 (m, 1H), 0.94 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

【0498】

実施例60：無色の油（12mg、純度95.11%）。LCMS： m/z found (364.2 [M+H⁺]), 室温=3.28分（方法2）[Acquity BEH C18カラム（1.7 μ m, 50×2.1mm）]；¹H NMR（400MHz, クロロホルム-*d*）： δ 9.38 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 7.49 (dd, $J=5.1, 8.2$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.81 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.45–3.33 (m, 1H), 3.29–3.14 (m, 1H), 0.94 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

10

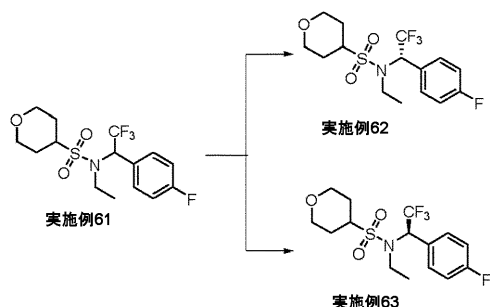
【0499】

実施例61、実施例62及び実施例63

N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド（実施例61）、(S)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド（実施例62）及び(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド（実施例63）

20

【化246】



スキーム30

30

実施例61を調製し、出発物質として中間体65.3を使用し、最終エチル化ステップのための方法Dを使用して実施例130と同様の方法を使用して調製した。

【0500】

ラセミ実施例61のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。CR658-18290-9-A-SFCのキラル分離を、C-アミロースAカラム（30mm×250mm）、5 μ を使用することでThar SFC-80シリーズの装置で行った。35℃の温度で操作し、40gm/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の80%CO₂及び20%のメタノール中0.3%イソプロピルアミンを使用した。このイソクラティック混合物を最大8分まで動作させ、213nmの波長で100barの等圧条件も維持した。

40

【0501】

実施例62：無色の油（21mg、純度99.39%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-*d*₆） δ 7.65 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.80 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.06–3.86 (m, 2H), 3.66–3.53 (m, 1H), 3.31–3.15 (m, 2H), 1.83–1.57 (m, 6H), 0.95 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).

【0502】

実施例63：無色の油（22mg、純度99.87%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-*d*₆） δ 7.65 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=8$

50

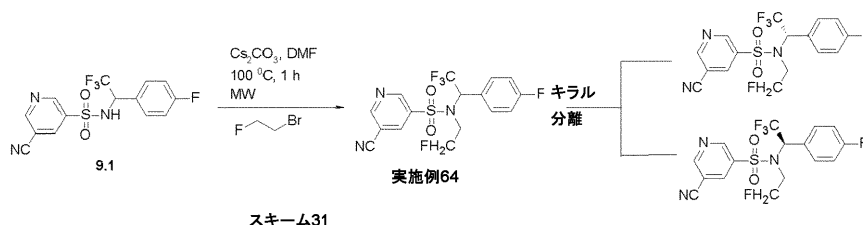
. 7 H z , 2 H) , 5 . 8 0 (q , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 4 . 0 8 - 3 . 8 7 (m , 2 H) , 3 . 6 6 - 3 . 5 3 (m , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 8 3 - 1 . 5 7 (m , 6 H) , 0 . 9 5 (t , J = 6 . 9 H z , 3 H) .

【 0 5 0 3 】

実施例 6 4 ~ 実施例 6 6

5-シアノ-N-(2-フルオロエチル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 6 4)、(S)-5-シアノ-N-(2-フルオロエチル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 6 5) 及び (R)-5-シアノ-N-(2-フルオロエチル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 6 6) 【化 2 4 7】

10



5-シアノ-N-(2-フルオロエチル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 6 4) : 方法 R ; MW 下でのアルキル化 : DMF (2 mL) 中 9.1 (150 mg、0.328 mmol) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (319 mg、0.983 mmol) を室温でアルゴン雰囲気下において添加し、反応混合物を室温で 10 分攪拌した。1-ブロモ-2-フルオロエタン (0.2 mL、1.638 mmol) を反応混合物に添加し、反応混合物に 100 °C の温度で 1 時間、MW 下で照射した。粗反応物の塊を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。混合した有機部を水 (2 × 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥 (無水 Na₂SO₄) させ、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物 (150 mg) を、ヘキサン中 30 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例 6 4 を、淡黄色の粘着性ゴムとして単離した (20 mg、収率 15 %、純度 97.66 %)。LCMS : m/z 実測値 406.1 [M+H]⁺, 室温 = 3.56 分 (方法 4) [Waters Xbridge C18 カラム (5 μm, 50 × 4.6 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 8.87 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.52 - 7.39 (m, 2 H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.16 (q, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.53 - 4.41 (m, 1 H), 4.40 - 4.30 (m, 1 H), 3.84 - 3.54 (m, 2 H) .

20

30

【 0 5 0 4 】

ラセミ実施例 6 4 のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法 : キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ機器で行った。カラム名 : CHIRALPAK IA (250 × 20 mm) 5 μ。周囲温度において 1.8 mL / 分の流量で操作した。移動相は、80 % ヘキサンと 20 % EtOH と 0.1 % イソプロピルアミンの混合物であり、このイソクラティック混合物の動作を 220 nm の波長で最大 26 分まで維持した。

40

【 0 5 0 5 】

実施例 6 5 : 白色の固体、純度 98.51 %。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.30 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 8.87 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2 H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.16 (q, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.59 - 4.24 (m, 2 H), 3.86 - 3.54 (m, 2 H) .

50

【0506】

実施例66：白色の固体（純度97.78%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 9.30（d，J=1.6Hz，2H），8.88（t，J=2.1Hz，1H），7.46（dd，J=5.3，8.6Hz，2H），7.27（t，J=8.8Hz，2H），6.15（q，J=8.3Hz，1H），4.63-4.23（m，2H），3.83-3.56（m）。

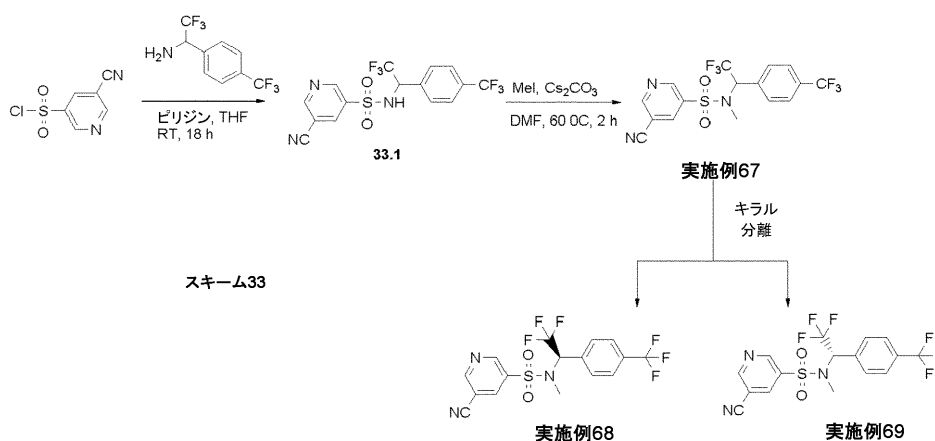
【0507】

実施例67～実施例69

5-シアノ-N-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミド（実施例67）、（R）-5-シアノ-N-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミド（実施例68）及び（S）-5-シアノ-N-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミド（実施例69）

10

【化248】



20

5-シアノ-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミド33.1の合成：中間体33.1を、2，2，2-トリフルオロ-1-（4-トリフルオロメチル）フェニル）エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコルに従い、5-シアノピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の粘着性ゴムとして単離した（300mg、収率50%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 9.12（d，J=1.4Hz，1H），9.03（d，J=2.0Hz，1H），8.45（t，J=2.1Hz，1H），7.81-7.70（m，1H），7.72-7.60（m，4H），5.67（q，J=8.1，8.6Hz，1H）。

30

【0508】

5-シアノ-N-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミド（実施例67）の合成：中間体33.1のメチル化を、方法Dに記載のプロトコルに従い、60℃で実施した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン（5：1）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例67を、無色の粘着性ゴムとして得た（80mg、収率52%、純度99.84%）。LCMS：m/z 実測値424.2 [M+H⁺]，室温=3.20分（方法2）[Acquity BEH C18カラム（1.7μm，50×2.1mm）]；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 9.33（t，J=2.2Hz，2H），8.91（t，J=2.0Hz，1H），7.81（d，J=8.0Hz，2H），7.60（d，J=7.6Hz，2H），6.25（q，J

40

50

= 8.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H).

【0509】

(R)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例68)及び(S)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例69)

ラセミ実施例67のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離を、C-アミロースAカラム(30mm×250mm)、5 μ を使用することでThar SFC-80シリーズの装置で行った。35 $^{\circ}$ Cの温度で操作し、60m/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の80%CO₂及び20%の(MeOH/Hex/i-プロピルアミン(70/20/10))を使用した。このイソクラティック混合物を最大11分まで動作させ、220nmの波長で100barの等圧条件も維持した。

10

【0510】

実施例68(EN-1):無色の粘着性ゴム、(純度98.35%)。LCMS:m/z 実測値424.2[M+H]⁺, 室温=3.16分(方法2)[Acquity BEH C18カラム(1.7 μ m, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.33(t, J=1.7Hz, 2H), 8.90(t, J=1.7Hz, 1H), 7.81(d, J=8.3Hz, 2H), 7.60(d, J=8.1Hz, 2H), 6.25(q, J=8.3Hz, 1H), 2.89(s, 3H).

20

【0511】

実施例69(EN-2):無色の粘着性ゴム(純度97.85%)。LCMS:m/z 実測値424.1[M+H]⁺, 室温=3.16分(方法2)[Acquity BEH C18カラム(1.7 μ m, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.33(t, J=2.0Hz, 2H), 8.90(t, J=2.0Hz, 1H), 7.81(d, J=8.2Hz, 2H), 7.60(d, J=8.1Hz, 2H), 6.25(q, J=8.3Hz, 1H), 2.89(s, 3H).

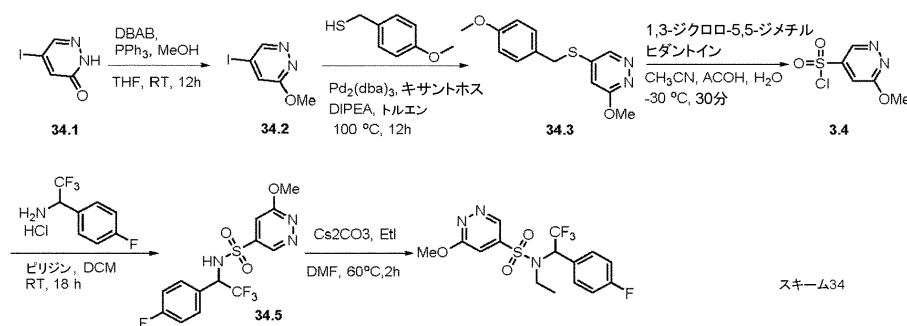
【0512】

実施例70

N-エチル-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド

30

【化249】



スキーム34

40

5-ヨード-3-メトキシピリダジン34.2の合成:THF(100mL)中5-ヨードピリダジン-3(2H)-オン(34.1;3.0g、13.57mmol)の溶液に、PPh₃(7.1g、27.15mmol)、続いてMeOH(3mL)を添加した。反応混合物を0 $^{\circ}$ Cで冷却し、DBAB(4.6g、20.36mmol)を反応混合物に少しずつ滴下し、室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を、水(50mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。混合した有機層を水(2×50mL)及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、50%EA-Hexを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、5-ヨード-3-メトキシピリダジンを、白色の固体として単離した(3.0g、収率

50

93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.8 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 3.7 (s, 3H)。

【0513】

3-メトキシ-5-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリダジン34.3の合成: 中間体34.3を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い5-ヨード-3-メトキシピリダジン34.2から合成した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、3-メトキシ-5-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリダジンを、黄色のゴムとして得た(258mg、収率75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.78 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J=1.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H)。

10

【0514】

6-メトキシピリミジン-4-スルホニルクロリド34.4の合成: スルホニルクロリド34.4を、方法Tに記載の手順に従って中間体34.3から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0515】

6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド34.5の合成: 中間体34.5を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド34.4から合成した。粗生成物を、35%EA-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体34.5を、黄色のゴムとして単離した(60mg、収率17%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.98 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.19 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.67-5.30 (m, 1H), 3.58 (s, 3H)。

20

【0516】

N-エチル-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド(実施例70)の合成: 中間体34.5のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、Cs₂CO₃を使用して60℃で予備成形した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例70を、無色の粘着性ゴムとして単離した(12mg、収率25%、純度98.42%)。LCMS: m/z 実測値394.0 [M+H]⁺, 室温=2.84分(方法9) [Xbridge C18カラム(3.5 μm, 50×3mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (s, 1H), 7.55 (t, J=5.7 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.09 (q, J=8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52-3.35 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

30

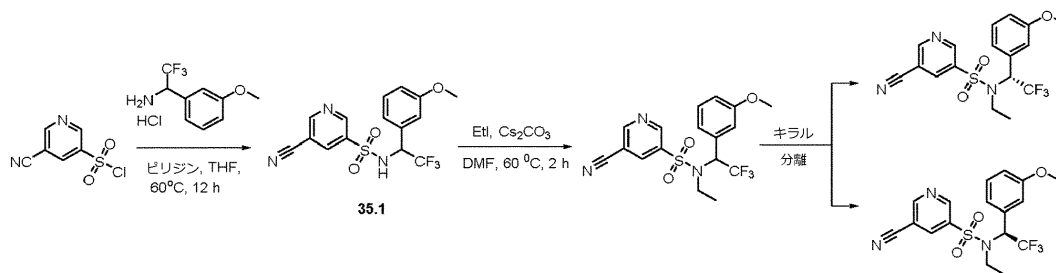
【0517】

実施例71～実施例73

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例71)

40

【化 2 5 0】



スキーム35

10

5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 35.1 の合成：中間体 35.1 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メトキシフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホニルクロリドから 60℃で合成した。化合物を、ヘキサン中の 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した (420 mg、収率 45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.70 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98–6.89 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.50–5.20 (m, 1H), 3.67 (s, 3H)。

20

【0518】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 71) の合成：中間体 6.1 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、60℃で実施した。粗生成物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 71 を、オフホワイト色の固体として単離した (36 mg、収率 26%、純度 98.76%)。LCMS : m/z 実測値 400.1 [M+H]⁺, 室温 = 9.36 分 (方法 6) [Waters Xbridge C18 カラム (5 μm, 50 × 4.6 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 9.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01–6.92 (m, 2H), 5.74 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48–3.34 (m, 1H), 3.34–3.20 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

30

【0519】

ラセミ実施例 71 のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ機器で行った。カラム名：CHIRALPAK IA (250 × 20 mm) 5 μ。周囲温度において 18.0 mL/分の流量で操作した。移動相は、80% ヘキサンと 20% EtOH との混合物であり、このイソクラティック混合物の動作を 224 nm の波長で最大 20 分まで維持した。

40

【0520】

実施例 72 : (R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド オフホワイト色の固体 (18 mg、純度 99.87%)。LCMS : m/z found (400.1 [M+H]⁺), 室温 = 3.11 分 (方法 2) [Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 9.22 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01–6.91 (m, 2H), 5.74 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3

50

． 59-3.06 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H) .

【0521】

実施例73：5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド オフホワイト色の固体 (26 mg、純度99.82%)。LCMS：m/z 実測値400.1 [M+H]⁺，室温=3.11分 (方法2) [Acquity BEH C18カラム (1.7 μm, 50×2.1 mm)]；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)：δ 9.23 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 5.74 (q, J=8.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51-3.19 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H) .

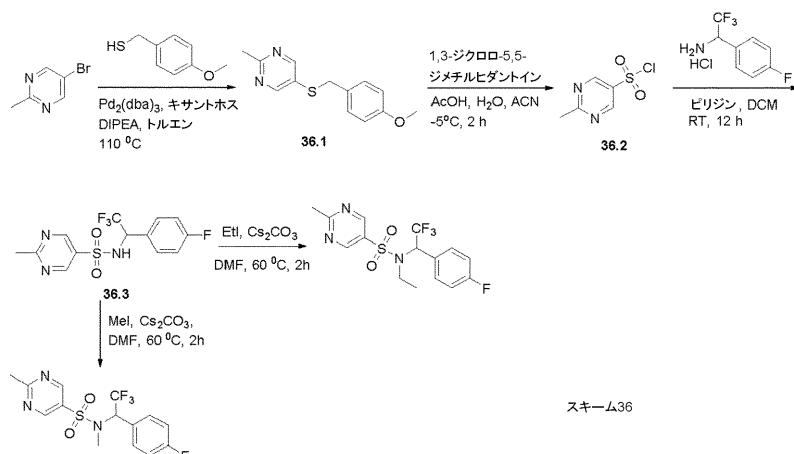
10

【0522】

実施例74及び実施例75

N,2-ジメチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド (実施例74) 及びN-エチル-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド (実施例75)

【化251】



スキーム36

20

30

5-(4-メトキシベンジル)チオ)-2-メチルピリミジン36.1の合成：中間体36.1を、(4-メトキシフェニル)-メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、5-ブロモ-2-メチルピリミジンから合成した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色の粘性性ゴムとして単離した (1.6 g、収率75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ 8.58 (s, 2H), 7.21 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.56 (s, 3H) .

40

【0523】

2-メトキシピリミジン-5-スルホニルクロリド36.2の合成：スルホニルクロリド36.2を、方法Tに記載の手順に従って中間体36.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0524】

2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド36.3の合成：中間体36.3を、DCM中2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド36.2から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマト

50

グラフィーで精製し、黄色のゴムとして単離した（300mg、収率25%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 9.72（d，J=9.6Hz，1H），8.81（s，2H），7.51-7.38（m，2H），7.12（t，J=8.3Hz，2H），5.62-5.33（m，1H），2.60（s，3H）。

【0525】

N-エチル-2-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリミジン-5-スルホンアミド（実施例74）の合成：中間体36.3のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で実施した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を、無色のゴムとして単離した（20mg、収率19%、純度98.49%）。LCMS：m/z 実測値378.12 [M+H]⁺，室温=3.08分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7μm，50×2.1mm）]；¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）：δ 9.01（s，2H），7.49（dd，J=5.1，8.6Hz，2H），7.17-7.07（m，2H），5.81（q，J=8.3Hz，1H），3.45-3.31（m，1H），3.25-3.11（m，1H），2.83（s，3H），0.93（t，J=7.0Hz，3H）。

10

【0526】

N，2-ジメチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリミジン-5-スルホンアミド（実施例75）の合成：中間体7.3のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を、白色の固体として単離した（30mg、収率29%、純度97.66%）。LCMS：m/z 実測値364.07 [M+H]⁺，室温=2.99分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7μm，50×2.1mm）]；¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）：δ 9.00（s，2H），7.44（dd，J=5.1，8.6Hz，2H），7.18-7.07（m，2H），5.87（q，J=8.2Hz，1H），2.84（s，3H），2.73（s，3H）。

20

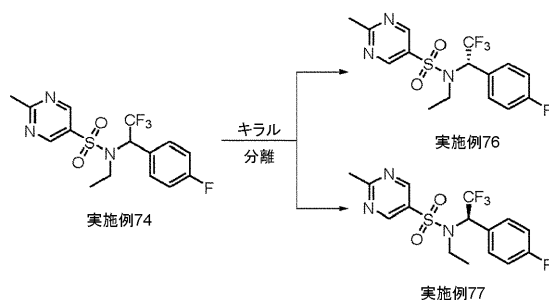
【0527】

実施例76及び実施例77

（S）-N-エチル-2-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリミジン-5-スルホンアミド（実施例76）及び（R）-N-エチル-2-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリミジン-5-スルホンアミド（実施例77）

30

【化252】



スキーム37

40

ラセミ実施例75のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム名：CHIRALPAK IG（250×21mm）5μ。周囲温度において21.0mL

50

／分の流量で操作した。移動相は、70%ヘキサンと30%EtOHとの混合物であり、このイソクラティック混合物の動作を228nmの波長で最大25分まで維持した。

【0528】

実施例76：無色のゴム（28mg、純度99.88%）。LCMS： m/z 実測値378.15 $[M+H]^+$ ，室温=3.09分（方法2）[Acquity BEH C18カラム（1.7 μ m，50 $\times$ 2.1mm）]； ^1H NMR（400MHz，クロロホルム- d ）： δ 9.01（s，2H），7.49（dd， $J=5.2$ ，8.4Hz，2H），7.12（t， $J=8.4$ Hz，2H），5.81（q， $J=8.3$ Hz，1H），3.45–3.31（m，1H），3.26–3.11（m，1H），2.83（s，3H），0.94（t， $J=7.0$ Hz，3H）。

10

【0529】

実施例77：無色のゴム（24mg、純度99.54%）。LCMS： m/z 実測値378.14 $[M+H]^+$ ，室温=3.09分（方法2）[Acquity BEH C18カラム（1.7 μ m，50 $\times$ 2.1mm）]； ^1H NMR（400MHz，クロロホルム- d ）： δ 9.01（s，2H），7.49（dd， $J=5.1$ ，8.7Hz，2H），7.12（t， $J=8.4$ Hz，2H），5.81（q， $J=8.3$ Hz，1H），3.60–3.02（m，2H），2.83（s，3H），0.94（t， $J=7.0$ Hz，3H）。

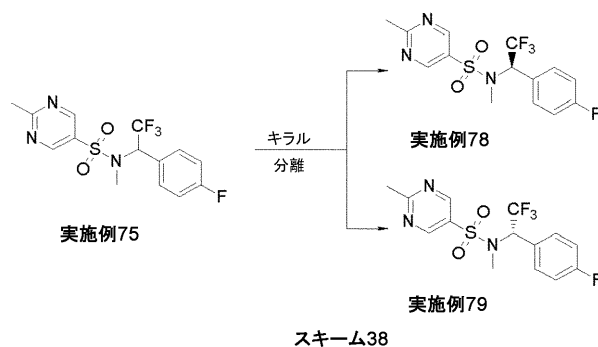
【0530】

実施例78及び実施例79

20

（R）-N，2-ジメチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリミジン-5-スルホンアミド（実施例78（EN-1））及び（S）-N，2-ジメチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）ピリミジン-5-スルホンアミド（実施例79（EN-2））

【化253】



30

ラセミ実施例75のキラル分離により、以下に記載する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent1200シリーズ機器で実施した。カラム名：CHIRALPAK IG（250 $\times$ 21mm）5 μ 、周囲温度において21.0mL／分の流量で操作した。移動相は70%ヘキサンと30%EtOHとの混合物であり、このイソクラティック混合物を230nmの波長で最大30分まで維持した。

40

【0531】

実施例78：白色の固体（21mg、純度99.10%）。LCMS： m/z 実測値364.0 $[M+H]^+$ ，室温=1.89分（方法3）[Xbridge C18カラム（3 μ m，33 $\times$ 2.1mm）]； ^1H NMR（400MHz，クロロホルム- d ）： δ 9.00（s，2H），7.44（dd， $J=5.1$ ，8.6Hz，2H），7.12（t， $J=8.5$ Hz，2H），5.87（q， $J=8.2$ Hz，1H），2.84（s，3H），2.73（s，3H）。

【0532】

実施例79：白色の固体（22mg、純度98.33%）。LCMS： m/z 実測値

50

364.0 [M+H]⁺, 室温=1.89分(方法3) [Xbridge C18カラム (3 μm, 33×2.1mm)]; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): δ 9.00 (s, 2H), 7.44 (dd, J=5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.86 (q, J=8.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.73 (s, 3H).

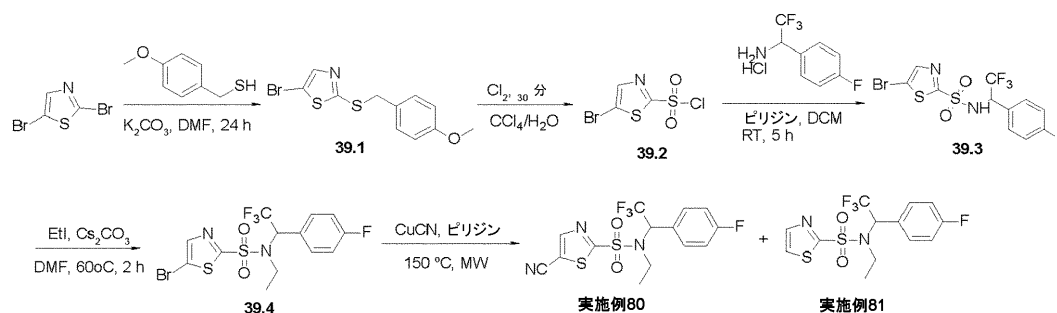
【0533】

実施例80及び実施例81

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド(実施例80)及びN-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド(実施例81)

10

【化254】



20

スキーム39

5-ブロモ-2-((4-メトキシベンジル)チオ)チアゾール39.1の合成: DMF (5 mL) 中 2,5-ジブロモチアゾール (1 g, 4.12 mmol) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (0.58 g, 4.2 mmol) を添加した。得られた混合物を15分攪拌し、DMF (5 mL) 中 (4-メトキシフェニル)メタンチオール (650 mg, 4.2 mmol) の溶液をここに添加した。反応物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を氷水に注入し、酢酸エチル (3×25 mL) で抽出した。混合した有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶出液としてヘキサン中5%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物39.1を黄色のゴムとして得た (900 mg、収率69%)。LCMS: m/z 実測値318.0 [M+H+2]⁺。

30

【0534】

5-ブロモチアゾール-2-スルホニルクロリド39.2の合成: 5-ブロモ-2-((4-メトキシベンジル)チオ)チアゾール (0.5 g, 1.58 mmol) を、CCl₄ (20 mL) に溶解させ、H₂O (2 mL) をここに添加した。Cl₂ガスを、反応物中で0℃において30分パージした。N₂をフラッシュし、過剰なCl₂ガスを除去した。次いで混合物をDCM (2×25 mL) で抽出し、混合した有機層を水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濃縮し、所望の生成物を得た。これを以下のステップで直接使用した。

40

【0535】

5-ブロモ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド39.3の合成: 中間体39.3を、DCM中 2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド39.2から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色のゴムとして単離した (150 mg、収率31%)。LCMS: m/z 実測値420.85 [M+H+2]⁺。

【0536】

50

5-ブromo-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド 39.4 の合成：中間体 39.3 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、60℃で予備成形した。粗残渣を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を、黄色のゴムとして単離した (80 mg、収率 50%)。LCMS: m/z 実測値 447.22 [M+H]⁺。

【0537】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド (実施例 80) 及び N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド (実施例 81) の合成：ピリジン (2 mL) 中、中間体 39.4 (135 mg、0.30 mmol) の溶液に、CuCN (189 mg、2.11 mmol) を添加し、反応混合物を電子レンジにおいて 150℃で 1 時間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×15 mL) で抽出した。混合した有機層を水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶出液としてヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例 80 と実施例 81 との両方を得た。

【0538】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド (実施例 80)：白色の固体 (19 mg、収率 17%、純度 99.46%)。LCMS: m/z 実測値 394.2 [M+H]⁺，室温 = 3.66 分 (方法 4) [Xbridge C8 カラム (5 μm, 50×4.6 mm)]；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)：δ 8.33 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.74 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.59–3.41 (m, 2H), 1.01 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0539】

N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-2-スルホンアミド (実施例 81)：無色の粘着性ゴム (15 mg、収率 14%、純度 99.02%)。LCMS: m/z 実測値 369.11 [M+H]⁺，室温 = 2.56 分 (方法 2) [Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm, 50×2.1 mm)]；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)：δ 7.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.79 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.52–3.35 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0540】

実施例 82

2-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-5-スルホンアミド

10

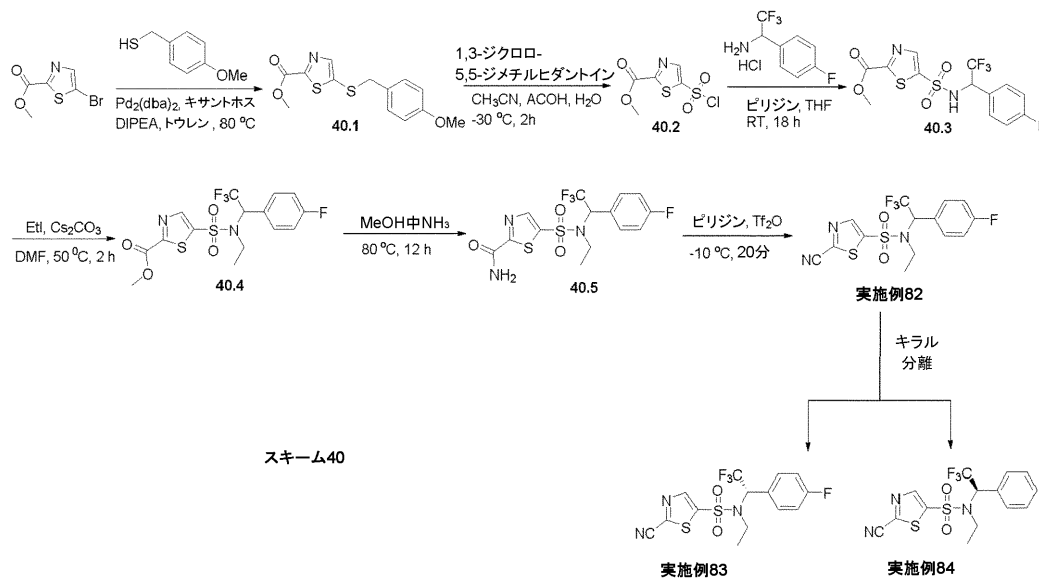
20

30

40

50

【化 2 5 5】



10

メチル 5-((4-メトキシベンジル)チオ)チアゾール-2-カルボキシレート 40.1 の合成：中間体 40.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 I に記載のものと同様の方法に従い、メチル 5-ブロモチアゾール-2-カルボキシレートから合成した。粗残渣を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の油として単離した (800 mg、収率 92%)。LCMS: m/z 実測値 296.35 $[M+H]^+$ ，室温 = 1.91 分 (方法 5) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ 7.92 (s, 1H)，7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)，6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)，4.22 (s, 2H)，3.88 (s, 3H)，3.72 (s, 3H)。

20

【0541】

メチル 5-(クロロスルホニル)チアゾール-2-カルボキシレート 40.2 の合成：スルホニルクロリド 40.2 を、方法 T に記載の手順に従って中間体 40.1 から合成した。粗スルホニルクロリドを、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 40.2 を白色の固体として単離した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (s, 1H)，3.90 (s, 3H)。

30

【0542】

メチル 5-(N-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシレート 40.3 の合成：中間体 40.3 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド 40.2 から合成した。化合物を、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 40.3 (400 mg、収率 98%) を白色の固体として単離した。LCMS: m/z 実測値 399.2 $[M+H]^+$ ，室温 = 2.10 分 (方法 12) [YMC Triart C18 カラム (3 μm , 33 $\times$ 2.1 mm)]、 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ 8.29 (s, 1H)，7.51 (t, $J=5.2$ Hz, 3H)，7.16 (t, $J=8.7$ Hz, 2H)，5.72-5.46 (m, 1H)，3.91 (s, 3H)。

40

【0543】

メチル 5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシレート 40.4 の合成：中間体 40.3 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、DMSO 中 60 $^{\circ}C$ で実

50

施した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物40.4(90mg、収率56%)を、無色の液体として単離した。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d): δ 7.94(d, J=2.4Hz, 1H), 7.31(t, J=5.2Hz, 2H), 7.02(t, J=8.8Hz, 2H), 5.18(q, J=6.4Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.24-3.13(m, 2H), 0.98(t, J=6.8Hz, 3H)。

【0544】

5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシアミド40.5の合成: 中間体40.4(200mg、0.47mmol)を、NH₃/MeOH(4mL)を入れた密閉管に取り、80℃で12時間加熱した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を、ヘキサン中70%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)チアゾール-2-カルボキシアミド40.5を、白色の固体として単離した(95mg、収率49%)。LCMS:m/z 実測値412.2[M+H]⁺, 室温=1.95分(方法25)[Waters Acquity BEH C18カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.56(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.54-7.43(m, 2H), 7.27(t, J=8.6Hz, 2H), 6.14-5.98(m, 1H), 3.48-3.32(m, 2H), 1.03(t, J=7.0Hz, 3H)。

【0545】

2-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-5-スルホンアミド(実施例82)の合成: ピリジン(7mL)中カルボキシアミド11.5(120mg、0.29mmol)の攪拌溶液に、TFAA(0.16mL、1.17mmol)を-10℃で添加した。反応物をこの温度で20分攪拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2×15mL)で抽出した。混合した有機層をブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製した。所望の化合物(実施例82)(95mg、収率83%)を、粘着性ゴムとして単離した。LCMS:m/z 実測値392.2[M-H], 室温=3.69分(方法4)[Xbridgre C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.79(s, 1H), 7.52-7.42(m, 2H), 7.29(t, J=8.6Hz, 2H), 6.12(q, J=8.8Hz, 1H), 3.48-3.34(m, 2H), 1.03(t, J=6.8Hz, 3H)。

【0546】

実施例83及び実施例84

(S)-2-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾール-5-スルホンアミド(実施例83 EN-1)及び(R)-2-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)チアゾール-5-スルホンアミド(実施例84(EN-2))

ラセミ実施例82のキラル分離により、以下に記載する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法: キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム名: CHIRALCEL OJ-H(250×21mm)、5μ、周囲温度において21.0mL/分の流量で操作した。移動相: 90%ヘキサンと10%エタノールとの混合物中0.1%イソプロピルアミンであり、このイソクラティック混合物を250nmの波長で最大24分まで維持した。

【0547】

実施例83: 粘着性ゴム(純度99.94%)。LCMS:m/z 実測値392.2

[M-H]⁺, 室温=3.69分(方法4)[Xbridge C18カラム(5 μm, 50×4.6mm)]¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.79(s, 1H), 7.52-7.42(m, 2H), 7.29(t, J=8.6Hz, 2H), 6.12(q, J=8.8Hz, 1H), 3.48-3.34(m, 2H), 1.03(t, J=6.8Hz, 3H).

【0548】

実施例84: 粘着性ゴム(純度99.94%)。LCMS:m/z 実測値392.2 [M-H]⁺, 室温=3.69分(方法4)[Xbridge C18カラム(5 μm, 50×4.6mm)]¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.78(s, 1H), 7.51-7.43(m, 2H), 7.29(t, J=8.7Hz, 2H), 6.12(t, J=8.1Hz, 1H), 3.48-3.31(m, 2H), 1.03(d, J=6.8Hz, 3H).

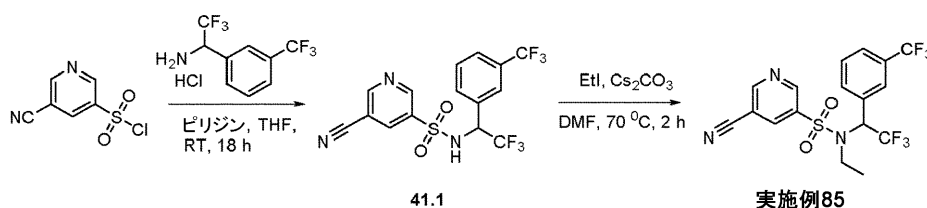
10

【0549】

実施例85

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化256】



20

41.1

実施例85

スキーム41

5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド41.1の合成: 中間体41.1を、2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物41.1(200mg、収率44%)を黄色のゴムとして単離した。LCMS:m/z 実測値409.99 [M+H]⁺, 室温=1.93分(方法5)[Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.09-9.83(m, 1H), 9.10(d, J=1.8Hz, 1H), 8.97(d, J=2.0Hz, 1H), 8.45(t, J=2.0Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.74(d, J=7.8Hz, 1H), 7.67(d, J=7.8Hz, 1H), 7.54(t, J=7.8Hz, 1H), 5.75-5.59(m, 1H).

30

40

【0550】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成: 中間体41.1のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い60°Cで実施した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例85(30mg、収率28%、純度96.16%)を、明るい黄色のゴムとして単離した。LCMS:m/z 実測値438.1 [M+H]⁺, 室温=9.61分(方法6)[Xbridge C8カラム(5 μm, 50×4.6mm)]¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d): δ 9.25(d, J=2.2Hz, 1H), 9.06(d, J=1.9Hz, 1H), 8.38(t, J=2.1Hz,

50

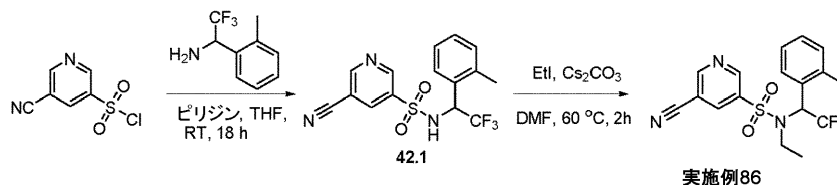
1 H), 7.81–7.66 (m, 3 H), 7.60 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 5.86 (q, $J=8.6$ Hz, 1 H), 3.51–3.36 (m, 1 H), 3.29–3.15 (m, 1 H), 0.96 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H).

【0551】

実施例 86

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(*o*-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化257】



スキーム42

5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(*o*-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 42.1 の合成：中間体 42.1 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(*o*-トリル)エタン-1-アミンを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 42.1 (250 mg、収率 63%) を黄色のゴムとして単離した。LCMS： m/z 実測値 356.24 $[M+H]^+$ ，室温=1.85 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)： δ 9.98–9.75 (m, 1 H)，9.08 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H)，8.97 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H)，8.32 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H)，7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H)，7.22–7.11 (m, 2 H)，7.10–6.99 (m, 1 H)，5.59–5.09 (m, 1 H)，2.30 (s, 3 H)。

【0552】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(*o*-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 86) の合成：中間体 42.1 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、60 °C で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 86 (130 mg、収率 60%、純度 97.66%) を、明るい黄色のゴムとして単離した。LCMS： m/z 実測値 384.16 $[M+H]^+$ ，室温=3.18 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]； ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d)： δ 9.22 (s, 1 H)，9.02 (s, 1 H)，8.30 (t, $J=2.0$ Hz, 1 H)，7.42 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H)，7.37 (t, $J=7.4$ Hz, 1 H)，7.30 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H)，7.25–7.20 (m, 1 H)，6.00 (q, $J=6.4$ Hz, 1 H)，3.40–3.22 (m, 2 H)，2.54 (s, 3 H)，0.70 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H)。

【0553】

実施例 87 及び実施例 88

5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 87) 及び N-エチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 88)

10

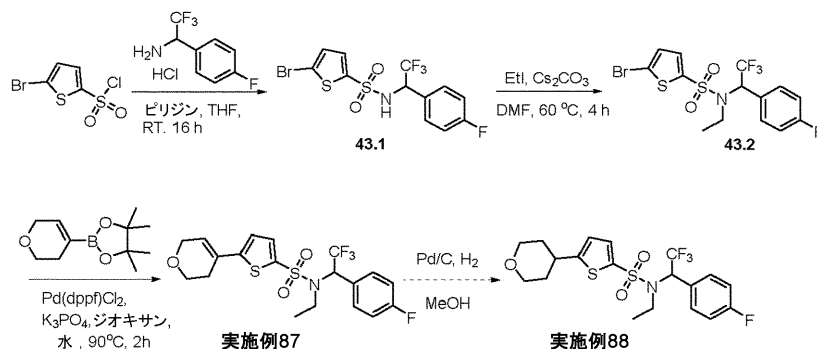
20

30

40

50

【化 2 5 8】



スキーム43

5-ブロモ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド43.1の合成：中間体43.1を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-ブロモチオフェン-2-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の油として単離した(1.49 g、収率48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.68–9.65 (m, 1H) 7.55–7.47 (m, 2H), 7.26 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.19–7.10 (m, 3H), 5.40 (d, J=8.8 Hz, 1H)。

【0554】

5-ブロモ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド実施例43.2：中間体43.1のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60 °Cで予備成形した。粗残渣を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である中間体43.2を、無色の粘性性ゴムとして単離した(780 mg、収率76%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.66 (t, J=4.0 Hz, 1H) 7.50–7.35 (m, 3H), 7.26 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.00–5.90 (m, 1H), 3.10–3.50 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【0555】

5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド(実施例87)の合成：鈴木カップリング；方法V：5-ブロモ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド(200 mg、0.45 mmol)及び2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(113 mg、0.54 mmol)を1,4-ジオキサン(1 mL)に溶解し、次いで溶液をアルゴンで脱気した。水(1 mL)中のK₃PO₄溶液をここに添加し、次いでアルゴン雰囲気下でPd(dppf)Cl₂(33 mg、0.045 mmol)を添加した。次いで反応混合物を90 °Cで2時間加熱した。セライト床に通して濾過した後、濾液を気化させた。得られた粗生成物を、水(10 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×15 mL)で抽出した。混合した有機層を水(10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄した。溶媒を減圧下で気化し、粗生成物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで更に精製し、所望の化合物である実施例87を、橙色の粘性性ゴムとして単離した(150 mg、収率74%、純度95.59%)。LCMS: m/z 実測値450.16 [M+H]⁺, 室温=3.83分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1 mm)]；¹H NMR

(400 MHz, クロロホルム-d) : δ 7.48 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=5.2, 8.6$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.75 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.42-3.28 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

【0556】

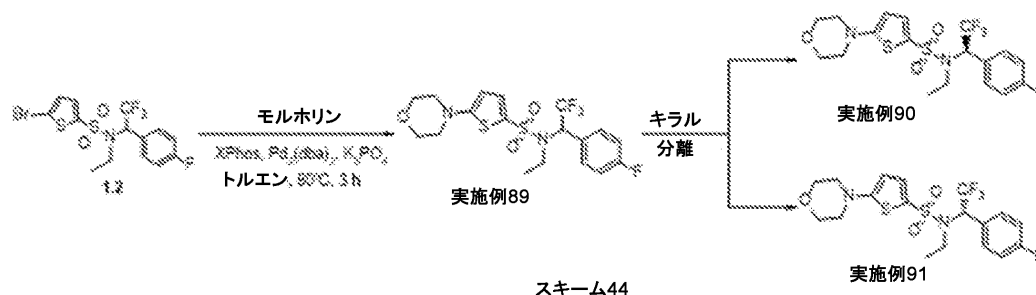
N-エチル-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例88) の合成：水素化；方法U：化合物である実施例87 (200 mg、0.445 mmol) を EtOH (5 mL) 中に溶解し、窒素で脱気した。Pd (C上10%) (40 mg) をここに添加し、反応混合物を、室温で一晩、水素雰囲気 (バルーン圧) 下で攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で気化した。次いで、粗生成物を逆相分取 HPLC で精製し、化合物を明るい褐色の固体として得た (40 mg、収率20%、純度96.27%)。分取 HPLC を、Waters 自動精製装置で行った。カラム名：KINETEX C18 (250×21 mm、5 μ)、周囲温度及び16.0 mL/分の流量で動作する。移動相：A=水中10 mM NH_4OAc 、B=アセトニトリル；勾配プロフィール：80% A 及び20% B の移動相初期組成、次いで3分で45% A 及び55% B、次いで30分で40% 及び60% B、次いで31分で5% A 及び95% B であり、この組成を最大34分保持した。カラム洗浄のため、次いで35分で初期組成に戻し、38分までこれを保持した。LCMS : m/z 実測値451.8 [M+H]⁺、室温=3.83分 (方法4) [Waters Xbridge C18カラム (5 μ m, 50×4.6 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 7.48 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=5.1, 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.72 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.42-3.28 (m, 1H), 3.23-3.00 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【0557】

実施例89～実施例91

N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例89)、(R)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例90 (EN-1)) 及び (S)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド (実施例91 (EN-2))

【化259】



N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ

フェニル) エチル) チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 89) : Buchwald カップリング; 方法 W: 5-ブロモ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル) エチル) チオフェン-2-スルホンアミド 1.2 (200 mg、0.45 mmol) をトルエン (1 mL) に溶解し、これにモルホリン (78 mg、0.89 mmol)、続いて K_3PO_4 (143 mg、0.67 mmol) を添加した。次いで溶液をアルゴンで脱気し、XPhos (21 mg、0.045 mmol) をここに添加した。次いで $Pd_2(dba)_3$ (41 mg) を不活性雰囲気下で反応混合物に添加し、これを 80 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を濾過し、有機部を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。溶媒を減圧下で気化し、粗生成物を、ヘキサン中 40 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで更に精製し、所望の化合物 (実施例 89) を、黄色の粘着性ゴムとして単離した (110 mg、収率 54 %、純度 98.38 %)。LCMS: m/z 実測値 453.17 [M+H]⁺, 室温 = 3.26 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.50 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.88–5.73 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 4.0, 5.9 Hz, 4H), 3.29–3.03 (m, 6H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

10

【0558】

(R)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル) エチル) チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 90 (EN-1)) 及び (S)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル) エチル) チオフェン-2-スルホンアミド (実施例 91 (EN-2))

20

ラセミ実施例 89 のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法: キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ機器で行った。カラム: CHIRALPAK IA (250 $\times$ 20 mm) 5 μ 、周囲温度において 18.0 mL/分の流量で操作した。移動相は 90 % ヘキサンと 10 % EtOH との混合物であり、このイソクラティック混合物での動作を 310 nm の波長で最大 20 分まで維持した。

【0559】

30

実施例 90: 淡黄色の粘着性ゴム (純度 99.12 %)。LCMS: m/z 実測値 453.17 [M+H]⁺, 室温 = 3.26 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) : δ 7.45–7.34 (m, 3H), 7.11–7.01 (m, 2H), 6.00 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.74 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92–3.78 (m, 4H), 3.38–3.24 (m, 1H), 3.23–3.15 (m, 4H), 3.18–3.04 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0560】

実施例 91: 淡黄色の粘着性ゴム (純度 98.94 %)。LCMS: m/z 実測値 453.17 [M+H]⁺, 室温 = 3.25 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) : δ 7.45–7.34 (m, 3H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.74 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.39–3.24 (m, 1H), 3.22–3.04 (m, 5H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

40

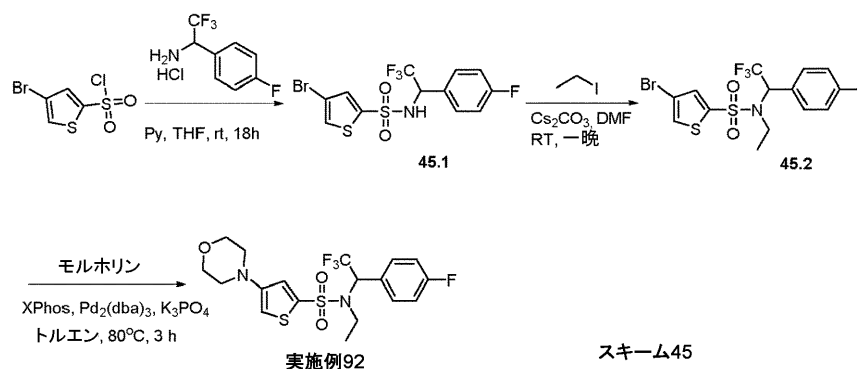
【0561】

実施例 92

N-エチル-4-モルホリノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル) エチル) チオフェン-2-スルホンアミド

50

【化 2 6 0】



10

4-ブロモ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド45.1の合成：中間体45.1を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、4-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の油として単離した(460mg、収率57%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.60-9.70 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.13 (t, J=8.8Hz, 2H), 5.47-5.40 (m, 1H).

20

【0562】

4-ブロモ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド45.2の合成：中間体45.1のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である中間体45.2を、無色の粘着性ゴムとして単離した(280mg、収率65%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.25 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.00-5.90 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 1.02 (t, J=6.9Hz, 3H).

30

【0563】

N-エチル-4-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド(実施例92)の合成：Buchwaldカップリング；方法W：4-ブロモ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チオフェン-2-スルホンアミド3.2(200mg、0.45mmol)をトルエン(1mL)に溶解し、これにモルホリン(78mg、0.89mmol)、続いてK₃PO₄(143mg、0.67mmol)を添加した。次いで溶液をアルゴンで脱気し、XPhos(21mg、0.045mmol)をここに添加した。Pd₂(dba)₃(41mg)を不活性雰囲気下で反応混合物に添加し、これを80°Cで3時間加熱した。反応混合物を濾過し、有機部を水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄した。溶媒を減圧下で気化し、粗生成物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで更に精製し、所望の化合物である実施例92を、明るい黄色の粘着性ゴムとして単離した(25mg、収率25%、純度98.69%)。LCMS：m/z 実測値453.19 [M+H]⁺、室温=3.31分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]；¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.38 (dd, J=5.1, 8.6Hz, 2H), 7.30 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.41 (d, J=1.7Hz, 1H)

40

50

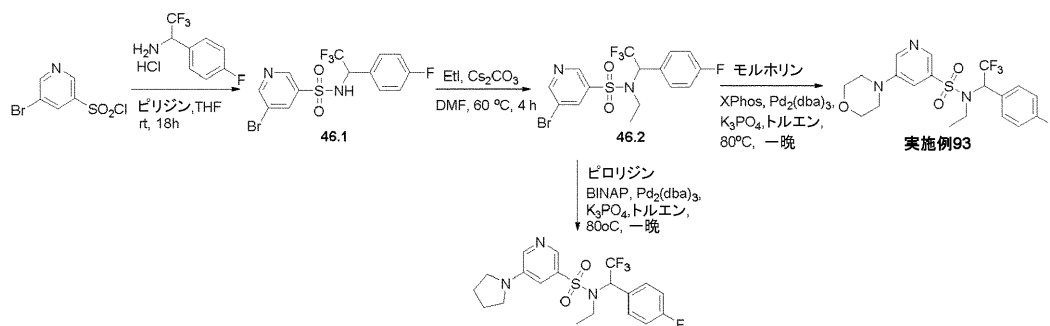
, 5.74 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86–3.79 (m, 4H), 3.41–3.27 (m, 1H), 3.24–3.10 (m, 1H), 3.08–3.01 (m, 4H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0564】

実施例93及び実施例94

N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例93)及びN-エチル-5-(ピロリジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例94):

【化261】



スキーム46

実施例94

5-ブロモ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド46.1の合成: 中間体46.1を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-ブロモピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の油として単離した(520mg、収率64%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.70–9.60 (m, 1H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.60–5.40 (m, 1H).

【0565】

5-ブロモ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド46.2の合成: 中間体46.1のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60°Cで実施した。粗残渣を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である中間体46.2を、黄色の粘性ゴムとして単離した(180mg、収率32%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.03 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.60–3.45 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0566】

N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例93)の合成: 化合物である実施例93を、モルホリンを使用し、方法W(Buchwaldカップリング)に記載のものと同様の方法に従い、中間体4.2から合成した。粗生成物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の粘性ゴムとして単離した(40mg、収率40%、純度97.39%)。LCMS: m/z 実測値448.25 [M+H]⁺, 室温=3.04分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(4

10

20

30

40

50

00 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.53 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.43 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.51–7.42 (m, 3H), 7.15–7.04 (m, 2H), 5.83 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.92–3.84 (m, 4H), 3.42–3.28 (m, 1H), 3.30–3.20 (m, 4H), 3.23–3.09 (m, 1H), 0.93 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) .

【0567】

N-エチル-5-(ピロリジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例94)の合成: 実施例94を、ピロリジンと配位子としてBINAPとを使用し、方法W(Buchwaldカップリング)に記載のものと同様の方法に従い、中間体46.2から合成した。粗生成物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の粘着性ゴムとして単離した(70mg、収率36%、純度99.56%)。LCMS: m/z 実測値432.2 [M+H]⁺, 室温=3.07分(方法9) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μ m, 50 $\times$ 3mm)]; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24–8.21 (m, 1H), 8.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=5.3, 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.14–7.08 (m, 1H), 6.06 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.42–3.31 (m, 1H), 3.32–3.14 (m, 5H), 2.02–1.93 (m, 4H), 0.96 (t, $J=6.9$ Hz, 3H) .

10

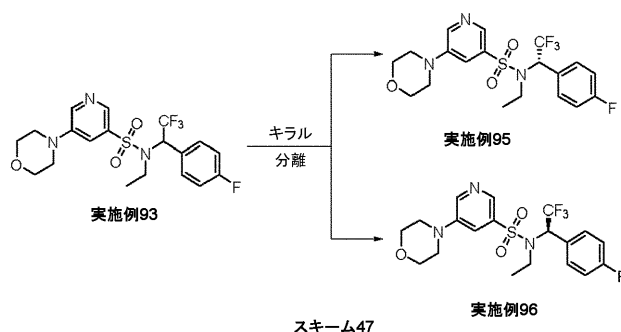
20

【0568】

実施例95及び実施例96

(S)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例95(EN-1))及び(R)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例96(EN-2))

【化262】



30

ラセミ実施例93のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法: キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム: CHIRALPAK IG(250 $\times$ 21mm) 5 μ 、周囲温度において21.0 mL/分の流量で操作した。移動相は60%ヘキサンと40%EtOHとの混合物であり、このイソクラティック混合物を264 nmの波長で最大25分まで動作するように維持した。

40

【0569】

実施例95: 明るい黄色の粘着性ゴム(純度96.52%) LCMS: m/z 実測値448.2 [M+H]⁺, 室温=3.05分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=$

50

5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, J=8.8 Hz, 1H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.44–3.33 (m, 1H), 3.29–3.15 (m, 5H), 0.97 (t, J=7.0 Hz, 3H).

【0570】

実施例96：黄色の粘着性ゴム（純度98.03%）。LCMS：m/z 実測値448.2 [M+H]⁺, 室温=3.05分（方法2）[Waters Acuity BEH C8カラム（1.7 μm, 50×2.1mm）]；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.53 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J=2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, J=8.6 Hz, 1H), 3.75 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.53–3.31 (m, 1H), 3.29–3.17 (m, 5H), 0.97 (t, J=7.0 Hz, 3H).

10

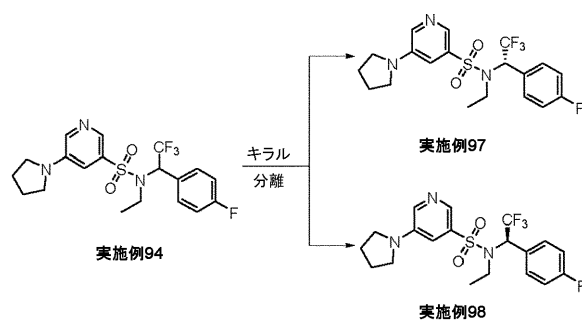
【0571】

実施例97及び実施例98

(S)-N-エチル-5-(ピロリジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド（実施例97 (EN-1)）及び(R)-N-エチル-5-(ピロリジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド（実施例98 (EN-2)）

20

【化263】



30

ラセミ実施例94のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム：CHIRALPAK IG（250×21mm）5 μ、周囲温度において21.0 mL/分の流量で操作した。移動相は60%ヘキサンと40%EtOHとの混合物であり、このイソクラティック混合物を272 nmの波長で最大25分まで動作するように維持した。

【0572】

実施例97 (EN-1)：無色の粘着性ゴム（純度99.11%）。LCMS：m/z 実測値432.3 [M+H]⁺, 室温=3.46分（方法2）[Waters Acuity BEH C18カラム（1.7 μm, 50×2.1mm）]；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.23 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J=8.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J=2.4 Hz, 1H), 6.06 (q, J=8.9 Hz, 1H), 3.41–3.32 (m, 2H), 3.31–3.15 (m, 4H), 2.02–1.94 (m, 4H), 0.96 (t, J=6.8 Hz, 3H).

40

【0573】

実施例98 (EN-2)：無色の粘着性ゴム（純度98.82%）。LCMS：m/z

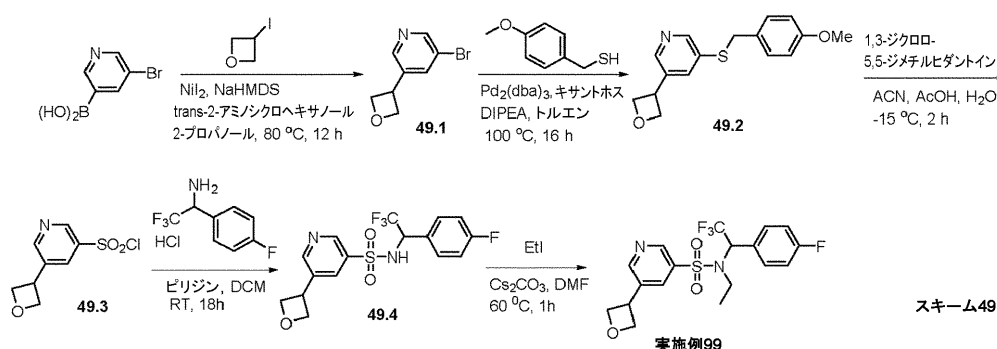
50

実測値 432.3 [M+H]⁺, 室温 = 3.46 分 (方法 2) [Waters Acuity BEH C18 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.18–7.01 (m, 3H), 5.83 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.43–3.25 (m, 5H), 3.20–3.09 (m, 1H), 2.11–2.03 (m, 4H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【0574】

実施例 99

N-エチル-5-(オキセタン-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド
【化 264】



3-ブromo-5-(オキセタン-3-イル)ピリジン 49.1 の合成：鈴木カップリング；方法 V：(5-ブromoピリジン-3-イル)ボロン酸 (2 g、9.91 mmol) を 2-ブropanol (5 mL) に溶解し、trans-2-アミノシクロヘキサノール (45 mg、0.3 mmol) をここに添加した。溶液をアルゴンで脱気し、NiI₂ (93 mg、0.3 mmol) をここに添加し、次いで NaHMDS (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で 10 分攪拌し、2-ブropanol (10 mL) 中 3-ヨードオキセタン (1.27 g、6.94 mmol) をここに添加した。次いで反応混合物を 80 °C で一晩加熱した。濾過後、濾液を減圧下で気化させた。粗残渣を、ヘキサン中 40 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、白色の粘着性固体として単離した (1.0 g、収率 47%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.62–8.60 (m, 1H), 8.59–8.56 (m, 1H), 8.18–8.15 (m, 1H), 5.0–4.90 (m, 2H), 4.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.40–4.25 (m, 1H).

【0575】

3-(4-メトキシベンジル)チオ-5-(オキセタン-3-イル)ピリジン 49.2 の合成：中間体 49.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 I に記載のものと同様の方法に従い、中間体 49.1 から合成した。粗残渣を、ヘキサン中 20 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の粘着性ゴムとして単離した (150 mg、収率 45%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.40–8.30 (m, 2H), 7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.0–4.80 (m, 2H), 4.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.30–4.20 (brs, 2H), 3.71 (s, 3H).

【0576】

5-(オキセタン-3-イル)ピリジン-3-スルホンクロリド 49.3 の合成：スルホンクロリド 49.3 を、方法 T に記載の手順に従って中間体 49.2 から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以下のステップで直ちに使用した。

【0577】

5-(オキセタン-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド49.4の合成：中間体49.4を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド49.3から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色のゴムとして単離した(120mg、収率36%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.53-9.50(m, 1H), 8.70-8.60(m, 2H), 8.05(brs, 1H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.1-7.0(m, 2H), 5.50-5.40(m, 1H), 4.91(t, J=7.9Hz, 2H), 4.50-4.40(m, 2H), 4.30-4.20(m, 1H).

10

【0578】

N-エチル-5-(オキセタン-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例99)の合成：中間体49.4のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で実施した。粗残渣を逆相分取HPLCで精製し、所望の化合物を無色の粘着性ゴムとして単離した(30mg、収率20%、純度98.37%)。分取HPLCを、Waters自動精製装置で行った。カラム名：XBRIIDGE PREP C18 OBD(250×19mm、5μm)、周囲温度及び16.0mL/分の流量で動作する。移動相：A=水中20mM NH₄HCO₃、B=メタノール；勾配プロファイル：80%A及び20%Bの移動相初期組成、次いで4分で40%A及び60%B、次いで20分で24%及び76%B、次いで21分で5%A及び95%Bであり、この組成をカラム洗浄に最大24分保持した。次いで25分で初期組成に戻し、28分これを保持した)。LCMS:m/z 実測値419.2[M+H]⁺、室温=2.74分(方法9)[Waters Xbridge C18カラム(3.5μm, 50×3mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d): δ 9.01(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.52-7.46(m, 2H), 7.11(t, J=8.6Hz, 2H), 5.89-5.80(m, 1H), 5.16(t, J=7.6Hz, 2H), 4.70(q, J=6.0Hz, 2H), 4.29(t, J=7.1Hz, 1H), 3.47-3.11(m, 2H), 0.93(t, J=7.0Hz, 3H).

20

30

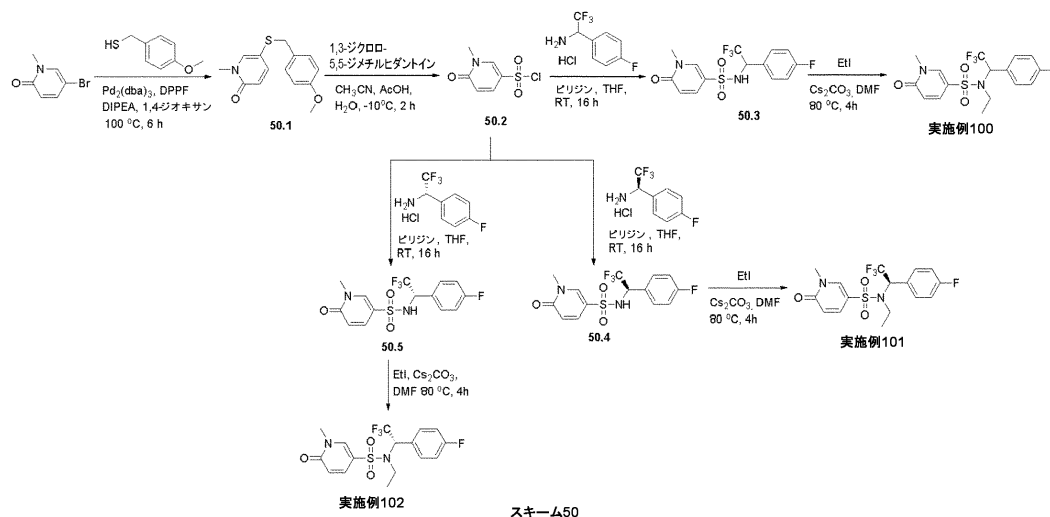
【0579】

実施例100～実施例102

N-エチル-1-メチル-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド(実施例100)、(R)-N-エチル-1-メチル-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド(実施例101)及び(S)-N-エチル-1-メチル-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド(実施例102)

40

【化 2 6 5】



10

5-((4-メトキシベンジル)チオ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン 50.1 の合成：中間体 50.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 I に記載のものと同様の方法に従い、5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンから合成した。粗残渣を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の粘着性ゴムとして単離した (600 mg、収率 86%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.70–7.65 (brs, 1H), 7.35–7.30 (m, 1H), 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。

20

【0580】

1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホニルクロリド 50.2 の合成：スルホニルクロリド 50.2 を、方法 T に記載の手順に従って中間体 50.1 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以下のステップで直ちに使用した。

30

【0581】

1-メチル-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド 50.3 の合成：中間体 50.3 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド 50.2 から合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色のゴムとして単離した (150 mg、収率 57%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 9.25–9.20 (m, 1H), 8.14 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 7.32–7.10 (m, 1H), 7.14 (t, $J=8.7$ Hz, 3H), 6.23 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.28–5.16 (m, 1H), 3.36 (s, 3H)。

40

【0582】

N-エチル-1-メチル-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド (実施例 100) の合成：中間体 50.3 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、 60°C で実施した。粗残渣を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色のゴムとして単離した (50 mg、収率 31%、純度 99.61%)。LCMS : m/z 実測値 393.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 室温 = 2.7

50

0分（方法9）[Waters Xbridge C18カラム（3.5 μ m, 50 $\times$ 3 mm）]； ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-d） δ 8.00（d, J=2.6 Hz, 1H）, 7.56（dd, J=2.7, 9.6 Hz, 1H）, 7.53-7.45（m, 2H）, 7.11（t, J=8.6 Hz, 2H）, 6.59（d, J=9.7 Hz, 1H）, 5.74（q, J=8.2 Hz, 1H）, 3.59（s, 3H）, 3.40-3.26（m, 1H）, 3.19-3.05（m, 1H）, 0.93（t, J=7.1 Hz, 3H）.

