

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-512098
(P2025-512098A)

(43)公表日 令和7年4月16日(2025.4.16)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	205/04 (2006.01)	C 0 7 D	205/04	4 C 0 8 6	
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	43/00	1 1 1	
C 0 7 D	223/12 (2006.01)	C 0 7 D	223/12	Z C S P	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全207頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-560594(P2024-560594)			(71)出願人	000002934
(86)(22)出願日	令和4年4月12日(2022.4.12)				武田薬品工業株式会社
(85)翻訳文提出日	令和6年10月11日(2024.10.11)				大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/053399			(74)代理人	100136629
(87)国際公開番号	WO2023/199091				弁理士 鎌田 光宣
(87)国際公開日	令和5年10月19日(2023.10.19)			(74)代理人	100080791
(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,ME,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,B			(74)代理人	100125070
		最終頁に続く			弁理士 高島 一
				(74)代理人	100125070
					弁理士 土井 京子
				(74)代理人	100121212
					弁理士 田村 弥栄子
				(74)代理人	100174296
					弁理士 富麻 博文
				(74)代理人	100137729
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 複素環化合物

(57)【要約】

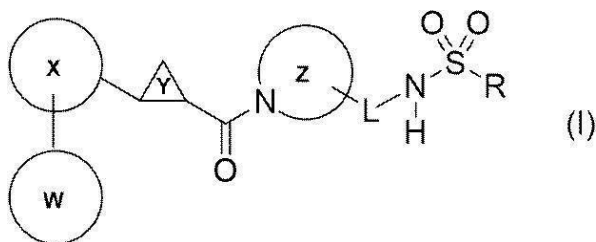
本発明は、オレキシン2型受容体作動活性を有する複素環化合物を提供する。
式（I）により表される化合物は、ナルコレプシーの予防または治療剤として有用である。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

【式中、

環 W は、さらに置換されていてもよい環を示し；

環 X は、さらに置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環を示し；

環 Y は、さらに置換されていてもよいシクロプロパン環を示し；

環 Z は、さらに置換されていてもよい含窒素複素環を示し；

L は、結合、または置換されていてもよいメチレンを示し；そして

R は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または NR^aR^b を示し；ここで、 R^a は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基を示し； R^b は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基を示すか；あるいは R^a と R^b は一緒になって、隣接する窒素原子と共に、さらに置換されていてもよい含窒素複素環を形成する。]

20

で表される化合物、またはその塩。

【請求項 2】

環 W が、さらに置換されていてもよい環であり；

環 X が、さらに置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環であり；

環 Y が、さらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、さらに置換されていてもよい含窒素複素環であり；

L が、結合、または置換されていてもよいメチレンであり；かつ

R が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、または置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミンである、

請求項 1 に記載の化合物または塩。

30

【請求項 3】

環 W が、

(1) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよい 5 ないし 6 員の単環式芳香族複素環、

40

(3)(i) ハロゲン原子、

(ii) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および(iii) C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環、または(4) C_{3-10} シクロアルカンであり；

環 X が、

(1)(i) ハロゲン原子、

(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

50

(iii) C_{1-6} アルコキシ基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、または

(2)(i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環であり；

環 Y が、

(1) ハロゲン原子、

(2) シアノ基、および

(3) C_{1-6} アルコキシ基、シアノ、およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、

(1) ハロゲン原子、

(2) ヒドロキシ基、

(3) C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、

(4) C_{1-6} アルコキシ基、

(5) $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、および

(6) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 員の単環式芳香族複素環

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 ないし 14 員の含窒素複素環であり；

L が、結合、または

(1) C_{1-6} アルコキシ基、およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および

(2) ヒドロキシ基でさらに置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基

から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよいメチレン基であり；

R が、

(1)(i) ハロゲン原子、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、および

(iii) シクロプロピル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または

(3) NR^aR^b であり；

ここで、

R^a が、 C_{1-6} アルキル基、または C_{3-10} シクロアルキル基であり；

R^b が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であるか；あるいは

R^a と R^b が一緒になって、隣接する窒素原子と共に、含窒素複素環を形成する、

【請求項 4】

環 W が、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環であり；

環 X が、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 Y が、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 ないし 14 員の含窒素複素環であり；

L が、結合、または C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいメチレン基であり；
R が、

(1) C_{1-6} アルキル基、または

(2) NR^aR^b であり；

ここで、 R^a が、 C_{1-6} アルキル基であり；かつ

R^b が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基である、

請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

環 W が、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 X が、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 Y が、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、ハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環であり；

L が、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいメチレン基であり；かつ

R が、 C_{1-6} アルキル基または NR^aR^b であり；

ここで、 R^a が、 C_{1-6} アルキル基であり；かつ

R^b が、水素原子である、

請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 6】

環 W が、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 X が、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 Y が、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいアゼチジン環であり；

L が、メチレン基であり；

R が、 C_{1-6} アルキル基、または NR^aR^b であり；

ここで、 R^a が、 C_{1-6} アルキル基であり；かつ

R^b が、水素原子である、

請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 7】

N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド：である化合物、またはその塩。

【請求項 8】

N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N'-メチル硫酸 ジアミド：である化合物、またはその塩。

【請求項 9】

N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド：である化合物、またはその塩。

【請求項 10】

式 (I I)

10

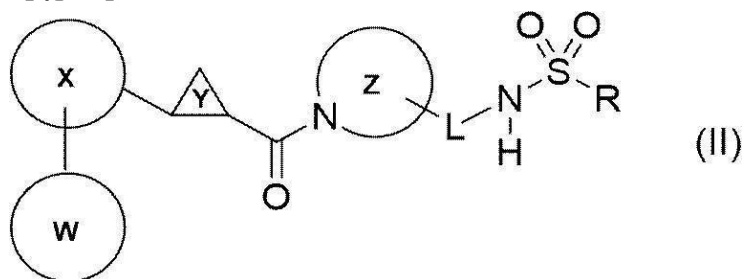
20

30

40

50

【化 2】



〔式中：

環Wは、ベンゼン、5または6員のヘテロアリール、3－8員のシクロアルキル、および3－8員のヘテロシクリルから選ばれ、ここで、各環は、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、および(C₁－C₆)アルコキシから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C₁－C₆)アルキルまたは(C₁－C₆)アルコキシは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環Xは、ベンゼンまたは5または6員のヘテロアリールを示し、ここで、各環は、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、および(C₁－C₆)アルコキシから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C₁－C₆)アルキルは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環Yは、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルキル－OH、(C₁－C₆)アルキル－O－(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルキル－CN、および－CNから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよいシクロプロパン環を示し；

環Zは、3－9員の含窒素単環式環または6－8員の含窒素二環式環を示し、ここで、各環は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選ばれる1または2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく；ここで、該3－9員の含窒素単環式環は、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、ハロ(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルキル－OH、(C₁－C₆)アルキル－O－(C₁－C₆)アルキル、－OH、および－C(O)－(C₁－C₆)アルキルから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく、そしてまた、1、2または3個の(C₁－C₆)アルキル基で置換されていてもよい5または6員のヘテロアリール環で置換されていてもよく；そして、ここで、該6－8員の二環式環は、ハロゲン、(C₁－C₆)アルキル、ハロ(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルキル－OH、(C₁－C₆)アルキル－O－(C₁－C₆)アルキル、－OH、および－C(O)－(C₁－C₆)アルキルから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく；

Lは、結合、または－CH₂－を示し、ここで、該－CH₂－は、(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルコキシ、および3－6員のシクロアルキルから独立して選ばれる1または2個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C₁－C₆)アルキルおよび3－6員のシクロアルキル環は、(C₁－C₆)アルキル、(C₁－C₆)アルコキシ、および－OHから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく；あるいは、ここで、該－CH₂－は、2個の基で置換され、当該2個の基が、それらが結合している炭素原子と一緒に、3－6員のシクロアルキルまたは1または2個の酸素原子を含む3－6員のヘテロシクリル環を形成してもよく；そして

Rは、(C₁－C₆)アルキル、－(C₁－C₆)アルキル－3－7員のシクロアルキル、3－7員のシクロアルキル、(C₁－C₆)アルコキシ、(C₁－C₆)アルキル－O－(C₁－C₆)アルキル、－NH₂、－NH(C₁－C₆)アルキル、－N(C₁－C₆)アルキル)₂、－NH(3－7員のシクロアルキル環)、－N(3－7員のシクロアルキル環)₂、－N(3－7員のシクロアルキル環)(C₁－C₆)アルキル)、および3－7員のヘテロシクリルを示し、ここで、該(C₁－C₆)アルキル、－(C₁－C₆)アルキル－3－7員のシクロアルキル、3－7員のシクロアルキル、(C₁－C

10

20

30

40

50

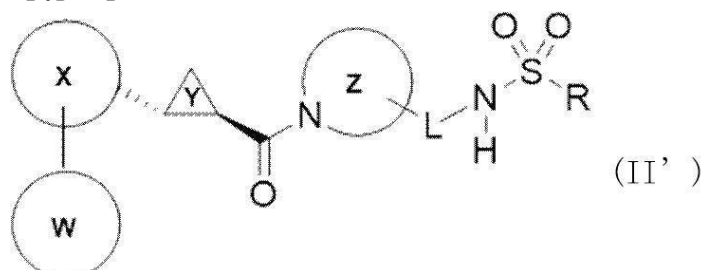
6) アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキル- O -($C_1 - C_6$) アルキル、 $-NH$ ($(C_1 - C_6)$ アルキル)、 N ($(C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (3-7 員のシクロアルキル環)、 $-N$ (3-7 員のシクロアルキル環) $_2$ 、 $-N$ (3-7 員のシクロアルキル環) ($C_1 - C_6$) アルキル、および 3-7 員のヘテロシクリルは、ハロゲンおよび ($C_1 - C_6$) アルキルから独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい。]

の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 11】

式 (II'))

【化 3】



10

【式中：

環 W は、ベンゼン、5 または 6 員のヘテロアリール、3-8 員のシクロアルキル、および 3-8 員のヘテロシクリルから選ばれ、ここで、各環は、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、および ($C_1 - C_6$) アルコキシから独立して選ばれる 1、2、3 または 4 個の基で置換されていてもよく、ここで、該 ($C_1 - C_6$) アルキルまたは ($C_1 - C_6$) アルコキシは、1、2、3 または 4 個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

20

環 X は、ベンゼンまたは 5 または 6 員のヘテロアリールを示し、ここで、各環は、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、および ($C_1 - C_6$) アルコキシから独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよく、ここで、該 ($C_1 - C_6$) アルキルは、1、2、3 または 4 個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環 Y は、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキル-OH、($C_1 - C_6$) アルキル-O-($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキル-CN、および-CN から独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいシクロプロパン環を示し；

30

環 Z は、3-9 員の含窒素単環式環または 6-8 員の含窒素二環式環を示し、ここで、各環は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選ばれる 1 または 2 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく；ここで、該 3-9 員の含窒素単環式環は、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキル-OH、($C_1 - C_6$) アルキル-O-($C_1 - C_6$) アルキル、-OH、および -C(O)-($C_1 - C_6$) アルキルから独立して選ばれる 1、2、3 または 4 個の基で置換されていてもよく、そしてまた、1、2 または 3 個の ($C_1 - C_6$) アルキル基で置換されていてもよい 5 または 6 員のヘテロアリール環で置換されていてもよく；そして、ここで、該 6-8 員の二環式環は、ハロゲン、($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_1 - C_6$) アルキル-OH、($C_1 - C_6$) アルキル-O-($C_1 - C_6$) アルキル、-OH、および -C(O)-($C_1 - C_6$) アルキルから独立して選ばれる 1、2、3 または 4 個の基で置換されていてもよく；

40

L は、結合、または -CH₂- を示し、ここで、該 -CH₂- は、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、および 3-6 員のシクロアルキルから独立して選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよく、ここで、該 ($C_1 - C_6$) アルキルおよび 3-6 員のシクロアルキル環は、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルコキシ、および -OH から独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよく；あるいは、ここで、該 -CH₂- は、2 個の基で置換され、当該 2 個の基が、それらが結合して

50

いる炭素原子と一緒にあって、3-6員のシクロアルキルまたは1または2個の酸素原子を含む3-6員のヘテロシクリル環を形成してもよく；そして

Rは、(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-3-7員のシクロアルキル、3-7員のシクロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、-NH₂、-NH((C₁-C₆)アルキル)、-N((C₁-C₆)アルキル)₂、-NH(3-7員のシクロアルキル環)、-N(3-7員のシクロアルキル環)₂、-N(3-7員のシクロアルキル環)(C₁-C₆)アルキル、および3-7員のヘテロシクリルを示し、ここで、該(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-3-7員のシクロアルキル、3-7員のシクロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、-NH((C₁-C₆)アルキル)、N((C₁-C₆)アルキル)₂、-NH(3-7員のシクロアルキル環)、-N(3-7員のシクロアルキル環)₂、-N(3-7員のシクロアルキル環)(C₁-C₆)アルキル、および3-7員のヘテロシクリルは、ハロゲンおよび(C₁-C₆)アルキルから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよい。]

10

の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項12】

環Wが、ベンゼン、5または6員のヘテロアリール、3-8員のシクロアルキル、および6員のヘテロシクリルであり、ここで、各環は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、および(C₁-C₆)アルコキシから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C₁-C₆)アルキルまたは(C₁-C₆)アルコキシは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

20

環Xが、ベンゼンまたは5または6員のヘテロアリールであり、ここで、各環は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、および(C₁-C₆)アルコキシから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C₁-C₆)アルキルは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環Yが、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-OH、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-CN、および-CNから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

30

環Zが、3-9員の含窒素単環式環または6-8員の含窒素二環式環であり、ここで、各環は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選ばれる1または2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく；ここで、該3-9員の含窒素単環式環は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、((C₁-C₆)アルキル)-OH、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、-OH、および-C(O)-(C₁-C₆)アルキルから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく、そしてまた、1、2または3個の(C₁-C₆)アルキル基で置換されていてもよい5または6員のヘテロアリール環で置換されていてもよく；そして、ここで、該6-8員の二環式環は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、((C₁-C₆)アルキル)-OH、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、-OH、および-C(O)-(C₁-C₆)アルキルから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく；

40

Lが、結合または-CH₂-であり、ここで、該-CH₂-は、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、および3-6員のシクロアルキルから独立して選ばれる1または2個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C₁-C₆)アルキルおよび3-6員のシクロアルキル環は、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、および-OHから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく；かつ

Rが、(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-3-7員のシクロアルキル、3-7員のシクロアルキル、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、

50

—NH₂、—NH（（C₁—C₆）アルキル）、—N（（C₁—C₆）アルキル）₂、—NH（3—7員のシクロアルキル環）、—N（3—7員のシクロアルキル環）₂、—N（3—7員のシクロアルキル環）（C₁—C₆）アルキル）、および3—7員のヘテロシクリルであり、ここで、該（C₁—C₆）アルキル、—（C₁—C₆）アルキル—3—7員のシクロアルキル、3—7員のシクロアルキル、（C₁—C₆）アルコキシ、（C₁—C₆）アルキル—O—（C₁—C₆）アルキル、—NH（（C₁—C₆）アルキル）、N（（C₁—C₆）アルキル）₂、—NH（3—7員のシクロアルキル環）、—N（3—7員のシクロアルキル環）₂、—N（3—7員のシクロアルキル環）（C₁—C₆）アルキル、および3—7員のヘテロシクリルは、ハロゲンおよび（C₁—C₆）アルキルから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよい、
請求項10または11に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

10

【請求項13】

環Wが、ベンゼン、5または6員のヘテロアリール、4—6員のシクロアルキル、および6員のヘテロシクリルであり、ここで、各環は、ハロゲン、（C₁—C₆）アルキル、および（C₁—C₆）アルコキシから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく、ここで、該（C₁—C₆）アルキルまたは（C₁—C₆）アルコキシは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環Xが、ベンゼンまたは5または6員のヘテロアリールであり、ここで、各環は、ハロゲン、（C₁—C₆）アルキル、および（C₁—C₆）アルコキシから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく、ここで、該（C₁—C₆）アルキルは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

20

環Yが、ハロゲン、（C₁—C₆）アルキル、（C₁—C₆）アルキル—OH、（C₁—C₆）アルキル—O—（C₁—C₆）アルキル、（C₁—C₆）アルキル—CN、および—CNから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環Zが、3—9員の含窒素単環式環または6—8員の含窒素二環式環であり、ここで、各環は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選ばれる1または2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく；ここで、該3—9員の含窒素単環式環は、ハロゲン、（C₁—C₆）アルキル、ハロ（C₁—C₆）アルキル、（（C₁—C₆）アルキル）—OH、（C₁—C₆）アルコキシ、（C₁—C₆）アルキル—O—（C₁—C₆）アルキル、—OH、および—C（O）—（C₁—C₆）アルキルから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく、そしてまた、1、2または3個の（C₁—C₆）アルキル基で置換されていてもよい5または6員のヘテロアリール環で置換されていてもよく；そして、ここで、該6—8員の二環式環は、ハロゲン、（C₁—C₆）アルキル、ハロ（C₁—C₆）アルキル、（（C₁—C₆）アルキル）—OH、（C₁—C₆）アルコキシ、（C₁—C₆）アルキル—O—（C₁—C₆）アルキル、—OH、および—C（O）—（C₁—C₆）アルキルから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく；

30

Lが、結合または—CH₂—であり、ここで、該—CH₂—は、（C₁—C₆）アルキル、（C₁—C₆）アルコキシ、および3—6員のシクロアルキルから独立して選ばれる1または2個の基で置換されていてもよく、ここで、該（C₁—C₆）アルキルおよび3—6員のシクロアルキル環は、（C₁—C₆）アルキル、（C₁—C₆）アルコキシ、および—OHから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく；かつ

40

Rが、（C₁—C₆）アルキル、—（C₁—C₆）アルキル—3—7員のシクロアルキル、3—7員のシクロアルキル、（C₁—C₆）アルキル—O—（C₁—C₆）アルキル、—NH₂、—NH（（C₁—C₆）アルキル）、—N（（C₁—C₆）アルキル）₂、—NH（3—7員のシクロアルキル環）、—N（3—7員のシクロアルキル環）₂、—N（3—7員のシクロアルキル環）（C₁—C₆）アルキル）、および3—7員のヘテロシクリルであり、ここで、該（C₁—C₆）アルキル、—（C₁—C₆）アルキル—3—7員のシクロアルキル、3—7員のシクロアルキル、（C₁—C₆）アルコキシ、（C₁—C

50

6) アルキル-O-(C₁-C₆) アルキル、-NH((C₁-C₆) アルキル)、N((C₁-C₆) アルキル)₂、-NH(3-7員のシクロアルキル環)、-N(3-7員のシクロアルキル環)₂、-N(3-7員のシクロアルキル環)(C₁-C₆) アルキル、および3-7員のヘテロシクリルは、ハロゲンおよび(C₁-C₆) アルキルから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよい、

請求項10または11に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項14】

環Wが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンである、請求項10～13のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項15】

環Wが、クロロおよびフルオロから独立して選ばれる1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンである、請求項10～14のいずれか1項に記載の化合物または医薬上許容される塩。

【請求項16】

環Xが、ハロゲン原子、および(C₁-C₆) -アルキル基から独立して選ばれる1、2または3個の基でさらに置換されていてもよいベンゼンである、請求項10～15のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項17】

環Yが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいシクロプロパン環である、請求項10～16のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項18】

環Zが、ハロゲン原子および(C₁-C₆) -アルキル基から独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよい4ないし8員の含窒素単環式環である、請求項10～17のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項19】

環Zが、ハロゲン原子および(C₁-C₆) アルキル基から独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよいアゼチジンである、請求項10～18のいずれか1項に記載の化合物または医薬上許容される塩。

【請求項20】

環Zが、1個のフルオロまたはメチル基で置換されていてもよいアゼチジンである、請求項10～19のいずれか1項に記載の化合物または医薬上許容される塩。

【請求項21】

Lが、結合、またはC₁-6アルキル基で置換されていてもよい-CH₂-である、請求項10～20のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項22】

Rが、(C₁-C₆) アルキル、-NH((C₁-C₆) アルキル)、または-N((C₁-C₆) アルキル)₂である、請求項10～21のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項23】

表1-1ないし1-80の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項24】

環Wが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンであり；
環Xが、ハロゲン原子およびC₁-6アルキルから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよいベンゼンであり；
環Yが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいシクロプロパン環であり；
環Zが、ハロゲン原子および(C₁-C₆) アルキル基から独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよい4ないし8員の含窒素単環式環であり；
Lが、結合、または(C₁-C₆) アルキル基で置換されていてもよい-CH₂-基であり；かつ

10

20

30

40

50

R が、(C₁ - C₆) アルキル基、-NH ((C₁ - C₆) アルキル)、または -N ((C₁ - C₆) アルキル)₂ である、

請求項 10 または 11 に記載の化合物または医薬上許容される塩。

【請求項 25】

環 W が、1、2 または 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンであり；

環 X が、ハロゲン原子および (C₁ - C₆) アルキル基から独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基でさらに置換されていてもよいベンゼンであり；

環 Y が、1、2 または 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、ハロゲン原子および (C₁ - C₆) アルキル基から独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいアゼチジン環であり；

L が、(C₁ - C₆) アルキル基で置換されていてもよい -CH₂- であり；かつ

R が、(C₁ - C₆) アルキルまたは -NH ((C₁ - C₆) アルキル) である、

請求項 10 または 11 に記載の化合物または医薬上許容される塩。

【請求項 26】

環 W が、1、2 または 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンであり；

環 X が、1、2 または 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンであり；

環 Y が、1、2 または 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、1、2 または 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアゼチジンであり；

L が、-CH₂- であり；かつ

R が、C₁ - C₆ アルキル基、または -NH ((C₁ - C₆) アルキル) である、

請求項 10 または 11 に記載の化合物または医薬上許容される塩。

【請求項 27】

N - (((2R,3R) - 1 - [(1S,2S) - 2 - (2',6' - ジフルオロ [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル] - 3 - フルオロアゼチジン - 2 - イル } メチル) エタンスルホンアミド、

N - (((2R,3R) - 3 - フルオロ - 1 - [(1S,2S) - 2 - フルオロ - 2 - (2',5,6' - トリフルオロ [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボニル] アゼチジン - 2 - イル } メチル) エタンスルホンアミド、

N - (((2R,3R) - 3 - フルオロ - 1 - [(1S,2S) - 2 - フルオロ - 2 - (2',5,6' - トリフルオロ [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボニル] アゼチジン - 2 - イル } メチル) - N' - メチル硫酸

ジアミド、

N - [(1S) - 1 - { (2S) - 1 - [(1S,2S) - 2 - (2',6' - ジフルオロ [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル] アゼチジン - 2 - イル } エチル] メタンスルホンアミド、

N - (((2S,3R) - 1 - [(1S,2S) - 2 - (2',6' - ジフルオロ [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル] - 3 - メチルアゼチジン - 2 - イル } メチル) メタンスルホンアミド、

N - (((2R,3R) - 1 - [(1S,2S) - 2 - (2',6' - ジフルオロ - 5 - メチル [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 2 -

フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル] - 3 - フルオロアゼチジン - 2 - イル } メチル) メタンスルホンアミド、

N - (((2R,3R) - 1 - [(1R,2R) - 2 - (5 - クロロ - 2',6' - ジフルオロ [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 2 -

フルオロシクロプロパン - 1 - カルボニル] - 3 - フルオロアゼチジン - 2 - イル } メチル) エタンスルホンアミド、および

N - (((2R,3R) - 1 - [(1S,2S) - 2 - (5 - クロロ - 2',6' - ジフルオロ [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 2 -

10

20

30

40

50

フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタン
スルホンアミド、

から選ばれる化合物、またはその医薬上許容される塩。

【請求項 28】

請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩を含む、医薬。

【請求項 29】

オレキシン 2 型受容体作動薬である、請求項 28 に記載の医薬。

【請求項 30】

ナルコレプシーの予防または治療剤である、請求項 28 に記載の医薬。

【請求項 31】

ナルコレプシーの予防または治療に使用するための、請求項 1～27 のいずれか 1 項に
記載の化合物または塩。

【請求項 32】

請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩の有効量を哺乳動物に投与する
ことを含む、当該哺乳動物におけるオレキシン 2 型受容体の活性化方法。

【請求項 33】

請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩の有効量を哺乳動物に投与する
ことを含む、当該哺乳動物におけるナルコレプシーの予防または治療方法。

【請求項 34】

請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩の治療有
効量を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるオレキ
シン介在疾患または障害の治療方法。

【請求項 35】

オレキシン介在疾患または障害が、ナルコレプシーである、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

ナルコレプシーの予防または治療剤の製造のための、請求項 1～27 のいずれか 1 項に
記載の化合物または塩の使用。

【請求項 37】

オレキシン介在疾患または障害の治療における医薬の製造のための、請求項 1～27 の
いずれか 1 項に記載の化合物または医薬上許容される塩の使用。

【請求項 38】

請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、
医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、複素環化合物、特にオレキシン 2 型受容体作動活性を有する複素環化合物に
関する。

【0002】

(発明の背景)

オレキシンは、脳視床下部外側野およびその周辺領域に散在する特定の神経細胞で特異
的に産生される神経ペプチドであり、オレキシン A とオレキシン B の二つのサブタイプか
らなる。オレキシン A とオレキシン B は、ともに主として脳内に存在する G タンパク質共
役受容体であるオレキシン受容体の内在性リガンドで、オレキシン受容体には 1 型と 2 型
の 2 種類のサブタイプが知られている（非特許文献 1）。

【0003】

オレキシンを産生する神経細胞(オレキシン神経細胞)は摂食中枢近傍に局在し、オレキ
シンペプチドを脳室内投与すると摂食量の増加が認められることから、発見当初、オレキ
シンは摂食調節作用を有する神経ペプチドとして注目されたが、その後、イヌ・ナルコレ
プシーの原因がオレキシン 2 型受容体の遺伝子変異であることが報告され（非特許文献 2

10

20

30

40

50

）、オレキシンの睡眠・覚醒制御における役割にも注目が集まっている。

【０００４】

オレキシン神経細胞を変性させたトランスジェニックマウスと、このマウスとオレキシン過剰発現トランスジェニックマウスとを掛け合わせたダブルトランスジェニックマウスを用いた研究等から、オレキシン神経細胞の変性によって出現するナルコレプシー様の症状がオレキシンの持続的な発現により消失することが明らかとなった。同様にオレキシン神経細胞を変性させたトランスジェニックマウスにオレキシンペプチドを脳室内投与した場合にもナルコレプシー様の症状の改善が認められた（非特許文献３）。また、オレキシン２型受容体ノックアウトマウスの研究により、オレキシン２型受容体が覚醒を維持するために重要である事が示唆されている（非特許文献４、非特許文献５）。このような背景から、オレキシン２型受容体作動薬は、ナルコレプシー治療薬やその他の過眠を呈する睡眠障害の治療薬になる事が示唆されている（非特許文献６）。

10

【０００５】

また、オレキシン２型受容体に選択的に作用するペプチド性の作動薬はマウスの高脂肪食負荷による肥満を改善する事が示唆されている（非特許文献７）。

また、オレキシンペプチドの脳室内投与が、ラットの全身麻酔時間を短縮させる事が示唆されている（非特許文献８）。

また、睡眠時無呼吸症候群患者は、血漿中のオレキシンＡ濃度レベルが低い事が示唆されている（非特許文献９）。

また、オレキシンペプチドの脳室内投与が、認知機能障害を持つ老化促進モデルマウス（ＳＡＭＰ８）の記憶保持を改善する事が示唆されている（非特許文献１０）。

20

また、オレキシン２型受容体作動薬は、心不全治療薬になる事が示唆されている（特許文献１、非特許文献１１）。

また、パーキンソン病患者の日中の眠気が、オレキシン神経の脱落が原因である事が示唆されている（非特許文献１２）。

また、オレキシンが骨形成や骨減少を制御しており、オレキシン２型受容体作動薬は、骨粗鬆症、関節リュウマチなどの骨量減少に関わる疾患の治療薬になる事が示唆されている（特許文献２）。

また、敗血症性ショックモデルマウスにおいてオレキシンを末梢から持続投与するだけで有意に死亡率の改善が認められた事から、オレキシン受容体作動薬は敗血症、重症敗血症、敗血症ショックの予防または治療に有用である事が示唆されている（特許文献３）。

30

【０００６】

したがってオレキシン２型受容体作動活性を有する化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、昏睡などの意識障害、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症症候群（たとえば、パーキンソン病、ギランバレー症候群やクライネレヴィン症候群）、アルツハイマー、肥満、インスリン抵抗性症候群、心不全、骨量減少に関わる疾患、敗血症などの新規治療薬、さらに麻酔拮抗薬、麻酔による副作用や合併症の予防または治療薬として有用であると期待される。

【０００７】

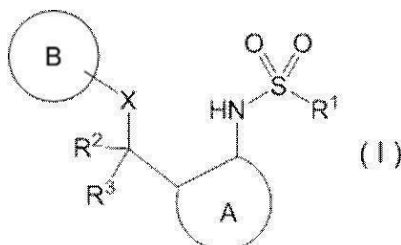
一方、スルホンアミド誘導体として、

40

式

【０００８】

【化１】



50

【 0 0 0 9 】

(式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献4)が報告されている。

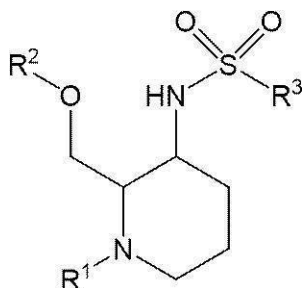
【 0 0 1 0 】

また、オレキシン2型受容体作動活性を有する化合物としては、以下の化合物が報告されている。

式

【 0 0 1 1 】

【化2】



10

【 0 0 1 2 】

(式中の各記号は文献に記載された通りである。)

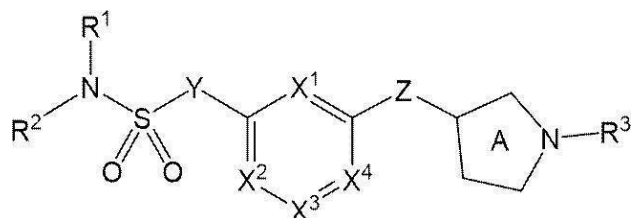
で表される化合物(特許文献5)。

20

式

【 0 0 1 3 】

【化3】



30

【 0 0 1 4 】

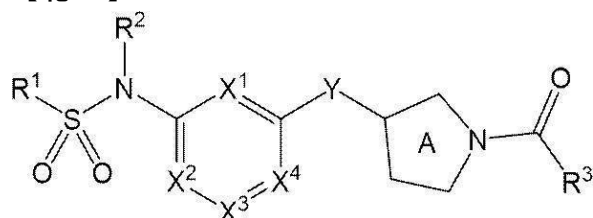
(式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献6)。

式

【 0 0 1 5 】

【化4】



40

【 0 0 1 6 】

(式中の各記号は文献に記載された通りである。)

で表される化合物(特許文献7)。

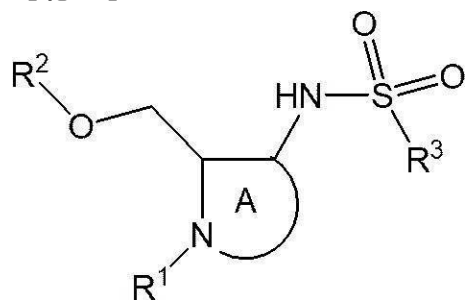
【 0 0 1 7 】

式

【 0 0 1 8 】

50

【化 5】



10

【0019】

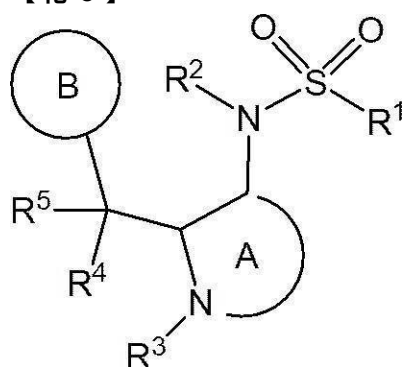
(式中の各記号は文献に記載された通りである。)
で表される化合物(特許文献8)。

【0020】

式

【0021】

【化 6】



20

【0022】

(式中の各記号は文献に記載された通りである。)
で表される化合物(特許文献9)。

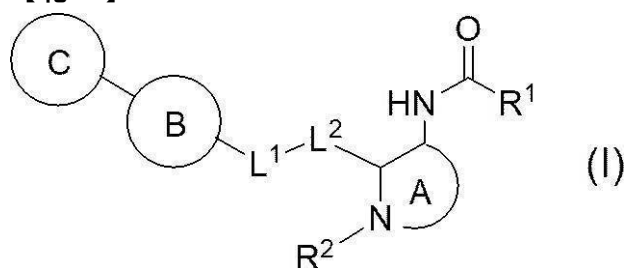
30

【0023】

式

【0024】

【化 7】



(I)

40

【0025】

(式中の各記号は文献に記載された通りである。)
で表される化合物(特許文献10)。

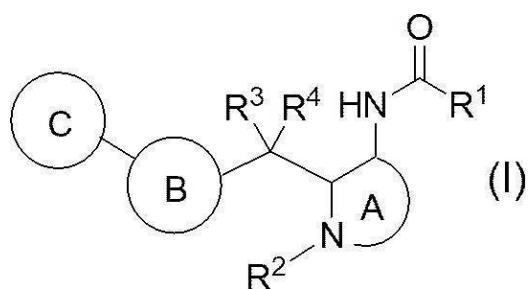
【0026】

式

【0027】

50

【化 8】



【0028】

10

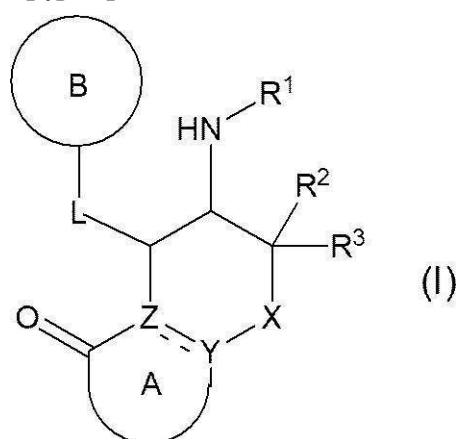
(式中の各記号は文献に記載された通りである。)
で表される化合物(特許文献11)。

【0029】

式

【0030】

【化 9】



20

【0031】

30

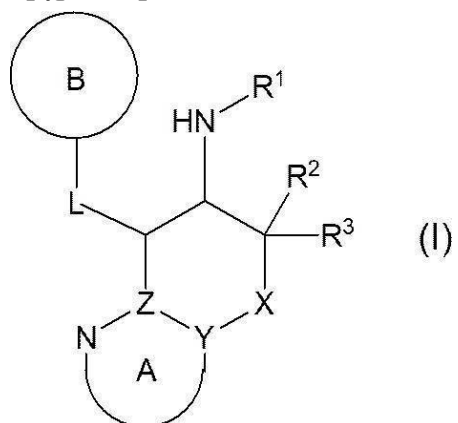
(式中の各記号は文献に記載された通りである。)
で表される化合物(特許文献12)。

【0032】

式

【0033】

【化 10】



40

【0034】

50

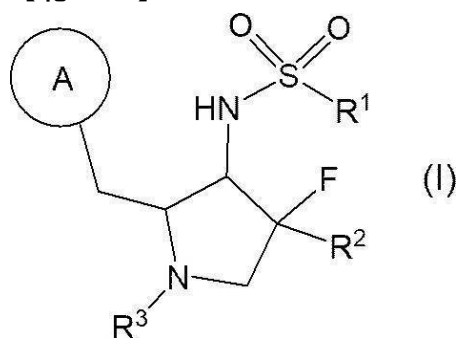
(式中の各記号は文献に記載された通りである。)
で表される化合物(特許文献13)。

【 0 0 3 5 】

式

【 0 0 3 6 】

【 化 1 1 】



10

【 0 0 3 7 】

(式中の各記号は文献に記載された通りである。)

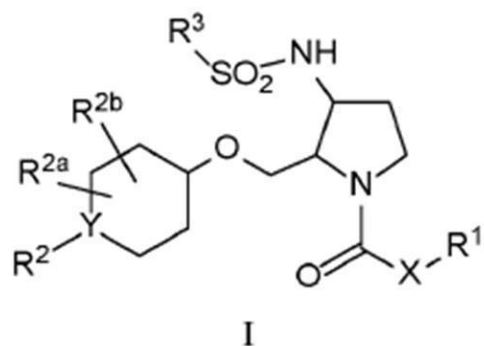
で表される化合物 (特許文献 1 4)。

【 0 0 3 8 】

式

【 0 0 3 9 】

【 化 1 2 】



30

【 0 0 4 0 】

(式中の各記号は文献に記載された通りである。)

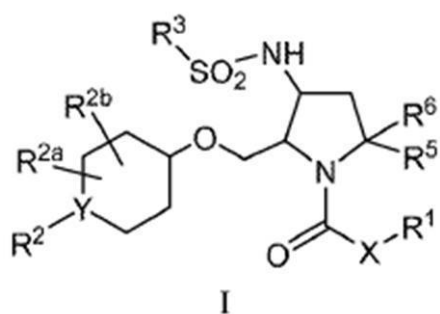
で表される化合物 (特許文献 1 5)。

【 0 0 4 1 】

式

【 0 0 4 2 】

【 化 1 3 】



40

【 0 0 4 3 】

50

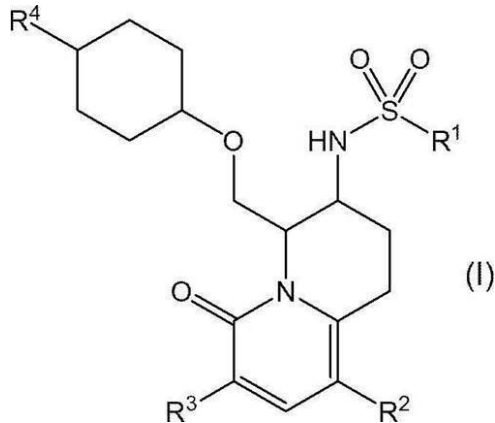
(式中の各記号は文献に記載された通りである。)
で表される化合物(特許文献16)。

【0044】

式

【0045】

【化14】



10

【0046】

(式中の各記号は文献に記載された通りである。)
で表される化合物(特許文献17)。

【0047】

しかし、これらの化合物は活性、薬物動態または安全性の面で十分なものではないと考えられ、なお、オレキシン2型受容体作動活性を有する化合物の開発が望まれている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0048】

