

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-534301

(P2019-534301A)

(43) 公表日 令和1年11月28日(2019.11.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/08 (2006.01)	C O 7 D 207/08 C S P	4 C O 6 3
A61P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	4 C O 6 9
A61P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	4 C O 8 6
A61P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A61P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 113 頁) 最終頁に続く

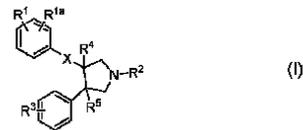
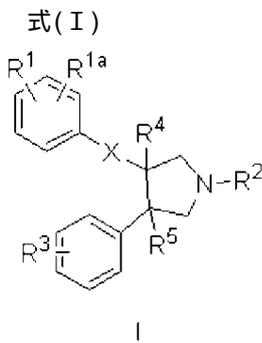
(21) 出願番号 特願2019-524149 (P2019-524149)
 (86) (22) 出願日 平成29年11月8日 (2017.11.8)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年7月4日 (2019.7.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/060507
 (87) 国際公開番号 W02018/089406
 (87) 国際公開日 平成30年5月17日 (2018.5.17)
 (31) 優先権主張番号 62/420,182
 (32) 優先日 平成28年11月10日 (2016.11.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/433,425
 (32) 優先日 平成28年12月13日 (2016.12.13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 RORガンマ調節剤

(57) 【要約】



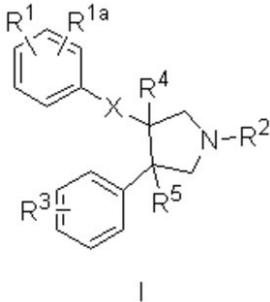
〔式中、全ての置換基は本明細書で定義される。〕
 のROR 調節剤またはその立体異性体、互変異性体、
 薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが
 開示される。また提供されるのは、それを含む医薬組成
 物である。該化合物および組成物は、細胞におけるRO
 R 活性を調節する方法および対象がROR 活性の調
 節により治療的利益を受ける疾患または障害、例えば、
 自己免疫性および/または炎症性障害を有する対象を処
 置する方法において有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

〔式中、

Xは直接結合、C=O、CHOH、CH₂またはSO₂であり；R¹はH、ハロ、0～3個のR^{1a}で置換されているC₁₋₆アルキルおよび0～3個のR^{1a}で置換されている-(CH₂)_r-3～14員炭素環から選択され；

R^{1a}は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0～3個のR^aで置換されているC₁₋₆アルキル、0～3個のR^aで置換されているC₂₋₆アルケニル、0～3個のR^aで置換されているC₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、0～3個のR^aで置換されている-(CH₂)_r-3～14員炭素環または0～3個のR^aで置換されている炭素原子とN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-5～10員ヘテロ環であり；

20

30

またはR¹およびR^{1a}は、一体となって炭素環を形成し、それらが結合しているフェニル環と一体となって、ナフタレンまたはテトラヒドロナフタレン環となってよく；

R²は水素、-(CH₂)_rC(O)R^{2d}、-(CH₂)_rC(O)OR^{2b}、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rS(O)₂R^{2c}、0～3個のR^{2a}で置換されているC₁₋₆アルキル、0～3個のR^{2a}で置換されているC₂₋₆アルケニル、0～3個のR^aで置換されている-(CH₂)_r-3～10員炭素環および0～3個のR^aで置換されている炭素原子とN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-4～7員ヘテロ環から選択され；

R^{2a}は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)R^c、-(CH₂)_rNR^bC(O)OR^c、-NR^bC(O)NR¹¹R¹¹、-S(O)_pNR¹¹R¹¹、-NR^bS(O)_pR^c、0～3個のR^aで置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、0～3個のR^aで置換されているC₂₋₆アルケニル、0～3個のR^aで置換されているC₂₋₆アルキニル、0～3個のR^aで置換されている-(CH₂)_r-3～14員炭素環または0～3個のR^aで置換されている炭素原子とN、OおよびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-5～7員ヘテロ環であり；

40

R^{2b}は、それぞれ存在するとき独立して、水素、CF₃、-(CH₂)_qOR^b、-(CH₂)_qS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^{1d}、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_qOC(O)R^b、-(CH₂)_qNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_qNR^bC(O)R^{1c}、-(CH₂)_qNR^bC(O)OR^c、-(CH₂)_qN

50

$R^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_q S(O)_2 NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_q NR^b S(O)_2 R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環0～2個の R^a で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^{2c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリール、0～3個の R^a で置換されているN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されているN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{2d} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～2個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、0～2個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキルまたは0～2個の R^a で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニル、0～3個の R^a で置換されているN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロ環であり；

R^3 は水素、ハロ、 N_3 、CN、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{3a} で置換されている5～6員ヘテロアリールであり；

R^{3a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^4 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり；

R^5 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{11} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0～3個の R^f で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^d で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルまたは0～3個の R^d で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

またはいずれも同じ窒素原子に結合している一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって0～3個の R^d で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

R^a は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～3個

10

20

30

40

50

の R^f で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^b は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0 ~ 3 個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 ~ 3 個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環または 0 ~ 3 個の R^d で置換されている $(CH_2)_r - 6 \sim 10$ 員炭素環であり；

R^c は、それぞれ存在するとき独立して、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキルまたは 0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルであり；

R^d は、それぞれ存在するとき独立して、水素、= O、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^c$ 、 $-NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)R^c$ 、 $CO_2 R^c$ 、 $-NR^e SO_2 R^c$ 、 $SO_2 R^c$ 、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルまたは 0 ~ 3 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $C(O)NR^f R^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは 0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルから選択され；

R^f は、それぞれ存在するとき独立して、水素、= O、ハロ、CN、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $CO_2 H$ 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、OH、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 または $O(C_{1-6}$ アルキル)であり；

または R^f は、それぞれ存在するとき独立して、場合により置換されていてよい炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、CN、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてよく；
m および n は独立して 0、1、2 および 3 から選択され；

p および q は、それぞれ存在するとき独立して、0、1 または 2 であり；

r は 0、1、2、3 または 4 である。]

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R^1 がハロ、0 ~ 3 個の R^{1a} で置換されているフェニルまたは 0 ~ 3 個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、ハロ、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_r OR^b$ および 0 ~ 3 個の R^a で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルである、

請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^2 が水素、 $SO_2 R^{2c}$ 、0 ~ 3 個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $CO_2 R^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2d}$ 、 $-C(O)NR^{11} R^{11}$ ；または 0 ~ 3 個の R^a で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 7 員ヘテロ環であり、

R^{2a} が水素または 0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

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

R^{2c} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{1-6}

10

20

30

40

50

C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリールまたは0～3個の R^a で置換されている N、O および S から選択される 1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r$ - 5～10員ヘテロ環であり；

R^{2d} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、0～2個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～2個の R^a で置換されている $(CH_2)_r$ - フェニルまたは0～3個の R^a で置換されている N、O および S から選択される 1～4個のヘテロ原子を含む 5～10員ヘテロ環である、

請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4】

R^3 が水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{3a} で置換されている 5～6員ヘテロアリールであり；

R^{3a} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CH_2)_r$ - 3～14員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r$ - 5～10員ヘテロ環であり；

R^{3b} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^a で置換されているフェニルである、

請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

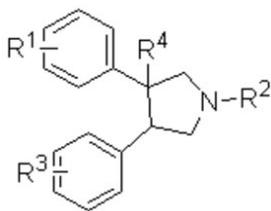
20

30

【請求項 5】

式

【化 2】



〔式中、

R^1 はハロ、0～3個の R^{1a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、ハロ、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_r OR^b$ および0～3個の R^a で置換されている $(CH_2)_r$ - フェニルであり；

R^2 は水素、 $SO_2 R^{2c}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $CO_2 R^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2d}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{11}$ ；または0～3個の R^a で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1～4個のヘテロ原子を含む 5～7員ヘテロ環であり、

R^{2a} は水素または0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

R^{2b} は水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置

40

50

換されている C_{3-6} シクロアルキルまたは 0 ~ 3 個の R^a で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5 \sim 7$ 員ヘテロ環または 0 ~ 3 個の R^a で置換されている $(CH_2)_r-$ フェニルであり；

R^{2c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{6-10} アリール、0 ~ 3 個の R^a で置換されている N、O および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロ環または 0 ~ 3 個の R^a で置換されている N、O および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{2d} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0 ~ 3 個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、0 ~ 2 個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキルまたは 0 ~ 2 個の R^a で置換されている $(CH_2)_r-$ フェニル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている N、O および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員ヘテロ環であり；

R^3 は水素、ハロ、 N_3 、CN、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0 ~ 3 個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは 0 ~ 3 個の R^{3a} で置換されている 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり；

R^{3a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている $-(CH_2)_r-3 \sim 14$ 員炭素環または 0 ~ 3 個の R^a で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0 ~ 3 個の R^a で置換されているフェニルであり；

R^4 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり；

R^{11} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^d で置換されている $(CH_2)_r-$ フェニルまたは 0 ~ 3 個の R^d で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r-5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

またはいずれも同じ窒素原子に結合している一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって 0 ~ 3 個の R^d で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

R^a は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_rNR^bC(O)OR^c$ 、 $-NR^bC(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_pNR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^bS(O)_pR^c$ 、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r-3 \sim 14$ 員炭素環または 0 ~ 3 個

10

20

30

40

50

の R^f で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^b は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0 ~ 3 個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 ~ 3 個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環または 0 ~ 3 個の R^d で置換されている $(CH_2)_r - 6 \sim 10$ 員炭素環であり；

R^c は、それぞれ存在するとき独立して、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキルまたは 0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルであるかまたは

R^d は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^c$ 、 $-NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)R^c$ 、 $CO_2 R^c$ 、 $-NR^e SO_2 R^c$ 、 $SO_2 R^c$ 、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルまたは 0 ~ 3 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $C(O)NR^f R^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルおよび 0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルから選択され；

R^f は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、CN、 NH_2 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $SO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $CO_2 H$ 、 $CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、OH、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 または $O(C_{1-6}$ アルキル)であり；

または R^f は、それぞれ存在するとき独立して、場合により置換されていてよい炭素原子と N、O および $S(O)$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、フェニルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、CN、 CF_3 、 C_{1-6} アルキルまたは $O(C_{1-6}$ アルキル)で置換されていてよく；

m および n は独立して 0、1 および 2 から選択され；

p および q は、それぞれ存在するとき独立して、0、1 または 2 であり；

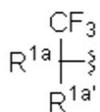
r は 0、1 または 2 である。]

である、請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^3 が

【化 3】

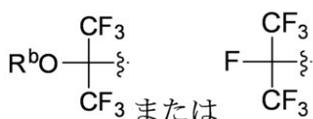


である、請求項 5 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^3 が

【化 4】



である、請求項 5 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^2 が $CO_2 R^{2b}$ 、 $-C(O)R^{2d}$ または $C(O)NR^{11}R^{11}$ である、請求項 5 に

10

20

30

40

50

記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R¹ が、独立して、水素、ハロ、N₃、CN、-O(フェニル)、-NH₂、NH(C₁-₆アルキル)、N(C₁-₆アルキル)₂、C₁-₆アルキルまたはC₃-₆シクロアルキルである、請求項 5 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

1 以上の請求項 1 に記載の化合物および薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 11】

対象における自己免疫性疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝疾患または障害および癌から選択される疾患または障害を診断または処置する方法であって、対象に治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

10

【請求項 12】

自己免疫性疾患または障害が乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症から選択される、請求項 11 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

参考出願の相互参照

本出願は、2016年11月10日出願の米国仮出願 62/420,182 および 2016年12月13日出願の米国仮出願 62/433,425 の利益を主張し、それらの開示を全体として引用により本明細書に包含させる。

20

【0002】

発明の分野

本発明は、レチノイド関連オーファン受容体 ROR の調節剤および該調節剤を使用する方法に関する。ここに記載する化合物は、ヒトおよび動物における多様な疾患および障害の診断、予防または処置に特に有用である。障害の例は、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症を含むが、これらに限定されない。

30

【背景技術】

【0003】

発明の背景

レチノイド関連オーファン受容体 ROR₁、ROR₂ および ROR_t は、臓器発達、免疫、代謝および概日リズムを含む多数の生物学的過程で重要な役割を有する。例えば、Dussault et al. in Mech. Dev. (1998) vol. 70, 147-153; Andre et al. in EMBO J. (1998) vol. 17, 3867-3877; Sun et al. in Science (2000) vol. 288, 2369-2373; および Jetten in Nucl. Recept. Signal. (2009) vol. 7, 1-32 参照。

【0004】

ROR₁ および ROR₂ (それぞれ ROR₁ および ROR₂ としても知られる) の ROR_{1/2} の 2 アイソフォームが同定されている。例えば、Hirose et al. in Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) vol. 205, 1976-1983; Oritz et al. in Mol. Endocrinol. (1995) vol. 9, 1679-1691; および He et al. in Immunity (1998) vol. 9, 797-806 参照。ROR_t の発現は、CD4⁺CD8⁺ 胸腺細胞、IL-17 産生 T ヘルパー (Th17) 細胞、リンパ組織誘導 (LTi) 細胞および 細胞を含むリンパ系細胞型に限定される。ROR_t は、リンパ節およびパイエル板の発達ならびに Th17、 および LTi 細胞の正常分化に必須である。例えば、Sun et al. in Science (2000) vol. 288, 2369-2373; Ivanov et al. in Cell (2006) vol. 126, 1121-1133; Eberl et al. in Nat. Immunol. (2

40

50

004) vol. 5, 64-73; Ivanov et al. in *Semin. Immunol.* (2007) vol. 19, 409-417; および Cua and Tato in *Nat. Rev. Immunol.* (2010) vol. 10, 479-489 参照。

【 0 0 0 5 】

Th17 細胞および他の ROR + リンパ球により産生される IL - 17A (IL - 17とも称する)、IL - 17F および IL - 22 などの炎症促進性サイトカインは、細胞外病原体に対する免疫応答を活性化し、指向させる。例えば、Ivanov et al. in *Semin. Immunol.* (2007) vol. 19: 409-417; および Marks and Craft in *Semin. Immunol.* (2009) vol. 21, 164-171 参照。ROR は IL - 17 転写を直接制御し、マウスにおける ROR の破壊は IL - 17 産生を減弱させる。例えば、Ivanov et al. in *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133 参照。

10

【 0 0 0 6 】

IL - 17 の産生の調節不全は、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患 (IBD) および喘息を含むいくつかのヒト自己免疫性および炎症性疾患と結びつけられている。例えば、Lock et al. in *Nat. Med.* (2002) vol. 8, 500-508; Tzartos et al. in *Am. J. Pathol.* (2008) vol. 172, 146-155; Kotake et al. in *J. Clin. Invest.* (1999) vol. 103, 1345-1352; Kirkham et al. in *rthritis Rheum.* (2006) vol. 54, 1122-1131; Lowes et al. in *J. Invest. Dermatol.* (2008) vol. 128, 1207-1211; Leonardi et al. in *N. Engl. J. Med.* (2012) vol. 366, 1190-1199; Fujino et al. in *Gut* (2003) vol. 52, 65-70; Seiderer et al. in *Inflamm. Bowel Dis.* (2008) vol. 14, 437-445; Wong et al. in *Clin. Exp. Immunol.* (2001) vol. 125, 177-183 および Agache et al. in *Respir. Med.* (2010) 104: 1131-1137 参照。これらの疾患のマウスモデルにおいて、中和抗体による IL - 17 機能阻害または IL - 17 もしくは IL - 17 受容体の遺伝子破壊は、疾患経過または臨床症状を軽減する。例えば、Hu et al. in *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2011) vol. 1217, 60-76 参照。

20

【 0 0 0 7 】

マウスにおける ROR の破壊はまた、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE)、イミキモド誘発乾癬、大腸炎およびアレルギー性気道疾患を含む自己免疫および炎症の動物モデルにおける疾患進行または重症度を軽減する。例えば、Ivanov et al. in *Cell* (2006) vol. 126, 1121-1133; Yang et al. in *Immunity* (2008) vol. 28, 29-39; Pantelyushin et al. in *J. Clin. Invest.* (2012) vol. 122, 2252-2256; Leppkes et al. in *Gastroenterology* (2009) vol. 136, 257-267; および Tilley et al. in *J. Immunol.* (2007) vol. 178, 3208-3218 参照。

30

【 0 0 0 8 】

この背景技術部分における引用文献の各々を、全ての目的のためにその全体として引用により本明細書に包含させる。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

多くの炎症性および自己免疫性疾患を処置する治療剤は存在するが、これらの治療領域で、なお相当なアンメット・メディカル・ニーズが残っている。ヒト疾患における IL - 17 の役割およびマウス疾患モデルにおける標的としての IL - 17 および ROR の検証から、ROR t 活性を調節できる化合物が、多くの免疫および炎症性障害の処置に治療効果を提供することが考えられる。

40

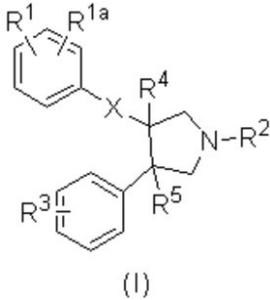
【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

発明の要約

一つの態様において、本発明は、式

【化 1】



〔式中、全置換基はここで定義される。〕

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。本発明は、その立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む。

【0011】

他の態様において、本発明は、ここに記載する式(I)の化合物、立体異性形態または薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体、添加物または希釈剤を含む医薬組成物を含む。

【0012】

他の態様において、本発明は、細胞と有効量のここに記載する式(I)の化合物、立体異性形態または薬学的に許容される塩を接触させることを含む、細胞においてもROR と拮抗させる方法を含む。この態様は、インビトロでもインビボでも実施し得る。

20

【0013】

他の態様において、本発明は、ROR により調節される疾患または障害を有する対象を処置する方法であって、対象に治療有効量のここに記載する式(I)の化合物、立体異性形態、薬学的に許容される塩または医薬組成物を投与することを含む、方法を含む。

【0014】

他の態様において、本発明は、対象における炎症性疾患もしくは障害、自己免疫性疾患もしくは障害、アレルギー性疾患もしくは障害、代謝疾患もしくは障害および/または癌から選択される疾患または障害を処置する方法であって、対象に治療有効量のここに記載する式(I)の化合物もしくは立体異性形態、薬学的に許容される塩または医薬組成物を投与することを含む、方法を含む。

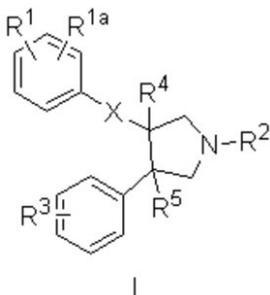
30

【0015】

発明の詳細な記載

一つの態様において、本発明は、式(I)

【化 2】



40

〔式中、

Xは直接結合、C=O、CHOH、CH₂またはSO₂であり；

R¹はH、ハロ、0～3個のR^{1a}で置換されているC₁₋₆アルキルおよび0～3個のR^{1a}で置換されている-(CH₂)_r-3～14員炭素環から選択され；

R^{1a}は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-(CH₂)_rC(O)R^b、-(CH₂)_rC(O)OR^b、-(CH₂)_rOC(O)R^b、-(CH₂)_rNR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rC(O)NR¹¹R¹¹、-(CH₂)_rNR^bC(O)

50

R^c 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；
 または R^1 および R^{1a} は、一体となって炭素環を形成し、それらが結合しているフェニル環と一体となって、ナフタレンまたはテトラヒドロナフタレン環となつてよく；
 R^2 は水素、 $-(CH_2)_r C(O)R^{2d}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^{2b}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_2 R^{2c}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CH_2)_r - 3 \sim 10$ 員炭素環および0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 4 \sim 7$ 員ヘテロ環から選択され；
 R^{2a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；
 R^{2b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、 $-(CH_2)_q OR^b$ 、 $-(CH_2)_q S(O)_p R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^{1d}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_q OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_q NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_q NR^b C(O)R^{1c}$ 、 $-(CH_2)_q NR^b C(O)OR^c$ 、 $-(CH_2)_q NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_q S(O)_2 NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_q NR^b S(O)_2 R^c$ 、0～2個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～2個の R^a で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；
 R^{2c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリール、0～3個の R^a で置換されているN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されているN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；
 R^{2d} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～2個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(O)NR^{11}R^{11}$ 、0～2個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキルまたは0～2個の R^a で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニル、0～3個の R^a で置換されているN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロ環であり；
 R^3 は水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-NH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{3a} で置換されている5～6員ヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

R^{3a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 CF_3 、 OCF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、0～3個の R^a で置換されている $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^4 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり；

R^5 は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{11} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0～3個の R^f で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^d で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルまたは0～3個の R^d で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

またはいずれも同じ窒素原子に結合している一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって0～3個の R^d で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

R^a は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^f で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^b は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～3個の R^f で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^d で置換されている $(CH_2)_r - 6 \sim 10$ 員炭素環；

R^c は、それぞれ存在するとき独立して、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^f で置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキルまたは0～3個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルであり；

R^d は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^c$ 、 $-NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)R^c$ 、 $CO_2 R^c$ 、 $-NR^e SO_2 R^c$ 、 $SO_2 R^c$ 、0～3個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^f で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0～3個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルまたは0～3個の R^f で置換されている炭素原子とN、Oおよび $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^e は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $C(O)NR^f R^f$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは0～3個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルから選択され；

R^f は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 $=O$ 、ハロ、 CN 、 NH_2 、 $NH(C_{1-6})$

10

20

30

40

50

-₆ アルキル)、N(C₁-₆ アルキル)₂、SO₂(C₁-₆ アルキル)、CO₂H、CO₂(C₁-₆ アルキル)、OH、C₃-₆ シクロアルキル、CF₃またはO(C₁-₆ アルキル)であり；

またはR^fは、それぞれ存在するとき独立して、場合により置換されていてよい炭素原子とN、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-5~10員ヘテロ環、フェニルまたはC₃-₆ シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、CN、CF₃、C₁-₆ アルキルまたはO(C₁-₆ アルキル)で置換されていてよく；mおよびnは独立して0、1、2および3から選択され；

pおよびqは、それぞれ存在するとき独立して、0、1または2であり；

rは0、1、2、3または4である。]

10

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【0016】

他の態様において、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供され、ここで

R¹がハロ、0~3個のR^{1a}で置換されているフェニルまたは0~3個のR^{1a}で置換されているC₁-₆ アルキルであり；

R^{1a}が、それぞれ存在するとき独立して、水素、CF₃、ハロ、0~3個のR^aで置換されているC₁-₆ アルキル、-(CH₂)_rOR^bおよび0~3個のR^aで置換されている(CH₂)_r-フェニルである。

【0017】

20

他の態様において、式(I)の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R²が水素、SO₂R^{2c}、0~3個のR^{2a}で置換されているC₁-₆ アルキル、CO₂R^{2b}、-C(O)R^{2d}、-C(O)NR¹¹R¹¹；または0~3個のR^aで置換されている炭素原子とN、OおよびS(O)_pから選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロ環であり、

R^{2a}が水素または0~3個のR^aで置換されているC₁-₆ アルキルであり；

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

30

R^{2c}が、それぞれ存在するとき独立して、水素、0~3個のR^aで置換されているC₁-₆ アルキル、0~3個のR^aで置換されているC₂-₆ アルケニル、0~3個のR^aで置換されているC₃-₁₀ シクロアルキル、0~3個のR^aで置換されているC₆-₁₀ アリールまたは0~3個のR^aで置換されているN、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_r-5~10員ヘテロ環であり；

R^{2d}が、それぞれ存在するとき独立して、水素、0~3個のR^dで置換されているC₁-₆ アルキル、C₁-₆ ハロアルキル、C(O)NR¹¹R¹¹、0~2個のR^dで置換されているC₃-₆ シクロアルキル、0~2個のR^aで置換されている(CH₂)_r-フェニルまたは0~3個のR^aで置換されているN、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~10員ヘテロ環である。

40

【0018】

他の態様において、式(I)の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供され、ここで、

R³が水素、ハロ、N₃、CN、OR^{3b}、-NH₂、NH(C₁-₆ アルキル)、N(C₁-₆ アルキル)₂、0~3個のR^{3a}で置換されているC₁-₆ アルキル、0~3個のR^{3a}で置換されているC₃-₁₀ シクロアルキル、0~3個のR^{3a}で置換されているフェニルまたは0~3個のR^{3a}で置換されている5~6員ヘテロアリールであり；

R^{3a}が、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、OCF₃、OCHF₂、CF₃、CHF₂、CN、NO₂、-(CH₂)_rOR^b、-(CH₂)_rS(O)_pR^b、-

50

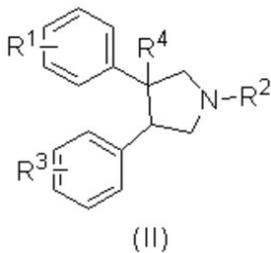
$(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O})\text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^b \text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^b \text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^b \text{C}(\text{O})\text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p \text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^b \text{S}(\text{O})_p \text{R}^c$ 、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0～3個の R^a で置換されている $-(\text{CH}_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CH}_2)_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} が、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルまたは0～3個の R^a で置換されているフェニルである。 10

【0019】

他の態様において、式II

【化3】



20

〔式中、

R^1 はハロ、0～3個の R^{1a} で置換されているフェニルまたは0～3個の R^{1a} で置換されている C_{1-6} アルキルであり；

R^{1a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、 CF_3 、ハロ、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}^b$ および0～3個の R^a で置換されている $(\text{CH}_2)_r -$ フェニルであり；

R^2 は水素、 $\text{SO}_2 \text{R}^{2c}$ 、0～3個の R^{2a} で置換されている C_{1-6} アルキル、 $\text{CO}_2 \text{R}^{2b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2d}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ ；または0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロ環であり、 30

R^{2a} は水素または0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

R^{2b} は水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-6} シクロアルキルまたは0～3個の R^a で置換されている炭素原子とN、Oおよび $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CH}_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されている $(\text{CH}_2)_r -$ フェニルであり；

R^{2c} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0～3個の R^a で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0～3個の R^a で置換されている C_{6-10} アリール、0～3個の R^a で置換されているN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロ環または0～3個の R^a で置換されているN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(\text{CH}_2)_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり； 40

R^{2d} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0～3個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11} \text{R}^{11}$ 、0～2個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキルまたは0～2個の R^a で置換されている $(\text{CH}_2)_r -$ フェニル、0～3個の R^a で置換されているN、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロ環であり；

R^3 は水素、ハロ、 N_3 、 CN 、 OR^{3b} 、 $-\text{NH}_2$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{アルキル})_2$ 、0～3個の R^{3a} で置換されている C_{1-6} アルキル、0～3個の 50

R^{3a} で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^{3a} で置換されているフェニルまたは 0 ~ 3 個の R^{3a} で置換されている 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり；

R^{3a} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または 0 ~ 3 個の R^a で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 10$ 員ヘテロ環であり；

R^{3b} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{1-6} アルキルまたは 0 ~ 3 個の R^a で置換されているフェニルであり；

R^4 は水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり；

R^{11} は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 CF_3 、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{3-10} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^d で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルまたは 0 ~ 3 個の R^d で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

またはいずれも同じ窒素原子に結合している一つの R^{11} と第二の R^{11} は、一体となって 0 ~ 3 個の R^d で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成し；

R^a は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_r OR^b$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r C(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_r OC(O)R^b$ 、 $-(CH_2)_r NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)R^c$ 、 $-(CH_2)_r NR^b C(O)OR^c$ 、 $-NR^b C(O)NR^{11}R^{11}$ 、 $-S(O)_p NR^{11}R^{11}$ 、 $-NR^b S(O)_p R^c$ 、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルケニル、0 ~ 3 個の R^a で置換されている C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_r - 3 \sim 14$ 員炭素環または 0 ~ 3 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

R^b は、それぞれ存在するとき独立して、水素、0 ~ 3 個の R^d で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、0 ~ 3 個の R^d で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環または 0 ~ 3 個の R^d で置換されている $(CH_2)_r - 6 \sim 10$ 員炭素環であり；

R^c は、それぞれ存在するとき独立して、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r - C_{3-6}$ シクロアルキルまたは 0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルであるかまたは

R^d は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $-OR^e$ 、 $-(CH_2)_r C(O)R^c$ 、 $-NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)OR^c$ 、 $C(O)NR^e R^e$ 、 $-NR^e C(O)R^c$ 、 $CO_2 R^c$ 、 $-NR^e SO_2 R^c$ 、 $SO_2 R^c$ 、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、0 ~ 3 個の R^f で置換されている $(CH_2)_r -$ フェニルまたは 0 ~ 3 個の R^f で置換されている炭素原子と N、O および $S(O)_p$ から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_r - 5 \sim 7$ 員ヘテロ環であり；

10

20

30

40

50

R^e は、それぞれ存在するとき独立して、水素、C(O)NR^fR^f、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキルおよび0~3個のR^fで置換されている(CH₂)_r-フェニルから選択され；

R^f は、それぞれ存在するとき独立して、水素、=O、ハロ、CN、NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、SO₂(C₁₋₆アルキル)、CO₂H、CO₂(C₁₋₆アルキル)、OH、C₃₋₆シクロアルキル、CF₃またはO(C₁₋₆アルキル)であり；

またはR^f は、それぞれ存在するとき独立して、場合により置換されていてよい炭素原子とN、OおよびS(O)から選択される1~4個のヘテロ原子を含む-(CH₂)_{r-5~10}員ヘテロアリアル、フェニルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり、各基は場合によりハロ、CN、CF₃、C₁₋₆アルキルまたはO(C₁₋₆アルキル)で置換されていてよく；

mおよびnは独立して0、1および2から選択され；

pおよびqは、それぞれ存在するとき独立して、0、1または2であり；

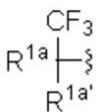
rは0、1または2である。]

の化合物またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩が提供される。

【0020】

他の態様において、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供され、ここで、R³が

【化4】

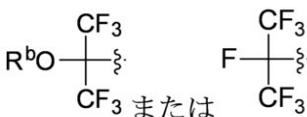


である。

【0021】

他の態様において、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供され、ここで、R³が

【化5】



である。

【0022】

他の態様において、式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグが提供され、ここで、R²がCO₂R^{2b}、-C(O)R^{2d}またはC(O)NR¹¹R¹¹である。

【0023】

他の態様において、式(II)の化合物が提供され、ここで、R¹が水素、ハロ、N₃、CN、-O(フェニル)、-NH₂、NH(C₁₋₆アルキル)、N(C₁₋₆アルキル)₂、C₁₋₆アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルである。

【0024】

他の態様において、第一態様の範囲内の例示された実施例化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは立体異性体から選択される化合物が提供される。

【0025】

他の態様において、上記態様の何れかの範囲内の化合物の任意の部分一覧から選択された化合物を提供する。

【0026】

他の実施態様において、本発明は、薬学的に許容される担体および治療有効量の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の

10

20

30

40

50

少なくとも一つを含む、医薬組成物を提供する。

【0027】

他の実施態様において、本発明は、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を製造する方法を提供する。