【0583】

（R）-1-メチル-6-オキソ-N-（2, 2, 2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1, 6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド50.4の合成：中間体50.4を、（R）-2, 2, 2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド50.2から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色のゴムとして単離した（130 mg、収率53%）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 9.25-9.20（m, 1H）, 8.14（d, J=2.6 Hz, 1H）, 7.51-7.45（m, 2H）, 7.32-7.10（m, 1H）, 7.14（t, J=8.7 Hz, 3H）, 6.23（d, J=9.6 Hz, 1H）, 5.28-5.16（m, 1H）, 3.36（s, 3H）.

10

【0584】

（R）-N-エチル-1-メチル-6-オキソ-N-（2, 2, 2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1, 6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド（実施例101）の合成：中間体50.4のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で実施した。粗残渣を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、分取HPLCキラルSFCで更に精製した。化合物を、明るい黄色のゴムとして単離した（純度99.73%）。LCMS： m/z 実測値393.16 [M+H]⁺, 室温=2.43分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm）]； ^1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 8.49（d, J=2.8 Hz, 1H）, 7.66（dd, J=2.9, 9.9 Hz, 1H）, 7.51（dd, J=5.3, 8.3 Hz, 2H）, 7.28（t, J=8.6 Hz, 2H）, 6.45（d, J=9.6 Hz, 1H）, 5.88（q, J=8.6 Hz, 1H）, 3.49（s, 3H）, 3.42-3.32（m, 1H）, 3.26-3.16（m, 1H）, 0.98（t, J=7.2 Hz, 3H）.

20

30

【0585】

キラル分離法：キラル分離を、CHIRALPAK IGカラム（21 mm $\times$ 250 mm）、5 μ を使用することでThar SFC-80シリーズの装置で行った。35℃の温度で操作し、50 g m/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の80% CO₂及び20%の（メタノール中の0.3% IPアミン）を使用した。このイソクラティック混合物を最大8分まで動作させ、248 nmの波長で100 barの等圧条件も維持した。

40

【0586】

（S）-1-メチル-6-オキソ-N-（2, 2, 2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）-1, 6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド50.5の合成：中間体50.5を、（S）-2, 2, 2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド50.2から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、褐色のゴムとして単離した（120 mg、収率50%）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 9.25-9.20（m, 1H）, 8.14（d, J=2.6 Hz, 1H）, 7.51-

50

7.45 (m, 2H), 7.32–7.10 (m, 1H), 7.14 (t, J=8.7 Hz, 3H), 6.23 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.28–5.16 (m, 1H), 3.36 (s, 3H).

【0587】

(S)-N-エチル-1-メチル-6-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド (実施例102) の合成：中間体50.5のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で実施した。粗生成物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、分取HPLCキラルSFCで更に精製した。化合物を、明るい黄色の粘着性ゴムとして単離した（純度99.88%）。LCMS: m/z 実測値393.18 [M+H]⁺, 室温=2.43分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.9, 9.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=5.3, 8.3 Hz, 2H), 7.28 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.97–5.78 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.42–3.32 (m, 1H), 3.26–3.16 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.2 Hz, 3H).

10

【0588】

キラル分離法：キラル分離を、CHIRALPAK IGカラム (21mm×250mm)、5 μを使用することでThar SFC-80シリーズの装置で行った。35℃の温度で操作し、50 gm/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の80%CO₂及び20%の（メタノール中の0.3%IPアミン）を使用した。このイソクラティック混合物を最大9分まで動作させ、248 nmの波長で100 barの等圧条件も維持した。

20

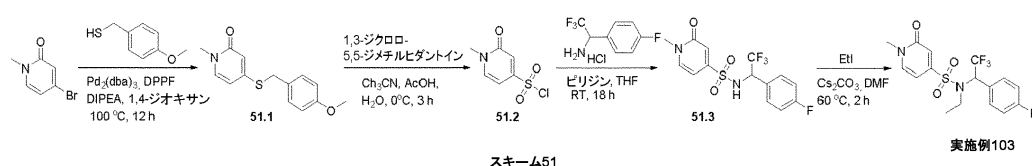
【0589】

実施例103

N-エチル-1-メチル-2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-4-スルホンアミド (実施例103)

30

【化266】



4-((4-メトキシベンジル)チオ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン51.1の合成：中間体51.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、4-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オンから合成した。粗生成物を、褐色の粘着性固体 (300 mg、収率86%) として単離し、更に精製することなく以下のステップで使用した。

40

【0590】

1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-スルホニルクロリド50.2の合成：スルホニルクロリド50.2を、方法Tに記載の手順に従って中間体50.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以下のステップで直ちに使用した。

【0591】

1-メチル-2-オキソ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1,2-ジヒドロピリジン-4-スルホンアミド50.3の合成：中間

50

体 50.3 を、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド 50.2 から合成した。粗残渣を、更に精製することなく以下のステップで使用した。

【0592】

N-エチル-1-メチル-2-オキソ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-4-スルホンアミド (実施例 103) の合成：中間体 50.3 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、60 °C で実施した。粗生成物を逆相分取 HPLC で精製し、所望の化合物を白色の固体として単離した (10 mg、収率 40%、純度 98.69%)。LCMS: m/z 実測値 393.1 [M+H]⁺, 室温 = 2.62 分 (方法 9) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μm, 50 × 3 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.2, 8.7 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.3, 7.1 Hz, 1H), 6.01 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

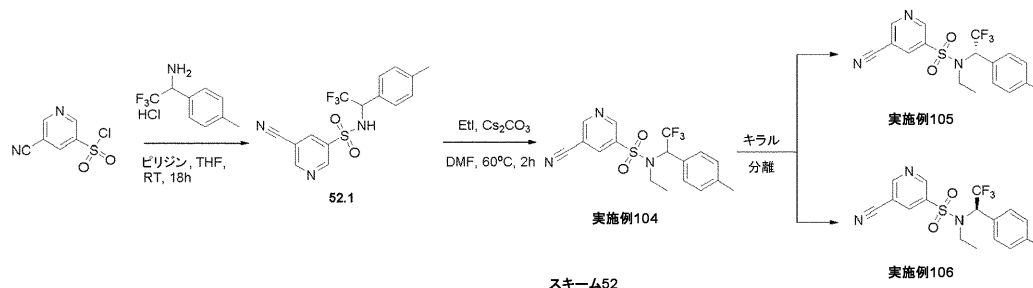
【0593】

実施例 104 ~ 実施例 106

5-シアノ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 104)、(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 105 (EN-1)) 及び (R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 106 (EN-2))

20

【化 267】



30

5-シアノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体 52.1 を、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油として単離した (150 mg、収率 48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.70-9.65 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.32-8.25 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)。

40

【0594】

5-シアノ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 104) の合成：中間体 52.1 のエチル化を、Cs₂CO₃ を使用し、方法 D に記載のプロトコールに従い 60 °C で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグ

50

ラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 104 を、淡黄色の粘着性ゴムとして単離した (50 mg、収率 56%、純度 99.51%)。LCMS: m/z 実測値 384.0 [M+H]⁺, 室温 = 3.65 分 (方法 4) [Waters Xbridge C18 カラム (5 μ m, 50 $\times$ 4.6 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.83 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.96 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.48–3.26 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0595】

ラセミ実施例 104 のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法: キラル分離を、CHIRALPAK IG カラム (21 mm $\times$ 250 mm)、5 μ を使用することで Thar SFC-80 シリーズの装置で行った。35 °C の温度で操作し、50 g m / 分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の 80% CO₂ 及び 20% メタノールを使用した。このイソクラティック混合物を 9 分動作させ、230 nm の波長で 100 bar の等圧条件を維持した。

【0596】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 105 (EN-1)): 明るい黄色の粘着性ゴム (純度 98.18%)。LCMS: m/z 実測値 384.3 [M+H]⁺, 室温 = 3.49 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.21 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.73 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.46–3.20 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0597】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 106 (EN-2)): 無色の粘着性ゴム (純度 99.89%)。LCMS: m/z 実測値 384.3 [M+H]⁺, 室温 = 3.49 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*): δ 9.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.29–7.18 (m, 2H), 5.73 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.48–3.18 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

【0598】

実施例 107 ~ 実施例 109

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 107)、(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 108 (EN-1)) 及び (R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 109 (EN-2))

10

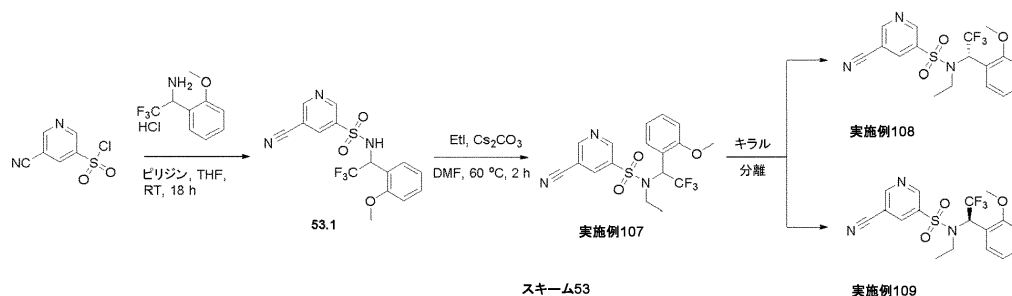
20

30

40

50

【化 2 6 8】



10

5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体11.1を、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の固体として単離した(250mg、収率55%)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)：δ 9.06(d, J=1.8Hz, 1H), 8.84(d, J=1.3Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.31(d, J=8.1Hz, 1H), 7.09(d, J=7.4Hz, 1H), 6.92(d, J=7.5Hz, 1H), 6.79(d, J=8.3Hz, 1H), 6.31(d, J=9.8Hz, 1H), 5.30-5.20(m, 1H), 3.82(s, 3H)。

20

【0599】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例107)：中間体53.1のエチル化を、Cs₂CO₃を使用し、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で実施した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例107を、淡黄色の粘着性ゴムとして単離した(85mg、収率32%、純度97.75%)。LCMS：m/z 実測値400.17[M+H]⁺, 室温=3.14分(方法2)[Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)：δ 9.16(d, J=2.0Hz, 1H), 8.95(d, J=1.5Hz, 1H), 8.20(t, J=2.1Hz, 1H), 7.50(d, J=7.7Hz, 1H), 7.47-7.37(m, 1H), 7.01(t, J=7.7Hz, 1H), 6.92-6.87(m, 1H), 6.17(q, J=8.8Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.40-3.20(m, 2H), 0.89(t, J=7.0Hz, 3H)。

30

【0600】

(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例108(EN-1))及び(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例109)：

40

ラセミ実施例107のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、CHIRALPAK IGカラム(21mm×250mm)、5μを使用することでThar SFC-80シリーズの装置で行った。35℃の温度で操作し、40mL/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の80%CO₂及び20%のヘキサン/エタノール[80/20]中0.2%イソプロピルアミンを使用した。このイソクラティック混合物を最大10分まで動作させ、278nmの波長で100barの等圧条件も維持した。

【0601】

50

実施例 108：オフホワイト色の固体（純度 95.32%）。LCMS： m/z 実測値 400.3 $[M+H]^+$ ，室温 = 3.39 分（方法 2）[Waters Acquity BEH C18 カラム（1.7 μm ，50 $\times$ 2.1 mm）]； ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム- d ）： δ 9.16（d， $J=2.0$ Hz，1H），8.95（d， $J=1.7$ Hz，1H），8.20（t， $J=2.0$ Hz，1H），7.51（d， $J=7.8$ Hz，1H），7.47–7.37（m，1H），7.01（td， $J=1.2$ ，7.6 Hz，1H），6.89（d， $J=8.3$ Hz，1H），6.17（q， $J=8.7$ Hz，1H），3.86（s，3H），3.40–3.21（m，2H），0.89（t， $J=7.0$ Hz，3H）。

【0602】

実施例 109：オフホワイト色の固体（純度 97.47%）。LCMS： m/z 実測値 400.3 $[M+H]^+$ ，室温 = 3.39 分（方法 2）[Waters Acquity BEH C18 カラム（1.7 μm ，50 $\times$ 2.1 mm）]； ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム- d ）： δ 9.16（d， $J=1.8$ Hz，1H），8.95（d， $J=1.6$ Hz，1H），8.20（t， $J=1.9$ Hz，1H），7.51（d， $J=7.8$ Hz，1H），7.47–7.37（m，1H），7.06–6.97（m，1H），6.90（d， $J=8.3$ Hz，1H），6.17（q， $J=8.7$ Hz，1H），3.86（s，3H），3.40–3.21（m，2H），0.89（t， $J=7.0$ Hz，3H）。

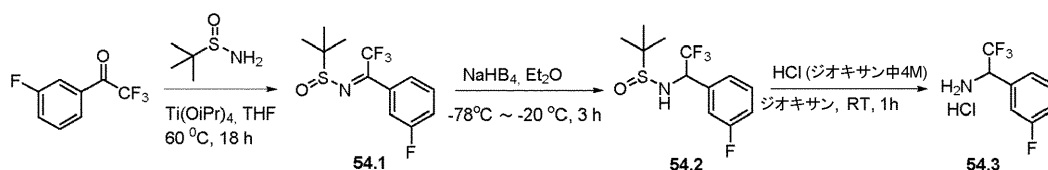
【0603】

実施例 110～実施例 112

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド（実施例 110）、(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド（実施例 111（EN-1））及び (R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド（実施例 112（EN-2））

2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド 1.3

【化 269】



スキーム54

2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド 54.1 の合成：イミン形成；方法 P-I：THF（10 mL）中の 2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（695 mg、5.72 mmol）の攪拌溶液に、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ （4 mL、13.01 mmol）を添加し、RM を室温で 10 分攪拌した。2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エタン-1-オン（1 g、5.206 mmol）をここに添加し、RM を 80 °C で一晩加熱した。粗反応混合物を、任意の後処理及び精製を行うことなく次の還元ステップに進めた。

【0604】

2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド 54.2 の合成：先のステップの反応混合物を -78 °C で冷却し、 NaBH_4 （580 mg、15.24 mmol）を、同じ温度を維持しながら RM に少しずつ滴下した。次いで混合物を -20 °C で加温して 3 時間攪拌し、次い

で激しく攪拌しながら、氷冷したNaCl飽和溶液に徐々に注入した。得られた懸濁液を酢酸エチル（4×30mL）で抽出し、次いで有機部をセライトプラグに通して濾過した。濾液をNaCl飽和溶液（30mL）で更に洗浄し、乾燥（無水Na₂SO₄）させた。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体12.2を、明るい黄色のゴムとして得た（900mg、収率60%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 7.50–7.39（m, 3H）, 7.22（t, J=9.4Hz, 1H）, 6.70（d, J=10.1Hz, 1H）, 5.30–5.20（m, 1H）, 1.05（s, 9H）。

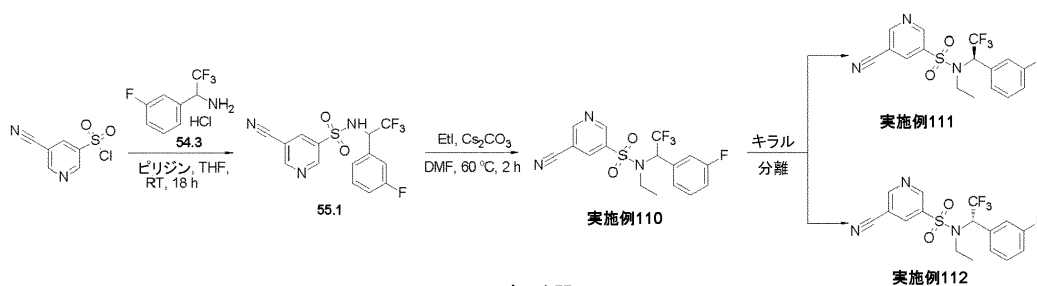
【0605】

2,2,2-トリフルオロエタン-1-(3-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド54.3の合成：中間体54.2（900mg）を1,4-ジオキサン（5mL）に溶解し、冷却した。ジオキサン（2mL）中4M HClをここに添加し、RMを室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物54.3を更に精製することなく以降のステップで使用した。

【0606】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド（実施例110）

【化270】



5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド55.1：中間体55.1を、2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した（450mg、収率62%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 9.90–9.75（m, 1H）, 9.13（d, J=1.72Hz, 1H）, 9.01（d, J=2.1Hz, 1H）, 8.47（d, J=2.0Hz, 1H）, 7.40–7.20（m, 3H）, 7.20–7.10（m, 1H）, 5.60–5.50（m, 1H）。

【0607】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド（実施例110）の合成：中間体55.1のエチル化を、Cs₂CO₃を使用し、方法Dに記載のプロトコールに従い、60°Cで予備成形した。粗残渣を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例110を、淡黄色の粘着性ゴムとして単離した（150mg、収率30%、純度99.80%）。LCMS：m/z 実測値388.2 [M+H]⁺, 室温=3.11分（方法2）[Waters Acquity BEH C18カラム（1.7μm, 50×2.1mm）]；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 9.33（dd, J=2.1, 13.3Hz, 2H）, 8.92（t, J=2.0Hz, 1H）, 7.53–7.42（m, 1H）, 7.3

5-7.22 (m, 2H), 7.17 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.10 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.44-3.28 (m, 1H), 1.01 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

【0608】

(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例111(EN-1))及び(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例112(EN-2))

ラセミ実施例110のキラル分離により、以下に記載する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム名：CHIRALPAK IA (250×20mm) 5 μ 、周囲温度において操作し、流量は18.0mL/分である。移動相は80%ヘキサンと、10%EtOHと、10%酢酸エチルと、0.1%イソプロピルアミンとの混合物であり、このイソクラティック混合物を246nmの波長で最大15分まで維持した。

10

【0609】

実施例111：明るい黄色の粘着性ゴム(純度99.89%)。LCMS： m/z 実測値388.2 $[M+H]^+$ ，室温=3.26分(方法2) [Waters Acquity BEH C18カラム (1.7 μ m, 50×2.1mm)]； ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6)： δ 9.41-9.23 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 7.48 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 2H), 7.18 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 6.10 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 1.01 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

20

【0610】

実施例112：明るい黄色の粘着性ゴム(純度99.74%) LCMS： m/z 実測値388.2 $[M+H]^+$ ，室温=3.26分(方法2) [Waters Acquity BEH C18カラム (1.7 μ m, 50×2.1mm)]； ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6)： δ 9.33 (dd, $J=2.0, 13.3$ Hz, 2H), 8.92 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.18 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 6.10 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.44-3.31 (m, 1H), 1.00 (t, $J=6.9$ Hz, 3H)。

30

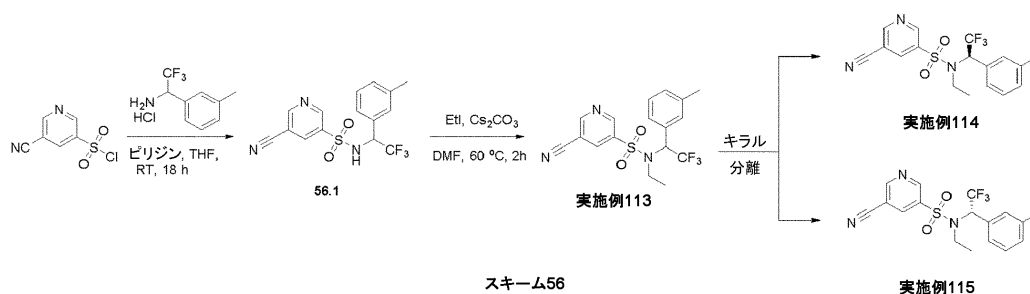
【0611】

実施例113～実施例115

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(*m*-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例113)、(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(*m*-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例114)及び(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(*m*-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例115)

40

【化271】



50

5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(m-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 56.1 の合成：中間体 56.1 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(m-トリル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の 25% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した (450 mg、収率 62%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.70-9.60 (m, 1H), 9.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.20-7.0 (m, 4H), 5.35-5.30 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。

10

[0612]

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(m-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 113) の合成：中間体 56.1 のエチル化を、Cs₂CO₃ を使用し、方法 D に記載のプロトコールに従い 60 °C で実施した。粗残渣を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 113 を、淡黄色の粘着性ゴムとして単離した (145 mg、収率 29%、純度 99.89%)。LCMS : m/z 実測値 384.2 [M+H]⁺, 室温 = 3.69 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 2H), 8.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33-7.15 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 5.95 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

[0613]

(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(m-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 114 (EN-1)) 及び (S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(m-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 115 (EN-2))

ラセミ実施例 113 のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ機器で行った。カラム名：Chiralpak IG (4.6 × 250 mm) 5 μ、周囲温度において操作し、流量は 1.0 mL/分である。移動相は 70% ヘキサンと、30% EtOH と、0.1% イソプロピルアミンとの混合物であり、このイソクラティック混合物の動作を 246 nm の波長で最大 15 分維持した。

30

[0614]

実施例 114：無色の粘着性ゴム (純度 98.77%)。LCMS : m/z 実測値 384.3 [M+H]⁺, 室温 = 3.46 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 9.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 5.73 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.47-3.33 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

40

[0615]

実施例 115：無色の粘着性ゴム (純度 99.23%)。LCMS : m/z 実測値 384.3 [M+H]⁺, 室温 = 3.46 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 9.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.38-7.14 (m, 4H), 5.73 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.47-3.20 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

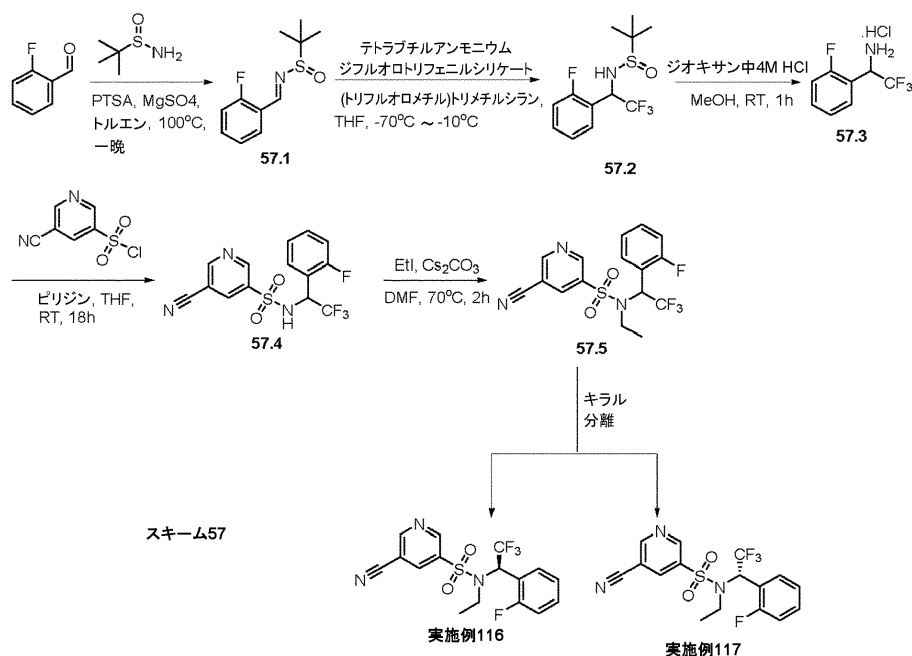
50

【0616】

実施例116及び実施例117

(R)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例116)及び(S)-N-エチル-5-モルホリノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例117)

【化272】



N-(2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド57.1の合成：2-フルオロベンゾアルデヒド(1g、5.20mmol)とトルエン(10mL)中2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(700mg、5.73mmol)との攪拌溶液に、PTSA(100mg、0.52mmol)を添加し、続いて無水MgSO₄を添加した。反応混合物を80°Cで16時間攪拌し、次いで室温に冷却してRMをセライトに通して濾過した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのCCで精製し、所望の化合物を、黄色の油として単離した(400mg、収率34%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.71(s, 1H), 8.01(t, J=7.4Hz, 1H), 7.71-7.60(m, 1H), 7.5-7.30(m, 2H), 1.19(s, 9H)。

【0617】

2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド57.2の合成：THF(2mL)中、中間体57.1の溶液(200mg、0.88mmol)に、THF(1mL)中テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケート(95mg、0.17mmol)を-70°Cで添加し、RMを30分攪拌した。CF₃TMS(0.4mL、2.64mmol)を同じ温度で滴下し、RMを-70°Cで4時間攪拌した。次いでこれを-10°Cに加温し、更に4時間攪拌した。RMを、NH₄Cl飽和溶液(2mL)で-10°Cにおいてクエンチした。次いで、これをNH₄Cl飽和水溶液(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。混合した有機層を水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、溶媒を減圧下で気化した。粗残渣を、シリカゲル上でのCCで精製し、化合物57.2を無色のゴムとして単離した(200mg、収率75%)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d): δ 7.45-7.35(m, 2H), 7.24-7.16(m

, 1 H), 7.16–7.09 (m, 1 H), 5.20–5.00 (m, 1 H), 3.94–3.92 (m, 1 H), 1.25 (s, 9 H).

【0618】

2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド 57.3 の合成：中間体 57.2 (200 mg) を 1, 4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、0 °C に冷却した。ジオキサン (1 mL) 中 4 M HCl をここに添加し、RM を室温で 1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物 57.3 を更に精製することなく以下のステップで使用した。

【0619】

5-シアノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 57.4：中間体 57.4 を、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の 25 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した (130 mg、収率 56 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.02–9.95 (br s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.50–7.35 (m, 2 H), 7.20–7.10 (m, 2 H), 5.50–5.40 (m, 1 H).

10

【0620】

5-シアノ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(2-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 57.5 の合成：中間体 57.4 のエチル化を、Cs₂CO₃ を使用し、方法 D に記載のプロトコールに従い、60 °C で実施した。粗生成物を、ヘキサン中 20 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である 57.5 を、淡黄色の粘着性ゴムとして単離した (50 mg、収率 36 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.28 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.65–7.50 (m, 2 H), 7.35–7.25 (m, 2 H), 6.20–6.10 (m, 1 H), 3.50–3.45 (m, 2 H), 0.92 (t, J = 6.8 MHz, 3 H).

20

【0621】

ラセミ実施例 57.5 のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、CHIRALPAK IG カラム (21 mm × 25 cm)、5 μ を使用することで THAR-SFC-80 装置で行った。35 °C の温度で操作し、50 mL / 分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の 90 % CO₂ 及びメタノール 10 % を使用した。このイソクラティック混合物を最大 9 分まで動作させ、220 nm の波長で 100 bar の等圧条件も維持した。

30

【0622】

実施例 116：黄色の粘着性ゴム (純度 96.15 %)。LCMS : m/z 実測値 387.93 [M+H]⁺, 室温 = 3.44 分 (方法 14) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.28 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.60–7.49 (m, 1 H), 7.36–7.21 (m, 2 H), 6.14 (q, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.56–3.39 (m, 2 H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3 H).

40

【0623】

実施例 117：黄色の粘着性ゴム (純度 98.86 %)。LCMS : m/z 実測値 387.93 [M+H]⁺, 室温 = 3.44 分 (方法 14) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.29 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.62 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.54 (q, J = 7.1

50

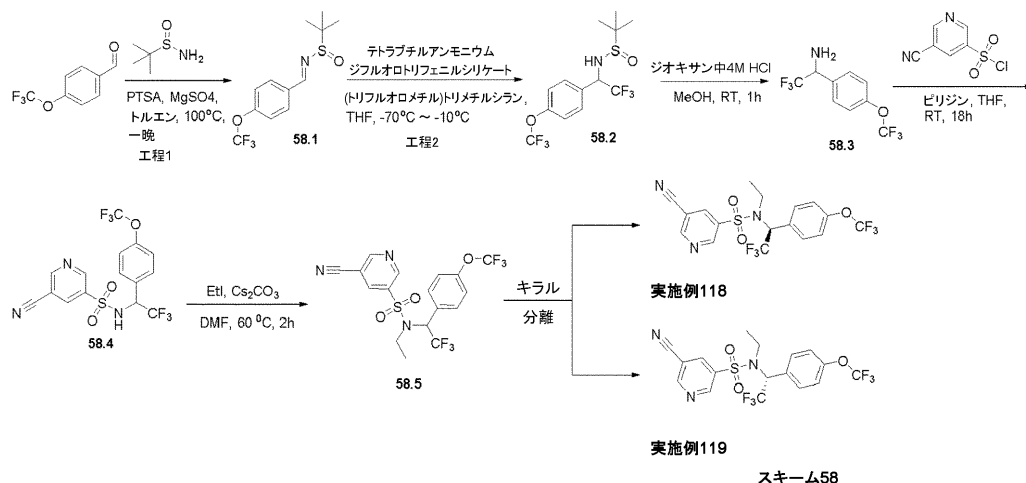
H z , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 2 1 (m , 2 H) , 6 . 1 4 (q , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 3 . 5 6 - 3 . 3 9 (m , 2 H) , 0 . 9 2 (t , J = 6 . 8 H z , 3 H) .

【 0 6 2 4 】

実施例 1 1 8 及び実施例 1 1 9

(S) - 5 - シアノ - N - エチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (実施例 1 1 8) 及び (R) - 5 - シアノ - N - エチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (実施例 1 1 9)

【 化 2 7 3 】



2 - メチル - N - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジリデン) プロパン - 2 - スルフィンアミド 5 8 . 1 の合成 : 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゾアルデヒド (2 g 、 1 0 . 5 2 m m o l) とトルエン (2 0 m L) 中 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1 . 5 3 g 、 1 2 . 6 2 m m o l) との攪拌溶液に、PTSA (1 0 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) を添加し、続いて無水 M g S O ₄ を添加した。反応混合物を 8 0 ° C で 1 6 時間攪拌し、次いで室温に冷却してRMをセライトに通して濾過した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、ヘキサン中 1 0 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上での C C で精製し、所望の化合物を、黄色の油として単離した (2 . 5 g 、 収率 8 1 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 5 9 (s , 1 H) , 8 . 0 8 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 5 3 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , , 1 . 1 8 (s , 9 H) .

【 0 6 2 5 】

2 - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド 5 8 . 2 の合成 : T H F (1 1 m L) 中、中間体 5 8 . 1 の溶液 (2 g 、 6 . 8 1 9 m m o l) に、T H F (1 1 m L) 中テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケート (1 . 3 6 4 g 、 1 . 3 6 4 m m o l) を - 7 0 ° C で添加し、RMを 3 0 分攪拌した。C F ₃ T M S (1 0 m L 、 6 8 . 1 9 m m o l) を同じ温度で滴下し、RMを - 7 0 ° C で 4 時間攪拌した。次いでこれを - 1 0 ° C に加温し、更に 4 時間攪拌した。RMを、N H ₄ C l 飽和水溶液 (1 0 m L) で - 1 0 ° C においてクエンチした。次いで、これを N H ₄ C l 飽和水溶液 (2 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (2 × 3 0 m L) で抽出した。混合した有機層を水 (2 0 m L) 及びブライン (2 0 m L) で洗浄し、溶媒を減圧下で気化した。粗残渣を、シリカゲル上での C C で精製し、化合物 3 5 8 . 2 を無色のゴムとして単離した (1 . 6 g 、 収率 6 5 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 7 . 7 5 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 7 . 4 4 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 6 . 4 8 (d , J = 9 . 5 H z , 1 H) , 5 . 4 0 - 5 . 3 0 (m , 1 H) , 1 . 1 4 (s , 9 H) .

【0626】

2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド58.3の合成：中間体58.2(200mg)を1, 4-ジオキサン(2mL)に溶解し、冷却した。ジオキサン(1mL)中4M HClをここに添加し、RMを室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物58.3を更に精製することなく以降のステップで使用した。

【0627】

5-シアノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド58.4の合成：中間体58.4を、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した(600mg、収率57%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.90-8.85(brs, 1H), 9.10(s, 1H), 9.01-9.0(m, 1H), 8.44(s, 1H), 7.53(d, J=8.5Hz, 2H), 7.28(d, J=8.3Hz, 2H), 5.70-5.50(m, 1H).

10

【0628】

5-シアノ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例58.5)の合成：中間体58.4のエチル化を、Cs₂CO₃を使用し、方法Dに記載のプロトコールに従い60℃で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である58.5を、淡黄色の粘着性ゴムとして単離した(418mg、収率52%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.31(d, J=10.8Hz, 2H), 8.92(s, 1H), 7.53(d, J=8.1Hz, 2H), 7.42(d, J=8.3Hz, 2H), 6.20-6.10(m, 1H), 3.55-3.30(m, 2H), 1.0(t, J=6.6MHz, 3H).

20

【0629】

ラセミ実施例58.5のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、CHIRALPAK IGカラム(21mm×25cm)、5μを使用することでTHAR-SFC-80装置で行った。35℃の温度で操作し、40mL/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の90%CO₂及びメタノール10%を使用した。このイソクラティック混合物を最大9分まで動作させ、220nmの波長で100barの等圧条件を維持した。

30

【0630】

実施例118：黄色の粘着性ゴム(純度98.36%)。LCMS:m/z 実測値454.2[M+H]⁺, 室温=3.53分(方法2)[Waters Acquity BEH C18カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 9.25(d, J=2.3Hz, 1H), 9.05(d, J=1.9Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(d, J=8.3Hz, 2H), 5.82(q, J=8.0Hz, 1H), 3.50-3.36(m, 1H), 3.28-3.14(m, 1H), 0.94(t, J=6.8Hz, 3H).

40

【0631】

実施例119：黄色の粘着性ゴム(純度99.07%)。LCMS:m/z 実測値454.2[M+H]⁺, 室温=3.53分(方法2)[Waters Acquity BEH C18カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 9.25(d, J=2.3Hz, 1H), 9.06(d, J=1.9Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H)

50

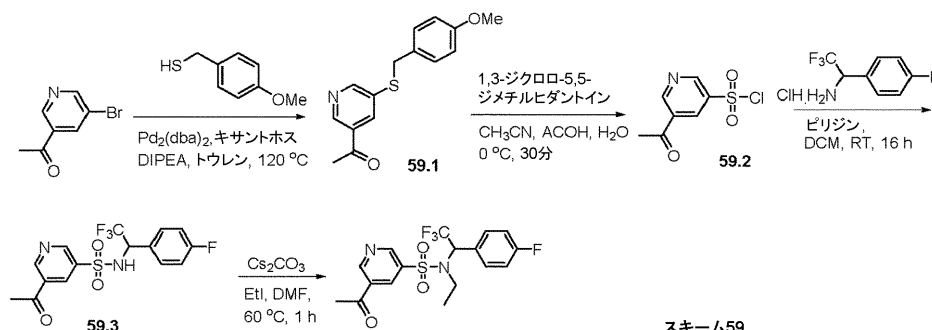
, 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.81 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0632】

実施例 120

5-アセチル-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化274】



10

1-(5-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリジン-3-イル)エタン-1-オン 59.1の合成：中間体59.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタン-1-オンから合成した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物59.1を(2.5 g、収率61%)黄色の油として単離した。LCMS: m/z 実測値274.3 [M+H]⁺, 室温=2.05分(方法25) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm, 50×2.1 mm)]。

20

【0633】

5-アセチルピリジン-3-スルホンクロリド59.2の合成：スルホンクロリド59.2を、方法Tに記載の手順に従って中間体59.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以下のステップで直ちに使用した。

30

【0634】

5-アセチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド59.3の合成：中間体59.3を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の粘性ゴムとして単離した(200 mg、収率19%)。LCMS: m/z found (376.85 [M+H]⁺), 室温=1.85分(方法1) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm, 50×2.1 mm)]。

40

【0635】

5-アセチル-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例120)の合成：中間体59.3のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60 °Cで実施した。粗生成物を逆相(RP)分取HPLCで精製し、化合物を白色の固体として得た(10 mg、純度99.62%)。

【0636】

RP方法：分取HPLCを、WATERS自動精製装置で行った。カラム名：YMC-Actus Triart C8(250×20 mm, 5 μm)、周囲温度及び16.0 m

50

L / 分の流量で動作する。移動相：A = 水中 20 mM 重炭酸アンモニウム、B = アセトニトリル；勾配プロファイル：80 % A 及び 20 % B の移動相初期組成、次いで 3 分で 50 % A 及び 50 % B、次いで 18 分で 20 % 及び 80 % B、次いで 18.5 分で 5 % A 及び 95 % B であり、カラム洗浄に最大 21.5 分この組成を保持し、次いで初期組成に 22 分戻し、25 分までこれを保持した。LCMS： m/z 実測値 405.17 [$M+H$] +)，室温 = 3.44 分（方法 2）[Waters Acquity BEH C18 カラム（1.7 μ m，50 $\times$ 2.1 mm）]； ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ）： δ 9.37–9.26（m，2H），8.59（s，1H），7.47（dd， J = 5.1，8.5 Hz，2H），7.24（t， J = 8.6 Hz，2H），6.16（q， J = 8.8 Hz，1H），3.53–3.33（m，2H），2.70（s，3H），0.98（t， J = 6.9 Hz，3H）。

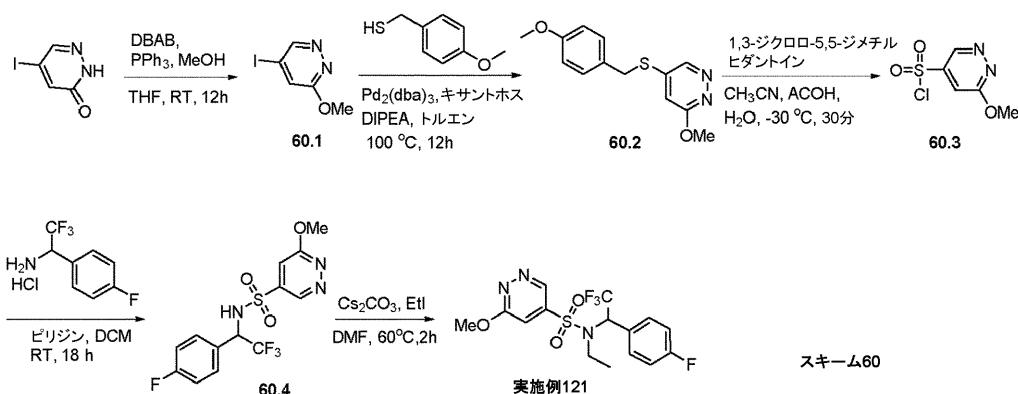
10

【0637】

実施例 121

N-エチル-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド

【化275】



20

スキーム60

5-ヨード-3-メトキシピリダジン 60.1 の合成：THF（100 mL）中 5-ヨードピリダジン-3（2H）-オン（3 g、13.57 mmol）の溶液に、PPh₃（7.1 g、27.15 mmol）、続いて MeOH（3 mL）を添加した。反応混合物を 0 °C に冷却し、DBAB（4.6 g、20.36 mmol）をここに少しずつ滴下し、室温で 12 時間撹拌した。次いでこれを、水（50 mL）で希釈し、EtOAc（2 $\times$ 100 mL）で抽出した。混合した有機層を水（2 $\times$ 50 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、50 % 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、5-ヨード-3-メトキシピリダジンを、白色の固体として単離した（3.0 g、収率 93 %）。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ）： δ 7.8（s，1H），7.4（s，1H），3.7（s，3H）。

30

【0638】

3-メトキシ-5-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリダジン 60.2 の合成：中間体 60.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 I に記載のものと同様の方法に従い、中間体 60.1 から合成した。粗残渣を、ヘキサン中 20 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、3-メトキシ-5-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリダジンを、黄色のゴムとして単離した（258 mg、収率 75 %）。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ）： δ 7.78（d， J = 1.6 Hz，1H），7.36（d， J = 8.3 Hz，2H），6.90（d， J = 8.4 Hz，2H），6.72（d， J = 1.6 Hz，1H），4.30（s，2H），3.73（s，3H），3.56（s，3H）。

40

【0639】

50

6-メトキシピリミジン-4-スルホニルクロリド 60.3 の合成：スルホニルクロリド 60.3 を、方法 T に記載の手順に従って中間体 60.2 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以下のステップで直ちに使用した。

【0640】

6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド 60.4 の合成：中間体 60.4 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 O に記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド 60.3 から合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体 60.4 を黄色のゴムとして単離した (60 mg、収率 17%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.98 (s, 1H), 7.96–7.90 (m, 1H), 7.58–7.49 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.67–5.30 (m, 1H), 3.58 (s, 3H)。

10

【0641】

N-エチル-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド (実施例 121) の合成：中間体 60.4 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、Cs₂CO₃ を使用して 60°C で実施した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例 121 を、無色の粘着性ゴムとして単離した (12 mg、純度 98.42%、収率 25%)。LCMS : m/z 実測値 394.0 [M+H]⁺, 室温 = 2.84 分 (方法 9) [Xbridge C18 カラム (3.5 μm, 50 × 3 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.30 (s, 1H), 7.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.09 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52–3.35 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

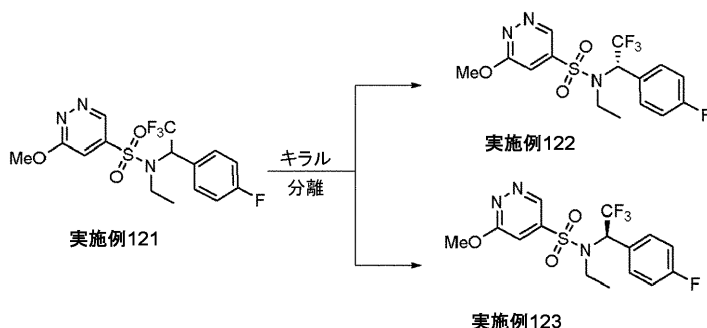
【0642】

実施例 122 及び実施例 123

(S)-N-エチル-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド (実施例 122) 及び (R)-N-エチル-6-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリダジン-4-スルホンアミド (実施例 123)

30

【化 276】



40

スキーム 61

ラセミ実施例 121 のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、CHIRALPAK IG カラム (21 mm × 25 cm)、5 μ を使用することで THAR SFC-80 の装置で行った。35°C の温度で操作し、40 mL / 分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の 90% CO₂ 及びメタノール中 0.3% イソプロピルアミンを使用した。このイソクラティック混合物を最大 9 分まで動作させ、220 nm の波長で 100 bar の等圧条件も維持した。

50

【0643】

実施例122：無色の粘着性ゴム（純度99.85%）。LCMS： m/z 実測値394.15 $[M+H]^+$ ，室温=2.97分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μm ，50 $\times$ 2.1mm）]； ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）： δ 8.30（d， $J=2.0$ Hz，1H），7.55（dd， $J=5.1$ ，8.7 Hz，2H），7.42（d， $J=2.0$ Hz，1H），7.30（t， $J=8.8$ Hz，2H），6.09（q， $J=8.6$ Hz，1H），3.69（s，3H），3.42（qt， $J=7.9$ ，15.5 Hz，2H），0.98（t， $J=6.9$ Hz，3H）。

【0644】

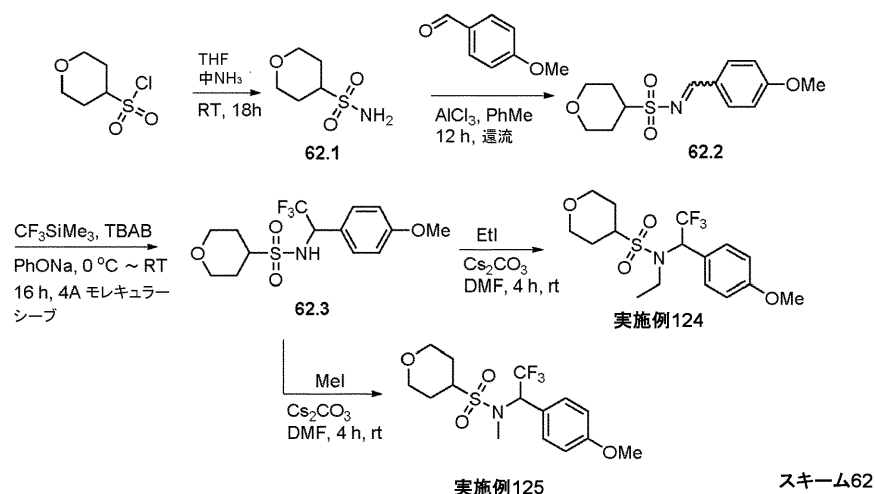
実施例123：無色の粘着性ゴム（純度98.85%）。LCMS： m/z 実測値394.15 $[M+H]^+$ ，室温=2.97分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μm ，50 $\times$ 2.1mm）]； ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）： δ 8.30（d， $J=2.1$ Hz，1H），7.55（dd， $J=5.2$ ，8.7 Hz，2H），7.42（d， $J=2.0$ Hz，1H），7.30（t， $J=8.8$ Hz，2H），6.09（q， $J=8.6$ Hz，1H），3.69（s，3H），3.49–3.35（m，2H），0.98（d， $J=7.0$ Hz，3H）。

【0645】

実施例124及び実施例125

N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-メトキシフェニル）エチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド（実施例124）及びN-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-メトキシフェニル）エチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド（実施例125）

【化277】



テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミドの合成62.1：THF（1mL）中テトラヒドロ-2H-ピラン-3-スルホニルクロリド（400mg、2.16mmol）の攪拌溶液に、新しく調製したTHF（20mL）中NH₃を0℃で添加し、RMを室温で16時間攪拌した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、残渣を回収した。残渣を、酢酸エチル-ヘキサン（5：1）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製した。中間体62.1を白色の固体（200mg、収率56%）として得た。 ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）： δ 6.75（s，2H），3.93（dd， $J=4.6$ ，11.5 Hz，2H），3.41–3.22（m，2H），3.12–2.98（m，1H），1.92–1.83（m，2H），1.68–1.52（m，2H）。

【0646】

N-(4-メトキシベンジリデン)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド 62.2 の合成: 62.1 (200 mg、1.21 mmol) とトルエン (2 mL) 中 4-メトキシベンゾアルデヒド (224 mg、1.45 mmol) との攪拌溶液に、AlCl₃ (48 mg、0.36 mmol) を添加し、混合物を 12 時間還流した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、残渣を回収して更に精製することなく次のステップに直接使用した。

【0647】

N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド 62.3 の合成: N₂ 雰囲気下でトルエン (3 mL) 中 62.2 (300 mg、1.10 mmol) の攪拌溶液に、TBAB (21 mg、0.06 mmol)、続いて 4 Å モレキュラーシーブを添加した。RM を 0 °C に冷却し、CF₃SiMe₃ (235 mg、1.66 mmol)、続いてナトリウムフェノキシド (282 mg、1.66 mmol) を添加した。次いで混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応物を Na₂CO₃ 飽和溶液 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を回収してシリカに通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、酢酸エチル:ヘキサン (1:5) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 62.3 を、白色の固体として得た (150 mg、収率 38%)。

【0648】

N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド (実施例 124) の合成: 中間体 62.3 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、室温で実施した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン (1:5) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製した。実施例 124 を、白色の固体 (70 mg、収率 42%、純度 98.9%) として得た。GC-MS (CHE 300-方法) (HP-5MS (30 × 250 μm × 0.25 μm) m/z 実測値 381.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.67 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.38-3.15 (m, 4H), 1.83-1.57 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0649】

N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド (実施例 125) の合成: 中間体 62.3 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、室温で実施した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン (1:5) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製した。実施例 125 を、無色の油 (205 mg、収率 49%、純度 99.88%) として得た。GC-MS (CHE 300-方法) (HP-5MS (30 × 250 μm × 0.25 μm) m/z 実測値 381.1; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): δ 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97-6.88 (m, 2H), 5.65 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.19 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.07-1.88 (m, 4H)。

【0650】

実施例 126 及び実施例 127

(S)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド (実施例 126) 及び (R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド (実施例 127)

10

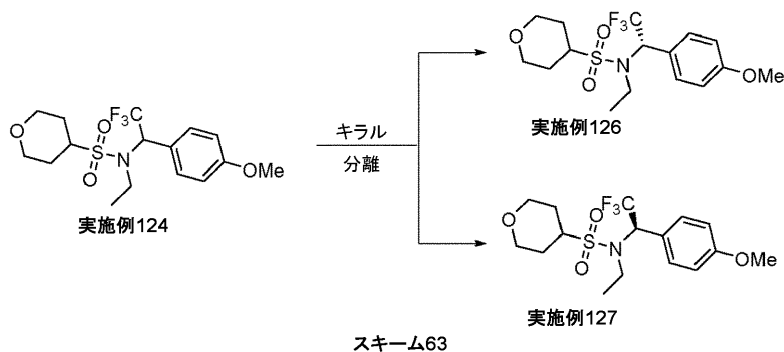
20

30

40

50

【化 2 7 8】



10

ラセミ実施例124のキラル分離により、以下に記載する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、CHIRALPAK IGカラム（21mm×25cm）、5 μ を使用することでTHAR SFC-80の装置で行った。35℃の温度で操作し、60mL／分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の80%CO₂及び20%の（ヘキサン／メタノール／イソプロパノール〔70／20／10〕）を使用した。このイソクラティック混合物を最大14分まで動作させ、228nmの波長で100barの等圧条件も維持した。

20

【0651】

実施例126：白色の固体（18mg、純度98.79%）。GC-MS（CHE 300H-方法）（HP-5MS（30×250 μ m×0.25 μ m）m/z 実測値381.1；¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）： δ 7.47（d，J=8.3Hz，2H），6.92（d，J=8.6Hz，2H），5.55（q，J=8.6Hz，1H），4.14-4.05（m，2H），3.81（s，3H），3.43-3.28（m，3H），3.27-3.13（m，2H），2.06-1.92（m，4H），0.91（t，J=7.0Hz，3H）。

【0652】

実施例127：白色の固体（17mg、純度94.06%）。GC-MS（CHE 300H-方法）（HP-5MS（30×250 μ m×0.25 μ m）m/z 実測値381.1；¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）： δ 7.47（d，J=8.4Hz，2H），6.92（d，J=8.7Hz，2H），5.55（q，J=8.4Hz，1H），4.18-4.02（m，2H），3.81（s，3H），3.42-3.28（m，3H），3.26-3.16（m，2H），2.22-1.72（m，4H），0.92（t，J=7.0Hz，3H）。

30

【0653】

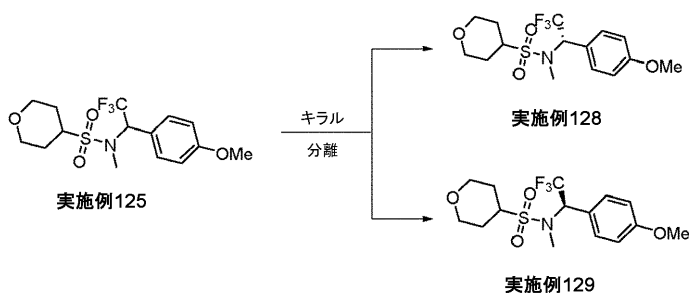
実施例128及び実施例129

（S）-N-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-メトキシフェニル）エチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド（実施例128）及び（R）-N-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-メトキシフェニル）エチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド（実施例129）

40

50

【化 2 7 9】



スキーム64

10

ラセミ実施例 1 2 5 のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、CHIRALPAK IG カラム (21mm×25cm)、5 μ を使用することでTHAR SFC-80の装置で行った。35℃の温度で操作し、50mL／分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の80%CO₂及び20%メタノールを使用した。このイソクラティック混合物を最大12分まで動作させ、220nmの波長で100barの等圧条件も維持した。

【0654】

実施例 1 2 8：白色の固体 (60mg、純度98.33%)。GC-MS (CHE 300-方法) (HP-5MS (30×250 μ m×0.25 μ m) m/z 実測値367.1; ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.65 (q, J=8.5Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.32-3.19 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 4H)。

20

【0655】

実施例 1 2 9：白色の固体 (62mg、純度99.95%)。GC-MS (CHE 300-方法) (HP-5MS (30×250 μ m×0.25 μ m) m/z 実測値367.1; ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.65 (q, J=8.4Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.31-3.11 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 4H)。

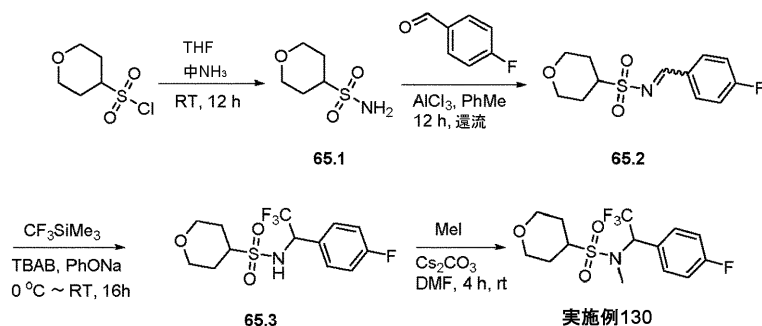
30

【0656】

実施例 1 3 0

N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド

【化 2 8 0】



スキーム65

40

50

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミドの合成 65.1: THF (15 mL) 中 NH₃ の攪拌溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホニルクロリド (200 mg、1.335 mmol) を 0℃ で添加し、RM を室温で 12 時間攪拌した。次いで反応物を残渣に濃縮した。残渣を、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 65.1 を白色の固体として得た (115 mg、収率 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.75 (s, 2H), 3.93 (dd, J=4.6, 11.5 Hz, 2H), 3.41-3.22 (m, 2H), 3.12-2.98 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H)。

【0657】

N-(4-フルオロベンジリデン)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド 65.2 の合成: 中間体 65.1 (350 mg、2.12 mmol) とトルエン (5 mL) 中 4-フルオロベンゾアルデヒド (289 mg、2.33 mmol) との攪拌溶液に、AlCl₃ (113 mg、0.84 mmol) を添加し、RM を 12 時間還流した。次いで反応物を濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 mL) で希釈して濾過した。次いで濾液を濃縮し、ペンタン:エーテル (1:1) でトリチュレートした。粗生成物の塊を、精製することなく次のステップで直接使用した。

【0658】

N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド 12.3 の合成: トルエン (4 mL) 中、中間体 65.2 (200 mg、0.74 mmol) の攪拌溶液に、TBAB (14 mg、0.04 mmol) と、4 Å モレキュラーシーブとを N₂ 雰囲気下で添加した。RM を 0℃ に冷却し、CF₃SiMe₃ (39 mg、0.27 mmol) をここに添加し、続いて PhONa (128 mg、1.10 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を飽和 Na₂CO₃ (10 mL) で希釈した。次いで混合物を EtOAc (2×10 mL) で抽出し、混合した有機層を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体 65.3 を無色の油として得た (140 mg、収率 55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.88 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.37-5.23 (m, 1H), 3.98-3.71 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 1H)。

【0659】

N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド (実施例 130) の合成: 中間体 65.3 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い、室温で実施した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製した。実施例 130 を、白色の固体 (190 mg、収率 73%、純度 99.19%) として得た。GC-MS (CHE 300-方法) (HP-5MS (30×250 μm × 0.25 μm) m/z 実測値 355.1; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.48 (dd, J=5.1, 8.5 Hz, 2H), 7.16-7.06 (m, 2H), 5.70 (q, J=8.5 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 2H), 3.34-3.21 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.15-1.81 (m, 4H)。

【0660】

実施例 131 及び実施例 132

(S)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド (実施例 131) 及び (R

10

20

30

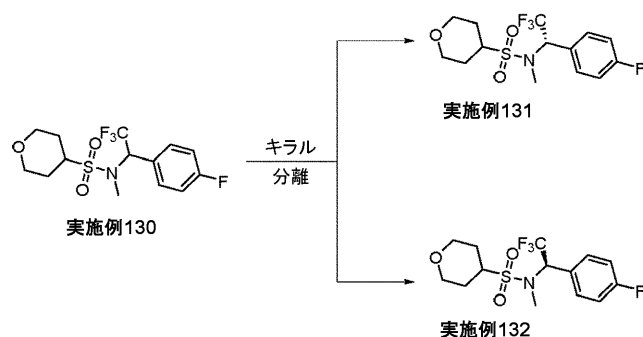
40

50

) -N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド (実施例132)

ラセミ実施例130のキラル分離により、以下に言及する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、REFLECT C-アミロースAカラム(30mm×25cm)、5μmを使用することでTHAR SFC-80の装置で行った。35℃の温度で操作し、60mL/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の65%CO₂及び35%メタノールを使用した。このイソクラティック混合物を最大10分まで動作させ、214nmの波長で100barの等圧条件も維持した。

【化281】



10

20

【0661】

実施例131：白色の固体(72mg、純度98.28%)。GC-MS(CHE 300H-方法)(HP-5MS(30×250μm×0.25μm)m/z 実測値355.1; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) : δ 7.48(dd, J=5.2, 8.5Hz, 2H), 7.11(t, J=8.6Hz, 2H), 5.70(q, J=8.5Hz, 1H), 4.15-4.04(m, 2H), 3.44-3.31(m, 2H), 3.34-3.21(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.18-1.84(m, 4H)。

【0662】

実施例132：白色の固体(70mg、純度99.80%)。GC-MS(CHE 300-方法)(HP-5MS(30×250μm×0.25μm)m/z 実測値355.1; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) : δ 7.56-7.42(m, 2H), 7.11(t, J=8.1Hz, 2H), 5.70(q, J=8.1Hz, 1H), 4.10(d, J=10.7Hz, 2H), 3.44-3.32(m, 2H), 3.33-3.21(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.10-1.86(m, 4H)。

30

【0663】

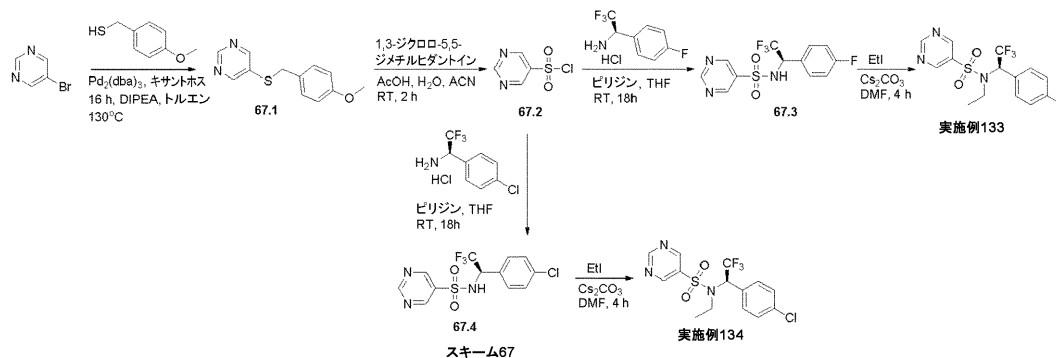
実施例133及び実施例134

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド(実施例133)及び(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-エチルピリミジン-5-スルホンアミド(実施例134)

40

50

【化 2 8 2】



10

5-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリミジン67.1の合成：中間体67.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、5-ブロモピリミジンから合成した。粗残渣を、更に精製することなく次のステップで直接使用した。

【0664】

ピリミジン-5-スルホンクロリド67.2の合成：スルホンクロリド67.2を、方法Tに記載の手順に従って中間体67.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以下のステップで直ちに使用した。

20

【0665】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド67.3の合成：中間体67.3を、方法Oに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド67.2から合成した。化合物を、酢酸エチル-ヘキサン(3:7)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製した。化合物を、白色の半固体として単離した(500mg、17.76%)。LCMS:m/z 実測値336.0 [M+H⁺]、室温=2.57分(方法9) [Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]。

【0666】

30

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド(実施例133)の合成：中間体67.3のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、Cs₂CO₃を使用して60℃で予備成形した。化合物を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製した。実施例133を、白色の固体として単離した(60mg、収率13%、純度96.71%)。LCMS:m/z 実測値364.14 [M+H⁺]、室温=3.08分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)：δ 9.39(s, 1H), 9.14(s, 2H), 7.54-7.45(m, 2H), 7.12(t, J=8.8Hz, 2H), 5.81(q, J=8.4Hz, 1H), 3.45-3.35(m, 1H), 3.29-3.14(m, 1H), 0.95(t, J=7.1Hz, 3H)。

40

【0667】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン-5-スルホンアミド67.4の合成：中間体67.4を、方法Oに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド67.2から合成した。化合物を、更に精製することなく次のステップで直接使用した。

【0668】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N

50

ーエチルピリミジン-5-スルホンアミド（実施例134）の合成：中間体67.4のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、 Cs_2CO_3 を使用して60℃で予備成形した。化合物を、酢酸エチル-ヘキサン（1：4）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製した。実施例134を、無色の油として単離した（15mg、収率42%、純度99.19%）。LCMS： m/z 実測値380.09 [M+H]⁺、室温=3.20分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7μm, 50×2.1mm）]；¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.47（s, 1H），9.33（s, 2H），7.51（d, J=8.4Hz, 2H），7.45（d, J=8.3Hz, 2H），6.13（q, J=8.2Hz, 1H），3.53-3.41（m, 1H），3.42-3.32（m, 1H），0.99（t, J=6.9Hz, 3H）。

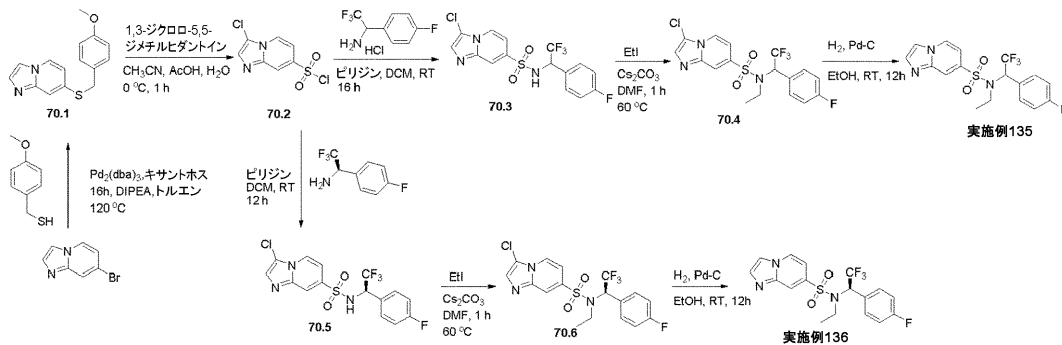
10

【0669】

実施例135及び実施例136

N-エチル-N-（2,2,2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド（実施例135）及び（R）-N-エチル-N-（2,2,2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド（実施例136）

【化283】



20

スキーム70

7-（（4-メトキシベンジル）チオ）イミダゾ[1,2-a]ピリジン70.1の合成：Buchwaldカップリング；方法AA：7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン（1.0g、5.07mmol）をトルエン（3mL）に溶解させ、この溶液に（4-メトキシフェニル）メタンチオール（0.94g、6.09mmol）を添加した。次いで溶液をアルゴンで脱気し、DIPEA（1.9mL、15.22mmol）をここに添加した。続いてキサントホス（176mg、0.30mmol）を不活性雰囲気下でここに添加し、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （140mg、0.15mmol）を添加した。反応混合物を、120℃で16時間、アルゴン雰囲気下で撹拌した。完了後（TLC及びLCMSで監視）、これを酢酸エチル（10mL）で希釈し、焼結漏斗に通して濾過した。濾液を水（20mL）及びブライン（20mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、ヘキサン中5%酢酸エチルでトリチュレートし、生成物70.1を黄色のゴムとして得た（1g、収率72%）。

30

40

【0670】

3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンクロリド70.2の合成：スルホンクロリドの合成；方法AB： MeCN （2mL）中、中間体70.1（300mg、1.07mmol）の撹拌溶液を0℃に冷却し、溶液に添加した AcOH （0.25mL）と H_2O （0.5mL）との混合物を添加した。溶液を撹拌し、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン（435mg、6.45mmol）をここに少しずつ滴下した。撹拌を同じ温度で1時間継続した。次いでこれを、氷冷水（5mL）で希釈し、DCM（5mL）で抽出した。有機層を水（5mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥した。次いでこれを濾過し、気化させることなく以降のステップで有機部を直接使

50

用した。

【0671】

3-クロロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド70.3の合成：スルホンアミド化：方法AC：粗スルホンアミド70.2に、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド(165mg、0.59mmol)及びピリジン(0.2mL、2.98mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いで揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(3:7)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物70.3を、無色のゴムとして単離した(30mg、収率12%)。LCMS:m/z 実測値407.9 [M+H]⁺, 室温=3.13分(方法4) [Waters Xbridge C18カラム(5µm, 50×4.6mm)]。

10

【0672】

3-クロロ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド70.4の合成：アルキル化：方法AD：スルホンアミド70.3(60mg、0.15mmol)を、密閉管中のDMF(0.5mL)に溶解し、Cs₂CO₃(72mg、0.22mmol)をここに添加した。これを攪拌し、ここにヨウ化エチル(0.1mL、0.29mmol)を添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。次いで反応物を水(5mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×10mL)で抽出した。混合した有機層を水(2×10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、これを減圧下で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体70.4を、黄色のゴムとして得た(40mg、収率70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.54(d, J=7.2Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.51(t, J=7.8Hz, 2H), 7.45(d, J=7.2Hz, 1H), 7.22(t, J=8.7Hz, 2H), 6.15-6.10(m, 1H), 3.50-3.30(m, 2H), 0.95(t, J=6.9Hz, 3H)。

20

【0673】

N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド(実施例135)の合成：水素化；方法AE：エタノール(1mL)中の中間体70.4(50mg、0.12mmol)の攪拌溶液に、Pd炭素(10w/w%) (5mg)を添加し、反応混合物を、室温で12時間、45psi圧力においてH₂雰囲気下、Parrシェーカー容器中で攪拌した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例135を、白色の固体として得た(11mg、収率24%、純度99.54%)。LCMS:m/z 実測値402.1 [M+H]⁺, 室温=2.74分(方法9) [Waters Xbridge C18カラム(3.5µm, 50×3mm)]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.73(d, J=7.0Hz, 1H), 8.18(s, 2H), 7.84(s, 1H), 7.52(dd, J=5.2, 8.5Hz, 2H), 7.29(d, J=6.8Hz, 1H), 7.22(t, J=8.6Hz, 2H), 6.08(q, J=8.4Hz, 1H), 3.47-3.33(m, 2H), 0.96(t, J=7.0Hz, 3H)。

30

40

【0674】

(R)-3-クロロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド70.5の合成
中間体70.5の合成を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法ACに記載のプロトコールに従い、スルホンクロリド70.2から合成した。化合物を、酢酸エチル-ヘキサン(

50

3 : 7) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 70.5 を無色のゴムとして得た (140 mg、収率 24%)。LCMS : m/z 実測値 407.74 $[M+H]^+$ 、室温 = 1.88 分 (方法 15) [Waters Acuity BEH C18 カラム (1.7 μm , $50 \times 2.1 \text{ mm}$)]。

【0675】

(R) - 3-クロロ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド 70.6 の合成中間体 70.5 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い、実施した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 4) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 70.6 を無色のゴムとして得た (50 mg、収率 87%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 5.86-5.78 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

10

【0676】

(R) - N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド (実施例 136) の合成 : エタノール (1 mL) 中、中間体 70.6 (50 mg、0.12 mmol) の攪拌溶液に、10% Pd 炭素 (2 mg) を加えた。反応混合物を、室温で 12 時間、45 psi 圧力において H_2 雰囲気下、Parr シェーカー容器中で攪拌した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル : ヘキサン (1 : 4) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 136 を、橙色の固体として得た (28 mg、収率 46%、純度 98.79%)。LCMS : m/z 実測値 402.19 $[M+H]^+$ 、室温 = 3.03 分 (方法 9) [Waters Acuity BEH C8 カラム (1.7 μm , $50 \times 2.1 \text{ mm}$)]。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) : δ 8.29-8.21 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.83 (q, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 0.93 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)。

20

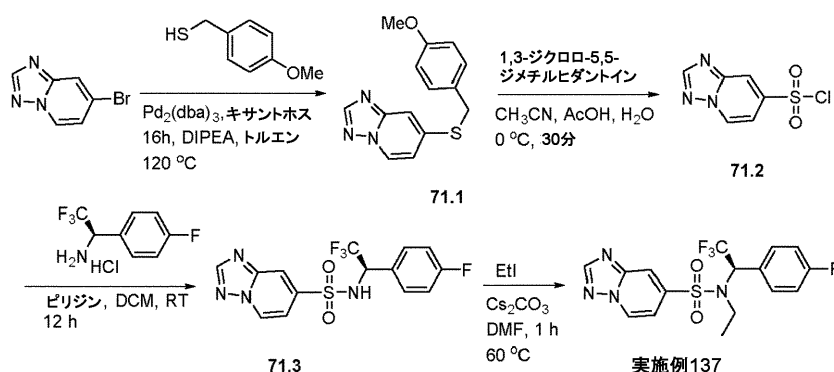
30

【0677】

実施例 137

(R) - N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミド (実施例 137)

【化 284】



40

スキーム 71

7 - ((4-メトキシベンジル)チオ) - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピ

50

リジン 71.1 の合成：中間体 71.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、7-ブロモ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジンから合成した。次いで反応混合物を焼結漏斗に通して濾過し、残渣を回収して残渣に濃縮した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体 71.1 を、黄色の粘着性ゴムとして得た(500 mg、収率 71%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.37 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H) .