【特許文献1】 WO 2015/073707 A1

【特許文献2】 WO 2015/048091 A1

【特許文献3】 WO 2015/147240 A1

【特許文献4】 WO 2012/137982 A9

【特許文献5】 WO 2017/135306 A1

【特許文献6】 WO 2018/164191 A1

【特許文献7】 WO 2018/164192 A1

【特許文献8】 WO 2019/027003 A1

【特許文献9】 WO 2019/027058 A1

【特許文献10】 WO 2020/004536 A1

【特許文献11】 WO 2020/004537 A1

【特許文献12】 WO 2020/122092 A1

【特許文献13】 WO 2020/122093 A1

【特許文献14】 WO 2020/158958 A1

【特許文献15】 WO 2020/167701 A1

【特許文献16】 WO 2020/167706 A1

【特許文献17】 WO 2021/106975 A1

【非特許文献】

【0049】

【非特許文献1】 Cell, Vol.92, 573-585, 1998)

【非特許文献2】 Cell, Vol.98, 365-376, 1999)

【非特許文献3】 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.101, 4649-4654, 2004)

【非特許文献4】 Cell, Vol.98, 437-451, 1999)

30

40

50

- 【非特許文献 5】Neuron, Vol.38, 715-730, 2003)
 【非特許文献 6】CNS Drugs, Vol.27, 83-90, 2013)
 【非特許文献 7】Cell Metabolism, Vol.9, 64-76, 2009)
 【非特許文献 8】Neuroscience, Vol.121, 855-863, 2003)
 【非特許文献 9】Respiration, Vol.71, 575-579, 2004)
 【非特許文献 10】Peptides, Vol.23, 1683-1688, 2002)
 【非特許文献 11】Journal of the American College of Cardiology. Vol. 66, 2015, Pages 2522-2533)
 【非特許文献 12】Brain. Vol. 130, 2007, Pages 1586-1595)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0050】

本発明は、オレキシン 2 型受容体作動活性を有する複素環化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0051】

本発明者らは、下記の式 (I) で表される化合物またはその塩（本明細書中、化合物 (I) と称する場合がある。）が、オレキシン 2 型受容体作動活性を有することを見出し、更なる研究の結果、本発明を完成するに至った。

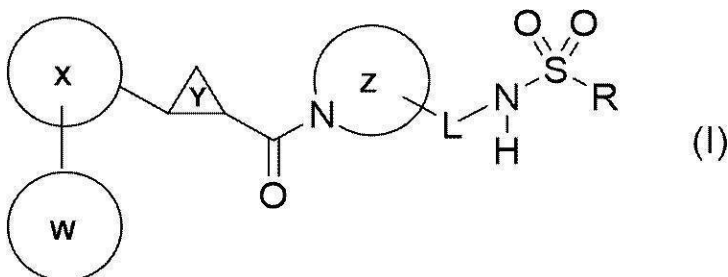
【0052】

即ち、本発明は、以下に関する。

【1】式：

【0053】

【化 15】



【0054】

【式中、

環 W は、さらに置換されていてもよい環を示し；

環 X は、さらに置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環を示し；

環 Y は、さらに置換されていてもよいシクロプロパン環を示し；

環 Z は、さらに置換されていてもよい含窒素複素環を示し；

L は、結合、または置換されていてもよいメチレンを示し；そして

R は、置換されていてもよい C₁-6 アルキル基、置換されていてもよい C₃-10 シクロアルキル基、または NR^aR^b を示し；ここで、

R^a は、置換されていてもよい C₁-6 アルキル基、または置換されていてもよい C₃-10 シクロアルキル基を示し；

R^b は、水素原子、置換されていてもよい C₁-6 アルキル基、または置換されていてもよい C₃-10 シクロアルキル基を示すか；あるいは

R^a と R^b は一緒になって、隣接する窒素原子と共に、さらに置換されていてもよい含窒素複素環を形成する。]

で表される化合物、またはその塩。

【0055】

【2】環 W が、さらに置換されていてもよい環であり；

環 X が、さらに置換されていてもよい 5 または 6 員の芳香環であり；
 環 Y が、さらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；
 環 Z が、さらに置換されていてもよい含窒素複素環であり；
 L が、結合、または置換されていてもよいメチレンであり；かつ
 R が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-10} シクロ
 アルキル、または置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミンである、
 上記 [1] に記載の化合物または塩。

【0056】

[3] 環 W が、

- (1) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環、
- (2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよい 5 ないし 6 員の単環式
芳香族複素環、
- (3)(i) ハロゲン原子、
 (ii) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基
 、および

10

(iii) C_{1-6} アルコキシ基
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化
 水素環、または

- (4) C_{3-10} シクロアルカンであり；

環 X が、

20

- (1)(i) ハロゲン原子、
 (ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および
 (iii) C_{1-6} アルコキシ基
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、または

- (2)(i) ハロゲン原子、および

(ii) C_{1-6} アルキル基
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式
 芳香族複素環であり；

環 Y が、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) シアノ基、および
- (3) C_{1-6} アルコキシ基、シアノ、およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換
 基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であ
 り；

30

環 Z が、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ヒドロキシ基、
- (3) C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個
 の置換基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル基、

40

- (4) C_{1-6} アルコキシ基、

- (5) $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、および

(6) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 員の単環式芳香族複素環
 から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 ないし 14 員の含窒
 素複素環であり；

L が、結合、または

- (1) C_{1-6} アルコキシ基、およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさら
 に置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、および
- (2) ヒドロキシ基でさらに置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基
 から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよいメチレン基であり；

50

R が、

(1)(i) ハロゲン原子、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、および

(iii) シクロプロピル基

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、

(2) C_{1-6} アルキル基でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、または

(3) NR^aR^b であり；

ここで、

R^a が、 C_{1-6} アルキル基、または C_{3-10} シクロアルキル基であり；

10

R^b が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基であるか；あるいは

R^a と R^b が一緒になって、隣接する窒素原子と共に、含窒素複素環を形成する、

上記 [1] に記載の化合物または塩。

【0057】

[4] 環Wが、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環であり；

環Xが、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環Yが、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

20

環Zが、ハロゲン原子、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 ないし 14 員の含窒素複素環であり；

L が、結合、または C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいメチレン基であり；

R が、

(1) C_{1-6} アルキル基、または

(2) NR^aR^b であり；

ここで、 R^a が、 C_{1-6} アルキル基であり；かつ

R^b が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基である、

上記 [1] に記載の化合物または塩。

【0058】

30

[5] 環Wが、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環であり；

環Xが、ハロゲン原子、および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環Yが、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環Zが、ハロゲン原子および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環であり；

L が、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいメチレン基であり；かつ

R が、 C_{1-6} アルキル基または NR^aR^b であり；

40

ここで、 R^a が、 C_{1-6} アルキル基であり；かつ

R^b が、水素原子である、

上記 [1] に記載の化合物または塩。

【0059】

[6] 環Wが、1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環であり；

環Xが、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環Yが、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環Zが、1 ないし 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいアゼチジン環であり；

L が、メチレン基であり；

50

R が、 C_{1-6} アルキル基、または NR^aR^b であり；
 ここで、 R^a が、 C_{1-6} アルキル基であり；かつ
 R^b が、水素原子である、
 上記〔1〕に記載の化合物または塩。

【0060】

〔7〕N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド：である化合物、またはその塩。

〔8〕N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N'-メチル硫酸ジアミド：である化合物、またはその塩。

10

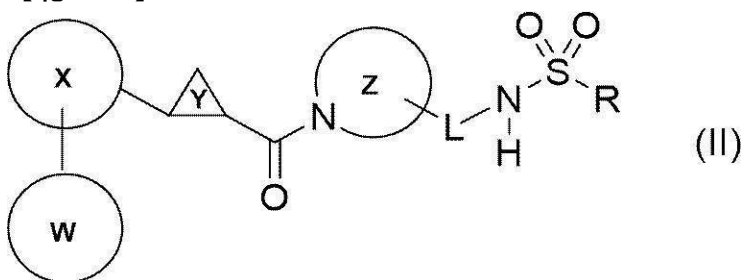
〔9〕N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド：である化合物、またはその塩。

【0061】

〔10〕式(II)

【0062】

【化16】



20

【0063】

〔式中：

環Wは、ベンゼン、5または6員のヘテロアリール、3-8員のシクロアルキル、および3-8員のヘテロシクリルから選ばれ、ここで、各環は、ハロゲン、(C_{1-C_6})アルキル、および(C_{1-C_6})アルコキシから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C_{1-C_6})アルキルまたは(C_{1-C_6})アルコキシは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

30

環Xは、ベンゼンまたは5または6員のヘテロアリールを示し、ここで、各環は、ハロゲン、(C_{1-C_6})アルキル、および(C_{1-C_6})アルコキシから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C_{1-C_6})アルキルは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環Yは、ハロゲン、(C_{1-C_6})アルキル、(C_{1-C_6})アルコキシ、(C_{1-C_6})アルキル-OH、(C_{1-C_6})アルキル-O-(C_{1-C_6})アルキル、(C_{1-C_6})アルキル-CN、および-CNから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよいシクロプロパン環を示し；

40

環Zは、3-9員の含窒素単環式環または6-8員の含窒素二環式環を示し、ここで、各環は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選ばれる1または2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく；ここで、該3-9員の含窒素単環式環は、ハロゲン、(C_{1-C_6})アルキル、ハロ(C_{1-C_6})アルキル、(C_{1-C_6})アルコキシ、(C_{1-C_6})アルキル-OH、(C_{1-C_6})アルキル-O-(C_{1-C_6})アルキル、-OH、および-C(O)-(C_{1-C_6})アルキルから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく、そしてまた、1、2または3個の(C_{1-C_6})アルキル基で置換されていてもよい5または6員のヘテロアリール環で置換されていてもよく；そして、ここで、該6-8員の二環式環は、ハロゲン、(C_{1-C_6})アルキル、ハロ(C_{1-C_6})

50

6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル-OH、 (C_1-C_6) アルキル-O- (C_1-C_6) アルキル、-OH、および-C(O)- (C_1-C_6) アルキルから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく；

Lは、結合、または-CH₂-を示し、ここで、該-CH₂-は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、および3-6員のシクロアルキルから独立して選ばれる1または2個の基で置換されていてもよく、ここで、該 (C_1-C_6) アルキルおよび3-6員のシクロアルキル環は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、および-OHから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく；あるいは、ここで、該-CH₂-は、2個の基で置換され、当該2個の基が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3-6員のシクロアルキルまたは1または2個の酸素原子を含む3-6員のヘテロシクリル環を形成してもよく；そして

Rは、 (C_1-C_6) アルキル、-(C_1-C_6) アルキル-3-7員のシクロアルキル、3-7員のシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル-O- (C_1-C_6) アルキル、-NH₂、-NH((C_1-C_6) アルキル)、-N((C_1-C_6) アルキル)₂、-NH(3-7員のシクロアルキル環)、-N(3-7員のシクロアルキル環)₂、-N(3-7員のシクロアルキル環)(C_1-C_6 アルキル)、および3-7員のヘテロシクリルを示し、ここで、該 (C_1-C_6) アルキル、-(C_1-C_6) アルキル-3-7員のシクロアルキル、3-7員のシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル-O- (C_1-C_6) アルキル、-NH((C_1-C_6) アルキル)、N((C_1-C_6) アルキル)₂、-NH(3-7員のシクロアルキル環)、-N(3-7員のシクロアルキル環)₂、-N(3-7員のシクロアルキル環)(C_1-C_6 アルキル)、および3-7員のヘテロシクリルは、ハロゲンおよび (C_1-C_6) アルキルから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよい；]

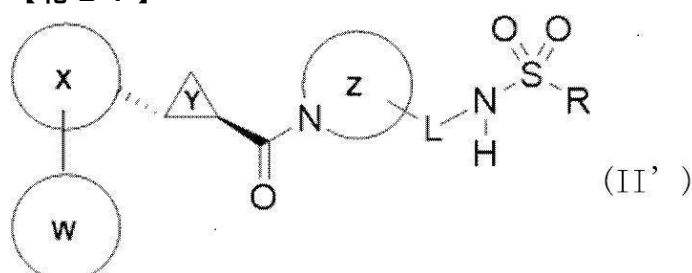
の化合物、またはその医薬上許容される塩。

[0064]

[11] 式(II')

[0065]

[化17]



[0066]

[式中：

環Wは、ベンゼン、5または6員のヘテロアリール、3-8員のシクロアルキル、および3-8員のヘテロシクリルから選ばれ、ここで、各環は、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、および (C_1-C_6) アルコキシから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく、ここで、該 (C_1-C_6) アルキルまたは (C_1-C_6) アルコキシは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環Xは、ベンゼンまたは5または6員のヘテロアリールを示し、ここで、各環は、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、および (C_1-C_6) アルコキシから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく、ここで、該 (C_1-C_6) アルキルは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環Yは、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル-OH、 (C_1-C_6) アルキル-O- (C_1-C_6) アルキル、 $(C_1-C$

6) アルキル-CN、および-CNから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよいシクロプロパン環を示し；

環Zは、3-9員の含窒素単環式環または6-8員の含窒素二環式環を示し、ここで、各環は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選ばれる1または2個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく；ここで、該3-9員の含窒素単環式環は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキル-OH、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、-OH、および-C(O)-(C₁-C₆)アルキルから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく、そしてまた、1、2または3個の(C₁-C₆)アルキル基で置換されていてもよい5または6員のヘテロアリール環で置換されていてもよく；そして、ここで、該6-8員の二環式環は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキル-OH、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、-OH、および-C(O)-(C₁-C₆)アルキルから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく；

Lは、結合、または-CH₂-を示し、ここで、該-CH₂-は、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、および3-6員のシクロアルキルから独立して選ばれる1または2個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C₁-C₆)アルキルおよび3-6員のシクロアルキル環は、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、および-OHから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく；あるいは、ここで、該-CH₂-は、2個の基で置換され、当該2個の基が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、3-6員のシクロアルキルまたは1または2個の酸素原子を含む3-6員のヘテロシクリル環を形成してもよく；そして

Rは、(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-3-7員のシクロアルキル、3-7員のシクロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、-NH₂、-NH((C₁-C₆)アルキル)、-N((C₁-C₆)アルキル)₂、-NH(3-7員のシクロアルキル環)、-N(3-7員のシクロアルキル環)₂、-N(3-7員のシクロアルキル環)(C₁-C₆)アルキル、および3-7員のヘテロシクリルを示し、ここで、該(C₁-C₆)アルキル、-(C₁-C₆)アルキル-3-7員のシクロアルキル、3-7員のシクロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、-NH((C₁-C₆)アルキル)、N((C₁-C₆)アルキル)₂、-NH(3-7員のシクロアルキル環)、-N(3-7員のシクロアルキル環)₂、-N(3-7員のシクロアルキル環)(C₁-C₆)アルキル、および3-7員のヘテロシクリルは、ハロゲンおよび(C₁-C₆)アルキルから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよい。]

の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【0067】

[12] 環Wが、ベンゼン、5または6員のヘテロアリール、3-8員のシクロアルキル、および6員のヘテロシクリルであり、ここで、各環は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、および(C₁-C₆)アルコキシから独立して選ばれる1、2、3または4個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C₁-C₆)アルキルまたは(C₁-C₆)アルコキシは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環Xが、ベンゼンまたは5または6員のヘテロアリールであり、ここで、各環は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、および(C₁-C₆)アルコキシから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよく、ここで、該(C₁-C₆)アルキルは、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環Yが、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-OH、(C₁-C₆)アルキル-O-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキル-CN、および-CNから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、3-9 員の含窒素単環式環または 6-8 員の含窒素二環式環であり、ここで、各環は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選ばれる 1 または 2 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく；ここで、該 3-9 員の含窒素単環式環は、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、 $((C_1-C_6)$ アルキル) $-OH$ 、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル $-O-$ (C_1-C_6) アルキル、 $-OH$ 、および $-C(O)-$ (C_1-C_6) アルキルから独立して選ばれる 1、2、3 または 4 個の基で置換されていてもよく、そしてまた、1、2 または 3 個の (C_1-C_6) アルキル基で置換されていてもよい 5 または 6 員のヘテロアリール環で置換されていてもよく；そして、ここで、該 6-8 員の二環式環は、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、 $((C_1-C_6)$ アルキル) $-OH$ 、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル $-O-$ (C_1-C_6) アルキル、 $-OH$ 、および $-C(O)-$ (C_1-C_6) アルキルから独立して選ばれる 1、2、3 または 4 個の基で置換されていてもよく；

10

L が、結合または $-CH_2-$ であり、ここで、該 $-CH_2-$ は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、および 3-6 員のシクロアルキルから独立して選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよく、ここで、該 (C_1-C_6) アルキルおよび 3-6 員のシクロアルキル環は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、および $-OH$ から独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよく；かつ

R が、 (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-3-7 員のシクロアルキル、3-7 員のシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル $-O-$ (C_1-C_6) アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ $((C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N$ $((C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (3-7 員のシクロアルキル環)、 $-N$ (3-7 員のシクロアルキル環) $_2$ 、 $-N$ (3-7 員のシクロアルキル環) (C_1-C_6) アルキル、および 3-7 員のヘテロシクリルであり、ここで、該 (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-3-7 員のシクロアルキル、3-7 員のシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル $-O-$ (C_1-C_6) アルキル、 $-NH$ $((C_1-C_6)$ アルキル)、 N $((C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (3-7 員のシクロアルキル環)、 $-N$ (3-7 員のシクロアルキル環) $_2$ 、 $-N$ (3-7 員のシクロアルキル環) (C_1-C_6) アルキル、および 3-7 員のヘテロシクリルは、ハロゲンおよび (C_1-C_6) アルキルから独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい、

20

30

上記 [10] または [11] に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[0068]

[13] 環 W が、ベンゼン、5 または 6 員のヘテロアリール、4-6 員のシクロアルキル、および 6 員のヘテロシクリルであり、ここで、各環は、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、および (C_1-C_6) アルコキシから独立して選ばれる 1、2、3 または 4 個の基で置換されていてもよく、ここで、該 (C_1-C_6) アルキルまたは (C_1-C_6) アルコキシは、1、2、3 または 4 個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

環 X が、ベンゼンまたは 5 または 6 員のヘテロアリールであり、ここで、各環は、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、および (C_1-C_6) アルコキシから独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよく、ここで、該 (C_1-C_6) アルキルは、1、2、3 または 4 個のハロゲン原子で置換されていてもよく；

40

環 Y が、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキル $-OH$ 、 (C_1-C_6) アルキル $-O-$ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルキル $-CN$ 、および $-CN$ から独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、3-9 員の含窒素単環式環または 6-8 員の含窒素二環式環であり、ここで、各環は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選ばれる 1 または 2 個の追加のヘテロ原子を含んでいてもよく；ここで、該 3-9 員の含窒素単環式環は、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、 $((C_1-C_6)$ アルキル) $-OH$ 、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル $-O-$ (C_1-C_6) アルキル、 $-OH$ 、お

50

よび $-C(O)-(C_1-C_6)$ アルキルから独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよく、そしてまた、1、2 または 3 個の (C_1-C_6) アルキル基で置換されていてもよい 5 または 6 員のヘテロアリール環で置換されていてもよく；そして、ここで、該 6-8 員の二環式環は、ハロゲン、 (C_1-C_6) アルキル、ハロ (C_1-C_6) アルキル、 $((C_1-C_6)$ アルキル) $-OH$ 、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-OH$ 、および $-C(O)-(C_1-C_6)$ アルキルから独立して選ばれる 1、2、3 または 4 個の基で置換されていてもよく；

L が、結合または $-CH_2-$ であり、ここで、該 $-CH_2-$ は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、および 3-6 員のシクロアルキルから独立して選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよく、ここで、該 (C_1-C_6) アルキルおよび 3-6 員のシクロアルキル環は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、および $-OH$ から独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよく；かつ

R が、 (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-3-7 員のシクロアルキル、3-7 員のシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルキル $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1-C_6)$ アルキル)、 $-N((C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(3-7$ 員のシクロアルキル環)、 $-N(3-7$ 員のシクロアルキル環) $_2$ 、 $-N(3-7$ 員のシクロアルキル環) (C_1-C_6) アルキル)、および 3-7 員のヘテロシクリルであり、ここで、該 (C_1-C_6) アルキル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル-3-7 員のシクロアルキル、3-7 員のシクロアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルキル $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NH((C_1-C_6)$ アルキル)、 $N((C_1-C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(3-7$ 員のシクロアルキル環)、 $-N(3-7$ 員のシクロアルキル環) $_2$ 、 $-N(3-7$ 員のシクロアルキル環) (C_1-C_6) アルキル、および 3-7 員のヘテロシクリルは、ハロゲンおよび (C_1-C_6) アルキルから独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい、

上記 [10] または [11] に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【0069】

[14] 環 W が、1、2 または 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよいベンゼンである、上記 [10] ~ [13] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[15] 環 W が、クロロおよびフルオロから独立して選ばれる 1、2 または 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンである、上記 [10] ~ [14] のいずれか 1 つの化合物または医薬上許容される塩。

【0070】

[16] 環 X が、ハロゲン原子、および C_1-6 アルキル基から独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいベンゼンである、上記 [10] ~ [15] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[17] 環 Y が、1、2 または 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいシクロプロパン環である、上記 [10] ~ [16] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【0071】

[18] 環 Z が、ハロゲン原子および C_1-6 アルキル基から独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい 4 ないし 8 員の含窒素単環式環である、上記 [10] ~ [17] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[19] 環 Z が、ハロゲン原子および (C_1-C_6) アルキル基から独立して選ばれる 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいアゼチジンである、上記 [10] ~ [18] のいずれか 1 つの化合物または医薬上許容される塩。

[20] 環 Z が、1 個のフルオロまたはメチル基で置換されていてもよいアゼチジンである、上記 [10] ~ [19] のいずれか 1 つの化合物または医薬上許容される塩。

【0072】

10

20

30

40

50

〔21〕Lが、結合、または C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい $-CH_2-$ リンカーである、上記〔10〕～〔20〕のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

〔22〕Rが、 (C_{1-6}) アルキル、 $-NH((C_{1-6})$ アルキル)、または $N((C_{1-6})$ アルキル)₂である、上記〔10〕～〔21〕のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

〔0073〕

〔23〕表1-1ないし1-80の化合物、またはその医薬上許容される塩。

〔0074〕

〔24〕環Wが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンであり；

環Xが、ハロゲン原子および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよいベンゼンであり；

環Yが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環Zが、ハロゲン原子および (C_{1-6}) アルキル基から独立して選ばれる1、2または3個の基で置換されていてもよい4ないし8員の含窒素単環式環であり；

Lが、結合、または (C_{1-6}) アルキル基で置換されていてもよい $-CH_2-$ 基であり；かつ

Rが、 (C_{1-6}) アルキル基、 $-NH((C_{1-6})$ アルキル)、または $-N((C_{1-6})$ アルキル)₂である、

上記〔10〕または〔11〕に記載の化合物または医薬上許容される塩。

〔0075〕

〔25〕環Wが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンであり；

環Xが、ハロゲン原子および (C_{1-6}) アルキル基から独立して選ばれる1、2または3個の基でさらに置換されていてもよいベンゼンであり；

環Yが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環Zが、ハロゲン原子および (C_{1-6}) アルキル基から独立して選ばれる1、2または3個の基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環であり；

Lが、 (C_{1-6}) アルキル基で置換されていてもよい $-CH_2-$ であり；かつ

Rが、 (C_{1-6}) アルキルまたは $-NH((C_{1-6})$ アルキル)である、上記〔10〕または〔11〕に記載の化合物または医薬上許容される塩。

〔0076〕

〔26〕環Wが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンであり；

環Xが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼンであり；

環Yが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環Zが、1、2または3個のハロゲン原子で置換されていてもよいアゼチジンであり；

Lが、 $-CH_2-$ であり；かつ

Rが、 C_{1-6} アルキル基、または $-NH((C_{1-6})$ アルキル)である、上記〔10〕または〔11〕に記載の化合物または医薬上許容される塩。

〔0077〕

〔27〕 $N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド、$

$N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンス$

10

20

30

40

50

ルホンアミド、

N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N'-メチル硫酸

ジアミド、

N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}エチル]メタンスルホンアミド、

N-((2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド、

N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド、

N-((2R,3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド、および

N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド、

から選ばれる化合物、またはその医薬上許容される塩。

【0078】

【28】上記【1】～【27】のいずれか1つに記載の化合物または塩を含む、医薬。

【29】オレキシン2型受容体作動薬である、上記【28】に記載の医薬。

【30】ナルコレプシーの予防または治療剤である、上記【28】に記載の医薬。

【31】ナルコレプシーの予防または治療に使用するための、上記【1】～【27】のいずれか1つに記載の化合物または塩。

【0079】

【32】上記【1】～【27】のいずれか1つに記載の化合物または塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるオレキシン2型受容体の活性化方法。

【33】上記【1】～【24】のいずれか1つに記載の化合物または塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるナルコレプシーの予防または治療方法。

【34】上記【1】～【27】のいずれか1つに記載の化合物または医薬上許容される塩の治療有効量を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるオレキシン介在疾患または障害の治療方法。

【35】オレキシン介在疾患または障害が、ナルコレプシーである、上記【34】に記載の方法。

【0080】

【36】ナルコレプシーの予防または治療剤の製造のための、上記【1】～【27】のいずれか1つに記載の化合物または塩の使用。

【37】オレキシン介在疾患または障害の治療における医薬の製造のための、上記【1】～【24】のいずれか1つに記載の化合物または塩の使用。

【38】上記【1】～【27】のいずれか1つに記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む、医薬組成物。

【発明の効果】

【0081】

本発明化合物は、オレキシン2型受容体作動活性を有し、ナルコレプシーの予防または

10

20

30

40

50

治療剤として有用である。

【0082】

(発明の詳細な説明)

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0083】

本明細書中、用語「アルキル」は、特定数の炭素原子を有する、飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素部分を表す。用語「(C₁ - C₆) アルキル」とは、1個から6個の炭素原子を含むアルキル部分をいう。本明細書中、「C₁ - C₆ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

10

【0084】

「アルコキシ」とは、酸素結合原子を介して結合する、上記で定義されたアルキルラジカルを含む基をいう。用語「(C₁ - C₆) アルコキシ」とは、酸素結合原子を介して結合する、少なくとも1個から4個までの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルをいう。本発明で有用な代表的な「(C₁ - C₄) アルコキシ」基としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、およびn-ヘキシルオキシが挙げられる。

20

【0085】

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁ - C₆ アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁ - C₆ アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2,2-ジフルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

30

【0086】

本明細書中、用語「ハロ(C₁ - C₆) アルキル」とは、1、2、3、4、5、6、または7個のハロゲン原子で置換された(C₁ - C₆) アルキル基をいう。

本明細書中、用語「((C₁ - C₆) アルキル) - OH」とは、ヒドロキシ基で置換された(C₁ - C₆) アルキル基をいう。

【0087】

本明細書中、「C₂ - C₆ アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

40

本明細書中、「C₂ - C₆ アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

【0088】

50

本明細書中、「5 または 6 員のヘテロアリール」は、少なくとも 1 個の炭素原子および窒素、酸素、および硫黄から独立して選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む、5 または 6 個の環原子を含む芳香族の一価単環式ラジカルを含む基または部分を表す。選ばれた 5 員のヘテロアリール基は、1 個の窒素、酸素、または硫黄環ヘテロ原子を含み、1、2、または 3 個の追加の窒素環原子を含んでもよい。選ばれた 6 員のヘテロアリール基は、1、2、または 3 個の窒素環ヘテロ原子を含む。本発明で有用な 5 または 6 員のヘテロアリール基の具体例としては、フラニル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、およびトリアジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0089】

本明細書中、用語「シクロアルキル」とは、特定数の炭素原子を含む、非芳香族の、飽和の環状炭化水素環をいう。本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、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、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」としては、例えば、1 ないし 7 個、好ましくは 1 ないし 5 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{3-10} シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2,2-ジフルオロシクロプロピル、2,3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

20

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

【0090】

本明細書中、「 C_{6-14} アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

本明細書中、「 C_{7-16} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

30

【0091】

本明細書中、「 C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基」としては、例えば、1 ないし 7 個、好ましくは 1 ないし 5 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

40

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

【0092】

本明細書中、「 C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基」としては、例えば、1 ないし 7 個、好ましくは 1 ないし 5 個のハロゲン原子を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、ト

50

リフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

【0093】

本明細書中、「C₁–6アルキル–カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2–メチルプロパノイル、ペンタノイル、3–メチルブタノイル、2–メチルブタノイル、2, 2–ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁–6アルキル–カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁–6アルキル–カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

10

本明細書中、「C₁–6アルコキシ–カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec–ブトキシカルボニル、tert–ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

【0094】

本明細書中、「C₆–14アリール–カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1–ナフトイル、2–ナフトイルが挙げられる。

20

本明細書中、「C₇–16アラルキル–カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

【0095】

本明細書中、「モノ–またはジ–C₁–6アルキル–カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N–エチル–N–メチルカルバモイルが挙げられる。

30

本明細書中、「モノ–またはジ–C₇–16アラルキル–カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

【0096】

本明細書中、「C₁–6アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec–ブチルスルホニル、tert–ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁–6アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁–6アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4–トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

40

本明細書中、「C₆–14アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1–ナフチルスルホニル、2–ナフチルスルホニルが挙げられる。

【0097】

本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、置換されていてもよいシリル基が

50

挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」（「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む）としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基が挙げられる。

【0098】

本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

〔置換基群A〕

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキソ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフトキシ）、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジリオキシ）、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基（例、テトラヒドロピラニリオキシ、モルホリニリオキシ、ピペリジニリオキシ）、
- (11) C_{1-6} アルキルカルボニリオキシ基（例、アセトキシ、プロパノイルオキシ）、
- (12) C_{6-14} アリールカルボニリオキシ基（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ）、
- (13) C_{1-6} アルコキシカルボニリオキシ基（例、メトキシカルボニリオキシ、エトキシカルボニリオキシ、プロポキシカルボニリオキシ、ブトキシカルボニリオキシ）、
- (14) モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ）、
- (15) C_{6-14} アリールカルバモイルオキシ基（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ）、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニリオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニリオキシ基（例、モルホリニルカルボニリオキシ、ピペリジニルカルボニリオキシ）、
- (18) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニリオキシ基（例、メチルスルホニリオキシ、トリフルオロメチルスルホニリオキシ）、
- (19) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニリオキシ基（例、フェニルスルホニリオキシ、トルエンスルホニリオキシ）、
- (20) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、
- (21) 5ないし14員芳香族複素環基、
- (22) 3ないし14員非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- (26) C_{6-14} アリールカルボニル基、
- (27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、
- (28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、
- (29) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、
- (30) C_{6-14} アリールオキシカルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル）、

10

20

30

40

50

- (31) C_7-16 アラルキルオキシカルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノーまたはジ- C_1-6 アルキルカルバモイル基、
- (35) C_6-14 アリールカルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、
- (36) 5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、
- (37) 3 ないし 14 員非芳香族複素環カルバモイル基 (例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルスルホニル基、
- (39) C_6-14 アリールスルホニル基、
- (40) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルホニル基 (例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、
- (41) ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキルスルフィニル基、
- (42) C_6-14 アリールスルフィニル基 (例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル)、
- (43) 5 ないし 14 員芳香族複素環スルフィニル基 (例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、
- (44) アミノ基、
- (45) モノーまたはジ- C_1-6 アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ)、
- (46) モノーまたはジ- C_6-14 アリールアミノ基 (例、フェニルアミノ)、
- (47) 5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基 (例、ピリジルアミノ)、
- (48) C_7-16 アラルキルアミノ基 (例、ベンジルアミノ)、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C_1-6 アルキルカルボニルアミノ基 (例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、
- (51) (C_1-6 アルキル) (C_1-6 アルキルカルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、
- (52) C_6-14 アリールカルボニルアミノ基 (例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、
- (53) C_1-6 アルコキシカルボニルアミノ基 (例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、
- (54) C_7-16 アラルキルオキシカルボニルアミノ基 (例、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、
- (55) C_1-6 アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、
- (56) C_1-6 アルキル基で置換されていてもよい C_6-14 アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ)、
- (57) ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル基、
- (58) C_2-6 アルケニル基、
- (59) C_2-6 アルキニル基、
- (60) C_3-10 シクロアルキル基、
- (61) C_3-10 シクロアルケニル基、および
- (62) C_6-14 アリール基。
- 【0099】

「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1 ないし 5

個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0100】

本明細書中、特記しない限り、「複素環基」（「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、（i）芳香族複素環基、（ii）非芳香族複素環基および（iii）7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。

【0101】

本明細書中、「芳香族複素環基」（「5ないし14員芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5または6員単環式芳香族複素環基；

ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト〔2, 3-b〕チエニル、フェノキサチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

【0102】

本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ペリジニル、ペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト〔2, 3-b〕チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H-キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジニル、テ

10

20

30

40

50

トラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ-β-カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサントニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

【0103】

本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルが挙げられる。

10

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「3-8員のヘテロシクリル」は、酸素、硫黄、および窒素から独立して選ばれる1または2個のヘテロ原子を含む、3、4、5、6、7、または8個の環原子を含む、飽和または部分的に不飽和の、非芳香族の一価の単環式ラジカルを含む基または部分を表す。

【0104】

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

20

【0105】

本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

30

また、「アシル基」としては、炭化水素-スルホニル基、複素環-スルホニル基、炭化水素-スルフィニル基、複素環-スルフィニル基も挙げられる。

ここで、炭化水素-スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環-スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素-スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環-スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₂₋₆アルケニル-カルボニル基（例、クロトノイル）、C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、C₃₋₁₀シクロアルケニル-カルボニル基（例、2-シクロヘキセンカルボニル）、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、C₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、C₇₋₁₆アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ-C₂₋₆アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₃₋₁₀シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバ

40

50

モイル基、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、 N -エチル- N -メチルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルチオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルチオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールチオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルチオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、ホスホノ基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ）が挙げられる。

10

【0106】

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{6-14} アリールカルボニル基、 C_{7-16} アラルキルカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルカルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

20

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノーまたはジ-（ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル）カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリールカルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルカルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ-5ないし14員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノーまたはジ-3ないし14員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基（例、 t ert-ブトキシカルボニルアミノ）、5ないし14員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル）アミノ基（例、メチルカルバモイルアミノ）、（モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキルカルバモイル）アミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、 C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{1-6} アルキルカルボニル）アミノ基（例、 N -アセチル- N -メチルアミノ）、（ C_{1-6} アルキル）（ C_{6-14} アリールカルボニル）アミノ基（例、 N -ベンゾイル- N -メチルアミノ）が挙げられる。

30

40

【0107】

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群

50

Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ-C₂₋₆アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₃₋₁₀シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニル-カルバモイル基（例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリール-カルボニル-カルバモイル基（例、ベンゾイルカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）が挙げられる。

【0108】

本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₂₋₆アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₃₋₁₀シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルボニル-チオカルバモイル基（例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄アリール-カルボニル-チオカルバモイル基（例、ベンゾイルチオカルバモイル）、5ないし14員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）が挙げられる。

【0109】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₆アラルキル基、C₁₋₆アルキル-カルボニル基、C₆₋₁₄アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基およびモノ-またはジ-C₇₋₁₆アラルキル-カルバモイル基から選ばれ

10

20

30

40

50

る1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{2-6} アルケニル-スルファモイル基（例、ジアリルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキル-スルファモイル基（例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基（例、フェニルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-スルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボニル-スルファモイル基（例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル）、モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-カルボニル-スルファモイル基（例、ベンゾイルスルファモイル）、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基（例、ピリジルスルファモイル）が挙げられる。

10

【0110】

本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基、 C_{7-16} アラルキル-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C_{7-16} アラルキル-カルバモイル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{6-14} アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

20

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ）、 C_{3-10} シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、 C_{6-14} アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、 C_{7-16} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキル-カルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ピペリジニルカルボニルオキシ）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ基（例、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、 C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、 C_{7-16} アラルキル-カルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ）、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスルホニルオキシ）が挙げられる。

30

40

【0111】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-16} アラルキル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、 C_{6-14} アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル（-SH）基

50

、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基（例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ）、 C_{3-10} シクロアルキルチオ基（例、シクロヘキシルチオ）、 C_{6-14} アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）、 C_{7-16} アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ、フェネチルチオ）、 C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ）、 C_{6-14} アリール-カルボニルチオ基（例、ベンゾイルチオ）、5ないし14員芳香族複素環チオ基（例、ピリジルチオ）、ハロゲン化チオ基（例、ペンタフルオロチオ）が挙げられる。

【0112】

本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{6-14} アリール基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

10

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ- C_{1-6} アルキルシリル基（例、トリメチルシリル、tert-ブチル（ジメチル）シリル）が挙げられる。

【0113】

本明細書中、「炭化水素環」としては、例えば、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環、 C_{3-10} シクロアルカン、 C_{3-10} シクロアルケンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{6-14} 芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレンが挙げられる。

20

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルカン」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

本明細書中、「 C_{3-10} シクロアルケン」としては、例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンが挙げられる。

本明細書中、「複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

30

【0114】

本明細書中、「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの5または6員単環式芳香族複素環；

ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト〔2,3-b〕チオフエン、フェノキサチン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環が挙げられる。

40

50

【0115】

本明細書中、「非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環が挙げられる。該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環；

ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト〔2,3-b〕チオフエン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ〔2,3-c〕ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロβ-カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテン、オクタヒドロイソキノリンなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環」としては、「複素環」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「4ないし6員の複素環基」としては、芳香族または非芳香族の4ないし6員の複素環基が挙げられ、具体的には、オキセタニル、フリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニルが挙げられる。

本明細書中、「環」としては、「炭化水素環」および「複素環」が挙げられる。

【0116】

以下に、式(I)中の各記号の定義について詳述する。

【0117】

環Wは、さらに置換されていてもよい環を示す。

上記「さらに置換されていてもよい環」の置換基の例としては、置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0118】

環Wは、好ましくは、

- (1) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環（例、ピペリジン）、
 - (2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよい5ないし6員の単環式芳香族複素環（例、フラン、ピリジン）、
 - (3)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、
(ii) 1ないし3個のC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル）、および
(iii) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）
- から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環（例、ベンゼン）、または
- (4) C₃₋₁₀シクロアルカン（例、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン）である。

【0119】

10

20

30

40

50

環Wは、より好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環（例、ベンゼン）である。

環Wは、特に好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されたC₆₋₁₄芳香族炭化水素環（例、ベンゼン）である。

一実施形態では、環Wは、2個のフッ素原子でさらに置換されていてもよいベンゼン環である。

【0120】

環Xは、さらに置換されていてもよい5または6員の芳香環を示す。

上記「さらに置換されていてもよい5または6員の芳香環」の置換基の例としては、置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