【0028】

他の実施態様において、本発明は、治療に使用するための本発明の化合物を提供する。

【0029】

他の実施態様において、本発明は、治療において同時に、別々にまたは逐次的に使用するための、本発明の化合物および付加的治療剤の組み合わせ製剤を提供する。

【0030】

他の実施態様において、本発明は、乾癬、関節リウマチ、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、急性移植片対宿主病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および多発性硬化症を含むが、これらに限定されない疾患を含む、炎症が要素である疾患の処置(または疾患を処置する方法)において使用するための、本発明の化合物を提供する。

10

【0031】

次は、本明細書および添付する特許請求の範囲において使用する用語の定義である。ある基または用語についてここで提供する最初の定義は、特に断らない限り、個々にまたは他の基の一部として、本明細書および特許請求の範囲をとおして、その基または用語に適用される

【0032】

本発明の化合物は1以上の不斉中心を有し得る。特に断らない限り、本発明の化合物の全てのキラル(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体は、本発明に包含される。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体も本化合物に存在でき、全ての該安定な異性体は本発明において意図される。本発明の化合物の*cis*および*trans*幾何異性体が記載され、異性体混合物としてまたは分離された異性体形態として単離され得る。本発明化合物は光学活性体またはラセミ体で単離され得る。ラセミ体の分割または光学活性出発物質からの合成などの、光学活性形態の製造法は当分野で周知である。構造の全てのキラル(エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびラセミ体ならびに全ての幾何異性体形態が、特定の立体化学または異性体形態が特に示されていない限り、意図される。

20

30

【0033】

化合物の任意の構成要素または式において任意の可変基(例えば、 R^3)が1回を超えて存在するとき、その定義は、全ての他の場合の定義と無関係である。それ故に、例えば、ある基が0~2個の R^3 で置換されているとされるならば、該基は所望により2個までの R^3 基で置換されていてよく、各場合の R^3 は R^3 の定義から独立して選択される。また、置換基および/または可変基の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0034】

置換基への結合が、環における2原子を接続する結合を交差して示されるならば、該置換基は、該環上の任意の原子に結合し得る。置換基が、該置換基がある式の化合物の残りと結合する原子が示されるに挙げられるならば、該置換基は、該置換基の任意の原子で結合し得る。置換基および/または可変基の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

40

【0035】

本発明の化合物に窒素原子(例えば、アミン)があるとき、これらを酸化剤(例えば、MCPBAおよび/または過酸化水素)での処理によりN-オキシドに変換して、本発明のさらなる化合物を提供し得る。それ故に、全ての記載される窒素原子は、窒素およびそのN-オキシド(N-O)体の両者を含むと考えられる。

【0036】

当分野で使用される慣行により、

50

【化6】



を、該部分または置換基の核または主鎖構造への結合点となる結合を示すためにここでの構造式において使用する。

【0037】

2つの文字または記号の間ではないダッシュ“-”は、置換基の結合点を示すために使用する。例えば、 $-\text{CONH}_2$ は炭素原子を介して結合する。

【0038】

式Iの化合物の特定の部分を参照する用語“場合により置換されていてよい”(例えば、場合により置換されていてよいヘテロアリール基)は、0、1、2またはそれ以上の置換基を有する部分をいう。例えば、“場合により置換されていてよいアルキル”は、下に定義する“アルキル”および“置換アルキル”の両者を含む。1以上の置換基を含む何らかの基に関して、該基は、立体的に実際的ではない、合成的に非実現可能であるおよび/または本質的に不安定である、あらゆる置換または置換パターンの導入を意図しないことは当業者に理解される。

10

【0039】

ここで使用する用語“少なくとも一つの化学物質”は用語“化合物”と相互交換可能である。

【0040】

ここで使用する用語“アルキル”または“アルキレン”は、特定の炭素原子数を有する、分岐鎖および直鎖両者の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図する。例えば、“ $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル”(またはアルキレン)は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 および C_{10} アルキル基を含むことを意図する。さらに、例えば、“ $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル”は、1~6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は、非置換でも、その水素の1以上が他の化学基により置換されるように置換されてもよい。アルキル基の例は、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などを含むが、これらに限定されない。

20

【0041】

“アルケニル”または“アルケニレン”は、直線状または分岐配置であり、鎖に沿った任意の安定な点で生じ得る1以上の二重炭素-炭素結合を有する炭化水素鎖をいう。例えば、“ $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル”(またはアルケニレン)は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルケニル基を含むことを意図する。アルケニルの例は、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどを含むが、これらに限定されない。

30

【0042】

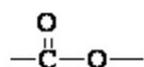
“アルキニル”または“アルキニレン”は、直線状または分岐配置であり、鎖に沿った任意の安定な点で生じ得る1以上の三重炭素-炭素結合を有する、炭化水素鎖を含むことを意図する。例えば、“ $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル”(またはアルキニレン)は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどの C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルキニル基を含むことを意図する。

40

【0043】

当業者は、記号“ CO_2 ”がここで使用されるとき、これは、基

【化7】



をいうことを意図することを理解する。

50

【 0 0 4 4 】

“アリアルキル”におけるように、用語“アルキル”が他の基と共に使用されるとき、この組み合わせは、置換アルキルが含む置換基の少なくとも一つを、より具体的に定義する。例えば、“アリアルキル”は、ベンジルなどの、置換基の少なくとも一つがアリアルである、上に定義した置換アルキル基をいう。それ故に、用語アリアル(C₀-₄)アルキルは、少なくとも一つのアリアル置換基を有する置換低級アルキルおよびまた他の基に直接結合するアリアル、すなわち、アリアル(C₀)アルキルを含む。用語“ヘテロアリアルアルキル”は、置換基の少なくとも一つがヘテロアリアルである、上に定義した置換アルキル基をいう。

【 0 0 4 5 】

置換アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基をいうとき、これらの基は、置換アルキル基について上に定義した1～3個の置換基で置換される。

【 0 0 4 6 】

用語“アルコキシ”は、上に定義したアルキルまたは置換アルキルで置換された酸素原子をいう。例えば、用語“アルコキシ”は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、2-ペンチルオキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、3-メチルペントキシなどのような基-O-C₁₋₆アルキルを含む。“低級アルコキシ”は、1～4個の炭素を有するアルコキシ基をいう。

【 0 0 4 7 】

例えば、アルコキシ、チオアルキルおよびアミノアルキルを含む全ての基の選択は、安定な化合物を提供するように当業者によりなされることは理解される。

【 0 0 4 8 】

ここで使用する用語“置換”は、指定する原子または基上の任意の1以上の水素が、指定する原子の通常原子価を超えない限り、示す群からの選択物で置換されることは理解される。置換基がオキシまたはケト(すなわち、=O)であるならば、原子上の2水素が置換される。ケト置換基は芳香族部分に存在しない。特に断らない限り、置換基は核構造に向かって名付ける。例えば、(シクロアルキル)アルキルが可能性のある置換基として挙げられているならば、この置換基の核構造への結合点はアルキル部分にあることは理解される。ここで使用する環二重結合は、隣接環原子間で形成される二重結合(例えば、C=C、C=NまたはN=N)である。

【 0 0 4 9 】

置換基および/または可変基の組み合わせは、該組み合わせが安定な化合物または有用合成中間体をもたらす場合にのみ許容される。安定な化合物または安定な構造は、有用な純度まで反応混合物から単離する過程に、そして有効な治療剤へのその後の製剤過程に、十分に耐えられる程に強固な化合物を含意することを意図する。ここに記載する化合物がN-ハロ、S(O)₂HまたはS(O)H基を含まないのが好ましい。

【 0 0 5 0 】

用語“シクロアルキル”は、単、二または多環系を含む、環化アルキル基をいう。C₃₋₇シクロアルキルはC₃、C₄、C₅、C₆およびC₇シクロアルキル基を含むことを意図する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどを含むが、これらに限定されない。ここで使用する“炭素環”または“炭素環残基”は、あらゆる安定な3員、4員、5員、6員または7員単環または二環または7員、8員、9員、10員、11員、12員または13員二環または三環を意味することを意図し、この何れも、飽和、一部不飽和、不飽和または芳香族であり得る。該炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン

10

20

30

40

50

、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル(テトラリン)を含むが、これらに限定されない。上記のとおり、架橋環も炭素環の定義に含まれる(例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン)。好ましい炭素環は、特に断らない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびフェニルである。用語“炭素環”が使用されるとき、“アリール”を含むことが意図される。1以上の炭素原子が2個の非隣接炭素原子を結合するとき、架橋環が生じる。好ましい架橋は、1個または2個の炭素原子である。架橋は常に単環を二環に変換することは理解される。環が架橋されるならば、環について記載した置換基は架橋にも存在し得る。

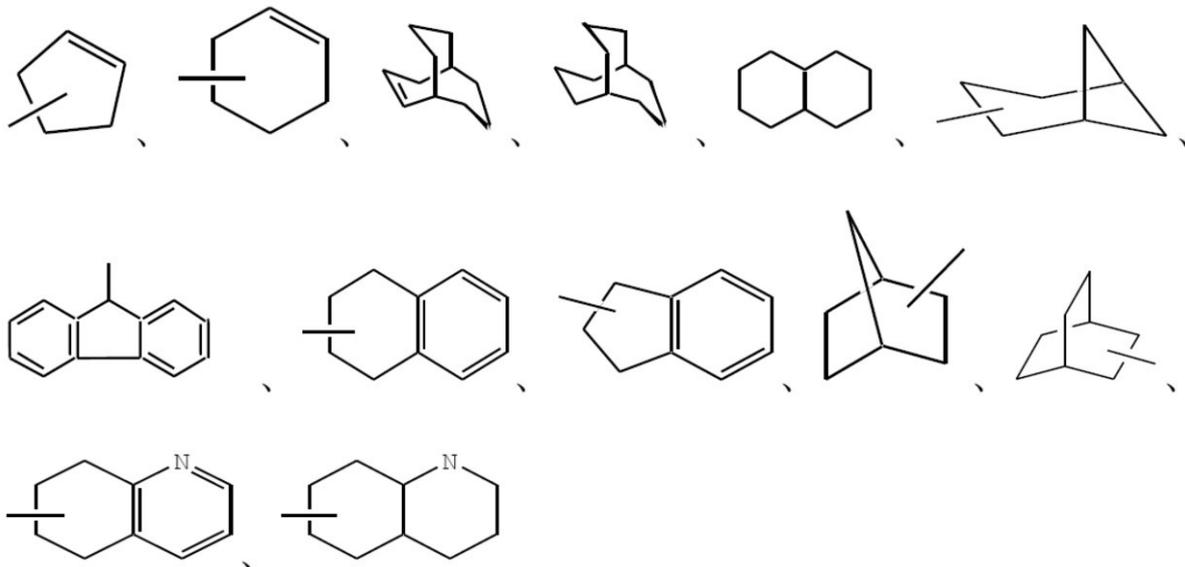
【0051】

用語“アリール”は、フェニルおよびナフチル基などの環部分に6～12個の炭素原子を有する単環または二環芳香族炭化水素基をいい、この各々は置換され得る。

【0052】

従って、式Iの化合物において、用語“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、シクロヘプチル、ビシクロオクチルなど、ならびに次の

【化8】



などの環系を含み、これは所望により環の任意の利用可能な原子の位置で置換され得る。好ましいシクロアルキル基はシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび

【化9】



を含む。

【0053】

用語“ハロ”または“ハロゲン”はクロロ、プロモ、フルオロおよびヨードをいう。

【0054】

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

【0055】

用語“ハロアルコキシ”は、1以上のハロ置換基を有するアルコキシ基を意味する。例えば、“ハロアルコキシ”は OCF_3 を含む。

【0056】

それ故に、アリール基は

10

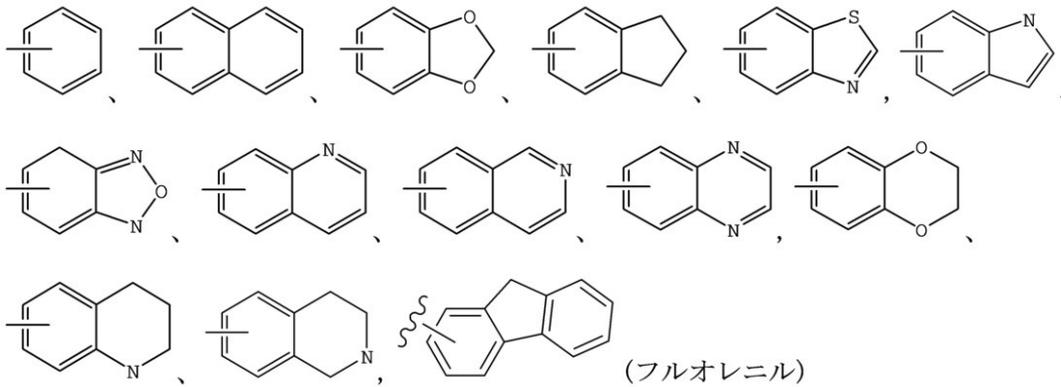
20

30

40

50

【化 1 0】



10

などを含み、これは所望により任意の利用可能な炭素または窒素原子の位置で置換され得る。好ましいアリール基は場合により置換されているフェニルである。

【0057】

用語“ヘテロ環”、“ヘテロシクロアルキル”、“ヘテロシクロ”、“ヘテロ環”または“ヘテロシクリル”は相互交換可能に使用でき、置換および非置換3～7員単環基、7～11員二環基および10～15員三環基をいい、ここで、環の少なくとも一つは少なくとも一つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有し、該ヘテロ原子含有環は好ましくはO、SおよびNから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含む該基の各環は、各環のヘテロ原子の総数が4以下であり、さらに、環が少なくとも1個の炭素原子を含む限り、1個または2個の酸素または硫黄原子および/または1～4個の窒素原子を含み得る。窒素および硫黄原子は所望により酸化されていてよく、窒素原子は所望により四級化されていてよい。二環および三環基を完成させる縮合環は炭素原子しか含まなくてよく、飽和、一部飽和または完全不飽和であり得る。ヘテロシクロ基は、任意の利用可能な窒素または炭素原子の位置で結合し得る。ここで使用する用語“ヘテロ環”、“ヘテロシクロアルキル”、“ヘテロシクロ”、“ヘテロ環”および“ヘテロシクリル”は、下に定義する“ヘテロアリール”基を含む。

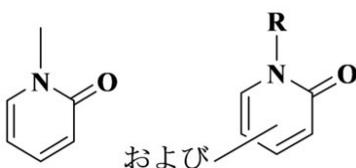
20

【0058】

上記ヘテロアリール基に加えて、単環ヘテロ環基の例は、アゼチジニル、ピロリジニル、オキセタニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、1-ピリドニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニルなどを含む。二環ヘテロシクロ基の例は、キヌクリジニルを含む。さらなる単環ヘテロシクリル基は

30

【化 1 1】



40

を含む。

【0059】

用語“ヘテロアリール”は、環の少なくとも一つに少なくとも一つのヘテロ原子(O、SまたはN)を有する置換および非置換芳香族5員または6員単環基、9員または10員二環基および11～14員三環基をいい、該ヘテロ原子含有環は、好ましくはO、SおよびNから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むヘテ

50

ロアリアル基の各環は、各環におけるヘテロ原子の総数が4以下でありかつ各環が少なくとも1個の炭素原子を有する限り、1個または2個の酸素または硫黄原子および/または1~4個の窒素原子を含み得る。二環および三環基を完成させる縮合環は炭素原子しか含まなくてよく、飽和、一部飽和または不飽和であり得る。窒素および硫黄原子は所望により酸化されていてよく、窒素原子は所望により四級化されていてよい。二環または三環であるヘテロアリアル基は、少なくとも一つの完全芳香環を含まなければならないが、他の1個以上の縮合環は芳香族でも非芳香族でもよい。ヘテロアリアル基は、環の任意の利用可能な窒素または炭素原子の位置で結合し得る。原子価から可能である限り、該さらなる環がシクロアルキルまたはヘテロシクロであるならば、さらに場合により=O(オキソ)で置換されていてよい。

10

【0060】

単環ヘテロアリアル基の例は、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニルなどを含む。

【0061】

二環ヘテロアリアル基の例は、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジル、ジヒドロイソインドリル、テトラヒドロキノリニルなどを含む。

20

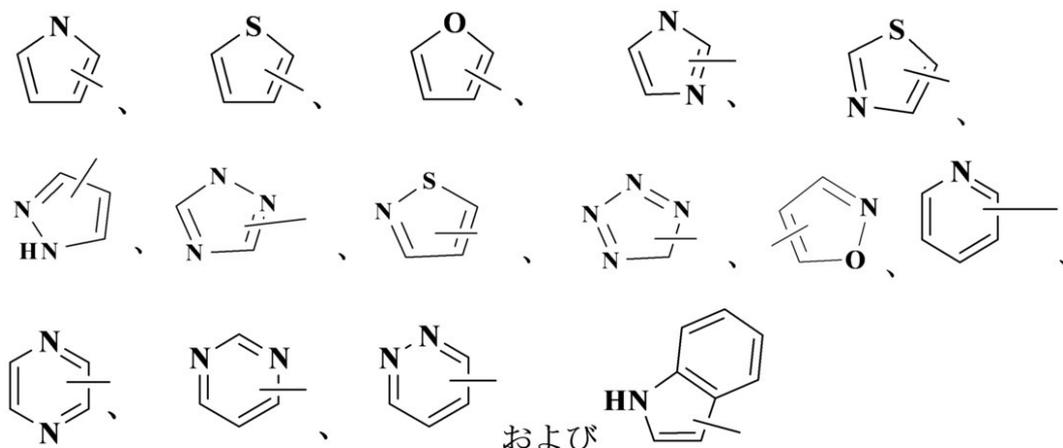
【0062】

三環ヘテロアリアル基の例は、カルバゾリル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどを含む。

【0063】

式Iの化合物において、好ましいヘテロアリアル基は

【化12】



30

40

などを含み、これは、所望により任意の利用可能な炭素または窒素原子位置で置換され得る。

【0064】

特に断らない限り、具体的に名付けられたアリアル(例えば、フェニル)、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)、ヘテロシクロ(例えば、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリニル)またはヘテロアリアル(例えば、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリルおよびフリル)をいうとき、該記載は、適切である限り、

50

アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロおよび/またはヘテロアリール基について上記したものから選択される、0～3個、好ましくは0～2個の置換基を有する環を含むことを意図する。

【0065】

用語“炭素環”、“カルボシクリル”または“炭素環式”は、全環の全原子が炭素である、飽和または不飽和単環または二環をいう。それ故に、本用語は、シクロアルキルおよびアリール環を含む。単環炭素環は、3～6環原子、さらにより一般に5または6環原子を含む。二環炭素環は、例えば、ビシクロ[4,5]、[5,5]、[5,6]または[6,6]系に配置された7～12環原子またはビシクロ[5,6]または[6,6]系に配置された9または10環原子を含む。単および二環炭素環の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキシ-1-エニル、1-シクロヘキシ-2-エニル、1-シクロヘキシ-3-エニル、フェニルおよびナフチルを含む。炭素環は置換されていてよく、この場合、置換基はシクロアルキルおよびアリール基について上に記載したものから選択される。

10

【0066】

用語“ヘテロ原子”は酸素、硫黄および窒素を含む。

【0067】

用語“不飽和”が環または基について使用されるとき、該環または基は完全不飽和または一部不飽和であり得る。

20

【0068】

本明細書をとおして、基およびその置換基は、安定な部分および化合物ならびに薬学的に許容される化合物として有用な化合物および/または薬学的に許容される化合物の製造に有用な中間体化合物を提供するように当業者により選択され得る。

【0069】

式Iの化合物は遊離形態(イオン化していない)で存在できまたは塩を形成でき、これらもまた本発明の範囲内である。特に断らない限り、本発明の化合物への言及は、遊離形態およびその塩への言及を含むと理解される。用語“塩”は、無機および/または有機酸および塩基と形成された酸性および/または塩基性塩をいう。さらに、用語“塩”は、例えば式Iの化合物が、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環などの塩基性部分およびカルボン酸などの酸性部分を含むとき、双性イオン(分子内塩)を含み得る。例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に顕著に寄与しない許容される金属およびアミン塩などの、薬学的に許容される(すなわち、非毒性の、生理学的に許容される)塩が好ましい。しかしながら、他の塩は、例えば、単離または精製工程で有用であり得るし、製造中に用いられ得るので、本発明の範囲内に含めることが意図される。式Iの化合物の塩を、例えば、式Iの化合物と、一定量、例えば当量の酸または塩基を、塩が沈殿するような媒体中で反応させるかまたは水性媒体中で反応させた後凍結乾燥することにより、形成し得る。

30

【0070】

酸付加塩の例は、酢酸塩(例えば酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸と形成されたもの)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンズルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩(塩酸と形成される)、臭化水素酸塩(臭化水素と形成される)、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンズルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸と形成される)、メタンズルホン酸塩(メタンズルホン酸と形成される)、2-ナフタレンズルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば硫酸と形成されるもの)、スルホン酸塩(例えばここに記載のもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩など

40

50

のトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などを含む。

【0071】

塩基性塩の例は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；バリウム塩、亜鉛塩およびアルミニウム塩；トリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- -フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジリエチレン-ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは類似の薬学的に許容されるアミンとの塩およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩などの有機塩基(例えば、有機アミン)との塩を含む。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、ジアルキル硫酸エステル(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルの硫酸エステル)、長鎖ハライド(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、アラルキルハライド(例えば、ベンジルおよびフェネチルの臭化物)などの薬剤で四級化し得る。好ましい塩は一塩酸塩、硫酸水素塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩を含む。

10

【0072】

用語“薬学的に許容される”は、ここでは、合理的な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答または他の問題または合併症を生じることなく接触させるのに適し、合理的なベネフィット/リスク比を適える、化合物、物質、組成物および/または投与形態をいうために用いる。

20

【0073】

ここで使用する“薬学的に許容される塩”は、親化合物がその酸または塩基塩形成により修飾された、開示する化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例は、アミンなどの塩基性基の無機または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩を含むが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性無機または有機酸から形成される、親化合物の慣用の非毒性塩または四級アンモニウム塩を含む。例えば、該慣用の非毒性塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などの無機酸に由来するもの；および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸などの有機酸から調製された塩を含む。

30

【0074】

本発明の薬学的に許容される塩は、慣用の化学方法により、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成できる。一般に、該塩は、遊離酸または塩基形態のこれらの化合物と、化学量論量の適切な塩基または酸を、水または有機溶媒または2者の混合物中で反応させることにより製造でき、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。適当な塩の一覧は、開示を引用により本明細書に包含させるRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)に見られる。

40

【0075】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物または純粋なまたは実質的に純粋な形態で意図される。立体異性体は、1以上のキラル原子の所有により光学異性体である化合物ならびに1以上の結合に関する回転の制限により光学異性体である化合物(アトロプ異性体)を含む。本発明の化合物の定義は、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物を含む。特定の活性を有する単離された光学異性体およびそれらのラセミ体が特に包含される。ラセミ体は、例えば、ジアステレオマー誘導体の分別結晶化法、分離または結晶化またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などの物理的方法により分割し得る。個

50

々の光学異性体は、例えば、光学活性酸との塩形成と、続く結晶化などの、慣用方法により、ラセミ体から取得できる。

【0076】

本発明は、本発明化合物を形成する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、限定はしないが、水素の同位体は重水素およびトリチウムを含む。炭素の同位体は¹³Cおよび¹⁴Cを含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に知られる慣用技法によりまたはここに記載するものに類似する方法により、他で用いる非標識反応材の代わりに、適切な同位体標識した反応材を使用して、製造され得る。

【0077】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物も意図される。用語“プロドラッグ”は、対象への投与によって、代謝または化学過程による化学変換を受けて、式Iの化合物および/またはその塩および/または溶媒和物を生成する、化合物をいう。インビボで変換されて、生物活性剤(すなわち、式Iの化合物)を提供するあらゆる化合物は、本発明の範囲およびその精神においてプロドラッグである。例えば、カルボキシ基を含む化合物は、生化学的に加水分解され得るエステル類を形成することができ、後者は体内で加水分解されて式Iの化合物そのものを生成し得ることによりプロドラッグとして作用し得る。該プロドラッグは、多くの場合、加水分解が主に消化酵素の影響下に起こるため、好ましくは経口投与する。エステル自体が活性であるときまたは加水分解が血中で起こる場合は、非経腸投与を使用し得る。式Iの化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例は、C₁₋₆アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁₋₆アルカノイルオキシ-C₁₋₆アルキル、例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ-C₁₋₆アルキル、例えば、メトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)-メチルおよび、例えば、ペニシリンおよびセファロsporin分野で使用される他の周知の生理学的に加水分解可能なエステルを含む。該エステルは、当分野で知られる慣用技法により製造され得る。

【0078】

種々の形態のプロドラッグが当分野で周知である。該プロドラッグ誘導体の例について、各々、引用により本明細書に包含させる

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);および
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992),
がある。

【0079】

式Iの化合物およびその塩は、水素原子が分子の他の部位に転位し、分子内の原子間の化学結合がその結果として再配置される、互変異性形態で存在し得る。全ての互変異性形態は、それらが存在する限り、本発明内に包含されることは理解される。さらに、本発明化合物はtransおよびcis異性体を有し得る。

【0080】

式Iの化合物の溶媒和物(例えば、水和物)も本発明の範囲内であることはさらに理解されるべきである。溶媒和の方法は、一般に当分野で知られている。

【0081】

本発明の他の態様は、ここに記載する化合物、立体異性形態、医薬塩、溶媒和物または水和物を含む医薬組成物である。ここに記載する医薬組成物は、一般にここに記載する化合物と薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物の組み合わせを含む。該組成物は、

10

20

30

40

50

薬学的に許容されない成分を実質的に含まず、すなわち、薬学的に許容されない成分を、本出願の出願時に米国規制条件により許容されるより低い量で含む。この態様のある実施態様において、化合物が水に溶解または懸濁しているならば、組成物は、さらに所望によりさらなる薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含んでよい。他の実施態様において、ここに記載する医薬組成物は、固体医薬組成物(例えば、錠剤、カプセル剤など)である。

【0082】

これらの組成物は医薬分野で周知の方法により製造でき、局所または全身処置の何れが望まれるか、そして処置する領域によって、種々の経路で投与され得る。投与は、局所(眼ならびに鼻腔内、膣および直腸送達を含む粘膜へを含む)、肺(例えば、ネブライザーを含む粉末またはエアロゾルの吸入または吹送(insufflation); 気管内、鼻腔内、上皮および経皮)、眼内、経口または非経腸であり得る。眼内送達の方法は、局所投与(点眼)、結膜下、眼球周囲または硝子体内注射または結膜嚢に外科的に配置されたバルーンカテーテルもしくは眼球インサートによる導入を含み得る。非経腸投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射または点滴; または頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内投与を含む。非経腸投与は、単回ボラスの形であってよくまたは、例えば、連続的注入ポンプによるものであってよい。局所投与のための医薬組成物および製剤は、経皮パッチ剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、滴剤、坐薬、スプレー剤、液剤および散剤を含み得る。慣用の医薬担体、水性、粉末または油性基剤、濃厚剤などが必要であるかまたは望ましいことがあり得る。

10

20

【0083】

また、医薬組成物は、活性成分として、上記化合物の1以上を、1以上の薬学的に許容される担体と組み合わせて含み得る。ここに記載する組成物の製造に際し、活性成分を一般に添加物と混合し、添加物により希釈し、そして、例えば、カプセル、小袋、紙または他の容器などの、運搬体内に挿入する。添加物が希釈剤として働くとき、これは活性成分の媒体、担体または媒質として作用する固体、半固体または液体材料であり得る。それ故に、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液剤、エマルジョン剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(固体としてまたは液体媒体中)、例えば、10重量%までの活性化合物を含む、軟膏剤、軟および硬ゼラチンカプセル剤、坐薬、無菌注射可能溶液および無菌包装粉末の形であり得る。

30

【0084】

製剤の調製に際し、他の成分と合わせる前に活性化合物を粉砕して適切な粒子径を提供し得る。活性化合物が実質的に不溶性であるならば、200メッシュ未満の粒子径まで粉砕し得る。活性化合物が実質的に水可溶性であるならば、製剤における実質的に均一な分布を提供するために粒子径を粉砕により調節して、例えば約40メッシュとし得る。

【0085】

適当な添加物の一部例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップおよびメチルセルロースを含む。製剤は、さらに滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油; 湿潤剤; 乳化および懸濁化剤; 防腐剤、例えばメチルおよびプロピルヒドロキシベンゾエート; 甘味剤; および風味剤を含み得る。ここに記載する組成物は、当分野で知られる方法を用いて、対象への投与後迅速に、持続的にまたは遅延して活性成分を遊離するように製剤し得る。

40

【0086】

活性化合物は広い投与量範囲にわたり有効であり得て、一般に薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常処置する状態、選択した投与経路、実際に投与する化合物、個々の対象の年齢、体重および応答、対象の症状の重症度などを含む、関連する状況によって、医師により決定され得る。

【0087】

50

錠剤などの固体組成物の製造のために、主活性成分を医薬添加物と混合して、ここに記載する化合物の均一混合物を含む固体前製剤組成物を形成させる。これらの前製剤組成物について均一というとき、活性成分は、一般に、組成物が錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位投与量形態に容易に小分できるように、組成物全体に均一に分散させる。この固体前製剤を、次いで、例えば、0.1 ~ 約500 mgの活性成分のここに記載する化合物を含む、上記タイプの単位投与量形態に小分する。

【0088】

錠剤または丸剤を被覆するかまたは他に調合して、長期作用の利点を提供する投与量形態を提供し得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部製剤および外部製剤構成要素を含み、後者は前者を被覆する形態である。これら2構成要素を、胃における崩壊に耐え、内部構成要素が無傷で十二指腸まで到達するまたは放出遅延に役立つ、腸溶層で分離し得る。多様な材料を該腸溶層またはコーティングに使用でき、該材料は多数のポリマー酸ならびにポリマー酸とシラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

10

【0089】

化合物および組成物が経口または注射による投与のために取り込まれ得る液体形態は、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液および綿実油、ゴマ油、ヤシ油またはピーナツ油などの可食油を用いる風味付けされたエマルジョンならびにエリキシルおよび類似医薬媒体を含む。

【0090】

吸入または吹送(insufflation)用組成物は、薬学的に許容される、水性または有機溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液ならびに粉末を含む。液体または固体組成物は、上記の適当な薬学的に許容される添加物を含み得る。一部実施態様において、組成物は、局所または全身作用のために経口または経鼻呼吸経路で投与される。組成物は、不活性ガスの使用によりネブライザーで投与され得る。ネブライザーで投与される溶液は、噴霧デバイスから直接吸い込むかまたは噴霧デバイスをフェースマスク Tent もしくは間欠性陽圧人工呼吸器に設置し得る。溶液、懸濁液または粉末組成物を、製剤を適切な方法で送達するデバイスから経口または経鼻投与し得る。