【0678】

[1, 2, 4]-トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-スルホンクロリド 71.2 の合成：スルホンクロリド 71.2 を、方法 B に記載の手順に従って中間体 71.1 から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0679】

(R)-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-スルホンアミド 71.3 の合成：中間体 71.3 を、方法 A C に記載のプロトコールに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド 71.2 から合成した。化合物を、3:7 (酢酸エチル:ヘキサン)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 71.3 を白色の粘着性固体として得た(204 mg、収率 39%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.75 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.55-5.45 (m, 1H) .

【0680】

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-スルホンアミド (実施例 137) : 中間体 71.3 のエチル化を、方法 A D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル:ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 137 を、無色の油として得た(55 mg、収率 25%、純度 96.23%)。LCMS : m/z 実測値 403.3 [M+H]⁺, 室温 = 3.05 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.41-3.27 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H) .

【0681】

実施例 138

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-7-スルホンアミド

10

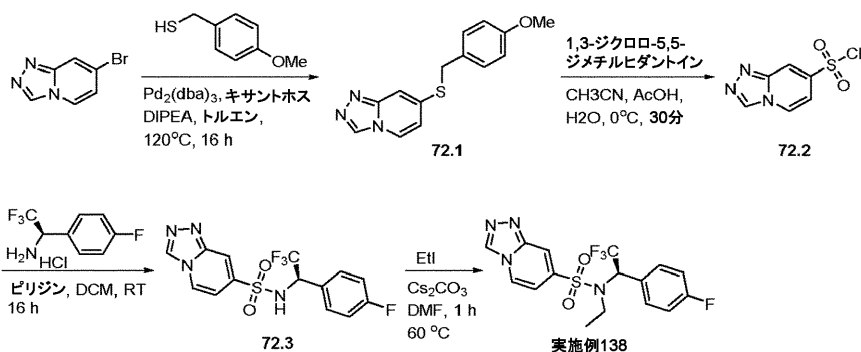
20

30

40

50

【化 2 8 5】



10

7-((4-メトキシベンジル)チオ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン72.1の合成：中間体72.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンから合成した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物72.1を黄色の粘着性固体として得た(1.2 g、収率72%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.10 (s, 1H), 8.41 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.0-6.8 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

20

【0682】

[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-スルホニルクロリド72.2の合成：スルホニルクロリド72.2を、方法Bに記載の手順に従って中間体72.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく次のステップで直ちに使用した。

【0683】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-スルホンアミド72.3の合成：中間体72.3を、方法Aに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド72.2から合成した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物72.3を黄色の粘着性固体として得た(100 mg、収率22%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.73 (d, J=10.1 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.56 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 5.55-5.40 (m, 1H).

30

【0684】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-スルホンアミド(実施例138)の合成：中間体72.3のエチル化を、方法Aに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中50%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例138を得て、無色の油として単離した(40 mg、収率18%、純度98.97%)。LCMS: m/z 実測値403.18 [M+H]⁺, 室温=2.92分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1 mm)]; ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d): δ 8.96 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J=6.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.0

40

50

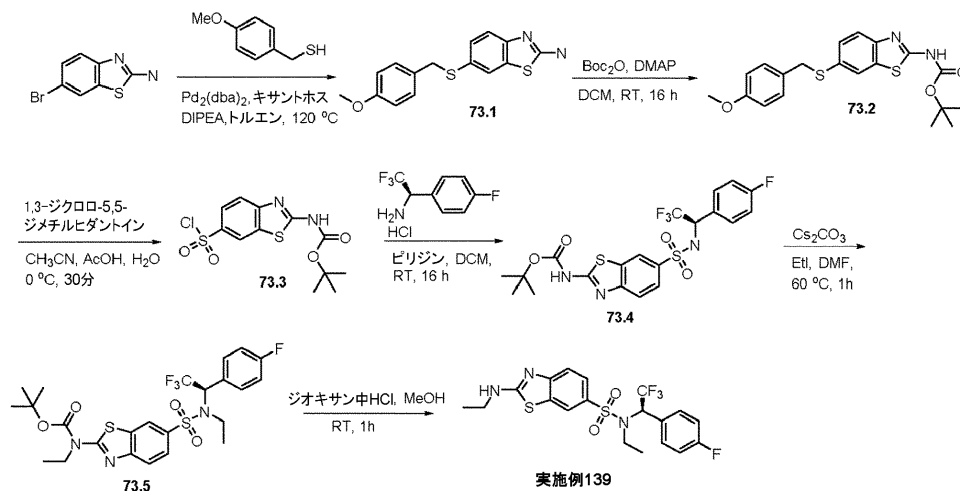
H z , 1 H) , 7 . 1 2 (t , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 5 . 8 1 (q , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 3 . 4 7 - 3 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 2 8 - 3 . 1 7 (m , 1 H) , 0 . 9 5 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) .

【 0 6 8 5 】

実施例 1 3 9

5 - シアノ - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

【 化 2 8 6 】



スキーム73

6 - ((4 - メトキシベンジル) チオ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン 7 3 . 1 の合成：中間体 7 3 . 1 を、(4 - メトキシフェニル) メタンチオールを使用し、方法 A に記載のものと同様の方法に従い、6 - ブロモベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミンから合成した。揮発性物質を減圧下で気化させ、残渣をヘキサンでトリチュレートし、6 - ((4 - メトキシベンジル) チオ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (8 0 0 m g の粗生成物) を得た。LCMS : m / z 実測値 3 0 3 . 0 [M + H] + , 室温 = 1 . 7 4 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m , 3 3 × 2 . 1 m m)] .

【 0 6 8 6 】

tert-ブチル (6 - ((4 - メトキシベンジル) チオ) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) カルバメート 4 . 2 の合成：N - Boc 保護：方法 A F : DCM (3 m L) 中、中間体 (8 0 0 m g 、 2 . 6 4 m m o l) の攪拌溶液に、Boc₂O (2 m L) 、続いて DMAP (4 m g) を添加した。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、DCM (2 × 2 5 m L) で抽出した。混合した有機層を水 (2 × 2 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗残渣を、4 0 % 酢酸エチル - ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 7 3 . 2 を得たが、これを粘着性ゴムとして単離した (5 0 0 m g 、収率 4 7 %) 。¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) : δ 1 1 . 7 5 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (s , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d , J = 8 . 0 4 H z , 2 H) , 6 . 8 3 (d , J = 8 . 0 8 H z , 2 H) , 4 . 1 8 (s , 2 H) , 3 . 7 (s , 3 H) , 1 . 5 (s , 9 H) .

【 0 6 8 7 】

tert-ブチル (6 - (クロロスルホニル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) カルバメート 7 3 . 3 の合成：スルホニルクロリド 7 3 . 3 を、方法 A B に記載の手順に従って中間体 7 3 . 2 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0688】

tert-ブチル(R)-(6-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート73.4の合成：中間体733.4を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法ACに記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド73.3から合成した。粗残渣を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、スルホンアミド73.3を黄色の粘着性ゴムとして単離した(150mg、収率12%)。LCMS:m/z 実測値506.1[M+H]⁺、室温=1.95分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

10

【0689】

tert-ブチル(R)-エチル(6-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート73.5の合成：中間体73.4のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を無色の粘着性固体として得た(80mg、収率27%)。¹H NMR(400MHz, MeOD): δ 8.4(s, 1H), 7.88-7.81(m, 2H), 7.44-7.41(m, 1H), 7.07(t, J=8.7Hz, 2H), 5.93-5.86(m, 2H), 4.31-4.26(m, 2H), 3.4-3.35(m, 1H), 3.25-3.21(m, 1H), 1.62(s, 9H), 1.32(t, J=6.9Hz, 3H), 0.98(t, J=7.04Hz, 3H)。

20

【0690】

(R)-N-エチル-2-(エチルアミノ)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド(実施例139)の合成：N-Boc脱保護：方法AG: MeOH(2mL)中の中間体73.5(60mg、0.09mmol)の攪拌溶液に、ジオキサン(1mL)中4M HClを室温で添加し、混合物を2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗残渣をK₂CO₃水溶液(10mL)とともに攪拌した。次いでこれをDCM(2×15mL)で抽出し、混合した有機層を水(2×10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を逆相分取HPLCで精製し、凍結乾燥後に化合物である実施例139を白色の固体として得た(15mg、収率39%、純度99.49%)。

30

【0691】

逆相分取HPL精製法：分取HPLCを、WATERS自動精製装置で行った。カラム名：YMC-Actus Triart C8(250×20mm、5μ)、周囲温度及び16.0mL/分の流量で動作する。移動相：A=水中20mM 炭酸アンモニウム、B=アセトニトリル；勾配プロファイル：80%A及び20%Bの移動相初期組成、次いで3分で40%A及び60%B、次いで18分で22.9%及び77.1%B、次いで18.5分で5%A及び95%Bであり、カラム洗浄に最大21.5分この組成を保持し、次いで初期組成に22分で戻し、25分までこれを保持した。LCMS:m/z 実測値462.19[M+H]⁺、室温=3.27分(方法2)[Waters Acquity BEH C18カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.51(t, J=5.3Hz, 1H), 8.24(d, J=1.9Hz, 1H), 7.71(dd, J=2.1, 8.5Hz, 1H), 7.48-7.38(m, 3H), 7.20(t, J=8.8Hz, 2H), 5.93(q, J=8.7Hz, 1H), 3.48-3.36(m, 2H), 3.36-3.19(m, 1H), 3.20-3.05(m, 1H), 1.20(t, J=7.2Hz, 3H), 0.91(t, J=7.0Hz, 3H)。

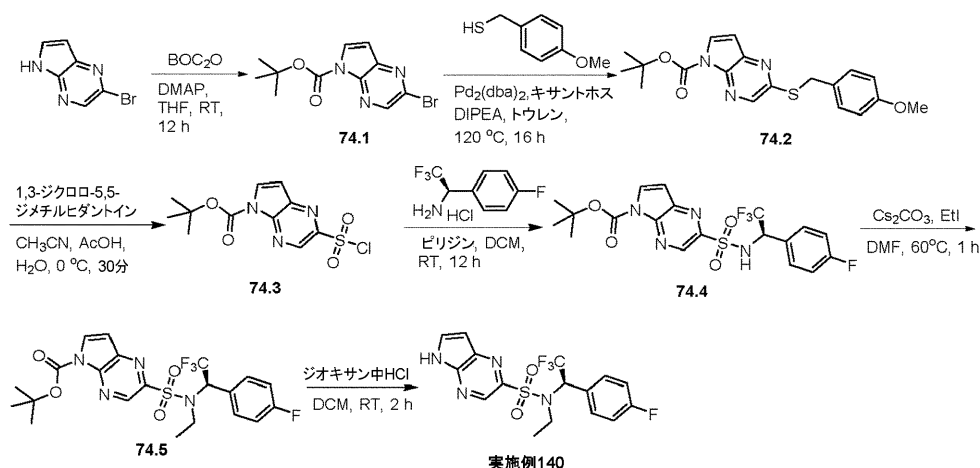
40

【0692】

50

実施例 140

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-スルホンアミド
【化287】



スキーム74

tert-ブチル 2-ブromo-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート 74.1 の合成：中間体 74.1 を、方法 A F に記載のものと同様の方法に従い、2-ブromo-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンから合成した。粗生成物を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 74.1 を得たが、これを黄色のゴムとして単離した (2.5 g、収率 83%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.58 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.66 (s, 9H)。

【0693】

tert-ブチル 2-(4-メトキシベンジル)チオ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-5-カルボキシレート 74.2 の合成：中間体 74.2 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、中間体 74.1 から合成した。粗生成物を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 74.1 を黄色のゴムとして得た (1.0 g、収率 80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.33 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.91-6.82 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)。

【0694】

tert-ブチル 2-(クロロスルホニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-5-カルバメート 74.3 の合成：スルホニルクロリド 74.3 を、方法 A B に記載の手順に従って中間体 74.2 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0695】

tert-ブチル (R)-2-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-5-カルバメート 74.4 の合成：中間体 74.4 を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 A C に記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド 74.3 から合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 74.4 を黄色の粘着性ゴムとして単離した (70 mg、収率 11%)。¹

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.70 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.44–7.40 (m, 2H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 5.43–5.37 (m, 1H), 1.62 (s, 9H).

【0696】

tert-ブチル (R)-2-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-5-カルバメート 74.5 の合成：中間体 74.4 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い実施した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン (5:1) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 74.5 を無色のゴムとして得た (24 mg、収率 56%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60–7.50 (m, 2H), 7.07–7.0 (m, 2H), 6.83–6.80 (m, 1H), 5.90–5.80 (m, 1H), 3.50–3.30 (m, 2H), 1.69 (s, 9H), 0.96 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

10

【0697】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-スルホンアミド (実施例 140) の合成：中間体 74.5 の N-Boc 脱保護を、方法 AG に記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を 50% ジエチルエーテル-ペンタンでトリチュレートした。更に凍結乾燥し、化合物である実施例 140 を、白色の粘着性固体として得た (15 mg、純度 96.55%、収率 78%)。LCMS: m/z 実測値 403.1 [M+H]⁺, 室温=2.80 分 (方法 9) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μm , 50 $\times$ 3 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.69 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.20 (t, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=5.3, 8.6$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J=1.7, 3.7$ Hz, 1H), 5.97 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.44–3.32 (m, 1H), 1.30–1.17 (m, 1H), 0.91 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

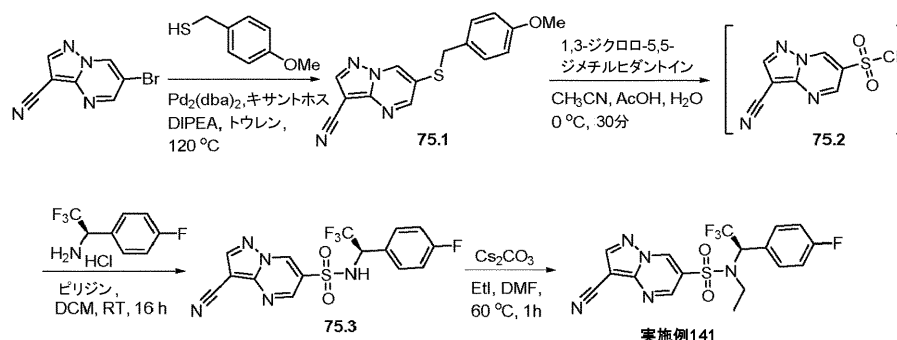
20

【0698】

30

実施例 141

(R)-3-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-スルホンアミド
【化 288】



スキーム 75

40

6-(4-メトキシベンジル)チオ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリル 75.1 の合成：中間体 75.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 AA に記載のものと同様の方法に従い、6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボニトリルから合成した。粗生成物を、20% 酢酸エチル-ヘ

50

キサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 75.1 を黄色のゴムとして単離した (1.3 g、収率 90%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90–6.83 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

【0699】

3-シアノピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-スルホニルクロリド 75.2 の合成：スルホニルクロリド 75.2 を、方法 AB に記載の手順に従って中間体 75.1 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0700】

(R)-3-シアノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-スルホンアミド 75.3 の合成：中間体 75.3 を、方法 AC に記載のプロトコールに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド 75.2 から合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を黄色の粘着性ゴムとして単離した (170 mg、収率 26%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.9 (m, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 2H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.55–5.45 (m, 1H)。

【0701】

(R)-3-シアノ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-スルホンアミド (実施例 141) の合成：中間体 75.3 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を逆相分取 HPLC で精製し、凍結乾燥後に化合物である実施例 141 を白色の固体として得た (10 mg、純度 99.96%、収率 5%)。RP 方法：分取 HPLC を、WATERS 自動精製装置で行った。カラム名：-xbridge C18 (250 × 19 mm、5 μm)、周囲温度及び 16.0 mL/分の流量で動作する。移動相：A = 水中 20 mM 重炭酸アンモニウム、B = メタノール；勾配プロファイル：80% A 及び 20% B の移動相初期組成、次いで 3 分で 40% A 及び 60% B、次いで 18 分で 20% 及び 80% B、次いで 18.5 分で 5% A 及び 95% B であり、カラム洗浄に最大 21.5 分この組成を保持し、次いで初期組成に 22 分戻し、25 分までこれを保持した。LCMS : m/z 実測値 426.07 [M-H]⁺, 室温 = 3.24 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.98 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.52 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.16 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.55–3.34 (m, 2H), 1.03 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0702】

実施例 142 及び実施例 143

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-スルホンアミド (実施例 142)

(R)-3-クロロ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-スルホンアミド (実施例 143)

10

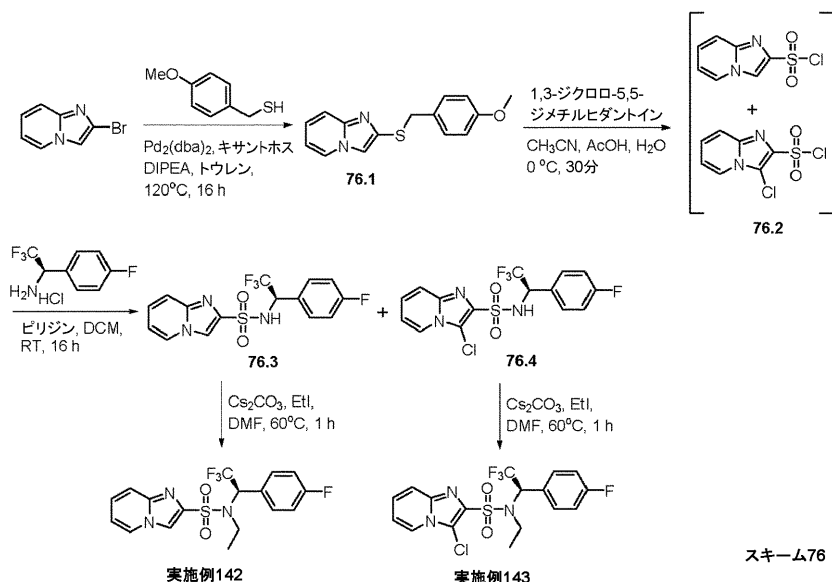
20

30

40

50

【化 2 8 9】



2-((4-メトキシベンジル)チオ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン76.1の合成：中間体76.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、2-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジンから合成した。粗生成物を、50%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物76.1を粘着性ゴムとして単離した(750mg、収率55%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.47-8.41(m, 1H), 7.48-7.42(m, 2H), 7.21(s, 1H), 6.48-6.42(m, 5H), 3.99(s, 2H), 3.81(s, 3H)。

【0703】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-スルホニルクロリド及び3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-スルホニルクロリド76.2の合成：スルホニルクロリド76.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体76.1から合成した。スルホニルクロリドの粗混合物を、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0704】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-スルホンアミド76.3及び(R)-3-クロロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-スルホンアミド76.4の合成：中間体76.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド76.2から合成した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン(3:7)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物76.3を黄色のゴムとして得た(90mg、収率45%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.37(d, J=8.2Hz, 1H), 8.47(d, J=6.72Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.42-7.31(m, 3H), 6.98-6.91(m, 3H), 5.21(s, 1H)。化合物76.4を、化合物76.3と76.4との両方を含有する混合物中で単離した。

【0705】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-スルホンアミド(実施例142)の合成：中間体76.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、60°Cで予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカ

ラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 142 を、白色の固体として得た (60 mg、収率 45%、純度 97.15%)。LCMS: m/z 実測値 402.18 $[M+H]^+$, 室温 = 3.10 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d): δ 8.12 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=5.1, 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.94 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.88 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.42–3.30 (m, 2H), 1.05 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0706】

10

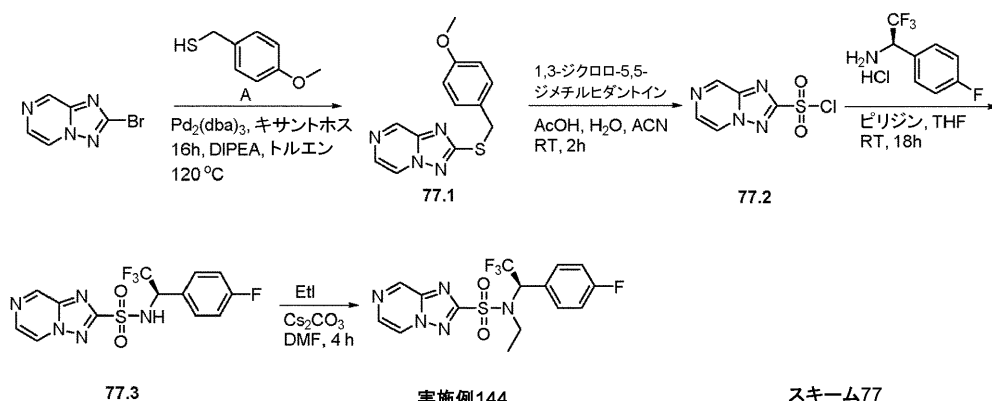
(R)-3-クロロ-N-エチル-N(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-スルホンアミド (実施例 143) の合成: 中間体 76.4 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗残渣を、酢酸エチル:ヘキサン (1:4) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 143 を、白色の固体として得た (25 mg、収率 39%、純度 99.84%)。LCMS: m/z 実測値 436.17 $[M+H]^+$, 室温 = 3.17 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J=5.3$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.89 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.54–3.33 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

20

【0707】

実施例 144

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-スルホンアミド [化 290]



30

40

2-(4-メトキシベンジル)チオ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン 77.1 の合成: 中間体 77.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 AA に記載のものと同様の方法に従い、2-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジンから合成した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、濾液を回収して残渣に濃縮した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン (3:7) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 77.1 を黄色のゴムとして得た (750 mg、収率 65%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9.28 (d, 1H), 9.02 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。

50

【0708】

【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピラジン-2-スルホニルクロリド 77. 2 の合成：スルホニルクロリド 77. 2 を、方法 A B に記載の手順に従って中間体 77. 1 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく次のステップで直ちに使用した。

【0709】

(R)-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピラジン-2-スルホンアミド 77. 3 の合成：中間体 77. 3 を、方法 A C に記載のプロトコールに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピラジン-2-スルホニルクロリド 77. 2 から合成した。化合物を、3：7（酢酸エチル：ヘキサン）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 77. 3 を白色の粘着性固体として単離した（80 mg、収率 31 %）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.23（d, J = 9.6 Hz, 1H）, 9.40（d, J = 0.8 Hz, 1H）, 9.10-9.05（m, 1H）, 8.40（d, J = 4.5 Hz, 1H）, 7.50-7.40（m, 2H）, 7.00（t, J = 8.8 Hz, 2H）, 5.39（t, J = 8.8 Hz, 1H）。

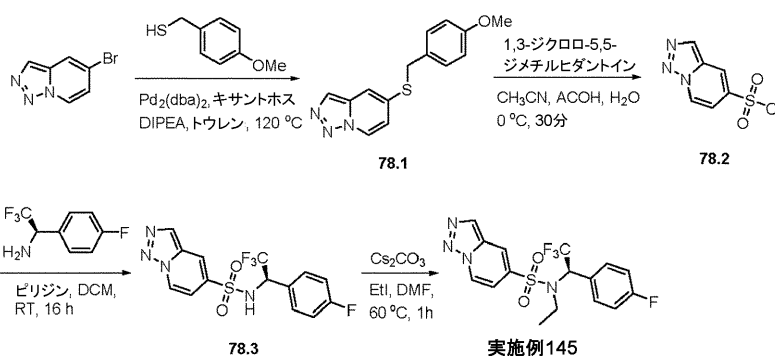
【0710】

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-【1, 2, 4】トリアゾロ【1, 5-a】ピラジン-2-スルホンアミド（実施例 144）の合成：中間体 8. 3 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン（1：4）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の固体として実施例 144 を得た（20 mg、収率 26 %、純度 97.35 %）。LCMS：m/z 実測値 404.17 [M+H]⁺, 室温 = 3.12 分（方法 2）Waters Acquity BEH C8 カラム（1.7 μm, 50 × 2.1 mm）；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.57（s, 1H）, 9.21（d, J = 4.1 Hz, 1H）, 8.48（d, J = 4.4 Hz, 1H）, 7.51（t, J = 5.4 Hz, 2H）, 7.19（t, J = 8.6 Hz, 2H）, 5.96（q, J = 8.7 Hz, 1H）, 3.56-3.38（m, 2H）, 1.01（t, J = 6.9 Hz, 3H）。

【0711】

実施例 145

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-【1, 2, 3】トリアゾロ【1, 5-a】ピリジン-5-スルホンアミド【化 291】



スキーム 78

4-メトキシ-5-((4-メトキシベンジル)チオ)ニコチノニトリル 78. 1 の合成：中間体 78. 1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A の

方法に記載の Buchwald プロトコールに従い合成した。粗生成物を、ヘキサン中 50% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 78.1 (収率 72%) を黄色のゴムとして単離した。LCMS: m/z 実測値 272.34 [M+H]⁺, 室温 = 2.72 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]。

【0712】

[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-スルホンクロリド 78.2 の合成: 中間体 78.2 を、方法 AB に記載のプロトコールに従い合成した。粗スルホンクロリド 78.2 を、更に精製することなく次のステップのスルホンアミド化反応で使用した。

【0713】

(R)-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-スルホンアミド 78.3 の合成: 中間体 78.3 を、方法 AC に記載のプロトコールに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して合成した。粗生成物を、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 78.3 (300 mg、収率 52%) を無色の粘性ゴムとして単離した。LCMS: m/z 実測値 375.0 [M+H]⁺, 室温 = 2.79 分 (方法 9) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μ m, 50 $\times$ 3 mm)]。

【0714】

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-スルホンアミド (実施例 145) の合成: 中間体 78.3 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 145 (75 mg、収率 62%、純度 99.63%) を、白色の固体として得た。LCMS: m/z 実測値 403.18 [M+H]⁺, 室温 = 3.09 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.82 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.82 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.48-3.33 (m, 1H), 3.28-3.14 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0715】

実施例 146

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-スルホンアミド

10

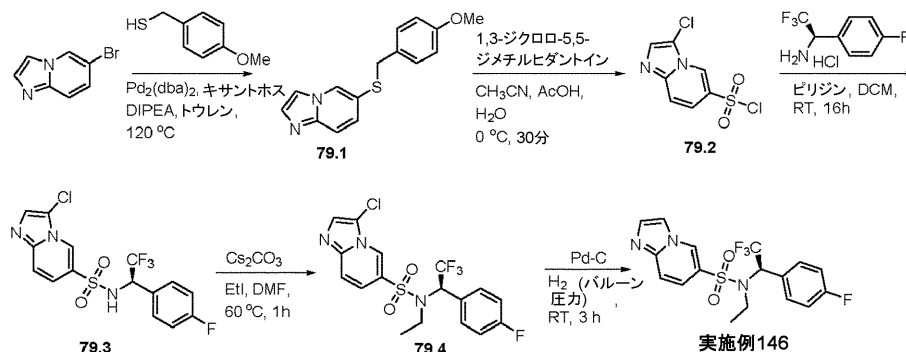
20

30

40

50

【化 2 9 2】



スキーム79

6-((4-メトキシベンジル)チオ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン79.1の合成：中間体79.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジンから合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物79.1を黄色のゴムとして得た(1.0g、収率78%)。LCMS： m/z 実測値271.0 [M+H]⁺、室温=1.53分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

【0716】

3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンクロリド79.2の合成：スルホンクロリド79.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体79.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0717】

(R)-3-クロロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド79.3の合成：中間体79.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド79.2から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を黄色のゴムとして単離した(250mg、収率16%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)： δ 9.59(d, J=10.3Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.61(d, J=9.5Hz, 1H), 7.42(t, J=7.5Hz, 2H), 7.31(t, J=8.6Hz, 2H), 6.93(t, J=8.6Hz, 2H), 5.60-5.45(m, 1H)。

【0718】

(R)-3-クロロ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド79.4の合成：中間体79.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、実施した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を無色のゴムとして得た(100mg、収率25%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)： δ 8.76(s, 1H), 7.79(d, J=9.5Hz, 1H), 7.62(dd, J=9.5Hz, 1.8Hz, 1H), 7.51-7.46(m, 2H), 7.20(t, J=8.8Hz, 2H), 6.20-6.0(m, 1H), 3.60-3.30(m, 2H), 1.02(t, J=6.9Hz, 3H)。

【0719】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル

10

20

30

40

50

) エチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-スルホンアミド (実施例 146) の合成: エタノール (10 mL) 中、中間体 79.4 (110 mg、0.25 mmol) の溶液をアルゴンで脱気し、これに Pd 炭素 (10 w/w%) (20 mg) を加えた。次いで RM を、室温で 3 時間、H₂ 雰囲気 (バルーン圧力) 下で攪拌した。次いでこれを焼結漏斗に通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を逆相分取 HPLC で精製し、凍結乾燥後に化合物である実施例 146 を白色の固体として得た (25 mg、純度 99.66%、収率 25%)。RP 方法: 分取 HPLC を、多波長 UV (200~400 nm) 検出に設定した WATERS PDA 検出器 2998 を搭載した WATERS BGM 2545 で行った。カラム名: YMC Actus Triart C18 (250×20 mm、5 μm)、周囲温度において 16 mL/分の流量で操作した。移動相: A=水中 20 mM 重炭酸アンモニウム、B=アセトニトリル。勾配プロファイル: 60% A 及び 40% B の移動相初期組成、次いで 20 分で 10% A 及び 90% B、次いで 22 分で 0% A 及び 100% B であり、カラム洗浄に最大 24 分この組成を保持し、次いで初期組成に 24.5 分で戻し、28 分までこれを保持した。LCMS: m/z 実測値 402.1 [M+H]⁺、室温=2.73 分 (方法 9) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μm, 50×3 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.34 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.22 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.01 (q, J=8.7 Hz, 1H), 3.45-3.31 (m, 1H), 3.32-3.19 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.34 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.22 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.01 (q, J=8.7 Hz, 1H), 3.45-3.31 (m, 1H), 3.32-3.19 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.0 Hz, 3H).

10

20

30

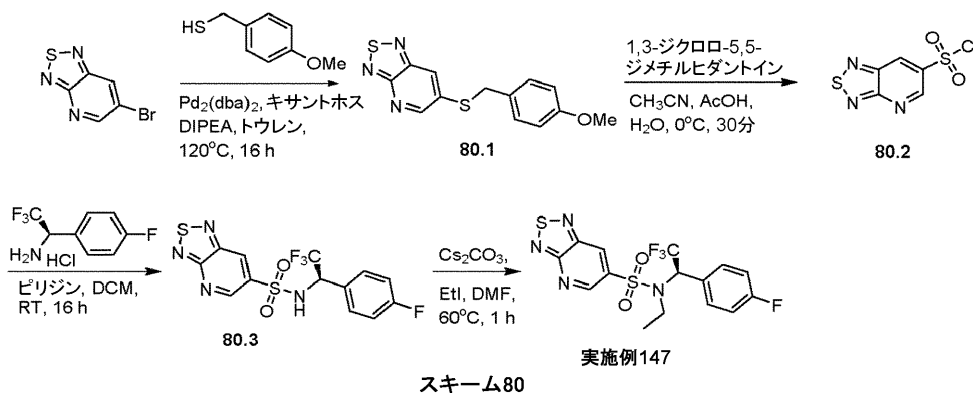
40

50

【0720】

実施例 147

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジン-6-スルホンアミド【化293】



6-(4-メトキシベンジル)チオ-[1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジン 80.1 の合成: 中間体 80.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 AA に記載のものと同様の方法に従い、6-ブロモ-[1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジンから合成した。粗生成物を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 80.1 を黄色のゴムとして単離した (600 mg、収率 87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.91-6.80 (m, 2

H), 4.45 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

【0721】

【1, 2, 5】トリアゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-スルホニルクロリド80.2の合成：スルホニルクロリド80.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体80.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0722】

(R)-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-【1, 2, 5】チアジアゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-スルホンアミド80.3の合成：中間体80.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド80.2から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、80.3を黄色の粘性ゴムとして得た(100mg、収率13%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.90 (d, H_z, 1H J=9.9), 9.18 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.42 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.94 (t, J=8.6Hz, 2H), 5.60-5.50 (m, 1H).

【0723】

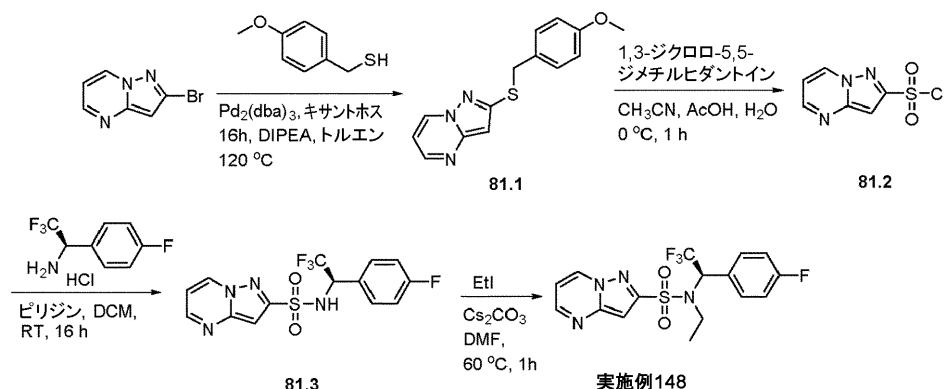
(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-【1, 2, 5】チアジアゾロ[3, 4-b]ピリジン-6-スルホンアミド(実施例147)の合成：中間体80.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン(5：1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物である実施例147を、無色のゴムとして得た(15mg、収率16%)。LCMS：m/z 実測値421.15 [M+H]⁺, 室温=3.18分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.51 (d, J=2.3Hz, 1H), 9.21 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.51 (dd, J=5.3, 8.7Hz, 2H), 7.22 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.22 (q, J=8.7Hz, 1H), 3.58-3.35 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.0Hz, 3H).

【0724】

実施例148

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-スルホンアミド

【化294】



スキーム81

2-(4-メトキシベンジル)チオ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン81.1の合成：中間体81.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AA

に記載のものと同様の方法に従い、2-ブロモピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンから合成した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、濾液を減圧下で気化させた。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、81.1を黄色のゴムとして得た(550mg、収率71%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.01(d, J=6.7Hz, 1H), 8.50-8.46(m, 1H), 7.35(d, J=8.5Hz, 2H), 7.0-6.90(m, 1H), 6.86(t, J=8.6Hz, 2H), 6.72(s, 1H), 4.35(s, 2H), 3.71(s, 3H)。

【0725】

ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-スルホニルクロリド81.2の合成: スルホニルクロリド81.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体81.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0726】

(R)-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-スルホンアミド81.3の合成: 中間体81.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド81.2から合成した。化合物を、酢酸エチル-ヘキサン(3:7)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物81.3を無色のゴムとして得た(90mg、収率24%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.70(d, J=10.3Hz, 1H), 9.02(d, J=7.0Hz, 1H), 8.70-8.60(m, 1H), 7.50-7.40(m, 2H), 7.25-7.15(m, 1H), 6.98(d, J=8.5Hz, 2H), 6.88(s, 1H), 5.40-5.30(s, 1H)。

【0727】

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-スルホンアミド(実施例148)の合成: 中間体81.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗残渣を、酢酸エチル:ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例148を、無色の油として単離した(30mg、収率34%、純度94.65%)。LCMS: m/z 実測値403.26 [M+H]⁺, 室温=3.03分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.29-9.23(m, 1H), 8.75(dd, J=1.7, 4.1Hz, 1H), 7.46(dd, J=5.3, 8.7Hz, 2H), 7.32(dd, J=4.1, 7.1Hz, 1H), 7.22-7.11(m, 3H), 5.96(q, J=8.7Hz, 1H), 3.49-3.35(m, 1H), 3.34-3.21(m, 1H), 1.02(t, J=7.0Hz, 3H)。

【0728】

実施例149

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-スルホンアミド

10

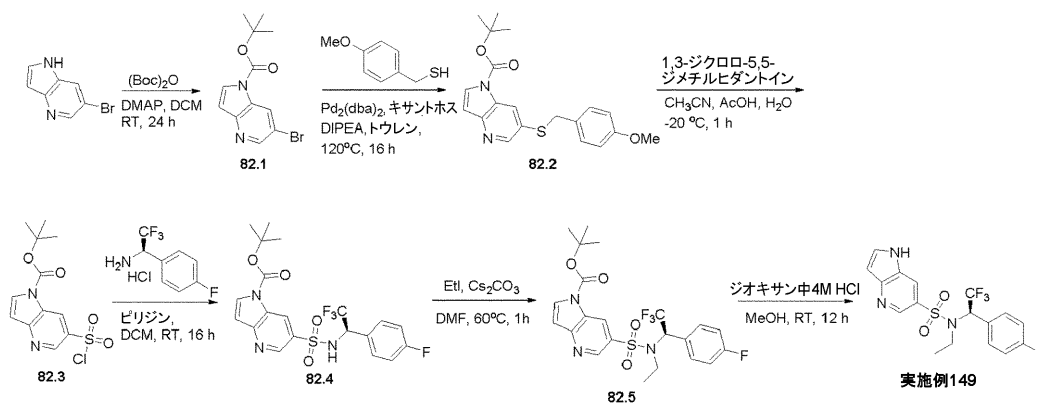
20

30

40

50

【化 2 9 5】



スキーム82

10

tert-ブチル6-ブromo-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート82.1の合成。中間体82.1を、方法AFに記載のものと同様の方法に従い、6-ブromo-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジンから合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物82.1を黄色のゴムとして単離した(1.5g、収率99%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.68(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.26-7.21(m, 1H), 6.68-6.63(m, 1H), 1.63(s, 9H)。

20

【0729】

tert-ブチル6-((4-メトキシベンジル)チオ)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート82.2の合成: 中間体82.2を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、中間体82.1から合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物82.2を、黄色のゴムとして単離した(1.2g、収率64%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.42(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.95(d, J=3.6Hz, 1H), 7.17(d, J=8.4Hz, 2H), 6.83-6.79(m, 3H), 4.17(s, 2H), 3.70(s, 3H), 1.60(s, 9H)。

30

【0730】

tert-ブチル6-(クロロスルホニル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート82.3の合成: スルホニルクロリド82.3を、方法ABに記載の手順に従って中間体82.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0731】

tert-ブチル(R)-6-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート82.4の合成: 中間体82.4を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法ACに記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド82.3から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体82.4を黄色の粘性性ゴムとして単離した(150mg、収率25%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.91(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.23(bs, 1H), 7.26-7.19(m, 5H), 6.03(s, 1H), 6.01(m, 1H), 1.60(s, 9H)。

40

【0732】

50

tert-ブチル(R)-6-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-カルボキシレート82.5の合成：中間体82.4のエチル化を、方法ADに記載のプロトコルに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物82.5を無色のゴムとして得た(80mg、収率58%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.91(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.23(bs, 1H), 7.26-7.19(m, 5H), 6.03(s, 1H), 6.01(m, 1H), 2.59(m, 2H), 1.60(s, 9H), 1.06(t, J=4.6Hz, 3H).
【0733】

10

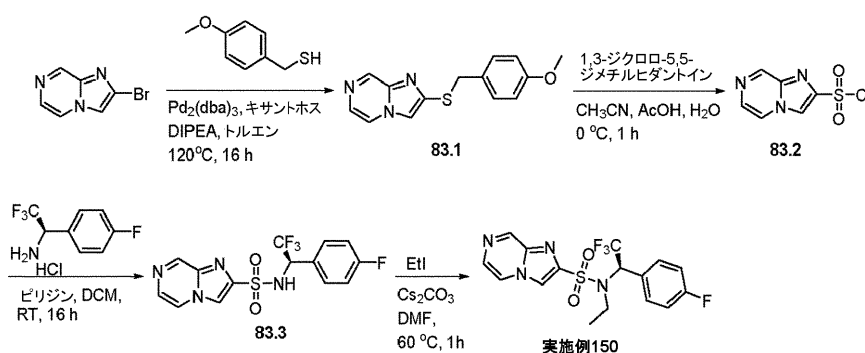
(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-スルホンアミド(実施例149)の合成：中間体82.4のN-Boc脱保護を、方法AGに記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を10%NaOH水溶液で塩基性にした。これをDCM(2×10mL)で抽出し、混合した有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物である実施例149を、白色の固体として得た(25mg、収率39%、純度98.84%)。LCMS:m/z 実測値402.1[M+H]⁺, 室温=2.70分(方法9)[Waters Xbridge C18カラム(3.5μm, 50×3mm)];¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.85(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.51-7.42(m, 2H), 7.20(t, J=8.4Hz, 2H), 6.72(s, 1H), 6.09(q, J=9.7Hz, 1H), 3.25-3.14(m, 1H), 0.91(t, J=6.4Hz, 3H).
【0734】

20

実施例150

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド
【化296】

30



40

スキーム83

2-((4-メトキシベンジル)チオ)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン83.1の合成：中間体83.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、2-プロモイミダゾ[1,2-a]ピラジンから合成した。粗生成物を、50%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物83.1を黄色のゴムとして得た(900mg、収率65%)。LCMS:m/z 実測値272.0[M+H]⁺, 室温=1.68分(方法3

50

） [YMC Triart C18 カラム（3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm）]。

【0735】

イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-スルホニルクロリド 83.2 の合成：スルホニルクロリド 83.2 を、方法 AB に記載の手順に従って中間体 83.1 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0736】

(R)-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-スルホンアミド 83.3 の合成：中間体 83.3 を、方法 AC に記載のプロトコールに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド 83.2 から合成した。化合物を、ヘキサン中 70% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 83.2 を黄色の粘着性ゴムとして単離した（200 mg、収率 23%）。LCMS： m/z 実測値 375.0 [M+H]⁺、室温 = 1.67 分（方法 3） [YMC Triart C18 カラム（3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm）]。

【0737】

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-2-スルホンアミド（実施例 150）の合成：中間体 83.3 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い、実施した。粗生成物を逆相分取 HPLC で精製し、凍結乾燥後に化合物である実施例 150 を白色の固体として得た（10 mg、収率 4%、純度 99.36%）。RP 方法：分取 HPLC を、多波長 UV（200 ~ 400 nm）検出に設定した PDA 検出器を搭載した WATERS BGM 2545 で行った。カラム名：LYMC C18（250 $\times$ 20 mm、5 μ m）、周囲温度において 16 mL/分の流量で操作した。移動相：A = 水中 20 mM 重炭酸アンモニウム、B = ムセトニトリル。勾配プロファイル：50% A 及び 50% B の移動相初期組成、次いで 18 分で 10% A 及び 90% B、次いで 19 分で 0% A 及び 100% B であり、カラム洗浄に最大 22 分この組成を保持し、次いで初期組成に 22.5 分で戻し、25 分までこれを保持した。LCMS： m/z 実測値 403.18 [M+H]⁺、室温 = 2.95 分（方法 2） [Waters Acquity BEH C8 カラム（1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm）]；¹H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 9.33（s, 1H），8.76（d, J = 4.9 Hz, 1H），8.50（s, 1H），8.20（d, J = 4.3 Hz, 1H），7.55-7.36（m, 2H），7.20（t, J = 9.0 Hz, 2H），6.12（d, J = 7.3 Hz, 1H），3.60-3.40（m, 2H），0.87（t, J = 7.0 Hz, 3H）。

【0738】

実施例 151

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-スルホンアミド

10

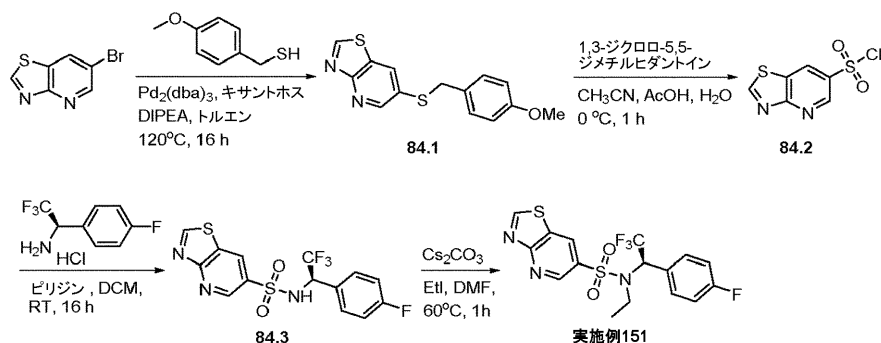
20

30

40

50

【化 2 9 7】



スキーム84

10

6-((4-メトキシベンジル)チオ)チアゾロ[4,5-b]ピリジン84.1の合成：中間体84.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、6-ブロモチアゾロ[4,5-b]ピリジンから合成した。粗生成物を、40%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を黄色のゴムとして得た(1.0mg、収率74%)。LCMS： m/z 実測値289.0 [M+H]⁺、室温=1.79分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

20

【0739】

チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンクロリド84.2の合成：スルホンクロリド84.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体84.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0740】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミド84.3の合成：中間体84.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド84.2から合成した。粗化合物を、更に精製することなく以降のステップで直接使用した。

30

【0741】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)チアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミド(実施例151)の合成：中間体84.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、実施した。粗生成物を逆相分取HPLCで精製し、凍結乾燥後に化合物である実施例151をオフホワイト色の固体として得た(10mg、収率4%、純度98.01%)。RP方法：分取HPLCを、多波長UV(200~400nm)検出に設定したPDA検出器を搭載したWATERS BGM 2545で行った。カラム名：XBridge C18(50 $\times$ 19mm, 5 μ)、周囲温度において24mL/分の流量で操作した。移動相：A=水中20mM重炭酸アンモニウム、移動相B=アセトニトリル。勾配プロファイル：90%A及び10%B分の移動相初期組成、次いで1分で65%A及び35%B、次いで7分で30%A及び70%B、次いで9分で0%A及び100%Bであり、カラム洗浄に最大12分この組成を保持し、次いで初期組成に12.5分で戻し、15分までこれを保持した。LCMS： m/z 実測値420.15 [M+H]⁺、室温=3.01分(方法B) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)： δ 9.97(s, 1H), 9.29(d, J=1.6Hz, 1H), 9.20(d, J=2.4Hz, 1H), 7.47(dd, J=5.2, 8.6Hz, 2H), 7.20(t, J=8.8Hz, 2H), 6.08(q, J=8.8Hz, 1H), 3.48-3.31(m, 2H), 0.99(t, J

40

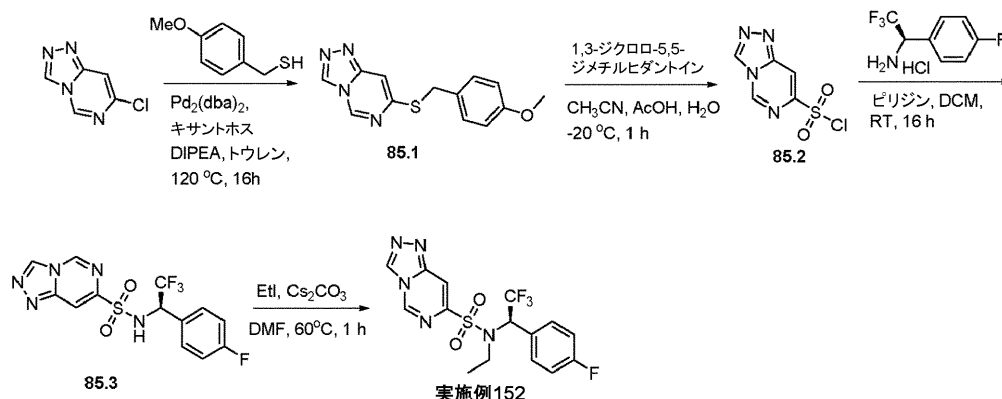
50

= 6.8 Hz, 3H).

【0742】

実施例152

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-スルホンアミド【化298】



スキーム85

7-(4-メトキシベンジル)チオ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン85.1の合成：中間体85.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、7-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジンから合成した。粗生成物を、50%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物85.1を黄色のゴムとして得た(450mg、収率51%)。LCMS： m/z 実測値272.08 [M+H]⁺，室温=1.92分(方法4) [Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]。

【0743】

[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-スルホンクロリド85.2の合成：スルホンクロリド85.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体85.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0744】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-7-スルホンアミド85.3の合成：中間体85.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド85.2から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物85.2を黄色の粘性ゴムとして単離した(100mg、収率42%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 9.93(d, J=9.6Hz, 1H), 9.81(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.48-7.41(m, 2H), 7.00(t, J=8.2Hz, 2H), 5.39(t, J=9.7Hz, 1H)。

【0745】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-スルホンアミド(実施例152)の合成：中間体85.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン(1：4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例152を、白色の固体

10

20

30

40

50

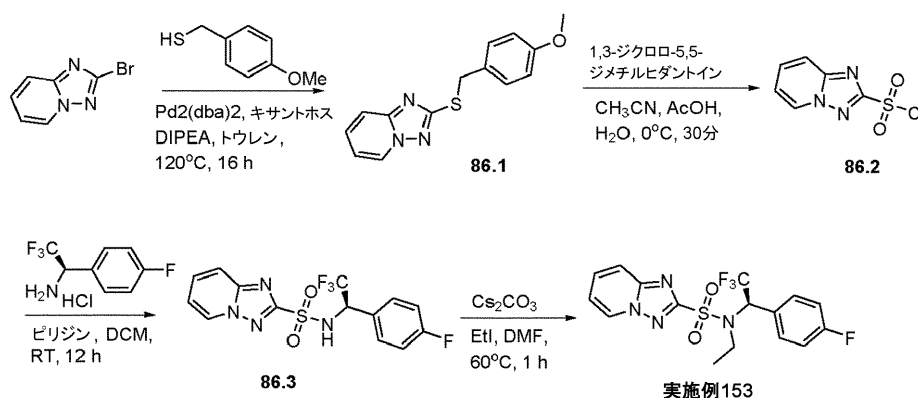
として得た (50 mg、収率 46%、純度 98.75%)。LCMS: m/z 実測値 404.17 $[M+H]^+$, 室温 = 3.05 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d): δ 9.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.57 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.79 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.66–3.54 (m, 1H), 3.53–3.42 (m, 1H), 0.99 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0746】

実施例 153

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-スルホンアミド
【化299】

10



20

スキーム 86

2-(4-メトキシベンジル)チオ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン 86.1 の合成: 中間体 86.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、2-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンから合成した。粗残渣を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 86.1 を黄色のゴムとして得た (200 mg、収率 58%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.65–8.55 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.10–7.05 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.67 (s, 3H)。

30

【0747】

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-スルホンクロリド 86.2 の合成: 中間体 86.1 (450 mg) を DCM (10 mL) に溶解させ、水 (1 mL) をここに添加した。反応混合物を $-5^\circ C$ で冷却し、 Cl_2 ガスを 30 分これに通してバブリングした。反応混合物を、氷水 (5 mL) で希釈し、DCM (5 mL) で抽出した。有機部を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を気化させることなく以降のステップで直接使用した。

40

【0748】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-スルホンアミド 86.3 の合成: 中間体 86.3 を、方法 A C に記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド 86.2 から合成した。化合物を、酢酸エチル-ヘキサン (3:7) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 86.3 を無色のゴムとして得た (170 mg、収率 28%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMS

50

O-d₆) : δ 10.01 (d, J=10.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 6.97 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.40-5.30 (m, 1H).

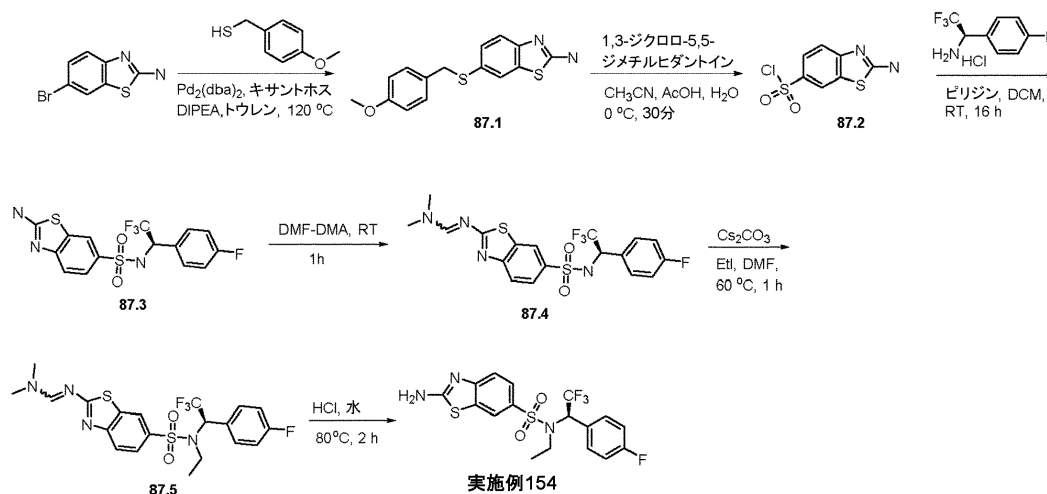
【0749】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-スルホンアミド (実施例153) の合成：中間体86.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン(1：4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例153を、無色のゴムとして得た(120mg、収率60%、純度98.63%)。LCMS：m/z 実測値403.18 [M+H]⁺, 室温=3.06分(方法B) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.07 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.92 (q, J=8.4 Hz, 1H), 3.56-3.34 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H).