10

【0121】

環Xは、好ましくは、

(1)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、

(ii) ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、ジフルオロメチル）、および

(iii) C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、または

(2)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(ii) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環（例、チオフェン、チアゾール、ピリジン）である。

20

【0122】

環Xは、より好ましくは、

(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(ii) C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環である。

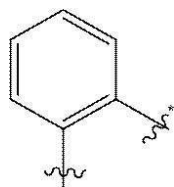
【0123】

一実施形態では、環Xは、ハロゲン（例、フッ素原子、塩素原子）およびメチルから独立して選ばれる1または2個の置換基でさらに置換されていてもよい：

30

【0124】

【化18】



【0125】

；であり、ここで、

40

【0126】

【化19】



【0127】

は、環Wへの結合点であり、そして

【0128】

【化20】



50

【0 1 2 9】

は、環 Y への結合点である。

【0 1 3 0】

環 Y は、さらに置換されていてもよいシクロプロパン環を示す。

上記「さらに置換されていてもよいシクロプロパン環」の置換基の例としては、置換基群 A から選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0 1 3 1】

環 Y は、好ましくは、

(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) シアノ基、および

(iii) C₁–6 アルコキシ基（例、メトキシ）、シアノ、およびヒドロキシから選ばれる

1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、C₁–6 アルキル基（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環である。

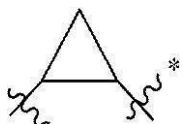
環 Y は、より好ましくは、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環である。

【0 1 3 2】

一実施形態では、環 Y は、1 個のフッ素原子でさらに置換されていてもよい：

【0 1 3 3】

【化 2 1】



【0 1 3 4】

；であり、ここで、

【0 1 3 5】

【化 2 2】



【0 1 3 6】

は、環 X への結合点であり、そして

【0 1 3 7】

【化 2 3】



【0 1 3 8】

は、環 Z への結合点である。

【0 1 3 9】

環 Z は、さらに置換されていてもよい含窒素複素環を示す。

上記「さらに置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基の例としては、置換基群 A から選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0 1 4 0】

環 Z は、好ましくは、

(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii) ヒドロキシ基、

(iii) C₁–6 アルコキシ基（例、メトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、およ

びヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、C₁–6 アル

10

20

30

40

50

キル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(iv) C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）、

(v) $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、および

(vi) C_{1-6} アルキル（例、メチル）で置換されていてもよい5員の単環式芳香族複素環（例、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい3ないし14員の含窒素複素環（例、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、アゼパン、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、アザスピロ[3.3]ヘプタン、アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、アザビシクロ[3.2.1]オクタン、オキサゼパン、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール）である。

10

【0141】

環Zは、より好ましくは、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルキル基（例、メチル）から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい3ないし14員の含窒素複素環（例、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、オキサゼパン、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール）である。

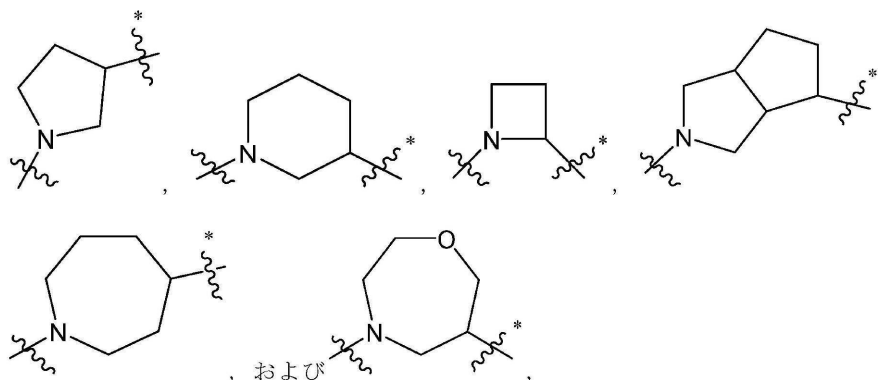
【0142】

実施形態では、環Zは、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルキル基（例、メチル）から独立して選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい：

【0143】

20

【化24】



30

【0144】

からなる群から選ばれ、ここで、

【0145】

【化25】



40

【0146】

は、環Y- $(C=O)$ への結合点であり、そして

【0147】

【化26】



【0148】

は、Lへの結合点である。

【0149】

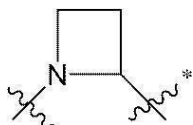
一実施形態では、環Zは、ハロゲン原子（例、フッ素原子）および C_{1-6} アルキル基

50

(例、メチル) から独立して選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい:

【0150】

【化27】



【0151】

;であり、ここで、

【0152】

【化28】



【0153】

は、環 Y - (C = O) への結合点であり、そして

【0154】

【化29】



【0155】

は、L への結合点である。

【0156】

L は、結合、または置換されていてもよいメチレン基を示す。

上記「置換されていてもよいメチレン基」の置換基の例としては、置換基群 A から選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0157】

L は、結合、または

(1) C₁ - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ)、およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、および

(2) ヒドロキシ基でさらに置換されていてもよい C₃ - 6 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよいメチレン基である。

【0158】

L は、好ましくは、結合、または C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいメチレン基である。

L は、好ましくは、C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよいメチレン基である。

L は、好ましくは、メチレン基である。

【0159】

R は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基、または NR^aR^b を示す。

ここで、R^a は、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、または置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基を示し;

R^b は、水素原子、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、または置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基を示すか;あるいは

R^a と R^b は一緒になって、隣接する窒素原子と共に、さらに置換されていてもよい含窒素複素環を形成する。

「含窒素複素環」としては、炭素原子以外の環構成原子として、少なくとも1個の窒素原子を含む3ないし8員の（好ましくは4員の）単環式非芳香族複素環が挙げられる。「含窒素複素環」の好適な例としては、アゼチジンが挙げられる。

上記「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」、および「さらに置換されていてもよい含窒素複素環」の置換基の例としては、置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0160】

一実施形態では、Rは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、または置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミンである。

上記「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」、「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基」および「置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキルアミン基」の置換基の例としては、置換基群Aから選ばれる置換基が挙げられる。置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0161】

Rは、好ましくは、

- (1)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、
- (ii) C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）、および
- (iii) シクロプロピル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）、

- (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、または

- (3) NR^aR^b であり；ここで、 R^a は、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、またはイソプロピル）、または C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）であり；

R^b は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であるか；あるいは
 R^a と R^b は一緒になって、隣接する窒素原子と共に、含窒素複素環（例、アゼチジニル）を形成する。

【0162】

Rは、より好ましくは、

- (1) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、または
- (2) NR^aR^b であり；

ここで、 R^a は、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^b は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基（例、メチル）である。

【0163】

Rは、より好ましくは、

- (1) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、または
- (2) NR^aR^b であり；

ここで、 R^a は、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^b は、水素原子である。

【0164】

Rは、より好ましくは、

- (1) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）、または

- (2) モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ）である。

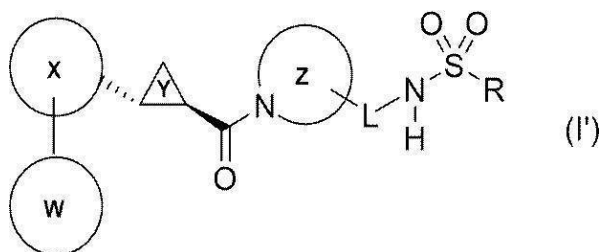
【0165】

化合物(I)は、好ましくは光学活性であり、より好ましくは、環Y部分に立体異性を

有する下記式（Ⅰ'）で表される化合物である。

【0166】

【化30】



10

【0167】

化合物（Ⅰ）の好適例としては、以下の化合物が挙げられる。これらの化合物は、好ましくは上記式（Ⅰ'）で表される。

【0168】

〔化合物A〕

化合物（Ⅰ）は、好ましくは、
環Wが、

- (1) 3ないし8員の単環式非芳香族複素環（例、ピペリジン）、
 - (2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよい5ないし6員の単環式芳香族複素環（例、フラン、ピリジン）、
 - (3)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、
(ii) 1ないし3個のC₁–6アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC₁–6アルキル基（例、メチル）、および
(iii) C₁–6アルコキシ基（例、メトキシ）
- から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいC₆–14芳香族炭化水素環（例、ベンゼン）、または
- (4) C₃–10シクロアルカン（例、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン）であり；

20

環Xが、

- (1)(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、
(ii) ハロゲン化されていてもよいC₁–6アルキル基（例、メチル、ジフルオロメチル）、および
(iii) C₁–6アルコキシ基（例、メトキシ）
- から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、または
- (2) 1ないし3個のC₁–6アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよい5または6員の単環式芳香族複素環（例、チオフェン、チアゾール、ピリジン）であり；
- 環Yが、

30

- (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (ii) シアノ基、および
- (iii) C₁–6アルキル基（例、メチル）

40

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいシクロプロパンであり；

環Zが、

- (i) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、
- (ii) ヒドロキシ基、
- (iii) C₁–6アルキル基（例、メチル）、および
- (iv) C₁–6アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい3ないし14員の含窒素複素環（例、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、アゼパン、アザビス

50

クロ [3 . 1 . 0] ヘキサン、アザスピロ [3 . 3] ヘプタン、アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン、アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン、オキサゼパン、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール) であり ;

L が、結合またはメチレン基であり ; かつ

R が、

(1)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子) 、および

(ii) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) 、

(2) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) 、または

(3) ジー C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、ジメチルアミノ) である、
化合物 (I) である。

[0169]

[化合物 B]

化合物 (I) は、より好ましくは、

環 W が、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) でさらに置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環 (例、ベンゼン) であり ;

環 X が、

(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、および

(ii) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり ;

環 Y が、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) でさらに置換されていてもよいシクロプロパンであり ;

環 Z が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 ないし 14 員の含窒素複素環 (例、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、オキサゼパン、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール) であり ;

L が、結合またはメチレン基であり ; かつ

R が、

(1) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) 、または

(2) ジー C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、ジメチルアミノ) である、
化合物 (I) である。

[0170]

[化合物 C]

化合物 (I) は、好ましくは、

環 W が、

(1) 3 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環 (例、ピペリジン) 、

(2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) でさらに置換されていてもよい 5 ないし 6 員の単環式芳香族複素環 (例、フラン、ピリジン) 、

(3)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) 、

(ii) 1 ないし 3 個の C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) 、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環 (例、ベンゼン) 、または

(4) C_{3-10} シクロアルカン (例、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン) であり ;

環 X が、

(1)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) 、

(ii) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、ジフルオロメチ

10

20

30

40

50

ル)、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環、または
(2)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および

(ii) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 5 または 6 員の単環式芳香族複素環 (例、チオフェン、チアゾール、ピリジン) であり;

環 Y が、

(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) シアノ基、および

(iii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、シアノ、およびヒドロキシから選ばれる
1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり;

環 Z が、

(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、

(ii) ヒドロキシ基、

(iii) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、および
ヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アル
キル基 (例、メチル、エチル、イソプロピル)、

(iv) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、

(v) $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、および

(vi) C_{1-6} アルキル (例、メチル) で置換されていてもよい 5 員の単環式芳香族複素
環 (例、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい 3 ないし 14 員の含窒
素複素環 (例、アゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、モルホリン、アゼパン、アザビシ
クロ [3. 1. 0] ヘキサン、アザスピロ [3. 3] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2.
0] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オキサゼパン、オクタヒドロシク
ロペンタ [c] ピロール) である。

L が、結合、または

(1) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、およびヒドロキシから選ばれる 1 ないし 3
個の置換基でさらに置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、イ
ソプロピル)、および

(2) ヒドロキシ基でさらに置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル基 (例、シクロ
プロピル)

から選ばれる 1 個の置換基で置換されていてもよいメチレン基であり; かつ

R が、

(1)(i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、

(ii) C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ)、および

(iii) シクロプロピル基 (例、シクロプロピル)

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メ
チル、エチル、プロピル、イソプロピル)。

(2) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよい C_{3-10} シクロ
アルキル基 (例、シクロプロピル)、または

(3) NR^aR^b であり;

ここで、 R^a が、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、またはイソプロピル)、ま
たは C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) であり;

R^b が、水素原子、または C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) であるか; あるいは

R^a と R^b が一緒になって、隣接する窒素原子と共に、含窒素複素環 (例、アゼチジニル
) を形成する、

10

20

30

40

50

化合物 (I) である。

【0171】

[化合物D]

化合物 (I) は、より好ましくは、

環Wが、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよい C₆-1₄ 芳香族炭化水素環（例、ベンゼン）であり；

環Xが、

(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(ii) C₁-6 アルキル基（例、メチル）

から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環Yが、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環Zが、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基およびC₁-6 アルキル基（例、メチル）から選ばれる1ないし3個の置換基でさらに置換されていてもよい3ないし14員（より好ましくは4ないし8員）の含窒素複素環（例、アゼチジン、ピロリジン、ペリジン、アゼパン、オキサゼパン、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール）であり；

Lが、結合、またはC₁-6 アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいメチレン基であり；

Rが、

(1) C₁-6 アルキル基（例、メチル、エチル）、または

(2) NR^aR^bであり；

ここで、R^aが、C₁-6 アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^bが、水素原子、またはC₁-6 アルキル基（例、メチル）である、

化合物 (I) である。

【0172】

[化合物E]

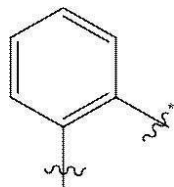
他の実施形態では、化合物 (I) は、

環Wが、2個のフッ素原子でさらに置換されていてもよいベンゼン環である。

環Xが、ハロゲン（例、フッ素原子、塩素原子）およびメチルから独立して選ばれる1または2個の置換基でさらに置換されていてもよい

【0173】

【化31】



【0174】

；であり、ここで、

【0175】

【化32】



【0176】

は、環Wへの結合点であり、そして

【0177】

【化33】



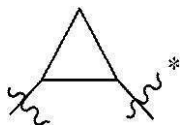
【0178】

は、環 Y への結合点である。

環 Y が、1 個のフッ素原子でさらに置換されていてもよい

【0179】

【化34】



【0180】

；であり、ここで、

【0181】

【化35】



【0182】

は、環 X への結合点であり、そして

【0183】

【化36】



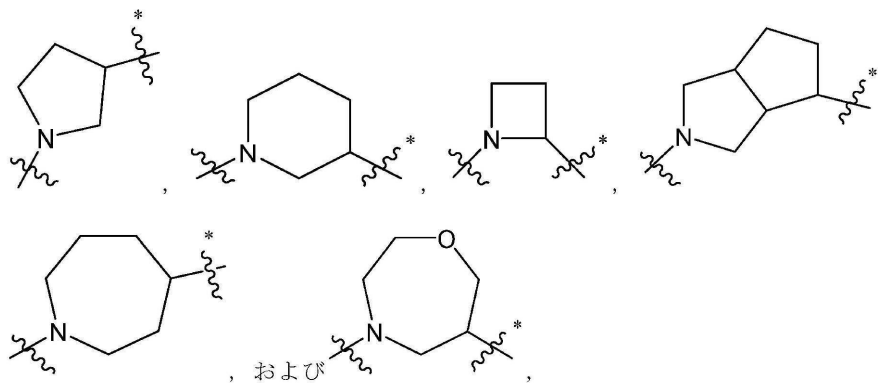
【0184】

は、環 Z への結合点であり；

環 Z が、ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基および C₁ - 6 アルキル基（例、メチル）から独立して選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい：

【0185】

【化37】



30

【0186】

からなる群から選ばれ、ここで、

【0187】

【化38】



【0188】

は、環 Y への結合点であり、そして

【0189】

40

50

【化 3 9】



【0190】

は、L への結合点である。

L が、C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいメチレン基であり；かつ

R が、

(1) C₁₋₆ アルキル基（例、メチル、エチル）、または

(2) NR^aR^b であり；

ここで、R^a が、C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^b が、水素原子、または C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）である、

化合物 (I) である。

【0191】

[化合物 F]

化合物 (I) は、より好ましくは、

環 W が、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 X が、

(i) ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）、および

(ii) C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 Y が、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、ハロゲン原子（例、フッ素原子）および C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でさらに置換されていてもよいアゼチジン環であり；

L が、C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいメチレン基であり；

R が、

(1) C₁₋₆ アルキル基（例、メチル、エチル）、または

(2) NR^aR^b であり；

ここで、R^a が、C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^b が、水素原子である、

化合物 (I) である。

【0192】

[化合物 G]

化合物 (I) は、より好ましくは、

環 W が、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 X が、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 Y が、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいシクロプロパン環であり；

環 Z が、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ素原子）でさらに置換されていてもよいアゼチジン環であり；

L が、メチレン基であり；

R が、C₁₋₆ アルキル基（例、エチル）、または NR^aR^b であり；

ここで、R^a が、C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）であり；かつ

R^b が、水素原子である、

化合物 (I) である。

【0193】

10

20

30

40

50

化合物（Ⅰ）の具体例としては、下記実施例 1～12、14～132、134～138、140～230、232～353、355～368、370～450 の化合物が挙げられる。

【0194】

具体的には、化合物（Ⅰ）は、好ましくは、

N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}エチル]メタンスルホンアミド、ま

たはその塩（実施例353）；

N-[(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド、またはその塩（実施例358）；

N-[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド、またはその塩（実施例393）；

N-[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-

フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド、またはその塩（実施例411）；

N-[(2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド、またはその塩（実施例412）；

N-[(2R,3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-

フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド、もしくはN-[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-

ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド、またはその塩（実施例420）；または

N-[(2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N'-メチル硫酸

ジアミド、またはその塩（実施例423）

である。

【0195】

化合物（Ⅰ）は、特に好ましくは、

N-[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド、またはその塩（実施例393）；

N-[(2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド、またはその塩（実施例412）；または

N-[(2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N'-メチル硫酸

ジアミド、またはその塩（実施例423）

である。

【0196】

用語「治療上有効量」は、そのような量を投与されることがない対応する被験体と比較して、疾患、障害、もしくは副作用の治療、治癒、もしくは緩和が改善されるか、または

疾患または障害の進行速度が低下する量を意味する。この用語には、その範囲内に、正常な生理学的機能を高めるのに有効な量も含まれる。治療に使用する場合、治療上有効な量の式（Ⅰ）の化合物およびその塩を原薬として投与し得る。さらに、有効成分を医薬組成物として提供し得る。

【0197】

式（Ⅰ）で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

10

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕、*tert*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N,N*-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。

20

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0198】

医薬におけるその潜在的な用途のため、式（ⅠⅠ）および（ⅠⅠ'）の化合物の塩は、理想的には医薬上許容されることが理解されるであろう。医薬上許容される塩としては、とりわけ、Berge, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, (1977)に記載のもの、またはP.H. Stahl and C.G. Wermuth編, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Second Edition Stahl/Wermuth: Wiley-VCH/VHCA, (2011) (<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html> 参照)に収載のものが含まれる。

30

任意に、酸または塩基を、有機溶媒等の適切な溶媒中で式（Ⅰ）の化合物に加えて、結晶化および濾過を含む種々の方法で単離できる塩を得ることができる。

【0199】

代表的な医薬上許容される酸付加塩としては、限定されるものではないが、4-アセトアミド安息香酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、安息香酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、酪酸塩、エデト酸カルシウム、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩（カンシル酸塩）、カプリル酸塩（デカン酸塩）、カプロン酸塩（ヘキサン酸塩）、カプリル酸塩（オクタン酸塩）、桂皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ジグルコン酸塩、2,5-ジヒドロキシ安息香酸塩、ジコハク酸塩、ドデシル硫酸塩（エストール酸塩）、エデト酸塩（エチレンジアミン四酢酸塩）、エストール酸塩（ラウリル硫酸塩）、エタン-1,2-ジスルホン酸塩（エジシル酸塩）、エタンスルホン酸塩（エシル酸塩）、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩（ムチン酸塩）、ゲンチジン酸塩（2,5-ジヒドロキシ安息香酸塩）、グルコヘプトン酸塩（グルセプト酸塩）、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロホスホラート(glycerophosphate)、グリコール酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、馬尿酸塩、ヒドラバミン（*N,N'*-ジ（デヒドロアビエチル）-エチレンジアミン）、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、

40

50

マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸塩（ナパジシル酸塩）、ナフタレン-2-スルホン酸塩（ナブシル酸塩）、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-アミノサリチル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルエチルバルビタール酸塩、リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩（ト

シル酸塩）、ピログルタミン酸塩、ピルビン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、スバセチン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩（8-クロロテオフィリナート）、チオシアン酸塩、トリエチオジド、ウンデカン酸塩、ウンデシレン酸塩、および吉草酸塩が含まれる。

10

【0200】

代表的な医薬上許容される塩基付加塩としては、限定されるものではないが、アルミニウム、2-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）-1, 3-プロパンジオール（TRIS）、アルギニン、ベネタミン（N-ベンジルフェネチルアミン）、ベンザチン（N, N'-ジベンジルエチレンジアミン）、ビス-（2-ヒドロキシエチル）アミン、ビスマス、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、クレミゾール（1-pクロロベンジル-2-ピロリジン(pyrrolidine)-1'-イルメチルベンズイミダゾール）、シクロヘキシルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、ジエチルトリアミン、ジメチルアミン、ジメチルエタノールアミン、ドーパミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、L-ヒスチジン、鉄、イソキノリン、レピジン、リチウム、リシン、マグネシウム、メグルミン（N-メチルグルカミン）、ピペラジン、ピペリジン、カリウム、プロカイン、キニーネ、キノリン、ナトリウム、ストロンチウム、テ-ブチルアミン、トロメタミン（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、および亜鉛が含まれる。

20

【0201】

塩は、式（II）および（II'）の化合物の最終的な単離および精製中に、その場で調製することができる。式（II）および（II'）の塩基性化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離塩基形態は、当該技術分野で知られている任意の適切な方法（無機塩基または有機塩基による塩の処理を含む）によって調製することができる。同様に、カルボン酸または他の酸性官能基を含む式（II）および（II'）の化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離酸形態は、当該塩を無機または有機酸で処理することを含む、当該技術分野で既知の任意の適切な方法によって調製することができる。

30

【0202】

式（II）および（II'）の化合物が2つ以上の塩基性部分を含む場合、塩形成の化学量論には1、2、またはそれ以上の当量の酸が含まれる可能性があることが理解される。このような塩は、例えば二塩酸塩のように、1、2、またはそれ以上の酸対イオンを含む。

【0203】

式（II）および（II'）の化合物の医薬上許容される塩の化学量論的形態および非化学量論的形態は、本発明の範囲内に含まれ、例えば、対イオンが1つより多い酸性プロトンを含む場合の化学量論未満の塩を含む。

40

【0204】

ある実施形態では、本開示は、上記の実施形態[1] - [34]のいずれかの医薬上許容される塩を提供する。

【0205】

本発明化合物の製造法について以下に説明する。

【0206】

以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の式（I）で表

50

される化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

【0207】

各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

【0208】

各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる、あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および／または精製することができる。

10

【0209】

各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

【0210】

各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。

【0211】

各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常－78℃～300℃、好ましくは－78℃～150℃である。

【0212】

各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

20

【0213】

各工程の反応において、例えば、Biotage社製InitiatorなどのMicrowave合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～300℃、好ましくは50℃～250℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。

【0214】

各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。

30

【0215】

各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、tert-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなど；

40

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

50

無機酸類：塩酸、硫酸など；
 エステル類：酢酸エチルなど；
 ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；
 水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0216】

各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N,N-ジメチルアニリン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：n-ブチルリチウムなど。

【0217】

各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

【0218】

各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）

；精密有機化学 改訂第2版（L. F. Fieser, Th. Fieser、南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I~VII (John Wiley & Sons Inc.)；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li 著、OXFORD UNIVERSITY出版)；Comprehensive

Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1~Vol. 14（エルゼビア・ジャパン株式会社）；人名反応に学ぶ有機合成戦略（富岡清監訳、化学同人発行）；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（VCH Publishers Inc.）1989年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

【0219】

各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience社2007年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」（Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著）；Thieme社2004年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」（P. J. Kocienski 著）などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメ

チルエーテル、ベンジルエーテル、*tert*-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基；酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基；メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基；*tert*-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基；1,3-ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基；1,3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基；*O*-メチルオキシムなどのオキシム型保護基；*N,N*-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

10

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル型保護基；*N,N*-ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基；チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；*N*-トリフェニルメチルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

20

【0220】

各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（*DIBAL-H*）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸；トリエチルシランなどが挙げられる。炭素-炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム-カーボンや*Lindlar*触媒などの触媒を用いる方法がある。

30

【0221】

各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、*m*-クロロ過安息香酸（*mCPBA*）、過酸化水素、*tert*-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸塩類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム（*PCC*）、二クロム酸ピリジニウム（*PDC*）、ジョーンズ試薬などのクロムを含む試薬；*N*-ブロモスクシンイミド（*NBS*）などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン（*DDQ*）などが挙げられる。

40

【0222】

各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル（*AIBN*）などのアゾ化合物；4-4'-アゾビス-4-シアノペンタン酸（*ACPA*）などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1,1,2,2-テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

50

【0223】

各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

【0224】

各工程において、Horner-Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホ酢酸メチル、ジエチルホスホ酢酸エチルなどのホスホ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。

【0225】

各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と酸クロリドとの組み合わせ、あるいはルイス酸とアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など）との組み合わせが挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

10

【0226】

各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾールなど）と塩基（例、有機塩基類など）が用いられる。

【0227】

各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1,4-付加反応（Michael付加反応）、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

20

【0228】

各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

【0229】

各工程において、Knoevenagel縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロノニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いられる。

30

【0230】

各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N,N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。

【0231】

各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

40

【0232】

各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、

50

アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。

【0233】

各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIPAD）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。

【0234】

各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；1,1-カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、N-ヒドロキシスクシンイミド（HOSu）、ジメチルアミノピリジン（DMAPI）などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

10

20

【0235】

各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、ジクロロビス（トリエチルホスフィン）パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）などのパラジウム化合物；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル化合物；塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（III）などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅（I）などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類などが挙げられる。

30

【0236】

各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化ニリンが用いられるが、五硫化ニリンの他に、2,4-ビス（4-メトキシフェニル）-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド（Lawesson試薬）などの1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

40

【0237】

各工程において、Wohler-Ziegler反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド（NBS）、N-クロロスクシンイミド（NCS）、臭素、塩化スルフルルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

【0238】

各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる

50

。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような２段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

【０２３９】

各工程において、Arbuzov反応を行う場合、使用される試薬としては、プロモ酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルホスファイトやトリ（イソプロピル）ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

【０２４０】

各工程において、スルホン酸エステル化反応を行う場合、使用されるスルホン化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

【０２４１】

各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、tert-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するtert-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

【０２４２】

各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

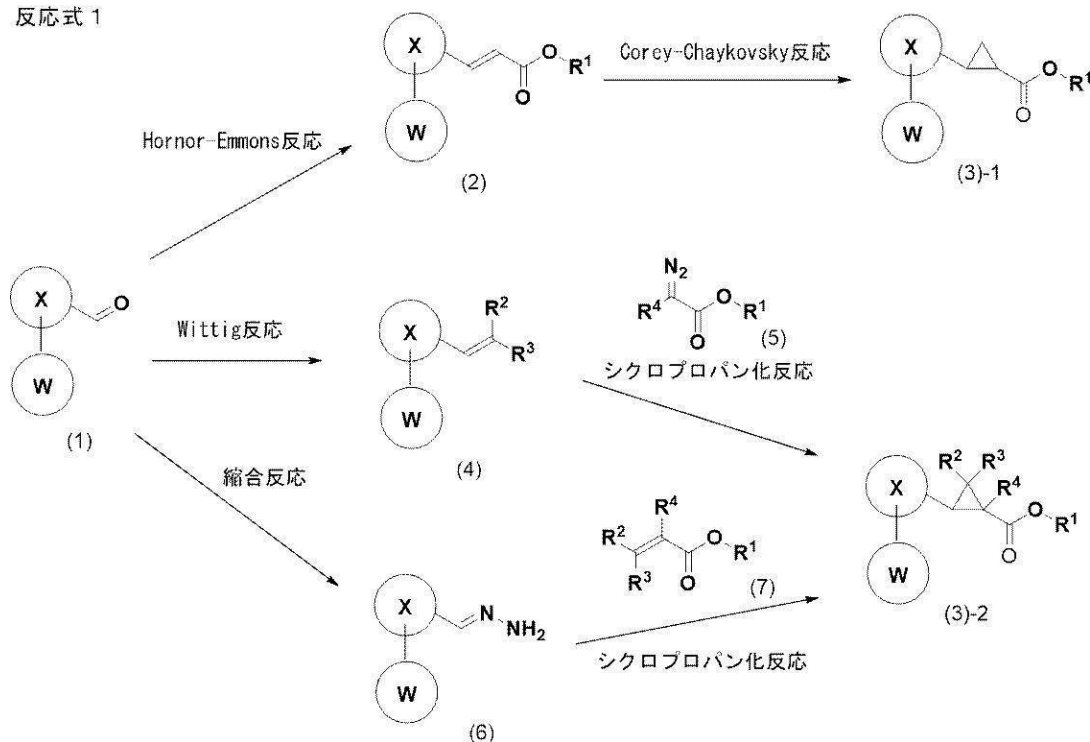
【０２４３】

後述の反応式３で用いられる化合物（３）のうち、下図に示す化合物（３）－１および（３）－２は、化合物（１）より以下の反応式１に示す方法で製造することができる。式中、 R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、その他の各記号は前記と同義である。

【０２４４】

【化４０】

反応式１



【0245】

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、前記「置換されていてもよい炭化水素基」のうち、炭化水素基が C_{1-6} アルキル基であるものが挙げられる。

【0246】

化合物(1)は、市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0247】

化合物(3)-1は塩基の存在下、化合物(2)とスルホニウム塩の Corey-Chaykovsky 反応によって製造することができる。用いられるスルホニウム塩としては、トリメチルスルホニウムヨードなどが挙げられる。用いられる塩基としては、無機塩基類、金属アルコキシド類、アルカリ金属水素化物類などが挙げられる。

10

【0248】

化合物(6)は化合物(1)とヒドラジン水和物との縮合反応によって製造することができる。

【0249】

化合物(3)-2は金属触媒の存在下、化合物(4)と化合物(5)のシクロプロパン化反応によって製造することができる。使用される金属触媒としては、酢酸ロジウム(II)ダイマーなどのロジウム化合物、ジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II)ダイマーなどのルテニウム化合物などが挙げられる。

20

【0250】

化合物(3)-2は酸化剤の存在下、化合物(6)と化合物(7)のシクロプロパン化反応によっても製造することができる。使用される酸化剤としては、ヨードソベンゼンなどの超原子価ヨウ素化合物、酸化マンガン(IV)などが挙げられる。

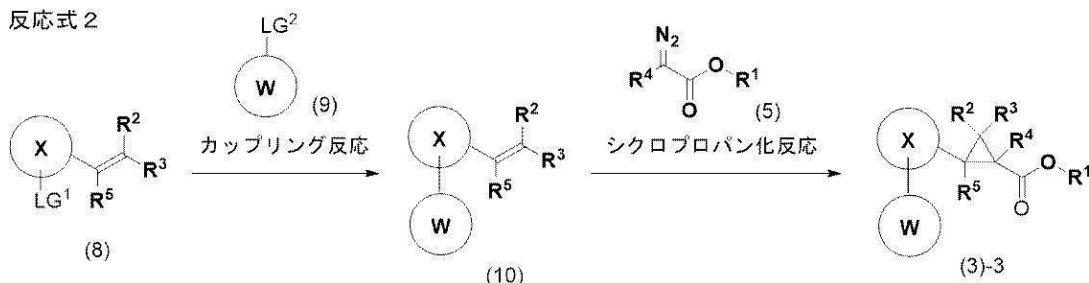
【0251】

後述の反応式3で用いられる化合物(3)のうち、下図に示す化合物(3)-3は、化合物(8)より以下の反応式2に示す方法で製造することができる。式中、 LG^1 および LG^2 は、それぞれ独立して脱離基を示し、 R^5 は、水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、その他の各記号は前記と同義である。

【0252】

【化41】

反応式2



30

【0253】

LG^1 で示される「脱離基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ)、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ(例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)等が挙げられる。

40

【0254】

LG^2 で示される「脱離基」としては、置換されていてもよいジヒドロキシボリル(例えば、ジヒドロキシボリル、ピナコラートボリル)等が挙げられる。

【0255】

R^5 で示される「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基」としては、前記「置換さ

50

れていてもよい炭化水素基」のうち、炭化水素基が C_{1-6} アルキル基であるものが挙げられる。

【0256】

化合物(8)および化合物(9)は、市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0257】

化合物(3)－3は金属触媒の存在下、化合物(10)と化合物(5)のシクロプロパン化反応によって製造することができる。使用される金属触媒としては、酢酸ロジウム(II)ダイマーなどのロジウム化合物、ジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II)ダイマーなどのルテニウム化合物などが挙げられる。

10

【0258】

化合物(11)は、化合物(3)より以下の反応式3に示す方法で製造することができる。式中、各記号は前記と同義である。

【0259】

【化42】

反応式3



20

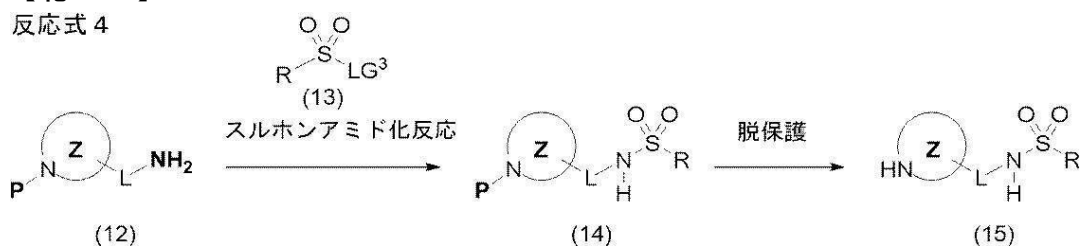
【0260】

化合物(15)は、化合物(12)より以下の反応式4に示す方法で製造することができる。式中、 LG^3 は脱離基を示し、Pは保護基を示し、その他の各記号は前記と同義である。

【0261】

【化43】

反応式4



30

【0262】

LG^3 で示される「脱離基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ(例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ)、 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルオキシ(例えば、ベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)等が挙げられる。

40

【0263】

Pで示される「保護基」としては、上記「アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基」として例示したものが挙げられる。

【0264】

化合物(12)は、市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0265】

化合物(14)は、化合物(12)と化合物(13)とのスルホンアミド化反応によって

50

製造することができる。使用される化合物（１３）としては、スルホニルクロリド、スルファモイルクロリドなどが挙げられる。化合物（１３）は、市販品をそのまま用いるか、自体公知の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

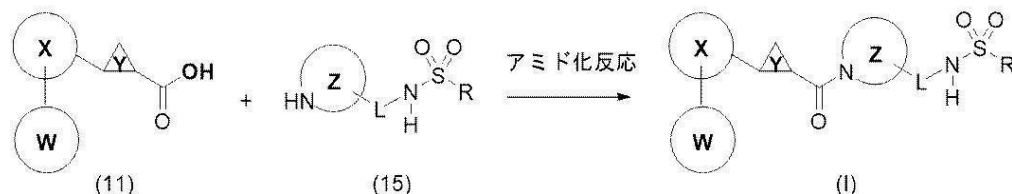
【０２６６】

化合物（Ⅰ）は、化合物（１１）および化合物（１５）より以下の反応式５に示す方法で製造することができる。式中、各記号は前記と同義である。

【０２６７】

【化４４】

反応式５



10

【０２６８】

このようにして得られた化合物（Ⅰ）において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。ここで、化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、アシル化反応、ウレア化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応等が挙げられる。

20

【０２６９】

上記製造法において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【０２７０】

上記製造法により得られた化合物（Ⅰ）は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィー等によって単離精製することができる。

化合物（Ⅰ）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物（Ⅰ）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（Ⅰ）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（Ⅰ）に包含される。

30

ここで、光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。

化合物（Ⅰ）は、結晶であってもよい。

化合物（Ⅰ）の結晶（以下、本発明の結晶と略記することがある）は、化合物（Ⅰ）に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

【０２７１】

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuch i、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（METTLER TOLLEDO, DSC1）等を用いて測定される融点を意味する。

40

一般に、融点は、測定機器、測定条件等によって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現）に優れ、医薬として極めて有用である。

【０２７２】

化合物（Ⅰ）はプロドラッグとして用いてもよい。化合物（Ⅰ）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（Ⅰ）に変換する化合物

50

、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（Ⅰ）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（Ⅰ）に変化する化合物である。

化合物（Ⅰ）のプロドラッグとしては、

化合物（Ⅰ）のアミノ基がアシル化、アルキル化またはリン酸化された化合物（例、化合物（Ⅰ）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化または *tert*-ブチル化された化合物）；

化合物（Ⅰ）のヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化またはホウ酸化された化合物（例、化合物（Ⅰ）のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化またはジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；

化合物（Ⅰ）のカルボキシ基がエステル化またはアミド化された化合物（例、化合物（Ⅰ）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化またはメチルアミド化された化合物）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ⅰ）から製造することができる。

【０２７３】

また、化合物（Ⅰ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（Ⅰ）に変化するものであってもよい。

本明細書において、プロドラッグは塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前述の式（Ⅰ）で示される化合物の塩として例示したものが挙げられる。

また、化合物（Ⅰ）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{125}I ）等で標識されていてもよい。

同位元素で標識または置換された化合物（Ⅰ）は、例えば、陽電子断層法（*Positron Emission Tomography*：PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用である。

さらに、化合物（Ⅰ）は、水和物であっても、非水和物であっても、無溶媒和物（例えば、無水物）であっても、溶媒和物（例えば、水和物）であってもよい。

さらに、 ^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も、化合物（Ⅰ）に包含される。

さらに、化合物（Ⅰ）は、医薬上許容される共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的特性（例えば、構造、融点、融解熱、吸湿性、溶解性および安定性）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

【０２７４】

化合物（Ⅰ）またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物（医薬とも呼ぶ）とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

【0275】

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。

10

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。

20

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。

30

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

40

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアが挙げられる。

【0276】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤）、坐剤（例、直腸

50

坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。本発明化合物および本発明の医薬は経口的あるいは非経口的（例、直腸内、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、膣内、腹腔内、腫瘍内部、腫瘍の近位等への投与および直接的な病巣への投与）に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

【0277】

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。

【0278】

コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル-メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0279】

本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

【0280】

本発明化合物は、優れたオレキシン2型受容体作動活性を有し、オレキシン2型受容体と関連した多様な神経学的および精神医学的疾患のリスクを治療し、予防し、寛解させ得る。本発明化合物は、例えば、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症症候群（たとえば、クライネレヴィン症候群、過眠を伴う大うつ病、レビー小体型認知症、パーキンソン病、進行性核上性麻痺、プラダウィリー症候群、メビウス症候群、低換気症候