20

【0091】

対象に投与される化合物または組成物の量は、投与される物、予防なのか治療なのかのような投与の目的、対象の状態、投与方式などにより変わる。治療適用において、組成物を、既に疾患を有する対象に、疾患およびその合併症の症状の治癒または少なくとも一部の停止に十分な量で投与し得る。有効用量は、処置する疾患状態ならびに疾患の重症度、対象の年齢、体重および一般的状態などの因子による処置医の判断による。

30

【0092】

対象に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物を、慣用の滅菌技法により滅菌できまたは滅菌濾過し得る。水溶液をそのまま使用するために包装してよくまたは凍結乾燥させ、凍結乾燥製剤を投与前に無菌水性担体と合わせてよい。化合物製剤のpHは、一般に3 ~ 11、より好ましくは5 ~ 9、最も好ましくは7 ~ 8である。前記添加物、担体または安定化剤のいずれかの使用が、医薬塩の製剤をもたらすことは理解される。

40

【0093】

化合物の治療投与量は、例えば、処置がなされる特定の用途、化合物の投与方式、対象の健康および状態および処方医の判断により変わり得る。医薬組成物中のここに記載する化合物の比率または濃度は、投与量、化学的特徴(例えば、疎水性)および投与経路を含む多数の因子により変わり得る。例えば、ここに記載する化合物を、非経腸投与のために、約0.1 ~ 約10 % w/vの化合物を含む水性生理学的緩衝液で提供し得る。ある典型的用量範囲は、1日あたり約1 µg/kg ~ 約1 g/kg体重である。一部実施態様において、用量範囲は、1日あたり約0.01 mg/kg ~ 約100 mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害のタイプおよび進行の程度、特定の対象の全体的健康状態、選択化合物の関連

50

する生物学的有効性、添加物の製剤およびその投与経路などの可変要素による可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から導かれる用量 - 応答曲線から外挿され得る。

【0094】

本発明の化合物は、ヒトまたは動物における種々の医学的障害の予防、診断および処置に有用である。化合物は、同化合物非存在下のROR受容体に対して、ROR受容体と関連する活性の1以上を阻害または低減するために使用される。それ故に、本発明のある態様において、対象における自己免疫性疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝疾患または障害および癌から選択される疾患または障害を処置する方法は、該対象に治療有効量のここに記載する式(I)の化合物、立体異性形態、N-オキシド、薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または医薬組成物を投与することを含む。例えば、各々引用によりその全体を本明細書に包含させる、L.A. Solt et al., "Action of RORs and their ligands in (patho)physiology," Trends Endocrinol Metab., preprint available online July 11, 2012 at <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000926>; M.S. Maddur et al., "Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies," Am. J. Pathol. 2012 Jul;181(1):8-18; and A.M. Jetten, "Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism," Nucl. Recept. Signal. 2009;7:e003ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。ある実施態様において、自己免疫性疾患または障害は関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬および乾癬性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患およびループスから選択される。ある実施態様において、アレルギー性疾患または障害はアレルギー性鼻炎および皮膚炎から選択される。ある実施態様において、代謝疾患または障害は肥満、肥満誘発インスリン抵抗性およびII型糖尿病から選択される。

10

20

【0095】

ある実施態様において、疾患または障害は関節リウマチである。例えば、上記L.A. Solt et al.ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

【0096】

他の実施態様において、疾患または障害は多発性硬化症である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるL. Codarri et al., "ROR γ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation," Nat. Immunol., 2011 Jun;12(6):560-7ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

30

【0097】

他の実施態様において、疾患または障害は強直性脊椎炎である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるE. Toussirot, "The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases," Inflamm. Allergy Drug Targets, 2012 Apr;11(2):159-68ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

【0098】

他の実施態様において、疾患または障害は炎症性腸疾患である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるM. Leppkes et al., "ROR γ expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F," Gastroenterology, 2009 Jan;136(1):257-67ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

40

【0099】

他の実施態様において、疾患または障害はループスである。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるK. Yoh et al., "Overexpression of ROR γ t under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice," Eur. J. Immunol., 2012 Aug;42(8):1999-2009ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

50

【0100】

他の実施態様において、疾患または障害は乾癬である。例えば、各々全体を引用により本明細書に包含させるS. Pantelyushin et al., "ROR t+ innate lymphocytes and T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice," *J. Clin. Invest.*, 2012 Jun 1;122(6):2252-6; and S.P. Raychaudhuri, "Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis," *Clin. Rev. Allergy Immunol.* (2012年2月24日、<http://rd.springer.com/article/10.1007/s12016-012-8307-1> (PubMed PMID: 22362575)で印刷前オンライン利用可能)ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

【0101】

他の実施態様において、疾患または障害は乾癬性関節炎である。例えば、上記S.P. Raychaudhuriならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。 10

【0102】

他の実施態様において、疾患または障害は移植片対宿主病(GVHD)である。全体を引用により本明細書に包含させるY. Yu et al., "Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR t in mice," *Blood*, 2011 Nov 3;118(18):5011-20ならびに背景技術の項で記載した引用文献。

【0103】

他の実施態様において、疾患または障害は自己免疫性ブドウ膜炎である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるR. Horai et al., "Cytokines in autoimmune uveitis," *J. Interferon Cytokine Res.*, 2011 Oct;31(10):733-44ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。 20

【0104】

他の実施態様において、疾患または障害は肥満および/またはインスリン抵抗性である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるB. Meissburger et al., "Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma," *EMBO Mol. Med.*, 2011 Nov;3(11):637-51ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。

【0105】

他の実施態様において、疾患または障害は黒色腫である。例えば、全体を引用により本明細書に包含させるPurwar R, et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nat. Med.*, 2012 Jul;18:1248-53ならびに背景技術の項で記載した引用文献を参照のこと。 30

【0106】

ある態様において、ここに開示する化合物の使用により診断、処置または予防される医学的障害は、例えば、自己免疫性障害であり得る。他の実施態様において、ここに開示する化合物の使用により診断、処置または予防される障害は炎症性障害であり得る。例えば、ある実施態様において、障害は関節炎、糖尿病、多発性硬化症、ブドウ膜炎、関節リウマチ、乾癬、喘息、気管支炎、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、アテローム性動脈硬化症、ヘリコバクター・ピロリ感染および炎症性腸疾患から選択される。他の実施態様において、障害はクローン病、潰瘍性大腸炎、スプルーおよび食物アレルギーから選択される。他の実施態様において、障害は実験的自己免疫性脳脊髄炎、イミキモド誘発乾癬、大腸炎またはアレルギー性気道疾患である。 40

【0107】

ここで使用する用語“治療有効量”は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医により組織、系、動物、個体またはヒトにおいて探究されている生物学的または薬学的応答を誘発する、活性化化合物または薬剤の量をいう。

【0108】

ある実施態様において、治療有効量は、(1)疾患の予防；例えば、疾患、状態または障害の素因を有し得るが、該疾患の病理または総体症状をまだ経験していないまたは示していない個体における、該疾患、状態または障害の予防；(2)疾患の阻止；例えば、疾患、 50

状態または障害の病理または総体症状を経験しているまたは示している個体における、該疾患、状態または障害の阻止；または(3)疾患の軽減；例えば、疾患、状態または障害の病理または総体症状を経験しているまたは示している個体における、該疾患の重症度の低減などの該疾患、状態または障害の軽減(すなわち、病状および/または症状の回復)に適する量であり得る。

【0109】

ここで使用する用語“処置”および“処置する”は、(i)言及する疾患状態の軽減、例えば、疾患、状態または障害の病理または総体症状を経験しているまたは示している個体における、該疾患の重症度の低減などの該疾患、状態または障害の軽減(すなわち、病状および/または症状の回復)；(ii)研究者、獣医師、医師または他の臨床医により組織、系、動物、個体またはヒトにおいて探究されている生物学的または医薬的応答の誘発；または(iii)言及する疾患状態の阻止；例えば、疾患、状態または障害の病理または総体症状を経験しているまたは示している個体における、該疾患、状態または障害の阻止を意味する。

10

【0110】

製造方法

本発明の化合物は、有機化学の当業者が利用可能な多くの方法により合成され得る。本発明の化合物の例を以下の製造および実施例部分に記載する。ホモキラル例の製造は、当業者に知られる技法により実施され得る。例えば、ホモキラル化合物を、キラル相分取HPLCによりラセミ生成物からの分離により製造し得る。あるいは、実施例化合物を、エナンチオマー富化生成物をもたらすことが知られる方法により製造し得る。

20

【実施例】

【0111】

次の実施例は、本発明の特定のおよび好ましい実施態様を説明し、本発明の範囲を限定しない。化学的略語および記号ならびに科学的略語および記号は、特に断らない限り、その通常のおよび慣習的意味を有する。実施例および本明細書の他の箇所に使用する他の略語は、上に定義される。共通中間体は、一般に1を超える実施例の製造に有であり、順番に特定し(例えば、中間体1、中間体2など)、Int. 1、Int. 2などと略される。実施例の化合物は、それが製造された実施例および工程(例えば、“1-A”は、実施例1、工程Aを意味する)または化合物が実施例の表題化合物であるとき実施例のみ(例えば、“1”は実施例1の表題化合物を意味する)により特定される。いくつかの例で、中間体または実施例の別の製造法が記載される。しばしば合成の分野の技術を有する化学者は、より短い反応時間、より安価な出発物質、操作または単離の容易さ、収率の改善、触媒作用への適合性、毒性反応材の回避、特殊化した装置の利便性、直線的工程数の減少などの考察の1以上に基づき、望ましいものであり得る別の製造を考案し得る。別の製造を記載する意図は、本発明の実施例化合物の製造をさらに可能とすることである。いくつかの場合、概要を述べる実施例および特許請求の範囲におけるある官能基を、当分野で知られる周知の生物学的等価性置換、例えば、カルボン酸基のテトラゾールまたはリン酸部分での置換により、置換できる。

30

【0112】

HPLC条件

分析的HPLC方法A：

カラム：Waters XBridge C18、4.6 × 150 mm、3.5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：0.05% TFA含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：0.05% TFA含有水；勾配：30分かけて0～100% B；流速：1 mL/分。

40

【0113】

分析的HPLC方法B：

カラム：Waters Sunfire C18、3.0 × 150 mm、3.5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：0.05% TFA含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：0.05% TFA含有水；勾配：10分かけて10～100% B、次いで100% Bで5分維持；流

50

速：1 mL / 分。

【0114】

分析的 HPLC 方法 C：

カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50；勾配：3 分かけて 0 ~ 100 % B、次いで 100 % B で 0.75 分維持；流速：1.11 mL / 分。

【0115】

分析的 HPLC 方法 D：

カラム：YMC CombiScreen ODS-A S5、4.6 × 50 mm；移動相 A：10：90 メタノール：0.2 % H₃PO₄ 含有水；移動相 B：90：10 メタノール：0.2 % H₃PO₄ 含有水；勾配：4 分かけて 0 ~ 100 % B、次いで 100 % B で 1 分維持；流速：4 mL / 分。

10

【0116】

分析的 HPLC 方法 E：

カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2 分かけて 0 ~ 95 % B、次いで 100 % B で 0.75 分維持；流速：1 mL / 分。

20

【0117】

分析的 HPLC 方法 F：

カラム：Luna C18(4.6 × 30)mm、3 μm；移動相 A：10：90 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：90：10 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2 分かけて 0 ~ 95 % B；流速：4 mL / 分。

【0118】

分析的 HPLC 方法 G：

カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.05 % TFA 含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.05 % TFA 含有水；温度：50；勾配：3 分かけて 0 ~ 100 % B、次いで 100 % B で 0.75 分維持；流速：1.11 mL / 分。

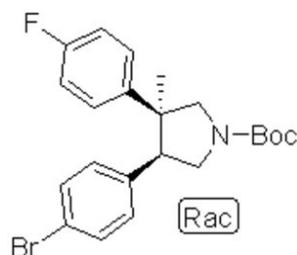
30

【0119】

中間体 1

rac - (3S, 4S) - tert - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 13】

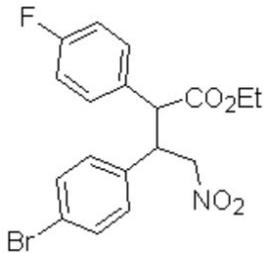


40

【0120】

工程 A：エチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ニトロブタノエート

【化 1 4】



エチル 2 - (4 - フルオロフェニル) アセテート (1 . 4 g 、 7 . 6 7 mmol) のテトラヒドロフラン (3 0 mL) 溶液に、窒素雰囲気下 LDA (4 . 9 9 mL 、 9 . 9 8 mmol 、 2 M 溶液) を - 7 8 ° で加え、 4 0 分 攪拌 した。次いで、 (E) - 1 - ブロモ - 4 - (2 - ニトロビニル) ベンゼン (1 . 7 5 g 、 7 . 6 7 mmol) のテトラヒドロフラン (2 0 mL) 溶液を - 7 8 ° でゆっくり加えた。得られた混合物を 3 時間 攪拌 し、徐々に 0 ° の温度とした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (5 0 mL) で反応停止させ、酢酸エチル (2 × 5 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 1 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出した。所望のフラクションを濃縮して、エチル 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ニトロブタノエート (2 . 0 g 、 6 4 % 収率) を褐色油状物として得た。MS (ES) : m/z = 426.5 [M+18]

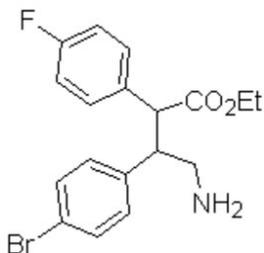
10

【 0 1 2 1】

20

工程 B : エチル 4 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ブタノエート

【化 1 5】



30

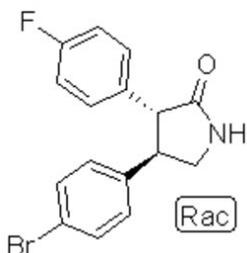
エチル 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ニトロブタノエート (2 g 、 4 . 8 8 mmol) のエタノール (2 5 mL) および酢酸 (2 mL) 中の溶液に、亜鉛 (1 . 2 7 5 g 、 1 9 . 5 0 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、セライトで濾過し、EtOH (2 × 1 5 mL) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル (5 0 mL) に溶解し、 1 0 % 重炭酸ナトリウム (2 × 3 0 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、エチル 4 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ブタノエート (2 . 0 g) を褐色油状物として得た。粗製物質をさらに精製することなく次工程で使用した。MS (ES) : m/z = 381.5 [M+18]

【 0 1 2 2】

40

工程 C : rac - (3 R , 4 R) - 4 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - オン

【化 1 6】



エチル 4 - アミノ - 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) ブタノエ

50

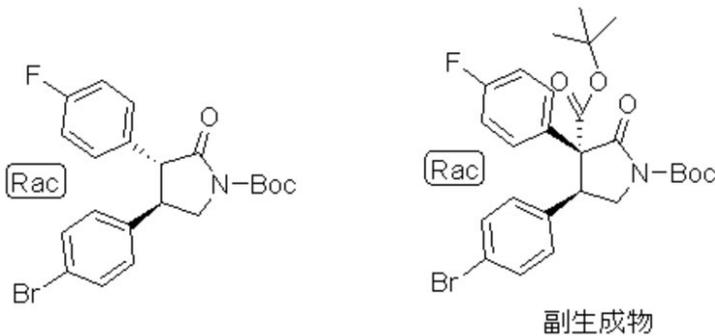
ート(6.8 g、17.88 mmol)を、窒素雰囲気下、DMF(25 mL)に溶解し、80 で一夜加熱した。反応混合物を減圧下濃縮して、DMFを大部分除去した。残留物に水(200 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(2 × 150 mL)で抽出した。合わせた有機層を再び水(100 mL)および塩水(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製生成物混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、80 ~ 85 %酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出した。所望のフラクションを収集し、濃縮して、*rac*-(3R, 4R)-4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン(2.8 g、47 %収率)を灰白色半固体として得た。MS (ES): $m/z = 335.5$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.01 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H)

10

【0123】

工程D: *rac*-(3R, 4R)-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレートおよび*rac*-(3R, 4S)-ジ-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-1,3-ジカルボキシレート

【化17】



20

4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-オン(16.22 g、48.5 mmol)のジクロロメタン(200 mL)溶液に、トリエチルアミン(20.29 mL、146 mmol)、DMA P(5.93 g、48.5 mmol)および Boc_2O (19.25 g、88 mmol)を0 で加えた。得られた混合物を環境温度で1時間攪拌し、次いで濃縮した。0 ~ 40 %酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルカラム精製により、所望の*rac*-(3R, 4R)-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(8.26 g、39 %収率)を灰白色ガム状固体として得た。MS (ES): $m/z = 377.9, 379.9$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 4H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 4.21 (d, $J = 10.9, 8.0$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 1.57 (s, 9H)。望まれていない副生成物*rac*-(3R, 4S)-ジ-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-1,3-ジカルボキシレート(10.09 g、39 %収率)を白色固体として得ており、中間体24の合成に使用する。MS (ES): $m/z = 421.9, 423.9$ [M-111]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.30 - 7.27 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.0, 7.3$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 10.9, 8.0$ Hz, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)

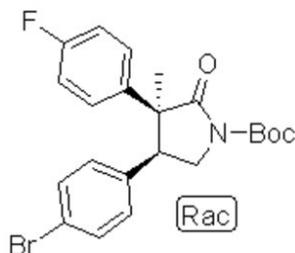
30

40

【0124】

工程E: *rac*-(3S, 4S)-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート

【化 1 8】



rac-(3R,4R)-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(1.5g、3.45mmol)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に、-78で窒素雰囲気下、LHMDS(5.18mL、5.18mmol、1M溶液)をゆっくり加え、得られた溶液を30分撹拌した。ヨードメタン(0.648mL、10.36mmol)を上記反応混合物に-78で加え、混合物をさらに3時間撹拌した(この間に温度は徐々に室温まで上がった)。飽和塩化アンモニウム溶液(50mL)で反応停止させ、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラム精製により精製し、10%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して、rac-(3S,4S)-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(1.0g、65%収率)を灰白色ガム状固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.34 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 12 Hz, 2H), 6.80-6.70 (m, 4H), 3.99 (dd, J = 14.4, 10 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 14 Hz, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 1.53 (s, 12H)

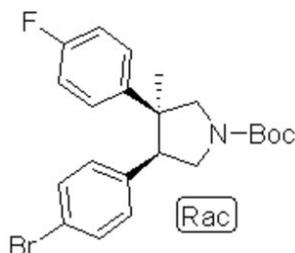
10

20

【0125】

工程 F : rac-(3S,4S)-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

【化 1 9】



rac-(3S,4S)-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-メチル-2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(600mg、1.338mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、窒素雰囲気下、リチウムトリエチルポロハイドライド(1.606mL、1.606mmol、1M溶液)を-78で加えた。反応混合物を-78で30分撹拌し、環境温度に到達させ、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15mL)で反応停止させた。混合物を0に冷却した。過酸化水素(0.5mL、30wt%)を加えた。溶液を0でさらに20分撹拌し、次いで減圧下濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。水性残留物を水(10mL)およびジクロロメタン(20mL)でさらに希釈した。有機層を分離した。残存水層をジクロロメタン(2×15mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、高減圧下で濃縮して、灰白色ガム状固体(625mg)を得た。得られた固体をジクロロメタン(20mL)に溶解し、それにトリエチルシラン(0.428mL、2.676mmol)を加えた。-78に冷却後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(0.374mL、2.944mmol)を加えた。反応混合物を-78で3時間撹拌し、環境温度に到達させ、飽和重炭酸ナトリウム溶液(20mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、薄褐色油状物を得た。粗製物質を分取HPLC(カラム:Symmetry C-18、19×250mm、7μm粒子;移動相A:10mM 酢酸アンモニウム/酢酸/水pH4.5緩衝液;移動相B:アセトニトリ

30

40

50

ル；勾配：10分かけて40～90%B；流速：17mL/分)で精製して、*rac*-(3*S*, 4*S*)-*tert*-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(240mg、41%収率)を灰白色固体として得た。MS (ES): $m/z = 377.9, 379.9$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.27-7.22 (m, 2H), 6.90-6.75 (m, 4H), 6.55-6.50 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 36, 11.6$ Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 3.56-3.37 (m, 2H), 3.26 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.53 (m, 9H), 1.45 (d, $J = 4$ Hz, 3H)

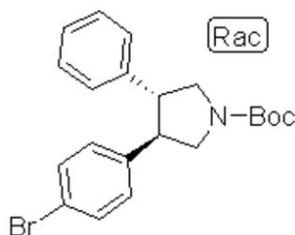
【0126】

中間体2

rac-(3*R*, 4*R*)-*tert*-ブチル3-(4-プロモフェニル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート

10

【化20】

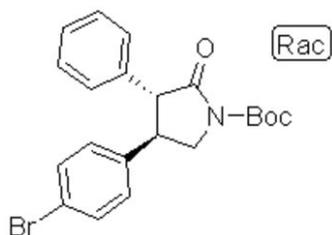


【0127】

工程A～D：*rac*-(3*R*, 4*R*)-*tert*-ブチル4-(4-プロモフェニル)-2-オキソ-3-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート

20

【化21】



30

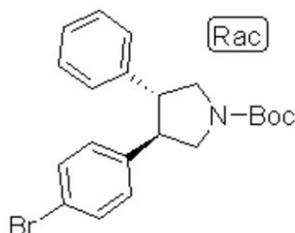
中間体1合成における一連の工程A～Dに準じて、エチル2-フェニルアセテート(5.76g、35.1mmol)および(E)-1-プロモ-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン(8.0g、35.1mmol)を*rac*-(3*R*, 4*R*)-*tert*-ブチル4-(4-プロモフェニル)-2-オキソ-3-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート(2.4g、4工程通算16%収率)に変換した。MS (ES): $m/z = 360$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 7.38-7.22 (m, 3H), 7.18-7.02 (m, 4H), 7.23 (dd, $J = 10.8, 8.1$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.78-3.55 (m, 1H), 1.57 (s, 9H)

【0128】

工程E：*rac*-(3*R*, 4*R*)-*tert*-ブチル3-(4-プロモフェニル)-4-フェニルピロリジン-1-カルボキシレート

40

【化22】



中間体1合成の工程Fに準じて、*rac*-(3*R*, 4*R*)-*tert*-ブチル4-(4-ブ

50

ロモフェニル) - 2 - オキソ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g、2.402 mmol) を *rac* - (3R, 4R) - *tert* - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (400 mg、41% 収率) に変換した。
MS (ES): $m/z = 348$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29-7.13 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.10-3.89 (m, 2H), 3.55-3.35 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

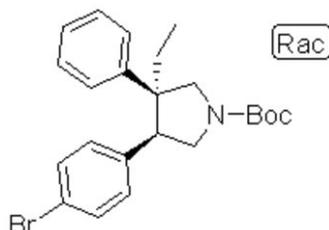
【0129】

中間体 3

rac - (3S, 4S) - *tert* - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - エチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

10

【化23】

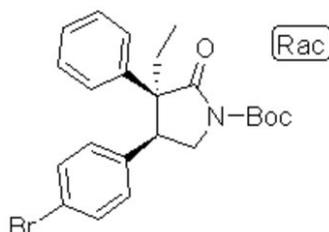


【0130】

工程 A : *rac* - (3S, 4S) - *tert* - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - エチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

20

【化24】



中間体 1 合成の工程 E に準じて、*rac* - (3R, 4R) - *tert* - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 2 - オキソ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.2 g、2.88 mmol、中間体 1 の工程 D から) をヨードエタン (0.699 mL、8.65 mmol) と反応させて、*rac* - (3S, 4S) - *tert* - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - エチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (550 mg、43% 収率) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.26-7.23 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 3H), 6.71-6.67 (m, 2H), 6.55 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2H), 3.96 (dd, $J = 10.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

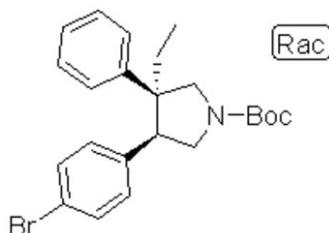
30

【0131】

工程 B : *rac* - (3S, 4S) - *tert* - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - エチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

40

【化25】



中間体 1 合成の工程 F に準じて、*rac* - (3S, 4S) - *tert* - ブチル 4 - (4 - プ

50

ロモフェニル) - 3 - エチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.13 mg、0.254 mmol) を *rac* - (3*S*, 4*S*) - *tert* - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - エチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (65 mg、59% 収率) に変換した。MS (ES): $m/z = 374$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.27-7.14 (m, 5H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.13 (dd, $J = 36, 11.6$ Hz, 1H), 3.84-3.65 (m, 1H), 3.56-3.20 (m, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 9H), 0.74-0.66 (m, 3H)

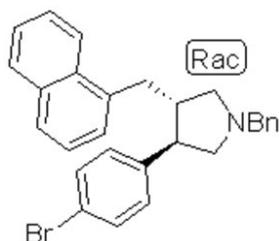
【0132】

中間体 4

rac - (3*S*, 4*R*) - 1 - ベンジル - 3 - (4 - プロモフェニル) - 4 - (ナフタレン - 1 - イルメチル)ピロリジン

10

【化26】

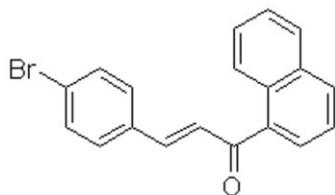


【0133】

工程 A : (*E*) - 3 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル)プロップ - 2 - エン - 1 - オン

20

【化27】



4 - プロモベンズアルデヒド (2.0 g、10.81 mmol) のエタノール (80 mL) 溶液に、0 で 1 - (ナフタレン - 1 - イル)エタノン (1.840 g、10.81 mmol) および KOH (0.303 mL、16.21 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで濾過した。固体をメタノール (10 mL) で洗浄し、減圧下乾燥させて、(*E*) - 3 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル)プロップ - 2 - エン - 1 - オン (2 g、55% 収率) を黄色固体として得た。 $m/z = 339$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.33-8.31 (m, 1H), 8.02-7.99 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.78-7.76 (d, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 6H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 1H)

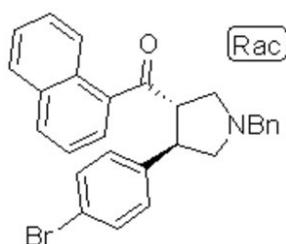
30

【0134】

工程 B : *rac* - ((3*S*, 4*R*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピロリジン - 3 - イル)(ナフタレン - 1 - イル)メタノン

40

【化28】



(*E*) - 3 - (4 - プロモフェニル) - 1 - (ナフタレン - 1 - イル)プロップ - 2 - エン - 1 - オン (1.0 g、2.97 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、0 で、*N* - ベンジル

50

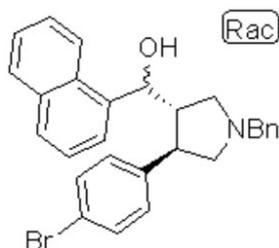
- 1 - メトキシ - N - ((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(1.408 g、5.93 mmol)のジクロロメタン溶液(10 mL)を加えた。5分攪拌後、トリフルオロ酢酸(0.114 mL、1.483 mmol)を加えた。室温で12時間攪拌後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(2 × 20 mL)および塩水(30 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、暗褐色油状物を得た。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、10%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して、*rac* - ((3*S*, 4*R*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピロリジン - 3 - イル)(ナフタレン - 1 - イル)メタノン(1.3 g、93%収率)を得た。MS (ES): $m/z = 472$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (40 MHz, CDCl_3): 8.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.37-7.17 (m, 10H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.68 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.88-2.83 (m, 2H)

10

【0135】

工程 C : *rac* - ((3*R*, 4*S*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピロリジン - 3 - イル)(ナフタレン - 1 - イル)メタノール

【化29】



20

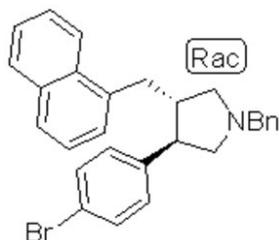
rac - ((3*S*, 4*R*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピロリジン - 3 - イル)(ナフタレン - 1 - イル)メタノン(500 mg、1.063 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に、0 で、 NaBH_4 (80 mg、2.126 mmol)を3等分で15分かけて加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を冷水(5 mL)で反応停止させ、濃縮してメタノールを除去した。得られた褐色残留物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、*rac* - ((3*R*, 4*S*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピロリジン - 3 - イル)(ナフタレン - 1 - イル)メタノールのジアステレオマー混合物(0.45 g)を暗褐色油状物として得た。粗製物質をさらに精製することなく次工程で使用した。MS (ES): $m/z = 472$ [M+1]

30

【0136】

工程 D : *rac* - (3*R*, 4*S*) - 1 - ベンジル - 3 - (4 - プロモフェニル) - 4 - (ナフタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン

【化30】



40

rac - ((3*R*, 4*S*) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピロリジン - 3 - イル)(ナフタレン - 1 - イル)メタノールのジアステレオマー混合物(1.4 g、2.96 mmol)をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、0 に冷却した。トリフルオロ酢酸(0.457 mL、5.93 mmol)およびトリエチルシラン(0.947 mL、5.93 mmol)を、0 で反応混合物にゆっくり加えた。12時間、室温で攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮した。粗製残留物を酢酸エチル(100 mL)に溶解し、冷重炭酸ナトリウム溶液(2 × 50 mL)および塩水(

50

50 mL)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、暗褐色油状物を得た。粗製物質を分取HPLC(カラム:Symmetry C-8、19×300 mm、7 μm粒子;移動相A:0.1% TFA水溶液;移動相B:アセトニトリル;勾配:8分かけて30~60%B、60%Bの定組成で7分、次いで11分かけて60~100%B;流速:16 mL/分)で精製して、*rac*-(3R,4S)-1-ベンジル-3-(4-プロモフェニル)-4-(ナフタレン-1-イルメチル)ピロリジン(1.2 g、87%収率)を明褐色固体として得た。MS (ES): $m/z = 456$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 11H), 7.22-7.06 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 35.6, 13.2$ Hz, 2H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.10-2.92 (m, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H)

10

【0137】

中間体5および6

(3S,4R)-3-(2',6'-ジフルオロピフェニル-4-イル)-4-(ナフタレン-1-イルメチル)ピロリジンおよび(3R,4S)-3-(2',6'-ジフルオロピフェニル-4-イル)-4-(ナフタレン-1-イルメチル)ピロリジン