【0750】

実施例154

(R)-2-アミノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド
【化300】



実施例87

6-(4-メトキシベンジル)チオ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン87.1の合成：中間体87.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-アミンから合成した。揮発性物質を減圧下で気化させ、ヘキサンでトリチュレートし、6-(4-メトキシベンジル)チオ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミンを得た。化合物を、更に精製することなく以下のステップで直接使用した。LCMS：m/z 実測値403.1 [M+H]⁺, 室温=1.72分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm, 33×2.1mm)]。

【0751】

2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンクロリド87.2の合成：スルホンクロリド87.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体87.1から合成した。

粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0752】

(R)-2-アミノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド87.3の合成：中間体87.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物87.3を黄色の粘着性ゴムとして単離した(200mg、収率20%)。LCMS:m/z 実測値406.0 [M+H]⁺, 室温=1.72分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

10

【0753】

(R)-N,N-ジメチル-N'-(6-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ベンゾ[d]チアゾ-2-イル)ホルムイミドアミド87.4の合成：N-DMF-DMA保護：方法AH:DMF(1mL)中、中間体87.3(200mg)の攪拌溶液に、DMF-DMA(2mL)を室温で添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(15mL)で希釈し、次いでDCM(2×15mL)で抽出した。混合した有機層を水(2×10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗残渣を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物87.4を、オフホワイト色の固体として得た(120mg、収率69%)。LCMS:m/z 実測値461.2 [M+H]⁺, 室温=2.12分(方法12) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

20

【0754】

(R)-N'-(6-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド87.5：中間体87.4のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物87.5を白色の固体として得た。LCMS:m/z 実測値489.1 [M+H]⁺, 室温=2.12分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

30

【0755】

(R)-2-アミノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-スルホンアミド(実施例154)の合成：N-DMF-DMA脱保護：方法AI:EtOH(1mL)及び水(2mL)中の中間体87.5(50mg、0.08mmol)の攪拌溶液に、濃HCl(1mL)を室温で添加し、混合物を2時間、80℃で攪拌した。次いで反応混合物を冷却し、水(5mL)で希釈した。次いで混合物をDCM(3×5mL)で抽出し、混合した有機層を水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗残渣を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例154を白色の固体として得た(純度95.70%)。LCMS:m/z 実測値434.18 [M+H]⁺, 室温=3.01分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)] ; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.23(d, J=1.8Hz, 1H), 7.99(s, 2H), 7.70(dd, J=2.0, 8.5Hz, 1H), 7.47-7.37(m, 3H), 7.20(t, J=8.8Hz, 2H), 5.92(q, J=8.8Hz, 1H), 3.33-3.20(m, 1H), 3.20-3.05(m, 1H), 0.92(t, J=7.0Hz, 3H)。

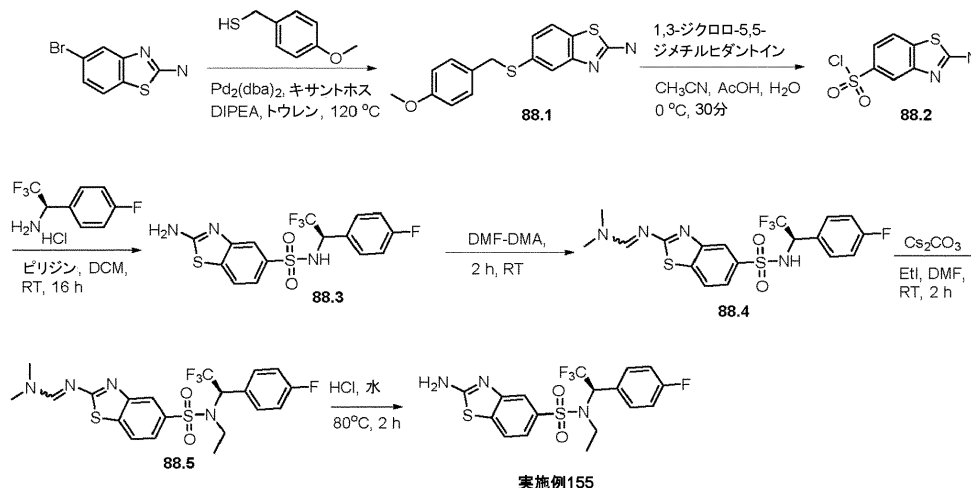
40

【0756】

実施例155

50

(R)-2-アミノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-5-スルホンアミド
【化301】



スキーム88

5-(4-メトキシベンジル)チオ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン88.1の合成：中間体88.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、5-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-アミンから合成した。揮発性物質を減圧下で気化させ、ヘキサンでトリチュレートし、5-(4-メトキシベンジル)チオ)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミンを得た。この化合物を、更に精製することなく以下のステップで直接使用した。LCMS： m/z 実測値303.0 [M+H]⁺，室温=1.75分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm ，33×2.1mm)]。

【0757】

2-アミノベンゾ[d]チアゾール-5-スルホニルクロリド88.2の合成：スルホニルクロリド88.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体88.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0758】

(R)-2-アミノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-5-スルホンアミド88.3の合成：中間体88.3を、方法ACに記載のプロトコルに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、2-アミノベンゾ[d]チアゾール-5-スルホニルクロリド88.2から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の粘着性ゴムとして得た(300mg、収率30%)。LCMS： m/z 実測値405.88 [M+H]⁺，室温=1.80分(方法15) [Water s Acquity BEH C18カラム(1.7 μm ，50×2.1mm)]。

【0759】

(R)-N,N-ジメチル-N'-(5-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ホルムイミダアミド88.4の合成：中間体88.3のN-DMF-DMA保護を、方法AHに記載のものと同様の方法に従い実施した。粗残渣を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、オフホワイト色の固体として化合物88.4を得た(200mg、収率58%)。LCMS： m/z 実測値461.0 [M+H]⁺，室温=1.84分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm ，33×2.1mm)]。

【0760】

(R)-N'-(5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-N,N-ジメチルホルムイミドアミド88.5の合成：中間体88.4のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を白色の固体として得た(50mg、収率17%)。LCMS:m/z 実測値489.1[M+H]⁺, 室温=1.98分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

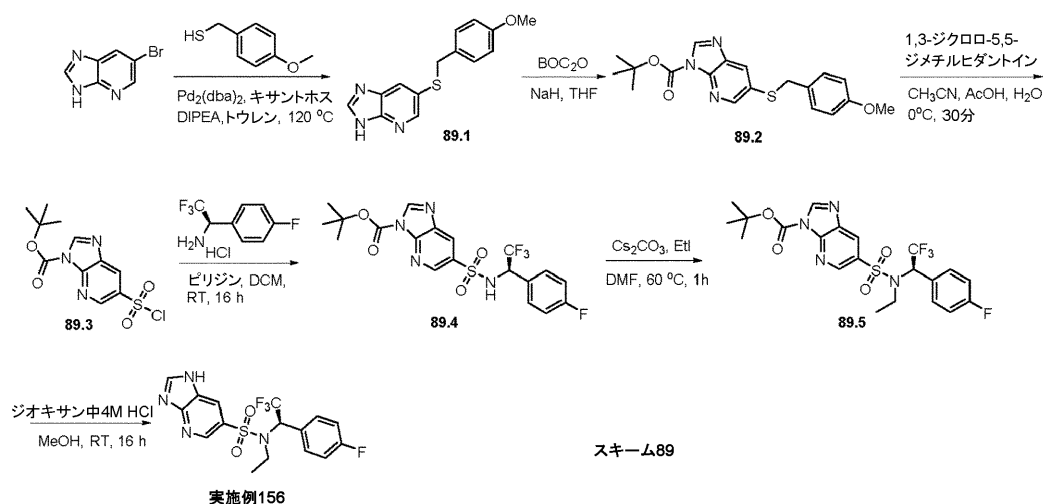
【0761】

(R)-2-アミノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d]チアゾール-5-スルホンアミド(実施例155)の合成：中間体88.5のN-DMF-DMA脱保護を、方法AIに記載のものと同様の方法に従い、実施した。粗生成物を、30%酢酸エチル:ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例155を、白色の固体として得た(純度96.46%)。LCMS:m/z 実測値434.12[M+H]⁺, 室温=3.02分(方法2)[Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.84(d, J=8.0Hz, 1H), 7.72(d, J=1.2Hz, 1H), 7.54(s, 2H), 7.52-7.42(m, 3H), 7.19(t, J=8.8Hz, 2H), 5.90(q, J=8.8Hz, 1H), 3.41-3.15(m, 2H), 0.94(t, J=6.8Hz, 3H)。

【0762】

実施例156

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミド【化302】



6-((4-メトキシベンジル)チオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン89.1の合成：中間体89.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから合成した。粗残渣を、溶出液としてヘキサン中50%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物89.1(1.1g、収率80%)を、黄色の油として得た。LCMS:m/z 実測値272.0[M+H]⁺, 室温=1.59分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

【0763】

tert-ブチル6-((4-メトキシベンジル)チオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-カルボキシレート89.2の合成: THF(10 mL)中、中間体89.1(1.0 g、3.67 mmol)の攪拌溶液に、NaH(245 mg、7.35 mmol)を0℃で少しずつ添加し、反応混合物を30分攪拌した。Boc₂O(1.23 mL、5.51 mmol)をここに添加し、反応混合物を2時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl溶液(25 mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×25 mL)で抽出した。混合した有機層を水(25 mL)及びブライン(25 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、これを減圧下で濃縮した。粗残渣を、溶出液としてヘキサン中20%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物89.2を得た(750 mg、収率55%)。LCMS:m/z 実測値372.2 [M+H]⁺, 室温=2.02分(方法8) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μm, 50×3 mm)]。

10

【0764】

tert-ブチル6-(クロロスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-カルバメート89.3の合成: スルホニルクロリド89.3を、方法ABに記載の手順に従って中間体89.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以下のステップで直ちに使用した。

【0765】

tert-ブチル(R)-6-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-カルバメート89.4の合成: 中間体89.4を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法ACに記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド89.3から合成した。粗生成物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を黄色の粘着性ゴムとして単離した(220 mg、収率29%)。LCMS:m/z 実測値475.1 [M+H]⁺, 室温=1.88分(方法8) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μm, 50×3 mm)]。

20

【0766】

tert-ブチル(R)-6-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-カルバメート89.5の合成: 中間体89.4のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、溶出液としてヘキサン中15%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、純粋な生成物89.5(70 mg、収率30%)を無色のゴムとして得た。LCMS:m/z 実測値503.1 [M+H]⁺, 室温=3.78分(方法D) [Waters Xbridge C18カラム(5 μm, 50×4.6 mm)]。

30

【0767】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミド(実施例156)の合成: 中間体89.5のN-Boc脱保護を、方法AGに記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を逆相分取HPLCで精製し、凍結乾燥後に実施例156を白色の固体として得た(30 mg、収率53%、純度99.79%)。RP方法: 分取HPLCを、多波長UV(200~400 nm)検出に設定したWaters PDA検出器2998を搭載したWaters BGM 2545で行った。カラム名: Xbridge C18(50×19 mm, 5 μm)、周囲温度において24 mL/分の流量で操作した。移動相: A=水中20 mM重炭酸アンモニウム、B=アセトニトリル。勾配プロファイル: 80% A及び20% Bの移動相初期組成、次いで10分で10% A及び90% Bであり、カラム洗浄に最大12分この組成を保持し、次いで初期組成に12.5分で戻し、15分までこれを保持した。LCMS:m/z 実測値

40

50

402.92 [M+H]⁺, 室温=1.84分(方法AE) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.81–13.25 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.53–7.41 (m, 2H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.17–6.05 (m, 1H), 3.48–3.33 (m, 1H), 3.30–3.17 (m, 1H), 0.94 (t, J=6.8 Hz, 3H)。

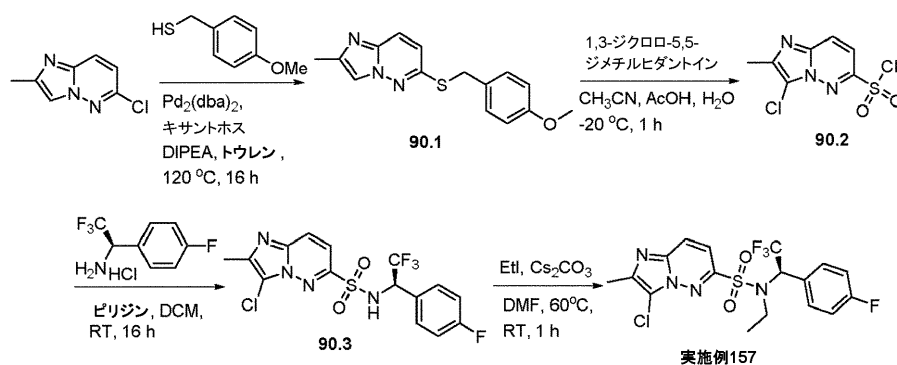
【0768】

実施例157

(R)-3-クロロ-N-エチル-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-6-スルホンアミド

10

【化303】



20

スキーム90

6-(4-メトキシベンジル)チオ)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン90.1の合成: 中間体90.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンから合成した。粗生成物を、50%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を黄色のゴムとして得た(1.2 g、収率35%)。LCMS: m/z 実測値286.2 [M+H]⁺, 室温=1.61分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)] ; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, J=12.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.87 (d, J=8.56 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

30

【0769】

3-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-スルホンクロリド90.2の合成: スルホンクロリド90.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体90.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以下のステップで直ちに使用した。

40

【0770】

(R)-3-クロロ-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-スルホンアミド90.3の合成: 中間体90.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド90.2から合成した。化合物を、3:7(酢酸エチル:ヘキサン)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物90

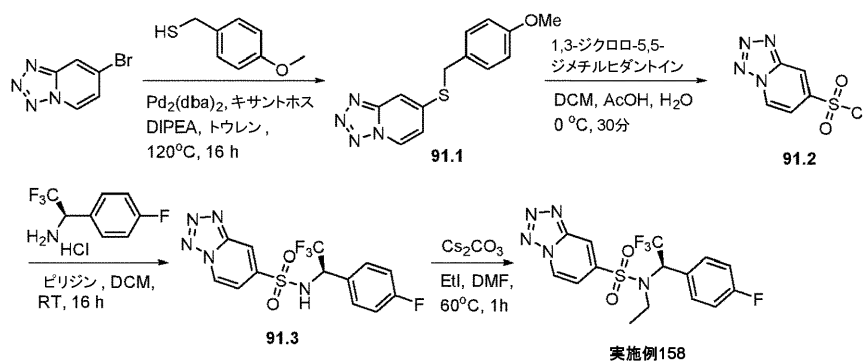
50

．3を黄色の粘着性固体として得た（100mg、収率14％）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 10.08（d，J=2.5 Hz，1H），8.21（d，J=12.2 Hz，1H），7.55-7.43（m，3H），6.99-6.94（m，2H），5.47（d，J=8.56 Hz，1H），2.42（s，3H）。
【0771】

（R）-3-クロロ-N-エチル-2-メチル-N（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）イミダゾ[1，2-b]ピリダジン-6-スルホンアミド（実施例157）の合成：中間体90.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、実施した。粗残渣を、酢酸エチル：ヘキサン（1：4）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例157を、白色の固体として得た（25mg、収率46％、純度98.81％）。LCMS：m/z 実測値451.2 [M+H]⁺，室温=3.27分（方法9）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μm，50×2.1mm）]；¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）：δ 8.02（d，J=9.2 Hz，1H），7.65-7.55（m，3H），7.07（t，J=6.2，2H），5.85（q，J=8.5 Hz，1H），3.54-3.47（m，2H），2.57（s，3H），1.01（t，J=6.8 Hz，3H）。
【0772】

実施例158

（R）-N-エチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）テトラゾロ[1，5-a]ピリジン-7-スルホンアミド
【化304】



スキーム91

7-（（4-メトキシベンジル）チオ）テトラゾロ[1，5-a]ピリジン91.1の合成：中間体91.1を、（4-メトキシフェニル）メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、7-プロモテトラゾロ[1，5-a]ピリジンから合成した。粗生成物を、ヘキサン中20％酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物91a.1を黄色のゴムとして単離した（150mg、収率40％）。LCMS：m/z 実測値273.0 [M+H]⁺，室温=1.78分（方法3）[YMC Triart C18カラム（3 μm，33×2.1mm）]。
【0773】

テトラゾロ[1，5-a]ピリジン-7-スルホニルクロリド91.2の合成：スルホニルクロリド91.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体91.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。
【0774】

（R）-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-フルオロフェニル）エチル）テトラゾロ[1，5-a]ピリジン-7-スルホンアミド91.3の合成：中間体91.3

を、方法 A C に記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド 91.2 から合成した。化合物を、酢酸エチル-ヘキサン (3:7) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 91.3 を黄色のゴムとして得た (100 mg、収率 20%)。LCMS: m/z 実測値 376.0 [M+H]⁺, 室温 = 1.75 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

【0775】

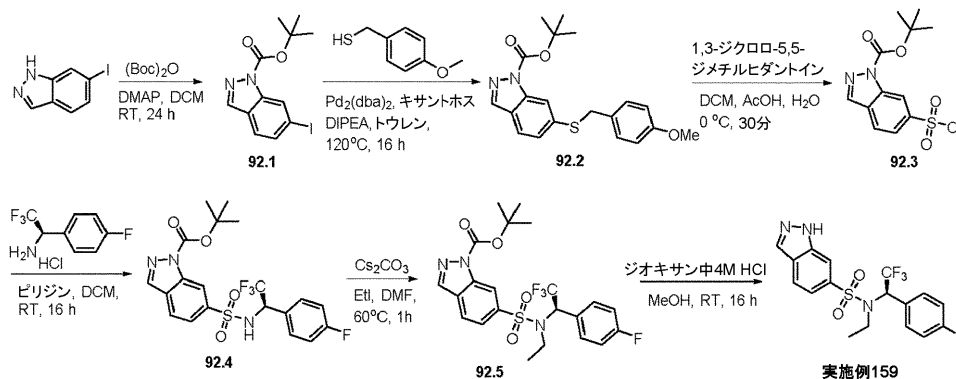
(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)テトラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミド (実施例 158) の合成: 中間体 91.3 のエチル化を、方法 A D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を逆相分取 HPLC で精製し、凍結乾燥後に化合物を白色の固体として得た (25 mg、純度 99.35%)。LCMS: m/z 実測値 404.28 [M+H]⁺, 室温 = 3.06 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.3, 8.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.17 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 3.55-3.31 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0776】

実施例 159

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-6-スルホンアミド

【化 305】



スキーム 92

tert-ブチル 6-ヨード-1H-インダゾール-1-カルボキシレート 92.1 の合成: 中間体 92.1 を、方法 A F に記載のものと同様の方法に従い、6-ヨード-1H-インダゾールから合成した。粗残渣を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 92.1 を黄色のゴムとして得た (1.3 g、収率 92%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.78 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 1.64 (s, 9H)。

【0777】

tert-ブチル 6-(4-メトキシベンジル)チオ)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート 92.2 の合成: 中間体 92.2 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、中間体 92.1 から合成した。粗生成物を、20% 酢酸エチル i 9 ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムク

ロマトグラフィーで精製し、化合物 92.2 を黄色のゴムとして単離した (1.5 g、収率 69%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.33–7.29 (m, 3H), 6.87 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。

【0778】

tert-ブチル 6-(クロロスルホニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート 92.3 の合成: スルホニルクロリド 92.3 を、方法 AB に記載の手順に従って中間体 92.2 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以下のステップで直ちに使用した。

【0779】

tert-ブチル (R)-6-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート 92.4 の合成: 中間体 92.4 を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 AC に記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド 92.3 から合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を黄色の粘着性ゴムとして単離した (150 mg、収率 25%)。

【0780】

tert-ブチル (R)-6-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート 92.5 の合成: 中間体 92.4 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン (5:1) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を無色のゴムとして得た (80 mg、収率 21%)。LCMS: m/z 実測値 502.2 [M+H]⁺, 室温=1.96 分 (方法 4) [Waters Xbridge C18 カラム (5 μm, 50×4.6 mm)]。

【0781】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-6-スルホンアミド (実施例 159) の合成: 中間体 92.4 の N-Boc 脱保護を、方法 AG に記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物をペンタン中 50% ジエチルエーテルでトリチュレートした。次いでこれを凍結乾燥させ、化合物である実施例 159 を得た。これを白色の固体として得た (20 mg、収率 25%、純度 98.14%)。LCMS: m/z 実測値 400.2 [M+H]⁺, 室温=2.80 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm, 50×2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.96 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.44–7.41 (m, 2H), 7.18 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.09–6.06 (m, 1H), 3.35–3.31 (m, 2H), 0.90 (t, J=8.6 Hz, 3H)。

【0782】

実施例 160 及び実施例 161

(R)-N-エチル-1-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-6-スルホンアミド (実施例 160) 及び (R)-N-メチル-1-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-6-スルホンアミド (実施例 161)

10

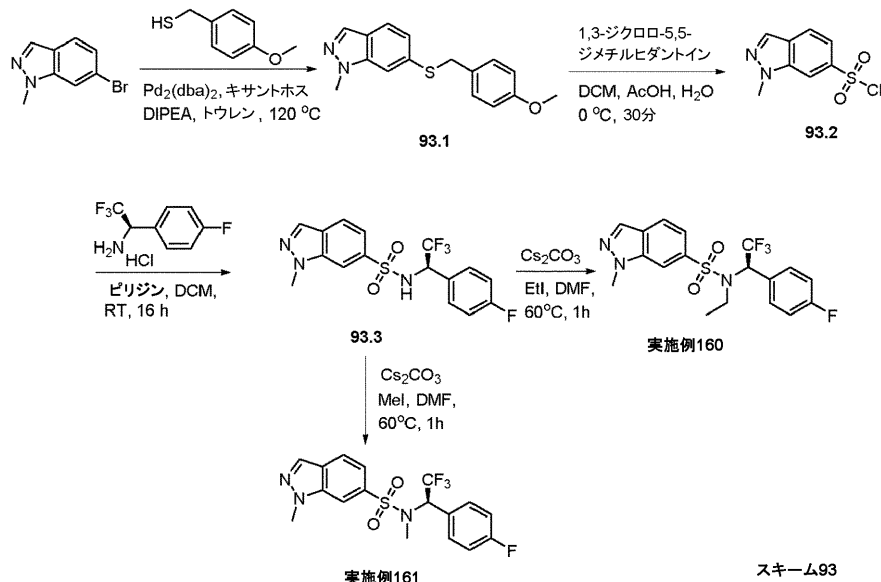
20

30

40

50

【化 3 0 6】



10

6 - ((4 - メトキシベンジル) チオ) - 1 - メチル - 1 H - インダゾール 9 3 . 1 の合成：中間体 9 3 . 1 を、(4 - メトキシフェニル) メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、6 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - インダゾールから合成した。粗生成物を、ヘキサン中 2 0 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 9 3 . 1 を黄色のゴムとして得た (3 0 0 m g 、収率 8 9 %) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 7 . 9 6 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 0 6 (d , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 6 . 8 5 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 4 . 2 8 (s , 2 H) , 3 . 9 9 (s , 3 H) , 3 . 7 1 (s , 3 H) .

20

【 0 7 8 3 】

1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - スルホニルクロリド 9 3 . 2 の合成：スルホニルクロリド 9 3 . 2 を、方法 A B に記載の手順に従って中間体 9 3 . 1 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以下のステップで直ちに使用した。

30

【 0 7 8 4 】

(R) - 1 - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド 9 3 . 3 の合成：中間体 9 3 . 3 を、(R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタン - 1 - アミンヒドロクロリドを使用して、方法 A C に記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド 9 3 . 2 から合成した。化合物を、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 7) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 9 3 . 3 を黄色のゴムとして得た (3 5 m g 、収率 1 9 %) 。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 9 . 2 8 (d , J = 1 0 . 5 H z , 1 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 7 . 7 3 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 0 (m , 3 H) , 6 . 9 1 (t , J = 8 . 2 H z , 2 H) , 5 . 4 0 - 5 . 3 5 (m , 1 H) , 4 . 0 5 (s , 3 H) .

40

【 0 7 8 5 】

(R) - N - エチル - 1 - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 1 H - インダゾール - 6 - スルホンアミド (実施例 1 6 0) : 中間体 9 3 . 3 のエチル化を、方法 A D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル : ヘキサン (5 : 1) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を、白色の固体として得た (1 2 m g 、収率 2 5 % 、純度 9 8

50

． 77 %) 。 LCMS : m/z 実測値 416.2 [M+H]⁺ , 室温 = 3.16 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.32 (s, 1H) , 8.21 (s, 1H) , 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) , 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) , 7.42 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H) , 7.17 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H) , 6.07–5.99 (m, 1H) , 4.16 (s, 3H) , 3.42–3.31 (m, 1H) , 3.25–3.15 (m, 1H) , 0.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) .

【0786】

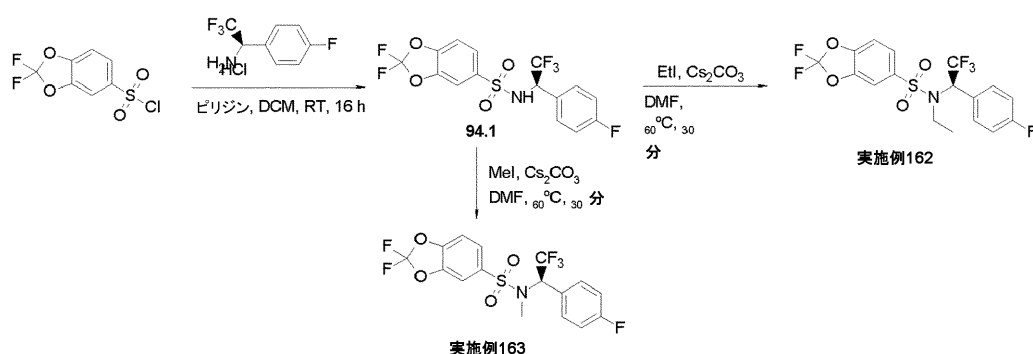
(R)-N, 1-ジメチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-6-スルホンアミド (実施例 161) : 中間体 24.3 のメチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン (5 : 1) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例 161 を、白色の固体として得た (50 mg、収率 45%、純度 99.20%) 。 LCMS : m/z 実測値 402.19 [M+H]⁺ , 室温 = 3.15 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.31 (s, 1H) , 8.21 (s, 1H) , 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) , 7.52 (dd, *J* = 1.3 Hz, 8.4 Hz, 1H) , 7.43–7.37 (m, 2H) , 7.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H) , 6.07–5.99 (m, 1H) , 4.16 (s, 3H) , 2.74 (s, 3H) .

【0787】

実施例 162 及び実施例 163

(R)-N-エチル-2, 2-ジフルオロ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d][1, 3]ジオキサソール-5-スルホンアミド (実施例 162) 及び (R)-N-メチル-2, 2-ジフルオロ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d][1, 3]ジオキサソール-5-スルホンアミド (実施例 163)

【化 307】



(R)-2, 2-ジフルオロ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ベンゾ[d][1, 3]ジオキサソール-5-スルホンアミド 94.1 の合成 : スルホンアミド 94.1 を、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 AC に記載のプロトコールに従い、2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサソール-5-スルホンニルクロリドから合成した。化合物を、酢酸エチル : ヘキサン (3 : 7) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、94.1 を無色の油として単離した (171 mg、収率 53%) 。 LCMS : m/z 実測値 412.0 [M-H]⁻ , 室温 = 1.99 分 (方法 8) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μ m, 50

× 3 mm)]。

【 0 7 8 8 】

(R) - N - エチル - 2, 2 - ジフルオロ - N - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキサール - 5 - スルホンアミドの合成：中間体 94. 1 のエチル化を、方法 A D に記載のプロトコールに従い実施した。粗残渣を、酢酸エチル：ヘキサン (1：4) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 162 を、無色の油として得た (65 mg、収率 40%、純度 98. 94%)。GC - MS (CHE 300 - 方法) (HP - 5 MS (30 × 250 μm × 0. 25 μm) m/z 実測値 341. 1。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ 8. 00 (d, J = 2. 0 Hz, 1H), 7. 84 (d, J = 8. 4 Hz, 1H), 7. 62 (d, J = 8. 4 Hz, 1H), 7. 48 - 7. 39 (m, 2H), 7. 23 (t, J = 8. 4 Hz, 2H), 5. 99 (q, J = 8. 7 Hz, 1H), 3. 32 - 3. 27 (m, 2H), 1. 03 - 0. 92 (m, 3H)。

10

【 0 7 8 9 】

(R) - 2, 2 - ジフルオロ - N - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキサール - 5 - スルホンアミドの合成：中間体 25. 1 のメチル化を、方法 A D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン (1：4) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 163 を、無色の油として得た (88 mg、収率 48%、純度 96. 70%)。GC - MS (CHE 300 - 方法) (HP - 5 MS (30 × 250 μm × 0. 25 μm) m/z 実測値 426. 9。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ 7. 99 (d, J = 1. 8 Hz, 1H), 7. 81 (dd, J = 1. 8, 8. 4 Hz, 1H), 7. 65 (d, J = 8. 5 Hz, 1H), 7. 42 (dd, J = 5. 3, 8. 5 Hz, 2H), 7. 22 (t, J = 8. 8 Hz, 2H), 6. 00 (q, J = 8. 7 Hz, 1H), 2. 76 (s, 3H)。

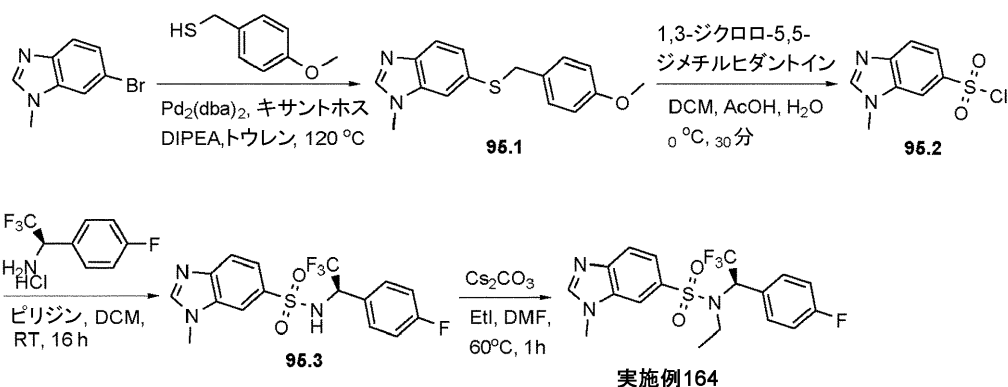
20

【 0 7 9 0 】

実施例 164

(R) - N - エチル - 1 - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - スルホンアミド
【 化 3 0 8 】

30



40

スキーム95

6 - ((4 - メトキシベンジル) チオ) - 1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール 95. 1 の合成：中間体 95. 1 を、(4 - メトキシフェニル) メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、6 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] イミダゾールから合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル - ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 95. 1 を黄色のゴムとして得た (600 mg、収率 89%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) :

50

δ 8.14 (s, 1H), 7.60–7.50 (m, 2H), 7.27–7.15 (m, 3H), 6.83 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

【0791】

1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-スルホニルクロリド95.2の合成：スルホニルクロリド95.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体95.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0792】

(R)-1-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-スルホンアミド95.3の合成：中間体95.3を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法ACに記載のプロトコルに従い、スルホニルクロリド95.2から合成した。化合物を、酢酸エチル：ヘキサン(3：7)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物95.3を黄色のゴムとして得た(120mg、収率24%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6)： δ 9.20–9.10 (brs, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.43–7.33 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.40–5.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

10

20

【0793】

(R)-N-エチル-1-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-スルホンアミド：中間体26.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコルに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン(5：1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例164を、白色の固体として得た(20mg、収率31%、純度99.65%)。LCMS： m/z 実測値416.22 [M+H] $^+$ ，室温=2.98分(方法2) [Waters Acuity BEH C8カラム(1.7 μm , 50 $\times$ 2.1mm)]； ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6)： δ 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 2H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.08–5.97 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.21–3.08 (m, 1H), 0.93 (t, $J=6.7$ Hz, 3H).

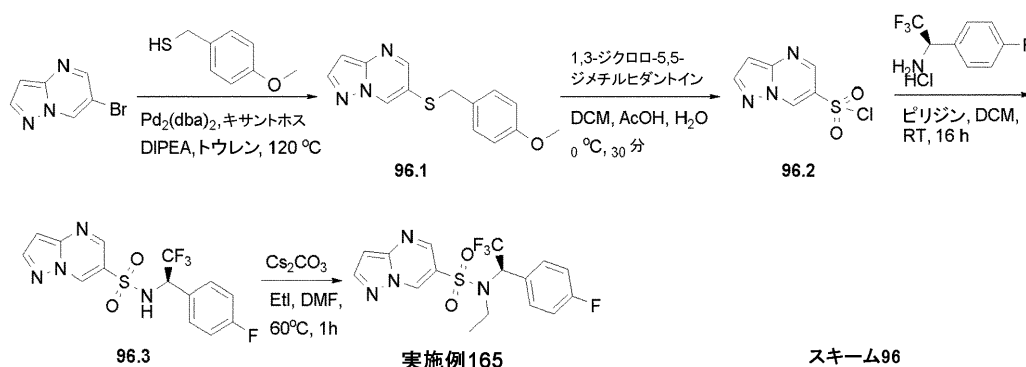
30

【0794】

実施例165

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-スルホンアミド

【化309】



40

6-(4-メトキシベンジル)チオ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン96.1の

50

合成：中間体 96.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A に記載の B u c h w a l d プロトコルに従い、6-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジンから合成した。粗生成物を、ヘキサン中 50% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 96.1 を黄色の粘着性ゴムとして得た (収率 84%)。L C M S : m / z 実測値 272.34 [M+H]⁺, 室温 = 2.48 分 (方法 9) [W a t e r s X b r i d g e C 18 カラム (3.5 μm, 50 × 3 mm)]。

【0795】

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-スルホニルクロリド 96.2 の合成：中間体 96.2 を、方法 A B に記載のプロトコルに従い合成した。粗スルホニルクロリド 96.2 を、更に精製することなく次のスルホンアミド化ステップで使用した。

10

【0796】

(R)-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-スルホンアミド 96.3 の合成：中間体 6.3 を、方法 A C に記載のプロトコルに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して合成した。粗生成物を、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望のスルホンアミド 96.3 を無色の粘着性ゴムとして得た。L C M S : m / z 実測値 375.1 [M+H]⁺, 室温 = 3.28 分 (方法 14) [W a t e r s A c q u i t y B E H C 18 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)]。

20

【0797】

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-スルホンアミドの合成：中間体 27.3 のエチル化を、方法 A D に記載のプロトコルに従い実施した。粗生成物を、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例 165 (75 mg、収率 62%、純度 95.5%) を、白色の固体として得た。L C M S : m / z 実測値 403.19 [M+H]⁺, 室温 = 3.03 分 (方法 4) [W a t e r s X b r i d g e C 18 カラム (5 μm, 50 × 4.6 mm)] ¹H N M R (400 MHz, D M S O - d ₆) : δ 9.74 (dd, J = 0.9, 2.3 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 0.9, 2.4 Hz, 1H), 6.14 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.57-3.33 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

30

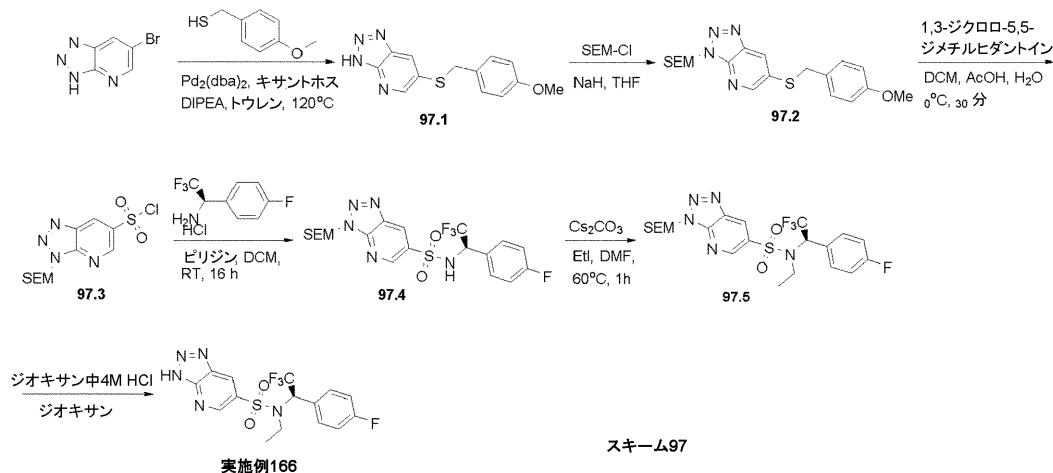
【0798】

実施例 166

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-スルホンアミド

40

【化 3 1 0】



10

20

30

40

50

6-((4-メトキシベンジル)チオ)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン97.1の合成：中間体97.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法A Aに記載のBuchwaldプロトコルに従い、6-プロモ-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジンから合成した。粗生成物を、溶出液として15%酢酸エチル-ヘキサン混合物を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物97.1(1.0g、収率73%)を得た。LCMS： m/z 実測値273.0[M+H]⁺，室温=1.67分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

【0799】

6-((4-メトキシベンジル)チオ)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン97.2の合成：N-SEM保護：方法A J：THF(8mL)中、中間体97.1(1g、3.67mmol)の溶液を0°Cに冷却し、NaH(180mg、7.35mmol)を少しずつ滴下した。これを30分攪拌し、ここにSEM-Cl(0.78mL、4.41mmol)を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。これを酢酸エチル(2 $\times$ 30mL)で抽出し、混合した有機層を水(25mL)及びブライン(25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、これを減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶出液としてヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで更に精製し、所望の生成物97.2を得た(600mg、収率40%)。LCMS： m/z 実測値403.05[M+H]⁺，室温=2.34分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

【0800】

3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-スルホニルクロリド97.3の合成：中間体97.3を、方法A Bに記載のプロトコルに従い合成した。粗スルホニルクロリド97.3を、更に精製することなく次のスルホンアミド化ステップで使用した。

【0801】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミド97.4の合成：中間体97.4を、方法A Cに記載のプロトコルに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して合成した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望のスルホンアミド97.4を黄色のゴムとして得た(120mg、収率20%)。

)。LCMS： m/z 実測値503.1 $[M+H]^+$ ，室温=2.03分（方法3）[YMC Triart C18カラム（3 μ m，33×2.1mm）]。

【0802】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-a]ピリジン-6-スルホンアミド97.5の合成：中間体97.4のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物97.5を無色のゴムとして得た（50mg、収率39%）。LCMS： m/z 実測値534.2 $[M+H]^+$ ，室温=2.23分（方法3）[YMC Triart C18カラム（3 μ m，33×2.1mm）]。

10

【0803】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミドの合成：N-SEM脱保護：方法AK：ジオキサン（1mL）中、中間体9.5（50mg、0.09mmol）の攪拌溶液に、ジオキサン（1mL）の4M HClを5℃で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を逆相分取HPLCで精製し、凍結乾燥後に所望の生成物である実施例166を白色の固体として得た（20mg、収率53%、純度98.41%）。RP方法：分取HPLCを、多波長UV（200～400nm）検出に設定したWATERS PDA検出器2998を搭載したWATERS BGM 2545で実施した。カラム名：YMC Actus Triart C18（250×20mm、5 μ m）、周囲温度において16mL/分の流量で操作した。移動相：A=水中20mM重炭酸アンモニウム、B=アセトニトリル。勾配プロファイル：90%A及び10%Bの移動相初期組成、次いで3分で80%A及び20%B、次いで18分で40%A及び60%B、次いで19分で0%A及び100%Bであり、カラム洗浄に最大22分この組成を保持し、次いで初期組成に23分に戻し、27分までこれを保持した。LCMS： m/z 実測値404.17 $[M+H]^+$ ，室温=3.00分（方法B）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μ m，50×2.1mm）]。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）： δ 9.18（d，J=1.6Hz，1H），8.93（s，1H），7.51（dd，J=4.9，8.7Hz，2H），7.11（t，J=8.4Hz，2H），5.88（q，J=8.5Hz，1H），3.47-3.35（m，1H），3.30-3.16（m，1H），0.94（t，J=7.0Hz，3H）。

20

30

【0804】

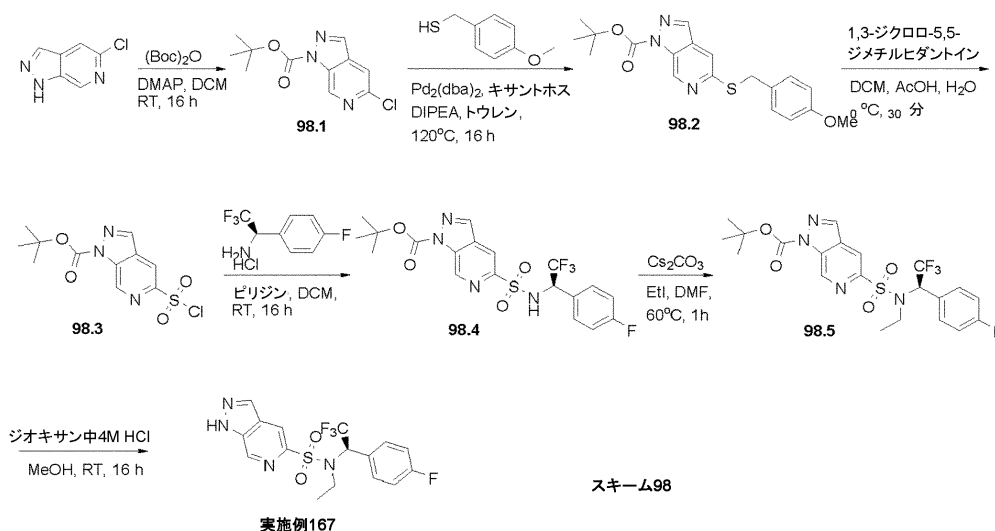
実施例167

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-スルホンアミド

40

50

【化 3 1 1】



10

tert-ブチル5-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-カルボキシレート98.1の合成。中間体98.1を、方法AFに記載のものと同様の方法に従い、5-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジンから合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物98.1を黄色のゴムとして得た(1.0g、収率60%)。LCMS:m/z 実測値254.3 [M+H]⁺, 室温=1.84分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]。

20

【0805】

tert-ブチル5-(4-メトキシベンジル)チオ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-カルボキシレート98.2の合成: 中間体98.2を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、中間体98.1から合成した。粗残渣を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物98.2を黄色のゴムとして得た(1.20g、収率64%)。

30

【0806】

tert-ブチル6-(クロロスルホニル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート98.3の合成: スルホニルクロリド98.3を、方法ABに記載の手順に従って中間体98.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0807】

tert-ブチル(R)-5-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-カルボキシレート98.4の合成: 中間体98.4を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法ACに記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド98.3から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物98.3を黄色の粘性性ゴムとして単離した(150mg、収率25%)。LCMS:m/z 実測値475.1 [M+H]⁺, 室温=1.92分(方法9) [Waters Xbridge C18カラム(3.5μm, 50×3mm)]。

40

【0808】

tert-ブチル(R)-5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-カルボキシレート98.5の合成: 中間体98.4のエチル化を、方法AD

50

に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル－ヘキサン（５：１）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 98.5 を無色のゴムとして得た（68 mg、収率 35 %）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 9.39（s, 1H）, 8.85–8.69（m, 2H）, 7.51–7.18（m, 4H）, 5.94（d, J=4.2 Hz, 1H）, 3.37–3.28（m, 2H）, 1.69（s, 9H）, 0.91（t, J=6.8 Hz, 3H）。

【0809】

（R）－N－エチル－N－（２，２，２－トリフルオロ－１－（４－フルオロフェニル）エチル）－１H－ピラゾロ〔３，４－c〕ピリジン－５－スルホンアミドの合成：中間体 98.4 の N－Boc 脱保護を、方法 AG に記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を 50 % ジエチルエーテル－ペンタンでトリチュレートした。次いで生成物を凍結乾燥させ、化合物である実施例 167 を白色の固体として得た（30 mg、収率 47 %、純度 95.50 %）。LCMS：m/z 実測値 403.2 [M+H]⁺，室温＝2.72 分（方法 2）[Waters Acquity BEH C8 カラム（1.7 μm, 50×2.1 mm）]。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 14.17（bs, 1H）, 9.13（s, 1H）, 8.50–8.49（m, 2H）, 7.50（t, J=6.4 Hz, 2H）, 7.17（t, J=8.8 Hz, 2H）, 5.93–5.87（m, 1H）, 3.39–3.25（m, 2H）, 0.89（t, J=6.8 Hz, 3H）。

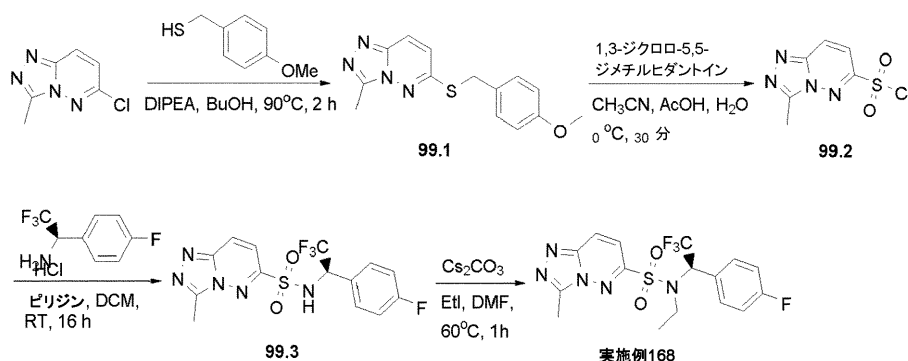
10

20

【0810】

実施例 168

（R）－N－エチル－３－メチル－N－（２，２，２－トリフルオロ－１－（４－フルオロフェニル）エチル）－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－b〕ピリダジン－６－スルホンアミド
【化 312】



30

スキーム 99

6－（（４－メトキシベンジル）チオ）－３－メチル－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－b〕ピリダジンの合成：SNAr 反応：方法 AL：n-BuOH（20 mL）中 6-クロロ－３－メチル－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－b〕ピリダジン（2.0 g、11.87 mmol）の攪拌した溶液に、４－メトキシフェニル）メタンエチオール（1.48 mL、10.68 mmol）及び DIPEA（4.12 mL、23.73 mmol）を添加した。反応混合物を 90 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を、水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。混合した有機層を水（25 mL）及びブライン（25 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、これを減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中 45 % 酢酸エチルを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体 99.1 を明るい褐色の粘着性油として得た。LCMS：m/z 実測値 287.0 [M+H]⁺，室温＝1.69 分（方法 3）[YMC Triar

40

50

t C18カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

【0811】

3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-スルホニルクロリド 9.2の合成：スルホニルクロリド 30.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体 99.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0812】

(R)-3-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド 99.3の合成：中間体 99.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド 9.2から合成した。化合物を、ヘキサン中70%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 99.3を黄色の粘性性ゴムとして単離した (150 mg、収率25%)。LCMS:m/z 実測値 390.0 [M+H]⁺, 室温=1.67分 (方法3) [YMC Triart C18カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

10

【0813】

(R)-N-エチル-3-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-スルホンアミドの合成：中間体 99.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を逆相分取HPLCで精製し、所望の生成物である実施例168を白色の固体として単離した (10 mg、収率13%、純度97.18%)。RP方法：分取HPLCを、多波長UV (200~400 nm) 検出に設定したPDA検出器を搭載したWATERS BGM 2545で行った。カラム名：XBridge C18 (50 $\times$ 19 mm, 5 μ)、周囲温度において24 mL/分の流量で操作した。移動相：A=水中20 mM重炭酸アンモニウム、移動相B=アセトニトリル。勾配プロファイル：90% A及び10% Bの移動相初期組成、次いで8分で10% A及び90% Bであり、カラム洗浄に最大10分この組成を保持し、次いで初期組成に10.5分で戻し、12分までこれを保持した。LCMS:m/z 実測値 418.31 [M+H]⁺, 室温=2.94分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=5.4, 8.7 Hz, 2H), 7.22 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.03 (q, J=8.7 Hz, 1H), 3.67-3.44 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

20

30

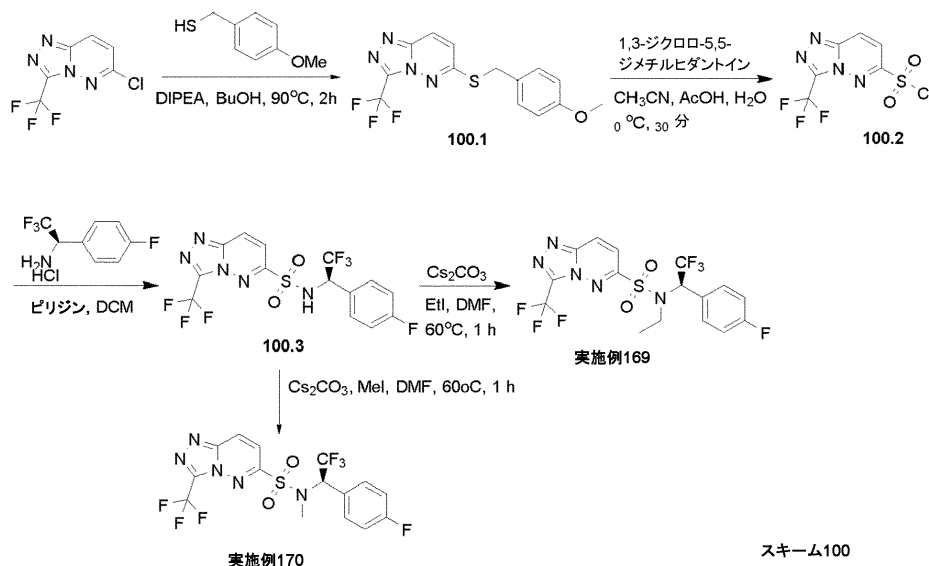
【0814】

実施例169及び実施例170

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド (実施例169) 及び (R)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド (実施例170)

40

【化 3 1 3】



10

6-((4-メトキシベンジル)チオ)-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン100.1の合成：中間体100.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法ALに記載のものと同様の方法に従い、6-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジンから合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物100.2を黄色のゴムとして単離した(1.0g、収率65%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.37(t, J=9.7Hz, 1H), 7.58-7.48(m, 1H), 7.40(d, J=8.5Hz, 2H), 6.87(d, J=8.5Hz, 2H), 4.40(s, 2H), 3.71(s, 3H).

20

【0815】

3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホニルクロリド100.2の合成：スルホニルクロリド100.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体100.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

30

【0816】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピラジン-6-スルホンアミド100.3の合成：中間体100.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド100.2から合成した。粗生成物をヘキサンでトリチュレートし、更に精製することなく以降のステップで直接使用した。

40

【0817】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-3-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンアミドの合成：中間体100.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を逆相分取HPLCで精製し、所望の生成物である実施例169を白色の固体として単離した(50mg、収率33%、純度99.09%)。RP方法：分取HPLCを、多波長UV(200~400nm)検出に設定したWATERS PDA検出器2998を搭載したWATERS BGM 2545で行った。カラム名：YMC Actus Triart C18(250×20mm, 5μ)、周囲温度において16mL/分の流量で操作した。移動相：A=水中20mM重炭酸

50

アンモニウム、B＝アセトニトリル。勾配プロファイル：50% A及び50% Bの移動相初期組成、次いで15.58分で15.4% A及び84.6% B、次いで15.65分で0% A及び100% Bであり、カラム洗浄に最大17.65分この組成を保持し、次いで初期組成に17.70分に戻し、20.70分までこれを保持した。LCMS： m/z 実測値472.26 $[M+H]^+$ ，室温＝3.22分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μm ，50×2.1mm）]； ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）： δ 8.90（d， $J=9.8\text{ Hz}$ ，1H），8.07（d， $J=9.8\text{ Hz}$ ，1H），7.52（dd， $J=5.4$ ，8.5 Hz，2H），7.22（t， $J=8.7\text{ Hz}$ ，2H），6.08（q， $J=8.0\text{ Hz}$ ，1H），3.62－3.44（m，2H），1.02（t， $J=7.1\text{ Hz}$ ，3H）。

10

【0818】
 （R）－N－メチル－N－（2，2，2－トリフルオロ－1－（4－フルオロフェニル）エチル）－3－（トリフルオロメチル）－[1，2，4]トリアゾロ[4，3－b]ピリダジン－6－スルホンアミドの合成：中間体31.3のメチル化を、方法ADに記載のプロトコルに従い予備成形した。粗生成物を逆相分取HPLCで精製し、所望の生成物である実施例170を白色の固体として単離した（25mg、収率20%、純度97.85%）。RP方法：分取HPLCを、多波長UV（200～400nm）検出に設定したWATERS PDA検出器2998を搭載したWATERS BGM 2545で行った。カラム名：YMC Actus Triart C18（250×20mm、5 μ ）、周囲温度において16mL／分の流量で操作した。移動相：A＝水中20mM重炭酸アンモニウム、B＝アセトニトリル。勾配プロファイル：50% A及び50% Bの移動相初期組成、次いで18分で20% A及び80% B、次いで19分で5% A及び95% Bであり、カラム洗浄に最大22分この組成を保持し、次いで初期組成に22.5分に戻し、25分までこれを保持した。LCMS： m/z 実測値458.23 $[M+H]^+$ ，室温＝3.16分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μm ，50×2.1mm）]； ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）： δ 8.91（d， $J=9.8\text{ Hz}$ ，1H），8.07（d， $J=9.8\text{ Hz}$ ，1H），7.49（dd， $J=5.3$ ，8.6 Hz，2H），7.22（t， $J=8.8\text{ Hz}$ ，2H），6.11（q， $J=8.6\text{ Hz}$ ，1H），2.95（s，3H）。

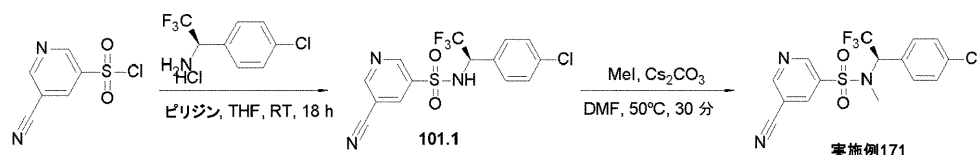
20

【0819】

30

実施例171

（R）－N－（1－（4－クロロフェニル）－2，2，2－トリフルオロエチル）－5－シアノ－N－メチルピリジン－3－スルホンアミド
 【化314】



スキーム101

40

（R）－N－（1－（4－クロロフェニル）－2，2，2－トリフルオロエチル）－5－シアノピリジン－3－スルホンアミド101.1の合成：方法O：5－シアノピリジン－3－スルホニルクロリド（200mg、0.98mmol）を、THF（1mL）に溶解させ、（R）－1－（4－クロロフェニル）－2，2，2－トリフルオロエタン－1－アミン（170mg、0.69mmol）をここに添加し、続いてピリジン（0.5mL、6.91mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、これを水（5mL）で希釈し、酢酸エチル（2×20mL）で抽出した。混合した有機層を水（15mL）及びブライン（15mL）で洗浄し、溶媒を減圧下で気化した。生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物101.1を粘着性ゴムとして

50

単離した (180 mg、収率 49%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89–9.82 (m, 1H), 9.15 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.54–5.50 (m, 1H)。

【0820】

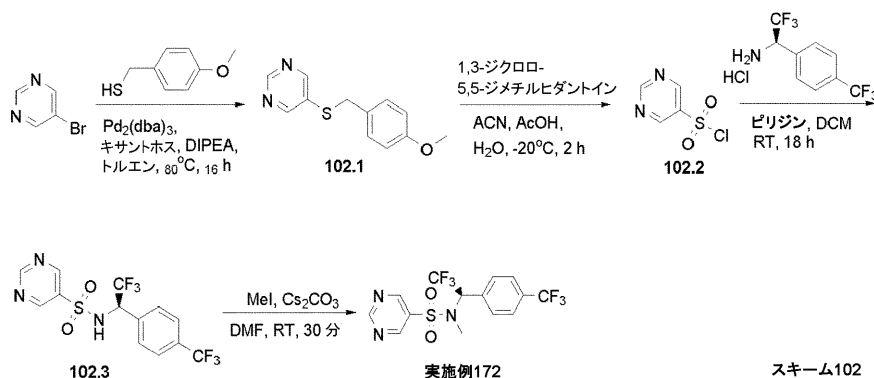
(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロ)-5-シアノ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミドの合成：アルキル化（方法AD）：スルホンアミド101.1 (100 mg、0.26 mmol) を、密閉管中のDMF (1 mL) に溶解し、 Cs_2CO_3 (130 mg、0.4 mmol) をここに添加した。反応混合物を攪拌し、ヨウ化メチル (0.2 mL、2.66 mmol) を添加した。50°Cで30分、攪拌を継続した。次いで反応物を水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。混合した有機層を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、これを減圧下で濃縮した。生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例171を、無色の粘着性ゴムとして得た (40 mg、純度99.55%、収率70%)。LCMS: m/z 実測値390.11 [M+H]⁺, 室温=3.52分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μm , 50×2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 8.89 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.53–7.45 (m, 2H), 7.39 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.09 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H)。

【0821】

実施例172

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-5-スルホンアミド

【化315】



5-(4-メトキシベンジル)チオピリジン102.1の合成：Buchwaldカップリング；方法AA：5-ブロモピリジン (5.0 g、31.45 mmol) をトルエン (30 mL) に溶解させ、この溶液に (4-メトキシフェニル)メタンチオール (3.9 mL、28.30 mmol) を添加した。次いで溶液をアルゴンで脱気し、DIPEA (11 mL、62.90 mmol) をここに添加した。続いてキサントホス (910 mg、1.57 mmol) を不活性雰囲気下でここに添加し、続いて $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (836 mg、0.94 mmol) を添加した。次いで反応混合物を、80°Cで16時間、アルゴン雰囲気下で攪拌した。完了後 (TLC及びLCMSで監視)、これを酢酸エチル (50 mL) で希釈し、焼結漏斗に通して濾過した。濾液を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラ

フィーで精製し、生成物 102.1 を黄色のゴムとして得た (2.5 g、収率 65%)。LCMS: m/z 実測値 233.3 $[M+H]^+$, 室温 = 1.81 分 (方法 31) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]。【0822】

ピリミジン-5-スルホニルクロリド 102.2 の合成: スルホニルクロリドの合成; 方法 AB: MeCN (40 mL) 中、中間体 102.1 (3.70 g、15.95 mmol) の攪拌溶液を -20°C に冷却し、溶液に AcOH (2.5 mL) と H₂O (5 mL) との混合物を添加した。溶液を攪拌し、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン (6.28 g、31.90 mmol) をここに少しずつ滴下した。攪拌を同じ温度で 2 時間継続した。次いでこれを、氷冷水 (20 mL) で希釈し、DCM (15 mL) で抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。次いで反応混合物を濾過し、気化させることなく以降のステップで有機部を直接使用した。

10

【0823】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド 102.3 の合成: 方法 O: 粗スルホニルクロリド 102.2 に、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド (1.8 g、7.42 mmol) 及びピリジン (6.5 mL、80.92 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、酢酸エチル:ヘキサン (3:7) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 102.3 を、無色のゴムとして単離した (1.50 g、収率 58%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.02 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.71-7.65 (m, 4H), 5.75-5.65 (m, 1H)。

20

【0824】

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミドの合成: 中間体 102.3 のメチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い実施した。生成物を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 172 を、無色の粘着性ゴムとして得た (210 mg、純度 99.07%、収率 23%)。LCMS: m/z 実測値 400.14 $[M+H]^+$, 室温 = 3.18 分 (方法 B) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.42 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 7.72 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.94 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H)。

30

【0825】

実施例 173 及び実施例 174

(R)-N,1-ジエチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ [4,3-*b*]ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 173) 及び (R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ [4,3-*b*]ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 174)

40

10

20

30

40

50

tert-ブチル3-ブロモ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート13.1の合成：中間体103.1を、方法AFに記載のものと同様の方法に従い、3-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから合成した。粗残渣を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物103.1を黄色のゴムとして得た(550mg、収率72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.77 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.44 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 1.66 (s, 9H)。

tert-ブチル 3-((4-メトキシベンジル)チオ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート 103.2 の合成: 中間体 103.2 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、中間体 103.1 から合成した。粗残渣を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 103.2 を黄色のゴムとして得た (330 mg、収率 48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.65 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.674 (s, 9H)。

tert-ブチル3-(クロロスルホニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート103. 3の合成: スルホニルクロリド103. 3を、方法ABに記載の手順に従って中間体103. 2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

tert-ブチル(R)-3-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート103.4の合成：中間体103.4を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法ACに記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド103.3から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物103.4を黄色の粘着性ゴムとして単離した(130mg、収率37%)。¹H NMR(400MHz,クロロホルム-d): δ 8.73(d, J=4.2Hz, 1H), 8.41(d, J=8.6Hz, 1H), 7.52-7.48(m,

1 H), 7.20–7.10 (m, 2 H), 6.80–6.70 (m, 2 H), 5.30–5.20 (m, 1 H), 1.72 (s, 9 H).

【0829】

tert-ブチル(R)-3-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート32.5及び(R)-N,1-ジエチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体103.4のエチル化を、方法ADに記載のプロトコルに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物103.5と実施例173との両方を単離した。

10

【0830】

(R)-3-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート103.5：無色のゴム(20mg、収率12%)。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.84–8.80 (m, 1 H), 8.51–8.48 (m, 1 H), 7.56–7.50 (m, 3 H), 7.00 (t, J=8.5 Hz, 2 H), 6.05–6.0 (m, 1 H), 3.62–3.59 (m, 2 H), 1.55 (s, 9 H), 1.06 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

【0831】

(R)-N,1-ジエチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-スルホンアミド(実施例173)：白色の固体(25mg、純度99.80%、収率17%)。LCMS:m/z 実測値431.2 [M+H]⁺, 室温=3.14分(方法2) [Waters Acuity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)] 分; ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.78 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.47 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 7.43–7.37 (m, 1 H), 6.97 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 6.01 (q, J=8.3 Hz, 1 H), 4.52 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.66–3.46 (m, 2 H), 1.08 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

20

30

【0832】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体32.5のN-Boc脱保護を、方法AGに記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を50%ジエチルエーテル-ペンタンでトリチュレートした。次いでこれを凍結乾燥させ、化合物である実施例174を褐色の粘着性固体として得た(10mg、純度99.20%、収率40%)。LCMS:m/z 実測値403.29 [M+H]⁺, 室温=2.95分(方法2) [Waters Acuity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)] ; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : δ 14.38 (s, 1 H), 8.69 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.33 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 7.09 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 5.98–5.88 (m, 1 H), 3.97–3.49 (m, 1 H), 0.99 (t, J=7.0 Hz, 3 H).