10

20

30

40

50

群、ニーマンピック病C型、脳挫傷、脳梗塞、脳腫瘍、筋ジストロフィー、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、ギランバレー症候群、ラスムッセン脳炎、ウェルニッケ脳炎、辺縁系脳炎、橋本脳症）、昏睡、意識の消失、肥満（例えば、悪性肥満細胞、外因性肥満、過インシュリン性肥満症、過血漿性肥満、下垂体性肥満、減血漿性肥満症、甲状腺機能低下肥満症、視床下部性肥満、症候性肥満症、小児肥満、上半身肥満、食事性肥満症、性機能低下性肥満、全身性肥満細胞症、単純性肥満、中心性肥満）、インスリン抵抗性症候群、アルツハイマー病、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症、睡眠攪乱、睡眠問題、不眠症、断続性睡眠、夜間間代性筋痙攣、REM睡眠中断、時差ぼけ、時差ぼけ症候群、交代性勤務者の睡眠障害、睡眠異常、夜驚症、鬱病、大鬱病、夢遊病、遺尿症、睡眠障害、アルツハイマー性夕暮れ症、概日リズムと関連した疾患、線維筋痛症、睡眠の質の低下から生じる状態、過食、強迫性摂食障害、肥満関連疾患、高血圧、糖尿病、血漿インスリン濃度およびインスリン抵抗性の上昇、高脂質血症、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌、結腸癌、癌、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓病、心臓の異常な鼓動、不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、心不全、冠動脈性心疾患、心臓血管障害、突然死、多嚢胞性卵巣疾患、頭蓋咽頭腫、フローリッヒ症候群、成長ホルモン欠乏者、正常変異型低身長、ターナー症候群、急性リンパ球芽性白血病を罹患している子供、症候群X、生殖系ホルモン異常、受胎能力の低下、不妊、男性の性腺機能低下、女性の男性型多毛症などの性および生殖機能障害、妊婦肥満と関連した胎児の欠陥、肥満関連胃食道逆流などの胃腸の運動性の疾患、肥満低換気症候群（ピックウィック症候群）、呼吸困難などの呼吸性疾患、脈管系の全身性炎症などの炎症、動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、下背部痛、胆嚢疾患、痛風、腎臓癌、左心室肥大の危険を低下させるなどの肥満の二次的な結果の危険性、片頭痛、頭痛、神経因性疼痛、パーキンソン病、精神病、統合失調症、顔面潮紅、寝汗、性器／泌尿器系の疾患、性機能または受胎能力に関する疾患、気分変調性障害、双極性障害、双極性Ⅰ障害、双極性Ⅱ障害、循環気質障害、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック発作、パニック障害、外傷後ストレス障害、分離不安障害、社交恐怖症、不安障害、心臓バイパス手術および移植後の脳性欠損症などの急性神経学的および精神医学的障害、脳卒中、虚血性脳卒中、脳虚血、脊髄外傷、頭部外傷、周産期低酸素症、心停止、低血糖性神経損傷、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、眼損傷、網膜症、認知障害、筋攣縮、振戦、癲癇、筋痙攣と関連する障害、譫妄、健忘障害、加齢関連性認知低下、統合失調感情障害、妄想性障害、薬物依存症、運動異常症、慢性疲労症候群、疲労、投薬誘発性パーキンソン症候群、ジル・ド・ラ・トゥレット症候群、舞踏病、ミオクロヌス、チック、下肢むずむず症候群、ジストニア、ジスキネジア、注意欠陥多動障害（ADHD）、行為障害、尿失禁、離脱症状、三叉神経痛、聴力損失、耳鳴、神経損傷、網膜症、黄斑変性症、嘔吐、脳浮腫、疼痛、骨痛、関節痛、歯痛、カタプレキシー、外傷性脳障害などの各種疾患の予防また治療薬として有用である。

10

20

30

40

50

【0281】

特に、本発明化合物は、ナルコレプシー、特発性過眠症、過眠症、睡眠時無呼吸症候群、ナルコレプシー様症状を伴うナルコレプシー症候群、日中の過眠を伴う過眠症症候群（例えば、パーキンソン病、ギランバレー症候群やクライネレヴィン症候群）、アルツハイマー病、肥満、インスリン抵抗性症候群、心不全、骨量減少に関わる疾患、敗血症、昏睡などの意識障害、麻酔による副作用や合併症などの治療または予防、および麻酔拮抗薬として有用である。

【0282】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の患者に経口または非経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.1～50mg/kg体重、さらに好ましくは0.5～20mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

【0283】

本発明化合物は、他の薬物（以下、併用薬物と略記する）と組み合わせて用いることが

できる。

本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

(1) 本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

(2) 患者の症状(軽症、重症など)に応じて、本発明化合物と併用する薬物を選択することができる、

(3) 本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

(4) 本発明化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(5) 本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

10

【0284】

以下、本発明化合物と併用薬物を併用して使用することを「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

20

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬物とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) 本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明化合物; 併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬物の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。

30

例えば、本発明の併用剤における本発明化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~100重量%、好ましくは約0.1~50重量%、さらに好ましくは約0.5~20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01~100重量%、好ましくは約0.1~50重量%、さらに好ましくは約0.5~20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1~99.99重量%、好ましくは約10~90重量%程度である。

40

また、本発明化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

【0285】

併用薬物としては、たとえば以下が挙げられる。ナルコレプシー治療薬(例、メチルフェニデート、アンフェタミン、ペモリン、フェネルジン、プロトリプチリン、ナトリウムオキシベート、モダフィニル、カフェイン)、抗肥満薬(アンフェタミン、ベンズフェタミン、プロモクロプチン、ププロピオン、ジエチルプロピオン、エグゼナチド、フェンフルラミン、リオチロニン、リラグルチド、マジンドール、メタンフェタミン、オクトレオチド、オクトレオチド、オルリスタット、フェンジメトラジン、フェンジメトラジン、フ

50

エンメトラジン、フェンテルミン、Q n e x a（登録商標）、フェニルプロパノールアミン、プラムリンチド、プロピルヘキセドリン、リコンビナント レブチン、シブトラミン、トピラマート、ジメリジン、ゾニサミド、ロルカセリン、メトホルミン）、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジル、リバスチグミン、ガラントミン、ザナペジル、イデベノン、タクリン）、抗認知症剤（例、メマンチン）、βアミロイド蛋白産生、分泌、蓄積、凝集および／または沈着抑制剤、βセクレターゼ阻害剤（例、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-（N，N-ジメチルアミノ）メチルテトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-（N，N-ジプロピルアミノ）メチルテトラリン、2-（N，N-ジメチルアミノ）メチル-6-（4'-メトキシビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、6-（4-ビフェニル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジエチルアミノ）エチル〕テトラリン、2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕-6-（4'-メチルビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕-6-（4'-メトキシビフェニル-4-イル）メトキシテトラリン、6-（2'，4'-ジメトキシビフェニル-4-イル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、6-〔4-（1，3-ベンゾジオキソール-5-イル）フェニル〕メトキシ-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、6-（3'，4'-ジメトキシビフェニル-4-イル）メトキシ-2-〔2-（N，N-ジメチルアミノ）エチル〕テトラリン、その光学活性体、その塩およびその水和物、OM 99-2（国際公開01／00663））、γセクレターゼ阻害作用剤、βアミロイド蛋白凝集阻害作用剤（例、PTI-00703、ALZHEMED（NC-531）、PPI-368（特表平11-514333）、PPI-558（特表2001-500852）、SKF-74652（Biochem. J.（1999），340（1），283-289））、βアミロイドワクチン、βアミロイド分解酵素等、脳機能賦活薬（例、アニラセタム、ニセルゴリン）、パーキンソン病治療薬〔（例、ドーパミン受容体作動薬（例、L-ドーパ、プロモクリプチン、パーゴライド、タリペキソール、プラミペキソール、カベルゴリン、アマンタジン）、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬（例、デプレニル、セルジリン（セレギリン）、レマセミド、リルゾール）、抗コリン剤（例、トリヘキシフェニジル、ビペリデン）、COMT阻害剤（例、エンタカポン）〕、筋萎縮性側索硬化症治療薬（例、リルゾール等、神経栄養因子）、認知症の進行に伴う異常行動、徘徊等の治療薬（例、鎮静剤、抗不安剤）、アポトーシス阻害薬（例、CPI-1189、IDN-6556、CEP-1347）、神経分化・再生促進剤（例、レテプリニム、キサリプロデン（Xaliproden；SR-57746-A）、SB-216763、Y-128、VX-853、prosaptide、5，6-ジメトキシ-2-〔2，2，4，6，7-ペンタメチル-3-（4-メチルフェニル）-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル〕イソインドリン、5，6-ジメトキシ-2-〔3-（4-イソプロピルフェニル）-2，2，4，6，7-ペンタメチル-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル〕イソインドリン、6-〔3-（4-イソプロピルフェニル）-2，2，4，6，7-ペンタメチル-2，3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル〕-6，7-ジヒドロ-5H-〔1，3〕ジオキソロ〔4，5-f〕イソインドールおよびその光学活性体、塩、水和物）、非ステロイド系抗炎症薬（メロキシカム、テノキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン等）、ステロイド薬（デキサメサゾン、ヘキサストロール、酢酸コルチゾン等）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）、抗サイトカイン薬（例、TNF阻害薬、MAPキナーゼ阻害薬）、尿失禁・頻尿治療剤（例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピペリン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（例、（クエン酸）シルденаフィル）、ドーパミン作動薬（例、アポモルフィン）、抗不整脈薬（例、メキシレチン）、性ホルモンまたはその誘導体（例、プロゲステロン、エストラジオール、安息香酸エストラジオール）、骨粗鬆症治療剤（例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イプリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸

10

20

30

40

50

ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム)、副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシウム受容体拮抗薬、不眠症治療薬(例、ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤、メラトニン作動薬、オレキシン受容体拮抗薬)、統合失調症治療薬(例、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬;クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬;代謝型グルタミン酸受容体またはイオンチャネル共役型グルタミン酸受容体に作用する薬剤;ホスホジエステラーゼ阻害薬)、ベンゾジアゼピン系薬剤(クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、クロラゼブ酸カリウム、ロラゼパム、クロナゼパム、アルプラゾラム等)、L-型カルシウムチャネル阻害薬(プレガバリン等)、三環性または四環性抗うつ薬(塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸デシプラミン、塩酸クロミプラミン等)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(マレイン酸フルボキサミン、塩酸フロキセチン、臭酸シタロプラム、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、シュウ酸エスシタロプラム等)、セロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(塩酸ベンラファキシン、塩酸デュロキセチン、塩酸デスベンラファキシン等)、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(メシル酸レボキセチン等)、ミルタザピン、塩酸トラゾドン、塩酸ネファゾドン、塩酸ブプロピオン、マレイン酸セチプチリン、5-HT_{1A}作動薬(塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、塩酸オセモゾタン等)、5-HT_{2A}拮抗薬、5-HT_{2A}逆作動薬、5-HT₃拮抗薬(シアメマジン等)、心臓選択的ではないβ阻害薬(塩酸プロプラノロール、塩酸オキシプレノロール等)、ヒスタミンH₁拮抗薬(塩酸ヒドロキシジン等)、CRF拮抗薬、その他の抗不安薬(メプロバメート等)、タキキニン拮抗薬(MK-869、サレデュタント等)、代謝型グルタミン酸受容体に作用する薬剤、CCK拮抗薬、β3アドレナリン拮抗薬(塩酸アミベグロン等)、GAT-1阻害薬(塩酸チアガビン等)、N-型カルシウムチャネル阻害薬、2型炭酸脱水素酵素阻害薬、NMDAグリシン部位作動薬、NMDA拮抗薬(メマンチン等)、末梢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬、バソプレッシン拮抗薬、バソプレッシンV1b拮抗薬、バソプレッシンV1a拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、オピオイド拮抗薬、オピオイド作動薬、ウリジン、ニコチン酸受容体作動薬、チロイドホルモン(T3、T4)、TSH、TRH、MAO阻害薬(硫酸フェネルジン、硫酸トラニルシプロミン、モクロベミド等)、双極性障害治療薬(炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリジン、リルゾール、フェルバメート等)、カンナビノイドCB1拮抗薬(リモナバント等)、FAAH阻害薬、ナトリウムチャネル阻害薬、抗ADHD薬(塩酸メチルフェニデート、塩酸メタンフェタミン等)、アルコール依存症治療薬、自閉症治療薬、慢性疲労症候群治療薬、痙攣治療薬、線維筋痛症治療薬、頭痛治療薬、禁煙のための治療薬、重症筋無力症治療薬、脳梗塞治療薬、躁病治療薬、過眠症治療薬、疼痛治療薬、気分変調症治療薬、自律神経失調症治療薬、男性および女性の性機能障害治療薬、片頭痛治療薬、病的賭博治療薬、下肢静止不能症候群治療薬、物質依存症治療薬、アルコール関連症の治療薬、過敏性腸症候群治療薬、コレステロール低下薬のような脂質異常症治療薬(スタチンシリーズ(プラバスタチンナトリウム、アトロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン等)、フィブレート(クロフィブレート等)、スクワレン合成阻害薬)、異常行動治療薬または認知症による放浪癖の抑制薬(鎮静薬、抗不安薬等)、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高血圧治療薬、低血圧治療薬、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、抗癌剤など。

10

20

30

40

【0286】

上記併用薬物は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

さらに、本発明化合物を上記各疾患に適用する際に、生物製剤(例、抗体医薬、核酸または核酸誘導体、アプタマー薬、ワクチン製剤)と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法等と併用すること、薬剤を用いない精神科領域での治療法と併用することも可能である。

抗体医薬およびワクチン製剤としては、例えば、アンジオテンシンIIに対するワクチン製剤、CETPに対するワクチン製剤、CETP抗体、TNFα抗体や他のサイトカインに対する抗体、アミロイドβワクチン製剤、1型糖尿病ワクチン(例、Peptor社のDIAPEP-277)、抗HIV抗体やHIVワクチン製剤等の他、サイトカイン、

50

レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤、血中の凝固・線溶系に関与する酵素や蛋白に関する抗体あるいはワクチン、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に対する抗体あるいはワクチン製剤等が挙げられる。その他、GHやIGF等の成長因子に関わる生物製剤との併用も可能である。

遺伝子治療法としては、例えば、サイトカイン、レニン・アンジオテンシン系酵素およびその産物、G蛋白、G蛋白共役型受容体およびそのリン酸化酵素に関連する遺伝子を用いた治療法、NFκBデコイ等のDNAデコイを用いる治療方法、アンチセンスを用いる治療方法、血中脂質代謝に関与する酵素や蛋白に関連する遺伝子（例、コレステロールまたはトリグリセリドまたはHDL-コレステロールまたは血中リン脂質の代謝、排泄、吸収に関連する遺伝子）を用いた治療法、末梢血管閉塞症等を対象とした血管新生療法に関与する酵素や蛋白（例、HGF、VEGF等の増殖因子）に関連する遺伝子を用いた治療法、糖代謝やインスリン抵抗性に関与する蛋白に関連する遺伝子を用いた治療法、TNF等のサイトカインに対するアンチセンス等が挙げられる。

10

薬剤を用いない精神科領域での治療法としては、修正電気痙攣療法、脳深部刺激療法、反復経頭蓋磁気刺激療法、認知行動療法を含む心理療法等が挙げられる。

また、本発明化合物は、心臓再生、腎再生、膵再生、血管再生等各種臓器再生法や骨髄細胞（骨髄単核細胞、骨髄幹細胞）を利用した細胞移植療法、組織工学を利用した人工臓器（例、人工血管、心筋細胞シート）と併用することも可能である。

20

【実施例】

【0287】

本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

【0288】

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLC（Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー）による観察下に行った。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60 F254を用い、展開溶媒として、カラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いた溶媒を用いた。また、検出にはUV検出器を採用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合はアミノプロピルシラン結合シリカゲルを、DIOLと記載した場合は3-（2,3-ジヒドロキシプロポキシ）プロピルシラン結合シリカゲルを用いた。分取HPLC（高速液体クロマトグラフィー）は、カラム：Boston

30

Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 μm)、Xtimate C18 (100 mm x 30 mm, 3 μm)、Gemini NX C18 (150 mm x 30 mm, 5 μm)、YMC Triart C18 (250 mm x 50 mm, 7 μm)、Exsil plus C18 (150 mm x 50 mm, 5 μm)、またはWater Xbridge C18 (150 mm x 30 mm, 5 μm)

40

、移動相：0.05% アンモニア水/MeCN、の条件を用いた。C18と記載した場合はオクタ

デシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。

【0289】

¹H NMRの解析にはACD/SpecManager（商品名）ソフトウェアなどを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンピークが非常に緩やかなピークについては記載していないことがある。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値（found）を示す。通常、分子イオンピークが観測さ

50

れるがフラグメントイオンとして観測されることがある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

【0290】

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

MS：マスペクトル

M：モル濃度

N：規定度

CDCl₃：重クロロホルム

DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド

¹H NMR：プロトン核磁気共鳴

10

LC/MS：液体クロマトグラフ質量分析計

ESI：electrospray ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI：atmospheric pressure chemical ionization、大気圧化学イオン化

IPE：ジイソプロピルエーテル

IPA：2-プロパノール

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

THF：テトラヒドロフラン

MeOH：メタノール

MeCN：アセトニトリル

20

NMP：N-メチルピロリドン

CPME：シクロペンチルメチルエーテル

DME：1,2-ジメトキシエタン

DMSO：ジメチルスルホキシド

DCM：ジクロロメタン

DCE：ジクロロエタン

EtOH：エタノール

XPhos Pd G3：(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩

SFC：超臨界流体クロマトグラフィー

30

HATU：1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート

HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

EDCI：N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩

TEA：トリエチルアミン

DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン

NaH：水素化ナトリウム

Boc：tert-ブトキシカルボニル

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

CO₂：二酸化炭素

40

Pd/C：パラジウム炭素

Na₂SO₄：無水硫酸ナトリウム

NaBH₄：水素化ホウ素ナトリウム

LiBH₄：リチウム ボロヒドリド

PPh₃：トリフェニルホスフィン

DIAD：ジイソプロピル アゾジカルボキシラート

rt：室温

EtOAc：酢酸エチル

Tf₂O：トリフルオロメタンスルホン酸無水物

TBAF：フッ化テトラブチルアンモニウム

50

SPhos: 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル

DBU: 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

(S,S)-pybox(iPr): (S,S)-2,6-ビス(4-イソプロピル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン

Pd(OH)₂: パラジウム(II) 水酸化物

リンドラー触媒: パラジウム-炭酸カルシウム

NaHCO₃: 炭酸水素ナトリウム

Boc₂O: ジ-tert-ブチル ジカーボネート

Cs₂CO₃: 炭酸セシウム

CuCl: 塩化銅(I)

Pd(OAc)₂: 酢酸パラジウム(II)

MeMgBr: メチルマグネシウム ブロミド

MsCl: メタンスルホンル クロリド

TsOH: p-トルエンスルホン酸

HCl: 塩化水素

BuLi: ブチルリチウム

【0291】

実施例23

N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

【0292】

A) tert-ブチル (S)-3-(メチルスルホンアミド)ピロリジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル (S)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシラート (4.93 g) と THF (20 mL) の混合物に、0 °C でトリエチルアミン (5.53 mL) とメタンスルホン酸無水物 (4.61 g) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物を0 °C で酢酸エチルおよび水で希釈後、酢酸エチルで

抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルパッドを通過させ、減圧下濃縮し、標題化合物 (6.39 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (9H, s), 1.69-1.88 (1H, m), 1.97-2.14 (1H, m),

2.94 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J = 10.9, 5.6 Hz), 3.14-3.27 (1H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.43-3.53 (1H, m), 3.80-3.93 (1H, m), 7.34 (1H, s).

【0293】

B) (S)-N-(ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩

tert-ブチル (S)-3-(メチルスルホンアミド)ピロリジン-1-カルボキシラート (6.39 g) および 4 M 塩化水素 酢酸エチル溶液 (72.5 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。生じた懸濁液に、攪拌しながらヘプタン (50 mL) を加え、沈殿物を集め、酢酸エチルで洗浄し

、50 °C で乾燥し、標題化合物 (3.71 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.81-1.96 (1H, m), 2.09-2.23 (1H, m), 2.99 (3H, s),

3.05 (1H, dd, J = 12.0, 5.3 Hz), 3.13-3.28 (2H, m), 3.33-3.39 (1H, m), 3.96-4.10 (1H, m), 7.48 (1H, br s), 8.93 (2H, br s).

【0294】

C) rac-エチル (1R,2R)-2-(2-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシラート

カリウム tert-ブトキシド (42.2 g) と DMSO (400 mL) の混合物に、トリメチルスルホキシニウムヨージド (82.8 g) を室温で少しずつ加えた。同温で1時間攪拌した後、エチ

ル (E)-3-(2-ブロモフェニル)アクリラート (80.0 g) の DMSO (400 mL) 溶液を加え、さらに同温で12時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー（酢酸エチル/石油エーテル）で精製し、標題化合物（34.4 g）を得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.36 (4H, m), 1.61-1.67 (1H, m), 1.75-1.83 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 4.14-4.28 (2H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 7.19-7.26 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz).

【0295】

D) *rac*-エチル (1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

rac-エチル (1*R*,2*R*)-2-(2-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート (5.00 g)、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸 (8.80 g)、DME (60 mL)、および水 (50 mL) の混

合物に、Xphos Pd G3 (1.57 g)とリン酸三カリウム (11.8 g) を加え、窒素雰囲気下100 °C で12時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で

洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/石油エーテル）で精製し、標題化合物（3.73 g）を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.3.

【0296】

E) *rac*-(1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

rac-エチル (1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート (3.73 g) と EtOH (40 mL) の混合物に、水酸化ナトリウム水溶液 (4.93 g/20 mL) を加え、室温で12時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、水で希釈し、2 M 塩酸 で pH を 4 に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (3.37 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.37 (1H, m), 1.40-1.47 (1H, m), 1.70-1.76 (1H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 6.94-7.03 (2H, m), 7.15 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.26-7.41 (4H, m)

【0297】

F) N-{(3*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドと N-{(3*S*)-1-[(1*S*,2*S*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物

rac-(1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カル

ボン酸 (2.00 g)、(S)-N-(ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩 (1.46 g)、HATU (2.91 g) および DMF (15 mL) の混合物に、DIPEA (3.77 g) を加え、室温で12時間撹拌した。混合物を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー（C18、メタノール/水）で精製し、標題化合物（1.53 g）を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.1.

【0298】

G) N-{(3*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

N-{(3*S*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドと N-{(3*S*)-1-[(1*S*,2*S*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イ

ル}メタンスルホンアミドの混合物 (4.10 g) を SFC (カラム: Phenomenex-Cellulose-2、250 mm x 50 mm, 10 μm 、移動相: CO_2 /0.1% アンモニア水含有 EtOH = 55/45 v/v) にて

分取し、保持時間の小さいフラクションを濃縮した。残渣を MeCN (10 mL) と水 (50

10

20

30

40

50

mL) に溶解させ凍結乾燥した。得られた固体を石油エーテル/酢酸エチルで粉末化して、
 標題

化合物 (1.31 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24-1.32 (1H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.58-1.72 (1H, m), 1.78-2.10 (1H, m), 2.10-2.30 (1H, m), 2.32-2.43 (1H, m), 2.98 (3H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.27-3.76 (4H, m), 3.94-4.12 (1H, m), 4.67-4.99 (1H, m), 6.91-7.05 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.22-7.41 (4H, m).
 【0299】

実施例24

N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

10

【0300】

A) tert-ブチル (S)-3-(メチルスルホンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル (S)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (11.4 g) と THF (50 mL) の混合物に、0 °C でトリエチルアミン (11.9 mL) とメタンスルホン酸無水物 (9.92 g) を加え、室温で終夜攪拌した。混合物を 0 °C で酢酸エチルおよび水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルパッドを通過させ、減圧下濃縮し、標題化合物 (14.9 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.40-1.80 (12H, m), 1.87-2.01 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.19-3.34 (2H, m), 3.35-3.57 (2H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 4.54 (1H, br d, $J = 6.0$ Hz).

20

【0301】

B) (S)-N-(ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩

tert-ブチル (S)-3-(メチルスルホンアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (14.9 g) および 4 M 塩化水素 CPME 溶液 (134 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。CPME をデカンテーションにて除去し、残ったガム状物質を乾燥し、標題化合物 (10.0 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.37-2.00 (4H, m), 2.62-2.85 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.04-3.17 (1H, m), 3.20-3.33 (1H, m), 3.47-3.61 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.87-9.26 (2H, m).

30

【0302】

C) N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドと N-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物

rac-(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カル

ボン酸 (3.00 g)、(S)-N-(ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩 (2.35 g)、HATU (4.37 g) および DMF (30 mL) の混合物に、DIPEA (5.65 g) を加え、室温で12時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (4.93 g) を得た。

40

MS: $[M+H]^+$ 435.1.

【0303】

D) N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドと N-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-

50

(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル

メタンスルホンアミドの混合物 (4.93 g) をSFC (カラム: Phenomenex-Cellulose-2、250 mm x 50 mm, 10 μm、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有EtOH = 55/45 v/v) にて

分取し、保持時間の小さいフラクションを濃縮した。残渣をMeCN (10 mL) と水 (50 mL) に溶解させ凍結乾燥し、標題化合物 (1.56 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.36 (1H, m), 1.43-1.50 (1H, m), 1.51-1.61 (1H, m), 1.78-2.02 (4H, m), 2.20-2.42 (1H, m), 2.77-3.04 (3H, m), 3.27-3.92 (5H, m), 4.47-4.77 (1H, m), 6.92-7.42 (7H, m).

10

【0304】

実施例25

N-{(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミド

【0305】

A) tert-ブチル 4-(メチルスルホンアミド)アゼパン-1-カルボキシラート

tert-ブチル 4-アミノアゼパン-1-カルボキシラート (20.0 g) とDCM (180 mL) の混合

物に、トリエチルアミン (18.9 g) とメタンスルホニルクロリド (13.9 g) を0 °Cで加え、室温で16時間撹拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を、食塩水で洗

20

浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (28.5 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 1.65-2.15 (5H, m), 2.95 (3H, s), 3.06-3.67 (6H, m), 4.64 (1H, d, J = 7.6 Hz).

【0306】

B) N-(アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩

tert-ブチル 4-(メチルスルホンアミド)アゼパン-1-カルボキシラート (28.5 g) と4 M 塩化水素 ジオキサン溶液 (100 mL) の混合物を室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去

し、標題化合物 (23.5 g) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53-2.14 (6H, m), 2.90-3.21 (7H, m), 3.35-3.52 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 6.8 Hz), 9.16 (2H, brs).

【0307】

C) rac-N-{(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-{(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物

rac-(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カル

ボン酸 (150 mg)、N-(アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩 (150 mg)、DIPEA (212 mg) およびDMF (5.0 mL) の混合物に、HATU (312 mg) を0 °Cで加え、室温で12時間

40

撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05% アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (105 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 449.3.

【0308】

D) N-{(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミド

rac-N-{(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロ

50

ロ

パン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-{(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物 (105 mg) をSFC (カラム: Phenomene x-Cellulose-2、250 mm x 30 mm, 5 μ m、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有MeOH = 45/55 v/v) にて分取し、保持時間の最も小さいフラクションを濃縮し、残渣をMeCN (3.0 mL) と水 (3.0 mL) に溶解させ凍結乾燥し、粗生成物 (45 mg) を得た。これをさらにSFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG、250 mm x 30 mm, 10 μ m、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有IPA = 60/40 v/v) にて分取し、保持時間の小さいフラクションを濃縮した。残渣をMeCN (3.0 mL) と水 (3.0 mL) に溶解させ凍結乾燥し、標題化合物 (13 mg) を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.28 (1H, m), 1.46-1.53 (1H, m), 1.57-2.40 (8H, m), 2.95-2.97 (3H, m), 3.17-3.78 (5H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 6.90-7.14 (3H, m), 7.26-7.41 (4H, m).

【0309】

実施例195

N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピ

20

ロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

【0310】

A) エチル (2E)-3-(2-ブromo-6-フルオロフェニル)プロパ-2-エノアート

エチル 2-ジエトキシホスホリルアセタート (64.6 g) とTHF (450 mL) の混合物に、60%

NaH (10.6 g) を0 °Cで加えた。室温で15分間攪拌した後、2-ブromo-6-フルオロベンズアルデヒド (45.0 g) を加え、同温で2時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製し、標題化合物 (59.8 g) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.61-6.69 (1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.12-7.20 (1H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 16.4 Hz).

【0311】

B) rac-エチル (1R,2R)-2-(2-ブromo-6-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

カリウム tert-ブトキシド (14.7 g) とDMSO (250 mL) の混合物に、トリメチルスルホキシニウムヨージド (28.8 g) を室温で加えた。同温で30分間攪拌した後、エチル (2E)-3-(2-ブromo-6-フルオロフェニル)プロパ-2-エノアート (29.8 g) のDMSO (250 mL) の溶液を加え、さらに同温で6時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停

40

止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製した。同反応を2バッチ実施し、標題化合物 (42.2 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.44-1.52 (1H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 4.16-4.28 (2H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.02-7.11 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m).

【0312】

C) rac-エチル (1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

50

rac-エチル (1R,2R)-2-(2-ブromo-6-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシラート (15.0 g)、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸 (33.0 g)、およびDME (100 mL) の

混合物に、リン酸三カリウム水溶液 (33.3 g/100 mL) とXphos Pd G3 (4.42 g) を加え、100 °C で16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食

塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05 %

アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (2.00 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 321.0.

【0313】

D) rel-エチル (1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラート

rac-エチル (1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラート (1.00 g) をSFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OD-H、250 mm x 30

mm, 5 μ m、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有IPA = 90/10 v/v) にて分取し、保持時間の大きい方を標題化合物 (320 mg) として得た。

MS: $[M+H]^+$ 321.0.

【0314】

E) rel-(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

工程D)で合成したrel-エチル (1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラート (320 mg)、水酸化ナトリウム水溶液 (400 mg/1.5 mL)、およびEtOH (4.5 mL) の混合物を、室温で16時間攪拌した。混合物を2 M 塩酸 でpHを5 ~ 6に調節し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (330 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15-1.30 (1H, m), 1.34-1.43 (1H, m), 1.64-1.71 (1H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 6.94-7.14 (4H, m), 7.25-7.40 (2H, m).

【0315】

F) N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]

ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

(S)-N-(ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩 (60.4 mg)、工程E)で合成したrel-(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (80.0 mg) およびDMF (3 mL) の混合物に、HATU (125 mg) とDIPEA (106 mg)

を加え、室温で16時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05 % アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (70.5 mg) を得た。

。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94-1.04 (1H, m), 1.27-1.35 (1H, m), 1.68-2.12 (2H, m), 2.15-2.31 (1H, m), 2.33-2.40 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.38-3.76 (4H, m), 3.97-4.16 (1H, m), 4.45-4.75 (1H, m), 6.96-7.12 (4H, m), 7.27-7.43 (2H, m).

【0316】

実施例200

10

20

30

40

50

N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロ

パン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]

ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

【0317】

A) エチル (2E)-3-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)プロパ-2-エノアート

エチル 2-ジエトキシホスホリルアセタート(35.9 g)とTHF (250 mL)の混合物に、60%

NaH (5.91 g)を0℃で加えた。室温で15分間攪拌した後、2-ブromo-4-フルオロベンズアルデヒド (25.0 g)を加え、同温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、標題化合物(36.9 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.34 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.02-7.13 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.0, 2.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 6.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 16.0 Hz).

【0318】

B) rac-エチル (1R,2R)-2-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシラート

カリウム tert-ブトキシド (18.5 g)とDMSO (150 mL)の混合物に、トリメチルスルホキシニウムヨージド (36.2 g)を室温で加えた。同温で30分間攪拌した後、エチル (2E)-3-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)プロパ-2-エノアート (37.4 g)とDMSO (150 mL)の混合物を加え、さらに同温で6時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、標題化合物(13.0 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.32 (4H, m), 1.59-1.66 (1H, m), 1.71-1.81 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 4.17-4.25 (2H, m), 6.91-7.04 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.4, 2.8 Hz).

【0319】

C) rac-エチル (1R,2R)-2-[4-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボキシラート

rac-エチル (1R,2R)-2-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシラート (5.00 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (6.63 g)およびDMSO (50 mL)の混合物に、[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)のジクロロメタン複合体 (1.42 g)と酢酸カリウム (3.42 g)を加え、窒素雰囲気下100℃で16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、標題化合物(3.96 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.35 (16H, m), 1.49-1.58 (1H, m), 1.63-1.76 (1H, m), 3.01-3.19 (1H, m), 4.04-4.28 (2H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 6.98-7.05 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz).

【0320】

D) rac-エチル (1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラート

rac-エチル (1R,2R)-2-[4-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボ

ロラ

ン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボキシラート (3.96 g) と1,3-ジフルオロ-2-ヨードベンゼン (2.84 g) およびDME (35 mL) の混合物に、Xphos Pd G3 (1.00 g) とリン酸三カリウム (7.55 g) を加え、窒素雰囲気下100 °C で16時間攪拌した。

混合物を水

で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (2.32 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17-1.26 (4H, m), 1.35-1.41 (1H, m), 1.61-1.68 (1H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 3.91-4.08 (2H, m), 6.92-7.02 (3H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.10-7.16 (1H, m), 7.31-7.39 (1H, m).

10

【0321】

E) rac-(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

水酸化ナトリウム (578 mg)、EtOH (20 mL)、および水 (5 mL)の混合物に、rac-エチル

(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラート (2.32 g) を加え、室温で5時間攪拌した。混合物を水で希釈し、2 M 塩酸でpHを5 ~ 6に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (1.99 g) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.31 (1H, m), 1.38-1.48 (1H, m), 1.58-1.71 (1H, m), 2.29-2.44 (1H, m), 6.97-7.16 (5H, m), 7.30-7.38 (1H, m).

【0322】

F) rel-(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

rac-(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-

カルボン酸 (500 mg) をSFC (カラム: Phenomenex-Cellulose-2、250 mm x 30 mm, 10 μm、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有MeOH = 80/20 v/v) にて分取し、保持時間の小さい方を凍結乾燥して、標題化合物 (82.0 mg) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-1.21 (1H, m), 1.21-1.33 (1H, m), 1.56-1.69 (1H, m), 1.89-2.04 (1H, m), 7.14-7.30 (5H, m), 7.49-7.58 (1H, m).

【0323】

G) N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]

ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

工程Fで得たrel-(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (30.0 mg)、(S)-N-(ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド塩酸塩 (20.6 mg) およびDMF (1 mL) の混合物に、HATU (39.0 mg) とDIPEA (66.3 mg) を0

40

°C で加え、室温で16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05% アンモ

ニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (18.0 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17-1.27 (1H, m), 1.40-1.48 (1H, m), 1.52-1.63 (1H, m), 1.80-2.38 (3H, m), 2.98-3.01 (3H, m), 3.28-3.72 (4H, m), 3.92-4.12 (1H, m), 4.50-5.00 (1H, m), 6.94-7.16 (5H, m), 7.30-7.45 (1H, m).

50

【0324】

実施例215

N-{(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-{(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

【0325】

A) tert-ブチル {(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}カルバマートとtert-ブチル

10

{(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}カルバマートの混合物

rac-(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (80 mg)、tert-ブチル N-[(3R)-4,4-ジフルオロ-3-ピペリジル]カルバマート (83

mg)、およびDMF (5 mL) の混合物に、HOBt (39 mg)、EDCI (84 mg)、およびTEA (118 mg) を加え、室温で13時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (200 mg) を得た。

20

MS, found: 437.1.

【0326】

B) N-{(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとN-{(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物

tert-ブチル {(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}カルバマートとtert-ブチル {(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}カルバマートの混合物 (200 mg)、トリ

30

フルオロ酢酸 (3 mL)、およびDCM (5 mL) の混合物を室温で13時間攪拌した。その混合物を、減圧下濃縮し、[(3R)-3-アミノ-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル][(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロピル]メタノン トリフルオロ酢酸塩と[(3R)-3-アミノ-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル][(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロピル]メタノン トリフルオロ酢酸塩の混合物 (201 mg) を得た。

[(3R)-3-アミノ-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル][(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロピル]メタノン トリフルオロ酢酸塩と[(3R)-3-アミノ-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル][(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロピル]メタノン トリフルオロ酢酸塩の混合物 (201 mg) と DCM (5 mL) の混合物に、メタンスルホニルクロリド (68 mg) とTEA (161 mg) を加え、室温で13時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05% アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (38.9 mg) を得た。

40

MS: [M+H]⁺ 471.2.

【0327】

50

C) N-{(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、または N-{(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カル

ボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

N-{(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとN-{(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物 (37 mg) をSFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IG、250 mm x 30 mm, 10 μ m、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有EtOH = 70/30 v/v) にて分取し、保持時間の小さい方のフラクションを濃縮し、残渣をMeCN (1 mL) と水 (30 mL) に溶解させ凍結乾燥し、標題化合物 (10.6 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.24 (2H, m), 1.98-2.30 (4H, m), 2.65-3.26 (5H, m), 3.41-3.93 (2H, m), 4.02-4.25 (1H, m), 7.15-7.27 (4H, m), 7.29-7.55 (3H, m), 7.80 (1H, brs).

【0328】

実施例216

N-{(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-{(3R,4S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

【0329】

A) tert-ブチル {(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}カルバマートとtert-ブチル {(3R,4S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロ

パン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}カルバマートの混合物

rac-(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カル

ボン酸 (100 mg)、tert-ブチル N-(3R,4S)-4-フルオロ-3-ピペリジル]カルバマート (96 mg)、およびDMF (3 mL) の混合物に、HOBt (49 mg)、EDCI (105 mg)、およびTEA (148 mg) を加え、室温で13時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (215 mg) を

得た。

MS, found: 375.1.

【0330】

B) N-{(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとN-{(3R,4S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物

tert-ブチル {(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}カルバマートとtert-ブチル

{(3R,4S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}カルバマートの混合物 (215 mg)、トリフルオロ酢酸 (3 mL)、およびDCM (5 mL) の混合物を室温で13時間攪拌した。そ

の混合物を、減圧下濃縮し、[(3R,4S)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル][(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロピル]メタノン トリフルオロ酢酸塩と[(3R,4S)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル][(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロピル]メタノン トリフルオロ酢酸塩の混合物 (250 mg) を得た。

[(3R,4S)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル][(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロピル]メタノン トリフルオロ酢酸塩と[(3R,4S)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル][(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロピル]メタノン トリフルオロ酢酸塩の混合物 (250 mg) と DCM (5 mL) の混合物に、メタンスルホンクロリド (115 mg) と TEA (270 mg) を加え、室温で 13 時間

間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取 HPLC (C18、0.05% アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (47.2 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 453.2.