【化31】

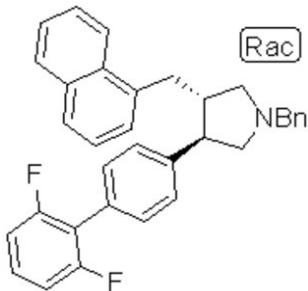


20

【0138】

工程A: *rac*-(3R,4S)-1-ベンジル-3-(2',6'-ジフルオロピフェニル-4-イル)-4-(ナフタレン-1-イルメチル)ピロリジン

【化32】



30

rac-(3R,4S)-1-ベンジル-3-(4-プロモフェニル)-4-(ナフタレン-1-イルメチル)ピロリジン(中間体4、300 mg、0.657 mmol)をジオキサン(3 mL)に溶解し、それに2,6-ジフルオロフェニルボロン酸(208 mg、1.315 mmol)およびリン酸三カリウム(349 mg、1.643 mmol)を加えた。混合物を窒素で10分パージした。水(0.3 mL)および第二世代XPhosプレ触媒(15.51 mg、0.020 mmol、Aldrich, CAS 131058-14-5)を加え、混合物をさらに10分パージした。反応バイアルを密封し、マイクロ波中、90 °Cで2時間加熱した。さらに(2,6-ジフルオロフェニル)ボロン酸(208 mg、1.315 mmol)、リン酸三カリウム(349 mg、1.643 mmol)および第二世代XPhosプレ触媒(7.55 mg、0.010 mmol)を加えた。混合物をマイクロ波中、90 °Cでさらに2時間加熱した。混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水(20 mL)および塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。粗製化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、10%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して、*rac*-(3R,4S)-1-ベンジル-3-(2',6'-ジフルオロピフェニル-4-イル)-4-(ナフタレン-1-イルメチル)ピロリジン(160 mg、50%収率)を明褐色

40

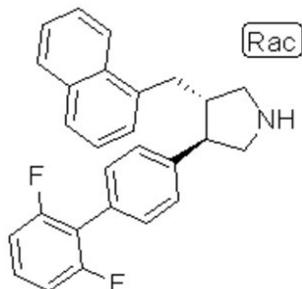
50

色固体として得た。MS (ES): $m/z = 490.2$ [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 3.63 (q, $J = 15.2$ Hz, 2H), 3.30-3.01 (m, 4H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.67-2.42 (m, 2H)

【0139】

工程 B : $\text{rac} - (3R, 4S) - 3 - (2', 6' - \text{ジフルオロピフェニル} - 4 - \text{イル}) - 4 - (\text{ナフタレン} - 1 - \text{イルメチル})\text{ピロリジン}$

【化33】



10

$\text{rac} - (3R, 4S) - 1 - \text{ベンジル} - 3 - (2', 6' - \text{ジフルオロピフェニル} - 4 - \text{イル}) - 4 - (\text{ナフタレン} - 1 - \text{イルメチル})\text{ピロリジン}$ (160 mg, 0.327 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、クロロギ酸 1-クロロエチル (0.088 mL, 0.817 mmol) を加えた。反応混合物を 100 で 1 時間攪拌し、室温に冷却し、減圧下濃縮した。残留物をメタノール (5 mL) に溶解し、85 で 30 分加熱し、減圧下濃縮した。粗製混合物を分取 HPLC (カラム : X-select HSS cyano、 19×250 mm、 $5 \mu\text{m}$ 粒子 ; 移動相 A : 0.1% TFA 水溶液 ; 移動相 B : アセトニトリル ; 勾配 : 20 分かけて 30 ~ 90% B、1 分かけて 90 ~ 100% B、次いで 100% B で 4 分定組成 ; 流速 : 1.7 mL / 分) で精製して、 $\text{rac} - (3R, 4S) - 3 - (2', 6' - \text{ジフルオロピフェニル} - 4 - \text{イル}) - 4 - (\text{ナフタレン} - 1 - \text{イルメチル})\text{ピロリジン}$ (120 mg, 92% 収率) を淡黄色固体として得た。

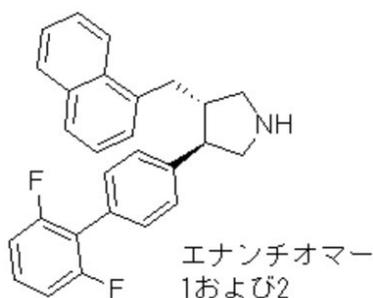
20

【0140】

工程 C : $(3S, 4R) - 3 - (2', 6' - \text{ジフルオロピフェニル} - 4 - \text{イル}) - 4 - (\text{ナフタレン} - 1 - \text{イルメチル})\text{ピロリジン}$ および $(3R, 4S) - 3 - (2', 6' - \text{ジフルオロピフェニル} - 4 - \text{イル}) - 4 - (\text{ナフタレン} - 1 - \text{イルメチル})\text{ピロリジン}$

30

【化34】



40

$\text{rac} - (3R, 4S) - 3 - (2', 6' - \text{ジフルオロピフェニル} - 4 - \text{イル}) - 4 - (\text{ナフタレン} - 1 - \text{イルメチル})\text{ピロリジン}$ の 2 エナンチオマー (120 mg) を分取キラル SFC (Chiralcel OJ-H 21×250 mm、 $5 \mu\text{m}$ 粒子、 CO_2 中 40% メタノールと 0.25% DEA、60 mL / 分) で分離して、カラムからの最初の溶出物 (50 mg) が中間体 5 としておよび 2 番目の溶出物 (40 mg) が中間体 6 として溶出された。

【0141】

エナンチオマー 1 の分析データ (中間体 5) :

キラル HPLC 保持時間 : 1.72 分、99.13% 純度 (Chiralcel OJ-H 4.6×250 mm、 $5 \mu\text{m}$ 粒子、 CO_2 中 40% メタノールと 0.3% ジエチルアミン、4 mL / 分) ; MS (ES): $m/z = 400.0$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7

50

.75-7.66 (m, 2H), 7.55-7.27 (m, 10H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.35-3.15 (m, 3H), 3.10-2.92 (m, 3H), 2.86 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, 10.4, 7.2 Hz, 1H)

【0142】

エナンチオマー 2 の分析データ(中間体 6) :

キラル HPLC 保持時間 : 2.76 分、98.38% 純度(Chiralcel OJ-H 4.6 × 250 mm、5 μm 粒子、CO₂ 中 40% メタノールと 0.3% ジエチルアミン、4 mL/分); MS (ES): m/z = 400.0 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.55-7.27 (m, 10H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.35-3.15 (m, 3H), 3.10-2.92 (m, 3H), 2.86 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, 10.4, 7.2 Hz, 1H)

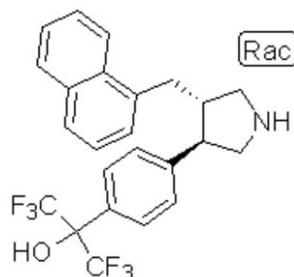
10

【0143】

中間体 7

rac - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ((3R, 4S) - 4 - (ナフタレン - 1 - イルメチル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール

【化35】

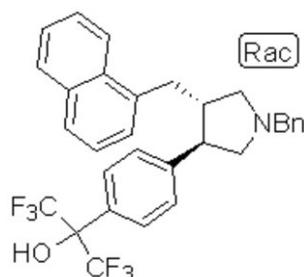


20

【0144】

工程 A : rac - 2 - (4 - ((3R, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - (ナフタレン - 1 - イルメチル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

【化36】



30

tert - ブチルリチウムの 1.7 M ペンタン溶液(1.651 mL、2.81 mmol)を、中間体 4 (0.5124 g、1.123 mmol) のテトラヒドロフラン(15 mL) 溶液に、窒素下、-78 で加えた。得られた黄色溶液を 8 分攪拌した。無水ヘキサフルオロアセトンガスを、アセトン - ドライアイスを用いるデュワー冷却器で液化させ(10 滴)、これをリチウム中間体調製物に -78 で滴下した。さらに 40 分、-78 に維持した後、混合物を飽和塩化アンモニウム(8 mL)で反応停止させ、酢酸エチル(8 mL)で抽出した。有機抽出物を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0 ~ 40% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して、rac - 2 - (4 - ((3R, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - (ナフタレン - 1 - イルメチル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール(0.4208 g、69% 収率)を無色油状物として得た。MS (ES): m/z = 544.2 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 6H), 7.25 - 7.21 (m, 3H)

40

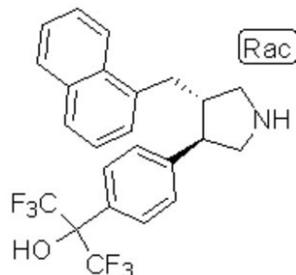
50

), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.30 (dd, J = 14.2, 4.8 Hz, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 4H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.81 - 2.75 (m, 2H)

【0145】

工程 B : rac - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ((3 R, 4 S) - 4 - (ナフタレン - 1 - イルメチル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール

【化37】



10

中間体 5 および 6 合成の工程 B に準じて、rac - 2 - (4 - ((3 R, 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - (ナフタレン - 1 - イルメチル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (276.8 mg、0.509 mmol) を rac - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ((3 R, 4 S) - 4 - (ナフタレン - 1 - イルメチル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール (75.6 mg、30% 収率) に変換した。MS (ES): m/z = 454.2 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD の 1:1 混合物) 7.81 - 7.61 (m, 4H), 7.50 - 7.19 (m, 7H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.41 (d, J = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 3.36 - 3.26 (m, 4H), 3.20 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 1H)

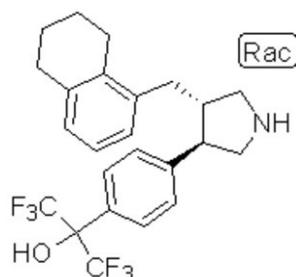
20

【0146】

中間体 8

rac - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ((3 R, 4 S) - 4 - ((5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール

【化38】



30

rac - 2 - (4 - ((3 R, 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - (ナフタレン - 1 - イルメチル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (240 mg、0.442 mmol、中間体 7 の工程 A から)、パールマン触媒 (110 mg、0.157 mmol) および 4 M HCl のジオキサン溶液 (120 μL、0.480 mmol) メタノール (6 mL) 懸濁液を、室温で 50 psi 水素圧下、17 時間時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製 rac - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ((3 R, 4 S) - 4 - ((5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル)メチル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール (185.9 mg、~80% 純度) を褐色油状物として得た。MS (ES): m/z = 458.2 [M+1]

40

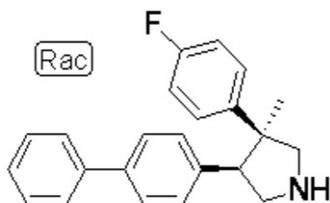
【0147】

中間体 9

rac - (3 S, 4 S) - 4 - (ピフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン

50

【化39】

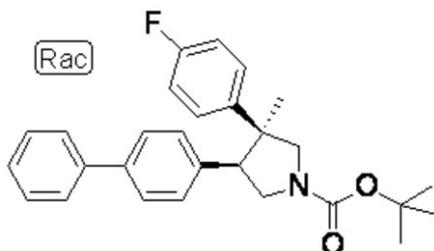


【0148】

工程 A : rac - (3S, 4S) - tert - ブチル 4 - (ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート

10

【化40】



中間体 1 (10 mg、0.023 mmol)、フェニルボロン酸 (5.61 mg、0.046 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 複合体 (2.108 mg、2.302 μmol)、X-Phos (2.195 mg、4.60 μmol) およびリン酸三カリウム水溶液 (0.058 mL、0.115 mmol、2 M 溶液) の混合物をジオキサン (0.5 mL) に溶解した。バイアルを減圧 - 窒素再充填サイクルで 2 回脱気した。次いで、密封チューブを 90 ° で 90 分加熱した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0 ~ 20 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して、rac - (3S, 4S) - tert - ブチル 4 - (ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (11.7 mg) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 5H), 6.88 - 6.81 (m, 4H), 6.74 (dd, $J = 8.0, 5.8$ Hz, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 1.59 - 1.53 (m, 9H), 1.51 (m, 3H)

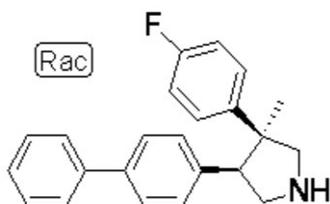
20

30

【0149】

工程 B : rac - (3S, 4S) - 4 - (ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン

【化41】



rac - (3S, 4S) - tert - ブチル 4 - (ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (11.7 mg) をジクロロメタン (0.15 mL) に溶解した。それにトリフルオロ酢酸 (0.15 mL) を加えた。黄色溶液を室温で 20 分攪拌した。粗製物質を濃縮した。残留物を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、それぞれ飽和重炭酸ナトリウム (1 mL) および水 (1 mL) で洗浄した。酢酸エチル層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、rac - (3S, 4S) - 4 - (ビフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン (8 mg、100 % 収率) を得た。MS (ES): $m/z = 332.3$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.80 - 6.75 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (d

40

50

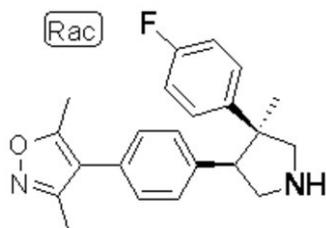
, J = 10.9 Hz, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 1.52 (s, 3H)

【 0 1 5 0 】

中間体 1 0

r a c - 4 - (4 - ((3 S , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール

【 化 4 2 】



10

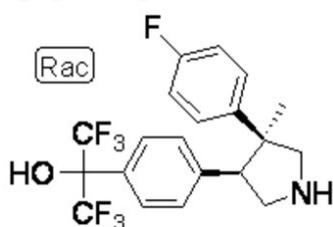
中間体 9 合成に準じて、中間体 1 を r a c - 4 - (4 - ((3 S , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) フェニル) - 3 , 5 - ジメチルイソキサゾールに 2 工程で変換した。MS (ES): m/z = 351.3 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.07 (br. s., 2H), 7.01 - 6.88 (m, 4H), 6.78 (br. s., 2H), 4.26 (br. s., 1H), 3.89 (br. s., 1H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 2.38 (br. s., 3H), 2.23 (s, 3H), 1.70 (br. s., 3H)

【 0 1 5 1 】

中間体 1 1

r a c - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ((3 S , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オール

【 化 4 3 】



30

トリフルオロ酢酸 (2 5 0 μL、 3 . 2 4 mmol) を、実施例 5 の化合物 (0 . 2 7 g、 0 . 5 1 8 mmol) のジクロロメタン (0 . 5 mL) 懸濁液に加え、混合物を環境温度で 1 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をエーテル (2 mL) で摩砕した。白色固体を濾過により取得し、エーテル (2 mL) で洗浄し、減圧下乾燥させて、r a c - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ((3 S , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オールトリフルオロ酢酸塩 (2 1 8 . 5 mg、 7 9 % 収率) を得た。MS (ES): m/z = 422.3 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 - 6.71 (m, 6H), 4.08 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H), 3.60 - 3.43 (m, 3H), 1.61 (s, 3H)

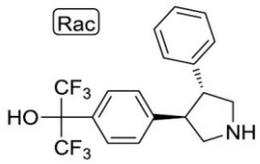
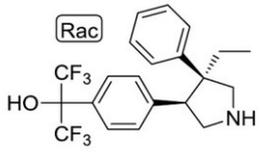
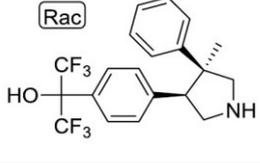
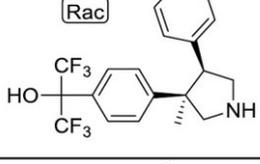
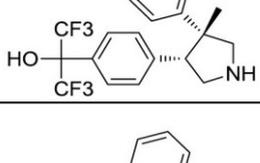
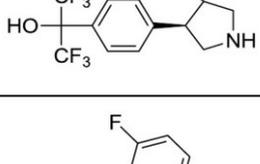
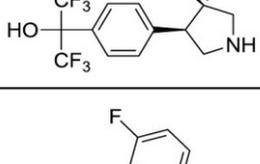
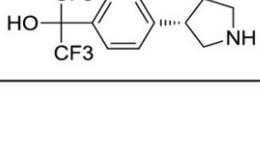
【 0 1 5 2 】

中間体 1 1 の合成に準じて、表 1 の中間体を各 N - B o c 保護前駆体から製造し、その合成は実施例 6 ~ 1 3 に記載した。

40

【表 1】

表 1

中間体番号	構造	観察されたMS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
1 2		3 9 0 . 0	0 . 8 1	E
1 3		4 1 8 . 2	0 . 8 1	E
1 4		4 0 4 . 3	0 . 7 9	E
1 5		4 0 4 . 2	0 . 7 9	E
1 6		4 0 4 . 1	0 . 8 2	E
1 7		4 0 4 . 1	0 . 7 8	E
1 8		4 2 2 . 0	0 . 7 8	E
1 9		4 2 2 . 0	0 . 7 8	E

10

20

30

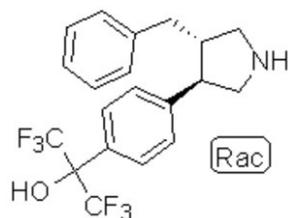
40

【 0 1 5 3 】

中間体 2 0

rac - 2 - (4 - ((3 R , 4 S) - 4 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) フェニル) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

【化 4 4】

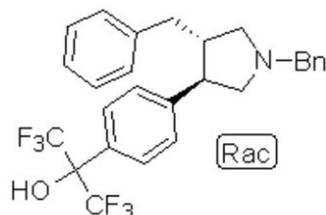


【 0 1 5 4】

工程 A : rac - 2 - (4 - ((3 R , 4 S) - 1 , 4 - ジベンジルピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

10

【化 4 5】



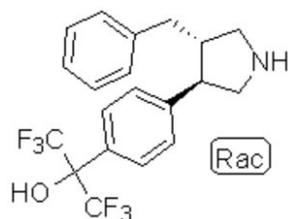
中間体 7 合成の工程 A に準じて、実施例 2 1 の化合物 (6 2 0 mg、 1 . 5 2 6 mmol) を rac - 2 - (4 - ((3 R , 4 S) - 1 , 4 - ジベンジルピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オールに変換した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー、5 ~ 4 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して、高純度生成物 (4 3 2 mg、 5 7 % 収率) および低純度生成物 (6 6 3 mg) を、共に無色粘性油状物として得た。MS (ES): m/z = 494.4 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 5H), 7.25 - 7.10 (m, 5H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.27 (dd, J = 10.3, 7.9 Hz, 1H), 3.09 (td, J = 10.4, 8.0 Hz, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 3H), 2.69 - 2.53 (m, 2H)

20

【 0 1 5 5】

工程 B : rac - 2 - (4 - ((3 R , 4 S) - 4 - ベンジルピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

【化 4 6】



不純 rac - 2 - (4 - ((3 R , 4 S) - 1 , 4 - ジベンジルピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール (7 5 3 mg、推定 1 . 5 2 6 mmol)、パールマン触媒 (2 6 8 mg、 0 . 3 8 2 mmol) および 1 M HCl (3 . 0 5 mL、 3 . 0 5 mmol) のメタノール (2 0 mL) 溶液を、パール・シェイカーを使用して、3 時間、4 0 psi 水素圧下水素化した。混合物を濾過して、固体触媒を除去した。濾液を濃縮し、減圧下で一夜乾燥させて、粗製 rac - 2 - (4 - ((3 R , 4 S) - 4 - ベンジルピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール HCl 塩 (6 3 2 mg) を紫色固体として得た。粗製生成物のフラクション (1 8 mg) を分取 HPLC (カラム : Waters XBridge C18、 1 9 × 2 5 0 mm、 5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 0 . 1 % TFA 含有水 ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 0 . 1 % TFA 含有水。流速 : 2 0 mL / 分) でさらに精製して、精製分析サンプルを得た。MS (ES): m/z = 404.2 [M+1]. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.04 (br. s., 2H), 8.77 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.16 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 3.34 (br. s., 1H),

40

50

3.17 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.99 (br. s., 1H), 2.71 - 2.60 (m, 3H)

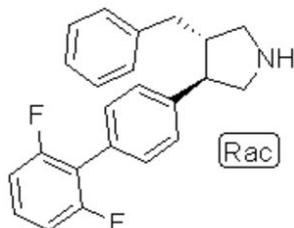
【 0 1 5 6 】

中間体 2 1

rac - (3 S, 4 R) - 3 - ベンジル - 4 - (2', 6' - ジフルオロピフェニル - 4 - イ

ル)ピロリジン

【化 4 7】



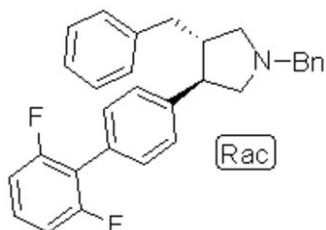
10

【 0 1 5 7 】

工程 A : rac - (3 S, 4 R) - 1, 3 - ジベンジル - 4 - (2', 6' - ジフルオロピフェ

ニル - 4 - イル)ピロリジン

【化 4 8】



20

実施例 2 1 の化合物 (500 mg、1.230 mmol)、2, 6 - ジフルオロフェニルボロン酸 (583 mg、3.69 mmol) および 2 M リン酸三カリウム溶液 (1.846 mL、3.69 mmol) のジオキサン (20 mL) 溶液を 3 回減圧下で吸引し、窒素で戻し充填した。PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (201 mg、0.246 mmol) を手早く加えた。混合物を直ぐに 3 回減圧下吸引し、窒素で戻し充填し、窒素下、100 で 3 時間撹拌した。さらに 2, 6 - ジフルオロフェニルボロン酸 (583 mg)、2 M リン酸三カリウム溶液 (1.846 mL) および PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (201 mg) を、同じ脱ガス操作下に加えた。混合物を窒素下、100 でさらに 3.5 時間撹拌した。粗製混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチル (200 mL) に溶解し、水 (2 × 50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮した。5 ~ 25 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、rac - (3 S, 4 R) - 1, 3 - ジベンジル - 4 - (2', 6' - ジフルオロピフェニル - 4 - イル)ピロリジン (364.5 mg、67 % 収率) を黄褐色粘性液体として得た。MS (ES): m/z = 440.4 [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.39 - 7.28 (m, 9H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 5H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.90 - 2.73 (m, 3H), 2.71 - 2.51 (m, 3H)

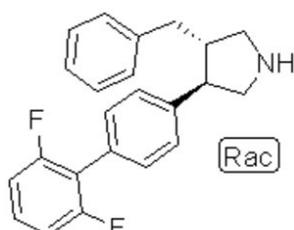
30

【 0 1 5 8 】

工程 B : rac - (3 S, 4 R) - 3 - ベンジル - 4 - (2', 6' - ジフルオロピフェニル

- 4 - イル)ピロリジン

【化 4 9】



50

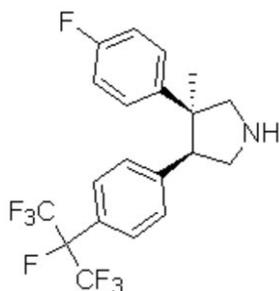
中間体 20 合成の工程 B に準じて、*rac* - (3*S*, 4*R*) - 1, 3 - ジベンジル - 4 - (2', 6' - ジフルオロピフェニル - 4 - イル)ピロリジン (452 mg、1.028 mmol) を *rac* - (3*S*, 4*R*) - 3 - ベンジル - 4 - (2', 6' - ジフルオロピフェニル - 4 - イル)ピロリジン HCl 塩 (346 mg、87% 収率) に変換して、灰白色固体として得た。MS (ES): $m/z = 350.3$ [M+1]. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.53 - 7.35 (m, 5H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.21 - 7.01 (m, 5H), 3.77 (dd, *J* = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 11.6, 7.4 Hz, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.14 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H)

【0159】

中間体 22

(3*S*, 4*S*) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 4 - (4 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン

【化50】



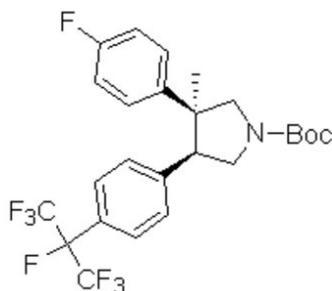
10

20

【0160】

工程 A : (3*S*, 4*S*) - tert - ブチル 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 4 - (4 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化51】



30

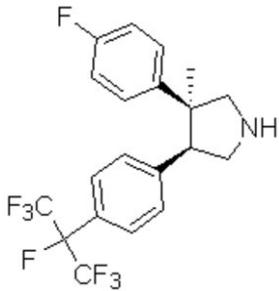
DAST (0.253 mL、1.918 mmol) を、室温で攪拌中の実施例 6 の化合物 (100 mg、0.192 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に加えた。混合物を密封バイアル中、50 で 4 時間加熱した。室温に冷却後、粗製混合物をメタノール (1 mL) でゆっくり反応停止させた。得られた溶液を濃縮した。0 ~ 50% 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、(3*S*, 4*S*) - tert - ブチル 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 4 - (4 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (77 mg、77% 収率) を無色油状物として得た。MS (ES): $m/z = 468.3$ [M-55]. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 4H), 6.77 - 6.71 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 12H)

40

【0161】

工程 B : (3*S*, 4*S*) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 4 - (4 - (ペルフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン

【化52】



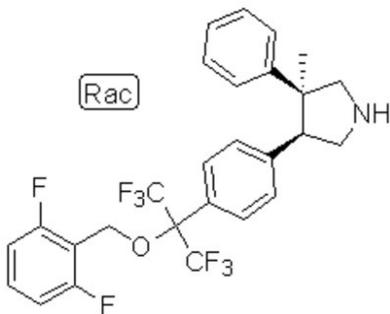
H C 1 の 4 M ジオキサン 溶液 (0 . 5 mL、 2 . 0 0 0 mmol) を、 (3 S , 4 S) - t e r t -
 ブチル 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 4 - (4 - (ペルフルオロプロパン - 2
 - イル) フェニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (7 7 mg、 0 . 1 4 7 mmol) のジクロ
 ロメタン (0 . 5 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶液を濃縮して、 (3
 S , 4 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチル - 4 - (4 - (ペルフルオロプロパン
 - 2 - イル) フェニル) ピロリジン H C 1 塩 (6 4 . 5 mg、 9 5 % 収率) を白色固体として得
 た。MS (ES) : m / z = 424.3 [M + 1] . ¹ H NMR (400 MHz, C D C l ₃ - C D ₃ O D の 1 : 1 混合物) 7.41
 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 4H), 4.08 (d, J
 = 12.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.4
 8 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)

【0162】

中間体 2 3

r a c - (3 S , 4 S) - 4 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジフルオロベンジルオキシ) - 1 , 1 , 1 ,
 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニルピ
 ロリジン

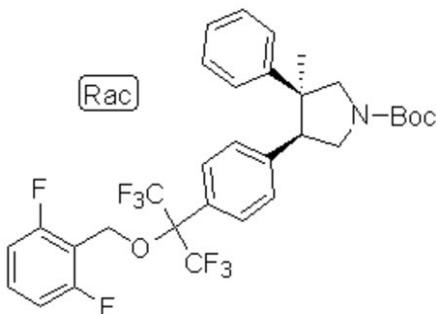
【化53】



【0163】

工程 A : r a c - (3 S , 4 S) - t e r t - ブチル 4 - (4 - (2 - (2 , 6 - ジフルオロベ
 ンジルオキシ) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3
 - メチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化54】



実施例 1 0 の化合物 (3 4 5 mg、 0 . 6 8 5 mmol)、 2 - (プロモメチル) - 1 , 3 - ジフル
 オロベンゼン (2 5 5 mg、 1 . 2 3 3 mmol) および炭酸カリウム (4 7 4 mg、 3 . 4 3 mmol) の

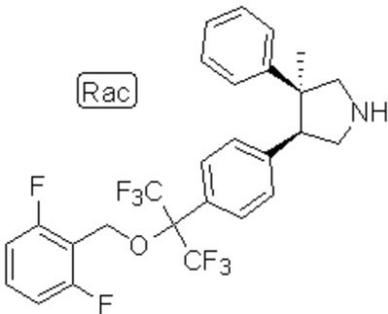
DMF (8 mL) 溶液を、室温で 15 時間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム (15 mL) および水 (15 mL) で反応停止させ、エーテル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (硫酸マグネシウム)、濃縮した。5 ~ 20 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、*rac* - (3*S*, 4*S*) - *tert* - ブチル 4 - (4 - (2 - (2, 6 - ジフルオロベンジルオキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (300 mg、70 % 収率) を白色固体として得た。MS (ES): $m/z = 574.3$ [M-55]

【0164】

工程 B : *rac* - (3*S*, 4*S*) - 4 - (4 - (2 - (2, 6 - ジフルオロベンジルオキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニルピロリジン

10

【化55】



20

中間体 22 合成の工程 B に準じて、*rac* - (3*S*, 4*S*) - *tert* - ブチル 4 - (4 - (2 - (2, 6 - ジフルオロベンジルオキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (287 mg、0.456 mmol) を *rac* - (3*S*, 4*S*) - 4 - (4 - (2 - (2, 6 - ジフルオロベンジルオキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニルピロリジン HCl 塩 (224 mg、82 % 収率) に変換して、白色固体として得た。MS (ES): $m/z = 530.3$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) 7.56 - 7.41 (m, 3H), 7.22 - 7.13 (m, 3H), 7.11 - 6.98 (m, 4H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.19 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H)

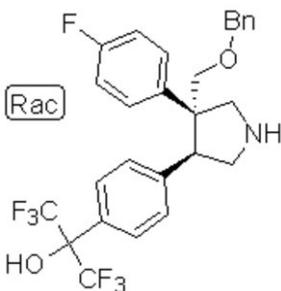
30

【0165】

中間体 24

rac - 2 - (4 - ((3*S*, 4*R*) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

【化56】

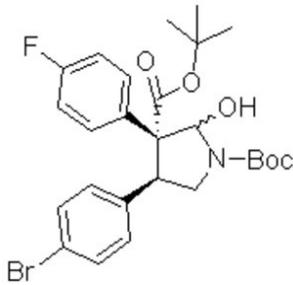


40

【0166】

工程 A : (3*R*, 4*S*) - ジ - *tert* - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシピロリジン - 1, 3 - ジカルボキシレートのジアステレオマー混合物

【化57】

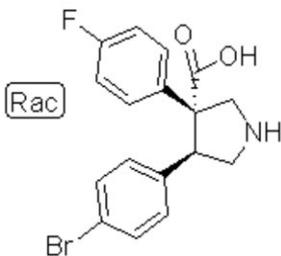


リチウムトリエチルボロヒドライドの1 Mテトラヒドロフラン溶液(10.50 mL、10.50 mmol)を、*rac*-(3R,4S)-ジ-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-1,3-ジカルボキシレート(1.7 g、3.18 mmol、副生成物中間体1の工程Dから合成)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、-78 で、窒素下加えた。混合物を-78 で1時間攪拌し、次いで1.5時間かけて室温にゆっくり温めた。飽和重炭酸ナトリウム(10 mL)、続いて30 wt% H₂O₂(10 mL)をゆっくり加えて、反応停止させた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、酢酸エチル(70 mL)で抽出した。有機層を塩水(5 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。0~100%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより、(3R,4S)-ジ-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシピロリジン-1,3-ジカルボキシレートのジアステレオマー混合物(1.28 g、75%収率)を白色固体として得た。MS (ES): m/z = 518.0, 520.0 [M-17]