40

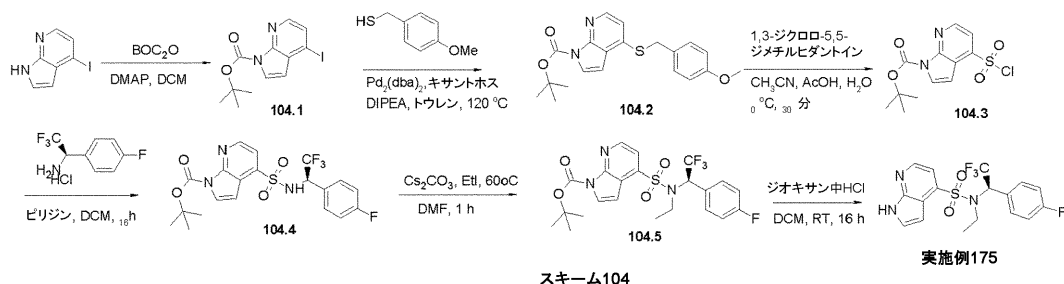
【0833】

実施例175

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-スルホンアミド

50

【化 3 1 7】



10

tert-ブチル 4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート104.1の合成：中間体104.1を、方法A Fに記載のものと同様の方法に従い、4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物1.1を得たが、これを黄色の油として単離した(1.2 g、収率83%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H)。

【0834】

tert-ブチル 4-(4-(4-メトキシベンジル)チオ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート104.2の合成：中間体104.2を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、中間体104.1から合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物104.2を黄色のゴムとして得た(1.0 g、収率85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.59 (s, 9H)。

20

【0835】

tert-ブチル 4-(クロロスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート104.3の合成：スルホニルクロリド104.3を、方法A Bに記載の手順に従って中間体104.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

30

【0836】

tert-ブチル (R)-4-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート104.4の合成：中間体104.4を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法A Cに記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド104.3から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物104.4を黄色の粘性性ゴムとして単離した(300 mg、収率31%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.73 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.00 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.45-5.32 (m, 1H), 1.60 (s, 9H)。

40

【0837】

tert-ブチル (R)-4-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ

50

ジン-1-カルボキシレート104.5の合成：中間体104.4のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、25%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物104.5を無色のゴムとして得た(200mg、収率65%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.62(d, J=4.8Hz, 1H), 8.04(d, J=3.6Hz, 1H), 7.81(d, J=4.8Hz, 1H), 7.50-7.40(m, 2H), 7.22(t, J=8.5Hz, 2H), 7.07(d, J=3.6Hz, 1H), 6.15-6.0(m, 1H), 3.50-3.25(m, 2H), 1.62(s, 9H), 0.84(t, J=6.4Hz, 3H)。

【0838】

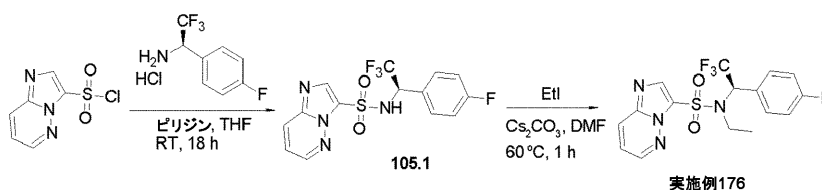
(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-スルホンアミドの合成：中間体104.5のN-Boc脱保護を、方法AGに記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を50%ジエチルエーテル-ペンタンでトリチュレートした。更に凍結乾燥し、化合物である実施例175を、黄色の固体として得た(80mg、純度98.58%、収率49%)。LCMS:m/z 実測値402.17[M+H]⁺, 室温=3.08分(方法2)[Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.30(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.57(d, J=3.7Hz, 1H), 7.44-7.35(m, 2H), 7.18(t, J=8.3Hz, 2H), 6.83(s, 1H), 6.04(q, J=8.6Hz, 1H), 3.46-3.32(m, 1H), 3.30-3.18(m, 1H), 0.86(t, J=6.6Hz, 3H)。

【0839】

実施例176

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミド

【化318】



スキーム105

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミド105.1の合成：中間体105.1を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物105.1を黄色の粘着性ゴムとして単離した(25mg、収率31%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.91(d, J=10.4Hz, 1H), 8.65-8.55(m, 1H), 8.20-8.10(m, 2H), 7.45-7.30(m, 3H), 6.88(t, J=7.5Hz, 2H), 5.35-5.25(m, 1H)。

【0840】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)

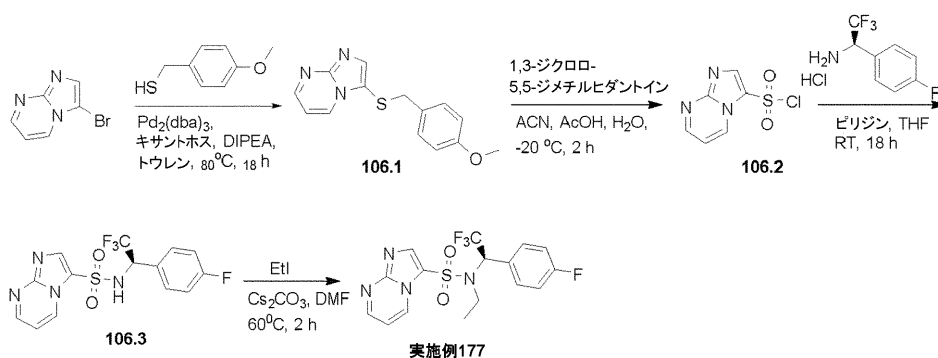
エチル) イミダゾ [1, 2-b] ピラジン-3-スルホンアミドの合成: 中間体 105.1 のエチル化を、方法 A D に記載のプロトコールに従い、実施した。粗生成物を、35% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 176 を、オフホワイト色の固体として得た (10 mg、純度 97.25%、収率 33%)。LCMS: m/z 実測値 383.2 $[M+H]^+$, 室温 = 3.18 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d): δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.86–7.78 (m, 1H), 7.46–7.34 (m, 4H), 5.83 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H)。

10

【0841】

実施例 177

((R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3-スルホンアミド
【化 319】



20

スキーム 106

3-((4-メトキシベンジル)チオ)-イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン 106.1 の合成: 中間体 106.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、3-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリミジンから合成した。粗残渣を、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 106.1 を黄色のゴムとして得た (1.3 g、収率 90%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.64–8.56 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.10–7.05 (m, 1H), 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.75–6.70 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.67 (s, 3H)。

30

【0842】

イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3-スルホンクロリド 106.2 の合成: スルホンクロリド 106.2 を、方法 A B に記載の手順に従って中間体 106.1 から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

40

【0843】

((R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-3-スルホンアミド 106.3 の合成: 中間体 106.3 を、方法 A C に記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド 106.2 から合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 106.2 を黄色の粘性性ゴムとして単離した (120 mg、収率 27%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J=6.$

50

6 H z , 1 H) , 8 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 1 2 (s , 1 H) , 7 . 3 5 - 7 . 2 6 (m , 3 H) , 6 . 8 6 (t , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 5 . 4 5 - 5 . 3 0 (m , 1 H) .

【0844】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体106.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、40%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例177を、オフホワイト色の固体として得た(12mg、純度99.78%)。LCMS： m/z 実測値403.2 [M+H]⁺、室温=2.95分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)： δ 9.14(d, J=1.9, 6.9Hz, 1H), 8.85-8.79(m, 1H), 8.50(s, 1H), 7.46(dd, J=5.3, 8.6Hz, 2H), 7.36(dd, J=4.2, 6.9Hz, 1H), 7.20(t, J=8.8Hz, 2H), 6.08(q, J=8.7Hz, 1H), 3.52-3.39(m, 2H), 0.84(t, J=6.9Hz, 3H)。

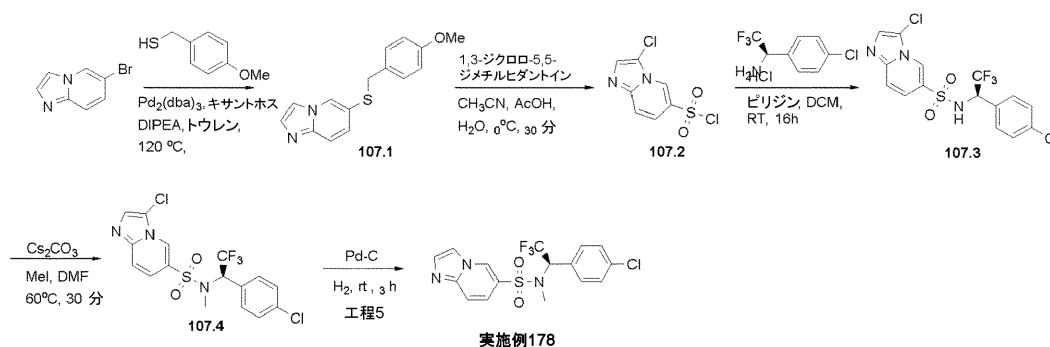
10

【0845】

実施例178

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド
【化320】

20



30

スキーム107

6-(4-メトキシベンジル)チオ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン107.1の合成：中間体107.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジンから合成した。粗残渣を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物107.1を黄色のゴムとして得た(1.0g、収率78%)。LCMS： m/z 実測値271.0 [M+H]⁺、室温=1.53分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

40

【0846】

3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホニルクロリド107.2の合成：スルホニルクロリド107.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体107.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0847】

(R)-3-クロロ-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド107.3の合成：中間体107.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェ

50

ニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド 107.2 から合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を黄色のゴムとして単離した (130 mg、収率 15%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.63 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.56-5.50 (m, 1H)。

【0848】

(R) - 3-クロロ-N - (1 - (4-クロロフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル) - N-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-スルホンアミド 107.4 の合成: 中間体 107.3 のメチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を無色のゴムとして得た (100 mg、収率 75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.76 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 4H), 6.20-6.15 (m, 1H), 2.85 (m, 4H)。

10

【0849】

(R) - N - (1 - (4-クロロフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル) - N-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-スルホンアミドの合成: エタノール (10 mL) 中、中間体 107.4 (100 mg、0.25 mmol) の溶液をアルゴンで脱気し、これに Pd 炭素 (10 w/w%) (20 mg) を加えた。次いで RM を、室温で 3 時間、H₂ 雰囲気 (バルーン圧力) 下で撹拌した。次いでこれを焼結漏斗に通して濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を逆相分取 HPLC で精製し、凍結乾燥後に化合物である実施例 178 を白色の固体として単離した (33 mg、純度 99.50%、収率 35%)。RP 方法: 分取 HPLC を、多波長 UV (200~400 nm) 検出に設定した PDA 検出器を搭載した Waters BGM 2545 で行った。カラム名: YMC Actus Triart C18 (250 × 20 mm、5 μm)、周囲温度において 16 mL/分の流量で操作した。移動相: A = 水中 20 mM 重炭酸アンモニウム、移動相 B = アセトニトリル。勾配プロファイル: 60% A 及び 40% B の移動相初期組成、次いで 18 分で 10% A 及び 90% B、次いで 19 分で 5% A 及び 95% B であり、カラム洗浄に最大 22 分この組成を保持し、次いで初期組成に 22.5 分で戻し、25 分までこれを保持した。LCMS: m/z 実測値 404.14 [M+H]⁺、室温 = 2.84 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.82 (s, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.87 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)。

20

30

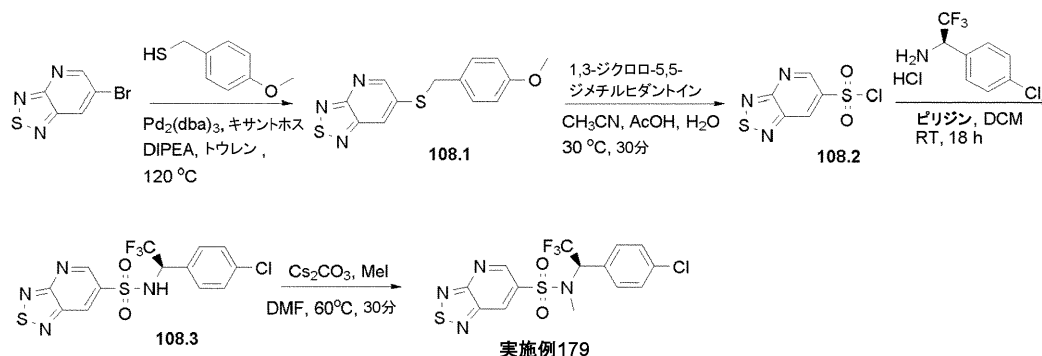
【0850】

実施例 179

(R) - N - (1 - (4-クロロフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル) - N-メチル - [1, 2, 5] チアジアゾロ [3, 4-b] ピリジン-6-スルホンアミド

40

【化 3 2 1】



10

6-((4-メトキシベンジル)チオ)-[1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジン108.1の合成：中間体108.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、6-ブロモ-[1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジンから合成した。粗生成物を、30%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物108.1を黄色のゴムとして得た(550mg、収率80%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 8.98(d, J=2.3Hz, 1H), 8.36(d, J=2.3Hz, 1H), 7.45-7.35(m, 2H), 6.89(d, J=8.6Hz, 2H), 4.45(s, 2H), 3.71(s, 3H)。

20

【0851】

[1,2,5]トリアゾロ[3,4-b]ピリジン-6-スルホニルクロリド108.2の合成：スルホニルクロリド108.2を、方法Bに記載の手順に従って中間体108.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0852】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジン-6-スルホンアミド108.3の合成：中間体108.3を、方法Cに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド108.2から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を黄色のゴムとして単離した(100mg、収率23%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 9.91(d, J=7.2Hz, 1H), 9.20(d, J=2.0Hz, 1H), 8.73(d, J=1.6Hz, 1H), 7.38(d, J=8.0Hz, 2H), 7.16(d, J=8.0Hz, 2H), 5.70-5.50(m, 1H)。

30

【0853】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,5]チアジアゾロ[3,4-b]ピリジン-6-スルホンアミドの合成：中間体108.3のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、30%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例179を、明るい褐色の粘着性ゴムとして得た(55mg、純度99.93%、収率26%)。LCMS：m/z 実測値423.10[M+H]⁺, 室温=3.18分(方法2)[Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)：δ 9.41(d, J=2.0Hz, 1H), 8.87(d, J=2.4Hz, 1H), 7.42(s, 4H), 5.93(q, J=8.4Hz, 1H), 2.81(s, 3H)。

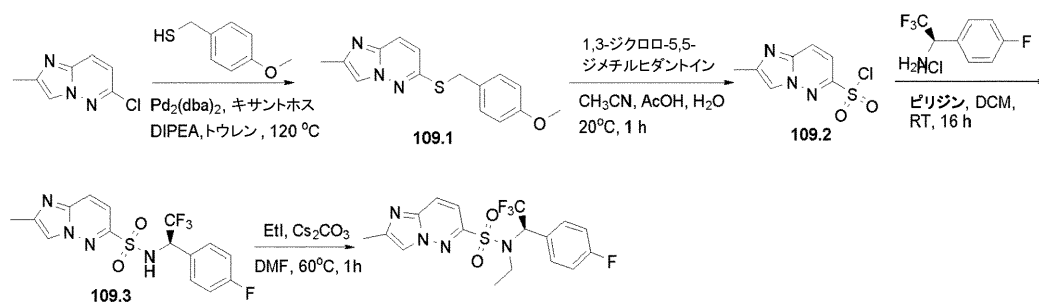
40

50

【0854】

実施例180

(R)-N-エチル-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-6-スルホンアミド
【化322】



スキーム109

6-(4-メトキシベンジル)チオ)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン109.1の合成：中間体109.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法A Aに記載のものと同様の方法に従い、6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンから合成した。揮発性物質を減圧下で気化させ、ヘキサンでトリチュレートし、化合物109.1(1.5g、収率44%)を黄色のゴムとして得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.99(s, 1H), 7.81(d, J=9.4Hz, 1H), 7.38(d, J=8.4Hz, 2H), 7.02(t, J=9.4Hz, 1H), 6.86(d, J=8.56Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 3.71(s, 3H), 2.34(s, 3H)。

【0855】

2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-スルホニルクロリド109.2の合成：スルホニルクロリド109.2を、方法A Bに記載の手順に従って中間体109.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0856】

(R)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-スルホンアミド109.3の合成：中間体109.3を、方法A Cに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド109.2から合成した。粗生成物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、スルホンアミド109.3を黄色の粘性ゴムとして単離した(100mg、収率15%)。LCMS:m/z 実測値389.1[M+H]⁺, 室温=1.74分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

【0857】

(R)-N-エチル-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-スルホンアミドの合成：中間体109.3のエチル化を、方法A Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例180を、無色の油として得た(15mg、純度98.48%、収率25%)。LCMS:m/z 実測値417.1[M+H]⁺, 室温=2.82分(方法9)[Waters Xbridge C18カラム(3.5μm, 50×3mm)]；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.28-8.21(m, 2H), 7.66(d, J=9.6Hz, 1H), 7.61-7.53

10

20

30

40

50

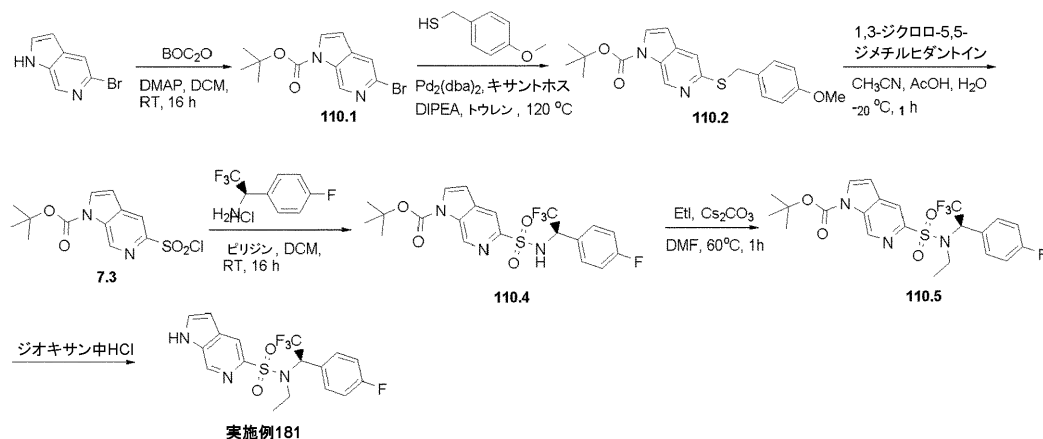
(m, 2H), 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.48–3.37 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.94 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

【0858】

実施例181

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-スルホンアミド

【化323】



スキーム110

tert-ブチル5-ブロモ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート110.1の合成：中間体110.1を、方法AFに記載のものと同様の方法に従い、4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物110.1を得たが、これを白色の固体として単離した(1.40g、収率93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H)。

【0859】

tert-ブチル5-((4-メトキシベンジル)チオ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート110.2の合成：中間体110.2を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、中間体110.1から合成した。揮発性物質を減圧下で気化させ、ヘキサンでトリチュレートし、中間体110.2を黄色の粘着性固体として得た(1.40g、収率80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.11 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.64 (s, 9H)。

【0860】

tert-ブチル5-(クロロスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート110.3の合成：スルホニルクロリド110.3を、方法ABに記載の手順に従って中間体110.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0861】

tert-ブチル(R)-5-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート110.4の合成：中間体110.4を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方

法 A C に記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド 110.3 から合成した。粗生成物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、スルホンアミド 110.4 を黄色の粘着性ゴムとして単離した (300 mg、収率 57%)。LCMS: m/z 実測値 474.0 ($M+H$)⁺, 室温 = 3.69 分 (方法 4) [Waters Xbridge C18 カラム (5 μ m, 50 $\times$ 4.6 mm)]。

【0862】

tert-ブチル (R)-5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート 110.5 の合成: 中間体 110.4 のエチル化を、方法 A D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体 110.5 を無色の油として得た (125 mg、収率 39%)。LCMS: m/z 実測値 502.0 [$M+H$]⁺, 室温 = 4.08 分 (方法 4) [Waters Xbridge C18 カラム (5 μ m, 50 $\times$ 4.6 mm)]。

10

【0863】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-スルホンアミドの合成: 中間体 110.4 の N-Boc 脱保護を、方法 A G に記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 181 を、白色の固体として単離した (55 mg、純度 97.93%、収率 55%)。LCMS: m/z 実測値 402.3 [$M+H$]⁺, 室温 = 2.22 分 (方法 25) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.4, 8.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 5.91 (q, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.28-3.14 (m, 2H), 0.87 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

20

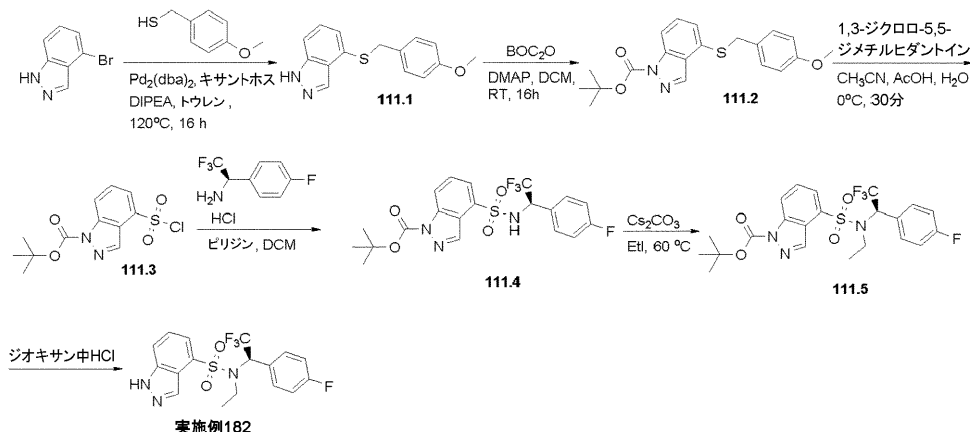
【0864】

30

実施例 182

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-4-スルホンアミド

【化 324】



スキーム 111

4-(4-メトキシベンジル)チオ)-1H-インダゾール 111.1 の合成: 中間体 111.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、4-ブロモ-1H-インダゾールから合成した。揮発性物質を

50

減圧下で気化させ、粗生成物を、溶出液としてヘキサン中40%酢酸エチルを使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、111.1を得た(1.2g、収率87%)。LCMS： m/z 実測値271.0 $[M+H]^+$ ，室温=2.01分(方法25) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm ，50×2.1mm)]。

【0865】

tert-ブチル4-((4-メトキシベンジル)チオ)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート111.2の合成：中間体111.2を、方法AFに記載のものと同様の方法に従い、中間体111.2から合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物111.2を得た。粗生成物を、溶出液としてヘキサン中10%EAを使用するカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物111.2を得た(1.07g、収率65%)。LCMS： m/z 実測値371.2 $[M+H]^+$ ，室温=2.17分(方法8) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μm ，50×3mm)]。

10

【0866】

tert-ブチル4-(クロロスルホニル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート111.3の合成：スルホニルクロリド111.3を、方法ABに記載の手順に従って中間体111.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0867】

tert-ブチル(R)-4-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート111.4の合成：中間体111.4を、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法ACに記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド111.3から合成した。粗化合物を、溶出液としてヘキサン中20%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物8.4を、オフホワイト色の固体として得た(150mg、収率25%)。LCMS： m/z 実測値474.1 $[M+H]^+$ ，室温=1.99分(方法8) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μm ，50×3mm)]。

20

【0868】

tert-ブチル(R)-4-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート111.5の合成：中間体111.5のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物111.5を粘着性ゴムとして得た(90mg、収率56%)。LCMS： m/z 実測値502.1 $[M+H]^+$ ，室温=2.25分(方法9) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μm ，50×3mm)]。

30

【0869】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-インダゾール-4-スルホンアミドの合成：中間体111.5のN-Boc脱保護を、方法AGに記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を50%ジエチルエーテル-ペンタンでトリチュレートした。これを、逆相分取HPLCで更に精製し、化合物である実施例182を粘着性ゴムとして得た(37.46mg、純度99.94%、収率52%)。RP方法：分取HPLCを、多波長UV(200~400nm)検出に設定したWaters PDA検出器2998を搭載したWaters BGM 2545で行った。カラム名：YMC Actus Triart C18(250×20mm、5 μ)、周囲温度において16mL/分の流量で操作した。移動相：A=水中20mM重炭酸アンモニウム、B=アセトニトリル。勾配プロファイル：60%A及び40%Bの移動相初期組成、次いで18分で10%A及び9

40

50

0 % B、次いで19分で5 % A及び95 % Bであり、カラム洗浄に最大22分この組成を保持し、次いで初期組成に22.5分で戻し、25分までこれを保持した。LCMS : m/z 実測値400.14 [M-H]⁺, 室温=3.02分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.17 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.08 (q, J=8.7 Hz, 1H), 3.45–3.32 (m, 1H), 3.31–3.17 (m, 1H), 0.82 (t, J=7.0 Hz, 3H).

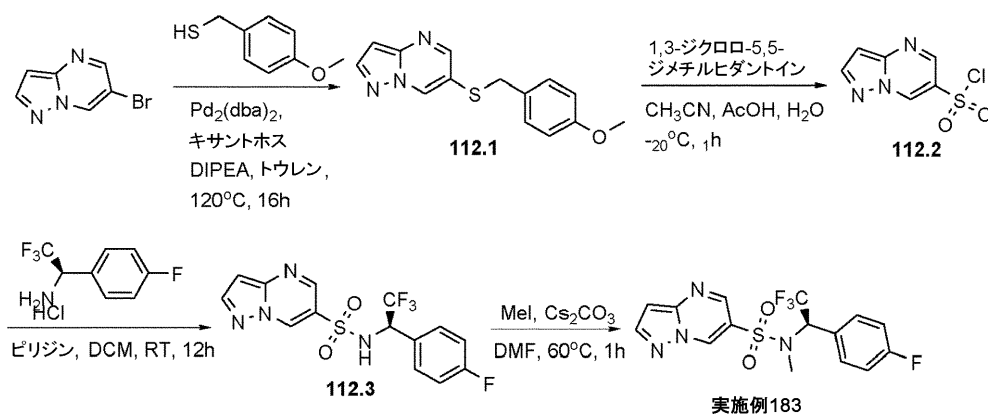
10

【0870】

実施例183

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-スルホンアミド

【化325】



20

スキーム112

6-(4-メトキシベンジル)チオ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン112.1の合成: 中間体112.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のBüchwaldプロトコルに従い、6-ブロモピラゾロ[1,5-a]ピリミジンから合成した。粗生成物を、ヘキサン中50 %酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物112.1を黄色の粘着性ゴムとして得た(600mg、収率84%)。LCMS : m/z 実測値272.34 [M+H]⁺, 室温=2.48分(方法9) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μm, 50×3mm)]。

30

【0871】

ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-スルホニルクロリド112.2の合成: スルホニルクロリド112.2を、方法ABに記載のプロトコルに従い中間体112.1から合成した。粗スルホニルクロリド112.2を、更に精製することなく次のスルホンアミド化ステップで使用した。

40

【0872】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-スルホンアミド112.3の合成: 中間体112.3を、方法ACに記載のプロトコルに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して合成した。粗生成物を、ヘキサン中30 %酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望のスルホンアミド112.3を無色の粘着性ゴムとして単離した。LCMS : m/z 実測値375.1 [M+H]⁺, 室温=3.28分(方法14) [W

50

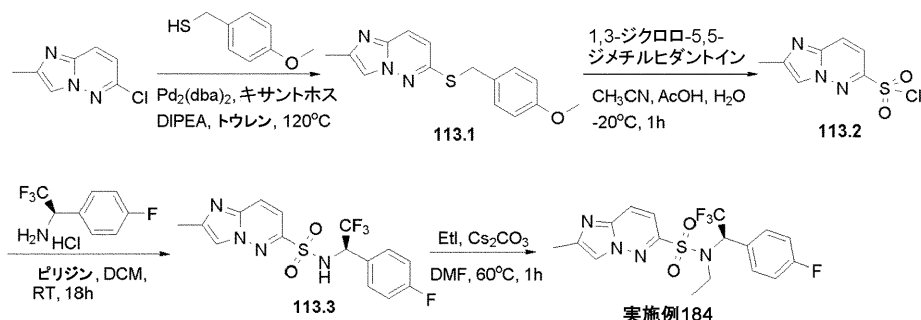
aters Acquity BEH C18カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] 。
【0873】

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-スルホンアミドの合成：中間体113.3のメチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である実施例183(20mg、収率30%、純度95.5%)を、白色の固体として得た。LCMS： m/z 実測値389.13 $[M+H]^+$ ，室温=3.11分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 9.19 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.54–7.41 (m, 2H), 7.13 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.91 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H) .

【0874】

実施例184

(R)-N-エチル-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-6-スルホンアミド
【化326】



スキーム113

6-(4-メトキシベンジル)チオ)-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン113.1の合成：中間体113.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジンから合成した。揮発性物質を減圧下で気化させ、ヘキサンでトリチュレートし、中間体113.1を得た(1.50g、収率44%)。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H) .

【0875】

2-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-スルホニルクロリド113.2の合成：スルホニルクロリド113.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体113.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0876】

(R)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-スルホンアミド113.3の合成：中間体113.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド113.2から合成した。粗生成物を、ヘキサン中35%酢酸エチ

10

20

30

40

50

ルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、スルホンアミド 113.3 を黄色の粘着性ゴムとして単離した (100 mg、収率 15%)。LCMS: m/z 実測値 389.1 ($M+H$)⁺, 室温 = 1.74 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

【0877】

(R)-N-エチル-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-スルホンアミドの合成: 中間体 113.3 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 184 を、無色の油として得た (15 mg、純度 98.48%、収率 25%)。LCMS: m/z 実測値 417.1 [$M+H$]⁺, 室温 = 2.82 分 (方法 9) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μ m, 50 $\times$ 3 mm)]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.28–8.21 (m, 2H), 7.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.61–7.53 (m, 2H), 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.48–3.37 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.94 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

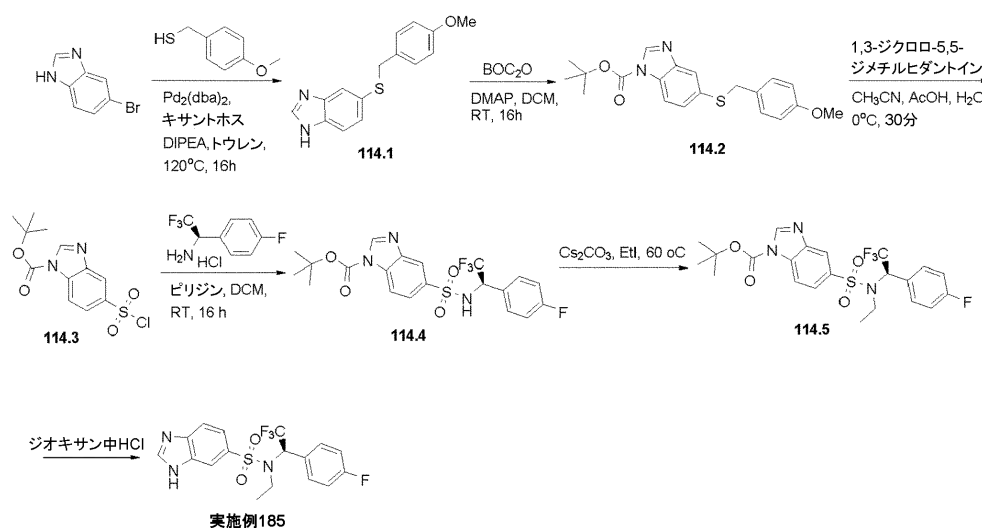
10

【0878】

実施例 185

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-スルホンアミド
【化327】

20



30

スキーム114

5-((4-メトキシベンジル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの合成: 中間体 114.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 AA に記載の Buchwald プロトコールに従い、5-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールから合成した。粗生成物を、ヘキサン中 50% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 114.1 を黄色の粘着性ゴムとして得た (1.5 g、収率 60%)。LCMS: m/z 実測値 271.01 [$M+H$]⁺, 室温 = 1.54 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

40

【0879】

tert-ブチル 5-((4-メトキシベンジル)チオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート 114.2 の合成: 中間体 114.1 から合成した。粗生成物を、20% 酢酸エ

50

チル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 114.2 を得た (1.10 g、収率 60%)。LCMS: m/z 実測値 371.1 [$M+H$]⁺, 室温=2.82 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]。

【0880】

tert-ブチル 5-(クロロスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート 114.3 の合成: 中間体 114.3 を、方法 AB に記載のプロトコールに従い合成した。粗スルホニルクロリド 114.3 を、更に精製することなく次のスルホンアミド化ステップで使用した。

【0881】

tert-ブチル (R)-5-(N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート 114.4 の合成: 中間体 114.4 を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 AC に記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド 114.3 から合成した。粗化合物を、溶出液としてヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物 114.4 を、オフホワイト色の固体として得た (250 mg、収率 11%)。LCMS: m/z found (474.1 [$M+H$]⁺), 室温=1.96 分 (方法 8) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μ m, 50 $\times$ 3 mm)]。

【0882】

tert-ブチル (R)-5-(N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-カルボキシレート 114.5 の合成: 中間体 114.4 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 114.5 を粘着性ゴムとして得た (150 mg、収率 67%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99-8.80 (m, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 8.03-7.88 (m, 1H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.26-5.93 (m, 1H), 3.73-2.68 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 0.99-0.88 (m, 3H)。

【0883】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-スルホンアミドの合成: 中間体 114.5 の N-Boc 脱保護を、方法 AG に記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を 50% ジエチルエーテル-ペンタンでトリチュレートした。更に凍結乾燥し、化合物である実施例 185 を、白色の固体として得た (70 mg、純度 96.70%、収率 67%)。LCMS: m/z 実測値 402.16 [$M+H$]⁺, 室温=2.85 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): δ 8.32 (d, $J=14.8$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=5.1, 8.5$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.88 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.43-3.25 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0884】

実施例 186 及び実施例 187

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 186) 及び (R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メ

10

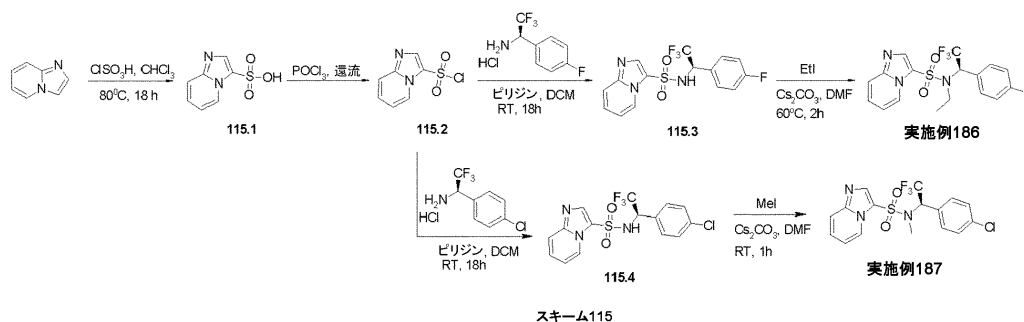
20

30

40

50

チルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 187)
【化 3 2 8】



10

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-スルホン酸 115.1 の合成：化合物である CHCl_3 (25 mL) 中イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (1.0 g、8.46 mmol) の攪拌懸濁液に、 CHCl_3 (25 mL) 中クロロスルホン酸 (1.7 mL、25.39 mmol) の溶液を 0°C で滴下し、次いで得られた混合物を 18 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、次いで減圧下でこれを濃縮して淡褐色の粘着性液体を得た。これをエタノール及びジエチルエーテルでトリチュレートし、オフホワイト色の固体を得た。これを濾過して減圧下で乾燥させ、化合物 115.1 を得た (850 mg、収率 50%)。固体を、更に精製することなく以降のステップで直接使用した。

20

【0885】

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-スルホニルクロリド 115.2 の合成：化合物 115.1 (1.60 g、8.07 mmol) を 100 mL 丸底フラスコに取り、 POCl_3 (50 mL) をここに添加し、混合物を 18 時間還流した。反応物の塊を冷却し、減圧下で濃縮した。次いで DCM (250 mL) と水 (150 mL) との間で分配した。有機層を無水 MgSO_4 上で乾燥して濾過し、これを減圧下で濃縮して粗化合物 115.2 (1.70 g) を得た。これを、更に精製することなく次のステップの反応に使用した。

【0886】

(R)-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-スルホンアミド 115.3 の合成：中間体 115.2 を、方法 AC に記載のプロトコールに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド 115.2 から合成した。粗化合物を、溶出液としてヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物 115.3 を、オフホワイト色の固体として得た (50 mg、収率 11%)。LCMS: m/z 実測値 374.0 ($M+H$)⁺, 室温 = 3.42 分 (方法 4) [Waters Xbridge C18 カラム (5 μm , 50 $\times$ 4.6 mm)]。

30

【0887】

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体 115.3 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、30% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、実施例 186 を、オフホワイト色の固体として得た (5 mg、純度 98.5%、収率 15%)。LCMS: m/z 実測値 383.2 [$M+H$]⁺, 室温 = 3.18 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) : δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.46-7.34 (m, 4H), 5.83 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H)。

40

【0888】

50

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スルホンアミド115.4の合成：中間体115.4を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド115.2から合成した。粗化合物を、溶出液としてヘキサン中20%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物115.4を、オフホワイト色の固体として得た(50mg、収率11%)。LCMS:m/z 実測値390.0 (M+H)⁺, 室温=3.42分(方法4) [Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]。

[0889]

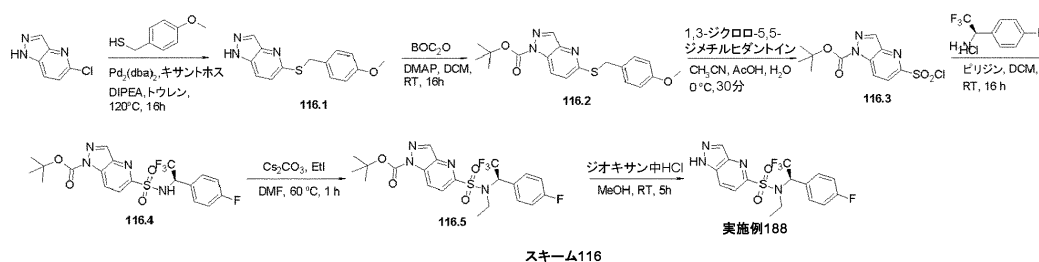
(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体115.4のメチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、室温で実施した。粗生成物を、30%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例187を、オフホワイト色の固体として得た(13mg、純度99.30%、収率25%)。LCMS:m/z 実測値404.17 [M+H]⁺, 室温=3.32分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)] ; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.72(d, J=6.8Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.83(d, J=9.0Hz, 1H), 7.61(t, J=8.8Hz, 1H), 7.43(q, J=8.6Hz, 4H), 7.24(t, J=6.6Hz, 1H), 6.13(q, J=8.7Hz, 1H), 2.81(s, 3H)。

[0890]

実施例188

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-スルホンアミド

[化329]



5-(4-メトキシベンジル)チオ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン116.1の合成：中間体116.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、5-クロロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジンから合成した。揮発性物質を減圧下で気化させ、ヘキサンでトリチュレートし、中間体116.2を黄色の粘着性固体として得た(1.0g、収率85%)。LCMS:m/z 実測値272.0 [M+H]⁺, 室温=1.67分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

[0891]

tert-ブチル5-(4-メトキシベンジル)チオ)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート116.2の合成：中間体116.2を、方法AFに記載のものと同様の方法に従い、中間体116.1から合成した。粗残渣を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物116.1を得たが、これを白色の固体として単離した(1.0g、収率73%)。

LCMS: m/z 実測値 372.3 $[M+H]^+$, 室温 = 2.41 分 (方法 25) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]。【0892】

tert-ブチル 5-(クロロスルホニル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボキシレート 116.3 の合成: スルホニルクロリド 116.3 を、方法 AB に記載の手順に従って中間体 116.2 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0893】

tert-ブチル (R)-5-(N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボキシレート 116.4 の合成: 中間体 116.4 を、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 AC に記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド 116.3 から合成した。粗化合物を、溶出液としてヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物 116.4 を、黄色のゴムとして得た (90 mg、収率 11%)。LCMS: m/z 実測値 403.2 $[M+H]^+$, 室温 = 4.91 分 (方法 31) [Xbridge C18 カラム (5 μm , 50 $\times$ 4.6 mm)]。10

【0894】

tert-ブチル (R)-5-(N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-1-カルボキシレート 116.5 の合成: 中間体 116.4 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗残渣を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 116.5 を粘着性ゴムとして得た (45 mg、収率 50%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.87 (s, 1H), 8.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.05-5.95 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 0.85 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。20

【0895】

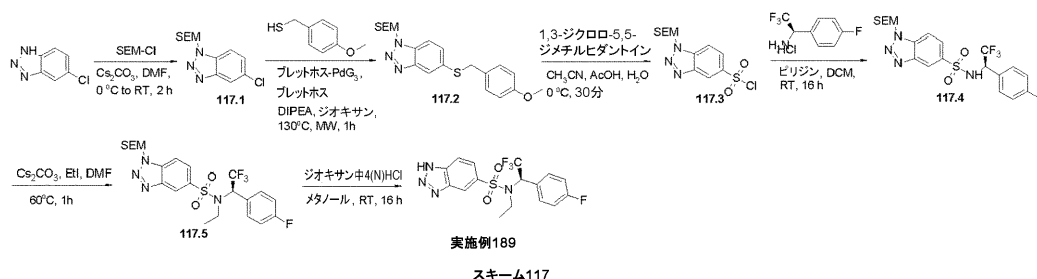
(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-スルホンアミドの合成: 中間体 116.5 の N-Boc 脱保護を、方法 AG に記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を 50% ジエチルエーテル-ペンタンでトリチュレートした。更に凍結乾燥し、化合物である実施例 188 を、白色の固体として得た (10 mg、純度 99.57%、収率 28%)。LCMS: m/z 実測値 403.18 $[M+H]^+$, 室温 = 2.97 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14.10-13.67 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=5.3, 8.6$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.99 (q, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。30

【0896】

実施例 189

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-スルホンアミド 40

【化 3 3 0】



5-クロロ-1-((2-トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール14.1の合成：N-SEM保護：方法AJ1：5-クロロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(500mg、3.26mmol)をDMF(10mL)に溶解させ、0℃で冷却した。Cs₂CO₃(2.13g、6.53mmol)をここに添加し、続いてSEM-Cl(817mg、4.90mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いでこれを、水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。混合した有機層を水(2×25mL)及びブライン(25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗残渣を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで更に精製し、化合物117.1を黄色のゴムとして得た(600mg、収率55%)。LCMS：m/z 実測値284.0[M+H]⁺、室温=2.08分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

【0897】

5-((4-メトキシベンジル)チオ)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール117.2の合成：Buchwaldカップリング；方法AA1：中間体117.1(500mg、1.76mmol)をジオキサン(5mL)に溶解させ、この溶液に(4-メトキシフェニル)メタンチオール(326mg、2.12mmol)を添加した。次いで溶液をアルゴンで脱気し、DIPEA(1mL、5.3mmol)をここに添加した。続いてブレットホス(32mg、0.03mmol)を不活性雰囲気下でここに添加し、続いてブレットホスPdG3(47mg、0.08mmol)を添加した。次いで反応混合物を130℃で1時間、電子レンジで加熱した。反応の完了後(TLC及びLCMSで監視)、残渣を酢酸エチル(10mL)で希釈し、焼結漏斗に通して濾過した。濾液を水(20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、ヘキサン中5%酢酸エチルでトリチュレートし、生成物117.2を黄色のゴムとして得た(400mg、収率55%)。LCMS：m/z 実測値402.1[M+H]⁺、室温=2.21分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

【0898】

1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-スルホニルクロリド117.3の合成：スルホニルクロリド117.3を、方法ABに記載の手順に従って中間体117.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0899】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-スルホンアミド117.4の合成：中間体117.4を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド117.3から合成した。粗化合物を、溶出液としてヘキサン中20%酢酸エチルを使用するカ

10

20

30

40

50

ラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物 117.4 を、黄色のゴムとして得た (90 mg、収率 15%)。LCMS: m/z 実測値 505.2 $[M+H]^+$, 室温 = 2.09 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

【0900】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-5-スルホンアミド 117.5 の合成: 中間体 117.4 のエチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 117.5 を粘着性ゴムとして得た (45 mg、収率 47%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.67 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.1-6.0 (m, 1H), 3.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45-3.20 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.8 Hz, 2H), -0.14 (s, 9H)。

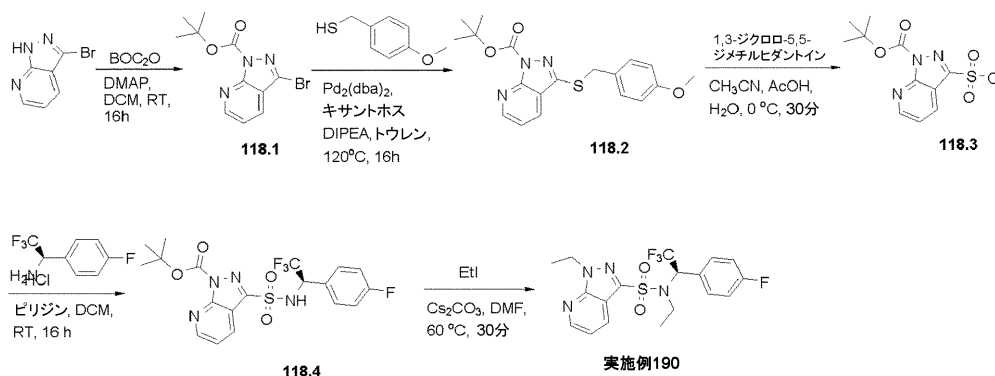
【0901】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-スルホンアミドの合成: 中間体 117.5 の N-SEM 脱保護を、方法 AK に記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、50% ジエチルエーテルペンタンを用いてトリチュレートした。更に凍結乾燥し、化合物である実施例 189 を、白色の固体として得た (15 mg、純度 99.48%、収率 45%)。LCMS: m/z 実測値 403.18 $[M+H]^+$, 室温 = 2.96 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0902】

実施例 190

(R)-N,1-ジエチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-スルホンアミド
【化 331】



スキーム 118

tert-ブチル 3-ブromo-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボキ

10

20

30

40

50

シレート 118.1 の合成：中間体 118.1 を、方法 A F に記載のものと同様の方法に従い、3-ブロモ-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジンから合成した。粗残渣を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 118.1 を無色のゴムとして得た (2.2 g、収率 73%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.78 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 1.63 (s, 9H)。【0903】

tert-ブチル 3-((4-メトキシベンジル)チオ)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-カルボキシレート 11.2 の合成：中間体 118.2 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、中間体 118.1 から合成した。粗残渣を、30% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 118.2 を明るい黄色のゴムとして得た (1.0 g、収率 80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.71-8.70 (m, 1H), δ 8.18-8.16 (m, 1H), δ 7.42-7.38 (m, 3H), 6.86 (d, J = 12 Hz), 4.45 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.64 (s, 9H)。【0904】

tert-ブチル 3-(クロロスルホニル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-カルボキシレート 118.3 の合成：スルホニルクロリド 118.3 を、方法 B B に記載の手順に従って中間体 118.2 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。【0905】

tert-ブチル (R)-3-(N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)スルファモイル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-1-カルボキシレート 118.4 の合成：中間体 118.4 を、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 A C に記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド 118.3 から合成した。化合物を、ヘキサン中 40% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 118.4 をオフホワイト色の固体として単離した (140 mg、収率 25%)。LCMS : m/z 実測値 475.2 [M+H]⁺, 室温 = 3.34 分 (方法 4) [Waters Xbridge C18 カラム (5 μm, 50 × 4.6 mm)]。【0906】

(R)-N, 1-ジエチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体 118.4 のエチル化を、方法 A D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、30% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 190 を無色のゴムとして得た (20 mg、収率 23%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 5.3, 8.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.99 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.51-3.32 (m, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。【0907】

実施例 191

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-スルホンアミド

10

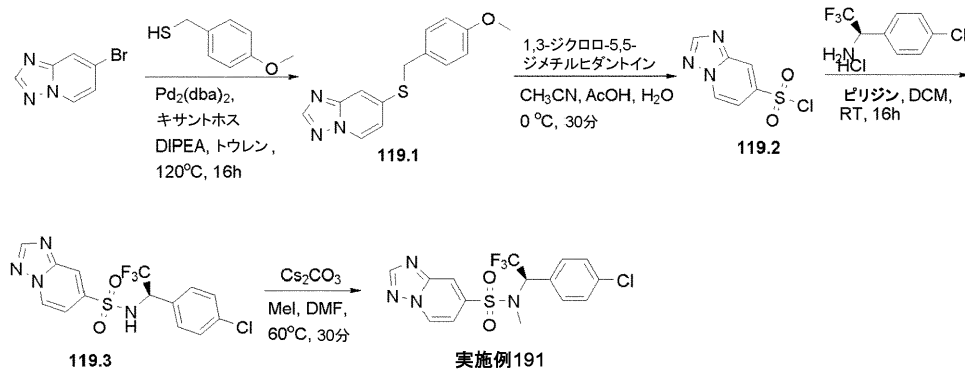
20

30

40

50

【化 3 3 2】



スキーム119

7-((4-メトキシベンジル)チオ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン119.1の合成：中間体119.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、7-プロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンから合成した。粗生成物を、30%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物119.1を明るい黄色のゴムとして得た(450mg、収率66%)。LCMS： m/z 実測値272.1 $[M+H]^+$ ，室温=1.74分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

【0908】

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホニルクロリド119.2の合成：スルホニルクロリド119.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体119.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0909】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミド119.3の合成：中間体11.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド119.2から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物119.3を黄色のゴムとして単離した(110mg、収率17%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6)： δ 7.78(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 9.03(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.68(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.41(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.32-7.15(m, 3H), 5.55-5.45(m, 1H)。

【0910】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミドの合成：中間体119.3のメチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、40%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例191を無色のゴムとして得た(55mg、収率48%)。LCMS： m/z 実測値405.13 $[M+H]^+$ ，室温=2.98分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]； ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6)： δ 9.21(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.77(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.59(d

10

20

30

40

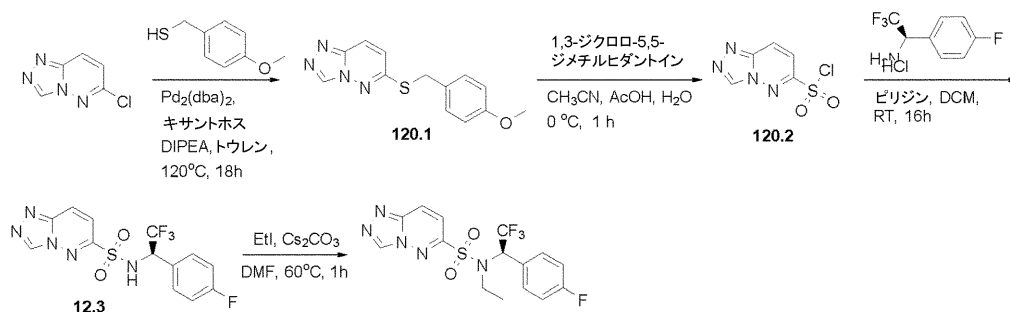
50

d, $J = 2.0, 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 4H), 6.17 (q, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.84 (s, 3H).

【0911】

実施例192

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド【化333】



実施例192

スキーム120

6-(4-メトキシベンジル)チオ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン120.1の合成：中間体120.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法A Aに記載のものと同様の方法に従い、6-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジンから合成した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物120.1を黄色の粘着性固体として得た(4.5g、収率73%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 9.58 (s, 1H), 8.23-8.15 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

【0912】

[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンクロリド120.2の合成：スルホンクロリド120.2を、方法A Bに記載の手順に従って中間体120.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0913】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド120.3の合成：中間体120.3を、方法A Cに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド120.2から合成した。粗生成物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、スルホンアミド120.3を黄色の粘着性ゴムとして単離した(35mg、収率8%)。LCMS: m/z 実測値375.9 ($M+H$) $^+$, 室温=2.52分(方法4) [Waters Xbridge C18カラム(5 μm , 50 $\times$ 4.6mm)]。

【0914】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンアミドの合成：中間体120.3のエチル化を、方法A Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例192を、無色の油として得た(8mg、収率21%、純度99.23%)。LCMS: m/z 実測値404.0 [$M+H$]

10

20

30

40

50

⁺, 室温 = 2.62分 (方法9) [Waters Xbridge C18カラム (3.5 μm, 50×3mm)]。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) : δ 9.17 (s, 1H), 8.33 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.66 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.13 (t, J=8.6Hz, 2H), 5.76 (q, J=8.3Hz, 1H), 3.60-3.46 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H)。

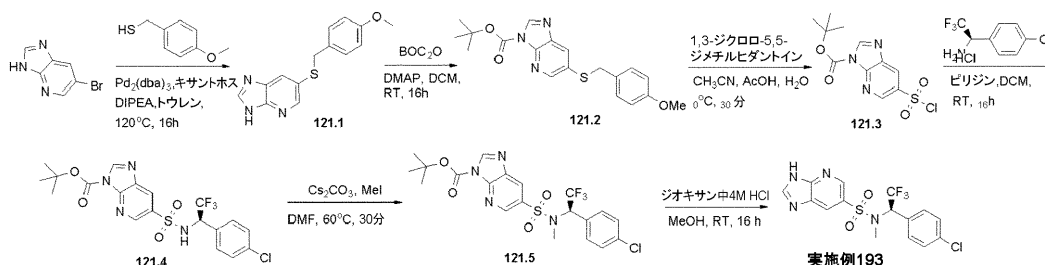
【0915】

実施例193

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミド

【化334】

10



スキーム121

20

6-(4-メトキシベンジル)チオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン121.1の合成：中間体121.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法AAに記載のものと同様の方法に従い、6-ブロモ-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジンから合成した。粗残渣を、30%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物121.1を黄色のゴムとして得た(1.0g、収率49%)。LCMS:m/z 実測値398.1 [M+H]⁺, 室温=1.98分 (方法3) [YMC Triart C18カラム (3 μm, 33×2.1mm)]。

30

【0916】

tert-ブチル6-(4-メトキシベンジル)チオ)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-カルボキシレート121.2の合成：中間体121.1を、方法AFに記載のものと同様の方法に従い、中間体121.1から合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物121.2を無色のゴムとして得た(600mg、収率44%)。LCMS:m/z 実測値372.1 [M+H]⁺, 室温=3.66分 (方法4) [Waters Xbridge C18カラム (5 μm, 50×4.6mm)]。

【0917】

tert-ブチル6-(クロロスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-カルバメート121.3の合成：スルホニルクロリド121.3を、方法ABに記載の手順に従って中間体121.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

40

【0918】

tert-ブチル(R)-6-(N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-カルボキシレート121.4の合成：中間体121.4を、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法ACに記載のプロトコールに従いスルホニルクロリド121.3から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで

50

精製し、所望の化合物 121.4 を黄色のゴムとして単離した (110 mg、収率 11%)。LCMS: m/z 実測値 491.1 ($M+H$)⁺, 室温 = 1.90 分 (方法 8) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μ m, 50 $\times$ 3 mm)]。

【0919】

tert-ブチル (R)-6-(N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルスルファモイル)-3H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-3-カルボキシレート 121.5 の合成: 中間体 121.5 のメチル化を、方法 A D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗残渣を、30% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 121.5 を無色のゴムとして得た (20 mg、収率 20%)。LCMS: m/z 実測値 505.1 ($M+H$)⁺, 室温 = 2.09 分 (方法 8) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μ m, 50 $\times$ 3 mm)]。

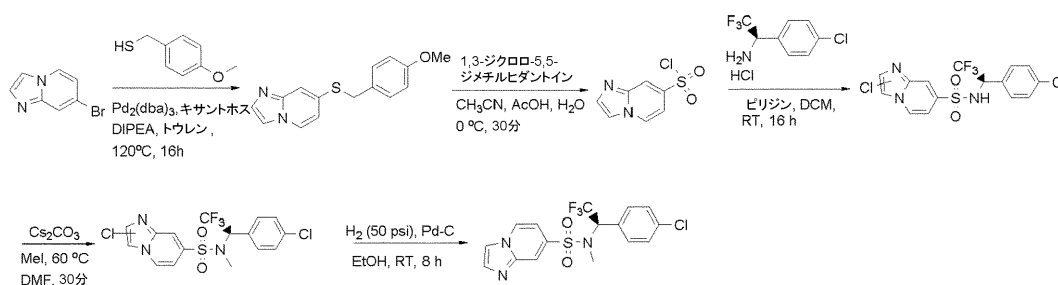
【0920】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-3H-イミダゾ [4,5-b]ピリジン-6-スルホンアミドの合成: 中間体 121.5 の N-Boc 脱保護を、方法 A G に記載のものと同様の方法に従い、実施した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗生成物を 50% ジエチルエーテル-ペンタンでトリチュレートした。更に凍結乾燥し、化合物である実施例 193 を、オフホワイト色の固体として得た (7 mg、純度 99.64%、収率 20%)。LCMS: m/z 実測値 405.13 [$M+H$]⁺, 室温 = 2.88 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.85-13.25 (m, 1H), 8.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 6.14 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H)。

【0921】

実施例 194

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド
【化 335】



スキーム122

7-(4-メトキシベンジル)チオ)-イミダゾ [1,2-a]ピリジン 122.1 の合成: 中間体 122.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 A A に記載のものと同様の方法に従い、7-プロモイミダゾ [1,2-a]ピリジンから合成した。粗残渣を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 122.1 を黄色のゴムとして得た (1.9 g、収率 67%)。LCMS: m/z 実測値 271.0 [$M+H$]⁺, 室温 = 1.62 分 (方法 30) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]。

【0922】

イミダゾ [1,2-a]ピリジン-7-スルホニルクロリド 122.2 の合成: スルホ

ニルクロリド 122.2 を、方法 AB に記載の手順に従って中間体 122.1 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0923】

(R)-クロロ-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド 122.3 の合成：スルホンアミド 122.3 を、方法 AC に記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド 122.2 から合成した。化合物を、ヘキサン中 40% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 122.3 を明るい黄色のゴムとして単離した (230 mg、収率 12%)。LCMS: m/z 実測値 424.2 [M+H]⁺, 室温 = 2.2 分 (方法 12) [YMC Triart C18 カラム (3 μm, 33 × 2.1 mm)]。

10

【0924】

(R)-クロロ-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド 122.4 の合成：中間体 122.3 のメチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い、実施した。粗残渣を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 122.4 を無色のゴムとして得た (130 mg、収率 66%)。LCMS: m/z 実測値 438.3 [M+H]⁺, 室温 = 2.12 分 (方法 30) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)]。

20

【0925】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミドの合成：中間体 122.4 の水素化を、方法 AE に記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 40% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 194 を、白色の固体として得た (25 mg、純度 99.42%、収率 20%)。LCMS: m/z 実測値 404.15 [M+H]⁺, 室温 = 2.90 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) : δ 8.61 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.25 (dd, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H)。

30

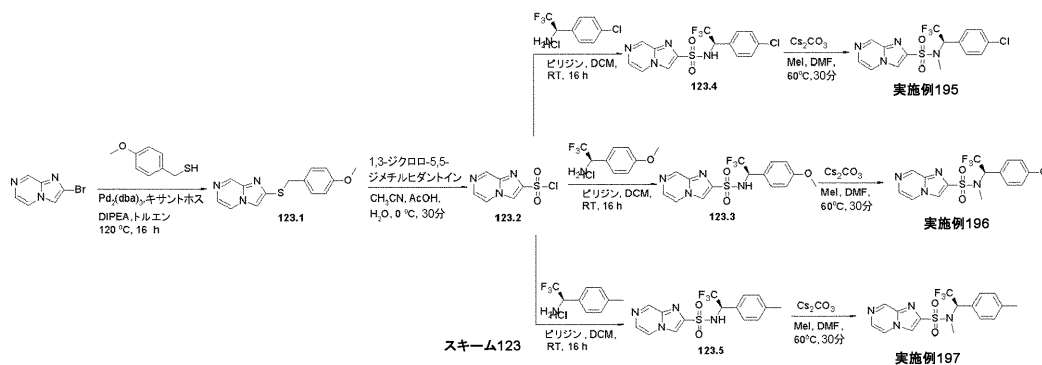
【0926】

実施例 195 ~ 実施例 197

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド (実施例 195) ; (R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド (実施例 196) ; (R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド (実施例 197)

40

【化 3 3 6】



10

2-((4-メトキシベンジル)チオ)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン123.1の合成：中間体123.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、2-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジンから合成した。粗残渣を、50%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物123.1を黄色のゴムとして得た(900mg、収率65%)。LCMS： m/z 実測値272.0 $[M+H]^+$ ，室温=1.68分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

【0927】

20

イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホニルクロリド123.2の合成：スルホニルクロリド123.2を、方法Aに記載の手順に従って中間体123.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0928】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド123.3の合成：スルホンアミド123.3を、方法Aに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド123.2から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物123.3を黄色のゴムとして単離した(70mg、収率15%)。LCMS： m/z 実測値387.0 $[M+H]^+$ ，室温=1.67分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

30

【0929】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミドの合成：中間体123.3のメチル化を、方法Aに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗残渣を、25%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例195を明るい黄色の粘着性ゴムとして得た(13mg、収率20%)。LCMS： m/z 実測値405.12 $[M+H]^+$ ，室温=3.03分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]； ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6)： δ 9.34(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.83-8.77(m, 1H), 8.49(s, 1H), 8.22(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.45(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.40(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.21(q, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.86(s, 3H)。

40

【0930】

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド123.4の合成：スルホンアミド123.4を、方法Aに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2

50

ートリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、スルホニルクロリド123.2から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物123.4を黄色のゴムとして単離した(65mg、収率13%)。LCMS:m/z 実測値391.1 (M+H)⁺, 室温=1.57分(方法8) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μm, 50×3mm)]。

【0931】

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミドの合成: 中間体123.4のメチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗残渣を、25%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例196を明るい黄色の粘着性ゴムとして得た(13mg、純度99.95%、収率20%)。LCMS:m/z 実測値401.27 [M+H]⁺, 室温=2.92分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.20(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.62(dd, J=1.7, 4.6 Hz, 1H), 8.06(d, J=4.6 Hz, 1H), 7.26(d, J=8.5 Hz, 2H), 6.83(d, J=8.8 Hz, 2H), 5.78(q, J=8.7 Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 2.79(s, 3H)。

10

【0932】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド123.5の合成: スルホンアミド123.5を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド123.2から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物123.5を黄色のゴムとして単離した(70mg、収率17%)。LCMS:m/z 実測値371.0 [M+H]⁺, 室温=1.70分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm, 33×2.1mm)]。

20

【0933】

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミドの合成: 中間体123.5のメチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、実施した。粗生成物を、30%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例197を明るい黄色の粘着性ゴムとして得た(31mg、純度97.67%、収率44%)。LCMS:m/z 実測値385.18 [M+H]⁺, 室温=3.01分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)] ; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.20(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.65-8.59(m, 1H), 8.06(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.27(d, J=8.4 Hz, 2H), 6.83(d, J=8.4 Hz, 2H), 5.86-5.69(m, 1H), 3.70(s, 3H), 2.80(s, 3H)。

30

40

【0934】

実施例198及び実施例199

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-スルホンアミド(実施例198)及び(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-スルホンアミド(実施例199)

50

スキーム124

10

20

30

40

50

(R) - N - (1 - (4 - クロロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) イミ
 ダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - スルホンアミド 1 2 4 . 4 の合成: スルホンアミド 1
 2 4 . 4 を、方法 A C に記載のプロトコールに従い、(R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ
 - 1 - (4 - クロロフェニル) エタン - 1 - アミンヒドロクロリドを使用して、スルホン

ルクロリド 124.2 から合成した。化合物を、ヘキサン中 40% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 124.4 を黄色のゴムとして単離した (250 mg、収率 46%)。LCMS: m/z 実測値 424.9 [M+H]⁺, 室温 = 1.84 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

【0939】

5- (及び 6-) クロロ- (R) - N- (1- (4-クロロフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル) - N-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-スルホンアミド 124.5 の合成: 中間体 124.4 のメチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、30% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 124.5 (5-クロロ置換 N-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン及び 6-クロロ置換 N-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジンとの混合物) を、無色のゴムとして得た (250 mg、収率 60%)。LCMS: m/z 実測値 438.9 [M+H]⁺, 室温 = 2.00 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

【0940】

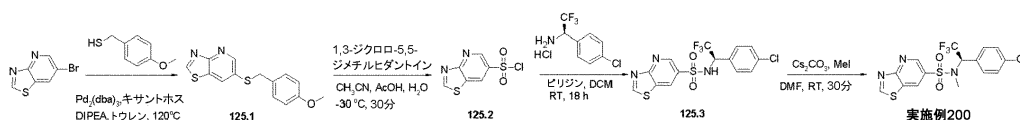
(R) - N- (1- (4-クロロフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル) - N-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-スルホンアミドの合成: 中間体 124.5 の水素化を、方法 AE に記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、逆相分取 HPLC で精製し、化合物である実施例 199 を、黄色の固体として得た (10 mg、純度 99.27%、収率 10%)。RP 方法: 分取 HPLC を、多波長 UV (200 ~ 400 nm) 検出に設定した Waters PDA 検出器 2998 を搭載した Waters BGM 2545 で行った。カラム名: YMC TRIART C18 (250 $\times$ 2.0 mm, 5 μ)、周囲温度において 16 mL/分の流量で操作した。移動相: A = 水中 10 mM 酢酸アンモニウム、B = アセトニトリル。勾配プロファイル: 70% A 及び 30% B の移動相初期組成、次いで 3 分で 45% A 及び 55% B、次いで 18 分で 35% A 及び 65% B、次いで 19 分で 0% A 及び 100% B であり、カラム洗浄に最大 22 分この組成を保持し、次いで初期組成に 22.5 分で戻し、25 分までこれを保持した。LCMS: m/z 実測値 405.20 [M+H]⁺, 室温 = 3.08 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.38 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 5.94 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H)。

【0941】

実施例 200

(R) - N- (1- (4-クロロフェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロエチル) - N-メチルチアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-スルホンアミド

【化 338】



スキーム 125

6- ((4-メトキシベンジル) チオ) チアゾロ [4, 5-b] ピリジン 125.1 の合成: 中間体 125.1 を、(4-メトキシフェニル) メタンチオールを使用し、方法 A に記載のものと同様の方法に従い、6-プロモチアゾロ [4, 5-b] ピリジンから合成した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 125.1 を黄色の粘着性固体として得た (750 mg、収率 56%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.58 (

s, 1 H), 8.23–8.15 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H).