【0331】

C) N-{(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロ

パン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、または N-{(3R,4S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

N-{(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドと N-{(3R,4S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル

]-4-フルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物 (44 mg) を SFC (カラム: Phenomenex-Cellulose-2、250 mm x 30 mm, 10 μ m、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水

含有 EtOH = 65/35 v/v) にて分取し、保持時間の小さい方のフラクションを濃縮し、残渣を MeCN (1 mL) と水 (30 mL) に溶解させ凍結乾燥し、標題化合物 (14.6 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.23 (2H, m), 1.58-2.05 (3H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 2.63-3.24 (5H, m), 3.39-3.81 (2H, m), 3.85-4.15 (1H, m), 4.79-5.01 (1H, m), 7.15-7.27 (4H, m), 7.29-7.55 (4H, m).

【0332】

実施例 226

N-{4,4-ジフルオロ-1-[2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド 光学異性体

【0333】

A) 1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル トリフルオロメタンスルホナート

1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-オール (1.50 g) と DCM (50 mL) の混合物に、-10 °C でピリジン (2.78 g) と、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (6.95 g) および DCM (5.0 mL) の混合物を滴下し、同温で 2 時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、DCM で抽

出した。有機層を、5% クエン酸水溶液および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (2.00 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.83-2.88 (1H, m), 2.90-3.01 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.27-3.31 (1H, m), 3.69 (2H, s), 5.05-5.18 (1H, m), 7.2

7-7.39 (5H, m).

【0334】

B) 4-アジド-1-ベンジル-3,3-ジフルオロピロリジン

1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル トリフルオロメタンスルホナート (1.8 g) と MeCN (30 mL) の混合物に、テトラブチルアンモニウムアジド (2.97 g) を加え、80 °C で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で

洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (1.10 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.59-2.64 (1H, m), 2.83-3.16 (3H, m), 3.55-3.72 (2H, m), 3.82-3.98 (1H, m), 7.27-7.37 (5H, m).

10

【0335】

C) rac-N-[(3S)-1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド

4-アジド-1-ベンジル-3,3-ジフルオロピロリジン (500 mg)、THF (15 mL)、および水 (2.0 mL) の混合物に、トリフェニルホスフィン (2.19 g、レジン中20%の純度) を加え、70

°C で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-アミン (460 mg) を得た。

1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-アミン (860 mg)、TEA (820 mg)、および DCM

20

(10 mL) の混合物に、メタンスルホニルクロリド (650 mg) を0 °C で加え、室温で1時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (1.01 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.32 (1H, t, J = 9.0 Hz), 2.58-2.70 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.10-3.26 (2H, m), 3.49-3.71 (2H, m), 3.90-4.12 (1H, m), 7.23-7.40 (5H, m), 7.80 (1H, d, J = 9.2 Hz).

【0336】

D) rel-N-[(3R)-1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド

rac-N-[(3S)-1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド (800 mg) をSFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK AD、250 mm x 30 mm, 10 μm、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有 EtOH = 85/15 v/v) にて分取し、保持時間の大きいフラクションを

30

濃縮した。残渣を MeCN (3.0 mL) と水 (3.0 mL) に溶解させ凍結乾燥し、標題化合物 (368 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 291.3.

【0337】

E) N-{4,4-ジフルオロ-1-[2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド 光学異性体

工程D)で合成したrel-N-[(3R)-1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル]メタン

40

スルホンアミド (368 mg) と12 M塩化水素 EtOH溶液 (5.0 mL) の混合物に、10% Pd/C (50 mg) を加え、水素雰囲気下 (15 psi)、室温で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮し、rel-N-[(3R)-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド

塩酸塩 (305 mg) を得た。

実施例195の工程E)で合成したrel-(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (30.0 mg) とDMF (2 mL) の混合物に、HATU (59

mg)、DIPEA (53 mg)、および上記のrel-N-[(3R)-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イ

50

ル]メ

タンスルホンアミド 塩酸塩 (38 mg) を加え、室温で14時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05% アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (23.9 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.09-1.10 (1H, m), 1.32-1.41 (1H, m), 1.62-1.76 (1H, m), 2.30-2.44 (1H, m), 3.06-3.15 (3H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.63-4.20 (3H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 4.85-5.00 (1H, m), 6.95-7.16 (4H, m), 7.27-7.45 (2H, m).

【0338】

10

実施例232

N-{(3S,5R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-フルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

【0339】

A) エチル (1R,2R)-2-(2-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレートとエチル (1S,2S)-2-(2-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレートの混合物

ジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II) (ダイマー) (1.74 g)、(S,S)-2,6-ビス(4-イソプロピル-2-オキサゾリン-2-イル)ピリジン (1.71 g)、およびTHF (200 mL) の混合物に、2-ブロモスチレン (20.0 g) とTHF(100 mL)の混合物を、窒素雰囲気下20 °Cで滴下し、そ

20

の混合物を55 °Cまで昇温し、そこにエチル ジアゾアセタート (31.2 g) とトルエン(200 mL) の混合物を窒素雰囲気下3時間かけて滴下した。55 °C で、その混合物を14時間攪拌した。混合物を冷却し、10% 酢酸水溶液 (50 mL) で反応を停止した。有機層を、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題混合物 (18.6 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 268.9$.

【0340】

B) エチル (1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレートとエチル (1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレートの混合物

30

エチル (1R,2R)-2-(2-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレートとエチル (1S,2S)-2-(2-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシレートの混合物 (10.0 g) とDME (150 mL) の混合物に、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸 (17.6 g)、Xphos Pd G3 (3.15 g)、および1 Mリン酸三カリウム水溶液 (112 mL) を加え、窒素雰囲気下100 °C で14

時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸 (17.6 g)、Xphos Pd G3 (3.15 g)、および1 Mリン酸三カリウム水溶液 (112 mL) を加え、窒素雰囲気下100 °C でさらに14時間攪拌した。その混合物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。

40

有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、さらに、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C18、メタノール/水) で精製し、標題化合物 (7.52 g) を得た。

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 303.0$.

【0341】

C) エチル (1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート

エチル (1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレートとエチル (1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シ

50

ク

ロプロパン-1-カルボキシラートの混合物 (7.52 g) を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC、250 mm x 50 mm, 10 μ m、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有IPA = 85/15 v/v) にて分取し、保持時間の大きい方を標題化合物 (6.51 g) として得た。
MS: [M+H]⁺ 302.9.

【0342】

D) (1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

エチル (1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート (6.51 g) と EtOH (100 mL) の混合物に、水酸化ナトリウム水溶液 (8.61

10

g/50 mL) を加え、室温で3時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、水で希釈し、4 M 塩酸でpHを5~6に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (5.90 g) を得た。

MS: [M-H]⁻ 272.9.

【0343】

E) tert-ブチル {(3S,5R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-フルオロピペリジン-3-イル}カルバマート

(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (40 mg)、tert-ブチル N-[(3S,5R)-5-フルオロ-3-ピペリジル]カルバマート (35 mg)、および DMF (2 mL) の混合物に、EDCI (42 mg)、HOBt (20 mg)、および TEA (59 mg) を加

20

え、室温で14時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (48 mg) を得た。

MS, found: 375.0.

【0344】

F) N-{(3S,5R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-フルオロピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

30

tert-ブチル {(3S,5R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-フルオロピペリジン-3-イル}カルバマート (48 mg) と DCM (1 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で2時間撹拌した。その混合物を、減圧下濃縮し、[(3S,5R)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル][(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロピル]メタノン トリフルオロ酢

酸塩 (58 mg) を得た。

[(3S,5R)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル][(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロピル]メタノン トリフルオロ酢酸塩 (58 mg) と DCM (5 mL) の混合物に、TEA (48 mg) とメタンスルホンクロリド (20 mg) を 0 °C で加え、室温で3時間撹拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05% アンモニア

40

水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (33.0 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.23-1.42 (2H, m), 1.87-2.37 (3H, m), 2.40-3.04 (5H, m), 3.25-5.15 (6H, m), 6.87-7.26 (4H, m), 7.28-7.43 (3H, m).

【0345】

実施例238

N-2-[(2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル}メタンスルホンアミド 光学異性体

50

【0346】

A) *rac*-*tert*-ブチル(3*a*R,4*S*,6*a*S)-4-[(メタンスルホニル)アミノ]ヘキサヒドロシクロペ

ンタ[c]ピロール-2(1*H*)-カルボキシラート

rac-*tert*-ブチル(3*a*R,4*S*,6*a*S)-4-アミノヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1*H*)-カルボキシラート(500 mg)とTHF(8 mL)の混合物に、メタンスルホニルクロリド(301 mg)とTEA(447 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、標題化

合物(664 mg)を得た。

MS, found: 249.0.

【0347】

B) *rac*-N-[(3*a*R,4*S*,6*a*S)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

rac-*tert*-ブチル(3*a*R,4*S*,6*a*S)-4-[(メタンスルホニル)アミノ]ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1*H*)-カルボキシラート(664 mg)とDCM(12 mL)の混合物に、トリフルオロ酢酸(6 mL)を加え、室温で12時間攪拌した。その混合物を、減圧下濃縮し、標題化合物(868 mg)を得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28-1.43(1*H*, m), 1.45-1.61(1*H*, m), 1.85-2.04(2*H*, m), 2.54-2.63(1*H*, m), 2.73-2.86(1*H*, m), 2.85-2.98(4*H*, m), 3.04-3.14(1*H*, m), 3.15-3.34(2*H*, m), 3.39-3.58(1*H*, m), 7.29(1*H*, d, *J* = 6.8 Hz), 8.69-9.05(2*H*, m).

【0348】

C) *rac*-N-[(3*a*R,4*S*,6*a*S)-2-[(1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル]メタンスル

ホンアミドと*rac*-N-[(3*a*S,4*R*,6*a*R)-2-[(1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物

rac-(1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カル

ボン酸(43 mg)、*rac*-N-[(3*a*R,4*S*,6*a*S)-オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル]

メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩(50 mg)、HATU(63 mg)、およびDMF(3 mL)の混合物に、DIPEA(81 mg)を加え、室温で12時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC(C18、0.05% アンモニア水/MeCN)で精製し、凍結乾燥し、標題化合物

(4.3 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 461.2.

【0349】

D) N-2-[(2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル]メタンスルホンアミド 光学異性体

rac-N-[(3*a*R,4*S*,6*a*S)-2-[(1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シ

クロプロパン-1-カルボニル]オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル]メタンスルホンアミドと*rac*-N-[(3*a*S,4*R*,6*a*R)-2-[(1*R*,2*R*)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-

10

20

30

40

50

イル}メタンスルホンアミドの混合物 (250 mg) をSFC (カラム: Phenomenex-Cellulose-2、250 mm x 30 mm, 10 μ m、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有EtOH = 55/45 v/v) にて分取し、保持時間の1番目と2番目のフラクションを混合物として濃縮した。これをさらにSFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC、250 mm x 30 mm, 10 μ m、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有EtOH = 60/40 v/v) にて分取し、保持時間の大きい方のフラクションを濃縮した。残渣をMeCN (10 mL) と水 (50 mL) に溶解させ凍結乾燥し、標題化合物 (36.7 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39-1.56 (3H, m), 1.60-1.86 (2H, m), 1.99-2.13 (1H, m), 2.18-2.39 (2H, m), 2.45-2.67 (1H, m), 2.68-2.86 (1H, m), 2.87-2.98 (3H, m), 3.32 (1H, dd, J = 11.6, 4.4 Hz), 3.45-3.80 (4H, m), 4.24-4.34 (1H, m), 6.88-7.03 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.21-7.41 (4H, m).
【0350】

実施例259

N'-({(2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N,N-ジメチル硫酸 ジアミド
【0351】

A) tert-ブチル (S)-2-(((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

(S)-2-アミノメチル-1-Boc-アゼチジン (509 mg)、DMAP (66.8 mg)、TEA (1.14 mL) およびTHF (12 mL) の混合物に、N,N-ジメチルスルファモイルクロリド (0.440 mL) を0 °Cで加え、室温で終夜撹拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0 °Cで加えて停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (498 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (9 H, s), 1.94 - 2.25 (2 H, m), 2.60 - 2.74 (6 H, m), 3.08 (1 H, dt, J = 13.3, 6.7 Hz), 3.24 (1 H, ddd, J = 13.3, 6.3, 4.1 Hz), 3.58 - 3.80 (2 H, m), 4.09 - 4.23 (1 H, m), 7.19 - 7.34 (1 H, m).
【0352】

B) N'-({(2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N,N-ジメチル硫酸 ジアミド

tert-ブチル (S)-2-(((N,N-ジメチルスルファモイル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート (104 mg) とトリフルオロ酢酸 (0.500 mL) の混合物を、室温で1時間撹拌した。その混合物を、減圧下濃縮し、トルエンを用いて共沸した。得られた残渣 (67.6 mg)、(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボ

ン酸 (106 mg)、HATU (160 mg)、TEA (0.146 mL)、およびDMF (2 mL) の混合物を、室温

で終夜撹拌した。反応を水を加えて停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) ならびにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₃/酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (140 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-1.17 (1H, m), 1.21-1.31 (1H, m), 1.47-1.60 (1H, m), 1.72-1.80 (1H, m), 2.01-2.33 (2H, m), 2.61-2.66 (6H, m), 3.01-3.28 (2H, m), 3.56-3.74 (1H, m), 3.79-3.91 (1H, m), 4.04-4.18 (1H, m), 7.12-7.61 (8H, m).

【0353】

実施例262

N-[(3S,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド

【0354】

A) N-[(3S,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩 tert-ブチル (2S,4S)-4-アミノ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (50 mg)、TEA (51 mg) およびDCM (5 mL) の混合物に、メタンスルホニルクロリド (43 mg) を0 °C

で加え、室温で2時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、DCMで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、tert-ブチル(2S,4S)-4-[(メタンスルホニル)アミノ]-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (83 mg) を得た。

tert-ブチル (2S,4S)-4-[(メタンスルホニル)アミノ]-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (83 mg) とDCM (3 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。その混合物を、減圧下濃縮し、標題化合物 (93 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺179.1.

【0355】

B) N-[(3S,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド

N-[(3S,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩 (93 mg)、(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (87 mg) およびDMF (5 mL) の混合物に、EDCI (73 mg)、HOBt (52 mg)、およびTEA (129 mg) を加え、室温で16時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05% アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (34.2 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.10-1.27 (3H, m), 1.29-1.56 (3H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.00-2.17 (1H, m), 2.32-2.48 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.33-3.45 (1H, m), 3.61-3.82 (1H, m), 3.95-4.24 (2H, m), 4.42-4.60 (1H, m), 6.92-7.26 (4H, m), 7.27-7.42 (3H, m).

【0356】

実施例264

N-[(3S,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メチルピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド

【0357】

A) N-[(3S,4R)-4-メチルピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩 tert-ブチル (3S,4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (60 mg)、TEA (61 mg) およびDCM (5 mL) の混合物に、メタンスルホニルクロリド (51 mg) を0 °C

で加え、室温で2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、tert-ブチル(3S,4R)-3-[(メタンスルホニル)アミノ]-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (67 mg) を得た。

tert-ブチル (3S,4R)-3-[(メタンスルホニル)アミノ]-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (67 mg) とDCM (3 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え

、室温で2時間攪拌した。その混合物を、減圧下濃縮し、標題化合物 (97 mg) を得た。
MS: $[M+H]^+ 179.1$.

【0358】

B) N-{(3S,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロ

パン-1-カルボニル]-4-メチルピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

N-[(3S,4R)-4-メチルピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩 (97 mg)、(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カ

ルボン酸 (91 mg) およびDMF (5 mL) の混合物に、EDCI (76 mg)、HOBt (54 mg)、およびTEA (134 mg) を加え、室温で16時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し

た。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05% アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (20.2 mg)

を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.16 (3H, m), 1.24-1.30 (1H, m), 1.43-1.52 (1H, m), 1.61-1.71 (1H, m), 1.93-2.43 (2H, m), 2.84-3.33 (5H, m), 3.41-3.61 (1H, m), 3.66-3.79 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.45-4.63 (1H, m), 6.92-7.26 (4H, m), 7.29-7.41 (3H, m).

【0359】

実施例294

N-{(6S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル}エタンスルホンアミド、またはN-{(6R)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル}エタンスルホンアミド

【0360】

A) tert-ブチル 6-(エチルスルホンアミド)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート

4-Boc-6-アミノ-1,4-オキサゼパン (454 mg)、DMAP (51.3 mg)、TEA (0.878 mL) およ

びTHF (7 mL) の混合物に、エタンスルホンクロリド (0.298 mL) を0 °Cで加え、室温で2時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0 °Cで加えて停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (501 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.13-1.25 (3H, m), 1.41 (9H, s), 2.91-3.26 (4H, m), 3.48-3.84 (7H, m), 7.22 (1H, br s).

【0361】

B) N-(1,4-オキサゼパン-6-イル)エタンスルホンアミド 塩酸塩

tert-ブチル 6-(エチルスルホンアミド)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート (267 mg) と酢酸エチル (2 mL) の混合物に、2 M 塩化水素 CPME溶液 (4 mL) を加え、室温で

終夜攪拌した。生じた固体を濾取し、標題化合物 (186 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.20 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.07-3.30 (5H, m), 3.35 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 3.50-3.64 (1H, m), 3.79-3.95 (4H, m), 7.47 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.46 (2H, br s).

【0362】

C) N-{(6S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル}エタンスルホンアミド、またはN-{(6R)

-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル}エタンスルホンアミド

(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (166 mg)、N-(1,4-オキサゼパン-6-イル)エタンスルホンアミド 塩酸塩 (140 mg)、TEA (0.319 mL) およびDMF (2 mL) の混合物に、HATU (261 mg) を0 °Cで加え、同温で3時間

間攪拌した。反応を水を加えて停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、分取HPLC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC、250 mm x 20 mm, 5 μ m、移動相: ヘキサン/エタノール/ジエチルアミン = 700/300/1 v/v/v) にて分取し、保持時間の小さい方を標題化合物 (94.1 mg) として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.93-1.42 (5H, m), 1.89-2.40 (2H, m), 2.73-3.09 (2H, m), 3.40-3.74 (8H, m), 3.77-4.23 (2H, m), 6.84-7.70 (7H, m).
【0363】

実施例304

N-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-

カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド
【0364】

A) 2,6-ジフルオロ-2'-(1-フルオロエテニル)-1,1'-ビフェニル

1-ブromo-2-(1-フルオロエテニル)ベンゼン (16.2 g)、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸 (63.6 g)、DME (150 mL)、および水 (50 mL) の混合物に、Xphos Pd G3 (6.82 g) と

リン酸三カリウム (51.3 g) を加え、100 °C で16時間攪拌した。混合物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製し、標題化合物 (4.60 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.37-4.81 (2H, m), 6.94-7.01 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.58-7.70 (1H, m).
【0365】

B) rac-エチル (1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシラート

2,6-ジフルオロ-2'-(1-フルオロエテニル)-1,1'-ビフェニル (7.50 g) とDCE (100 mL)

の混合物に、ロジウム(II)アセタート (ダイマー) (353 mg) を加え、そこにエチル ジアゾアセタート (10.9 g) とDCE (100 mL) の混合物を70 °C で6時間かけて滴下した。同温で、その混合物を6時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、粗生成物を得た。これをさらに、分取HPLC (C18、0.05% アンモニア水/MeCN) で精製し、保持時間の小さい方のフラクションを濃縮し、凍結乾燥し、標題化合物 (1.60 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38-1.50 (1H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.01-2.13 (1H, m), 3.93-4.21 (2H, m), 6.92-7.04 (2H, m), 7.29-7.64 (5H, m).

【0366】

C) rel-(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸

rac-エチル (1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシク

ロプロパン-1-カルボキシラート (800 mg)を、SFC (カラム: DAICEL CHIRALPAK IC、250 mm x 30 mm, 10 μ m、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有EtOH = 80/20 v/v) にて分取

し、保持時間の大きい方をrel-エチル (1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシラート (370 mg) として得た。

上記のrel-エチル (1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシラート (370 mg)、MeOH (2 mL)、THF (2 mL)、および水 (2 mL) の混合物に、水酸化ナトリウム (462 mg) を加え、室温で12時間撹拌した。混合

物を、水で希釈し、2 M 塩酸 でpHを5~6に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題混合物 (330 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44-1.56 (1H, m), 1.58-1.72 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 7.17 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.35-7.42 (1H, m), 7.46-7.69 (4H, m), 12.2 (1H, brs).

【0367】

D) N-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシ

クロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロ

パン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド
工程C)で合成したrel-(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (50 mg)、(S)-N-(ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩(38 mg)、およびピリジン (2 mL) の混合物に、EDCI (49 mg) を加え、

室温で16時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を、分取HPLC (C18、0.05%

アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (36 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.13-1.30 (1H, m), 1.83-2.34 (4H, m), 2.88-3.02 (3H, m), 3.49-4.14 (5H, m), 4.74-5.83 (1H, m), 6.85-7.07 (2H, m), 7.26-7.43 (4H, m), 7.45-7.50 (1H, m).

【0368】

実施例306

N-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロ

パン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

実施例304の工程C)で合成したrel-(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (50.0 mg)、(S)-N-(ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド 塩酸塩(38.5 mg)、およびピリジン (3 mL) の混合物に、EDCI (65.6 mg) を加え、室温で16時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮した。残渣を、分取HPLC (C

18、0.05% アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (28.8 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.32 (1H, m), 1.60-1.73 (2H, m), 1.78-2.10 (3H, m), 2.23-2.67 (1H, m), 2.75-3.04 (3H, m), 3.30-4.11 (5H, m), 4.47 (1H, br d, J =

7.2 Hz), 6.90-7.04 (2H, m), 7.30-7.64 (5H, m).

【0369】

実施例318

10

20

30

40

50

N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カル

ボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

【0370】

A) エチル (2E)-3-(2-ブromo-4-メチルフェニル)プロパ-2-エノアート

エチル 2-ジエトキシホスホリルアセタート(7.32 g) とTHF (50 mL) の混合物に、60% NaH (1.21 g) を0 °Cで加えた。室温で30分間攪拌した後、2-ブromo-4-メチルベンズアルデヒド (5.00 g)を室温で加え、同温で2時間攪拌した。エチル 2-ジエトキシホスホリル

10

アセタート (7.32 g) とTHF (50 mL) の混合物に、60% NaH (400 mg) を加え、その混合

物に先ほどの反応混合物を加えた。室温で12時間さらに攪拌した後、0 °Cで水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エ

ーテル) で精製し、標題化合物 (6.50 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.34 (3H, s), 4.19-4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.35 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.60

20

(2H, m), 8.02 (1H, d, J = 16.0 Hz).

【0371】

B) rac-エチル (1R,2R)-2-(2-ブromo-4-メチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシラート

60% NaH (1.06 g) とDMSO (50 mL) の混合物に、トリメチルスルホキソニウム ヨーゾド

(7.97 g) を0 °Cで加え、室温で30分間攪拌した後、エチル (2E)-3-(2-ブromo-4-メチルフェニル)プロパ-2-エノアート (6.50 g) とDMSO (40 mL) の混合物を滴下し、さらに同

30

温で14時間攪拌した。0 °Cで水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (2.14 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.32 (4H, m), 1.59-1.63 (1H, m), 1.68-1.83 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.58-5.73 (1H, m), 4.13-4.27 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, s).

【0372】

C) rac-エチル (1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラート

40

rac-エチル (1R,2R)-2-(2-ブromo-4-メチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボキシラート (500 mg) とDME (15 mL) の混合物に、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸 (1.39 g)

、1 Mリン酸三カリウム水溶液 (5.30 mL) とXphos Pd G3 (150 mg) を加え、窒素雰囲気下100 °C で14時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を、

食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (461 mg) を得た。

。

MS: [M+H]⁺ 317.0.

50

【0373】

D) rac-(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

水酸化ナトリウム (132 mg)、EtOH (4 mL)、および水 (3 mL) の混合物に、rac-エチル

(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート (87 mg) と EtOH (3 mL) の混合物を加え、室温で14時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、DCMで抽出した。水層を1 M 塩酸 でpHを3 ~

4に調節し、DCMで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物 (85 mg) を得た。 10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.12-1.19 (1H, m), 1.25-1.33 (1H, m), 1.53-1.60 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.30 (3H, s), 6.92-7.28 (5H, m), 7.40-7.54 (1H, m), 12.05 (1H, br s).

【0374】

E) N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロ

プロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとN-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボ

ニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物 20

rac-(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (28 mg) と DMF (1 mL) の混合物に、(S)-N-(ピロリジン-3-イル)

メタンスルホンアミド 塩酸塩 (18 mg)、HATU (38 mg)、および DIPEA (47 mg) を加え、室温で14時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05% アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (16 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 435.2. 30

【0375】

F) N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロ

プロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-

カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド

N-{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとN-{(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニ

ル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物 (16 mg) をSFC (カラム: Phenomenex-Cellulose-2、250 mm x 30 mm, 10 μ m、移動相: CO₂/0.1% アンモニア水含有 MeOH = 40

60/40 v/v) にて分取し、保持時間の小さい方のフラクションを濃縮した。残渣を MeCN (3 mL) と水 (30 mL) に溶解させ凍結乾燥し、標題化合物 (5.2 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.34 (1H, m), 1.39-1.50 (1H, m), 1.63-1.70 (1H, m), 1.76-2.10 (1H, m), 2.13-2.29 (1H, m), 2.29-2.39 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.27-3.81 (4H, m), 3.94-4.12 (1H, m), 4.42 (1H, s), 6.92-7.05 (3H, m), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.27-7.39 (1H, m). 50

【0376】

実施例319

N-[(3S,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド

【0377】

A) tert-ブチル (3S,5S)-3-ヒドロキシ-5-[(メタンスルホニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル (3S,5S)-3-アミノ-5-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (50 mg)

とDCM (3 mL) の混合物に、TEA (35 mg) とメタンスルホニルクロリド (32 mg) を0℃で加え、室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (54 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 1.77-2.08 (2H, m), 2.93-3.11 (4H, m), 3

.28-3.57 (2H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 4.25-4.44 (1H, m).

【0378】

B) N-[(3S,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロ

パン-1-カルボニル]-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド

tert-ブチル (3S,5S)-3-ヒドロキシ-5-[(メタンスルホニル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (47 mg) とDCM (6 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、室

温で2時間攪拌した。その混合物を、減圧下濃縮し、N-[(3S,5S)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩 (75 mg) を得た。

(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (50 mg)、N-[(3S,5S)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩 (67 mg)、およびDMF (2 mL) の混合物に、HOBt (25 mg)、EDC I (52 mg)、

およびTEA (74 mg) を加え、室温で13時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を分取HPLC (C18、0.05% アンモニア水/MeCN) で精製し、凍結乾燥し、標題化合物 (27 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.50 (2H, m), 1.79-2.50 (5H, m), 2.75-3.00 (3H, m), 3.33-3.65 (3H, m), 3.67-4.05 (3H, m), 4.58-5.15 (1H, m), 6.91-7.24 (4H, m), 7.26-7.44 (3H, m).

【0379】

実施例353

N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]エチル]メタンスルホンアミド

【0380】

A) tert-ブチル (S)-2-アセチルアゼチジン-1-カルボキシレート

(2S)-1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-2-カルボン酸 (4.50 g) およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン (2.29 g, HCl 塩) のDMF (40 mL) の攪拌溶液に、0℃で、HATU (8.50 g)、次いでDIPEA (10.6 g)を加え、反応混合物を、N₂ 雰囲気下で、20℃で16時間攪

拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc) で精製して、tert-ブチル (S)-2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)アゼチジン-1-カ

10

20

30

40

50

ルボキシラート (5.46 g) を得た。

tert-ブチル (S)-2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)アゼチジン-1-カルボキシラート (5.45 g) の THF (70 mL) の攪拌溶液に、MeMgBr (22.3 mL 3 M in THF) を -78 °C で加え、

反応混合物を、N₂ 雰囲気下で、20 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc

で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル) で精製して、標題化合

物 (4.40 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 2.08-2.18 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.41-2.52 (1H, m), 3.84-4.00 (2H, m), 4.55-4.67 (1H, m).

【0381】

B) tert-ブチル (S)-2-((R*)-1-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)アゼチジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル (S)-2-アセチルアゼチジン-1-カルボキシラート (1.00 g) の MeOH (10 mL) の混合物に、NaBH₄ (380 mg) を 0 °C で加えた。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、

粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル) で精製して、tert-ブチル (S)-2-((R*)-1-ヒドロキシエチル)アゼチジン-1-カルボキシ

ラート (430 mg, カラム上のより高い極性) を得た。

tert-ブチル (S)-2-((R*)-1-ヒドロキシエチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (430 mg) および TEA (432 mg) の DCM (5 mL) の混合物に、0 °C で、MsCl (367 mg) を加えた。溶

液を、N₂ 雰囲気下で、25 °C で 2 時間攪拌した。この混合物に水を加え、DCM で抽出した。

合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル) で精製して、標題化合物 (591 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.43 (9H, s), 2.14-2.33 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.71-3.89 (2H, m), 4.16-4.24 (1H, m), 5.00-5.09 (1H, m).

【0382】

C) tert-ブチル (S)-2-((S)-1-アジドエチル)アゼチジン-1-カルボキシラート

工程 B) で合成した tert-ブチル (S)-2-((R*)-1-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (5.66 g)、およびテトラブチルアンモニウム アジド (19.0 g) の MeCN (150 mL) の溶液を、80 °C で 6 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で精製して、標題化合物 (4.03 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.45 (9H, s), 2.00-2.14 (1H, m), 2.19-2.34 (1H, m), 3.61-3.73 (1H, m), 3.74-3.90 (2H, m), 4.22-4.33 (1H, m).

【0383】

D) tert-ブチル (S)-2-((S)-1-(メチルスルホンアミド)エチル)アゼチジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル (S)-2-((S)-1-アジドエチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (4.03 g) および 20% Pd(OH)₂-炭素 (2.50 g) の MeOH (100 mL) の混合物を、H₂ 雰囲気下 (風船)、室温で 18 時間攪拌した。混合物をセライトパッドに通してろ過し、溶媒を真空下で除去して、tert-ブチル (S)-2-((S)-1-アミノエチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (4

10

20

30

40

50

.03 g)を得

た。これはさらに精製することなく次工程で使用した。

tert-ブチル (S)-2-((S)-1-アミノエチル)アゼチジン-1-カルボキシラート(3.57 g)およびTEA (9.94 mL) の溶液に、0℃でメタンスルホン酸無水物 (4.66 g)を加え、得られた溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー(EtOAc/ヘキサン)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, EtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物(4.16 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.46 (9H, s), 1.93-2.02 (1H, m), 2.30-2.41 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.48-3.58 (1H, m), 3.76-3.90 (2H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 6.18-6.75 (1H, m).

10

【0384】

E) N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フル

ルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}エチル]メタンスルホンアミド

tert-ブチル (S)-2-((S)-1-(メチルスルホンアミド)エチル)アゼチジン-1-カルボキシラート(3.27 g)のEtOAc (120 mL)に、室温でTsOH・H₂O (2.68 g)を加え、混合物を65℃で16時間攪拌し、次いで溶媒を真空下で除去して、粗 N-((S)-1-((S)-アゼチジン-2-イル)エチル)メタンスルホンアミド 4-メチルベンゼンスルホナートを得た。

粗 N-((S)-1-((S)-アゼチジン-2-イル)エチル)メタンスルホンアミド 4-メチルベンゼンスルホナートに、0℃で、DMF (120 mL)、実施例304の工程 C)で合成したrel-(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン

20

酸 (3.78 g)、TEA (6.55 mL)、およびHATU (6.70 g)を加え、得られた溶液をその温度で1時間攪拌した。混合物を、0℃でsat. NH₄Cl aq.でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機

層を分離し、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH, EtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物(2.31 g)を白色アモルファス固体として得た。

30

アモルファス固体のN-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}エチル]メタ

ンスルホンアミド(2.30 g)をEtOAc (6.00 mL)に溶解し、溶液を室温で攪拌した。5分後

、白色析出物が形成した。少量の種晶およびヘプタン (1.00 mL)を順次そこに加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。生じた析出物を回収し、真空下50℃で乾燥して、標題化合物(1.85 g)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18-1.32 (4H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.01-2.18 (2H, m), 2.39-2.52 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.58-3.69 (1H, m), 4.18-4.36 (3H, m), 6.82 (1H, br s), 6.94-7.02 (2H, m), 7.31-7.55 (5H, m).

40

【0385】

実施例358

N-[(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド

【0386】

A) [(2R,3R)-1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-2-イル]メタノールおよび[(2S,3R)-1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-2-イル]メタノールの混合物

50

tert-ブチル (2R,3R)-1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-2-カルボキシラートおよびtert-ブチル (2S,3R)-1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-2-カルボキシラートの混合物(10.0 g)、およびTHF (300 mL) の混合物に、20℃で、LiBH₄ (3.33 g)およびEtOH (8.81 g)を加え、反応混合物を60℃で60時間攪拌した。反応混合物をsat. NH₄Cl aq. (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL x2) で抽出した。水相を真空下で濃縮し、次いでDCM (50 mL x10) を加えた。次いで、混合物をろ過し、合わせた有機溶液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (4.80 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.22-1.29 (3H, m), 2.81-3.14 (1H, m), 3.54-3.89 (3H, m), 4.13-4.57 (4H, m), 7.39-7.58 (5H, m).

【0387】

B) tert-ブチル(2S,3R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メタンスルホニル)アミノ]メチル}-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシラート

[(2R,3R)-1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-2-イル]メタノールおよび[(2S,3R)-1-ベン

ジル-3-メチルアゼチジン-2-イル]メタノールの混合物 (12.0 g)、およびMeOH (100 mL) の混合物に、N₂ 雰囲気下で、20%Pd(OH)₂-炭素 (7.00 g) を加えた。懸濁液を、真空下で脱気してH₂でパージを三回した。混合物をH₂ (15 psi) 雰囲気下、15℃で16時間攪拌した。混合物をろ過してろ液を得、それを減圧下濃縮して、[(2R,3R)-3-メチルアゼチジン-2-イル]メタノールおよび[(2S,3R)-3-メチルアゼチジン-2-イル]メタノールの混合物(6.30 g)を得た。

[(2R,3R)-3-メチルアゼチジン-2-イル]メタノールおよび[(2S,3R)-3-メチルアゼチジン-2-イル]メタノールの混合物(6.30 g)、ジオキサン (30 mL)、および水 (40 mL) の混合

物に、NaOH (6.23 g)およびBoc₂O (20.4 g)を加えた。混合物を15℃で16時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL x3) で抽出した。合わせた有機層

を減圧下で濃縮して、tert-ブチル (2R,3R)-2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシラートおよびtert-ブチル (2S,3R)-2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルアゼチ

ジン-1-カルボキシラートの混合物 (17.5 g) を得た。

tert-ブチル (2R,3R)-2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシラートおよびtert-ブチル (2S,3R)-2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシラートの混合物 (17.5 g)、tert-ブチルN-メチルスルホニルカルバメート (20.4 g)、PPh₃ (34.2 g)、およびTHF (150 mL) の混合物に、N₂ 雰囲気下で、0℃で、DIAD (26.4 g, 95%純度)を加えた。混合物を15℃で16時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル)で精製して、標題化合物(5.10 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.40 (9H, s), 1.53 (9H, s),

2.74-2.84 (1H, m), 3.30-3.57 (4H, m), 3.69-3.79 (1H, m), 3.98 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.23-4.35 (1H, m), 4.40-4.50 (1H, m).

【0388】

C) N-({(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フル

ロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド

tert-ブチル (2S,3R)-2-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メタンスルホニル)アミノ]メチル}-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシラート (5.00 g)およびEtOAc (100 mL) の混合物

に、室温でTsOH・H₂O (3.30 g)を加えた。混合物を、N₂雰囲気下、70℃で5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、粗 N-(((2S,3R)-3-メチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド 4-メチルベンゼンスルホナートを得た。

実施例304の工程C)で合成したrel-(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (3.87 g)、EDCI (2.57 g)、HO Bt (1.84

g)、およびDMF (80 mL)の混合物に、0℃でTEA (5.6 mL)を加えた。0℃で5分間攪拌し

た後、混合物に、0℃で、粗 N-(((2S,3R)-3-メチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド 4-メチルベンゼンスルホナートおよびDMF (20 mL)の混合物を加えた。混合物を、N₂ 雰囲気下で、0℃から室温で終夜攪拌した。混合物に、0℃で、EtOAc (100 mL)および水 (200 mL)を順次加え、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、sat. Na HCO₃ aq.、

水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物(3.84 g)を白色アモルファス固体として得た。

N-(((2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド(4.64 g)のアモルファス固体をEtOAc (10 mL)に溶解した。攪拌溶液に、室温で、ヘ

キサン (3 mL)および化合物の種晶を加えた。30分後、ヘキサン (3 mL)を加えた。30分後、ヘキサン (6 mL)を加えた。1時間後、得られた固体を回収し、30%AcOEtのヘキサン

で洗浄して、標題化合物(4.09 g)を無色結晶として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18-1.36 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 1.98-2.06 (1H, m), 2.84-2.97 (4H, m), 3.31-3.49 (2H, m), 3.74-3.87 (1H, m), 4.42-4.59 (2H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.94-7.03 (2H, m), 7.32-7.40 (2H, m), 7.45-7.58 (3H, m).

【0389】

実施例393

N-(((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド

【0390】

A) ((2R,3S)-1-ベンジル-3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-2-イル)メタノール

((2R,3S)-1-ベンジル-3-(ベンジルオキシ)-2-(((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)アゼチジン (30.9 g)およびTHF (50 mL)の混合物に、0℃でTHF (89 mL)中の1M TBAFを加え、混合物を60℃で30分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)で精製して、粗標題化合物を得た。この物質をEtOAcに溶解し、NH シリカゲルパッドを通してEtOAcで溶出してろ過し、真

空下で濃縮して、標題化合物(15.2 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.56 (1H, br s), 2.83-2.90 (1H, m), 3.22-3.38 (3H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.61-3.74 (2H, m), 4.11-4.21 (1H, m), 4.45 (2H, s), 7.22-7.40 (10H, m).