【0167】

工程B: *rac*-(3R,4S)-4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボン酸

【化58】

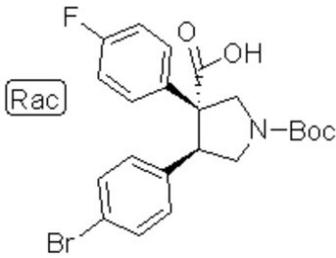


三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(0.433 mL、3.42 mmol)を、(3R,4S)-ジ-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシピロリジン-1,3-ジカルボキシレートのジアステレオマー混合物(833.8 mg、1.554 mmol)およびトリエチルシラン(0.497 mL、3.11 mmol)のジクロロメタン(10 mL)懸濁液に、-78 で、窒素下加えた。混合物を-78 で5時間攪拌し、その間にさらに三フッ化ホウ素ジエチルエーテル(0.44 mL)およびトリエチルシラン(0.5 mL)を加えた。混合物を室温に温め、さらに16時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム(20 mL)で反応停止させた。懸濁液をさらに1時間攪拌し、次いで濾過した。*rac*-(3R,4S)-4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボン酸(316 mg、56%収率)を白色固体として得た。MS (ES): m/z = 363.9, 365.9 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃ODの1:1混合物) 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.76 - 6.68 (m, 2H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 3.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 11.7, 4.4 Hz, 1H)

【0168】

工程C: *rac*-(3R,4S)-4-(4-プロモフェニル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボン酸

【化59】

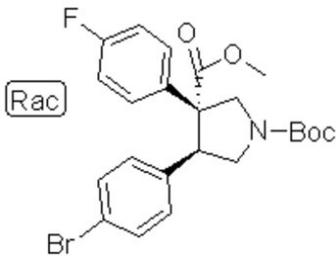


Boc₂O (138 mg、0.631 mmol)を、rac-(3R,4S)-4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボン酸(209 mg、0.574 mmol)および1 M NaOH(1.4 mL、1.435 mmol)のテトラヒドロフラン(1.4 mL)溶液に加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。1 M HCl(1.4 mL)を加えて、反応停止させた。混合物を酢酸エチル(4 mL)で希釈し、激しく震盪させた。相分離後、酢酸エチル層を濃縮して、rac-(3R,4S)-4-(4-プロモフェニル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボン酸(271 mg、100%収率)を白色固体として得た。MS (ES): m/z = 407.9, 409.9 [M-55]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 9H)

【0169】

工程D: rac-(3R,4S)-1-tert-ブチル3-メチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1,3-ジカルボキシレート

【化60】

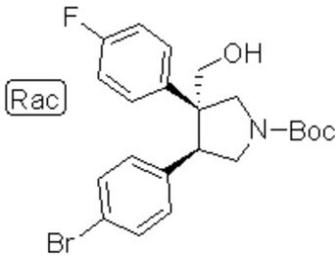


トリメチルシリルジアゾメタンの2 Mエーテル溶液(0.350 mL、0.700 mmol)を、rac-(3R,4S)-4-(4-プロモフェニル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-カルボン酸(271 mg、0.584 mmol)のメタノール(1 mL)溶液に加えた。混合物を室温で20分攪拌した。さらにトリメチルシリルジアゾメタン(0.1 mL)を加え、混合物をさらに10分攪拌した。酢酸(0.5 mL)を加えて、反応停止させた。得られた溶液を濃縮した。0~30%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、rac-(3R,4S)-1-tert-ブチル3-メチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1,3-ジカルボキシレート(228 mg、82%収率)を白色固体として得た。MS (ES): m/z = 421.9, 423.9 [M-55]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.95 - 6.78 (m, 4H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.26 - 4.05 (m, 3H), 3.82 (ddd, J = 14.9, 11.1, 7.5 Hz, 1H), 3.70 (m, 3H), 3.51 (ddd, J = 19.0, 11.2, 7.7 Hz, 1H), 1.54 (m, 9H)

【0170】

工程E: rac-(3R,4S)-tert-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化61】

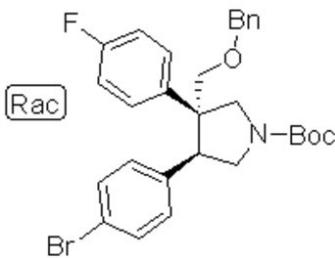


リチウムボロハイドライドの2 Mテトラヒドロフラン溶液(0.3 mL、0.600 mmol)を、*rac*-(3*R*,4*S*)-*tert*-ブチル3-メチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1,3-ジカルボキシレート(228 mg、0.477 mmol)のテトラヒドロフラン(1.5 mL)溶液に、窒素下加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。さらにリチウムボロハイドライド(2.9 mL)を加え、混合物をさらに3日間攪拌した。粗製物質を1 M NaOH(2 mL)および飽和重炭酸ナトリウム(10 mL)の混合物に滴下した。混合物を室温で30分攪拌し、次いで酢酸エチル(20 mL)で抽出した。酢酸エチル層を濃縮した。0~100%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、*rac*-(3*R*,4*S*)-*tert*-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(178 mg、83%収率)を白色固体として得た。MS (ES): $m/z = 393.9, 395.9$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.27 - 7.23 (m, 2H), 6.95 - 6.81 (m, 4H), 6.61 (dd, $J = 18.4, 8.3$ Hz, 2H), 4.10 - 3.75 (m, 5H), 3.65 - 3.40 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, $J = 19.6$ Hz, 9H)

【0171】

工程 F : *rac*-(3*R*,4*S*)-*tert*-ブチル3-(ベンジルオキシメチル)-4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化62】



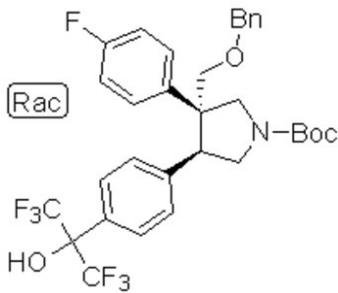
水素化ナトリウム(20 mg、0.500 mmol、鉱油中60%懸濁液)を、*rac*-(3*R*,4*S*)-*tert*-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(192 mg、0.426 mmol)および臭化ベンジル(0.056 mL、0.469 mmol)のテトラヒドロフラン(1.5 mL)溶液に加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。さらに臭化ベンジル(0.02 mL)を加えた。混合物をさらに16時間攪拌した。粗製物質を飽和塩化アンモニウム(3 mL)に加え、酢酸エチル(8 mL)で抽出した。酢酸エチル層を濃縮した。0~30%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、*rac*-(3*R*,4*S*)-*tert*-ブチル3-(ベンジルオキシメチル)-4-(4-プロモフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(179 mg、78%)を白色固体として得た。MS (ES): $m/z = 483.9, 485.9$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.41 - 7.28 (m, 5H), 7.22 (dd, $J = 8.0, 6.3$ Hz, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 6.50 (dd, $J = 18.4, 8.3$ Hz, 2H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.10 - 3.86 (m, 2H), 3.84 - 3.57 (m, 4H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 9H)

【0172】

工程 G : *rac*-(3*R*,4*S*)-*tert*-ブチル3-(ベンジルオキシメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシ

プロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 6 3】

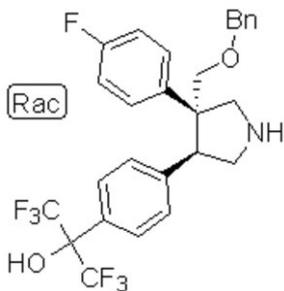


中間体 7 合成の工程 A に準じて、*rac* - (3 R, 4 S) - *tert* - ブチル 3 - (ベンジルオキシメチル) - 4 - (4 - フロモフェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (179 mg、0.331 mmol) を *rac* - (3 R, 4 S) - *tert* - ブチル 3 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (14 mg、7% 収率) に変換して、白色固体として得た。MS (ES): $m/z = 571.9$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 5H), 6.80 (td, $J = 8.5, 3.6$ Hz, 2H), 6.76 - 6.61 (m, 4H), 4.59 - 4.53 (m, 2H), 4.09 - 3.86 (m, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 3H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 9H)

【0173】

工程 H : *rac* - 2 - (4 - ((3 S, 4 R) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

【化 6 4】



中間体 11 合成に準じて、*rac* - (3 R, 4 S) - *tert* - ブチル 3 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボキシレートを、*rac* - 2 - (4 - ((3 S, 4 R) - 4 - (ベンジルオキシメチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オールトリフルオロ酢酸塩に変換した。MS (ES): $m/z = 528.0$ [M+1]

【0174】

中間体 25

((3 S, 4 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル)(ピペリジン - 4 - イル)メタノン

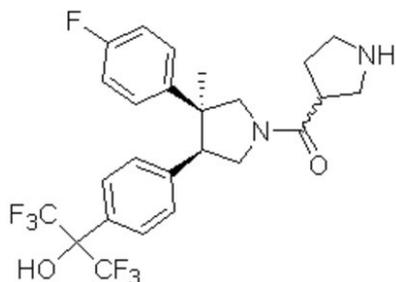
ル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル)(ピペリジン - 4 - イル)メタノントリフルオロ酢酸塩 (57 mg、100% 収率) に変換して、白色固体として得た。MS (ES): $m/z = 533.0$ [M+1]

【0176】

中間体 26

((3S, 4S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル)(ピロリジン - 3 - イル)メタノンのジアステレオマー混合物

【化68】



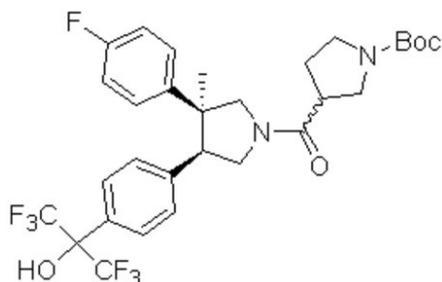
10

【0177】

工程 A : tert - ブチル 3 - ((3S, 4S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - カルボキシレートのジアステレオマー混合物

20

【化69】



30

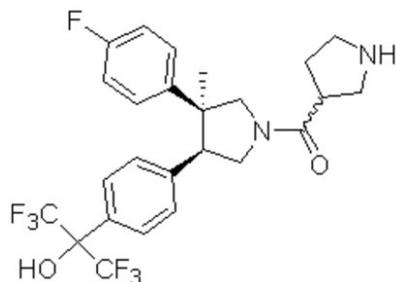
中間体 25 合成の工程 A に準じて、中間体 18 (7.5 mg、0.014 mmol) を 1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 (4.5 mg、0.021 mmol) とカップリングさせて、tert - ブチル 3 - ((3S, 4S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 1 - カルボキシレートのジアステレオマー混合物 (11.3 mg、100% 収率) を白色固体として得た。MS (ES): $m/z = 563.0$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.51 (dd, $J = 12.3, 8.1$ Hz, 2H), 6.85 - 6.63 (m, 6H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.76 - 3.30 (m, 8H), 3.26 - 3.05 (m, 1H), 2.42 - 2.09 (m, 2H), 1.55 - 1.51 (m, 3H), 1.50 - 1.45 (m, 9H)

40

【0178】

工程 B : ((3S, 4S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル)(ピロリジン - 3 - イル)メタノンのジアステレオマー混合物

【化 7 0】



中間体 11 合成に準じて、tert-ブチル 3-((3S,4S)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレートジアステレオマー混合物を、((3S,4S)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-メチルピロリジン-1-イル)(ピロリジン-3-イル)メタノンのジアステレオマー混合物トリフルオロ酢酸塩に変換して、白色固体として得た。MS (ES): m/z = 519.0 [M+1]

10

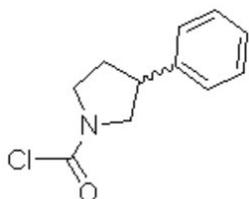
【0179】

中間体 27

3-フェニルピロリジン-1-カルボニルクロライド

20

【化 7 1】



ピリジン(0.029 mL、0.363 mmol)を、攪拌中のトリホスゲン(37.7 mg、0.127 mmol)のジクロロメタン(2 mL)溶液に -78 で加えた。白色固体が溶液から析出した。2 時間後、3-フェニルピロリジン(53.5 mg、0.363 mmol)のジクロロメタン(1 mL)溶液を、トリホスゲン-ピリジン混合物に -78 で加えた。得られた橙色溶液を環境温度で 1 時間温めた。ジクロロメタン(2 mL)、塩水(1 mL)および 1 M HCl(1 mL)を加え、混合物を 5 分激しく攪拌した。ジクロロメタン層を単離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、粗製 3-フェニルピロリジン-1-カルボニルクロライド(55.7 mg、73% 収率)を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 3H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.74 - 3.41 (m, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H)

30

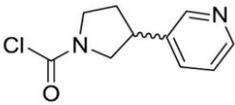
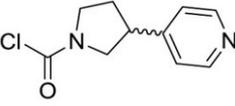
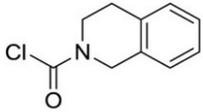
【0180】

表 2 の中間体を、中間体 27 の合成で概説した方法に準じて製造し、粗製物質をさらに精製することなく次工程で使用した。

40

【表 2】

表 2

中間体番号	構造
28	
29	
30	

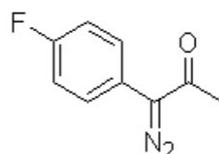
10

【0181】

中間体 31

1 - ジアゾ - 1 - (4 - フルオロフェニル)プロパン - 2 - オン

【化 7 2】



20

DBU (2.377 mL、15.77 mmol) を、1 - (4 - フルオロフェニル)プロパン - 2 - オン (1.756 mL、13.14 mmol) および 4 - アセトアミドベンゼンスルホニルアジド (3.79 g、15.77 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 溶液に 0 で滴下した。混合物を 0 で 1 時間、次いで環境温度で 30 分撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム (25 mL) で反応停止させた。得られた混合物を 2 層に分離した。水層をエーテル (30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。0 ~ 40 % ジエチルエーテルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、1 - ジアゾ - 1 - (4 - フルオロフェニル)プロパン - 2 - オン (2 g、85 % 収率) を橙色固体として得た。MS (ES): $m/z = 192.0$ [M+14]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.48 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)

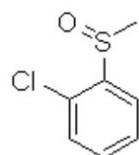
30

【0182】

中間体 32

1 - クロロ - 2 - (メチルスルフィニル)ベンゼン

【化 7 3】



40

mCPBA (7.36 g、32.8 mmol、76 % 純粋) を、撹拌中の (2 - クロロフェニル) (メチル)スルファン (5.21 g、32.8 mmol) のジクロロメタン (60 mL) 溶液に 0 で加えた。1 時間後、粗製混合物を飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) で反応停止させた。相分離後、ジクロロメタン層を濃縮した。0 ~ 50 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、1 - クロロ - 2 - (メチルスルフィニル)ベンゼン (5.7338 g、100 % 収率) を無色油状物として得た。MS (ES): $m/z = 174.9$ [M+1];

50

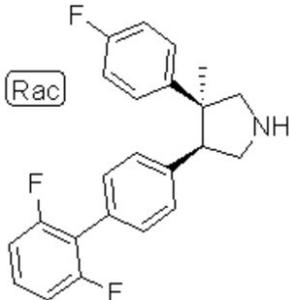
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.96 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.54 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 2.83 (s, 3H)

【0183】

中間体 33

rac - (3*S*, 4*S*) - 4 - (2', 6' - ジフルオロピフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン

【化74】

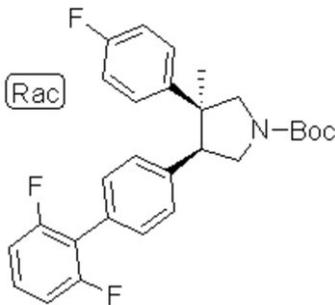


10

【0184】

工程 A : *rac* - (3*S*, 4*S*) - tert - ブチル 4 - (2', 6' - ジフルオロピフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化75】



20

rac - (3*S*, 4*S*) - tert - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (200 mg、0.460 mmol、中間体 1 から)、(2, 6 - ジフルオロフェニル) ボロン酸 (436 mg、2.76 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (42.2 mg、0.046 mmol)、*X-Phos* (43.9 mg、0.092 mmol、CAS 564483-18-7)、固形 K_3PO_4 (110 mg、0.518 mmol) および 2 M K_3PO_4 溶液 (0.37 mL、0.740 mmol) の混合物をジオキサン (3 mL) に溶解した。

30

反応バイアルを減圧 - 窒素再充填サイクルで 2 回脱気した。次いで、密封チューブを 90 で 2 時間加熱した。さらに (2, 6 - ジフルオロフェニル) ボロン酸 (480 mg)、*X-Phos* (30 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (24 mg) および 固形 K_3PO_4 (90 mg) を加えた。バイアルを再び減圧 - 窒素再充填サイクルで 2 回脱気した。次いで、密封チューブを 90 でさらに 3 時間加熱した。粗製物質をシリカゲルカートリッジに充填した。0 ~ 20 % 酢酸エチル - ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、*rac* - (3*S*, 4*S*) - tert - ブチル 4 - (2', 6' - ジフルオロピフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (200.4 mg、93 % 収率) を得た。MS (ES): $m/z = 412.3$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 6.97 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.90 - 6.78 (m, 4H), 6.75 (dd, $J = 8.1, 4.0$ Hz, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 12H)

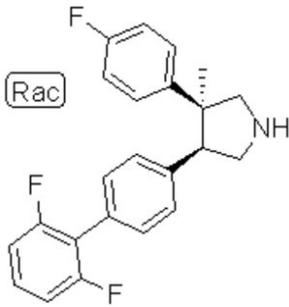
40

【0185】

工程 B : *rac* - (3*S*, 4*S*) - 4 - (2', 6' - ジフルオロピフェニル - 4 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - メチルピロリジン

50

【化76】



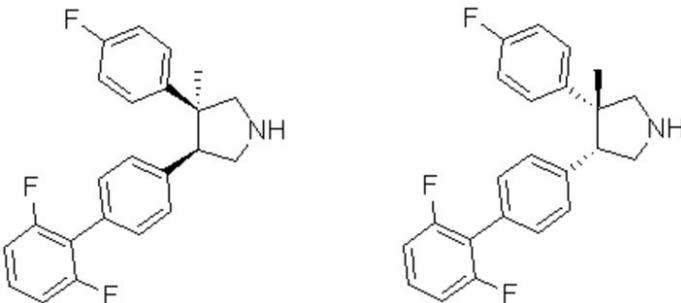
中間体11の合成に準じて、*rac*-(3*S*,4*S*)-*tert*-ブチル4-(2',6'-ジフルオロピフェニル-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(200.4mg、0.429mmol)を*rac*-(3*S*,4*S*)-4-(2',6'-ジフルオロピフェニル-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピロリジントリフルオロ酢酸塩(192.6mg、93%収率)に変換した。MS (ES): $m/z = 368.3$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.27 - 7.23 (m, 3H), 7.01 - 6.85 (m, 6H), 6.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 1.61 (s, 3H)

【0186】

中間体34および35

(3*S*,4*S*)-4-(2',6'-ジフルオロピフェニル-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピロリジンおよび(3*R*,4*R*)-4-(2',6'-ジフルオロピフェニル-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピロリジン

【化77】



rac-(3*S*,4*S*)-4-(2',6'-ジフルオロピフェニル-4-イル)-3-(4-フルオロフェニル)-3-メチルピロリジン(170mg)を、分取キラルSFC(Chiralpak AD-H 30×250mm、5 μm 粒子、 CO_2 中35%メタノールと0.1%ジエチルアミン、180mL/分)でそのホモキラル成分に分離して、カラムから最初の溶出物(83.1mg)が中間体34として、そして2番目の溶出物(66.1mg)が中間体35として溶離した。エナンチオマー1の分析データ(中間体34):キラルHPLC保持時間:1.785分、>99.9%純度(Chiralpak AD-H 4.6×250mm、5 μm 粒子、 CO_2 中35%メタノールと0.1%ジエチルアミン、3mL/分);MS (ES): $m/z = 368.3$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.26 - 7.18 (m, 3H), 7.02 - 6.92 (m, 4H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 3H), 1.53 (s, 3H)。エナンチオマー2の分析データ(中間体35):キラルHPLC保持時間:4.281分、99.6%純度(Chiralpak AD-H 4.6×250mm、5 μm 粒子、 CO_2 中35%メタノールと0.1%ジエチルアミン、3mL/分);MS (ES): $m/z = 368.3$ [M+1]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.02 - 6.93 (m, 4H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 3.76 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 3H), 1.54 (s, 3H)

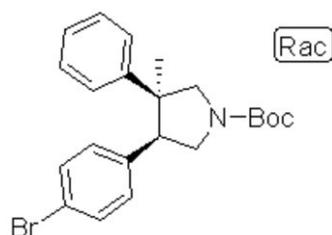
【0187】

実施例1

rac-(3*S*,4*S*)-*tert*-ブチル4-(4-プロモフェニル)-3-メチル-3-

フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

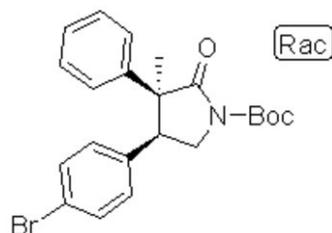
【化 7 8】



【 0 1 8 8】

工程 A : rac - (3 S, 4 S) - tert - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 7 9】

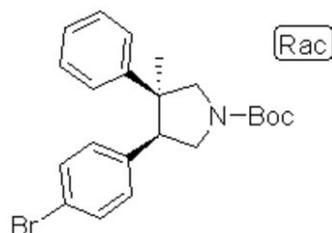


中間体 1 合成の工程 E に準じて、rac - (3 R, 4 R) - tert - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 2 - オキソ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (3.0 g、7.21 mmol、中間体 2 合成の工程 D から) をヨードメタン (1.352 mL、21.62 mmol) と反応させて、rac - (3 S, 4 S) - tert - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.7 g、55% 収率) を得た。MS (ES): m/z = 447 [M+18]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.26-7.23 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 3H), 6.71 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 9H)

【 0 1 8 9】

工程 B : rac - (3 S, 4 S) - tert - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 0】



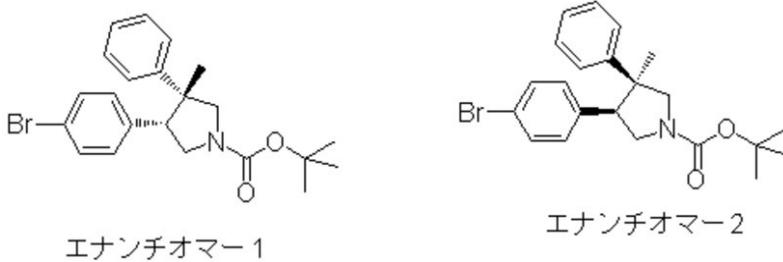
中間体 1 合成の工程 F に準じて、rac - (3 S, 4 S) - tert - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.5 g、5.81 mmol) を rac - (3 S, 4 S) - tert - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.46 g、60% 収率) に変換した。MS (ES): m/z = 360 [M-55]; LC保持時間: 22.08分 (分析的HPLC方法A); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.28-7.14 (m, 5H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.51 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.12 (dd, J = 33.2, 11.2 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.57-3.41 (m, 2H), 3.36-3.22 (m, 1H), 1.54 (m, 9H), 1.48 (d, J = 8.0 Hz, 3H)

【 0 1 9 0】

実施例 2 および 3

(3R, 4R) - tert - ブチル 4 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニル
ピロリジン - 1 - カルボキシレートおよび(3S, 4S) - tert - ブチル 4 - (4 - プロ
モフェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 1】



10

実施例化合物 1 (1.58 g) を、分取キラル SFC (OJ-H 30 × 250 mm、5 μm 粒子、CO₂ 中 10% メタノール、150 mL/分) でそのホモキラル成分に分離して、カラムから最初の溶出物を実施例化合物 2 (0.6966 g) として、そして 2 番目の溶出物を実施例化合物 3 (0.7245 g) として溶離した。エナンチオマー 1 の分析データ (実施例化合物 2) : キラル HPLC 保持時間 : 2.98 分、> 99.5% 純度 (OJ-H 4.6 × 250 mm、5 μm 粒子、CO₂ 中 10% メタノール、3 mL/分); MS (ES): m/z = 401.1, 403.1 [M-14]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.22 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 3H), 6.85 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.52 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 1.57 (s, 4H), 1.53 (s, 5H), 1.49 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。エナンチオマー 2 の分析データ (実施例化合物 3) : キラル HPLC 保持時間 : 4.27 分、98.9% 純度 (OJ-H 4.6 × 250 mm、5 μm 粒子、CO₂ 中 10% メタノール、3 mL/分); MS (ES): m/z = 401.1, 403.1 [M-14]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.22 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 6.5, 2.3 Hz, 2H), 6.52 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 1.57 (s, 5H), 1.53 (s, 4H), 1.49 (d, J = 5.1 Hz, 3H)

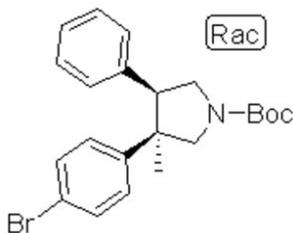
20

【0191】

実施例 4

rac - (3R, 4R) - tert - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 2】

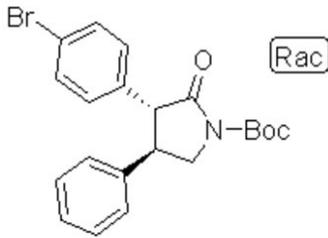


40

【0192】

工程 A ~ D : rac - (3R, 4R) - tert - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 3】



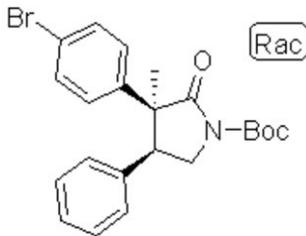
中間体 1 合成の一連の工程 A ~ D に準じて、メチル 2 - (4 - プロモフェニル)アセテートおよび (E) - (2 - ニトロビニル)ベンゼンを *rac* - (3 R, 4 R) - *tert* - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレートに変換した。MS (ES): $m/z = 362$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) ppm 7.47-7.40 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H) 4.31-4.17 (dd, $J = 10.8, 8.1$ Hz, 1H), 3.96-3.70 (m, 2H), 3.63-3.45 (m, 1H), 1.55 (s, 9H)

10

【0193】

工程 E : *rac* - (3 S, 4 S) - *tert* - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 4】



中間体 1 合成の工程 E に準じて、*rac* - (3 R, 4 R) - *tert* - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g、2.402 mmol) を *rac* - (3 S, 4 S) - *tert* - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (580 mg、56% 収率) に変換した。MS (ES): $m/z = 376$ [M-55]; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.31-7.11 (m, 5H), 6.78-6.69 (m, 2H), 6.59-6.51 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 11.2, 7.6$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 11.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.60 (m, 9H), 1.53 (m, 3H)

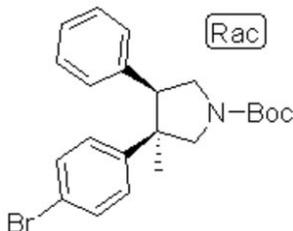
20

30

【0194】

工程 F : *rac* - (3 R, 4 R) - *tert* - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 8 5】



中間体 1 合成の工程 F に準じて、*rac* - (3 S, 4 S) - *tert* - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (580 mg、1.348 mmol) を *rac* - (3 R, 4 R) - *tert* - ブチル 3 - (4 - プロモフェニル) - 3 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート (210 mg、37% 収率) に変換した。MS (ES): $m/z = 362$ [M-55]; LC 保持時間: 21.32 分 (分析の HPLC 方法 A); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.33-7.22 (m, 2H), 7.22-7.08 (m, 3H), 6.74

40

50

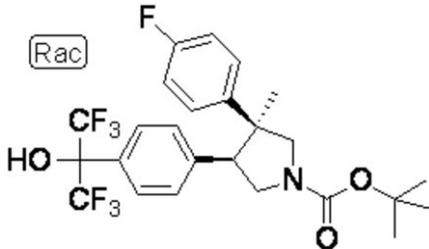
-6.63 (m, 4H), 4.07 (dd, J = 40, 11.6 Hz, 1H), 3.91-3.72 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.37-3.25 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 9H), 1.46 (d, J = 4.13 Hz, 3H)

【0195】

実施例 5

rac - (3S, 4S) - tert - ブチル 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化86】



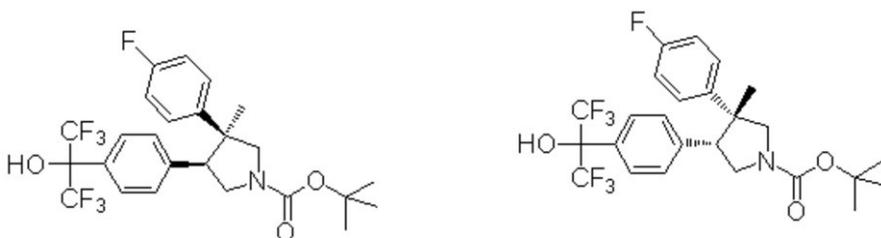
tert - ブチルリチウムの 1.7 M ペンタン溶液 (1.5 mL、2.55 mmol) を、中間体 1 (0.4 g、0.921 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、窒素下、-78 で滴下した。得られた黄色溶液を 15 分撹拌した。無水ヘキサフルオロアセトンガスを、アセトン - ドライアイスを用いるデュワー冷却器で液化させ (10 滴)、これをリチウム中間体に -78 で滴下した。さらにこの混合物を 20 分、-78 に維持した後、飽和塩化アンモニウム (2 mL) および水 (2 mL) で反応停止させた。物質を酢酸エチル (4 mL) で抽出した。抽出物を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0 ~ 100 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出して、表題化合物 (0.27 g、50.6 % 収率) を白色固体として得た。MS (ES): m/z = 466.3 [M-55]; LC 保持時間: 12.969 分 (分析の HPLC 方法 B); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 3H), 6.86 - 6.67 (m, 4H), 4.20 - 4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.74 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 3.42 - 3.28 (m, 1H), 1.57 (s, 5H), 1.53 (s, 4H), 1.50 (d, J = 5.9 Hz, 3H)

【0196】

実施例 6 および 7

(3S, 4S) - tert - ブチル 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート および (3R, 4R) - tert - ブチル 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化87】



エナンチオマー 1

エナンチオマー 2

実施例化合物 5 (1.67 g) を、分取キラル SFC (Chiralpak AS-H 30 × 250 mm、5 μm 粒子、CO₂ 中 7 % メタノール、200 mL / 分) でそのホモキラル成分に分離して、カラムから最初の溶出物として実施例化合物 6 (0.6912 g) を、そして 2 番目の溶出物として実施例化合物 7 (0.6590 g) を溶離した。実施例化合物 6 の分析データ: キラル HPLC 保持時間: 1.27 分、> 99.5 % 純度 (Chiralpak AS-H 4.6 × 250 mm、5 μm 粒子、CO₂ 中 7 % メタノール、3 mL / 分); MS (ES): m/z = 466.0 [M-55]; ¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.86 - 6.69 (m, 6H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.42 - 3.29 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 9H), 1.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。実施例化合物 7 の分析データ：キラル HPLC 保持時間：1.63 分、98.5% 純度 (Chiralpak AS-H 4.6×250 mm、 $5 \mu\text{m}$ 粒子、 CO_2 中 7% メタノール、 $3 \text{ mL} / \text{分}$)；MS (ES): $m/z = 466.0$ [M-55]； ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 - 6.68 (m, 6H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 3H), 3.41 - 3.30 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 9H), 1.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)

【 0 1 9 7 】

実施例化合物 5 の合成に準じて、表 3 の実施例化合物を、各フェニルプロマイド前駆体から製造した。

【表 3】

表 3

実施例番号	構造	観察された MS	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
8		434.0 (M-55)	1.16	E
9		462.4 (M-55)	1.19	E
10		488.9 (M-14)	2.42	C
11		448.3 (M-55)	1.16	E
12		448.1 (M-55)	1.17	E
13		448.0 (M-55)	1.15	E
14		435.2 (M-14)	12.611	B
15		435.2 (M-14)	12.594	B
16		408.3 (M-55)	13.139	B
17		408.3 (M-55)	13.131	B

10

20

30

40

【0198】

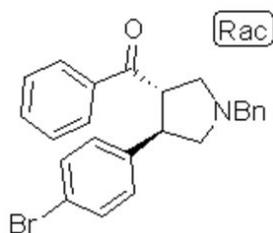
実施例 18

rac - ((3S, 4R) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピロリジン - 3 - イル

50

)(フェニル)メタノン

【化88】

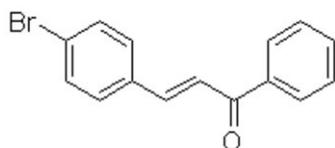


【0199】

10

工程 A : (E) - 3 - (4 - プロモフェニル) - 1 - フェニルプロブ - 2 - エン - 1 - オン

【化89】



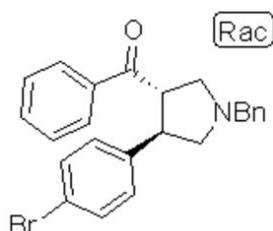
中間体4の工程Aに準じて、4-プロモベンズアルデヒド(20.0g、108mmol)およびアセトフェノン(12.99g、108mmol)を(E)-3-(4-プロモフェニル)-1-フェニルプロブ-2-エン-1-オン(29.5g、95%収率)に変換し、黄褐色固体として得た。MS (ES): m/z = 286.9, 288.9 [M+1]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.74 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 8H)

20

【0200】

工程 B : r a c - ((3 S, 4 R) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピロリジン - 3 - イル)(フェニル)メタノン

【化90】



30

中間体4の工程Bに準じて、(E)-3-(4-プロモフェニル)-1-フェニルプロブ-2-エン-1-オン(8g、27.9mmol)をrac-((3S, 4R)-1-ベンジル-4-(4-プロモフェニル)ピロリジン-3-イル)(フェニル)メタノン(8.99g、72%収率)に変換して、白色固体として得た。MS (ES): m/z = 419.9, 421.9 [M+1]; LC保持時間: 3.456分(分析的HPLC方法D); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.80 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 8H), 7.27 - 7.17 (m, 3H), 3.94 (td, J = 7.7, 6.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.25 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.2, 7.5 Hz, 1H)

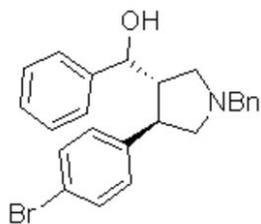
40

【0201】

実施例19および20

(S) - ((3 S, 4 R) - 1 - ベンジル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピロリジン - 3 - イル)(フェニル)メタノールのジアステレオマー1および2

【化 9 1】



ジアステレオマー1および2

中間体 4 の工程 C に準じて、実施例化合物 1 8 (3 . 8 g 、 9 . 0 4 mmol) を表題化合物に
 変換した。5 ~ 5 0 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー
 により、第一ピークとして実施例化合物 1 9 (2 . 8 9 7 g 、 7 6 % 収率) を、そして第
 二ピークとして実施例化合物 2 0 (0 . 8 8 8 g 、 2 2 % 収率) を得た。実施例化合物 1 9
 の分析データ: MS (ES): $m/z = 422.2, 424.2 [M+1]$; LC保持時間: 3.443分 (分析的HPLC
 方法D); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.38 - 7.14 (m, 12H), 6.79 - 6.62 (m, 2H), 4.
 94 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.78 - 3.58 (m, 2H), 3.41 - 3.19 (m,
 2H), 3.00 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 9.3, 7.0$ Hz, 1H), 2.53 - 2.42
 (m, 1H), 2.35 (dd, $J = 8.7, 7.3$ Hz, 1H)。実施例化合物 2 0 の分析データ: MS (ES):
 $m/z = 422.2, 424.2 [M+1]$; LC保持時間: 3.390分 (分析的HPLC方法D); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz
 , CDCl_3) 7.39 - 7.31 (m, 6H), 7.30 - 7.14 (m, 6H), 7.04 - 6.93 (m, 2H), 4.79
 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.23 (br. s., 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 1H)
 , 3.32 - 3.22 (m, 1H), 2.93 (dd, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 9.5, 7.1$ Hz
 , 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.36 (dd, $J = 9.0, 7.7$ Hz, 1H)

10

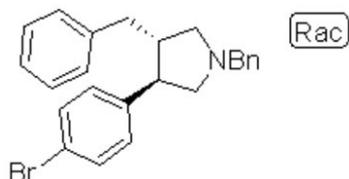
20

【 0 2 0 2】

実施例 2 1

rac - (3S, 4R) - 1, 3 - ジベンジル - 4 - (4 - プロモフェニル)ピロリジン

【化 9 2】



30

トリエチルシラン (2 5 mL) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテル (2 5 mL) を、実施例
 1 9 および 2 0 の混合物 (5 . 0 7 0 g 、 1 2 . 0 0 mmol) のジクロロメタン (2 5 mL) 溶液に
 加えた。得られた溶液を室温で窒素下、6 0 時間、次いで還流温度で 4 5 時間撹拌した。
 混合物を濃縮し、クロロホルム (1 0 0 mL) および水 (1 0 0 mL) で希釈した。固体炭酸カリ
 ウム (4 0 g) を、激しく撹拌している混合物に少しずつ加えた。添加完了後 (pH 9 ~ 1
 0)、混合物を 3 0 分撹拌し、セライトパッドで濾過した。パッドをクロロホルム (1 0 0
 mL) で濯いだ。2 相の濾液を分離した。水相をクロロホルム (2 x 1 0 0 mL) で抽出した。
 合わせたクロロホルム相を水 - 塩水の 1 : 1 混合物 (2 0 mL) で洗浄し、乾燥させ (硫酸マ
 グネシウム)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー、5 ~ 4 0 % 酢酸エチルのヘキ
 サン溶液で溶出して、rac - (3S, 4R) - 1, 3 - ジベンジル - 4 - (4 - プロモフェ
 ニル)ピロリジン (3 . 9 9 6 g 、 8 2 % 収率) を得た。MS (ES): $m/z = 406.2, 408.2 [M+1]$
]; LC保持時間: 3.653分 (分析的HPLC方法D); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.39 - 7.27
 (m, 6H), 7.26 - 7.10 (m, 4H), 7.08 - 7.00 (m, 4H), 3.74 - 3.53 (m, 2H), 2.97 - 2
 .85 (m, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 2H), 2.54 - 2.36 (m, 2H)

40

【 0 2 0 3】

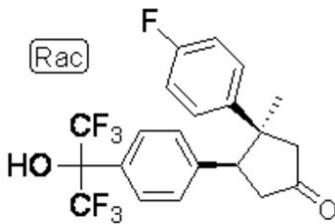
実施例 2 2

rac - (3S, 4S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルシクロペンタ

50

ノン

【化93】

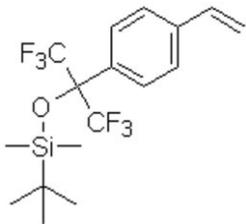


【0204】

工程 A : tert - ブチル(1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ビニルフェニル)プロパン - 2 - イルオキシ)ジメチルシラン

10

【化94】



DMAP (0.023 g、0.185 mmol)を、1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ビニルフェニル)プロパン - 2 - オール(0.5 g、1.851 mmol、SynQuest Laboratoriesから)、tert - ブチルクロロジメチルシラン(0.307 g、2.036 mmol)およびトリエチルアミン(0.516 mL、3.70 mmol)のジクロロメタン(8 mL)溶液に加えた。混合物を室温で4日間攪拌した。さらにDMAP(0.027 g)、1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ビニルフェニル)プロパン - 2 - オール(0.307 g)およびトリエチルアミン(0.516 mL)を加え、混合物を室温でさらに2日間攪拌した。粗製物質を飽和重炭酸ナトリウム(10 mL)で反応停止させ、ジクロロメタン(8 mL)で希釈した。相分離後、ジクロロメタン層を濃縮した。0 ~ 10 % 酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、tert - ブチル(1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ビニルフェニル)プロパン - 2 - イルオキシ)ジメチルシラン(0.5214 g、73 % 収率)を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)

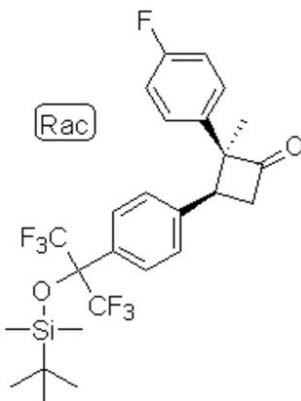
20

30

【0205】

工程 B : rac - (2S,3S) - 3 - (4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルシクロブタノン

【化95】



40

還流している tert - ブチル((1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ビニルフェニル)プロパン - 2 - イル)オキシ)ジメチルシラン(0.5214 g、1.356 mmol)

50

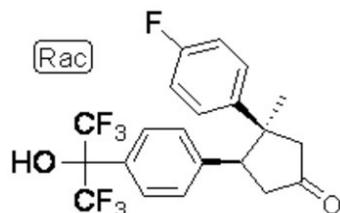
)の CF_3Ph (2 mL) 溶液に、1 - ジアゾ - 1 - (4 - フルオロフェニル)プロパン - 2 - オン (0.41 g、2.301 mmol、中間体 31 から)の CF_3Ph (7 mL) 溶液を、70 分、窒素下で滴下した。シリンジを PhCF_3 (2 mL) で濯ぎ、濯ぎ液を反応物に加えた。混合物を 9 時間加熱還流した。さらに 1 - ジアゾ - 1 - (4 - フルオロフェニル)プロパン - 2 - オン (0.2676 g)の CF_3Ph (5 mL) 溶液を 85 分で加えた。混合物をさらに 14 時間加熱還流し、次いで濃縮した。0 ~ 50 %ジエチルエーテルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、*rac* - (2*S*, 3*S*) - 3 - (4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルシクロブタノン (0.2823 g、39 %)を黄色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 6.75 - 6.69 (m, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 3.36 (dd, $J = 17.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)

10

【0206】

工程 C : *rac* - (3*S*, 4*S*) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルシクロペンタノン

【化96】



20

リチウムジイソプロピルアミドの 2 Mテトラヒドロフラン/ヘプタン/エチルベンゼン溶液 (0.098 mL、0.196 mmol)を、攪拌中の 1 - クロロ - 2 - (メチルスルフィニル)ベンゼン (34.3 mg、0.196 mmol、中間体 32 から)のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液に、-78 で、窒素下滴下した。19 分後、*rac* - (2*S*, 3*S*) - 3 - (4 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルシクロブタノン (70 mg、0.131 mmol)のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液を、-78 で滴下した。17 分後、ドライアイス浴を外し、混合物を環境温度で 47 分攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム (4 mL) で反応停止させ、エーテル (6 mL) で抽出した。エーテル層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮した。粗製中間体を、減圧下、一夜乾燥させた。得られた残留物 (86 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、KH のテトラヒドロフランスラリー (31.5 mg、0.786 mmol) (乾燥トルエンおよびテトラヒドロフランで新たに洗浄、量は推定に基づく、KH が空気に不安定であるため、正確な量の測定は試みなかった)に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。窒素下、飽和塩化アンモニウム (2 mL) の滴下により反応停止させた。層を分離した。水層をエーテル (4 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。0 ~ 50 %ジエチルエーテルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、不純生成物 (3.4 mg) を得た。それをさらに HPLC (カラム : Phenomenex Luna C18 S5、21 x 100 mm ; 移動相 A : 10 : 90 メタノール : 0.1 % TFA 含有水 ; 移動相 B : 90 : 10 メタノール : 0.1 % TFA 含有水。流速 : 20 mL / 分) で精製して、*rac* - (3*S*, 4*S*) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルシクロペンタノン (1.3 mg、2 % 収率) を、白色凍結乾燥粉末として得た。MS (ES): $m/z = 435.1$ [M+1]; LC保持時間: 11.608 分 (分析的 HPLC 方法 B); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.55 - 7.43 (m, 2H), 6.85 - 6.72 (m, 4H), 6.69 - 6.58 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 2.66 - 2.48 (m, 3H), 1.64 (br. s., 3H)

30

40

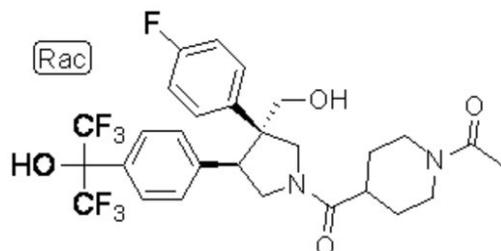
50

【0207】

実施例 23

rac - 1 - (4 - ((3R, 4S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペリジン - 1 - イル)エタノン

【化97】

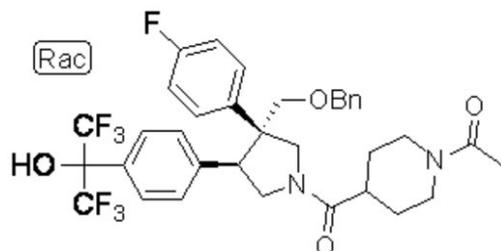


10

【0208】

工程 A : rac - 1 - (4 - ((3R, 4S) - 3 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペリジン - 1 - イル)エタノン

【化98】



20

1 - アセチルピペリジン - 4 - カルボニルクロライド (2.069 mg、10.91 μmol) を、攪拌中の rac - 2 - (4 - ((3R, 4S) - 4 - ((ベンジルオキシ)メチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オールトリフルオロ酢酸塩 (7 mg、10.91 μmol、中間体 24 から) およびトリエチルアミン (0.015 mL、0.109 mmol) のアセトニトリル (0.5 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を 10 分攪拌し、次いで濃縮した。0 ~ 10 % メタノールのジクロロメタン溶液と 2 M NH₄OH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、rac - 1 - (4 - ((3R, 4S) - 3 - (ベンジルオキシメチル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペリジン - 1 - イル)エタノン (5.7 mg、7.7 % 収率) を白色固体として得た。MS (ES): m/z = 681.0 [M+1]; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.50 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 7H), 6.84 - 6.74 (m, 2H), 6.71 - 6.60 (m, 2H), 4.58 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.32 - 3.55 (m, 9H), 3.22 - 3.02 (m, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 3H), 1.97 - 1.72 (m, 4H)

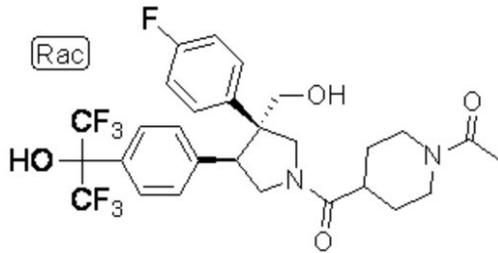
30

40

【0209】

工程 B : rac - 1 - (4 - ((3R, 4S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペリジン - 1 - イル)エタノン

【化 9 9】



rac-1-(4-((3R,4S)-3-(ベンジルオキシメチル)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)エタノール(5.7 mg、8.37 μmol)およびパールマン触媒(4.8 mg、6.84 μmol)のメタノール(1 mL)溶液を、H₂ パルーン圧下、室温で撹拌した。1時間後、粗製物質を濾過した。濾液を濃縮した。ジクロロメタン中0~20%メタノールと2M NH₄OHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、rac-1-(4-((3R,4S)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)エタノール(2.7 mg、55%収率)を白色固体として得た。MS (ES): m/z = 591.0 [M+1]; LC保持時間:8.608分(分析的HPLC方法B); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 3H), 6.79 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.76 - 6.70 (m, 2H), 4.69 - 4.58 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 12.9, 1.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.07 - 3.83 (m, 5H), 3.75 - 3.55 (m, 1H), 3.22 - 3.05 (m, 1H), 2.84 - 2.58 (m, 2H), 2.15 - 2.09 (m, 3H), 2.02 - 1.69 (m, 5H)

10

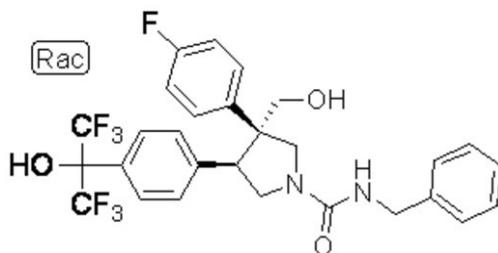
20

【0210】

実施例 24

rac-(3R,4S)-N-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシピロパン-2-イル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキサミド

【化 1 0 0】



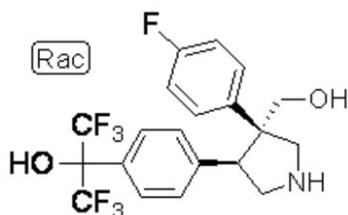
30

【0211】

工程 A: rac-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((3S,4R)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)ピロパン-2-オール

40

【化 1 0 1】



rac-2-(4-((3R,4S)-4-(ベンジルオキシ)メチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル)フェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩(中間体 24、7 mg、10.91 μmol)およびパールマ

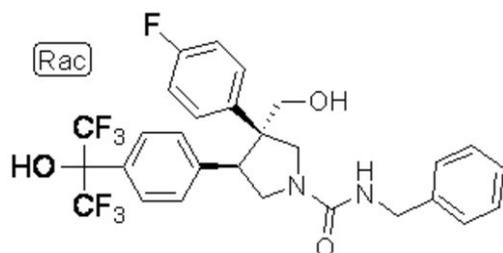
50

ン触媒(4.8 mg、6.84 μmol)のメタノール(0.5 mL)溶液を、 H_2 バルーン圧下、室温で18時間撹拌した。粗製物質を濾過し、濾液を濃縮して、粗製 *rac*-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((3*S*,4*R*)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール(4.4 mg)を無色油状物として得た。MS (ES): $m/z = 438.0$ [M+1]

【0212】

工程 B : *rac*-(3*R*,4*S*)-*N*-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキサミド

【化102】



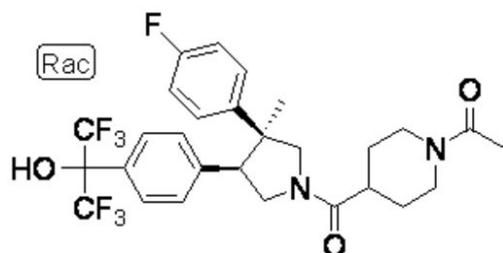
(イソシアナートメチル)ベンゼン(1.5 μL 、0.012 mmol)を、粗製 *rac*-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((3*S*,4*R*)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オール(4.4 mg、推定0.008 mmol)およびトリエチルアミン(10 μL 、0.072 mmol)のジクロロメタン(0.5 mL)溶液に加えた。混合物を室温で1時間撹拌し、次いで濃縮した。0~20%メタノールのジクロロメタン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、不純生成物(3.7 mg)を得た。それをさらに分取HPLC(カラム:Phenomenex Luna C18 S5、21 \times 100 mm;移動相A:10:90 メタノール:0.1% TFA 含有水;移動相B:90:10 メタノール:0.1% TFA 含有水。流速:20 mL/分)で精製して、*rac*-(3*R*,4*S*)-*N*-ベンジル-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキサミド(1.2 mg、2工程通算17%収率)を白色固体として得た。MS (ES): $m/z = 571.0$ [M+1]; LC保持時間:10.091分(分析的HPLC方法B); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 - CD_3OD の1:1混合物) 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 5H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 2H), 6.78 - 6.73 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.05 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H)

【0213】

実施例 25

rac-1-(4-((3*S*,4*S*)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-メチルピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)エタノン

【化103】



トリエチルアミン(0.013 mL、0.093 mmol)を、中間体 11(10 mg、0.019 mmol)および1-アセチルピペリジン-4-カルボニルクロライド(4.7 mg、0.025 mmol)のジクロロメタン(0.5 mL)懸濁液に加えた。混合物を室温で70分撹拌した。さらに1

10

20

30

40

50

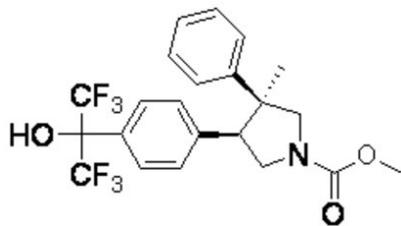
- アセチルピペリジン - 4 - カルボニルクロライド (4.7 mg) およびトリエチルアミン (0.013 mL) を加えた。混合物をさらに 50 分撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗製物質をメタノール (1 mL) で希釈し、分取 HPLC (Waters XBridge C18、19 × 150 mm、5 μm 粒子; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水。流速 : 2.0 mL / 分) で精製して、表題化合物 (9.1 mg、84 % 収率) を得た。MS (ES): $m/z = 575.2 [M+1]$; LC 保持時間: 1.79 分 (分析的 HPLC 方法 C); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 - CD_3OD の 1:1 混合物) 7.48 (d, $J = 19.6, 8.2$ Hz, 2H), 6.85 - 6.63 (m, 6H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 4.07 - 3.91 (m, 2H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 3.66 - 3.38 (m, 2H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 2.84 - 2.61 (m, 1H), 2.12 (m, 3H), 2.02 - 1.64 (m, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 3H)

【0214】

実施例 26

(3S, 4S) - メチル 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 104】



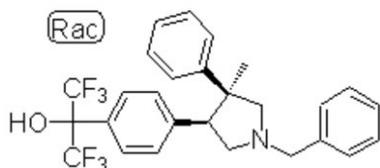
クロロギ酸メチル (2.231 μL、0.029 mmol) を、中間体 17 (7.5 mg、0.014 mmol) およびトリエチルアミン (7 μL、0.050 mmol) のアセトニトリル (0.5 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で 25 分撹拌した。粗製物質をメタノール (1 mL) で希釈し、濾過した。濾液を分取 HPLC (Waters XBridge C18、19 × 150 mm、5 μm 粒子; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水。流速 : 2.0 mL / 分) で精製して、表題化合物 (5.9 mg、86 % 収率) を得た。MS (ES): $m/z = 462.1 [M+1]$; LC 保持時間: 2.16 分 (分析的 HPLC 方法 C); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 - CD_3OD の 1:1 混合物) 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 3H), 6.79 - 6.70 (m, 4H), 4.16 (dd, $J = 15.3, 11.4$ Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 15.5$ Hz, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H)

【0215】

実施例 27

rac - 2 - (4 - ((3S, 4S) - 1 - ベンジル - 4 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

【化 105】



ヒューニツヒ塩基 (0.024 mL、0.136 mmol) を、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ((3S, 4S) - 4 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オール HCl 塩 (12 mg、0.027 mmol、中間体 14 から) および (プロモメチル)ベンゼン (7.00 mg、0.041 mmol) のジクロロメタン (1 mL) およびテトラヒドロフラン (0.5 mL) 中の混合物に加えた。混合物を室温で 16 時間撹拌した。水酸化アンモニウム (1 滴) で反応停止させ、10 分撹拌し、濾過した。濾液を濃縮し、メタノー

ル(1 mL)で溶解して、分取HPLC(Waters XBridge C18、19 × 150 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水。流速：20 mL/分)で精製して、表題化合物(11.4 mg、83%収率)を得た。MS(ES)：m/z = 494.1 [M+1]；LC保持時間：2.65分(分析的HPLC方法C)；¹H NMR(500 MHz, CDCl₃-CD₃ODの1:1混合物) 7.47(d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.33(m, 4H), 7.32 - 7.26(m, 1H), 7.03 - 6.93(m, 5H), 6.83(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.00 - 3.88(m, 2H), 3.51(d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.45(t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.23(dd, J = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 3.14 - 3.06(m, 1H), 2.99(d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.61(s, 3H)

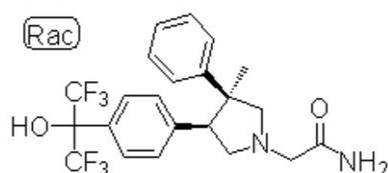
【0216】

10

実施例28

rac-2-((3S,4S)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-メチル-3-フェニルピロリジン-1-イル)アセトアミド

【化106】



20

実施例化合物27の合成に準じて、中間体14(12 mg、0.027 mmol)を2-プロモアセトアミド(5.65 mg、0.041 mmol)と反応させて、表題化合物(10.2 mg、81%収率)を得た。MS(ES)：m/z = 461.1 [M+1]；LC保持時間：1.83分(分析的HPLC方法C)；¹H NMR(500 MHz, CDCl₃-CD₃ODの1:1混合物) 7.39(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 - 7.00(m, 3H), 6.96(dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 6.84(d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.61(d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.52 - 3.47(m, 1H), 3.45(d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.30(dd, J = 9.7, 8.2 Hz, 1H), 3.19 - 3.13(m, 1H), 3.10(d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.61(s, 3H)

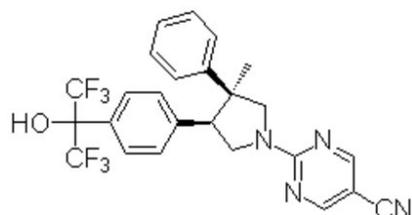
【0217】

実施例29

2-((3S,4S)-4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-メチル-3-フェニルピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボニトリル

30

【化107】



攪拌中の1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-((3S,4S)-4-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)フェニル)プロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩(7.5 mg、0.014 mmol、中間体17から)、2-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(5.6 mg、0.040 mmol)およびトリエチルアミン(10.10 μL、0.072 mmol)の溶液を、密封バイアル中、90 で30分加熱した。粗製物質をメタノール(1 mL)で希釈し、濾過した。濾液を分取HPLC(Waters XBridge C18、19 × 150 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水。流速：20 mL/分)で精製して、表題化合物(5.9 mg、77%収率)を得た。MS(ES)：m/z = 507.1 [M+1]；LC保持時間：2.31分(分析的HPLC方法C)；¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.85(d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.81(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.40(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.

40

50

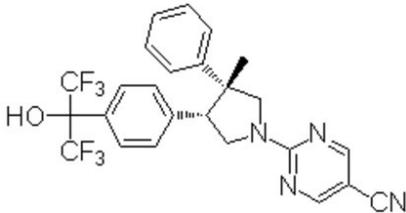
11 - 7.05 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 1.53 (s, 3H)

【0218】

実施例 30

2 - ((3R, 4R) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチル - 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル

【化108】



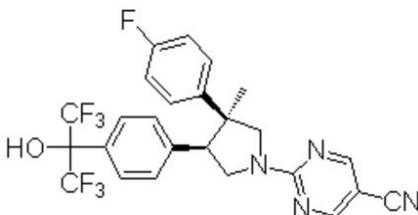
実施例化合物 29 の合成に準じて、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ((3R, 4R) - 4 - メチル - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オールトリフルオロ酢酸塩 (10 mg、0.019 mmol、中間体 16 から) を表題化合物 (8.7 mg、88% 収率) に変換した。MS (ES): m/z = 507.1 [M+1]; LC保持時間: 2.18分 (分析的HPLC方法C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃ODの1:1混合物) 8.69 - 8.58 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 - 7.03 (m, 3H), 6.83 - 6.69 (m, 4H), 4.48 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.38 (br. s., 1H), 4.14 (dd, J = 12.1, 7.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)

【0219】

実施例 31

2 - ((3S, 4S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル)ピリミジン - 5 - カルボニトリル

【化109】



実施例化合物 29 の合成に準じて、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ((3S, 4S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル)フェニル)プロパン - 2 - オールトリフルオロ酢酸塩 (7.5 mg、0.014 mmol、中間体 18 から) を表題化合物 (6.5 mg、84% 収率) に変換した。MS (ES): m/z = 525.1 [M+1]; LC保持時間: 2.31分 (分析的HPLC方法C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃ODの1:1混合物) 8.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.81 - 6.76 (m, 4H), 4.45 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 12.2, 7.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)

【0220】

実施例 32

(1R, 4s) - 4 - ((3S, 4S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル)シクロヘキサンカルボン酸

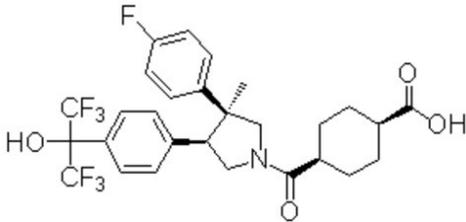
10

20

30

40

【化 1 1 0】



1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ((3 S , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オールトリフルオロ酢酸塩 (1 0 mg、 0 . 0 1 9 mmol、 中間体 1 8 から)、 (1 s , 4 s) - 4 - (メトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボン酸 (4 mg、 0 . 0 2 1 mmol)、 B O P (1 0 mg、 0 . 0 2 3 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0 . 0 1 6 mL、 0 . 0 9 3 mmol) のアセトニトリル (0 . 5 mL) 溶液を、室温で 5 0 分撹拌した。1 M NaOH 溶液 (0 . 5 mL、 0 . 5 mmol) を加え、混合物を室温でさらに 1 7 時間撹拌した。粗製物質をメタノール (1 mL) で希釈し、分取 H P L C (Waters XBridge C18、 1 9 × 1 5 0 mm、 5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 9 5 アセトニトリル : 1 0 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 9 5 : 5 アセトニトリル : 1 0 mM 酢酸アンモニウム含有水。流速 : 2 0 mL / 分) で精製して、表題化合物 (8 . 7 mg、 7 5 % 収率) を得た。MS (ES) : m/z = 576.3 [M+1] ; LC 保持時間 : 1.77 分 (分析的 HPLC 方法 C) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD の 1:1 混合物) 7.48 (dd, J = 16.3, 8.3 Hz, 2H), 6.84 - 6.71 (m, 5H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.37 (m, 2H), 2.68 - 2.49 (m, 2H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 1.89 - 1.45 (m, 9H)

10

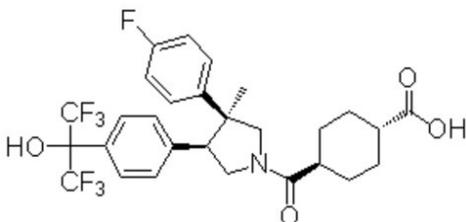
20

【 0 2 2 1】

実施例 3 3

(1 S , 4 r) - 4 - ((3 S , 4 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) シクロヘキサンカルボン酸

【化 1 1 1】



実施例化合物 3 2 の合成に準じて、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (4 - ((3 S , 4 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) フェニル) プロパン - 2 - オールトリフルオロ酢酸塩 (1 0 mg、 0 . 0 1 9 mmol、 中間体 1 8 から) および (1 r , 4 r) - 4 - (メトキシカルボニル) シクロヘキサンカルボン酸 (4 mg、 0 . 0 2 1 mmol) を反応させて、表題化合物 (2 . 7 mg、 2 4 % 収率) を得た。MS (ES) : m/z = 576.3 [M+1] ; LC 保持時間 : 1.52 分 (分析的 HPLC 方法 C) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD の 1:1 混合物) 7.48 (dd, J = 15.2, 8.2 Hz, 2H), 6.84 - 6.71 (m, 5H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.65 - 3.37 (m, 2H), 2.64 - 2.43 (m, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 1.84 (m, 4H), 1.71 - 1.35 (m, 7H)

30

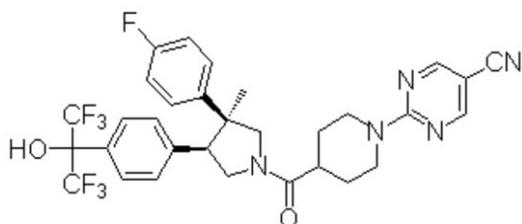
40

【 0 2 2 2】

実施例 3 4

2 - (4 - ((3 S , 4 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

【化 1 1 2】



実施例化合物 29 の合成に準じて、((3*S*, 4*S*)-3-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-3-メチルピロリジン-1-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノントリフルオロ酢酸塩 (6 mg、9.28 μmol 、中間体 25 から)および 2-プロモピリミジン-5-カルボニトリル (3.5 mg、0.019 mmol) を反応させて、表題化合物 (4.7 mg、76% 収率) を得た。MS (ES): $m/z = 636.2$ [M+1]; LC保持時間: 2.23分 (分析的HPLC方法C); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 - CD_3OD の1:1混合物) 8.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 5H), 6.69 (dd, $J = 8.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.99 - 4.86 (m, 2H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.67 - 3.39 (m, 2H), 3.19 - 3.01 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.06 - 1.75 (m, 4H), 1.59 - 1.48 (m, 3H)

10

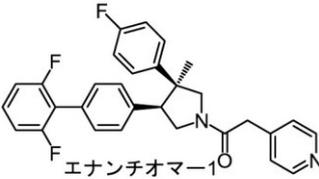
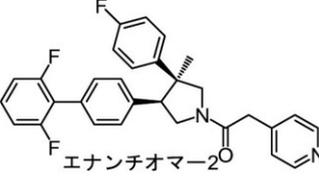
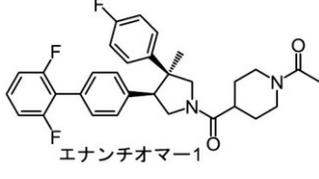
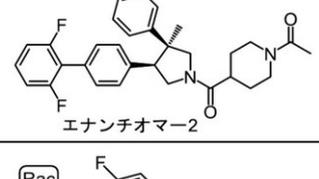
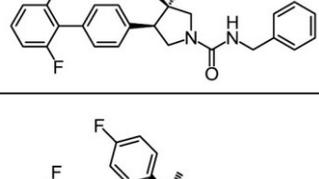
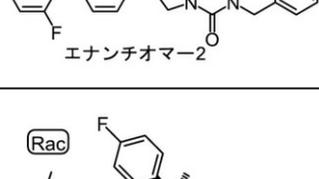
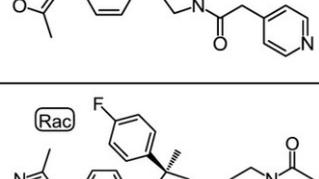
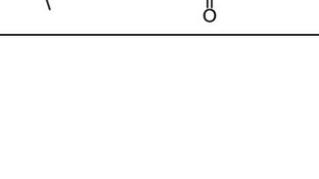
【0 2 2 3】

実施例化合物 23 ~ 32 の合成に準じて、表 4 の実施例化合物を、適切なアミン中間体と親電子物質、例えば酸、酸クロライド、スルホニルクロライド、クロロホルメートおよびイソシアネート反応材のカップリングにより製造した。

20

【表 4】

表 4

実施例番号	構造	観察されたM S (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
35	 エナンチオマー-1	487.3	1.71	C
36	 エナンチオマー-2	487.3	1.97	C
37	 エナンチオマー-1	521.3	1.93	C
38	 エナンチオマー-2	521.3	1.93	C
39	 (Rac)	501.3	2.32	C
40	 エナンチオマー-2	501.4	2.32	C
41	 (Rac)	470.3	1.71	C
42	 (Rac)	504.4	1.67	C

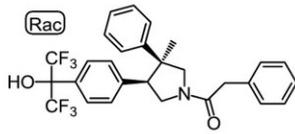
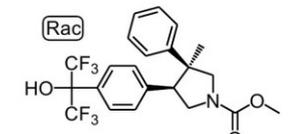
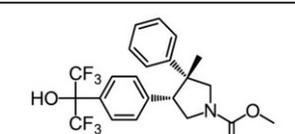
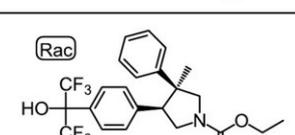
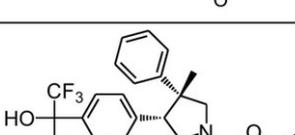
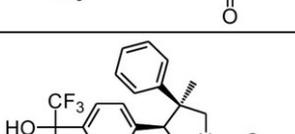
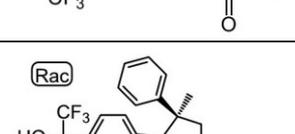
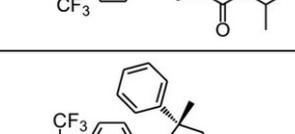
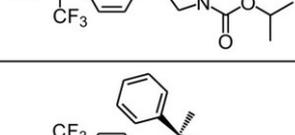
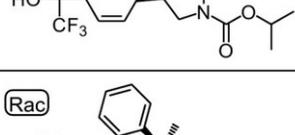
10

20

30

40

【表 6】

実施例番号	構造	観察されたM S (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
5 3		5 2 2 . 1	2 . 1 5	C
5 4		4 6 1 . 9	2 . 0 5	C
5 5		4 6 1 . 8	2 . 0 0	C
5 6		4 7 5 . 9	2 . 1 7	C
5 7		4 7 5 . 8	2 . 1 2	C
5 8		4 7 6 . 2	2 . 2 7	C
5 9		4 9 0 . 1	2 . 3 1	C
6 0		4 9 0 . 1	2 . 3 8	C
6 1		4 9 0 . 1	2 . 3 8	C
6 2		5 2 4 . 1	2 . 3 6	C

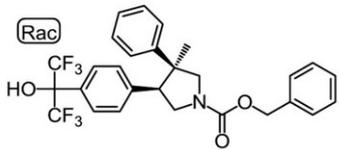
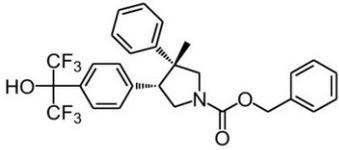
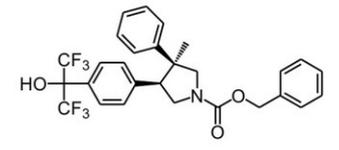
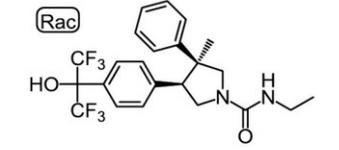
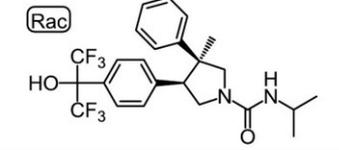
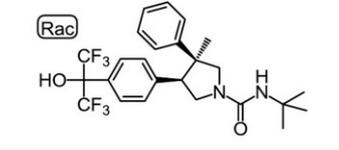
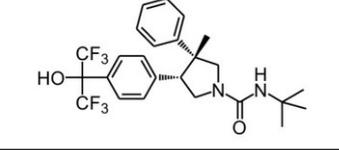
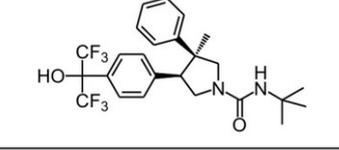
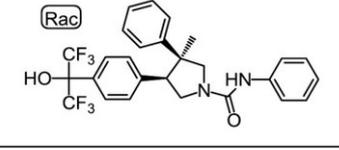
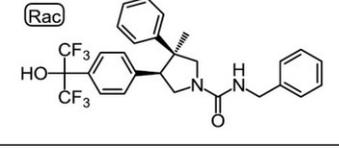
10

20

30

40

【表 7】

実施例番号	構造	観察されたM S (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
6 3		5 3 8 . 1	2 . 4 0	C
6 4		5 3 8 . 2	2 . 4 5	C
6 5		5 3 8 . 2	2 . 4 5	C
6 6		4 7 5 . 2	1 . 8 4	C
6 7		4 8 9 . 1	1 . 9 7	C
6 8		5 0 3 . 2	2 . 1 4	C
6 9		5 0 2 . 8	2 . 0 5	C
7 0		5 0 3 . 2	2 . 2 0	C
7 1		5 2 3 . 1	2 . 1 1	C
7 2		5 3 7 . 1	2 . 0 8	C

10

20

30

40

【 0 2 2 5 】

【表 8】

実施例番号	構造	観察されたM S (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
73		536.8	1.99	C
74		537.2	2.14	C
75		629.0	1.84	C
76		629.2	1.98	C
77		501.1	2.03	C
78		501.2	2.16	C
79		530.2	1.70	C
80		530.2	1.80	C
81		517.1	1.86	C
82		517.2	2.00	C

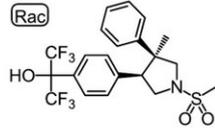
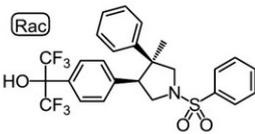
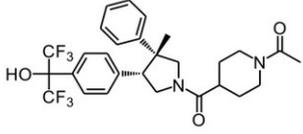
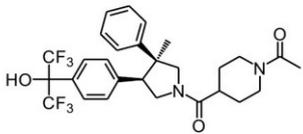
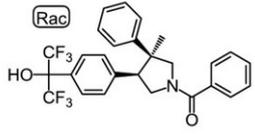
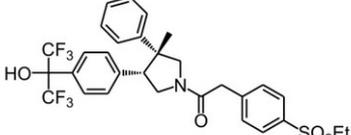
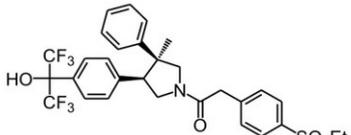
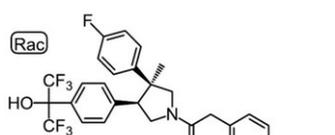
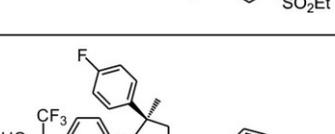
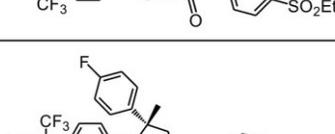
10

20

30

40

【表 9】

実施例番号	構造	観察されたM S (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
8 3		4 8 2 . 1	1 . 9 7	C
8 4		5 4 4 . 1	2 . 2 7	C
8 5		5 5 7 . 2	1 . 8 1	C
8 6		5 5 7 . 2	1 . 8 6	C
8 7		5 0 8 . 1	2 . 1 4	C
8 8		6 1 4 . 1	1 . 9 0	C
8 9		6 1 4 . 2	2 . 0 4	C
9 0		6 3 2 . 1	1 . 9 9	C
9 1		6 3 2 . 2	2 . 0 4	C
9 2		6 3 2 . 2	2 . 0 4	C

10

20

30

40

【 0 2 2 6 】

【表 10】

実施例番号	構造	観察されたM S (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
93		632.8	2.17	C
94		610.2	1.65	C
95		575.2	1.87	C
96		596.8	1.80	C
97		564.8	1.98	C
98		540.8	1.51	C
99		541.1	1.67	C
100		579.8	2.27	C
101		521.2	2.15	C
102		521.1	2.24	C

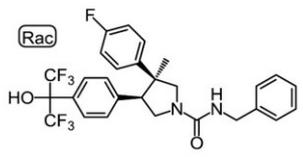
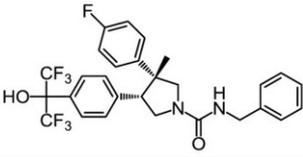
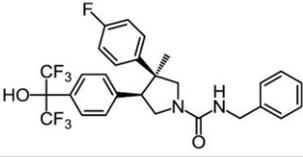
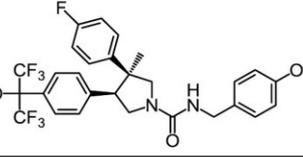
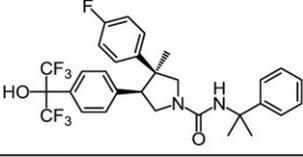
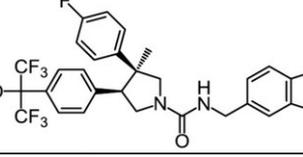
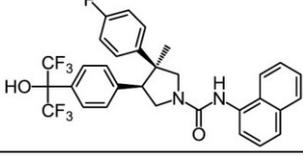
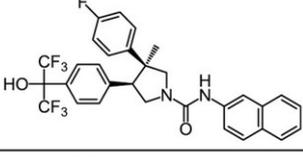
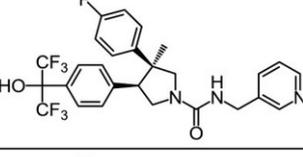
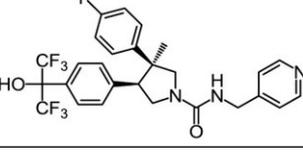
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例番号	構造	観察されたM S (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
103		555.2	2.09	C
104		555.1	2.14	C
105		555.1	2.14	C
106		584.7	1.98	C
107		583.2	2.34	C
108		598.7	1.97	C
109		591.2	2.21	C
110		591.2	2.37	C
111		556.2	1.87	C
112		556.1	1.86	C

10

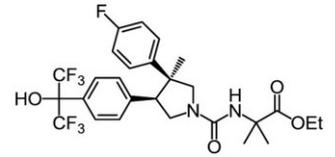
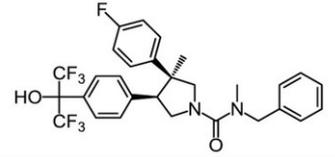
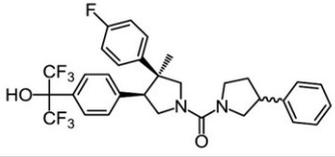
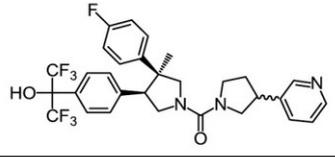
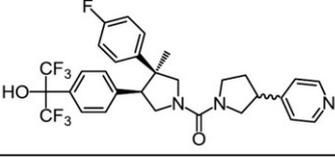
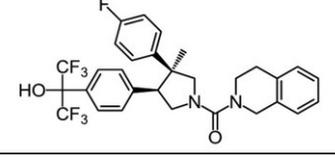
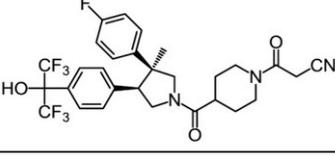
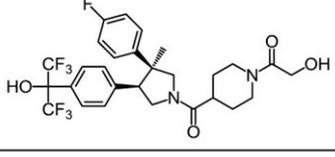
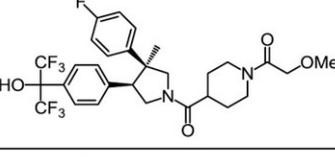
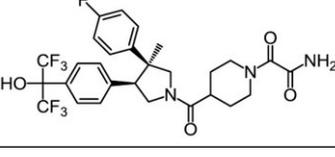
20

30

40

【0227】

【表 1 2】

実施例番号	構造	観察されたM S (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
1 1 3		5 7 9 . 2	2 . 0 8	C
1 1 4		5 6 9 . 2	2 . 3 6	C
1 1 5		5 9 5 . 2	2 . 4 2	C
1 1 6		5 9 6 . 2	1 . 8 9	C
1 1 7		5 9 6 . 2	1 . 8 8	C
1 1 8		5 8 0 . 8	2 . 2 5	C
1 1 9		6 0 0 . 2	1 . 9 1	C
1 2 0		5 9 1 . 2	1 . 7 5	C
1 2 1		6 0 5 . 1	1 . 8 1	C
1 2 2		6 0 4 . 2	1 . 7 7	C

10

20

30

40

【表 1 3】

実施例番号	構造	観察されたM S(M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
1 2 3		6 2 8 . 2	2 . 0 9	C
1 2 4		6 2 6 . 2	1 . 9 5	C
1 2 5		5 7 5 . 7	1 . 6 3	C
1 2 6		6 1 1 . 1	1 . 9 5	C
1 2 7		6 8 3 . 3	2 . 3 5	C
1 2 8		5 8 6 . 2	1 . 8 9	C
1 2 9		5 7 7 . 3	2 . 1 3	C
1 3 0		6 0 2 . 3	2 . 1 6	C
1 3 1		5 6 7 . 2	2 . 3 8	C

10

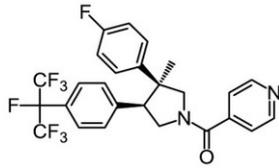
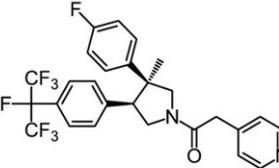
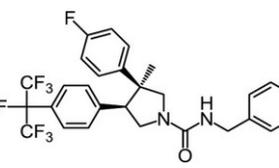
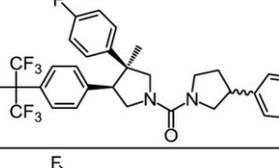
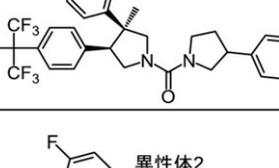
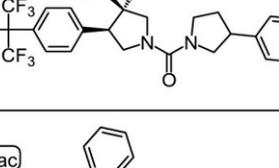
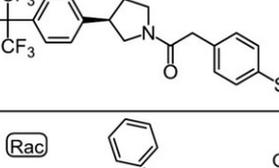
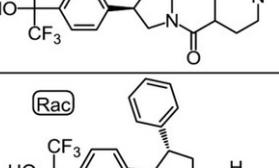
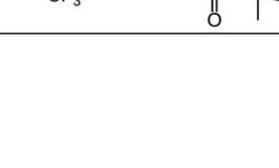
20

30

40

【 0 2 2 8 】

【表 1 4】

実施例番号	構造	観察されたM S (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
1 3 2		5 2 9 . 2	2 . 2 0	C
1 3 3		5 4 3 . 2	2 . 1 7	C
1 3 4		5 5 7 . 2	2 . 4 0	C
1 3 5		5 9 8 . 3	2 . 2 8	C
1 3 6		5 9 8 . 3	2 . 2 5	C
1 3 7		5 9 8 . 3	2 . 2 8	C
1 3 8		6 0 0 . 1	1 . 8 4	C
1 3 9		5 4 3 . 1	1 . 6 5	C
1 4 0		4 8 9 . 1	1 . 9 9	C

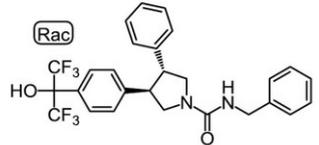
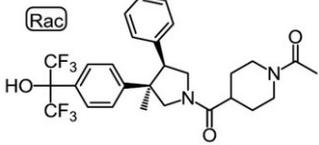
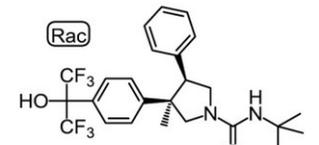
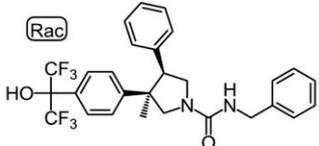
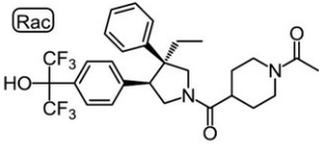
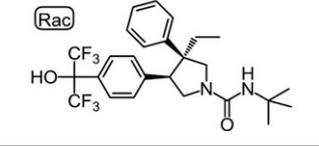
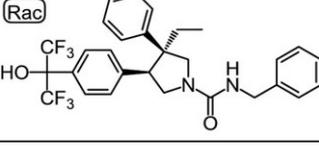
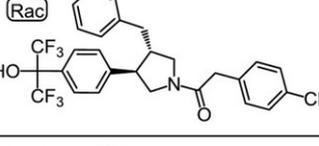
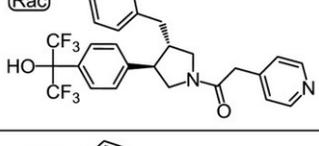
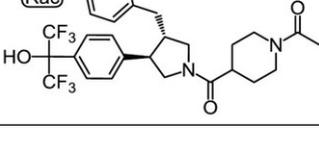
10

20

30

40

【表 15】

実施例番号	構造	観察されたM S (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
141		523.1	1.94	C
142		557.2	1.73	C
143		503.2	2.18	C
144		537.2	2.00	C
145		571.2	1.78	C
146		517.2	2.14	C
147		551.2	2.08	C
148		547.3	2.11	C
149		523.3	1.90	C
150		557.3	1.86	C

10

20

30

40

【0229】

【表 16】

実施例番号	構造	観察されたMS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
151		558.3	1.86	C
152		537.3	2.15	C
153		503.4	2.11	C
154		504.4	2.11	C
155		469.4	2.15	C
156		493.4	2.38	C
157		611.1	2.06	C
158		601.3	2.41	C
159		577.1	2.11	C

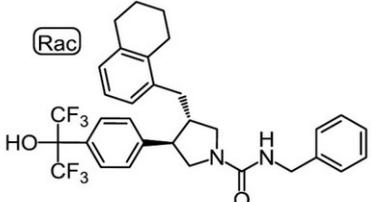
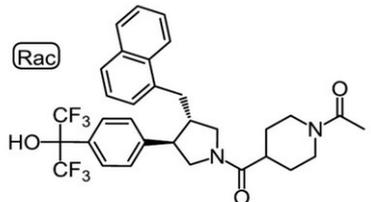
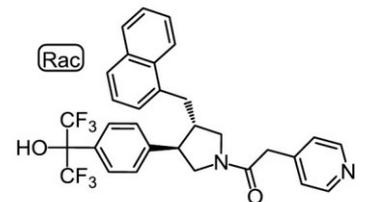
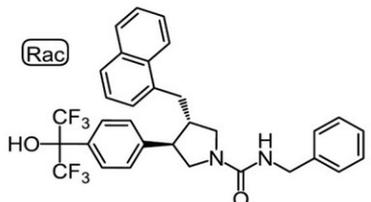
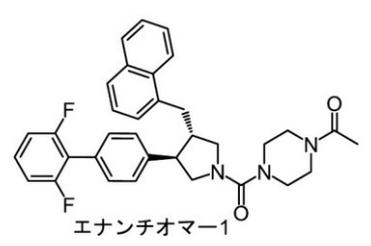
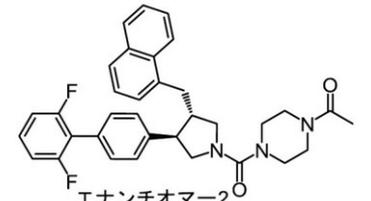
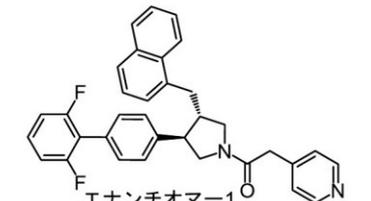
10

20

30

40

【表 17】

実施例番号	構造	観察されたMS (M+1)	HPLC 保持時間(分)	HPLC 方法
160		591.1	2.36	C
161		607.3	2.02	C
162		573.2	1.96	C
163		587.2	2.32	C
164		554.2	15.15	A
165		554.2	15.16	A
166		519.2	8.80	A

10

20

30

40

【0230】

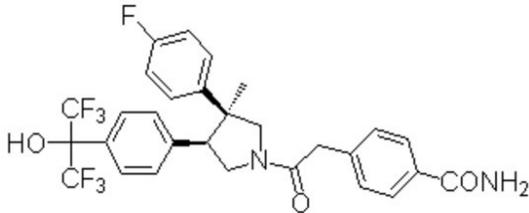
実施例 167

4 - (2 - ((3S, 4S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 -

50

ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン
- 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ベンズアミド

【化 1 1 3】



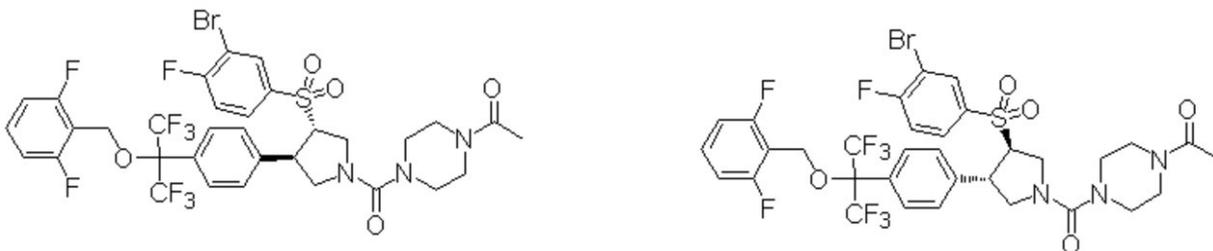
過酸化水素 (0.1 mL、0.979 mmol、30 wt%) を、4 - (2 - ((3 S, 4 S) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ベンゾニトリル (6 mg、10.63 μmol、実施例 97 から) および 1 M NaOH (0.1 mL、0.100 mmol) のメタノール (0.15 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で 45 分撹拌した。粗製物質をメタノール (1 mL) で希釈し、分取 HPLC (Waters XBridge C18、19 × 150 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水。流速: 2.0 mL/分) で精製して、表題化合物 (6.4 mg、100% 収率) を得た。MS (ES): m/z = 83.1 [M+1]; LC 保持時間: 1.86 分 (分析的 HPLC 方法 C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃OD の 1:1 混合物) 7.87 (dd, J = 15.5, 8.3 Hz, 2H), 7.50 - 7.38 (m, 4H), 6.74 - 6.66 (m, 4H), 6.63 - 6.60 (m, 1H), 6.55 - 6.52 (m, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 1.49 (s, 3H)

【0 2 3 1】

実施例 168 および 169

1 - (4 - ((3 S, 4 R) - 3 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン および 1 - (4 - ((3 R, 4 S) - 3 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

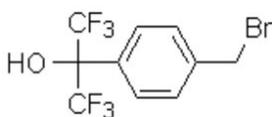
【化 1 1 4】



【0 2 3 2】

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

【化 1 1 5】



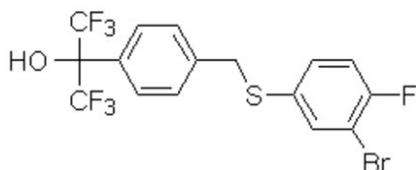
N - プロモスクシンイミド (13.79 g、77 mmol) および 2,2' - アゾビス(2 - メチルプロピオニトリル) (0.025 g、0.155 mmol) を、1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフ

ルオロ - 2 - (p - トリル)プロパン - 2 - オール(20.00 g、77 mmol)の四塩化炭素(80 mL)溶液に加えた。得られた懸濁液を窒素下、4時間加熱還流し、室温に冷却し、セライトパッドで濾過した。フィルターケーキをエーテルで濯ぎ、濾液を減圧下濃縮した。残留物をエーテル(100 mL)およびヘキサン(50 mL)で処理し、15分攪拌し、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、減圧下乾燥させて、粗製生成物を黄褐色液体として得た(27.07 g)。¹H NMR分析は、6.9 : 1.5 : 1.6 モル比の所望の2 - (4 - (プロモメチル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール、未反応1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - (p - トリル)プロパン - 2 - オールおよび2 - (4 - (ジプロモメチル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オールを示した。混合物を、約70%純度の所望の2 - (4 - (プロモメチル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オールと推定して、さらに精製せずに使用した。

【0233】

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

【化116】

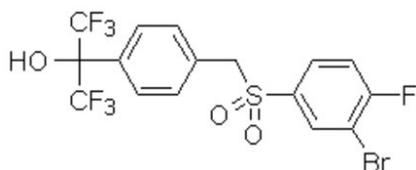


炭酸カリウム(206 mg、1.49 mmol)を、3 - プロモ - 4 - フルオロベンゼンチオール(103 mg、0.497 mmol)および2 - (4 - (プロモメチル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール(251 mg、0.746 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に加えた。15時間環境温度に維持した後、混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下濃縮して、所望の2 - (4 - (((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)チオ)メチル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オールを粗製物質として得た(260 mg)。それをさらに精製せずに使用した。LC/MS (M-1): 463.1; LC保持時間:1.69分(分析的HPLC方法F)

【0234】

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

【化117】



mCPBA(172 mg、0.994 mmol、77%純粋)を、2 - (4 - (((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)チオ)メチル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール(230 mg、0.497 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液に加えた。5時間環境温度に維持した後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム(5 mL)で反応停止させ、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下濃縮した。0 ~ 50%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、所望の2 - (4 - (((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール(130 mg、2工程通算53%収率)を得た。LC/MS (M-1): 495.0; LC保持時間:1.40分(分析的HPLC方法F); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.77 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (s,

10

20

30

40

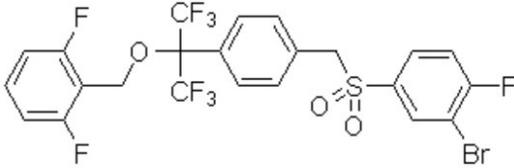
50

2H)

【0235】

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

【化118】

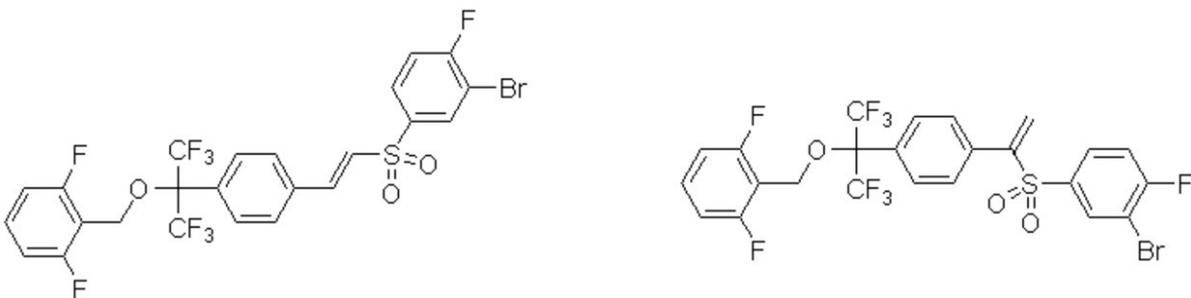


炭酸カリウム(109 mg、0.788 mmol)を、2 - (4 - (((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール(130 mg、0.263 mmol)および2 - (ブロモメチル) - 1, 3 - ジフルオロベンゼン(65.2 mg、0.315 mmol)のN, N - ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液に加えた。5時間環境温度に維持した後、混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下濃縮した。0 ~ 30 %酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、所望の2 - (((2 - (4 - (((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 1, 3 - ジフルオロベンゼン(130 mg、80 %収率)を得た。LC/MS (M-1): 621.1; LC保持時間:1.75分(分析的HPLC方法F); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.78 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 - 6.90 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.40 (s, 2H)

【0236】

工程E：(E) - 2 - (((2 - (4 - (2 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 1, 3 - ジフルオロベンゼンおよび2 - (((2 - (4 - (1 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 1, 3 - ジフルオロベンゼン

【化119】



N, N, N', N' - テトラメチルメタンジアミン(128 mg、1.26 mmol)および酢酸無水物(0.118 mL、1.26 mmol)を、2 - (((2 - (4 - (((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル)メチル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 1, 3 - ジフルオロベンゼン(130 mg、0.209 mmol)のN, N - ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に室温に加えた。混合物を密封バイアル中室温で1時間攪拌し、さらに65 で15時間加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム(1 mL)、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下濃縮した。0 ~ 20 %酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、所望の(E) - 2 - (((2 - (4 - (2 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 1, 3 - ジフルオロベンゼン

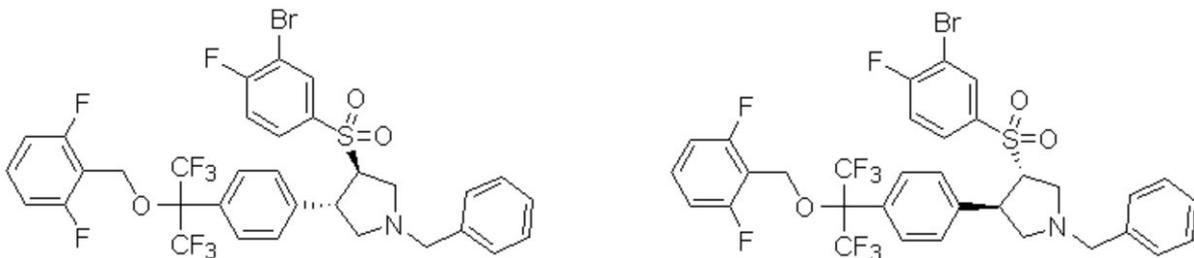
ン(60 mg、45%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.18 (dd, J = 6.2, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.7, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 3H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 2H), 7.06 - 6.89 (m, 2H), 4.71 (s, 2H)。さらに、2 - (((2 - (4 - (1 - ((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 1, 3 - ジフルオロベンゼンに相当する副生成物も得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.86 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 4H), 6.71 (s, 2H), 6.09 (s, 2H)

【0237】

10

工程 F : (3R, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - (((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジンおよび(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - (((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン

【化120】



20

トリフルオロ酢酸の0.2 Mジクロロメタン溶液(0.98 mL、0.196 mmol)を、(E) - 2 - (((2 - (4 - (2 - ((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル)ビニル)フェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ)メチル) - 1, 3 - ジフルオロベンゼン(3.1 g、4.89 mmol)およびN - ベンジル - 1 - メトキシ - N - ((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(3.49 g、14.68 mmol)のジクロロメタン(30 mL)溶液に0 で滴下した。窒素下、0 で10分、次いで室温で1時間攪拌後、得られた混合物を酢酸エチル(300 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム(2 × 50 mL)および塩水(50 mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下濃縮した。0 ~ 30%酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、所望の生成物をラセミ体として得た(2.50 g)。これをキラルLux Cellulose-4(3 × 25 cm、5 μm)、CO₂/メタノール(65/35)、40、100パールを使用してそのホモキラル成分に分離して、所望の(3R, 4S) - 1 - ベンジル - 3 - (((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジンがカラムからの最初の溶出物として得られた(1.05 g、46.3%収率)。LC/MS (M+1): 766.5; LC保持時間:4.24分(分析的HPLC方法D); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.10 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 6H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.15 - 6.95 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.31 - 4.15 (m, 1H), 3.90 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.23 - 2.99 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 9.2, 7.9 Hz, 1H)。さらに、所望の(3S, 4R) - 1 - ベンジル - 3 - (((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジンがカラムからの2番目の溶出物として得られた(1.02 g、45.5%収率)。LC/MS (M+1): 766.5; LC保持時間:4.24分(分析的HPLC方法D); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.10 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.30 (m, 6H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.15 - 6.95 (m, 2H), 4.64 (s, 2H),

30

40

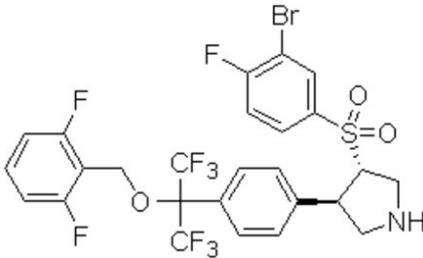
50

4.31 - 4.15 (m, 1H), 3.90 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.23 - 2.99 (m, 2H), 2.65 (dd, J = 9.2, 7.9 Hz, 1H)

【0238】

工程 G : (3 S, 4 R) - 3 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン

【化121】

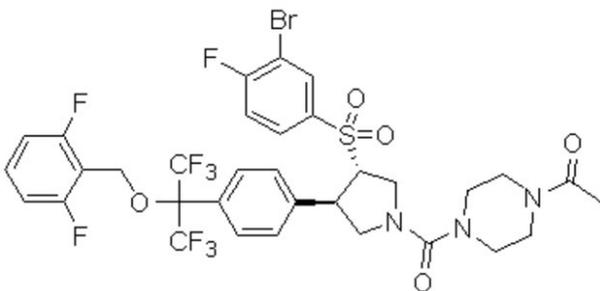


ヨウ化ナトリウム(14.96 mg、0.100 mmol)を、(3 S, 4 R) - 1 - ベンジル - 3 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン(51 mg、0.067 mmol)、クロロギ酸 1 - クロロエチル(14.27 mg、0.100 mmol)の 1, 2 - ジクロロエタン(1 mL)をバイアル中に密封した。15 時間後、還流、混合物を減圧下濃縮した。残留物をメタノール(1 mL)で処理し、1 時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下濃縮して、所望の(3 S, 4 R) - 3 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジンを粗製物質として得た(42 mg)。LC/MS (M+1): 676.3; LC保持時間:0.95 分(分析的HPLC方法G)。それをさらに精製せずに使用した。

【0239】

工程 H : 1 - (4 - ((3 S, 4 R) - 3 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

【化122】



ヒューニツヒ塩基(0.046 mL、0.266 mmol)を、工程 G からの粗製(3 S, 4 R) - 3 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン(45 mg)および 4 - アセチルピペラジン - 1 - カルボニルクロライド(25.4 mg、0.133 mmol)のジクロロメタン(1 mL)中の混合物に加えた。3 時間、室温に維持した後、混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(10 mL)、塩水(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下濃縮した。0 ~ 10 %メタノールのジクロロメタン溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、実施例化合物 168(26 mg、2 工程通算 47 % 収率)を得た。LC/MS (M+1): 832.5; LC保持時間:4.51 分(分析的HPLC方法D); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.06 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62 - 7.

10

20

30

40

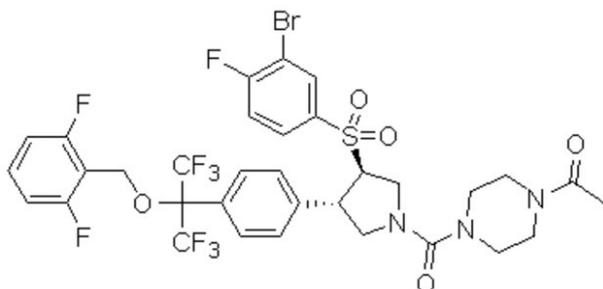
50

46 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 - 6.91 (m, 2H), 4.72 - 4.50 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.87 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 4H), 3.51 - 3.35 (m, 6H), 2.02 (s, 3H)

【0240】

工程 I : 1 - (4 - ((3 R, 4 S) - 3 - ((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

【化123】



工程 G および H に準じる方法により、(3 R, 4 S) - 1 - ベンジル - 3 - ((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - ((R) - 1 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - シリルエチル)フェニル)ピロリジン(51 mg、0.070 mmol)を実施例化合物 169 (28 mg、2 工程通算 5.1% 収率)に変換した。LC/MS (M+1): 832.5; LC保持時間:4.51分 (分析的HPLC方法D); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

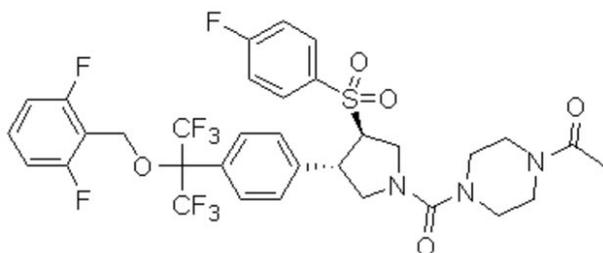
8.06 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 - 6.91 (m, 2H), 4.72 - 4.50 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.87 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 4H), 3.51 - 3.35 (m, 6H), 2.02 (s, 3H)

【0241】

実施例 170

1 - (4 - ((3 S, 4 R) - 3 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 4 - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

【化124】



1 - (4 - ((3 R, 4 S) - 3 - ((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン(12 mg、0.014 mmol)および 10%パラジウム炭素(4.61 mg、0.0043 mmol)のメタノール(5 mL)中の混合物を、水素バルーン下、2 時間水素化した。混合物を濾過して、触媒を除去した。濾液を濃縮して、実施例化合物 170 (8.7 mg、80% 収率)を得た。LC/MS (M+1): 752.6; LC保持時間:2.09分 (分析的HPLC方法C); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.94 - 7.73 (m, 2H), 7.56 - 7.38 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 - 6.93 (m, 4H), 4.31 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 4.02 (td, J = 11.7, 8.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.73 - 3.54 (m, 4H), 3.54 - 3.35 (m, 7H), 2.14 (s, 3H)

10

20

30

40

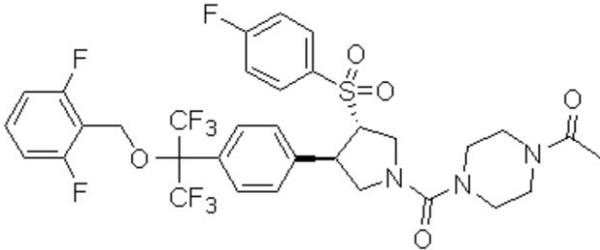
50

【 0 2 4 2 】

実施例 1 7 1

1 - (4 - ((3 R, 4 S) - 3 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 4 - ((4 - フルオロフェニル)スルホニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

【化 1 2 5】



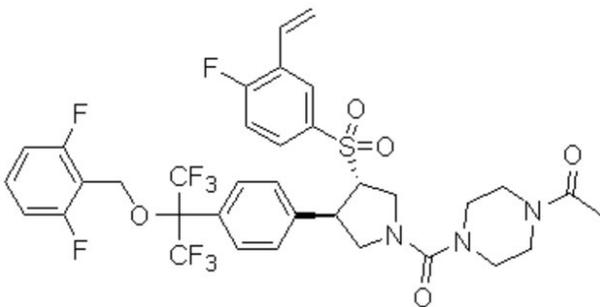
1 - (4 - ((3 S, 4 R) - 3 - ((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン (8.0 mg、0.0096 mmol) および 10% パラジウム炭素 (4.61 mg、0.0043 mmol) のメタノール (5 mL) 中の混合物を、水素バルーン下、2 時間水素化した。混合物を濾過して、触媒を除去した。濾液を濃縮して、実施例化合物 1 7 1 (3.1 mg、40% 収率) を得た。LC/MS (M+1): 752.6; LC 保持時間: 4.34 分 (分析的 HPLC 方法 D); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.91 - 7.74 (m, 2H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 - 6.90 (m, 4H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.36 - 4.12 (m, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 3.95 - 3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.39 (m, 10H), 2.14 (s, 3H)

【 0 2 4 3 】

実施例 1 7 2

1 - (4 - ((3 R, 4 S) - 3 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - ビニルフェニル)スルホニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

【化 1 2 6】



1 - (4 - ((3 S, 4 R) - 3 - ((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン (12 mg、0.014 mmol)、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボレート (3.87 mg、0.029 mmol)、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (2.12 mg、2.89 μmol) および 2.0 M リン酸三カリウム水溶液 (0.022 mL、0.043 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中の混合物を、密封バイアル中で、窒素で脱気し、90 °C で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次の条件の分取 LC/MS で精製した。カラム: Waters XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 20 分かけて 25 ~ 100% B、次いで 100% B で 5 分維持; 流速: 2.0 mL/分。所望の生成物を含むフラクション

ンを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて、実施例化合物 172 (5.0 mg、45% 収率) を得た。LC/MS (M+1): 778.5; HPLC RT = 2.27分 (分析的HPLC方法C)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 17.7, 11.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.05 (m, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.71 - 3.51 (m, 2H), 3.48 - 3.03 (m, 8H), 2.03 (s, 3H)

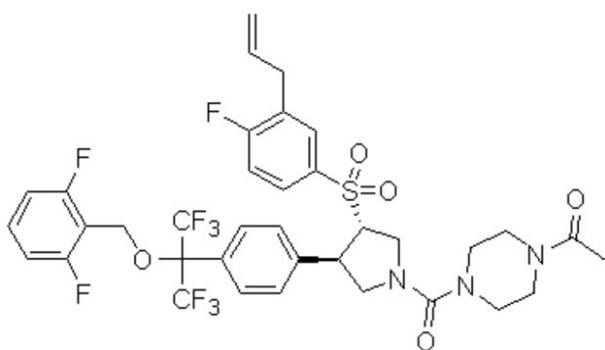
【0244】

実施例 173

1 - (4 - ((3S, 4R) - 3 - ((3 - アリル - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノ

ノン

【化127】



実施例化合物 172 に準ずる方法により、1 - (4 - ((3S, 4R) - 3 - ((3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン (12 mg、0.014 mmol) をカリウムアリルトリフルオロボレート (4.28 mg、0.029 mmol) で処理して、実施例化合物 173 (5.6 mg、49% 収率) を得た。LC/MS (M+1): 792.6; HPLC RT = 2.31分 (分析的HPLC方法C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.69 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.28 (m, 4H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.87 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.27 - 4.94 (m, 2H), 4.70 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 11.3, 7.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.50 - 3.04 (m, 10H), 2.01 (s, 3H)

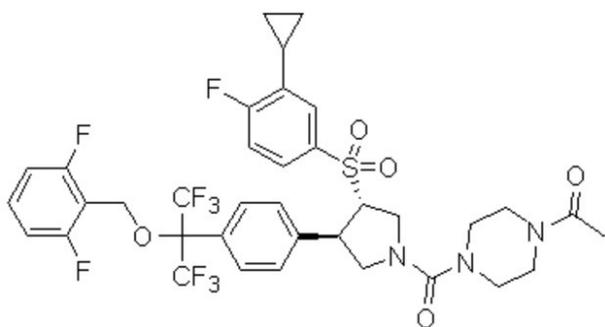
【0245】

実施例 174

1 - (4 - ((3S, 4R) - 3 - ((3 - シクロプロピル - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノ

ン

【化128】



実施例化合物 172 に準ずる方法により、1 - (4 - ((3 S, 4 R) - 3 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン (12 mg、0.014 mmol) をシクロプロピルボロン酸 (2.48 mg、0.029 mmol) で処理して、実施例化合物 174 (3.4 mg、30% 収率) を得た。LC/MS (M+1): 792.6; HPLC RT = 2.31分 (分析的HPLC方法C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.42 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 7.05 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.80 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.42 (m, 2H), 4.27 - 4.03 (m, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 3.34 - 3.07 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.79 - 0.41 (m, 2H)

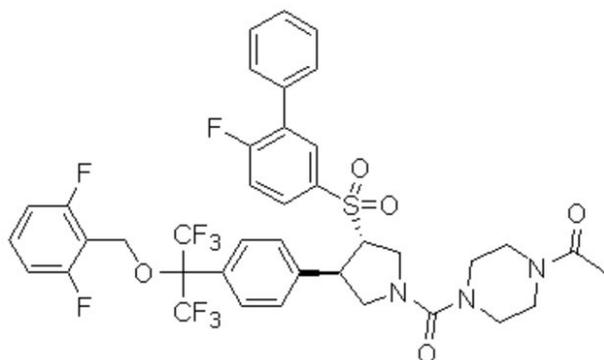
10

【0246】

実施例 175

1 - (4 - ((3 R, 4 S) - 3 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 4 - ((6 - フルオロ - [1, 1'] - ビフェニル) - 3 - イル)スルホニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

【化129】



20

1 - (4 - ((3 S, 4 R) - 3 - ((3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル) - 4 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン (12 mg、0.014 mmol)、フェニルボロン酸 (3.52 mg、0.029 mmol)、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン) (1.67 mg、1.45 μmol) および 2.0 M リン酸三カリウム水溶液 (0.014 mL、0.029 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中の混合物を、密封バイアル中窒素で脱気し、90 で 2 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、次の条件の分取 LC / MS で精製した。カラム: Waters XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 20 分かけて 25 ~ 100% B、次いで 100% B で 5 分維持; 流速: 2.0 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心蒸発により乾燥させて、実施例化合物 175 (3.0 mg、25% 収率) を得た。LC/MS (M+1): 828.5; HPLC RT = 2.36分 (分析的HPLC方法C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 - 7.82 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 7.0, 4.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 6H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 4.93 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 11.6, 9.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.41 - 3.29 (m, 5H), 3.32 - 3.04 (m, 4H), 2.00 (s, 3H)

30

40

【0247】

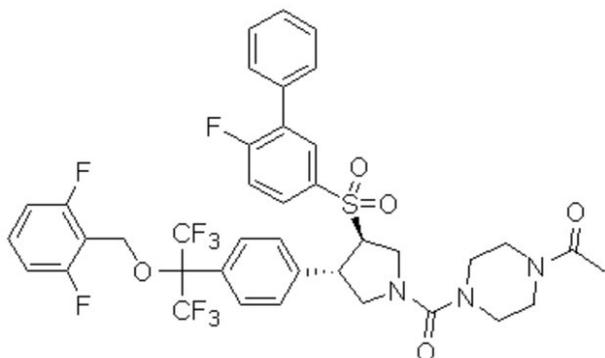
実施例 176

1 - (4 - ((3 S, 4 R) - 3 - (4 - (2 - ((2, 6 - ジフルオロベンジル)オキシ) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - イル)フェニル) - 4 - ((6 - フルオロ - [1, 1'] - ビフェニル) - 3 - イル)スルホニル)ピロリジン - 1 - カルボニル)ピペラジン - 1 - イル)エタノン

50

1,1'-ビフェニル]-3-イル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化130】



10

実施例化合物175に準ずる方法により、1-(4-((3R,4S)-3-((3-プロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン(12mg、0.014mmol)を実施例化合物176(3.0mg、25%収率)に変換した。LC/MS (M+1): 828.5; HPLC RT = 2.36分(分析的HPLC方法C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.05 - 7.82 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 7.0, 4.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 6H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 7.30 - 7.12 (m, 3H), 4.93 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 11.6, 9.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.41 - 3.29 (m, 5H), 3.32 - 3.04 (m, 4H), 2.00 (s, 3H)

20

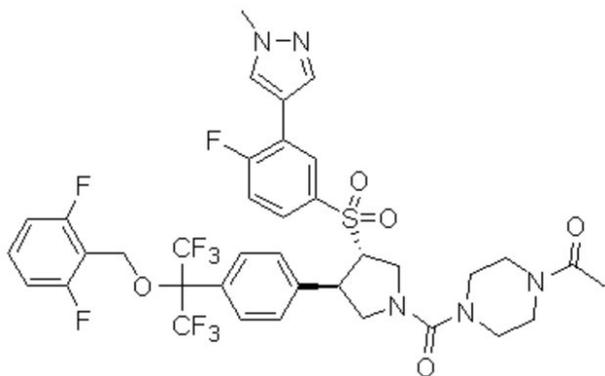
【0248】

実施例177

1-(4-((3R,4S)-3-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)-4-((4-フルオロ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン

【化131】

30



40

実施例化合物175に準ずる方法により、1-(4-((3S,4R)-3-((3-プロモ-4-フルオロフェニル)スルホニル)-4-(4-(2-((2,6-ジフルオロベンジル)オキシ)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)フェニル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペラジン-1-イル)エタノン(12mg、0.014mmol)を1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(6.01mg、0.029mmol)で処理して、実施例化合物177(2.2mg、18%収率)を得た。LC/MS (M+1): 832.6; HPLC RT = 2.06分(分析的HPLC方法C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.09 (s, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.10 (m, 5H), 4.84 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 11.3, 7.9 Hz, 1H), 3.99 - 3.81 (m, 2H)

50

), 3.69 - 3.52 (m, 8H), 3.32 - 3.03 (m, 2H), 2.01 (s, 3H)

【0249】

一般的 ROR SPA 結合アッセイ

潜在的リガンドの ROR への結合を、シンチレーション近接アッセイ(SPA)結合アッセイを使用して、 $[^3\text{H}]$ 25 - ヒドロキシコレステロール(Perkin Elmer NET674250UC)との競合により測定する。N末端 His タグを伴うヒト ROR のリガンド結合ドメイン(A262 - S507)を大腸菌で発現させ、ニッケル親和性クロマトグラフィーを使用して精製する。15 μg /ウェル ROR (A262 - S507)を、16.6 μM から 0.28 nMの範囲の最終濃度の3倍連続希釈の種々の濃度の試験化合物と、10分、室温で、0.5%脂肪酸フリーBSA(Gemini Bio-Products, Cat. #700-107P)および0.1%グリセロール(Sigma Cat# G5516)を含むPBS緩衝液(Invitrogen # 14190-144)中、インキュベートする。10 nMの $[^3\text{H}]$ 25 - ヒドロキシコレステロールを次いで加え、反応物を10分インキュベートする。10 mg/mLの銅 - His タグ - PVTビーズ(Perkin Elmer cat # RPNQ0095)を加え、混合物を60分インキュベートする。TopCount Microplateシンチレーションプレートリーダー(Perkin Elmer)で反応を読む。一定範囲の濃度にわたる試験可能物の競合データを試験化合物非存在下に特異的に結合する放射性リガンドの阻害パーセンテージとしてプロットした(総シグナルのパーセント)。非特異的結合について補正後、 IC_{50} 値を決定した。 IC_{50} 値は、 $[^3\text{H}]$ 25 - ヒドロキシコレステロール特異的結合を50%阻害するのに必要な試験化合物濃度として定義され、正規化データを適合させるための4パラメータロジスティック方程式を使用して計算する。

10

20

【0250】

ROR 結合アッセイにおける本発明の化合物の一部の IC_{50} 値を下に示す。

【表 18】

実施例番号	ROR γ 結合 IC ₅₀ 、 μ M
1	0.272
2	0.627
3	1.053
4	0.644
5	0.111
6	0.194
7	0.209
8	0.464
9	0.443
10	0.284
11	1.086
12	0.181
13	0.200
14	0.200
15	3.325
16	0.086
17	0.292
18	0.480
19	4.251
20	4.960
21	2.793
22	0.179
23	0.260
24	0.172
25	0.311
26	0.284
27	0.691
28	0.665
29	0.190
30	0.397

10

20

30

40

【表 19】

実施例番号	ROR γ 結合 IC ₅₀ , μ M
31	0.072
32	0.125
33	1.425
34	0.527
35	3.198
36	0.199
37	2.991
38	0.142
39	0.059
40	0.139
41	0.326
42	3.829
43	0.698
44	3.511
45	0.214
46	0.151
47	0.112
48	3.099
49	0.331
50	0.175
51	0.185
52	0.068
53	0.134
54	0.168
55	0.141
56	0.126
57	0.255
58	0.164
59	0.174
60	0.136

10

20

30

40

50

【0251】

【表 2 0】

実施例番号	ROR γ 結合 IC ₅₀ 、 μ M
6 1	0. 4 8 2
6 2	0. 2 6 0
6 3	0. 0 5 8
6 4	0. 2 4 1
6 5	0. 1 4 0
6 6	0. 0 7 6
6 7	0. 1 2 0
6 8	0. 2 7 0
6 9	0. 6 2 4
7 0	0. 1 5 9
7 1	0. 2 1 7
7 2	0. 0 3 7
7 3	1. 6 4 0
7 4	0. 0 2 0
7 5	0. 1 5 1
7 6	0. 0 7 1
7 7	0. 4 2 2
7 8	0. 1 7 9
7 9	0. 6 5 7
8 0	0. 6 2 0
8 1	1. 0 0 7
8 2	0. 2 1 4
8 3	0. 5 4 6
8 4	0. 8 0 1
8 5	2. 5 7 8
8 6	0. 0 7 7
8 7	0. 6 2 0
8 8	0. 0 7 2
8 9	0. 0 2 3
9 0	0. 0 4 1

10

20

30

40

【表 2 1】

実施例番号	ROR γ 結合 IC ₅₀ 、 μ M
91	0.088
92	0.239
93	1.305
94	0.299
95	0.108
96	0.376
97	0.045
98	0.087
99	0.069
100	0.224
101	0.201
102	0.108
103	0.142
104	1.622
105	0.020
106	0.076
107	0.157
108	0.097
109	0.237
110	0.140
111	0.103
112	0.021
113	1.163
114	0.336
115	0.218
116	0.048
117	0.094
118	0.324
119	0.054
120	0.314

10

20

30

40

50

【0252】

【表 2 2】

実施例番号	ROR γ 結合 IC ₅₀ , μ M
1 2 1	0. 1 9 4
1 2 2	0. 0 8 3
1 2 3	0. 1 0 0
1 2 4	0. 0 8 9
1 2 5	0. 1 3 5
1 2 6	0. 0 7 7
1 2 7	0. 1 5 8
1 2 8	0. 0 5 9
1 2 9	0. 3 5 9
1 3 0	0. 0 3 8
1 3 1	0. 0 6 9
1 3 2	0. 4 0 0
1 3 3	0. 0 5 9
1 3 4	0. 1 3 3
1 3 5	0. 3 9 4
1 3 6	0. 0 3 9
1 3 7	0. 0 6 1
1 3 8	0. 0 7 7
1 3 9	4. 4 1 6
1 4 0	4. 6 4 0
1 4 1	0. 2 5 6
1 4 2	0. 6 4 2
1 4 3	1. 3 1 0
1 4 4	0. 4 6 3
1 4 5	0. 1 4 7
1 4 6	0. 2 0 0
1 4 7	0. 1 9 0
1 4 8	1. 2 7 8
1 4 9	0. 3 0 3
1 5 0	1. 2 7 8

10

20

30

40

【表 2 3】

実施例番号	ROR γ 結合 IC ₅₀ 、 μ M
1 5 1	3.481
1 5 2	0.881
1 5 3	4.940
1 5 4	0.965
1 5 5	0.477
1 5 6	0.528
1 5 7	3.026
1 5 8	1.997
1 5 9	2.620
1 6 0	0.538
1 6 1	0.485
1 6 2	0.686
1 6 3	1.481
1 6 4	3.348
1 6 5	2.339
1 6 6	1.880
1 6 7	0.051
1 6 8	0.326
1 6 9	1.012
1 7 0	0.593
1 7 1	0.190
1 7 2	0.517
1 7 3	0.089
1 7 4	0.079
1 7 5	0.606
1 7 6	0.084
1 7 7	0.542

10

20

30

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/060507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D413/14	C07D403/04	C07D403/06
C07D207/02	C07D207/06	C07D207/16
A61K31/4155	A61K31/445	A61K31/506
C07D403/14	C07D207/24	A61P3/00
C07D407/12	A61K31/357	A61P11/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROUSSI G ET AL: "A 3+2 cycloaddition route to N-H pyrrolidines devoid of electron-withdrawing groups", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 29, no. 28, 1 January 1988 (1988-01-01), pages 3481-3482, XP002665886, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/0040-4039(88)85195-5 page 3481, reaction scheme; page 3482, table ----- -/--	1,3,4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 6 February 2018		Date of mailing of the international search report 13/02/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Beys-Kahana, Ellen

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/060507

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Istvan J Enyedy ET AL: "Pharmacophore-based discovery of 3,4-disubstituted pyrrolidines as a novel class of monoamine transporter inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 1113-1118, XP055445125, England DOI: 10.1016/S0960-894X(01)00132-9 Retrieved from the Internet: URL:https://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/S0960894X01001329/pdf?md5=79 f62b81df987c3a29337cfda315c6ea&pid=1-s2.0- S0960894X01001329-main.pdf page 1116, compound 5 -----</p>	1,3,4,10
X	<p>JENNIFER DAVOREN ET AL: "Remarkable [3+2] Annulations of Electron-Rich Olefins with Unstabilized Azomethine Ylides", SYNLETT, vol. 2010, no. 16, 9 August 2010 (2010-08-09), pages 2490-2492, XP055445138, DE ISSN: 0936-5214, DOI: 10.1055/s-0030-1258026 table 1, compound 9 -----</p>	1,3,4

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 413/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	C 0 7 D 413/02	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 207/48 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	C 0 7 D 207/48	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 207/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
	C 0 7 D 207/12	

(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, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ジンウー・ドワン

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

(72)発明者 ビン・ジアン

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

- (72)発明者 ティ・ジー・ムラリ・ダール
 アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョンホイ・ルー
 アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 アルン・クマール・グプタ
 インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボ
 マサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、パイオコン・パーク、プロット・
 ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 アナンタ・カルマカル
 インド 5 6 0 0 9 9 カルナータカ、バンガロール、ボマサンドラ、ジガニ・リンク・ロード、ボ
 マサンドラ・インダストリアル・エリア・フォース・フェイズ、パイオコン・パーク、プロット・
 ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB04 BB09 BB10 CC10 CC12 CC15
 CC29 CC51 CC81 DD03 DD10 EE01
 4C069 AA05 AA09 AA13 AA23 AA26 BB08 BB12 BB15 BB22 BC18
 CC07
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC21 BC30 BC42 BC50 BC67
 BC73 GA02 GA07 GA08 GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14
 ZA01 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB26
 ZC21 ZC41