【0942】

チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-スルホニルクロリド125.2の合成：スルホニルクロリド125.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体125.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0943】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)チアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-スルホンアミド125.3の合成：中間体125.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-クロロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド125.2から合成した。粗生成物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、スルホンアミド125.3を黄色の粘性ゴムとして単離した(80mg、収率21%)。LCMS:m/z 実測値375.9 (M+H)⁺, 室温=2.52分(方法4) [Waters Xbridge C18カラム(5μm, 50×4.6mm)]。

【0944】

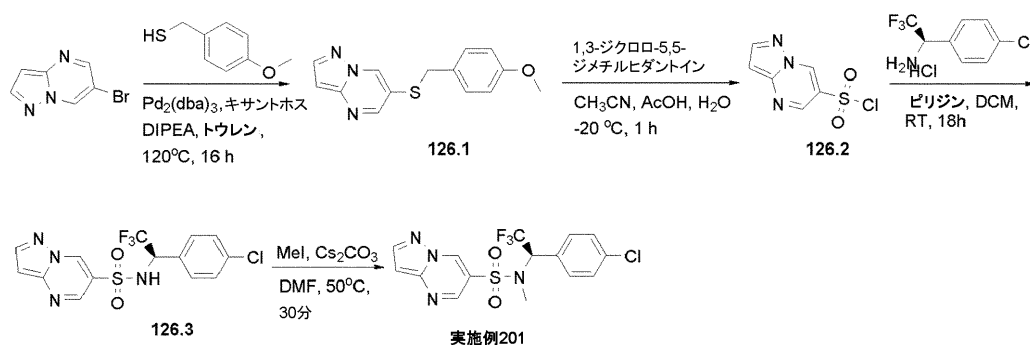
(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルチアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-スルホンアミドの合成：中間体125.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例200を、無色の油として得た(20mg、純度97.17%、収率24%)。LCMS:m/z 実測値422.07 [M+H]⁺, 室温=3.11分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)³: δ 9.17 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.57–7.49 (m, 2 H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.76 (q, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.60–3.46 (m, 2 H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。

【0945】

実施例201

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-スルホンアミド

【化339】



スキーム126

6-(4-メトキシベンジル)チオ)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン126.1の合成：中間体126.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法

A Aに記載のものと同様の方法に従い、6-ブロモピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンから合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物126.1を黄色のゴムとして得た(600mg、収率84%)。LCMS:m/z 実測値272.34 [M+H]⁺, 室温=1.68分(方法2) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]。

【0946】

ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-スルホンクロリド126.2の合成: スルホンクロリド126.2を、方法A Bに記載の手順に従って中間体126.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

10

【0947】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-スルホンアミド126.3の合成: スルホンアミド126.3を、方法A Cに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド126.2から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物126.3を黄色のゴムとして単離した(220mg、収率30%)。LCMS:m/z found(391.0 [M+H]⁺), 室温=1.83分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm, 33×2.1mm)]。

20

【0948】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-スルホンアミドの合成: 中間体126.3のメチル化を、方法A Dに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、30%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例201を、オフホワイト色の固体として得た(40mg、純度98.94%、収率17%)。LCMS:m/z 実測値405.10 [M+H]⁺, 室温=3.25分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.74(d, J=1.0Hz, 1H), 8.86(d, J=1.9Hz, 1H), 8.52(d, J=2.0Hz, 1H), 7.58-7.34(m, 4H), 6.96(d, J=1.3Hz, 1H), 6.18(q, J=8.4Hz, 1H), 2.89(s, 3H)。

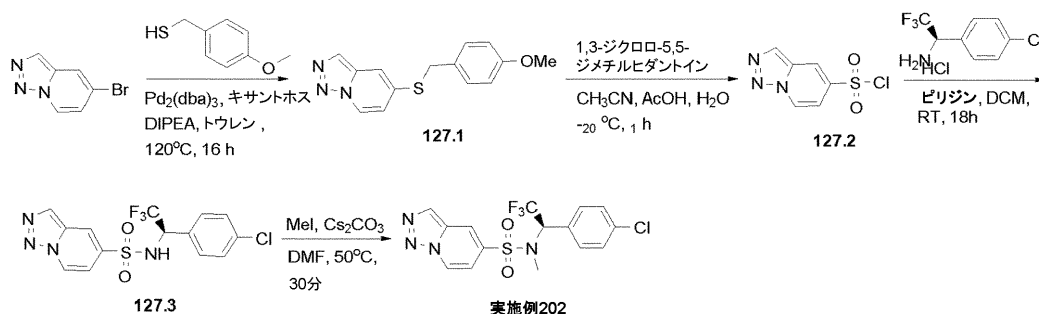
30

【0949】

実施例202

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-スルホンアミド【化340】

40



スキーム127

50

5-((4-メトキシベンジル)チオ)-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン127.1の合成：中間体127.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法A Aに記載のものと同様の方法に従い、5-ブロモ-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンから合成した。粗残渣を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物127.1を黄色のゴムとして得た(1.21g、収率84%)。LCMS:m/z 実測値272.2 [M+H]⁺, 室温=1.68分(方法8) [Waters Xbridge C18カラム(3.5 μm, 50×3mm)]。

【0950】

[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-スルホニルクロリド127.2の合成：スルホニルクロリド127.2を、方法A Bに記載の手順に従って中間体127.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

10

【0951】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-スルホンアミド127.3の合成：スルホンアミド127.3を、方法A Cに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド127.2から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物127.3を黄色のゴムとして単離した(180mg、収率20%)。LCMS:m/z 実測値391.2 [M+H]⁺, 室温=1.67分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm, 33×2.1mm)]。

20

【0952】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-スルホンアミドの合成：中間体127.3のメチル化を、方法A Dに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、30%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例202を、オフホワイト色の固体として得た(80mg、純度98.68%、収率30%)。LCMS:m/z 実測値405.10 [M+H]⁺, 室温=3.09分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.27(d, J=7.3Hz, 1H), 8.66-8.61(m, 1H), 8.50(s, 1H), 7.52-7.40(m, 5H), 6.12(q, J=8.6Hz, 1H), 2.80(s, 3H)。

30

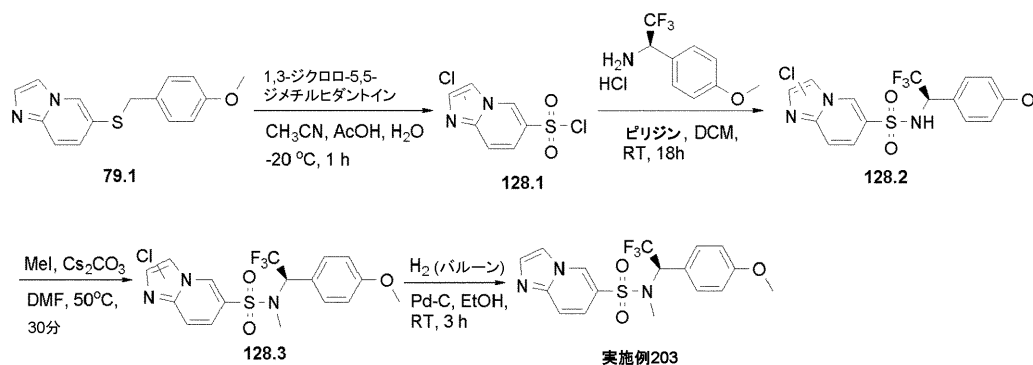
【0953】

実施例203

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

40

【化 3 4 1】



10

クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-スルホニルクロリド 128.1 の合成：スルホニルクロリド 128.1 を、方法 A B に記載の手順に従って中間体 79.1 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

20

【0954】

クロロ (R)-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-スルホンアミド 128.2 の合成：スルホンアミド 128.2 を、方法 A C に記載のプロトコルに従い、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、スルホニルクロリド 128.1 から合成した。化合物を、ヘキサン中 40% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 128.2 を黄色のゴムとして単離した (230 mg、収率 38%)。LCMS: m/z 実測値 420.0 [M+H]⁺, 室温 = 1.82 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μm, 33 × 2.1 mm)]。

30

【0955】

クロロ (R)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-スルホンアミド 128.3 の合成：中間体 128.2 のメチル化を、方法 A D に記載のプロトコルに従い、予備成形した。粗生成物を、30% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 128.3 を無色のゴムとして得た (120 mg、収率 50%)。LCMS: m/z 実測値 434.0 [M+H]⁺, 室温 = 1.95 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μm, 33 × 2.1 mm)]。

【0956】

(R)-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-スルホンアミドの合成：中間体 128.4 の水素化を、ここに記載したように実施した。水素化：方法 E 1：エタノール (1 mL) 中、中間体 128.3 (55 mg、0.12 mmol) の攪拌溶液に、Pd 炭素 (10 w/w%) (10 mg) を添加し、反応混合物を室温で 3 時間、バルーン圧力で H₂ 雰囲気下において攪拌した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、濾液を濃縮した。方法 A A

40

【0957】

粗生成物を、逆相分取 HPLC で精製し、化合物である実施例 203 を、白色の固体として得た (25 mg、純度 99.42%、収率 20%)。RP 方法：分取 HPLC を、多波長 UV (200 ~ 400 nm) 検出に設定した PDA 検出器を搭載した Waters BGM 2545 で行った。カラム名：YMC Actus Triart C18 (2

50

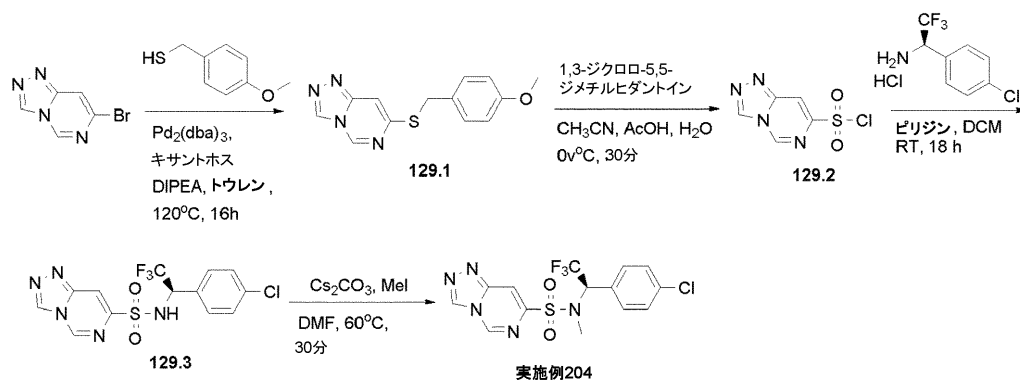
50×20mm、5μ)、周囲温度において16mL/分の流量で操作した。移動相：A＝水中20mM重炭酸アンモニウム、移動相B＝アセトニトリル。勾配プロファイル：60%A及び40%Bの移動相初期組成、次いで18分で20%A及び80%B、次いで19分で0%A及び100%Bであり、カラム洗浄に最大22分この組成を保持し、次いで初期組成に22.5分に戻し、25分までこれを保持した。LCMS：m/z 実測値400.21 [M+H]⁺、室温＝2.74分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 9.32(d, J=0.9Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.69(d, J=9.6Hz, 1H), 7.48(dd, J=2.0, 9.5Hz, 1H), 7.31(d, J=8.6Hz, 2H), 6.87(d, J=8.7Hz, 2H), 5.89(q, J=8.8Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 2.75(s, 3H)。

10

【0958】

実施例204

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-スルホンアミド
【化342】



スキーム129

20

30

7-((4-メトキシベンジル)チオ)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン129.1の合成：中間体129.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジンから合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物129.1を黄色のゴムとして得た(400mg、収率90%)。LCMS：m/z 実測値273.2 [M+H]⁺、室温＝2.05分(方法12) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

【0959】

[1,2,4]-トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-スルホンクロリド129.2の合成：スルホンクロリド129.2を、方法Bに記載の手順に従って中間体129.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0960】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン-7-スルホンアミド129.3の合成：スルホンアミド129.3を、方法Cに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド129.2から合成した。化合物を、ヘキサン中40%

40

50

酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 129.3 を黄色のゴムとして単離した (110 mg、収率 30%)。LCMS: m/z 実測値 392.0 $[M+H]^+$, 室温 = 1.79 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

【0961】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリジン-7-スルホンアミド：中間体 129.3 のメチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、25% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 204 を、オフホワイト色の固体として得た (40 mg、純度 96.32%、収率 35%)。LCMS: m/z 実測値 406.2 $[M+H]^+$, 室温 = 3.20 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.00 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.48 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 6.01 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H)。

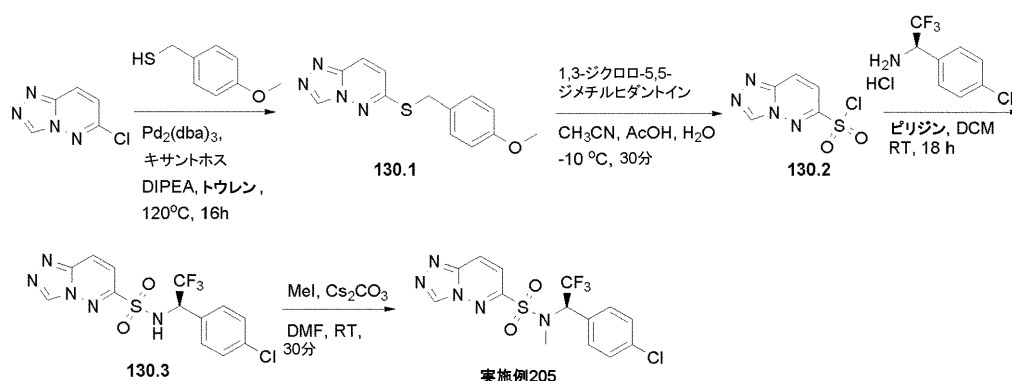
10

【0962】

実施例 205

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホンアミド【化 343】

20



スキーム 130

30

6-(4-メトキシベンジル)チオ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン 130.1 の合成：中間体 130.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 AA に記載のものと同様の方法に従い、6-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジンから合成した。粗生成物を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 130.1 を黄色の粘着性ゴムとして得た (3.0 g、収率 68%)。LCMS: m/z 実測値 273.3 $[M+H]^+$, 室温 = 1.89 分 (方法 25) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]。

40

【0963】

[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-6-スルホニルクロリド 130.2 の合成：スルホニルクロリド 130.2 を、方法 AB に記載の手順に従って中間体 130.1 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【0964】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-[

50

1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-スルホンアミド 130.3 の合成：スルホンアミド 130.3 を、方法 A C に記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド 130.2 から合成した。化合物を、ヘキサン中 40% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 130.3 を黄色のゴムとして単離した (95 mg、収率 5%)。LCMS : m/z 実測値 392.0 [M+H]⁺, 室温 = 1.74 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μm, 33 × 2.1 mm)]。

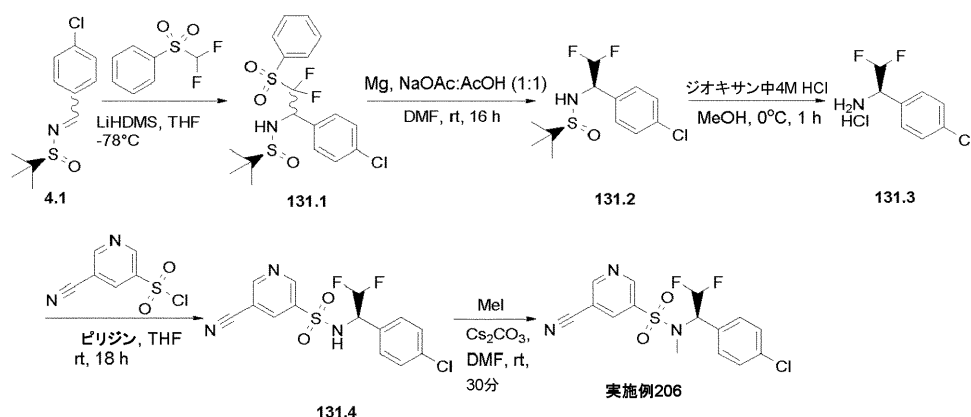
【0965】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン)-N-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリジン-6-スルホンアミドの合成：中間体 130.3 のメチル化を、方法 A D に記載のプロトコールに従い、室温で予備成形した。粗残渣を、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 205 を明るい褐色の粘着性固体として得た (15 mg、純度 96.69%、収率 15%)。LCMS : m/z 実測値 406.18 [M+H]⁺, 室温 = 3.13 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μm, 33 × 2.1 mm)] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 9.81 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 4H), 6.15-5.99 (m, 1H), 2.90 (s, 3H)。

【0966】

実施例 206

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2, 2-ジフルオロエタン)-5-シアノ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド
【化 344】



スキーム131

(S)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2, 2-ジフルオロ-2-(フェニルスルホニル)エタン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド 131.1 の合成：
【0967】

中間体 4.1 (1.0 g、4.10 mmol) と、THF (15 mL) 中 ((ジフルオロメチル) スルホニル) ベンゼン (0.79 g、4.10 mmol) との溶液を -78°C で冷却した。THF (4.3 mL、4.31 mmol) 中 LiHDMS の 1M 溶液を -78°C で添加し、反応混合物を同じ温度で 1 時間攪拌した。次いで反応物を NH₄Cl 飽和溶液 (20 mL) でクエンチし、これを添加して EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。混合した有機層を、NH₄Cl (25 mL) 及びブライン (25 mL) の飽和溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、溶媒を減圧下で気化し、粗化合物を得た。これを、ヘキサン中 40% EtOAc を使用するコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー

ーで精製し、所望の生成物 131.1 をオフホワイト色の固体として得た (1.2 g、収率 67%)。LCMS: m/z found (436.05 [M+H]⁺)、室温=1.84 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33×2.1 mm)]。

【0968】

(S)-N-((R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド 131.2 の合成: DMF (15 mL) 中、中間体 131.1 (1.2 g、2.75 mmol) の攪拌溶液に、水 (16 mL) 中 CH₃COONa (8.5 g) と CH₃COOH (8.5 mL) (1:1) とのバッファ溶液を 0℃で添加した。削り状 Mg (1 g、41.29 mmol) を少しずつ滴下し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷水 (30 mL) でクエンチし、これを EtOAc (2×50 mL) で抽出した。混合した有機層を水 (30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物の塊を分取 HPLC で精製してオフホワイト色の固体として所望の生成物 131.2 (220 mg、収率 27%) を得た。LCMS: m/z 実測値 296.0 [M+H]⁺、室温=1.63 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33×2.1 mm)]。

10

【0969】

(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリド塩 131.3 の合成: MeOH (3 mL) 中化合物 131.2 (0.2 g、0.68 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン (2 mL) 中 4M HCl を 0℃で添加し、1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物の塊をジエチルエーテルでトリチュレートし、所望の生成物をオフホワイト色の固体として得た (150 mg)。LCMS: m/z 実測値 191.8 [M+H]⁺、室温=1.08 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33×2.1 mm)]。

20

【0970】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)-5-シアノピリジン-3-スルホンアミド 131.4 の合成: 中間体 131.4 を、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリド塩 131.3 を使用して、方法 A に記載のプロトコールに従い 5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物をオフホワイト色の固体として得た (110 mg、収率 46%)。LCMS: m/z 実測値 358.0 [M+H]⁺、室温=1.64 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33×2.1 mm)]。

30

【0971】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロエチル)-5-シアノ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミドの合成: 中間体 131.4 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン (1:5) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油として所望の生成物である実施例 206 を得た (90 mg、収率 78%、純度 99.93%)。LCMS: m/z 実測値 372.18 [M+H]⁺、室温=2.97 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50×2.1 mm)]。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 9.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.44-5.93 (m, 1H), 5.51-5.38 (m, 1H), 2.80 (s, 3H)。

40

【0972】

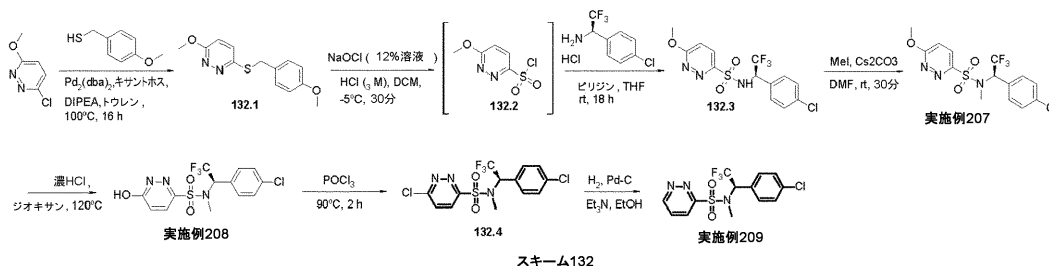
実施例 207~209

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-6

50

ーメトキシーNーメチルピリダジンー3ースルホンアミド（実施例207）、（R）ーNー（1ー（4ークロロフェニル）ー2, 2, 2ートリフルオロエチル）ー6ーヒドロキシーNーメチルピリダジンー3ースルホンアミド（実施例208）及び（R）ーNー（1ー（4ークロロフェニル）ー2, 2, 2ートリフルオロエチル）ーNーメチルピリダジンー3ースルホンアミド（実施例209）

【化345】



10

3ーメトキシー6ー（（4ーメトキシベンジル）チオ）ピリダジン132.1の合成：中間体132.1を、（4ーメトキシフェニル）メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い3ークロロー6ーメトキシピリダジンから合成した。粗化合物をペンタンでトリチュレートし、化合物132.1（4.0 g、収率64%）を更に精製することなく以降のステップで使用した。LCMS： m/z 実測値399.9 [M+H]⁺, 室温=1.89分（方法3）[YMC Triart C18カラム（3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm）]。

20

【0973】

6ーメトキシピリダジンー3ースルホンクロリド2.2の合成 方法BーI：中間体132.1（100 mg、0.29 mmol）を、DCM（1 mL）に溶解させ、氷塩浴で冷却した。溶液をアルゴンで脱気し、3 N HCl（0.5 mL）をここに添加して更に脱気した。NaOCl（水中12%溶液）（0.5 mL）を、激しく攪拌しながら溶液に滴下した。次いで反応混合物をその温度で30分、不活性雰囲気下で攪拌した。次いでこれを冷水（5 mL）で希釈し、DCM（5 mL）で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させて濾過した。濾液を気化させることなく以降のステップで使用した。

30

【0974】

（R）ーNー（1ー（4ークロロフェニル）ー2, 2, 2ートリフルオロエチル）ー6ーメトキシピリダジンー3ースルホンアミド132.3の合成：スルホンアミド132.3を、方法Aに記載のプロトコルに従い、（R）ー1ー（4ークロロフェニル）ー2, 2, 2ートリフルオロエタンー1ーアミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド132.2から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物132.3を黄色の粘性固体として単離した（150 mg、収率11%）。LCMS： m/z 実測値382.0 [M+H]⁺, 室温=1.69分（方法3）[YMC Triart C18カラム（3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm）]。

40

【0975】

（R）ーNー（1ー（4ークロロフェニル）ー2, 2, 2ートリフルオロエチル）ー6ーメトキシーNーメチルピリダジンー3ースルホンアミドの合成：中間体132.3のメチル化を、方法Dに記載のプロトコルに従い、室温で実施した。粗残渣を、酢酸エチルーヘキサン（5：1）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を無色のゴムとして得た（70 mg、収率64%、純度99.27%）。LCMS： m/z 実測値396.20 [M+H]⁺, 室温=3.00分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm）]。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.15（d, J=9.2 Hz, 1H

50

), 7.54–7.44 (m, 3H), 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.01 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.89 (s, 3H).

【0976】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-6-ヒドロキシ-N-メチルピリダジン-3-スルホンアミドの合成：化合物である実施例207 (50 mg) を1,4-ジオキサン (0.5 mL) 中に溶解させ、溶液に濃HClを添加した (0.1 mL)。反応混合物を110℃で1時間加熱した。次いでこれを、水 (2 mL) で希釈し、DCM中10% MeOH (2×5 mL) で抽出した。有機部を水で洗浄し、乾燥 (無水Na₂SO₄) して、溶媒を室温において減圧下で気化した。粗生成物を、逆相分取HPLCで精製した。逆相分取HPLC法：分取HPLCを、多波長UV (200~400 nm) 検出に設定したWATERS PDA検出器2998を搭載したWATERS BGM 2545で行った。カラム名：YMC TRIART C18 (250×20 mm, 5 μm)、周囲温度において16 mL/分の流量で操作した。移動相：A=水中20 mM重炭酸アンモニウム、B=アセトニトリル。勾配プロファイル：80% A及び20% Bの移動相初期組成、次いで3分で60% A及び40% B、次いで22分で20% A及び80% B、次いで22.5分で0% A及び100% Bであり、カラム洗浄に最大25分この組成を保持し、次いで初期組成に25.5分で戻し、28分までこれを保持した。LCMS： m/z 実測値382.17 [M+H]⁺, 室温=2.83分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μm, 50×2.1 mm)]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.88–13.61 (m, 1H), 7.83 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.98 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.80 (s, 3H).

10

20

【0977】

(R)-6-クロロ-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルピリダジン-3-スルホンアミド132.4の合成：化合物である実施例208 (130 mg、粗生成物) を、POCl₃ (2 mL) とともに90℃で2時間加熱した。過剰なPOCl₃を減圧下で気化させた。粗生成物を氷浴で冷却し、氷水 (5 mL) をゆっくりと添加した。次いでNaHCO₃飽和水溶液 (10 mL) を、泡立ちが停止するまでここにゆっくりと添加した。次いでこれをDCM (2×10 mL) で抽出した。有機部を水 (10 mL) 及びNaHCO₃ (10 mL) 溶液で洗浄し、乾燥 (無水Na₂SO₄) させて減圧下で濃縮させた。化合物を、ヘキサン中10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで更に精製し、化合物132.4を黄色のゴムとして得た (100 mg、収率73%)。LCMS： m/z 実測値263.0 [M+H]⁺, 室温=1.70分 (方法3) [YMC Triart C18カラム (3 μm, 33×2.1 mm)]。

30

【0978】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルピリダジン-3-スルホンアミド：化合物132.4 (100 mg, 0.25 mmol) をエタノール (1.5 mL) に溶解し、溶液をアルゴンで脱気した。Et₃N (1 mL) をここに添加し、続いてPd-C (湿潤状態、10 w/w%) (20 mg) を添加した。反応混合物を室温で一晩、水素雰囲気 (バルーン圧力) 下で攪拌した。次いでこれを濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで更に精製し、化合物である実施例209を明るい黄色のゴムとして得た (50 mg、純度99.50%、収率55%)。LCMS： m/z 実測値366.16 [M+H]⁺, 室温=2.91分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μm, 50×2.1 mm)]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (dd, $J=1.6, 5.2$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J=1.6, 8.6$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=5.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8$

40

50

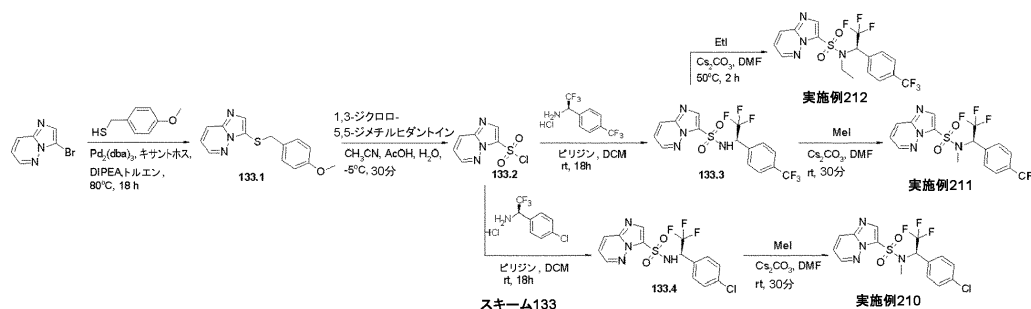
・ 6 H z , 2 H) , 6 . 0 4 (q , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 2 . 9 2 (s , 3 H) .
【 0 9 7 9 】

実施例 210-211-212

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミド(実施例210)、(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミド(実施例211)及び(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミド(実施例212)

10

【化346】



20

3-(4-メトキシベンジル)チオ-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン133.1の合成：中間体133.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、3-プロモイミダゾ[1,2-b]ピリダジンから合成した。粗残渣を、40%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物133.1を黄色のゴムとして得た(4.0g、収率58%)。LCMS： m/z 実測値272.0 $[M+H]^+$ ，室温=1.51分(方法2[YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)])。

【0980】

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホニルクロリド133.2の合成：スルホニルクロリド133.2を、方法Bに記載の手順に従って中間体133.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

30

【0981】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミド133.3の合成：スルホンアミド133.3を、方法Cに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド133.2から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物133.3を黄色のゴムとして単離した(230mg、収率29%)。LCMS： m/z 実測値425.0 $[M+H]^+$ ，室温=1.65分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

40

【0982】

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミドの合成：中間体133.3のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例211を、オフホワイト色の固体として得た(60mg、収率25%)。LCMS： m/z 実測値439.25 $[M+H]^+$ ，室温

50

= 3.00分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]。

【0983】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミドの合成：中間体133.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例212を、オフホワイト色の固体として得た(60mg、収率25%)。LCMS:m/z 実測値453.28 [M+H]⁺, 室温=3.15分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.37-8.28 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 3H), 6.02 (q, J=8.0Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.0Hz, 3H)。

10

【0984】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミド133.4の合成：スルホンアミド133.4を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド133.2から合成した。化合物を、ヘキサン中40%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物133.4を黄色のゴムとして単離した(230mg、収率25%)。LCMS:m/z 実測値391.0 [M+H]⁺, 室温=1.60分(方法3) [YMC Triart C18カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

20

【0985】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-スルホンアミドの合成：中間体133.4のメチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例210を、オフホワイト色の固体として得た(70mg、収率25%)。LCMS:m/z 実測値405.20 [M+H]⁺, 室温=2.92分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.69 (dd, J=4.4, 1.2Hz, 1H), 8.38-8.32 (m, 2H), 7.51 (dd, J=9.3, 4.4Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.5Hz, 2H), 5.94 (q, J=8.5Hz, 1H), 3.00 (s, 3H)。

30

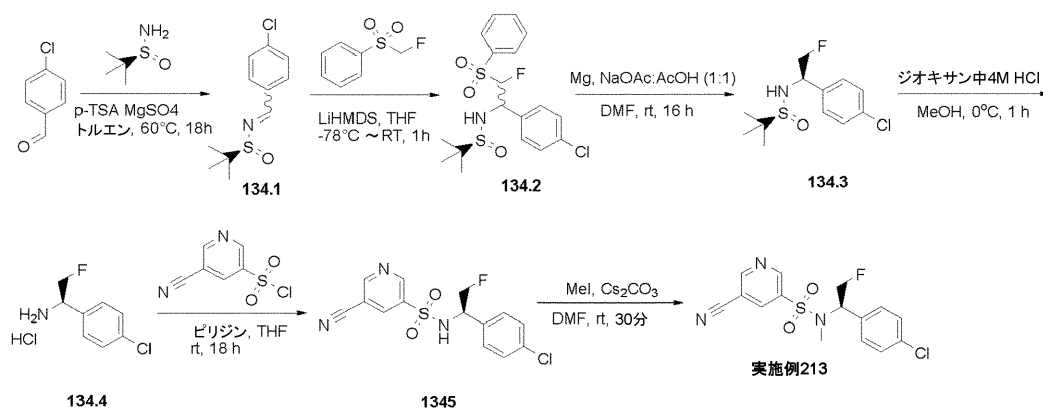
【0986】

実施例213

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-シアノ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド

40

【化 3 4 7】



スキーム134

10

20

30

40

50

(S)-N-(4-クロロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド134.1の合成：4-クロロベンゾアルデヒド（5.0g、35.57mmol）とトルエン（30mL）中2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（5.17g、42.68mmol）との攪拌溶液に、p-TSA（0.34g、1.78mmol）を添加し、続いて無水MgSO₄を添加した。反応混合物を60℃で16時間攪拌した。反応の完了後（TLC分析で確認）、水（40mL）をここに添加し、EtOAc（3×50mL）で抽出した。混合した有機層を水（20mL）及びブライン（20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で溶媒を除去して粗化合物134.1（8.0g、収率92%）を得た。この粗生成物の塊を、更に精製することなく以降のステップで直接使用した。LCMS：m/z found（244.1 [M+H]⁺，室温=2.12分（方法11）[Waters Acquity BEH C18カラム（1.7μm，50×2.1mm）]。

【0987】

(S)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-2-(フェニルスルホニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド134.2の合成：中間体134.1（1.0g、4.4mmol）と、THF（15mL）中（フルオロメチル）スルホニル）ベンゼン（0.76g、4.4mmol）との溶液を-78℃で冷却した。THF（4.3mL、4.51mmol）中LiHMDSの1M溶液を-78℃で添加し、反応混合物を同じ温度で1時間攪拌した。次いで反応物をNH₄Cl飽和溶液（20mL）でクエンチし、これを添加してEtOAc（3×50mL）で抽出した。混合した有機層をNH₄Cl（25mL）及びブライン（25mL）の飽和溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化して粗化合物134.2を得た。これを何らかの精製を行うことなく、以降のステップで使用した。

【0988】

(S)-N-((R)-1-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド134.3の合成。DMF（15mL）中、中間体134.2（1.2g、2.8mmol）の攪拌溶液に、水（16mL）中CH₃COONa（8.5g）とCH₃COOH（8.5mL）（1：1）とのバッファ溶液を0℃で添加した。削り状Mg（0.96g、40.28mmol）を少しずつ滴下し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を冷水（30mL）でクエンチし、これをEtOAc（2×50mL）で抽出した。混合した有機層を水（30mL）及びブライン（30mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物134.3を、オフホワイト色の固体として得た（250mg、

収率 31%)。LCMS: m/z 実測値 278.0 $[M+H]^+$, 室温 = 1.61 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

【0989】

(R)-1-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエタン-1-アミンヒドロクロリド 134.4 の合成: MeOH (3 mL) 中、中間体 134.3 (0.25 g, 0.903 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン (2 mL) 中 4M HCl を 0°C で添加し、反応混合物を 1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物の塊をジエチルエーテル (20 mL) でトリチュレートし、所望の生成物 134.4 をオフホワイト色の固体として得た (150 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.97 (s, 2H), 7.58 (q, J = 8.5 Hz, 4H), 4.85–4.73 (m, 1H), 4.70 (s, 2H)。

10

【0990】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-シアノピリジン-3-スルホンアミド 134.5 の合成: 中間体 134.5 を、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 A に記載のプロトコールに従い 5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 35% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 134.5 を白色の固体として単離した (33 mg, 収率 39%)。LCMS: m/z 実測値 340.0 $[M+H]^+$, 室温 = 0.905 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

20

【0991】

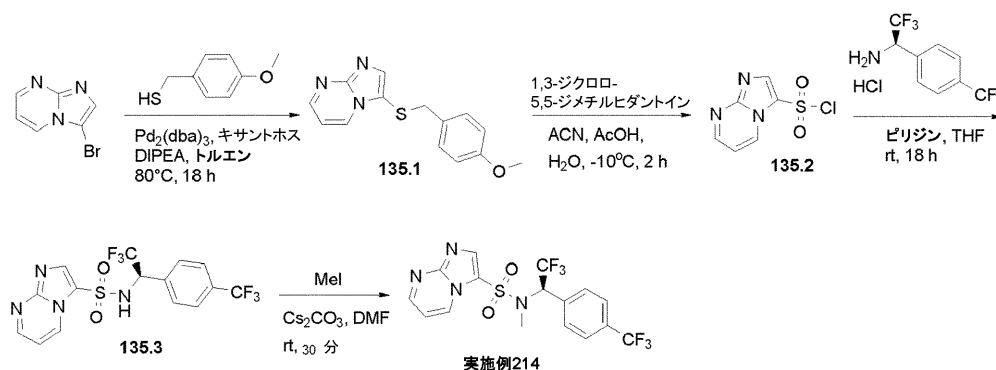
(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-シアノ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミドの合成: 中間体 134.5 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン (1:5) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、白色の固体として化合物である実施例 213 を得た (15 mg, 純度 98.96%, 収率 43%)。LCMS: m/z 実測値 354.15 $[M+H]^+$, 室温 = 3.39 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.51–5.39 (m, 1H), 4.86–4.76 (m, 1H), 4.73–4.65 (m, 1H), 2.84 (s, 3H)。

30

【0992】

実施例 214

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-スルホンアミド
【化 348】



40

スキーム 135

50

3-((4-メトキシベンジル)チオ)-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン135.1の合成：中間体135.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法A Aに記載のものと同様の方法に従い、3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリミジンから合成した。次いで反応混合物を焼結漏斗に通して濾過し、残渣を回収して残渣に濃縮した。粗残渣を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体135.1を、褐色の油として得た(2.0 g、収率87%)。LCMS:m/z 実測値272.0 [M+H]⁺, 室温=1.36分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm, 33×2.1 mm)]。

【0993】

イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-スルホニルクロリド135.2の合成：スルホニルクロリド135.2を、方法A Bに記載の手順に従って中間体135.1から合成した。化合物を、酢酸エチル:ヘキサン(3:7)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物を白色の固体として得た(2.4 g、収率62%)。LCMS:m/z 実測値217.8 [M+H]⁺, 室温=1.28分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm, 33×2.1 mm)]。

【0994】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-スルホンアミド135.3の合成：中間体135.3を、方法A Cに記載のプロトコールに従い、THF溶媒中の(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド135.2から合成した。化合物を、3:7(酢酸エチル:ヘキサン)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物135.3をオフホワイト色の固体として得た(300 mg、収率30%)。LCMS:m/z 実測値425.20 [M+H]⁺, 室温=2.01分(方法23) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm, 50×2.1 mm)]。

【0995】

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-スルホンアミドの合成：中間体135.3のメチル化を、方法A Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル:ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例214を、無色の油として得た(130 mg、純度99.09%、収率42%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.17 (dd, J=2.0, 7.2 Hz, 1H), 8.83 (dd, J=2.0, 4.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.38 (dd, J=4.4, 6.8 Hz, 1H), 6.33 (q, J=8.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H)。

【0996】

実施例215及び実施例216

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミド(実施例215)及び(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミド(実施例216)

10

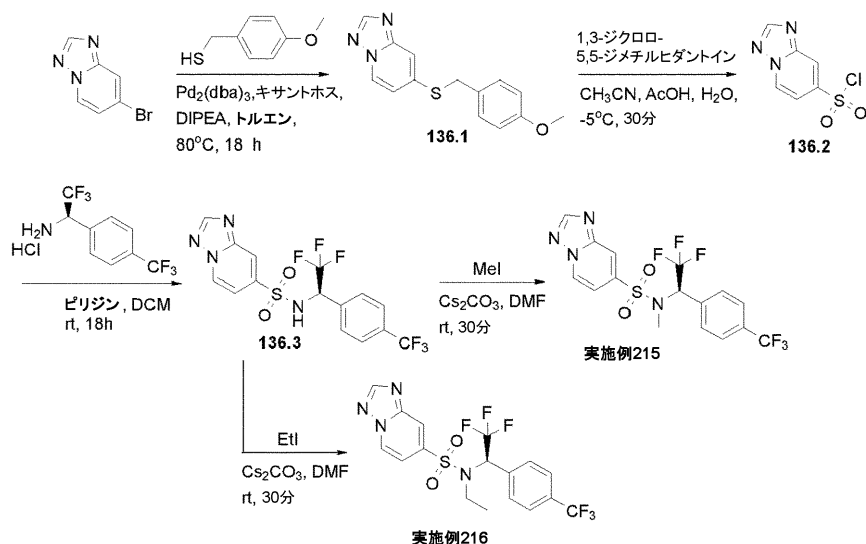
20

30

40

50

【化 3 4 9】



スキーム136

10

7-((4-メトキシベンジル)チオ)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン136.1の合成：中間体136.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、7-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジンから合成した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、残渣を回収して残渣に濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体136.1を、褐色のゴムとして得た(2.42g、収率87%)。LCMS： m/z 実測値272.0 [$M+H$]⁺，室温=1.36分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

20

【0997】

[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホニルクロリド136.2の合成：スルホニルクロリド136.2を、方法Bに記載の手順に従って中間体136.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

30

【0998】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミド136.3の合成：中間体136.3を、方法Cに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド136.2から合成した。化合物を、3:7(酢酸エチル:ヘキサン)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物136.3をオフホワイト色の固体として得た(300mg、収率20%)。LCMS： m/z 実測値272.0 [$M+H$]⁺，室温=1.36分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

40

【0999】

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミドの合成：中間体7.3のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル:ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例215を、無色の油として得た(180mg、純度99.08%、収率70%)。¹H NMR(400MHz, DMSO)： δ 9.22(d, J=7.2Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 8.48

50

(s, 1H), 7.78 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.69–7.58 (m, 3H), 6.33 (q, J=8.3 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H).

【1000】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-スルホンアミドの合成：中間体136.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン（1：4）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例216を、無色の油として得た（40mg、純度97.70%）。¹H NMR（400MHz, DMSO）：δ 9.19 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.70–7.60 (m, 3H), 6.37–6.28 (m, 1H), 3.60–3.45 (m, 1H), 3.45–3.25 (m, 1H), 1.00 (t, J=6.7 Hz, 3H).

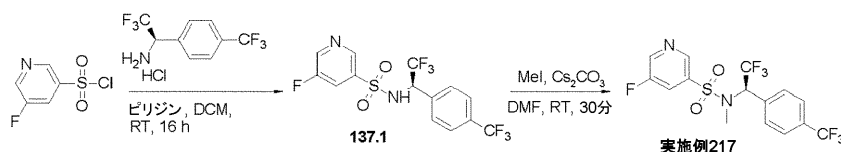
10

【1001】

実施例217

(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化350】



20

スキーム137

(R)-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド137.1の合成：中間体137.1を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法ACに記載のプロトコールに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、酢酸エチル：ヘキサン（3：7）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物137.1をオフホワイト色の固体として得た（360mg、収率21%）。LCMS：m/z 実測値403.19 [M+H]⁺, 室温=3.72分（方法2）[Waters Acquity BEH C18カラム（1.7μm, 50×2.1mm）]。

30

【1002】

(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体137.1のメチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン（1：4）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例217を、黄色のゴムとして得た（240mg、純度99.07%、収率77%）。LCMS：m/z 実測値417.21 [M+H]⁺, 室温=3.62分（方法2）[Waters Acquity BEH C18カラム（1.7μm, 50×2.1mm）]。¹H NMR（400MHz, DMSO）δ 8.94 (t, J=10.4 Hz, 2H), 8.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H).

40

【1003】

実施例218～実施例224

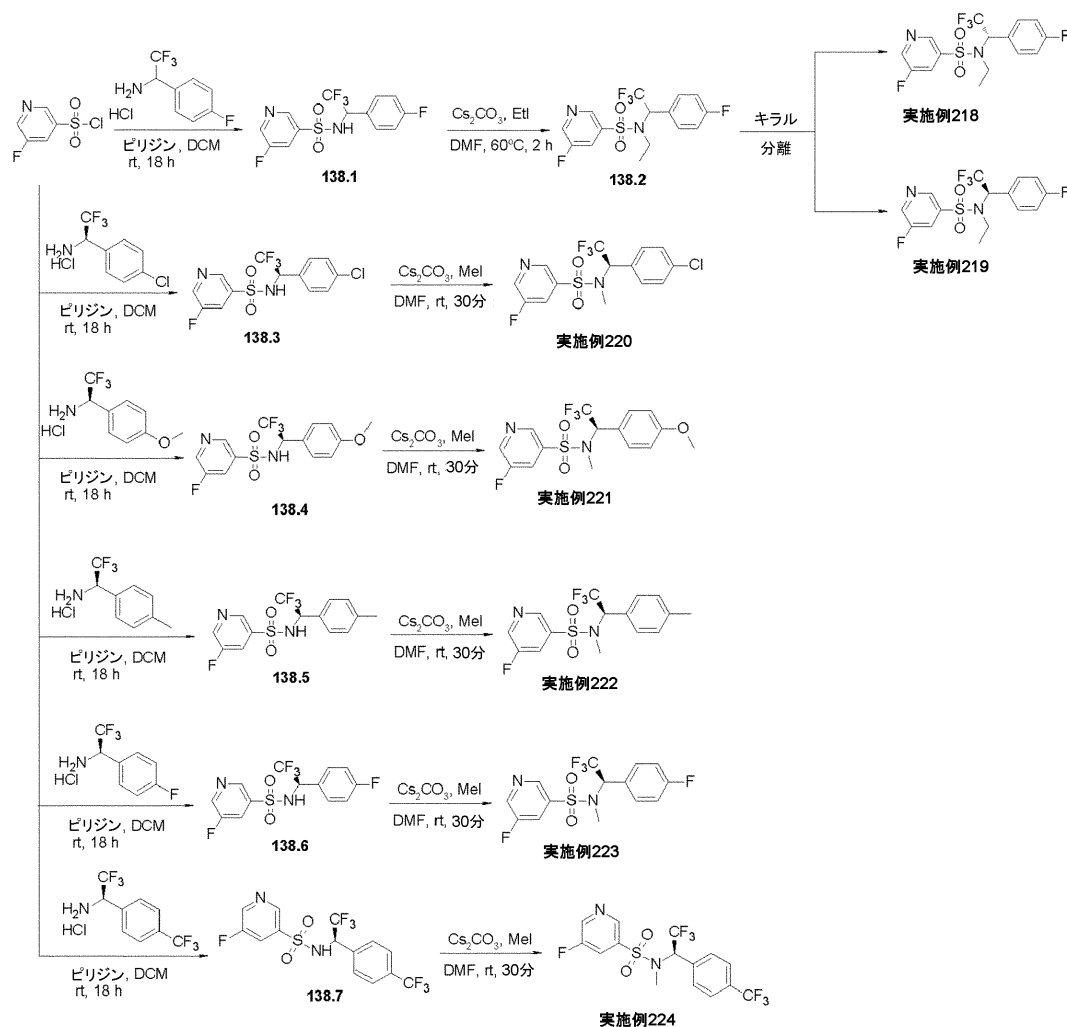
N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド（実施例218）、N-エチル-5-フ

50

ルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例219)、(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-フルオロ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド(実施例220)、(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例221)、(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例222)、(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例223)及び(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例224)

10

【化351】



20

30

40

スキーム138

5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド138.1の合成:スルホンアミド138.1を、(R)-1-(4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物138.1を黄色のゴムとして単離した(220mg、収率40%)。LCMS:m/z 実測値353.0

50

[M+H]⁺, 室温=1.80分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm, 33×2.1mm)]。

【1004】

N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド138.2の合成: 中間体138.1のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で実施した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物138.2を無色のゴムとして得た(175mg、収率38%)。LCMS:m/z 実測値381.0 [M+H]⁺, 室温=1.96分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm, 33×2.1mm)]。キラル分離法: キラル分離を、CHIRALPAK IGカラム(21mm×25cm)、5 μを使用することによってM-4-30装置で行った。35℃の温度で操作し、40mL/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の90%CO₂及びMeOH中0.3%イソプロピルアミンを使用した。このイソクラティック混合物を、220nmの波長で100barの等圧条件を維持しながら最大9分まで動作させた。

10

【1005】

[EN-1] 実施例218: 黄色の粘着性ゴム(32mg、純度97.82%)。LCMS:m/z 実測値381.15 [M+H]⁺, 室温=3.17分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.94(s, 1H), 8.89(d, J=2.3Hz, 1H), 8.36-8.28(m, 1H), 7.44(t, J=5.7, 8.2Hz, 2H), 7.23(t, J=8.7Hz, 2H), 6.06(q, J=8.4Hz, 1H), 3.49-3.23(m, 2H), 0.95(t, J=6.9Hz, 3H)。

20

【1006】

[EN-2] 実施例219: 黄色の粘着性ゴム(31mg、純度94.13%)。LCMS:m/z 実測値381.11 [M+H]⁺, 室温=3.17分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.94(s, 1H), 8.89(d, J=2.4Hz, 1H), 8.36-8.28(m, 1H), 7.44(dd, J=5.2, 8.7Hz, 2H), 7.23(t, J=8.8Hz, 2H), 6.05(q, J=8.6Hz, 1H), 3.47-3.29(m, 2H), 0.95(t, J=6.9Hz, 3H)。

30

【1007】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-フルオロピリジン-3-スルホンアミド138.3の合成: スルホンアミド138.3を、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物138.3を黄色のゴムとして単離した(400mg、収率58%)。LCMS:m/z 実測値368.9 [M+H]⁺, 室温=1.88分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm, 33×2.1mm)]。

40

【1008】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-(2,2,2-トリフルオロ)-5-フルオロ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミドの合成: 中間体138.3のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の粘着性ゴムとして化合物(実施例220)を得た(62mg、純度99.52%)。LCMS:m/z 実測値383.21 [M+H]⁺, 室温=3.18分(方法2) [Waters

50

Acquity BEH C8カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 8.8 Hz, 4H), 5.83 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).
【1009】

(R)-5-フルオロ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 138.4 の合成：スルホンアミド 138.4 を、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 138.4 を黄色のゴムとして単離した (400 mg、収率58%)。LCMS : m/z 実測値 365.0 [M+H]⁺, 室温=1.82分 (方法3) [YMC Triart C18カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

10

【1010】

(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体 138.4 のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の粘着性ゴムとして化合物 (実施例 221) を得た (80 mg、純度97.97%)。LCMS : m/z 実測値 379.14 [M+H]⁺, 室温=3.14分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.80 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。

20

【1011】

(R)-5-フルオロ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 138.5 の合成：スルホンアミド 138.5 を、(R)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 138.5 を黄色のゴムとして単離した (110 mg、収率20%)。LCMS : m/z 実測値 349.0 [M+H]⁺, 室温=1.86分 (方法3) [YMC Triart C18カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

30

【1012】

(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体 138.5 のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の粘着性ゴムとして化合物 (実施例 222) を得た (60 mg、純度96.08%)。LCMS : m/z 実測値 363.18 [M+H]⁺, 室温=3.25分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.98-8.89 (m, 2H), 8.37-8.28 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.96 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

40

【1013】

(R)-5-フルオロ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニ

50

ル) エチル) ピリジン-3-スルホンアミド 138.6 の合成: スルホンアミド 138.6 を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル) エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 138.6 を黄色のゴムとして単離した (160 mg、収率 24%)。LCMS: m/z 実測値 353.05 [M+H]⁺, 室温 = 1.82 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μm, 33 × 2.1 mm)]。

【1014】

(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル) エチル) ピリジン-3-スルホンアミドの合成: 中間体 138.6 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の粘性性ゴムとして化合物 (実施例 223) を得た (70 mg、純度 99.12%)。LCMS: m/z 実測値 367.2 [M+H]⁺, 室温 = 2.05 分 (方法 31) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98–8.90 (m, 2H), 8.37–8.30 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H)。

【1015】

(R)-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピリジン-3-スルホンアミド 138.7 の合成: スルホンアミド 138.7 を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 138.7 を黄色のゴムとして単離した (360 mg、収率 21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.90–9.80 (brs, 1H), 8.72–8.67 (m, 2H), 7.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.75–7.65 (m, 4H), 5.70–7.65 (m, 1H)。

【1016】

(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピリジン-3-スルホンアミドの合成: 中間体 138.7 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色のゴムとして化合物 (実施例 224) を得た (200 mg、純度 99.07%、収率 65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.0–8.9 (m, 2H), 8.36–8.31 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.28–6.21 (m, 1H), 2.86 (s, 3H)。

【1017】

実施例 225

(R)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル) エチル) ピリジン-3-スルホンアミド

10

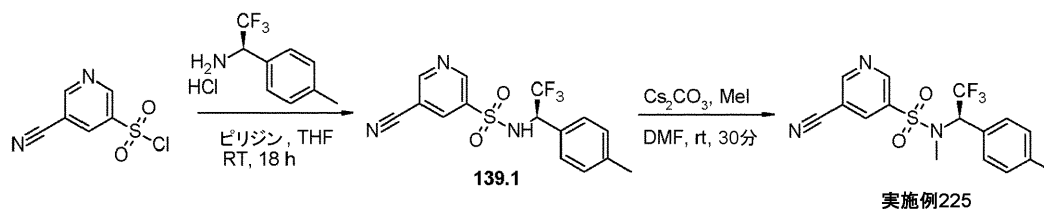
20

30

40

50

【化 3 5 2】



スキーム139

10

(R) - 5 - シアノ - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (p - トリル) エチル)
ピリジン - 3 - スルホンアミド 139 . 1 の合成 : スルホンアミド 139 . 1 を、(R)
- 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (p - トリル) エタン - 1 - アミンヒドロクロリドを
使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、5 - フルオロピリジン - 3 - スルホニル
クロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 20 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上
でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 139 . 1 を黄色の油として単離
した (160 mg 、収率 24 %) 。LCMS : m / z 実測値 356 . 0 [M + H] ⁺ ,
室温 = 1 . 85 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μm , 33 × 2
・ 1 mm)] 。

20

【1018】

(R) - 5 - シアノ - N - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (p - トリル)
エチル) ピリジン - 3 - スルホンアミドの合成 : 中間体 139 . 1 のメチル化を、方
法 D に記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、ヘキサン中 10 % 酢酸エチルを
使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、明るい褐色の粘着性ゴム
として化合物 (実施例 225) を得た (25 mg 、純度 99 . 89 %) 。LCMS : m /
z 実測値 370 . 20 [M + H] ⁺ , 室温 = 3 . 41 分 (方法 2) [Waters Acuity BEH C8
カラム (1 . 7 μm , 50 × 2 . 1 mm)] ; ¹H NMR
(400 MHz , DMSO - d₆) δ 9 . 31 (s , 2 H) , 8 . 86 (s , 1 H) ,
7 . 26 - 7 . 15 (m , 4 H) , 5 . 96 (q , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 2 . 82 (s , 3 H) , 2 . 28 (s , 3 H) 。

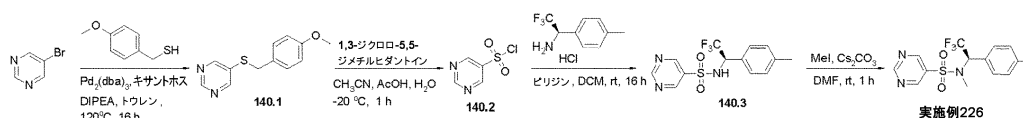
30

【1019】

実施例 226

(R) - N - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (p - トリル) エチル)
ピリミジン - 5 - スルホンアミド

【化 3 5 3】



スキーム140

40

5 - ((4 - メトキシベンジル) チオ) ピリミジン 140 . 1 の合成 : 中間体 140 .
1 を、(4 - メトキシフェニル) メタンチオールを使用し、方法 I に記載のものと同様の
方法に従い、5 - ブロモピリミジンから合成した。粗生成物を、20 % EA - Hex を使
用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 140 . 1 を黄色の
油として単離した (3 . 5 g 、収率 48 %) 。LCMS : m / z 実測値 233 . 3 [M
+ H] ⁺ , 室温 = 1 . 81 分 (方法 31) [Waters Acuity BEH C
18 カラム (1 . 7 μm , 50 × 2 . 1 mm)] 。

【1020】

ピリミジン - 5 - スルホニルクロリド 140 . 2 の合成 : スルホニルクロリド 140 .