【0391】

B) tert-ブチル(2R,3S)-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシルレート

((2R,3S)-1-ベンジル-3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-2-イル)メタノール (15.2 g)

、20%Pd(OH)₂-炭素 (3.05 g)、Boc₂O (13.7 mL)、およびMeOH (130 mL) の混合物を、風船圧力下、室温で4.5時間水素化した。その後、風船を新しいものに代え、混合物を風船圧力

下、室温で終夜水素化した。その後、20%Pd(OH)₂-炭素 (3.05 g)およびMeOH (70 mL) を

そこに加え、風船を新しいものに代え、混合物を、風船圧力下、室温でさらに24時間水素化した。触媒を、シリカゲル/NH シリカゲル/セライトパッドを通してEtOAcで溶出してろ去し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン; MeOH/EtOAc) で精製して、標題化合物(9.53 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 2.87 (1H, br d, J = 5.7 Hz), 3.69-3.90 (3H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.16-4.36 (2H, m).

10

【0392】

C) tert-ブチル(2R,3S)-2-(アジドメチル)-3-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル (2R,3S)-3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート(3.83 g)、2,6-ルチジン (26.3 mL)、およびMeCN (64 mL) の冷却した(0°C)混合物に、シリンジでTf₂O (9.27 mL) を滴下し、混合物を同温度で1時間攪拌した。その後、テトラ-n-ブチルアンモニウム アジド (5.90 g) を一度に加え、次いで、一晩かけて、混合物を室温まで徐々に昇温した。混合物を、0°Cで、EtOAc (100 mL)および水 (100 mL) で希

20

釈し、同温度で5分間攪拌し、次いで、EtOAcで抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、シリカゲル/NH シリカゲルパッドを通してEtOAcで溶出してろ過し

、真空下で濃縮した。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物(5.19 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (9H, s), 3.45-3.51 (1H, m), 3.86-3.97 (1H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 4.48-4.54 (1H, m), 5.23-5.31 (1H, m).

【0393】

D) tert-ブチル (2R,3R)-2-(アジドメチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシラート

30

tert-ブチル (2R,3S)-2-(アジドメチル)-3-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボキシラート (10.6 g)およびTHF (58.6 mL) の冷却した(0°C)混合物に、シリンジでTHF (58.6 mL)中の1M TBAF を滴下し、混合物を同温度で0.5時間攪拌した。その後、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をEtOAc (200 mL) で希釈し、0°Cでaq.

NH₄Cl (100 mL) を滴下し、混合物を同温度で5分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した。合わせた水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物(6.16

40

g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 3.54-3.65 (1H, m), 3.71-3.81 (1H, m), 3.92-4.07 (1H, m), 4.18 (1H, ddd, J = 19.7, 10.7, 6.3 Hz), 4.36-4.49 (1H, m), 5.18-5.45 (1H, m).

【0394】

E) tert-ブチル(2R,3R)-2-(エチルスルホンアミドメチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル (2R,3R)-2-(アジドメチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシラート (5.27 g)およびリンドラー触媒 (2.64 g) のEtOAc (80 mL) の混合物を、風船圧力下、室

温で終夜水素化した。触媒を、セライトパッドを通してEtOAcで溶出してろ去し、ろ液を

50

真空下で濃縮した。残渣をTHF (80 mL) に溶解し、TEA (4.79 mL) を加え、エタンスルホニル クロリド (2.39 mL) を、シリンジで2分かけて0℃でそこに滴下した。混合物を同温

度で3.5時間攪拌した。混合物を、0℃でEtOAcおよび水で希釈し、混合物を同温度で5分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、シリカゲル/NH シリカゲルパッドを通してろ過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で精製して、標題化合物(6.17 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46 (9H, s), 3.06 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.44-3.58 (2H, m), 3.91-4.05 (1H, m), 4.13-4.28 (1H, m), 4.45-4.57 (1H, m), 5.17-5.42 (1H, m), 5.85 (1H, br s).

10

【0395】

F) N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フル

ロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド

tert-ブチル (2R,3R)-2-(エチルスルホンアミドメチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート (1.39 g)、p-トルエンスルホン酸 一水和物 (1.78 g)、およびEtOAc (20 mL) の混合物を、80℃で16時間加熱した。混合物を真空下で濃縮して、N-((2R,3R)-3-フ

ルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド 4-メチルベンゼンスルホナート (1.73 g) を粗物質として得た。これは次工程で使用した。

20

N-((2R,3R)-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド 4-メチルベンゼンスルホナート (1.73 g) およびDMF (30 mL) の冷却した(0℃)混合物に、実施例304

の工程 C) で合成したrel-(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (1.37 g)、EDCI (1.08 g)、HOBt (0.760 g)、およ

びDIPEA (3.28 mL) を順次加え、一晩かけて、混合物を室温まで徐々に昇温した。混合物をEtOAcおよびaq. NaHCO₃ 0℃で希釈し、混合物を同温度で5分間攪拌した。有機層を分離

30

し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、シリカゲル/NH シリカゲルパッドを通してろ過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で

精製して、標題化合物(1.57 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.40 (4H, m), 1.89-2.04 (2H, m), 2.97-3.07 (2H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 4.29-4.42 (1H, m), 4.52-4.73 (2H, m), 5.26-5.48 (1H, m), 6.09 (1H, br d, J = 8.1 Hz), 6.92-7.03 (2H, m), 7.31-7.55 (5H, m).

【0396】

実施例411

40

N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-

フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド

【0397】

A) 2-ブromo-1-エテニル-4-メチルベンゼン

メチルトリフェニルホスホニウム ヨージド (36.5 g) のTHF (360 mL) の溶液に、N₂ 雰囲気下で、n-ブチルリチウム (33.2 mL, 2.5 M in ヘキサン) を0℃で滴下した。混合物を1時間 0℃で攪拌し、次いで、-78℃で、2-ブromo-4-メチルベンズアルデヒド(15.0 g) のTHF (100 mL) の溶液をゆっくりと加えた。次いで、25℃まで放置して昇温し

50

、25℃

で16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を食塩水で

洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）で精製して、標題化合物(12.0 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.32 (3H, s), 5.30 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.62 (1H, d, J = 18.4 Hz), 6.98-7.11 (2H, m), 7.36-7.46 (2H, m).

【0398】

B) 2-ブロモ-1-(2-ブロモ-1-フルオロエチル)-4-メチルベンゼン

10

2-ブロモ-1-エテニル-4-メチルベンゼン (12.0 g) のDCM (150 mL) の混合物に、0℃で、トリエチルアミン 三フッ化水素酸塩 (19.6 g) およびN-ブロモスクシンイミド (13.0 g)を加え、次いで、混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）で精製して、標題化合物(14.5 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (3H, s), 3.51-3.83 (2H, m), 5.80-6.02 (1H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.37-7.43 (2H, m).

【0399】

C) 2-ブロモ-1-(1-フルオロエテニル)-4-メチルベンゼン

20

2-ブロモ-1-(2-ブロモ-1-フルオロエチル)-4-メチルベンゼン (34.0 g) のDCM (150 mL) の混合物にDBU (21.0 g)を加え、次いで、混合物を50℃で16時間攪拌した。混合物を

減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）で精製して、標題化合物(22.0 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (3H, s), 4.87-5.09 (2H, m), 7.10-7.15 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.46 (1H, s).

【0400】

D) 2',6'-ジフルオロ-2-(1-フルオロエテニル)-5-メチル-1,1'-ビフェニル

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (24.6 g)、2-ブロモ-1-(1-フルオロエテニル)-4-メチルベンゼン (11.0 g)、炭酸セシウム (66.7

30

g)、塩化銅(I) (5.06 g)、SPhos (4.20 g)および酢酸パラジウム(II) (459 mg) のDMF (150 mL) の混合物を、N₂ 雰囲気下で、100℃で20分間攪拌した。混合物をろ過し、EtOAc

で洗浄した。次いで、有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル）で精製して、標題化合物(20.0 g)

を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.41 (3H, s), 4.20-4.83 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.26-7.35 (2H, m), 7.49-7.58 (1H, m).

40

【0401】

E) エチル(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシレート

ジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II) (949 mg)および(S,S)-pybox(iPr) (934 mg) のTHF

(50 mL) の混合物に、N₂雰囲気下、20℃で、2',6'-ジフルオロ-2-(1-フルオロエテニル)-5-メチル-1,1'-ビフェニル (14.8 g) のTHF (150 mL) の溶液を滴下した。混合物を55℃で加熱した後、混合物に、N₂ 雰囲気下、エチル 2-ジアゾアセテート (17.0 g) のトルエン (150 mL) の溶液を3時間かけて滴下した。次いで、N₂ 雰囲気下で、5

50

5℃で14時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテル)および逆相カラムクロマトグラフィー(C18, MeOH/水)で精製し、粗エチル 2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシラート (16.0 g) を得た。

粗エチル 2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシラート (9.00 g) をSFC (カラム: DAICEL キラルPAK IC, 250 mm x 50 mm, 10 μm, 移動相: CO₂/ 0.1%アンモニア水含有EtOH = 80/20 v/v)で精製した

。保持時間が最も長い第3ピークのフラクションを減圧下で濃縮し、凍結乾燥して、標題化合物(6.00 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17-1.24 (3H, m), 1.32-1.44 (1H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.93-4.15 (2H, m), 6.90-7.03 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.27-7.37 (2H, m), 7.45-7.52 (1H, m).

【0402】

F) (1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸

エチル (1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシラート (6.00 g) のMeOH (20 mL)、THF (20 mL) および水

(20 mL) の混合物に、NaOH (7.18 g) を加え、次いで、混合物を60℃で16時間攪拌した

。混合物を、1 M HCl aq.でpH = 3まで酸性化し、次いで、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次いで減圧下で濃縮して、標題化合物(5.60 g)

を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41-1.51 (1H, m), 1.55-1.66 (1H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.37 (3H, s), 7.11-7.20 (3H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.43-7.54 (2H, m), 12.25 (1H, br s).

【0403】

G) tert-ブチル(2R,3R)-3-フルオロ-2-(メチルスルホンアミドメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート

tert-ブチル(2R,3R)-2-(アジドメチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシラート (0.701 g) およびリンドラー触媒 (0.701 g) のEtOAc (10 mL) の混合物を、風船圧力下、

室温で終夜水素化した。触媒を、セライトパッドを通してEtOAcで溶出してろ去し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣をTHF (10 mL) に溶解し、次いで、TEA (1.27 mL) およびメタ

ンスルホン酸無水物 (0.796 g) を0℃で順次そこに加えた。混合物を同温度で5分間攪拌した。その後、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物をEtOAcおよびaq. NaHCO₃で0℃で

希釈し、混合物を同温度で5分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で

乾燥し、シリカゲル/NH シリカゲルパッドを通してろ過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物(0.789 g)

を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.97 (3H, s), 3.47-3.61 (2H, m), 3.92-4.05 (1H, m), 4.15-4.27 (1H, m), 4.44-4.58 (1H, m), 5.18-5.42 (1H, m), 5.88 (1H, br s).

10

20

30

40

50

【0404】

H) N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド

tert-ブチル (2R,3R)-3-フルオロ-2-(メチルスルホンアミドメチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (0.327 g)、p-トルエンスルホン酸 一水和物 (0.441 g)、および EtOAc (5 mL) の混合物を、3.5時間還流した。混合物を真空下で濃縮して、N-(((2R,3R)-3-フルオロ

アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド 4-メチルベンゼンスルホナートを粗物質として得た。これは、次工程で使用した。

粗N-(((2R,3R)-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド 4-メチルベンゼンスルホナート (0.410 g)およびDMF (5 mL) の冷却した(0℃)混合物に、(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (0.354 g)、EDCI (0.288 g)、HOBt (0.203 g)、およびDIPEA (0.808 mL) を順次加え、混合物を一晩かけて、室温まで徐々に昇温した。混合物をEtOAcおよびaq. NaHCO₃で0℃で希釈し、混合物を同温度で5分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し

、Na₂SO₄で乾燥し、シリカゲル/NH シリカゲルパッドを通してろ過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合

物を白色固体として得た。この物質 (0.333 g) を、80℃で攪拌しながらEtOAc (5 mL) に溶解し、ヘプタン (4 mL)をそこに滴下した。生じた懸濁液を室温まで冷却し、終夜攪拌

して、標題化合物(0.305 g)を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.37 (1H, m), 1.84-2.03 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.45-3.56 (1H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 4.27-4.42 (1H, m), 4.51-4.73 (2H, m), 5.24-5.49 (1H, m), 6.17 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 6.91-7.04 (2H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.27-7.42 (3H, m).

【0405】

実施例412

N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド

【0406】

A) 2-ブromo-1-エテニル-4-フルオロベンゼン

メチルトリフェニルホスホニウム ヨージド (120 g) のTHF (800 mL) の溶液に、N₂ 雰囲気下で、0℃でn-ブチルリチウム (108 mL, 2.5 M in ヘキサン)を滴下した。反応混合

物を0℃で1時間攪拌し、2-ブromo-4-フルオロベンズアルデヒド(50.0 g) のTHF (300 mL)

の溶液を、-78℃でゆっくりと加えた。次いで、25℃まで放置して昇温し、25℃で16時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、残渣を

得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製して、標題化合物(33.6 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.63 (1H, d, J = 17.2 Hz),

6.90-7.05 (2H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m).

【0407】

B) 2-ブromo-1-(2-ブromo-1-フルオロエチル)-4-フルオロベンゼン

10

20

30

40

50

2-ブロモ-1-エテニル-4-フルオロベンゼン (33.6 g) のDCM (400 mL) の混合物に、0℃で、トリエチルアミン 三フッ化水素酸塩 (80.8 g) およびN-ブロモスクシンイミド (59.5

g)を加え、次いで、混合物を20℃で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製して、標題化合物(40.2 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.56-3.65 (1H, m), 3.71-3.87 (1H, m), 5.83-6.05 (1H, m), 7.11-7.20 (1H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m).
【0408】

C) 2-ブロモ-4-フルオロ-1-(1-フルオロエテニル)ベンゼン

10

2-ブロモ-1-(2-ブロモ-1-フルオロエチル)-4-フルオロベンゼン (30.3 g) のDCM (300 mL) の混合物に、DBU (23.1 g) を加え、次いで、混合物を50℃で16時間攪拌した。混合

物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製して、標題化合物(18.5 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.86-5.01 (1H, m), 5.05-5.13 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.43-7.52 (1H, m).
【0409】

D) 2',5,6'-トリフルオロ-2-(1-フルオロエテニル)-1,1'-ビフェニル

20

この反応は3バッチで行った。2-ブロモ-4-フルオロ-1-(1-フルオロエテニル)ベンゼン (13.8 g $\times$ 3), 2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (30.3 g $\times$ 3), 炭酸セシウム (82.1 g $\times$ 3), 塩化銅(I) (6.24 g $\times$ 3), 酢酸パラジウム(II) (566 mg $\times$ 3) およびSPhos (5.17 g $\times$ 3) のDMF (200 mL $\times$ 3) の混合物を、 N_2 雰囲気下で、100℃で20分間攪拌した。3つの反応混合物を合わせてろ過した。ろ液を

水で希釈し、次いで、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製して、標題化合物(22.9 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.24-4.49 (1H, m), 4.71-4.81 (1H, m), 6.94-7.07 (3H, m), 7.11-7.20 (1H, m), 7.29-7.41 (1H, m), 7.58-7.65 (1H, m).
【0410】

30

E) エチル(1*S*,2*S*)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラート

この反応は4バッチで行った。ジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II) (1.10 g $\times$ 4) および(*S,S*)-pybox(*iPr*) (1.09 g $\times$ 4) のTHF (20 mL $\times$ 4) の混合物に、 N_2 雰囲気下で、20

℃で、2',5,6'-トリフルオロ-2-(1-フルオロエテニル)-1,1'-ビフェニル (17.5 g $\times$ 4) のTHF (120 mL $\times$ 4) の溶液を加えた。混合物を60℃で加熱した後、混合物に、 N_2 雰囲気下で、エチル 2-ジアゾアセテート (19.8 g $\times$ 4) のトルエン (130 mL $\times$ 4) の溶液を5時

40

間かけて滴下した。次いで、60℃で12時間攪拌した。4つの反応混合物を合わせ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル)、次いで EtOAc/石油エーテル) および逆相カラム(C18, MeOH/水) で精製して、粗エチル 2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラート (35.3 g) を得た。

粗エチル 2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシラート (750 mg) をSFC (カラム: DAICEL キラルPAK IC, 250 mm $\times$ 30

mm, 10 μm , 移動相: CO_2 / 0.1%アンモニア水含有IPA = 75/25 v/v) で精製した。保持

50

時間が最も長い3番目のピークのフラクションを減圧下で濃縮して、標題化合物(660 mg)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.23 (3H, m), 1.33-1.43 (1H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.01-2.09 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.05-4.17 (1H, m), 6.92-7.08 (3H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.56-7.64 (1H, m).

【0411】

F) (1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

エチル (1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシレート (3.30 g) のTHF (15 mL), MeOH (15 mL)および水 (15 mL) の混合物に、NaOH (3.90 g) を加え、次いで、混合物を20℃で16時間攪拌した。反応

混合物を、4M HCl aq.でpH = 6-7まで酸性化した。混合物をEtOAcで抽出した。合わせた

有機層を減圧下で濃縮して、標題化合物(3.30 g)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.40-1.50 (1H, m), 1.56-1.63 (1H, m), 2.04-2.11 (1H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.32-7.43 (2H, m), 7.48-7.58 (1H, m), 7.68-7.74 (1H, m).

【0412】

G) N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビ

フェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド

tert-ブチル (2R,3R)-2-(エチルスルホンアミドメチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート (5.87 g)、トルエン (30 mL)、および水 (1.5 mL) の冷却した(0℃)混合物に、TFA (15 mL) を加え、混合物を室温で2.5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、

次いで、トルエン (20 mL x 2)で共沸して、N-(((2R,3R)-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート (6.15 g) を粗物質として

得た。これを次工程で使用した。

(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (6.15 g)およびDMF (20 mL) の冷却した(0℃)混合物に、EDCI (3.99

g)、HOBt (2.81 g)、およびDIPEA (13.9 mL) を順次加え、混合物を室温で1時間攪拌し

た。混合物に、0℃で、N-(((2R,3R)-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (6.15 g) のDMF (20 mL) を加え、混合物を室

温で終夜攪拌した。混合物をEtOAcおよびaq. NaHCO_3 で0℃で希釈し、混合物を同温度で5

分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、シリカゲル/NHシリカゲルパッドを通してろ過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物(8.81 g)を白色アモルファス固体として得た。

アモルファス固体のN-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}

メチル)エタンスルホンアミド(1.25 g)をEtOAc/ヘキサンの懸濁し、混合物に種晶を

10

20

30

40

50

加えた。結晶化後、混合物を真空下で濃縮した。残留した固体 (1.25 g) を EtOAc に溶解し、

ヘキサンを 50℃ でそこに滴下して、飽和の溶液を調製した。次いで、種晶をそこに加え、混合物を同温度で 30 分間攪拌して析出物を形成し、次いで、室温まで冷却し、同温度で終夜攪拌した。得られた析出物をろ取して、標題化合物 (1.13 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25-1.38 (4H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 3.01 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.42-3.68 (2H, m), 4.27-4.42 (1H, m), 4.47-4.72 (2H, m), 5.25-5.48 (1H, m), 6.06 (1H, br d, J = 8.9 Hz), 6.95-7.03 (2H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.12-7.21 (1H, m), 7.33-7.46 (2H, m).

10

【0413】

実施例 420

N-((2R,3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-

フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド、または N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビ

フェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド

【0414】

20

A) 2-ブromo-4-クロロ-1-エテニルベンゼン

メチルトリフェニルホスホニウム ヨージド (55.3 g) の THF (300 mL) の溶液に、N₂ 雰囲気下で、0℃ で、n-BuLi (50.1 mL, 2.5 M in ヘキサン) を滴下した。得られた橙色 反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、-78℃ で、2-ブromo-4-クロロベンズアルデヒド (25.0 g) の THF (150 mL) をゆっくりと加えた。次いで、25℃ まで放置して昇温し、25℃ で 16 時

間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製して、標題化合物 (15.9 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.38 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.69 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.94-7.04 (1H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.45-7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55-7.58 (1H, m)

30

【0415】

B) 2-ブromo-4-クロロ-1-(1-フルオロエテニル)ベンゼン

2-ブromo-1-エテニル-4-クロロベンゼン (15.9 g) の DCM (150 mL) の混合物に、0℃ で、トリエチルアミン 三フッ化水素酸塩 (23.6 g) および NBS (15.6 g) を加え、次いで 混

合物を 20℃ で 16 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製して、粗 2-ブromo-1-(2-ブromo-1-フルオロエチル)-4-クロロベンゼン (14.4 g) を得た。

40

粗 2-ブromo-1-(2-ブromo-1-フルオロエチル)-4-クロロベンゼン (14.4 g) の DCM (150

mL) の混合物に、DBU (8.31 g) を加え、次いで、混合物を 50℃ で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製して、標題化合物 (9.60 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.78-5.32 (2H, m), 7.26-7.36 (1H, m), 7.38-7.47 (1H, m), 7.56-7.67 (1H, m).

【0416】

C) 5-クロロ-2',6'-ジフルオロ-2-(1-フルオロエテニル)-1,1'-ビフェニル

50

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (18.4 g)、2-ブromo-4-クロロ-1-(1-フルオロエテニル)ベンゼン(9.00 g)、Cs₂CO₃ (49.8 g)、CuCl (3.78 g)、Pd(OAc)₂ (343 mg)およびSPhos (3.14 g) のDMF (100 mL) の混合物を、N₂

雰囲気下で、100℃で20分間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、次いで、ろ過した。

液を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) で精製して、標題化合物(4.40 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.46 (1H, dd, J = 48.8, 3.6 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 17.6, 3.6 Hz), 6.94-7.01 (2H, m), 7.32-7.45 (3H, m), 7.53-7.59 (1H, m). 10

【0417】

D) エチル(1R*,2R*)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フル

オロシクロプロパン-1-カルボキシラート

ジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II) (261 mg)および(S,S)-pybox (257 mg) のTHF (20 mL) の混合物に、N₂ 雰囲気下で、20℃で、5-クロロ-2',6'-ジフルオロ-2-(1-フルオロエテニル)-1,1'-ビフェニル (4.40 g) のTHF (50 mL) の溶液を滴下し、混合物を55℃で加

熱し、混合物に、N₂ 雰囲気下で、エチル 2-ジアゾアセテート (4.67 g) のトルエン (50 mL) の溶液を3時間かけて滴下した。N₂ 雰囲気下で、55℃で14時間攪拌した。真空 20

下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル)および逆相カラムクロマトグラフィー (C18, MeOH/水) で精製して、粗エチル 2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシラート (2.00 g)を得た。

粗エチル 2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシラート (2.00 g)をSFC (カラム: DAICEL キラルPAK IC, 250 m

m x 50 mm, 10 μm, 移動相: CO₂/ 0.1%アンモニア水含有EtOH = 85/15 v/v)で 30

精製した。保持時間が最も長い3番目のピークのフラクションを減圧下で濃縮し、凍結乾燥して、標題化合物(1.10 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.34-1.44 (1H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 3.90-4.15 (2H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.30-7.60 (4H, m).

【0418】

E) (1R*,2R*)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸

工程 D)で合成したエチル (1R*,2R*)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキシラート (1.10 g)のMeOH (3 mL), THF 40

(3 mL)および水 (3 mL) の混合物に、NaOH (1.24 g)を加え、次いで、混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を1 M HCl aq.でpH = 3まで酸性化した。混合物をEtOAcで抽

出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、次いで減圧下で濃縮して、標題化合物(978 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.52 (1H, m), 1.87-2.11 (2H, m), 6.91-7.03 (2H, m), 7.29-7.40 (2H, m), 7.43-7.57 (2H, m).

【0419】

F) N-((2R,3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド、またはN-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-

ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド

tert-ブチル (2R,3R)-2-(エチルスルホンアミドメチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート (422 mg) のトルエン (12 mL) の溶液に、室温でTFA (4 mL)を加え、得ら

れた混合物を1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、粗N-(((2R,3R)-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (442 m

g) を得た。これをさらに精製することなく用いた。

工程 E)で合成した(1R*,2R*)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 (558 mg), 粗N-(((2R,3R)-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (442 mg)

およびTEA (0.993 mL) の DMF(10 mL) の溶液に、室温でHATU (1.09 g)を加え、得られた溶液を1時間攪拌した。混合物を室温でsat. NH₄Cl aq.でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物(656 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.40 (4H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.95-3.08 (2H, m), 3.44-3.64 (2H, m), 4.26-4.41 (1H, m), 4.49-4.73 (2H, m), 5.27-5.47(1H, m), 6.00-6.09 (1H, m), 6.92-7.05 (2H, m), 7.31-7.48 (4H, m).

【0420】

実施例423

N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N'-メチル硫酸

ジアミド

【0421】

A) tert-ブチル(2R,3R)-3-フルオロ-2-(((N-メチルスルファモイル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル (2R,3R)-2-(アジドメチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート (2.50 g)および20%Pd(OH)₂-炭素 (0.723 g) のEtOAc (35 mL) の混合物を、風船圧力下、

室温で4.5時間水素化した。触媒を、セライトパッドを通してEtOAcで溶出してろ去し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣をTHF (30 mL) に溶解し、次いで、TEA (4.54 mL), DMAP (0

.133 g)、およびメチルスルファモイル クロリド (1.09 mL) のTHF (5 mL) を、0℃で順次そこに加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をEtOAcおよびaq. NaHCO₃で0℃で希釈し、混合物を同温度で5分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で

乾燥し、シリカゲル/NH シリカゲルパッドを通してろ過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン)で精製して、標題化合物(2.11 g)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (9H, s), 2.68-2.78 (3H, m), 3.35-3.54

(2H, m), 3.90-4.05 (1H, m), 4.10-4.29 (2H, m), 4.48-4.63 (1H, m), 5.15-5.44 (1H, m), 5.81 (1H, br s).

【0422】

B) N-({(2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビ

フェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N'-メチル硫酸 ジアミド

tert-ブチル (2R,3R)-3-フルオロ-2-(((N-メチルスルファモイル)アミノ)メチル)アゼチジン-1-カルボキシラート (2.08 g)、p-トルエンスルホン酸 一水和物 (2.66 g)、および EtOAc (20 mL) の混合物を、1時間還流した。混合物を真空下で濃縮して、N-{{(2R,3R)-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル}-N'-メチル硫酸 ジアミド 4-メチルベン

10

ゼンスル ホナート (2.58 g) を粗物質として得た。これを次工程で使用した。

粗 N-{{(2R,3R)-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル}-N'-メチル硫酸 ジアミド 4-メチルベンゼンスルホナート (2.58 g) および DMF (20 mL) の冷却した (0°C) 混合物に、(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (2.17 g)、EDCI (1.61 g)、HOBt (1.13 g)、および DIPEA (4.88 mL) を順次加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を EtOAc および aq. NaHCO₃ で 0°C で希釈し、混合物を同温度で 5 分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、シ

20

リカゲル/NH シリカゲルパッドを通してろ過し、真空下で濃縮した。残渣の一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン) で精製して、標題化合物を白色アモル

ファス固体として得た。この物質を、超音波処理しながら、EtOAc (10 mL)/ヘプタン (20

mL) に懸濁し、種晶をそこに加え、固体が形成するまで、懸濁液を 15 分間さらに超音波処理した。混合物を真空下で濃縮し、残留した固体 (1.75 g) を 80°C で攪拌しながら EtOAc (16 mL) に溶解し、ヘプタン (8 mL) をそこに滴下して、懸濁液を形成した。種晶の添加後、生じた懸濁液を 80°C で 5 分間攪拌し、室温まで冷却し、終夜攪拌した。懸濁液にヘプ

30

タン (4 mL) を加え、室温でさらに 30 分間攪拌した。析出物を回収し、真空下 60°C で乾燥して、標題化合物 (1.66 g) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.37 (1H, m), 1.86-2.05 (2H, m), 2.69 (3H, d, J = 5.5 Hz), 3.40-3.56 (2H, m), 4.11-4.21 (1H, m), 4.29-4.43 (1H, m), 4.50-4.63 (1H, m), 4.66-4.78 (1H, m), 5.25-5.48 (1H, m), 5.95-6.04 (1H, m), 6.95-7.03 (2H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.12-7.20 (1H, m), 7.34-7.54 (2H, m).

【0423】

実施例化合物を以下の表に示す。表中の MS は実測値を示す。上記の実施例に示した方法またはそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例 1~12、14~22、26~132、134~138、140~194、196~199、201~214、217~225、227~230、233~237、239~258、260、261、263、265~293、295~303、305、307~317、320~352、355~357、359~368、370~392、394~410、413~419、421、422 および 424-450 の化合物を製造した。

40

【0424】

【表 1 - 1】

実施例番号	IUPAC名	構造式	MS
1	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		413.3
2	rac-N-[1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-4-イル]メタンスルホンアミド		399.1
3	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ-6'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ-6'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		417.2
4	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		421.1
5	rac-N-[2-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メタンスルホンアミド		461.2
6	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ-6'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ-6'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		433.2

【 0 4 2 5 】

10

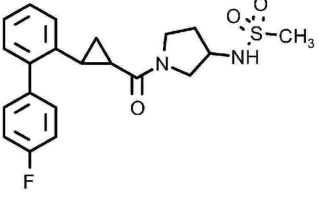
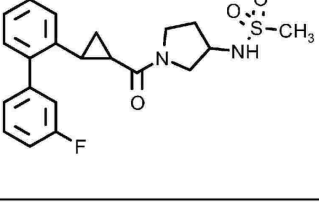
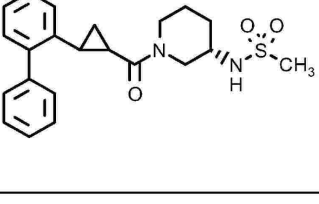
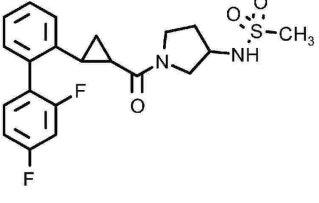
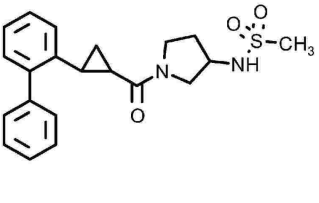
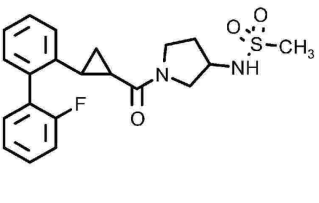
20

30

40

50

【表 1 - 2】

7	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		403.2
8	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		403.2
9	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[(1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-[(1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		399.2
10	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		421.2
11	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[(1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[(1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		385.2
12	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		403.3

【 0 4 2 6 】

10

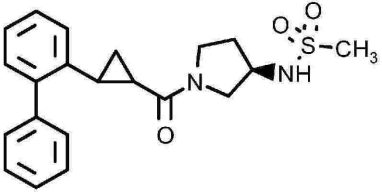
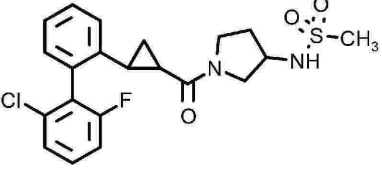
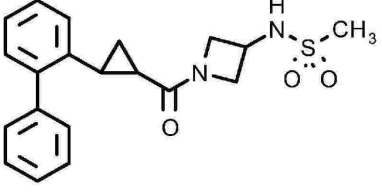
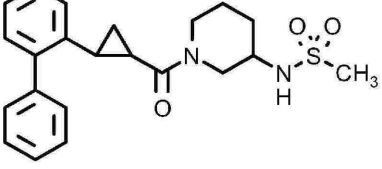
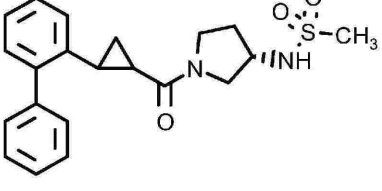
20

30

40

50

【表 1 - 3】

14	N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとN-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		385.2
15	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-6'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		437.1
16	rac-N-[1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-3-イル]メタンスルホンアミド		371.1
17	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		399.2
18	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		385.1

10

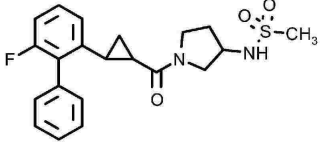
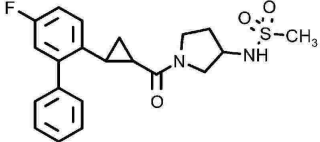
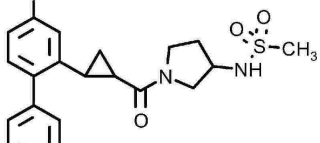
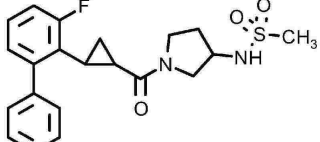
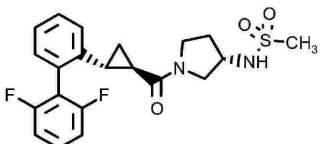
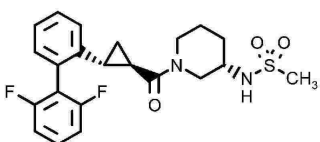
20

30

40

【 0 4 2 7 】

【表 1 - 4】

19	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(6-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(6-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		403.2
20	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		403.2
21	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(4-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(4-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		403.2
22	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		403.2
23	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		421.2
24	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		435.3

【 0 4 2 8 】

10

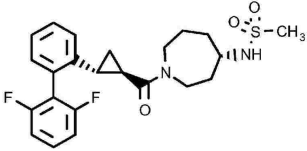
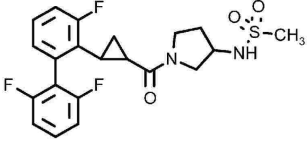
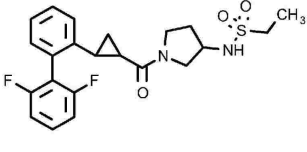
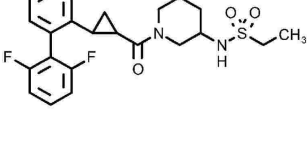
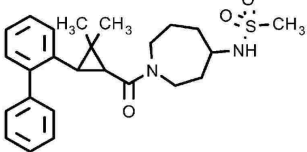
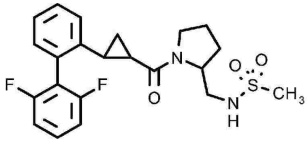
20

30

40

50

【表 1 - 5】

25	N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミド		449.2
26	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		439.1
27	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)エタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)エタンスルホンアミドの混合物		435.2
28	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)エタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)エタンスルホンアミドの混合物		449.2
29	rac-N-((4R)-1-[(1S,3S)-3-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1S,3S)-3-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		441.2
30	rac-N-(((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミドとrac-N-(((2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミドの混合物		435.2

【 0 4 2 9 】

10

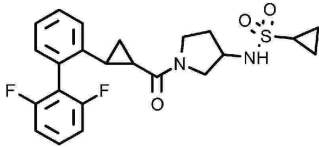
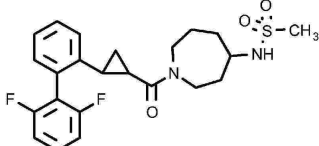
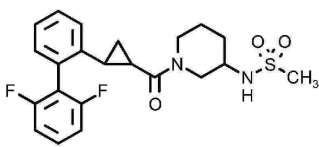
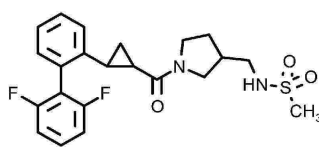
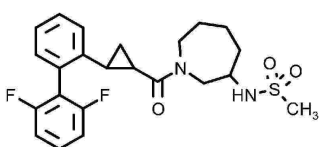
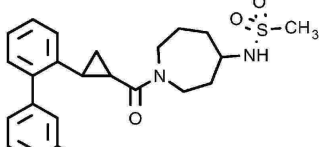
20

30

40

50

【表 1 - 7】

37	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}シクロプロパンスルホンアミドの混合物		447.2
38	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物		449.2
39	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		435.2
40	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メチル}メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メチル}メタンスルホンアミドの混合物		435.2
41	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		449.2
42	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-(3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物		427.2

【 0 4 3 1 】

10

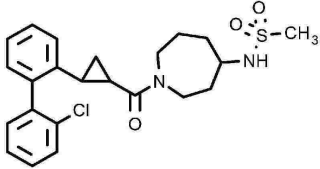
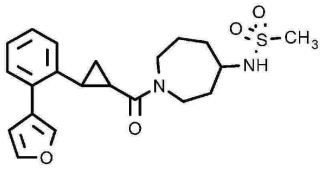
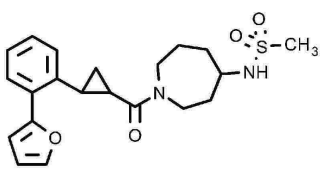
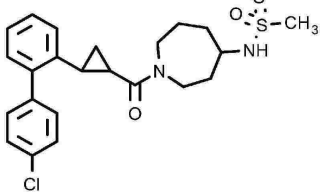
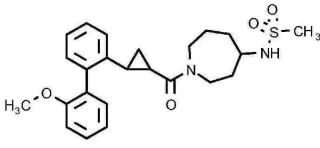
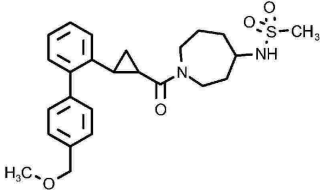
20

30

40

50

【表 1 - 8】

43	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		447.2
44	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(フラン-3-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(フラン-3-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		403.2
45	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(フラン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(フラン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		403.2
46	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		447.2
47	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		443.3
48	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-[4'-(メトキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[4'-(メトキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		457.3

10

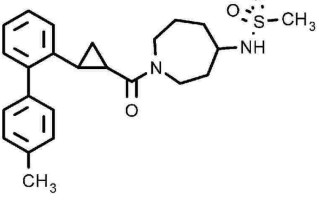
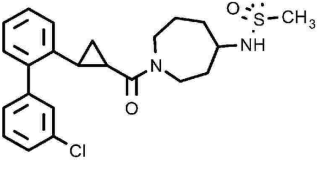
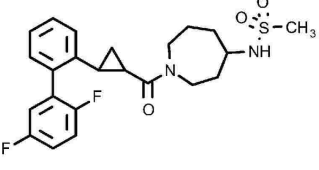
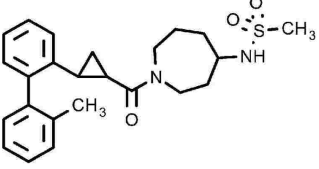
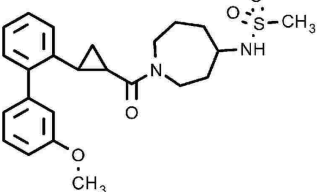
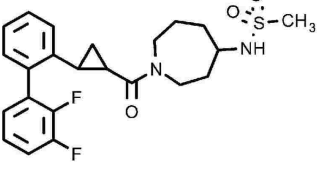
20