50

2を、方法Tに記載の手順に従って中間体140.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【1021】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミド140.3の合成：中間体140.3を、方法Oに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド140.2から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体140.3を黄色のゴムとして単離した(100mg、収率14%)。LCMS:m/z 実測値332.0 [M+H]⁺, 室温=1.81分(方法31) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]。

10

【1022】

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(p-トリル)エチル)ピリミジン-5-スルホンアミドの合成：中間体140.3のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の粘着性ゴムとして化合物(実施例226)を得た(40mg、純度98.55%、収率38%)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 9.38(s, 1H), 9.11(d, J=2.3Hz, 2H), 7.30(d, J=7.6Hz, 2H), 7.22(d, J=8.0Hz, 2H), 5.82(q, J=8.4Hz, 1H), 2.77(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

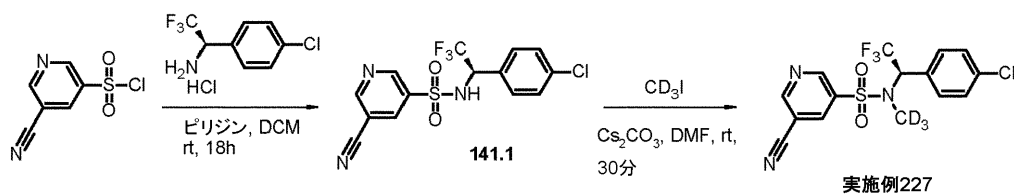
20

【1023】

実施例227

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-(メチル-d3)ピリミジン-3-スルホンアミド

【化354】



スキーム141

30

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノピリミジン-3-スルホンアミド141.1の合成：スルホンアミド141.1を、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い5-シアノピリミジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物141.1を黄色のゴムとして単離した(300mg、収率32%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.15(d, J=1.5Hz, 1H), 9.02(d, J=1.9Hz, 1H), 8.44(t, J=1.5Hz, 1H), 7.52(d, J=8.3Hz, 1H), 7.48-7.40(m, 2H), 7.35(d, J=8.4Hz, 2H), 5.56-5.48(m, 1H)。

40

【1024】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-(メチル-d3)ピリミジン-3-スルホンアミドの合成：中間体141.1のアルキル化を、ヨードメタン-d₃を使用し、方法Dに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例227を、白色の固体として得た(1

50

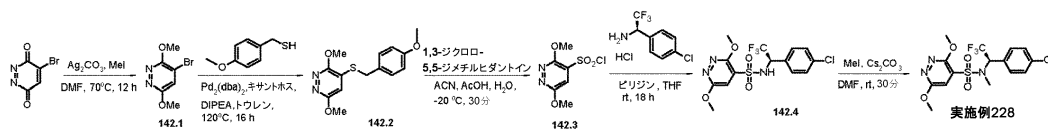
00 mg、純度99.09%、収率38%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.32 (d, J=1.8 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.10 (q, J=8.5 Hz, 1H)。

【1025】

実施例228

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6-ジメトキシ-N-メチルピリダジン-4-スルホンアミド

【化355】



スキーム142

4-ブromo-3,6-ジメトキシピリダジン142.1の合成：方法Z：Oメチル化：DMF (10 mL) 中4-ブromoピリダジン-3,6-ジオン (1.0 g、5.23 mmol) の攪拌溶液に、Ag₂CO₃ (4.3 g、15.70 mmol) を添加し、続いて MeI (3.3 mL、52.35 mmol) を添加した。反応混合物を90℃で12時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で気化した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物142.1を褐色の固体として得た (400 mg、収率32%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.81 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)。

【1026】

3,6-ジメトキシ-4-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリダジン142.2の合成：中間体142.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、化合物142.1から合成した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物142.2を黄色のゴムとして得た (1.0 g、収率66%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.56-7.34 (m, 2H), 7.0-6.8 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (s, 3H)。

【1027】

3,6-ジメトキシピリミジン-4-スルホニルクロリド142.3の合成：スルホニルクロリド142.3を、方法Tに記載の手順に従って中間体142.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【1028】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6-ジメトキシピリダジン-4-スルホンアミド142.4の合成：中間体142.4を、方法Oに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド142.3から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体142.4を黄色のゴムとして単離した (200 mg、収率14%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.91-9.87 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.43-5.39 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。

【1029】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-3

10

20

30

40

50

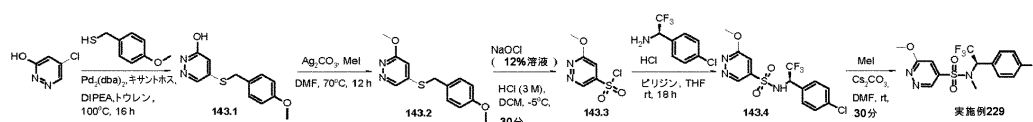
、6-ジメトキシ-N-メチルピリダジン-4-スルホンアミドの合成：中間体142.4のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、オフホワイト色の固体として化合物（実施例228）を得た（30mg、純度99.81%、収率25%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 7.56–7.52（m，2H），7.47–7.42（m，2H），7.38（s，1H），6.0–5.92（m，1H），3.17（s，3H），3.57（s，3H），2.96（s，3H）。

【1030】

実施例229

（R）-N-（1-（4-クロロフェニル）-2，2，2-トリフルオロエチル）-6-メトキシ-N-メチルピリダジン-4-スルホンアミド

【化356】



スキーム143

5-（（4-メトキシベンジル）チオ）ピリダジン-3-オール143.1の合成：中間体143.1を、（4-メトキシフェニル）メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、5-クロロピリダジン-3-オールから合成した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルでトリチュレートし、化合物143.1を褐色の固体として得た（1.0g、収率66%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 9.50（s，1H），7.31（d，J=2.0Hz，1H），7.35（d，J=8.5Hz，2H），6.91（d，J=8.5Hz，2H），6.65（s，1H），4.28（s，2H），3.73（s，3H）。

【1031】

3-メトキシ-5-（（4-メトキシベンジル）チオ）ピリダジン143.2の合成：中間体143.2を、方法Zに記載の手順に従って、中間体143.1から合成した。粗生成物を20%酢酸エチルでトリチュレートし、更に精製することなく以降のステップで使用した（2.0g、収率51%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 7.78（d，J=2.0Hz，1H），7.35（d，J=8.5Hz，2H），6.91（d，J=8.6Hz，2H），6.73（d，J=2.2Hz，1H），4.29（s，2H），3.73（s，3H），3.55（s，3H）。

【1032】

6-メトキシピリミジン-4-スルホニルクロリド143.3の合成：スルホニルクロリド143.3を、方法Tに記載の手順に従って中間体143.2から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【1033】

（R）-N-（1-（4-クロロフェニル）-2，2，2-トリフルオロエチル）-6-メトキシピリミジン-4-スルホンアミド143.4の合成：中間体143.4を、方法Oに記載のプロトコールに従い、（R）1-（4-クロロフェニル）-2，2，2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド143.3から合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体143.4を黄色のゴムとして単離した（70mg、収率5%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 10.02（s，1H），7.93（d，J=2.1Hz，1H），7.50（d，J=8.4Hz，2H），7.42（d，J=8.5Hz，2H），7.03（d，J=2.1Hz，1H），5.57–5.53（m，1H），3.58（s，3H）。

【1034】

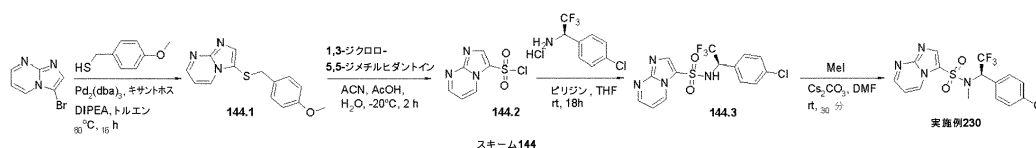
(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-6-メトキシ-N-メチルピリダジン-4-スルホンアミドの合成：中間体143.4のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の粘着性ゴムとして化合物（実施例229）を得た（30mg、純度93.58%、収率42%）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 8.28（d, J=2.2Hz, 1H）, 7.54（d, J=8.6Hz, 2H）, 7.49（d, J=8.6Hz, 2H）, 7.41（d, J=2.1Hz, 1H）, 6.15-6.08（m, 1H）, 3.69（s, 3H）, 2.86（s, 3H）。

10

【1035】

実施例230

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-スルホンアミド
【化357】



20

3-(4-メトキシベンジル)チオ-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン144.1の合成：中間体144.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、3-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリミジンから合成した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、残渣を回収して残渣に濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン（1：4）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体144.1を、褐色の液体として得た（2.0g、収率80%）。¹H NMR（400MHz, クロロホルム-d）：δ 8.37（d, J=6.7Hz, 1H）, 8.24（s, 1H）, 7.49（s, 1H）, 7.31（d, J=8.5Hz, 2H）, 6.85（d, J=8.6Hz, 3H）, 4.21（s, 2H）, 3.78（s, 3H）。

30

【1036】

イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-スルホンクロリド144.2の合成：スルホンクロリド144.2を、方法ABに記載の手順に従って中間体144.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【1037】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-スルホンアミド144.3の合成：中間体144.3を、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法ACに記載のプロトコールに従い、スルホンクロリド144.2から合成した。化合物を、酢酸エチル：ヘキサン（3：7）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物144.3を、オフホワイト色の固体として得た（300mg、収率22%）。

40

【1038】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-スルホンアミドの合成：中間体144.3のメチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン（1：4）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例230を、無色のゴムとして得た（45mg、純度99.5%）。

50

0.9%、収率15%)。LCMS: m/z 実測値405.20 $[M+H]^+$, 室温=3.33分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1mm)]; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.17 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.89–8.80 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.49–7.34 (m, 5H), 6.17 (q, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 2.83 (s, 3H)。

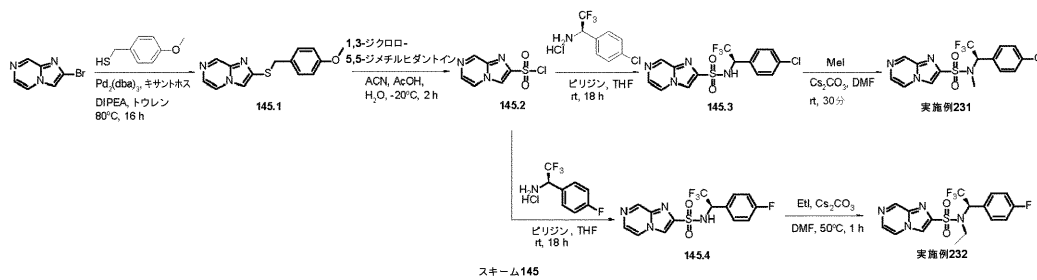
【1039】

実施例231及び実施例232

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド(実施例231)及び(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド(実施例232)

10

20



2-(4-メトキシベンジル)チオ)-イミダゾ[1,2-a]ピラジン145.1の合成: 中間体145.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aに記載のものと同様の方法に従い、2-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジンから合成した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、残渣を回収して残渣に濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体145.1を、褐色の固体として得た(600mg、収率87%)。LCMS: m/z 実測値272.23 $[M+H]^+$, 室温=1.61分(方法1) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1mm)]。

30

【1040】

イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンクロリド145.2の合成: スルホンクロリド145.2を、方法Aに記載の手順に従って中間体145.1から合成した。粗スルホンクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【1041】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-(2,2,2-トリフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド145.3の合成: 中間体145.3を、方法Aに記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホンクロリド145.2から合成した。化合物を、3:7(酢酸エチル:ヘキサン)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物145.3をオフホワイト色の固体として得た(300mg、収率34%)。LCMS: m/z 実測値391.5 $[M+H]^+$, 室温=1.78分(方法31) [Waters Acquity BEH C18カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1mm)]。

40

【1042】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミドの合成: 中間体145.3のメチル化を、方法Aに記載のプロトコールに従い、予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル:ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで

50

精製し、化合物である実施例 231 を、オフホワイト色の粘着性固体として得た (80 mg、収率 20%)。LCMS: m/z 実測値 405.20 $[M+H]^+$, 室温 = 2.87 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.22 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (dd, $J=1.6, 4.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.47–7.37 (m, 4H), 5.96 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)。

【1043】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミド 145.4 の合成: 中間体 145.4 を、方法 AC に記載のプロトコールに従い、(R)-1-(4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、スルホンクロリド 145.2 から合成した。化合物を、3:7 (酢酸エチル:ヘキサン)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 145.4 をオフホワイト色の固体として得た (100 mg、収率 23%)。LCMS: m/z 実測値 375.13 $[M+H]^+$, 室温 = 1.70 分 (方法 32) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]。

【1044】

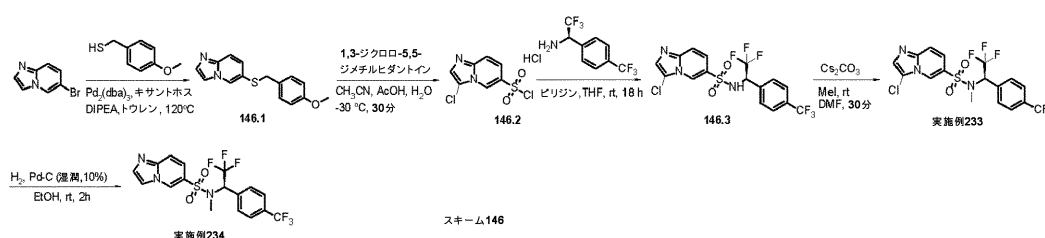
(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-スルホンアミドの合成: 中間体 145.4 のメチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 232 を、無色の粘着性ゴムとして得た (25 mg、純度 99.81%、収率 20%)。LCMS: m/z 実測値 403.28 $[M+H]^+$, 室温 = 2.87 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=5.3, 8.5$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.91 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.47–3.33 (m, 1H), 3.29–3.19 (m, 1H), 1.02 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

【1045】

実施例 233 及び実施例 234

(R)-3-クロロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (実施例 233) 及び (R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド (実施例 234)

【化 359】



6-(4-メトキシベンジル)チオ)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン 146.1 の合成: 中間体 146.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 AA に記載のものと同様の方法に従い、6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジンから

合成した。次いで反応物を焼結漏斗に通して濾過し、残渣を回収して残渣に濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン（１：４）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体３．１を、褐色のゴムとして得た（２．２ｇ、収率８０％）。LCMS： m/z 実測値 271.0 $[M+H]^+$ ，室温＝１．２３分（方法３）[YMC Triart C18カラム（３μm，３３×２．１mm）]。

【１０４６】

３-クロロイミダゾ〔１，２-*a*〕ピリジン-６-スルホニルクロリド１４６．２の合成：スルホニルクロリド１４６．２を、方法ＡＢに記載の手順に従って中間体１４６．１から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【１０４７】

(*R*)-３-クロロ-*N*-(２，２，２-トリフルオロ-１-(４-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ〔１，２-*a*〕ピリジン-６-スルホンアミド１４６．３の合成：中間体１４６．３を、方法ＡＣに記載のプロトコールに従い、(*R*)-２，２，２-トリフルオロ-１-(４-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-１-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド１４６．２から合成した。化合物を、酢酸エチル：ヘキサン（３：７）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１４６．３を無色のゴムとして得た（１５０mg、収率９％）。LCMS： m/z 実測値 458.0 $[M+H]^+$ ，室温＝１．７６分（方法３）[YMC Triart C18カラム（３μm，３３×２．１mm）]。

【１０４８】

(*R*)-３-クロロ-*N*-メチル-*N*-(２，２，２-トリフルオロ-１-(４-フルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ〔１，２-*a*〕ピリジン-６-スルホンアミドの合成：中間体１４６．３のメチル化を、方法ＡＤに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン（１：４）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例２３３を黄色の粘着性ゴムとして得た（７５mg、純度９８．６２％、収率４８％）。LCMS： m/z 実測値 472.20 $[M+H]^+$ ，室温＝３．０６分（方法２）[Waters Acquity BEH C8カラム（１．７μm，５０×２．１mm）]； ^1H NMR（４００MHz，DMSO- d_6 ）：δ 8.81-8.75（m，１H），7.93（s，１H），7.81（d，*J*=9.7Hz，１H），7.76（d，*J*=8.3Hz，２H），7.69-7.59（m，３H），6.33（q，*J*=8.6Hz，１H），2.88（s，３H）。

【１０４９】

(*R*)-*N*-メチル-*N*-(２，２，２-トリフルオロ-１-(４-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ〔１，２-*a*〕ピリジン-６-スルホンアミド：実施例２３３の水素化を、方法ＡＥに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン（１：４）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例２３４を、黄色の粘着性ゴムとして得た（７０mg、純度９９．８２％）。LCMS： m/z 実測値 438.24 $[M+H]^+$ ，室温＝２．８０分（方法２）[Waters Acquity BEH C8カラム（１．７μm，５０×２．１mm）]； ^1H NMR（４００MHz，DMSO- d_6 ）：δ 9.36-9.30（m，１H），8.13（s，１H），7.83-7.70（m，４H），7.66（d，*J*=8.1Hz，２H），7.52（dd，*J*=1.8，9.6Hz，１H），6.21（q，*J*=8.5Hz，１H），2.80（s，３H）。

【１０５０】

実施例２３５

(*R*)-*N*-メチル-*N*-(２，２，２-トリフルオロ-１-(４-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ〔１，２-*a*〕ピリジン-３-スルホンアミド

10

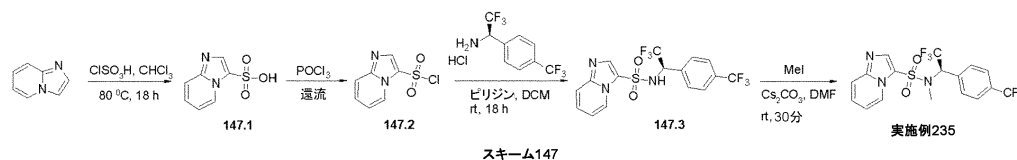
20

30

40

50

【化 3 6 0】



イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－スルホン酸 147．1 の合成：化合物である CHCl_3 （25 mL）中イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン（1 g、8．46 mmol）の
 10 攪拌懸濁液に、 CHCl_3 （25 mL）中クロロスルホン酸（1．7 mL、25．39 mmol）の溶液を 0°C で滴下した。得られた混合物を 18 時間還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮して淡褐色の粘着性液体を得た。これをエタノール及びジエチルエーテルで固化し、オフホワイト色の固体を得た。これを濾過して真空下で乾燥させ、化合物 147．1（850 mg、収率 50 %）を得た。粗の固体化合物を、更に精製することなく次のステップに供した。

【1051】

イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－スルホニルクロリド 147．2 の合成：化合物 147．1（1．60 g、8．07 mmol）を、 POCl_3 （50 mL）を用いて 18 時間還流した。反応物の塊を冷却し、減圧下で濃縮した。 DCM （250 mL）と水（150 mL）との間で分配した。有機層を分離し、無水 MgSO_4 上で乾燥して減圧下で濃縮し、粗化合物（1．70 g）を得た。これを、更に精製することなく次のステップの反応に使用した。

【1052】

（R）－N－（2，2，2－トリフルオロ－1－（4－フルオロフェニル）エチル）イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－スルホンアミド 147．3 の合成：中間体 147．3 を、方法 AC に記載のプロトコールに従い、（R）－2，2，2－トリフルオロ－1－（4－（トリフルオロメチル）フェニル）エタン－1－アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド 147．2 から合成した。粗化合物を、溶出液としてヘキサン中 30 % 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物 147．3 を、オフホワイト色の固体として得た（50 mg、収率 11 %）。LCMS： m/z 実測値 424．29（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ ，室温＝1．86 分（方法 1）〔Waters Acuity BEH C18 カラム（1．7 μm ，50 $\times$ 2．1 mm）〕。

【1053】

（R）－N－エチル－N－（2，2，2－トリフルオロ－1－（4－フルオロフェニル）エチル）イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－3－スルホンアミドの合成：中間体 147．3 のメチル化を、方法 AD に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン（1：5）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例 235 を、オフホワイト色の固体として得た（15 mg、純度 96．03 %、収率 25 %）。LCMS： m/z found（438．22 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ，室温＝3．02 分（方法 2）〔Waters Acuity BEH C18 カラム（1．7 μm ，50 $\times$ 2．1 mm）〕。 ^1H NMR（400 MHz， DMSO ）： δ 8．72（d， $J=6.8\text{ Hz}$ ，1 H），8．32（s，1 H），7．84（d， $J=9.0\text{ Hz}$ ，1 H），7．76（d， $J=8.2\text{ Hz}$ ，2 H），7．66－7．56（m，3 H），7．23（t， $J=6.9\text{ Hz}$ ，1 H），6．28（q， $J=8.4\text{ Hz}$ ，1 H），2．84（s，3 H）。

【1054】

実施例 236

（R）－N－メチル－N－（2，2，2－トリフルオロ－1－（4－トリフルオロメチル）フェニル）エチル）イミダゾ〔1，2－a〕ピリジン－7－スルホンアミド

10

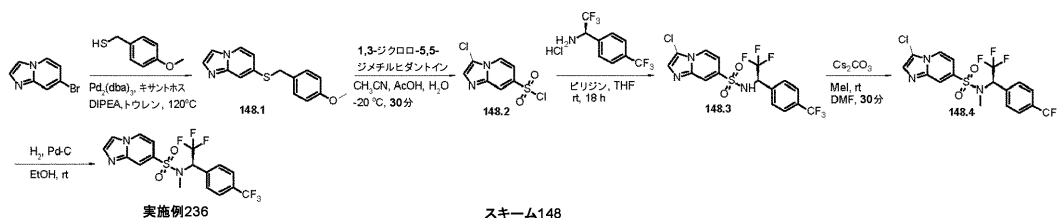
20

30

40

50

【化 3 6 1】



7-((4-メトキシベンジル)チオ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン148.1の合成：中間体148.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Aの方法に記載のBuchwaldプロトコールに従い合成した。粗残渣を、ヘキサン中50%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物148.1を黄色の粘着性ゴムとして得た(500mg、収率72%)。LCMS： m/z 実測値271 $[M+H]^+$ ，室温=2.72分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm ，50×2.1mm)]。

10

【1055】

3-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンクロリド148.2の合成：スルホンクロリド148.2を、方法ABに記載のプロトコールに従い合成した。粗スルホンクロリド148.2を、更に精製することなく次のステップのスルホンアミド化反応で使用した。

20

【1056】

(R)-3-クロロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド148.3の合成：中間体148.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して合成した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物148.3(300mg、収率52%)を無色の粘着性ゴムとして単離した。LCMS： m/z 実測値458.0 $[M+H]^+$ ，室温=1.72分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm ，33×2.1mm)]。

30

【1057】

(R)-3-クロロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミド148.4の合成：中間体148.3のメチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物148.4を、オフホワイト色の固体として得た(100mg、純度96.03%、収率25%)。LCMS： m/z 実測値472.20 $[M+H]^+$ ，室温=1.88分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm ，33×2.1mm)]。

40

【1058】

(R)-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-スルホンアミドの合成：化合物148.3の水素化を、方法AEに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン(1:4)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例236を、オフホワイト色の固体として得た(25mg、純度99.23%、収率45%)。LCMS： m/z 実測値438.22 $[M+H]^+$ ，室温=2.83分(方法2) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm ，50×2.1mm)]。 ^1H NMR(400MHz，DMSO)： δ 8.75(d，J=7.2Hz，1H)，8.21-8.15(m，2H)，7.86(s，1H)，7.76(d，J=8.3Hz，2H)，7.66(d，J=8.1H

50

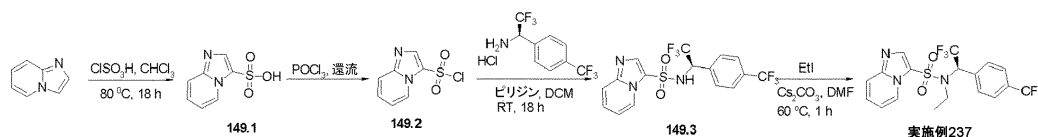
$z, 2H), 7.27 (dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.26 (q, J=8.4 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H).$

【1059】

実施例237

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スルホンアミド

【化362】



スキーム149

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スルホン酸149.1の合成：CHCl₃ (25 mL) 中イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.0 g、8.46 mmol) の攪拌懸濁液に、CHCl₃ (25 mL) 中クロロスルホン酸 (1.7 mL、25.39 mmol) の溶液を0℃で滴下し、次いで反応混合物を18時間還流した。溶液を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮して淡褐色の粘性液体を得た。これをエタノール及びジエチルエーテルで固化し、オフホワイト色の固体として化合物149.1を得た (850 mg、収率50%)。固体を、更に精製することなく以降のステップに供した。

【1060】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スルホニルクロリド149.2の合成：化合物149.1 (1.60 g、8.07 mmol) を、POCl₃ (50 mL) を用いて18時間還流した。反応物の塊を冷却し、減圧下で濃縮した。DCM (250 mL) と水 (150 mL) との間で分配した。有機層を分離し、無水MgSO₄上で乾燥して減圧下で濃縮し、粗化合物 (1.70 g) を得た。これを、更に精製することなく次の反応ステップに使用した。

【1061】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スルホンアミド149.3の合成：中間体149.3を、方法ACに記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド149.2から合成した。粗化合物を、溶出液としてヘキサン中30%酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物149.3を、オフホワイト色の固体として得た (50 mg、収率11%)。LCMS: m/z 実測値 424.29 (M+H)⁺, 室温=1.86分 (方法A) [Waters Acuity BEH C18 カラム (1.7 μm, 50×2.1 mm)]。

【1062】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体149.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、逆相クロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例237を、オフホワイト色の固体として得た (48 mg、純度96.03%、収率15%)。分取HPLCを、多波長UV (200~400 nm) 検出に設定したWATERS PDA検出器2998を搭載したWATERS BGM 2545で行った。カラム名: YMC TRIART C18 (250×20 mm, 5 μm)、周囲温度において16 mL/分の流量で操作した。移動相: A=水中0.01%ギ酸、B=アセトニトリル。勾配プロファイル: 80% A 及び 20% B の移動相初期組成、次いで3分で70% A 及び 30% B、次いで22分で20% A 及び 80% B、次いで22.5分で0% A 及び 100% B であり、カラム洗浄に最大25分この組成を保持し、次いで初期組成に25.5分で戻し、28分までこれを保持した

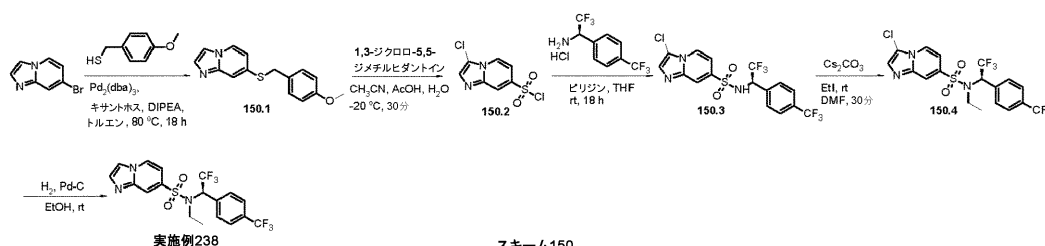
。LCMS： m/z 実測値452.25 $[M+H]^+$ ，室温=2.42分（方法2）[Waters Acquity BEH C18カラム（1.7 μm ，50 $\times$ 2.1 mm）]。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ）： δ 8.87（d， $J=6.8$ Hz，1H），8.15（d， $J=8.1$ Hz，1H），8.09（d， $J=9.1$ Hz，1H），8.05–7.97（m，1H），7.61（t， $J=6.2$ Hz，1H），7.30（d， $J=8.1$ Hz，2H），7.22（d， $J=8.2$ Hz，2H），4.66（q， $J=8.4$ Hz，1H），4.35–4.11（m，2H），1.26（t， $J=7.2$ Hz，3H）。

【1063】

実施例238

（R）-N-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-トリフルオロメチル）フェニル）エチル）イミダゾ[1，2-a]ピリジン-7-スルホンアミド

【化363】



7-（（4-メトキシベンジル）チオ）イミダゾ[1，2-a]ピリジン150.1の合成：中間体150.1を、（4-メトキシフェニル）メタンチオールを使用し、方法Aに記載のBuchwaldプロトコルに従い合成した。粗生成物を、ヘキサン中50%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物150.1（収率72%）を黄色の粘性液体として得た。LCMS： m/z 実測値271 $[M+H]^+$ ，室温=2.72分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μm ，50 $\times$ 2.1 mm）]。

【1064】

3-クロロイミダゾ[1，2-a]ピリジン-7-スルホンクロリド150.2の合成：中間体150.2を、方法Tに記載のプロトコルに従い合成した。粗スルホンクロリド150.3を、精製を行うことなく次のステップのスルホンアミド化反応に使用した。

【1065】

（R）-3-クロロ-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）イミダゾ[1，2-a]ピリジン-7-スルホンアミド150.3の合成：中間体150.3を、方法ACに記載のプロトコルに従い、（R）-2，2，2-トリフルオロ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して合成した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物（R）-3-クロロ-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）イミダゾ[1，2-a]ピリジン-7-スルホンアミド150.3（300 mg，収率52%）を無色の粘性ゴムとして得た。LCMS： m/z 実測値458.0 $[M+H]^+$ ，室温=1.72分（方法3）[YMC Triart C18カラム（3 μm ，33 $\times$ 2.1 mm）]。

【1066】

（R）-3-クロロ-N-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）イミダゾ[1，2-a]ピリジン-7-スルホンアミド150.4の合成：中間体150.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコル

10

20

30

40

50

ルに従い実施した。粗生成物を、酢酸エチル：ヘキサン（５：１）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１５０．４を、オフホワイト色の固体として得た（１００ｍｇ、純度９６．０３％、収率１８％）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ 実測値４８６．２０〔Ｍ＋Ｈ〕⁺，室温＝１．８８分（方法３）〔ＹＭＣ Ｔｒｉ ａ ｒ ｔ Ｃ １ ８カラム（３μｍ，３３×２．１ｍｍ）〕。

【１０６７】

（Ｒ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロ－１－（４－トリフルオロメチル）フェニル）エチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－７－スルホンアミドの合成：化合物１５０．４の水素化を、方法ＡＥに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を順相法で精製し、純粋なキラル化合物である実施例２３８を、オフホワイト色の固体として得た（２３．６ｍｇ、純度９９．２３％、収率３５％）。精製方法：Ｃｈｉ ｒ ａ ｌ ｐ ａ ｋ Ｉ Ｇカラム（３０．０ｍｍ×２５０ｍｍ）、５μ、３５℃の温度で操作し、８０ｍＬ／分の流量を維持した。移動相として超臨界状態のＣＯ_２を６５％及び１００％Ｍｅ Ｏ Ｈを３５％使用した。このイソクラティック混合物を最大１０．０分まで動作させ、２３５ｎｍの波長で１００ｂ ａ ｒの等圧条件も維持した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ 実測値４５２．３５〔Ｍ＋Ｈ〕⁺，室温＝２．９２分（方法２）〔Ｗ ａ ｔ ｅ ｒ ｓ Ａ ｃ ｑ ｕ ｉ ｔ ｙ Ｂ Ｅ Ｈ Ｃ １ ８カラム（１．７μｍ，５０×２．１ｍｍ）〕。^１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ_６）：δ ８．７４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝１．４，７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１４（ｍ，１Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

10

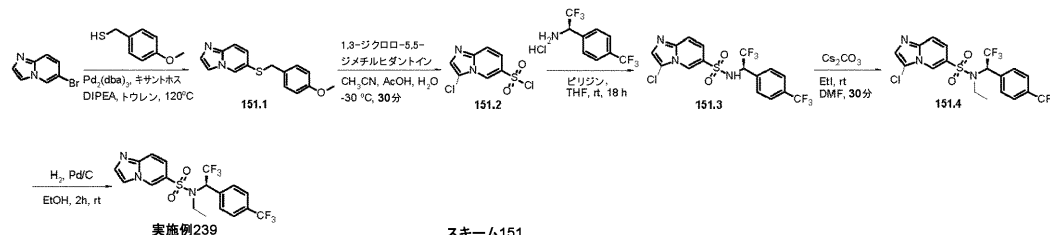
20

【１０６８】

実施例２３９

（Ｒ）－Ｎ－エチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロ－１－（４－トリフルオロメチル）フェニル）エチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－スルホンアミドスルホンアミド

【化３６４】



30

スキーム151

６－（（４－メトキシベンジル）チオ）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン１５１．１の合成：中間体１５１．１を、（４－メトキシフェニル）メタンチオールを使用し、方法ＡＡに記載のＢｕ ｃ ｈ ｗ ａ ｌ ｄプロトコールに従い合成した。粗生成物を、ヘキサン中５０％酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物１５１．１（収率８０％）を黄色の粘着性ゴムとして得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ 実測値２７１〔Ｍ＋Ｈ〕⁺，室温＝２．７２分（方法２）〔Ｗ ａ ｔ ｅ ｒ ｓ Ａ ｃ ｑ ｕ ｉ ｔ ｙ Ｂ Ｅ Ｈ Ｃ ８カラム（１．７μｍ，５０×２．１ｍｍ）〕。

40

【１０６９】

３－クロロイミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－スルホニルクロリド１５１．２の合成：中間体１５１．２を、方法ＡＢに記載のプロトコールに従い合成した。粗スルホニルクロリド１５１．２を、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【１０７０】

（Ｒ）－３－クロロ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロ－１－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－６－スルホンアミド１５１．３の合成：中間体１５１．３を、方法ＡＣに記載のプロトコールに従い、（Ｒ）－２，

50

2, 2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して合成した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物151.3(150mg、収率12%)を無色の粘着性液体として単離した。LCMS:m/z 実測値458.0[M+H]⁺, 室温=1.72分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

【1071】

(R)-3-クロロ-N-メチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-7-スルホンアミド151.4の合成: 中間体151.3のエチル化を、方法ADに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、酢酸エチル:ヘキサン(1:5)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物151.4を、オフホワイト色の固体として得た(100mg、収率12%)。LCMS:m/z 実測値486.19[M+H]⁺, 室温=3.17分(方法2)[Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]。

10

【1072】

(R)-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-スルホンアミドスルホンアミドの合成: 化合物151.4の水素化を、方法AEに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を順相法で精製し、純粋なキラル化合物である実施例239を、オフホワイト色の固体として得た(5mg、純度99.23%、収率15%)。精製方法: CHIRALPAK-IGカラム(30.0mm×250mm)、5μ、35℃の温度で操作し、60mL/分の流量を維持した。移動相として、超臨界状態の70%CO₂とMeOH30%を使用した。イソクラティック混合物を最大20分まで動作させ、220nmの波長で100barの等圧条件も維持した。LCMS:m/z 実測値452.35[M+H]⁺, 室温=2.87分(方法2)[Waters Acquity BEH C18カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d): δ 8.88(s, 1H), 8.13-7.93(m, 1H), 7.88(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.74-7.60(m, 4H), 5.90(q, J=8.2Hz, 1H), 3.50-3.36(m, 1H), 3.25-3.11(m, 1H), 1.37-1.17(m, 1H), 0.94(t, J=7.1Hz, 3H)。

20

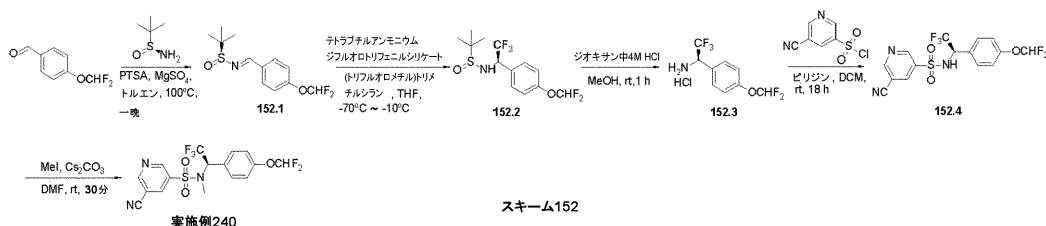
30

【1073】

実施例240

(R)-5-シアノ-N-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド

【化365】



40

(S)-N-(4-(ジフルオロメトキシ)ベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド152.1の合成: 方法P-I: 4-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアルデヒド(2.0g、11.61mmol)とトルエン(20mL)中2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.69g、13.94mmol)との攪拌溶液に、PTSA(100mg)を添加し、続いて無水MgSO₄を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。これを室温に冷却し、反応混合物をセライトに通して濾過した。揮発

50

性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を、淡黄色の固体として単離した(1.20g、収率37%)。LCMS： m/z 実測値276.0 $[M+H]^+$ ，室温=1.75分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μ m, 33 $\times$ 2.1mm)]。

【1074】

N-((R)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド152.2の合成：方法Q-I：THF(2mL)中、中間体152.1(1.0g、0.88mmol)の溶液に、THF(1mL)中テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケート(95mg、0.17mmol)を-70℃で添加し、反応混合物を30分攪拌した。次いでCF₃TMS(0.4mL、2.64mmol)を同じ温度で滴下し、反応混合物を-70℃で4時間攪拌した。次いでこれを周囲温度に加熱し、次いで18時間攪拌させた。反応混合物を、飽和NH₄Cl飽和溶液(2mL)で-10℃においてクエンチした。次いで、これをNH₄Cl飽和水溶液(10mL)で希釈し、酢酸エチル(2 $\times$ 20mL)で抽出した。混合した有機層を水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物152.2を無色のゴムとして単離した(600mg、収率47%)。LCMS： m/z 実測値346.12 $[M+H]^+$ ，室温=2.12分(方法32) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]。

10

20

【1075】

(R)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリド152.3の合成：中間体152.2(200mg)をMeOH(2mL)に溶解し、冷却した。ジオキサン(1mL)中4M HClをここに添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物1.3を更に精製することなく以降のステップで使用した。

【1076】

(R)-5-シアノ-N-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)ピリジン-3-スルホンアミド152.4の合成：中間体152.4を、DCM中(R)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコルに従い、5-シアノピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した(600mg、収率64%)。LCMS： m/z 実測値408.12 $[M+H]^+$ ，室温=2.10分(方法32) [Waters Acquity BEH C18カラムWaters Acquity BEH C18カラム(1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]。

30

【1077】

(R)-5-シアノ-N-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体15.3のメチル化を、Cs₂CO₃を使用し、方法Dに記載のプロトコルに従い、予備成形した。粗生成物を、コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例240を、オフホワイト色の固体として得た(65mg、純度99.57%、収率48%)。LCMS： m/z 実測値422.31 $[M+H]^+$ ，室温=3.04分(方法2) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm)]。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.87(d, J=6.8Hz, 1H), 8.15(d, J=8.1Hz, 1H), 8.09(d, J=9.1Hz, 1H), 8.05-7.97(m, 1H), 7.61(t, J=6.2Hz, 1H), 7.30(d, J=8.1Hz, 2H), 7.22(d, J=8.2Hz, 2H), 4.66(q, J=8.4Hz, 1H), 4.35-4.11(m, 2H), 1

40

50

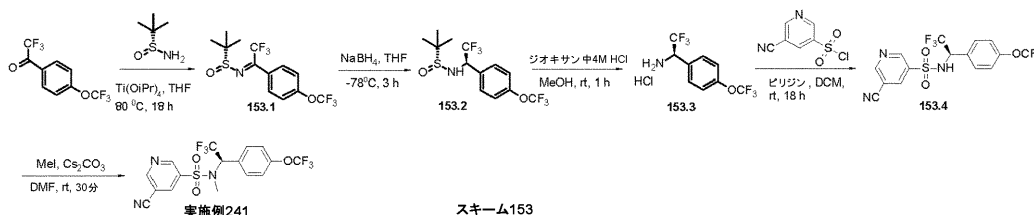
． 26 (t, J = 7.2 Hz, 3H) .

【1078】

実施例 241

(R)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化366】



10

(R)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド153.1の合成：中間体153.1を、方法P-Iに記載のプロトコールに従い、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-オンから合成した。反応物の塊を後処理なしで以降のステップに使用した。

【1079】

(R)-2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド153.2の合成：中間体153.2を、方法Yに記載のプロトコールに従い、中間体153.1から合成した。化合物を、ヘキサン中45%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した(1.4g、収率48%)。LCMS：m/z 実測値364.3 [M+H]⁺，室温=2.01分(方法2) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]。

20

【1080】

(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド153.3の合成：中間体152.2(1.4g)を、冷却下でMeOH(10mL)に溶解した。ジオキサン(10mL)中4M HClをここに添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物153.3を更に精製することなく以降のステップで使用した。

30

【1081】

(R)-5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド153.4の合成：中間体153.4を、DCM中(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した(300mg、収率54%)。LCMS：m/z 実測値425.9 [M+H]⁺，室温=1.75分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm, 33×2.1mm)]。

40

【1082】

(R)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体153.4のメチル化を、Cs₂CO₃を使用して、方法Dに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、コンビフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物である実施例241を、オフホワイト色の固体として得た(55mg、純度96.03%、収率43%)。LCMS：m/z 実測値440.30 [M+H]⁺，室温=3.15分(方法2) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]。

50

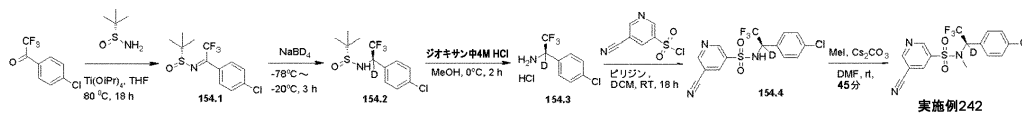
1 mm)]。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.87 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.05–7.97 (m, 1H), 7.61 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.66 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.35–4.11 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【1083】

実施例242

N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル-1-d)-5-シアノ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド
【化367】

10



スキーム154

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド154.1の合成：イミン形成；方法P-I：THF (5 mL) 中 (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.72 g、5.99 mmol) の攪拌溶液に、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (3.83 mL、12.94 mmol) を添加し、反応混合物を室温で15分攪拌した。1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン (1.0 g、4.79 mmol) をここに添加し、反応混合物を80°Cで18時間加熱した。粗反応混合物を、任意の後処理及び精製を行うことなく次の還元ステップに進めた。

20

【1084】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル-1-d)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド154.2の合成：還元；方法Y：先のステップの反応混合物を-78°Cで冷却し、 NaBD_4 (0.403 g、9.62 mmol) を、同じ温度を維持しながら少しずつ滴下した。次いでこれを-20°Cに加温し、更に3時間攪拌した。反応混合物を、激しく攪拌しながら氷冷したNaCl飽和溶液に徐々に注入した。得られた懸濁液を酢酸エチル (4×20 mL) で抽出し、次いで有機部をセライトプラグに通して濾過した。濾液をNaCl飽和溶液 (20 mL) で更に洗浄し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) させた。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、中間体154.2を、明るい黄色のゴムとして得た (910 mg、収率90%)。LCMS : m/z 実測値315.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 室温=1.82分 (方法8) [Waters Xbridge C18カラム (3.5 μm , 50×3 mm)]。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 7.59 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 1.04 (s, 9H)。

30

40

【1085】

1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-d-1-アミンヒドロクロリド154.3の合成：中間体154.2 (900 mg、2.85 mmol) をMeOH (5 mL) に溶解し、0°Cに冷却した。ジオキサン (10 mL) 中4M HClをここに添加し、RMを室温で2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物154.3をペンタン中50%ジエチルエーテルでトリチュレートした。所望の化合物154.3を、塩酸塩 (700 mg) として単離し、更に精製することなく以降のステップで使用した。LCMS : m/z 実測値211.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 室温=1.97分 (方法8) [Waters Xbridge C18カラム (3.5 μm , 50×3 mm)]。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 10.04–9.41 (m, 3H),

50

7.72-7.59 (m, 4H).

【1086】

N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル-1-d)-5-シアノピリジン-3-スルホンアミド 154.4 の合成：方法 O：5-シアノピリジン-3-スルホンクロリド (200 mg、0.98 mmol) を、DCM (3.0 mL) に溶解させ、1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-d-1-アミンヒドロクロリド (250 mg、0.98 mmol) をここに添加し、続いてピリジン (0.8 mL、9.87 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。これを水 (10 mL) で希釈し、DCM (2×20 mL) で抽出した。混合した有機層を水 (20 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 154.4 をオフホワイト色の固体として単離した (190 mg、収率 51%)。LCMS： m/z 実測値 376.9 $[M+H]^+$ ，室温 = 1.69 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33×2.1 mm)]。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO)： δ 9.85 (s, 1H)，9.16 (d, $J=1.4$ Hz, 1H)，9.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)，8.45 (t, $J=2.1$ Hz, 1H)，7.49-7.32 (m, 4H)。

10

【1087】

N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル-1-d)-5-シアノ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミドの合成：アルキル化；方法 D：スルホンアミド 154.4 (0.180 g、0.478 mmol) を、密閉管中の DMF (1 mL) に溶解し、 Cs_2CO_3 (233 mg、0.72 mmol) をここに添加した。これを撹拌し、ここにヨウ化メチル (0.15 mL、2.38 mmol) を添加した。次いで反応混合物を室温で 45 分撹拌した。次いで反応物を水 (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。混合した有機層を水 (2×10 mL) 及びブライン (2×10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、これを減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物である実施例 242 を、無色の粘着性ゴムとして単離した (140 mg、収率 75%)。LCMS： m/z 実測値 391.17 $[M+H]^+$ ，室温 = 3.06 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50×2.1 mm)]。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO)： δ 9.85 (s, 1H)，9.16 (d, $J=1.4$ Hz, 1H)，9.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)，8.45 (t, $J=2.1$ Hz, 1H)，7.49-7.32 (m, 4H)。

20

30

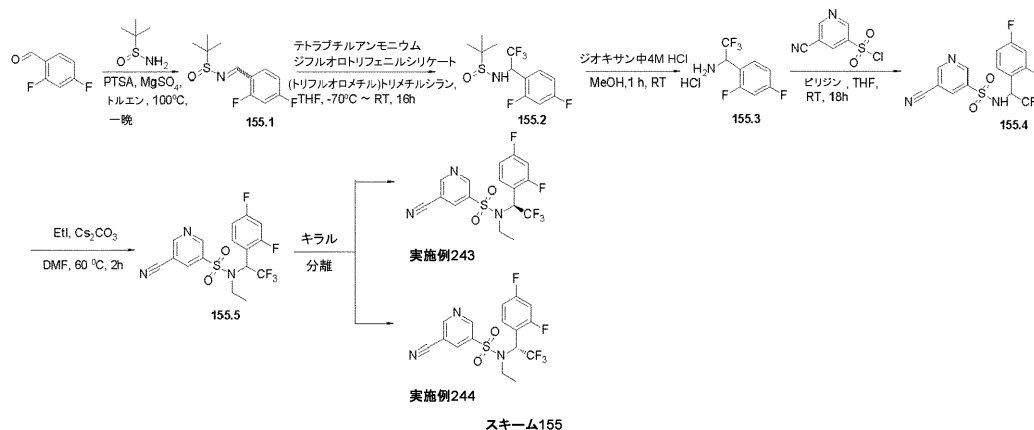
【1088】

実施例 243 及び実施例 244

(S)-5-シアノ-N-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド (実施例 243) 及び (R)-5-シアノ-N-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド (実施例 244)

40

【化 3 6 8】



10

N-（2，4-ジフルオロベンジリデン）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド155.1の合成：方法P-II：2，2，4-ジフルオロベンゾアルデヒド（2.0 g、14.07 mmol）とトルエン（20 mL）中2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（4.14 g、16.88 mmol）との攪拌溶液に、PTSA（100 mg）を添加し、続いて無水MgSO₄を添加した。反応混合物を80°Cで16時間攪拌した。これを室温に冷却し、反応混合物をセライトに通して濾過した。揮発性物質を減圧下で気化させ、粗生成物を、ヘキサン中10% EAを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物を、黄色の油として単離した（400 mg、収率34%）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 8.64（s，1H），8.12-8.05（m，1H），7.52-7.45（m，1H），7.31-7.25（m，1H），1.18（s，9H）。

20

【1089】

N-1-（2，4-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-2，2，2-トリフルオロエチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド155.2の合成：方法Q-I：THF（2 mL）中、中間体155.1（1.0 g、0.88 mmol）の溶液に、THF（1 mL）中テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケート（95 mg、0.17 mmol）を-70°Cで添加し、反応混合物を30分攪拌した。CF₃TMS（0.4 mL、2.64 mmol）を同じ温度で滴下し、反応混合物を-70°Cで4時間攪拌した。次いでこれを-10°Cに加温し、更に4時間攪拌した。反応混合物を、NH₄Cl飽和溶液（2 mL）で-10°Cにおいてクエンチした。次いで、これをNH₄Cl飽和水溶液（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（2×20 mL）で抽出した。混合した有機層を水（10 mL）及びブライン（10 mL）で洗浄し、溶媒を減圧下で気化した。粗生成物を、シリカゲル上でのCCで精製し、化合物155.2を無色のゴムとして単離した（200 mg、収率75%）。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 7.84-7.80（m，1H），7.41-7.32（m，1H），7.30-7.22（m，1H），6.67（d，J=9.5 Hz，1H），5.30-5.23（m，1H），1.10（s，9H）。

30

【1090】

1-（2，4-ジフルオロフェニル）-2，2，2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリド155.3の合成：中間体155.2（200 mg）をMeOH（2 mL）に溶解し、冷却した。ジオキサン（1 mL）中4M HClをここに添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物155.3を更に精製することなく以降のステップで使用した。

40

【1091】

5-シアノ-N-（1-（2，4-ジフルオロフェニル）-2，2，2-トリフルオロエチル）ピリジン-3-スルホンアミド155.4：中間体155.4を、1-（2，4-ジフルオロフェニル）-2，2，2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリド

50

を使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した(600mg、収率64%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.02(s, 1H), 9.20(d, J=1.4Hz, 1H), 9.04(d, J=1.9Hz, 1H), 7.60-7.46(m, 1H), 7.35-7.25(m, 1H), 7.11(t, J=6.3Hz, 1H), 5.55-5.35(m, 1H)。

【1092】

5-シアノ-N-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド155.5の合成: 中間体155.4のエチル化を、Cs₂CO₃を使用し、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である155.5を、淡黄色の粘着性ゴムとして単離した(150mg、収率30%)。LCMS: m/z 実測値406.3 [M+H]⁺, 室温=3.38分(方法2) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]。ラセミ化合物155.5のキラル分離により、両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法: キラル分離法: キラル分離を、Agilent 1200シリーズ機器で行った。カラム名: Chiralpak IG(4.6×250mm) 5μ。周囲温度において1.0ml/分の流量で操作した。移動相は、70%ヘキサンと30%EtOHと0.1%IPAMINEの混合物であり、このイソクラティック混合物の動作を246nmの波長で最大15分まで維持した。

【1093】

実施例243: 明るい黄色の粘着性ゴム(45mg、純度97.71%) LCMS: m/z 実測値406.3 [M+H]⁺, 室温=3.38分(方法2) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 9.20(d, J=2.0Hz, 1H), 9.02(d, J=1.8Hz, 1H), 8.35(t, J=2.0Hz, 1H), 7.55(q, J=8.2Hz, 1H), 7.03-6.87(m, 2H), 6.07(q, J=8.2Hz, 1H), 3.32(q, J=7.1Hz, 2H), 0.92(t, J=7.0Hz, 3H)。

【1094】

実施例244: 明るい黄色の粘着性ゴム(28mg、純度99.12%) LCMS: m/z 実測値406.3 [M+H]⁺, 室温=3.38分(方法2) [Waters Acquity BEH C18カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 9.20(d, J=2.0Hz, 1H), 9.02(d, J=1.8Hz, 1H), 8.35(t, J=2.0Hz, 1H), 7.55(q, J=8.1Hz, 1H), 7.03-6.87(m, 2H), 6.06(q, J=8.3Hz, 1H), 3.32(q, J=7.1Hz, 2H), 0.92(t, J=7.0Hz, 3H)。

【1095】

実施例245及び実施例246

(S)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例245)及び(R)-5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例246)

10

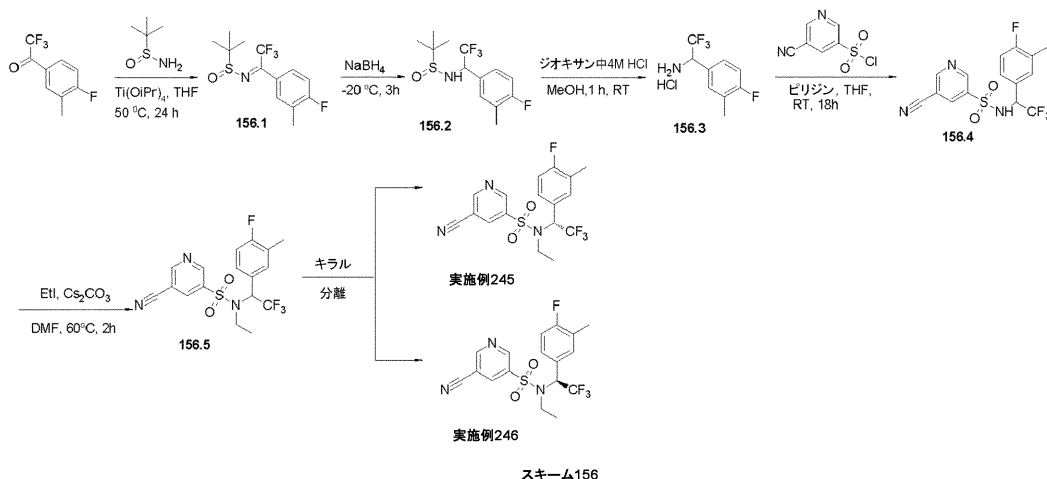
20

30

40

50

【化 3 6 9】



10

20

30

40

50

2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド156.1の合成：中間体156.1を、方法P-Iに記載のプロトコールに従い、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタン-1-オンから合成した。反応物の塊を後処理なしで以降のステップに使用した。

【1096】

2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド156.2の合成：中間体156.2を、方法Yに記載のプロトコールに従い、中間体156.1から合成した。化合物を、ヘキササン中45%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した(1.40g、収率48%)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)：δ 7.25-7.20(m, 2H), 7.05-7.00(m, 1H), 4.86-4.75(m, 1H), 3.85-3.80(m, 1H), 2.28(s, 3H), 1.24(s, 9H)。

【1097】

2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタン-1-アミン156.3の合成：中間体156.2(1.40g)をMeOH(10mL)に溶解し、冷却した。ジオキサン(10mL)中4M HClをここに添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物156.3を更に精製することなく以降のステップで使用した。

【1098】

5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド156.4：中間体156.4を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキササン中の25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した(650mg、収率80%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 9.75-9.65(m, 1H), 9.13(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.38-7.27(m, 1H), 7.27-7.19(m, 1H), 7.02(t, J=8.4Hz, 2H), 5.4-5.3(m, 1H), 2.12(s, 3H)。

【1099】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3

ーメチルフェニル) エチル) ピリジン-3-スルホンアミド 156.5 の合成: 中間体 156.5 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン (1:5) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして化合物 156.5 を得た (350 mg、収率 49%)。LCMS: m/z 実測値 402.3 $[M+H]^+$, 室温 = 3.50 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]。ラセミ化合物 156.5 のキラル分離により、両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法: キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ機器で行った。カラム名: Chiralpak IG (4.6 $\times$ 250 mm) 5 μ 。周囲温度において 1.0 ml/分の流量で操作した。移動相は、70% ヘキサンと 30% EtOH と 0.1% IPAMINE の混合物であり、このイソクラティック混合物の動作を 246 nm の波長で最大 15 分まで維持した。

10

【1100】

実施例 245: 明るい黄色の粘着性ゴム (70 mg、純度 99.22%) LCMS: m/z 実測値 402.3 $[M+H]^+$, 室温 = 3.50 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d): δ 9.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.10–6.98 (m, 1H), 5.72 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.46–3.30 (m, 1H), 3.29–3.13 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.93 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

20

【1101】

実施例 246: 明るい黄色の粘着性ゴム (52 mg、純度 95.11%) LCMS: m/z 実測値 402.3 $[M+H]^+$, 室温 = 3.50 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d): δ 9.23 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.29 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.05 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.73 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.45–3.32 (m, 1H), 3.31–3.17 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

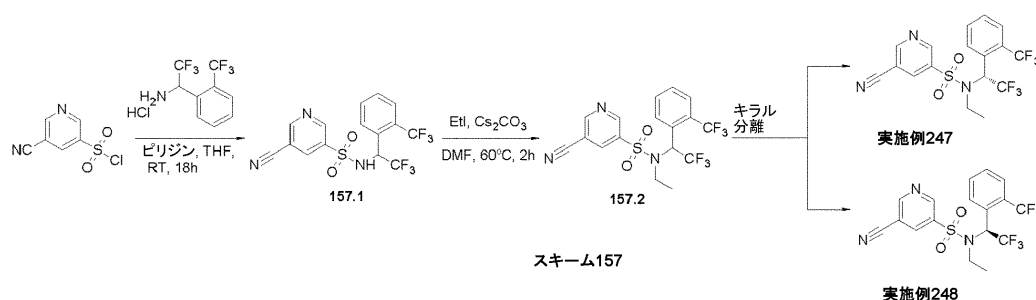
30

【1102】

実施例 247 及び実施例 248

(S)-5-シアノー-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 247) 及び (R)-5-シアノー-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 248)

【化 370】



40

5-シアノー-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 157.1 の合成: スルホンアミド 157

50

． 1 を、 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(2-トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 40% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 157.1 を黄色のゴムとして単離した (400 mg、収率 60%)。LCMS: m/z 実測値 410.0 $[M+H]^+$, 室温 = 1.84 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

【1103】

5-シアノ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 157.2 の合成: 中間体 157.1 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして化合物 157.2 を得た (100 mg、収率 30%)。ラセミ化合物 157.2 のキラル分離により、両方のエナンチオマーを得た。キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ機器で行った。カラム名: Chiralcel OJ-H (4.6 $\times$ 250 mm) 5 μ m。周囲温度において 1.0 mL/分の流量で操作した。移動相は、60% ヘキサンと 20% EtOH と 0.1 mL イソプロピルアミンの混合物であり、このイソクラティック混合物の動作を 264 nm の波長で最大 25 分まで維持した。

【1104】

実施例 247: 褐色の粘着性ゴム (52 mg、純度 98.95%)。LCMS: m/z 実測値 438.19 $[M+H]^+$, 室温 = 2.56 分 (方法 B) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d): δ 9.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 2.1, 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 6.30 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.67 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【1105】

実施例 248: 褐色の粘着性ゴム (40 mg、純度 96.84%)。LCMS: m/z 実測値 438.19 $[M+H]^+$, 室温 = 2.56 分 (方法 B) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d): δ 9.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6, 7.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 6.30 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 0.67 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【1106】

実施例 249 及び実施例 250

(S)-5-シアノ-N-(1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド (実施例 249) 及び (R)-5-シアノ-N-(1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエチル)-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド (実施例 250)

10

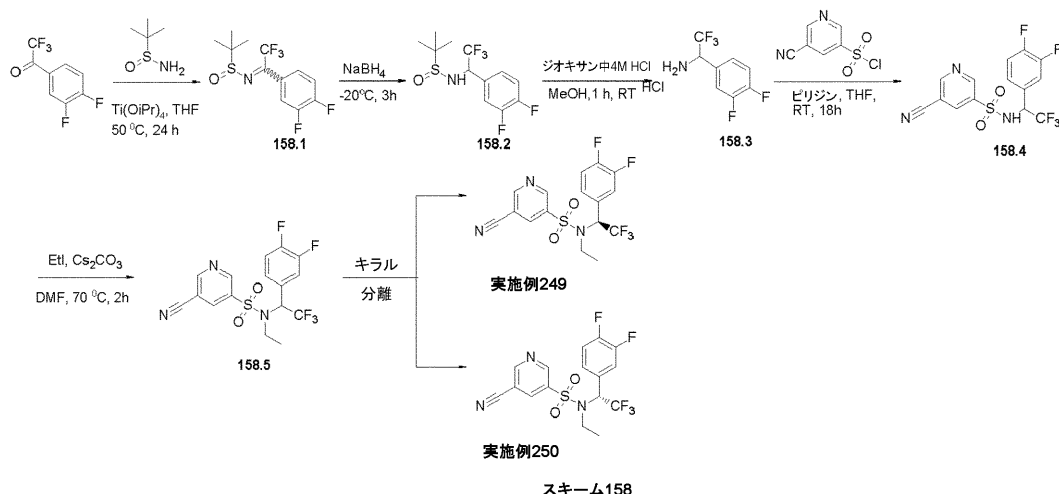
20

30

40

50

【化 3 7 1】



10

20

30

40

50

N - (1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド 158.1 の合成：中間体 158.1 を、方法 P - I に記載のプロトコールに従い、1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - オンから合成した。反応物の塊を後処理なしで以降のステップに使用した。

【1107】

N - (1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド 158.2 の合成：中間体 158.2 を、方法 Y に記載のプロトコールに従い、中間体 158.1 から合成した。化合物を、ヘキサン中 45 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した (1.6 g、収率 55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ 7.73 - 7.60 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 6.70 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 1.05 (s, 9H)。

【1108】

1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミン 158.3 の合成：中間体 158.2 (1.60 g) を MeOH (10 mL) に溶解し、冷却した。ジオキサン (10 mL) 中 4M HCl をここに添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物 158.3 を更に精製することなく以降のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ 9.67 - 9.56 (brs, 1H), 7.83 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 5.65 - 5.55 (m, 1H)。

【1109】

5 - シアノ - N - (1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド 158.4 : 中間体 158.4 を、1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミンヒドロクロリドを使用し、方法 O に記載のプロトコールに従い、5 - シアノピリジン - 3 - スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の 25 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した (650 mg、収率 80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 9.90 - 9.80 (brs, 1H), 9.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 5.58 - 5.55 (m, 1H)。

【1110】

5-シアノ-N-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド158.5の合成：中間体158.5のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い実施した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして化合物158.5を得た(240mg、収率34%)。LCMS:m/z 実測値406.16 [M+H]⁺, 室温=3.33分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)]。

【1111】

ラセミ化合物158.5のキラル分離により、両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、CHIRALPAK IGカラム(21mm×25cm)、5 μを使用することでTHAR-SFC-80装置で行った。35℃の温度で操作し、50 mL/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の90%CO₂及びメタノール10%を使用した。このイソクラティック混合物を最大9分まで動作させ、220nmの波長で100 barの等圧条件も維持した。

10

【1112】

実施例249：無色の粘着性ゴム(22mg、純度99.94%)。LCMS:m/z 実測値406.16 [M+H]⁺, 室温=3.33分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)] ; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 9.24(d, J=2.1Hz, 1H), 9.05(d, J=1.8Hz, 1H), 8.39(t, J=1.9Hz, 1H), 7.42-7.32(m, 1H), 7.32-7.20(m, 2H), 5.76(q, J=8.2Hz, 1H), 3.50-3.36(m, 1H), 3.28-3.14(m, 1H), 0.96(t, J=7.1Hz, 3H)。

20

【1113】

実施例250：無色の粘着性ゴム(46mg、純度98.86%)。LCMS:m/z 実測値406.16 [M+H]⁺, 室温=3.33分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm, 50×2.1mm)] ; ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 9.24(d, J=2.1Hz, 1H), 9.07(d, J=1.8Hz, 1H), 8.39(t, J=2.0Hz, 1H), 7.42-7.32(m, 1H), 7.32-7.20(m, 2H), 5.76(q, J=8.2Hz, 1H), 3.50-3.36(m, 1H), 3.28-3.14(m, 1H), 0.96(t, J=7.1Hz, 3H)。

30

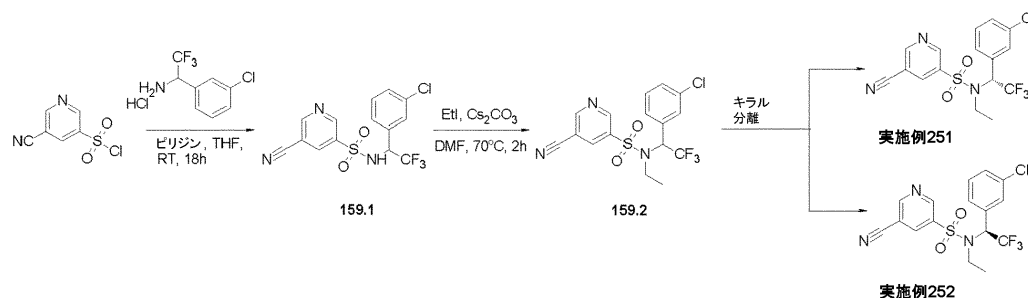
【1114】

実施例251及び実施例252

(R)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド(実施例251)及び(S)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド(実施例252)

【化372】

40



50

N-(1-(3-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノピリジン-3-スルホンアミド 5.1 の合成：スルホンアミド 159.1 を、1-(3-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い 5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 30% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 159.1 を黄色のゴムとして単離した (400 mg、収率 60%)。LCMS: m/z 実測値 376.0 [M+H]⁺, 室温 = 3.84 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μm, 33 × 2.1 mm)]。

【1115】

N-(1-(3-クロロフェニル)-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド 159.2 の合成：中間体 159.1 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして化合物 159.2 を得た (140 mg、収率 35%)。LCMS: m/z 実測値 404.14 [M+H]⁺, 室温 = 3.22 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)]。ラセミ化合物 5.2 のキラル分離により、両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ機器で行った。カラム名：Chiralpak IG (250 × 2.1 mm)、5 μm、周囲温度において 21.0 mL/分の流量で操作した。移動相：90% ヘキサンと 0.3% イソプロパノールとの混合物であり、このイソクラティック混合物を 246 nm の波長で最大 25 分まで維持した。

【1116】

実施例 251：褐色の粘着性ゴム (52 mg、純度 99.39%)。LCMS: m/z 実測値 404.14 [M+H]⁺, 室温 = 3.22 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)]；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 5.77 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【1117】

実施例 252：褐色の粘着性ゴム (35 mg、純度 98.11%)。LCMS: m/z 実測値 404.14 [M+H]⁺, 室温 = 3.22 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)]；¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 5.77 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.69-3.33 (m, 1H), 3.31-3.14 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【1118】

実施例 253 及び実施例 254

(S)-N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド (実施例 253) 及び (R)-N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド (実施例 254)

10

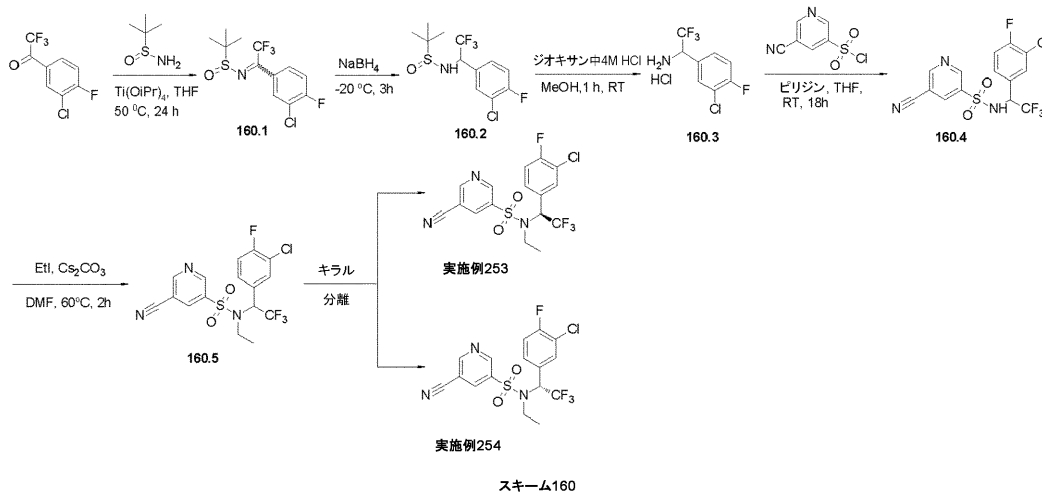
20

30

40

50

【化 3 7 3】



10

N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド160.1の合成：中間体16.1を、方法P-Iに記載のプロトコールに従い、1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オンから合成した。反応物の塊を後処理なしで以降のステップに使用した。

20

【1119】

N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド160.2の合成：中間体160.1を、方法Yに記載のプロトコールに従い、中間体160.1から合成した。化合物を、ヘキササン中45%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した(1.4g、収率48%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.86(d, J=6.0Hz, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.51-7.48(m, 1H), 6.72(d, J=10.0Hz, 1H), 5.35-5.30(m, 1H), 1.05(s, 3H)。

30

【1120】

1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン160.3の合成：中間体160.2(1.40g)をMeOH(10mL)に溶解し、冷却した。ジオキサン(10mL)中4M HClをここに添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物160.3を更に精製することなく以降のステップで使用した。

【1121】

N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノピリジン-3-スルホンアミド160.4の合成：中間体160.4を、1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキササン中の25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した(650mg、収率80%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.82(s, 1H), 9.17(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.63(d, J=6.5Hz, 1H), 7.46-7.35(m, 2H), 5.60-5.50(m, 1H)。

40

【1122】

N-(1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-シアノ-N-エチルピリジン-3-スルホンアミド160.5の合成：中間体

50

160.5のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル－ヘキサン（5：1）を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして化合物160.5を得た（172mg、収率25%）。LCMS： m/z 実測値422.13 $[M+H]^+$ ，室温＝3.24分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μ m、50×2.1mm）]；ラセミ化合物160.5のキラル分離によって両方のエナンチオマーがもたらされる。キラル分離を、CHIRALPAK IGカラム（21mm×25cm）、5 μ を使用することでTHAR SFC-80の装置で行った。35℃の温度で操作し、60mL／分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の80%CO₂及び（ヘキサン／メタノール／イソプロパノール－70：20：10）20%を使用した。このイソクラティック混合物を最大14分まで動作させ、228nmの波長で100barの等圧条件も維持した。

10

【1123】

実施例253：無色の粘着性ゴム（20mg、純度99.09%）。LCMS： m/z 実測値422.14 $[M+H]^+$ ，室温＝3.24分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μ m、50×2.1mm）]；¹H NMR（400MHz，クロロホルム-*d*）： δ 9.24（s，1H），9.06（s，1H），8.39（s，1H），7.54（d，*J*=5.4Hz，1H），7.48－7.37（m，1H），7.27－7.18（m，1H），5.76（q，*J*=7.5Hz，1H），3.48－3.36（m，1H），3.28－3.16（m，1H），0.98（t，*J*=7.0Hz，3H）。

20

【1124】

実施例254：無色の粘着性ゴム（18mg、純度98.09%）。LCMS： m/z 実測値422.12 $[M+H]^+$ ，室温＝3.25分（方法B）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μ m、50×2.1mm）]；¹H NMR（400MHz，クロロホルム-*d*）： δ 9.24（s，1H），9.09－9.03（m，1H），8.39（s，1H），7.54（d，*J*=5.7Hz，1H），7.48－7.36（m，1H），7.28－7.18（m，1H），5.83－5.69（m，1H），3.49－3.38（m，1H），3.26－3.16（m，1H），0.98（t，*J*=7.1Hz，3H）。

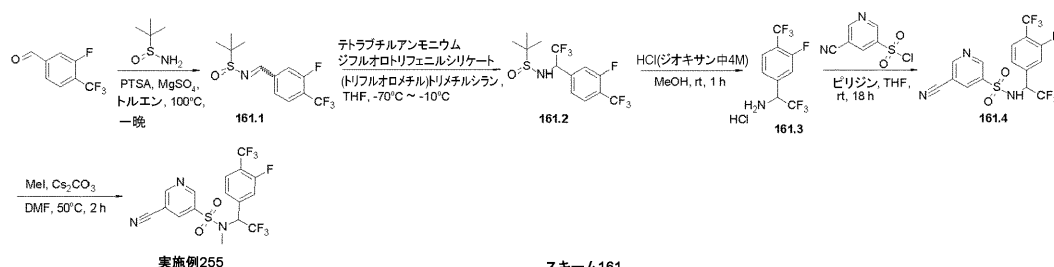
30

【1125】

実施例255

5－シアノ－*N*－メチル－*N*－（2，2，2－トリフルオロ－1－（3－フルオロ－4－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピリジン－3－スルホンアミド

【化374】



40

N－（3－フルオロ－4－（トリフルオロメチル）ベンジリデン）－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド161.1の合成：中間体161.1を、方法P－IIに記載のプロトコールに従い、3－フルオロ－4－（トリフルオロメチル）ベンゾアルデヒドから合成した。粗化合物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物161.1を黄色のゴムとして単離した（2.0g、収率65%）。¹H NMR（400MHz，DMSO-*d*₆）： δ 8.66（s，1H），8.06（d，*J*=11.6Hz，1H），8.0－7.95（m，2H）。

50

【1126】

2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド161.2の合成：中間体161.2を、方法Q-Iに記載のプロトコールに従い、中間体161.1から合成した。粗化合物を、ヘキサン中10%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物161.2を黄色のゴムとして単離した(1.2g、収率47%)。LCMS:m/z 実測値366.2 [M+H]⁺, 室温=2.29分(方法12) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

【1127】

2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド161.3の合成：中間体161.2(1.20g)をMeOH(10mL)に溶解し、冷却した。ジオキサン(10mL)中4M HClをここに添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物7.3を更に精製することなく以降のステップで使用した。LCMS:m/z 実測値262.0 [M+H]⁺, 室温=1.76分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

【1128】

5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド161.4の合成：中間体161.4を、2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した(350mg、収率38%)。LCMS:m/z 実測値428.0 [M+H]⁺, 室温=1.91分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

【1129】

5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体161.4のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(1:5)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の粘着性ゴムとして化合物(実施例255)を得た(20mg、純度97.61%、収率22%)。LCMS:m/z 実測値442.0 [M+H]⁺, 室温=1.98分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]；¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d)¹: δ 9.23(d, J=1.9 Hz, 1H), 9.09(d, J=1.8 Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 7.73(t, J=7.7 Hz, 1H), 7.43-7.32(m, 2H), 5.90(q, J=7.9 Hz, 1H), 2.80(s, 3H)。

【1130】

実施例256及び実施例257

(S)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例256)及び(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例257)

10

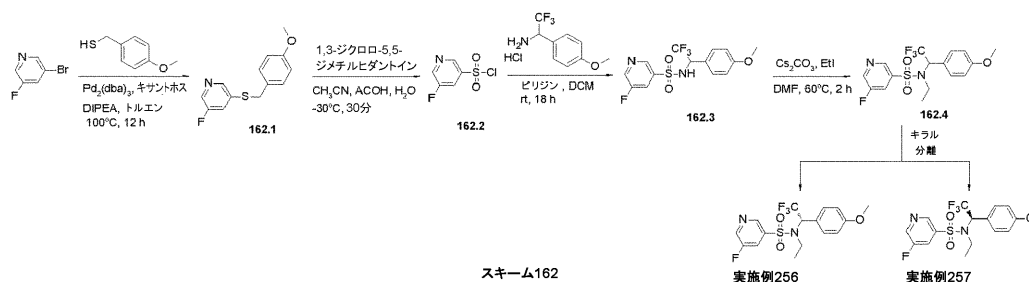
20

30

40

50

【化 3 7 5】



10

3-フルオロ-5-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリミジン162.1の合成：中間体162.1を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法Iに記載のものと同様の方法に従い、3-ブロモ-5-フルオロピリミジンから合成した。粗生成物を、20%酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物162.1を黄色のゴムとして得た(2.5g、収率86%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.36-8.33(m, 2H), 7.81-7.76(m, 1H), 7.31-7.26(m, 2H), 6.89-6.84(m, 2H), 4.30(s, 2H), 3.71(s, 3H)。

【1131】

5-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリド162.2の合成：スルホニルクロリド162.2を、方法Tに記載の手順に従って中間体162.1から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

20

【1132】

5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド162.3の合成：スルホンアミド162.3を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコールに従い、スルホニルクロリド162.2から合成した。化合物を、ヘキサン中15%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物162.3を黄色のゴムとして単離した(220mg、収率30%)。LCMS:m/z 実測値365.0[M+H]⁺, 室温=1.78分(方法3)[YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

30

【1133】

N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド162.4の合成：中間体162.3のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い、60℃で予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物162.4を無色のゴムとして得た(90mg、収率38%)。LCMS:m/z 実測値393.16[M+H]⁺, 室温=3.16分(方法2)[Waters Acquity BEH C8カラム(1.7μm, 50×2.1mm)]。ラセミ化合物162.4のキラル分離により、両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：分取SFCを、Reflect C-アミロースAカラム(30mm×250mm)、5μmを使用することでWaters UV検出器w2489を搭載したWaters sfc-80装置で行った。35℃の温度で操作し、60mg/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の60%CO₂及び(MeOH)40%を使用した。このイソクラティック混合物を最大7分まで動作させ、228nmの波長で100barの等圧条件も維持した。

40

【1134】

実施例256：無色の粘着性ゴム(45mg、純度96.99%)。LCMS:m/z 実測値393.16[M+H]⁺, 室温=3.18分(方法2)[Waters Acq

50

u i t y B E H C 8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.90 (s, 1H), 8.70–8.63 (m, 1H), 7.86–7.78 (m, 1H), 7.43–7.34 (m, 2H), 6.96–6.88 (m, 2H), 5.75 (q, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43–3.31 (m, 1H), 3.28–3.16 (m, 1H), 1.00–0.90 (m, 3H), 7.33–7.24 (m, 3H)。

【1135】

実施例 257 : 無色の粘着性ゴム (50 mg、純度 98.66%)。LCMS : m/z 実測値 393.14 [$M+H$] $^+$, 室温 = 3.18 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.86–7.78 (m, 1H), 7.38 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.75 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.43–3.29 (m, 1H), 3.30–3.16 (m, 1H), 0.94 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

10

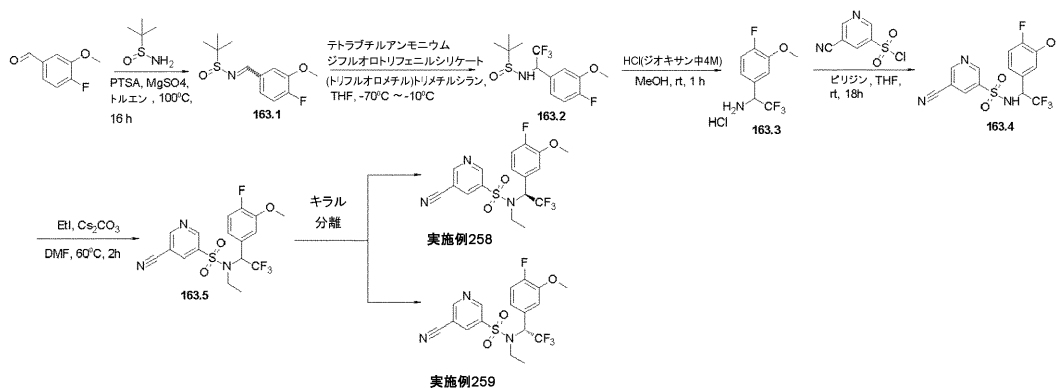
【1136】

実施例 258 及び実施例 259

(S) – 5 – シアノ – N – エチル – N – (2, 2, 2 – トリフルオロ – 1 – (4 – フルオロ – 3 – メトキシフェニル) エチル) ピリジン – 3 – スルホンアミド (実施例 258) 及び (R) – 5 – シアノ – N – エチル – N – (2, 2, 2 – トリフルオロ – 1 – (4 – フルオロ – 3 – メトキシフェニル) エチル) ピリジン – 3 – スルホンアミド (実施例 259)

20

【化 376】



30

N – (4 – フルオロ – 3 – メトキシベンジリデン) – 2 – メチルプロパン – 2 – スルフィンアミド 163.1 の合成 : 中間体 163.1 を、方法 P – II に記載のプロトコールに従い、4 – フルオロ – 3 – メトキシベンゾアルデヒドから合成した。粗化合物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 163.1 を黄色のゴムとして単離した (2.5 g、収率 73%)。LCMS : m/z 実測値 257.99 [$M+H$] $^+$, 室温 = 2.01 分 (方法 31) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]。

40

【1137】

2 – メチル – N – (2, 2, 2 – トリフルオロ – 1 – (4 – フルオロ – 3 – メトキシフェニル) エチル) プロパン – 2 – スルフィンアミド 163.2 の合成 : 中間体 163.1 から合成した。粗化合物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 162.2 を黄色のゴムとして単離した (520 mg、収率 29%)。LCMS : m/z 実測値 327.97 [$M+H$] $^+$, 室温 = 2.16 分 (方法 31) [Waters Acquity BEH C18 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]。

50

1 mm)] 。

【1138】

2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド 163. 3の合成：中間体 163. 2 (600 mg) を MeOH (6 mL) に溶解し、冷却した。ジオキサン (6 mL) 中 4 M HCl をここに添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物 163. 3 を更に精製することなく以降のステップで使用した。LCMS: m/z 実測値 224. 2 [M+H]⁺, 室温=1. 62分 (方法12) [YMC Triart C18カラム (3 μm, 33×2. 1mm)] 。

【1139】

5-シアノ-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 163. 4の合成：中間体 163. 4 を、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコルに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中の25%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色のゴムとして単離した (550 mg、収率53%)。LCMS: m/z 実測値 390. 0 [M+H]⁺, 室温=1. 79分 (方法3) [YMC Triart C18カラム (3 μm, 33×2. 1mm)] 。

【1140】

5-シアノ-N-エチル-N-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 163. 5の合成：中間体 163. 4のエチル化を、方法Dに記載のプロトコルに従い、60℃で予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン (5:1) を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 163. 5 を無色のゴムとして得た (200 mg、収率40%)。LCMS: m/z 実測値 418. 0 [M+H]⁺, 室温=3. 15分 (方法3) [YMC Triart C18カラム (3 μm, 33×2. 1mm)]。分取SFCを、Chiralpak IGカラム (21mm×250mm)、5 μmを使用することでWaters UV検出器w2489を搭載したWaters SFC-80装置で行った。35℃の温度で操作し、60 g/minの流量を維持した。移動相として超臨界状態の80%CO₂及びMeOH 20%を使用した。このイソクラティック混合物を最大7分まで動作させ、220 nmの波長で100 barの等圧条件も維持した。

【1141】

実施例 258：黄色の粘着性ゴム (40 mg、純度99. 26%)。LCMS: m/z 実測値 418. 17 [M+H]⁺, 室温=3. 15分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1. 7 μm, 50×2. 1mm)]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9. 38 (d, J=1. 6 Hz, 1H), 9. 30 (s, 1H), 8. 96 (s, 1H), 7. 26 (dd, J=8. 6, 11. 0 Hz, 1H), 7. 13-6. 95 (m, 2H), 6. 02 (q, J=8. 2 Hz, 1H), 3. 74 (s, 3H), 3. 52-3. 40 (m, 1H), 3. 39-3. 30 (m, 1H), 1. 02 (t, J=6. 8 Hz, 3H)。

【1142】

実施例 259：黄色の粘着性ゴム (50 mg、純度97. 90%)。LCMS: m/z 実測値 418. 17 [M+H]⁺, 室温=3. 14分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1. 7 μm, 50×2. 1mm)]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9. 38 (d, J=1. 9 Hz, 1H), 9. 30 (d, J=1. 3 Hz, 1H), 8. 96 (s, 1H), 7. 26 (dd, J=8. 6, 11. 1 Hz, 1H), 7. 11-6. 99 (m, 2H), 6. 02 (q, J=8. 7 Hz, 1H), 3. 74 (s, 3H), 3. 54-3. 40 (m, 1H), 3. 40-3. 32 (m, 1H), 1. 02 (t, J=6. 8 Hz, 3H)。

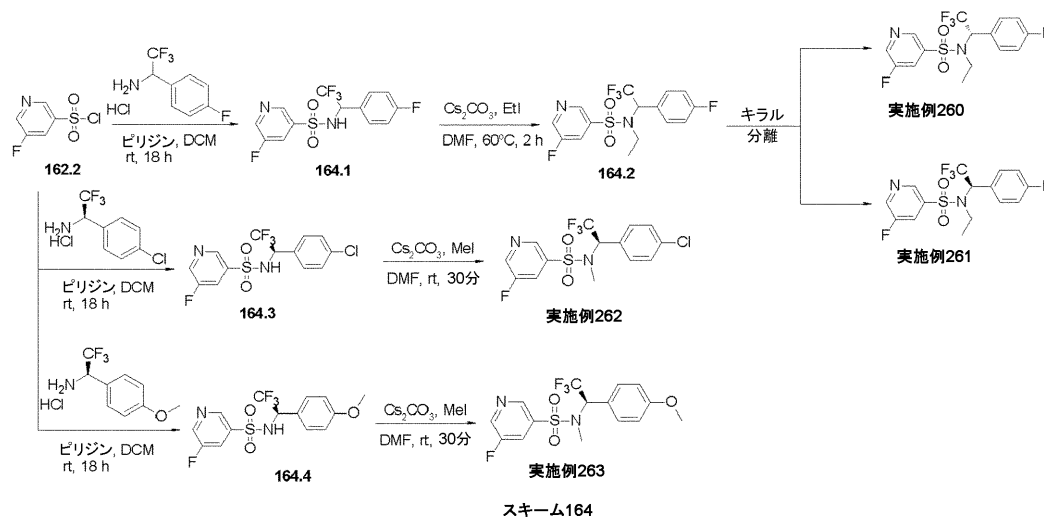
【1143】

実施例260～実施例263

(S)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例260)、(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例261)、(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-フルオロ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド(実施例262)及び(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド(実施例263)

10

【化377】



20

5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド164.1: スルホンアミド164.1を、(R)-1-(4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコルに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホンクロリド162.2から合成した。化合物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物164.1を黄色のゴムとして単離した(220mg、収率40%)。LCMS: m/z 実測値353.0 [M+H]⁺, 室温=1.80分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。

30

【1144】

N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド164.2の合成: 中間体164.1のエチル化を、方法Dに記載のプロトコルに従い、60℃で予備成形した。粗生成物を、酢酸エチル-ヘキサン(5:1)を使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物164.2を無色のゴムとして得た(175mg、収率38%)。LCMS: m/z 実測値381.0 [M+H]⁺, 室温=1.96分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3μm, 33×2.1mm)]。分取SFCを、Chiralpak IGカラム(21mm×250mm)、5μmを使用することでWaters UV検出器w2489を搭載したWaters SFC-80装置で行った。35℃の温度で操作し、60gm/分の流量を維持した。移動相として超臨界状態の80%CO₂及びMeOH20%を使用した。このイソクラティック混合物を最大7分まで動作させ、220nmの波長で100barの等圧条件も維持した。

40

【1145】

実施例260: 黄色の粘着性ゴム(32mg、純度97.82%)。LCMS: m/z

50

実測値 381.15 [M+H]⁺, 室温=3.17分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μm, 50×2.1mm)]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.36–8.28 (m, 1H), 7.44 (t, J=5.7, 8.2 Hz, 2H), 7.23 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.06 (q, J=8.4 Hz, 1H), 3.49–3.23 (m, 2H), 0.95 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

【1146】

実施例 261: 黄色の粘着性ゴム (31 mg、純度 94.13%)。LCMS: m/z 実測値 381.11 [M+H]⁺, 室温=3.17分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μm, 50×2.1mm)]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.36–8.28 (m, 1H), 7.44 (dd, J=5.2, 8.7 Hz, 2H), 7.23 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.05 (q, J=8.6 Hz, 1H), 3.47–3.29 (m, 2H), 0.95 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

10

【1147】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-5-フルオロピリジン-3-スルホンアミド 164.3 の合成: スルホンアミド 164.3 を、(R)-1-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 164.2 を黄色のゴムとして単離した (400 mg、収率 58%)。LCMS: m/z 実測値 368.9 [M+H]⁺, 室温=1.88分 (方法3) [YMC Triart C18カラム (3 μm, 33×2.1mm)]。

20

【1148】

(R)-N-(1-(4-クロロフェニル)-(2,2,2-トリフルオロ)-5-フルオロ-N-メチルピリジン-3-スルホンアミドの合成: 中間体 164.3 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の粘着性ゴムとして化合物 (実施例 262) を得た (62 mg、純度 99.52%)。LCMS: m/z 実測値 383.21 [M+H]⁺, 室温=3.18分 (方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム (1.7 μm, 50×2.1mm)]; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.40 (q, J=8.8 Hz, 4H), 5.83 (q, J=8.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H)。

30

【1149】

(R)-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 164.4 の合成: スルホンアミド 164.4 を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 164.4 を黄色のゴムとして単離した (400 mg、収率 58%)。LCMS: m/z 実測値 365.0 [M+H]⁺, 室温=1.82分 (方法3) [YMC Triart C18カラム (3 μm, 33×2.1mm)]。

40

【1150】

(R)-5-フルオロ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成: 中間体 164.4 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色

50

の粘着性ゴムとして化合物（実施例 263）を得た（80 mg、純度 97.97%）。LCMS: m/z 実測値 379.14 $[M+H]^+$, 室温 = 3.14 分（方法 2）[Waters Acquity BEH C8 カラム（1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm）]; ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム- d ）: δ 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.86–7.76 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.80 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).

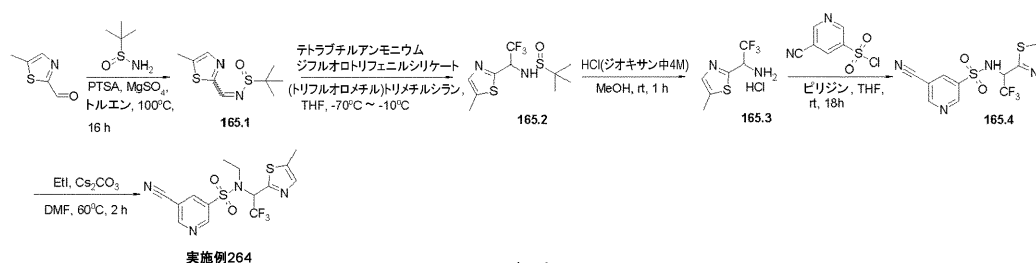
【1151】

実施例 264

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(5-メチルチアゾール-2-イル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

10

【化 378】



20

2-メチル-N-((5-メチルチアゾール-2-イル)メチレン)プロパン-2-スルフィンアミド 165.1 の合成: 中間体 165.1 を、方法 P-III に記載のプロトコールに従い、5-メチルチアゾール-2-カルバルデヒドから合成した。粗化合物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 165.1 を黄色の油として単離した（2.5 g、収率 69%）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）: δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

【1152】

2-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(5-メチルチアゾール-2-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド 165.2 の合成: 中間体 165.1 を、方法 Q-I に記載のプロトコールに従い、中間体 165.1 から合成した。粗化合物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 165.2 を黄色のゴムとして単離した（1.60 g、収率 79%）。LCMS: m/z 実測値 301.0 $[M+H]^+$, 室温 = 1.73 分（方法 3）[YMC Triart C18 カラム（3 μm , 33 $\times$ 2.1 mm）]。

30

【1153】

2,2,2-トリフルオロ-1-(5-メチルチアゾール-2-イル)エタン-1-アミンヒドロクロリドの合成: 中間体 165.2（600 mg）を MeOH（6 mL）に溶解し、冷却した。ジオキサン（6 mL）中 4M HCl をここに添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物 165.3 を更に精製することなく以降のステップで使用した。LCMS: m/z 実測値 196.9 $[M+H]^+$, 室温 = 1.36 分（方法 3）[YMC Triart C18 カラム（3 μm , 33 $\times$ 2.1 mm）]。

40

【1154】

5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(5-メチルチアゾール-2-イル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 165.4 の合成: スルホンアミド 165.4 を、2,2,2-トリフルオロ-1-(5-メチルチアゾール-2-イル)フェニルエタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 20%

50

酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 165.4 を黄色のゴムとして単離した (300 mg、収率 33%)。LCMS: m/z 実測値 363.0 $[M+H]^+$, 室温 = 1.72 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

【1155】

5-シアノ-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(5-メチルチアゾール-2-イル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成: 中間体 165.4 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の粘着性ゴムとして化合物 (実施例 264) を得た (80 mg、純度 97.97%、収率 15%)。LCMS: m/z 実測値 391.14 $[M+H]^+$, 室温 = 3.08 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1 mm)]; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d): δ 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.99 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.63-3.11 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

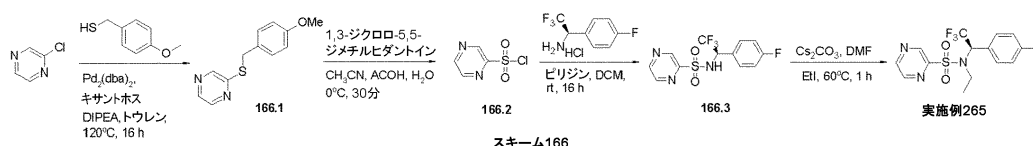
【1156】

実施例 265

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラジン-2-スルホンアミド

20

【化 379】



2-((4-メトキシベンジル)チオ)ピラジン 166.1 の合成: 中間体 166.1 を、(4-メトキシフェニル)メタンチオールを使用し、方法 I に記載のものと同様の方法に従い、2-クロロピラジンから合成した。粗生成物を、20% 酢酸エチル-ヘキサンを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 166.1 を黄色のゴムとして得た (2.50 g、収率 61%)。LCMS: m/z 実測値 233.0 $[M+H]^+$, 室温 = 1.85 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

30

【1157】

ピラジン-2-スルホニルクロリド 166.2 の合成: スルホニルクロリド 166.2 を、方法 T に記載の手順に従って中間体 166.1 から合成した。粗スルホニルクロリドを、更に精製することなく以降のステップで直ちに使用した。

【1158】

(R)-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピラジン-2-スルホンアミド 166.3 の合成: スルホンアミド 166.3 を、方法 O に記載のプロトコールに従い、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、スルホニルクロリド 166.2 から合成した。化合物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 166.3 を黄色のゴムとして単離した (95 mg、収率 26%)。LCMS: m/z 実測値 336.1 $[M+H]^+$, 室温 = 1.74 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μ m, 33 $\times$ 2.1 mm)]。

40

【1159】

(R)-N-エチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル

50

エチル)ピラジン-2-スルホンアミドの合成：中間体1266-3のエチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の粘着性ゴムとして化合物(実施例265)を得た(35mg、純度98.66%、収率34%)。LCMS： m/z 実測値364.14 $[M+H]^+$ ，室温=3.42分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm ，50×2.1mm)]。 ^1H NMR(400MHz，クロロホルム- d)： δ 9.19(s，1H)，8.79(d， $J=1.6$ Hz，1H)，8.64(s，1H)，7.52(dd， $J=5.1$ ，8.3Hz，2H)，7.09(t， $J=8.4$ Hz，2H)，5.79(q， $J=8.4$ Hz，1H)，3.58–3.39(m，2H)，0.95(t， $J=6.8$ Hz，3H)。

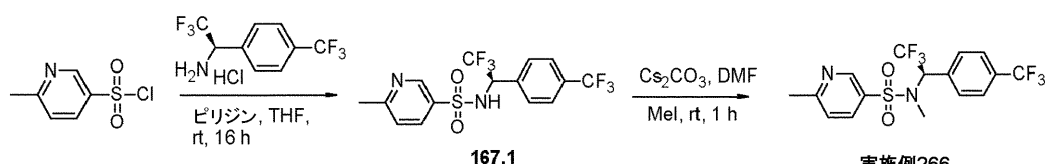
10

【1160】

実施例266

(R)-N，6-ジメチル-N-(2，2，2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化380】



スキーム167

20

(R)-6-メチル-N-(2，2，2-トリフルオロ-1-(4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド167.1の合成：スルホンアミド167.1を、(R)-2，2，2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い、6-メチルピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物167.1を黄色のゴムとして単離した(200mg、収率48%)。LCMS： m/z 実測値399.0 $[M+H]^+$ ，室温=1.84分(方法3) [YMC Triart C18カラム(3 μm ，33×2.1mm)]。

30

【1161】

(R)-N，6-ジメチル-N-(2，2，2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体167.1のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の粘着性ゴムとして化合物(実施例266)を得た(50mg、純度99.61%、収率47%)。LCMS： m/z 実測値413.17 $[M+H]^+$ ，室温=3.56分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm ，50×2.1mm)]。 ^1H NMR(400MHz，クロロホルム- d) δ 8.95(s，1H)，7.99(d， $J=8.0$ Hz，1H)，7.69(d， $J=8.0$ Hz，2H)，7.59(d， $J=8.0$ Hz，2H)，7.32(d， $J=8.4$ Hz，1H)，5.94(q， $J=8.0$ Hz，1H)，2.70(s，3H)，2.66(s，3H)。

40

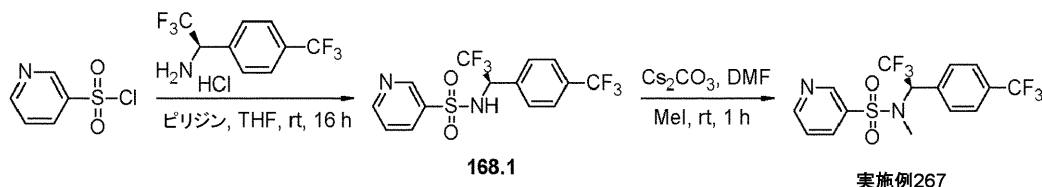
【1162】

実施例267

(R)-N-メチル-N-(2，2，2-トリフルオロ-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

50

【化 3 8 1】



スキーム168

(R) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)
エチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド 1 6 8 . 1 の合成 : スルホンアミド 1 6 8 . 1 を
、方法 O に記載のプロトコールに従い、(R) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 -
(トリフルオロメチル) フェニル) エタン - 1 - アミンヒドロクロリドを使用して、ピリ
ジン - 3 - スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 2 0 % 酢酸エチルを
使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 1 6 8 . 1
を黄色のゴムとして単離した (1 8 0 m g 、収率 4 2 %) 。 L C M S : m / z 実測値 3
8 5 . 0 [M + H] ⁺ , 室温 = 1 . 8 4 分 (方法 3) [Y M C T r i a r t C 1 8 カ
ラム (3 μ m , 3 3 × 2 . 1 m m)] 。

【1 1 6 3】

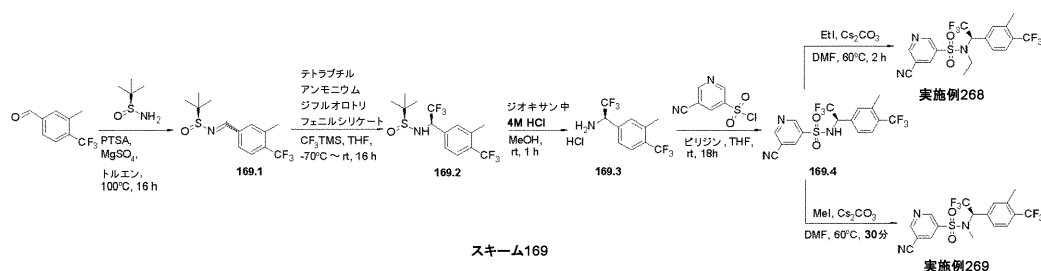
(R) - N - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - (トリフルオロメ
チル) フェニル) エチル) ピリジン - 3 - スルホンアミドの合成 : 中間体 1 6 8 . 1 のメ
チル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 2
0 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色
の粘着性ゴムとして化合物 (実施例 2 6 7) を得た (5 5 m g 、純度 9 9 . 5 0 % 、収率
2 5 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ 9 . 0 9 (s , 1 H)
、 8 . 8 4 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) , 8 . 1 4 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7
. 6 9 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 5 9 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 5
0 (t , J = 4 . 8 , 8 . 0 H z , 1 H) , 5 . 9 4 (q , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 2
. 7 3 (s , 3 H) 。

【1 1 6 4】

実施例 2 6 8 及び実施例 2 6 9

(R) - 5 - シアノ - N - エチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (3 - メチ
ル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (実
施例 2 6 8) 及び (R) - 5 - シアノ - N - メチル - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ -
1 - (3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピリジン - 3 - スル
ホンアミド (実施例 2 6 9)

【化 3 8 2】



スキーム169

(S) - 2 - メチル - N - (3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジリデン)
プロパン - 2 - スルフィンアミド 1 6 9 . 1 の合成 : 中間体 1 6 9 . 1 を、(S) - 2 -
メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドを使用し、方法 P - I I に記載のプロトコールに
従い、3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾアルデヒドから合成した。粗化
合物を、ヘキサン中 1 0 % 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィ

ーで精製し、所望の化合物 169.1 を黄色の油として単離した (1.20 g、収率 77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.2 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H)。

【1165】

(S)-2-メチル-N-((R)-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィнамид) 169.2 の合成: 中間体 169.2 を、方法 Q-I に記載のプロトコールに従い、中間体 169.1 から合成した。粗化合物を、ヘキサン中 10% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 169.2 を黄色のゴムとして単離した (570 mg、収率 76%)。LCMS: m/z 実測値 362.1 [M+H]⁺, 室温=1.97 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μm, 33 × 2.1 mm)]。

10

【1166】

(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-アミン 169.3 の合成: 中間体 169.2 (600 mg) を MeOH (2 mL) に溶解し、冷却した。ジオキサン (2 mL) 中 4 M HCl をここに添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で気化し、粗化合物 169.3 を更に精製することなく以降のステップで使用した。LCMS: m/z 実測値 258.0 [M+H]⁺, 室温=1.71 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μm, 33 × 2.1 mm)]。

20

【1167】

(R)-5-シアノ-N-((2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド 169.4 の合成: スルホンアミド 169.4 を、(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリド 169.3 を使用して、方法 O に記載のプロトコールに従い、5-シアノピリジン-3-スルホニルクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物 169.4 を黄色のゴムとして単離した (200 mg、純度 47%)。LCMS: m/z 実測値 424.0 [M+H]⁺, 室温=1.92 分 (方法 3) [YMC Triart C18 カラム (3 μm, 33 × 2.1 mm)]。

30

【1168】

(R)-5-シアノ-N-エチル-N-((2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド) の合成: 中間体 169.4 のエチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中 20% 酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の粘着性ゴムとして化合物 (実施例 268) を得た (30 mg、純度 96.90%、収率 44%)。LCMS: m/z 実測値 452.21 [M+H]⁺, 室温=3.37 分 (方法 2) [Waters Acquity BEH C8 カラム (1.7 μm, 50 × 2.1 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.26 (d, J=1.9 Hz, 1H), 9.06 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.39 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=10.1 Hz, 2H), 5.80 (q, J=8.3 Hz, 1H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 1H), 2.52 (d, J=2.0 Hz, 3H), 0.96 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

40

【1169】

(R)-5-シアノ-N-メチル-N-((2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド) の合成: 中間体 169.4 のメチル化を、方法 D に記載のプロトコールに従い予備成形した。

50

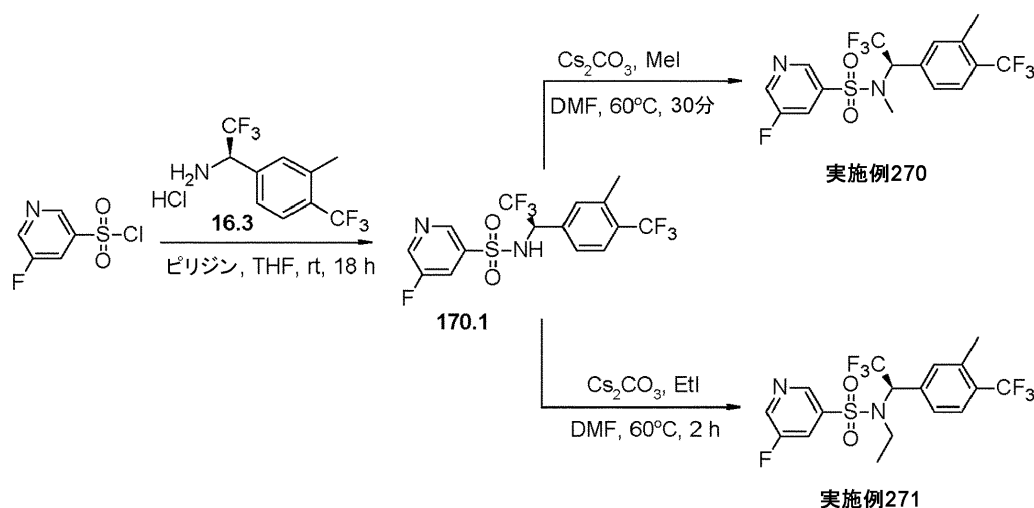
粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の粘着性ゴムとして化合物（実施例269）を得た（70mg、純度99.40%、収率45%）。LCMS： m/z 実測値438.29 $[M+H]^+$ ，室温=3.27分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム（1.7 μm ，50×2.1mm）]； ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.33（s，2H），8.91（s，1H），7.72（d， $J=8.3$ Hz，1H），7.42（d， $J=8.1$ Hz，1H），7.34（s，1H），6.13（q， $J=8.2$ Hz，1H），2.89（s，3H），2.40（s，3H）。

【1170】

実施例270及び実施例271

（R）-5-フルオロ-N-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（3-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミド（実施例270）及び（R）-N-エチル-5-フルオロ-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（3-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミド（実施例271）

【化383】



（R）-5-フルオロ-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（3-メチル-4-トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミド170.1の合成：スルホンアミド170.1を、（R）-2，2，2-トリフルオロ-1-（3-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニル）エタン-1-アミンヒドロクロリド16.3を使用して、方法Oに記載のプロトコールに従い、5-フルオロピリジン-3-スルホンクロリドから合成した。化合物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物170.1を黄色の油として単離した（420mg、収率63%）。LCMS： m/z 実測値417.0 $[M+H]^+$ ，室温=1.94分（方法3）[YMC Triart C18カラム（3 μm ，33×2.1mm）]。

【1171】

（R）-5-フルオロ-N-メチル-N-（2，2，2-トリフルオロ-1-（3-メチル-4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体170.1のメチル化を、方法Dに記載のプロトコールに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の粘着性ゴムとして化合物（実施例270）を得た（80mg、純度99.85%、収率30%）。LCMS： m/z 実測値431.17 $[M+H]^+$ ，室温=3.33分（方法2）[Waters Acquity BEH C8カラム

(1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) : δ 8.90 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.87–7.79 (m, 1H), 7.66 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H), 5.86 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.51 (s, 3H) .

【1172】

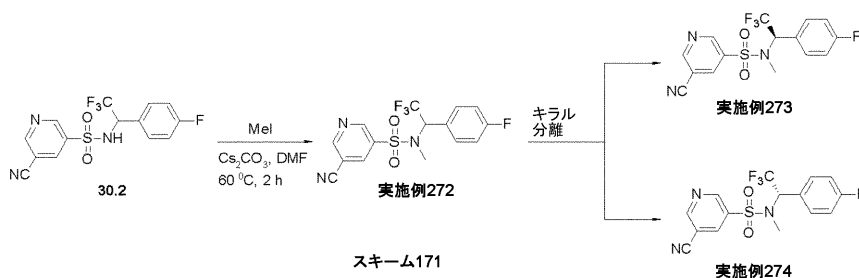
(R)-N-エチル-5-フルオロ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミドの合成：中間体17.1のエチル化を、方法Dに記載のプロトコルに従い予備成形した。粗生成物を、ヘキサン中20%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の粘着性ゴムとして化合物(実施例271)を得た(30 mg、純度96.09%、収率20%)。LCMS： m/z 実測値445.30 [$M+H$] $^+$ 、室温=3.37分(方法2) [Waters Acquity BEH C8カラム(1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 1H), 8.93 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.38–8.30 (m, 1H), 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.14 (q, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.56–3.42 (m, 1H), 3.31–3.24 (m, 1H), 2.37 (d, $J=1.9$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) .

【1173】

実施例272

5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化384】



5-シアノ-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド30.2：中間体30.2を、2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エタン-1-アミンヒドロクロリドを使用し、方法Oに記載のプロトコルに従い、5-シアノピリジン-3-スルホンニルクロリドから60℃で合成した。化合物を、ヘキサン中35%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色の粘着性固体として単離した(600 mg、収率82%)。LCMS： m/z 実測値373.9 [$M+H$] $^+$ 、室温=3.47分(方法4) [Waters Xbridge C8カラム(5 μm , 50 $\times$ 4.6 mm)] ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.14 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.44 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J=5.3, 8.6$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.58–5.42 (m, 1H) .

【1174】

5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド：中間体30.2のメチル化を、方法Dに記載のプロトコルに従い、60℃で実施した。粗生成物を、ヘキサン中30%酢酸エチルを使用するシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の化合物である

実施例 272 を、淡黄色の粘着性ゴムとして単離した (100 mg、収率 48%、純度 99.64%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.88 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.08 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H)。

【1175】

実施例 273 及び実施例 274

(S)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 273) 及び (R)-5-シアノ-N-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル)ピリジン-3-スルホンアミド (実施例 274)

ラセミ実施例 272 のキラル分離により、以下に記載する両方のエナンチオマーを得た。キラル分離法：キラル分離を、Agilent 1200 シリーズ機器で行った。カラム：CHIRALPAK IA (250 × 20 mm) 5 μm、周囲温度において 18.0 mL/分の流量で操作した。移動相は 75% ヘキサンと 25% エタノールとの混合物であり、このイソクラティック混合物での動作を 224 nm の波長で最大 32 分まで維持した。

【1176】

実施例 273：無色の粘着性ゴム (12 mg、純度 99.89%)。LCMS: m/z 実測値 372.0 [M-H], 室温 = 2.80 分 (方法 9) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μm, 50 × 3 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.08 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H)。

【1177】

実施例 274：明るい黄色の粘着性ゴム (10 mg、純度 99.80%) LCMS: m/z 実測値 372.0 [M-H], 室温 = 2.80 分 (方法 9) [Waters Xbridge C18 カラム (3.5 μm, 50 × 3 mm)]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 2H), 8.88 (s, 1H), 7.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.08 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H)。

【1178】

薬理学的実施例

実施例 275：ヒト Cav2.3 チャネルカルシウム流入アッセイ

細胞株

HEK-293 T-Rex 細胞を、pcDNA3.1-Kir2.1 でトランスフェクトし、安定した細胞株を生成した。抗生物質選択後、得られた安定プールを、FLIPRTETRA (膜電位アッセイ) を使用して分析し、限界希釈を実施して HEK-293 T-Rex/Kir2.1 クローンを選択した。クローンを、pcDNA3.1-Cav2.3e 及び pBud-Cav-β4-α2δ1 でトランスフェクトし、Cav2.3e 発現を誘発可能である安定した細胞株を生成した。抗生物質選択、機能的クロンプール分析及び 2 回の連続限界希釈後、最終クローンの qPCR 分析並びにパッチクランプを使用した生物物理学的及び薬理学的実証を行った。

【1179】

アッセイ

n = 4 の 8 点用量反応において、10 種の試験化合物を含有する化合物プレートを調製した。試験化合物の用量反応曲線を、100% DMSO を用いた CyBio Felix において、100% DMSO のストック溶液から出発する自動化様式で調製した。規定の容積を、所望の DMSO 量で予め充填した目的のウェルに順次移した。ストック溶液濃度の量は、試験される最終化合物の濃度と、アッセイに使用される最終 DMSO 含有量に依存していた。このアッセイについて、試験化合物の用量反応曲線は、30 μM 及び 0.3

10

20

30

40

50

% 最終 DMSO を用いた半対数希釈の範囲であった。8 点用量反応曲線を得るために、10 mM DMSO ストック溶液から開始し、次いで 20.5 μ L の 100% DMSO を予め充填した目的のウェルに 9.5 μ L を移し、このステップを 7 回繰り返すことすべての濃度を作成した。最初のステップを 96 MTP プレート、10 種の化合物 / プレートに行った。次いで 384 MTP の 1 つを、8 種の濃度、4 つの複製したデータポイントで 10 種の化合物すべてを含有するように再フォーマットした。このようにして得られた 384 MTP 化合物プレートは、CyBi (登録商標) - ウェルディスペンサを用いた「mother to child」プロセスにおけるソースプレートとして機能し、0.7 μ L の化合物を、Tyrode のバッファである 0 mM K⁺ を 57.6 μ L で予め充填した目的のプレートに移し、これにより 4 倍濃度の化合物溶液を得た。カラム 1 ~ 2 及び 23 ~ 24 では、対照ウェルを加えた。「ソース」化合物プレートと「目的」化合物プレートの両方にバーコードを付け、2 つのプレートの関係をこのようにして生成した。

10

【1180】

実験前日、細胞を、DPBS を用いて穏やかに洗浄し、続いてトリプシン溶液を用いて 37°C で 5 分インキュベーションすることで剥離した。剥離した細胞を、0.2 μ g/mL の OptiMEM + ドキシサイクリンで希釈し、計数して MATRIX WellMate ディスペンサを使用してポリ-D-リジンコーティングした黒色 / 透明ボトム (20 μ L / ウェル中 15,000 c / ウェル) に播種した。プレートを、実験日まで 37°C、5% CO₂ の湿潤インキュベータに静置した。播種の 24 時間後、Tyrode バッファである 0 mM K⁺ で調製した 10 μ L / ウェル 1.5 X Fluor 8 NW 色素溶液を、播種培地上に添加した。細胞プレートを室温で 40 ~ 60 分、暗所でインキュベートした。本発明者らは、次いで、10 μ L / ウェルの試験化合物と、Tyrode バッファである 0 mM K⁺ で 4 倍濃縮した対照とを CyBi (登録商標) WellMate 装置でオフライン注入した。細胞プレートを、室温で 3 分インキュベートした。最後に、本発明者らは、FDSS 7000 EX 装置において、20 μ L / ウェルの 3 倍濃縮アクティベータ溶液 (K20-Na130-Ca2 バッファ: 「K0-Na150-Ca2」及び「K150-Na0-Ca2」バッファから出発して調製した 20 mM KCl、130 mM NaCl、2 mM CaCl₂、10 mM HEPES、10 mM グルコース、最終濃度) を注入し、130 秒間にわたって放出された蛍光を読み取った。

20

【1181】

Genedata Screener (登録商標) ソフトウェアを用いてデータ分析を実施し、正規化基準に対する % 効果として化合物の活性を報告した。動態反応値 (KRV) を以下のように計算する:

30

【1182】

KRV = 1 秒 ~ 2 秒の平均として算出した、動態記録のベースライン蛍光を引いた 5 ~ 130 秒で記録した最大蛍光。各ウェルについての活性 [%] を得るために、ニュートラル対照及び阻害薬対照に対して KRV を正規化した。正規化により、同等のスケールでの化合物活性値が設置され、これらがプレート又は異なる化合物バッチにわたって同等の状態となる。したがって、化合物活性値を、共通範囲 (2 点正規化) に (2 つの基準に基づいて) スケーリングした。以下の等式を、単一の値を所望のシグナル範囲に正規化するためにソフトウェアで使用した。

40

$$N(x) = CR + [(x - \langle cr \rangle) / (\langle sr \rangle - \langle cr \rangle)] \cdot (SR - CR)$$

ここで、x は、ウェルの計算されたシグナル値 (KRV) であり、 $\langle cr \rangle$ は、プレートの中央基準ウェルについて計算されたシグナル値 (KRV) の中央値であり (ニュートラル対照の中央値)、 $\langle sr \rangle$ は、プレートのスケール基準ウェルについて計算されたシグナル値 (KRV) の中央値であり (阻害薬対照の中央値)、CR は、中央基準 (0) についての所望の中央正規化値であり、SR は、スケール基準 (-100) についての所望の中央正規化値である。

【1183】

50

活性%を計算するための最終式は、以下のように簡略化することができる：

活性% = $-100 \left(x - \langle \text{ニュートラル対照} \rangle \right) / \left(\langle \text{ニュートラル対照} \rangle - \langle \text{阻害薬対照} \rangle \right)$

（式中、完全阻害は、活性% = -100 に対応する）。

【1184】

各試験化合物の用量反応曲線のあてはめを、正規化値に関する **S c r e e n e r** ソフトウェアのアナライザモジュールにおいて「スマートフィット」戦略を適用することで実施する。この戦略により、「コンスタントフィット」と「ヒルフィット」モデルとの自動選択が可能となり、いずれのフィットモデルが実験データに最も良好に一致したかを計算した。測定濃度にわたって活性の変化が何ら検出されなかったときにコンスタントフィットを適用し、対応する化合物を不活性として更に分類した。化合物濃度について観察された活性が有意に変化したときにヒルフィットを適用した。ヒルフィットの場合、活性が最大レベルの50%、すなわち AC_{50} に到達した濃度を決定するためにヒル式を使用した。

$$Y = S_0 + \left((S_{inf} - S_0) / (1 + 10^{\log AC_{50} / 10^X})^n \right)$$

（式中、 X は、化合物濃度の $\log 10$ である）。式は4つのパラメータ、すなわちゼロ活性 (S_0) - 試験化合物のゼロ濃度での活性レベル；無限活性 (S_{inf}) - 試験化合物の無限濃度での活性レベル； AC_{50} - 活性が最大レベルの50%に到達する濃度、（この用語は、本アッセイでは IC_{50} に対応する）；及びヒル係数 (n) - AC_{50} の傾きの程度、を有する。

【1185】

例示的な化合物について本アッセイで測定された pIC_{50} 値を以下の表に示す。

【1186】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)	実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)	実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)	実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)
1	5.05	82	6.04	164	6.76	245	5.70
2	6.14	83	5.42	165	6.91	246	7.31
3	6.31	84	6.06	166	6.10	247	5.11
4	5.30	85	6.34	167	6.48	248	5.14
5	6.56	86	5.95	168	5.66	249	5.73
6	6.22	87	5.50	169	5.24	250	7.14
7	5.44	88	5.60	170	4.88	251	7.18
8	5.53	89	5.68	171	7.59	252	5.71
9	5.16	90	6.20	172	7.23	253	5.56
10	5.66	91	5.37	173	4.95	254	7.33
11	5.22	92	5.88	174	4.73	255	6.96
12	5.00	93	6.53	175	6.52	256	5.37
13	5.41	94	5.85	176	7.04	257	7.64
14	5.64	95	5.62	177	7.47	258	5.87
15	4.94	96	6.95	178	6.75	259	6.61
16	5.78	97	5.22	179	6.18	260	5.45
17	5.44	98	5.80	180	6.35	261	7.93
18	4.93	99	6.56	181	6.27	262	7.52
19	5.62	100	6.42	182	6.54	263	6.63
20	6.10	101	6.74	183	6.62	264	4.96
21	6.36	102	5.17	184	6.35	265	7.40
22	6.13	103	6.50	185	6.81	266	6.54
23	5.15	104	7.24	186	7.42	267	7.09
24	4.89	105	5.38	187	7.72	268	6.33
25	6.55	106	7.51	188	6.51	269	6.52
26	7.49	107	5.08	189	6.78	270	6.31
27	6.29	108	4.30	190	6.00	271	6.79
28	6.45	109	4.59	191	6.84	272	6.81
29	6.18	110	7.11	192	6.18	273	5.83
30	6.62	111	7.63	193	6.65	274	7.00
31	6.43	112	5.95	194	6.62		
32	5.42	113	6.96	195	6.99		
33	6.30	114	6.87	196	5.03		
34	6.20	115	5.44	197	5.21		
35	7.87	116	5.81	198	6.49		
36	6.58	117	5.38	199	5.94		
37	4.87	118	5.25	200	6.55		
38	6.91	119	7.06	201	6.37		
39	5.82	120	6.88	202	6.54		
40	5.62	121	6.72	203	6.10		
41	4.72	122	5.14	204	6.12		
42	6.90	123	6.78	205	5.89		
43	6.69	124	6.11	206	6.60		
44	5.23	125	5.37	207	6.02		
45	6.07	126	4.52	208	5.98		
46	6.33	127	6.51	209	6.72		
47	6.30	128	4.85	210	6.85		
48	5.70	129	5.93	211	7.17		
49	6.47	131	5.12	212	6.80		
50	6.62	132	6.05	213	6.07		
51	6.43	133	7.20	214	6.95		

【1 1 8 7】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)	実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)	実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)	実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)
52	7.02	134	7.65	215	7.15		
53	5.75	135	6.76	216	7.29		
54	7.43	136	7.50	217	6.85		
55	6.33	137	7.14	218	5.45		
56	6.92	138	6.78	219	7.93		
57	6.96	139	6.31	220	7.52		
58	6.35	140	6.25	221	6.63		
59	5.21	141	6.24	222	6.61		
60	7.14	142	5.97	223	6.84		
61	7.01	143	5.38	224	6.85		
62	5.20	144	5.75	225	6.98		
63	6.92	145	7.60	226	6.79		
64	6.75	146	7.76	227	7.55		
65	5.42	147	6.80	228	6.05		
66	7.39	148	6.16	229	6.93		
67	6.97	149	6.61	230	7.00		
68	7.45	150	7.40	231	5.56		
69	5.25	151	6.77	232	6.04		
70	6.72	152	6.51	233	5.91		
71	6.80	153	5.80	234	6.38		
72	6.20	154	6.70	235	7.50		
73	5.50	155	5.72	236	7.33		
74	5.83	156	6.69	237	7.52		
75	5.94	157	5.52	238	7.44		
76	5.31	158	6.56	239	7.30		
77	7.01	159	6.33	240	6.79		
78	5.69	160	6.06	241	6.98		
79	4.99	161	6.22	242	7.45		
80	6.35	162	6.01	243	5.19		
81	6.02	163	5.76	244	5.84		

「NT」:試験せず

【1188】

本発明者らは、一部の高親和性化合物について、プルロン酸（0.05%）の添加が溶解度を向上させ、これを行うことで、測定されたpIC₅₀値がおおよそ0.5単位増加したことを見出した。但し、上に提示された報告されたpIC₅₀値のすべては、プルロン酸を含んでいなかった。

【1189】

実施例276：全体細胞パッチクランプアッセイ

HEK-293 T-Rex/Kir2.1/Cav2.3e-β4-α2δ1細胞を、実験の96時間前に播種し、0.2μg/mLのドキシサイクリンを実験の24時間前に添加した。実験直前に、細胞をCa²⁺/Mg²⁺を含まないD-PBSで2回洗浄し、デタチンを用いてフラスコから穏やかに剥離させた。次いで細胞を懸濁溶液（25mL EX-CELL ACF CHO培地；100倍ペニシリン/ストレプトマイシン0.25mL）に再懸濁し、自動化パッチクランププラットフォーム（QPatch 16X）に静置した。

【1190】

シングルホール技術を使用し、室温で標準的な全細胞電位固定実験を実施した。以下の細胞内溶液及び細胞外溶液（ICS及びECS、それぞれ）を使用した。ICS（mM）

：C s F 6 0、C s C l 5 0、N a C l 1 0、E G T A 2 0、B A P T A 5、H E P E S 1 0、N a G T P 0.3、M g A T P 5 (p H 7.2、E C S (m M)：N M D G - C l 1 2 0、B a C l 2 2 0、H E P E S 1 0、E G T A 7 (p H 7.4)。全細胞構成での封止と通過を確立した後、以下の電位プロトコルで細胞を誘発させることで、C a v 2.3 依存性電流を誘発させた：原形質膜を-80 mVに保持し、次いで0 mVで50 ms長の脱分極パルス、続いて-100 mVで50 ms長の過分極パルスを印加し、最終的に原形質膜を-80 mVに戻して保持した。この電位プロトコルを10秒ごとに印加した。対照条件（ビヒクル、0.1% DMSO）では、調査下で化合物の濃度を増加させながらC a v 2.3 依存性電流を最初に測定した。最後にS N X 482を添加し、任意のR型C a v 2.3 依存性電流を完全に遮断した。

10

【1191】

データ収集では、Sophion proprietaryソフトウェアを使用し、分析をExcel及びGraphPad Prismを使用してオフラインで実施した。各脱分極パルス中に測定した内向き電流（曲線下免疫）を細胞膜容量（Cm）に正規化し、各条件（対照、調査下の化合物及びS N X 482）で平均内向き電流密度を得た。次いで、調査下の化合物の阻害効果を、内部対照に正規化した残りの内向き電流の%として評価した。試験された最大濃度によって発揮された阻害の割合は、50%を超えたとき、用量反応曲線のデータを以下の式： $Y = 100 / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * Hill\ 傾き)})$ （式中、X：濃度のlog、Y：正規化した反応、Xの増加に伴って100%から0%に減少；log IC₅₀：Xと同一のlog単位；Hill傾き：傾き係数又はヒル係数、単位未満）に当てはめた。すべてのデータを平均±S.Eとして表した。

20

【1192】

本発明の例示的な化合物の一部についてのp IC₅₀値を、以下の表に示す。

【1193】

【表24】

実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)	実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)	実施例	Cav2.3 (pIC ₅₀)
2	5.83 ± 0.14	63	6.52 ± 0.07	172	6.53 ± 0.07
4	6.35 ± 0.05	68	7.14 ± 0.04	178	6.42 ± 0.08
5	5.87 ± 0.05	77	6.25 ± 0.13	191	6.34 ± 0.10
9	5.72 ± 0.11	96	7.17 ± 0.11	219	7.37 ± 0.04
13	5.59 ± 0.07	133	6.83 ± 0.08	220	6.85 ± 0.57
20	6.15 ± 0.16	136	7.19 ± 0.04		
35	7.33 ± 0.05	171	6.88 ± 0.06		

30

【1194】

実施例277：マウス脳スライス実験における黒質ドーパミン神経細胞のエキスビボ活性
本発明の化合物を、Siller et al., Elife, 11:e67464 (2022) <https://doi.org/10.7554/eLife.67464>に記載の方法に従い、エキスビボ脳スライス調製物中の黒質ドーパミン神経細胞において、全細胞パッチクランプ電気生理学を用いてR型カルシウム電流で試験した。

40

【1195】

実施例35は、10 μMの濃度において、このモデル（R型カルシウム電流の遮断）で活性であると見出された。

【1196】

実施例278：マウスにおける最大電気ショック刺激モデル（MES）でのインビボ活性
本発明の化合物を、Kehne et al., Neurochemistry Research 42:1894-1903 (2017) | <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2275-z>に記載の方法に従い、マウスの

50

てんかんインビボモデル、M E S モデルで試験した。

【 1 1 9 7 】

本発明の実施例 3 5 は、経口投与後、1 . 5 m g ／ k g の用量でこのモデルでは活性であることが見出された。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/053000

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/70 C07D213/71 C07D213/85 C07D231/56 C07D237/18
C07D239/38 C07D241/18 C07D249/18 C07D277/36 C07D277/56
C07D307/16 C07D309/08 C07D311/76 C07D317/62 C07D333/34

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 A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XIONG YANG ET AL: "Copper-Catalyzed Intermolecular Carboamination of Alkenes Induced by Visible Light", ORGANIC LETTERS, vol. 21, no. 6, 15 March 2019 (2019-03-15), pages 1699-1703, XP093015271, US ISSN: 1523-7060, DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00252 page 1701; compound d49 ----- -/--	1, 3, 8, 9, 18, 22, 25-29

☒ 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2023

Date of mailing of the international search report

01/02/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sotoca Usina, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2022/053000

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE Registry [Online] American Chemical Society; 5 June 2020 (2020-06-05), Chemcats: "3-Isoxazolemethanesulfonamide, N,4-dimethyl-N-(2,2,2-trifluoro-1- phenylethyl)-", XP093016110, Database accession no. 2419669-35-3 Compounds with registry numbers (RN): 2419669-35-3, 2419345-65-4 -----	1, 8, 9, 18, 22, 25, 27-33
X	DATABASE Registry [Online] American Chemical Society; 28 July 2019 (2019-07-28), Chemcats: "2H-1-Benzopyran-3-sulfonamide, N-methyl-N-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl) -", XP93016113, Database accession no. 2361754-80-3 the whole document -----	1, 8, 9, 18, 22, 25-33
X	WO 2010/020556 A1 (EVOTEC NEUROSCIENCES GMBH [DE]; MADDEN JAMES [GB] ET AL.) 25 February 2010 (2010-02-25)	1-4, 6-20, 25-46
A	claims 1-22 -----	5, 21-24
A	DATABASE Registry [Online] American Chemical Society; 25 April 2019 (2019-04-25), Chemcats: "Benzenesulfonamide, 2-bromo-N-methyl-N-(2,2,2-trifluoro-1-phen ylethyl)-", XP93016116, Database accession no. 2305553-09-5 Compounds with Registry Numbers 2361754-80-3 and 2361700-16-3 Disclaimed in claim 1 -----	1
A	WO 2014/180562 A1 (GALAPAGOS NV [BE]) 13 November 2014 (2014-11-13) Disclaimed compounds with formula; claims 1-20; compounds 1-467 -----	1-46
A	WO 2013/092939 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; FAUBER BENJAMIN [US]; RENE OLIVIER [US]) 27 June 2013 (2013-06-27) Extra cyclic substituent on Cycle B; claims 1-22 -----	1-46
6	A EP 2 998 294 A1 (SANOFI SA [FR]) 23 March 2016 (2016-03-23) Lacks methylene-(fluorinated group) linker; claims 1-16 -----	1-46

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2022/053000

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010020556 A1	25-02-2010	CA	2771226 A1	25-02-2010
		EP	2331518 A1	15-06-2011
		JP	2012500783 A	12-01-2012
		US	2011201589 A1	18-08-2011
		US	2014073627 A1	13-03-2014
		WO	2010020556 A1	25-02-2010

WO 2014180562 A1	13-11-2014	AU	2014264936 A1	19-11-2015
		BR	112015027964 A2	05-09-2017
		CA	2911453 A1	13-11-2014
		CA	3122383 A1	13-11-2014
		CN	105531268 A	27-04-2016
		EP	2994463 A1	16-03-2016
		JP	6792014 B2	25-11-2020
		JP	2016517895 A	20-06-2016
		JP	2019112449 A	11-07-2019
		LU	92578 B1	15-12-2014
		MX	368263 B	26-09-2019
		US	2015005275 A1	01-01-2015
		US	2016263084 A1	15-09-2016
		WO	2014180562 A1	13-11-2014

WO 2013092939 A1	27-06-2013	BR	112014013974 A2	13-06-2017
		CA	2857257 A1	27-06-2013
		CN	103998032 A	20-08-2014
		CN	107011249 A	04-08-2017
		EP	2793873 A1	29-10-2014
		HK	1200713 A1	14-08-2015
		JP	2015506923 A	05-03-2015
		KR	20140106729 A	03-09-2014
		RU	2014129742 A	20-02-2016
		US	2013190356 A1	25-07-2013
		US	2015105429 A1	16-04-2015
		WO	2013092939 A1	27-06-2013

EP 2998294 A1	23-03-2016	NONE		

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 333/54 (2006.01)	C 0 7 D 333/54	
C 0 7 D 311/76 (2006.01)	C 0 7 D 311/76	
C 0 7 D 213/84 (2006.01)	C 0 7 D 213/84	Z
C 0 7 D 307/87 (2006.01)	C 0 7 D 307/87	
C 0 7 D 307/79 (2006.01)	C 0 7 D 307/79	
C 0 7 D 277/56 (2006.01)	C 0 7 D 277/56	
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 309/08 (2006.01)	C 0 7 D 309/08	
C 0 7 D 239/38 (2006.01)	C 0 7 D 239/38	
C 0 7 D 237/18 (2006.01)	C 0 7 D 237/18	
C 0 7 D 277/36 (2006.01)	C 0 7 D 277/36	
C 0 7 D 333/36 (2006.01)	C 0 7 D 333/36	
C 0 7 D 213/74 (2006.01)	C 0 7 D 213/74	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
C 0 7 D 277/82 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 1
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 277/82	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 231/56 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 2
C 0 7 D 317/46 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 5
C 0 7 D 235/06 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 0 1
C 0 7 D 249/18 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
C 0 7 D 241/18 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 6
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 E
A 6 1 K 31/351 (2006.01)	C 0 7 D 231/56	Z
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	C 0 7 D 317/46	
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	C 0 7 D 235/06	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 Z
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	C 0 7 D 249/18	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	C 0 7 D 241/18	
A 6 1 K 31/50 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/351	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/4427 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/4412 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/50	
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/4427	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4412	
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4965 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/5025

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/416

A 6 1 K 31/36

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/4192

A 6 1 K 31/4965

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 43/00 1 1 1

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,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,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,NI,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

(72)発明者 シュタインハーゲン ヘニング

ドイツ国 6 5 8 2 4 シュヴァルバッハ ザクセンハウゼナーシュトラッセ 3 0

(72)発明者 ペヴァレロ パオロ

イタリア国 2 7 1 0 0 パヴィア ピアッツァ サン ピエトロ イン シエル ドーロ 7 エー

(72)発明者 カタラニ マリア ピア

イタリア国 3 7 1 2 9 ヴェローナ ヴィア カンタラーネ 4 4

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BA05 BA06 BA07 BA08 BA13 BB02 BB03

BC02 BC17 BC37 BC39 BC41 BC42 BC48 BC61 BC73 BC82 BC84

CB05 CB06 CB29 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10 GA12 GA16 MA01

MA04 NA14 ZA02 ZA06 ZA08 ZA15 ZC41