30

40

【 0 4 3 2 】

【表 1 - 9】

49	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物		427.2
50	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(3'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(3'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物		447.2
51	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物		449.2
52	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物		427.2
53	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(3'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(3'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物		443.3
54	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物		449.2

【 0 4 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

55	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-(3',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(3',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		449.2
56	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		449.2
57	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		449.2
58	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		431.2
59	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		431.2
60	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		431.2

【 0 4 3 4 】

10

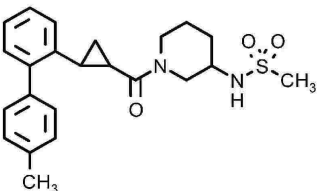
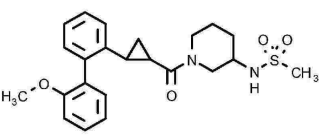
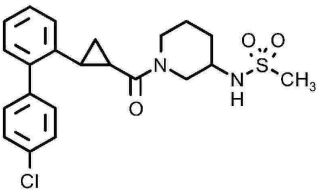
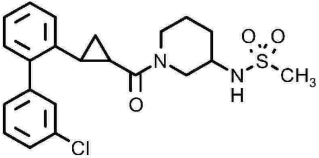
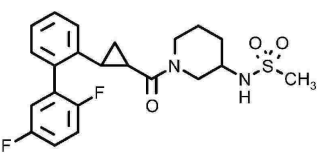
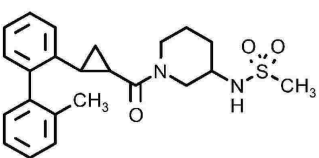
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

61	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		413.2
62	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		429.2
63	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		433.1
64	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		433.2
65	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		435.2
66	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		413.3

10

20

30

40

【 0 4 3 5 】

50

【表 1 - 1 2】

67	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		435.2
68	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		435.2
69	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		413.3
70	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		417.2
71	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		435.2
72	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		417.2

【 0 4 3 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

73	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		435.2
74	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		433.2
75	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(3'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		417.2
76	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		415.2
77	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		419.1
78	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		399.2

【 0 4 3 7 】

10

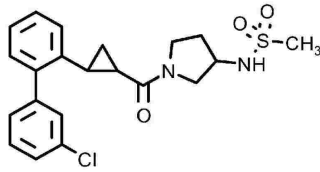
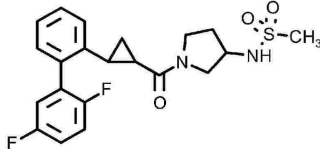
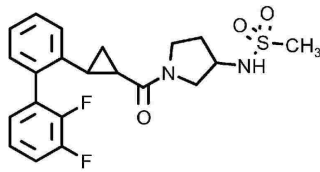
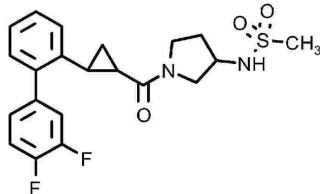
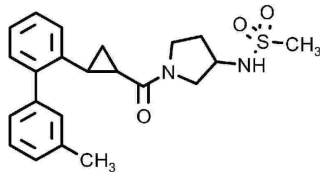
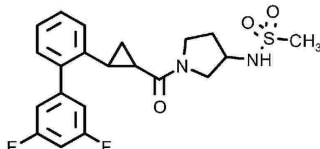
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

79	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		419.2
80	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		421.2
81	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		421.2
82	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		421.2
83	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3'-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		399.2
84	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		421.2

【 0 4 3 8 】

10

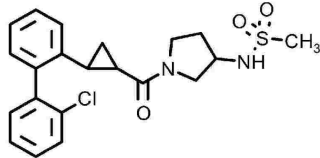
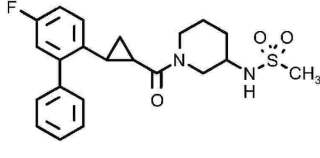
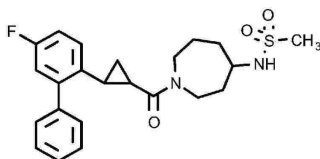
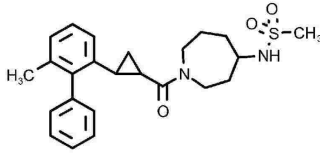
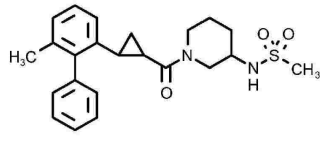
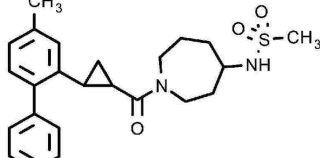
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

85	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		419.2
86	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		417.2
87	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		431.3
88	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(6-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(6-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		427.3
89	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(6-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(6-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		413.3
90	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(4-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(4-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		427.3

【 0 4 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

91	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(6-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(6-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		417.2
92	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		417.3
93	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(6-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(6-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		431.2
94	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(4-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(4-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		431.2
95	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		431.2
96	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',4,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',4,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		467.2

【 0 4 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

97	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',4,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',4,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		439.1
98	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',4,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',4,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		453.1
99	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(ピリジン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(ピリジン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		400.3
100	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		427.2
101	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		413.2
102	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		399.2

【 0 4 4 1 】

10

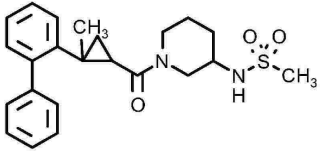
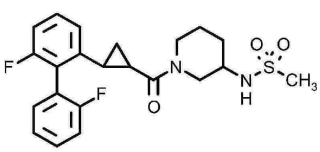
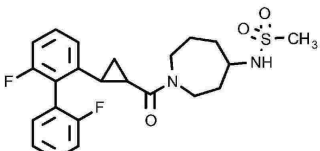
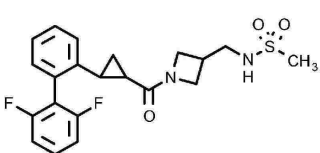
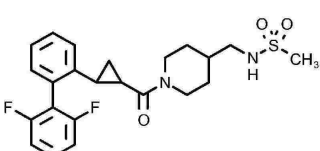
20

30

40

50

【表 1 - 18】

103	rac-N-{{(3R)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドと rac-N-{{(3R)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		413.3
104	rac-N-{{(4R)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドと rac-N-{{(4S)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物		427.2
105	rac-N-{{(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドと rac-N-{{(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		435.2
106	rac-N-{{(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドと rac-N-{{(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル}メタンスルホンアミドの混合物		449.2
107	rac-N-([1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-3-イル}メチル)メタンスルホンアミド		421.2
108	rac-N-([1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-4-イル}メチル)メタンスルホンアミド		449.2

【 0 4 4 2 】

10

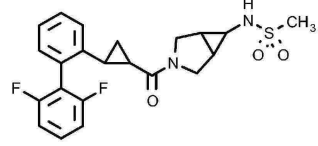
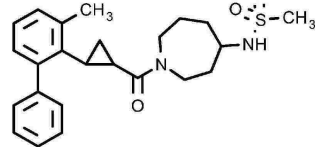
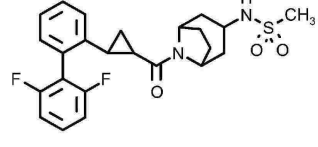
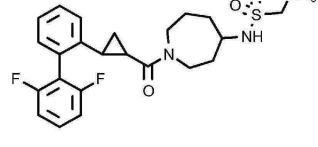
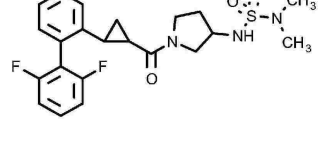
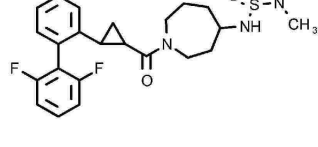
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

109	rac-N-[(1R,5S,6R)-3-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(1S,5R,6S)-3-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]メタンスルホンアミドの混合物		433.2
110	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(3-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(3-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		427.2
111	rac-N-[8-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]メタンスルホンアミド		461.2
112	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]エタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]エタンスルホンアミドの混合物		463.2
113	rac-N'-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]-N,N-ジメチル硫酸ジアミドとrac-N'-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]-N,N-ジメチル硫酸ジアミドの混合物		450.2
114	rac-N'-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]-N,N-ジメチル硫酸ジアミドとrac-N'-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]-N,N-ジメチル硫酸ジアミドの混合物		478.2

【 0 4 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

115	rac-N-[2-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]メタンスルホンアミド		447.2
116	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロペンチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロペンチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		405.2
117	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロブチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロブチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		391.3
118	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロヘキシルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロヘキシルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		419.3
119	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロヘキシルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロヘキシルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		405.3
120	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロペンチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロペンチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		391.2

【 0 4 4 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

121	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロヘキシルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロヘキシルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		391.2
122	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロペンチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2-シクロペンチルフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		377.2
123	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミドの混合物		461.2
124	rac-N-[(1S,5R)-3-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(1R,5S)-3-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]メタンスルホンアミドの混合物		433.2
125	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-6-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-6-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		437.2
126	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-3-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		437.3

【 0 4 4 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

127	rac-N-(((2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミドとrac-N-(((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミドの混合物		421.3
128	rac-N-(((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドとrac-N-(((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドの混合物		449.3
129	rac-N-(((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドとrac-N-(((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドの混合物		471.3
130	rac-N-(((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドとrac-N-(((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドの混合物		455.2
131	rac-N-(((2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミドとrac-N-(((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミドの混合物		449.3
132	rac-N-(((3R)-1-[(1S,2S)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドとrac-N-(((3S)-1-[(1S,2S)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドの混合物		403.2

【 0 4 4 6 】

10

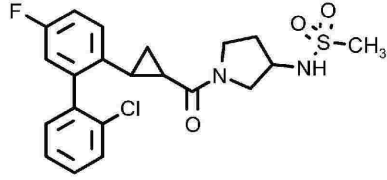
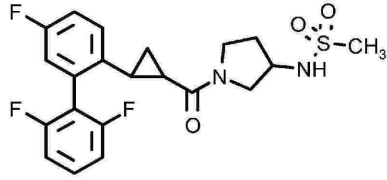
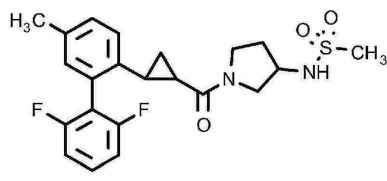
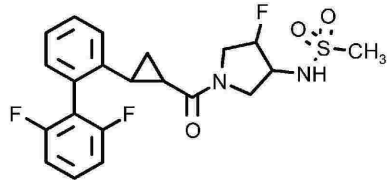
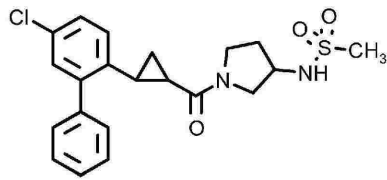
20

30

40

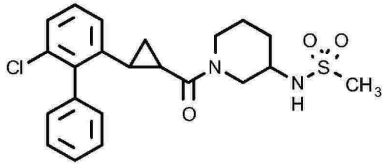
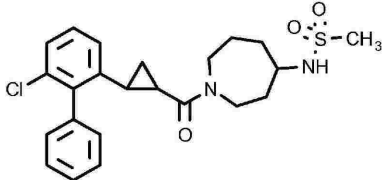
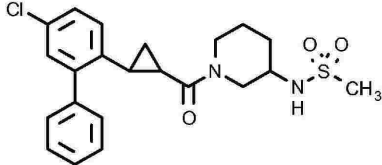
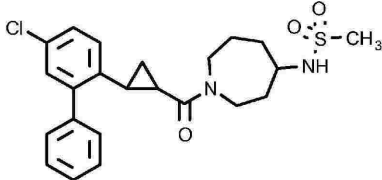
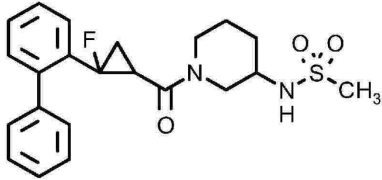
50

【表 1 - 2 3】

134	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		437.1	
135	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		439.2	10
136	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		435.2	20
137	rac-N-[(3S,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		439.2	30
138	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		419.2	40

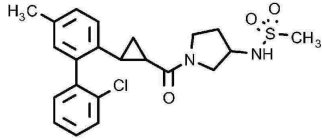
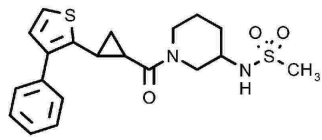
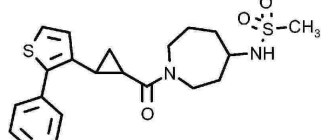
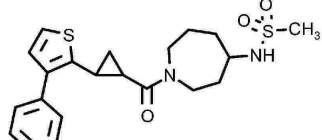
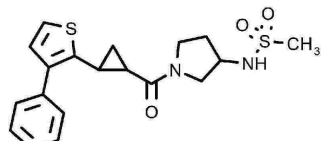
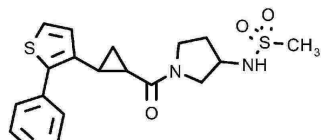
【 0 4 4 7 】

【表 1 - 2 4】

140	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(6-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(6-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		433.2	
141	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(6-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(6-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		447.2	10
142	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		433.2	20
143	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		447.2	30
144	rac-N-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		417.3	40

【 0 4 4 8 】

【表 1 - 2 5】

145	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		433.2
146	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		405.2
147	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2-フェニルチオフェン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2-フェニルチオフェン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		419.3
148	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(3-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(3-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		419.2
149	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		391.3
150	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2-フェニルチオフェン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2-フェニルチオフェン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		391.2

【 0 4 4 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

151	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		405.3
152	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		453.2
153	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		467.3
154	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		419.3
155	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(3-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(3-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		447.3
156	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		433.3

【 0 4 5 0 】

10

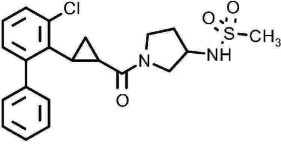
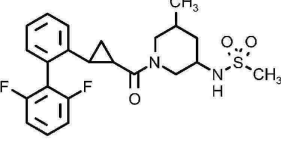
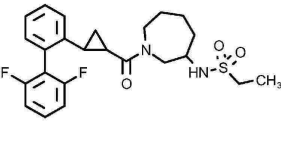
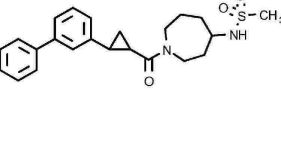
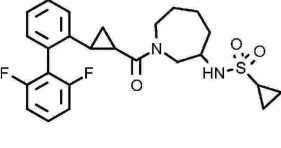
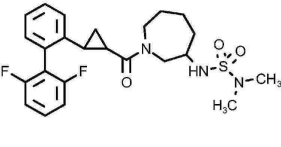
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

157	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(3-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(3-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		419.3
158	rac-N-[(3S,5R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3R,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		449.3
159	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]エタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]エタンスルホンアミドの混合物		463.3
160	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[(1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		413.4
161	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]シクロプロパンスルホンアミドの混合物		475.3
162	rac-N'-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]-N,N-ジメチル硫酸ジアミドとrac-N'-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]-N,N-ジメチル硫酸ジアミドの混合物		478.3

【 0 4 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

163	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		399.3
164	rac-N'-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]-N,N-ジメチル硫酸ジアミドとrac-N'-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]-N,N-ジメチル硫酸ジアミドの混合物		464.3
165	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2S)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2S)-2-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		399.3
166	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		449.3
167	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		463.3
168	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		449.3

【 0 4 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

169	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		463.3
170	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		435.3
171	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		391.1
172	rac-N-[(2R,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-2-メチルアゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(2S,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-2-メチルアゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		463.2
173	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		391.1
174	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		405.1

【 0 4 5 3 】

10

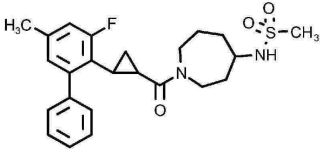
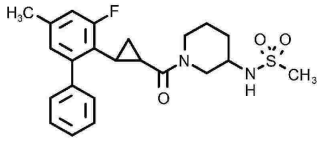
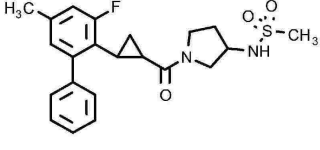
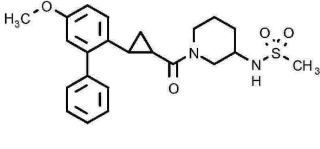
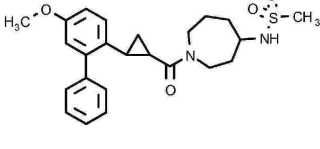
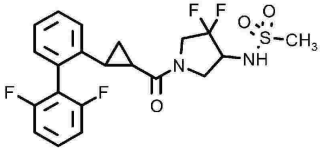
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

175	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		445.2
176	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		431.3
177	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(3-フルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		417.2
178	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		429.2
179	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		443.3
180	N-[1-[2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4'-ジフルオロピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド 光学異性体		455.2

【 0 4 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

181	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R,3R)-2-[(1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R,3R)-2-[(1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		427.3
182	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R,3S)-2-[(1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R,3S)-2-[(1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		427.2
183	N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]メタンスルホンアミドとN-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		449.2
184	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]メタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		449.2
185	rac-N-[(3R,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メチルピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メチルピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		449.2
186	rac-N-[(4S,5R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルアゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4R,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルアゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルアゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		463.2

【 0 4 5 5 】

10

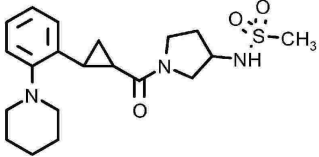
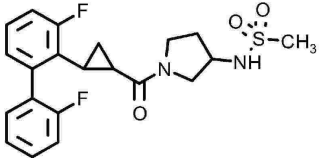
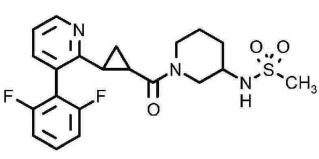
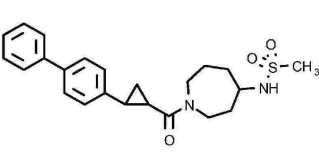
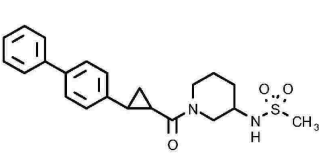
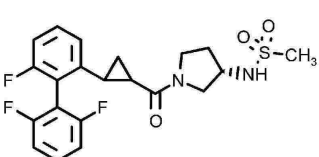
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

187	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(ピペリジン-1-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(ピペリジン-1-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		392.2
188	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		421.2
189	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		436.3
190	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		413.3
191	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドと rac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		399.2
192	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドと N-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		439.1

【 0 4 5 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

193	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		453.2
194	N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとN-[(4S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		467.2
195	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド、またはN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		439.2
196	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド、またはN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		453.2
197	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[6-(ジフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[6-(ジフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		449.2
198	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		439.3

【 0 4 5 7 】

10

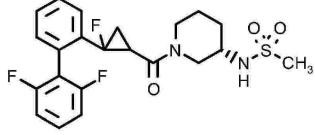
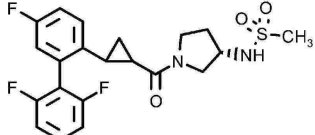
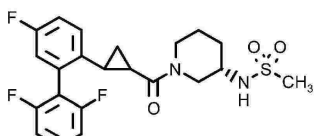
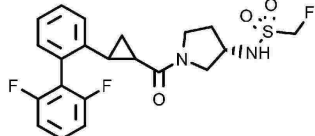
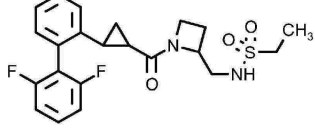
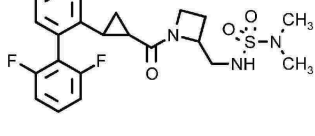
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

199	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとN-((3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		453.3
200	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド、またはN-((3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		439.2
201	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド、またはN-((3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		453.3
202	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)-1-フルオロメタンスルホンアミドとN-((3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)-1-フルオロメタンスルホンアミドの混合物		439.2
203	rac-N-(((2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミドとrac-N-(((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミドの混合物		435.3
204	rac-N'-(((2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)-N,N-ジメチル硫酸ジアミドとrac-N'-(((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)-N,N-ジメチル硫酸ジアミドの混合物		450.3

【 0 4 5 8 】

10

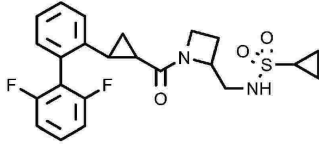
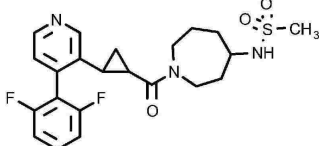
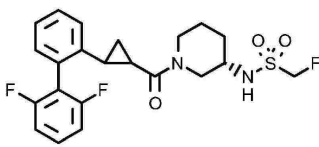
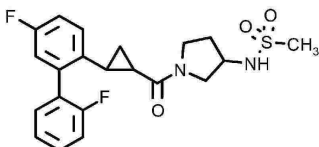
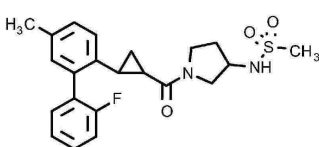
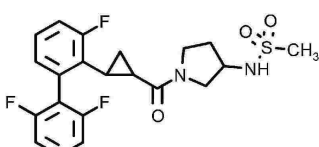
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

205	rac-N-([(2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)シクロプロパンスルホンアミドとrac-N-([(2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)シクロプロパンスルホンアミドの混合物		447.3
206	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		450.4
207	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]-1-フルオロメタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]-1-フルオロメタンスルホンアミドの混合物		453.3
208	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',5'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		421.3
209	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		417.3
210	N-[1-[2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド 光学異性体		439.3

【 0 4 5 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

211	N-[1-[2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド光学異性体		453.3
212	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5,5-ジフルオロアゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5,5-ジフルオロアゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		485.3
213	1-プロモ-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドと1-プロモ-N-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		513.2
214	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]-1-メトキシメタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]-1-メトキシメタンスルホンアミドの混合物		465.3
215	N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド、またはN-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		471.3
216	N-[(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド、またはN-[(3R,4S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		453.3

【 0 4 6 0 】

10

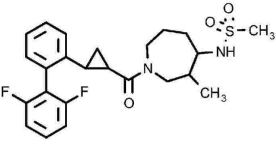
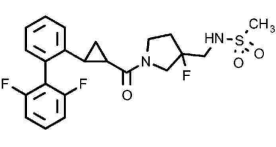
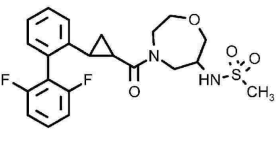
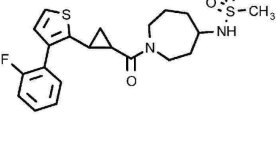
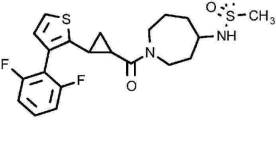
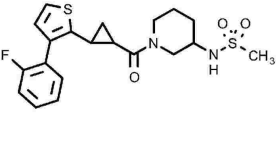
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

217	rac-N-((3S,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		463.3
218	rac-N-(((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドとrac-N-(((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロピロリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドの混合物		453.3
219	rac-N-((6R)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((6S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル)メタンスルホンアミドの混合物		451.3
220	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		437.3
221	rac-N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		455.3
222	rac-N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		423.3

【 0 4 6 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

223	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		441.3
224	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		427.3
225	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(5-フルオロ-6-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(5-フルオロ-6-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		445.4
226	N-[4,4-ジフルオロ-1-[2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド 光学異性体		475.2
227	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]-1-メトキシメタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]-1-メトキシメタンスルホンアミドの混合物		451.3
228	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		471.3

【 0 4 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

229	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		499.3
230	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[5-(ジフルオロメチル)-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		485.3
232	N-[(3S,5R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-フルオロピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		453.2
233	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		455.3
234	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[5-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[5-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		409.1

【 0 4 6 3 】

10

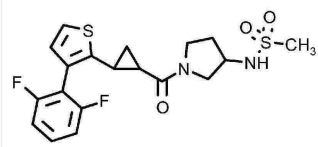
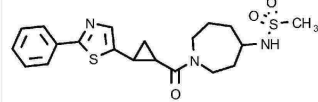
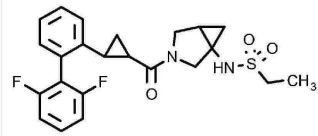
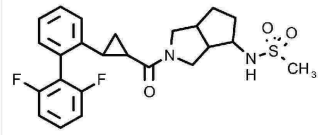
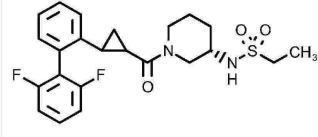
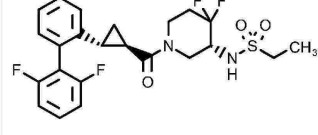
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

235	<i>rac</i> -N-[(3 <i>R</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドと <i>rac</i> -N-[(3 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		427.3
236	<i>rac</i> -N-[(4 <i>R</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパラン-4-イル]メタンスルホンアミドと <i>rac</i> -N-[(4 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2-フェニル-1,3-チアゾール-5-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパラン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		420.3
237	<i>rac</i> -N-[(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エタンスルホンアミドと <i>rac</i> -N-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]エタンスルホンアミドの混合物		447.2
238	N-2-[(2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル]メタンスルホンアミド 光学異性体		461.2
239	N-[(3 <i>S</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]エタンスルホンアミド、またはN-[(3 <i>S</i>)-1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]エタンスルホンアミド		449.2
240	N-[(3 <i>R</i>)-1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル]エタンスルホンアミド		485.3

【 0 4 6 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

241	N-[(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		439.1
242	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ-6-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-フルオロ-6-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		445.2
243	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		406.1
244	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2-フルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		409.2
245	N-[4,4-ジフルオロ-1-[2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド 光学異性体		473.2
246	N-[(4S)-1-[(1R,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミド、またはN-[(4S)-1-[(1S,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミド		463.3

【 0 4 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

247	N-[(3S)-1-[(1R,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド、またはN-[(3S)-1-[(1S,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		435.4
248	N-{1-[2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]-4,4'-ジフルオロピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド 光学異性体		471.3
249	N-[(6R)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル]メタンスルホンアミド、またはN-[(6S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル]メタンスルホンアミド		451.3
250	N'-[(1-[2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル]-N,N-ジメチル硫酸 ジアミド 光学異性体		450.4
251	N'-[(1-[2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル]-N,N-ジメチル硫酸 ジアミド 光学異性体		450.3
252	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-フルオロ-6-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(5-フルオロ-6-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		431.3

【 0 4 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

253	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(6-フルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(6-フルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		417.2
254	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		404.3
255	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		418.3
256	N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとN-[(4S)-1-[(1S,2S)-2-[2-(3-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		432.3
257	N-[(6R)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル]エタンスルホンアミドとN-[(6S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル]エタンスルホンアミドの混合物		465.3
258	N-[(6R)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル]エタンスルホンアミドとN-[(6S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル]エタンスルホンアミドの混合物		480.3

【 0 4 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

259	N'--((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)-N,N-ジメチル硫酸ジアミド		450.2
260	N-((2R,3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-2-メチルピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		435.3
261	N-((2R,3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-2-メチルピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとN-((2S,3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-2-メチルピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		435.3
262	N-((3S,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		435.2
263	N-((3S,5R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		435.2
264	N-((3S,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メチルピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		435.3

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

265	N-[(3S,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メチルピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		435.2
266	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		464.2
267	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		450.2
268	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリジン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		436.2
269	N-[(3R,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		451.2
270	N-[(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		451.2

【 0 4 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

271	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5,5-ジフルオロピペリジン-3-イル)メタン スルホンアミド		469.2
272	N-[3-[2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル]メタン スルホンアミド 光学異性体		433.2
273	N-[3-[2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-1-イル]メタン スルホンアミド 光学異性体		447.2
274	N-((3S)-1-[(1R,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル)メタン スルホンアミド、またはN-((3S)-1-[(1S,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル) メタン スルホンアミド		463.2
275	rac-N-(((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)メタン スルホンアミドとrac-N-(((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)メタン スルホンアミドの混合物		485.1
276	N-((1-[2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタン スルホンアミド 光学異性体		421.2

【 0 4 6 9 】

10

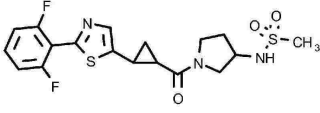
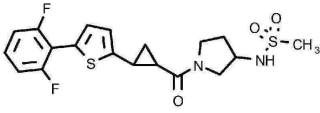
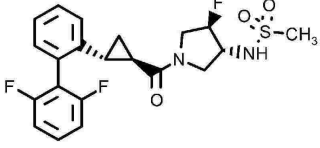
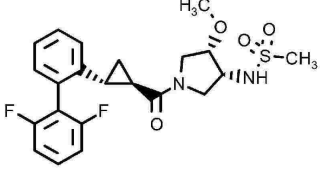
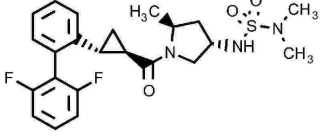
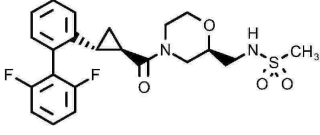
20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

277	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		428.1
278	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		427.2
279	N-[(3R,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-フルオロピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		439.2
280	N-[(3R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メトキシピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		451.2
281	N'-[(3S,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルピロリジン-3-イル]-N,N-ジメチル硫酸ジアミド		464.2
282	N-[(2R)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]モルホリン-2-イル]メチルメタンスルホンアミド		451.2

【 0 4 7 0 】

10

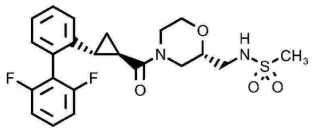
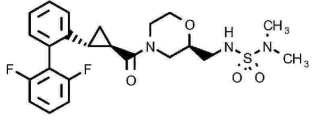
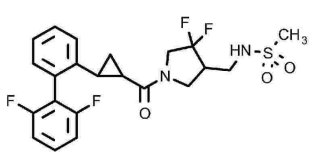
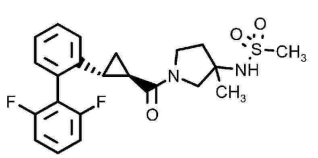
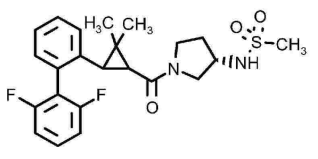
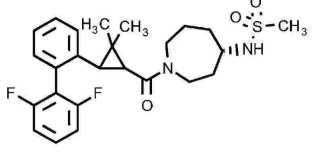
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

283	N-(((2S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]モルホリン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		451.3
284	N'-(((2R)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]モルホリン-2-イル)メチル)-N,N-ジメチル硫酸ジアミド		480.2
285	rac-N-(((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドとrac-N-(((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドの混合物		471.1
286	N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとN-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		435.3
287	N-((3S)-1-[(1R,3R)-3-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとN-((3S)-1-[(1S,3S)-3-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		449.2
288	N-((4S)-1-[(1R,3R)-3-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとN-((4S)-1-[(1S,3S)-3-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジメチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		477.3

【 0 4 7 1 】

10

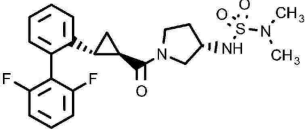
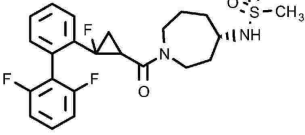
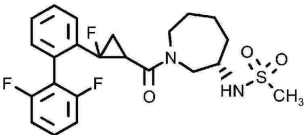
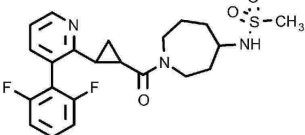
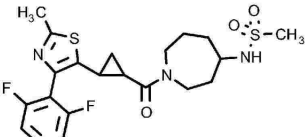
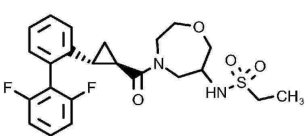
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

289	N'-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)-N,N-ジメチル硫酸ジアミド		450.3
290	N-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとN-((4S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		467.2
291	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル)メタンスルホンアミドとN-((3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		467.2
292	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		450.2
293	rac-N-[(4R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドとrac-N-[(4S)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル]メタンスルホンアミドの混合物		470.1
294	N-((6S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル)エタンスルホンアミド、またはN-((6R)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル)エタンスルホンアミド		465.3

【 0 4 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 0】

295	N'-{(6S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'- ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボ ニル]-1,4-オキサゼパン-6-イル}-N,N-ジメチル 硫酸 ジアミド、またはN'-{(6R)-4-[(1R,2R)-2- (2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シク ロプロパン-1-カルボニル]-1,4-オキサゼパン- 6-イル}-N,N-ジメチル硫酸 ジアミド		480.3
296	N-{(2R,3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ [1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カ ルボニル]-2-メチルピロリジン-3-イル}メタン スルホンアミド、またはN-{(2S,3S)-1- [(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]- 2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-2-メチ ルピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		435.2
297	N-{(2R,3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ [1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カ ルボニル]-2-メチルピロリジン-3-イル}メタン スルホンアミド、またはN-{(2S,3S)-1- [(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]- 2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-2-メチ ルピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		435.2
298	N'-{(2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'- ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボ ニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N,N-ジメチ ル硫酸 ジアミド		450.2
299	N'-{(2S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'- ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボ ニル]モルホリン-2-イル}メチル)-N,N-ジメチ ル硫酸 ジアミド		480.3
300	N-{(3S,6R)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ [1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カ ルボニル]-3-メチル-1,4-オキサゼパン-6-イル} メタンスルホンアミド、またはN-{(3S,6S)-4- [(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]- 2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチ ル-1,4-オキサゼパン-6-イル}メタンスルホンア ミド		465.2

【 0 4 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

301	N-[(3S,6R)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチル-1,4-オキサゼパン-6-イル}メタンスルホンアミド、またはN-[(3S,6S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチル-1,4-オキサゼパン-6-イル}メタンスルホンアミド		465.2
302	N'-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]-N,N-ジメチル硫酸ジアミド		464.2
303	N-[(3S)-1-[(1R,2R,3S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S,3R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		435.2
304	N-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		439.3
305	N-[(3S)-1-[(1R,2R,3S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,2S,3R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミドの混合物		449.2
306	N-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド、またはN-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル}メタンスルホンアミド		453.3

【 0 4 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

307	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)エタンスルホンアミド		467.2
308	N-((4S)-1-[(1R,2R,3S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとN-((4S)-1-[(1S,2S,3R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		463.2
309	N,N-ジメチル-N'-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)硫酸ジアミド		468.3
310	N-((3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとN-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		449.2
311	N-((3S)-1-[(1R,2R,3S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル)メタンスルホンアミドとN-((3S)-1-[(1S,2S,3R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		463.2
312	N,N-ジメチル-N'-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)硫酸ジアミド		482.2

【 0 4 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

313	N-((4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メチルアゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとN-((4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メチルアゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		463.2
314	N,N-ジメチル-N'-((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)硫酸ジアミド、またはN,N-ジメチル-N'-((2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)硫酸ジアミド		468.2
315	N-((3S,5S)-1-[(1R,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド、またはN-((3S,5S)-1-[(1S,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]-5-メチルピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		449.2
316	N-((3S)-1-[(1R,2S)-1-シアノ-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドとN-((3S)-1-[(1S,2R)-1-シアノ-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミドの混合物		444.2
317	rac-N-((4R)-1-[(1R,2S)-1-シアノ-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドとrac-N-((4S)-1-[(1R,2S)-1-シアノ-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼパン-4-イル)メタンスルホンアミドの混合物		474.2
318	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド、またはN-((3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		435.2

【 0 4 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

319	N-[(3S,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		451.3
320	N-[(3S)-1-[(1R,3R)-3-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドとN-[(3S)-1-[(1S,3S)-3-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		457.2
321	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド及びrac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)チオフェン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		427.2
322	N-[(3R,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		437.2
323	N-[(3R,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メトキシピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		451.2

【 0 4 7 7 】

10

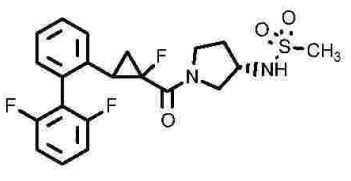
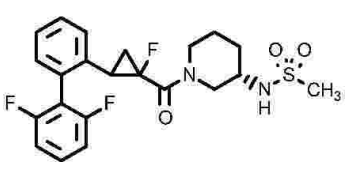
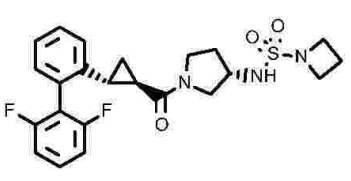
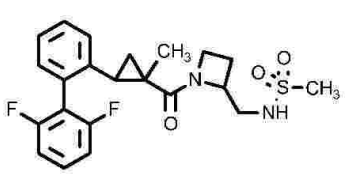
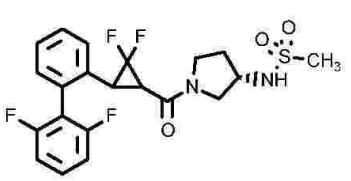
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

324	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンサルホンアミド、又はN-((3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンサルホンアミド		439.1
325	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンサルホンアミド、又はN-((3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メタンサルホンアミド		453.2
326	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)アゼチジン-1-イル)メタンサルホンアミド		462.3
327	N-((1-[2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンサルホンアミド 光学異性体		435.2
328	N-((3S)-1-[(1R,3R)-3-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンサルホンアミド、又はN-((3S)-1-[(1R,3R)-3-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンサルホンアミド		455.2

【 0 4 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

329	rac-N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルチオフェン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド及びrac-N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルチオフェン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		441.2
330	N-[(3S)-1-[(1R,3R)-3-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド、又はN-[(3S)-1-[(1S,3S)-3-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2,2-ジフルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		471.2
331	N-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド、又はN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		473.2
332	N-[(3S,5S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		469.2
333	N-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		489.1

【 0 4 7 9 】

10

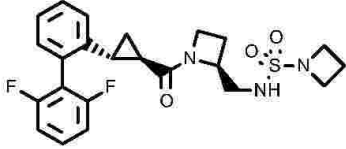
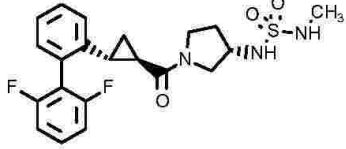
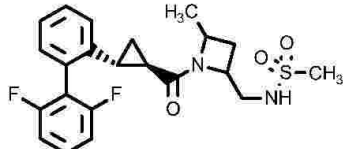
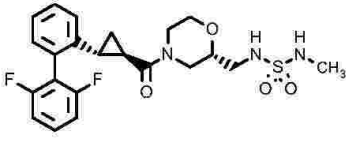
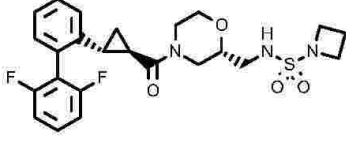
20

30

40

50

【表 1 - 5 7】

334	N-((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミド		462.3
335	N-((3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)-N'-メチル硫酸ジアミド		436.4
336	N-((2R,4S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド及びN-((2S,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミドの混合物		435.3
337	N-((2S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]モルホリン-2-イル)メチル)-N'-メチル硫酸ジアミド		466.3
338	N-((2S)-4-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]モルホリン-2-イル)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミド		492.3

【 0 4 8 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

339	N-((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)-N'-メチル硫酸ジアミド		436.3
340	N-((3aR,4R,6aS)-2-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3a-フルオロオクタヒドロシクロペンタ[6]ピロール-4-イル)メタンスルホンアミド、又はN-((3aS,4S,6aR)-2-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3a-フルオロオクタヒドロシクロペンタ[6]ピロール-4-イル)メタンスルホンアミド		479.3
341	N-((3S,5R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		469.2
342	N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド、又はN-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-(フルオロメチル)ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド		453.2
343	N-((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3,3-ジメチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		449.3

【 0 4 8 1】

10

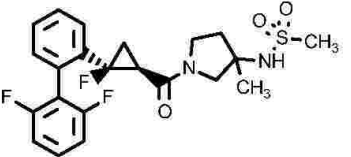
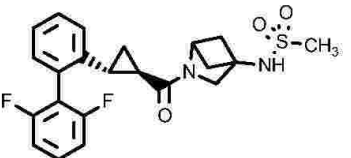
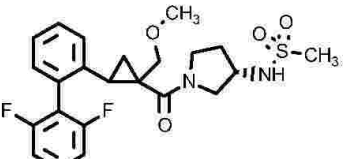
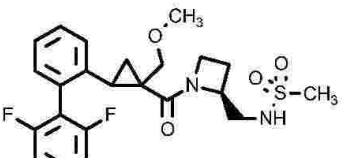
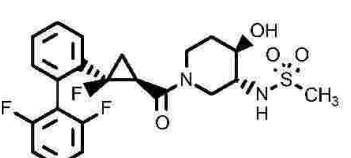
20

30

40

50

【表 1 - 5 9】

344	N-((3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルピロリジン-3-イル)メタンズルホンアミド、又はN-((3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルピロリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		453.3
345	N-{2-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-4-イル}メタンズルホンアミド		433.1
346	N-((3S)-1-[(1R,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-(メトキシメチル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンズルホンアミド、又はN-((3S)-1-[(1S,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-(メトキシメチル)シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		465.0
347	N-((2S)-1-[(1R,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-(メトキシメチル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチルメタンズルホンアミド、又はN-((2S)-1-[(1S,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-(メトキシメチル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチルメタンズルホンアミド		465.0
348	N-((3R,4R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル)メタンズルホンアミド		469.0

【 0 4 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 0】

349	N-((3S,5S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-5-メトキシピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		465.1
350	N-((3R,4R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-4-メトキシピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド		465.0
351	N-(((2R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド、又はN-(((2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		453.0
352	N-(((2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		439.2
353	N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]エチル]メタンスルホンアミド		453.0

【 0 4 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 1】

355	N-((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンサルホンアミド		421.3
356	N-((2S)-1-[(1R,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンサルホンアミド。又はN-((2S)-1-[(1S,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンサルホンアミド		453.2
357	N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタンサルホンアミド		453.2
358	N-((2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタンサルホンアミド		453.1
359	N-((2-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサ-4-イル)メチル)メタンサルホンアミド		465.0

【 0 4 8 4 】

10

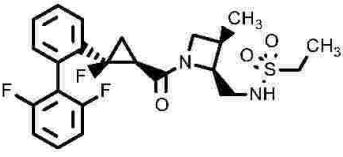
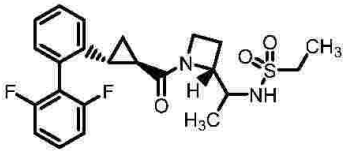
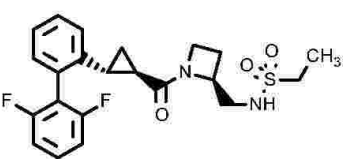
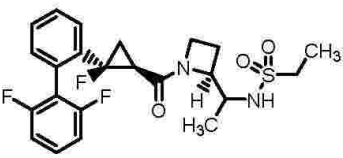
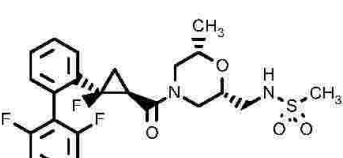
20

30

40

50

【表 1 - 6 2】

360	N-(((2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		467.2
361	N-[(1R)-1-[(2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]エチル]エタンスルホンアミド、又はN-[(1S)-1-[(2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]エチル]エタンスルホンアミド		449.2
362	N-(((2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		435.2
363	N-[(1R)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]エチル]エタンスルホンアミド、又はN-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]エチル]エタンスルホンアミド		467.2
364	N-(((2S,6S)-4-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-6-メチルモルホリン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		483.2

【 0 4 8 5 】

10

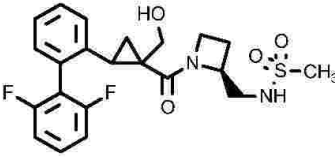
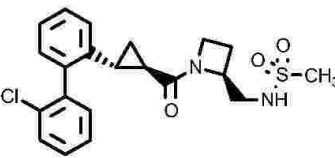
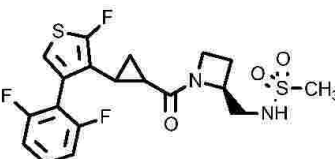
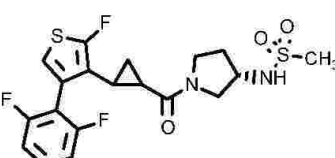
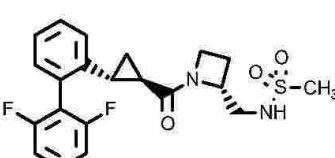
20

30

40

50

【表 1 - 6 3】

365	N-({(2S)-1-[(1R,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンシルホンアミド、又はN-({(2S)-1-[(1S,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンシルホンアミド		451.0
366	N-({(2S)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンシルホンアミド		419.1
367	N-({[(2S)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フルオロチオフェン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンシルホンアミド、又はN-({[(2S)-1-[(1S,2S)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フルオロチオフェン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンシルホンアミド		445.0
368	N-[(3S)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フルオロチオフェン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンシルホンアミド、又はN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フルオロチオフェン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル]メタンシルホンアミド		445.0
370	N-({(2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンシルホンアミド		421.1

【 0 4 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 4】

371	N-((2R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル}メタンシルホンアミド		439.1
372	N-((2S,6R)-4-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-6-メチルモルホリン-2-イル)メチル}メタンシルホンアミド		483.0
373	N-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]メタンシルホンアミド、又はN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]メタンシルホンアミド		483.0
374	N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-ヒドロキシアゼチジン-2-イル)メチル}メタンシルホンアミド		489.9
375	N-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロ-3-メチルピロリジン-3-イル]メタンシルホンアミド、又はN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロ-3-メチルピロリジン-3-イル]メタンシルホンアミド		489.2

【 0 4 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 5】

376	N-((2R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3,3-ジメチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタンサルホンアミド		449.3
377	N-((3aR,4S,6aS)-2-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-5,5-ジフルオロオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル)メタンサルホンアミド、又はN-((3aS,4R,6aR)-2-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-5,5-ジフルオロオクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル)メタンサルホンアミド		515.2
378	N-[(3R)-1-[(1R,2R)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フルオロチオフェン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル]メタンサルホンアミド、又はN-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-フルオロチオフェン-3-イル]シクロプロパン-1-カルボニル]-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル]メタンサルホンアミド		495.1
379	N-[(1R)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]プロピル]メタンサルホンアミド、又はN-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]プロピル]メタンサルホンアミド		466.9
380	N-((2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-エチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタンサルホンアミド		467.0

【 0 4 8 8 】

10

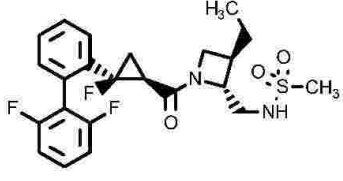
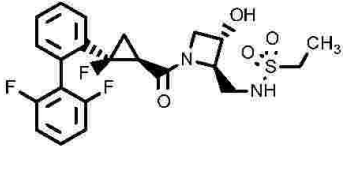
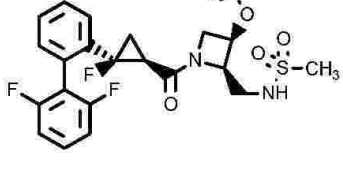
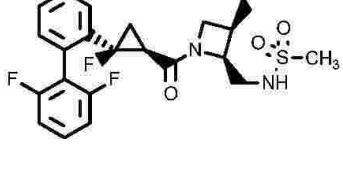
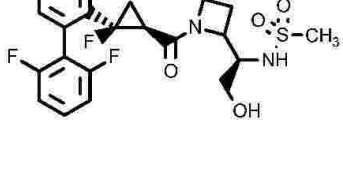
20

30

40

50

【表 1 - 6 6】

381	N-({(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-エチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		467.0
382	N-({(2R,3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-ヒドロキシアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		468.9
383	N-({(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メトキシアゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		469.2
384	N-({(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		469.0
385	N-[(1R)-1-[(2R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル]メタンスルホンアミド、又はN-[(1R)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)-2-ヒドロキシエチル]メタンスルホンアミド		469.0

【 0 4 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 7】

386	N-({(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル}メチル)メタン)スルホンアミド		471.1
387	N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]エチル]シクロプロパン)スルホンアミド		479.1
388	N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]エチル]-1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド		493.0
389	N-[(1S)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]エチル]プロパン-2-スルホンアミド		481.0
390	N-({(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)メタン)スルホンアミド		457.0

10

20

30

40

【 0 4 9 0 】

50

【表 1 - 6 8】

391	N-[[{(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-2-イル}メチル}メタンスルホンアミド		469.0
392	N-[(1R)-1-{2-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-2-アザビシク[2.1.1]ヘキサン-4-イル}エチル}メタンスルホンアミド、又はN-[(1S)-1-{2-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-2-アザビシク[2.1.1]ヘキサン-4-イル}エチル}メタンスルホンアミド		479.1
393	N-[[{(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル}エタンスルホンアミド		471.1
394	N-[(R)-シクロプロピル{(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル}メタンスルホンアミド、又はN-[(S)-シクロプロピル{(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル}メタンスルホンアミド		479.1
395	N-[[{(2S,3R)-1-[(1R,2R)-2-フルオロ-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル}メチル}メタンスルホンアミド、又はN-[[{(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',3,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル}メチル}メタンスルホンアミド		471.2

【 0 4 9 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6 9】

396	N-({(2S,3R)-1-[(1R,2R)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド、又はN-({(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		467.1
397	N-({[(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(メトキシメチル)アゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		483.2
398	N-({[(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(フルオロメチル)アゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		471.2
399	N-({[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(メトキシメチル)アゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		483.1
400	N-({[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(フルオロメチル)アゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		471.2

【 0 4 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 70】

401	N-[(1R)-1-[(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル]エチル]メタンスルホンアミド。又はN-[(1S)-1-[(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル]エチル]メタンスルホンアミド		467.1
402	N-[(1R)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]-2-メチルプロピル]メタンスルホンアミド。又はN-[(1R)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]-2-メチルプロピル]メタンスルホンアミド		481.1
403	N-[(2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',4',6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミド		439.0
404	N-[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]アゼチジン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミド及びN-[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]アゼチジン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミドの混合物		483.0
405	N-[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミド		489.0

【 0 4 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 1】

406	N-({(2R,3R)-3-アセチル-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		481.0
407	N-({[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		497.0
408	N-({(2S)-1-[(1R,2R)-2-(2',3',6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		439.0
409	N-({(2R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3,3-ジフルオロアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド、又はN-({(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3,3-ジフルオロアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		475.1
410	N-({(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド		485.1

【 0 4 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 2】

411	N-({(2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		471.1
412	N-({(2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド		489.1
413	N-({(2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		475.1
414	N-({(2R,3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミド		471.1
415	N-[(1R)-1-({(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}エチル)メタンスルホンアミド、又はN-[(1S)-1-({(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}エチル)メタンスルホンアミド		471.3

【 0 4 9 5 】

10

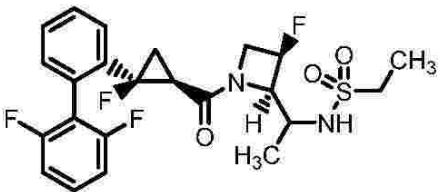
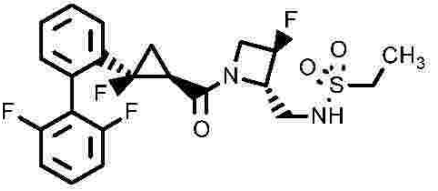
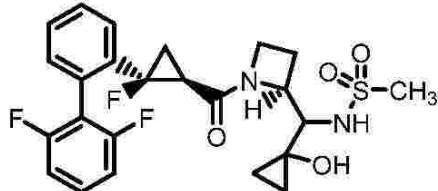
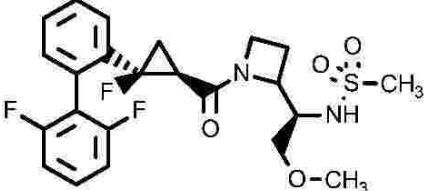
20

30

40

50

【表 1 - 7 3】

416	N-[(1R)-1-[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル]エチル]エタンスルホンアミド、又はN-[(1S)-1-[(2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル]エチル]エタンスルホンアミド		485.2
417	N-[(2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル]メチル]エタンスルホンアミド		471.1
418	N-[(R)-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル](1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]メタンスルホンアミド、又はN-[(S)-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル](1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]メタンスルホンアミド		495.2
419	N-[(1R)-1-[(2R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]-2-メトキシエチル]メタンスルホンアミド、又はN-[(1R)-1-[(2S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル]-2-メトキシエチル]メタンスルホンアミド		483.3

【 0 4 9 6 】

10

20

30

40

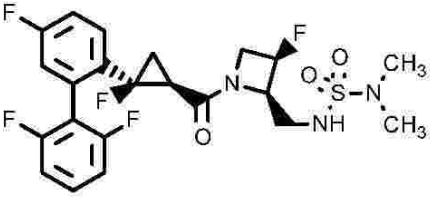
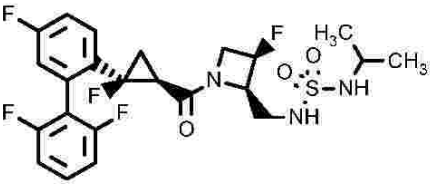
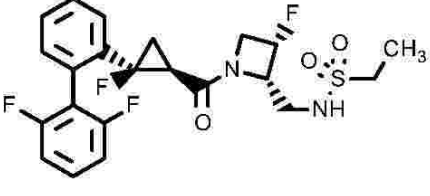
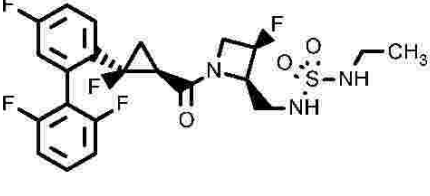
50

【表 1 - 7 4】

420	N-(((2R,3R)-1-[(1R,2R)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド、又はN-(((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(5-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		505.0
421	N-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド及びN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		521.1
422	N-[(3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミド及びN-[(3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル]メタンスルホンアミドの混合物		521.1
423	N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)-N'-メチル硫酸ジアミド		490.0

【 0 4 9 7 】

【表 1 - 7 5】

424	N'--(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)-N,N-ジメチル硫酸ジアミド		504.1
425	N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)-N'-プロパン-2-イル硫酸ジアミド		518.1
426	N-(((2S,3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		471.1
427	N-エチル-N'--(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)硫酸ジアミド		504.1

【 0 4 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 6】

428	N-((2R,3R)-1-[(1R,2R)-1-(シアノメチル)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド、又はN-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-1-(シアメチル)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		478.1
429	N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)シクロプロパンスルホンアミド		501.1
430	1-フルオロ-N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		493.0
431	1-ブromo-N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミド		552.9
432	N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-1-メトキシメタンスルホンアミド		503.3

10

20

30

40

【 0 4 9 9 】

50

【表 1 - 7 7】

433	N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)プロパン-1-スルホンアミド		503.1
434	N-(((2S)-1-[(1R,2S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド。又はN-(((2S)-1-[(1S,2R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		469.1
435	N-(((2S)-1-[(1R,2S)-1-(メトキシメチル)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド。又はN-(((2S)-1-[(1S,2R)-1-(メトキシメチル)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		483.1
436	N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1R,2S)-1-(メトキシメチル)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド。又はN-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2R)-1-(メトキシメチル)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		501.1
437	N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1R,2S)-1-(メトキシメチル)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド。又はN-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2R)-1-(メトキシメチル)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		515.1

【 0 5 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 8】

438	N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1R,2S)-1-(メトキシメチル)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)-N'-メチル硫酸ジアミド、又はN-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2R)-1-(メトキシメチル)-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)-N'-メチル硫酸ジアミド		516.1
439	N-(((2S,3R)-1-[(1R,2R)-2-フルオロ-2-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド、又はN-(((2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		449.1
440	N-(((2R,3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ-5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド、又はN-(((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2'-クロロ-5-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		487.1
441	N-(((2R,3R)-1-[(1R,2R)-2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド、又はN-(((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		469.1

【 0 5 0 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 7 9】

442	N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1R,2R)-2-フルオロ-2-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド、又はN-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)エタンスルホンアミド		453.2
443	N-(((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(5'-クロロ-2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル)メチル)-N'-メチル硫酸ジアミド		506.1
444	N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)プロパン-2-スルホンアミド		503.1
445	1-シクロプロピル-N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		515.1
446	N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミド		516.1

【 0 5 0 2 】

10

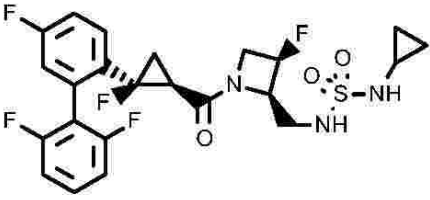
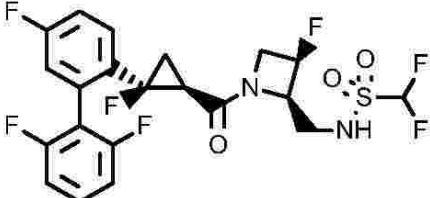
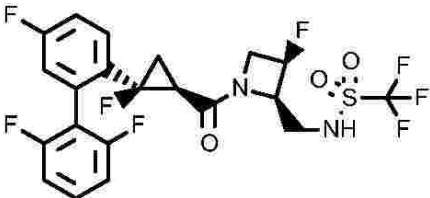
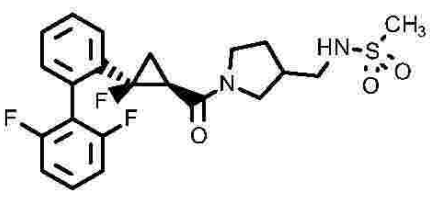
20

30

40

50

【表 1 - 80】

447	N-シクロプロピル-N'-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)硫酸 ジアミド		516.1
448	1,1-ジフルオロ-N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		511.1
449	1,1,1-トリフルオロ-N-(((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド		527.1
450	N-(((3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド、又はN-(((3S)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]ピロリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド		453.2

【0503】

試験例 1：ヒトオレキシン 2 型受容体 (hOX2R) 安定発現細胞の取得

ヒトオレキシン 2 型受容体を安定発現する細胞クローンを得るため、p cDNA 3.1 (+) プラスミドベクター (インビトロジェン) にヒトオレキシン 2 型受容体 cDNA を挿入し、ヒトオレキシン 2 型受容体発現用プラスミド DNA (p cDNA 3.1 (+) / hOX2R) をクローニングした。このプラスミド DNA を CHO-K1 細胞にエレクトロポレーション法により導入し、G418 薬剤耐性を選択マーカーとして限界希釈法によりヒトオレキシン 2 型受容体発現クローン細胞を取得した。

【0504】

10

20

30

40

50

試験例 2：オレキシン 2 型受容体アゴニスト活性の測定

384 ウェル黒色透明底プレート (BDファルコン) の各ウェルにヒト OX2 受容体を強制発現

させた CHO 細胞を 10,000 個 / ウェルで播種し、37 °C、5 % CO₂ インキュベーター内で一日培養した。細胞プレートの培地を除去後、カルシウム指示薬を含むアッセイ緩衝液 A (HBSS (Thermo Fisher Scientific)、20 mM HEPES (Thermo Fisher Scientific)、0.1 % BSA (シグマ アルドリッチ)、2.5 µg/mL Fluo-4 AM (同仁化学)、0.08 % Pluronic F127 (同仁化学)、1.25 mM probenecid (同仁化学)) を 30 µL / ウェル添加した。プレートを 37 °C、5 % CO₂ インキュベーター内に 30 分間静置した後、室温でさらに 30 分間静置した。アッセイ

緩衝液 B (HBSS、20 mM HEPES、0.1 % BSA) で希釈調製した被検化合物を 10 µL / ウェル添加し、FDSS µCELL (浜松ホトニクス) で蛍光値を 1 秒毎に 1 分間、その後 2 秒毎に 1 分 40 秒間

測定した。被検化合物の代わりに DMSO を添加した場合の蛍光値変化量を 0 %、最終濃度 10 nM のオレキシン A (ヒト) (ペプチド研究所) を添加した場合の蛍光値変化量を 100 % と定

義して被検化合物の活性 (%) を算出した。表 2 に、各化合物の 3 µM 濃度での活性を示した。この結果から明らかな通り、本発明化合物は、ヒトオレキシン 2 型受容体作動活性を有することが示された。

【 0 5 0 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

試験化合物	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
3	81
4	102
10	80
12	66
15	92
23	105
24	95
25	93
26	104
27	98
28	103
31	101
32	102
37	101
38	106
39	102
40	77
41	97
43	92
51	75
52	65
54	79
56	85
59	80
65	83
66	52
67	89
68	85
72	81
74	84
80	66
81	70
85	68

10

20

30

40

【 0 5 0 6 】

50

【表 2 - 2】

試験化合物	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
87	81
89	64
95	61
96	62
98	56
105	60
106	63
112	101
113	100
114	102
123	100
124	104
126	89
127	57
128	89
129	101
130	87
134	74
135	111
136	110
137	59
145	94
152	95
153	100
158	106
159	101
161	99
162	106
164	104
166	110
167	96
180	95
183	78

10

20

30

40

【 0 5 0 7 】

50

【表 2 - 3】

試験化合物	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
184	108
185	57
186	101
188	86
189	67
192	95
193	98
194	100
195	99
196	101
198	101
199	104
200	103
201	101
202	106
203	94
204	96
205	78
206	87
207	101
208	78
209	95
210	94
211	105
212	91
213	100
214	95
215	98
216	99
217	83
219	96
220	79
221	107

10

20

30

40

【 0 5 0 8 】

50

【表 2 - 4】

試験化合物	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
223	81
226	104
227	85
228	90
229	64
230	91
232	103
233	80
235	89
237	99
238	98
239	97
240	100
241	103
245	103
246	78
247	100
248	98
249	105
250	104
251	104
256	52
257	98
258	97
259	98
261	88
262	109
263	98
264	97
265	86
266	87
267	87
268	80

10

20

30

40

【 0 5 0 9 】

50

【表 2 - 5】

試験化合物	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
269	100
270	64
271	87
272	99
273	98
274	86
275	57
276	101
279	87
281	96
282	87
283	100
284	94
285	63
286	96
287	96
288	96
289	99
290	98
291	93
294	104
295	100
297	101
298	100
299	90
302	97
303	99
304	93
305	85
306	93
307	100
308	100
309	97

10

20

30

40

【 0 5 1 0 】

50

【表 2 - 6 - 1】

試験化合物	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
310	100
311	98
312	100
313	97
314	99
315	91
316	88
318	96
319	101
320	101
321	95
323	96
324	96
325	96
326	89
327	100
328	94
329	91
330	91
331	96
332	95
333	99
334	96
335	96
337	100
338	98
339	103
340	94
341	101
342	101
344	95
346	100
347	95
348	97
349	97

10

20

30

40

【 0 5 1 1 】

50

【表 2 - 6 - 2】

試験化合物	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
350	102
351	101
352	96
353	102
355	94
356	84
357	96
358	96
359	94
360	103
361	90
362	89
363	98
364	88
365	103
367	93
368	97
370	84
371	103
372	95
373	95
374	98
375	92
377	93
378	103
379	86
380	92
381	90
382	96
383	72
384	99
385	95
386	98
387	99
388	98

10

20

30

40

【 0 5 1 2 】

50

【表 2 - 6 - 3】

試験化合物	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
389	97
390	98
391	97
392	68
393	104
394	106
395	99
396	104
397	84
398	97
399	95
400	99
401	79
403	83
404	95
405	96
406	50
408	73
409	100
410	103
411	95
412	111
413	109
414	101
415	96
416	97
417	98
418	99
419	104
420	97
421	88
422	75
423	102
424	98
425	72

10

20

30

40

【 0 5 1 3 】

50

【表 2 - 6 - 4】

試験化合物	OX2R agonist 活性 (3 μ M, %)
426	104
427	96
428	53
429	99
430	92
431	95
432	105
433	95
434	96
435	101
436	99
437	99
438	101
439	107
440	91
441	90
442	100
443	100
444	96
445	76
446	100
447	90
448	98
449	94
450	96

10

20

30

【0514】

試験例 3 : X 線結晶構造解析

実施例 358、実施例 411、実施例 412、および実施例 423 の化合物の絶対立体化学は、X 線結晶構造解析を用いて決定した。すべての測定は、多層ミラー単色化 Cu-K α 放射線を用いた Rigaku XtaLAB P200 回折計で行った。構造は、SHELXT-2018/2 を使用した直接法によっ

て解析し、SHELXL-2018/3 を使用して F2 の完全行列最小二乗法を用いて精密化した。すべ

40

ての非 H 原子は、異方性変位パラメーターを用いて精密化した。

【0515】

実施例 358 について

構造を、N-((2S,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-メチルアゼチジン-2-イル)メチル)メタン

スルホンアミドと決定した。
(信頼因子 $R_1 = 0.0267$, $wR_2 = 0.0732$, フラック変数 $\chi = 0.005(4)$)

【0516】

実施例 411 について

50

構造を、N-((2R,3R)-1-[(1S,2S)-2-(2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,1'-ビフェニル]-2

-イル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボニル]-3-フルオロアゼチジン-2-イル}メチル)メタンスルホンアミドと決定した。

(信頼因子 $R_1 = 0.0702$, $wR_2 = 0.1823$, フラック変数 $\chi = 0.056(14)$)

【0517】

実施例412について

構造を、N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)エタンスルホンアミドと決定した。

(信頼因子 $R_1 = 0.0210$, $wR_2 = 0.0541$, フラック変数 $\chi = 0.000(4)$)

【0518】

実施例423について

構造を、N-((2R,3R)-3-フルオロ-1-[(1S,2S)-2-フルオロ-2-(2',5,6'-トリフルオロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)シクロプロパン-1-カルボニル]アゼチジン-2-イル}メチル)-N'-メチル硫酸 ジアミドと決定した。

(信頼因子 $R_1 = 0.0247$, $wR_2 = 0.0642$, フラック変数 $\chi = 0.000(8)$)

【0519】

試験例4：カニクイザルにおける覚醒促進効果の評価

覚醒促進効果は、カニクイザルの脳波（EEG）および筋電図（EMG）を測定することによって評価した。イソフルラン麻酔下（0.5～5%、ファイザー・ジャパン株式会社、東京、日本）、雄性カニクイザル（2～3年齢、ハムリ株式会社、茨城、日本）に無線テレメトリー送信機（L03-F3、データサイエンスインターナショナル社、MN、USA）を外科的に埋め込んだ。EEG電極を頭頂部の頭蓋にネジで固定した。EMG電極を頸部筋肉に埋め込んだ。手術後、各サルに、ペニシリン（100,000 units/head, i.m., Meiji Seika ファルマ株式会社、東京、日本）、ブプレノルフィン（0.02 mg/kg, i.m., 大塚製薬株式会社、東京、日本）およびプレドニゾロン（1 mg/kg, s.c., 共立製薬、東京、日本）を毎日1週間与えた。ホームケージ内での少なくとも1か月の回復期間後、遮蔽された部屋にある記録チャンバーにサルを馴化させた。EEGおよびEMGシグナルは、テレメトリーシステム（Ponemahソフトウェア、データサイエンスインターナショナル社、MN、USA）を使用して記録し、シグナルを、Sleep Signソフトウェア（キッセイコムテック株式会社、長野、日本）を用いて解析した。実験室で暗期の長時間睡眠を確認した後、動物を用いて化合物の覚醒促進効果を調べた。0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した試験化合物（10 mg/kg）、またはビヒクル（すなわち、0.5%メチルセルロース水溶液）を、プレーポストデザインで、5 mL/kg体重の容量で、ツァイトゲバー時間12（ZT12）にサルに経口投与した（ $n = 2$ ）。EEGおよびEMGを化合物投与後4時間記録した。Sleep Signを使用して、投与後4時間の覚醒時間（ビヒクル処理に対する%）を算出した。結果を表3に示す。

【0520】

10

20

30

40

50

【表 3】

実施例番号	覚醒時間 (ビヒクル処理に対する%) (Mean)
EX353	397.50
EX358	407.11
EX393	731.96
EX411	361.41
EX412	573.33
EX420	545.41
EX423	391.59

10

【0521】

表3から明らかなように、本発明の化合物は、カニクイザルにおいて、ビヒクル処理群と比較して、覚醒時間を増加させた。すなわち、これらの化合物はナルコレプシーの治療薬となる可能性があることが示唆された。

【0522】

製剤例1（カプセルの製造）

1) 実施例1の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計 60 mg

20

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【0523】

製剤例2（錠剤の製造）

1) 実施例1の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1000錠 計 140 g

30

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

【産業上の利用可能性】

【0524】

本発明化合物は、オレキシン2型受容体作動活性を有し、ナルコレプシーの予防または治療剤として有用である。

【0525】

40

本出願は、日本で2020年10月13日に出願された特願2020-172765を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/053399

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D205/04 C07D205/12 C07D207/09 C07D207/14 C07D209/52
C07D211/28 C07D211/56 C07D211/58 C07D221/22 C07D223/12
C07D265/30 C07D267/10 C07D401/08 C07D401/10 C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	JP 2022 064180 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 25 April 2022 (2022-04-25) the whole document in particular abstract, claims and the examples 1-320	1-38
Y	WO 2020/158958 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICALS CO [JP]) 6 August 2020 (2020-08-06) cited in the application the whole document in particular abstract, claims and examples 34, 144, 201, 204, 205, 212, 233, 237-239, 245-255, 281, 310-313, 342, 343, 372, 373, 377, 379, 395-399, 508, 512, 514-520 and 550	1-38
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2022

Date of mailing of the international search report

05/12/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Papathoma, Sofia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/053399

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/385345 A1 (DAINI MASAKI [JP] ET AL.) 10 December 2020 (2020-12-10) the whole document in particular abstract, claims and examples 160 and 163 -----	1-38
Y	WO 2009/024823 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB] ET AL.) 26 February 2009 (2009-02-26) the whole document in particular abstract, examples 18 and 30 & 16, 17, 19, 20, 34, 35, 38, 39, 40, 41 and 46, claims 1, 18, 19 and 23 and pages 52-56 -----	1-38
A	WO 2005/058808 A1 (JAPAN TOBACCO INC [JP]; FRYER ANDREW M [US] ET AL.) 30 June 2005 (2005-06-30) the whole document in particular abstract, claims and examples 1-43 and 1-45 on page 141 -----	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2022/053399

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2022064180 A	25-04-2022	NONE	
WO 2020158958 A1	06-08-2020	AR 117916 A1 AU 2020215380 A1 CA 3124536 A1 CL 2021001973 A1 CN 113395993 A CO 2021011188 A2 EA 202192138 A1 EC SP21056325 A EP 3917616 A1 IL 284073 A JP 2022519331 A KR 20210121080 A PE 20211700 A1 SG 11202106791X A TW 202043196 A US 2020247747 A1 US 2021276949 A1 WO 2020158958 A1	01-09-2021 19-08-2021 06-08-2020 08-04-2022 14-09-2021 29-10-2021 10-03-2022 30-09-2021 08-12-2021 31-08-2021 22-03-2022 07-10-2021 01-09-2021 29-07-2021 01-12-2020 06-08-2020 09-09-2021 06-08-2020
US 2020385345 A1	10-12-2020	EP 3594203 A1 JP 6957598 B2 JP WO2018164191 A1 US 2020385345 A1 WO 2018164191 A1	15-01-2020 02-11-2021 09-01-2020 10-12-2020 13-09-2018
WO 2009024823 A2	26-02-2009	AR 067996 A1 AU 2008290329 A1 BR PI0815591 A2 CA 2697256 A1 CN 101835750 A CO 6260132 A2 CR 11290 A CU 20100035 A7 CY 1114805 T1 DK 2195293 T3 DO P2010000062 A EA 201000204 A1 EA 201200429 A1 EC SP10010018 A EP 2195293 A2 EP 2253615 A1 EP 2805937 A1 ES 2442926 T3 GT 201000045 A HK 1144687 A1 HK 1204606 A1 HN 2010000352 A HR P20140047 T1 JP 4691669 B2 JP 2010536840 A KR 20100080768 A KR 20150076264 A NI 201000031 A NZ 584100 A PE 20091077 A1 PH 12013502616 A1	28-10-2009 26-02-2009 03-03-2015 26-02-2009 15-09-2010 22-03-2011 28-05-2010 21-09-2011 14-12-2016 03-02-2014 15-05-2010 30-08-2010 30-08-2012 30-04-2010 16-06-2010 24-11-2010 26-11-2014 14-02-2014 16-01-2015 04-03-2011 27-11-2015 12-11-2012 14-02-2014 01-06-2011 02-12-2010 12-07-2010 06-07-2015 07-11-2012 29-07-2011 27-08-2009 08-10-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2022/053399

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PL 2195293 T3	31-03-2014
		PT 2195293 E	21-01-2014
		RS 53144 B	30-06-2014
		SI 2195293 T1	28-02-2014
		TW 200914436 A	01-04-2009
		TW 201446748 A	16-12-2014
		UA 101809 C2	13-05-2013
		US 2009076020 A1	19-03-2009
		US 2012065193 A1	15-03-2012
		US 2015216861 A1	06-08-2015
		WO 2009024823 A2	26-02-2009
		ZA 201000885 B	24-11-2010

WO 2005058808 A1	30-06-2005	AU 2004299454 A1	30-06-2005
		CA 2549598 A1	30-06-2005
		CN 1894206 A	10-01-2007
		EP 1694638 A1	30-08-2006
		JP 2007516981 A	28-06-2007
		KR 20060109937 A	23-10-2006
		US 2005222146 A1	06-10-2005
		US 2008242656 A1	02-10-2008
		WO 2005058808 A1	30-06-2005
		ZA 200605247 B	31-10-2007

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 211/58 (2006.01)
A 6 1 K 31/4468(2006.01)
C 0 7 D 207/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)
A 6 1 K 31/403(2006.01)
C 0 7 D 211/56 (2006.01)
A 6 1 K 31/397(2006.01)
C 0 7 D 211/26 (2006.01)
A 6 1 K 31/445(2006.01)
C 0 7 D 209/52 (2006.01)
C 0 7 D 451/02 (2006.01)
A 6 1 K 31/46 (2006.01)
C 0 7 D 205/12 (2006.01)
C 0 7 D 409/08 (2006.01)
C 0 7 D 401/10 (2006.01)
A 6 1 K 31/454(2006.01)
A 6 1 K 31/4545(2006.01)
C 0 7 D 401/08 (2006.01)
C 0 7 D 267/10 (2006.01)
A 6 1 K 31/553(2006.01)
C 0 7 D 417/08 (2006.01)
A 6 1 K 31/4427(2006.01)
A 6 1 K 31/5375(2006.01)
C 0 7 D 265/30 (2006.01)
C 0 7 D 403/12 (2006.01)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 211/58
A 6 1 K 31/4468
C 0 7 D 207/14
A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/403
C 0 7 D 211/56
A 6 1 K 31/397
C 0 7 D 223/12
C 0 7 D 211/26
A 6 1 K 31/445
C 0 7 D 209/52
C 0 7 D 451/02
A 6 1 K 31/46
C 0 7 D 205/12
C 0 7 D 409/08
C 0 7 D 401/10
A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4545
C 0 7 D 401/08
C 0 7 D 267/10
A 6 1 K 31/553
C 0 7 D 417/08
A 6 1 K 31/4427
A 6 1 K 31/5375
C 0 7 D 265/30
C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 413/12

B

B,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,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,
 LU,LY,MA,MD,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,Z
 M,ZW

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100152308

弁理士 中 正道

(74)代理人 100201558

弁理士 亀井 恵二郎

(72)発明者 池田 周平

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 バヴリチェック マーティン アレキサンダー

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 木村 英司

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 服部 靖志

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 ピラ マリレナ

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 ミゲレスーラモス ハビエル

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 ▲徳▼永 礼仁

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 宮野鼻 悠平

(72)発明者 神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
帆足 保孝
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
(72)発明者 梶田 雄一
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
(72)発明者 伊藤 吉輝
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
(72)発明者 小池 竜樹
神奈川県藤沢市村岡東二丁目 2 6 番地の 1 武田薬品工業株式会社内
F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC02 BC07 BC21 BC31 BC73 BC75 CB15 GA03
GA07 GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZC02