

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-522293

(P2024-522293A)

(43)公表日 令和6年6月13日(2024.6.13)

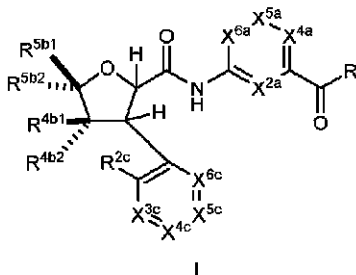
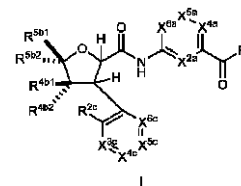
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 13/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全333頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-574399(P2023-574399)	(71)出願人	598032106
(86)(22)出願日	令和4年6月3日(2022.6.3)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和6年2月1日(2024.2.1)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/032196		VERTEX PHARMACEUTI
(87)国際公開番号	WO2022/256676		CALS INCORPORATED
(87)国際公開日	令和4年12月8日(2022.12.8)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(31)優先権主張番号	63/197,199		2 1 0, ボストン, ノーザン アベニ
(32)優先日	令和3年6月4日(2021.6.4)		ュー 5 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100113413
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 森下 夏樹
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100181674
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 飯田 貴敏
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100181641
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ナトリウムチャネルのモジュレーターとしての置換テトラヒドロフラン類似体

(57)【要約】

ナトリウムチャネルの阻害剤として有用な式Iの化合物及びその薬学的に許容される塩が提供される。また、この化合物又は薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、並びに疼痛を含む様々な障害の治療においてこの化合物、薬学的に許容される塩、及び医薬組成物を使用する方法が提供される。更に別の態様では、本発明は、化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物を対象に投与することによって、対象において電位依存性ナトリウムチャネルを阻害する方法に関する。

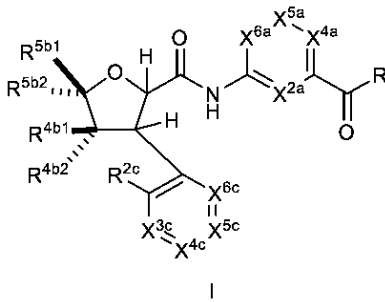


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、

【化 1】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

X^{2a}は、N、N⁺-O⁻、又はC-R^{2a}であり、X^{4a}は、N、N⁺-O⁻、又はC-R^{4a}であり、X^{5a}は、N、N⁺-O⁻、又はC-R^{5a}であり、X^{6a}は、N、N⁺-O⁻、又はC-R^{6a}であり、Rは、OR^a又はNR^{Xa}R^{Ya}であり、R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}、及びR^{6a}は各々独立して、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、

20

C₁-C₆ハロアルキル、又は-Si(C₁-C₆アルキル)₃であり、R^aは、H又はC₁-C₆アルキルであり、R^{Xa}は、H又はC₁-C₆アルキルであり、

R^{Ya}は、H、OH、C₁-C₆アルキル、-(C₁-C₆アルキレン)-R^{Za1}、若しくはC₁-C₆アルキル及びC₁-C₆アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4~6員ヘテロシクリルであるか、

又はR^{Xa}及びR^{Ya}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、5~9員ヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルは、1つ以上のR^{Za2}で必要に応じて置換されており、

R^{Za1}は、OH、NH₂、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、並びにハロ及びC₁-C₆アルキルから独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された5~6員ヘテロシクリルであり、

30

各R^{Za2}は、ハロ、OH、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、NH₂、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)₂、及び-(C₁-C₆アルキレン)-(C₁-C₆アルコキシ)から独立して選択され、

R^{4b1}及びR^{4b2}は各々独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₁-C₆ハロアルキルであり、

R^{5b1}及びR^{5b2}は各々独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆ハロアルキル、若しくは-(C₁-C₆アルキレン)-(C₁-C₆アルコキシ)であるか、

40

又はR^{5b1}及びR^{5b2}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、4~6員ヘテロシクリルを形成し、

X^{3c}は、N又はC-R^{3c}であり、X^{4c}は、N又はC-R^{4c}であり、X^{5c}は、N又はC-R^{5c}であり、X^{6c}は、N又はC-R^{6c}であり、

R^{2c}は、H、OH、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、-(C₁-C₆アルキレン)-(C₁-C₆アルコキシ)、-(C₁-C₆アルキレン)-O-(4~6員ヘテロシクリル)、-O-(C₂-C₆アルケニレン)-(C₁-C₆ハロアルキル)、-L

50

$1-L^2-(C_3-C_7$ シクロアルキル)、又は $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、前記シクロアルキルは、ハロ、OH、CN、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、

L^1 は、結合又はOであり、

L^2 は、結合又は C_1-C_6 アルキレンであり、

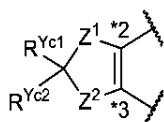
L^3 は、結合、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_2-C_6 アルケニレンであり、

R^{Xc} は、OH、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 $-NH(C_1-C_6$ ハロアルキル) $_2$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OCH_3)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(CF_3)$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(4\sim6$ 員ヘテロシクリル)、 $=NOH$ 、 $=NO(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N=S(O)(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=NOH)(C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $4\sim8$ 員ヘテロシクリル、及び $5\sim6$ 員ヘテロアリールから選択され、前記シクロアルキルは、1つ以上のハロで必要に応じて置換されており、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、

R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 、又は $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)であるか、

又は、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化2】



の環を形成し、

Z^1 及び Z^2 は各々、独立して、O、 CH_2 、又は CF_2 であり、

R^{Yc1} 及び R^{Yc2} は各々、独立して、H又はハロであり、

R^{4c} は、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル)であり、前記シクロアルキルは、1～2個のハロで必要に応じて置換されており、

R^{5c} は、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル)であり、前記シクロアルキルは、1～2個のハロで必要に応じて置換されており、

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

但し、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうちの2つ以下が、N又は N^+-O^- であることを条件とし、

但し、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうちの1つ以下がNであることを条件とし、

但し、

Rは、 OR^a であるか、又は

Rは、 $NR^{Xa}R^{Ya}$ であり、 R^{Ya} は、OH、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-R^{Za}$ 、若しくは C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシから独立して選択される1つ

以上の基で必要に応じて置換された 4～6 員ヘテロシクリルであるか、又は

R は、 $\text{NR}^{\text{Xa}}\text{R}^{\text{Ya}}$ であり、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している N 原子と一緒に、5～9 員ヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルは、1 つ以上の $\text{R}^{\text{Za}2}$ で必要に応じて置換されているか、又は

$\text{R}^{\text{Za}2}$ 、 $\text{R}^{\text{Za}4}$ 、 $\text{R}^{\text{Za}5}$ 、若しくは $\text{R}^{\text{Za}6}$ は、 $-\text{Si}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ であるか、又は

$\text{R}^{\text{Zb}1}$ 若しくは $\text{R}^{\text{Zb}2}$ は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ})$ であるか、又は

$\text{R}^{\text{Zb}1}$ 及び $\text{R}^{\text{Zb}2}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、4～6 員ヘテロシクリルを形成するか、又は

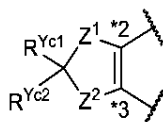
$\text{R}^{\text{Zc}2}$ は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{O}-(4\sim 6\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{アルケニレン})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、若しくは $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{\text{Xc}}$ であるか、又は

$\text{R}^{\text{Zc}2}$ は、 $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{C}_3-\text{C}_7\text{シクロアルキル})$ であり、前記シクロアルキルは、OH、CN、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、及び $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ から独立して選択される 1 つ以上の基で置換されているか、又は

$\text{R}^{\text{Zc}3}$ は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ 若しくは $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ})$ であるか、又は

$\text{R}^{\text{Zc}2}$ 及び $\text{R}^{\text{Zc}3}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 3】



の環を形成するか、又は

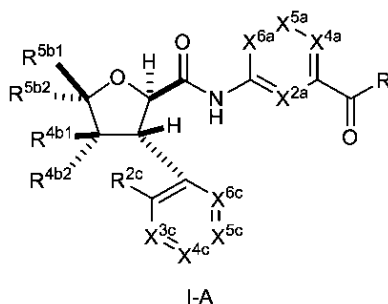
$\text{R}^{\text{Zc}4}$ は、OH、 $-\text{OBn}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルコキシ}$ 、若しくは $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ であり、前記シクロアルキルは、1～2 個のハロで必要に応じて置換されているか、又は

$\text{R}^{\text{Zc}5}$ は、OH、 $-\text{OBn}$ 、若しくは $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ であり、前記シクロアルキルは、1～2 個のハロで必要に応じて置換されていることを条件とする、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記化合物が、式 (I-A)

【化 4】



を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記化合物が、式 (I-A-1)

10

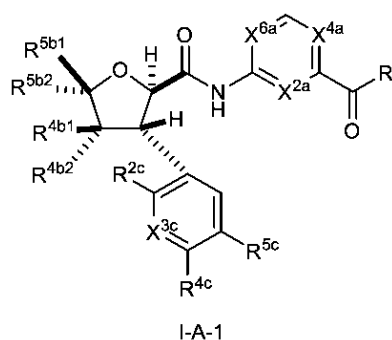
20

30

40

50

【化 5】



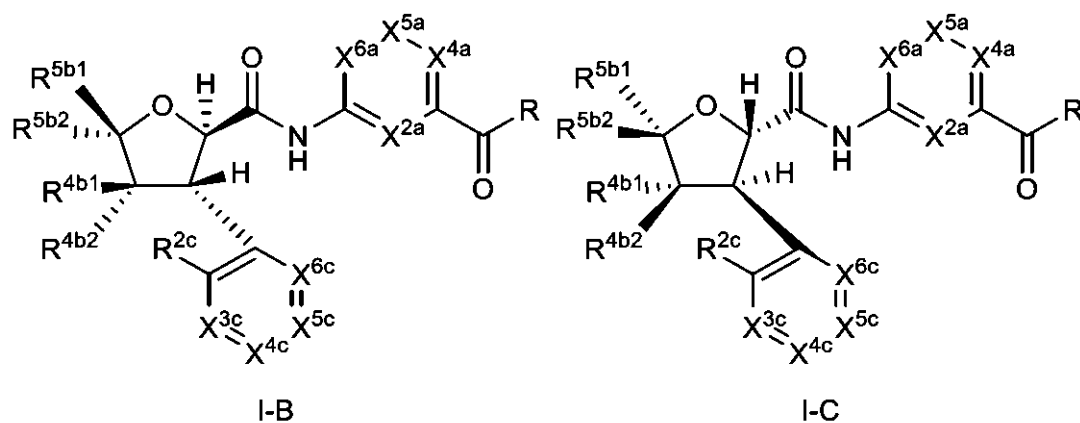
10

を有する、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記化合物が、式 (I-B) 又は (I-C)

【化 6】



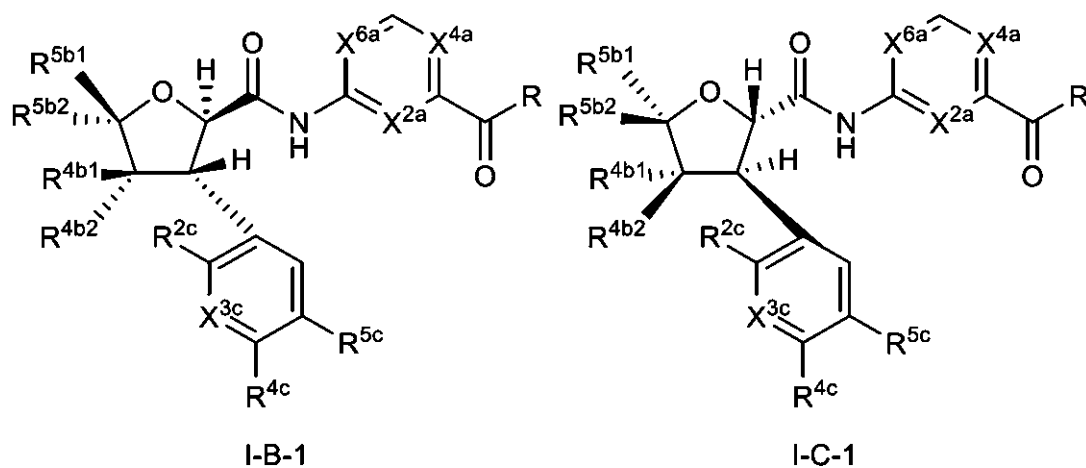
20

を有する、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

前記化合物が、式 (I-B-1) 又は (I-C-1)

【化 7】



40

を有する、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

50

X^{2a} が、 N 又は $C-R^{2a}$ であり、 R^{2a} が、 H である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

X^{4a} が、 N 、 N^+-O^- 、又は $C-R^{4a}$ であり、 R^{4a} が、 H 又はハロ、必要に応じて F である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

X^{5a} が、 $C-R^{5a}$ であり、 R^{5a} が、 H である、請求項 1、2、4、若しくは 6～7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

X^{6a} が、 N 又は $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} が、 H 、ハロ、必要に応じて F 、 C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 、又は $-Si(C_1-C_6 \text{ アルキル})_3$ 、必要に応じて $-Si(CH_3)_3$ である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R が、 OR^a 又は $NR^X R^Y$ であり、

R^a が、 H 又は C_1-C_6 アルキルであり、

R^X が、 H 又は C_1-C_6 アルキルであり、

R^Y が、 H 、 OH 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-R^{Za1}$ 、又は C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシ、必要に応じて CH_3 、 $-OCH_3$ 、又は $-OCH_2CH_3$ から独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換された 4～6 員ヘテロシクリルであり、

R^{Za1} が、 OH 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、必要に応じて $-NH(CH_3)$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、必要に応じて $-N(CH_3)_2$ 、並びにハロ、必要に応じて F 、及び C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 から独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換された 5～6 員ヘテロシクリルである、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R が、 $NR^X R^Y$ であり、

R^X 及び R^Y が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換された 5～9 員ヘテロシクリルを形成し、

各 R^{Za2} が、ハロ、必要に応じて F 、 OH 、 C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 、 C_1-C_6 アルコキシ、必要に応じて $-OCH_3$ 、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、必要に応じて $-NH(CH_3)$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、必要に応じて $-N(CH_3)_2$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、必要に応じて $-CH_2OCH_3$ から独立して選択される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R^{4b1} が、 H 又は C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^{4b2} が、 H 又は C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R^{5b1} が、 C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 、 C_1-C_6 ハロアルキル、必要に応じて CF_3 、又は $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、必要に応じて $-CH_2OCH_3$ 若しくは $-CH_2CH_2OCH_3$ である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^{5b2} が、 C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 、 C_1-C_6 ハロアルキル、必要

10

20

30

40

50

に応じて CF_3 、又は $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ})$ 、必要に応じて $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 若しくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R^{5b1} 及び R^{5b2} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、4員ヘテロシクリルを形成する、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

X^{3c} が、N である、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

X^{3c} が、 $\text{C}-\text{R}^{3c}$ であり、 R^{3c} が、H、ハロ、必要に応じて F 若しくは Cl、 C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 、 C_1-C_6 ハロアルキル、必要に応じて CF_3 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ 、必要に応じて $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、又は $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ})$ 、必要に応じて $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

X^{4c} が、 $\text{C}-\text{R}^{4c}$ であり、 R^{4c} が、H、ハロ、OH、 $-\text{OBn}$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、又は $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ であり、前記シクロアルキルが 1～2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 が、O であり、 L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンである、請求項 1、2、4、若しくは 6～18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^{4c} が、H、ハロ、OH、 $-\text{OBn}$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、又は $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ であり、前記シクロアルキルが 1～2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 が、O であり、 L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンである、請求項 3、5、若しくは 6～18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R^{4c} が、H、F、OH、 $-\text{OBn}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 CHF_2 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ (シクロプロピル)、又は $-\text{O}-$ (シクロブチル) であり、前記シクロブチルが 2 つの F で置換されている、請求項 36 又は 37 に記載の化合物。

【請求項 22】

X^{5c} が、 $\text{C}-\text{R}^{5c}$ であり、 R^{5c} が、H、ハロ、OH、 $-\text{OBn}$ 、又は $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ であり、前記シクロアルキルが 1～2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 が、O であり、 L^2 が、結合である、請求項 1、2、4、若しくは 6～21 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

R^{5c} が、H、ハロ、OH、 $-\text{OBn}$ 、又は $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ であり、前記シクロアルキルが、1～2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 が、O であり、 L^2 が、結合である、請求項 3、5、若しくは 6～21 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

R^{5c} が、H、Cl、OH、 $-\text{OBn}$ 、又は $-\text{O}-$ (シクロブチル) であり、前記シクロブチルが、2 つの F で置換されている、請求項 22 若しくは 23 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

X^{6c} が、 $\text{C}-\text{R}^{6c}$ であり、 R^{6c} が、H である、請求項 1、2、4、若しくは 6～

10

20

30

40

50

24のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項26】

R^{2c} が、OH、ハロ、必要に応じて C_1 、 C_1-C_6 アルコキシ、必要に応じて $-OCH_3$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-(C_1-C_6アルコキシ)$ 、必要に応じて $-CH_2OCH_3$ 、 $-(C_1-C_6アルキレン)-O-$ (4~6員ヘテロシクリル)、必要に応じて $-CH_2-O-$ (4員ヘテロシクリル)、 $-O-$ ($C_2-C_6アルケニレン$) $-(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、必要に応じて $-O-$ ($C_3-C_4アルケニレン$) $-CF_3$ 、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7シクロアルキル)$ 、又は $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、前記シクロアルキルが、OH、CN、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、及び $-(C_1-C_6アルキレン)-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、

L^1 が、Oであり、

L^2 が、結合又は $C_1-C_6アルキレン$ であり、

L^3 が、結合、 $C_1-C_6アルキレン$ 、又は $C_2-C_6アルケニレン$ であり、

R^{Xc} が、OH、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NH(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、 $-NH(C_1-C_6ハロアルキル)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(CF_3)$ 、 $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NH(4~6員ヘテロシクリル)$ 、 $=NOH$ 、 $=NO(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N=S(O)(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-C(=NOH)(C_3-C_6シクロアルキル)$ 、4~8員ヘテロシクリル、及び5~6員ヘテロアリアルから選択され、前記シクロアルキルが、1個以上のハロで必要に応じて置換されており、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリアルが、OH、ハロ、 $C_1-C_6アルキル$ 、 $C_1-C_6アルコキシ$ 、 $C_1-C_6ハロアルキル$ 、 $C_1-C_6ハロアルコキシ$ 、及び $-(C_1-C_6アルキレン)-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されている、請求項1~25のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

【請求項27】

R^{2c} が、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7シクロアルキル)$ であり、

L^1 が、Oであり、

L^2 が、結合又は $C_1-C_2アルキレン$ であり、

前記シクロアルキルが、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 CH_3 、 $=NOH$ 、 $-C(O)(CH_3)$ 、及び $-CH_2OH$ から独立して選択される1つ以上の基で置換されている、請求項26に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

R^{2c} が、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、

L^3 が、結合、 $C_1-C_6アルキレン$ 、又は $C_4-C_5アルケニレン$ であり、

R^{Xc} が、OH、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NH(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、 $-NH(C_1-C_6ハロアルキル)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(CF_3)$ 、 $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NH(4~6員ヘテロシクリル)$ 、 $=NOH$ 、 $=NO(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N=S(O)(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-C(=NOH)(C_3-C_6シクロアルキル)$ 、4~8員ヘテロシクリル、及び5~6員ヘテロアリアルから選択され、前記シクロアルキルが、1個以上のハロで必要に応じて置換されており、前記ヘテロシクリル及びヘテロアリアルが、OH、ハロ、 $C_1-C_6アルキル$ 、 $C_1-C_6アルコキシ$ 、 $C_1-C_6ハロアルキル$ 、 $C_1-C_6ハロアルコキシ$ 、及び $-(C_1-C_6アルキレン)-OH$ から独立し

40

50

て選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されている、請求項26に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項29】

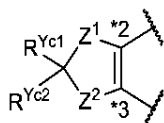
R^{Xc} が、 OH ； CN ； $-OCH_3$ ； $-NH(CH_3)$ ； $-NH(CH(CH_3)_2)$ ； $-N(CH_3)_2$ ； $-NH(CH_2CHF_2)$ ； $-CH(CH_2OH)_2$ ； $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ ； $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ ； $-CH(CH_2OCH_3)(OCH_3)$ ； $-CH(CH_2OH)(CF_3)$ ； $-C(O)(CH_3)$ ； $-C(O)NH(CH_3)$ ； $-NH(4\sim5\text{員ヘテロシクリル})$ ； $=NOH$ ； $=NO(CH_3)$ ； $-N=S(O)(CH_3)_2$ ； $-C(=NOH)(C_3-C_4\text{シクロアルキル})$ ； O 、 H 、 F 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 CHF_2 、 CF_3 、 $-OCHF_2$ 、及び $-CH_2OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4～8員ヘテロシクリル；及び CH_3 で必要に応じて置換された5員ヘテロアリールから選択され、前記シクロアルキルが、1つの F で必要に応じて置換されている、請求項28に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項30】

X^{3c} が、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{2c} 及び R^{3c} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化8】



20

の環を形成し、式中、

Z^1 が、 O 又は CH_2 であり、

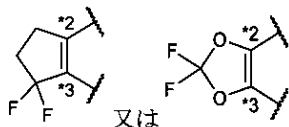
Z^2 が、 O 又は CF_2 であり、

R^{Yc1} 及び R^{Yc2} が各々、独立して、 H 又は F である、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項31】

前記環が、式：

【化9】



30

の環である、請求項30に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項32】

表A又は表Bから選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項33】

非塩形態である、請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項34】

治療有効量の請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項33に記載の化合物と、1つ以上の薬学的に許容される担体又はビヒクルと、を含む、医薬組成物。

【請求項35】

請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項33に記載の化合物と、1つ以上の薬学的に許容される担体又はビヒクルと、を含む、医薬組成物。

【請求項36】

50

対象において、電位依存性ナトリウムチャネルを阻害する方法であって、必要に応じて、前記電位依存性ナトリウムチャネルが、 $Na_v 1.8$ であり、請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、請求項33に記載の化合物、又は請求項34若しくは35に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項37】

慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的な咳、又は心不整脈を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法であって、有効量の、請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、請求項33に記載の化合物、又は請求項34若しくは35に記載の医薬組成物を、前記対象に投与することを含む、方法。

10

【請求項38】

前記方法が、神経障害性疼痛；筋骨格痛、必要に応じて変形性関節炎疼痛；急性疼痛；術後の疼痛；又は内臓痛の前記対象のうちの1つ以上を治療する又はその重症度を軽減することを含む、請求項37に記載の方法。

【請求項39】

前記神経障害性疼痛が、帯状疱疹後神経痛；小径線維ニューロパチー；特発性小径線維ニューロパチー；又は糖尿病性神経障害、必要に応じて糖尿病性末梢神経障害のうちの1つ以上を含む、請求項38に記載の方法。

20

【請求項40】

前記術後の疼痛が、パニオン切除術疼痛、腹壁形成術疼痛、又はヘルニア縫合術疼痛のうちの1つ以上を含む、請求項38に記載の方法。

【請求項41】

前記対象が、前記化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬で治療される、請求項36～40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項42】

薬剤としての、請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、請求項33に記載の化合物、又は請求項34若しくは35に記載の医薬組成物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年6月4日に提出された米国仮特許出願第63／197,199号の優先権の利益を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

疼痛は、健康な動物が組織損傷を回避し、損傷した組織への更なる損傷を防止することを可能にする保護機構である。それにもかかわらず、疼痛がその有用性を越えて持続する、又は患者が疼痛の抑制から利益を得るであろう多くの状態がある。神経障害性疼痛は、感覚神経の損傷によって引き起こされる慢性疼痛の一形態である（Dieleman, J. P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137 (3): p. 681-8）。神経障害性疼痛は、神経への一般的な代謝損傷によって引き起こされる疼痛、及び個別の神経損傷によって引き起こされる疼痛の2つのカテゴリーに分けることができる。代謝性神経障害には、ヘルペス後神経障害、糖尿病性神経障害、及び薬物誘発性神経障害が含まれる。個別の神経損傷の適応症には、切断後疼痛、術後神経損傷疼痛、及び神経障

40

50

害性背痛などの神経絞扼損傷が含まれる。神経障害性疼痛は、世界中で障害の主な原因となっており、患者の睡眠、気分、及び機能に悪影響を与える。Clin. Ther., 2018 40 (6) : p. 828-49を参照されたい。

【0003】

電位依存性ナトリウムチャネル (Nav) は、疼痛シグナル伝達に関与する。Nav は、多くの興奮性細胞型 (例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心筋細胞) の活動電位の急速なアップストロークを媒介し、したがって、それらの細胞におけるシグナル伝達の開始に関与する (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001))。疼痛シグナル伝達において Nav が重要かつ中心的な役割を果たすという主張の支持は、(1) Nav が正常な生理機能において果たす役割の評価、(2) Nav1.8 遺伝子 (SCN10A) の変異から生じる病理的状态。(3) 動物モデルにおける臨床前研究、及び (4) 既知の Nav1.8 調節剤の薬理作用から生じる。更に、Nav1.8 発現は、末梢ニューロン、特に疼痛 (例えば、後根神経節) を感知するニューロンに限定されるため、Nav1.8 阻害剤は、他のナトリウムチャネル調節剤で一般的に観察される副作用、及びオピオイド療法に関連する乱用傾向と関連している可能性が低い。したがって、選択的 Nav1.8 阻害を介して疼痛の根底にある生物学を標的とすることは、安全かつ効果的な急性及び慢性疼痛療法に対する緊急の満たされていない必要性に対処する可能性がある鎮痛剤開発に対する新規アプローチを表す。(Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. Mol. Interv., 2007. 7 (4) : p. 192-5)、England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin. Investig. Drugs 17 (12), p. 1849-64 (2008)、Krafte, D. S. and Bannan, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr. Opin. Pharmacol. 8 (1), p. 50-56 (2008))。神経シグナルの開始及び伝播において Nav が果たす役割のため、Nav 電流を低減するアンタゴニストは、神経シグナル伝達を防止又は低減することができ、Nav チャネルは、過剰興奮性が観察される条件下で疼痛を低減する可能性が高い標的と考えられてきた (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 7 (2), p. 144-58 (2008))。いくつかの臨床的に有用な鎮痛剤が、Nav チャネルの阻害剤として特定されている。リドカインなどの局所麻酔薬は、Nav チャネルを阻害することによって疼痛を遮断し、疼痛の低減に効果的であることが証明されているカルバマゼピン、ラモトリギン、及び三環系抗うつ薬などの他の化合物も、ナトリウムチャネル阻害によって作用することが示唆されている (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002)、Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J. Membr. Biol. 222 (2), p. 79-90 (2008))。

【0004】

Nav は、電位依存性イオンチャネルスーパーファミリーのサブファミリーを形成し、

Nav1.1～Nav1.9と称される9つのアイソフォームを含む。9つのアイソフォームの組織局在性は異なる。Nav1.4は骨格筋の一次ナトリウムチャネルであり、Nav1.5は心筋細胞の一次ナトリウムチャネルである。Nav1.7、1.8、及び1.9は、主に末梢神経系に局在し、Nav1.1、1.2、1.3、及び1.6は、中枢神経系及び末梢神経系の両方に見られるニューロンチャネルである。9つのアイソフォームの機能的挙動は類似しているが、それらの電位依存性及び動力学的挙動の詳細においては別個である (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol. Rev. 57 (4), p. 397 (2005))。

10

【0005】

それらの発見時に、Nav1.8チャネルは、鎮痛の標的である可能性が高いと特定された (Akopian, A. N., L. Sivilotti, and J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature, 1996. 379 (6562): p. 257-62)。その後、Nav1.8は、侵害受容感覚ニューロンの活動電位において、小さな後根神経節 (DRG) ニューロンにおいて活動電位発火を維持するナトリウム電流の担体であることが示されている (Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J. Neurosci., 2002. 22 (23): p. 10277-90)。Nav1.8は、神経障害性疼痛を引き起こすもののような、損傷したニューロンにおける自然発火に関与する (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol., 2003. 550 (Pt 3): p. 921-6、Jarvis, M. F., et al., A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 2007. 104 (20): p. 8520-5、Joshi, S. K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. Pain, 2006. 123 (1-2): pp. 75-82、Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. Pain, 2002. 95 (1-2): p. 143-52、Dong, X. W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. Neuroscience, 2007. 146 (2): p. 812-21、Huang, H. L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals

20

30

40

50

alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabl e nerves. *Mol. Pain*, 2008. 4 : p. 33、Black, J. A. , et al. , Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases ar e present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.* , 2008. 64 (6) : p. 644-53、Coward, K. , et al. , Immunolocalization of SNS/PN3 and Na N/SNS2 sodium channels in human pain sta tes. *Pain*, 2000. 85 (1-2) : p. 41-50、Yiangou, Y. , et al. , SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium chan nel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. 467 (2-3) : p. 249-52、Ruangsri, S. , et al. , Relationship of axonal voltage-ga ted sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accum ulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 2 86 (46) : p. 39836-47)。Nav1.8が発現される小さなDRGニュー ロンは、疼痛シグナル伝達に関与する侵害受容器を含む。Nav1.8は、後根神経節の 小さなニューロンにおいて大きな振幅の活動電位を媒介する (Blair, N. T. an d B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX) -se nsitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ cu rrent, and Ca^{2+} current in the action pote ntials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.* , 2002. 22 (23) : p. 10277-90)。Nav1.8 は、侵害受容器における急速な反復活動電位、及び損傷したニューロンの自発活動に必要 である。(Choi, J. S. and S. G. Waxman, Physiologic al interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation st udy. *J. Neurophysiol.* 106 (6) : p. 3173-84、Reng anathan, M. , T. R. Cummins, and S. G. Waxman, Co ntribution of $\text{Na}(\text{v})$ 1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG n eurons. *J. Neurophysiol.* , 2001. 86 (2) : p. 629- 40、Roza, C. , et al. , The tetrodotoxin-resis tant Na^+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity i n damaged sensory axons of mice. *J. Physio l.* , 2003. 550 (Pt 3) : p. 921-6)。脱分極又は損傷したDRGニュー ロンにおいて、Nav1.8は過剰興奮性の駆動因子であると思われる (Rush, A. M. , et al. , A single sodium channel muta tion produces hyper-or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. 103 (21) : p. 8245-50)。一部の 動物疼痛モデルでは、Nav1.8 mRNA発現レベルは、DRGにおいて増加すること が示されている (Sun, W. , et al. , Reduced conductio n failure of the main axon of polymodal n ociceptive C-fibers contributes to painf ul diabetic neuropathy in rats. *Brain*, 135

10

20

30

40

50

(Pt 2) : p. 359-75、Strickland, I. T., et al., Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur. J. Pain, 2008. 12 (5) : p. 564-72、Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett, 512 (2) : p. 61-6)。

本発明者らは、一部の電位依存性ナトリウムチャネル阻害剤が、例えば、不十分な治療ウィンドウ（例えば、Navアイソフォーム選択性の欠如、低い効力、及び／又は他の理由による）に起因して、治療薬としての制限を有することを発見した。したがって、選択的Nav1.8阻害剤などの選択的電位依存性ナトリウムチャネル阻害剤を開発する必要性が依然として残っている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Dieleman, J. P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137 (3) : p. 681-8

【非特許文献2】Clin. Ther., 2018 40 (6) : p. 828-49

【非特許文献3】Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)

【非特許文献4】Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. Mol. Interv., 2007. 7 (4) : p. 192-5)

【非特許文献5】England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin. Investig. Drugs 17 (12), p. 1849-64 (2008)

【非特許文献6】Krafte, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr. Opin. Pharmacol. 8 (1), p. 50-56 (2008)

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

【非特許文献8】Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002)

【非特許文献9】Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ current

s by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* 222 (2), p. 79–90 (2008)

【非特許文献10】Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure–function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* 57 (4), p. 397 (2005)

【非特許文献11】Akopian, A. N., L. Sivilotti, and J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379 (6562): p. 257–62

【非特許文献12】Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22 (23): p. 10277–90

【非特許文献13】Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt 3): p. 921–6

【非特許文献14】Jarvis, M. F., et al., A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007. 104 (20): p. 8520–5

【非特許文献15】Joshi, S. K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123 (1–2): pp. 75–82

【非特許文献16】Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002. 95 (1–2): p. 143–52

【非特許文献17】Dong, X. W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146 (2): p. 812–21

【非特許文献18】Huang, H. L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. *Mol. Pain*, 2008. 4: p. 33

【非特許文献19】Black, J. A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activate

10

20

30

40

50

d protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. 64 (6) : p. 644-53

【非特許文献20】Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85 (1-2) : p. 41-50

【非特許文献21】Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. 467 (2-3) : p. 249-52 10

【非特許文献22】Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 286 (46) : p. 39836-47

【非特許文献23】Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22 (23) : p. 10277-90 20

【非特許文献24】Choi, J. S. and S. G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* 106 (6) : p. 3173-84

【非特許文献25】Renganathan, M., T. R. Cummins, and S. G. Waxman, Contribution of Na(V)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. 86 (2) : p. 629-40 30

【非特許文献26】Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt 3) : p. 921-6

【非特許文献27】Rush, A. M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. 103 (21) : p. 8245-50 40

【非特許文献28】Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, 135 (Pt 2) : p. 359-75

【非特許文献29】Strickland, I. T., et al., Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal 50

root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur. J. Pain, 2008. 12 (5) : p. 564-72
 【非特許文献30】 Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett, 512 (2) : p. 61-6

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【0007】

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

【0008】

別の態様では、本発明は、化合物、又はその薬学的に許容される塩と、1つ以上薬学的に許容される担体若しくはビヒクルとを含む医薬組成物に関する。

【0009】

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

20

【0010】

更に別の態様では、本発明は、化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物を対象に投与することによって、これらに限定されないが、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腱膜瘤切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈を含む様々な疾患、障害、又は状態を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0011】

30

【図1】 非晶質化合物6のXRPDパターン特徴を示す。

【図2】 非晶質化合物7のXRPDパターン特徴を示す。

【図3】 非晶質化合物86のXRPDパターン特徴を示す。

【図4】 非晶質化合物87のXRPDパターン特徴を示す。

【図5】 非晶質化合物123のXRPDパターン特徴を示す。

【図6】 非晶質化合物181のXRPDパターン特徴を示す。

【図7】 非晶質化合物224のXRPDパターン特徴を示す。

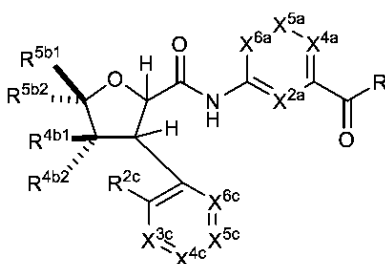
【発明を実施するための形態】

【0012】

40

一態様では、本発明は、式(I)の化合物、

【化1】



又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

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

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

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

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

R は、 OR^a 又は $NR^X R^Y$ であり、

R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び R^{6a} は各々独立して、 H 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は $-Si(C_1-C_6 \text{ アルキル})_3$ であり、

R^a は、 H 又は C_1-C_6 アルキルであり、

R^X は、 H 又は C_1-C_6 アルキルであり、

R^Y は、 H 、 OH 、 C_1-C_6 アルキル、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-R^{Za1}$ 、若しくは C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換された 4～6 員ヘテロシクリルであるか、

又は R^X 及び R^Y が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5～9 員ヘテロシクリルを形成し、当該ヘテロシクリルが、1 つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換されており、

R^{Za1} は、 OH 、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、並びにハロ及び C_1-C_6 アルキルから独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換された 5～6 員ヘテロシクリルであり、

各 R^{Za2} は、ハロ、 OH 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ から独立して選択され、

R^{4b1} 及び R^{4b2} は各々独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^{5b1} 及び R^{5b2} が各々独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、若しくは $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ であるか、

又は R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、4～6 員ヘテロシクリルを形成し、

X^{3c} は、 N 又は $C-R^{3c}$ であり、

X^{4c} は、 N 又は $C-R^{4c}$ であり、

X^{5c} は、 N 又は $C-R^{5c}$ であり、

X^{6c} は、 N 又は $C-R^{6c}$ であり、

R^{2c} は、 H 、 OH 、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-O-(4\sim6 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-O-(C_2-C_6 \text{ アルケニレン})-(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、又は $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、当該シクロアルキルは、ハロ、 OH 、 CN 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ から独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換されており、

L^1 は、結合又は O であり、

L^2 は、結合又は C_1-C_6 アルキレンであり、

L^3 は、結合、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_2-C_6 アルケニレンであり、

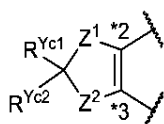
R^{Xc} は、 OH 、 CN 、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OCH_3)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(CF_3)$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、

—NH (4～6員ヘテロシクリル)、=NOH、=NO (C₁—C₆アルキル)、—N=S (O) (C₁—C₆アルキル)₂、—C(=NOH) (C₃—C₆シクロアルキル)、4～8員ヘテロシクリル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該シクロアルキルは、1つ以上のハ口で必要に応じて置換されており、当該ヘテロシクリル及びヘテロアリアルは、OH、ハ口、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆ハロアルコキシ、及び—(C₁—C₆アルキレン)—OHから独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、

R^{3c}は、H、ハ口、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、—(C₁—C₆アルキレン)—OH、又は—(C₁—C₆アルキレン)—(C₁—C₆アルコキシ)であるか、

又は、X^{3c}は、C—R^{3c}であり、R^{2c}及びR^{3c}は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化2】



の環を形成し、

Z¹及びZ²は各々、独立して、O、CH₂、又はCF₂であり、

R^{Yc1}及びR^{Yc2}は各々、独立して、H又はハ口であり、

R^{4c}は、H、ハ口、OH、—OBn、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆アルコキシ、C₁—C₆ハロアルキル、C₁—C₆ハロアルコキシ、又は—L¹—L²—(C₃—C₆シクロアルキル)であり、当該シクロアルキルは、1～2個のハ口で必要に応じて置換されており、

R^{5c}は、H、ハ口、OH、—OBn、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、又は—L¹—L²—(C₃—C₆シクロアルキル)であり、当該シクロアルキルは、1～2個のハ口で必要に応じて置換されており、

R^{6c}は、H、ハ口、C₁—C₆アルキル、又はC₁—C₆ハロアルキルであり、

但し、X^{2a}、X^{4a}、X^{5a}、及びX^{6a}のうちの2つ以下が、N又はN⁺—O[−]であり、

但し、X^{3c}、X^{4c}、X^{5c}、及びX^{6c}のうちの1つ以下がNであり、

但し、

Rは、OR^aであるか、又は

Rは、NR^{Xa}R^{Ya}であり、R^{Ya}は、OH、—(C₁—C₆アルキレン)—R^{Za}¹、若しくはC₁—C₆アルキル及びC₁—C₆アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルであるか、又は

Rは、NR^{Xa}R^{Ya}であり、R^{Xa}及びR^{Ya}は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、5～9員ヘテロシクリルを形成し、当該ヘテロシクリルは、1つ以上のR^{Za}²で必要に応じて置換されているか、又は

R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}、若しくはR^{6a}は、—Si(C₁—C₆アルキル)であるか、又は

R^{5b1}若しくはR^{5b2}は、—(C₁—C₆アルキレン)—(C₁—C₆アルコキシ)であるか、又は

R^{5b1}及びR^{5b2}は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、4～6員ヘテロシクリルを形成するか、又は

R^{2c}は、—(C₁—C₆アルキレン)—(C₁—C₆アルコキシ)、—(C₁—C₆アルキレン)—O—(4～6員ヘテロシクリル)、—O—(C₂—C₆アルケニレン)—(C₁—C₆ハロアルキル)、若しくは—O—L³—R^{Xc}であるか、又は

R^{2c}は、—L¹—L²—(C₃—C₇シクロアルキル)であり、当該シクロアルキ

10

20

30

40

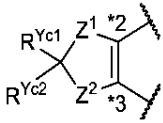
50

ルは、OH、CN、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-C(O)$ (C_1-C_6 アルキル)、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で置換されているか、又は

R^{3c} は、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 若しくは $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)であるか、又は

R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化3】



10

の環を形成するか、又は

R^{4c} は、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、若しくは $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル)であり、当該シクロアルキルは、1~2個のハロで必要に応じて置換されているか、又は

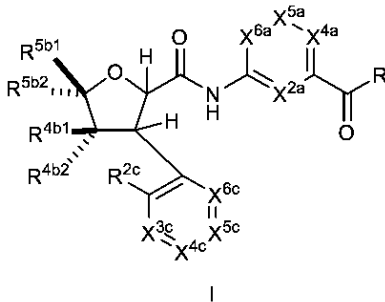
R^{5c} は、OH、 $-OBn$ 、若しくは $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル)であり、当該シクロアルキルは、1~2個のハロで必要に応じて置換されている。

【0013】

一態様では、本発明は、式(I')の化合物、

20

【化4】



I

30

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

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

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

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

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

Rは、 OR^a 又は $NR^X R^Y$ であり、

R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び R^{6a} は各々独立して、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-Si(C_1-C_6$ アルキル) $_3$ 、 $-Si(O-C_1-C_6$ アルコキシ) $_3$ 、 $-Si(C_1-C_6$ アルキル)($O-C_1-C_6$ アルコキシ) $_2$ 、又は $-Si(C_1-C_6$ アルキル) $_2(C_1-C_6$ アルコキシ)であり、

40

R^a は、H又は C_1-C_6 アルキルであり、

R^X は、H又は C_1-C_6 アルキルであり、

R^Y は、H、OH、 C_1-C_6 アルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-R^{Za1}$ 、若しくは C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4~6員ヘテロシクリルであるか、

又は R^X 及び R^Y が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、5~9員ヘテロシクリルを形成し、当該ヘテロシクリルが、1つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換されており、

R^{Za1} は、OH、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、並びにハロ及び C_1-C_6 アルキルから独立して選択される1つ以上の基で必要に

50

応じて置換された5～6員ヘテロシクリルであり、

各 R^{Za2} は、ハロ、OH、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $- (C_1-C_6$ アルコキシ)から独立して選択され、

R^{4b1} 及び R^{4b2} は各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^{5b1} 及び R^{5b2} が各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、若しくは $-(C_1-C_6$ アルキレン) $- (C_1-C_6$ アルコキシ)であるか、

又は R^{5b1} 及び R^{5b2} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、4～6員ヘテロシクリルを形成し、

X^{3c} は、N又は $C-R^{3c}$ であり、

X^{4c} は、N又は $C-R^{4c}$ であり、

X^{5c} は、N又は $C-R^{5c}$ であり、

X^{6c} は、N又は $C-R^{6c}$ であり、

R^{2c} は、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $- (C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-O-$ (4～6員ヘテロシクリル)、 $-O-$ (C_2-C_6 アルケニレン) $- (C_1-C_6$ ハロアルキル)、 $-L^1-L^2-$ (C_3-C_7 シクロアルキル)、又は $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、当該シクロアルキルは、ハロ、OH、CN、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、

L^1 は、結合又はOであり、

L^2 は、結合又は C_1-C_6 アルキレンであり、

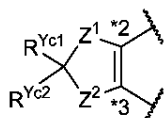
L^3 は、結合、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_2-C_6 アルケニレンであり、

R^{Xc} は、OH、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 $-NH(C_1-C_6$ ハロアルキル) $_2$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OCH_3)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(CF_3)$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NH(4～6$ 員ヘテロシクリル)、 $=NOH$ 、 $=NO(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N=S(O)(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=NOH)(C_3-C_6$ シクロアルキル)、4～8員ヘテロシクリル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該シクロアルキルは、1つ以上のハロで必要に応じて置換されており、当該ヘテロシクリル及びヘテロアリアルは、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、

R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 、又は $-(C_1-C_6$ アルキレン) $- (C_1-C_6$ アルコキシ)であるか、

又は、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化5】



の環を形成し、

Z^1 及び Z^2 は各々、独立して、O、 CH_2 、又は CF_2 であり、

R^{Yc1} 及び R^{Yc2} は各々、独立して、H 又はハロであり、

R^{4c} は、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルは、1～2 個のハロで必要に応じて置換されており、

R^{5c} は、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルは、1～2 個のハロで必要に応じて置換されており、

R^{6c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、
但し、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうちの 2 つ以下が、N 又は N^+-O^- であり、

10

但し、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうちの 1 つ以下が N であり、

但し、

R は、 OR^a であるか、又は

R は、 $NR^{Xa}R^{Ya}$ であり、 R^{Ya} は、OH、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-R^{Za1}$ 、若しくは C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換された 4～6 員ヘテロシクリルであるか、又は

R は、 $NR^{Xa}R^{Ya}$ であり、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、5～9 員ヘテロシクリルを形成し、当該ヘテロシクリルは、1 つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換されているか、又は

20

R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、若しくは R^{6a} は、 $-Si(C_1-C_6$ アルキル) であるか、又は

R^{5b1} 若しくは R^{5b2} が、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ) であるか、又は

R^{5b1} 及び R^{5b2} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、4～6 員ヘテロシクリルを形成するか、又は

R^{2c} は、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-O-(4\sim6$ 員ヘテロシクリル)、 $-O-(C_2-C_6$ アルキメニレン) $-(C_1-C_6$ ハロアルキル)、若しくは $-O-L^3-R^{Xc}$ であるか、又は

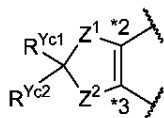
30

R^{2c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルは、OH、CN、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ から独立して選択される 1 つ以上の基で置換されているか、又は

R^{3c} が、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 若しくは $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ) であるか、又は

R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化 6】



40

の環を形成するか、又は

R^{4c} は、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、若しくは $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルは、1～2 個のハロで必要に応じて置換されているか、又は

R^{5c} は、OH、 $-OBn$ 、若しくは $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルは、1～2 個のハロで必要に応じて置換されている。

【0014】

本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the

50

Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って特定される。更に、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び“March’s Advanced Organic Chemistry,” 8th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0015】

本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」という用語は、本明細書に記載の式(I)の化合物、及びその実施形態の全て(例えば、式(I-A)、(I-B)、(I-C)など)、並びに表Aに特定される化合物を指す。

10

【0016】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、複数の可変基(例えば、 X^{2a} 、 R^{5b1} など)を含む。当業者であれば認識するであろうように、本発明によって想定される基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。この文脈での「安定な」という用語は、本明細書に開示される目的のうちの1つ以上のための、それらの生成、検出、及び必要に応じてそれらの回収、精製、及び使用を可能にする条件に供されたときに、実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態では、安定な化合物又は化学的に実行可能な化合物は、水分又は他の化学的に反応性の状態の不在下で、少なくとも1週間、40℃以下の温度に保持されたときに実質的に変化しない化合物である。

20

【0017】

本明細書に図示される化学構造は、当業者によって理解されるであろうため、理解されることが意図される。例えば、式(I)、(I-A)、(I-B)、及び(I-C)に関して、 X^{5a} 及び X^{6a} は、二重結合によって結合されており、 X^{4c} 及び X^{5c} は、単結合によって結合されているが、これらの基間の結合は、化学構造中の原子標識によって隠され得る。更に、化学構造において「 CF_3 」又は「 F_3C 」として示される置換基は、その描写が化学構造において現れるかどうかにかかわらず、トリフルオロメチル置換基を指す。

30

【0018】

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

【0019】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、指定された数の炭素原子を有する、直鎖又は分岐鎖炭化水素鎖ラジカル基を指し、これは単結合によって分子の残りの部分に結合される。例えば、「 C_1-C_6 アルキル」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0020】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を含み、かつ指定された数の炭素原子を有する、炭素及び水素原子のみからなる直鎖又は分岐炭化水素鎖ラジカル基を指し、これは単結合によって分子の残りの部分に結合される。例えば、「 C_2-C_6 アルケニル」基は、2～6個の炭素原子を有するアルケニル基である。

40

【0021】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、指定された数の炭素環原子を有する、炭素原子及び水素原子のみからなる安定な非芳香族単環又は二環式(縮合、架橋、又はスピロ)飽和炭化水素ラジカルを指し、これは単結合によって分子の残りの部分に結合される。例えば、「 C_3-C_8 シクロアルキル」基は、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基である。

50

【0022】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、式 $-OR_a$ のラジカルを指し、式中、 R_a は、指定された数の炭素原子を有するアルキル基である。例えば、「 C_1-C_6 アルコキシ」基は、式 $-OR_a$ のラジカルであり、式中、 R_a は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0023】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、指定された数の炭素原子を有するアルコキシ基を指し、アルキル基の水素原子のうちの1つ以上は、ハロ基によって置き換えられる。例えば、「 C_1-C_6 ハロアルキル」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基であり、アルキル基の水素原子のうちの1つ以上は、ハロ基によって置き換えられる。

10

【0024】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」という用語は、指定された数の炭素原子を有するアルコキシ基を指し、アルキル基の水素原子のうちの1つ以上は、ハロ基によって置き換えられる。

【0025】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、不飽和を含まず、かつ指定された数の炭素原子を有する、炭素及び水素原子のみからなる二価の直鎖又は分岐炭化水素鎖ラジカル基を指し、これは2つの単結合によって分子の残りの部分に結合される。例えば、「 C_1-C_6 アルキレン」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキレン基である。

20

【0026】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」という用語は、炭素及び水素原子のみからなり、1つ以上の炭素-炭素二重結合を含有し、指定された数の炭素原子を有する、二価の直鎖又は分子鎖炭化水素鎖ラジカル基を指し、これは2つの単結合によって分子の残りの部分に結合される。例えば、「 C_2-C_6 アルケニレン」は、1～6個の炭素原子を有するアルケニレン基である。

【0027】

本明細書で使用される場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、「ヘテロシクロアルキル」又は「複素環式」という用語は、1つ以上の環員が独立して選択されるヘテロ原子である、非芳香族、単環式、二環式、又は三環式環系を意味する。複素環は、飽和であってもよく、又は1つ以上の不飽和結合を含有してもよい。いくつかの実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、「ヘテロシクロアルキル」又は「複素環式」基は、示された数の環員を有し、1つ以上の環員が、酸素、硫黄、窒素、若しくはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、環系内の各環が、3～7個の環員を含有する。例えば、6員ヘテロシクリルは、合計6個の環員を含み、そのうちの少なくとも1つは、N、S、O、及びPから選択されるヘテロ原子である。

30

【0028】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、系内の少なくとも1つの環が、芳香族であり、系内の少なくとも1つの環が、窒素、硫黄、酸素、若しくはリンから選択される1つ以上のヘテロ原子を含有し、系内の各環が、3～7個の環員を含有する、示された数の環員を有する単環式、二環式、及び三環式環系を指す。例えば、6員ヘテロアリールは、合計6個の環員を含み、そのうちの少なくとも1つは、N、S、O、及びPから選択されるヘテロ原子である。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」という用語又は「ヘテロ芳香族」という用語と互換的に使用され得る。

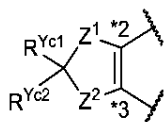
40

【0029】

本明細書で使用される場合、以下の構造に示されるものなどの「*2」及び「*3」などの標識は、対応するR基（この場合、それぞれ R^{2c} 基及び R^{3c} 基）が結合している原子を指示する。

50

【化 7】



【0030】

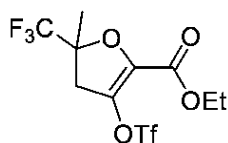
別段の指定がない限り、本発明の化合物は、化学名又は化学構造によって特定されるかどうかにかかわらず、本明細書に提供される化学名及び化学構造によって特定される化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー及びジアステレオマー）、二重結合異性体（例えば、（Z）及び（E））、立体構造異性体、及び互変異性体を含む。更に、単立体異性体、二重結合異性体、立体構造異性体、及び互変異性体、並びに立体異性体、二重結合異性体、立体構造異性体、及び互変異性体の混合物は、本発明の範囲内である。

10

【0031】

本明細書で使用される場合、任意の化学構造又は式において、以下の式中的ような、化合物の立体中心に結合した太線ではない直線の結合は、

【化 8】



20

立体中心の立体配置が不特定であることを示す。化合物は、立体中心に、任意の立体配置、又は立体配置の混合物を有し得る。

【0032】

本明細書で使用される場合、任意の化学構造又は式において、以下のような化合物内の二重結合に結合した太字ではない、波形の結合（例えば

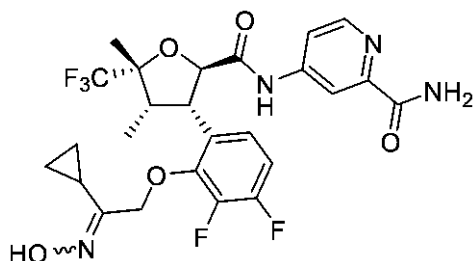
【化 9】



30

）は、

【化 10】



40

化合物が幾何異性体の混合物（すなわち、二重結合の周りに（E）及び（Z）立体化学を有する化合物の混合物）として単離されたことを示す。幾何異性体の混合物として単離された化合物は、列挙された化学名の二重結合の立体化学配置を指定しない。化合物内の既知の立体配置の他の立体中心は、列挙された化学名内の適切な立体化学指定を有し得る。一例として、上記参照化合物は、実施例 21 内の 4-（（2R, 3S, 4S, 5R）-3-（2-（2-シクロプロピル-2-（ヒドロキシイミノ）エトキシ）-3, 4-ジフルオロフェニル）-4, 5-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド）ピコリンアミドとして列挙される。

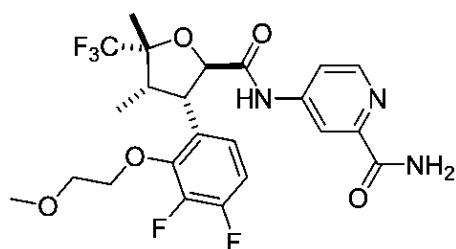
【0033】

本明細書で使用される場合、任意の化学構造又は式において、以下の式中的ような、化

50

化合物の立体中心に結合した太線又は破線の直線の結合は、

【化 1 1】



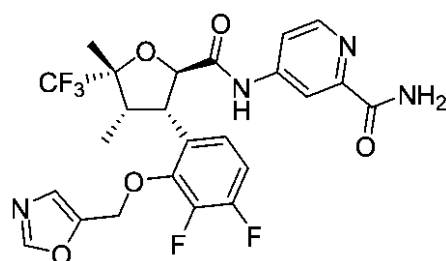
10

太線又は破線の直線結合が付着している他の立体中心に対する、キラル中心の相対立体化学を示す。

【0 0 3 4】

本明細書で使用される場合、任意の化学構造又は式において、以下の式中的ような、化合物の立体中心に結合した太線又は破線のくさび形の結合は、

【化 1 2】



20

太線又は破線のくさび形の結合が結合している他の立体中心に対する、立体中心の絶対立体化学、並びに立体中心の相対立体化学を示す。

【0 0 3 5】

本明細書で使用される場合、接頭辞「rac-」は、キラル化合物に関連して使用される場合、化合物のラセミ混合物を指す。「rac-」接頭辞を有する化合物において、化学名の(R)-及び(S)-指定子は、化合物の相対立体化学を反映する。

30

【0 0 3 6】

本明細書で使用される場合、接頭辞「rel-」は、キラル化合物に関連して使用される場合、未知の絶対立体配置の単一のエナンチオマーを指す。「rel-」接頭辞を有する化合物において、化学名中の(R)及び(S)-の指定子は、化合物の相対立体化学を反映するが、必ずしも化合物の絶対立体化学を反映するわけではない。場合によっては、接頭辞「rel-」は、幾何異性体の相対的立体化学配置（すなわち、(E)又は(Z)立体化学）を示すために、二重結合（例えば、 $-C=C-$ 、 $-C=N-$ など）の周りに幾何異性を有する化合物とともに使用される。所与の立体中心の相対立体化学が未知である場合、立体化学指定子は提供されない。いくつかの例では、いくつかの立体中心の絶対立体配置が既知であるが、一方で他の立体中心の相対立体配置のみが既知である。これらの例では、既知の絶対立体配置の立体中心に関連する立体化学指定子は、アスタリスク(*)、例えば、(R*)-及び(S*)-で印付けられるが、一方で、未知の絶対立体配置の立体中心に関連する立体化学指定子は、そのように印付けされない。未知の絶対立体配置の立体中心に関連する印付けされていない立体化学指定子は、未知の絶対立体配置の他の立体中心に対してそれらの立体中心の相対立体化学を反映するが、既知の絶対立体配置の立体中心に対する相対立体化学を必ずしも反映するものではない。

40

【0 0 3 7】

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、本発明の化合物に言及する場合、分子の構成原子間に同位体変動が存在し得ることを除いては、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。「化合物」という用語は、分子の集合を含む所与の試料の純度に関係

50

なく、こうした分子の集合を含む。したがって、「化合物」という用語は、純粋な形態の、1つ以上の他の物質との混合物（例えば、溶液、懸濁液、コロイド、又は医薬組成物、又は剤形）中の、又は水和物、溶媒和物、若しくは共結晶の形態のこうした分子の集合を含む。

【0038】

本明細書で使用される場合、「非晶質」という用語は、その分子の位置において長距離秩序を有さない固体材料を指す。非晶質固体は、概して、明確に定義された配置、例えば、分子充填が存在せず、長距離秩序も存在しないように、分子が無作為に配置されている、ガラス又は過冷却された液体である。非晶質固体は、概して、むしろ等方的である、すなわち、全ての方向において同様の特性を呈し、明確な融点を有さない。代わりに、それらは典型的には、加熱時にガラス状の非晶質状態から過冷却された液体非晶質状態への遷移を示すガラス転移温度を呈する。例えば、非晶質物質は、そのX線粉末回折（XRPD）パターンにおいて、鋭い特徴的な結晶性ピークを有さない（すなわち、XRPDによって決定される結晶性ではない）固体物質である。代わりに、そのXRPDパターンにおいて1つ又はいくつかの幅広いピーク（例えば、ハロー）が見られる。幅広いピークは、非晶質固体の特徴である。非晶質物質及び結晶性物質のXRPDの比較については、US 2004/0006237を参照されたい。いくつかの実施形態では、固体物質は非晶質化合物を含み得、例えば、固体物質は、そのXRPDスペクトルにおける鋭い特徴的な結晶性ピークの欠如を特徴とし得る（すなわち、固体物質は結晶性ではないが、XRPDによって決定されるような非晶質である）。代わりに、固体物質のXRPDパターンにおいて1つ又はいくつかの幅広いピーク（例えば、ハロー）が見られ得る。非晶質物質及び結晶性物質のXRPDの代表的な比較については、US 2004/0006237を参照されたい。非晶質化合物を含む固体材料は、例えば、純粋な結晶性固体の溶融の範囲と比較して、固体材料の溶融のより幅広い温度範囲によって特徴付けられ得る。例えば、固体NMRなどの他の技術を使用して、結晶形態又は非晶質形態を特徴付けてもよい。

10

20

【0039】

本明細書及び特許請求の範囲において、別段の指定がない限り、本発明の任意の化合物の特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、指定された元素の任意の安定同位体を表すことが意図される。実施例において、原子が本発明の任意の化合物の特定の同位体として具体的に指定されていない場合、特定の同位体中のその原子を濃縮するための努力は行われず、したがって、当業者であれば、こうした原子が、指定された元素のおよそ天然存在度の同位体組成で存在した可能性が高いことを理解するであろう。

30

【0040】

本明細書で使用される場合、「安定な」という用語は、同位体を指す場合、同位体が自発的な放射性崩壊を受けることが知られていないことを意味する。安定な同位体としては、V. S. Shirley & C. M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides* (January 1980) において崩壊モードが特定されない同位体が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0041】

本明細書及び特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、「H」は水素を指し、水素の任意の安定同位体、すなわち¹H及びDを含む。実施例において、原子が「H」として指定される場合、水素の特定の同位体中のその原子を濃縮する試みは行われず、したがって、当業者であれば、こうした水素原子が、水素のおよそ天然存在量同位体組成で存在した可能性が高いことを理解するであろう。

【0042】

本明細書で使用される場合、「¹H」は、プロチウムを指す。本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩中の原子がプロチウムとして指定される場合、プロチウムは、指定位置において、少なくともプロチウムの天然存在量濃度で存在する。

50

【0043】

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

【0044】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物及びその薬学的に許容される塩は、指定された要素のおよそ天然存在量同位体組成で各構成原子を含む。

【0045】

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

10

【0046】

同位体標識化合物及び塩は、薬剤としてを含む、いくつかの有益な方法で 사용할ことができる。いくつかの実施形態では、同位体標識化合物及び塩は、重水素（ ^2H ）標識されている。例えば、重水素（ ^2H ）標識化合物及び塩が治療上有用であり、非 ^2H 標識化合物よりも潜在的な治療上の利点を有する。概して、重水素（ ^2H ）標識化合物及び塩は、以下に記載の速度論的同位体効果のため、同位体標識されていないものと比較してより高い代謝安定性を有し得る。より高い代謝安定性は、インビボ半減期の増加又はより低い投与量に直接変換され、これはほとんどの状況下で本発明の好ましい実施形態を表す。同位体標識化合物及び塩は、通常、合成スキーム、実施例、及び関連する説明に開示される手順を実施し、非同位体標識反応物を容易に入手可能な同位体標識反応物に置き換えることによって調製することができる。

20

【0047】

重水素（ ^2H ）標識化合物及び塩は、一次速度論的同位体効果によって、化合物の酸化的代謝速度を操作することができる。一次動力学的同位体効果とは、同位体核の交換から生じる化学反応の速度の変化であり、これは、次いで、反応に関与する共有結合の基底状態エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換は、通常、化学結合の基底状態エネルギーの低下をもたらす、それゆえに、律速結合切断の減少をもたらされる。結合切断が多生成物反応の配位に沿って鞍点領域内又はその近くで生じる場合、生成物分布比が大幅に変化し得る。例えば、重水素が炭素原子に非交換可能位置で結合している場合、 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ の速度差=2~7が典型的である。更なる考察のために、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417を参照されたい。

30

【0048】

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

40

【0049】

本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩中の原子が重水素として指定される場合、かかる化合物（又は塩）は、少なくとも3000（約45%の重水素組み込み）のかかる原子に対する同位体濃縮係数を有する。いくつかの実施形態では、同位体濃縮係数は、少なくとも3500（約52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（約60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（約67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（約75%の重水素組み込み）、少なくとも5500（約82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（約90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（約95%の重水素組み込み）、少なくとも6466.7（約97%の重水素組み込み）

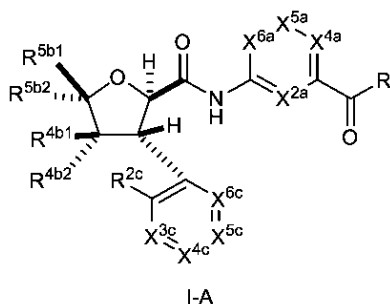
50

）、少なくとも 6600（約 99% の重水素組み込み）、又は少なくとも 6633.3（約 99.5% の重水素組み込み）である。

【0050】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A）の化合物、

【化13】



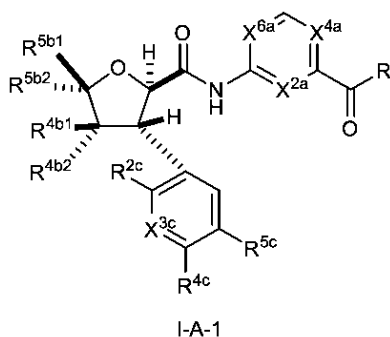
10

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、R、X^{2a}、X^{4a}、X^{5a}、X^{6a}、R^{4b1}、R^{4b2}、R^{5b1}、R^{5b2}、X^{3c}、X^{4c}、X^{5c}、X^{6c}、及び R^{2c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0051】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物、

【化14】



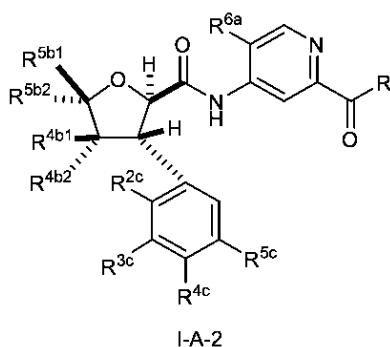
20

又はその薬学的に許容される塩を有し、式中、R、X^{2a}、X^{4a}、X^{6a}、R^{4b1}、R^{4b2}、R^{5b1}、R^{5b2}、X^{3c}、R^{2c}、R^{4c}、及び R^{5c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0052】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-2）の化合物、

【化15】



30

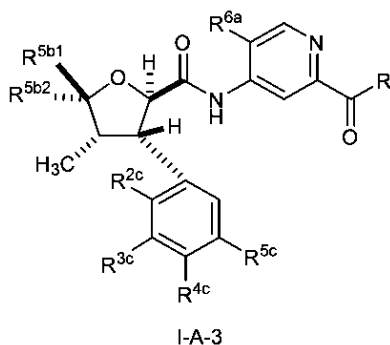
又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R、R^{6a}、R^{4b1}、R^{4b2}、R^{5b1}、R^{5b2}、R^{2c}、R^{3c}、R^{4c}、及び R^{5c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0053】

40

50

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-3）の化合物、
【化16】

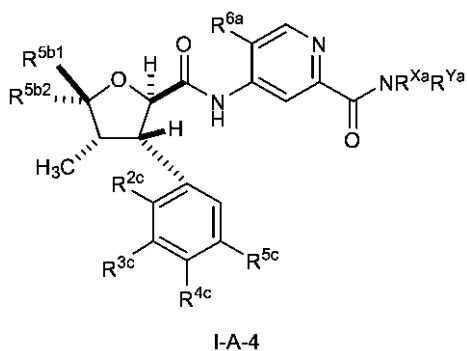


10

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R、R^{6a}、R^{5b1}、R^{5b2}、R^{2c}、R^{3c}、R^{4c}、及びR^{5c}は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0054】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-4）の化合物、
【化17】

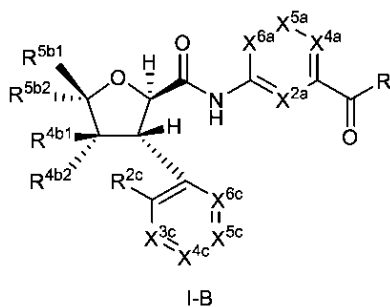


20

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R^xa、R^ya、R^{6a}、R^{5b1}、R^{5b2}、R^{2c}、R^{3c}、及びR^{4c}は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0055】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B）の化合物、
【化18】



40

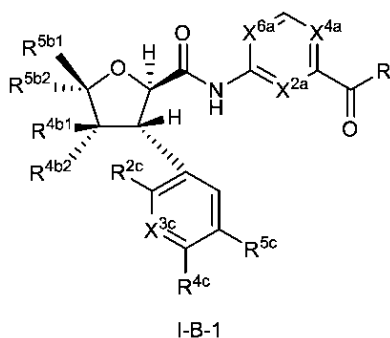
又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R、X^{2a}、X^{4a}、X^{5a}、X^{6a}、R^{4b1}、R^{4b2}、R^{5b1}、R^{5b2}、X^{3c}、X^{4c}、X^{5c}、X^{6c}、及びR^{2c}は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0056】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物、

50

【化 1 9】



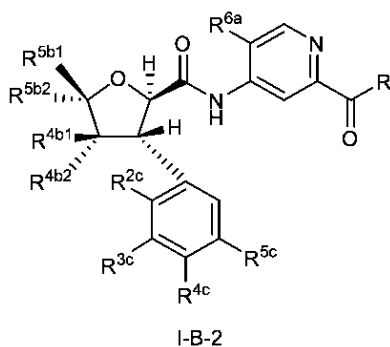
10

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R 、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{6a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 X^{3c} 、 R^{2c} 、 R^{4c} 、及び R^{5c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0057】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-2）の化合物、

【化 2 0】



20

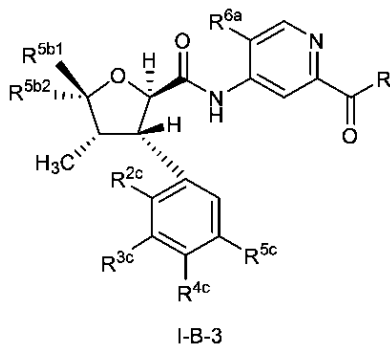
又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R 、 R^{6a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、及び R^{5c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

30

【0058】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-3）の化合物、

【化 2 1】



40

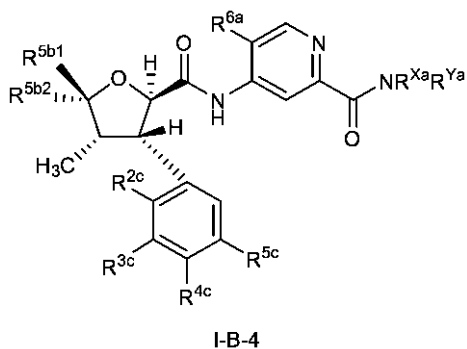
又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R 、 R^{6a} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、及び R^{5c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0059】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-4）の化合物、

50

【化 2 2】



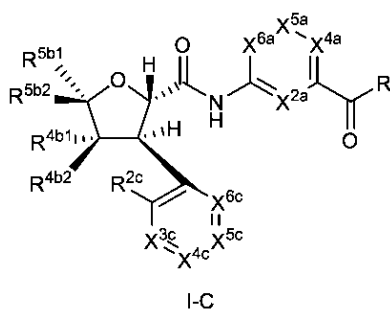
10

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{Xa} 、 R^{Ya} 、 R^{6a} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、及び R^{4c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0060】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（I-C）、

【化 2 3】



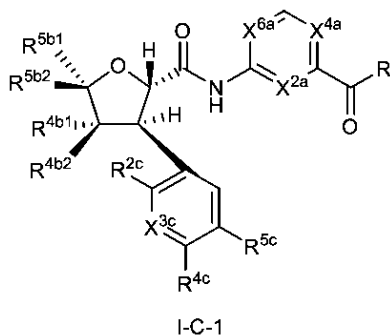
20

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R 、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、 X^{6a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、 X^{6c} 、及び R^{2c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0061】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（I-C-1）、

【化 2 4】



40

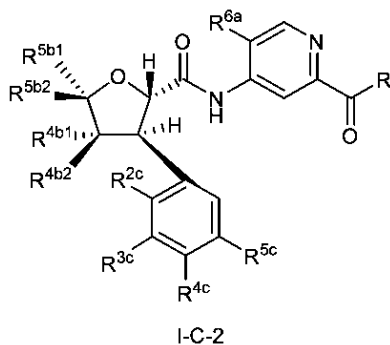
又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R 、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{6a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 X^{3c} 、 R^{2c} 、 R^{4c} 、及び R^{5c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0062】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（I-C-2）、

50

【化 2 5】



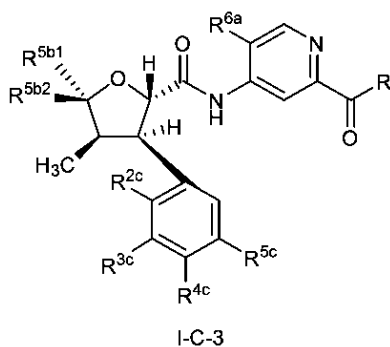
10

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R 、 R^{6a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、及び R^{5c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0063】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（I-C-3）、

【化 2 6】



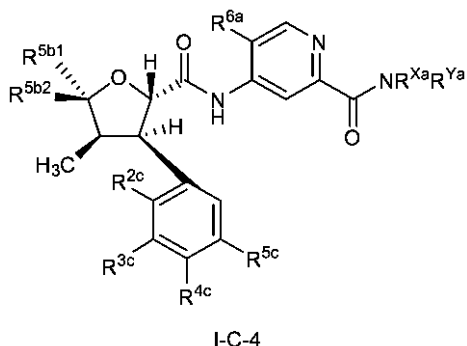
20

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R 、 R^{6a} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、及び R^{5c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0064】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、式（I-C-4）、

【化 2 7】



40

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{Xa} 、 R^{Ya} 、 R^{6a} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、及び R^{4c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0065】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）、（I-A）、（I-A-1）、（I-B）、（I-B-1）、（I-C）、及び（I-C-1）のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} が、 N 又は $C-R^{2a}$ である。他の実施形態では、 X^{2a} は、 N である。他の実施形態では、 X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ である。他の実施形態では、 X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり、 R^{2a} は、 H である。

50

【0066】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、(I-B-1)、(I-C)、及び (I-C-1) のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} が、N、 N^+-O^- 、又は $C-R^{4a}$ である。他の実施形態では、 X^{4a} は、N、 N^+-O^- 、又は $C-R^{4a}$ であり、 R^{4a} は、H 又はハロゲンである。他の実施形態では、 X^{4a} は、N である。他の実施形態では、 X^{4a} は、 N^+-O^- である。他の実施形態では、 X^{4a} は、 $C-R^{4a}$ である。他の実施形態では、 X^{4a} は、 $C-R^{4a}$ であり、 R^{4a} は、H 又はハロゲンである。他の実施形態では、 X^{4a} は、 $C-R^{4a}$ であり、 R^{4a} は、H 又は F である。他の実施形態では、 X^{4a} は、 $C-R^{4a}$ であり、 R^{4a} は、H である。他の実施形態では、 X^{4a} は、 $C-R^{4a}$ であり、 R^{4a} は、F である。

10

【0067】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-B)、及び (I-C) のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^5 が、 $C-R^5$ である。他の実施形態では、 X^5 は、 $C-R^5$ であり、 R^5 は、H である。

【0068】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、(I-B-1)、(I-C)、及び (I-C-1) のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{6a} が、N 又は $C-R^{6a}$ である。他の実施形態では、 X^{6a} は、N 又は $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} は、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は $-Si(C_1-C_6 \text{ アルキル})_3$ である。他の実施形態では、 X^{6a} は、N である。他の実施形態では、 X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ である。他の実施形態では、 X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} は、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は $-Si(C_1-C_6 \text{ アルキル})_3$ である。他の実施形態では、 X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} は、H である。他の実施形態では、 X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} は、ハロゲンである。他の実施形態では、 X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} は、 $-Si(C_1-C_6 \text{ アルキル})_3$ である。他の実施形態では、 X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} は、H、F、 CH_3 、又は $-Si(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} は、F である。他の実施形態では、 X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} は、 CH_3 である。他の実施形態では、 X^{6a} は、 $C-R^{6a}$ であり、 R^{6a} は、 $-Si(CH_3)_3$ である。

20

30

【0069】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び (I-C-4) のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6a} が、H、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、又は $-Si(C_1-C_6 \text{ アルキル})_3$ である。他の実施形態では、 R^{6a} は、H である。他の実施形態では、 R^{6a} は、ハロゲンである。他の実施形態では、 R^{6a} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{6a} は、 $-Si(C_1-C_6 \text{ アルキル})_3$ である。他の実施形態では、 R^{6a} は、H、F、 CH_3 、又は $-Si(CH_3)_3$ である。他の実施形態では、 R^{6a} は、F である。他の実施形態では、 R^{6a} は、 CH_3 である。他の実施形態では、 R^{6a} は、 $-Si(CH_3)_3$ である。

40

【0070】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、及び (I-C-3)、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R が、 OR^a 又は $NR^X R^Y$ であり、 R^a が、H 又は C_1-C_6 アルキルであり、 R^X が、H 又は C_1-C_6 アルキルであり、 R^Y が、

50

H、OH、 C_1-C_6 アルキル、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-R^{Za1}$ 、又は C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルであり、 R^{Za1} が、OH、 $-NH(C_1-C_6\text{アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ 、並びにハロ及び C_1-C_6 アルキルから独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、Rは、 OR^a である。他の実施形態では、Rは、 OR^a であり、 R^a は、Hである。他の実施形態では、Rは、 $NR^{Xa}R^{Ya}$ である。他の実施形態では、Rは、 $NR^{Xa}R^{Ya}$ であり、 R^{Xa} は、H又は CH_3 であり、 R^{Ya} は、H、OH、 CH_3 、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ 、又は CH_3 、 $-OCH_3$ 、及び $-OCH_2CH_3$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルであり、 R^{Za1} は、OH、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、並びにF及び CH_3 から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Xa} は、Hである。他の実施形態では、 R^{Xa} は、 CH_3 である。他の実施形態では、 R^{Ya} は、Hである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、OHである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 CH_3 である。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ であり、 R^{Za1} は、OH、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、並びにF及び CH_3 から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ であり、 R^{Za1} は、OHである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ であり、 R^{Za1} は、 $-NH(CH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ であり、 R^{Za1} は、 $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ であり、 R^{Za1} は、F及び CH_3 から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ であり、 R^{Za1} は、非置換5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ であり、 R^{Za1} は、F及び CH_3 から独立して選択される1つ以上の基で置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ であり、 R^{Za1} は、1つの CH_3 で置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ であり、 R^{Za1} は、2つのFで置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ であり、 R^{Za1} は、1つの CH_3 及び2つのFで置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、及び $-OCH_2CH_3$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、1つの CH_3 で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、1つの $-OCH_3$ で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、1つの CH_3 及び1つの $-OCH_3$ で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、1つの CH_3 及び1つの $-OCH_2CH_3$ で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルである。

10

20

30

40

【0071】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-4)、(I-B-4)、及び(I-C-4)、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{Xa} が、H又は CH_3 であり、 R^{Ya} が、H、OH、 CH_3 、 $-(C_1-C_2\text{アルキレン})-R^{Za1}$ 、又は CH_3 、 $-OCH_3$ 、及び $-OCH_2CH_3$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルであり、 R^{Za1} が、OH、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、並びにF及び CH_3 から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{Xa} は、Hである。他の実施形態では、 R^{Xa} は、 CH_3 である。他の実施形態では、 R^{Ya} は、Hである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、OHである。他の実施形態では、 R^{Ya} は、 CH_3 である。他

50

の実施形態では、 $R^Y a$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Z a 1}$ であり、 $R^{Z a 1}$ は、 OH 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、並びに F 及び CH_3 から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Z a 1}$ であり、 $R^{Z a 1}$ は、 OH である。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Z a 1}$ であり、 $R^{Z a 1}$ は、 $-NH(CH_3)$ である。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Z a 1}$ であり、 $R^{Z a 1}$ は、 $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Z a 1}$ であり、 $R^{Z a 1}$ は、 F 及び CH_3 から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Z a 1}$ であり、 $R^{Z a 1}$ は、非置換5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Z a 1}$ であり、 $R^{Z a 1}$ は、 F 及び CH_3 から独立して選択される1つ以上の基で置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Z a 1}$ であり、 $R^{Z a 1}$ は、1つの CH_3 で置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Z a 1}$ であり、 $R^{Z a 1}$ は、2つの F で置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Z a 1}$ であり、 $R^{Z a 1}$ は、1つの CH_3 及び2つの F で置換された5～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、及び $-OCH_2CH_3$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、1つの CH_3 で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、1つの $-OCH_3$ で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、1つの CH_3 及び1つの $-OCH_3$ で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 $R^Y a$ は、1つの CH_3 及び1つの $-OCH_2CH_3$ で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルである。

10

20

30

40

50

【0072】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、及び (I-C-3)、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R が、 $NR^X a R^Y a$ であり、 $R^X a$ 及び $R^Y a$ がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の $R^{Z a 2}$ で必要に応じて置換された5～9員ヘテロシクリルを形成し、各 $R^{Z a 2}$ が独立して、ハロ、 OH 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ から選択される。他の実施形態では、 R は、 $NR^X a R^Y a$ であり、 $R^X a$ 及び $R^Y a$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の $R^{Z a 2}$ で必要に応じて置換された5員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R は、 $NR^X a R^Y a$ であり、 $R^X a$ 及び $R^Y a$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の $R^{Z a 2}$ で必要に応じて置換された6員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R は、 $NR^X a R^Y a$ であり、 $R^X a$ 及び $R^Y a$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の $R^{Z a 2}$ で必要に応じて置換された7員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R は、 $NR^X a R^Y a$ であり、 $R^X a$ 及び $R^Y a$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の $R^{Z a 2}$ で必要に応じて置換された8員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R は、 $NR^X a R^Y a$ であり、 $R^X a$ 及び $R^Y a$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の $R^{Z a 2}$ で必要に応じて置換された9員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 $R^X a$ 及び $R^Y a$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換5～9員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 $R^X a$ 及び $R^Y a$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つの $R^{Z a 2}$ で必要に応じて置換された5～9員ヘテロシクリルを形成する。いくつ

かの実施形態では、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、2つの R^{Za2} で必要に応じて置換された5～9員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、各 R^{Za2} は独立して、ハロ、OH、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $- (C_1-C_6$ アルコキシ)から選択される。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、ハロである。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、OHである。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 NH_2 である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $- (C_1-C_6$ アルコキシ)である。他の実施形態では、各 R^{Za2} は独立して、F、OH、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 NH_2 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、及び $-CH_2OCH_3$ から選択される。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、Fである。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 CH_3 である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-NH(CH_3)$ である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-CH_2OCH_3$ である。

【0073】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-4)、(I-B-4)、及び(I-C-4)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{Xa} 及び R^{Ya} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換された5～9員ヘテロシクリルを形成し、各 R^{Za2} が独立して、ハロ、OH、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $- (C_1-C_6$ アルコキシ)から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換された5員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換された6員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換された7員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換された8員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換された9員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換5～9員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つの R^{Za2} で必要に応じて置換された5～9員ヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^{Xa} 及び R^{Ya} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、2つの R^{Za2} で必要に応じて置換された5～9員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、各 R^{Za2} は独立して、ハロ、OH、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $- (C_1-C_6$ アルコキシ)から選択される。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、ハロである。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、OHである。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 NH_2 である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-NH(C_1-C_6$ アルキル)である。他の実施形

態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-N(C_1-C_6\text{アルキル})_2$ である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-(C_1-C_6\text{アルコキシ})$ である。他の実施形態では、各 R^{Za2} は独立して、F、OH、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 NH_2 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、及び $-CH_2OCH_3$ から選択される。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、Fである。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 CH_3 である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-NH(CH_3)$ である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-N(CH_3)_2$ である。他の実施形態では、少なくとも1つの R^{Za2} は、 $-CH_2OCH_3$ である。

【0074】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C)、(I-C-1)、及び(I-C-2)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b1} が、H又は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は、H又は CH_3 である。他の実施形態では、 R^{4b1} は、Hである。他の実施形態では、 R^{4b1} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b1} は、 CH_3 である。

【0075】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C)、(I-C-1)、及び(I-C-2)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b2} が、H又は C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b2} は、H又は CH_3 である。他の実施形態では、 R^{4b2} は、Hである。他の実施形態では、 R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{4b2} は、 CH_3 である。

【0076】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び(I-C-4)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b1} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-(C_1-C_6\text{アルコキシ})$ である。他の実施形態では、 R^{5b1} は、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は $-CH_2CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は、 CH_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b1} は、 CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b1} は、 $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-(C_1-C_6\text{アルコキシ})$ である。他の実施形態では、 R^{5b1} は、 $-CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b1} は、 $-CH_2CH_2OCH_3$ である。

【0077】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び(I-C-4)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b2} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は $-(C_1-C_6\text{アルキレン})-(C_1-C_6\text{アルコキシ})$ である。他の実施形態では、 R^{5b2} は、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は $-CH_2CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{5b2} は、 CH_3 である。他の実施形態では、 R^{5b2} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{5b2} は、 CF_3 である。他の実施形態では、 R^{5b2} は、 $-(C$

$1-C_6$ アルキレン) - (C_1-C_6 アルコキシ)である。他の実施形態では、 R^{5b2} は、 $-CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{5b2} は、 $-CH_2CH_2OCH_3$ である。

【0078】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び(I-C-4)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、 R^{5b1} 及び R^{5b2} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、4員ヘテロシクリルを形成する。他の実施形態では、4員ヘテロシクリルは、オキセタニルである。

10

【0079】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、(I-B-1)、(I-C)、及び(I-C-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、 X^{3c} が、N又は $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 、又は $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)である。他の実施形態では、 X^{3c} は、Nである。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ である。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 、又は $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)である。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、Hである。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、ハロである。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ である。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)である。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、H、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2OH$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、Fである。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、Clである。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、 CH_3 である。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、 CF_3 である。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、 $-CH_2OCH_3$ である。

20

30

【0080】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び(I-C-4)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、 R^{3c} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 、又は $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)である。他の実施形態では、 R^{3c} は、Hである。他の実施形態では、 R^{3c} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)である。他の実施形態では、 R^{3c} は、H、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2OH$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{3c} は、Fである。他の実施形態では、 R^{3c} は、Clである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 CH_3 である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 CF_3 である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 $-CH_2OH$ である。他の実施形態では、 R^{3c} は、 $-CH_2OCH_3$ である。

40

【0081】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-B)、及び (I-C) のうちのいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4c} が、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} が、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルが、1~2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 が、O であり、 L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンである。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、H である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、ハロである。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、OH である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 $-OBn$ である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルは、1~2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 は、O であり、 L^2 は、結合又は C_1-C_6 アルキレンである。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルは、1~2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 は、O であり、 L^2 は、結合である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルは、1~2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 は、O であり、 L^2 は、 C_1-C_6 アルキレンである。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、H、F、OH、 $-OBn$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 CHF_2 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-CH_2-$ (シクロプロピル)、又は $-O-$ (シクロブチル) であり、当該シクロブチルは、2 つの F で置換されている。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、F である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 CHF_2 である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 $-OCHF_2$ である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 $-OCF_3$ である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 $-O-CH_2-$ (シクロプロピル) である。他の実施形態では、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、 $-O-$ (シクロブチル) であり、当該シクロブチルは、2 つの F で置換されている。

【0082】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び (I-C-4) のうちのいずれか 1 つの化合物に関し、式中、 R^{4c} が、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルが、1~2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 が、O であり、 L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンである。他の実施形態では、 R^{4c} は、H である。他の実施形態では、 R^{4c} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{4c} は、OH である。他の実施形態では、 R^{4c} は、 $-OBn$ である。他の実施形態では、 R^{4c} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{4c} は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。他の実施形態では、 R^{4c} は、 C_1-C_6 ハロアルコキシである。他の実施形態では、 R^{4c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルは、1~2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 は、O であり、 L^2 は、結合又は C_1-C_6 アルキレンである。他の実施形態では、 R^{4c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルは、1~2 個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 は、O であり、 L^2 は、結合であ

る。他の実施形態では、 R^4c は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、当該シクロアルキルは、1～2個のハ口で必要に応じて置換されており、 L^1 は、Oであり、 L^2 は、 C_1-C_6 アルキレンである。他の実施形態では、 R^4c は、H、F、OH、 $-OBn$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 CHF_2 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-CH_2-$ （シクロプロピル）、又は $-O-$ （シクロブチル）であり、当該シクロブチルは、2つのFで置換されている。他の実施形態では、 R^4c は、Hである。他の実施形態では、 R^4c は、Fである。他の実施形態では、 R^4c は、OHである。他の実施形態では、 R^4c は、 $-OBn$ である。他の実施形態では、 R^4c は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^4c は、 $-OCH_2CH_3$ である。他の実施形態では、 R^4c は、 CHF_2 である。他の実施形態では、 R^4c は、 $-OCHF_2$ である。他の実施形態では、 R^4c は、 $-OCF_3$ である。他の実施形態では、 R^4c は、 $-O-CH_2-$ （シクロプロピル）である。他の実施形態では、 R^4c は、 $-O-$ （シクロブチル）であり、当該シクロブチルは、2つのFで置換されている。

10

20

30

40

50

【0083】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-B)、及び(I-C)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^5c が、 $C-R^5c$ であり、 R^5c が、H、ハ口、OH、 $-OBn$ 、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、当該シクロアルキルが、1～2個のハ口で必要に応じて置換されており、 L^1 が、Oであり、 L^2 が、結合である。他の実施形態では、 X^5c は、 $C-R^5c$ であり、 R^5c は、Hである。他の実施形態では、 X^5c は、 $C-R^5c$ であり、 R^5c は、ハ口である。他の実施形態では、 X^5c は、 $C-R^5c$ であり、 R^5c は、OHである。他の実施形態では、 X^5c は、 $C-R^5c$ であり、 R^5c は、 $-OBn$ である。他の実施形態では、 X^5c は、 $C-R^5c$ であり、 R^5c は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、当該シクロアルキルは、1～2個のハ口で必要に応じて置換され、 L^1 は、Oであり、 L^2 は、結合である。他の実施形態では、 X^5c は、 $C-R^5c$ であり、 R^5c は、H、Cl、OH、 $-OBn$ 、又は $-O-$ （シクロブチル）であり、当該シクロブチルは、2つのFで置換されている。他の実施形態では、 X^5c は、 $C-R^5c$ であり、 R^5c は、Clである。他の実施形態では、 X^5c は、 $C-R^5c$ であり、 R^5c は、 $-O-$ （シクロブチル）であり、当該シクロブチルは、2つのFで置換されている。

【0084】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び(I-C-4)のうちのいずれか1つの化合物に関し、式中、 R^5c は、H、ハ口、OH、 $-OBn$ 、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、当該シクロアルキルは、1～2個のハ口で必要に応じて置換されており、 L^1 は、Oであり、 L^2 は、結合である。他の実施形態では、 R^5c は、Hである。他の実施形態では、 R^5c は、ハ口である。他の実施形態では、 R^5c は、OHである。他の実施形態では、 R^5c は、 $-OBn$ である。他の実施形態では、 R^5c は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_6シクロアルキル)$ であり、当該シクロアルキルは、1～2個のハ口で必要に応じて置換されており、 L^1 は、Oであり、 L^2 は、結合である。他の実施形態では、 R^5c は、H、Cl、OH、 $-OBn$ 、又は $-O-$ （シクロブチル）であり、当該シクロブチルは、2つのFで置換されている。他の実施形態では、 R^5c は、Clである。他の実施形態では、 R^5c は、 $-O-$ （シクロブチル）であり、当該シクロブチルは、2つのFで置換されている。

【0085】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-B)、及び(I-C)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^6c が、 $C-R^6c$ であり、 R^6c が、Hである。

【0086】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び (I-C-4)、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} が、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-O-(4\sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-O-(C_2-C_6 \text{ アルケニレン})-(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、又は $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、当該シクロアルキルが、OH、CN、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、 L^1 が、Oであり、 L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンであり、 L^3 が、結合、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_2-C_6 アルケニレンであり、 R^{Xc} が、OH、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OCH_3)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(CF_3)$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(4\sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $=NOH$ 、 $=NO(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N=S(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=NOH)(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $4\sim 8 \text{ 員ヘテロシクリル}$ 、及び $5\sim 6 \text{ 員ヘテロアリール}$ から選択され、当該シクロアルキルが、1つ以上のハロで必要に応じて置換されており、当該ヘテロシクリル及びヘテロアリールが、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されている。

10

20

【0087】

他の実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び (I-C-4) のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} が、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-O-(4\sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-O-(C_2-C_6 \text{ アルケニレン})-(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、OHである。他の実施形態では、 R^{2c} は、ハロである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-O-(4\sim 6 \text{ 員ヘテロシクリル})$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-(C_2-C_6 \text{ アルケニレン})-(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、OH、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2-O-(4 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、又は $-O-(C_3-C_4 \text{ アルケニレン})-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、Clである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-CH_2OCH_3$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-CH_2-O-(4 \text{ 員ヘテロシクリル})$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-(C_3-C_4 \text{ アルケニレン})-CF_3$ である。

30

40

【0088】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び (I-C-4) のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} が、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$

50

であり、 L^1 が、Oであり、 L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンであり、当該シクロアルキルが、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 CH_3 、 $=NOH$ 、 $-C(O)(CH_3)$ 、及び $-CH_2OH$ から独立して選択される1つ以上の基で置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7シクロアルキル)$ であり、 L^1 は、Oであり、 L^2 は、結合であり、当該シクロアルキルは、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 CH_3 、 $=NOH$ 、 $-C(O)(CH_3)$ 、及び $-CH_2OH$ から独立して選択される1つ以上の基で置換されている。 R^{2c} は、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7シクロアルキル)$ であり、 L^1 は、Oであり、 L^2 は、 C_1-C_6 アルキレンであり、当該シクロアルキルは、OH、CN、 $-OCH_3$ 、 CH_3 、 $=NOH$ 、 $-C(O)(CH_3)$ 、及び $-CH_2OH$ から独立して選択される1つ以上の基で置換されている。他の実施形態では、当該シクロアルキルは、少なくとも1つのOHで置換されている。他の実施形態では、当該シクロアルキルは、少なくとも1つのCNで置換されている。他の実施形態では、当該シクロアルキルは、少なくとも1つの $-OCH_3$ で置換されている。他の実施形態では、当該シクロアルキルは、少なくとも1つの CH_3 で置換されている。他の実施形態では、当該シクロアルキルは、少なくとも1つの $=NOH$ で置換されている。他の実施形態では、当該シクロアルキルは、少なくとも1つの $-C(O)(CH_3)$ で置換されている。他の実施形態では、当該シクロアルキルは、少なくとも1つの $-CH_2OH$ で置換されている。

10

【0089】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び(I-C-4)、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} が、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 L^3 が、結合、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_4-C_5 アルケニレンであり、 R^{Xc} が、OH、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NH(C_1-C_6ハロアルキル)$ 、 $-NH(C_1-C_6ハロアルキル)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(CF_3)$ 、 $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-NH(4-6員ヘテロシクリル)$ 、 $=NOH$ 、 $=NO(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N=S(O)(C_1-C_6アルキル)_2$ 、 $-C(=NOH)(C_3-C_6シクロアルキル)$ 、4~8員ヘテロシクリル、及び5~6員ヘテロアリールから選択され、当該シクロアルキルが、1つ以上のハロで必要に応じて置換されており、当該ヘテロシクリル及びヘテロアリールが、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、及び $-(C_1-C_6アルキレン)-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 L^3 は、結合である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 L^3 は、 C_1-C_6 アルキレンである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ 、及び C_4-C_5 アルケニレンである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、OHである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、CNである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 C_1-C_6 アルコキシである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 NH_2 である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-NH(C_1-C_6ハロアルキル)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-N(C_1-C_6ハロアルキル)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-CH(CH_2OH)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)(OCH_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-CH(CH_2OH)(CF_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-C(O)(C_1-C_6アルキル)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-C(O)NH_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-C(O)NH(C_1-C_6アルキル)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-C(O)N(C_1-C_6アルキル)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-NH(4-6員ヘテロシクリル)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $=NOH$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $=NO(C_1-C_6アルキル)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-N=S(O)(C_1-C_6アルキル)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-C(=NOH)(C_3-C_6シクロアルキル)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、4~8員ヘテロシクリルである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、5~6員ヘテロアリールである。

20

30

40

50

$\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{OCH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)(\text{OCH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CF}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{NH}(4\sim6\text{員ヘテロシクリル})$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $=\text{NOH}$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $=\text{NO}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルは、1つ以上のハロで必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、4～8員ヘテロシクリルであり、前述のヘテロシクリルは、OH、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルコキシ}$ 、及び $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換される。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、及び5～6員ヘテロアリールであり、当該ヘテロアリールは、OH、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルコキシ}$ 、及び $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、及び R^{Xc} が、OH；CN； $-\text{OCH}_3$ ； $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ； $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ； $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{OCH}_3)$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)(\text{OCH}_3)$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CF}_3)$ ； $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_3)$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ； $-\text{NH}(4\sim5\text{員ヘテロシクリル})$ ； $=\text{NOH}$ ； $=\text{NO}(\text{CH}_3)$ ； $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{C}_3-\text{C}_4\text{シクロアルキル})$ ；OH、F、 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 CHF_2 、 CF_3 、 $-\text{OCHF}_2$ 、及び $-\text{CH}_2\text{OH}$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4～8員ヘテロシクリル；及び CH_3 で必要に応じて置換された5員ヘテロアリールであり、当該シクロアルキルは、1つのFで必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、及び R^{Xc} は、 $-\text{OCH}_3$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{NH}(4\sim5\text{員ヘテロシクリル})$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $=\text{NO}(\text{CH}_3)$ である。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{C}_3-\text{C}_4\text{シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルは、1つのFで必要に応じて置換されている。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、OH、F、 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 CHF_2 、 CF_3 、 $-\text{OCHF}_2$ 、及び $-\text{CH}_2\text{OH}$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4～8員ヘテ

10

20

30

40

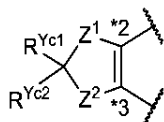
50

ロシクリルである。他の実施形態では、 R^{2c} は、 $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、 R^{Xc} は、 CH_3 で必要に応じて置換された5員ヘテロアリールである。

【0090】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、(I-B-1)、(I-C)、及び(I-C-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3c} が、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{2c} 及び R^{3c} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化28】

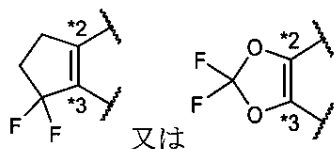


10

の環を形成し、

式中、 Z^1 は、O又は CH_2 であり、 Z^2 は、O又は CF_2 であり、 R^{Yc1} 及び R^{Yc2} は各々、独立して、H又はFである。他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化29】

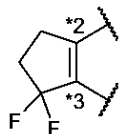


20

の環を形成する。

他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、かつ R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化30】

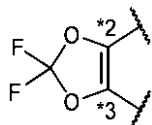


30

の環を形成する。

他の実施形態では、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、かつ R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化31】



40

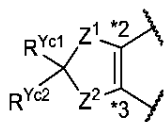
の環を形成する。

【0091】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び(I-C-4)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} 及び R^{3c} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

50

【化 3 2】

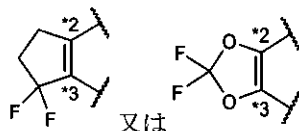


の環を形成し、

式中、 Z^1 が、O 又は CH_2 であり、 Z^2 が、O 又は CF_2 であり、 R^{Yc1} 及び R^{Yc2} が各々、独立して、H 又は F である。他の実施形態では、 R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

10

【化 3 3】



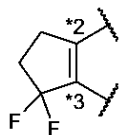
又は

の環を形成する。

他の実施形態では、 R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

20

【化 3 4】

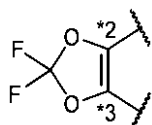


の環を形成する。

他の実施形態では、 R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

30

【化 3 5】



の環を形成する。

【0092】

いくつかの実施形態では、本発明は、塩形態の式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び (I-C-4) のうちのいずれか 1 つの化合物、又はその任意の実施形態に関する。他の実施形態では、化合物は、トリフルオロ酢酸塩又は塩酸塩である。他の実施形態では、化合物は、トリフルオロ酢酸塩である。他の実施形態では、化合物は、塩酸塩である。

40

【0093】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-A-4)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-B-4)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)、(I-C-3)、及び (I-C-4) のうちのいずれか 1 つの化合物、又はその任意の実施形態、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

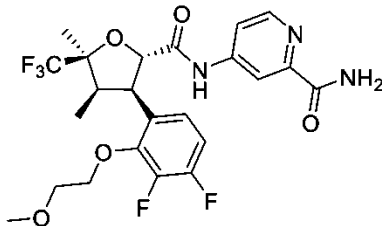
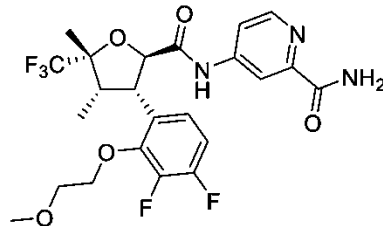
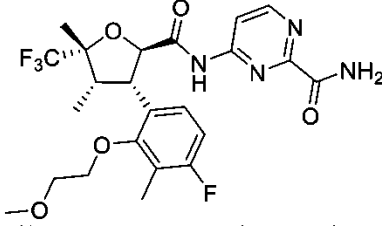
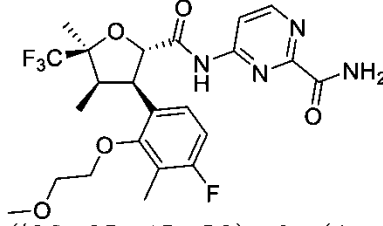
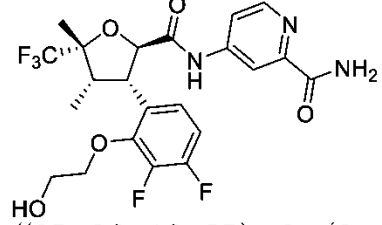
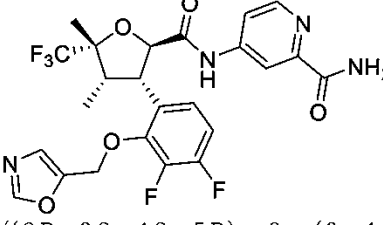
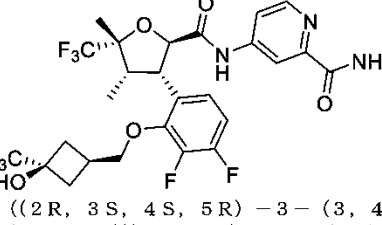
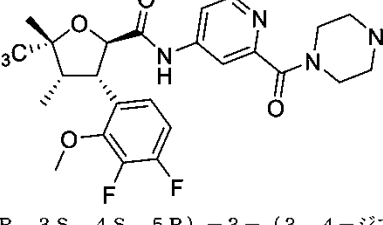
【0094】

50

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

【表 1 - 1】

表 A. 化合物構造及び名称。

 4-((2S, 3R, 4R, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)-3-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリミジン-2-カルボキサミド	 4-((2S, 3R, 4R, 5S)-3-(4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)-3-メチルフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリミジン-2-カルボキサミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(オキサゾール-5-イルメトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((1S, 3R)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 (2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

10

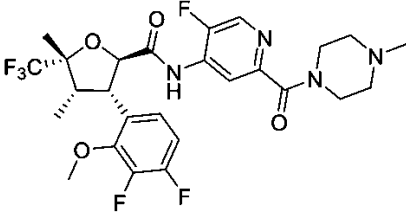
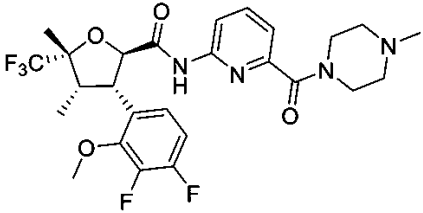
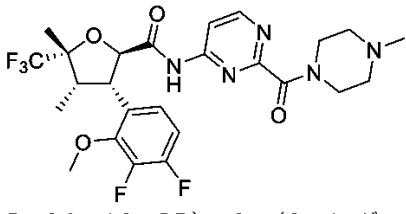
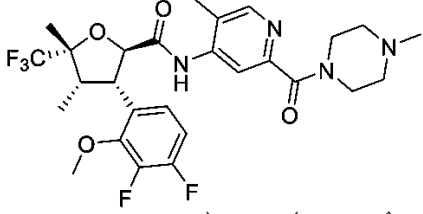
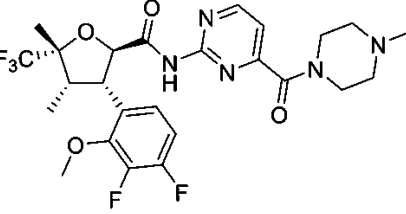
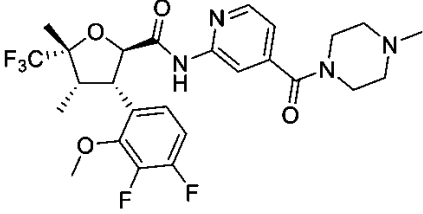
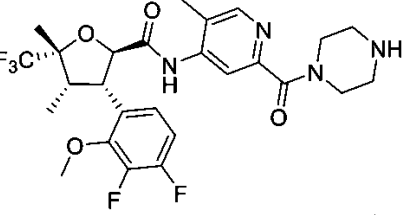
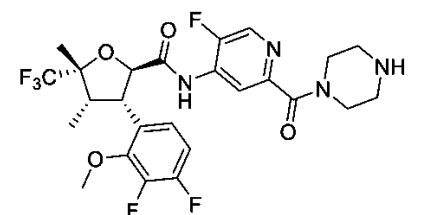
20

30

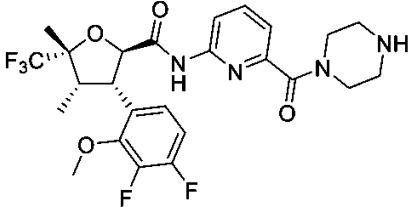
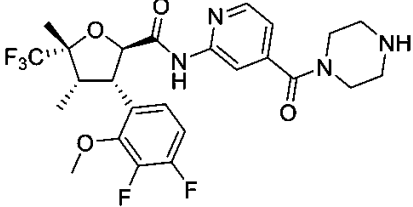
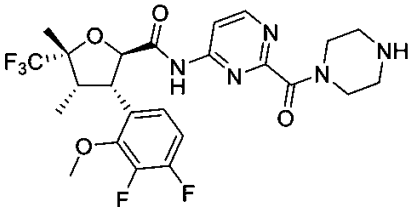
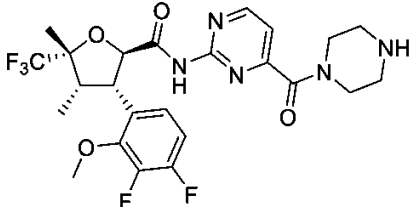
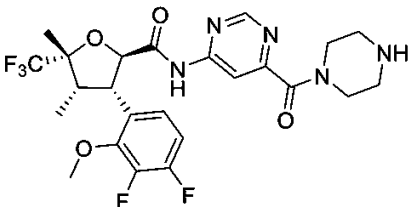
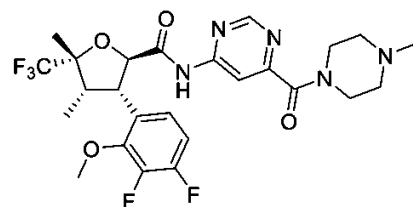
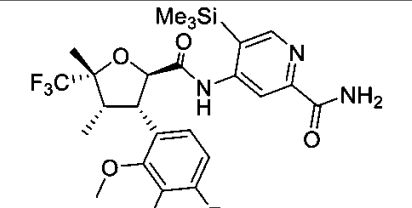
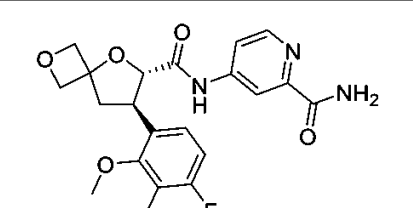
40

50

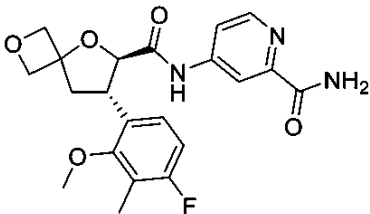
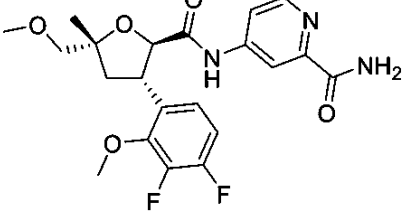
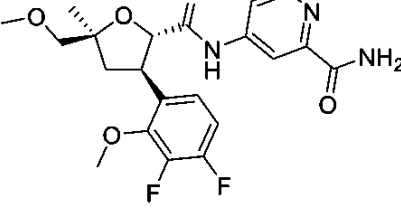
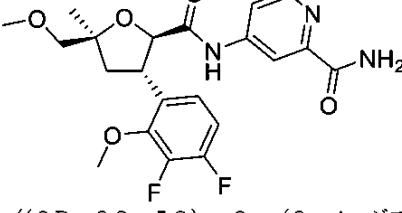
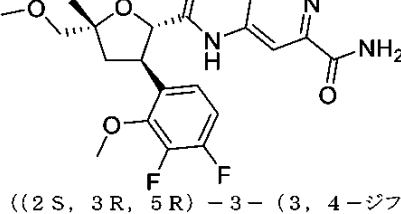
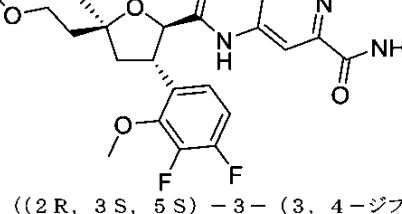
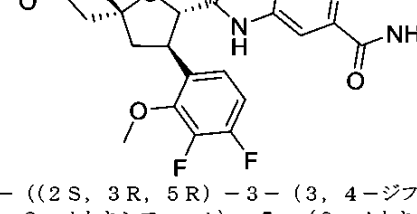
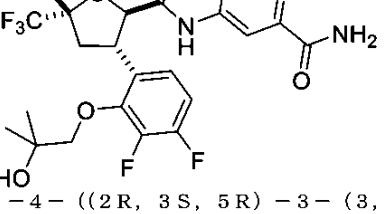
【表 1 - 2】

 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (5-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (5-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (5-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (5-フルオロ-2-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	40

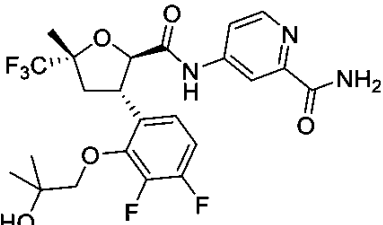
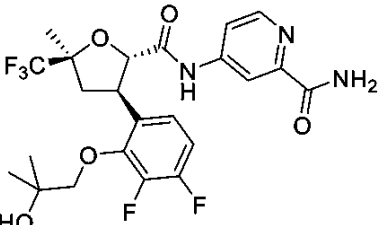
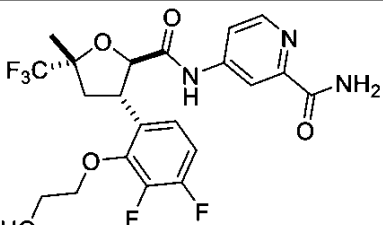
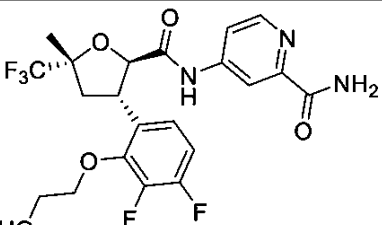
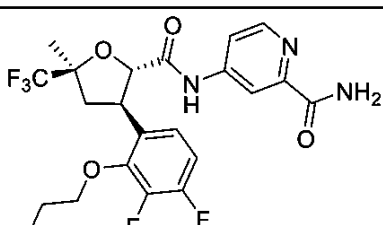
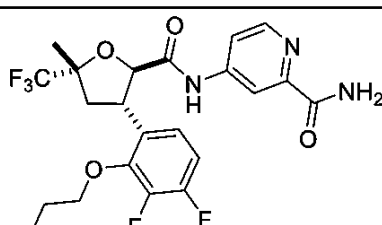
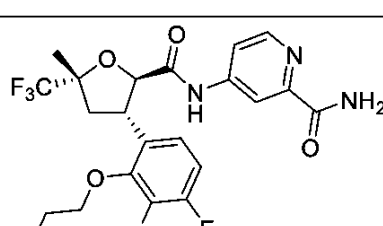
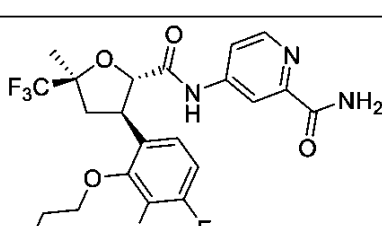
【表 1 - 3】

 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N-(6-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N-(2-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N-(6-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N-(6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30
 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - 5 - (トリメチルシリル) ピコリンアミド	 4 - ((6S, 7R) - 7 - (4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) - 2, 5-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキサミド) ピコリンアミド	40

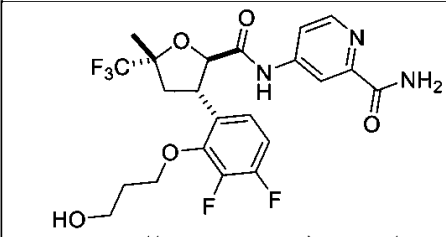
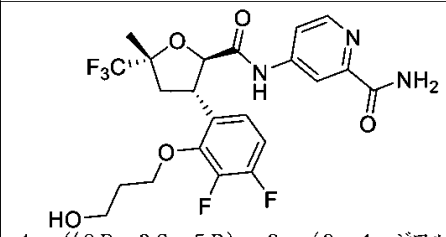
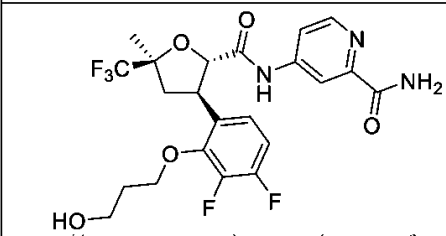
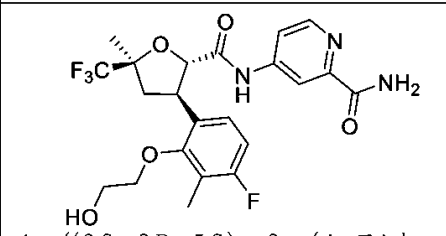
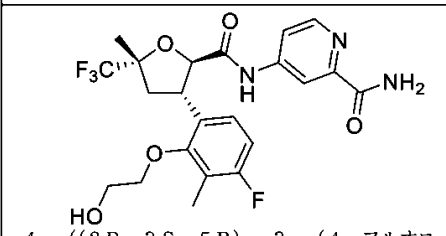
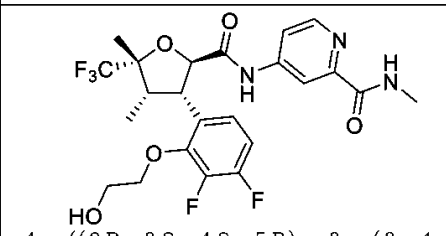
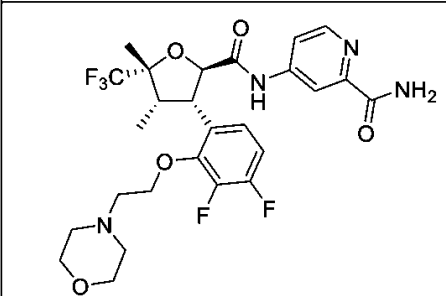
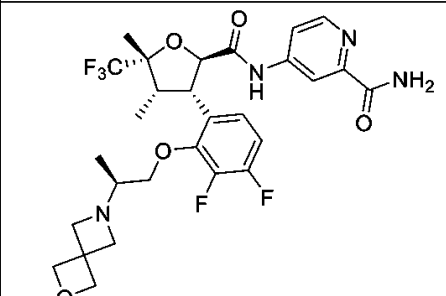
【表 1 - 4】

 4-((6R, 7S)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2, 5-ジオキサスピロ[3. 4]オクタン-6-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	10
 4-((2S, 3R, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	20
 4-((2S, 3R, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(2-メトキシエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	30
 4-((2S, 3R, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(2-メトキシエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 rel-4-((2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	40

【表 1 - 5】

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

【表 1 - 6】

 rel-4-((2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2S, 3R, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S, 3R, 5S)-3-(4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 5R)-3-(4-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロポキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

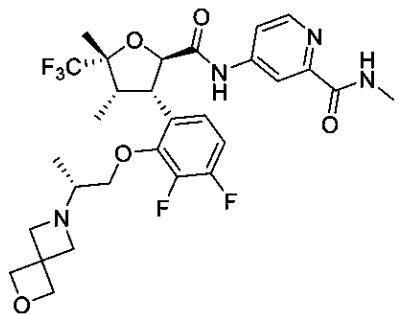
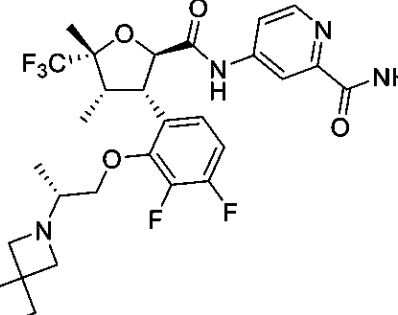
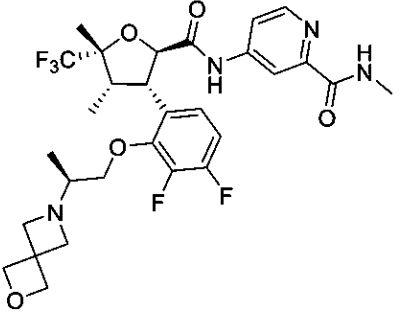
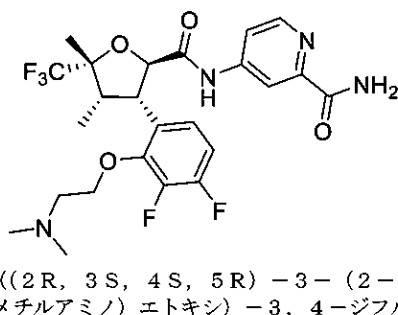
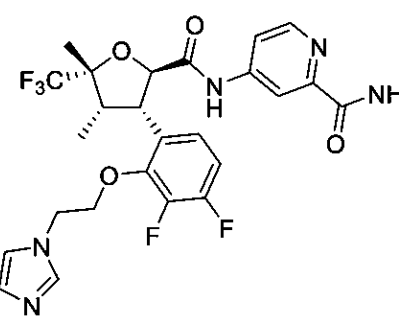
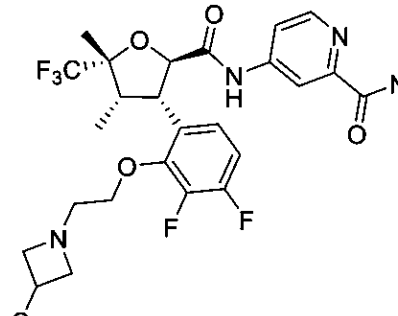
20

30

40

50

【表 1 - 7】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロポキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロポキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロポキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

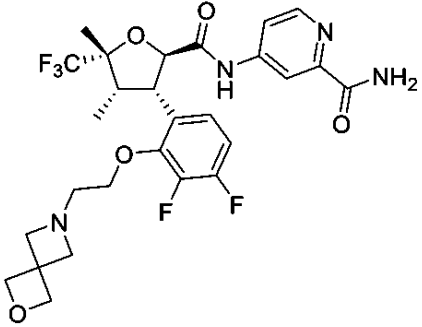
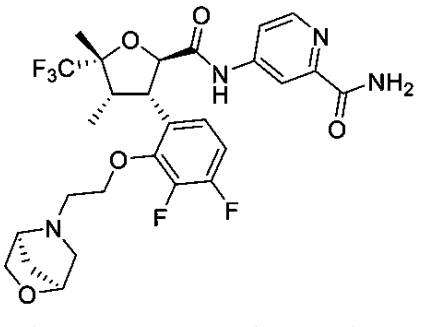
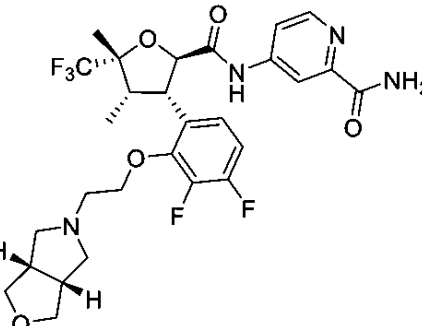
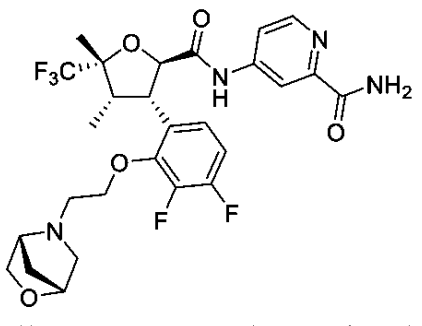
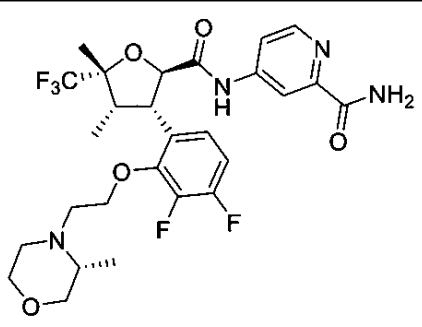
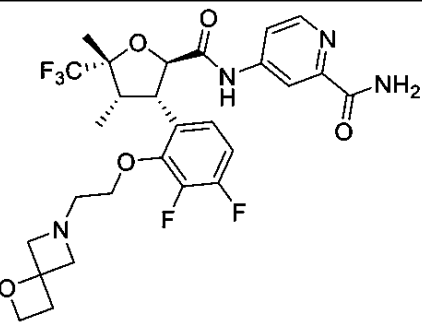
20

30

40

50

【表 1 - 8】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((3aR, 6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((R)-3-メチルモルホリノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

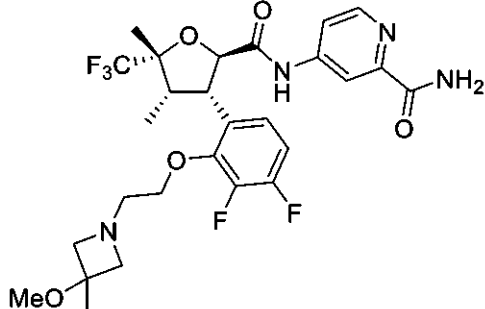
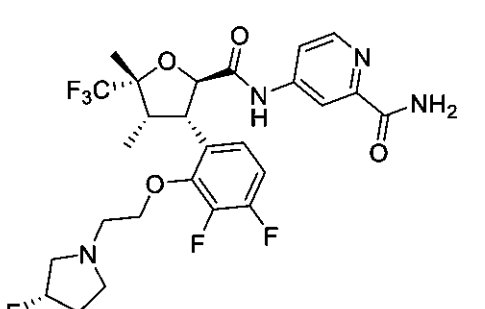
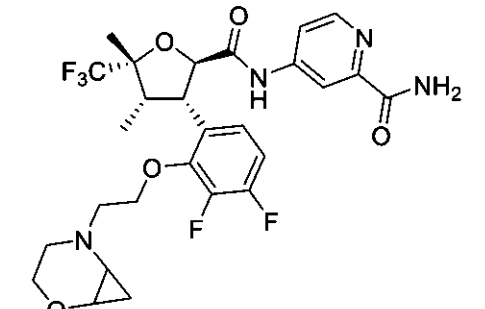
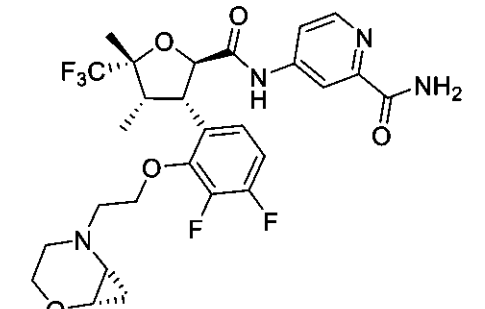
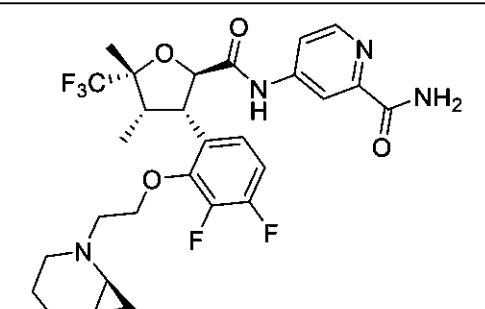
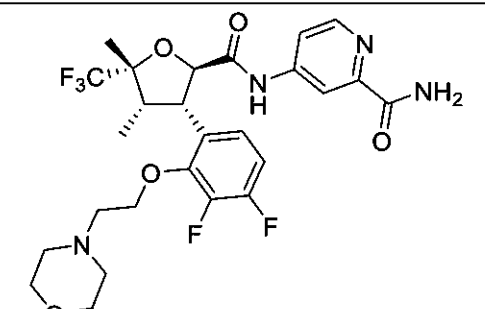
20

30

40

50

【表 1 - 9】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1S, 6R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1R, 6S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(2-メチルモルホリノ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

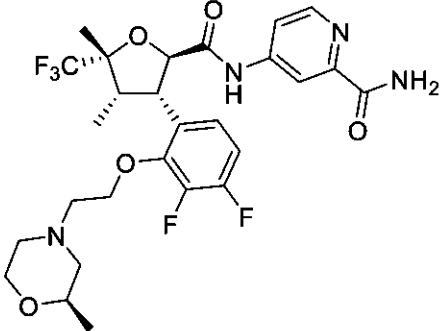
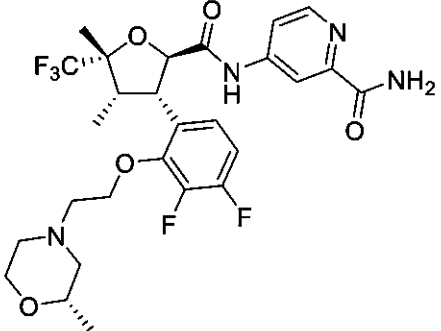
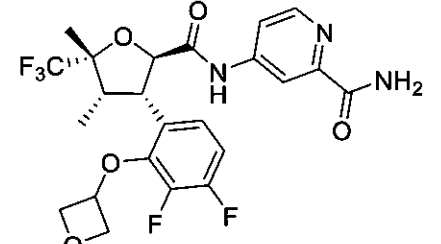
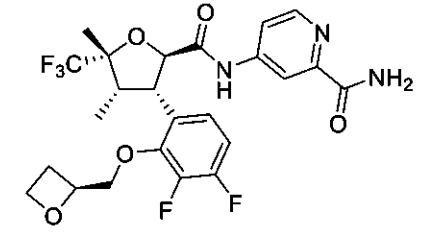
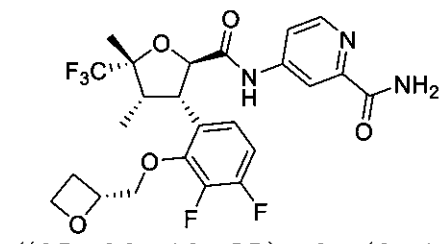
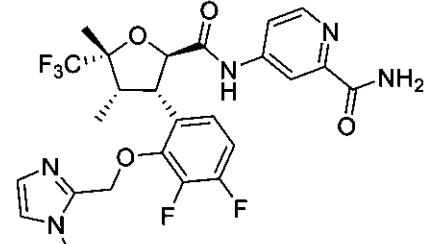
20

30

40

50

【表 1 - 10】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-((R)-2-メチルモルホリノ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-((S)-2-メチルモルホリノ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((S)-オキセタン-2-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((R)-オキセタン-2-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

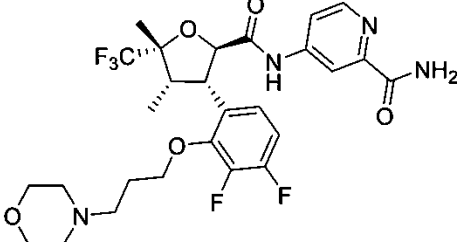
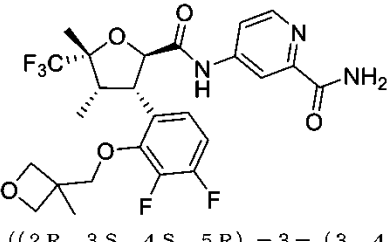
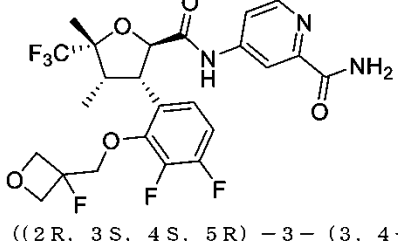
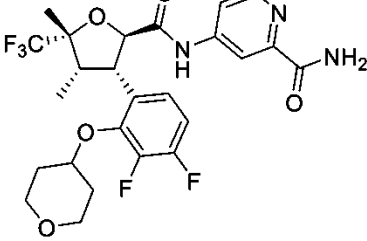
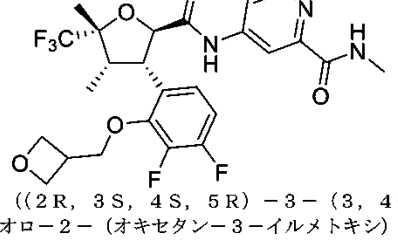
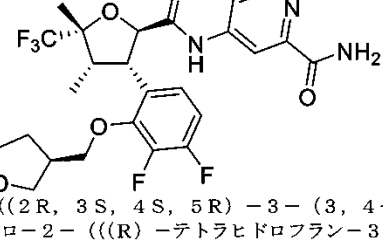
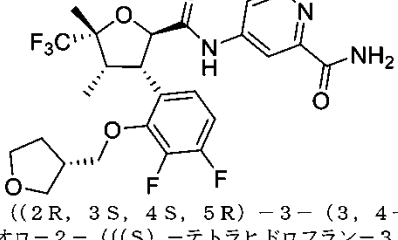
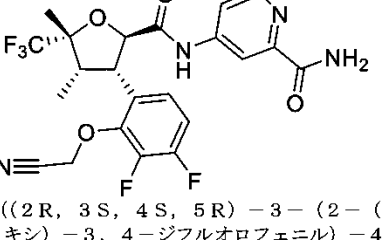
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((3-モルホリノプロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((3-メチルオキシセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((3-フルオロオキシセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(オキシセタン-3-イルメトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(シアノメトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

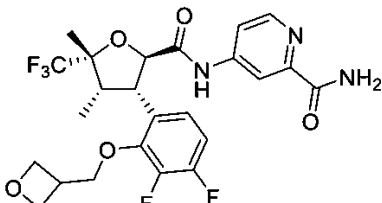
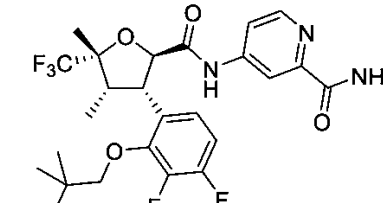
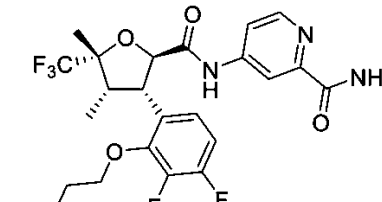
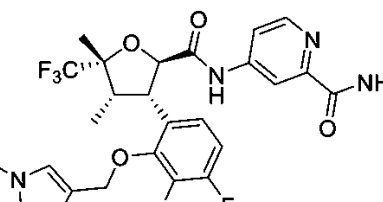
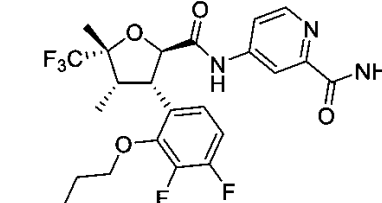
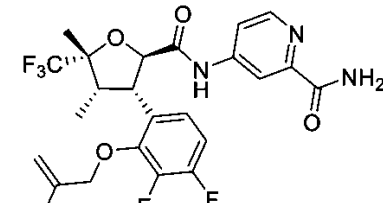
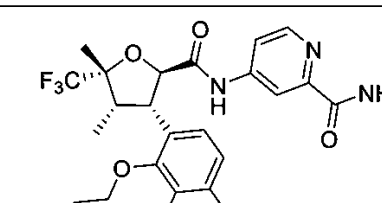
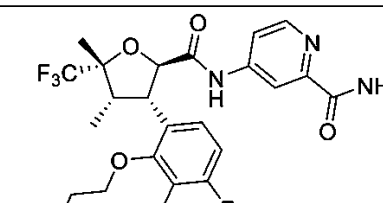
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3- (3, 4-ジフルオロ-2- (オキセタン-3-イルメトキシ) フェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3- (3, 4-ジフルオロ-2- (3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロポキシ) フェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3- (3, 4-ジフルオロ-2- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3- (3, 4-ジフルオロ-2- ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メトキシ) フェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3- (2- (3-シアノ-3-メチルプロキシ) - 3, 4-ジフルオロフェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3- (3, 4-ジフルオロ-2- ((2- (トリフルオロメチル) アリル) オキシ) フェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3- (2- (3-シアノプロポキシ) - 3, 4-ジフルオロフェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3- (2- (2- (1-シアノシクロプロピル) エトキシ) - 3, 4-ジフルオロフェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド

10

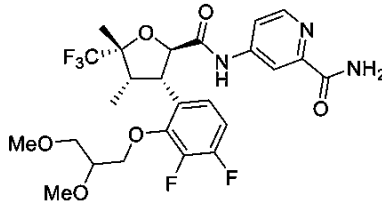
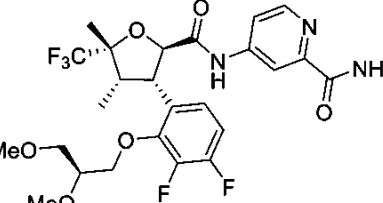
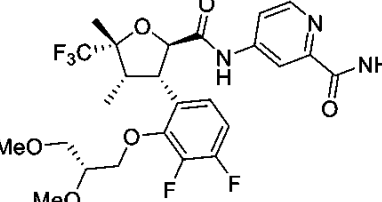
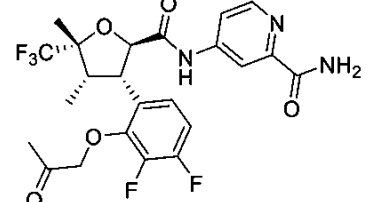
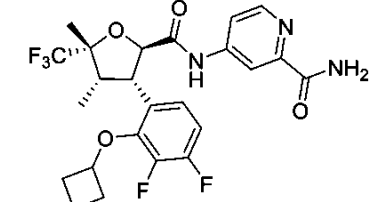
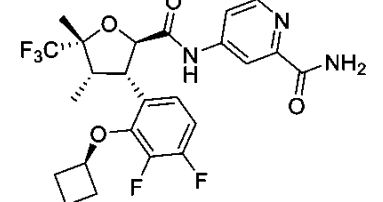
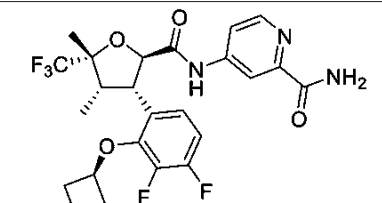
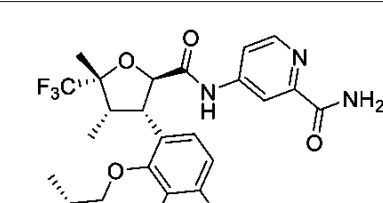
20

30

40

50

【表 1 - 13】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2, 3-ジメトキシプロポキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((S)-2, 3-ジメトキシプロポキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((R)-2, 3-ジメトキシプロポキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-オキシプロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3-シアノシクロプロトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1S, 3R)-3-シアノシクロプロトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1R, 3S)-3-シアノシクロプロトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

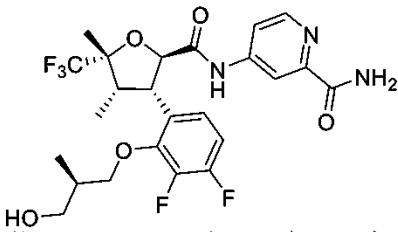
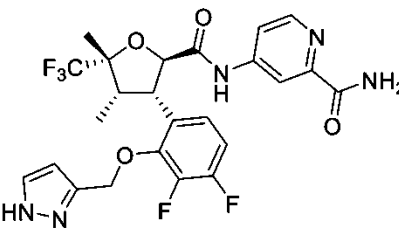
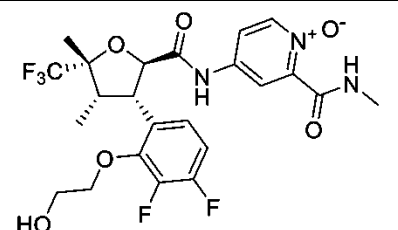
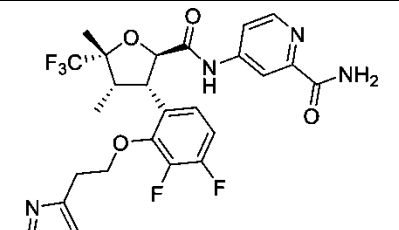
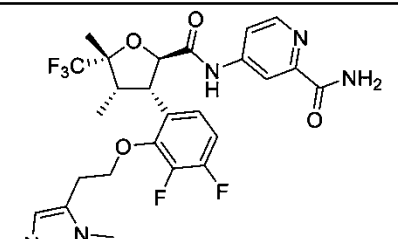
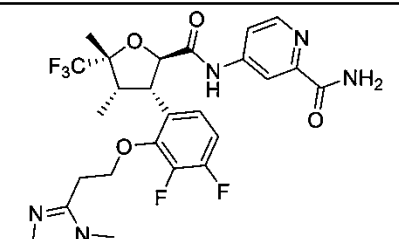
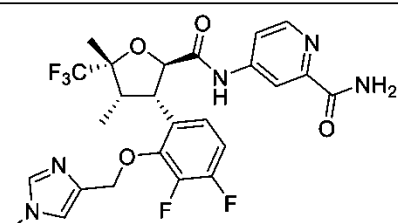
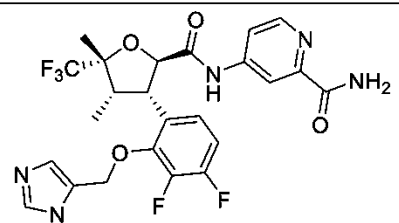
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-2-(メチルカルバモイル)ピリジン1-オキシド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

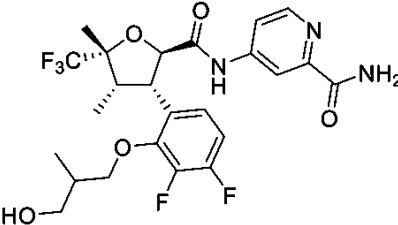
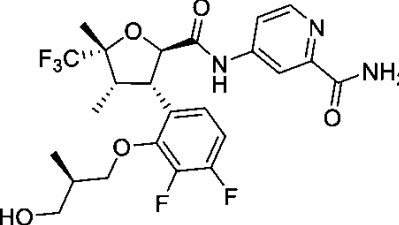
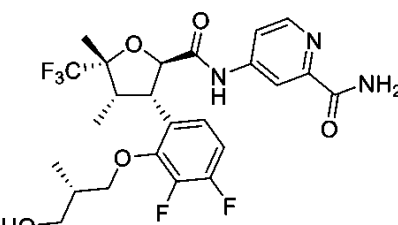
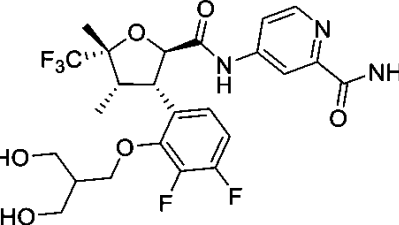
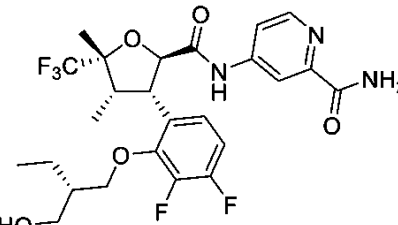
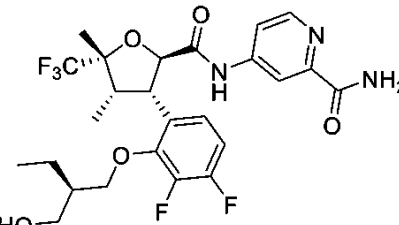
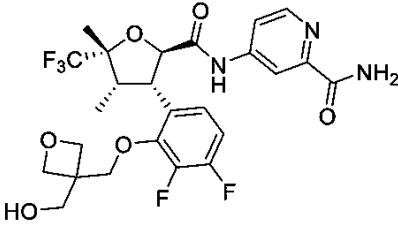
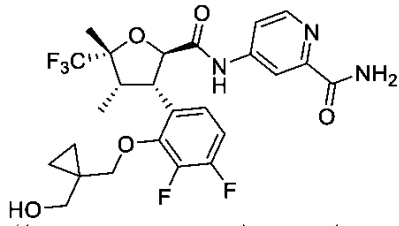
20

30

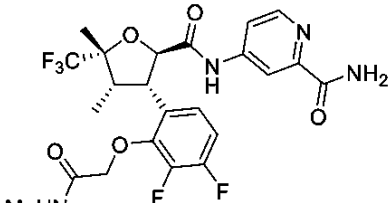
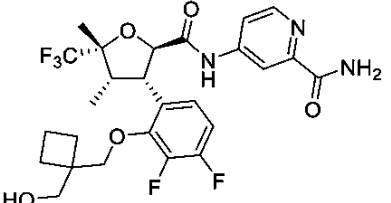
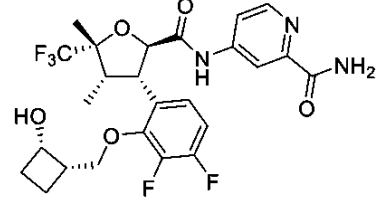
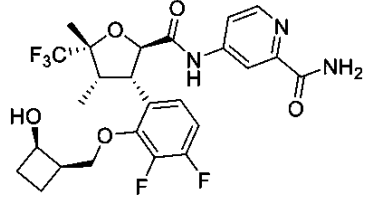
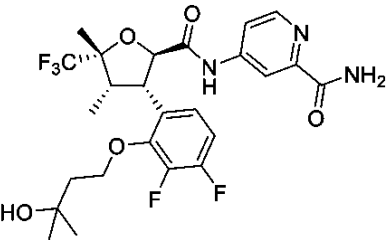
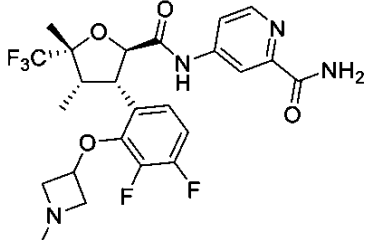
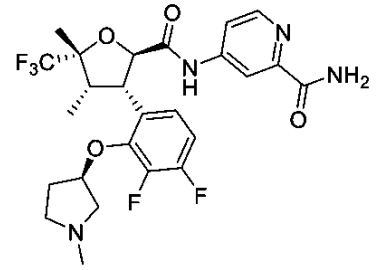
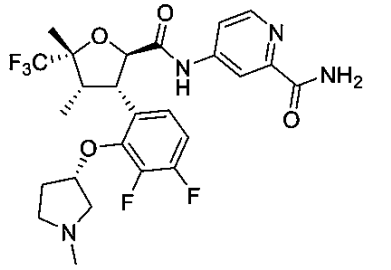
40

50

【表 1 - 15】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((S)-2-(ヒドロキシメチル)ブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((R)-2-(ヒドロキシメチル)ブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((S)-2-(ヒドロキシメチル)ブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((R)-2-(ヒドロキシメチル)ブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	40

【表 1 - 16】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

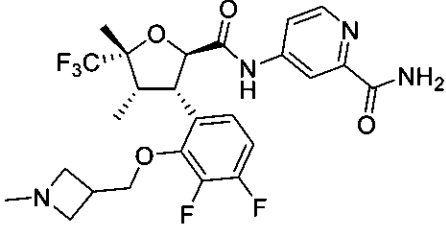
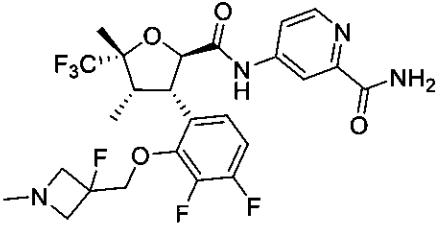
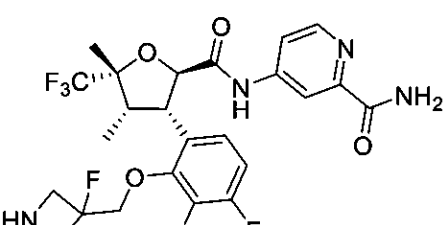
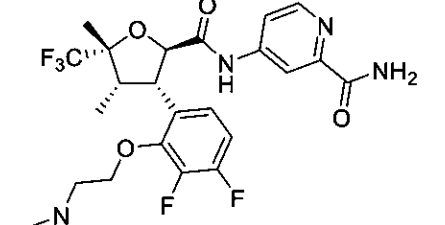
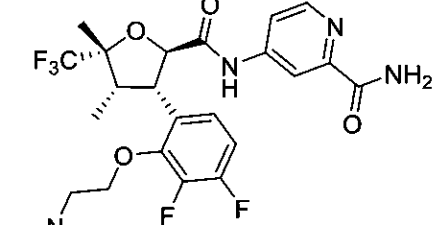
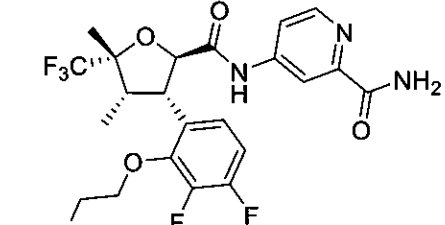
20

30

40

50

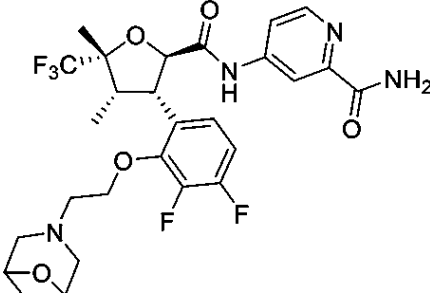
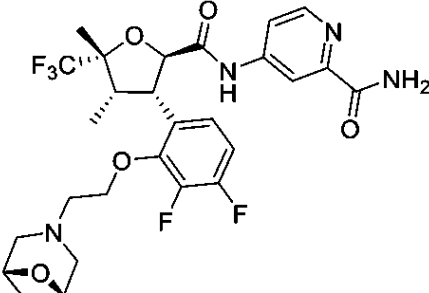
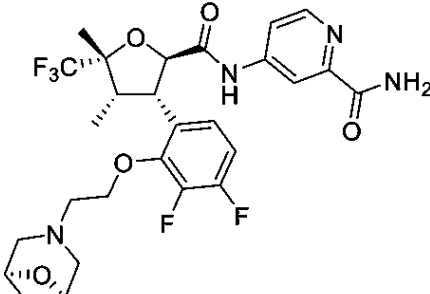
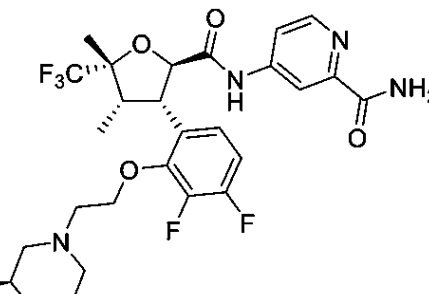
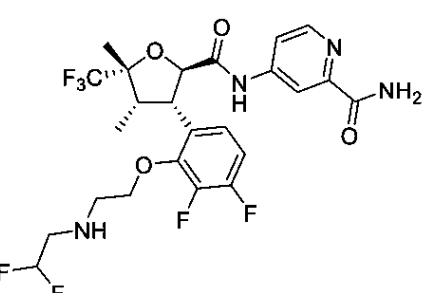
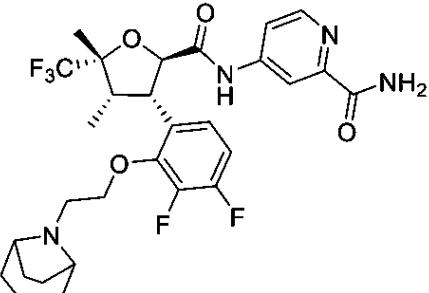
【表 1 - 17】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((3-フルオロアゼチジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((2-(2-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(2-((R)-2-メチルモルホリノ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

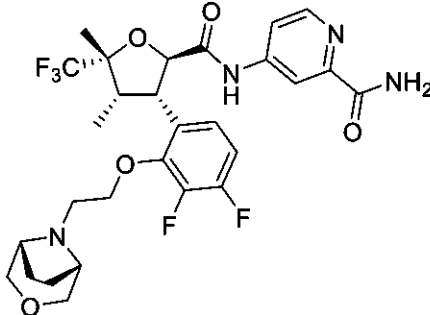
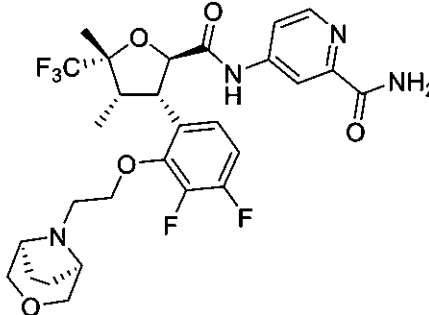
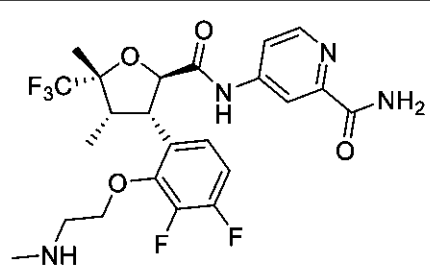
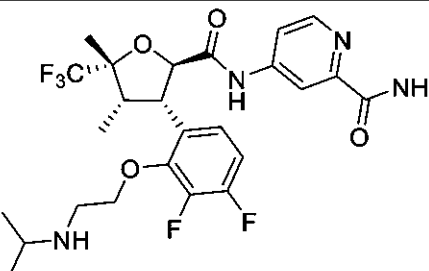
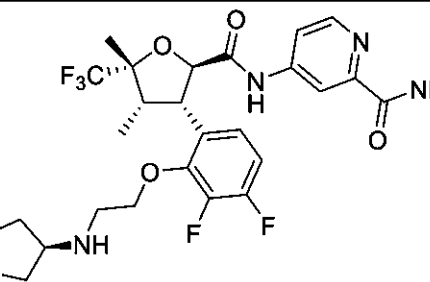
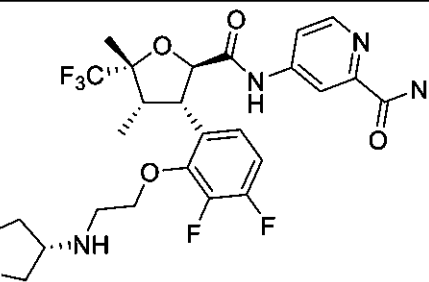
50

【表 1 - 18】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1S, 5R)-6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) エトキシ) -3, 4-ジフルオロフェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1R, 5S)-6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) エトキシ) -3, 4-ジフルオロフェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1S, 5R)-6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) エトキシ) -3, 4-ジフルオロフェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-((S)-2-メチルモルホリノ) エトキシ) フェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((2, 2-ジフルオロエチル) アミノ) エトキシ) -3, 4-ジフルオロフェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) エトキシ) -3, 4-ジフルオロフェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	30

40

【表 1 - 19】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1R, 5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1S, 5R)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(イソプロピルアミノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

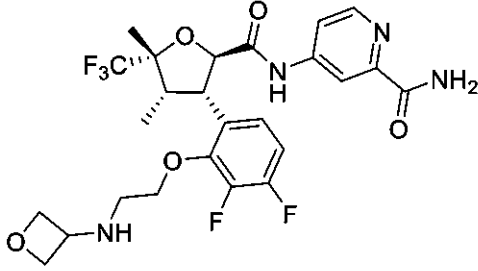
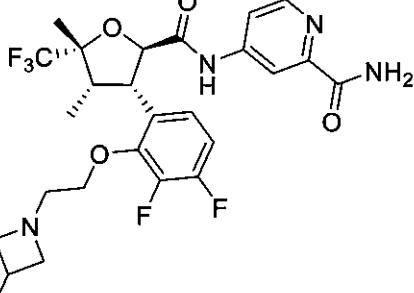
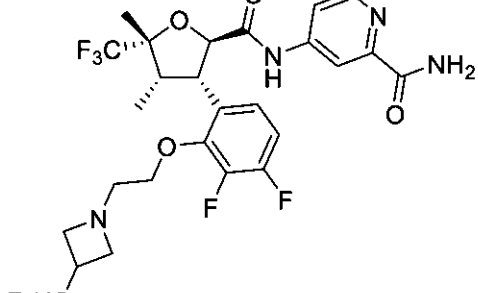
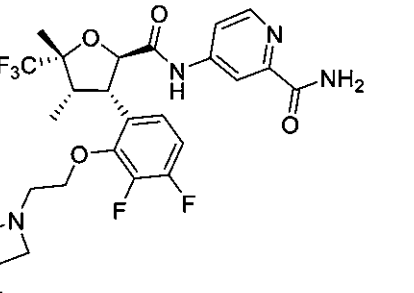
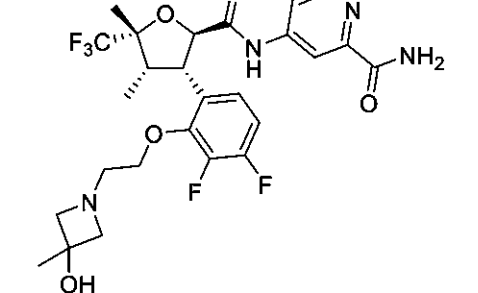
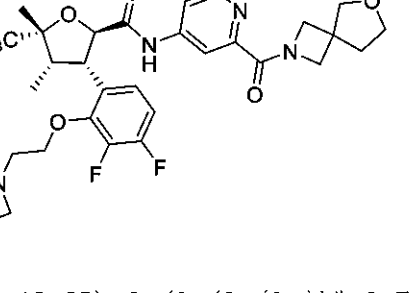
20

30

40

50

【表 1 - 20】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 (2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

10

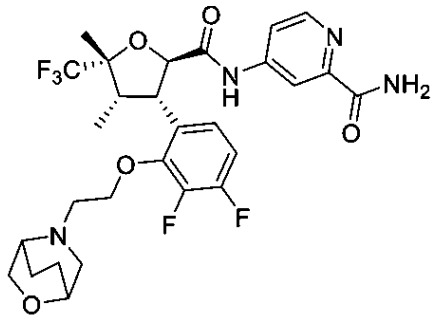
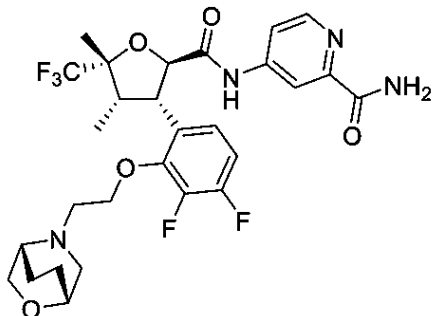
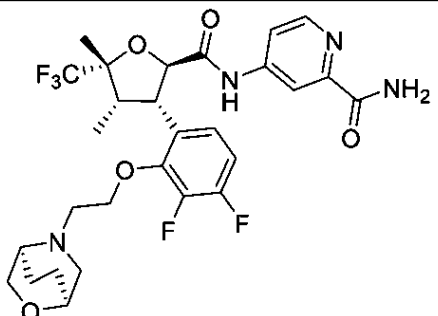
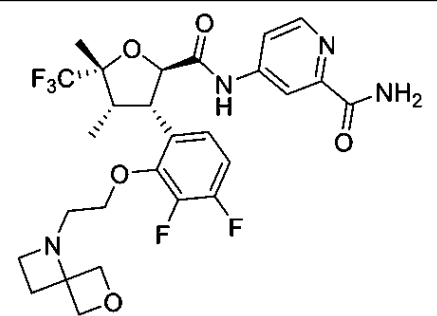
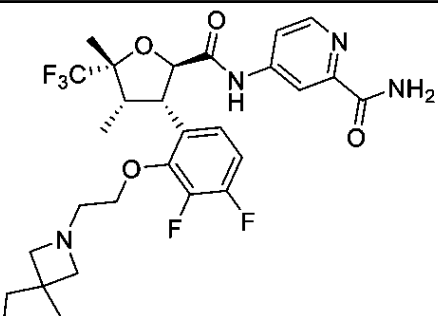
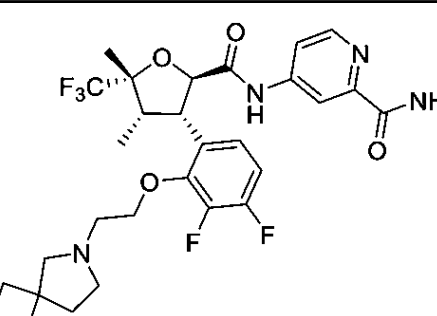
20

30

40

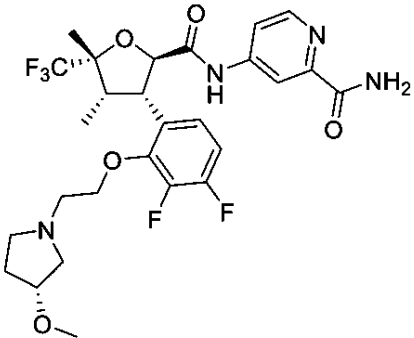
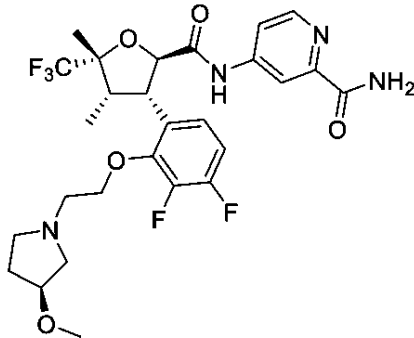
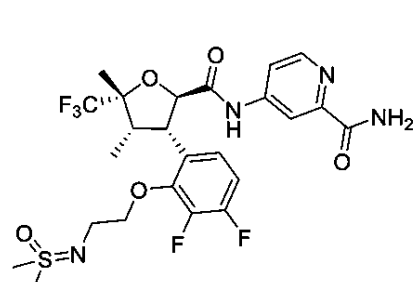
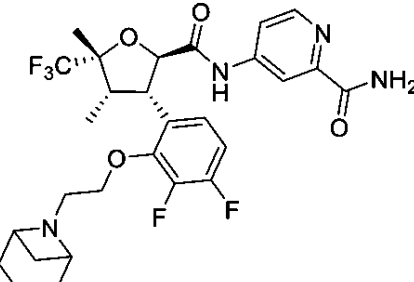
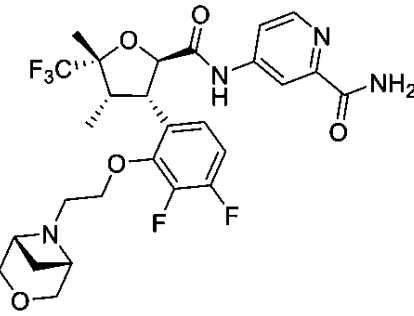
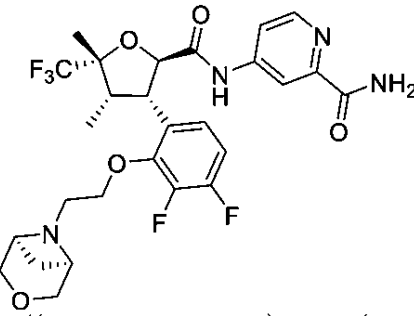
50

【表 1 - 2 1】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

【表 1 - 2 2】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((ジメチル(オキソ)-λ⁶-スルファニリデン)アミノ)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1R, 5S)-3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-((1S, 5R)-3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

20

30

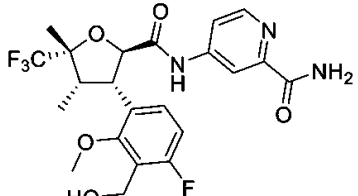
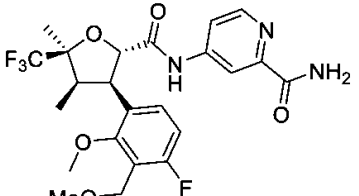
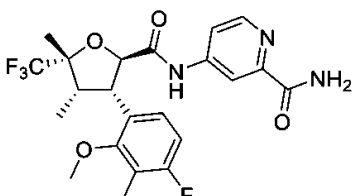
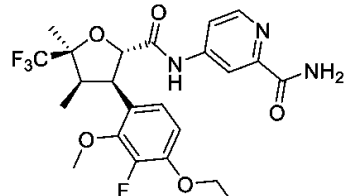
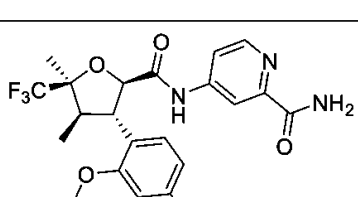
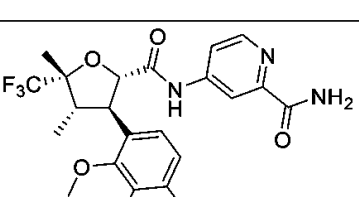
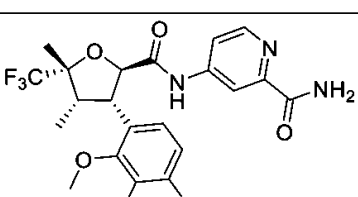
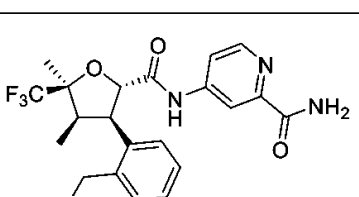
40

50

【表 1 - 2 3】

50

【表 1 - 2 4】

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

10

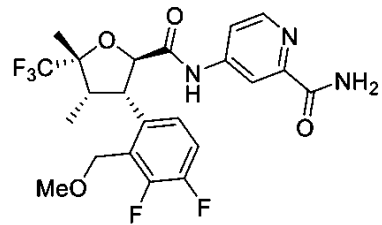
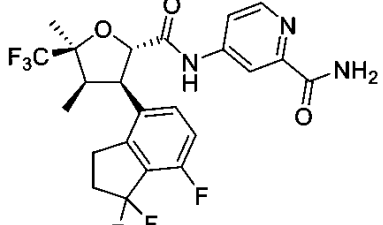
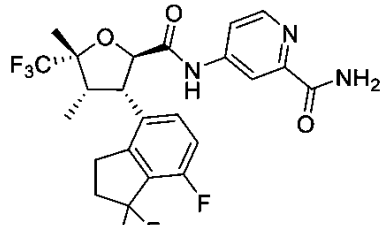
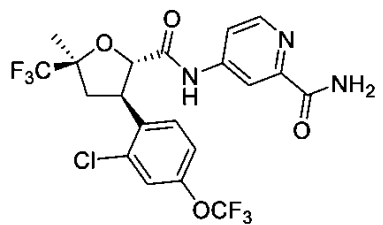
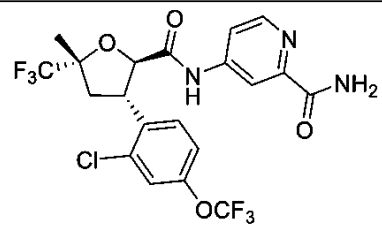
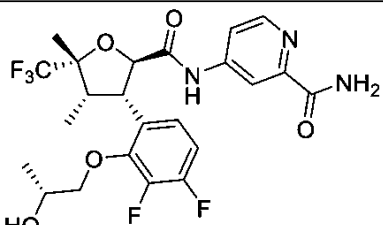
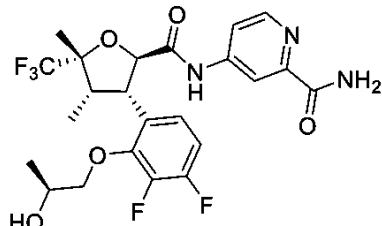
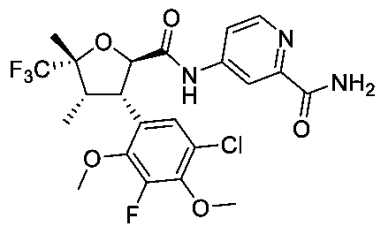
20

30

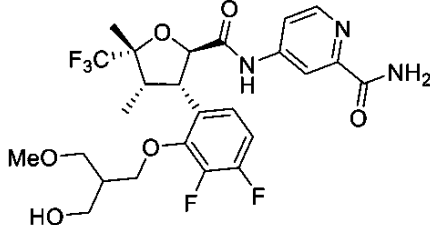
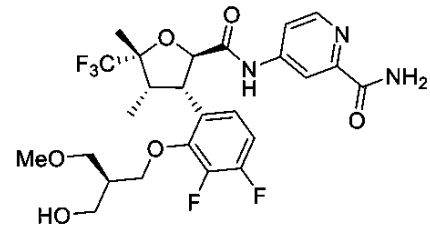
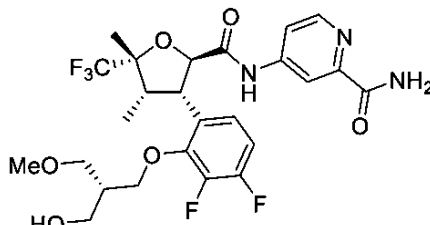
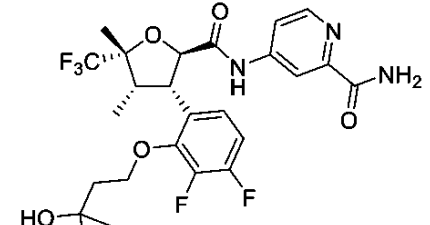
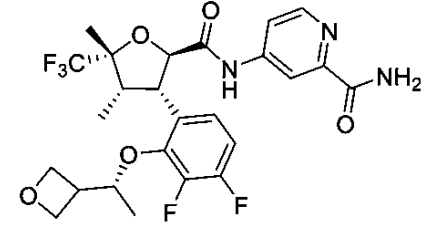
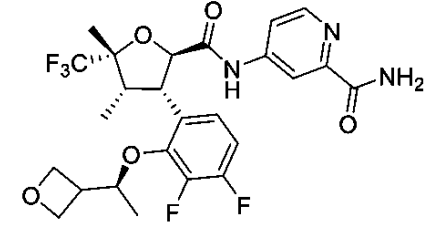
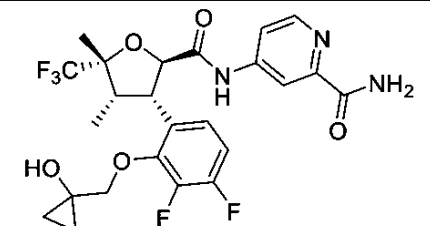
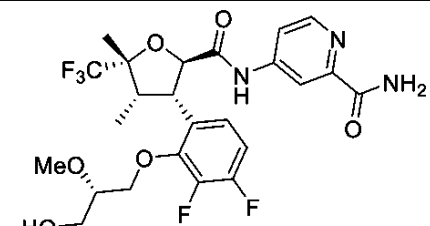
40

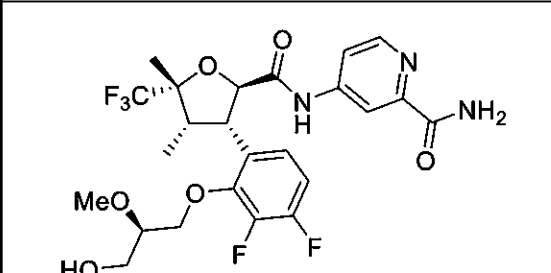
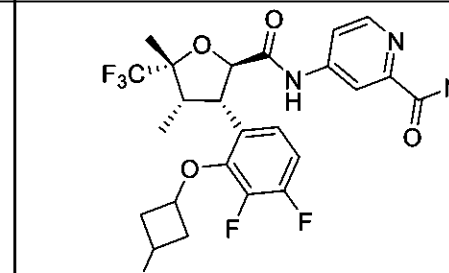
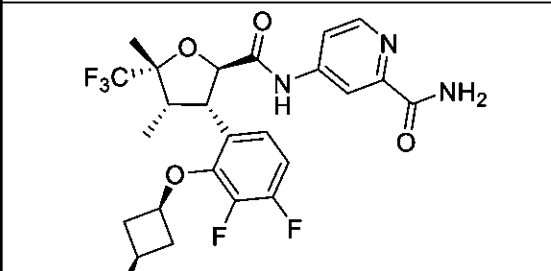
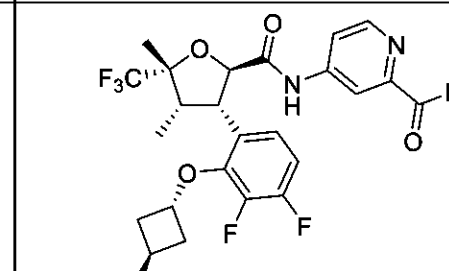
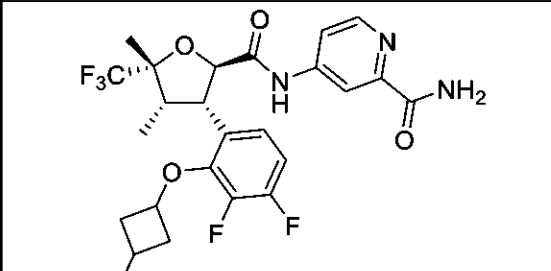
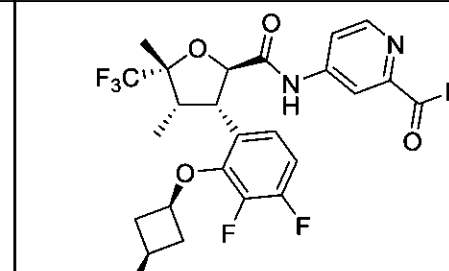
50

【表 1 - 2 5】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S, 3R, 4R, 5S)-4,5-ジメチル-3-(1,1,7-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-4,5-ジメチル-3-(1,1,7-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2S, 3R, 5S)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 5R)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((S)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(5-クロロ-3-(3,4-ジフルオロ-2,4-ジメトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	40

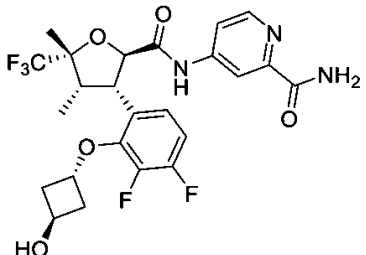
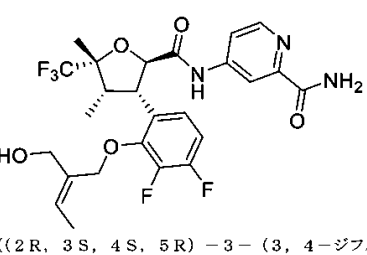
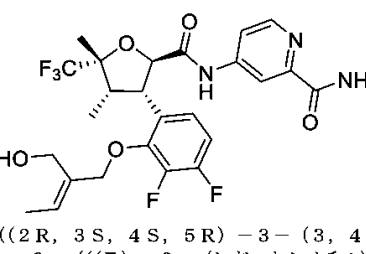
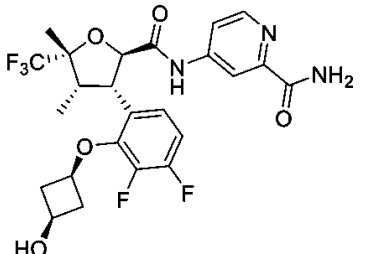
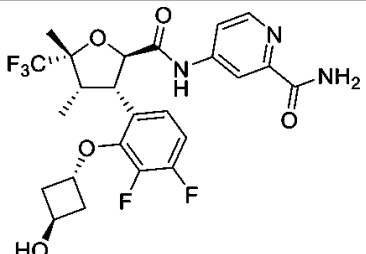
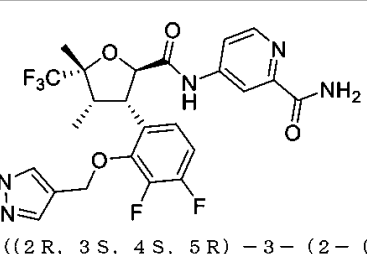
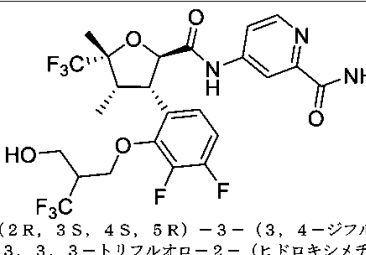
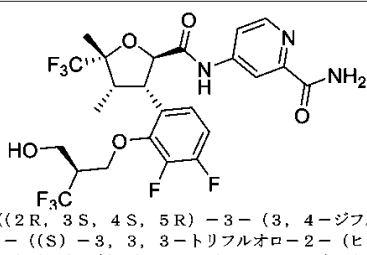
【表 1 - 2 6】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)プロボキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((S)-3-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)プロボキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((R)-3-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)プロボキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((R)-1-(オキセタン-3-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((S)-1-(オキセタン-3-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((S)-3-ヒドロキシ-2-メトキシプロボキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	40

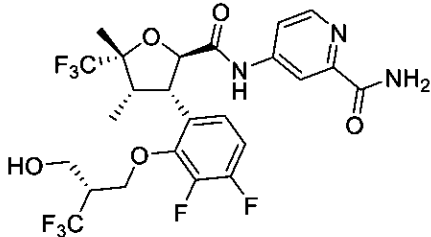
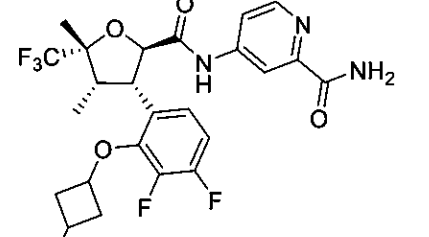
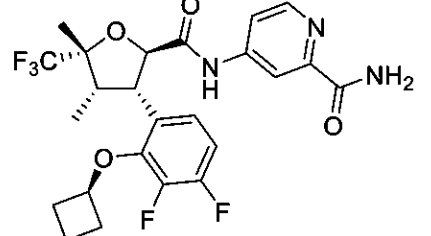
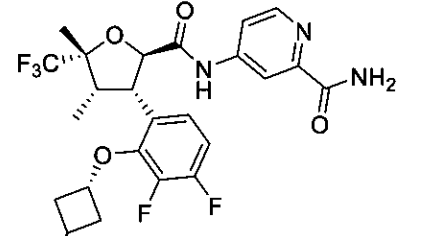
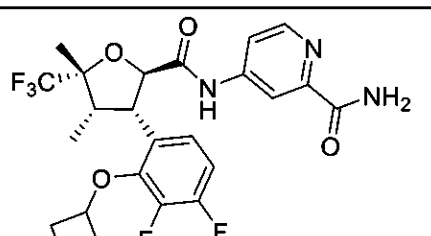
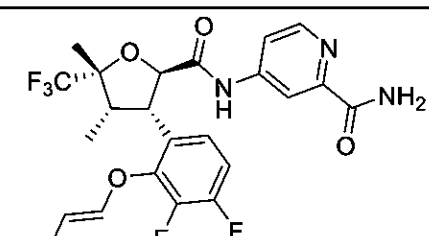
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((R)-3-ヒドロキシ-2-メトキシプロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(3-メトキシシクロプロトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1s, 3R)-3-メトキシシクロプロトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1r, 3S)-3-メトキシシクロプロトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシシクロプロトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1s, 3R)-3-ヒドロキシシクロプロトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

50

【表 1 - 2 8】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((Z)-2-(ヒドロキシメチル)ブタ-2-エン-1-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((E)-2-(ヒドロキシメチル)ブタ-2-エン-1-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	40

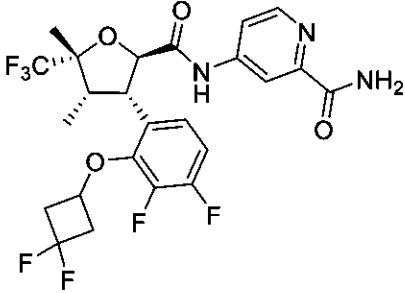
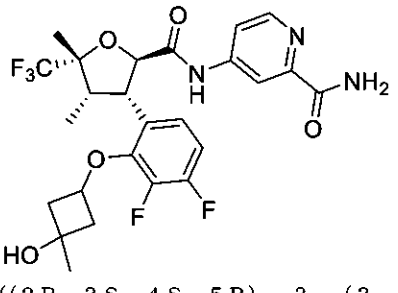
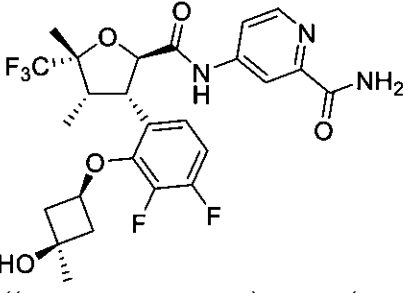
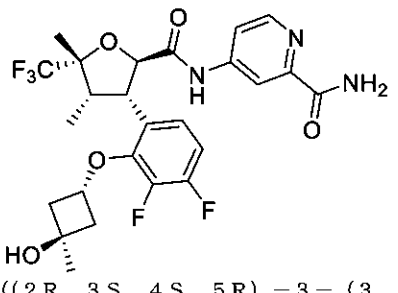
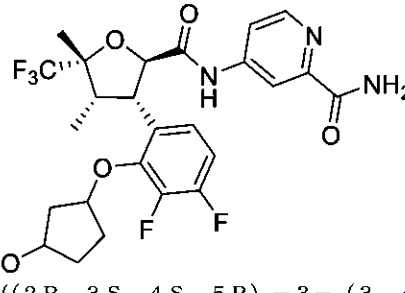
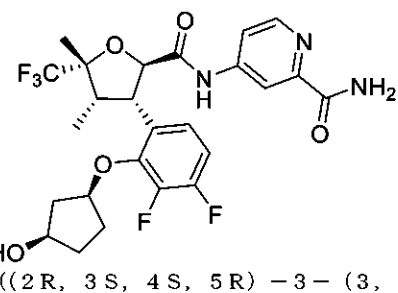
【表 1 - 2 9】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3-アセチルシクロブトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1s, 3R)-3-アセチルシクロブトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1r, 3S)-3-アセチルシクロブトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1, 1-ジオキシドチエタン-3-イル)オキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((E)-3-(トリフルオロメチル)ブター-1, 3-ジエン-1-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

50

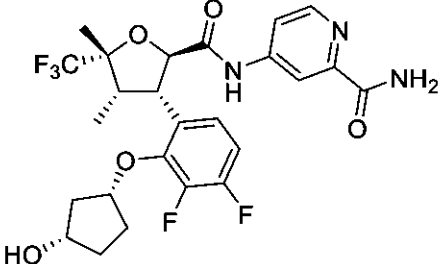
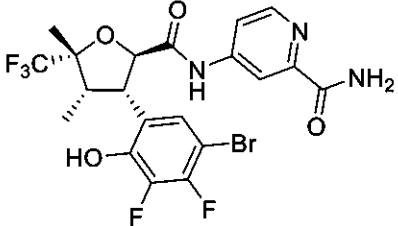
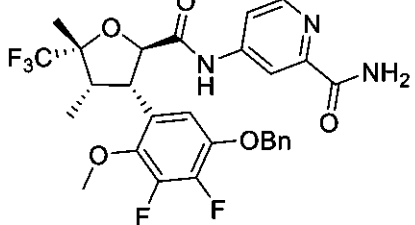
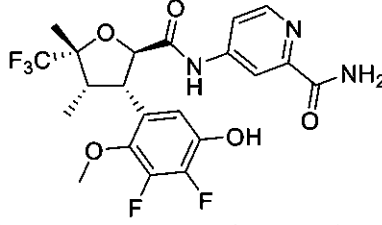
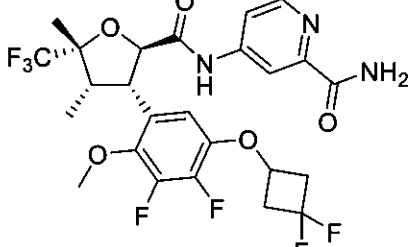
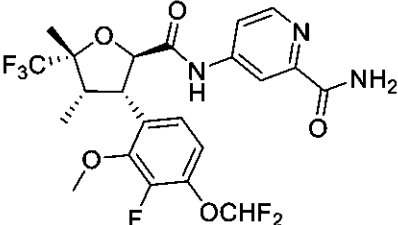
【表 1 - 3 0】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3, 3-ジフルオロシクロブトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1s, 3R)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1r, 3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((3-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

40

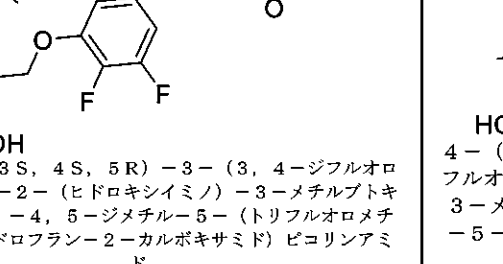
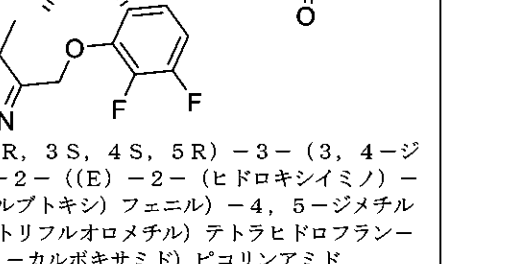
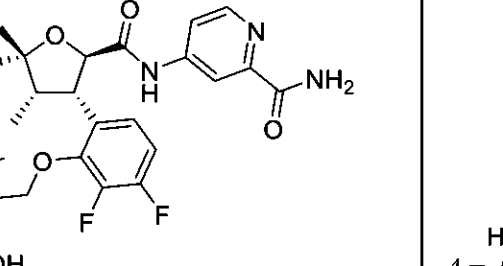
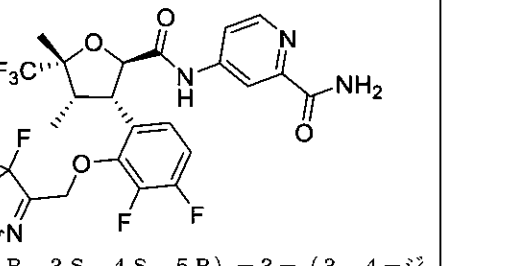
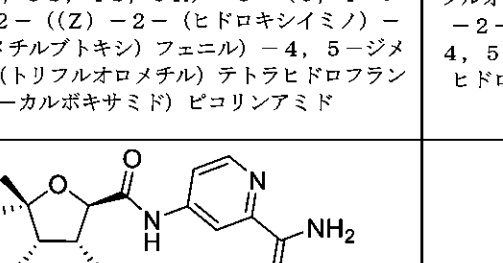
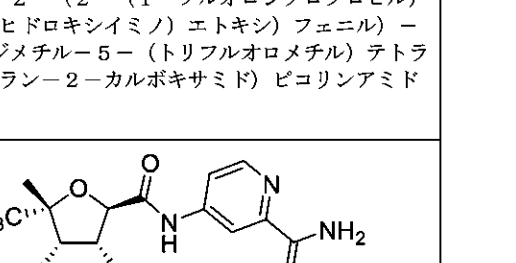
50

【表 1 - 3 1】

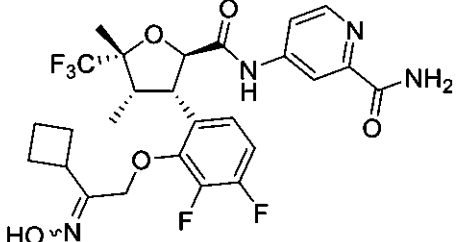
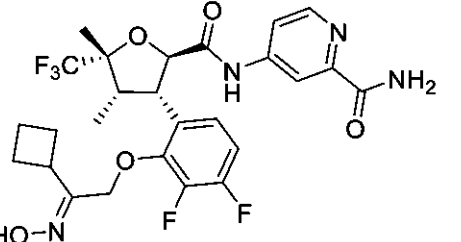
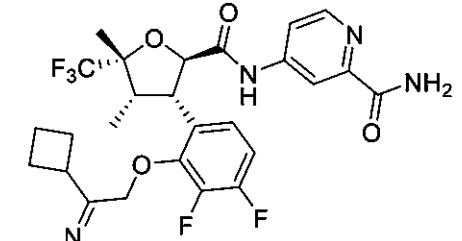
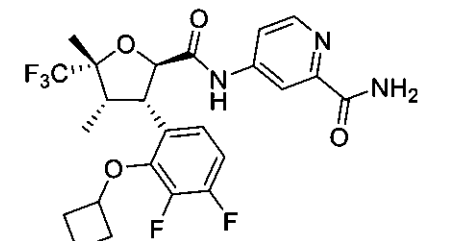
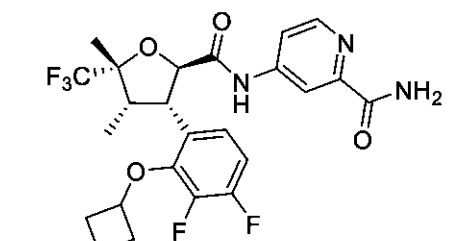
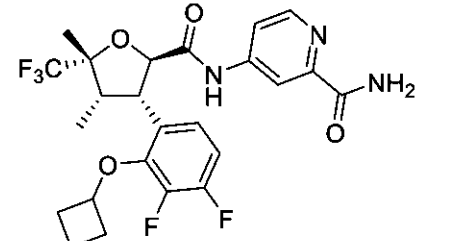
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(5-ブロモ-3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(5-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(5-(3, 3-ジフルオロシクロプロトキシ)-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30

【表 1 - 3 2】

50

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((Z)-2-((ヒドロキシイミノ)-3-メチルブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((E)-2-((ヒドロキシイミノ)-3-メチルブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((Z)-2-((ヒドロキシイミノ)-3, 3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((2-((1-フルオロシクロプロピル)-2-((ヒドロキシイミノ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((1-フルオロシクロプロピル)-2-((ヒドロキシイミノ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-((E)-2-((1-フルオロシクロプロピル)-2-((ヒドロキシイミノ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

【表 1 - 3 4】

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

10

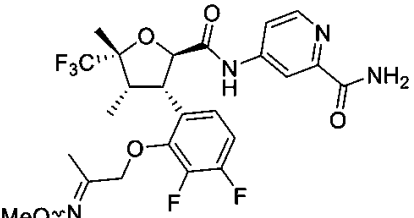
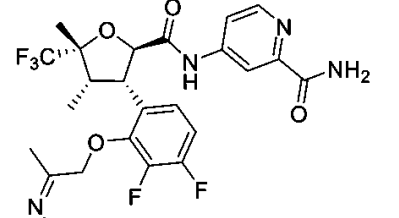
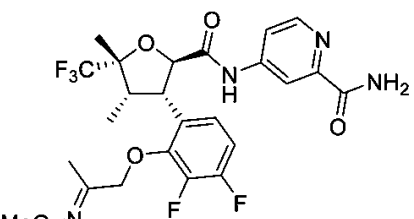
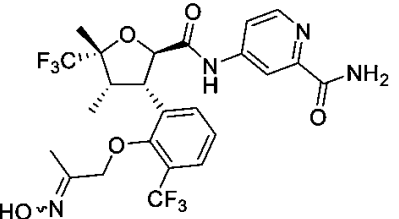
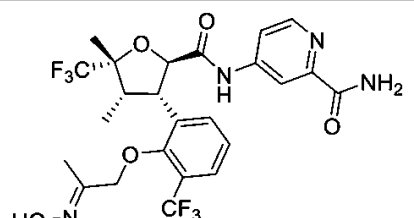
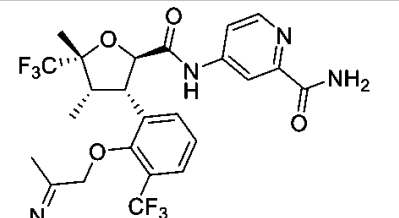
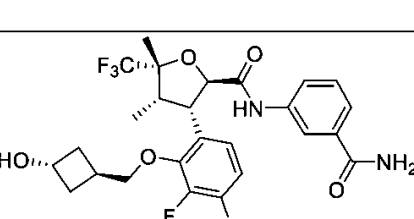
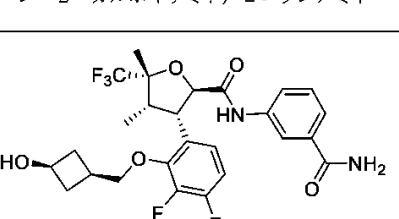
20

30

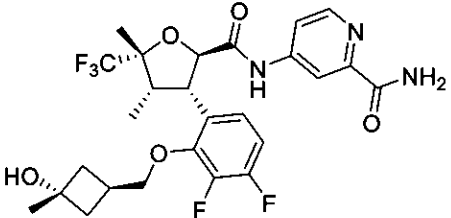
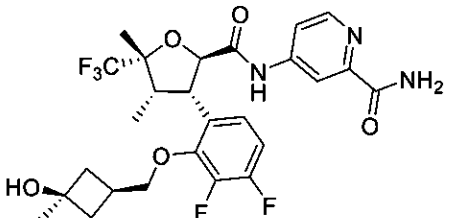
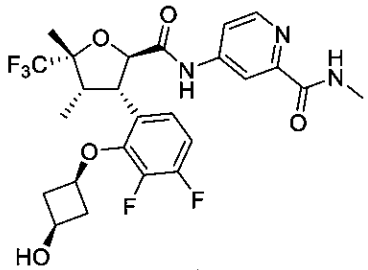
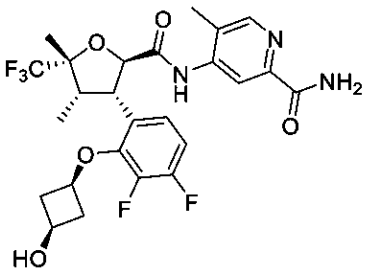
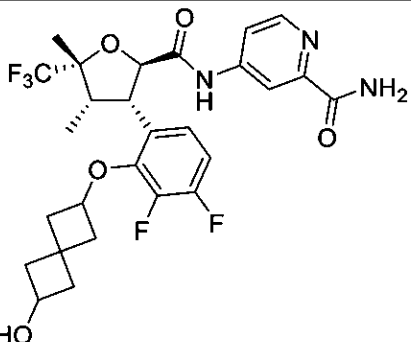
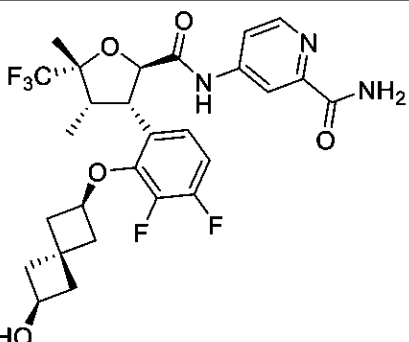
40

50

【表 1 - 3 5】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(メトキシイミノ)プロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((Z)-2-(メトキシイミノ)プロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((E)-2-(メトキシイミノ)プロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(ヒドロキシイミノ)プロポキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((E)-2-(ヒドロキシイミノ)プロポキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((Z)-2-(ヒドロキシイミノ)プロポキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	30
 (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-2-(((1R, 3S)-3-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-2-(((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	40

【表 1 - 3 6】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((1R, 3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((1S, 3R)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((1S, 3R)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリンアミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((6-ヒドロキシスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(((2R, 4S, 6R)-6-ヒドロキシスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド

10

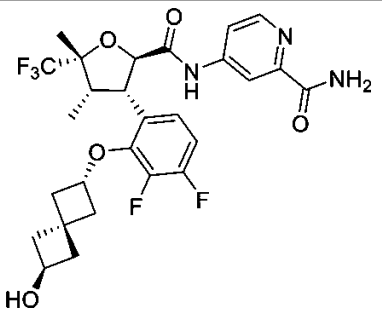
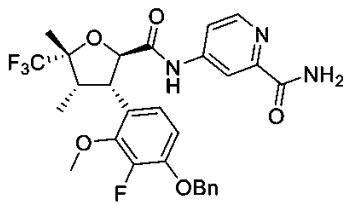
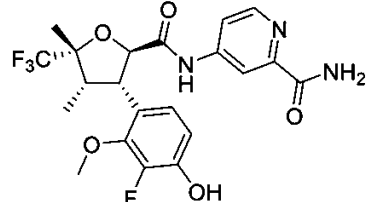
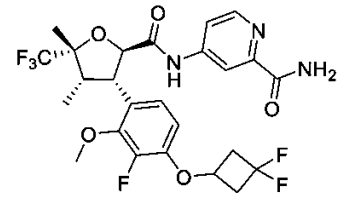
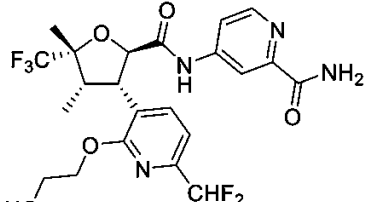
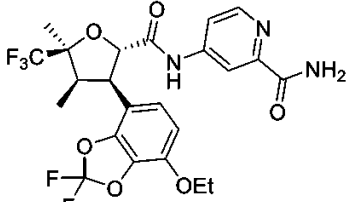
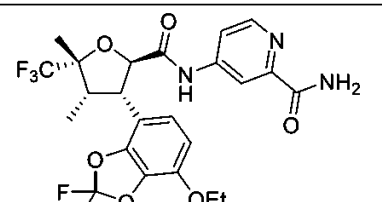
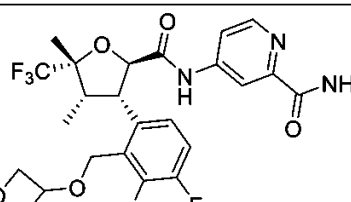
20

30

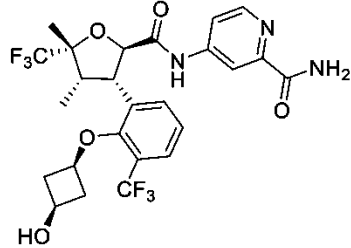
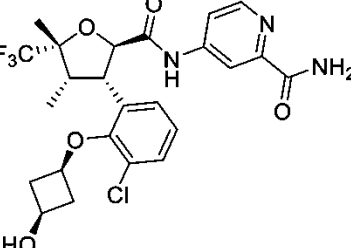
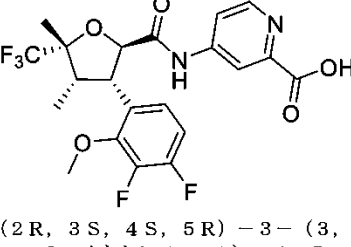
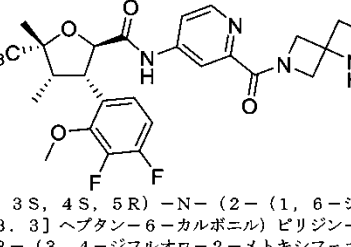
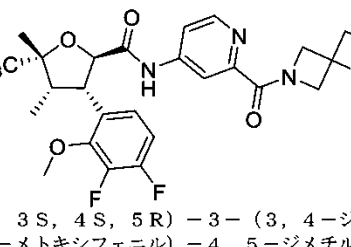
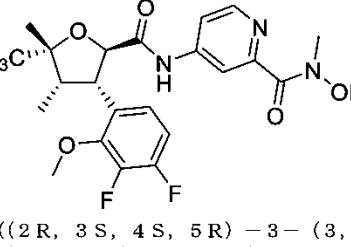
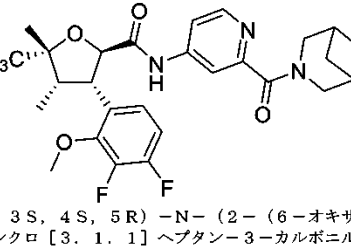
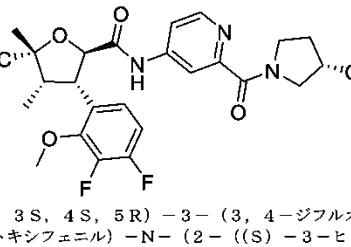
40

50

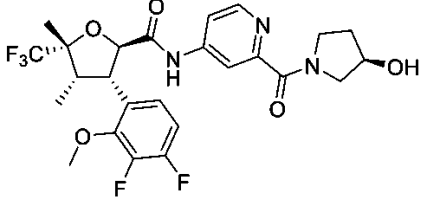
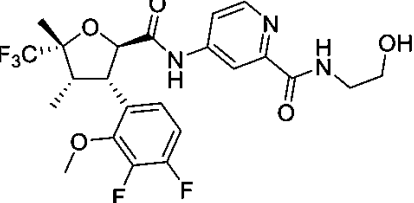
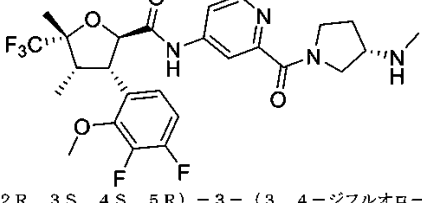
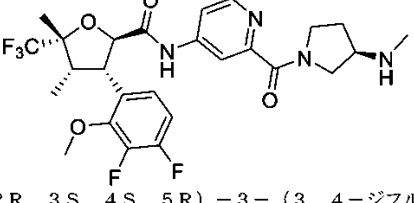
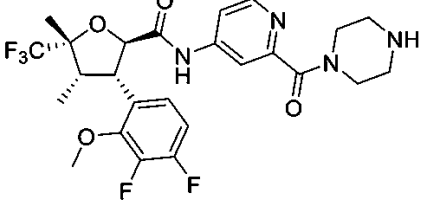
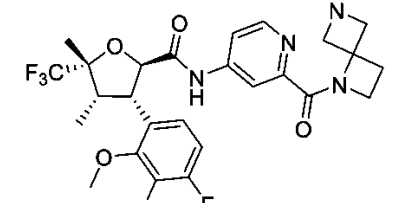
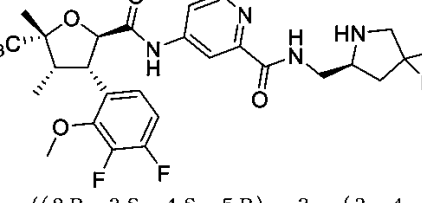
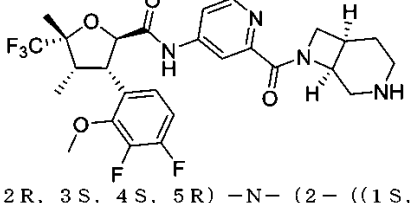
【表 1 - 3 7】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((2S, 4R, 6S)-6-ヒドロキシピロ[3, 3]ヘプタン-2-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ベンジロキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(3, 3-ジフルオロシクロプロトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	20
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2S, 3R, 4R, 5S)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	30
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((オキセタン-3-イルオキシ)メチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	40

【表 1 - 3 8】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1s, 3R)-3-ヒドロキシシクロプロトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-クロロ-2-((1s, 3R)-3-ヒドロキシシクロプロトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸	 (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-(1, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
 (2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-N-(2-(1-メチル-1, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-ヒドロキシー-N-メチルピコリンアミド	30
 (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	40

【表 1 - 3 9】

 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - N - (2-ヒドロキシエチル) ピコリンアミド
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2-((S)-3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2-((R)-3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2- (ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - N - (2- (1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - N - (((S)-4, 4-ジフルオロピロリジン-2-イル)メチル) ピコリンアミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - N - (2- ((1S, 6R) - 3, 8-ジアザビシクロ [4. 2. 0] オクタン-8-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

10

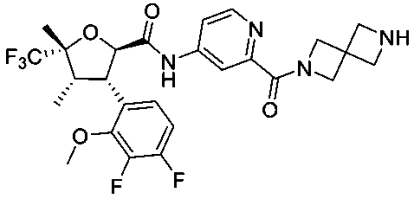
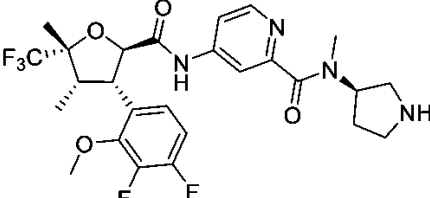
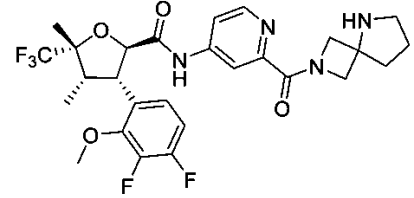
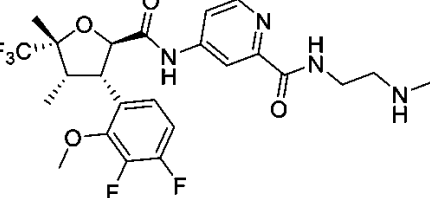
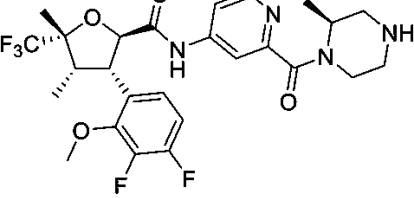
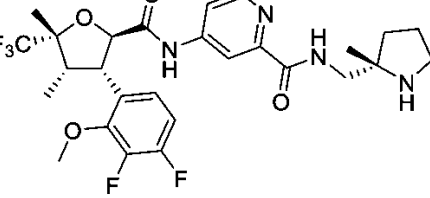
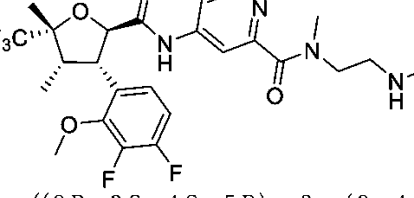
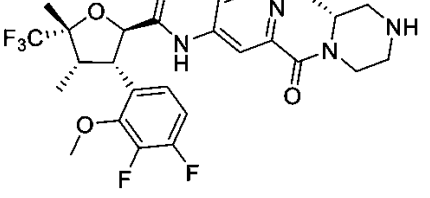
20

30

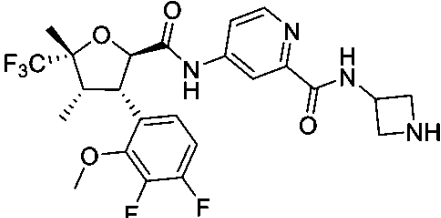
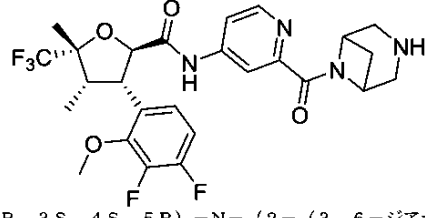
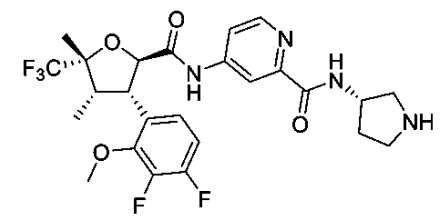
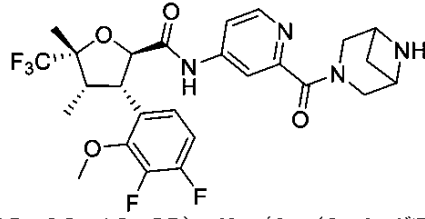
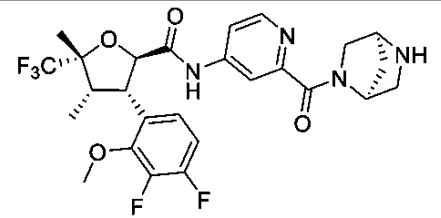
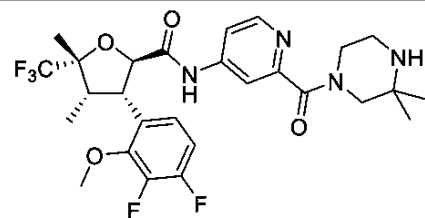
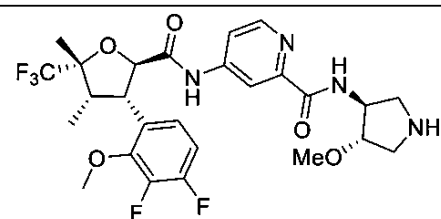
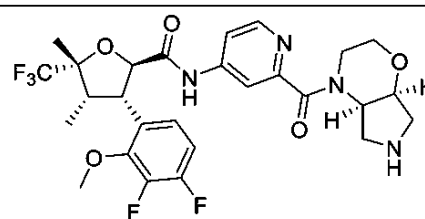
40

50

【表 1 - 40】

 (2R, 3S, 4S, 5R) -N- (2- (2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル) ピリジン-4-イル) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4- ((2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) -N-メチル-N- ((R) -ピロリジン-3-イル) ピコリンアミド	10
 (2R, 3S, 4S, 5R) -N- (2- (2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) ピリジン-4-イル) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4- ((2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) -N- (2- (メチルアミノ) エチル) ピコリンアミド	20
 (2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-N- (2- ((S) -2-メチルピペラジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4- ((2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) -N- (((S) -2-メチルピロリジン-2-イル) メチル) ピコリンアミド	30
 4- ((2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) -N-メチル-N- (2- (メチルアミノ) エチル) ピコリンアミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-N- (2- ((R) -2-メチルピペラジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	40

【表 1 - 4 1】

 N- (アゼチジン-3-イル) -4- ((2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) -N- (2- (3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボニル) ピリジン-4-イル) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 4- ((2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) -N- ((S) -ピロリジン-3-イル) ピコリンアミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) -N- (2- (3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-カルボニル) ピリジン-4-イル) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R, 3S, 4S, 5R) -N- (2- ((1S, 4S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボニル) ピリジン-4-イル) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -N- (2- (3, 3-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 4- ((2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) -N- ((3S, 4S) -4-メトキシピロリジン-3-イル) ピコリンアミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-N- (2- ((4aR, 7aS) -オクタヒドロピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボニル) ピリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

10

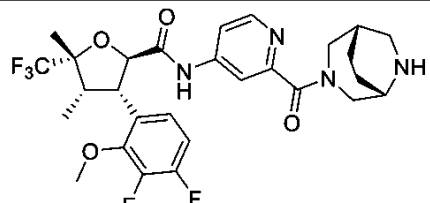
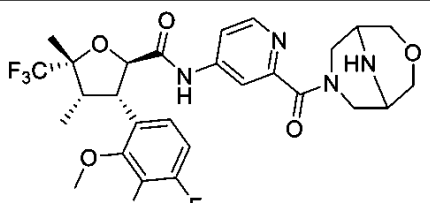
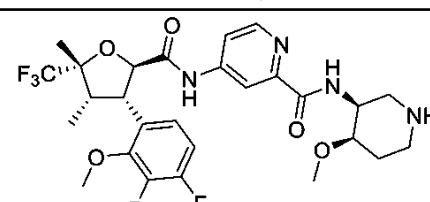
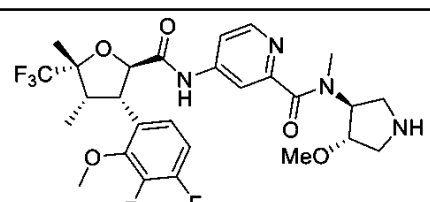
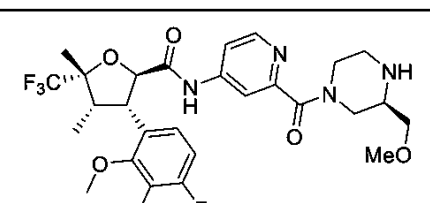
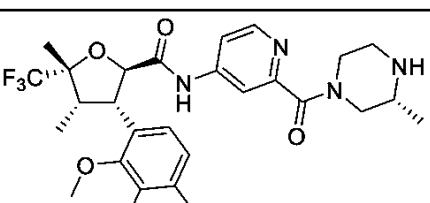
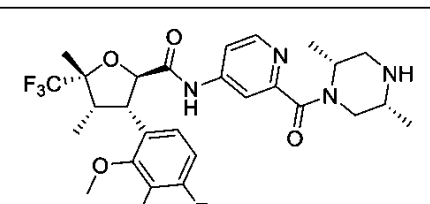
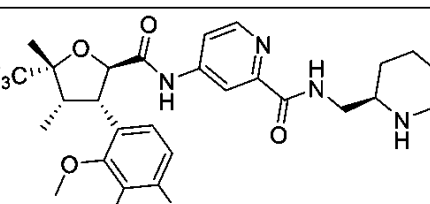
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

 (2R, 3S, 4S, 5R) -N-(2-((1S, 5S)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) -N-(2-(3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S, 4R)-4-メトキシピペリジン-3-イル)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S, 4S)-4-メトキシピロリジン-3-イル)-N-メチルピコリンアミド
 (2R, 3S, 4S, 5R) -3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((R)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) -3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-((R)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R, 3S, 4S, 5R) -3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((2R, 5R)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-(((R)-ピペリジン-2-イル)メチル)ピコリンアミド

10

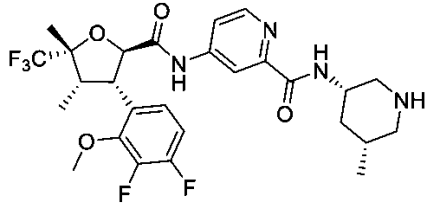
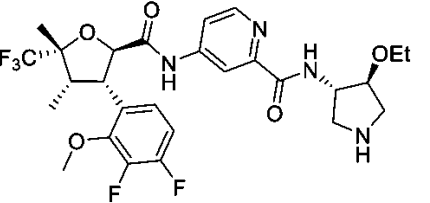
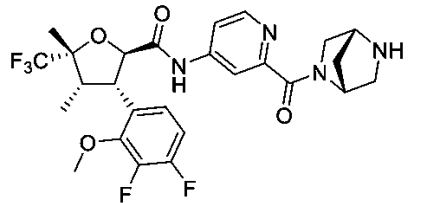
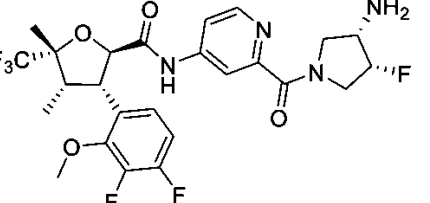
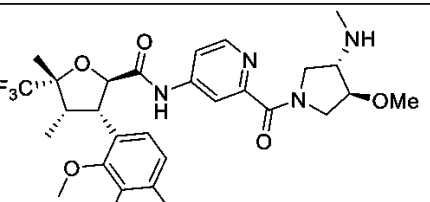
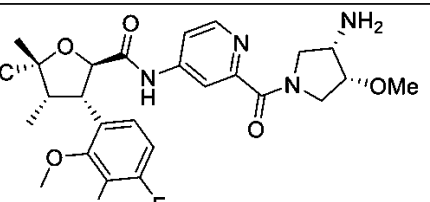
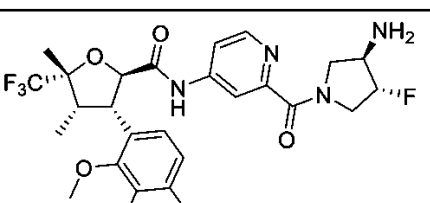
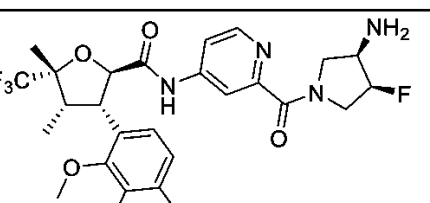
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S, 5R)-5-メチルピペリジン-3-イル)ピコリンアミド	 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S, 4S)-4-エトキシピペリジン-3-イル)ピコリンアミド
 (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-((3S, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((3S, 4S)-3-メトキシ-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-((3S, 4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-((3R, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-((3R, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

10

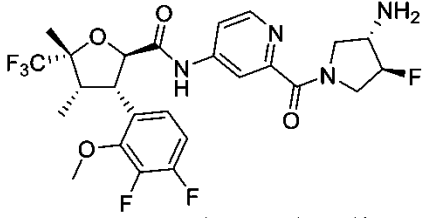
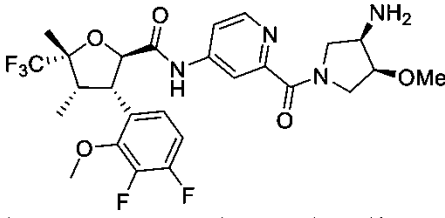
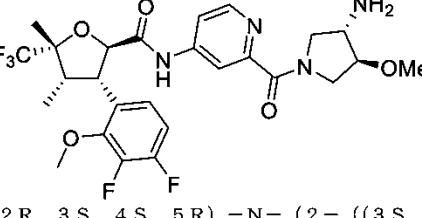
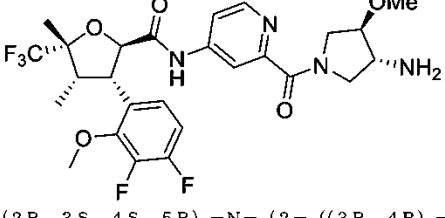
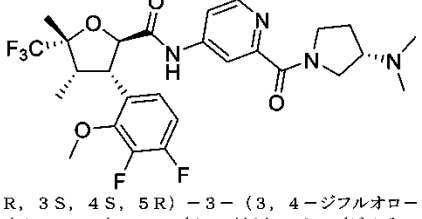
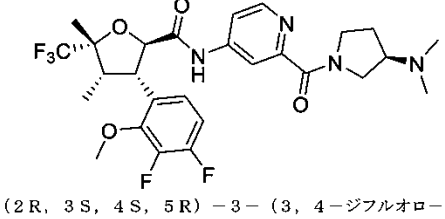
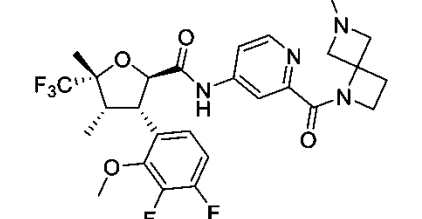
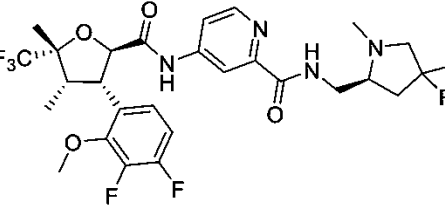
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

 (2R, 3S, 4S, 5R) -N-(2-((3S, 4S) -3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) -N-(2-((3R, 4S) -3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R, 3S, 4S, 5R) -N-(2-((3S, 4S) -3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) -N-(2-((3R, 4R) -3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R, 3S, 4S, 5R) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -N-(2-((S) -3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -N-(2-((R) -3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R, 3S, 4S, 5R) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-N-(2-(6-メチル-1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) -5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 N-(((S) -4, 4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メチル) -4-((2R, 3S, 4S, 5R) -3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド

10

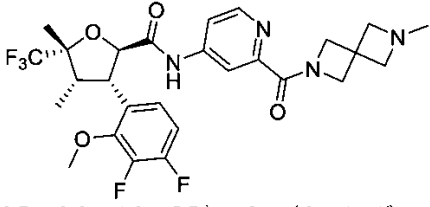
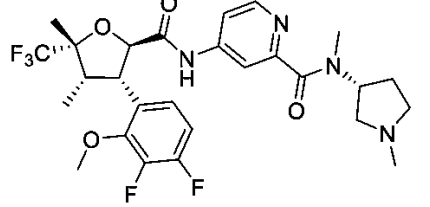
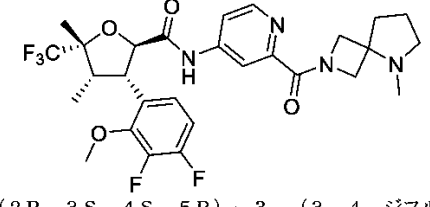
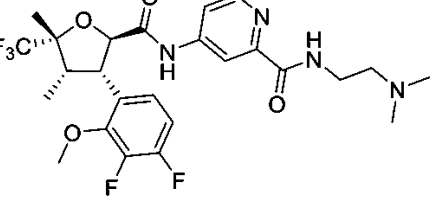
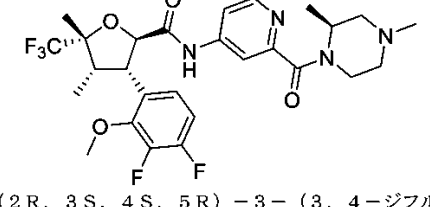
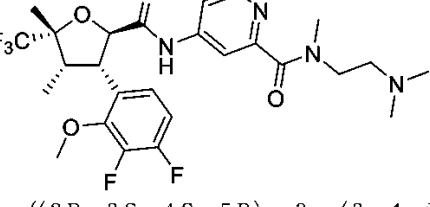
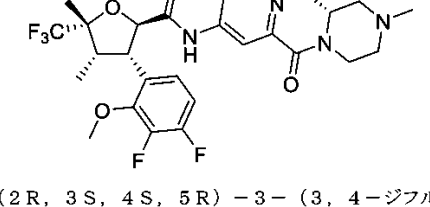
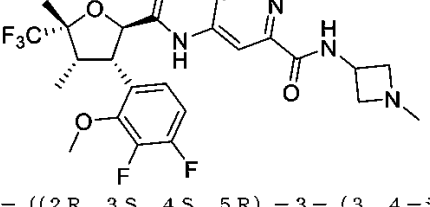
20

30

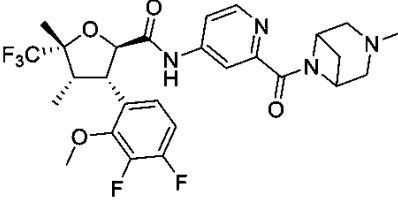
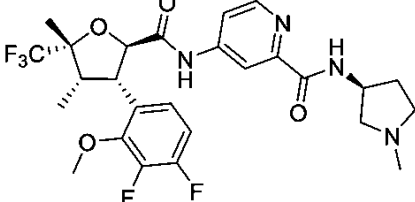
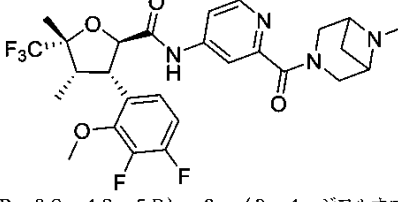
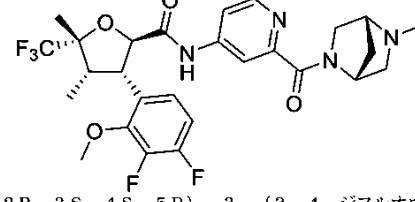
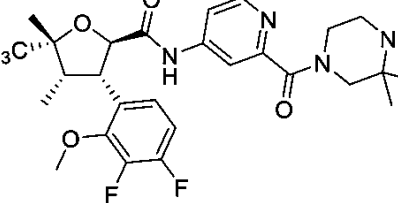
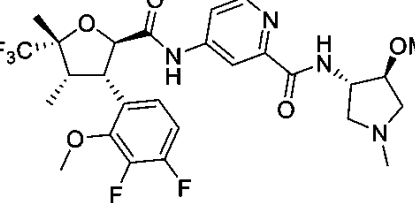
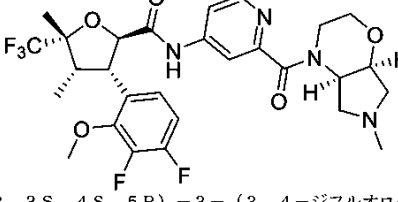
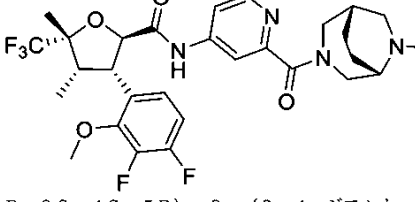
40

50

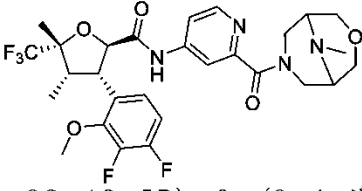
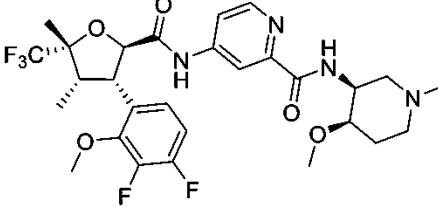
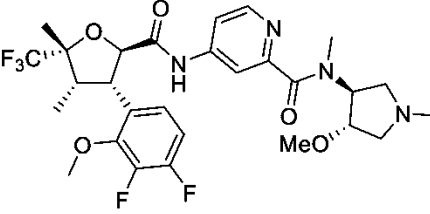
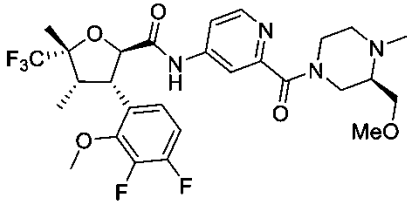
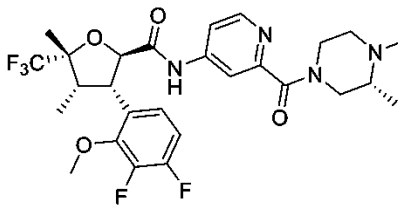
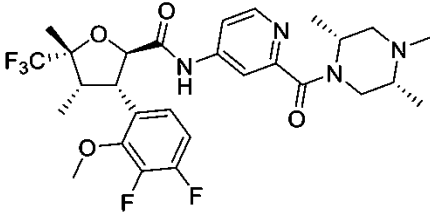
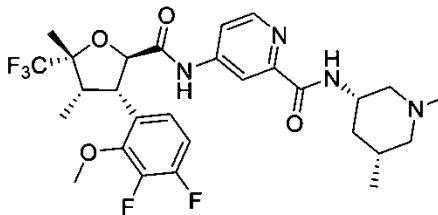
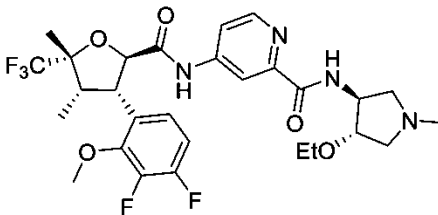
【表 1 - 4 5】

 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N-(2-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - N-メチル-N-((R) - 1-メチルピロリジン-3-イル) ピコリンアミド	10
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N-(2-(5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - N-(2-(ジメチルアミノ) エチル) ピコリンアミド	20
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N-(2-((S) - 2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - N-(2-(ジメチルアミノ) エチル) - N-メチルピコリンアミド	30
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N-(2-((R) - 2, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - N-(1-メチルアゼチン-3-イル) ピコリンアミド	40

【表 1 - 4 6】

 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2 - (3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) -N - ((S) - 1-メチルピロリジン-3-イル) ピコリンアミド	10
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2 - (6-メチル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2 - ((1R, 4R) - 5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) -N - (2 - (3, 3, 4-トリメチルピペラジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) -N - ((3S, 4S) - 4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル) ピコリンアミド	30
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2 - ((4aR, 7aS) - 6-メチルオクタヒドロピロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン-4-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2 - ((1S, 5S) - 6-メチル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	40

【表 1 - 4 7】

 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N-(2-(9-メチル-3-オキサ-7, 9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - N - ((3S, 4R) - 4-メトキシ-1-メチルピペリジン-3-イル)ピコリンアミド
 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - N - ((3S, 4S) - 4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル) - N-メチルピコリンアミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((R) - 3 - (メトキシメチル) - 4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((R) - 3, 4-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) - N - (2 - ((2R, 5R) - 2, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - N - ((3S, 5R) - 1, 5-ジメチルピペリジン-3-イル)ピコリンアミド	 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) - N - ((3S, 4S) - 4-エトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピコリンアミド

10

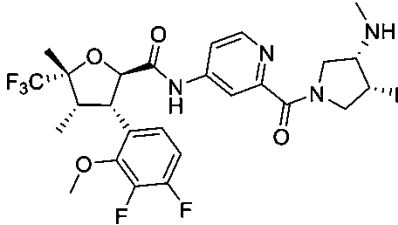
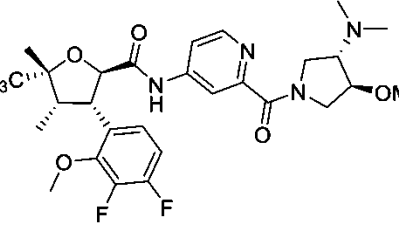
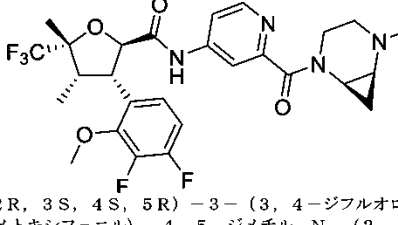
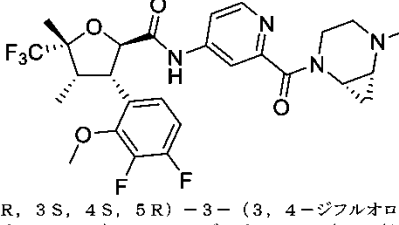
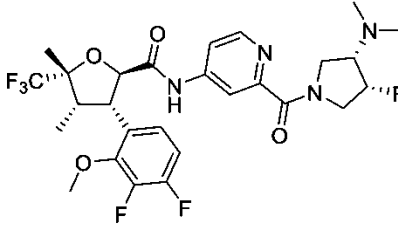
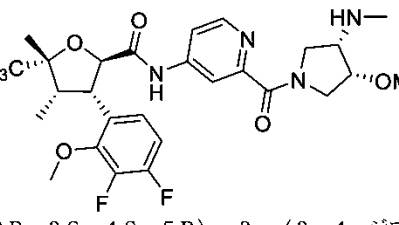
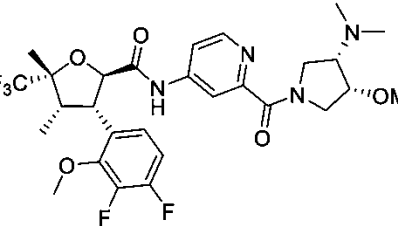
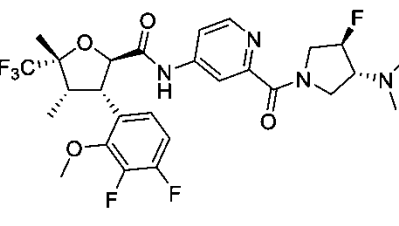
20

30

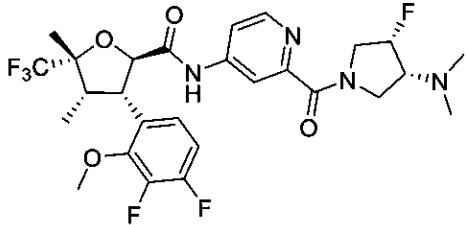
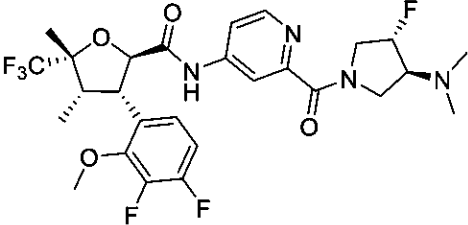
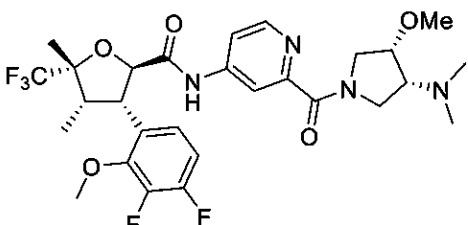
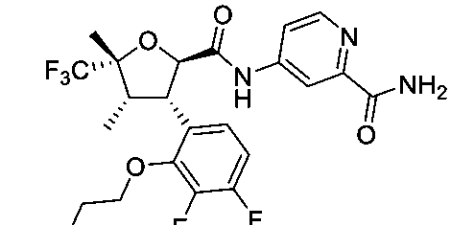
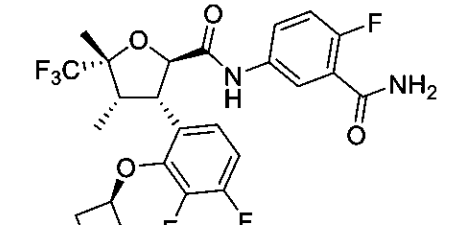
40

50

【表 1 - 4 8】

 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((3R, 4S) - 3-フルオロ-4 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((3S, 4S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4-メトキシピロリジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2 - ((1R, 6S) - 5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン-2-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-N - (2 - ((1S, 6R) - 5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン-2-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((3S, 4R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4-フルオロピロリジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((3R, 4S) - 3-メトキシ-4 - (メチルアミノ) ピロリジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((3S, 4R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4-メトキシピロリジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((3R, 4R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4-フルオロピロリジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	40

【表 1 - 4 9】

 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((3R, 4S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((3S, 4S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	10
 (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((3R, 4S) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2 - (2 - (アゼチジン-1-イル) エトキシ) - 3, 4-ジフルオロフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	20
 (2R, 3S, 4S, 5R) - N - (3-カルバモイル-4-フルオロフェニル) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2 - ((1S, 3R) - 3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	(空白)	30

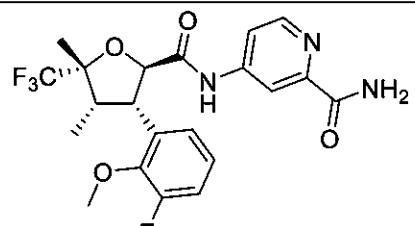
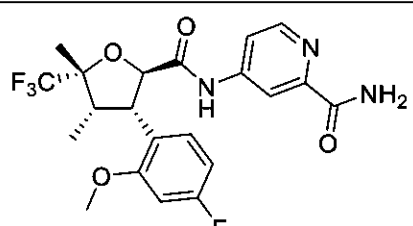
【0095】

いくつかの実施形態では、本発明は、表 B から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、表 B から選択される化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

40

【表 2】

表B. 化合物構造及び名称。

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

10

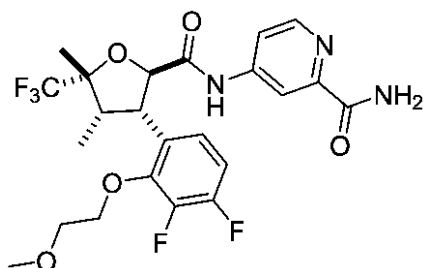
【0096】

いくつかの実施形態では、本発明は、表A若しくは表Bから選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、表A又は表Bから選択される化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0097】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化36】



20

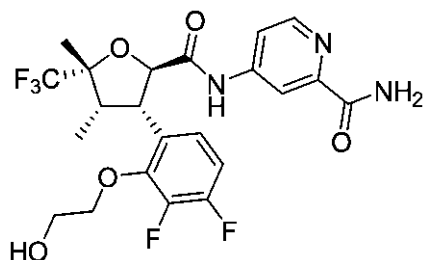
又はその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、*rac*-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドが実施例1に記載されるようにSFCによって分離される場合、第2の溶出異性体の絶対立体化学を有する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

30

【0098】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化37】



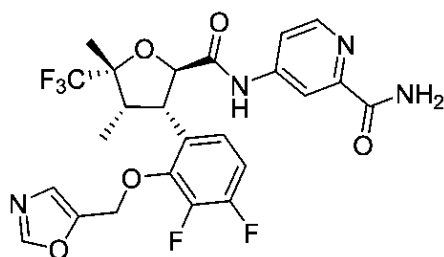
40

及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0099】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、
【化 3 8】

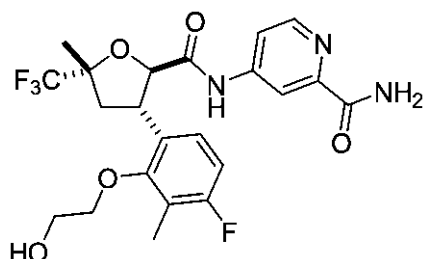


10

及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0100】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、
【化 3 9】



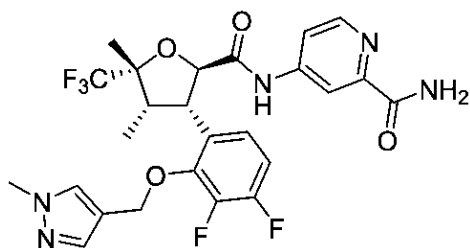
20

又はその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、*rac*-4-((2*R*, 3*S*, 5*R*)-3-((4-フルオロ-2-((2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドが実施例 5 に記載されるように SFC によって分離される場合、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

30

【0101】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、
【化 4 0】



40

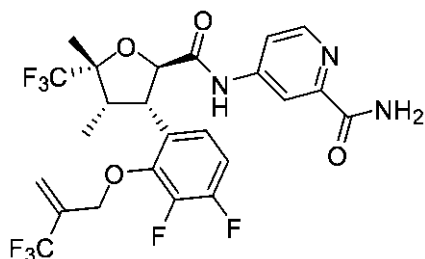
及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0102】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

50

【化 4 1】



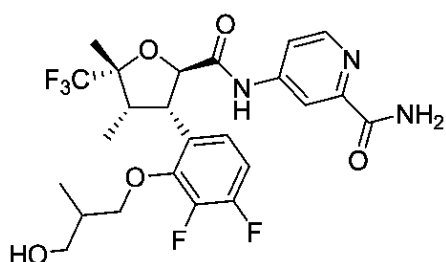
及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

10

【0103】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 4 2】



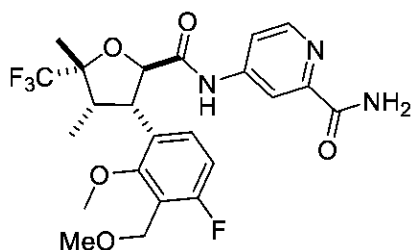
20

及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0104】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 4 3】



30

又はその薬学的に許容される塩に関し、化合物は、*rac*-4-((2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-(メトキシメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドが実施例 13 に記載されるように SFC によって分離される場合、第 2 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

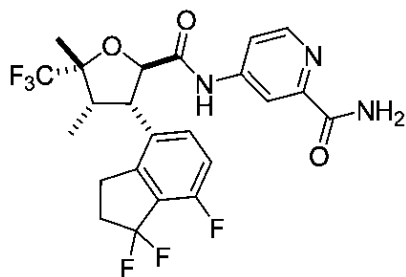
40

【0105】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

50

【化 4 4】

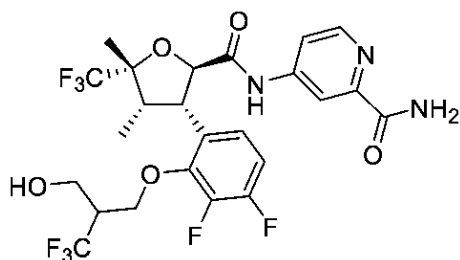


又はその薬学的に許容される塩に関し、*rac*-4-((2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4, 5-ジメチル-3-(1, 1, 7-トリフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド及び*rac*-4-((2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-4, 5-ジメチル-3-(1, 1, 7-トリフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドの混合物が実施例 13 に記載されるように SFC によって分離される場合、化合物は第 3 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0106】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 4 5】

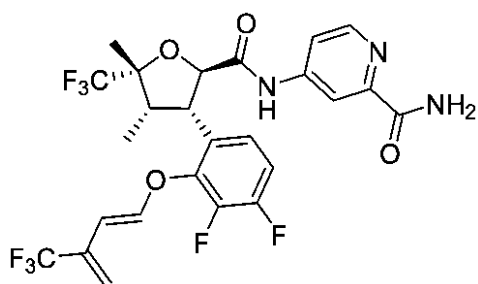


及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0107】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 4 6】

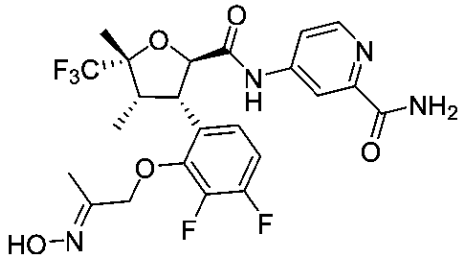


及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

【0108】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 4 7】



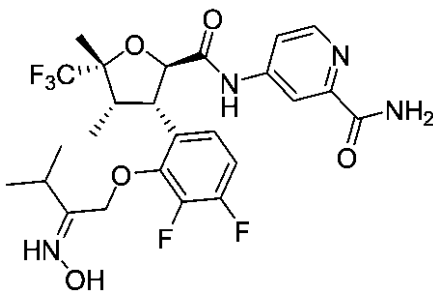
及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

10

【0109】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 4 8】



20

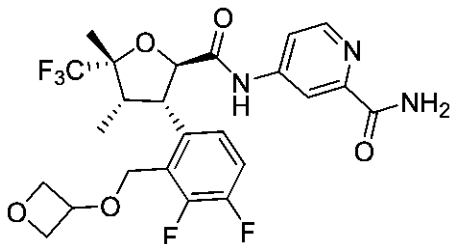
又はその薬学的に許容される塩に関し、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((E)-2-(ヒドロキシイミノ)-3-メチルブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド及び4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((Z)-2-(ヒドロキシイミノ)-3-メチルブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドを含む、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(ヒドロキシイミノ)-3-メチルブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドの幾何異性体の混合物が、実施例 21 に記載されるように SFC によって分離される場合、化合物は第 1 の溶出異性体の絶対立体化学を有する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」とであるとみなされる。

30

【0110】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 4 9】



40

及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明

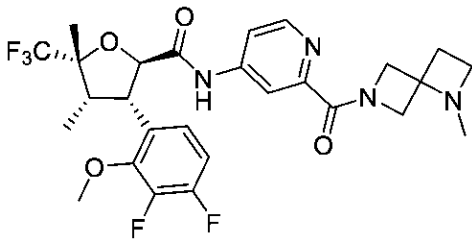
50

の化合物」であるとみなされる。

【0111】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化50】



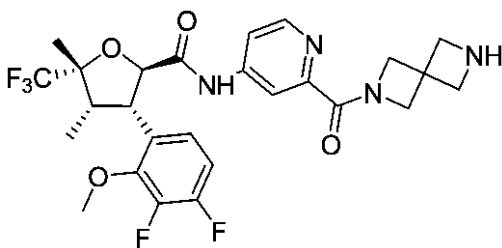
10

及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」であるとみなされる。

【0112】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化51】



20

及びその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。他の実施形態では、本発明は、前述の化合物のトリフルオロ酢酸塩に関する。こうした化合物は、その用語が本明細書で使用されるため、「本発明の化合物」であるとみなされる。

【0113】

塩、組成物、使用、製剤、投与、及び追加の薬剤

薬学的に許容される塩及び組成物

本明細書で議論されるように、本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤である、化合物及びその薬学的に許容される塩を提供し、したがって、本化合物及びその薬学的に許容される塩は、これらに限定されないが、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腱膜瘤切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈を含む疾患、障害、及び状態の治療に有用である。したがって、本発明の別の態様では、医薬組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含み、必要に応じて、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを含む。ある特定の実施形態では、これらの組成物は、必要に応じて、1つ以上の追加の治療薬を更に含む。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャネル阻害剤である。

30

40

【0114】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒト及び下等動物の組織と接触しての使用に好適であり、かつ合理的な利益／リスク比に見合った塩を指す。本発明の化合物の「薬学的に許容される塩」は、レシipientへの投与時に、本開示の化合物又は阻害活性代謝物若しくはその残基を直接的又は間接的のいずれかで提供することが

50

可能である、任意の非毒性の塩を含む。塩は、純粋な形態、1つ以上の他の物質との混合物（例えば、溶液、懸濁液、又はコロイド）、又は水和物、溶媒和物、若しくは共結晶の形態であってもよい。本明細書で使用される場合、「阻害活性代謝物又はその残基」という用語は、代謝物又はその残基が電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤でもあることを意味する。

【0115】

薬学的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、参照により本明細書に組み込まれる J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 に詳細に薬学的に許容される塩を記載する。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機及び有機酸並びに塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される無毒の酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸で形成されるか、又はイオン交換などの当該技術分野で使用されている他の方法を使用することによって形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩 (camphorate)、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び N^+ (C_{1-4} アルキル) $_4$ 塩を含む。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。更なる薬学的に許容される塩には、適切である場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリアルスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

【0116】

本明細書で使用される場合、本発明の薬学的に許容される組成物は、加えて、本明細書で使用されるように、望まれる特定の剤形に適した、あらゆる全ての溶媒、希釈剤、又は他の液体ビヒクル、分散補助剤若しくは懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤若しくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (MacK Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に許容される組成物の製剤化に使用される様々な担体及びその調製のための既知の技術を開示する。任意の従来の担体媒体が、例えば、任意の望ましくない生物学的効果をもたらすか、又はそうでなければ薬学的に許容される組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどによって、本発明の化合物と不適合性になる場合を除いて、その使用が本開示の範囲内であることが企図される。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、これらに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、又は電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩）、コロイド状シ

リカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース）、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン）、セルロース及びその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース）、粉末トラガント、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤（例えば、ココアバター及び座薬ワックス）、油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油）、グリコール（例えば、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール）、エステル（例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル）、寒天、緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張生理食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝溶液、並びに他の非毒性の適合性滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、及び芳香剤が挙げられ、保存剤及び抗酸化剤もまた、配合者の判断に従って組成物中に存在し得る。

10

【0117】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を特徴とする。

【0118】

別の態様では、本発明は、治療有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩と、1つ以上の薬学的に許容される担体又はビヒクルとを含む医薬組成物を特徴とする。

20

【0119】

化合物並びに薬学的に許容される塩及び組成物の使用

別の態様では、本発明は、対象において電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法を特徴とし、方法は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を対象に投与することを含む。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、N a v 1 . 8 である。

【0120】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腱膜瘤切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

30

【0121】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、又は心不整脈を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0122】

更に別の態様では、本発明は、腸の疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、腸の疼痛は、炎症性腸疾患疼痛、クローン病の疼痛、又は間質性膀胱炎の疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

40

【0123】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、神経障害性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、又は特発性小径線維ニューロパチーを含む。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチ

50

ー（例えば、糖尿病性末梢ニューロパチー）を含む。本明細書で使用される場合、「特発性小径線維ニューロパチー」という語句は、任意の小径線維ニューロパチーを含むと理解されるものとする。

【0124】

更に別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、痛みを伴うHIV関連感覚神経障害、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断手術後の疼痛、幻肢痛、痛みを伴う神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼損傷、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経引き抜き損傷、腕神経叢引き抜き損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物療法誘発性神経障害、がん化学療法誘発性神経障害、抗レトロウイルス療法誘発性神経障害；脊髄損傷後の疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチー、又は三叉神経・自律神経性頭痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

10

【0125】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、筋骨格系疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、筋骨格系疼痛は、変形性関節症を含む。

【0126】

更に別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、筋骨格系疼痛は、変形性関節症、背痛、冷痛、熱傷疼痛、又は歯痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

20

【0127】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛又は外陰痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0128】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

30

【0129】

更に別の態様では、本発明は、特発性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0130】

更に別の態様では、本発明は、病的な咳を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

40

【0131】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、急性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

【0132】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、

50

又はその医薬組成物を投与することを含む、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とする。

【0133】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、腱膜瘤切除術の疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とする。

【0134】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、ヘルニア縫合術の疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とする。

【0135】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、腹壁形成術の疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とする。

【0136】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、内臓痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

【0137】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、神経変性疾患を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は、多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピット・ホプキンス症候群（P T H S）を含む。

【0138】

更に別の態様では、本発明は、対象が、有効量の化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬で治療される方法を特徴とする。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0139】

別の態様では、本発明は、生体試料中の電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法を特徴とし、方法は、生体試料を、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物と接触させることを含む。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、 $Na_v 1.8$ である。

【0140】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、亜急性及び慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、痛覚変調性疼痛、関節炎、片頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、带状疱疹神経痛、一般的な神経痛、てんかん、てんかんの状態、神経変性障害、精神科障害、不安、うつ病、双極性障害、筋強直症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調症、多発性硬化症の中枢性神経障害性疼痛及び過敏性腸症候群、失禁、病的な咳、内臓痛、変形性関節症、疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、不特定の慢性背痛、頭痛、頸部痛、中等度の疼痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、慢性がん疼痛及びがん突出痛を含むがん疼痛、脳卒中（例えば、脳卒中後の中枢性神経障害性疼痛）、外傷性頸部症候群、脆弱性骨折、脊椎骨折、強直性脊椎炎、天疱瘡、レイノー病、強皮症、全身性エリテマトーデス、表皮水疱症、痛風、若年性特発性関節炎、流涎骨症、リウマチ性多発筋痛症、壊疽性膿皮症、慢性的な広範囲の疼痛、びまん性特発性骨増殖症、椎間板変性症／

10

20

30

40

50

ヘルニア痛、神経根障害、椎間関節症候群、脊椎手術失敗症候群、熱傷、手根管症候群、パジェット病の疼痛、脊柱管狭窄症、脊椎椎間板炎、横断性脊髄炎、エーラス・ダンロス症候群、ファブリー病、肥満細胞症、神経線維腫症、眼神経障害性疼痛、サルコイドーシス、脊椎分離症、脊椎すべり症、化学療法誘発性口腔粘膜炎、シャルコー関節症、顎関節症、痛みを伴う人工膝関節置換術、非心臓性胸痛、陰部、腎疝痛、胆道疾患、血管性下肢潰瘍、パーキンソン病での疼痛、アルツハイマー病での疼痛、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、又は異常な胃腸運動を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩又はその医薬組成物を投与することを含む。

10

【0141】

別の態様では、本発明は、大腿骨がんの疼痛、非悪性慢性骨痛、関節リウマチ、変形性関節症、脊髄狭窄症、神経障害性腰痛、筋膜性疼痛症候群、線維筋痛症、顎関節痛、慢性内臓痛、腹部痛、脾臓の疼痛、IBSの疼痛、慢性及び急性頭痛の疼痛、片頭痛、緊張性頭痛、群発頭痛、慢性及び急性神経障害性疼痛、带状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、HIV関連神経障害、三叉神経痛、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、遺伝性感覚神経障害、末梢神経損傷、痛みを伴う神経腫、異所性の近位及び遠位分泌物、神経根症、化学療法誘発性神経障害性疼痛、放射線療法誘発性神経障害性疼痛、持続性／慢性の術後の疼痛（例えば、切断手術後、開胸術後、心臓手術後）、乳房切除後の疼痛、中枢性疼痛、脊髄損傷の疼痛、脳卒中後の疼痛、視床痛、幻肢痛（例えば、下肢、上肢、乳房の切除後）、難治性疼痛、急性疼痛、急性術後疼痛、急性筋骨格系疼痛、関節痛、機械性腰痛、頸部痛、腱鞘炎、損傷の疼痛、運動の疼痛、急性内臓痛、腎盂腎炎、虫垂炎、胆嚢炎、腸閉塞、ヘルニア、胸痛、心臓痛、骨盤の疼痛、腎疝痛の疼痛、急性産科痛、陣痛、帝王切開の疼痛、急性炎症性疼痛、熱傷の疼痛、外傷性疼痛、急性間欠性疼痛、子宮内膜症、急性带状疱疹の疼痛、鎌状赤血球症、急性脾炎、突出痛、口腔顔面痛、副鼻腔炎の疼痛、歯痛、多発性硬化症（MS）の疼痛、うつ病での疼痛、ハンセン病の疼痛、ベーチェット病の疼痛、有痛脂肪症、静脈炎の疼痛、ギラン・バレー症候群の疼痛、痛む脚と動く足趾、ハグルンド症候群、肢端紅痛症の疼痛、ファブリー病の疼痛、膀胱及び泌尿生殖器疾患、尿失禁、病的な咳、過活動膀胱、膀胱痛症候群、間質性膀胱炎（IC）、前立腺炎、局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）II型、広範囲の疼痛、発作性激痛、掻痒症、耳鳴り、又は狭心症誘発性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩又はその医薬組成物を投与することを含む。

20

30

【0142】

使用のための化合物、薬学的に許容される塩、及び組成物

別の態様では、本発明は、薬剤として使用するための本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0143】

別の態様では、本発明は、対象における電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、 $Na_v1.8$ である。

40

【0144】

別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とする。

【0145】

別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性

50

疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、又は心不整脈を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とする。

【0146】

別の態様では、本発明は、腸の疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、腸の疼痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛、又は間質性膀胱炎の疼痛を含む。

【0147】

別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、又は特発性小径線維ニューロパチーを含む。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチー（例えば、糖尿病性末梢ニューロパチー）を含む。本明細書で使用される場合、「特発性小径線維ニューロパチー」という語句は、任意の小径線維ニューロパチーを含むと理解されるものとする。

【0148】

別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とし、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、痛みを伴うHIV関連感覚神経障害、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断手術後の疼痛、幻肢痛、痛みを伴う神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼損傷、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経引き抜き損傷、腕神経叢引き抜き損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物療法誘発性神経障害、がん化学療法誘発性神経障害、抗レトロウイルス療法誘発性神経障害；脊髄損傷後の疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチー、又は三叉神経・自律神経性頭痛を含む。

【0149】

別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、筋骨格系疼痛は、変形性関節症を含む。

【0150】

別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、筋骨格系疼痛は、変形性関節症、背痛、冷痛、熱傷の疼痛、又は歯痛を含む。

【0151】

別の態様では、本発明は、炎症性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛又は外陰痛を含む。

【0152】

別の態様では、本発明は、炎症性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含む。

【0153】

別の態様では、本発明は、特発性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含む。

10

20

30

40

50

【0154】

別の態様では、本発明は、病的な咳を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0155】

別の態様では、本発明は、急性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

【0156】

別の態様では、本発明は、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とする。

【0157】

別の態様では、本発明は、腱膜瘤切除術の疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0158】

別の態様では、本発明は、ヘルニア縫合術の疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0159】

別の態様では、本発明は、腹壁形成術の疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0160】

別の態様では、本発明は、内臓痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

【0161】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は、多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピット・ホプキンス症候群（P T H S）を含む。

【0162】

別の態様では、本発明は、対象は、有効量の化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬で治療される方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0163】

別の態様では、本発明は、生体試料中の電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、方法は、生体試料を、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物と接触させることを含む。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、 $Na_v1.8$ である。

【0164】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、亜急性及び慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、痛覚変調性疼痛、関節炎、片頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、带状疱疹神経痛、一般的な神経痛、てんかん、てんかんの状態、神経変性障害、精神科障害、不

10

20

30

40

50

安、うつ病、双極性障害、筋強直症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調症、多発性硬化症の中枢性神経障害性疼痛及び過敏性腸症候群、失禁、病的な咳、内臓痛、変形性関節症、疱疹症後神経痛、糖尿病性神経障害、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、不特定の慢性背痛、頭痛、頸部痛、中等度の疼痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、慢性がん疼痛及びがん突出痛を含むがん疼痛、脳卒中（例えば、脳卒中後の中枢性神経障害性疼痛）、外傷性頸部症候群、脆弱性骨折、脊椎骨折、強直性脊椎炎、天疱瘡、レイノー病、強皮症、全身性エリテマトーデス、表皮水疱症、痛風、若年性特発性関節炎、流蠟骨症、リウマチ性多発筋痛症、壊疽性膿皮症、慢性的な広範囲の疼痛、びまん性特発性骨増殖症、椎間板変性症／ヘルニア痛、神経根障害、椎間関節症候群、脊椎手術失敗症候群、熱傷、手根管症候群、パジェット病の疼痛、脊柱管狭窄症、脊椎椎間板炎、横断性脊髄炎、エーラス・ダンロス症候群、ファブリー病、肥満細胞症、神経線維腫症、眼神経障害性疼痛、サルコイドーシス、脊椎分離症、脊椎すべり症、化学療法誘発性口腔粘膜炎、シャルコー関節症、顎関節症、痛みを伴う人工膝関節置換術、非心臓性胸痛、陰部、腎疝痛、胆道疾患、血管性下肢潰瘍、パーキンソン病での疼痛、アルツハイマー病での疼痛、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、又は異常な胃腸運動を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

10

20

【0165】

別の態様では、本発明は、大腿骨がんの疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊髄狭窄症；神経障害性腰痛；筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節痛；慢性内臓痛、腹部痛；脾臓の疼痛；IBSの疼痛；慢性及び急性頭痛の疼痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発頭痛；慢性及び急性神経障害性疼痛、带状疱疹後神経痛；糖尿病性神経障害；HIV関連神経障害；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥース神経障害；遺伝性感覚神経障害；末梢神経損傷；痛みを伴う神経腫；異所性の近位及び遠位分泌物；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；持続性／慢性の術後の疼痛（例えば、切断手術後、開胸術後、心臓手術後）、乳房切除後の疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷の疼痛；脳卒中後の疼痛；視床痛；幻肢痛（例えば、下肢、上肢、乳房の切除後）；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格系疼痛；関節痛；機械性腰痛；頸部痛；腱鞘炎；損傷の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤の疼痛、腎疝痛の疼痛、急性産科痛、陣痛；帝王切開の疼痛；急性炎症性疼痛、熱傷の疼痛、外傷性疼痛；急性間欠性疼痛、子宮内膜症；急性带状疱疹の疼痛；鎌状赤血球症；急性脾炎；突出痛；口腔顔面痛；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；うつ病での疼痛；ハンセン病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎の疼痛；ギラン・バレー症候群の疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症の疼痛；ファブリー病の疼痛；膀胱及び泌尿生殖器疾患；尿失禁、病的な咳；過活動膀胱；膀胱痛症候群；間質性膀胱炎（IC）；前立腺炎；局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）II型；広範囲の疼痛、発作性激痛、掻痒症、耳鳴り、又は狭心症誘発性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

30

40

【0166】

別の態様では、本発明は、三叉神経痛、ボトックスで治療された片頭痛、頸椎症性神経根症、後頭神経痛、腋窩ニューロパチー、橈骨ニューロパチー、尺骨ニューロパチー、腕神経叢障害、胸椎神経根障害、肋間神経痛、腰仙部神経根障害、腸骨鼠径神経痛、陰部神経痛、大腿ニューロパチー、感覚異常性大腿痛、伏在ニューロパチー、坐骨ニューロパチー、腓骨ニューロパチー、脛骨ニューロパチー、腰仙部神経叢障害、外傷性神経腫の断端痛、又は切断手術後の疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴

50

とする。

【0167】

薬剤の製造

別の態様では、本発明は、薬剤の製造のための本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物の使用を提供する。

【0168】

別の態様では、本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャネルは、 $Na_v1.8$ である。

【0169】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0170】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、又は心不整脈の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0171】

更に別の態様では、本発明は、腸の疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本明細書に記載の化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物の使用を提供し、腸の疼痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛、又は間質性膀胱炎の疼痛を含む。

【0172】

更に別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を提供する。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、又は特発性小径線維ニューロパチーを含む。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチー（例えば、糖尿病性末梢ニューロパチー）を含む。

【0173】

更に別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、痛みを伴うHIV関連感覚神経障害、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断手術後の疼痛、幻肢痛、痛みを伴う神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼損傷、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経引き抜き損傷、腕神経叢引き抜き損傷；複合性局所疼痛症候群、薬物療法誘発性神経障害、がん化学療法誘発性神経障害、抗レトロウイルス療法誘発性神経障害；脊髄損傷後の疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチー、又は三叉神経・自律神経性ニューロパチーを含む。

【0174】

更に別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、筋骨格系疼痛は、変形性関節症を含む。

10

20

30

40

50

【0175】

更に別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、筋骨格系疼痛は、変形性関節症、背痛、冷痛、熱傷の疼痛、又は歯痛を含む。

【0176】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための医薬品の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛又は外陰痛を含む。

10

【0177】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための医薬品の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含む。

【0178】

更に別の態様では、本発明は、特発性疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための医薬品の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含む。

【0179】

更に別の態様では、本発明は、病的な咳の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

20

【0180】

更に別の態様では、本発明は、急性疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

【0181】

更に別の態様では、本発明は、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

30

【0182】

更に別の態様では、本発明は、ヘルニア縫合術の疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0183】

更に別の態様では、本発明は、腱膜瘤切除術の疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

40

【0184】

更に別の態様では、本発明は、腹壁形成術の疼痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0185】

更に別の態様では、本発明は、内臓痛の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

【0186】

50

別の態様では、本発明は、神経変性疾患の治療又はその対象における重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は、多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピット・ホプキンス症候群（P T H S）を含む。

【0187】

更に別の態様では、本発明は、化合物又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬と組み合わせて使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

10

【0188】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、亜急性及び慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、痛覚変調性疼痛、関節炎、片頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、带状疱疹神経痛、一般的な神経痛、てんかん、てんかんの状態、神経変性障害、精神科障害、不安、うつ病、双極性障害、筋強直症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調症、多発性硬化症の中枢性神経障害性疼痛及び過敏性腸症候群、失禁、病的な咳、内臓痛、変形性関節症、疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、不特定の慢性背痛、頭痛、頸部痛、中等度の疼痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、慢性がん疼痛及びがん突出痛を含むがん疼痛、脳卒中（例えば、脳卒中後の中枢性神経障害性疼痛）、外傷性頸部症候群、脆弱性骨折、脊椎骨折、強直性脊椎炎、天疱瘡、レイノー病、強皮症、全身性エリテマトーデス、表皮水疱症、痛風、若年性特発性関節炎、流涎骨症、リウマチ性多発筋痛症、壊疽性膿皮症、慢性的な広範囲の疼痛、びまん性特発性骨増殖症、椎間板変性症／ヘルニア痛、神経根障害、椎間関節症候群、脊椎手術失敗症候群、熱傷、手根管症候群、パジェット病の疼痛、脊柱管狭窄症、脊椎椎間板炎、横断性脊髄炎、エーラス・ダンロス症候群、ファブリー病、肥満細胞症、神経線維腫症、眼神経障害性疼痛、サルコイドーシス、脊椎分離症、脊椎すべり症、化学療法誘発性口腔粘膜炎症、シャルコー関節症、顎関節症、痛みを伴う人工膝関節置換術、非心臓性胸痛、陰部、腎疝痛、胆道疾患、血管性下肢潰瘍、パーキンソン病での疼痛、アルツハイマー病での疼痛、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、又は異常な胃腸運動の治療又はその重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

20

30

【0189】

別の態様では、本発明は、大腿骨がんの疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊髄狭窄症；神経障害性腰痛；筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節痛；慢性内臓痛、腹部痛；脾臓の疼痛；IBSの疼痛；慢性及び急性頭痛の疼痛；片頭痛；緊張性頭痛；群発頭痛；慢性及び急性神経障害性疼痛、带状疱疹後神経痛；糖尿病性神経障害；HIV関連神経障害；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥース神経障害；遺伝性感覚神経障害；末梢神経損傷；痛みを伴う神経腫；異所性の近位及び遠位分泌物；神経根症；化学療法誘発性神経障害性疼痛；放射線療法誘発性神経障害性疼痛；持続性／慢性の術後の疼痛（例えば、切断手術後、開胸術後、心臓手術後）、乳房切除後の疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷の疼痛；脳卒中後の疼痛；視床痛；幻肢痛（例えば、下肢、上肢、乳房の切除後）；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格系疼痛；関節痛；機械性腰痛；頸部痛；腱鞘炎；損傷の疼痛；運動の疼痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤の疼痛、腎疝痛の疼痛、急性産科痛、陣痛；帝王切開の疼痛；急性炎症性疼痛、熱傷の疼痛、外傷性疼痛；急性間欠性疼痛、子宮内膜症；急性带状疱疹の疼痛；鎌状赤血球症；急性膀胱炎；突出痛；口腔顔面痛；副鼻腔炎の疼痛；歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；うつ病での疼痛；ハンセン病の疼痛；ベーチェット病

40

50

の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎の疼痛；ギラン・バレー症候群の疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症の疼痛；ファブリー病の疼痛；膀胱及び泌尿生殖器疾患；尿失禁、病的な咳；過活動膀胱；膀胱痛症候群；間質性膀胱炎（IC）；前立腺炎；局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）II型；広範囲の疼痛、発作性激痛、掻痒症、耳鳴り、又は狭心症誘発性疼痛の治療又はその重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0190】

別の態様では、本発明は、三叉神経痛、ボトックスで治療された片頭痛、頸椎症性神経根症、後頭神経痛、腋窩神経障害、橈骨神経障害、尺骨神経障害、腕神経叢障害、胸椎神経根障害、肋間神経痛、腰仙部神経根障害、腸骨鼠径神経痛、陰部神経痛、大腿神経障害、感覚異常性大腿痛、伏在神経障害、坐骨神経障害、腓骨神経障害、脛骨神経障害、腰仙部神経叢障害、外傷性神経腫の断端痛、又は切断手術後の疼痛の治療又はその重症度の軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

10

【0191】

化合物、薬学的に許容される塩、及び組成物の投与

本発明のある特定の実施形態では、「有効量」の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物は、上記に列挙される状態のうちの1つ以上を治療する又はその重症度を軽減するのに有効な量のものである。

20

【0192】

本発明の方法による化合物、塩、及び組成物は、本明細書に列挙される疼痛又は非疼痛疾患のうちの1つ以上を治療する又はその重症度を軽減するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び一般的な状態、状態の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、対象間で変化する。本発明の化合物、塩、及び組成物は、好ましくは、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、単位剤形で製剤化される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」という表現は、治療される対象に適切である物理的に個別の薬剤単位を指す。しかしながら、本発明の化合物、塩、及び組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の対象又は生物に対する特定の有効用量レベルは、治療される障害及び障害の重症度、用いられる特定の化合物又は塩の活性、用いられる特定の組成物；対象の年齢、体重、一般健康、性別、及び食事、用いられる特定の化合物又は塩の投与時間、投与経路、及び排泄速度、治療期間、用いられる特定の化合物又は塩と組み合わせて又はそれらと同時に使用される薬剤、並びに医療技術分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に依存するであろう。本明細書で使用される場合、「対象」又は「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、及び最も好ましくはヒトを意味する。

30

【0193】

本発明の薬学的に許容される組成物は、治療されている状態の重症度に応じて、ヒト及び他の動物に、経口的、直腸的、非経口的、大槽内、腔内、腹腔内、局所的（粉末、軟膏、又は液滴によって）、経口又は鼻腔スプレーとして頬側などに投与することができる。ある特定の実施形態では、本発明の化合物、塩、及び組成物は、所望の治療効果を得るために有効である、約0.001mg/kg～約1000mg/kgの投与量レベルで、1日1回以上、経口投与又は非経口投与されてもよい。

40

【0194】

経口投与用の液体剤形としては、これらに限定されないが、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが挙げられる。活性化合物又は塩に加えて、液体剤形は、例えば、水又は他の溶媒などの当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1

50

、3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステルなどの可溶化剤及び乳化剤、並びにそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、並びに芳香剤などのアジュバントも含み得る。

【0195】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水性懸濁液又は油性懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化されてもよい。滅菌注射用調製物はまた、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液、又はエマルジョンであってもよい。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒の中でも、水、リンゲル溶液（米国薬局方）、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。更に、滅菌固定油は、従来、溶媒又は懸濁媒体として用いられている。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無刺激固定油を用いることができる。更に、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用剤の調製に使用される。

【0196】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過によって、又は使用前に滅菌水若しくは他の滅菌注射用媒体中に溶解若しくは分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0197】

本発明の化合物の効果を延長するために、多くの場合、皮下注射又は筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶性又は非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、次いで溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油ビヒクル中に溶解又は懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比率及び用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロエマルジョンに化合物を閉じ込めることによって調製される。

【0198】

直腸投与又は膣投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物又は塩を、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、かつしたがって直腸又は膣腔内で熔融し、活性化合物を放出する、好適な非刺激性賦形剤又は担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、又は座薬ワックスと混合することによって調製され得る座薬である。

【0199】

経口投与のための固体剤形には、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒が含まれる。かかる固形剤形において、活性化合物又は塩は、少なくとも1つの不活性の薬学的に許容される賦形剤若しくは担体、例えば、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム、並びに／又はa) 充填剤若しくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなど、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなど、h) 吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、i) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール

、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。

【0200】

類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング及び医薬製剤技術において周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルで調製することができる。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含んでもよく、必要に応じて、遅延様式で、腸管のある特定の部分においてのみ、又は優先的に、活性成分を放出する組成物のものであってもよい。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。

10

【0201】

活性化合物又は塩はまた、上述の1つ以上の賦形剤を有するマイクロカプセル形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び医薬製剤技術において周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルで調製することができる。かかる固体剤形において、活性化合物又は塩は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合されてもよい。かかる剤形はまた、通常の慣行であるように、不活性希釈剤、例えば、打錠用滑沢剤並びにステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースなどの他の打錠用補助剤以外の追加の物質を含んでもよい。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含んでもよく、必要に応じて、遅延様式で、腸管のある特定の部分においてのみ、又は優先的に、活性成分を放出する組成物のものであってもよい。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

20

【0202】

本発明の化合物又は塩の局所投与又は経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、又はパッチが挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされ得る場合に任意の必要な防腐剤又は緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本発明の範囲内であるとして企図される。更に、本発明は、経皮パッチの使用を企図し、これは、化合物の体内への制御送達を提供するという追加的な利点を有する。かかる剤形は、化合物を適切な媒体中に溶解又は分散することによって調製される。吸収促進剤を使用して、皮膚にわたる化合物の流動を増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、又は化合物をポリマーマトリックス若しくはゲル中に分散させることによって制御することができる。

30

【0203】

概して上述されるように、本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤として有用である。一実施形態では、化合物は、 Na v 1.8 の阻害剤であり、したがって、いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、化合物、塩、及び組成物は、 Na v 1.8 の活性化又は過活性が疾患、状態、又は障害に関与する疾患、状態、又は障害を治療する又はその重症度を軽減するために特に有用である。 Na v 1.8 の活性化又は過活性が特定の疾患、状態、又は障害に関与する場合、疾患、状態、又は障害はまた、 Na v 1.8 媒介性疾患、状態、又は障害と称され得る。したがって、別の態様では、本発明は、 Na v 1.8 の活性化又は過活性が疾患状態に関与する疾患、状態、又は障害を治療する又はその重症度を軽減するための方法を提供する。

40

【0204】

Na v 1.8 の阻害剤として本発明で利用される化合物の活性は、国際公開第2014/120808A9号及び米国公開第2014/0213616A1号（それらの両方は

50

、参照によりそれらの全体が組み込まれる）、本明細書に記載される方法、並びに当業者に既知でありかつ利用可能である他の方法に概して記載される方法に従ってアッセイされてもよい。

【0205】

追加の治療薬

本発明の化合物、塩、及び薬学的に許容される組成物は、併用療法で用いることができ、すなわち、化合物、塩、及び薬学的に許容される組成物は、1つ以上の他の所望の治療又は医療処置と同時に、その前に、又はその後に投与することができることも理解されよう。併用レジメンで用いられる療法（治療又は処置）の特定の組み合わせは、所望の治療薬及び／又は処置の適合性、並びに達成される所望の治療効果を考慮に入れる。また当然のことながら、用いられる療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成し得る（例えば、本発明の化合物は、同じ障害を治療するために使用される別の薬剤と同時に投与され得る）か、又は異なる効果を達成し得る（例えば、任意の有害作用の制御）。本明細書で 사용되는場合、特定の疾患又は状態を治療又は予防するために通常投与される追加の治療薬は、「治療されている疾患又は状態に適切であると知られている。例えば、例示的な追加の治療薬としては、これらに限定されないが、非オピオイド鎮痛剤（インドール、例えば、エトドラク、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、ナフチルアルカノン、例えば、ナブメトン、オキシカム、例えば、ピロキシカム、パラアミノフェノール誘導体、例えば、アセトアミノフェン、プロピオン酸、例えば、フェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン、サリチル酸塩、例えば、アスピリン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、フェナメート、例えば、メクロフェナム酸、メフェナム酸、及びピラゾール、例えば、フェニルブタゾン）、又はオピオイド（麻酔薬）アゴニスト（例えば、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロポキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、及びペンタゾシン）が挙げられる。更に、非薬物鎮痛アプローチは、本発明の1つ以上の化合物の投与と併せて利用され得る。例えば、麻酔学（脊髄注入、神経遮断）、神経外科（CNS経路の神経剥離）、神経刺激（経皮的電気神経刺激、脊髄後索刺激）、物理療法（理学療法、矯正装置、ジアテルミー）、又は精神学（認知方法－催眠、バイオフィードバック、又は行動方法）アプローチも利用され得る。追加の適切な治療薬又はアプローチは、概して、The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp. (Merck & Co., Inc. の子会社) 2011、及び the Food and Drug Administration (ウェブサイト www.fda.gov) に記載されており、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0206】

別の実施形態では、追加の適切な治療薬は、以下から選択される：

(1) オピオイド鎮痛剤、例えば、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロールファン、メタドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロポキシフェン、ナルメフェン、ナルルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、ペンタゾシン、又はジフェリケファリン；

(2) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルビプロフェン、イブプロフェン（限定されないが、静脈内イブプロフェン（例えば、Caldolor（登録商標）を含む）、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク（限定されないが、ケトロラクトロメタミン（例えば、Toradol（登録商標）を含む）、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、IVメロキシカム（例えば、Anjeso（登録商標））、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロ

フェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダック、トルメチン、又はゾメピラック；

(3) バルビツール酸系鎮静剤、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メホバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、タルブタール、チアミラール、又はチオペンタール；

(4) 鎮静作用を有するベンゾジアゼピン、例えば、クロルジアゼポキシド、クロラゼブ酸、ジアゼパム、フラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、又はトリアゾラム；

(5) 鎮静作用を有するヒスタミン (H₁) アンタゴニスト、例えば、ジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミン、又はクロルシクリジン；

(6) 鎮静剤、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタカロン、又はジクロラルフェナゾン；

(7) 骨格筋弛緩剤、例えば、バクロフェン、カリソプロドル、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、又はオルフェナドリン；

(8) NMDA 受容体アンタゴニスト、例えば、デキストロメトルファン ((+) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルモルフィナン) 若しくはその代謝産物デキストロメトルファン ((+) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルモルフィナン)、ケタミン、メマンチン、ピロロキノリン キニン、シス - 4 - (ホスホノメチル) - 2 - ピペリジンカルボン酸、ブジピン、EN - 3231 (MorphiDex (登録商標))、モルヒネ及びデキストロメトルファンの組み合わせ製剤)、トピラマート、ネラメキサン、又はペルジンフォテル (NR2B アンタゴニスト、例えば、イフェンプロジル、トラキソプロジル、又は (-) - (R) - 6 - {2 - [4 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル] - 1 - ヒドロキシエチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (LH) - キノリノンを含む)；

(9) アルファ - アドレナリン作動薬、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デクスedetミジン、モダフィニル、又は 4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (5 - メタン - スルホンアミド - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) キナゾリン；

(10) 三環式抗うつ剤、例えば、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリン、又はノルトリプチリン；

(11) 抗けいれん剤、例えば、カルバマゼピン (Tegretol (登録商標))、ラモトリギン、トピラマート、ラコサミド (Vimpat (登録商標))、又はバルプロエート；

(12) タキキニン (NK) アンタゴニスト、特に、NK - 1、NK - 2、又は NK - 1 アンタゴニスト、例えば、(アルファ R, 9 R) - 7 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 7 H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1 - g] [1, 7] - ナフチリジン - 6 - 13 - ジオン (TAK - 637)、5 - [[(2 R, 3 S) - 2 - [(1 R) - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エトキシ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - モルホリニル] - メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (MK - 869)、アプレピタント、ラネピタント、ダピタント、又は 3 - [[2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - メチルアミノ] - 2 - フェニルピペリジン (2 S, 3 S)；

(13) ムスカリンアンタゴニスト、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピベリン、塩化トロブシウム、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリン、及びイプラトロピウム；

(14) COX - 2 選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、又はルミラコキシブ；

(15) コール - タール鎮痛剤、特にパラセタモール；

(16) 神経遮断薬、例えば、ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、

10

20

30

40

50

ペルフェナジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジプラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピプラゾール、ブロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロプリド、ゾテピン、ピフェブルノックス、アセナピン、ルラシドン、アミスルプリド、バラペリドン、パリンドール (palindore)、エプリバンセリン、オサネタント、リモナバン、メクリネルタント、Miraxion (登録商標)、又はサリゾタン；

(17) バニロイド受容体アゴニスト (例えば、レシニフェラトキシン又はシバミド) 又はアンタゴニスト (例えば、カプサゼピン、GRC-15300)；

(18) ベータ-アドレナリン、例えば、プロプラノロール；

(19) 局所麻酔剤、例えば、メキシレチン；

(20) コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン；

(21) 5-HT受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、特に、5-HT_{1B}/1Dアゴニスト、例えば、エレクトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、又はリザトリプタン；

(22) 5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト、例えば、R(+)-アルファ-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニルエチル)]-4-ピペリジンメタノール (MDL-100907)；

(23) コリン性 (ニコチン性) 鎮痛剤、例えば、イソプロニコリン (TC-1734)、(E)-N-メチル-4-(3-ピリジニル)-3-ブテン-1-アミン (RJR-2403)、(R)-5-(2-アゼチジニルメトキシ)-2-クロロピリジン (ABT-594)、又はニコチン；

(24) Tramadol (登録商標)、トラマドール ER (Ultram ER (登録商標))、IVトラマドール、タペンタドール ER (Nucynta (登録商標))；

(25) PDE5阻害剤、例えば、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニル-スルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (シルデナフィル)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]-ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン (IC-351又はタダラフィル)、2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン (バルデナフィル)、5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-(5-アセチル-2-プロポキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-スルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、3-(1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-プロポキシベンゼンスルホンアミド；

(26) アルファ-2-デルタリガンド、例えば、ガバペンチン (Neurontin (登録商標))、ガバペンチン GR (Gralise (登録商標))、ガバペンチン、エナカルビル (Horizant (登録商標))、プレガバリン (Lyrica (登録商標))、3-メチルガバペンチン、(1[アルファ], 3[アルファ], 5[アルファ])

(3-アミノ-メチル-ビシクロ[3.2.0]ヘプタ-3-イル)-酢酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-

10

20

30

40

50

メチル-ヘプタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(2S, 4S)-4-(3-クロロフェノキシ)プロリン、(2S, 4S)-4-(3-フルオロベンジル)-プロリン、[(1R, 5R, 6S)-6-(アミノメチル)ビスクロ[3.2.0]ヘプタ-6-イル]酢酸、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン、C-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプタ-1-イル]-メチルアミン、(3S, 4S)-(1-アミノメチル-3, 4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(3S, 5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸、(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、(3R, 4R, 5R)-3-アミノ-4, 5-ジメチル-ヘプタン酸、及び(3R, 4R, 5R)-3-アミノ-4, 5-ジメチル-オクタン酸；

10

(27) カンナビノイド、例えば、KHK-6188；

(28) 代謝型グルタミン酸サブタイプ1受容体(mGluR1)アンタゴニスト；

(29) セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、セルトラリン、セルトラリン代謝物デメチルセルトラリン、フルオキセチン、ノルフルオキセチン(フルオキセチンデスメチル代謝物)、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝物デスメチルシタロプラム、エシタロプラム、d, l-フェンフルラミン、フェモキセチン、イオキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミン、及びトラゾドン；

20

(30) ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取り込み阻害剤、例えば、マプロチリン、ロフェプラミン、ミルタゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロピオン、ブプロピオン代謝産物ヒドロキシブプロピオン、ノミフェンシン、及びビロキサジン(Vivalan(登録商標))、特に、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、レボキセチン、特に(S, S)-レボキセチン；

(31) デュアルセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物O-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン(Cymbalta(登録商標))、ミルナシプラミン、及びイミプラミン；

(32) 誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)阻害剤、例えば、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-L-ホモシステイン、S-[2-[(1-イミノエチル)-アミノ]エチル]-4, 4-ジオキソ-L-システイン、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン、(2S, 5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、2-[[[(1R, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-L-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-S-クロロ-S-ピリジンカルボニトリル；2-[[[(1R, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-L-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S, 4R)-2-アミノ-4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-5-チアゾールブタノール、2-[[[(1R, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-L-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-[[[(1R, 3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-5-クロロベンゾニトリル、N-[4-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]フェニル]チオフエン-2-カルボキサミジン、NXN-462、又はグアニジノエチルジスルフィド；

30

40

(33) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル；

(34) プロスタグランジンE2サブタイプ4(EP4)アンタゴニスト、例えば、N-[({2-[4-(2-エチル-4, 6-ジメチル-LH-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル}アミノ)-カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド又は4-[(15)-L-({[5-クロロ-2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]安息香酸；

(35) ロイコトリエンB4アンタゴニスト、例えば、L-(3-ビフェニル-4-イ

50

ルメチル－４－ヒドロキシ－クロマン－７－イル）－シクロペンタンカルボン酸（ＣＰ－１０５６９６）、５－〔２－（２－カルボキシエチル）－３－〔６－（４－メトキシフェニル）－５－ヘキセニル〕オキシフェノキシ〕－吉草酸（ＯＮＯ－４０５７）、又はＤＰＣ－１１８７０；

（３６）５－リボキシゲナーゼ阻害剤、例えば、ジレウトン、６－〔（３－フルオロ－５－〔４－メトキシ－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル〕）フェノキシ－メチル〕－１－メチル－２－キノロン（ＺＤ－２１３８）、又は２，３，５－トリメチル－６－（３－ピリジルメチル）－１，４－ベンゾキノン（ＣＶ－６５０４）；

（３７）ナトリウムチャンネル遮断薬、例えば、リドカイン、リドカイン＋テトラカインクリーム（ＺＲＳ－２０１）、又は酢酸エスリカルバゼピン；

（３８）Ｎａｖ１．７遮断薬、例えば、ＸＥＮ－４０２、ＸＥＮ４０３、ＴＶ－４５０７０、ＰＦ－０５０８９７７１、ＣＮＶ１０１４８０２、ＧＤＣ－０２７６、ＲＧ７８９３ＢＩＩＢ－０７４（Ｖｉｘｏｔｒｉｇｉｎｅ）、ＢＩＩＢ－０９５、ＡＳＰ－１８０７、ＤＳＰ－３９０５、ＯＬＰ－１００２、ＲＱ－００４３２９７９、ＦＸ－３０１、ＤＷＰ－１７０６、ＤＷＰ－１７０６１、ＩＭＢ－１１０、ＩＭＢ－１１１、ＩＭＢ－１１２並びにＷＯ２０１１／１４０４２５（ＵＳ２０１１／３０６６０７）；ＷＯ２０１２／１０６４９９（ＵＳ２０１２／１９６８６９）；ＷＯ２０１２／１１２７４３（ＵＳ２０１２／２４５１３６）；ＷＯ２０１２／１２５６１３（ＵＳ２０１２／２６４７４９）、ＷＯ２０１２／１１６４４０（ＵＳ２０１４／１８７５３３）、ＷＯ２０１１／０２６２４０（ＵＳ２０１２／２２０６０５）、ＵＳ８８８３８４０、ＵＳ８４６６１８８、ＷＯ２０１３／１０９５２１（ＵＳ２０１５／００５３０４）、ＣＮ１１１２１７７７６、又はＷＯ２０２０／１１７６２６に開示されるもの（各出願の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる）；

（３８ａ）Ｎａｖ１．７遮断薬、例えば、（２－ベンジルスピロ〔３，４－ジヒドロピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－１，４’－ピペリジン〕－１’－イル）－（４－イソプロポキシ－３－メチル－フェニル）メタノン、２，２，２－トリフルオロ－１－〔１’－〔３－メトキシ－４－〔２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ〕ベンゾイル〕－２，４－ジメチル－スピロ〔３，４－ジヒドロピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－１，４’－ピペリジン〕－６－イル〕エタノン、〔８－フルオロ－２－メチル－６－（トリフルオロメチル）スピロ〔３，４－ジヒドロピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－１，４’－ピペリジン〕－１’－イル〕－（４－イソプロポキシ－３－メトキシ－フェニル）メタノン、１－（４－ベンズヒドリルピペラジン－１－イル）－３－〔２－（３，４－ジメチルフェノキシ）エトキシ〕プロパン－２－オール、（４－ブトキシ－３－メトキシ－フェニル）－〔２－メチル－６－（トリフルオロメチル）スピロ〔３，４－ジヒドロピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－１，４’－ピペリジン〕－１’－イル〕メタノン、〔８－フルオロ－２－メチル－６－（トリフルオロメチル）スピロ〔３，４－ジヒドロピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－１，４’－ピペリジン〕－１’－イル〕－（５－イソプロポキシ－６－メチル－２－ピリジル）メタノン、（４－イソプロポキシ－３－メチル－フェニル）－〔２－メチル－６－（１，１，２，２，２－ペンタフルオロエチル）スピロ〔３，４－ジヒドロピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－１，４’－ピペリジン〕－１’－イル〕メタノン、５－〔２－メチル－４－〔２－メチル－６－（２，２，２－トリフルオロアセチル）スピロ〔３，４－ジヒドロピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－１，４’－ピペリジン〕－１’－カルボニル〕フェニル〕ピリジン－２－カルボニトリル、（４－イソプロポキシ－３－メチル－フェニル）－〔６－（トリフルオロメチル）スピロ〔３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－１，４’－ピペリジン〕－１’－イル〕メタノン、２，２，２－トリフルオロ－１－〔１’－〔３－メトキシ－４－〔２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ〕ベンゾイル〕－２－メチル－スピロ〔３，４－ジヒドロピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－１，４’－ピペリジン〕－６－イル〕エタノン、２，２，２－トリフルオロ－１－〔１’－（５－イソプロポキシ－６－メチル－ピリジン－２－カルボニル）－３，３－ジメチル－スピロ〔２，４－ジヒドロピロロ〔１，２－ａ〕ピラジン－１，４’－ピペリジン〕－６－イル〕エタノン

10

20

30

40

50

、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-(5-イソペンチルオキシピリジン-2-カルボニル)-2-メチルスピロ[3, 4-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ビペリジン]-6-イル]エタノン、(4-イソプロポキシ-3-メトキシフェニル)-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3, 4-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ビペリジン]-1'-イル]メタノン、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-(5-イソペンチルオキシピリジン-2-カルボニル)-2, 4-ジメチルスピロ[3, 4-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ビペリジン]-6-イル]エタノン、1-[(3S)-2, 3-ジメチル-1'-[4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシメチル)ベンゾイル]スピロ[3, 4-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ビペリジン]-6-イル]-2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン、[8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3, 4-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ビペリジン]-1'-イル]-[3-メトキシ-4-[(1R)-1-メチルプロポキシ]フェニル]メタノン、2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-(5-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボニル)-2, 4-ジメチルスピロ[3, 4-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ビペリジン]-6-イル]エタノン、1-[1'-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-メチルスピロ[3, 4-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ビペリジン]-6-イル]-2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン、(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)-[2-メチル-6-(トリフルオロメチル)スピロ[3, 4-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ビペリジン]-1'-イル]メタノン、[2-メチル-6-(1-メチルシクロプロパンカルボニル)スピロ[3, 4-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ビペリジン]-1'-イル]-[4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシメチル)フェニル]メタノン、4-プロモ-N-(4-プロモフェニル)-3-[(1-メチル-2-オキソ-4-ビペリジル)スルファモイル]ベンズアミド、又は(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-[2-メチル-6-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)スピロ[3, 4-ジヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4'-ビペリジン]-1'-イル]メタノン。

(39) Nav 1. 8 遮断薬、例えば、PF-04531083、PF-06372865、並びに例えば、WO2008/135826 (US2009048306)、WO2006/011050 (US2008312235)、WO2013/061205 (US2014296313)、US2013/0303535、WO2013/131018、US8466188、WO2013/114250 (US2013/274243)、WO2014/120808 (US2014/213616)、WO2014/120815 (US2014/228371)、WO2014/120820 (US2014/221435)、WO2015/010065 (US20160152561)、WO2015/089361 (US20150166589)、WO2019/014352 (US2019/0016671)、WO2018/213426、WO2020/146682、WO2020/146612、WO2020/014243、WO2020/014246、WO2020/092187、WO2020/092667 (US2020140411)、WO2020/261114、WO2020/140959、WO2020/151728、WO2021/032074、WO2021/047622 (CN112479996)、CN112390745、CN111808019、CN112225695、CN112457294、CN112300051、CN112300069、及びCN112441969に開示されるもの(各出願の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)；

(39a) Nav 1. 8 遮断薬、例えば、4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド、4, 5

-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、4,5-ジクロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、4-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジル)オキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(6-トリルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、[4-[2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-2-オキソ-1-ピリジル]メチルリン酸二水素、2-(4-フルオロ-2-(メチル-d₃)フェノキシ)-N-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、(4-(2-(4-フルオロ-2-(メチル-d₃)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチルリン酸二水素、3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-(メチルスルホニル)フェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、4-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド)ピコリン酸、2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノリン-3-カルボキサミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノリン-3-カルボキサミド、3-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、N-(3-スルファモイルフェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノリン-3-カルボキサミド、N-(3-スルファモイルフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-N-

(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、5-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド)ピコリン酸、3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-4-イル)キノキサリン-2-カルボキサミド、3-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)キノキサリン-2-カルボキサミド、N-(3-シアノフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、N-(4-カルバモイルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、4-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド)安息香酸、N-(4-シアノフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)キノキサリン-2-カルボキサミド、5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸、5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸、4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(4-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-5-(ジフルオロメチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、

10

20

30

40

50

4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2, 4-ジクロロ-6-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2, 4-ジクロロ-6-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4, 6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4, 6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-4-シアノ-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、N-(3-スルファモイルフェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4-[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、4-[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-3-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド、4-[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2, 3, 4-トリフルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンズアミド、N-(2-カルバモイル-4-ピリジル)-3-フルオロ-5-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド、4-[6-[2-(ジフルオロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル) ベンズアミド、N-(4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4-[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)ベンズアミド、4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-[2-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4-[4-シクロプロピル-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-5-フルオロ-2-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-[2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)-2-フルオロ-6-(4-フルオロフェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4-(2-フルオロ-6-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリンアミド、又は4-[2-フルオロ-6-[3-フルオロ-2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド；

(40) 組み合わせたNa_v1.7及びNa_v1.8遮断薬、例えば、DSP-2230、Lohocla201、又はBL-1021；

(41) 5-HT₃アンタゴニスト、例えば、オندانセトロン；

(42) TPRV1受容体アゴニスト、例えば、カプサイシン(Neuroges X (登録商標)、Qutenza (登録商標))、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物；

(43) ニコチン受容体アンタゴニスト、例えば、バレニクリン；

(44) N型カルシウムチャネルアンタゴニスト、例えば、Z-160；

(45) 神経成長因子アンタゴニスト、例えば、タネズマブ；

(46) エンドペプチダーゼ刺激剤、例えば、センレボターゼ；

(47) アンジオテンシンIIアンタゴニスト、例えば、EMA-401；

(48) アセトアミノフェン(限定されないが、静脈内アセトアミノフェン(例えば、Ofirmev (登録商標))を含む)；

(49) ブピバカイン(限定されないが、ブピバカインリポソーム注射用懸濁液(例えば、Exparel (登録商標))ブピバカインER(Posimir)、ブピバカインコラーゲン(Xaracol)、及び経皮ブピバカイン(Eladur (登録商標))を含む)、並びに

(50) ブピバカイン及びメロキシカムの組み合わせ(例えば、HTX-011)。

【0207】

一実施形態では、追加の適切な治療薬は、V-116517、プレガバリン、徐放性プレガバリン、エゾガビン(Potiga (登録商標))から選択される。ケタミン/アミトリプチリン局所用クリーム(Amiket (登録商標))、AVP-923、ペランパネル(E-2007)、ラルフィナミド、経皮ブピバカイン(Eladur (登録商標))、CNV1014802、JNJ-10234094(カリスバメイト(Carisbamate))、BMS-954561、又はARC-4558。

10

20

30

40

50

【0208】

別の実施形態では、追加の適切な治療薬は、N-（6-アミノ-5-（2,3,5-トリクロロフェニル）ピリジン-2-イル）アセトアミド、N-（6-アミノ-5-（2-クロロ-5-メトキシフェニル）ピリジン-2-イル）-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド、又は3-（（4-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）メチル）オキセタン-3-アミンから選択される。

【0209】

別の実施形態では、追加の治療薬は、GlyT2/5HT2阻害剤、例えば、Operanserin（VVZ149）、TRPVモジュレーター、例えば、CA008、CMX-020、NEO6860、FTABS、CNTX4975、MCP101、MDR16523、又はMDR652、EGR1阻害剤、例えば、Brivoglide（AYX1）、NGF阻害剤、例えば、タネズマブ、ファシヌマブ、ASP6294、MEDI7352、Muオピオイドアゴニスト、例えば、セブラノパドール、NKTR181（オキシコデゴル）、CB-1アゴニスト、例えば、NEO1940（AZN1940）、イミダゾリン12アゴニスト、例えば、CR4056、又はp75NTR-Fcモジュレーター、例えば、LEVI-04から選択される。

【0210】

別の実施形態では、追加の治療薬は、オリセリジン又はロピバカイン（TLC590）である。

【0211】

別の実施形態では、追加の治療薬は、Nav1.7遮断薬、例えば、ST-2427又はST-2578、並びにWO2010/129864、WO2015/157559、WO2017/059385、WO2018/183781、WO2018/183782、WO2020/072835、及びWO2022/036297に開示されるもの（各出願の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる）である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2020/072835に開示されるNav1.7遮断薬である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2022/036297に開示されるNav1.7遮断薬である。

【0212】

別の実施形態では、追加の治療薬は、ASP18071、CC-8464、ANP-230、ANP-231、NOC-100、NTX-1175、ASN008、NW3509、AM-6120、AM-8145、AM-0422、BL-017881、NTM-006、オピランセリン（Unafra（商標））、ブリボリジド、SR419、NRD.E1、LX9211、LY3016859、ISC-17536、NFX-88、LAT-8881、AP-235、NYX 2925、CNTX-6016、S-600918、S-637880、RQ-00434739、KLS-2031、MEDI 7352、又はXT-150である。

【0213】

別の実施形態では、追加の治療薬は、Olinvyk、Zynrelef、Seglentis、Neumentum、Nevakar、HTX-034、CPL-01、ACP-044、HRS-4800、Tarlige、BAY2395840、LY3526318、Eliapixant、TRV045、RTA901、NRD1355-E1、MT-8554、LY3556050、AP-325、テトロドトキシン、Otenaproxesul、CFTX-1554、Funapide、iN1011-N17、JMKX000623、ETX-801、又はACD440である。

【0214】

別の実施形態では、追加の治療薬は、WO2021/257490、WO2021/257420、WO2021/257418、WO2020/014246、WO2020/092187、WO2020/092667、WO2020/261114、CN112457294、CN112225695、CN111808019、WO2021/0

10

20

30

40

50

32074、WO2020/151728、WO2020/140959、WO2022/037641、WO2022/037647、CN112300051、CN112300069、WO2014/120808、WO2015/089361、WO2019/014352、WO2021/113627、WO2013/086229、WO2013/134518、WO2014/211173、WO2014/201206、WO2016/141035、WO2021/252818、WO2021/252822、及びWO2021/252820に開示される化合物である。

【0215】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2013/086229に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2013/134518に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2014/211173に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2014/201206に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2016/141035に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2021/252818に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2021/252822に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2021/252820に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2020/072835に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2022/036297に開示される化合物である。

【0216】

別の実施形態では、追加の治療薬は、上記で特定されるNav1.7及びNav1.8遮断薬などのナトリウムチャネル阻害剤（ナトリウムチャネル遮断薬としても知られる）である。

【0217】

本発明の組成物中に存在する追加の治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含む組成物中で通常投与される量以下であってもよい。現在開示されている組成物中に存在する追加の治療薬の量は、唯一の治療的に活性な薬剤としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約10%～100%の範囲であってもよい。

【0218】

本発明の化合物及び塩又はその薬学的に許容される組成物はまた、人工器官、人工弁、血管グラフト、ステント、及びカテーテルなどの埋め込み型医療装置をコーティングするための組成物に組み込まれてもよい。したがって、本発明は、別の態様では、概して上述される本発明の化合物又は塩、並びに本明細書のクラス及びサブクラス、並びに当該埋め込み型装置をコーティングするのに好適な担体を含む、埋め込み型装置をコーティングするための組成物を含む。更に別の態様では、本発明は、概して上述される本発明の化合物又は塩、並びに本明細書のクラス及びサブクラス、並びに当該埋め込み型装置をコーティングするのに好適な担体を含む組成物でコーティングされた埋め込み型装置を含む。好適なコーティング及びコーティングされた埋め込み型装置の一般的な調製は、米国特許第6,099,562号、第5,886,026号、及び第5,304,121号に記載されている。コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート、及びそれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングは、必要に応じて、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、又はそれらの組み合わせの好適なトップコーティングによって更に覆われて、組成物中に徐放性の特性を付与し得る。

【0219】

本発明の別の態様は、生体試料又は対象においてNav1.8活性を阻害することに関し、この方法は、対象に投与すること、又は当該生体試料を本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、若しくはその医薬組成物と接触させることを含む。本明細書で使用され

る場合、「生体試料」という用語は、限定されないが、細胞培養物又はその抽出物、哺乳動物又はその抽出物から得られた生検材料、並びに血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、又は他の体液若しくはその抽出物を含む。

【0220】

生体試料中の Na^+ の活性の阻害は、当業者に既知の様々な目的に有用である。かかる目的の例としては、これらに限定されないが、生物学的及び病理学的現象におけるナトリウムチャネルの研究、並びに新しいナトリウムチャネル阻害剤の比較評価が挙げられる。

【0221】

本発明の化合物の合成

本発明の化合物は、実施例に記載の方法、他の類似の方法、及び当業者に既知の他の方法によって、既知の材料から調製することができる。当業者であれば理解するであろうように、以下に記載の方法における中間化合物の官能基は、好適な保護基によって保護される必要があり得る。保護基は、当業者に周知の標準的な技術に従って付加又は除去されてもよい。保護基の使用は、T. G. M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed., 2006) に詳細に記載されている。

【0222】

本発明の化合物の放射性標識された類似体

別の態様では、本発明は、本発明の化合物の放射性標識された類似体に関する。本明細書で使用される場合、「本発明の化合物の放射性標識された類似体」という用語は、1つ以上の原子が本発明の化合物中に存在する原子の放射性同位体で置き換えられていることを除いて、その全ての実施形態を含む、本明細書に記載の本発明の化合物と同一である化合物を指す。

【0223】

本明細書で使用される場合、「放射性同位体」という用語は、自発的な放射性崩壊を受けることが知られている元素の同位体を指す。放射性同位体の例としては、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl など、並びに V. S. Shirley & C. M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides* (January 1980) において崩壊モードが同定される同位体が挙げられる。

【0224】

放射性標識された類似体は、基質組織分布アッセイなどの様々なタイプのアッセイを含む、いくつかの有益な方法で 사용할 ことができる。例えば、トリチウム (^3H) 標識及び／又は炭素-14 (^{14}C) 標識化合物は、比較的単純な調製及び優れた検出能のため、基質組織分布アッセイなどの様々なタイプのアッセイに有用であり得る。

【0225】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、放射性標識された類似体の薬学的に許容される塩に関する。

【0226】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、放射性標識された類似体又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、若しくはビヒクルとを含む医薬組成物に関する。

【0227】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、有効量の放射性標識された類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物を投与することを含む、対象における電位依存性ナトリウムチャネルを阻害する方法、並びに疼痛を含む様々な疾患及び障害を治療する又はその重症度を軽減する方法に関する。

10

20

30

40

50

【0228】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、使用するための、放射性標識された類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物に関する。

【0229】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、薬剤の製造のための放射性標識された類似体、又はその薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物の使用に関する。

【0230】

別の態様では、放射性標識された類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、併用療法で用いられ得る。

【0231】

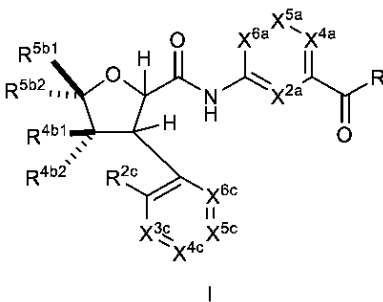
列挙された実施形態

本開示の追加の実施形態、特徴、及び利点は、以下の詳細な説明から、及び本開示の実施により、明らかとなる。本開示の化合物及び方法は、以下の列挙された項目のうちのいずれかの実施形態として記載され得る。本明細書に記載の実施形態のいずれも、実施形態が互いに矛盾しない範囲で、本明細書に記載のいずれの他の実施形態とも関連して使用することができる。

【0232】

1. 式(I)の化合物、

【化52】



又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

X^{2a} が、N、 N^+-O^- 、又は $C-R^{2a}$ であり、

X^{4a} が、N、 N^+-O^- 、又は $C-R^{4a}$ であり、

X^{5a} が、N、 N^+-O^- 、又は $C-R^{5a}$ であり、

X^{6a} が、N、 N^+-O^- 、又は $C-R^{6a}$ であり、

Rが、 OR^a 又は $NR^X R^Y$ であり、

R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び R^{6a} が各々独立して、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は $-Si(C_1-C_6アルキル)_3$ であり、

R^a が、H又は C_1-C_6 アルキルであり、

R^X が、H又は C_1-C_6 アルキルであり、

R^Y が、H、OH、 C_1-C_6 アルキル、 $-(C_1-C_6アルキレン)-R^{Za1}$ 、若しくは C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された4～6員ヘテロシクリルであるか、

又は R^X 及び R^Y が、それらが結合している窒素原子と一緒に、5～9員ヘテロシクリルを形成し、当該ヘテロシクリルが、1つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換されており、

R^{Za1} が、OH、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6アルキル)$ 、 $-N(C_1-C_6アルキル)_2$ 、並びにハロ及び C_1-C_6 アルキルから独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された5～6員ヘテロシクリルであり、

各 R^{Za2} が、ハロ、OH、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH$ (C_1-C_6 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_6 アルキル) $_2$ 、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ) から独立して選択され、

R^{4b1} 及び R^{4b2} が各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、

R^{5b1} 及び R^{5b2} が各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、若しくは $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ) であるか、

又は R^{5b1} 及び R^{5b2} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、4～6員ヘテロシクリルを形成し、

X^{3c} が、N又は $C-R^{3c}$ であり、

X^{4c} が、N又は $C-R^{4c}$ であり、

X^{5c} が、N又は $C-R^{5c}$ であり、

X^{6c} が、N又は $C-R^{6c}$ であり、

R^{2c} が、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-O-$ (4～6員ヘテロシクリル)、 $-O-$ (C_2-C_6 アルケニレン) $-(C_1-C_6$ ハロアルキル)、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7$ シクロアルキル)、又は $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、当該シクロアルキルが、ハロ、OH、CN、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、

L^1 が、結合又はOであり、

L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンであり、

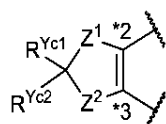
L^3 が、結合、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_2-C_6 アルケニレンであり、

R^{Xc} が、OH、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH$ (C_1-C_6 アルキル)、 $-N$ (C_1-C_6 アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_6 ハロアルキル)、 $-NH$ (C_1-C_6 ハロアルキル) $_2$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OCH_3)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(CF_3)$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NH$ (4～6員ヘテロシクリル)、 $=NOH$ 、 $=NO(C_1-C_6$ アルキル)、 $-N=S(O)(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=NOH)(C_3-C_6$ シクロアルキル)、4～8員ヘテロシクリル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該シクロアルキルが、1つ以上のハロで必要に応じて置換されており、当該ヘテロシクリル及びヘテロアリアルが、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、

R^{3c} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 、又は $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ) であるか、

又は、 X^{3c} が、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{2c} 及び R^{3c} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

【化53】



の環を形成し、

Z^1 及び Z^2 が各々、独立して、O、 CH_2 、又は CF_2 であり、

R^{Yc1} 及び R^{Yc2} が各々、独立して、H 又はハロであり、

R^{4c} が、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルが、1～2 個のハロで必要に応じて置換されており、

R^{5c} が、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルが、1～2 個のハロで必要に応じて置換されており、

R^{6c} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、
但し、 X^{2a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうちの 2 つ以下が、N 又は N^+-O^- であり、

10

但し、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうちの 1 つ以下が N であり、

但し、

R が、 OR^a であるか、又は

R が、 $NR^{Xa}R^{Ya}$ であり、 R^{Ya} が、OH、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-R^{Za1}$ 、若しくは C_1-C_6 アルキル 及び C_1-C_6 アルコキシ から独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換された 4～6 員ヘテロシクリルであるか、又は

R が、 $NR^{Xa}R^{Ya}$ であり、 R^{Xa} 及び R^{Ya} が、それらが結合している N 原子と一緒に、5～9 員ヘテロシクリルを形成し、当該ヘテロシクリルが、1 つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換されているか、又は

20

R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、若しくは R^{6a} が、 $-Si(C_1-C_6$ アルキル) であるか、又は

R^{5b1} 若しくは R^{5b2} が、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ) であるか、又は

R^{5b1} 及び R^{5b2} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、4～6 員ヘテロシクリルを形成するか、又は

R^{2c} が、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-O-(4\sim6$ 員ヘテロシクリル)、 $-O-(C_2-C_6$ アルケニレン) $-(C_1-C_6$ ハロアルキル)、若しくは $-O-L^3-R^{Xc}$ であるか、又は

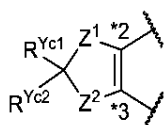
30

R^{2c} が、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルが、OH、CN、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6$ アルキル)、及び $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ から独立して選択される 1 つ以上の基で置換されているか、又は

R^{3c} が、 $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-OH$ 若しくは $-(C_1-C_6$ アルキレン) $-(C_1-C_6$ アルコキシ) であるか、又は

R^{2c} 及び R^{3c} が、それらが結合している炭素原子と一緒に、式：

【化 5 4】



40

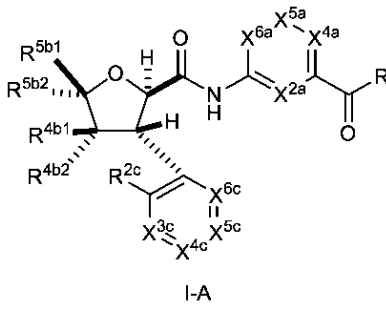
の環を形成するか、又は

R^{4c} が、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、若しくは $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルが、1～2 個のハロで必要に応じて置換されているか、又は

R^{5c} が、OH、 $-OBn$ 、若しくは $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、当該シクロアルキルが、1～2 個のハロで必要に応じて置換されている、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

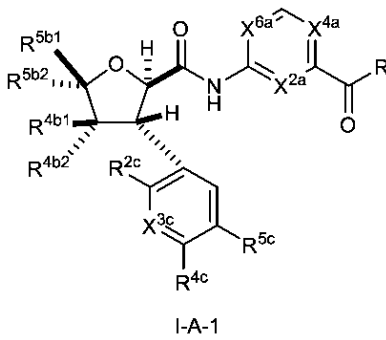
２．化合物が、式（Ⅰ－Ａ）
【化５５】



10

を有する、項目１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

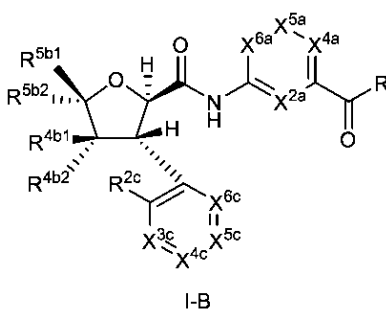
３．化合物が、式（Ⅰ－Ａ－１）
【化５６】



20

を有する、項目１又は２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

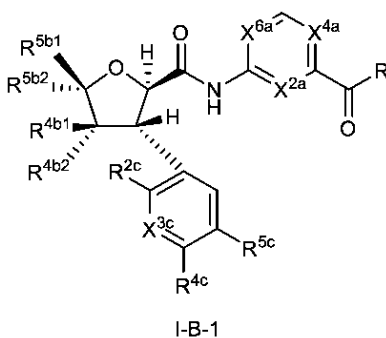
４．化合物が、式（Ⅰ－Ｂ）
【化５７】



30

を有する、項目１又は２に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

５．化合物が、式（Ⅰ－Ｂ－１）
【化５８】

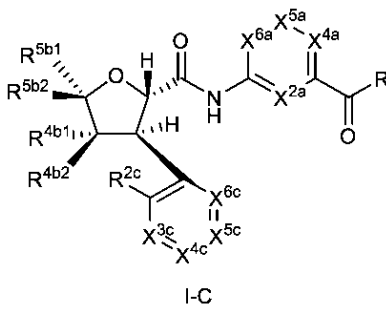


40

を有する、項目１～４のいずれか１つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

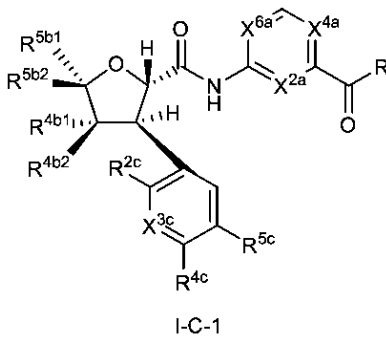
6. 化合物が、式 (I-C)
【化59】



10

を有する、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

7. 化合物が、式 (I-C-1)
【化60】



20

を有する、項目1～3若しくは6のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

8. X^{2a}が、N又はC-R^{2a}であり、R^{2a}が、Hである、項目1～7のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

9. X^{2a}が、Nである、項目8に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10. X^{2a}が、C-R^{2a}であり、R^{2a}が、Hである、項目8に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

11. X^{4a}が、N、N⁺-O⁻、又はC-R^{4a}であり、R^{4a}が、H又はハロである、項目1～10のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

12. X^{4a}が、Nである、項目11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

13. X^{4a}が、N⁺-Oである、項目11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

14. X^{4a}が、C-R^{4a}であり、R^{4a}が、H又はFである、項目11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

15. X^{5a}が、C-R^{5a}であり、R^{5a}が、Hである、項目1、2、4、6、若しくは8～14のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

16. X^{6a}が、N又はC-R^{6a}であり、R^{6a}が、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、又は-Si(C₁-C₆アルキル)₃である、項目1～15のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

17. X^{6a}が、Nである、項目16に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

18. X^{6a}が、C-R^{6a}であり、R^{6a}が、H、F、CH₃、又は-Si(CH₃)₃である、項目16に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

19. Rが、OR^a又はNR^x R^yであり、

R^aが、H又はC₁-C₆アルキルであり、

50

R^{Xa} が、H 又は C_1-C_6 アルキルであり、

R^{Ya} が、H、OH、 C_1-C_6 アルキル、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-R^{Za1}$ 、又は C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルコキシから独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換された 4～6 員ヘテロシクリルであり、

R^{Za1} が、OH、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、並びにハロ及び C_1-C_6 アルキルから独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換された 5～6 員ヘテロシクリルである、項目 1～18 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20. R が、 OR^a であり、 R^a が、H である、項目 19 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

21. R が、 $NR^{Xa}R^{Ya}$ であり、

R^{Xa} が、H 又は CH_3 であり、

R^{Ya} が、H、OH、 CH_3 、 $-(C_1-C_2 \text{ アルキレン})-R^{Za1}$ 、又は CH_3 、 $-OCH_3$ 、及び $-OCH_2CH_3$ から独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換された 4～6 員ヘテロシクリルであり、

R^{Za1} が、OH、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、並びに F 及び CH_3 から独立して選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換された 5～6 員ヘテロシクリルである、項目 19 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

22. R が、 $NR^{Xa}R^{Ya}$ であり、

R^{Xa} 及び R^{Ya} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、1 つ以上の R^{Za2} で必要に応じて置換された 5～9 員ヘテロシクリルを形成し、

各 R^{Za2} が独立して、ハロ、OH、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ から選択される、項目 1～18 のいずれか一つに記載の化合物、又は薬学的に許容される塩。

23. 各 R^{Za2} が独立して、F、OH、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 NH_2 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、及び $-CH_2OCH_3$ から選択される、項目 22 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

24. R^{4b1} が、H 又は C_1-C_6 アルキルである、項目 1～23 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

25. R^{4b1} が、H 又は CH_3 である、項目 24 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

26. R^{4b2} が、H 又は C_1-C_6 アルキルである、項目 1～25 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

27. R^{4b2} が、H 又は CH_3 である、項目 26 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

28. R^{5b1} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ である、項目 1～27 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

29. R^{5b1} が、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は $-CH_2CH_2OCH_3$ である、項目 28 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30. R^{5b2} が、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ である、項目 1～29 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

31. R^{5b2} が、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2OCH_3$ 、又は $-CH_2CH_2OCH_3$ である、項目 30 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

32. R^{5b1} 及び R^{5b2} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、4 員ヘテロシクリルを形成する、項目 1～27 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

33. X^{3c} が、N である、項目 1～32 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬

10

20

30

40

50

学的に許容される塩。

34. X^{3c} が、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ 、又は $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ である、項目1～32のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

35. R^{3c} が、H、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 $-CH_2OH$ 、又は $-CH_2OCH_3$ である、項目34に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

36. X^{4c} が、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} が、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルが、1～2個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 が、Oであり、 L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンである、項目1、2、4、6、若しくは8～35のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

37. R^{4c} が、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルが、1～2個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 が、Oであり、 L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンである、項目3、5、7、若しくは8～35のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

38. R^{4c} は、H、F、OH、 $-OBn$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 CHF_2 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-CH_2-$ (シクロプロピル)、又は $-O-$ (シクロブチル) であり、当該シクロブチルは、2つのFで置換されている、項目36又は37に記載の化合物。

20

39. X^{5c} が、 $C-R^{5c}$ であり、 R^{5c} が、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルが、1～2個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 が、Oであり、 L^2 が、結合である、項目1、2、4、6、若しくは8～38のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40. R^{5c} が、H、ハロ、OH、 $-OBn$ 、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルが、1～2個のハロで必要に応じて置換されており、 L^1 が、Oであり、 L^2 が、結合である、項目3、5、7、若しくは8～38のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

41. R^{5c} が、H、Cl、OH、 $-OBn$ 、又は $-O-$ (シクロブチル) であり、当該シクロブチルは、2つのFで置換されている、項目39又は40に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

42. X^{6c} が、 $C-R^{6c}$ であり、 R^{6c} が、Hである、項目1、2、4、6、若しくは8～41のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

43. R^{2c} が、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-O-(4-6 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-O-(C_2-C_6 \text{ アルケニレン})-(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-L^1-L^2-(C_3-C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、又は $-O-L^3-R^{Xc}$ であり、当該シクロアルキルが、OH、CN、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $=NOH$ 、 $-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、及び $-(C_1-C_6 \text{ アルキレン})-OH$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されており、

40

L^1 が、Oであり、

L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンであり、

L^3 が、結合、 C_1-C_6 アルキレン、又は C_2-C_6 アルケニレンであり、

R^{Xc} が、OH、CN、 C_1-C_6 アルコキシ、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ ハロアルキル})_2$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-CH(CH_2OH)(CH_2OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OH)(OCH_3)$ 、 $-CH(CH_2OCH_3)(OCH_3)$ 、

50

$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}(4\sim6\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NO}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ 、 $4\sim8\text{員ヘテロシクリル}$ 、及び $5\sim6\text{員ヘテロアリール}$ から選択され、当該シクロアルキルは、1つ以上のハロで必要に応じて置換されており、当該ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、 OH 、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルコキシ}$ 、及び $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されている、項目1～42のいずれか一つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

44. R^{2c} が、 OH 、 Cl 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ (4員ヘテロシクリル)、又は $-\text{O}-$ ($\text{C}_3-\text{C}_4\text{アルケニレン}$) $-\text{CF}_3$ である、項目43に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

45. R^{2c} が、 $-\text{L}^1-\text{L}^2-(\text{C}_3-\text{C}_7\text{シクロアルキル})$ であり、

L^1 が、 O であり、

L^2 が、結合又は $\text{C}_1-\text{C}_2\text{アルキレン}$ であり、

当該シクロアルキルが、 OH 、 CN 、 $-\text{OCH}_3$ 、 CH_3 、 $=\text{NOH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_3)$ 、及び $-\text{CH}_2\text{OH}$ から独立して選択される1つ以上の基で置換されている、項目43に記載の化合物、又は薬学的に許容される塩。

46. R^{2c} が、 $-\text{O}-\text{L}^3-\text{R}^{Xc}$ であり、

20

L^3 が、結合、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン}$ 、又は $\text{C}_4-\text{C}_5\text{アルケニレン}$ であり、

R^{Xc} が、 OH 、 CN 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 NH_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル})_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)(\text{OCH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CF}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NH}(4\sim6\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $=\text{NOH}$ 、 $=\text{NO}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ 、 $4\sim8\text{員ヘテロシクリル}$ 、及び $5\sim6\text{員ヘテロアリール}$ から選択され、当該シクロアルキルは、1つ以上のハロで必要に応じて置換されており、当該ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、 OH 、ハロ、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{ハロアルコキシ}$ 、及び $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキレン})-\text{OH}$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換されている、項目43に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

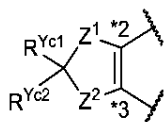
47. R^{Xc} が、 OH ； CN ； $-\text{OCH}_3$ ； $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ； $-\text{NH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ； $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHF}_2)$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2\text{OCH}_3)$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{OCH}_3)$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)(\text{OCH}_3)$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CF}_3)$ ； $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_3)$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ； $-\text{NH}(4\sim5\text{員ヘテロシクリル})$ ； $=\text{NOH}$ ； $=\text{NO}(\text{CH}_3)$ ； $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{C}(=\text{NOH})(\text{C}_3-\text{C}_4\text{シクロアルキル})$ ； OH 、 F 、 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ 、 CHF_2 、 CF_3 、 $-\text{OCHF}_2$ 、及び $-\text{CH}_2\text{OH}$ から独立して選択される1つ以上の基で必要に応じて置換された $4\sim8\text{員ヘテロシクリル}$ ；及び CH_3 で必要に応じて置換された 5員ヘテロアリール から選択され、当該シクロアルキルが、1つの F で必要に応じて置換されている、項目46に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

48. X^{3c} が、 $\text{C}-\text{R}^{3c}$ であり、 R^{2c} 及び R^{3c} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、式：

50

【化 6 1】



の環を形成し、式中、

Z¹ が、O 又は C H₂ であり、

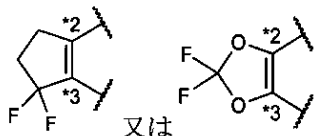
Z² が、O 又は C F₂ であり、

R^{Yc1} 及び R^{Yc2} が各々、独立して、H 又は F である、項目 1 ～ 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

4 9 . 環が、式：

【化 6 2】



の環である、項目 4 8 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

5 0 . 表 A 又は表 B から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

5 1 . 非塩形態である、項目 1 ～ 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

5 2 . 治療有効量の項目 1 ～ 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目 5 1 に記載の化合物と、1 つ以上の薬学的に許容される担体又はビヒクルと、を含む、医薬組成物。

5 3 . 項目 1 ～ 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目 5 1 に記載の化合物と、1 つ以上の薬学的に許容される担体又はビヒクルと、を含む、医薬組成物。

5 4 . 対象において、電位依存性ナトリウムチャネルを阻害する方法であって、項目 1 ～ 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、項目 5 1 に記載の化合物、又は項目 5 2 若しくは 5 3 に記載の医薬組成物を、対象に投与することを含む、方法。

30

5 5 . 電位依存性ナトリウムチャネルが、N a v 1 . 8 である、項目 5 4 に記載の方法。

5 6 . 慢性疼痛、腸痛、神経障害性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん性疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、内臓疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁、病的な咳、又は心不整脈を治療する又はその対象における重症度を軽減する方法であって、有効量の、項 1 ～ 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、項 5 1 に記載の化合物、又は項 5 2 若しくは 5 3 に記載の医薬組成物を、対象に投与することを含む、方法。

5 7 . 方法が、神経障害性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減することを含む、項目 5 6 に記載の方法。

40

5 8 . 神経障害性疼痛が、帯状疱疹後神経痛を含む、項目 5 6 に記載の方法。

5 9 . 神経障害性疼痛が、小径線維ニューロパチーを含む、項目 5 6 に記載の方法。

6 0 . 神経障害性疼痛が、特発性小径線維ニューロパチーを含む、項目 5 6 に記載の方法。

6 1 . 神経障害性疼痛が、糖尿病性ニューロパチーを含む、項目 5 6 に記載の方法。

6 2 . 糖尿病性ニューロパチーが、糖尿病性末梢ニューロパチーを含む、項目 6 1 に記載の方法。

6 3 . 方法が、筋骨格痛を治療する又はその対象における重症度を軽減することを含む、項目 5 6 に記載の方法。

50

64. 筋骨格痛が、変形性関節炎疼痛を含む、項目63に記載の方法。

65. 方法が、急性疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減することを含む、項目56に記載の方法。

66. 急性疼痛が、急性術後疼痛を含む、項目65に記載の方法。

67. 方法が、術後の疼痛を治療する又はその対象における重症度を軽減することを含む、項目56に記載の方法。

68. 術後の疼痛が、パニオン切除術疼痛を含む、項目67に記載の方法。

69. 術後の疼痛が、腹壁形成術疼痛を含む、項目67に記載の方法。

70. 術後の疼痛が、ヘルニア縫合術疼痛を含む、項目67に記載の方法。

71. 方法が、内臓痛を治療する又はその対象における重症度を軽減することを含む、項目56に記載の方法。

72. 当該対象が、化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療剤で治療される、項目54～71のいずれか1つに記載の方法。

73. 薬剤としての、項目1～50のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、項目51に記載の化合物、又は項目52若しくは53に記載の医薬組成物の使用。

【実施例】

【0233】

一般的な方法。 ^1H NMRスペクトルは、ジメチルスルホキシド- d_6 ($\text{DMSO}-d_6$) などの適切な重水素化溶媒中の溶液として得られた。

【0234】

化合物純度、保持時間、及びエレクトロスプレー質量分析 (ESI-MS) データを、LC/MS分析によって決定した。(2.1×5mm、1.7 μm の粒子) ガードカラム (pn: 186003978) とともにWaters製のAcquity UPLC BEH C₈カラム (50×2.1mm、1.7 μm の粒子) (pn: 186002877) 及び4.45分にわたる2～98%移動相Bの二重勾配ランを使用してLC/MS分析を行った。移動相A = H_2O (0.05%水酸化アンモニウムを含む10mMギ酸アンモニウム)。移動相B = アセトニトリル。流量 = 0.6 mL/分、注入量 = 2 μL 、及びカラム温度 = 45°C。

【0235】

X線粉末回折分析法：X線粉末回折 (XRPD) 分析を、密封管源及びPIXcel 3D Medipix-3検出器 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts) を備えたPANalytical Empyreanシステムを使用して、透過モードで、室温で行った。X線発生装置を、銅放射 (1.54060 Å) により、45 kVの電圧及び40 mAの電流で動作させた。粉末試料を、マイラーフィルムを有する96ウェル試料ホルダー上に配置し、機器に充填した。試料を、0.0131303°の刻み幅及び1刻み当たり49秒で、約3°～約40° 2 θ の範囲にわたってスキャンした。

【0236】

略語

別段の記載がない限り、又は文脈が別段に指示する場合、以下の略語は、以下の意味を有すると理解されるべきである。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

略語	意味	
NMR	核磁気共鳴	
ESI-MS	エレクトロスプレー質量分析	
LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析	
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー	
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析	
IS	内部標準	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	10
kg	キログラム	
g	グラム	
mg	ミリグラム	
L	リットル	
mL	ミリリットル	
μ L	マイクロリットル	
nL	ナノリットル	
mol	モル	
mmol	ミリモル	
hr, h	時間	
min	分	
ms	ミリ秒	20
mm	ミリメートル	
μ m	マイクロメートル	
nm	ナノメートル	
MHz	メガヘルツ	
Hz	ヘルツ	
N	規定(濃度)	
M	モル(濃度)	
mM	ミリモル(濃度)	
μ M	マイクロモル(濃度)	
ppm	百万分率	
% w/v	重量-体積濃度	
% w/w	重量-重量濃度	30
Ac ₂ O	無水酢酸	
BnBr	臭化ベンジル	
t-BuOH	tert-ブチルアルコール	
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール	
DAST	(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド	
DCM	ジクロロメタン	
DCE	ジクロロエタン	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIEA, DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド	
DMAP	ジメチルアミノピリジン	40

【表 3 - 2】

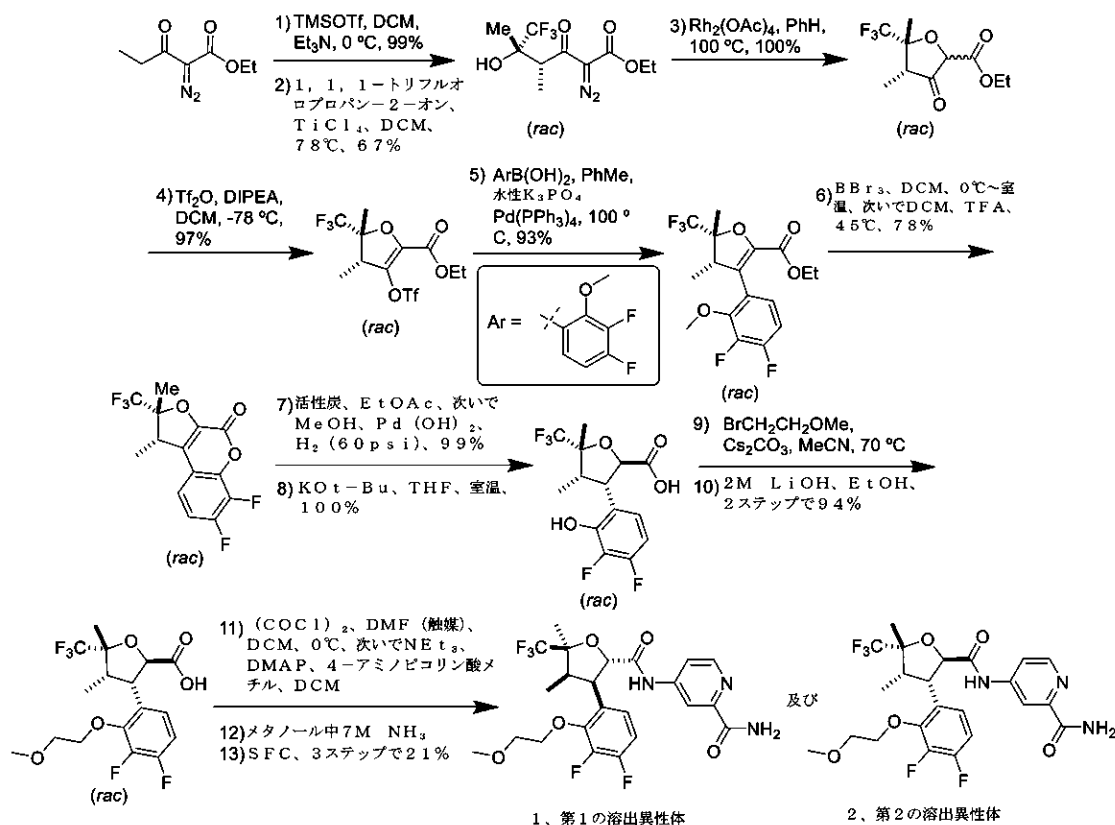
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DRG	後根神経節	
EtOH	エタノール	
EtOAc	酢酸エチル	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニ ウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
T3P	プロピルホスホン酸無水物、すなわち、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-ト リオキサトリホスフィナン 2,4,6-トリオキシド	10
mCPBA	メタ-クロロ過安息香酸	
MeOH	メタノール	
MsCl	メタンスルホニルクロリド	
MTBE	メチル <i>tert</i> -ブチルエーテル	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
NMP	N-メチルピロリドン	
PTSA	パラトルエンスルホン酸	
STAB	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBSOTf	トリフルオロメタンスルホン酸 <i>tert</i> -ブチルジメチルシリル	
TCFH	クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロ ホスフェート	20
TEP	臭化エチルトリフェニルホスホニウム	
THF	テトラヒドロフラン	
TEA	トリエチルアミン	
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TMSCl	トリメチルシリルクロリド	
TMSCN	トリメチルシリルシアニド	
RB	丸底(フラスコ)	
RT	室温	
ca.	約(およそ)	30
E-VIPR	電気刺激電圧イオンプローブリーダー	
HEK	ヒト胎児腎臓	
KIR2.1	内向き整流カリウムイオンチャネル 2.1	
DMEM	ダルベッコ変法イーグル培地	
FBS	ウシ胎児血清	
NEAA	非必須アミノ酸	
HEPES	2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸	
DiSBAC ₆ (3)	ビス-(1,3-ジヘキシル-チオバルビツール酸)トリメチンオキシノール	
CC2-DMPE	クロコマリリン-2-ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン	
VABSC-I	電圧アッセイバックグラウンド抑制化合物	
HS	ヒト血清	
BSA	ウシ血清アルブミン	40

【0237】

実施例 1

rel-4-((2S, 3R, 4R, 5S)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(2-メ
トキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒ
ドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(1)及びrel-4-((2R, 3
S, 4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル
)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキ
サミド)ピコリンアミド(2)

【化 6 3】



10

20

ステップ 1 :

Et₃N (7.7 mL、55.2 mmol) を 2-ジアゾ-3-オキソペンタン酸エチル (6.69 g、39.3 mmol) の DCM (80 mL) 攪拌溶液に窒素下、0 °C で添加した。トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (8.5 mL、47.0 mmol) を 5 分間かけて滴加し、混合物を 0 °C で更に 30 分間攪拌した。反応混合物をペンタン (100 mL) で希釈し、層を分離し、有機相を希釈重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL)、次いでブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、真空中で濃縮して、赤色の油として (Z)-2-ジアゾ-3-トリメチルシリルオキシペント-3-エン酸エチル (9.4 g、99%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.22 (s, 9H) ppm.

30

【0238】

ステップ 2 :

-78 °C で攪拌している DCM (80 mL) 中の 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン (8 mL、89.4 mmol) の溶液に、カニユーレを介して TiCl₄ (DCM 中 1 M を 70 mL、70.00 mmol) を添加した。得られた溶液に、40 mL の DCM 中の (Z)-2-ジアゾ-3-トリメチルシリルオキシペント-3-エン酸エチル (31.3% w/w を 36.1 g、46.6 mmol) の溶液を 15 分間かけて滴加した。100 分後、反応物を水で慎重にクエンチし、温度をゆっくりと上昇させ、次いで DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (330 g SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 20% の EtOAc) による精製により、rac- (4R, 5S)-2-ジアゾ-6, 6, 6-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-4, 5-ジメチル-3-オキソヘキサン酸エチル (8.82 g、67%) を得て、これをトルエン溶液として保存した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz

40

50

z, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 1.43 (q, J = 1.2 Hz, 3 H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.31 (dq, J = 7.0, 1.4 Hz, 3 H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 282.08273、実測値 283.1 (M + 1)⁺、281.0 (M - 1)⁻; 保持時間: 0.76 分。

【0239】

ステップ 3:

ベンゼン (32 mL) 中の四酢酸二ロジウム (245 mg、0.55 mmol) の溶液を還流で 10 分間加熱し、その後、ベンゼン (13 mL) 中の rac-(4R, 5S)-2-ジアゾ-6, 6, 6-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-4, 5-ジメチル-3-オキソヘキサン酸エチル (10 g、35.4 mmol) の溶液を、60 分間還流しながら添加漏斗を介してゆっくりと添加した。次いで、混合液を真空中で濃縮して、残留触媒を含有する緑色の残留物として、及びエステルの隣の位置でのエピマーの混合物として、rac-(4R, 5R)-4, 5-ジメチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (9.0 g、100%) を得た。この材料を、更に精製することなく使用した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.83-4.57 (m, 1 H), 4.38-4.16 (m, 2 H), 2.60 (dddd, J = 9.3, 8.2, 5.6, 1.4 Hz, 1 H), 1.73-1.63 (m, 3 H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.24 (ddq, J = 6.4, 4.1, 1.9 Hz, 3 H) ppm.

10

【0240】

ステップ 4:

-78°C の DCM (400 mL) 中の rac-(4R, 5R)-4, 5-ジメチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (48 g、188.83 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (29.680 g、40 mL、229.64 mmol) を添加した。DCM (200 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメチルスルホニル (53.440 g、32 mL、189.41 mmol) の溶液を反応混合物に同じ温度で 1 時間かけて添加した。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌した後、100 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。有機層を分離し、水層を DCM (160 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、rac-(4R, 5R)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (71 g、97%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.38-4.32 (m, 2 H), 3.29-3.23 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.37-1.33 (m, 6 H) ppm.

20

30

【0241】

ステップ 5:

トルエン (130.00 mL) 中の rac-(4R, 5R)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (26 g、67.311 mmol) の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下で、(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ボロン酸 (14 g、74.5 mmol)、続いて K₃PO₄ (2 M を 100 mL、200.00 mmol) を添加した。反応物を脱気した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (4 g、3.46 mmol) を添加した。更に脱気した後、反応物を 100°C で 2 時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、水層を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 0~10% の EtOAc) による精製により、6:1 のジアステレオマー混合物として rac-3-((3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (24.4 g、93%) を得て、主要異性体は、rac-(4S, 5R)-3-((3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)

40

50

－4，5－ジヒドロフラン－2－カルボン酸エチルであると考えられる。主要異性体：¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 6.88－6.79（m，2H），4.17－4.09（m，2H），3.90（s，3H），3.46（q，J=7.4 Hz，1H），1.67（s，3H），1.12（t，J=7.4 Hz，3H），1.06（dd，J=5.4，2.7 Hz，3H）ppm。微量の異性体¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 6.88－6.79（m，2H），4.17－4.09（m，2H），3.88（s，3H），3.76－3.71（m，1H），1.51（s，3H），1.12（t，J=7.4 Hz，3H），0.99（dd，J=5.4，2.7 Hz，3H）ppm。ESI-MS m/z 計算値380.1047、実測値381.02（M+1）⁺；保持時間：2.09分。

10

【0242】

ステップ6：

0℃のDCM（360 mL）中のrac-3-（3，4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）-4，5-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）-4，5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル（110 g、243.0 mmol）の氷冷溶液に、BBr₃（1 Mを370 mL、370.0 mmol）を滴加した。完了時に、混合物を、水、次いで重炭酸ナトリウム水溶液の添加によってクエンチした。水層をDCMで抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を周囲温度でDCM（430 mL）に溶解し、TFA（40 mL、519.2 mmol）を添加し、次いで、反応物を45℃に加熱した。完了時に、混合物を重炭酸ナトリウム水溶液の添加によってクエンチし、水層をDCMで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物をジアステレオマーの5：1混合物として得た。再結晶を、可能な限り最小量のDCMに粗製物を可溶化し、この溶液の上にヘプタンの層を添加することによって実施した（液-液拡散）。約1時間後、1回目及び2回目の結晶化から56.5 g（d.r. 97：3 syn：anti）が得られ、3回目の結晶化から更に4.6 g（d.r. 96：4 syn：anti）が得られた。1回目～3回目の再結晶バッチを組み合わせ、rac-6，7-ジフルオロ-1，2-ジメチル-2-（トリフルオロメチル）-1，2-ジヒドロ-4H-フロ[2，3-c]クロメン-4-オン（61 g、78%）を得、主要な異性体はrac-（1S，2R）-6，7-ジフルオロ-1，2-ジメチル-2-（トリフルオロメチル）-1，2-ジヒドロ-4H-フロ[2，3-c]クロメン-4-オンであると考えられる。ESI-MS m/z 計算値320.04718、実測値321.5（M+1）⁺、319.6（M-1）⁻；保持時間：3.17分。

20

30

【0243】

ステップ7：

Rac-（1S，2R）-6，7-ジフルオロ-1，2-ジメチル-2-（トリフルオロメチル）-1，2-ジヒドロ-4H-フロ[2，3-c]クロメン-4-オン（30 g、93.69 mmol）をEtOAc（400 mL）に溶解し、活性炭（6 g、499.6 mmol）（0.2 g/gの基質）とともに周囲温度で4時間30分間攪拌した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、白色の固体を得た。白色の固体をMeOH（600 mL）に懸濁させ、2.25 LのParrボトル内のPd（OH）₂（20% w/wを13.62 g、19.40 mmol）のMeOH（150 mL）懸濁液に添加した。得られた混合物を、60 psiの水素圧力でParr水素化装置内で一晩振盪した。懸濁液を、窒素雰囲気下でセライトを通して濾過し、MeOH、次いでEtOAcですすぎ、得られた濾液を真空中で濃縮して、rac-（2S，3S，4S，5R）-3-（3，4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル）-4，5-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル（32.75 g、99%）を得た。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄） δ 7.05（ddq，J=9.4，5.9，1.9 Hz，1H），6.57（ddd，J=10.0，9.0，7.6 Hz，1H），5.01（d，J=6.0 Hz，1H），4.34（dd，J=8.4，6.0 Hz，1H），3.49（s，3H），3

40

50

． 0 1－2． 8 6 (m, 1 H), 1． 5 0 (q, J=1． 2 H z, 3 H), 0． 8 9 (d q, J=7． 6, 1． 9 H z, 3 H) p p m. E S I－M S m/z 計算値 3 5 4． 0 8 9 0 5、実測値 3 5 3． 3 (M－1)⁺; 保持時間: 0． 8 1 分。

【 0 2 4 4 】

ステップ 8:

T H F (6 2 0 m L) 中の r a c－ (2 S, 3 S, 4 S, 5 R)－ 3－ (3, 4－ジフルオロ－ 2－ヒドロキシフェニル)－ 4, 5－ジメチル－ 5－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－ 2－カルボン酸メチル (6 0． 8 g、 1 7 1． 6 m m o l) の溶液を 1℃に冷却した。内部温度を 1 0℃未満に保ちながら、カリウム t e r t－ブトキシド (6 5． 0 4 7 2 g、 5 7 9． 7 m m o l) を 1 0 分間かけて添加した。混合物を 0℃で更に 5 分間攪拌し、その後、混合物をわずかに温めた。温度が 1 3℃に達したとき、反応物を氷浴で再び冷却し、その後、2 M H C l (3 6 5 m L、p H 1) を添加し、内部温度を 1 5℃未満に保った。水 (3 0 0 m L) を添加し、層を分離し、水層を E t O A c (1 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 0 0 m L) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、r a c－ (2 R, 3 S, 4 S, 5 R)－ 3－ (3, 4－ジフルオロ－ 2－ヒドロキシフェニル)－ 4, 5－ジメチル－ 5－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－ 2－カルボン酸 (5 8． 2 2 g、 1 0 0 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z, メタノール－d₄) δ 7． 0 0 (d d d, J=8． 4, 5． 6, 2． 3 H z, 1 H), 6． 6 9 (d d d, J=1 0． 1, 8． 8, 7． 5 H z, 1 H), 4． 9 8 (d, J=1 0． 5 H z, 1 H), 4． 1 8 (d d, J=1 0． 5, 7． 6 H z, 1 H), 2． 8 3 (p, J=7． 5 H z, 1 H), 1． 5 9 (q, J=1． 2 H z, 3 H), 0． 7 6 (d q, J=7． 2, 2． 2 H z, 3 H) p p m. E S I－M S m/z 計算値 3 4 0． 0 7 3 4、実測値 3 3 9． 0 (M－1)⁺; 保持時間: 0． 4 7 分。

【 0 2 4 5 】

ステップ 9 及び 1 0:

1－ブロモ－ 2－メトキシエタン (1． 4 m L、 1 4． 9 0 m m o l) をアセトニトリル (5 0 m L) 中の r a c－ (2 R, 3 S, 4 S, 5 R)－ 3－ (3, 4－ジフルオロ－ 2－ヒドロキシフェニル)－ 4, 5－ジメチル－ 5－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－ 2－カルボン酸 (1 g、 2． 9 3 9 m m o l) 及び炭酸セシウム (4． 8 g、 1 4． 7 3 m m o l) の懸濁液に滴加した。反応物を 7 0℃で 2 4 時間攪拌した後、濾過し、真空中で濃縮して、2－メトキシエチル r a c－ (2 R, 3 S, 4 S, 5 R)－ 3－ (3, 4－ジフルオロ－ 2－ (2－メトキシエトキシ) フェニル)－ 4, 5－ジメチル－ 5－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－ 2－カルボキシレートを得て、これを次のステップで更に精製することなく使用した。¹ H N M R (4 0 0 M H z, クロロホルム－d) δ 7． 0 4－6． 7 6 (m, 2 H), 5． 0 6－4． 8 7 (m, 1 H), 4． 4 6－4． 1 5 (m, 5 H), 3． 7 3－3． 6 1 (m, 3 H), 3． 5 2－3． 4 3 (m, 2 H), 3． 4 2 (s, 3 H), 3． 2 7 (s, 3 H), 2． 8 5 (p, J=7． 5 H z, 1 H), 1． 6 5 (s, 1 H), 0． 7 6 (d p, J=6． 9, 2． 2 H z, 4 H) p p m. E S I－M S m/z 計算値 4 5 6． 1 5 7 1 4、実測値 4 5 5． 1 (M－1)⁺; 保持時間: 1． 0 2 分。

【 0 2 4 6 】

2 M L i O H 溶液 (1． 5 m L、 3． 0 0 m m o l) を、エタノール (3 0 m L) 中の 2－メトキシエチル r a c－ (2 R, 3 S, 4 S, 5 R)－ 3－ (3, 4－ジフルオロ－ 2－ (2－メトキシエトキシ) フェニル)－ 4, 5－ジメチル－ 5－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－ 2－カルボキシレートの溶液に添加した。混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、M e O H (1 m L) 中の 3 M H C l の添加によって酸性化した。次いで、混合物を濾過し、母液を真空中で濃縮して、r a c－ (2 R, 3 S, 4 S, 5 R)－ 3－ (3, 4－ジフルオロ－ 2－ (2－メトキシエトキシ) フェニル)－ 4, 5－ジメチル－ 5－ (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン－ 2－カルボン酸

(1.1 g、94%)を得た。ESI-MS m/z 計算値 398.11526、実測値 399.1 ($M+1$)⁺、397.1 ($M-1$)⁻；保持時間：0.61分。

【0247】

ステップ11、12及び13：

塩化オキサリル (285 μ L、3.27 mmol) 及び DMF (5 μ L、0.065 mmol) を、DCM (6.5 mL) 中の rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (260 mg、0.65 mmol) の溶液に連続的に添加した。混合物を周囲温度で90分間攪拌した。次いで混合物を真空中で濃縮した。残渣をDCM (3 mL) で希釈し、周囲温度でDCM (5 mL) 中の4-アミノピコリン酸メチル (150 mg、0.99 mmol)、DMAP (4.63 mg、0.038 mmol)、及び Et₃N (280 μ L、2.01 mmol) の攪拌溶液に5分間かけて滴加した。反応物を一晩攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g SiO₂、メタノール) による精製により、rac-4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (150 mg) を得て、これを次の反応で直接使用した。

10

【0248】

rac-4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (150 mg) をメタノール性アンモニア (7 Mを5 mL、35.00 mmol) に溶解し、周囲温度で24時間攪拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮した。逆相分取クロマトグラフィーによる精製により、rac-4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドを得た。

20

【0249】

rac-4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドのエナンチオマーを、Berger InstrumentsのMinigram SFC装置で、(株)ダイセルのChiralpak AS-Hカラム、5 μ m粒径、25 cm×10 mm (移動相：25%メタノール：アセトニトリル (1：1の比率、0.2% DMPAを補充)、75% CO₂、システム圧力：100バール) を使用するキラルSFCによって分離した。

30

【0250】

第1の溶出異性体 (rt=4.93分)：rel-4-(2S, 3R, 4R, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (1.18.2 mg、10%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.90 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.13 (ddd, J=8.1, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (td, J=9.2, 7.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J=4.2 Hz, 1H), 5.04 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.41-4.17 (m, 3H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.89 (p, J=7.5 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 0.81 (dt, J=7.4, 2.4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 517.16364、実測値 518.4 ($M+1$)⁺、516.5 ($M-1$)⁻；保持時間：3.25分。

40

【0251】

50

第2の溶出異性体 ($r_t = 5.37$ 分) : $rel-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド$ (2、18.6 mg、11%)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.88 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 5.6, 2.2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.1, 5.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 9.3, 7.5$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.41–4.17 (m, 3H), 3.71–3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.89 (p, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 0.81 (dt, $J = 7.6, 2.3$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 517.16364、実測値 518.5 ($M+1$) $^+$ 、516.5 ($M-1$) $^-$; 保持時間: 3.20分。

10

【0252】

以下の化合物は、鈴木カップリングステップ5が、触媒として $PdCl_2(PPh_3)_2$ を、ボロン酸として (4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) ボロン酸 (中間体G)、塩基として $NaHCO_3$ 、並びに溶媒として水及び1, 4-ジオキサンの混合物と一緒に使用して30分間かけて50℃で実施されたことを除いて、実施例1に記載の方法を使用して作製した。ステップ9では、 Cs_2CO_3 の代わりに、 K_2CO_3 を塩基として使用した。ステップ10では、 $EtOH$ の代わりに $MeOH$ を溶媒として使用した。アミドカップリングステップ11に使用した条件は、カップリングパートナーとして4-アミノピリミジン-2-カルボン酸メチルを使用して、実施例6のステップ4に記載したものである。ステップ13では、エナンチオマーを、Berger InstrumentsのMinigram SFC装置で、(株)ダイセルのChiralcel OD-Hカラム、5mm粒径、25cm×10mm (移動相: 30%メタノール (20mM NH_3 を補充)、70% CO_2 、システム圧力: 100バール) を使用するキラルSFCによって分離した:

20

30

40

50

【表 4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
3	rel-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリミジン-2-カルボキサミド (Chiralcel OD-H カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=2.64 分)	ESI-MS m/z 計算値 514.18396、実測値 515.2(M+1) ⁺ 、513.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.15 分	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.77(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.27(dd, J=8.7, 6.3Hz, 1H), 6.88(t, J=8.9Hz, 1H), 5.12(d, J=11.2Hz, 1H), 4.51(dd, J=11.2, 7.5Hz, 1H), 4.06(ddd, J=10.8, 5.4, 2.2Hz, 1H), 3.85(ddd, J=10.7, 7.1, 2.2Hz, 1H), 3.71(ddd, J=11.2, 7.1, 2.2Hz, 1H), 3.59(ddd, J=11.2, 5.4, 2.2Hz, 1H), 3.34(s, 3H), 2.81(h, J=7.1, 6.7Hz, 1H), 2.21(d, J=2.2Hz, 3H), 1.73(d, J=1.3Hz, 3H), 0.79(dd, J=7.6, 2.4Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。
4	rel-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-フルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)-3-メチルフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピリミジン-2-カルボキサミド (Chiralcel OD-H カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=3.24 分)	ESI-MS m/z 計算値 514.18393、実測値 515.2(M+1) ⁺ 、513.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.15 分	¹ H NMR(400MHz, メタノール-d ₄) δ 8.78(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.27(dd, J=8.7, 6.3Hz, 1H), 6.88(t, J=8.9Hz, 1H), 5.12(d, J=11.2Hz, 1H), 4.50(dd, J=11.2, 7.5Hz, 1H), 4.06(ddd, J=10.8, 5.4, 2.2Hz, 1H), 3.85(ddd, J=10.8, 7.1, 2.2Hz, 1H), 3.71(ddd, J=11.2, 7.0, 2.2Hz, 1H), 3.59(ddd, J=11.2, 5.4, 2.2Hz, 1H), 3.34(s, 3H), 2.82(p, J=7.3Hz, 1H), 2.21(d, J=2.2Hz, 3H), 1.73(d, J=1.3Hz, 3H), 0.86-0.76(m, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。

10

20

【0253】

実施例 2

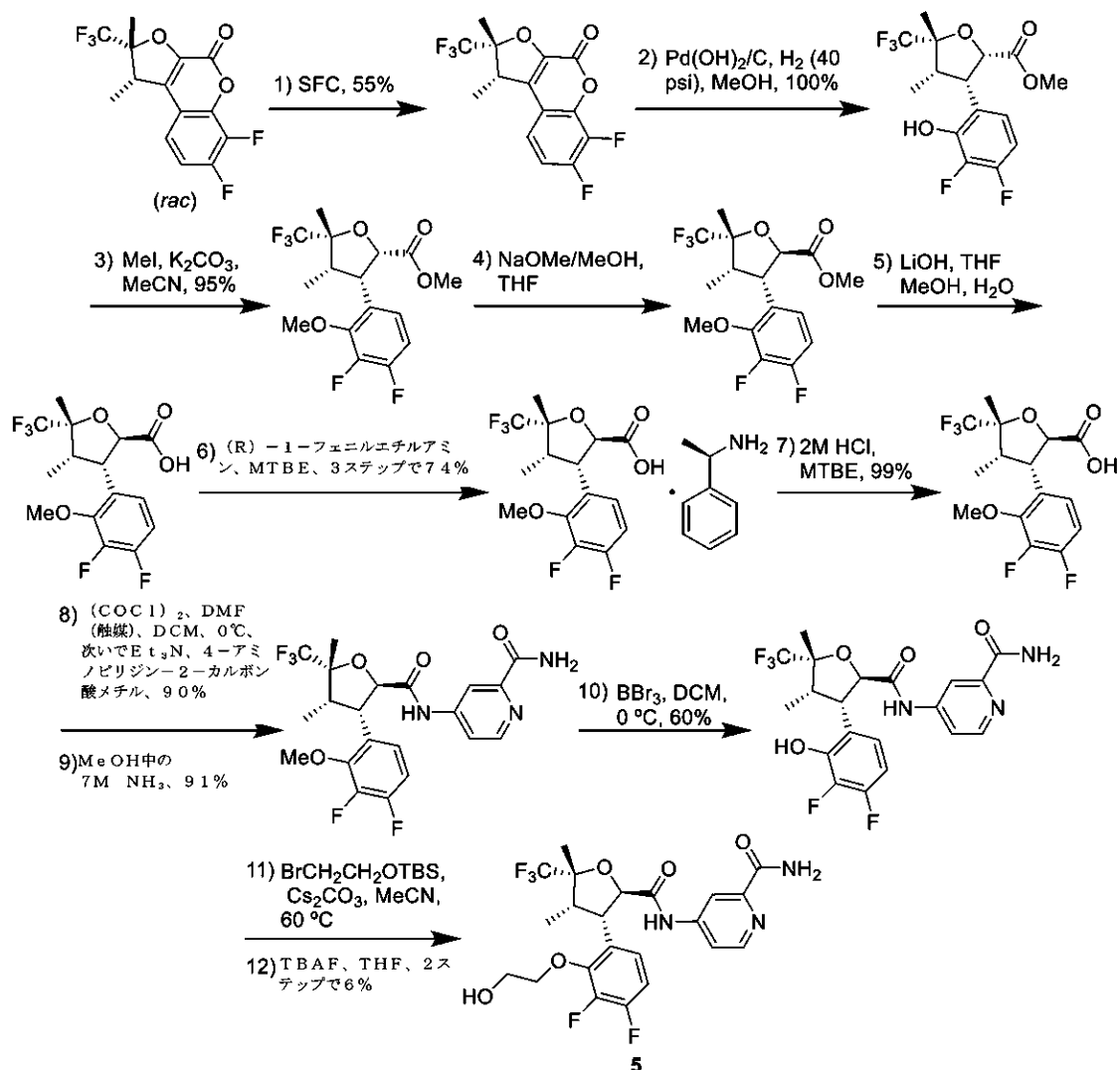
4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(5)

30

40

50

【化 6 4】



10

20

30

ステップ 1：

rac-(1S, 2R)-6,7-ジフルオロ-1,2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン(実施例1、ステップ6の生成物、1348g、4.366mol)を、Berger InstrumentsのMultiGram III SFC装置でRegis Technologiesの(R,R)-Whelek-O1カラム、5μm粒径、15cm×3cm(移動相：10%イソプロパノール、90%CO₂、流量：5mL/分、システム圧力：1000バール、カラム温度：35°C)を使用するキラルSFCによって分離し、以下を得た。

40

【0254】

第1の溶出異性体(rt=1.85分)：(1R, 2S)-6,7-ジフルオロ-1,2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57(ddd, J=9.0, 5.5, 2.0Hz, 1H), 7.51(ddd, J=10.3, 9.0, 7.0Hz, 1H), 4.03(q, J=7.2Hz, 1H), 1.65(s, 3H), 1.45(dt, J=6.9, 2.2Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値320.04718、実測値321.3(M+1)⁺、319.4(M-1)⁻；保持時間：3.19分。

【0255】

第2の溶出異性体(rt=2.38分)：(1S, 2R)-6,7-ジフルオロ-1,

50

2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン(366.99g、26%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57(ddd, J=9.0, 5.5, 2.0Hz, 1H), 7.50(ddd, J=10.3, 9.0, 7.0Hz, 1H), 4.03(q, J=7.2Hz, 1H), 1.65(s, 3H), 1.45(dt, J=6.9, 2.2Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値320.04518、実測値321.4(M+1)⁺、319.4(M-1)⁻; 保持時間: 3.20分。

【0256】

ステップ2:

MeOH(12L)中の(1S, 2R)-6,7-ジフルオロ-1,2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オン(0.89kg、2.78mol)及び20%水酸化パラジウム炭素(50%湿潤、0.39kg、0.278mol)の溶液を、40psiの圧力の水素下で一晩攪拌した。一晩反応した後、反応温度が37℃に上昇することが観察され、混合物を24℃に冷却した。水素化を合計48時間継続した。混合物を、セライトを通して濾過し、MeOH(20L)で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、トルエン(4L)中に溶解し、真空中で濃縮し、このプロセスを繰り返した。残留物を、40℃で一晩、真空下で乾燥させて、メチル(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(91%純度で1.0kg、100%)をベージュ色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.20(br s, 1H), 6.94(br t, J=7.4Hz, 1H), 6.79-6.69(m, 1H), 5.10(d, J=6.0Hz, 1H), 4.20(dd, J=6.1, 8.2Hz, 1H), 3.43(s, 3H), 2.94(quin, J=7.7Hz, 1H), 1.46(s, 3H), 0.77(br d, J=6.8Hz, 3H) ppm.

【0257】

ステップ3:

炭酸カリウム(2.0kg、14.4mol)及びヨードメタン(800mL、12.8mol)を、周囲温度で攪拌しながら窒素下で、アセトニトリル(10L)中のメチル(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(1.0kg、2.82mol)の溶液に逐次的に添加した。一晩攪拌した後、追加のヨードメタン(120mL、2mmol)を添加した。一晩再度攪拌した後、追加のヨードメタン(60mL、0.85mmol)を添加し、混合物を更に3日間攪拌した。反応混合物を、MTBE(30L)で希釈し、セライト(1kg)で処理し、MTBE(10L)で洗浄しながらセライト(1kg)のベッドを通して濾過した。濾液を、セライト(1kg)を通して2度目に濾過し、MTBE(4L)で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、トルエン(4L)中に溶解し、真空中で濃縮し、このプロセスを繰り返した。残留物を、40℃で一晩、真空下で乾燥させて、メチル(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(90%純度で0.99kg、95%)を茶色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 7.14-7.00(m, 2H), 5.14(d, J=6.0Hz, 1H), 4.15(dd, J=6.2, 8.4Hz, 1H), 3.88(d, J=1.7Hz, 3H), 2.97(quin, J=7.8Hz, 1H), 1.48(s, 3H), 0.72(br d, J=6.6Hz, 3H) ppm.

【0258】

ステップ4及び5:

ナトリウムメトキシド(メタノール中25%、65mL、0.28mol)を、THF(10L)中のメチル(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メ

トキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (0.98 kg、2.66 mol) の溶液に添加し、窒素下、周囲温度で攪拌した。5 時間後、MeOH (1 L)、水 (1 L)、及び水酸化リチウム - 水和物 (0.168 kg、4.0 mol) を逐次的に添加し、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を、1 M HCl (4.4 L、4.4 mol) に注ぎ入れ、次いで、MTBE (20 L) で抽出した。水層を MTBE (2 × 5 L) で更に抽出し、合わせた有機層をブライン (2 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、次いで、1 時間攪拌しながら活性炭 (50 g、5 % w/w) で処理した。混合物を、MTBE (2 × 4 L) で洗浄しながらセライトを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残留物をトルエン (4 L) 中に溶解し、真空中で濃縮し、次いで、MTBE (4 L) 中に溶解し、再度真空中で濃縮して、

10

(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (77.7 % 純度で 1.06 kg) を琥珀色の油として得ると、それを更に精製することなく使用した。

【0259】

ステップ 6 :

粗製 (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (77 % 純度で 2.09 kg、4.54 mol) を、100 L Chemglass 反応器中で MTBE (25 L) 中に溶解し、次いで、周囲温度で、84 rpm で攪拌した。

20

(R) - 1 - フェニルエチルアミン (0.704 kg、5.81 mol) 及び MTBE (2 L) の混合物、続いて、追加の MTBE を反応器に添加して、反応器中で総体積 30 L を得た。2 時間後、追加の MTBE (2 L) を反応物に添加した。合計 3.5 時間後、混合物を MTBE (2 L) で洗浄しながら濾過した。反応器を MTBE (4 L) ですすぎ、それを使用して固体をすすぎ、それを次いで、圧縮し、ブフナー漏斗上で 2 時間乾燥させた。固体生成物ケーキをほぐし、次いで、ブフナー漏斗上で、窒素流下及び真空下で一晩乾燥させた。単離した固形分を、24 時間、40 °C のコンベクションオーブン中で乾燥させて、(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (R) - 1 - フェニルエタン - 1 - アミン塩 (95.7 % 純度で 1.86 kg、3 ステップで 74 %) を灰色がかった白色の固体として得た。¹H NMR, 400 MHz, DMSO - d₆) 8.34 (br s, 2 H), 7.46 - 7.41 (m, 2 H), 7.36 - 7.27 (m, 3 H), 7.16 - 7.11 (m, 1 H), 7.10 - 7.03 (m, 1 H), 4.58 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.23 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 3.99 (dd, J = 7.8, 9.8 Hz, 1 H), 3.90 (d, J = 2.0 Hz, 3 H), 2.60 (quin, J = 7.5 Hz, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.71 - 0.59 (m, 3 H) ppm.

30

【0260】

ステップ 7 :

MTBE (250 mL) 中の (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (1 R) - 1 - フェニルエタンアミン塩 (10.6 g、22.29 mmol) の懸濁液に、HCl (200 mL の 2 M、400.0 mmol) を添加した。層を分離し、有機層を水 (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (8.4 g、99 %) を油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 6.96 (ddd, J = 7.9, 5.6, 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (td, J = 9.2, 7.3 Hz, 1 H), 4.96 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.15 (dd, J = 10.5, 8.0 Hz, 1 H), 4.02 (d, J = 2

40

50

・ 8 H z , 3 H) , 2 . 7 4 (p , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 1 . 6 4 (t , J = 1 . 2 H z , 3 H) , 0 . 7 9 (d q , J = 7 . 4 , 2 . 3 H z , 3 H) p p m .

【 0 2 6 1 】

テップ 8 :

塩化オキサリル (2 . 2 m L 、 2 5 . 2 2 m m o l) を、 D C M (6 0 m L) 中の (2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (8 g 、 1 6 . 8 3 m m o l) 及び D M F (1 3 μ L 、 0 . 1 6 7 9 m m o l) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。D C M (4 0 m L) 中に溶解した残渣を、 4 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (2 . 8 g 、 1 8 . 4 0 m m o l) 及びトリエチルアミン (2 . 8 m L 、 2 0 . 0 9 m m o l) の溶液に 0 ° C で添加した。得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を、水 (4 8 m L) 及び 1 M クエン酸 (2 4 m L 、 2 4 . 0 0 m m o l) の混合物でクエンチした。層を分離し、有機相を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、 4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (8 . 3 8 g 、 9 0 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 0 . 7 7 (s , 1 H) , 8 . 5 7 (d d , J = 5 . 4 , 0 . 6 H z , 1 H) , 8 . 3 6 (d d , J = 2 . 2 , 0 . 7 H z , 1 H) , 7 . 8 5 (d d , J = 5 . 5 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 0 7 (m , 2 H) , 5 . 1 1 (d , J = 1 0 . 2 H z , 1 H) , 4 . 2 5 (d d , J = 1 0 . 2 , 7 . 6 H z , 1 H) , 3 . 9 4 (d , J = 2 . 1 H z , 3 H) , 3 . 8 6 (s , 3 H) , 2 . 7 7 (p , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 1 . 6 0 (s , 3 H) , 0 . 7 8 - 0 . 6 4 (m , 3 H) p p m . E S I - M S m / z 計算値 4 8 8 . 1 3 7 0 5 、実測値 4 8 9 . 6 (M + 1) ⁺ 、 4 8 7 . 5 (M - 1) ⁻ ; 保持時間 : 3 . 3 8 分。

10

20

【 0 2 6 2 】

ステップ 9 :

メタノール性アンモニア (7 M を 7 0 m L 、 4 9 0 . 0 m m o l) 中の 4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (7 . 1 g 、 1 4 . 5 4 m m o l) の溶液を、室温で 1 9 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、淡オレンジ色の固体を得た。E t O A c (3 0 m L) を添加し、得られたスラリーを 6 0 ° C で加熱した。溶液を 5 0 ° C まで冷却し、ヘプタン (1 7 m L) を添加漏斗を通してゆっくりと添加した。添加の終わりに、濁った溶液を静置した。淡オレンジ色の固体を濾過して、第 1 の収獲物 (5 . 0 9 1 g) を得た。濾液を体積の 3 分の 1 まで濃縮し、オレンジ色の沈殿物を濾別して、第 2 の収獲物 (1 . 1 4 g) を得た。収獲物を合わせて、 4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド (6 . 2 3 g 、 9 1 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 0 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 5 0 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 8 . 2 9 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 8 . 0 6 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (d d , J = 5 . 5 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 1 1 (m , 2 H) , 5 . 1 1 (d , J = 1 0 . 2 H z , 1 H) , 4 . 2 6 (d d , J = 1 0 . 2 , 7 . 7 H z , 1 H) , 3 . 9 5 (d , J = 2 . 2 H z , 3 H) , 2 . 7 8 (p , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 1 . 6 2 (s , 3 H) , 0 . 7 3 (d t , J = 7 . 3 , 2 . 4 H z , 3 H) p p m . E S I - M S m / z 計算値 4 7 3 . 1 3 7 4 、実測値 4 7 4 . 1 (M + 1) ⁺ ; 保持時間 : 0 . 9 2 分。

30

40

【 0 2 6 3 】

ステップ 1 0 :

B B r ₃ (8 3 0 . 0 μ L 、 D C M 中 1 M 、 0 . 8 3 m m o l) を、 D C M (6 m L)

50

中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(280mg、0.59mmol)の攪拌溶液に0℃で添加した。反応混合物をゆっくりと周囲温度まで温め、24時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、更に BBr_3 (800 μL 、DCM中1M、0.80mmol)を添加した。反応物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を、水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加によりクエンチした。混合物を30分間攪拌し続けた後、層を分離した。水相をDCMで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(12g SiO_2 、ヘプタン中0~70%の EtOAc)による精製により、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(162mg、60%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.73(s, 1H), 10.46(s, 1H), 8.50(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.27(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.86-7.82(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.06-7.00(m, 1H), 6.89-6.83(m, 1H), 5.15-5.08(m, 1H), 4.29-4.22(m, 1H), 2.86-2.80(m, 1H), 1.61(s, 3H), 0.72(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm. $\text{ESI-MS } m/z$ 計算値459.12173、実測値460.7($\text{M}+1$)⁺、458.8($\text{M}-1$)⁻; 保持時間: 2.59分。

10

20

【0264】

ステップ11及び12:

(2-プロモエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(20 μL 、0.093mmol)をアセトニトリル(6mL)中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(20mg、0.045mmol)及び炭酸セシウム(50mg、0.15mmol)の懸濁液に滴加した。反応混合物を61℃に一晩加熱した。混合物を真空中で濃縮した。TBAF(1mL、THF中の1M)をTHF中に溶解した残渣の溶液に添加した。混合物を1時間攪拌し、次いで、混合物を真空中で濃縮した。逆相分取クロマトグラフィーによる精製により、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(5.14mg、6%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, クロロホルム- d) δ 8.86(s, 1H), 8.37(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.04(dd, $J=5.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.90(td, $J=2.1, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.03(ddd, $J=8.1, 5.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.86(td, $J=9.2, 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.96(d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 4.34(dd, $J=10.9, 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.05(m, 1H), 3.80(s, 2H), 2.75(p, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 2.34(s, 1H), 1.66-1.55(m, 3H), 0.73(dt, $J=7.6, 2.3\text{Hz}$, 3H) ppm. $\text{ESI-MS } m/z$ 計算値503.14795、実測値504.1($\text{M}+1$)⁺、502.1($\text{M}-1$)⁻; 保持時間: 0.81分。

30

40

【0265】

以下の化合物は、ステップ11が、アルキル化剤として5-(クロロメチル)オキサゾールを、塩基として Cs_2CO_3 の代わりに K_2CO_3 を使用して実施されたことを除いて、実施例2に記載の方法を使用して作製した。ステップ12は省略された:

50

【表 5】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
6	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(オキサゾール-5-イルメトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 540.1432、実測値 542.2(M+1) ⁺ 、539.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.10 分。	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H), 8.43(s,1H),8.26(d,J=2.2Hz,1H),8.06 (d,J=2.9Hz,1H),7.84(dd,J=5.5, 2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.9Hz,1H),7.34 (s,1H),7.29-7.08(m,2H),5.37- 5.20(m,2H),5.09(d,J=10.6Hz,1H), 4.18(dd,J=10.6,7.4Hz,1H),2.60(q,J= 7.4Hz,1H),1.54(s,3H),0.78- 0.59(m,3H)ppm.

10

【0266】

化合物 6 を粉末 X 線回折によって分析し、非晶質であると決定した（図 1 を参照されたい）。

【0267】

以下の化合物は、ステップ 11 が、アルキル化剤として（1s，3s）-3-（ブロモメチル）-1-（トリフルオロメチル）シクロブタン-1-オール、塩基として K₂CO₃、及び溶媒として DMF を使用して、80℃で 6 時間実施されたことを除いて、実施例 2 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 12 は省略された：

【表 6】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
7	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(((1s,3R)-3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)シクロブチル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 611.1666、実測値 612.6(M+1) ⁺ 、 610.5(M-1) ⁻ ;保持時間:3.50 分。	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.50(d,1H),8.27(d,1H),7.91(dd,1H), 7.19-7.13(m,1H),7.04- 6.97(md,1H),5.10-5.08(d,1H),4.39- 4.34(m,1H),4.31-4.28(m,1H),4.17- 4.13(m,1H),3.76-3.74(m,1H),2.86- 2.79(m,1H),2.64-2.53(m,2H),2.18- 2.11(m,2H),1.68(s,3H),0.84- 0.82(m,3H)ppm;アミド NH 及び NH ₂ 並びにアルコール OH は観 察されず。

20

【0268】

化合物 7 を粉末 X 線回折によって分析し、非晶質であると決定した（図 2 を参照されたい）。

【0269】

以下の化合物は、ステップ 8 で、4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチルの代わりに異なるアミンを使用したことを除いて、実施例 2 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 9～12 は省略された：

30

40

50

【表 7 - 1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
8	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-4-ピリジル]-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 556.525、実測値 557.0(M+1) ⁺ ;保持時間:3.15 分。	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.44(d,J=5.6Hz,1H), 7.81(d,J=2.1Hz,1H),7.65(dd,J=5.6,2.1Hz,1H),7.23-7.09(m,2H),5.10(d,J=10.2Hz,1H), 4.25(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),3.67-3.56(m,2H),3.38-3.35(m,2H),2.77(p,J=7.6Hz,1H), 2.35(t,J=5.2Hz,2H),2.24(t,J=5.0Hz,2H),2.18(s,3H),1.60(s,3H), 0.76-0.67(m,3H)ppm.
9	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(5-フルオロ-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 574.515、実測値 575.24(M+1) ⁺ ;保持時間:2.56 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.86(s,1H),8.59(d,J=6.4Hz,1H), 8.40(d,J=1.8Hz,1H),7.08-7.05(m,1H),6.93-6.86(m,1H),5.03(d,J=11.0Hz,1H), 4.06(dd,J=11.0,7.8Hz,1H),4.00(d,J=2.7Hz,3H),3.83(br s,2H),3.58(br s,2H),2.79-2.71(m,1H),2.53(d,J=38.9Hz,4H), 2.37(s,3H),1.67(s,3H),0.80-0.77(m,3H)ppm.
10	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 556.525、実測値 557.25(M+1) ⁺ ;保持時間:2.56 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.84(s,1H),8.21(d,J=8.2Hz,1H), 7.79(t,J=8.0Hz,1H),7.37(d,J=7.3Hz,1H),7.09(t,J=6.4Hz,1H), 6.90(dd,J=16.5,9.2Hz,1H),5.01(d,J=11.0Hz,1H),4.09(q,1H),4.00(d,J=2.75Hz,3H),4.00-3.99(m,2H),3.10-2.84(m,2H),2.78-2.72(m,1H),2.69(s,3H),1.68(s,3H), 1.68-1.46(m,4H),0.79(d,J=5.5Hz,3H)ppm.
11	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 557.513、実測値 558.22(M+1) ⁺ ;保持時間:2.43 分。	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 9.05(s,1H),8.62(d,J=5.5Hz,1H), 8.10(d,J=5.5Hz,1H),7.07-7.03(m,1H),6.90(dd,J=16.7,9.4Hz,1H),5.00(d,J=11.0Hz,1H),4.06(dd,J=11.0,8.2Hz,1H),3.99(d,J=2.7Hz,3H),3.86-3.83(m,2H),3.40(dd,J=6.0,4.1Hz,2H),2.77-2.69(m,1H),2.54(t,J=5.2Hz,2H), 2.44-2.37(m,2H),2.33(s,3H),1.67(s,3H), 0.79-0.76(m,3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
12	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(5-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 570.551、実測値 571.26(M+1) ⁺ ;保持時間:2.5 分。	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.59(s,1H),8.38(s,1H),8.35(s,1H),7.10-7.06(m,1H),6.92-6.86(m,1H),5.04(d,J=11.0Hz,1H),4.06(dd,J=11.0,7.8Hz,1H),4.00(d,J=2.7Hz,3H),3.81-3.72(m,2H),3.50(t,J=4.8Hz,2H),2.79-2.72(m,1H),2.51-2.43(m,2H),2.40-2.31(m,2H),2.30(s,3H),2.29(s,3H),1.67(s,3H),0.80-0.77(m,3H)ppm.
13	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 557.513、実測値 558.22(M+1) ⁺ ;保持時間:2.30 分。	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 9.07(s,1H),8.75(d,J=5.0Hz,1H),7.29(d,J=5.0Hz,1H),7.11-7.07(m,1H),6.89-6.83(m,1H),5.02(d,J=10.5Hz,1H),4.11(dd,J=10.8,8.0Hz,1H),3.99(d,J=2.7Hz,3H),3.85-3.78(m,2H),3.70-3.59(m,2H),2.79-2.71(m,1H),2.57-2.52(m,2H),2.47-2.42(m,2H),2.34(s,3H),1.68(s,3H),0.78(dd,J=7.6,2.1Hz,3H)ppm.

10

20

【0270】

以下の化合物は、アミドカップリングステップ 8 で使用した条件が、実施例 6 のステップ 4 に記載の条件であり、溶媒としてクロロホルム中のカップリングパートナーとして（2-アミノピリジン-4-イル）（4-メチルピペラジン-1-イル）メタノンを使用したことを除いて、実施例 2 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 9～12 は省略された：

【表 8】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
14	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 556.525、実測値 557.28(M+1) ⁺ ;保持時間:2.5 分。	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.99(s,1H),8.37(d,J=5.0Hz,1H),8.16(s,1H),7.11-7.07(m,1H),7.04(dd,J=5.0,1.4Hz,1H),6.90(dd,J=16.9,9.2Hz,1H),5.00(d,J=11.0Hz,1H),4.09(dd,J=11.0,8.2Hz,1H),3.99(d,J=2.7Hz,3H),3.83-3.70(m,2H),3.41-3.34(m,2H),2.77-2.69(m,1H),2.55-2.45(m,2H),2.39-2.31(m,5H),1.68(s,3H),0.79-0.77(m,3H)ppm.

30

40

【0271】

以下の化合物は、アミドカップリングステップ 8 で、異なるアミンを使用したことを除いて、実施例 2 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 9～12 は省略された。最終的な Boc 脱保護ステップを、DCM 中の過剰な TFA を使用して、周囲温度で 2 時間かけて、当技術分野で周知の条件で実施した：

50

【表 9】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
15	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジメチル-N-[5-メチル-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-4-ピリジル]-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 556.525、実測値 557.27(M+1) ⁺ ;保持時間:2.31 分。	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.60(br s,1H),8.39(s,1H),8.35(s,1H),7.10-7.06(m,1H),6.89(dd,J=16.9,9.2Hz,1H),5.04(d,J=11.4Hz,1H),4.06(dd,J=10.9,7.7Hz,1H),4.00(d,J=2.7Hz,3H),3.80-3.72(m,2H),3.52-3.49(m,2H),2.96(t,J=4.8Hz,2H),2.87-2.83(m,2H),2.79-2.72(m,1H),2.29(s,3H),1.67(s,3H),0.80-0.78(m,3H)ppm;アミン NH は観察されず。
16	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル)-N-[5-フルオロ-2-(ピペラジン-1-カルボニル)-4-ピリジル]-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 560.489、実測値 561.25(M+1) ⁺ ;保持時間:2.32 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.86(br s,1H),8.57(d,J=6.0Hz,1H),8.40(d,J=1.8Hz,1H),7.08-7.05(m,1H),6.89(dd,J=16.7,8.9Hz,1H),5.03(d,J=11.0Hz,1H),4.06(dd,J=11.0,8.2Hz,1H),4.00(d,J=2.3Hz,3H),3.74(t,J=4.6Hz,2H),3.48-3.45(m,2H),2.95(t,J=4.8Hz,2H),2.86-2.82(m,2H),2.79-2.71(m,1H),1.67(s,3H),0.78(dd,J=7.3,1.8Hz,3H)ppm;アミン NH は観察されず。
17	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(6-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 542.498、実測値 543.26(M+1) ⁺ ;保持時間:2.35 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.87(d,J=16.0Hz,1H),8.18(t,J=8.5 Hz,1H),7.74(t,J=8.0Hz,1H),7.27(s,1H),7.11-7.07(m,1H),6.93-6.86(m,1H),5.00(d,J=11.0Hz,1H),4.09(dd,J=10.8,8.0Hz,1H),3.98(d,J=2.7Hz,3H),3.85-3.75(m,2H),3.46(dd,J=5.7,3.9Hz,2H),2.99(t,J=4.8Hz,2H),2.84(dd,J=15.8,4.8Hz,2H),2.77-2.69(m,1H),1.67(s,3H),0.79-0.77(m,3H)ppm;アミン NH は観察されず。

10

20

30

【0272】

以下の化合物は、アミドカップリングステップ 8 で使用した条件が、実施例 6 のステップ 4 に記載の条件と同様であり、カップリングパートナーとして異なるアミンを、溶媒としてアセトニトリルを使用して、80℃で48時間反応を実施したこと除いて、実施例 2 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 9～12 は省略された。最終的な Boc 脱保護ステップを、DCM 中の過剰な TFA を使用して、周囲温度で、当技術分野で周知の条件で実施した：

40

50

【表 10】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
18	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 542.498、実測値 543.26(M+1) ⁺ ;保持時間:2.32 分。	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.98(br s,1H),8.37(dd,J=5.0,0.9Hz,1H),8.16(t,J=1.1Hz,1H),7.10-7.04(m,2H),6.93-6.86(m,1H),5.00(d,J=11.0Hz,1H),4.08(dd,J=11.0,8.2Hz,1H),3.99(d,J=2.7Hz,3H),3.80-3.68(m,2H),3.40-3.28(m,2H),2.99-2.91(m,2H),2.84-2.78(m,2H),2.77-2.69(m,1H),1.68(s,3H),0.79-0.76(m,3H)ppm;アミン NH は観察されず。
19	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 543.486、実測値 544.24(M+1) ⁺ ;保持時間:2.28 分。	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 9.07(br s,1H),8.62(d,J=6.0Hz,1H),8.11(d,J=6.0Hz,1H),7.08-7.04(m,1H),6.93-6.87(m,1H),5.01(d,J=11.0Hz,1H),4.06(dd,J=11.0,8.2Hz,1H),3.99(d,J=2.7Hz,3H),3.81(t,J=5.0Hz,2H),3.36(q,J=3.2Hz,2H),3.00(t,J=5.0Hz,2H),2.89(t,J=5.0Hz,2H),2.77-2.69(m,1H),1.67(s,3H),0.79-0.77(m,3H)ppm;アミン NH は観察されず。
20	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(4-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 543.486、実測値 544.22(M+1) ⁺ ;保持時間:2.17 分。	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 9.08(br s,1H),8.76(d,J=4.6Hz,1H),7.29(d,J=5.0Hz,1H),7.11-7.07(m,1H),6.89-6.83(m,1H),5.02(d,J=11.0Hz,1H),4.11(dd,J=10.5,7.8Hz,1H),3.99(d,J=2.7Hz,3H),3.78(dd,J=6.0,3.7Hz,2H),3.58(d,J=5.5,4.1Hz,2H),2.99(t,J=5.0Hz,2H),2.90(t,J=4.8Hz,2H),2.79-2.71(m,1H),0.79-0.77(m,3H)ppm;1Me シグナルは水シグナルと一致する;アミン NH は観察されず。
21	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(6-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 543.486、実測値 544.23(M+1) ⁺ ;保持時間:2.27 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 9.04(br s,1H),8.89(d,J=0.9Hz,1H),8.27(d,J=0.7Hz,1H),7.07-7.03(m,1H),6.89(dd,J=16.5,9.2Hz,1H),5.01(d,J=11.0Hz,1H),4.07(dd,J=11.0,8.2Hz,1H),4.00(d,J=2.7Hz,3H),3.74(dd,J=5.5,4.1Hz,2H),3.41(q,J=4.0Hz,2H),2.95(t,J=5.0Hz,2H),2.85(t,J=12.8Hz,2H),2.78-2.70(m,1H),1.68(s,3H),0.79-0.77(m,3H)ppm;アミン NH は観察されず。

10

20

30

40

【0273】

以下の化合物は、アミドカップリングステップ8で使用した条件が、実施例6のステップ4に記載の条件と同様であり、カップリングパートナーとして4-(6-アミノピリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルを、溶媒としてアセトニトリルを使用して、80℃で48時間反応を実施したことを除いて、実施例2に記載の方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ9～12は省略された。ステップ8の生成物を、当技術分野で周知の条件で、DCM中の過剰なTFAを使用して、周囲温度で2時間かけてBoc脱保護し、メタノール中のホルムアルデヒド、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム及び酢酸を使用して、周囲温度で90分かけて、還元的アミノ化を介して、N-メチル化した：

50

【表 1 1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
22	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(6-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリミジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 557.513、実測値 556.12(M-1) ⁺ ;保持時間:2.42 分。	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 9.04(br s,1H),8.88(d,J=1.4Hz,1H),8.28(d,J=1.4Hz,1H),7.07-7.03(m,1H),6.92-6.86(m,1H),5.01(d,J=11.0Hz,1H),4.07(dd,J=11.0,8.2Hz,1H),4.00(d,J=3.2Hz,3H),3.84-3.76(m,2H),3.52-3.46(m,2H),2.78-2.70(m,1H),2.59-2.52(m,2H),2.48-2.40(m,2H),2.35(s,3H),1.68(s,3H),0.79-0.77(m,3H)ppm.

10

【0 2 7 4】

以下の化合物は、ステップ 8 において、アミドカップリングパートナーとして、6-アミノピリジン-2-カルボン酸メチルの代わりに水酸化アンモニウムを使用したことを除いて、実施例 2 に記載の方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ 8 の生成物を、当技術分野で周知のパラジウム触媒アミノ化条件を使用して (40 mol % Pd(OAc)₂、80 mol % Xantphos、炭酸セシウム、ジオキサン、100℃、11 時間)、4-クロロ-5-トリメチルシリル-ピリジン-2-カルボン酸メチルと反応させ、続いて、ステップ 9 に記載の条件を使用してエステルアミノ化した。ステップ 10 ~ 12 は省略された：

20

【表 1 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
23	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-(トリメチルシリル)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 545.574、実測値 546.21(M+1) ⁺ ;保持時間:3.15 分。	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.94(s,1H),8.71(s,1H),8.49(s,1H),7.96 (br s,1H),7.08-7.04(m,1H),6.93- 6.86(m,1H),5.53(br s,1H),5.05(d,J=11.2Hz,1H),4.07(dd,J=11.2 ,8.2Hz,1H),4.01(d,J=2.7Hz,3H),2.80- 2.72(m,1H),1.65(s,3H),0.79- 0.77(m,3H),0.48(s,9H)ppm.

【0 2 7 5】

以下の化合物は、出発物質として、rac-(1S,2R)-6,7-ジフルオロ-1,2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オンの代わりに rac-(1S,2R)-6-フルオロ-1,2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オンを使用することを除いて、実施例 2 に記載の方法と同様の方法を使用して作製することができる。ステップ 10 ~ 12 は省略される。精製は、再結晶によって行われ、化合物 303 を得る。

30

【表 1 3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
303	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド		¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ 10.79(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.28(d,J=2.2Hz,1H),8.07(d,J=2.7Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.62(d,J=3.0Hz,1H),7.21 (ddd,J=11.7,7.9,1.8Hz,1H),7.14(d,J=1.8Hz,1H),7.11(dt,J=7.9,4.0Hz,1H),5.11(d, J=10.3Hz,1H),4.33(dd,J=10.4,7.6Hz,1H), 3.88(d,J=1.9Hz,3H),2.80(t,J=7.5Hz,1H), 1.62(s,3H),0.79-0.53(m,4H)ppm.

40

【0 2 7 6】

以下の化合物は、出発物質として、rac-(1S,2R)-6,7-ジフルオロ-1,2-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オンの代わりに rac-(1S,2R)-7-フルオロ-1,2-

50

ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロ-4H-フロ[2,3-c]クロメン-4-オンを使用することを除いて、実施例2に記載の方法と同様の方法を使用して作製することができる。ステップ10~12は省略される。精製は、再結晶によって行われ、化合物304を得る。

【表14】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppmでのシフト)
304	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド		¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ 10.78(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.27(d,J=2.2Hz,1H),8.15-8.00(m,1H),7.91-7.74(m,1H),7.62(d,J=2.7Hz,1H),7.40-7.14(m,1H),6.93(dd,J=11.3,2.7Hz,1H),6.77(td,J=8.5,2.6Hz,1H),5.12(d,J=10.3Hz,1H),4.21(dd,J=10.3,7.5Hz,1H),3.83(s,3H),2.82(t,J=7.5Hz,1H),1.60(s,3H),0.67(t,J=4.3Hz,4H)ppm.

10

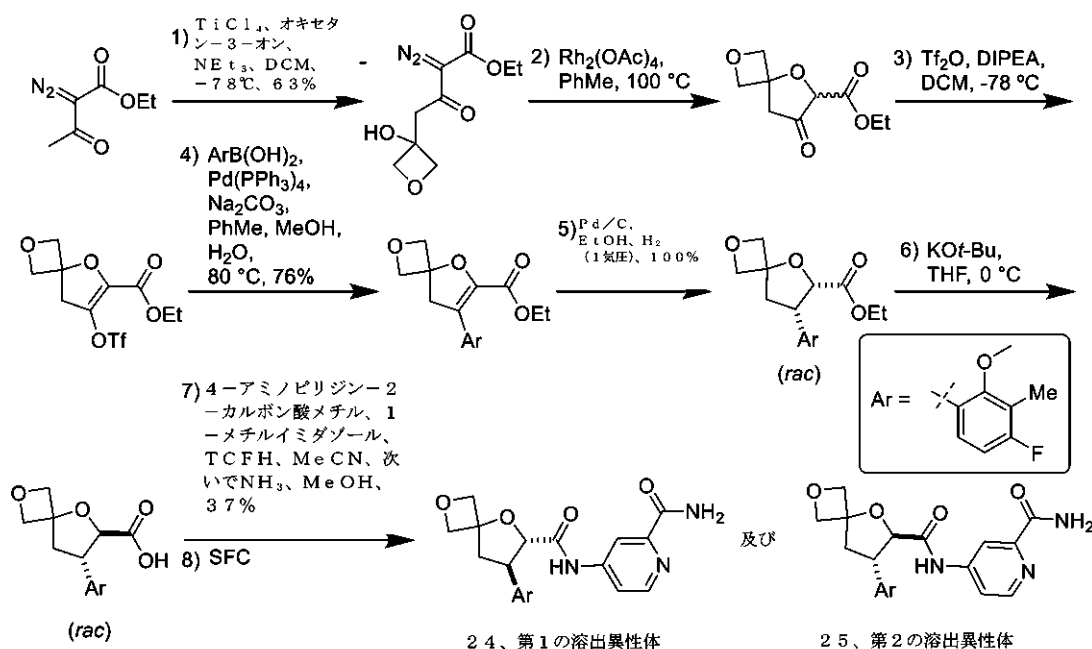
【0277】

実施例3

rel-4-((6S,7R)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキサミド)ピコリンアミド(24)及びrel-4-((6R,7S)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキサミド)ピコリンアミド(25)

20

【化65】



30

40

ステップ1:

TiCl₄ (1Mを1.2mL、1.20mmol)及びEt₃N (170μL、1.22mmol)を、DCM (6mL)中の2-ジアゾ-3-オキソブタン酸エチル (150μL、1.09mmol)の攪拌溶液に-78°Cで滴加した。反応混合物を1時間攪拌した後、DCM (1.5mL)中のTi(OiPr)₄ (325μL、1.10mmol)及びオキセタン-3-オン (70μL、1.09mmol)の溶液をカニューレを介して添加した。反応物を更に5時間攪拌した。混合物を、飽和NH₄Cl水溶液の添加によりクエンチした。水層を分離し、DCMで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (

50

24 g SiO₂、ヘプタン中0～70%のEtOAc)による精製により、2-ジアゾ-4-(1-ヒドロキシシクロブチル)-3-オキソブタン酸エチル(156 mg、63%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.73-4.65(m, 2H), 4.47(d, J=7.4 Hz, 2H), 4.33(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.80(s, 1H), 3.49(s, 2H), 1.35(t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

【0278】

ステップ2:

トルエン(4 mL)中のRh₂(OAc)₄(9.5 mg、0.021 mmol)の懸濁液を、100℃で10分間加熱した。トルエン(3 mL)中の2-ジアゾ-4-(1-ヒドロキシシクロブチル)-3-オキソブタン酸エチル(250 mg、1.10 mmol)の溶液を滴加し、反応物を45分間撹拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、真空中で濃縮して、rac-7-オキソ-2,5-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸エチル(219 mg)を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.14(dt, J=7.3, 0.7 Hz, 1H), 4.99-4.92(m, 1H), 4.68(dt, J=7.2, 1.1 Hz, 1H), 4.61(dt, J=6.6, 0.9 Hz, 1H), 4.60(s, 1H), 4.24(qd, J=7.1, 4.4 Hz, 2H), 3.05(d, J=19.2 Hz, 1H), 2.90(d, J=18.9 Hz, 1H), 1.30(t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

【0279】

ステップ3:

トリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメチルスルホニル(1 Mを1.7 mL、1.70 mmol)を、DCM(12 mL)中の7-オキソ-2,5-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-6-カルボン酸エチル(263 mg、1.31 mmol)及びDIPEA(700 μL、4.019 mmol)の撹拌溶液に-78℃で滴加した。反応混合物を-78℃で4時間撹拌した。反応を飽和NH₄Cl水溶液の添加によりクエンチした。水層を分離し、DCMで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、7-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,5-ジオキサスピロ[3.4]オクタ-6-エン-6-カルボン酸エチルを得、これを更に精製することなくそのまま使用した。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.03-4.95(m, 2H), 4.67-4.59(m, 2H), 4.36(q, J=7.2 Hz, 2H), 3.43(s, 2H), 1.36(t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

【0280】

ステップ4:

7-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-2,5-ジオキサスピロ[3.4]オクタ-6-エン-6-カルボン酸エチル(436.6 mg、1.31 mmol)、(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)ボロン酸(中間体G、290 mg、1.58 mmol)、Pd(PPh₃)₄(90 mg、0.078 mmol)、及びNa₂CO₃(350 mg、3.30 mmol)を、トルエン(7.5 mL)、MeOH(750 μL)、及びH₂O(750 μL)の混合物中に溶解した。混合物を脱気し、80℃で16時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(40 g SiO₂、ヘプタン中0～30%のEtOAc)による精製により、淡黄色の油として7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ[3.4]オクタ-6-エン-6-カルボン酸エチル(356 mg、76%)を得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.98(dd, J=8.6, 6.4 Hz, 1H), 6.80(t, J=8.7 Hz, 1H), 5.11-5.06(m, 2H), 4.70-4.63(m, 2H), 4.17(q, J=7.

10

20

30

40

50

1 Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 2.20 (d, J = 2.1 Hz, 3 H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 322.12164、実測値 323.6 (M + 1)⁺; 保持時間: 0.8 分。

【0281】

ステップ 5:

EtOH (12 mL) を、7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ [3.4] オクタ-6-エン-6-カルボン酸エチル (356 mg、1.10 mmol) 及び Pd/C (110 mg、0.10 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を脱気し、水素のバルーン下で 3 日間攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、MeOH で洗浄した。母液を真空中で濃縮して、白色の固体として、rac-(6S, 7S)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ [3.4] オクタン-6-カルボン酸エチル (367 mg、100%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 324.1373、実測値 325.4 (M + 1)⁺; 保持時間: 1.85 分。

10

【0282】

ステップ 6:

カリウム tert-ブトキシド (THF 中 1 M 溶液を 1.6 mL、1.60 mmol) を、THF (6.4 mL) 中の rac-(6S, 7S)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ [3.4] オクタン-6-カルボン酸エチル (185 mg、0.57 mmol) の攪拌溶液に 0 °C で滴加した。1 時間後、反応混合物を EtOAc で希釈した。次いで、混合物を 1 M HCl 水溶液の添加によりクエンチした。水層を分離し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、rac-(6R, 7S)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ [3.4] オクタン-6-カルボン酸 (221 mg) を得、これを次のステップで更に精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 296.106、実測値 297.4 (M + 1)⁺; 保持時間: 0.4 分。

20

【0283】

ステップ 7:

4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (33 mg、0.22 mmol) を、MeCN (2 mL) 中の rac-(6R, 7S)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ [3.4] オクタン-6-カルボン酸 (58.5 mg、0.20 mmol) の攪拌溶液に添加した。1-メチルイミダゾール (55 µL、0.69 mmol) 及び TCFH (65 mg、0.2317 mmol) を反応混合物に連続的に添加した。溶液を周囲温度で 16 時間攪拌した。メタノール性アンモニア溶液 (7 M を 6 mL、42.00 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で更に 24 時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中シリカゲル上で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (24 g SiO₂、ヘプタン中 0~100% の EtOAc) による精製により、無色の油として rac-4-((6R, 7S)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ [3.4] オクタン-6-カルボキサミド) ピコリンアミド (30 mg、37%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 415.15436、実測値 416.7 (M + 1)⁺、414.7 (M - 1)⁻; 保持時間: 0.7 分。

30

40

【0284】

ステップ 8:

rac-4-((6R, 7S)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ [3.4] オクタン-6-カルボキサミド) ピコリンアミドのエナンチオマーを、Berger Instruments の Minigram SFC 装置で、(株)ダイセルの Chiralpak AS-H カラム、5 µm 粒径、2.5 cm × 10 mm (移動相: 30% メタノール (20 mM NH₃ を補充)、70% CO

50

2、システム圧力：100バール）を使用する、キラルSFCによって分離した。

【0285】

第1の溶出異性体（ $r_t = 3.09$ 分）： $rel-4-((6S, 7R)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキサミド)ピコリンアミド$ （24、4.5mg、29%）。 ^1H NMR（500MHz, DMSO- d_6 ） δ 10.48（s, 1H）, 8.48（d, $J = 5.4$ Hz, 1H）, 8.29（d, 1H）, 8.05（d, $J = 2.8$ Hz, 1H）, 7.81（dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H）, 7.60（d, $J = 2.8$ Hz, 1H）, 7.24（dd, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 1H）, 6.99（t, $J = 8.8$ Hz, 1H）, 4.88（d, $J = 6.8$ Hz, 1H）, 4.77（d, $J = 6.9$ Hz, 1H）, 4.60（d, $J = 6.7$ Hz, 1H）, 4.59-4.54（m, 2H）, 3.87（q, $J = 7.6$ Hz, 1H）, 3.61（s, 3H）, 2.78（dd, $J = 12.8, 7.6$ Hz, 1H）, 2.33（dd, $J = 12.8, 8.7$ Hz, 1H）, 2.12（d, $J = 2.0$ Hz, 3H）ppm。ESI-MS m/z 計算値415.15436、実測値416.3（ $M+1$ ） $^+$ 、414.3（ $M-1$ ） $^-$ ；保持時間：2.35分。

10

【0286】

第2の溶出異性体（ $r_t = 4.08$ 分）： $rel-4-((6R, 7S)-7-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2,5-ジオキサスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキサミド)ピコリンアミド$ 、これは、逆相分取HPLCによる更なる精製を必要とした（25、4.5mg、29%）。ESI-MS m/z 計算値415.15436、実測値416.3（ $M+1$ ） $^+$ 、414.2（ $M-1$ ） $^-$ ；保持時間：2.35分。

20

【0287】

施例4

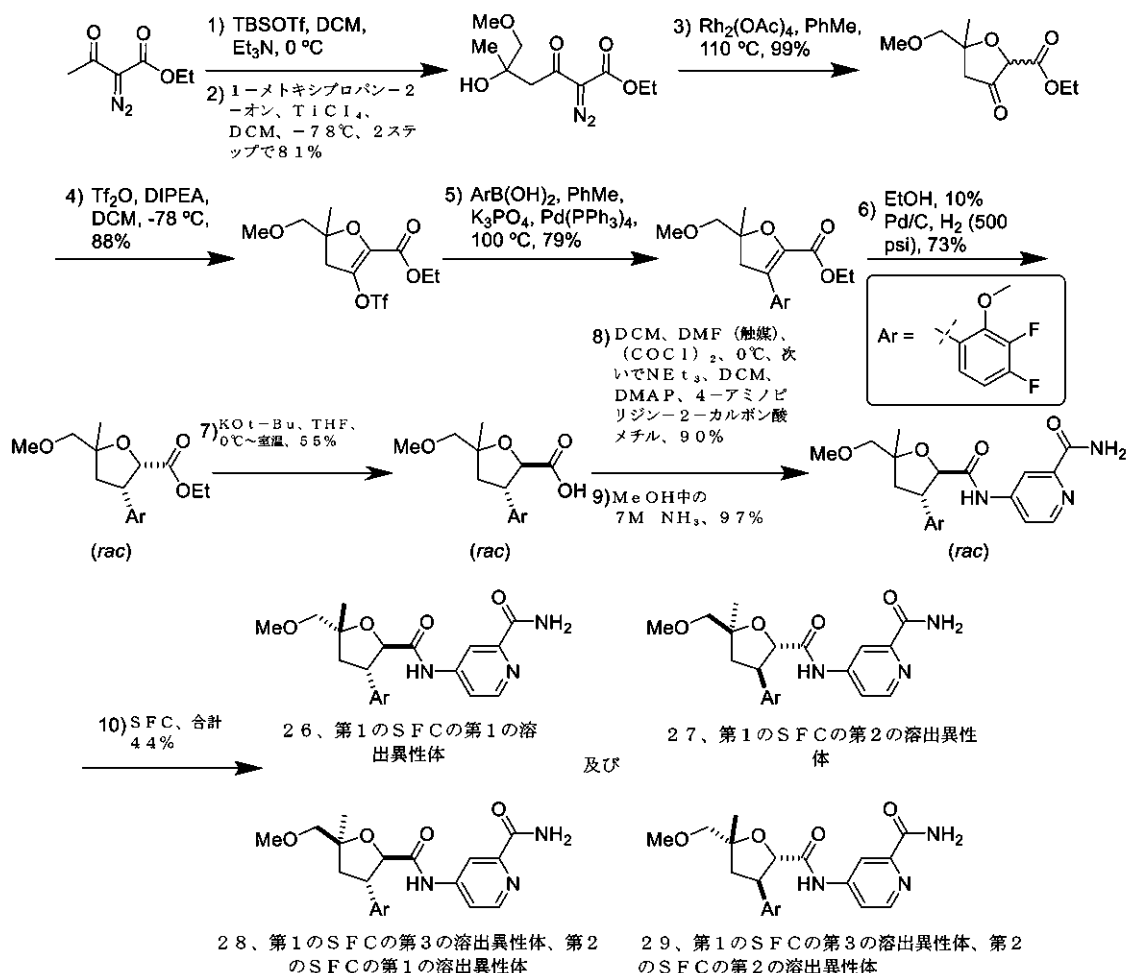
$rel-4-((2R, 3S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド$ （26）と、 $rel-4-((2S, 3R, 5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド$ （27）と、 $rel-4-((2R, 3S, 5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド$ （28）と、及び $rel-4-((2S, 3R, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド$ （29）

30

40

50

【化 6 6】



10

20

30

40

50

ステップ 1 :

Et₃N (9.56 g、13.3 μΛ、93.52 mmol) を、DCM (50 mL) 中の2-ジアゾ-3-オキソブタン酸エチル (6 g、37.66 mmol) の攪拌溶液に0 °Cで添加した。TBSOTf (11.95 g、10.6 mL、44.29 mmol) を反応混合物に非常にゆっくりと添加し、これを0 °Cで更に30分間攪拌した。反応混合物を30% NaHCO₃ 溶液 (200 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水 (500 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ジアゾブタン-3-エン酸エチル (10 g、98%) を得て、これを精製することなく使用した。

【0288】

ステップ 2 :

DCM (20 mL) 中のTiCl₄ (9.23 g、5.4 mL、48.16 mmol) の溶液を、DCM (40 mL) 中の1-メトキシプロパン-2-オン (4.36 g、4.7 mL、48.04 mmol) の攪拌溶液に-78 °Cで滴加した。DCM (50 mL) 中の3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-ジアゾブタン-3-エン酸エチル (10 g、36.982 mmol) の溶液を、同じ温度で反応混合物に滴加した。反応物を-78 °Cで30分間攪拌した後、水 (250 mL) でクエンチした。有機層を分離し、無水MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) による精製により、薄黄色の油としてrac-2-ジアゾ-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-5-メチル-3-オキソヘキサン酸エチル (7.5 g、81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.37-3.26 (m, 6H), 2.84 (d

, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1 H), 1.31 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H), 1.23 (s, 3 H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 244.1059 、実測値 245.0 ($M + 1$)⁺; 保持時間: 2.71 分。

【0289】

ステップ3:

トルエン (230 mL) 中の rac-2-ジアゾ-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-5-メチル-3-オキソヘキサン酸エチル (7.5 g、28.87 mmol) の溶液を、トルエン (70 mL) 中の四酢酸二ロジウム (130 mg、0.29 mmol) の攪拌及び脱気溶液に、 N_2 下で 100°C で滴加した。反応混合物を 110°C まで10分間加熱した後、周囲温度まで冷却した。混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を収集し、真空中で濃縮して、薄褐色の油として、ジアステレオマーの1:1混合物として、rac-5-(メトキシメチル)-5-メチル-3-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (6.2 g、99%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz , クロロホルム- d) δ 4.70 (s, 1 H), 4.28–4.15 (m, 2 H), 3.50 (t, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H), 3.31 (t, $J = 9.92 \text{ Hz}$, 1 H), 3.30 (s, 3 H) 2.67 (d, $J = 13.48 \text{ Hz}$, 1 H), 2.35 (d, $J = 17.52 \text{ Hz}$, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.27 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H) ppm.

10

【0290】

ステップ4:

DCM (15 mL) 中の TF_2O (8.97 g、5.4 mL、31.46 mmol) の溶液を、 -78°C で、DCM (50 mL) 中の rac-5-(メトキシメチル)-5-メチル-3-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (6.2 g、28.67 mmol) 及び DIPEA (4.45 g、6 mL、34.45 mmol) の攪拌溶液に7分間かけて滴加した。反応混合物を -78°C で15分間、次いで 0°C で更に15分間攪拌した。反応混合物を、飽和 NaHCO_3 溶液 (10 mL) の添加によりクエンチした。相を分離し、水層を DCM ($2 \times 50 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、淡褐色の油として rac-5-(メトキシメチル)-5-メチル-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (9 g、88%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz , クロロホルム- d) δ 4.33 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), 3.46 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.35 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 1 H), 3.20 (d, $J = 16.5 \text{ Hz}$, 1 H), 2.70 (d, $J = 16.6 \text{ Hz}$, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.33 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 348.0491 、実測値 349.0 ($M + 1$)⁺; 保持時間: 3.59 分。

20

30

【0291】

ステップ5:

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (614 mg、0.53 mmol) を、トルエン (50 mL) 中の rac-5-(メトキシメチル)-5-メチル-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (3.7 g、10.623 mmol) 及び (3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ボロン酸 (2.5 g、13.302 mmol) の攪拌されアルゴン脱気された溶液に添加した。反応混合物を更に脱気し、2 M K_3PO_4 水溶液 (16 mL、32.0 mmol) を添加した。反応混合物を3時間加熱した後、周囲温度まで冷却した。混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣を、EtOAc (50 mL) で希釈し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中5~10% EtOAc) による精製により、淡黄色の油として rac-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (3 g、79%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz , クロロホルム- d) δ 6.88–6.

40

50

7.9 (m, 2H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 3.52 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.42 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.12 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 342.1279、実測値 343.0 ($M+1$)⁺; 保持時間: 3.59分。

【0292】

ステップ6:

Pd/C (1g、8.23 mmol) を、エタノール (50 mL) 中の rac-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチル-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (2g、5.84 mmol) の攪拌されたアルゴン脱気された溶液に添加した。反応混合物をアルゴン下で5分間更に脱気した後、周囲温度で500 psiの水素下でParr反応器内で振盪した。16時間後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中10~15% EtOAc) による精製により、薄黄色の油として、及び4つの立体異性体の混合物として、rac-(2S,3S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (1.5g、73%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 344.1435、実測値 345.0 ($M+1$)⁺; 保持時間: 3.62分。

【0293】

ステップ7:

カリウムtert-ブトキシド (1.5g、13.37 mmol) を、乾燥THF (60 mL) 中の rac-(2S,3S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (1.3g、3.78 mmol) の立体異性体の混合物の攪拌溶液に0℃でアルゴン下で少量ずつ添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、周囲温度まで温めた。反応混合物を0℃に再冷却し、2N HCl溶液 (2 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機相を収集し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中40~50%のEtOAc) による精製により、無色の油として、及び4つの立体異性体の混合物として rac-(2R,3S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (700 mg、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (br s, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.39 (d, $J=9.56$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, $J=10.12$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J=9.56$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (d, $J=9.56$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J=12.4, 8.0$ Hz, 1H), 1.79 (t, $J=11.8$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J=12.44$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 316.1122、実測値 317.0 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.45分。

【0294】

ステップ8:

塩化オキサリル (2Mを450 μ L、0.9000 mmol) をDCM (2.6 mL) 中の rac-(2R,3S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (90 mg、0.27 mmol) 及びDMF (5 μ L、0.065 mmol) の混合物の攪拌溶液に0℃で添加した。反応混合物を20分間攪拌した後、真空中で濃縮した。残渣をDCM (2.2 mL) で希釈し、結果として得られた溶液を、DCM (2 mL) 中の4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (65 mg、0.43 mmol)、DMAP (3 mg、0.025 mmol)、及びEt₃N (300 μ L、2.15 mmol) の攪拌溶液に0℃で滴

加した。10分後、反応物を周囲温度まで温め、16時間攪拌した。反応混合物を、DCMで希釈し、1M HCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中シリカゲル上で直接濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（24g SiO₂、ヘプタン中0～100%のEtOAc）による精製により、ジアステレオ異性体の3：1混合物の無色の油としてrac-4-((2R, 3S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル（120mg、90%）を得た。ESI-MS m/z 計算値450.16025、実測値451.6 (M+1)⁺、449.7 (M-1)⁻；保持時間：0.88分。

【0295】

10

ステップ9：

メタノール性アンモニア（7Mを15mL、105.0mmol）中のrac-4-((2R, 3S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル（120mg、0.27mmol）の溶液を、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、rac-4-((2R, 3S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド（113mg、97%）をジアステレオ異性体の3：1混合物で得た。ESI-MS m/z 計算値435.16058、実測値436.6 (M+1)⁺、434.6 (M-1)⁻；保持時間：0.82分。

20

【0296】

ステップ10：

rac-4-((2R, 3S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドの立体異性体を、Berger Instruments製のMinigram SFC装置で、Phenomenex, Inc.のLux Cellulose-2カラム、5μm粒径、25cm×21.2mm（移動相：35%IPA：MeCN（1：1の比率、0.2%DMIPAを補充）、65%CO₂、システム圧力：100バール）を使用するキラルSFCによって分離し、以下を得た。

【0297】

30

第1の溶出異性体（rt=3.46分）：rel-4-((2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド（26.5.7mg、5%）。ESI-MS m/z 計算値435.16058、実測値436.3 (M+1)⁺、434.2 (M-1)⁻；保持時間：2.68分。

【0298】

第2の溶出異性体（rt=4.00分）：rel-4-((2S, 3R, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド、これは、逆相分取HPLCによる更なる精製を必要とした（27.4.7mg、4%）。¹H NMR（500MHz, DMSO-d₆）δ 10.23（s, 1H）, 8.47（d, J=5.5Hz, 1H）, 8.30（d, J=2.2Hz, 1H）, 8.04（d, J=2.9Hz, 1H）, 7.85（dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H）, 7.58（d, J=2.9Hz, 1H）, 7.28-7.22（m, 1H）, 7.22-7.13（m, 1H）, 4.50（d, J=9.6Hz, 1H）, 4.03-3.92（m, 1H）, 3.81（d, J=1.7Hz, 3H）, 3.41（s, 2H）, 3.36（s, 3H）, 2.19（t, J=11.9Hz, 1H）, 2.15-2.06（m, 1H）, 1.34（s, 3H）ppm。ESI-MS m/z 計算値435.16058、実測値436.3 (M+1)⁺、434.2 (M-1)⁻；保持時間：2.68分。

40

【0299】

50

第3の溶出異性体 ($r_t = 4.53$ 分) : $rel-4-((2R, 3S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド$ (28) 及び $rel-4-((2S, 3R, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド$ (29) の両方の混合物、これは更なる分離を必要とした。

【0300】

主要なジアステレオ異性体の2つのエナンチオマーを含有する第3の溶出ピークを、Berger InstrumentsのMinigram SFC装置で、(株)ダイセルのChiralcel OD-Hカラム、 $5\mu m$ 粒径、 $25cm \times 10mm$ (移動相: 5% MeCN: IPA (1:1の比率、0.2% DMIPAを補充)、95% CO₂、システム圧力: 100バール) を使用するキラルSFCによって更に分離し、以下を得た。

10

【0301】

第1の溶出異性体 ($r_t = 3.48$ 分) : $rel-4-((2R, 3S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド$ (28、20.5mg、18%)。ESI-MS m/z 計算値 435.16058、実測値 436.3 ($M+1$)⁺、434.3 ($M-1$)⁻; 保持時間: 2.77分。

【0302】

第2の溶出異性体 ($r_t = 4.55$ 分) : $rel-4-((2S, 3R, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(メトキシメチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド$ (29、20.0mg、17%)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.22-7.09 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 3.51 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.42 (dd, $J = 12.4, 8.2$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 12.5, 11.2$ Hz, 1H), 1.36 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 435.16058、実測値 436.3 ($M+1$)⁺、434.3 ($M-1$)⁻; 保持時間: 2.77分。

20

30

【0303】

以下の化合物は、ステップ2で、1-メトキシプロパン-2-オンの代わりに4-メトキシブタン-2-オンを使用したことを除いて、実施例4に記載の方法を使用して作製した。アミドカップリングステップ8に使用される条件は、実施例3のステップ7の最初の部分に記載の条件であった。ステップ10では、Berger InstrumentsのMinigram SFC装置で、(株)ダイセルのChiralpak AS-Hカラム、 $5\mu m$ 粒径、 $25cm \times 10mm$ (移動相: 25% メタノール (20mM NH₃を補充)、75% CO₂、システム圧力: 100バール) を使用して、キラルSFCによって精製を行った。

40

【表 15】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
30	rel-4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(2-メトキシエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=2.31 分)	ESI-MS m/z 計算値 449.17624、実測値 450.3(M+1) ⁺ 、448.4(M-1) ⁻ ;保持時間:2.80 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.50(dd, J=5.5, 0.6Hz, 1H), 8.21(dd, J=2.2, 0.6Hz, 1H), 7.92(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.23-7.17(m, 1H), 6.98(ddd, J=9.8, 8.9, 7.5Hz, 1H), 4.52(d, J=9.9Hz, 1H), 4.00-3.91(m, 1H), 3.88(d, J=2.0Hz, 3H), 3.80-3.74(m, 1H), 3.74-3.67(m, 1H), 3.44(s, 3H), 2.41(dd, J=12.5, 7.7Hz, 1H), 2.17-2.06(m, 2H), 2.00-1.92(m, 1H), 1.48(s, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。
31	rel-4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-(2-メトキシエチル)-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=3.20 分)	ESI-MS m/z 計算値 449.17624、実測値 450.6(M+1) ⁺ 、448.7(M-1) ⁻ ;保持時間:2.86 分	

10

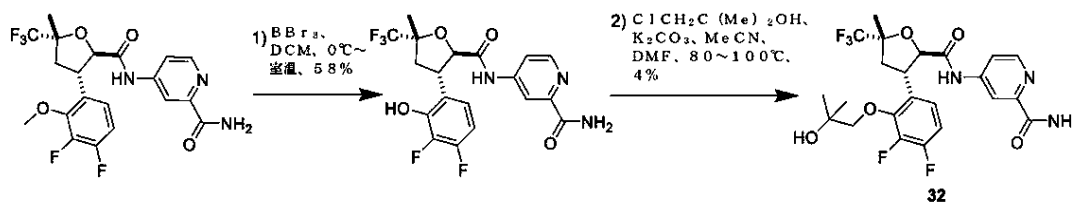
【0304】

実施例 5

20

rel-4-((2R, 3S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル) - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド (32)

【化 67】



30

ステップ 1:

BBr₃ (2 mL、DCM 中 1 M、2.00 mmol) を、0°C で DCM (20 mL) 中の rel-4-((2R, 3S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド (中間体 A-2、749 mg、1.61 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 24 時間かけて周囲温度まで温めた。水 (5 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) を添加し、反応物を 30 分間攪拌した。水層を DCM (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 100% の EtOAc) による精製により、白色の固体として rel-4-((2R, 3S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド (418.8 mg、58%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.45 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.4, 5.9, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 2.63 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 12.5, 8.0 Hz

40

50

, 1 H), 1.57 (s, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -80.05, -139.44 (d, J = 24.0 Hz), -159.72 (d, J = 24.4 Hz) ppm. ESI-MS m/z 計算値 445.1061、実測値 446.5 ($M+1$)⁺、444.4 ($M-1$)⁻; 保持時間: 0.73 分。

【0305】

ステップ 2:

MeCN (2 mL) 中の rel-4-((2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (80 mg、0.18 mmol)、 K_2CO_3 (65 mg、0.47 mmol)、及び 1-クロロ-2-メチルプロパン-2-オール (280 μL 、2.73 mmol) の混合物を、密封管中で 80°C で 17 時間加熱した。更なる分量の 1-クロロ-2-メチルプロパン-2-オール (280 μL 、2.73 mmol) を添加し、反応物を 80°C で 22 時間更に加熱した。DMF (1 mL) を添加し、反応物を 80°C で 24 時間加熱した。更なる分量の 1-クロロ-2-メチルプロパン-2-オール (550 μL 、5.36 mmol) を添加し、反応物を 100°C で 120 時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、水 (5 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。水層を分離し、EtOAc (2 $\times$ 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。Waters の X-bridge C18 カラム (150 $\times$ 19 mm、粒径 5 mm) を使用する逆相 HPLC (移動相: アセトニトリル及び水 (0.1% 水酸化アンモニウムを補充)、流量: 19 mL/分; 試料を未希釈アセトニトリル中に溶解し、1 mL/分で注入) による精製により、オフホワイト色の固体として rel-4-((2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (32、3.7 mg、4%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1 H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.84 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.29-7.25 (m, 1 H), 7.23-7.18 (m, 1 H), 4.68 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 4.28-4.22 (m, 1 H), 3.77 (q, J = 9.0 Hz, 2 H), 2.56-2.52 (m, 1 H), 2.30 (t, J = 12.4 Hz, 1 H), 1.56 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H), 1.15 (s, 3 H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -80.02, -138.29 (d, J = 22.3 Hz), -154.19 (d, J = 22.1 Hz). ESI-MS m/z 計算値 517.16364、実測値 518.5 ($M+1$)⁺、516.6 ($M-1$)⁻; 保持時間: 2.9 分。

【0306】

以下の化合物は、ステップ 2 で、1-クロロ-2-メチルプロパン-2-オールの代わりに異なるアルキル化剤を使用したことを除いて、実施例 5 に記載の方法を使用して作製した。

10

20

30

40

50

【表 16】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
33	rel-4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 489.13232、実測値 490.4(M+1) ⁺ 、488.6(M-1) ⁻ ;保持時間:2.69 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.41(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.28(d,J=2.1Hz,1H),8.08(d,J=2.8Hz,1H),7.84(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.63(d,J=2.8Hz,1H),7.25-7.16(m,2H),4.91(t,J=5.0Hz,1H),4.71(d,J=10.3Hz,1H),4.23-4.17(m,1H),4.07(t,J=4.7Hz,2H),3.70-3.58(m,2H),2.38(t,J=12.3Hz,1H),1.57(s,3H)ppm;アルコール OH は観察されず。
34	rel-4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 503.14795、実測値 504.5(M+1) ⁺ 、502.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.03 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.41(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.1Hz,1H),8.08(d,J=2.8Hz,1H),7.84(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.63(d,J=2.8Hz,1H),7.26-7.17(m,2H),4.69(d,J=10.3Hz,1H),4.20-4.12(m,3H),3.57-3.55(m,2H),3.23(s,3H),2.47-2.38(m,2H),1.58(s,3H)ppm.
35	rel-4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 503.14795、実測値 504.4(M+1) ⁺ 、502.6(M-1) ⁻ ;保持時間:2.74 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.41(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.26(d,J=2.0Hz,1H),8.06(d,J=2.0Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61-7.60(m,1H),7.25-7.16(m,2H),4.65(d,J=10.1Hz,1H),4.50(t,J=5.1Hz,1H),4.16-4.04(m,3H),3.56-3.46(m,2H),2.47-2.41(m,2H),1.87-1.77(m,2H),1.58(s,3H)ppm.

10

20

【0307】

以下の化合物は、ステップ1で出発材料として、rac-4-((2R,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(中間体H)を使用したことを除いて、実施例5に記載の方法を使用して作製した。ステップ2では、1-クロロ-2-メチルプロパン-2-オールの代わりに、2-クロロエタン-1-オールをアルキル化剤として使用した。合成の最後に、エナンチオマーを、Berger InstrumentsのMinigram SFC装置で、(株)ダイセルのChiralpak IGカラム、5mm粒径、25cm×10mm(移動相:12%メタノール(20mM NH₃を補充)、88%CO₂、システム圧力:134バール)を使用するキラルSFCによって更に分離した:

30

40

50

【表 17】

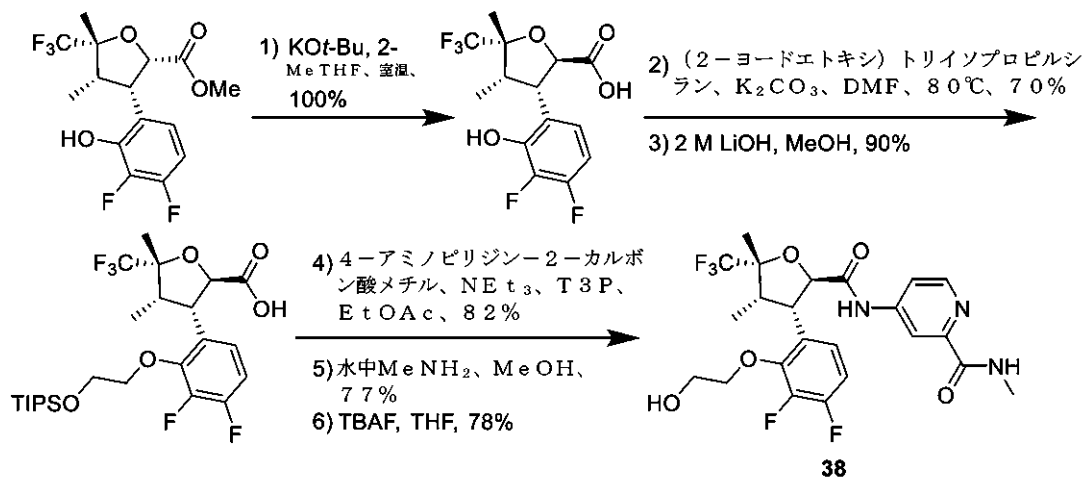
化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
36	rel-4-((2S,3R,5S)-3-(4-フル オロ-2-(2-ヒドロキシエト キシ)-3-メチルフェニル)-5- メチル-5-(トリフルオロメ チル)テトラヒドロフラン- 2-カルボキサミド)ピコリン アミド (Chiralpak IG カラムでの SFC による第1の溶出異性 体,rt=6.45分)	ESI-MS m/z 計算値 485.15738、実測値 486.4(M+1) ⁺ 、484.5(M- 1) ⁻ ;保持時間:2.75 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.41(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.25(d,J=2.1Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.80(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.59(d,J=2.8Hz,1H),7.28(dd,J=8.7,6.5Hz,1H),7.01(t,J=8.8Hz,1H),4.91(t,J=5.4Hz,1H),4.66(d,J=10.3Hz,1H),4.29-4.19(m,1H),3.78-3.72(m,2H),3.72-3.59(m,2H),2.53-2.51(m,1H),2.25(t,J=12.3Hz,1H),2.12(d,J=2.0Hz,3H),1.57(s,3H)ppm.
37	rel-4-((2R,3S,5R)-3-(4-フル オロ-2-(2-ヒドロキシエト キシ)-3-メチルフェニル)-5- メチル-5-(トリフルオロメ チル)テトラヒドロフラン- 2-カルボキサミド)ピコリン アミド (Chiralpak IG カラムでの SFC による第2の溶出異性 体,rt=7.04分)	ESI-MS m/z 計算値 485.15738、実測値 486.4(M+1) ⁺ 、484.5(M- 1) ⁻ ;保持時間:2.75 分	

【0308】

実施例 6

4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド(38)

【化 68】



ステップ 1:

カリウムtert-ブトキシド(1.90g、16.93mmol)を、2-MeTHF(40mL)中の(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(実施例2、ステップ2の生成物、2.00g、5.645mmol)の溶液に少量ずつ添加した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を、1M HCl(60mL)の添加によりクエンチし、DCM(100mL)で希釈した。水層を分離し、DCM(2×50mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色泡状物として(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-

4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (1.964 g、100%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.95-6.90 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 4.98 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=10.3, 7.8 Hz, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.79-0.75 (m, 3H) ppm; アルコール及び酸OHは観察されず。

【0309】

ステップ2:

2-ヨードエトキシ(トリイソプロピル)シラン(中間体R-1)(1.08 mL、3.553 mmol)を、DMF(25 mL)中の(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(5.47 g、11.41 mmol)及び炭酸カリウム(6.3 g、45.58 mmol)の攪拌混合物に添加した。反応混合物を、密封バイアル中で80℃で24時間攪拌した。反応混合物をMTBE(50 mL)と水(50 mL)との間で分配した。水性物をMTBE(50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(25 mL)で洗浄し、相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(60 g SiO₂、ヘプタン中0~100%のEtOAc)による精製により、2-(トリイソプロピルシリル)オキシエチル(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(トリイソプロピルシリル)オキシ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(9.85 g、70%)を油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (dd, J=8.6, 6.2 Hz, 1H), 7.10 (q, J=8.9 Hz, 1H), 5.11 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 3H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.99 (t, J=4.7 Hz, 2H), 3.75 (dd, J=5.6, 4.0 Hz, 2H), 2.73 (p, J=7.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.07-0.95 (m, 42H), 0.73-0.68 (m, 3H) ppm.

【0310】

ステップ3:

2 M LiOH(2.75 mL、5.500 mmol)を、MeOH(25 mL)中の2-(トリイソプロピルシリル)オキシエチル(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(トリイソプロピルシリル)オキシ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレート(2.73 g、3.684 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、真空中で濃縮した。混合物を1 M HCl(10 mL)とMTBE(10 mL)との間で分配した。水相を分離し、MTBE(10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(5 mL)で洗浄し、相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(24 g SiO₂、ヘプタン中0~20%のEtOAc)による精製により、無色の油として(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(トリイソプロピルシリル)オキシ)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(1.79 g、90%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.98 (s, 1H), 7.19 (ddd, J=7.7, 5.9, 1.7 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 5.00 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.27-4.11 (m, 3H), 4.00 (t, J=4.5 Hz, 2H), 2.71 (p, J=7.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.03 (d, J=6.3 Hz, 21H), 0.69 (dd, J=7.6, 2.4 Hz, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -73.65, -138.38 (d, J=21.1 Hz), -154.75 (d, J=20.9 Hz) ppm. ESI-MS m/z 計算値540.23303、実測値541.1 (M+1)⁺、539.2 (M-1)⁻; 保持時間: 0

． 9 1 分。

【 0 3 1 1 】

ステップ 4 :

T 3 P (7 7 0 μ L、 2 . 5 8 9 m m o l) を、酢酸エチル (3 m L) 中の (2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (3 5 0 m g、 0 . 6 4 7 4 m m o l)、 4 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (2 2 5 m g、 1 . 4 7 9 m m o l)、及び E t ₃ N (3 6 1 μ L、 2 . 5 9 0 m m o l) の溶液に添加した。混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (3 0 m L) と水 (3 0 m L) との間で分配した。水層を分離し、E t O A c (5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1 2 g S i O ₂、ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c) による精製により、4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (3 6 0 m g、 8 2 %) を得た。E S I - M S m / z 計算値 6 7 4 . 2 8 1 0 7、実測値 6 7 . 0 (M + 1) ⁺、6 7 3 . 9 (M - 1) ⁻ ; 保持時間 : 1 . 3 6 分。

10

【 0 3 1 2 】

ステップ 5 :

M e O H (3 m L) 中の 4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (3 7 0 m g、 0 . 5 4 8 3 m m o l) の溶液を、M e N H ₂ (水中 4 0 % w / v を 4 2 5 μ L、 5 . 4 7 4 m m o l) で処理した。混合物を周囲温度で 4 0 分間攪拌した後、真空中で濃縮した。W a t e r s の X - b r i d g e C 1 8 カラム (1 5 0 $\times$ 1 9 m m、粒径 5 m m) を使用する逆相 H P L C (勾配 : 水中 4 7 . 4 % ~ 9 4 . 7 % アセトニトリル (0 . 1 % 水酸化アンモニウムを補充) (9 分間)、流量 : 1 9 m L / 分 ; 試料を未希釈アセトニトリル中に溶解し、1 m L / 分で注入) による精製により、4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) - N - メチルピコリンアミド (2 9 0 m g、 7 7 %) を得た。E S I - M S m / z 計算値 6 7 3 . 2 9 7 0 6、実測値 6 7 5 . 0 (M + 1) ⁺ ; 保持時間 : 3 . 7 3 分。

20

30

【 0 3 1 3 】

ステップ 6 :

T B A F (1 M を 5 4 2 μ L、 0 . 5 4 2 0 m m o l) を、T H F (2 m L) 中の 4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) エトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) - N - メチルピコリンアミド (1 0 0 m g、 0 . 1 4 6 5 m m o l) の溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した後、真空中で濃縮した。逆相分取 H P L C による精製により、4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) - N - メチルピコリンアミド (3 8、 5 9 m g、 7 8 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 0 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 7 3 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 8 . 4 7 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 8 . 3 0 - 8 . 1 5 (m , 1 H) , 7 . 8 3 (d d , J = 5 . 5 , 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 0 4 (m , 2 H) , 5 . 1 0 (d , J = 1 0 . 7 H z , 1 H) , 4 . 4 1 (d d , J = 1 0 . 7 , 7 . 3 H z , 1 H) , 4 . 1 8 - 4 . 0 6 (m , 2 H) , 3 . 7 0 (t , J = 4 . 6 H z , 2

40

50

H), 2.91 (p, J=7.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (h, J=7.3 Hz, 1H), 0.77-0.64 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 517.16364、実測値 518.7 (M+1)⁺、516.7 (M-1)⁻; 保持時間: 2.97 分。

【0314】

以下の化合物は、ステップ2で、アルキル化剤として4-(2-クロロエチル)モルホリンを、塩基としてCs₂CO₃とともに使用したことを除いて、実施例6に記載の方法を使用して作製した。アミノ分解ステップ5に使用される条件は、実施例2のステップ9に記載の条件であった。脱保護ステップ6は必要とされなかった。

【表18】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
39	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 572.2058、実測値 573.3(M+1) ⁺ 、571.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.12 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69(s, 1H), 8.52-8.47(m, 1H), 8.30(d, J=2.1Hz, 1H), 8.06(d, J=2.7Hz, 1H), 7.85(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.61(d, J=2.8Hz, 1H), 7.15(dd, J=9.6, 6.3Hz, 2H), 5.14(d, J=10.6Hz, 1H), 4.33(ddd, J=15.2, 10.4, 6.0Hz, 2H), 4.25-4.17(m, 1H), 3.49(qt, J=11.2, 4.5Hz, 4H), 2.88(p, J=7.5Hz, 1H), 2.65(td, J=5.2, 4.6, 1.3Hz, 2H), 2.38(t, J=4.9Hz, 4H), 1.65(s, 3H), 0.74-0.68(m, 3H) ppm.

【0315】

以下の化合物は、ステップ1で使用される条件が、実施例2のステップ4に記載の条件であり、MeOHのみを溶媒として使用したことを除いて、実施例6に記載の方法を使用して作製した。ステップ2で使用される条件は、異なるアルコールを使用する実施例10のステップ1に記載の条件であった。ステップ3を、溶媒としてTHF中で実施した。ステップ4を、溶媒としてのDMF中、活性化剤としてのHATU、塩基としてのEt₃Nの存在下で、反応完了まで周囲温度で、当技術分野で周知の条件で実施した。ステップ6は必要とされなかった。ステップ5では、化合物40及び42の場合、水及びMeOHの混合物中のMeNH₂の代わりに7Mメタノール性アンモニア溶液を使用した。

10

20

30

40

50

【表 19】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
40	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロポキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 598.2215、実測値 599.3(M+1) ⁺ 、597.2(M-1) ⁻ ;保持時間:2.37 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.71(s,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.12(s,1H),7.94(s,1H),7.82(s,1H),7.07(t,J=6.6Hz,1H),6.93(q,J=8.5Hz,1H),5.57(s,1H),5.01(d,J=9.6Hz,1H),4.63(s,4H),4.13(d,J=45.3Hz,2H),3.79(s,1H),3.36(s,4H),2.75(s,1H),2.48(s,1H),1.68(s,3H),1.05(s,3H),0.78(dd,J=7.6,2.1Hz,3H)ppm.
41	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロポキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 612.2371、実測値 613.3(M+1) ⁺ 、611.2(M-1) ⁻ ;保持時間:2.41 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.59(s,1H),8.42(d,J=5.5Hz,1H),8.12(d,J=4.6Hz,1H),8.00(d,J=5.5Hz,1H),7.86(s,1H),7.07(t,J=6.4Hz,1H),6.93(t,J=8.5Hz,1H),4.98(d,J=11.0Hz,1H),4.68(s,4H),4.07(t,J=9.4Hz,1H),3.92(s,2H),3.35(s,4H),3.03(d,J=5.0Hz,3H),2.86(t,J=7.3Hz,1H),2.43(d,J=5.0Hz,1H),1.66(s,3H),1.05(d,J=6.4Hz,3H),0.78(dd,J=7.3,1.8Hz,3H)ppm.
42	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロポキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 598.2215、実測値 599.3(M+1) ⁺ 、597.2(M-1) ⁻ ;保持時間:2.30 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.66(s,1H),8.46(d,J=5.5Hz,1H),8.12(s,1H),7.94(s,1H),7.82(d,J=3.7Hz,1H),7.08(t,J=6.2Hz,1H),6.92(q,J=8.5Hz,1H),5.58(s,1H),4.99(d,J=11.4Hz,1H),4.69(s,4H),4.08(s,1H),3.93(s,2H),3.36(s,4H),2.87(t,J=7.6Hz,1H),2.44(s,1H),1.67(s,3H),1.05(d,J=6.4Hz,3H),0.79(dd,J=7.3,1.8Hz,3H)ppm.
43	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロポキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 612.2371、実測値 613.28(M+1) ⁺ 、611.2(M-1) ⁻ ;保持時間:2.47 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.71(s,1H),8.43(d,J=5.5Hz,1H),8.12(s,1H),8.00(d,J=4.6Hz,1H),7.87(s,1H),7.07(t,J=6.4Hz,1H),6.92(q,J=8.5Hz,1H),5.00(d,J=9.6Hz,1H),4.62(s,4H),4.19(s,1H),4.09(s,1H),3.79(s,1H),3.36(s,4H),3.02(d,J=5.0Hz,3H),2.75(s,1H),2.48(s,1H),1.68(s,3H),1.05(s,3H),0.79-0.77(m,3H)ppm.

10

20

30

40

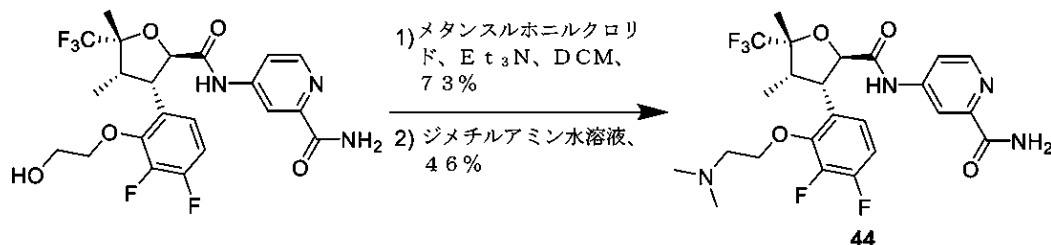
50

【0316】

実施例 7

4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((2-((ジメチルアミノ)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(44)

【化 69】



ステップ 1 及び 2 :

Et₃N (50 μL、0.3587 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (20 μL、0.2584 mmol) を、DCM (3 mL) 中の 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (5) (100 mg、0.199 mmol) の溶液に連続的に添加した。反応混合物を 20 分間攪拌した。混合物を MTBE (10 mL) と水 (10 mL) との間で分

配した。水層を分離し、MTBE (5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 × 3 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、2- (6- ((2R, 3S, 4S, 5R) - 2- ((2-カルバモイルピリジン-4-イル) カルバモイル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-3-イル) - 2, 3-ジフルオロフェノキシ) エチルメタンスルホネート (100 mg、73%) を油状物として得た。ESI-MS m/z 計算値 581.1255、実測値 582.7 (M+1)⁺、580.6 (M-1)⁻；保持時間：0.88 分。

【0317】

N-メチルメタンアミン (水中 40% w/w を 500 μL、3.993 mmol) を、2- (6- ((2R, 3S, 4S, 5R) - 2- ((2-カルバモイルピリジン-4-イル) カルバモイル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-3-イル) - 2, 3-ジフルオロフェノキシ) エチルメタンスルホネート (100 mg) に添加した。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を MTBE (20 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。水層を分離し、MTBE (10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 × 10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。逆相分取 HPLC による精製により、4- ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3- (2- (2- (ジメチルアミノ) エトキシ) - 3, 4-ジフルオロフェニル) - 4, 5-ジメチル-5- (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド (44、50 mg、46%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.6, 4.4 Hz, 2H), 5.13 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.44 (dd, J=10.7, 7.3 Hz, 1H), 4.27 (dt, J=10.7, 5.1 Hz, 1H), 4.11 (dt, J=10.9, 5.2 Hz, 1H), 2.87 (p, J=7.4 Hz, 1H), 2.55 (ddd, J=8.8, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.70 (d, J=7.3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 530.19525、実測値 531.7 (M+1)⁺、529.7 (M-1)⁻；保持時間：3.22 分。

【0318】

以下の化合物は、ステップ 2 で使用される条件が、異なるアミンを使用する実施例 8 のステップ 5 に記載の条件であることを除いて、実施例 7 に記載の方法を使用して作製した。

10

20

30

40

50

【表 20-1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
45	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 553.17487、実測値 554.4(M+1) ⁺ 、552.3(M-1) ⁻ ;保持時間:2.84 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.63(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.31(d,J=2.2Hz,1H),8.06(s,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.71(t,J=1.1Hz,1H),7.62(s,1H),7.23(t,J=1.2Hz,1H),7.21-7.11(m,2H),6.86(t,J=1.1Hz,1H),5.06(d,J=9.9Hz,1H),4.47(td,J=8.2,5.4Hz,1H),4.43-4.37(m,2H),3.96(dd,J=9.9,7.9Hz,1H),2.43(q,J=7.6Hz,1H),2.02-1.96(m,1H),1.51(s,3H),0.66-0.60(m,3H)ppm.
46	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(2-(2-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 584.2058、実測値 585.3(M+1) ⁺ 、583.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.02 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(d,J=13.2Hz,1H),8.50(dd,J=5.6,1.3Hz,1H),8.30(d,J=2.4Hz,1H),8.06(d,J=2.7Hz,1H),7.87-7.79(m,1H),7.61(d,J=2.8Hz,1H),7.17(dd,J=8.7,4.8Hz,2H),5.16-5.06(m,1H),4.50(d,J=11.4Hz,1H),4.43-4.25(m,4H),4.18(q,J=6.4Hz,1H),3.64(q,J=7.6Hz,1H),3.60-3.52(m,1H),3.46-3.37(m,1H),3.21(d,J=5.1Hz,1H),2.94-2.77(m,2H),2.45-2.39(m,1H),1.73-1.65(m,1H),1.62(d,J=16.0Hz,3H),0.71(s,3H)ppm.
47	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(2-(2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 584.2058、実測値 585.3(M+1) ⁺ 、583.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.04 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.65(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.30(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=2.8Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.7Hz,1H),7.16(dd,J=13.4,6.3Hz,2H),5.14(d,J=10.5Hz,1H),4.42(dd,J=10.4,7.6Hz,1H),4.34-4.26(m,1H),4.15(s,1H),4.04(d,J=5.9Hz,1H),3.83(d,J=7.6Hz,1H),3.49-3.40(m,2H),3.29(s,1H),2.84(dq,J=22.5,7.5,6.7Hz,3H),2.78-2.72(m,1H),2.32(d,J=9.8Hz,1H),1.65(s,3H),1.50(d,J=9.5Hz,1H),0.71(d,J=7.2Hz,3H)ppm.
48	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 586.22144、実測値 587.3(M+1) ⁺ 、585.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.20 分。	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.67(s,1H),8.46(s,1H),8.27(s,1H),8.03(s,1H),7.82(s,1H),7.57(s,1H),7.16(dd,J=14.3,6.6Hz,2H),5.10(s,1H),4.33(d,J=25.1Hz,1H),4.14(dd,J=10.6,5.2Hz,2H),4.07-4.00(m,2H),3.12(dd,J=13.0,8.1Hz,2H),3.02(s,3H),2.98-2.83(m,2H),2.76(s,1H),1.66(s,3H),1.28(s,3H),0.74-0.68(m,3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 20-2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
49	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 574.2015、実測値 575.3(M+1) ⁺ 、573.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.31 分。	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.74(s,1H),10.51(br s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.35(s,1H),8.06(d,J=2.6Hz,1H),7.80(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.9Hz,1H),7.25(dd,J=15.7,7.1Hz,2H),5.16(d,J=10.3Hz,1H),4.43(d,J=23.5Hz,2H),4.35-4.26(m,1H),3.50-3.40(m,2H),3.95(s,1H),3.76(d,J=54.8Hz,4H),2.80(s,1H),2.22(s,2H),1.65(s,3H),0.80-0.60(m,3H)ppm.
50	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)((2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)エトキシ)基におけるジアステレオマーの混合物)。	ESI-MS m/z 計算値 584.2058、実測値 585.3(M+1) ⁺ 、583.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.27 分。	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.83(s,1H),8.50(d,J=5.6Hz,1H),8.31(d,J=17.7Hz,1H),7.97(s,1H),7.93-7.83(m,1H),7.14(s,1H),7.09-6.96(m,1H),6.06(s,1H),4.94(dd,J=10.4,4.4Hz,1H),4.61(dd,J=34.7,13.6Hz,1H),4.41(d,J=40.3Hz,1H),3.96-3.82(m,2H),3.71-3.51(td,J=35.1,32.0,12.1Hz,3H),3.52-3.35(m,1H),3.10(t,J=7.2Hz,1H),3.03-2.84(m,2H),2.76(dt,J=23.3,11.9Hz,1H),1.72(s,3H),1.34(d,J=32.1Hz,1H),1.13(d,J=24.9Hz,1H),0.86-0.75(m,3H)ppm;H 塩は観察されず。
51	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(2-メチルモルホリノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)((2-メチルモルホリノ)エトキシ)基の 2-メチル立体中心におけるエピマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 586.22144、実測値 587.3(M+1) ⁺ 、585.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.25 分。	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.75(s,1H),10.11(br s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.35(t,J=2.5Hz,1H),8.06(d,J=2.5Hz,1H),7.80(dt,J=5.7,2.0Hz,1H),7.62(d,J=2.9Hz,1H),7.25(dd,J=13.4,6.9Hz,2H),5.16(d,J=10.2Hz,1H),4.48(s,2H),4.30(ddd,J=10.7,7.6,3.9Hz,1H),4.03(s,1H),3.82(s,3H),3.54(s,3H),3.17(s,1H),2.91(s,1H),2.79(q,J=7.5Hz,1H),1.64(s,3H),1.15(d,J=6.3Hz,3H),0.80-0.65(m,3H)ppm.

10

20

【0319】

30

以下の化合物は、ステップ 2 で使用される条件が、異なるアミンを使用する実施例 5 のステップ 2 に記載の条件であることを除いて、実施例 7 に記載の方法を使用して作製した。

40

50

【表 2 1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
52	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキسامイド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 572.2058、実測値 573.3(M+1) ⁺ 、571.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.14 分	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.77(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.19(dd,J=5.6,2.3Hz,1H),7.96(d,J=2.2Hz,1H),7.84(d,J=5.4Hz,1H),7.14-7.09(m,1H),6.98-6.90(m,1H),5.57(s,1H),5.04(d,J=11.5Hz,1H),4.42(dd,J=11.4,7.5Hz,1H),4.24(dt,J=10.1,4.4Hz,1H),4.00(ddd,J=10.2,6.6,3.5Hz,1H),3.86(q,J=5.7Hz,1H),3.58(t,J=6.7Hz,1H),3.48(t,J=6.6Hz,1H),3.12(s,3H),2.95-2.78(m,4H),2.73(ddd,J=12.9,6.4,3.6Hz,1H),1.76(s,3H),0.80(dd,J=7.4,2.4Hz,3H)ppm.
53	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキسامイド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 584.2058、実測値 585.4(M+1) ⁺ 、583.3(M-1) ⁻ ;保持時間:2.96 分	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.70(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.14(dd,J=5.6,2.3Hz,1H),7.97(d,J=2.1Hz,1H),7.85(s,1H),7.10(d,J=7.9Hz,1H),6.94(q,J=8.9Hz,1H),5.58(s,1H),5.04(d,J=11.2Hz,1H),4.71-4.64(m,4H),4.22(dd,J=11.2,7.7Hz,1H),4.18-4.04(m,2H),3.42-3.34(m,4H),2.85(p,J=7.7Hz,1H),2.72(dt,J=25.9,8.9Hz,2H),1.70(s,3H),0.81(d,J=7.4Hz,3H)ppm.
54	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(アゼチジン-1-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキسامイド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 542.19525、実測値 543.3(M+1) ⁺ 、541.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.13 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.62(s,1H),8.45(d,J=5.5Hz,1H),8.27(d,J=2.1Hz,1H),8.02(d,J=2.7Hz,1H),7.82(dd,J=5.5,2.1Hz,1H),7.57(d,J=2.8Hz,1H),7.14(dd,J=9.5,6.3Hz,2H),5.10(d,J=10.7Hz,1H),4.49-4.39(m,1H),4.09(dt,J=10.4,4.9Hz,1H),3.92(s,1H),3.25(s,1H),3.20-3.05(m,3H),2.86(p,J=7.5Hz,1H),2.75-2.52(m,2H),1.90-1.80(m,2H),1.68(s,3H),0.72-0.64(m,3H)ppm.

10

20

【0320】

以下の化合物は、ステップ2で使用される条件が、過剰かつ塩基を含まない異なるアミンを使用する実施例8のステップ5に記載される条件であることを除いて、実施例7に記載の方法を使用して作製した。

30

40

50

【表 2 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
55	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 598.22144、実測値 599.4(M+1) ⁺ 、597.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.19 分	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.75(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.16(s,1H), 7.97(s,1H),7.85(s,1H),7.15-7.10(m 1H),6.94(q,J=8.6Hz,1H),5.58(d,J=4.5Hz, 1H),5.06(s,1H),4.38(q,J=5.3Hz,1H),4.29(d d,J=11.2,7.9Hz,1H),4.20(s,2H),3.55(dd,J= 14.6,5.4Hz,3H),2.86(p,J=7.6Hz,6H),1.72(s 3H),1.37- 1.26(m,3H),0.80(dd,J=7.5,2.3Hz,3H)ppm.
56	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((R)-3-メチルモルホリノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 586.22144、実測値 587.4(M+1) ⁺ 、585.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.23 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J= 2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.7Hz,1H),7.84(dd,J= 5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.17(dd J=8.7,4.1Hz,2H),5.13(d,J=10.1Hz,1H), 4.36- 4.21(m,2H),4.13(td,J=10.8,9.3,4.6Hz,1H), 3.55(dt,J=10.7,2.9Hz,2H),3.44(ddd,J=11.4, 9.6,2.5Hz,1H),3.29(s,1H),3.15- 3.00(m,2H),2.83-2.70(m,2H),2.51- 2.41(m,1H),2.25(ddd,J=12.6,9.7,3.2Hz, 1H),1.66(s,3H),0.88(d,J=6.3Hz,3H),0.76- 0.71(m,3H)ppm.
57	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 584.2058、実測値 585.3(M+1) ⁺ 、583.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.03 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.29(s, 1H),8.05(d,J=2.6Hz,1H),7.87- 7.82(m,1H),7.60(s,1H),7.19- 7.13(m,2H),5.11(d,J=10.7Hz,1H),4.42- 4.26(m,3H),4.11(dt,J=10.2,5.0Hz,1H),3.98 (dt,J=10.3,4.9Hz,1H),3.58- 3.51(m,2H),3.09- 2.98(m,2H),2.86(p,J=7.5Hz,1H),2.69(ddt,J =9.8,5.5,2.2Hz,4H),1.65(s,3H),0.74- 0.68(m,3H)ppm.

10

20

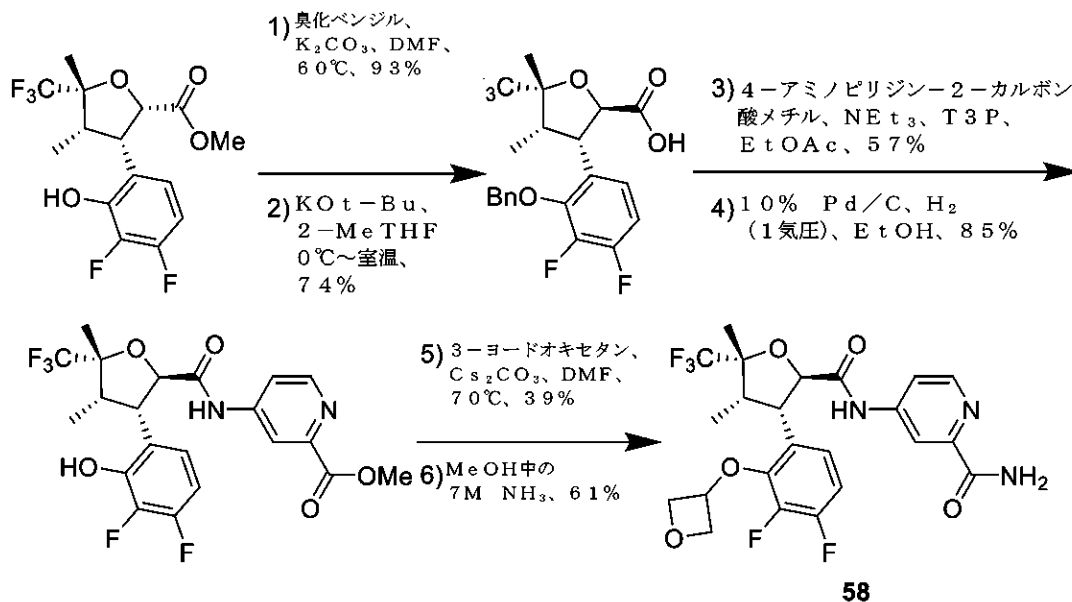
【0321】

実施例 8

4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (58)

30

【化 70】



40

ステップ 1 :

50

臭化ベンジルを、DMF (20 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (実施例 2、ステップ 2 の生成物、15 g、42.34 mmol) 及び炭酸カリウム (7.8 g、56.44 mmol) の攪拌混合物に添加した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。更なる量の BnBr (2 mL) を添加し、反応物を 60 °C で更に 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (100 mL) と水 (150 mL) との間で分配した。水相を分離し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2 × 100 mL)、ブライン (1 × 25 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル) による精製により、無色の油として (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (17.57 g、93 %) を得て、これは静置すると結晶化した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 7.49 - 7.35 (m, 5H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (td, J = 9.3, 7.6 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 71.3, 11.2 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.73 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.83 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 444.136、実測値 443.1 (M - 1)⁻; 保持時間: 1.09 分。

10

20

【0322】

ステップ 2:

カリウム tert - ブトキシド (3.53 g、31.46 mmol) を、2-MeTHF (10 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (14 g、31.50 mmol) の溶液に 0 °C で少量ずつ添加した。反応混合物を、0 °C で 5 分間、次いで周囲温度で更に 30 分間攪拌した。混合物を MTBE (5 mL) で希釈し、1 M HCl でクエンチした。水層を分離し、MTBE (5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (10.5 g、74 %) を油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) δ 7.44 - 7.28 (m, 5H), 6.98 - 6.87 (m, 2H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 11.3, 1.2 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 1H), 2.48 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.70 (dq, J = 7.3, 2.3 Hz, 3H) ppm; 酸 OH は観察されず。ESI-MS m/z 計算値 430.12036、実測値 431.2 (M + 1)⁺、429.1 (M - 1)⁻; 保持時間: 0.68 分。

30

【0323】

ステップ 3:

T3P (12.9 mL、43.38 mmol) を、EtOAc (27 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (2.918 g、6.780 mmol)、4 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1.656 g、10.88 mmol)、及び Et₃N (3.0 mL、21.52 mmol) の攪拌溶液に添加した。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (50 mL) に注いだ。水層を分離し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (80 g SiO

40

50

2、ヘキサン中0～100%のEtOAc)による精製により、白色フォームとして4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(2.193g、57%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.74 (br. s, 1H), 8.65 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.18 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 5.24 (d, J=11.3 Hz, 1H), 5.08 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.73-0.68 (m, 3H) ppm.

10

【0324】

ステップ4:

EtOH (35 mL) 中の4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(1.678g、2.973 mmol)の溶液を、Pd/C (87 mg、0.8175 mmol)に添加した。混合物を窒素で5分間パージし、次いで、水素で5分間スパージした。反応混合物を、水素雰囲気下(バルーンを介して)で周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、EtOH (3×100 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、オフホワイト色の固体(1.35 g)を得た。固体を氷冷2:1 DCM:ヘプタン溶液(30 mL)中で攪拌した。懸濁液を濾過して、白色の固体として4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(1.205g、85%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 5.11 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=10.2, 7.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.71 (d, J=6.2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値474.1214、実測値474.9 (M+1)⁺、473.0 (M-1)⁻; 保持時間: 0.98分。

20

30

【0325】

ステップ5:

3-ヨードオキセタン(133 mg、0.7229 mmol)を、DMF (1 mL)中の4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(80 mg、0.1447 mmol)及び炭酸セシウム(100 mg、0.3069 mmol)の溶液に添加した。混合物を70℃に12時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、MTBE (20 mL)と水(20 mL)との間で分配した。水層を分離し、MTBE (10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(1×10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(オキセタン-3-イルオキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(100 mg、39%)を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値530.14764、実測値531.3 (M+1)⁺、529.2 (M-1)⁻; 保持時間: 0.93分。

40

50

【0326】

ステップ6：

メタノール性アンモニア（7Mを322 μ L、2.254mmol）を、メタノール（2mL）中の4-（（2R, 3S, 4S, 5R）-3-（3, 4-ジフルオロ-2-（オキセタン-3-イルオキシ）フェニル）-4, 5-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド）ピコリン酸メチル（90mg、0.051mmol）の攪拌溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。逆相分取HPLCによる精製により、4-（（2R, 3S, 4S, 5R）-3-（3, 4-ジフルオロ-2-（オキセタン-3-イルオキシ）フェニル）-4, 5-ジメチル-5-（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド）ピコリンアミド（58、16mg、61%）を得た。¹H NMR（500MHz, DMSO-d₆） δ 10.71（s, 1H）, 8.50（d, J=5.5Hz, 1H）, 8.28（d, J=2.2Hz, 1H）, 8.06（d, J=2.7Hz, 1H）, 7.84（dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H）, 7.61（d, J=2.9Hz, 1H）, 7.21-7.13（m, 2H）, 5.30（dddd, J=10.9, 6.0, 4.7, 3.3Hz, 1H）, 5.13（d, J=10.3Hz, 1H）, 4.90-4.83（m, 2H）, 4.70（ddd, J=11.1, 7.5, 4.9Hz, 2H）, 4.28（dd, J=10.3, 7.5Hz, 1H）, 2.80（p, J=7.5Hz, 1H）, 1.63（s, 3H）, 0.77-0.70（m, 3H）ppm。ESI-MS m/z 計算値515.14795、実測値516.3（M+1）⁺、514.2（M-1）⁻；
保持時間：3.05分。

10

20

【0327】

以下の化合物は、ステップ5で、異なるアルキル化剤を使用したことを除いて、実施例8に記載の方法を使用して作製した：

30

40

50

【表 2 3 - 1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
59	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((オキセタン-2-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 529.16364、実測値 530.3(M+1) ⁺ ; 528.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.15 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.66(s, 1H), 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.30(d, J=2.2Hz, 1H), 8.06(d, J=2.7Hz, 1H), 7.84(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.61(d, J=2.9Hz, 1H), 7.23-7.17(m, 2H), 5.12(d, J=10.5Hz, 1H), 5.01(ddd, J=8.3, 6.7, 5.0, 3.7Hz, 1H), 4.55-4.43(m, 2H), 4.43-4.37(m, 2H), 4.27-4.21(m, 2H), 2.83(p, J=7.5Hz, 1H), 2.69(dtd, J=11.1, 8.4, 6.3Hz, 1H), 1.60(s, 3H), 0.76-0.70(m, 3H)ppm.
60	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((オキセタン-2-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 529.16364、実測値 530.3(M+1) ⁺ ; 528.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.18 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64(s, 1H), 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.30(d, J=2.1Hz, 1H), 8.05(d, J=2.7Hz, 1H), 7.83(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.61(d, J=2.9Hz, 1H), 7.24-7.17(m, 2H), 5.12(d, J=10.4Hz, 1H), 5.01-4.92(m, 1H), 4.52-4.41(m, 2H), 4.39-4.29(m, 2H), 4.16-4.10(m, 1H), 2.84(p, J=7.4Hz, 1H), 2.70-2.59(m, 1H), 2.59-2.51(m, 1H), 1.60(s, 3H), 0.78-0.72(m, 3H)ppm.
61	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 553.17485、実測値 553.9(M+1) ⁺ ; 552.0(M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.97 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64(s, 1H), 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.27(d, J=2.1Hz, 1H), 8.05(d, J=2.8Hz, 1H), 7.82(dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 7.60(d, J=2.8Hz, 1H), 7.25-7.14(m, 3H), 6.81(d, J=0.8Hz, 1H), 5.25(d, J=12.3Hz, 1H), 5.14(d, J=12.3Hz, 1H), 5.06(d, J=10.5Hz, 1H), 4.08(dd, J=10.5, 7.4Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 2.48-2.42(m, 1H), 1.47(s, 3H), 0.66(d, J=6.4Hz, 3H)ppm.
62	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 586.22144、実測値 586.8(M+1) ⁺ ; 585.1(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.46 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.70(s, 1H), 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.28(d, J=2.2Hz, 1H), 8.05(d, J=2.8Hz, 1H), 7.82(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.61(d, J=2.8Hz, 1H), 7.20-7.13(m, 2H), 5.11(d, J=10.3Hz, 1H), 4.27(dd, J=10.3, 7.7Hz, 1H), 4.24-4.19(m, 1H), 4.13-4.07(m, 1H), 3.51(t, J=4.6Hz, 4H), 2.77-2.70(m, 1H), 2.44-2.40(m, 2H), 2.35-2.26(m, 4H), 1.92-1.86(m, 2H), 1.62(s, 3H), 0.72(d, J=2.5Hz, 3H)ppm.
63	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.3(M+1) ⁺ ; 542.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.22 分。	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.74(s, 1H), 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.28(d, J=2.1Hz, 1H), 8.06(d, J=2.7Hz, 1H), 7.82(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.61(d, J=2.8Hz, 1H), 7.23-7.16(m, 2H), 5.13(d, J=10.4Hz, 1H), 4.54(dd, J=5.9, 4.5Hz, 2H), 4.37-4.29(m, 4H), 4.14(dd, J=9.4, 1.6Hz, 1H), 2.76(p, J=7.4Hz, 1H), 1.59(s, 3H), 1.40(s, 3H), 0.77-0.71(m, 3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
64	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((3-フルオロオキシセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 547.1542、実測値 548.2(M+1) ⁺ 、546.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.15 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.72(s,1H),8.50(d,J=5.6Hz,1H),8.29(d,J=2.1Hz,1H),8.06(d,J=2.7Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.8Hz,1H),7.27-7.16(m,2H),5.13(d,J=10.6Hz,1H),4.80-4.62(m,5H),4.55(dd,J=21.9,11.4Hz,1H),4.26(dd,J=10.5,7.3Hz,1H),2.73(p,J=7.4Hz,1H),1.59(s,3H),0.72(dd,J=7.3,2.4Hz,3H) ppm.
65	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.2(M+1) ⁺ 、542.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.24 分。	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.73(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.27(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=2.7Hz,1H),7.81(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.8Hz,1H),7.23-7.15(m,2H),5.10(d,J=10.5Hz,1H),4.46(t,J=9.0,4.2Hz,1H),4.32(dd,J=10.5,7.6Hz,1H),3.89(dt,J=11.7,4.3Hz,1H),3.78(dt,J=11.9,4.3Hz,1H),3.42(ddd,J=11.6,10.1,2.8Hz,1H),3.38-3.27(m,1H),2.76(p,J=7.5Hz,1H),2.08-2.00(m,1H),1.85(ddd,J=12.9,4.5,2.3Hz,1H),1.77-1.66(m,1H),1.63-1.54(m,4H),0.73(d,J=6.9Hz,3H)ppm.

10

【0 3 2 8】

20

以下の化合物は、ステップ 5 で、異なるアルキル化剤を使用したことを除いて、実施例 8 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 6 では、メタノール性アンモニアの代わりにメチルアミン溶液（無水エタノール中 3 3 重量 %）を使用した：

【表 2 4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
66	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(オキシセタン-3-イルメトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.2(M+1) ⁺ 、542.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.16 分。	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.74(s,1H),8.72(q,J=4.8Hz,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.26(d,J=2.1Hz,1H),7.86(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.19(dd,J=8.4,5.0Hz,2H),5.12(d,J=10.4Hz,1H),4.72(dd,J=7.9,6.1Hz,2H),4.51-4.42(m,3H),4.29(ddd,J=13.4,8.7,6.4Hz,2H),3.40(dtd,J=12.0,6.0,1.8Hz,1H),2.81(d,J=4.8Hz,3H),2.75(q,J=7.5Hz,1H),1.60(s,3H),0.77-0.69(m,3H)ppm.

30

【0 3 2 9】

以下の化合物は、ステップ 5 で、異なるアルキル化剤を使用したことを除いて、実施例 8 に記載の方法を使用して作製した。合成の最後に、エナンチオマーを、Berger Instruments の Minigram SFC 装置で、（株）ダイセルの Chiralpak AD-H カラム、5 mm 粒径、25 cm × 10 mm（移動相：25 % メタノール：イソプロパノール（1：1 の比率、20 mM NH₃ を補充）、システム圧力：80 バール）を使用するキラル SFC によって更に分離した：

40

50

【表 2 5】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
67	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (Chiralpak AD-H カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=3.12 分)	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.2(M+1) ⁺ 、542.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.22 分	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.88(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.19(dd,J=5.6,2.2Hz,1H),8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.94(s,1H),7.12(ddd,J=8.2,5.4,2.0Hz,1H),6.99-6.86(m,1H),5.74(d,J=3.7Hz,1H),5.05(d,J=10.9Hz,1H),4.24(ddd,J=8.8,6.5,1.9Hz,1H),4.12(dd,J=10.9,8.0Hz,1H),4.03(ddd,J=9.3,7.8,1.5Hz,1H),3.93-3.67(m,4H),2.81-2.68(m,2H),2.09(ddd,J=12.7,8.6,7.6,5.3Hz,1H),1.76-1.66(m,4H),0.82(dq,J=7.4,2.4Hz,3H)ppm.
68	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (Chiralpak AD-H カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=4.40 分)	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.2(M+1) ⁺ 、542.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.19 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.73(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.1Hz,1H),8.06(d,J=2.8Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.8Hz,1H),7.22-7.15(m,2H),5.12(d,J=10.3Hz,1H),4.28(dd,J=10.4,7.6Hz,1H),4.14(ddd,J=9.3,7.5,1.7Hz,1H),4.05-3.97(m,1H),3.84-3.71(m,2H),3.67-3.57(m,2H),2.79-2.63(m,2H),2.08-1.97(m,1H),1.71-1.63(m,1H),1.62(s,3H),0.76-0.70(m,3H)ppm.

10

20

【0330】

以下の化合物は、ステップ 5 で使用される条件が、異なるアルキル化剤を使用する実施例 5 のステップ 2 に記載の条件であることを除いて、実施例 8 に記載の方法を使用して作製した。反応を周囲温度で実施した：

【表 2 6】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
69	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(シアノメトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 498.13266、実測値 499.2(M+1) ⁺ 、497.1(M-1) ⁻ ;保持時間:3.06 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.1Hz,1H),8.05(s,1H),7.84(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.36-7.21(m,2H),5.26(s,2H),5.14(d,J=10.2Hz,1H),4.28(dd,J=10.2,7.5Hz,1H),2.83(p,J=7.5Hz,1H),1.64(s,3H),0.75(d,J=7.3Hz,3H)ppm.
70	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(オキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 529.1636、実測値 530.1(M+1) ⁺ 、528.0(M-1) ⁻ ;保持時間:2.36 分	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.67(s,1H),8.45(d,J=5.5Hz,1H),8.10(q,J=2.6Hz,1H),7.97(d,J=2.3Hz,1H),7.82(s,1H),7.12-7.08(m,1H),6.96-6.90(m,1H),5.60(s,1H),5.00(d,J=11.0Hz,1H),4.81(ddd,J=21.3,7.8,6.2Hz,2H),4.58(t,J=6.2Hz,1H),4.51(qd,J=6.2,2.9Hz,2H),4.28(qd,J=5.3,1.8Hz,1H),4.17(dd,J=11.2,8.0Hz,1H),3.37-3.31(m,1H),2.73(t,J=7.8Hz,1H),1.67(s,3H),0.81-0.78(m,3H)ppm.

30

40

【0331】

以下の化合物は、ステップ 5 及び 6 を実施する順序を逆転させ、ステップ 5 で異なるアルキル化剤を使用したことを除いて、実施例 8 に記載の方法を使用して作製した。

【表 2 7】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
71	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 545.19491、実測値 546.2(M+1) ⁺ 、544.2(M-1);保持時間:3.26 分	

10

【0 3 3 2】

以下の化合物は、ステップ 5 及び 6 を実施する順序を逆転させたことを除いて、実施例 8 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 5 で使用される条件は、異なるアルキル化剤を使用し、反応を 5 0 °C で実行する、実施例 5 のステップ 2 に記載の条件であった。

【表 2 8】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
72	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 517.16364、実測値 518.2(M+1) ⁺ 、516.2(M-1);保持時間:2.92 分	
73	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 553.17487、実測値 554.7(M+1) ⁺ 、552.6(M-1);保持時間:3.09 分	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.92(s,1H),8.52(d,J=5.7Hz,1H),8.31(s,1H), 8.25(d,J=5.6Hz,1H),8.20- 8.11(m,1H),7.49(s,1H),7.37(s,1H),7.08(dd, J=9.2,5.2Hz,1H),6.96(q,J=8.7Hz,1H),5.84 (s,1H),5.18(d,J=11.9Hz,1H),5.07(d,J= 11.9Hz,1H),4.99(d,J=11.0Hz,1H),3.98(dd,J =11.0,8.0Hz,1H),3.82(s,3H),2.61(p,J= 7.6Hz,1H),1.59(s,3H),0.82- 0.66(m,3H)ppm.

20

30

【0 3 3 3】

以下の化合物は、ステップ 5 が溶媒として DMSO を用いて、異なるアルキル化剤を使用して周囲温度で実施されたことを除いて、実施例 8 に記載の方法を使用して作製した。

【表 2 9】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
74	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(3-シアノ-3-メチルブトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 554.19525、実測値 555.5(M+1) ⁺ 、553.5(M-1);保持時間:3.41 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.71(s,1H),8.49(d,1H),8.28(d,1H),8.05(m, 1H),7.83-7.82(m,1H),7.60(m,1H),7.22- 7.19(m,2H),5.12-5.10(d,1H),4.32- 4.28(m,2H),4.25-4.23(m,1H),2.82- 2.79(m,1H),2.10- 2.07(m,2H),1.63(s,3H),1.39(d,6H),0.73(m, 3H)ppm.
75	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((2-(トリフルオロメチル)アリル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 567.14044、実測値 568.3(M+1) ⁺ 、566.3(M-1);保持時間:3.62 分	

40

【0 3 3 4】

以下の化合物は、ステップ 5 が溶媒として DMSO を用いて過剰なヨウ素ナトリウムの存在下で、異なるアルキル化剤を使用して、周囲温度で実施されたことを除いて、実施例

50

8 に記載の方法を使用して作製した。

【表 3 0】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
76	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(3-シアノプロポキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 526.16394、実測値 527.3(M+1) ⁺ 、525.3(M-1);保持時間:3.18 分	
77	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(1-シアノシクロプロピル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 552.1796、実測値 553.3(M+1) ⁺ 、551.3(M-1);保持時間:3.32 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.50(d, J=5.5Hz, 1H), 8.29(d, J=2.1Hz, 1H), 7.90(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.19(ddd, J=8.2, 5.6, 2.1Hz, 1H), 7.04(td, J=9.4, 7.6Hz, 1H), 5.09(d, J=10.1Hz, 1H), 4.47(dd, J=10.1, 8.5Hz, 1H), 4.45-4.35(m, 1H), 4.28(dt, J=10.1, 6.0Hz, 1H), 2.92(p, J=7.7Hz, 1H), 2.08-1.96(m, 2H), 1.70(s, 3H), 1.34-1.25(m, 2H), 1.07-0.98(m, 2H), 0.85(dq, J=7.4, 2.4Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。

10

【 0 3 3 5 】

以下の化合物は、ステップ 5 及び 6 を実施する順序を逆転させたことを除いて、実施例 8 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 5 では、K₂CO₃ を塩基として、異なるアルキル化剤とともに使用した。

20

【表 3 1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
78	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2,3-ジメトキシプロポキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(2,3-ジメトキシプロポキシ基におけるエピマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 561.1898、実測値 562.5(M+1) ⁺ 、561.5(M-1);保持時間:3.29 分。	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.51(d, 1H), 8.29(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 7.19-7.14(m, 1H), 7.06-6.98(m, 1H), 5.12-5.10(d, 1H), 4.51-4.49(m, 1H), 4.32(m, 1H), 4.21(m, 1H), 3.65-3.60(m, 3H), 3.40(m, 6H), 2.82(m, 1H), 1.71(s, 3H), 0.83-0.81(m, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。
79	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-オキソプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 515.14795、実測値 516.6(M+1) ⁺ 、514.4(M-1);保持時間:0.88 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48(d, J=5.5Hz, 1H), 8.27(d, J=2.1Hz, 1H), 7.88(ddd, J=10.6, 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.16(ddd, J=8.1, 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.04-6.95(m, 1H), 5.11-5.06(m, 1H), 5.03(dd, J=17.5, 1.8Hz, 1H), 4.87(d, J=1.8Hz, 1H), 4.63-4.45(m, 1H), 2.91(p, J=7.4Hz, 1H), 2.14(s, 3H), 1.70(dd, J=10.4, 2.0Hz, 3H), 0.83(dt, J=7.3, 2.4Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。

30

【 0 3 3 6 】

以下の化合物は、ステップ 5 及び 6 を実施する順序を逆転させたことを除いて、実施例 8 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 5 では、K₂CO₃ を塩基として、異なるアルキル化剤とともに使用し、反応は NaI の存在下で実施された。

40

【表 3 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
80	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(3-シアノシクロブトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3-シアノシクロブトキシ基におけるジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 538.16394、実測値 539.6(M+1) ⁺ 、537.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.29 分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.49(dd,J=5.5,3.7Hz,1H),8.25(t,J=2.6Hz,1H),7.91(dd,J=5.6,2.2Hz,1H),7.14(qd,J=5.8,2.9Hz,1H),7.05-6.96(m,1H),5.08(dd,J=10.4,1.9Hz,1H),5.05-4.97(m,1H),4.67(qdd,J=8.1,5.2,1.9Hz,1H),4.36(ddd,J=10.3,8.0,4.7Hz,1H),2.97-2.51(m,5H),1.70-1.64(m,3H),0.82(dp,J=7.2,2.3Hz,3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。

10

【0 3 3 7】

以下の化合物は、ステップ 5 で使用される条件が、異なるアルキル化剤を使用する実施例 5 のステップ 2 に記載の条件であることを除いて、実施例 8 に記載される方法を使用して作製した。

【表 3 3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
81	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 531.17926、実測値 532.4(M+1) ⁺ 、530.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.13 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.75(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.27(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.81(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.15(dd,J=8.7,4.1Hz,2H),5.10(d,J=10.4Hz,1H),4.61(s,1H),4.29(dd,J=10.4,7.5Hz,1H),4.05(ddd,J=14.5,9.0,5.7,1.6Hz,2H),3.50-3.41(m,2H),2.77(p,J=7.5Hz,1H),1.99(dq,J=12.7,6.3Hz,1H),1.60(s,3H),1.00(d,J=6.9Hz,3H),0.75-0.70(m,3H)ppm.
82	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((R)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 531.17926、実測値 532.4(M+1) ⁺ 、530.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.12 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.74(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.28(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.82(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.24-7.11(m,2H),5.11(d,J=10.4Hz,1H),4.62(s,1H),4.30(dd,J=10.4,7.5Hz,1H),4.15(ddd,J=9.0,5.3,1.8Hz,1H),3.92(ddd,J=8.2,6.3,1.4Hz,1H),3.43(d,J=6.2Hz,2H),2.76(p,J=7.5Hz,1H),2.09-1.96(m,1H),1.61(s,3H),1.00(d,J=6.8Hz,3H),0.75-0.70(m,3H)ppm.

20

30

【0 3 3 8】

以下の化合物は、ステップ 5 及び 6 を実施する順序を逆転させたことを除いて、実施例 8 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 5 で使用される条件は、異なるベンジル保護アルキル化剤を使用し、反応を 5 0 °C で実施する、実施例 5 のステップ 2 に記載の条件であった。最後の脱保護ステップを、触媒量の Pd / C 及び大気圧の水素の存在下、溶媒としての EtOH 中で周囲温度で 2 4 時間実施した。

【表 3 4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
83	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 539.1592、実測値 540.6(M+1) ⁺ ;保持時間:3.01 分	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.99(s,1H),8.48(d,J=5.7Hz,1H),8.20-7.98(m,3H),7.40(d,J=2.3Hz,1H),7.07(dd,J=8.7,5.7Hz,1H),6.94(q,J=8.8Hz,1H),6.28(d,J=2.2Hz,1H),6.08(s,1H),5.32(d,J=12.1Hz,1H),5.16(d,J=11.9Hz,1H),4.94(d,J=11.3Hz,1H),4.03(dd,J=11.3,7.9Hz,1H),2.70(dq,J=15.1,7.3Hz,1H),1.60(s,3H),0.81-0.64(m,3H)ppm;NH アミンは観察されず。

40

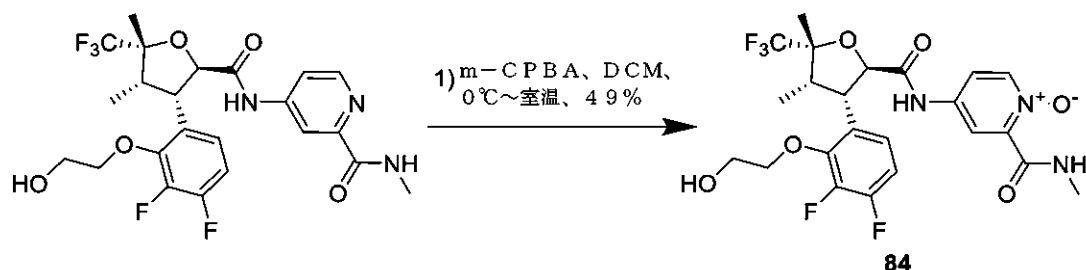
【0 3 3 9】

50

実施例 9

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-2-(メチルカルバモイル)ピリジン 1-オキシド (84)

【化 7 1】



ステップ 1 :

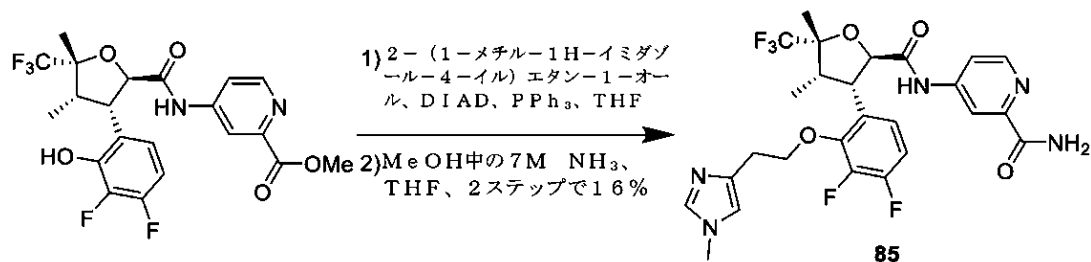
DCM (2 mL) 中の 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド (40 mg、0.07730 mmol) (38) の溶液を 0°C まで冷却した。m-CPBA (45 mg、0.2008 mmol) を一度に加え、混合物を周囲温度まで温めた。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。更なる分量の m-CPBA (30 mg、0.1339 mmol) を添加し、混合物を周囲温度で更に 4 時間攪拌した。m-CPBA (30 mg、0.1339 mmol) の最終部分を添加し、混合物を周囲温度で更に 3 時間攪拌した。反応混合物を、EtOAc (約 10 mL) で希釈し、次いで、飽和水性 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) に注いだ。水層を分離し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。Waters の X-bridge C18 カラム (150×19 mm、粒径 5 mm) を使用する逆相 HPLC (勾配：水中 37.9%~52.6% アセトニトリル (0.1% 水酸化アンモニウムを補充) (9 分間)、流量：1.9 mL/分、試料をアセトニトリルで希釈し、1 mL/分で注入) による精製により、白色の固体として 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-2-(メチルカルバモイル)ピリジン 1-オキシド (84、20.0 mg、49%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (q, J=4.8 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.53 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=7.2, 3.2 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 5.10 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.40 (dd, J=10.7, 7.3 Hz, 1H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.88 (d, J=4.8 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 0.73-0.69 (m, 3H) ppm.

【0340】

実施例 10

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (85)

【化 7 2】



ステップ 1 :

2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) エタノール (51mg、0.4043mmol) 及びポリマー結合 PPh₃ (3mmol/g を 134mg、0.4020mmol、100~200メッシュ、ジビニルベンゼンと2%架橋) を、THF (2mL) 中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (実施例8、ステップ4の生成物、95mg、0.2003mmol) の溶液に連続的に添加した。次いで、DIAD (80μL、0.4063mmol) を懸濁液に滴加した。反応物を周囲温度で3時間30分間攪拌して、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) エトキシ) フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチルを含有する混合物を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

【0341】

ステップ 2 :

メタノール性アンモニア (7M を 1.4mL、9.800mmol) を、THF (2.0mL) で希釈した4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) エトキシ) フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (116.7mg、0.2003mmol) を含有する混合物に添加した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を濾過して、前のステップからポリマー担持 PPh₃ を除去し、次いで真空中で濃縮した。メタノール性アンモニア (7M を 1.4mL、9.800mmol) を添加し、得られた混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12g SiO₂、ヘプタン中40~100% EtOAc、次いでEtOAc中0~5% EtOH) による精製、続いて、WatersのX-bridge C18カラム (150×19mm、粒径5mm) を使用する逆相HPLC (勾配：水中37.9%~52.6% アセトニトリル (0.1% 水酸化アンモニウムを補充) (9分間)、流量：19mL/分、試料をアセトニトリルで希釈し、1mL/分で注入) による精製により、白色の固体として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル) エトキシ) フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド (85、17.9mg、2ステップで16%) を得た。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.83 (dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.06 (d, J=10.3Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.15 (dd, J=10.3, 7.5Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.91 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 0.66 (d, J=6.3Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z

計算値 567.19050、実測値 567.7 (M+1)⁺、566.0 (M-1)⁻；
保持時間：3.10 分。

【0342】

以下の化合物は、ステップ1で、異なるアルコールを使用したことを除いて、実施例10に記載の方法を使用して作製した。

【表35-1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
86	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 567.19050、実測値 567.9(M+1) ⁺ 、566.0(M-1) ⁻ ；保持時間:3.04 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.49(d,J=5.4Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.83(dd,J=5.4,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.2Hz,1H),7.48(s,1H),7.21-7.13(m,2H),6.77(d,J=0.7Hz,1H),5.07(d,J=10.2Hz,1H),4.40-4.34(m,1H),4.32-4.27(m,1H),4.15(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.56(s,3H),3.05(t,J=6.5Hz,2H),2.60-2.53(m,1H),1.47(s,3H),0.68(d,J=6.5Hz,3H)ppm.
87	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 567.51702、実測値 567.8(M+1) ⁺ 、566.0(M-1) ⁻ ；保持時間:3.04 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.63(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=1.8Hz,1H),8.05(d,J=2.3Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.3Hz,1H),7.18-7.12(m,2H),6.98(d,J=1.2Hz,1H),6.70(d,J=1.2Hz,1H),5.06(d,J=10.3Hz,1H),4.57-4.51(m,1H),4.50-4.44(m,1H),4.20(dd,J=10.3,7.6Hz,1H),3.57(s,3H),3.11(t,J=6.3Hz,2H),2.60-2.53(m,1H),1.52(s,3H),0.65(d,J=6.4Hz,3H)ppm.
88	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 553.17487、実測値 554.0(M+1) ⁺ 、552.0(M-1) ⁻ ；保持時間:3.33 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.64(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.28(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.81(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.49(s,1H),7.20-7.07(m,3H),5.03(d,J=10.7Hz,1H),5.01-4.97(m,2H),4.15(dd,J=10.7,7.3Hz,1H),3.57(s,3H),2.71-2.65(m,1H),1.54(s,3H),0.62(d,J=2.6Hz,3H)ppm.
89	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 553.17487、実測値 554.0(M+1) ⁺ 、552.0(M-1) ⁻ ；保持時間:3.28 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.27(d,J=1.8Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.66(s,1H),7.61(d,J=2.8Hz,1H),7.25-7.12(m,2H),6.95(s,1H),5.19(s,2H),5.05(d,J=10.4Hz,1H),4.11(dd,J=10.4,7.5Hz,1H),3.71(s,3H),2.43-2.35(m,1H),1.46(s,3H),0.67(d,J=6.4Hz,3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
90	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ基におけるエピマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 531.17926、実測値 532.2(M+1) ⁺ 、530.3(M-1);保持時間:3.12 分	
91	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 531.17926、実測値 548.1(M+1) ⁺ 、546.2(M-1);保持時間:2.69 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.72(s,1H),8.50(d,1H),8.28(d,1H),8.06(d,1H),7.84-7.82(m,1H),7.61(d,1H),7.16(m,2H),5.13-5.11(d,1H),4.56(m,2H),4.31-4.29(m,1H),4.22-4.20(m,1H),4.13-4.11(m,1H),3.59-3.53(m,4H),2.82-2.79(m,1H),2.02-1.99(m,1H),1.62(s,3H),0.73(m,3H)ppm.
92	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)プトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 531.17926、実測値 546.1(M+1) ⁺ 、544.2(M-1);保持時間:3.24 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.73(s,1H),8.49(d,1H),8.27(d,1H),8.06(d,1H),7.84-7.82(m,1H),7.61(d,1H),7.17-7.14(m,2H),5.12-5.10(d,1H),4.56(m,1H),4.30-4.29(m,1H),4.18-4.15(m,1H),4.09-4.06(m,1H),3.51(m,2H),2.79-2.76(m,1H),1.75-1.74(m,1H),1.61(s,3H),1.47-1.44(qd,2H),0.94(t,3H),0.73(m,3H)ppm.
93	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)プトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 531.17926、実測値 546.1(M+1) ⁺ 、544.2(M-1);保持時間:3.24 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.73(s,1H),8.49(d,1H),8.27(d,1H),8.06(d,1H),7.84-7.82(m,1H),7.61(d,1H),7.17-7.14(m,2H),5.12-5.10(d,1H),4.56(m,1H),4.30-4.29(m,1H),4.18-4.15(m,1H),4.09-4.06(m,1H),3.51(m,2H),2.79-2.76(m,1H),1.75-1.74(m,1H),1.61(s,3H),1.47-1.44(qd,2H),0.94(t,3H),0.73(m,3H)ppm.
94	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((3-(ヒドロキシメチル)オキセタン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 559.17418、実測値 560.0(M+1) ⁺ 、558.1(M-1);保持時間:2.83 分	

10

20

30

40

50

【表 3 5 - 3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
95	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.0(M+1) ⁺ , 542.1(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.09 分	
96	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 530.15886、実測値 531.0(M+1) ⁺ , 529.1(M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.72 分	
97	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 557.19491、実測値 558.0(M+1) ⁺ , 556.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.30 分	
98	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.0(M+1) ⁺ , 542.1(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.14 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50(dd, 1H), 8.27(dd, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.18-7.12(m, 1H), 7.03-6.95(m, 1H), 5.09-5.07(d, 1H), 4.58-4.52(m, 1H), 4.47-4.42(m, 2H), 4.24(m, 1H), 2.89-2.82(m, 2H), 2.32-2.26(m, 1H), 2.11-2.02(m, 1H), 2.86-2.82(m, 1H), 2.76-2.72 9m, 1H), 1.68(s, 3H), 0.84-0.82(m, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ 並びにアルコール OH は観察されず。
99	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.1(M+1) ⁺ , 542.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.27 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50(dd, 1H), 8.29(dd, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.14(m, 1H), 7.03-6.95(m, 1H), 5.09-5.07(d, 1H), 4.46-4.37(m, 4H), 2.89-2.82(m, 2H), 2.32-2.26(m, 1H), 2.11-2.02(m, 1H), 2.86-2.82(m, 1H), 2.76-2.72, m, 1H), 1.68(s, 3H), 0.84-0.82(m, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ 並びにアルコール OH は観察されず。

10

20

30

【表 3 5 - 4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
100	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 545.1949、実測値 546.0(M+1) ⁺ , 544.1(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.04 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.25(d, J=2.1Hz, 1H), 7.88(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.13(ddd, J=8.3, 5.7, 2.0Hz, 1H), 7.01(td, J=9.3, 7.5Hz, 1H), 5.05(d, J=10.5Hz, 1H), 4.46(dd, J=10.5, 7.9Hz, 1H), 3.83(t, J=7.3Hz, 2H), 2.78(p, J=7.6Hz, 1H), 2.14-2.01(m, 2H), 1.66(s, 3H), 1.38-1.35(m, 6H), 0.77(dt, J=7.4, 2.3Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ 並びにアルコール OH は観察されず。

40

【0343】

化合物 86 を粉末 X 線回折によって分析し、非晶質であると決定した（図 3 を参照されたい）。

【0344】

化合物 87 を粉末 X 線回折によって分析し、非晶質であると決定した（図 4 を参照され

50

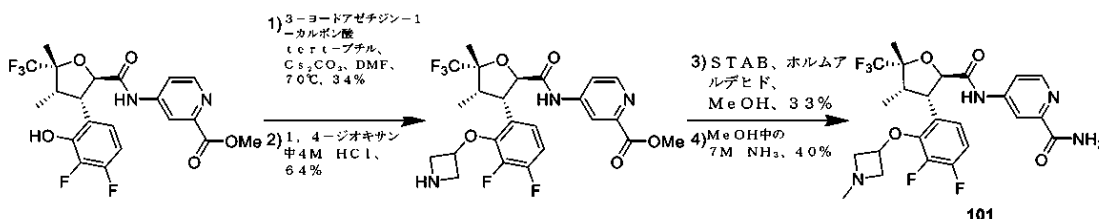
たい)。

【0345】

実施例 11

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((1-メチルアゼチジン-3-イル)オキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(101)

【化73】



10

ステップ 1:

炭酸セシウム(144mg、0.4420mmol)を、DMF(1mL)中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(実施例8、ステップ4の生成物、150mg、0.316mmol)及び3-ヨードアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(268mg、0.9466mmol)の溶液に添加した。反応混合物を 70°C に一晩加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、MTBE(20mL)と水(20mL)との間で分配した。水層を分離し、MTBE(10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(1×10mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(12g SiO_2 、ヘプタン中0~100%のEtOAc)による精製により、白色の固体として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(130mg、34%)を得た。ESI-MS m/z 計算値629.21606、実測値630.4 ($\text{M}+1$)⁺、628.3 ($\text{M}-1$)⁻; 保持時間: 1.07分。

20

30

【0346】

ステップ 2:

1, 4-ジオキサン中の4M HCl(953μL、3.812mmol)を、1, 4-ジオキサン(1mL)中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)オキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(120mg、0.1906mmol)の溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌し、混合物を真空中で濃縮した。残留固体をDCM(3mL)と炭酸ナトリウム(1Mを5mL、5mmol)との間で分配した。水層を分離し、DCM(3mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(1×10mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(アゼチジン-3-イルオキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(80mg、64%)を得て、これを次のステップでそのまま使用した。ESI-MS m/z 計算値529.16364、実測値530.3 ($\text{M}+1$)⁺、528.2 ($\text{M}-1$)⁻; 保持時間: 0.83分。

40

【0347】

ステップ 3:

ホルムアルデヒド(112μL、4.066mmol)及びSTAB(128mg、0

50

． 6 0 3 9 m m o l) を、メタノール (2 m L) 中の 4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (2 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (8 0 m g 、 0 . 1 5 1 1 m m o l) の溶液に連続的に添加した。反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、M T B E (5 m l) と 2 M 炭酸ナトリウム溶液 (5 m l) との間で分配した。水相を分離し、M T B E (1 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 × 1 0 m l) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (5 5 m g 、 3 3 %) を得て、これを次のステップでそのまま使用した。E S I - M S m / z 計算値 5 4 3 . 1 7 9 2 6 、実測値 5 4 4 . 3 (M + 1) ⁺ 、 5 4 2 . 2 (M - 1) ⁻ ; 保持時間 : 0 . 9 2 分。

10

【 0 3 4 8 】

ステップ 4 :

メタノール性アンモニア (7 M を 3 2 2 μ L 、 2 . 2 5 4 m m o l) を、メタノール (1 m l) 中の 4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (4 0 m g 、 0 . 0 7 3 6 0 m m o l) の溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで真空中で濃縮した。逆相分取 H P L C による精製により、4 - ((2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - ((1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) オキシ) フェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド (1 0 1 、 1 6 m g 、 4 0 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 0 . 7 0 (s , 1 H) , 8 . 4 9 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 8 . 3 0 - 8 . 2 5 (m , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 8 3 (d d , J = 5 . 5 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 0 (s , 1 H) , 7 . 2 1 - 7 . 1 4 (m , 2 H) , 5 . 1 1 (d , J = 1 0 . 3 H z , 1 H) , 4 . 7 6 (t d , J = 5 . 5 , 2 . 5 H z , 1 H) , 4 . 3 2 (d d , J = 1 0 . 3 , 7 . 4 H z , 1 H) , 3 . 6 1 (t , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 3 . 5 3 (t , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 3 . 1 3 (d d , J = 7 . 8 , 5 . 0 H z , 1 H) , 3 . 0 6 (d d , J = 7 . 8 , 5 . 0 H z , 1 H) , 2 . 7 8 (p , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 2 . 2 4 (s , 3 H) , 1 . 6 3 (s , 3 H) , 0 . 7 3 (d , J = 7 . 3 H z , 3 H) p p m . E S I - M S m / z 計算値 5 2 8 . 1 7 9 6 、実測値 5 2 9 . 3 (M + 1) ⁺ 、 5 2 7 . 2 (M - 1) ⁻ ; 保持時間 : 3 . 0 5 分。

20

30

【 0 3 4 9 】

以下の化合物は、ステップ 1 で異なるアルキル化剤を使用したことを除いて、実施例 1 1 に記載の方法を使用して作製した。

40

50

【表 3 6】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
102	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 542.19525、実測値 543.3(M+1) ⁺ 、541.2(M-1);保持時間:3.21 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.50(d,J=5.4Hz,1H),8.31-8.26(m,1H),8.06(d,J=2.7Hz,1H),7.86-7.80(m,1H),7.61(d,J=2.7Hz,1H),7.16(dd,J=8.4,5.4Hz,2H),5.11(d,J=10.8Hz,1H),5.04-5.00(m,1H),4.32(dd,J=10.8,7.2Hz,1H),2.90-2.72(m,3H),2.56(dd,J=10.8,5.2Hz,1H),2.24(s,3H),2.23-2.20(m,1H),2.06(dtd,J=13.6,7.9,5.2Hz,1H),1.78(dt,J=14.5,7.2Hz,1H),1.63(s,3H),0.75-0.69(m,3H)ppm.
103	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 542.19525、実測値 543.3(M+1) ⁺ 、541.2(M-1);保持時間:3.30 分	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.79-8.69(m,1H),8.38(d,J=5.5Hz,1H),8.12-8.03(m,1H),7.92(s,1H),7.76(d,J=4.5Hz,1H),7.04(ddd,J=8.1,5.4,2.0Hz,1H),6.86(td,J=9.3,7.5Hz,1H),5.57(d,J=4.4Hz,1H),5.03-4.89(m,2H),4.50(d,J=10.1Hz,1H),3.0-2.9(m,1H),2.77(d,J=7.3Hz,2H),2.27(s,1H),2.04(s,6H),1.64(s,3H),0.67(dq,J=7.5,2.4Hz,3H)ppm.
104	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 542.19525、実測値 543.3(M+1) ⁺ 、541.2(M-1);保持時間:3.06 分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.53(dd,J=5.5,0.6Hz,1H),8.43(dd,J=8.6,2.2Hz,1H),7.80(ddd,J=8.0,5.6,2.2Hz,1H),7.21(qd,J=7.3,6.1,3.8Hz,1H),7.17-7.04(m,1H),5.11(t,J=9.6Hz,1H),4.56-4.48(m,1H),4.48-4.41(m,2H),4.36(h,J=5.0Hz,1H),4.31-4.16(m,2H),4.11(ddd,J=21.7,10.9,8.7Hz,1H),3.40(ddt,J=14.5,8.8,3.1Hz,1H),2.99(d,J=14.3Hz,3H),2.81(p,J=7.9Hz,1H),1.71-1.64(m,3H),0.88(dt,J=7.4,2.3Hz,3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。
105	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 560.18585、実測値 561.0(M+1) ⁺ 、559.0(M-1);保持時間:3.27 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=2.8Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(s,1H),7.21(dd,J=8.9,6.4Hz,2H),5.13(d,J=10.6Hz,1H),4.51(dd,J=24.8,11.5Hz,1H),4.38(dd,J=24.4,11.4Hz,1H),4.26(dd,J=10.5,7.4Hz,1H),3.52(dt,J=37.9,10.2Hz,2H),3.11(ddd,J=21.9,13.7,8.3Hz,2H),2.73(q,J=7.5Hz,1H),2.29(s,3H),1.59(s,3H),0.75-0.70(m,3H)ppm.

10

20

30

【0350】

以下の化合物は、ステップ 1 で異なるアルキル化剤を使用したことを除いて、実施例 1 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 3 は必要とされなかった：

【表 3 7】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
106	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((3-フルオロアゼチジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 546.17017、実測値 547.2(M+1) ⁺ 、545.2(M-1);保持時間:2.89 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.72(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.28(d,J=2.1Hz,1H),8.06(d,J=2.6Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(s,1H),7.20(dd,J=10.3,6.6Hz,2H),5.13(d,J=10.6Hz,1H),4.56(dd,J=24.4,11.5Hz,1H),4.43(dd,J=23.8,11.4Hz,1H),4.27(dd,J=10.6,7.3Hz,1H),3.65(dt,J=20.0,9.9Hz,2H),3.50(dt,J=31.7,11.0Hz,2H),3.28(s,1H),2.74(q,J=7.5Hz,1H),1.58(s,3H),0.72(d,J=7.5Hz,3H)ppm.

40

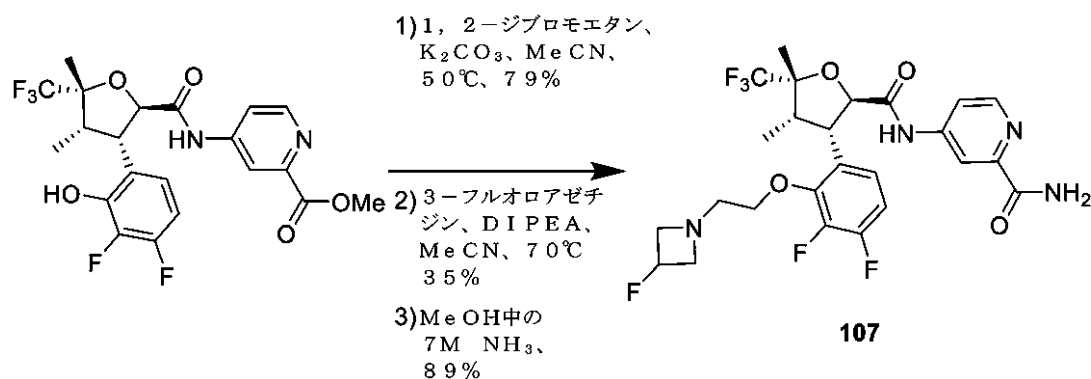
【0351】

実施例 12

4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフル

50

オロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド (107)
【化74】



10

ステップ1：

1, 2-ジブロモエタン (1.68 mL、19.50 mmol) を、MeCN (5.50 mL) 中の 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (実施例 8、ステップ 4 の生成物、1.85 g、3.900 mmol) 及び K₂CO₃ (811 mg、5.868 mmol) の攪拌懸濁液に添加した。反応混合物を 50℃で一晩攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (20 mL) に注いだ。水層を分離し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (80 g SiO₂、ヘプタン中 0~100% の EtOAc) による精製により、白色泡状物として 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-ブロモエトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (1.781 g、79%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.62 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.01 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.38 (dd, J=11.3, 7.6 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (ddd, J=11.2, 7.4, 3.5 Hz, 1H), 3.60 (ddd, J=11.2, 5.9, 3.5 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 0.82-0.78 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 580.06323、実測値 582.7 (M+1)⁺、580.8 (M-1)⁻; 保持時間: 3.48 分。

20

30

【0352】

ステップ2：

3-フルオロアゼチジン (16 mg、0.2131 mmol) 及び DIPEA (22 μL、0.1263 mmol) を、MeCN (1 mL) 中の 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-ブロモエトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (25 mg、0.04301 mmol) の溶液に連続的に添加した。反応混合物を 70℃に一晩加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、MTBE (5 mL) と水 (5 mL) との間で分配した。水層を分離し、MTBE (5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1×10 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (

40

50

12 mg、35%)を得、これを次のステップでそのまま使用した。ESI-MS m/z 計算値 575.1855、実測値 576.3 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.73 分。

【0353】

ステップ3:

メタノール性アンモニア (7 Mを 297 μ L、2.079 mmol) を、メタノール (1 mL) 中の 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (100 mg、0.070 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で 14 時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮した。WatersのSunfire C18 カラム (150 $\times$ 19 mm、粒径 5 mm) を使用する逆相 HPLC (勾配: 水中 10% ~ 94.5% アセトニトリル (0.05% トリフルオロ酢酸を補充) (16 分間)、流量: 1.9 mL/分、試料をアセトニトリル中に溶解し、1 mL/分で注入) による精製により、白色粉末として 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (107.36 mg、89%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 2H), 5.18-5.10 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 10.6, 7.3 Hz, 1H), 4.15 (dt, J = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.23-3.06 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 0.74-0.68 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 560.18585、実測値 561.1 ($M+1$)⁺、559.2 ($M-1$)⁻; 保持時間: 3.21 分。

【0354】

以下の化合物は、ステップ2で使用される条件が、異なるアミンを使用する実施例5のステップ2に記載の条件であることを除いて、実施例12に記載の方法を使用して作製した。化合物123を、化合物126の合成中に生成された不純物として単離した。

10

20

30

40

50

【表 38-1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm)でのシフト)
108	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 586.22144、実測値 587.3(M+1) ⁺ 、585.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.18 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.67(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.30(d,J=2.1Hz,1H),8.08-8.03(m,1H),7.85(dd,J=5.4,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.9Hz,1H),7.21-7.10(m,2H),5.13(d,J=10.4Hz,1H),4.39-4.24(m,2H),4.21-4.13(m,1H),3.57(t,J=6.0Hz,2H),3.54-3.48(m,2H),2.89-2.77(m,3H),2.73-2.63(m,4H),1.70(p,J=5.9Hz,2H),1.64(s,3H),0.75-0.69(m,3H)ppm.
109	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((R)-2-メチルモルホリノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 586.22144、実測値 587.3(M+1) ⁺ 、585.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.25 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.72(s,1H),8.40(s,1H),8.21(s,1H),8.01(s,1H),7.77(s,1H),7.53(s,1H),7.22-7.08(m,2H),5.07(d,J=10.4Hz,1H),4.32(t,J=8.4Hz,2H),4.22(ddt,J=11.3,5.9,3.0Hz,1H),3.71-3.59(m,1H),3.46-3.37(m,2H),2.89-2.74(m,2H),2.74-2.61(m,3H),1.98(td,J=11.3,3.3Hz,1H),1.70(dd,J=11.2,9.9Hz,1H),1.63(s,3H),0.98(d,J=6.3Hz,3H),0.70(d,J=7.5Hz,3H)ppm.
110	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)エトキシ基におけるジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 584.2058、実測値 585.3(M+1) ⁺ 、583.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.15 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.30(d,J=2.1Hz,1H),8.06(d,J=2.7Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.9Hz,1H),7.19-7.12(m,2H),5.13(d,J=10.3Hz,1H),4.41-4.23(m,4H),3.10-2.78(m,6H),2.73-2.58(m,3H),2.02(d,J=7.7Hz,1H),1.61(s,3H),0.74-0.68(m,3H)ppm.
111	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((S)-2-メチルモルホリノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 586.22144、実測値 587.3(M+1) ⁺ 、585.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.24 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.76(s,1H),10.54(br s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.35(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=2.6Hz,1H),7.80(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.62(d,J=2.9Hz,1H),7.24(ddd,J=12.8,9.5,6.5Hz,2H),5.16(d,J=10.3Hz,1H),4.49(d,J=5.5Hz,2H),4.30(dd,J=10.3,7.6Hz,1H),4.04(d,J=13.0Hz,1H),3.77(dd,J=29.2,16.6Hz,2H),3.57(d,J=38.7Hz,4H),3.16(s,1H),2.90(s,1H),2.78(p,J=7.4Hz,1H),1.64(s,3H),1.15(d,J=6.2Hz,3H),0.81-0.70(m,3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 38-2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm)でのシフト
112	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 566.17640、実測値 567.3(M+1) ⁺ 、565.1(M-1) ⁻ ;保持時間:2.41 分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.52(dd,J=5.5,0.6Hz,1H),8.38(dd,J=2.2,0.7Hz,1H),7.79(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.23(d,dd,J=7.7,5.5,2.0Hz,1H),7.14(td,J=9.5,7.7Hz,1H),6.50-6.25(m,1H),5.11(d,J=10.1Hz,1H),4.50-4.42(m,3H),3.80-3.59(m,4H),2.82(p,J=7.7Hz,1H),1.69(d,J=1.1Hz,3H),0.89(dd,J=7.5,2.2Hz,3H)ppm;アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。
113	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エトキシ基におけるジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 598.22144、実測値 599.3(M+1) ⁺ 、597.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.24 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.1Hz,1H),8.07-8.03(m,1H),7.83(dd,J=5.5,2.1Hz,1H),7.60(s,1H),7.21-7.10(m,2H),5.13(d,J=10.2Hz,1H),4.37(dd,J=10.3,7.6Hz,1H),4.21(ddt,J=41.0,11.2,5.6Hz,2H),3.36(dd,J=14.6,10.1Hz,2H),3.31-3.23(m,4H),3.02(d,J=4.2Hz,2H),2.87(p,J=7.5Hz,1H),2.57(t,J=5.4Hz,2H),1.77(td,J=6.4,3.2Hz,2H),1.64(s,3H),0.76-0.70(m,3H)ppm.
114	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 516.1796、実測値 516.7(M+1) ⁺ 、515.0(M-1) ⁻ ;保持時間:2.90 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.19-7.14(m,2H),5.11(d,J=10.6Hz,1H),4.41(dd,J=10.6,7.3Hz,1H),4.19-4.15(m,1H),4.12-4.07(m,1H),2.89-2.83(m,1H),2.83-2.75(m,2H),2.29(s,3H),1.63(s,3H),0.74-0.68(m,3H)ppm;アミン NH は観察されず。
115	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(イソプロピルアミノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 544.2109、実測値 544.8(M+1) ⁺ 、543.0(M-1) ⁻ ;保持時間:3.18 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.67(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.30(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.21-7.14(m,2H),5.13(d,J=10.5Hz,1H),4.35(dd,J=10.5,7.4Hz,1H),4.22-4.13(m,2H),3.31-3.27(m,1H),2.96-2.90(m,2H),2.89-2.82(m,1H),1.63(s,3H),0.98(s,6H),0.76-0.68(m,3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 38-3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
116	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 572.2058、実測値 573.9(M+1) ⁺ 、571.0(M-1) ⁻ ;保持時間:2.94 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.84(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.20-7.13(m,2H),5.12(d,J=10.6Hz,1H),4.36(dd,J=10.6,7.4Hz,1H),4.20-4.15(m,1H),4.15-4.10(m,1H),3.71-3.65(m,2H),3.58(td,J=8.0,5.8Hz,1H),3.36(dd,J=8.6,4.4Hz,1H),3.30-3.25(m,1H),2.91-2.79(m,3H),1.97(s,1H),1.91(ddt,J=12.3,7.9,6.9Hz,1H),1.62(s,3H),1.62-1.57(m,1H),0.71(d,J=5.1Hz,3H)ppm.
117	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 572.2058、実測値 573.7(M+1) ⁺ 、571.0(M-1) ⁻ ;保持時間:2.92 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.30(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.84(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.19-7.14(m,2H),5.12(d,J=10.6Hz,1H),4.37(dd,J=10.6,7.4Hz,1H),4.21-4.16(m,1H),4.14-4.09(m,1H),3.73-3.64(m,2H),3.57(td,J=8.0,5.8Hz,1H),3.37(dd,J=8.6,4.4Hz,1H),3.29-3.25(m,1H),2.90-2.80(m,3H),1.99(s,1H),1.91(ddt,J=12.3,7.9,6.9Hz,1H),1.62(s,3H),1.61-1.56(m,1H),0.71(d,J=7.4Hz,3H)ppm.
118	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 558.1902、実測値 558.9(M+1) ⁺ 、557.0(M-1) ⁻ ;保持時間:2.83 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.30(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.84(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.19-7.14(m,2H),5.12(d,J=10.6Hz,1H),4.59(t,J=6.6Hz,2H),4.38(dd,J=10.6,7.3Hz,1H),4.33-4.30(m,2H),4.17-4.12(m,1H),4.11-4.06(m,1H),3.91(s,1H),2.91-2.78(m,3H),1.62(s,3H),0.71(d,J=6.6Hz,3H)ppm;アミン NH は観察されず。
119	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 608.18695、実測値 608.9(M+1) ⁺ 、607.0(M-1) ⁻ ;保持時間:3.33 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.30(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.86(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.8Hz,1H),7.20-7.14(m,2H),6.63(t,J=75.2Hz,1H),5.13(d,J=10.6Hz,1H),4.70-4.63(m,1H),4.45(dd,J=10.6,7.3Hz,1H),4.18-4.13(m,1H),4.03-3.98(m,1H),3.68-3.53(m,2H),3.15-2.95(m,2H),2.89-2.83(m,1H),2.82-2.70(m,2H),1.68(s,3H),0.71(d,J=6.1Hz,3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 38-4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm)でのシフト
120	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(3-ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 592.1921、実測値 593.0(M+1) ⁺ 、591.0(M-1) ⁻ ;保持時間:3.30 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.28(d,J=2.2Hz,1H),8.04(d,J=2.8Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.18-7.14(m,2H),6.14(td,J=56.9,5.3Hz,1H),5.13(d,J=10.6Hz,1H),4.44(dd,J=10.6,7.3Hz,1H),4.17-4.11(m,1H),3.99-3.93(m,1H),3.33-3.28(m,2H),3.09(t,J=6.9Hz,1H),3.05(t,J=6.9Hz,1H),2.88-2.82(m,1H),2.82-2.76(m,1H),2.76-2.71(m,1H),2.71-2.65(m,1H),1.68(s,3H),0.71(d,J=6.9Hz,3H)ppm.
121	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 574.2015、実測値 574.8(M+1) ⁺ 、573.0(M-1) ⁻ ;保持時間:3.32 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.84(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.19-7.11(m,2H),5.12(d,J=10.6Hz,1H),4.38(dd,J=10.6,7.4Hz,1H),4.18-4.12(m,1H),4.06-4.00(m,1H),3.34-3.26(m,2H),3.19(td,J=22.4,8.0Hz,2H),2.90-2.83(m,1H),2.83-2.76(m,2H),1.65(s,3H),1.43(d,J=22.4Hz,3H),0.71(d,J=6.5Hz,3H)ppm.
122	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 572.2058、実測値 573.0(M+1) ⁺ 、571.0(M-1) ⁻ ;保持時間:2.84 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.18-7.10(m,2H),5.13(d,J=10.6Hz,1H),5.06(s,1H),4.37(dd,J=10.6,7.3Hz,1H),4.15-4.10(m,1H),4.05-3.99(m,1H),3.20(dd,J=6.7,1.9Hz,1H),3.17(dd,J=6.7,1.8Hz,1H),2.91-2.84(m,2H),2.81(d,J=6.7Hz,1H),2.76-2.69(m,2H),1.65(s,3H),1.24(s,3H),0.71(d,J=6.4Hz,3H)ppm.
123	(2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-N-(2-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 694.279、実測値 695.3(M+1) ⁺ 、693.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.16 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.46(d,J=5.5Hz,1H),8.21(d,J=2.2Hz,1H),7.79(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.18-7.11(m,2H),5.12(d,J=10.5Hz,1H),4.56-4.50(m,2H),4.39(dd,J=10.5,7.4Hz,1H),4.13(dtd,J=10.3,4.1,1.9Hz,1H),4.03(s,2H),4.00-3.96(m,1H),3.79-3.77(m,2H),3.75-3.66(m,2H),3.63-3.58(m,2H),3.57-3.50(m,2H),3.15-3.06(m,4H),2.86(qd,J=7.4,7.4Hz,1H),2.74-2.64(m,2H),2.12(d,J=7.0Hz,2H),1.98-1.86(m,2H),1.67(s,3H),0.71(d,J=6.7Hz,3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 38-5】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm)でのシフト
124	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エトキシ基におけるジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 598.22144、実測値 599.1(M+1) ⁺ 、597.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.18 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.67(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.85-7.82(m,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.19-7.11(m,2H),5.13(d,J=10.5Hz,1H),4.37-4.31(m,1H),4.28-4.21(m,1H),4.19-4.11(m,1H),4.05-3.96(m,1H),3.60-3.57(m,1H),3.56-3.51(m,1H),2.94-2.80(m,5H),2.60-2.56(m,1H),1.87-1.72(m,2H),1.63(s,3H),1.56-1.46(m,2H),0.74-0.69(m,3H)ppm.
125	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 584.2058、実測値 585.1(M+1) ⁺ 、583.1(M-1) ⁻ ;保持時間:3.07 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.20-7.13(m,2H),5.14(d,J=10.5Hz,1H),4.73(dd,J=15.1,7.3Hz,2H),4.47-4.39(m,3H),4.28-4.22(m,1H),4.09-4.02(m,1H),3.08-3.02(m,1H),3.02-2.96(m,2H),2.94-2.89(m,1H),2.85(p,J=7.5Hz,1H),2.20(t,J=6.9Hz,2H),1.63(s,3H),0.71(d,J=7.3Hz,3H) ppm.
126	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 598.22144、実測値 599.5(M+1) ⁺ 、597.4(M-1) ⁻ ;保持時間:3.12 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.67(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.04(d,J=2.9Hz,1H),7.84(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.59(d,J=2.9Hz,1H),7.20-7.12(m,2H),5.13(d,J=10.6Hz,1H),4.40(dd,J=10.6,7.4Hz,1H),4.16-4.11(m,1H),4.01-3.95(m,1H),3.60(s,2H),3.57-3.49(m,2H),3.14-3.10(m,3H),3.08(d,J=6.8Hz,1H),2.86(dq,J=7.4,7.4Hz,1H),2.74-2.65(m,2H),1.96-1.86(m,2H),1.67(s,3H),0.71(d,J=6.4Hz,3H)ppm.
127	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 598.22144、実測値 599.1(M+1) ⁺ 、597.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.09 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.30(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.18-7.11(m,2H),5.12(d,J=10.6Hz,1H),4.40(d,J=1.9Hz,2H),4.39(s,2H),4.33(dd,J=10.6,7.4Hz,1H),4.31-4.26(m,1H),4.17-4.12(m,1H),2.83-2.77(m,2H),2.73-2.69(m,3H),2.52-2.46(m,1H),2.45-2.40(m,1H),2.01-1.92(m,2H),1.59(s,3H),0.69(d,J=6.5Hz,3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 3 8 - 6】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
128	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 586.22144、実測値 587.0(M+1) ⁺ 、585.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.26 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.63(s,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.32(d,J=2.2Hz,1H),8.04(d,J=2.8Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.59(d,J=2.8Hz,1H),7.20-7.11(m,2H),5.13(d,J=10.7Hz,1H),4.38(dd,J=10.7,7.4Hz,1H),4.31-4.25(m,1H),4.17-4.12(m,1H),3.79-3.73(m,1H),3.06(s,3H),2.86(dq,J=7.4,7.4Hz,1H),2.74-2.69(m,3H),2.56-2.44(m,2H),2.39(dd,J=10.0,3.6Hz,1H),1.91-1.83(m,1H),1.62(s,3H),1.60-1.55(m,1H),0.69(d,J=6.4Hz,3H)ppm.
129	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 586.22144、実測値 587.9(M+1) ⁺ 、585.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.24 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.64(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.85(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.19-7.11(m,2H),5.12(d,J=10.6Hz,1H),4.35(dd,J=10.6,7.4Hz,1H),4.29-4.24(m,1H),4.19-4.14(m,1H),3.82-3.77(m,1H),3.11(s,3H),2.88(dq,J=7.4,7.4Hz,1H),2.80(dd,J=10.0,6.4Hz,1H),2.77-2.69(m,2H),2.48-2.45(m,2H),2.42(dd,J=10.0,3.8Hz,1H),1.92-1.84(m,1H),1.62(s,3H),1.58-1.52(m,1H),0.73-0.67(m,3H)ppm.

10

20

【0355】

化合物 123 を粉末 X 線回折によって分析し、非晶質であると決定した（図 5 を参照されたい）。

【0356】

以下の化合物は、ステップ 2 で使用した条件が、過剰のヨウ化ナトリウムの存在下での実施例 5 のステップ 2 に記載の条件であり、アミンパートナーとして S，S-ジメチルスルホキシミンを使用したことを除いて、実施例 12 に記載の方法を使用して作製した：

【表 3 9】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
130	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-((ジメチル(オキシ)-λ ⁶ -スルファニリデン)アミノ)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 578.16223、実測値 578.9(M+1) ⁺ 、577.0(M-1) ⁻ ;保持時間:3.40 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.72(s,1H),8.48(d,J=5.6Hz,1H),8.27(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.8Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(d,J=2.8Hz,1H),7.17-7.11(m,2H),5.12(d,J=10.4Hz,1H),4.44(dd,J=10.4,7.5Hz,1H),4.25-4.19(m,1H),4.10-4.05(m,1H),3.30-3.26(m,2H),2.99(s,3H),2.97(s,3H),2.93-2.86(m,1H),1.64(s,3H),0.71(d,J=5.6Hz,3H)ppm.

30

【0357】

以下の化合物は、ステップ 2 で使用した条件が、実施例 8 のステップ 5 に記載の条件であり、アミンパートナーとして 3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタンを使用したことを除いて、実施例 12 に記載の方法を使用して作製した：

40

50

【表 4 0】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
131	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)エトキシ基におけるジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 584.2058、実測値 585.3(M+1) ⁺ 、583.2(M-1) ⁻ ;保持時間:0.89 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.67(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.6Hz,1H),7.84(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.60(s,1H),7.17(dd,J=10.3,6.6Hz,2H),5.14(d,J=10.5Hz,1H),4.45(dd,J=10.6,7.4Hz,1H),4.20(dt,J=10.0,5.2Hz,1H),4.13- 4.00(m,3H),3.56(dd,J=10.8,1.6Hz,1H),3.49(dd,J=10.8,1.6Hz,1H),3.45-3.34(m,2H),2.96-2.84(m,3H),2.42(q,J=6.8Hz,1H),1.68(s,3H),1.60(d,J=8.0Hz,1H),0.76-0.70(m,3H)ppm.

10

【0358】

以下の化合物は、ステップ1で、1,2-ジブロモエタンの代わりに3-ブロモ-2-(ブロモメチル)プロパー1-エンを使用したことを除いて、実施例12に記載の方法を使用して作製した。ステップ2に使用される反応条件は、K O A cを過剰に使用し、追加の塩基を使用しない、実施例8のステップ5に記載の条件であった。反応を周囲温度で実施した：

【表 4 1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
132	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((2-(ヒドロキシメチル)アリル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 529.16364、実測値 530.2(M+1) ⁺ 、528.1(M-1) ⁻ ;保持時間:3.01 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.71(s,1H),8.50(d,J=5.5Hz,1H),8.28(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=2.6Hz,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(d,J=2.9Hz,1H),7.22-7.16(m,2H),5.26-5.20(m,2H),5.12(d,J=10.4Hz,1H),4.98(t,J=5.5Hz,1H),4.64(q,J=11.9Hz,2H),4.29(dd,J=10.3,7.5Hz,1H),4.11-4.05(m,2H),2.76(p,J=7.4Hz,1H),1.59(s,3H),0.77-0.71(m,3H).

20

【0359】

以下の化合物は、ステップ1で、1,2-ジブロモエタンの代わりに1,3-ジブロモプロパンを使用したことを除いて、実施例12に記載の方法を使用して作製した。ステップ2では、アミンパートナーとして3-フルオロアゼチジン、塩基としてK₂CO₃を使用して、反応を周囲温度で実施した。

30

【表 4 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
133	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)プロボキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 574.2015、実測値 575.2(M+1) ⁺ 、573.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.22 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.72(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.2Hz,1H),8.07(m,1H),7.83(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(s,1H),7.22-7.14(m,2H),5.19-5.07(m,2H),4.30-4.14(m,2H),4.07(td,J=7.3,5.6Hz,1H),3.58-3.47(m,2H),3.08-2.96(m,2H),2.74(p,J=7.4Hz,1H),2.59(t,J=7.0Hz,2H),1.80-1.68(m,2H),1.62(s,3H),0.76-0.70(m,3H)ppm.

40

【0360】

以下の化合物は、ステップ1で、1,2-ジブロモエタンの代わりに1,3-ジブロモプロパンを使用したことを除いて、実施例12に記載の方法を使用して作製した。ステップ2では、アミンパートナーとして過剰のアゼチジンを使用し、塩基を使用せずに、反応を周囲温度で実施した。

50

【表 4 3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
134	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(3-(アゼチジン-1-イル)プロポキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 556.21090、実測値 557.2(M+1) ⁺ 、555.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.21 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.71(s,1H),8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.29(d,J=2.1Hz,1H),8.05(d,J=2.5Hz,1H),7.84(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.61(s,1H),7.20-7.14(m,2H),5.11(d,J=10.2Hz,1H),4.27(dd,J=10.3,7.6Hz,1H),4.22-4.13(m,1H),4.10-4.02(m,1H),3.02(t,J=6.9Hz,4H),2.75(p,J=7.5Hz,1H),2.50-2.43(m,2H),1.88(p,J=6.9Hz,2H),1.75-1.65(m,2H),1.63(s,3H),0.76-0.70(m,3H)ppm.

10

【0 3 6 1】

以下の化合物は、ステップ 1 で、1, 2-ジブロモエタンの代わりに 3-ブロモ-2-(ブロモメチル)プロパー-1-エンを使用したことを除いて、実施例 1 2 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 2 では、塩基として炭酸カリウム、溶媒及びアルコールパートナーの両方として過剰の MeOH を使用して、反応を周囲温度で 16 時間かけて実施した。

【表 4 4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
135	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((2-(メトキシメチル)アリル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.1793、実測値 544.1(M+1) ⁺ 、542.1(M-1) ⁻ ;保持時間:2.67 分	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.60(br s,1H),8.45(d,J=6.0Hz,1H),8.14(dd,J=5.7,2.1Hz,1H),7.90(d,J=2.3Hz,1H),7.82(br s,1H),7.11-7.08(m,1H),6.93(q,J=8.7Hz,1H),5.54(s,1H),5.28(s,1H),5.22(s,1H),4.99(d,J=11.0Hz,1H),4.69(d,J=11.9Hz,1H),4.55(d,J=11.4Hz,1H),4.14(dd,J=11.0,7.8Hz,1H),4.01(d,J=12.8Hz,1H),3.92(d,J=12.4Hz,1H),3.21(s,3H),2.75(t,J=7.8Hz,1H),1.66(s,3H),0.79(dd,J=7.3,2.3Hz,3H)ppm.

20

【0 3 6 2】

以下の化合物は、ステップ 2 で使用した条件が、アミンパートナーとして 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを使用する実施例 5 のステップ 2 に記載の条件であることを除いて、実施例 1 2 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 3 では、メタノール性アンモニアの代わりにメチルアミン溶液（無水エタノール中 33 重量%）を使用した：

【表 4 5】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
136	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 598.2215、実測値 599.28(M+1) ⁺ 、 597.2(M-1) ⁻ ;保持時間:2.34 分。	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.66(s,1H),8.43(d,J=5.5Hz,1H),8.11(d,J=5.5Hz,1H),7.99(s,1H),7.87(s,1H),7.06(s,1H),6.95-6.90(m,1H),5.01(d,J=10.5Hz,1H),4.66-4.62(m,4H),4.21-4.04(m,3H),3.33(d,J=14.7Hz,4H),3.03(d,J=5.0Hz,3H),2.81(d,J=8.2Hz,1H),2.72-2.67(m,2H),1.68(s,3H),0.81-0.76(m,3H)ppm.

40

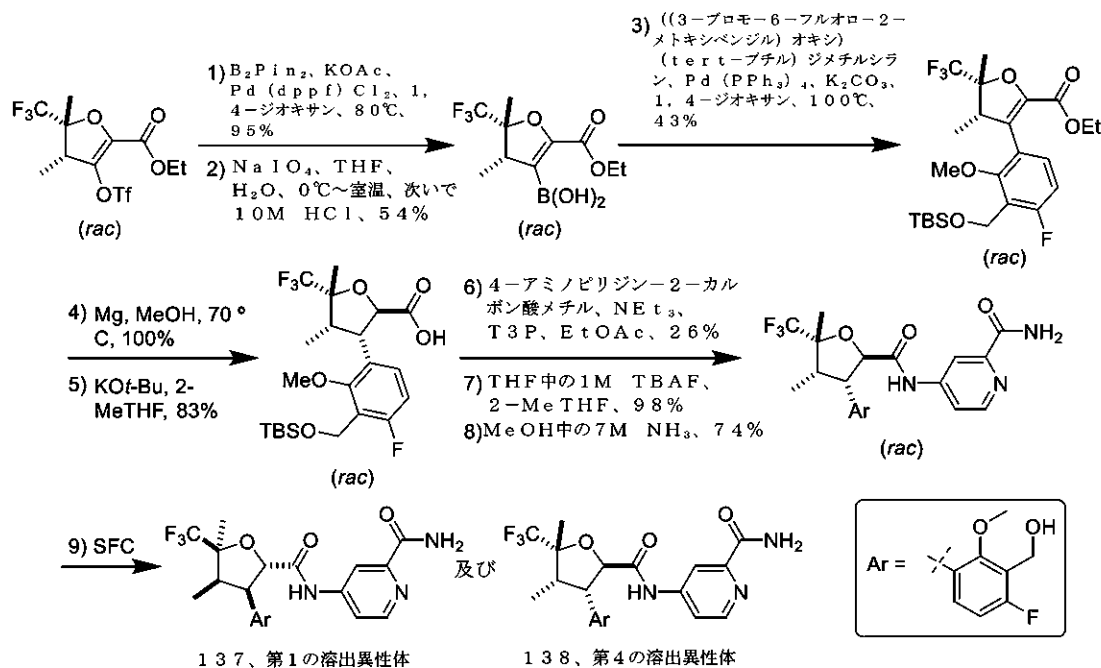
【0 3 6 3】

実施例 1 3

rel-4-((2S, 3R, 4R, 5S)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (137) 及び rel-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メト

50

キシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(138)
【化75】



10

20

ステップ1及び2:

温度計及び空気凝縮器を側面に備えた3首の1リットルフラスコに、rac-(4R, 5R)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-3-(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(実施例1、ステップ4の生成物、42g、108.7mmol)及び1, 4-ジオキサン(500mL)を加えた。混合物を攪拌し、脱気して、窒素でフラッシュした。KOAc(32g、326.1mmol)を添加し、続いてビス(ピナコラート)ジボロン(32g、126.0mmol)を添加した。反応混合物を排気し、窒素で再充填した(×3)。Pd(dppf)Cl₂(4g、5.467mmol)を反応混合物に添加し、次いで最初に60°Cに加熱した。60°Cで安定した後、温度を80°Cに上昇させた(発熱を避けるため)。反応を、窒素下80°Cで20時間攪拌しながら進行させた。次いで反応混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル(300mL)及び水(100mL)で希釈した。混合物をセライトのパッドを通して濾過し、生成物がセライトから溶出しなくなるまで酢酸エチルで数回洗浄した(5×100mL)。濾液から水層を分離し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、Whatman 1PS疎水性相分離濾紙を使用して濾過した。その後、濾液を真空中で濃縮して、47gの褐色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー(Florisil(ケイ酸マグネシウム)パッド、100%ヘプタン)による精製により、濃厚な粘性黄色の油としてrac-(4S, 5R)-4, 5-ジメチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(47g、95%)を得た。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 4.33-4.23(m, 2H), 3.27-3.18(m, 1H), 1.55(d, J=1.1Hz, 3H), 1.32(s, 12H), 1.28(d, J=2.3Hz, 2H), 1.24(s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値364.1669、実測値365.3(M+1)⁺; 保持時間: 1.1分。

30

40

【0364】

NaIO₄(50g、233.8mmol)を、水とTHFの1:2混合物(150m

50

L) 中の $rac-(4S, 5R)-4, 5$ -ジメチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (47 g) の溶液に添加した。反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を、氷浴で冷却した。1M HCl (60 mL) を添加し、反応混合物を60分間攪拌した。その後、混合物を水 (50 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) で希釈した。得られた白色の固体を濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を収集し、相を分離した。有機層をチオ硫酸ナトリウム (3×50 mL)、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。クリーム色の固体を冷ヘプタンで粉碎して、 $rac-(4S, 5R)-2-(エトキシカルボニル)-4, 5$ -ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-3-イル) ボロン酸 (16.657 g、54%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.84 (s, 2H), 4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.18 (q, J=7.3 Hz, 1H), 1.51 (d, J=1.2 Hz, 3H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.32 (dq, J=7.2, 2.4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 282.08865、実測値 281.2 (M-1)⁻; 保持時間: 0.75分。

10

【0365】

ステップ3:

Pd(PPh₃)₄ (68 mg、0.0589 mmol) を、1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の $rac-(4S, 5R)-2-(エトキシカルボニル)-4, 5$ -ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-3-イル) ボロン酸 (350 mg、1.241 mmol)、((3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシベンジル) オキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (400 mg、0.996 mmol)、及びK₂CO₃ (2Mを1.9 mL、3.8 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を100℃で5時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮し、水とEtOAcとの間で分配した。水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中0~25%のEtOAc) による精製により、無色の油として $rac-(4S, 5R)-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル)-4$ -フルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (270 mg、43%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.06 (dd, J=8.6, 6.5 Hz, 1H), 6.84 (t, J=8.7 Hz, 1H), 4.73 (dd, J=3.5, 1.8 Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (q, J=7.4 Hz, 1H), 1.70 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.06 (dq, J=7.2, 2.2 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (d, J=13.6 Hz, 6H) ppm.

20

30

【0366】

ステップ4:

MeOH (12 mL) 中の $rac-(4S, 5R)-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル)-4$ -フルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (350 mg、0.691 mmol) の溶液を、マグネシウム (196 mg、8.064 mmol) を含有する二口フラスコに添加した。反応物を70℃で2時間加熱した。更なる量のMg (60 mg) を添加し、混合物を70℃で3時間攪拌した。1M HCl 溶液の添加により反応物をクエンチし、水とEtOAcとの間で分配した。水層を分離し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ジアステレオ異性体の混合物として、及び黄色の油として $rac-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル)-4$ -フルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフ

40

50

ルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (340 mg、100%) を得て、これを次のステップでそのまま使用した。ESI-MS m/z 計算値 494.21115、実測値 363.2 (M-(TBS+F))⁺; 保持時間: 1.28 分。

【0367】

ステップ5:

カリウム *tert*-ブトキシド (175 mg、1.560 mmol) を、2-MeTHF (5 mL) 中の *rac*-(2S, 3S, 4S, 5R)-3-(3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (260 mg、0.5257 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。次いで、混合物を、1MのHClの添加によりクエンチした。混合物をEtOAcと水との間で分配した。水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油として *rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (210 mg、83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.19 (td, J=8.6, 6.2 Hz, 1H), 6.92-6.81 (m, 1H), 4.94 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J=1.8 Hz, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.72 (q, J=7.7 Hz, 1H), 1.64 (d, J=1.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.80-0.72 (m, 3H), 0.12 (d, J=8.7 Hz, 6H) ppm; 酸OHは観察されず。

10

20

【0368】

ステップ6:

Et₃N (55 μ L、0.3946 mmol) 及びT3P (50% w/wを110 μ L、0.1848 mmol) を、酢酸エチル (1.5 mL) 中の *rac*-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (60 mg、0.1249 mmol) 及び4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (32 mg、0.2103 mmol) の溶液に連続的に添加した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。更なる量のT3P (50 μ L) を添加し、反応物を50°Cで4時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、固体支持体上に装填した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中0~100%のEtOAc) による精製により、*rac*-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (20 mg、26%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.62 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.94 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.8, 6.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J=8.7 Hz, 1H), 5.01 (d, J=10.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J=1.7 Hz, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (p, J=7.7 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.83-0.75 (m, 3H), 0.13 (s, 6H) ppm。

30

40

【0369】

ステップ7:

TBAF (1Mを150 μ L、0.1500 mmol) を、2-MeTHF (1 mL) 中の *rac*-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリ

50

ン酸メチル (45 mg、0.07321 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液の添加よりクエンチした。混合物を水及び EtOAc で希釈した。水層を分離し、EtOAc で2回抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、rac-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (36 mg、98%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 500.15704、実測値 501.2 (M+1)⁺、499.2 (M-1)⁻；保持時間：0.78 分。

【0370】

10

ステップ 8：

メタノール性アンモニア (7 M を 1 mL、7.000 mmol) 中の rac-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (35 mg、0.06994 mmol) の溶液を、周囲温度で6時間撹拌した。更なる量のメタノール性アンモニア (7 M を 500 μl) を添加し、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。混合液を真空中で濃縮して、rac-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (25 mg、74%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 485.15738、実測値 484.2 (M-1)⁻；保持時間：0.73 分。

20

【0371】

ステップ 9：

rac-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (30 mg、0.06180 mmol) の立体異性体を、Waters の Prep-100 SFC 装置で、Regis Technologies の (R,R)-Whelek-O1 カラム、5 μm 粒径、25 cm × 21.2 mm (移動相：22% メタノール (20 mM NH₃ を補充)、5 分間 78% CO₂、次いで、35% メタノール (20 mM の NH₃ を補充)、2 分間 65% CO₂、システム圧力：100 バール) を使用するキラル SFC によって分離した。この時点で主要なジアステレオ異性体のエナンチオマー (第1及び第4の溶出エナンチオマー) を収集して、以下を得た：

30

【0372】

第1の溶出異性体 (rt = 0.65 分)：rel-4-((2S, 3R, 4R, 5S)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (137.12 mg、40%)。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (dd, J = 5.5, 0.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 2H), 4.38 (dd, J = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.79 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.82 (dt, J = 7.5, 2.4 Hz, 3H) ppm；アミド NH 及び NH₂ 及びアルコール OH は観察されず。ESI-MS m/z 計算値 485.15738、実測値 486.2 (M+1)⁺、484.2 (M-1)⁻；保持時間：2.59 分。

40

【0373】

第4の溶出異性体 (rt = 1.86 分)：rel-4-((2R, 3S, 4S, 5R)

50

－3－（4－フルオロ－3－（ヒドロキシメチル）－2－メトキシフェニル）－4，5－ジメチル－5－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－2－カルボキサミド）ピコリンアミド（138、8mg、26%）。¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ 8.47（dd，J=5.5，0.6Hz，1H），8.24（dd，J=2.2，0.6Hz，1H），7.88（dd，J=5.5，2.2Hz，1H），7.36（dd，J=8.7，6.3Hz，1H），6.94（t，J=8.9Hz，1H），5.05（d，J=10.6Hz，1H），4.68（dd，J=1.7，0.9Hz，2H），4.38（dd，J=10.6，8.0Hz，1H），3.88（s，3H），2.79（p，J=7.6Hz，1H），1.67（d，J=1.2Hz，3H），0.82（dq，J=7.5，2.3Hz，3H）ppm；アミドNH及びNH₂及びアルコールOHは観察されず。ESI-MS m/z 計算値485.15738、実測値486.2（M+1）⁺、484.2（M-1）⁻；保持時間：2.59分。

10

【0374】

以下の化合物は、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-（メトキシメチル）ベンゼン（中間体I）をステップ3で鈴木カップリングパートナーとして使用したことを除いて、実施例13に記載の方法を使用して、作製した。ステップ7は必要とされなかった。ステップ9では、Berger InstrumentsのMinigram SFC装置で、（株）ダイセルのChiralpak AS-Hカラム、5μm粒径、25cm×10mm（移動相：28%メタノール（20mM NH₃を補充）、72%CO₂；システム圧力：100バール）を使用して、キラルSFCによって精製を行った。

20

30

40

50

【表 4 6】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
141	rel-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体, rt=2.54 分)	ESI-MS m/z 計算値 525.18866、実測値 526.2(M+1) ⁺ , 524.1(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.41 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 8.73(s, 1H), 8.50-8.45(m, 1H), 8.22(dd, J=5.7, 2.3Hz, 1H), 8.00(dd, J=13.1, 5.0Hz, 2H), 7.07-7.00(m, 1H), 6.74-6.66(m, 1H), 5.63(s, 1H), 5.04(d, J=11.2Hz, 1H), 4.09(dd, J=11.3, 7.9Hz, 1H), 4.01-3.94(m, 3H), 3.94-3.87(m, 2H), 2.76(p, J=7.6Hz, 1H), 1.71(s, 3H), 1.40-1.30(m, 1H), 0.82(dd, J=7.5, 2.3Hz, 3H), 0.74-0.66(m, 2H), 0.44-0.36(m, 2H)ppm.
142	rel-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体, rt=2.89 分)	ESI-MS m/z 計算値 525.18866、実測値 526.2(M+1) ⁺ , 524.1(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.34 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 8.62(s, 1H), 8.48(d, J=5.7Hz, 1H), 8.14(dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 8.03-7.88(m, 2H), 6.88(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 6.75-6.64(m, 1H), 5.59(s, 1H), 4.79(d, J=9.7Hz, 1H), 3.98(d, J=2.3Hz, 3H), 3.89(d, J=6.9Hz, 2H), 3.62(t, J=11.0Hz, 1H), 2.56(d, J=12.1Hz, 1H), 1.62(s, 3H), 1.40-1.28(m, 1H), 1.07-1.02(m, 3H), 0.73-0.65(m, 2H), 0.39(dt, J=6.3, 4.8Hz, 2H)ppm.
143	rel-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 3 の溶出異性体, rt=3.56 分)	ESI-MS m/z 計算値 525.18866、実測値 526.2(M+1) ⁺ , 524.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.34 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 8.62(s, 1H), 8.48(d, J=5.7Hz, 1H), 8.14(dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 8.03-7.88(m, 2H), 6.88(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 6.75-6.64(m, 1H), 5.59(s, 1H), 4.79(d, J=9.7Hz, 1H), 3.98(d, J=2.3Hz, 3H), 3.89(d, J=6.9Hz, 2H), 3.62(t, J=11.0Hz, 1H), 2.56(d, J=12.1Hz, 1H), 1.62(s, 3H), 1.40-1.28(m, 1H), 1.07-1.02(m, 3H), 0.73-0.65(m, 2H), 0.39(dt, J=6.3, 4.8Hz, 2H)ppm.
144	rel-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 4 の溶出異性体, rt=5.72 分)	ESI-MS m/z 計算値 525.18866、実測値 526.2(M+1) ⁺ , 524.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.41 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 8.73(s, 1H), 8.50-8.45(m, 1H), 8.22(dd, J=5.7, 2.3Hz, 1H), 8.00(dd, J=13.1, 5.0Hz, 2H), 7.07-7.00(m, 1H), 6.74-6.66(m, 1H), 5.63(s, 1H), 5.04(d, J=11.2Hz, 1H), 4.09(dd, J=11.3, 7.9Hz, 1H), 4.01-3.94(m, 3H), 3.94-3.87(m, 2H), 2.76(p, J=7.6Hz, 1H), 1.71(s, 3H), 1.40-1.30(m, 1H), 0.82(dd, J=7.5, 2.3Hz, 3H), 0.74-0.66(m, 2H), 0.44-0.36(m, 2H)ppm.

【0375】

以下の化合物は、鈴木ステップ 3 がステップ 1 の生成物を使用して実施されたことを除いて、実施例 13 に記載の方法を使用して作製した。したがって、ステップ 2 は必要とされなかった。1-ブプロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシベンゼン(中間体 K)を、鈴木ステップ 3 のカップリングパートナーとして使用した。ステップ 4 で使用される条件は、実施例 14 のステップ 2 に記載の条件であった。ステップ 6 で使用される条件は、実施例 14 のステップ 5 に記載の条件であった。ステップ 9 では、Berger Instruments の Minigram SFC 装置で、Regis Technologies の (R,R)-Whelk-O1 カラム、5 μm 粒径、25 cm × 21.2 mm (移動相: 70% メタノール (20 mM NH₃ を補充)、30% CO₂、システム圧力: 60 バール)を使用して、キラル SFC によって精製を行った。

【表 4 7】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
141	rel-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体, rt=2.54 分)	ESI-MS m/z 計算値 525.18866、実測値 526.2(M+1) ⁺ , 524.1(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.41 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 8.73(s, 1H), 8.50-8.45(m, 1H), 8.22(dd, J=5.7, 2.3Hz, 1H), 8.00(dd, J=13.1, 5.0Hz, 2H), 7.07-7.00(m, 1H), 6.74-6.66(m, 1H), 5.63(s, 1H), 5.04(d, J=11.2Hz, 1H), 4.09(dd, J=11.3, 7.9Hz, 1H), 4.01-3.94(m, 3H), 3.94-3.87(m, 2H), 2.76(p, J=7.6Hz, 1H), 1.71(s, 3H), 1.40-1.30(m, 1H), 0.82(dd, J=7.5, 2.3Hz, 3H), 0.74-0.66(m, 2H), 0.44-0.36(m, 2H)ppm.
142	rel-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体, rt=2.89 分)	ESI-MS m/z 計算値 525.18866、実測値 526.2(M+1) ⁺ , 524.1(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.34 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 8.62(s, 1H), 8.48(d, J=5.7Hz, 1H), 8.14(dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 8.03-7.88(m, 2H), 6.88(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 6.75-6.64(m, 1H), 5.59(s, 1H), 4.79(d, J=9.7Hz, 1H), 3.98(d, J=2.3Hz, 3H), 3.89(d, J=6.9Hz, 2H), 3.62(t, J=11.0Hz, 1H), 2.56(d, J=12.1Hz, 1H), 1.62(s, 3H), 1.40-1.28(m, 1H), 1.07-1.02(m, 3H), 0.73-0.65(m, 2H), 0.39(dt, J=6.3, 4.8Hz, 2H)ppm.
143	rel-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 3 の溶出異性体, rt=3.56 分)	ESI-MS m/z 計算値 525.18866、実測値 526.2(M+1) ⁺ , 524.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.34 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 8.62(s, 1H), 8.48(d, J=5.7Hz, 1H), 8.14(dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 8.03-7.88(m, 2H), 6.88(dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 6.75-6.64(m, 1H), 5.59(s, 1H), 4.79(d, J=9.7Hz, 1H), 3.98(d, J=2.3Hz, 3H), 3.89(d, J=6.9Hz, 2H), 3.62(t, J=11.0Hz, 1H), 2.56(d, J=12.1Hz, 1H), 1.62(s, 3H), 1.40-1.28(m, 1H), 1.07-1.02(m, 3H), 0.73-0.65(m, 2H), 0.39(dt, J=6.3, 4.8Hz, 2H)ppm.
144	rel-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ((R,R)-Whelk-O1 カラムでの SFC による第 4 の溶出異性体, rt=5.72 分)	ESI-MS m/z 計算値 525.18866、実測値 526.2(M+1) ⁺ , 524.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.41 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 8.73(s, 1H), 8.50-8.45(m, 1H), 8.22(dd, J=5.7, 2.3Hz, 1H), 8.00(dd, J=13.1, 5.0Hz, 2H), 7.07-7.00(m, 1H), 6.74-6.66(m, 1H), 5.63(s, 1H), 5.04(d, J=11.2Hz, 1H), 4.09(dd, J=11.3, 7.9Hz, 1H), 4.01-3.94(m, 3H), 3.94-3.87(m, 2H), 2.76(p, J=7.6Hz, 1H), 1.71(s, 3H), 1.40-1.30(m, 1H), 0.82(dd, J=7.5, 2.3Hz, 3H), 0.74-0.66(m, 2H), 0.44-0.36(m, 2H)ppm.

10

20

30

40

50

【0376】

以下の化合物は、鈴木カップリングステップ 3 が、1, 4-ジオキサンではなく、2-MeTHF と水との混合物中の臭化アリールとして 1-ブロモ-3, 4-ジフルオロ-2-(メトキシメチル)ベンゼン(中間体 L)を用いて、ステップ 1 の生成物で 90℃で実施されたことを除いて、実施例 13 に記載の方法を使用して作製した。アミドカップリングステップ 6 で使用される条件は、実施例 14 のステップ 5 に記載の条件であった。ステップ 7 は必要とされなかった。ステップ 9 では、Waters の Prep-100 SFC 装置で、(株)ダイセルの (R, R)-Whelk-O1 カラム、5 μm 粒径、25 cm × 21.1 mm (移動相: 5% ~ 35% メタノール (20 mM NH₃ を補充)、95% ~ 65% CO₂、システム圧力: 100 バール)を使用して、キラル SFC により精製を行った。化合物 145 の場合、ステップ 9 は実施されなかった:

【表 4 8】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
145	rac-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 487.153、実測値 488.1(M+1) ⁺ 、486.1(M-1) ⁻ ;保持時間:2.42 分	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 8.60(br s,1H),8.44(d,J=5.5Hz,1H),8.12(dd,J=5.7,2.1Hz,1H),7.91(d,J=1.8Hz,1H),7.84(br s,1H),7.21-7.16(m,2H),5.57(br s,1H),5.00(d,J=11.0Hz,1H),4.60(dd,J=12.1,1.6Hz,1H),4.49(dd,J=12.1,3.4Hz,1H),4.12(dd,J=11.2,8.5Hz,1H),3.29(s,3H),2.75(qt,J=7.8Hz,1H),1.68(s,3H),0.85-0.82(m,3H)ppm.
146	rel-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ((R,R)-Whelk-OI カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=1.38 分)	ESI-MS m/z 計算値 487.15305、実測値 488.1(M+1) ⁺ 、486.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.18 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.63(s,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.26(d,J=2.2Hz,1H),8.04(d,J=2.7Hz,1H),7.80(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.59(d,J=2.8Hz,1H),7.45(q,J=9.1Hz,1H),7.29(dd,J=8.7,4.5Hz,1H),5.14(d,J=10.6Hz,1H),4.54(d,J=2.4Hz,2H),4.34(dd,J=10.6,7.6Hz,1H),3.28(s,3H),2.76(p,J=7.5Hz,1H),1.63(s,3H),0.73(d,J=7.4Hz,3H)ppm.
147	rel-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド ((R,R)-Whelk-OI カラムでの SFC による第 4 の溶出異性体、rt=2.34 分)	ESI-MS m/z 計算値 487.15305、実測値 488.2(M+1) ⁺ 、486.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.18 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.64(s,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.27(d,J=2.1Hz,1H),8.04(d,J=2.7Hz,1H),7.80(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.59(d,J=2.8Hz,1H),7.45(q,J=9.1Hz,1H),7.29(dd,J=9.2,4.5Hz,1H),5.15(d,J=10.6Hz,1H),4.54(d,J=2.5Hz,2H),4.34(dd,J=10.6,7.6Hz,1H),3.28(s,3H),2.76(p,J=7.5Hz,1H),1.63(s,3H),0.75-0.70(m,3H)ppm.

10

20

【0377】

以下の化合物は、鈴木ステップ 3 がステップ 1 の生成物を使用して実施されたことを除いて、実施例 13 に記載の方法を使用して作製した。したがって、ステップ 2 は必要とされなかった。4-ブプロモ-1, 1, 7-トリフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン（中間体 M）を、鈴木ステップ 3 のカップリングパートナーとして使用し、反応を、水及び THF の 1 : 2.5 混合物中の XPhos Pd G4 及び K₃PO₄ の存在下で、50℃で 2 時間行った。ステップ 6 で使用される条件は、実施例 14 のステップ 5 に記載の条件であった。ステップ 7 は必要とされなかった。ステップ 9 では、Berger Instruments の Minigram SFC 機器上で、（株）ダイセルの Chiralcel OJ-H カラム、5 μm 粒径、25 cm × 10 mm（移動相：12%メタノール（20 mM の NH₃ を補充）、88%CO₂；システム圧力：100 バール）を使用してキラル SFC によって精製を行った。

30

40

50

【表 4 9】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
148	rel-4-((2S,3R,4R,5S)-4,5-ジメチル-3-(1,1,7-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (Chiralcel OJ-H カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=5.40 分)	ESI-MS m/z 計算値 501.1487、実測値 502.1(M+1) ⁺ 、500.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.25 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64(s, 1H), 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.30(d, J=2.1Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.84(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.61-7.58(m, 2H), 7.24(t, J=8.9Hz, 1H), 5.20(d, J=10.3Hz, 1H), 4.15(dd, J=10.2, 7.7Hz, 1H), 3.21-3.14(m, 1H), 3.10-3.03(m, 1H), 2.87(p, J=7.5Hz, 1H), 2.67(tt, J=13.9, 6.8Hz, 2H), 1.64(s, 3H), 0.71(d, J=6.4Hz, 3H)ppm.
149	rel-4-((2R,3S,4S,5R)-4,5-ジメチル-3-(1,1,7-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (Chiralcel OJ-H カラムでの SFC による第 3 の溶出異性体、rt=6.01 分)	ESI-MS m/z 計算値 501.1487、実測値 502.1(M+1) ⁺ 、500.2(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.25 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57(s, 1H), 8.42(d, J=5.5Hz, 1H), 8.23(d, J=2.1Hz, 1H), 7.98-7.97(m, 1H), 7.77(dd, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 7.54-7.51(m, 2H), 7.17(t, J=8.9Hz, 1H), 5.13(d, J=10.3Hz, 1H), 4.08(dd, J=10.1, 7.7Hz, 1H), 3.14-3.07(m, 1H), 3.04-2.96(m, 1H), 2.83-2.75(m, 1H), 2.60(tt, J=14.1, 6.9Hz, 2H), 1.57(s, 3H), 0.64(d, J=6.4Hz, 3H)ppm.

10

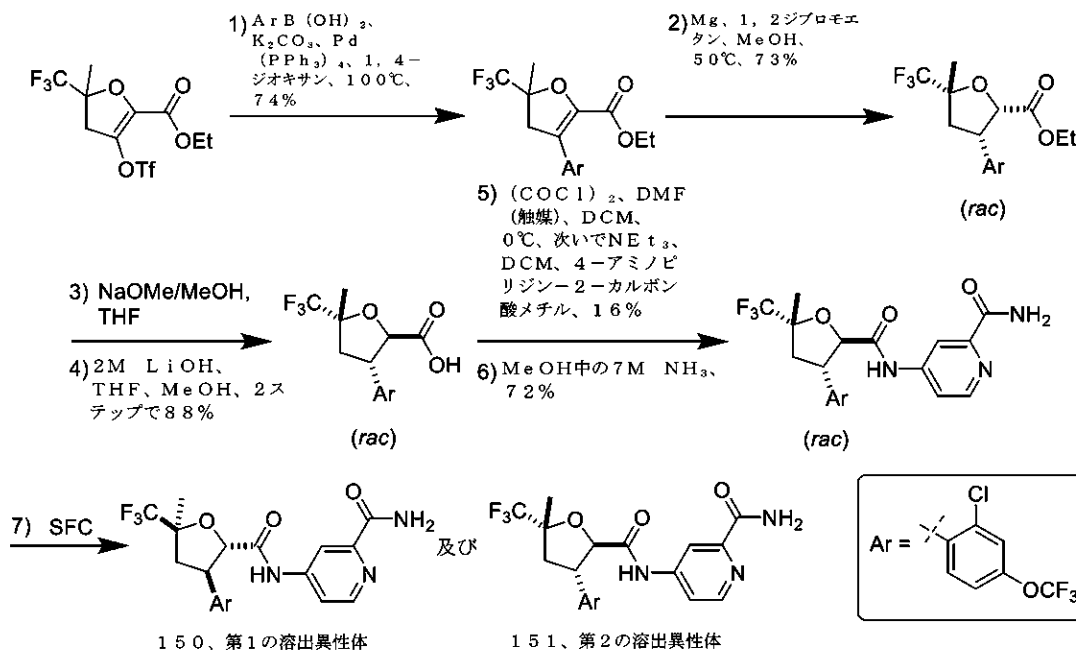
20

【0378】

実施例 14

rel-4-((2S, 3R, 5S)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (150) 及び rel-4-((2R, 3S, 5R)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (151)

【化 7 6】



30

40

ステップ 1 :

Pd(PPh₃)₄ (1.3g, 1.125mmol) を、1, 4-ジオキサン (85mL) 中の (2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル) ボロン酸 (5g, 20.80mmol)、rac-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (150) 及び rac-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (151) を用いて、ステップ 1 を実施する。

50

リフルオロメチル)スルホニル)オキシ) - 4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (8 g、21.49 mmol)、及び炭酸ナトリウム (2 M 水溶液を 28.2 mL、56.40 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を 100 °C で 3 時間加熱した。次いで溶液を EtOAc と水との間で分配した。有機相を分離し、ブラインで洗浄した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (120 g SiO₂、ヘプタン中 0~40% の EtOAc) による精製により、rac-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (6.46 g、74%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.34 (dd, J=2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.16 (dtd, J=8.5, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.43 (d, J=17.5 Hz, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 1.71 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 418.04065、実測値 418.8 (M+1)⁺; 保持時間: 1.13 分。

10

【0379】

ステップ 2:

圧力管にマグネシウム粉末 (2.35 g、96.69 mmol) を装填し、窒素でパージした。MeOH (20 mL)、続いて、MeOH (20 mL) 中の rac-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (2 g、4.777 mmol) の溶液を反応容器に添加した。混合物を窒素で脱気した。数滴の 1, 2-ジブromoエタン (80 mg、0.4258 mmol) を添加した。反応混合物を激しく攪拌し、50 °C で 5 時間加熱した。その後、混合物を周囲温度まで冷却し、冷却した 1 M HCl 溶液にゆっくりと注ぐことによりクエンチした。次いで、得られた混合物を 30 分間攪拌し、その後、MTBE で希釈した。水層を分離し、MTBE (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を相分離器カートリッジに通した。濾液を真空中で濃縮して、ジアステレオマーの混合物として rac-(2S, 3S, 5R)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (2.85 g、73%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 406.04065、保持時間: 1.11 分、質量イオン化なし。

20

30

【0380】

ステップ 3 及び 4:

ナトリウムメタノラート (メタノール中 25% w/v を 310 µL、1.435 mmol) を、THF (40 mL) 中の rac-(2S, 3S, 5R)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (3.8 g、9.343 mmol) の溶液に窒素下で周囲温度で添加した。混合物を 5 時間攪拌した後、メタノール (0.2 mL) 及び LiOH (2 M を 7.3 mL、14.60 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を、1 M の HCl を添加することによってクエンチした。水相を分離し、MTBE (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ジアステレオマーの混合物として rac-(2R, 3S, 5R)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (3.244 g、88%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 392.025、実測値 391.0 (M-1)⁻; 保持時間: 0.63 分。

40

【0381】

ステップ 5:

塩化オキサリル (117 µL、1.341 mmol) を、ジクロロメタン (3 mL) 中

50

の *rac*- (2*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (250 mg、0.6367 mmol) 及びジメチルホルムアミド (0.4 µL、0.005166 mmol) の氷冷溶液に慎重に添加した。反応混合物を攪拌し、90 分間かけて周囲温度まで温めた。その後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン (2 mL) 中に再溶解し、ジクロロメタン (2 mL) 中の 4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (97 mg、0.6375 mmol) 及びトリエチルアミン (266 µL、1.908 mmol) の氷冷溶液に添加した。得られた混合物を攪拌し、18 時間かけて周囲温度まで温めた。次いで、反応混合物を水 (5 mL) 添加することによってクエンチし、層を分離した。水層を EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g SiO₂、ヘプタン中 0~50% の EtOAc) による精製により、白色の固体として *rac*-4-((2*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (55 mg、16%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.56 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 8.50-8.38 (m, 1H), 8.00 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, *J*=8.7, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 4.75 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.47 (dd, *J*=13.3, 8.2 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J*=13.4, 11.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* 計算値 526.073、実測値 527.2 (M+1)⁺、525.1 (M-1)⁻; 保持時間: 1.03 分。

10

20

30

40

50

【0382】

ステップ 6:

メタノール性アンモニア (7 M を 300 µL、2.100 mmol) を、メタノール (1 mL) 中の *rac*-4-((2*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (55 mg、0.1044 mmol) の溶液に添加した。混合物を周囲温度で 24 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、*rac*-4-((2*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド (49 mg、72%) を得た。ESI-MS *m/z* 計算値 511.07336、実測値 512.2 (M+1)⁺、510.1 (M-1)⁻; 保持時間: 3.39 分。

【0383】

ステップ 7:

rac-4-((2*R*, 3*S*, 5*R*)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド (49 mg、0.09574 mmol) のエナンチオマーを、Berger Instruments の Minigram SFC 装置で、Regis Technologies の (R,R)-Whelek-O1 カラム、5 µm 粒径、25 cm×21.2 mm (移動相: 30% アセトニトリル: イソプロパノール (1:1) の比率、0.2% DMPA を補充、システム圧力: 100 バール) を使用するキラル SFC によって分離して、以下を得た。

【0384】

第 1 の溶出異性体 (*rt*=2.89 分): 無色の油として *rel*-4-((2*S*, 3*R*, 5*S*)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド

(150、19mg、74%)。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.19 (dd, J=5.5, 2.3Hz, 1H), 7.96 (dd, J=2.3, 0.6Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.33 (dq, J=1.8, 0.9Hz, 1H), 7.24 (ddd, J=8.7, 2.5, 1.2Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.83 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.11 (td, J=11.2, 8.3Hz, 1H), 2.61-2.41 (m, 2H), 1.70 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値511.07336、実測値512.1 (M+1)⁺、510.1 (M-1)⁻; 保持時間: 3.38分。

【0385】

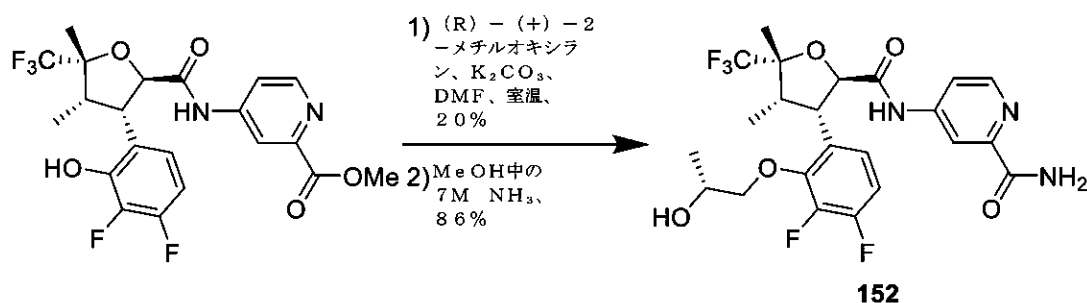
第2の溶出異性体 (rt=4.46分): rel-4-((2R, 3S, 5R)-3-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (151)、これは、カラムクロマトグラフィー (4g SiO₂、ヘプタン中0~70%のEtOAc) によって更に精製して、白色の固体 (18mg、72%) を得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.19 (dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.97 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.33 (dd, J=2.5, 1.0Hz, 1H), 7.24 (ddd, J=8.6, 2.6, 1.2Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.83 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.11 (td, J=11.2, 8.3Hz, 1H), 2.56 (dd, J=13.2, 8.2Hz, 1H), 2.47 (dd, J=13.3, 11.6Hz, 1H), 1.70 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値511.07336、実測値512.1 (M+1)⁺、510.1 (M-1)⁻; 保持時間: 3.38分。

【0386】

実施例15

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (152)

【化77】



ステップ1:

(R) - (+) - 2-メチルテトラヒドロフラン (116mg、140μL、1.998mmol) を、DMF (0.5mL) 中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (実施例8、ステップ4の生成物、50mg、0.101mmol) 及び炭酸カリウム (18mg、0.130mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。追加の(R) - (+) - 2-メチルテトラヒドロフラン (116mg、140μL、1.998mmol) を添加し、混合物を周囲温度で更に3日間攪拌した。混合物を50℃に加熱し、更に8時間攪拌した。混合物を、一晩かけて周囲温度に冷却し、次いで、80℃で8時間攪拌した。逆相クロマトグラフィー (12g SiO₂、0.1%水酸化アンモニウムを含有する水中の0.1

%水酸化アンモニウムを含有する0～100%アセトニトリル)による精製により、白色の固体として4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(17mg、20%)を得た。ESI-MS m/z 計算値532.1633、実測値533.6(M+1)⁺、531.4(M-1)⁻;保持時間:0.95分。

【0387】

ステップ2:

メタノール性アンモニア(7Mを1mL、7.0mmol)を4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(17mg、0.02mmol)に添加した。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。WatersのX-bridge C18カラム(150×19mm、粒径5μm)を使用する逆相分取HPLC(勾配:水中20%～70%アセトニトリル/(0.1%水酸化アンモニウムを補充)(10分間))による精製により、4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((R)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(151.9mg、86%)を得た。¹H NMR(500MHz,クロロホルム-d)δ 8.64(br s,1H),8.46(d,J=5.5Hz,1H),8.12(q,J=2.6Hz,1H),7.92(d,J=1.8Hz,1H),7.85(br s,1H),7.08(d,J=8.2Hz,1H),6.93(q,J=8.5Hz,1H),5.55(br s,1H),5.00(d,J=11.0Hz,1H),4.29(dd,J=11.0,7.8Hz,1H),4.21-4.15(m,2H),3.84(t,J=8.9Hz,1H),2.82-2.74(m,1H),1.67(s,3H),1.20(d,J=6.4Hz,3H),0.81(dd,J=7.6,2.1Hz,3H)ppm;OHアルコールは観察されず。ESI-MS m/z 計算値517.1636、実測値518.5(M+1)⁺、516.4(M-1)⁻;保持時間:2.27分。

【0388】

以下の化合物は、ステップ1で、(R)-2-メチルオキシランの代わりに(S)-2-メチルオキシランを使用したことを除いて、実施例15に記載の方法を使用して作製した。

【表50】

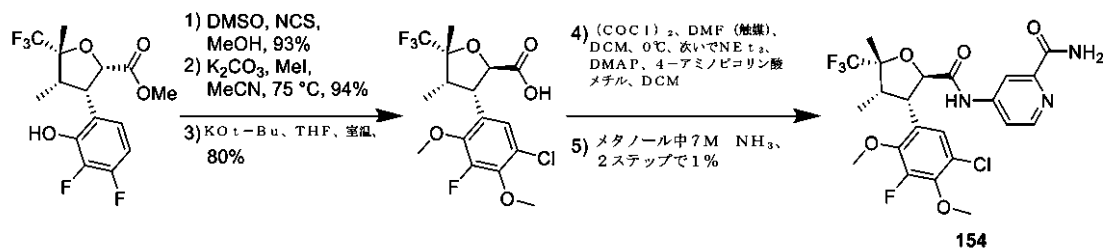
化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppmでのシフト)
153	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((S)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値517.1636、実測値518.51(M+1) ⁺ 、516.4(M-1) ⁻ ;保持時間:2.27分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d)δ 8.66(br s,1H),8.45(d,J=5.5Hz,1H),8.12(dd,J=5.5,2.3Hz,1H),7.93(d,J=2.3Hz,1H),7.88(br s,1H),7.09-7.06(m,1H),6.94(dd,J=16.7,9.4Hz,1H),5.57(br s,1H),5.00(d,J=11.0Hz,1H),4.35(dd,J=11.0,8.2Hz,1H),4.12-4.03(m,3H),2.83-2.75(m,1H),1.68(s,3H),1.22(d,J=6.4Hz,3H),0.81(dd,J=7.3,2.3Hz,3H)ppm;アルコールOHは観察されず。

【0389】

実施例16

4-((2R,3S,4S,5R)-3-(5-クロロ-3-フルオロ-2,4-ジメトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(154)

【化 7 8】



ステップ 1 :

NCS (1 g、7.489 mmol) 及び DMSO (80 μ L、1.127 mmol) を、MeOH (18 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (実施例 2、ステップ 2 の生成物、2 g、5.645 mmol) の攪拌溶液に室温で空気下で連続的に添加した。反応が完了したら、溶液を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、(2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (2.05 g、93%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) δ 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 1.46 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 0.90 - 0.85 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 388.05008、実測値 386.9 (M - 1)⁻; 保持時間: 0.8 分。

【0390】

ステップ 2 :

圧力バイアル中で、炭酸カリウム (2 g、14.47 mmol) 及びヨードメタン (650 μ L、10.44 mmol) を、MeCN (20 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (1.9 g、4.888 mmol) の混合物に添加した。バイアルを密封し、攪拌しながら 2 時間 75 °C に加熱した。完了したら、混合物を水及びブラインの 1 : 1 混合物 (20 mL) で希釈した。水相を分離し、続いて DCM で抽出した。有機抽出物を、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、黄色結晶性固体として (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (1.85 g、94%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) δ 7.30 (ddq, J = 7.6, 3.0, 1.6 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 8.6, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.82 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 0.87 (dq, J = 7.7, 2.0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 402.06573、保持時間: 3.66 分、イオン化は観察されなかった。

【0391】

ステップ 3 :

カリウム *tert*-ブトキシド (30 mg、0.2674 mmol) を、THF (500 μ L) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - クロロ - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (50 mg、0.1241 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応が完了したら、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (3 mL) の添加に

よりクエンチし、その後、DCM (3 mL) で希釈した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。次いで水相を1N HClでpH0に酸性化した。酸性水性抽出物をDCM (2×10 mL) で更に抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (40 mg、80%) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値400.07007、実測値399.0 (M-1)⁻；保持時間：0.61分。

【0392】

ステップ4及び5：

塩化オキサリル (123.6 µL、1.417 mmol) を、DCM (2.5 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (250 mg、0.624 mmol) 及びDMF (6.183 µL、0.080 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をDCM (1.5 mL) 中に溶解し、DCM (1.5 mL) 中の4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (123.4 mg、0.811 mmol) 及びトリエチルアミン (123.6 µL、0.887 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。得られた混合物を2時間攪拌した。次いで、反応混合物を、水 (1滴) 及びMeOH (2 mL) の添加によってクエンチし、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチルを得て、これを更に精製することなく次のステップで直ちに使用した。ESI-MS m/z 計算値534.1181、実測値535.0 (M+1)⁺、533.1 (M-1)⁻；保持時間：1.01分。

【0393】

メタノール性アンモニア (7Mを20.61 mL、144.3 mmol) を4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチルに添加し、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。続いて、混合物を真空中で濃縮した。Berger InstrumentsのMinigram SFC装置で、Phenomenex, Inc. のLuxi-Cellulose-5カラム、5 µm粒径、25 cm×10 mm (移動相：20%メタノール (20 mM NH₃を補充)、80% CO₂、システム圧力：100バール) を使用するキラルSFCによる精製 (保持時間：4.78分) により、4-((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5-クロロ-3-フルオロ-2, 4-ジメトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド (154、4.6 mg、1%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.66 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=10.2, 7.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J=1.9 Hz, 3H), 3.90 (d, J=0.9 Hz, 3H), 2.77 (p, J=7.4 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.76 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値519.1184、実測値520.1 (M+1)⁺、518.2 (M-1)⁻；保持時間：3.36分。

【0394】

実施例17

10

20

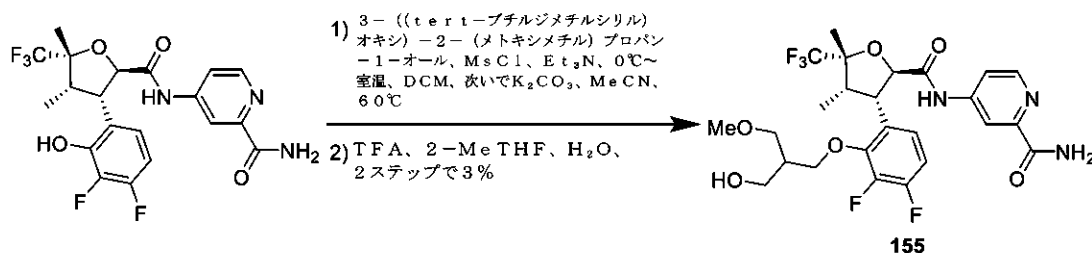
30

40

50

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)プロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(155)

【化79】



10

ステップ1:

MsCl (25 μ L、0.323 mmol)を、DCM (2 mL)中の3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(メトキシメチル)プロパン-1-オール(中間体U) (60 mg、0.256 mmol)及びEt₃N (55 μ L、0.395 mmol)の氷冷溶液に窒素下で添加した。1時間攪拌した後、氷浴を除去し、溶液を周囲温度で更に3時間攪拌した。懸濁液をDCMと水との間で分配した。5分間攪拌した後、混合物を相分離カートリッジに通し、その後、真空中で濃縮して、無色の油として3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(メトキシメチル)プロピルメタンスルホネートを得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

20

【0395】

K₂CO₃ (100 mg、0.7236 mmol)及び4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(実施例2、ステップ10の生成物、50 mg、0.109 mmol)を、MeCN (2 mL)中に溶解した残渣に窒素雰囲気下で連続的に添加した。懸濁液を60°Cで18時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、続いて、ブラインで洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(メトキシメチル)プロポキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドを、3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(メトキシメチル)プロポキシ基の2位のエピマーの混合物として得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値675.2763、実測値676.6 (M+1)⁺、674.5 (M-1)⁻；保持時間：1.25分。

30

【0396】

ステップ2:

TFA (250 μ L、3.245 mmol)を、2-Me THF (2 mL)及びH₂O中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(メトキシメチル)プロポキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドの溶液(100 μ L、5.551 mmol)に添加した。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。逆相分取HPLCによる精製により、3-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)プロポキシ基の2位におけるエピマーの混合物として、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)プロポキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドを得た(155、4 mg、3%)。ESI-MS m/z 計算値561.1898、実測値562.4 (M+1)⁺、560.4 (M-1)⁻；保持時間：3.04分。

40

50

【0397】

以下の化合物は、ステップ1で、異なるアルコールを使用したことを除いて、実施例17に記載の方法を使用して作製した。ステップ2は必要とされなかった：

【表51-1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
156	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.4(M+1) ⁺ 、542.4(M-1);保持時間:3.17分	
157	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((R)-1-(オキシタン-3-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.4(M+1) ⁺ 、542.4(M-1);保持時間:3.28分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.51(d, J=5.5Hz, 1H), 8.27(d, J=2.1Hz, 1H), 7.92(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.17(ddd, J= 8.4, 5.6, 2.1Hz, 1H), 7.00(td, J=9.4, 7.7Hz, 1H), 5.10(d, J=10.7Hz, 1H), 4.83-4.78 (マスクされている, 1H), 4.71 (ddd, J=8.8, 6.3, 2.7Hz, 2H), 4.55(t, J=6.2Hz, 1H), 4.49-4.42(m, 2H), 3.31- 3.25(m, 1H), 2.79(p, J=7.6Hz, 1H), 1.69(s, 3H), 1.36(dd, J=6.3, 1.0Hz, 3H), 0.82(dq, J= 7.4, 2.4Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず ^a
158	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((S)-1-(オキシタン-3-イル)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.4(M+1) ⁺ 、542.4(M-1);保持時間:3.15分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.50(d, J=5.5Hz, 1H), 8.27(d, J=2.1Hz, 1H), 7.89(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.18(ddd, J=8.4, 5.6, 2.0Hz, 1H), 7.04(td, J=9.3, 7.6Hz, 1H), 5.10(d, J=10.4Hz, 1H), 4.89-4.85(マスクされ ている, 1H), 4.69(t, J=6.2Hz, 1H), 4.44(dd, J=10.4, 7.9Hz, 1H), 3.39-3.34 (マスクされてい る, 4H), 2.83(p, J=7.6Hz, 1H), 1.71- 1.64(m, 3H), 1.13(d, J=6.2Hz, 3H), 0.81(dq, J= 7.4, 2.3Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず ^a
159	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 529.16364、実測値 530.4(M+1) ⁺ 、528.3(M-1);保持時間:3.27分	
160	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-2-メトキシプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 547.1742、実測値 548.5(M+1) ⁺ 、546.4(M-1);保持時間:2.91分	
161	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-2-メトキシプロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 547.1742、実測値 548.5(M+1) ⁺ 、546.4(M-1);保持時間:2.91分	

【表51-2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
162	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-メトキシシクロブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3-メトキシシクロブトキシ基におけるジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.7(M+1) ⁺ 、542.6(M-1);保持時間:3.41分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.51(d, J=5.5Hz, 1H), 8.28(d, J=2.1Hz, 1H), 7.91(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.14(ddd, J=8.0, 5.4, 2.0Hz, 1H), 6.99(td, J=9.5, 7.6Hz, 1H), 5.09(d, J=10.4Hz, 1H), 4.99(ddd, J=7.1, 5.2, 2.7Hz, 1H), 4.40(dd, J=10.4, 7.9Hz, 1H), 4.15 (t, J=6.9, 4.2Hz, 1H), 3.22(s, 3H), 2.81(p, J= 7.7Hz, 1H), 2.56-2.27(m, 4H), 1.73- 1.65(m, 3H), 0.83(dt, J=7.5, 2.4Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず ^a

【0398】

以下の化合物は、ステップ1で、異なるアルコールを使用したことを除いて、実施例17に記載の方法を使用して作製した。

10

20

30

40

50

【表 5 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
163	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3-ヒドロキシシクロブチル基におけるジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 529.16364、実測値 530.4(M+1) ⁺ 、528.4(M-1) ⁻ ;保持時間:2.99 分	
164	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((2-(ヒドロキシメチル)ブタ-2-エン-1-イル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.6(M+1) ⁺ 、542.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.08 分	
165	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((2-(ヒドロキシメチル)ブタ-2-エン-1-イル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.6(M+1) ⁺ 、542.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.19 分	
166	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1s,3R)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 529.16364、実測値 530.6(M+1) ⁺ 、528.5(M-1) ⁻ ;保持時間:3.01 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 8.76(s, 1H), 8.39(d, J=5.6Hz, 1H), 8.04(dd, J=5.6, 2.2Hz, 1H), 7.97(d, J=1.7Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.01(ddd, J=8.1, 5.4, 2.0Hz, 1H), 6.82(td, J=9.2, 7.4Hz, 1H), 5.68(s, 1H), 4.94(d, J=10.9Hz, 1H), 4.34(pd, J=6.9, 2.5Hz, 1H), 4.13(dd, J=11.0, 8.0Hz, 1H), 3.90(p, J=6.9Hz, 1H), 2.85(dq, J=12.3, 6.3Hz, 1H), 2.76-2.67(m, 2H), 2.17-2.09(m, 1H), 2.01(dt, J=12.3, 7.1Hz, 1H), 1.63(s, 3H), 0.73(dq, J=7.3, 2.3Hz, 3H)ppm; OH アルコールは観察されず。
167	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 529.16364、実測値 530.7(M+1) ⁺ 、528.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.02 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.25(d, J=2.2Hz, 1H), 7.90(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.11(ddd, J=8.0, 5.5, 2.0Hz, 1H), 6.96(td, J=9.5, 7.5Hz, 1H), 5.10-4.99(m, 2H), 4.53(u, J=7.1, 4.7Hz, 1H), 4.41-4.32(m, 1H), 2.80(h, J=7.5, 7.0Hz, 1H), 2.56(ddt, J=11.6, 7.6, 4.1Hz, 1H), 2.41(dddt, J=31.5, 12.0, 7.3, 4.1Hz, 2H), 2.30-2.22(m, 1H), 1.67(s, 3H), 0.81(dq, J=7.4, 2.4Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ 並びにアルコール OH は観察されず。

10

20

30

【0399】

以下の化合物は、ステップ 1 で、異なるアルコールを使用したことを除いて、実施例 17 に記載の方法を使用して作製した。TBMS 脱保護ステップ 2 を Boc 脱保護ステップによって置き換え、DCM 中の過剰な TFA を使用して周囲温度で 1 時間、当技術分野で周知の条件で、実施した。

【表 5 3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
168	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 539.1592、実測値 540.4(M+1) ⁺ ;保持時間:2.94 分	

40

【0400】

以下の化合物は、ステップ 1 で、異なるアルコールとともに、塩化メシルの代わりに塩化トシルを使用したことを除き、実施例 17 に記載の方法を使用して作製した。

50

【表 5 4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
169	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3,3,3-トリフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3,3,3-トリフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ基におけるエピマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 585.151、実測値 586.6(M+1) ⁺ 、584.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.30 分	

10

【0 4 0 1】

以下の化合物は、ステップ 1 を過剰な NaI の存在下で、異なるアルコールを使用して実施したことを除いて、実施例 1 7 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 2 は必要とされなかった：

【表 5 5】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
170	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(3-アセチルシクロブトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3-アセチルシクロブトキシ基におけるジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 556.1745、実測値 557.7(M+1) ⁺ 、555.6(M-1) ⁻ ;保持時間:2.87 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.30-8.25(d, J=2.2Hz, 1H), 7.91-7.86(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.20-7.14(m, 1H), 7.03(t, J=9.5, 7.4Hz, 1H), 5.17-5.05(m, 2H), 4.62-4.51(ddd, J=10.2, 6.4, 1.6Hz, 1H), 4.42-4.29(m, 3H), 4.10(ddd, J=15.0, 11.6, 3.8Hz, 1H), 2.81(pd, J=7.6, 4.3Hz, 1H), 1.90(d, J=10.8Hz, 3H), 1.66(d, J=4.6Hz, 3H), 0.83(dq, J=7.3, 2.4Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。

20

【0 4 0 2】

以下の化合物は、ステップ 1 で、異なるアルコールを使用し、MeCN の代わりに溶媒として DMF を使用したことを除いて、実施例 1 7 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 2 は必要とされなかった。化合物 1 7 2 の場合、ステップ 1 でアルコールとして rac-(1s, 3s)-1-(トリフルオロメチル)シクロブタン-1, 3-ジオールを使用し、化合物 1 7 2 を唯一の反応生成物として単離した。

30

40

50

【表 5 6】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
171	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)オキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 563.1149、実測値 564.6(M+1) ⁺ 、562.6(M-1) ⁻ ;保持時間:2.86 分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.52(d,1H),8.30(d,1H),7.93(d,1H),7.09-7.04(m,1H),6.77-6.69(m,1H),5.13-5.11(d,1H),4.78-4.75(m,1H),4.59-4.53(m,2H),4.38-4.32(m,3H),2.94-2.87(m,1H),1.68(s,3H),0.84-0.82(m,3H)ppm;アミド NH 及び NH ₂ 、H 塩は観察されず。
172	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((E)-3-(トリフルオロメチル)ブタ-1,3-ジエン-1-イル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 579.14044、実測値 580.6(M+1) ⁺ 、578.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.7 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.67(s,1H),8.49-8.48(d,1H),8.27-8.26(d,1H),8.05(d,1H),7.83-7.82(dd,1H),7.60(d,1H),7.43-7.38(m,1H),7.32-7.26(m,2H),5.88-5.86(d,1H),5.72(s,1H),5.63(s,1H),5.17-5.14(d,1H),4.19-4.15(m,1H),2.75-2.72(m,1H),1.58-1.57(d,3H),0.78-0.77(d,3H)ppm.
173	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 549.14984、実測値 550.2(M+1) ⁺ 、548.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.55 分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.26(d,J=2.2Hz,1H),7.90(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.16(ddd,J=8.2,5.5,2.1Hz,1H),7.02(td,J=9.4,7.6Hz,1H),5.09(d,J=10.5Hz,1H),4.89(dtd,J=7.6,4.8,2.3Hz,1H),4.37(dd,J=10.5,7.9Hz,1H),3.19-2.93(m,2H),2.92-2.72(m,3H),1.67(s,3H),0.82(dq,J=7.4,2.3Hz,3H)ppm;アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。
174	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブトキシ基におけるジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.3(M+1) ⁺ 、542.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.13 分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.49(d,J=5.5Hz,1H),8.25(d,J=2.2Hz,1H),7.90(dd,J=5.5,2.3Hz,1H),7.11(t,J=7.2Hz,1H),6.96(q,J=8.8Hz,1H),5.07(d,J=10.5Hz,1H),4.97-4.91(m,1H),4.37(dd,J=10.5,7.9Hz,1H),2.78(t,J=7.7Hz,1H),2.57-2.50(m,1H),2.43(dt,J=12.3,6.4Hz,1H),2.31(dd,J=12.8,5.8Hz,1H),2.24-2.16(m,1H),1.67(s,3H),1.40(s,3H),0.85-0.76(m,3H)ppm;アミド NH 及び NH ₂ 並びにアルコール OH は観察されず。

10

20

30

【0403】

以下の化合物は、ステップ 1 で、異なるアルコールを使用し、溶媒として MeCN の代わりに DMF を使用したことを除いて、実施例 17 に記載の方法を使用して作製した。

【表 5 7】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
175	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((3-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3-ヒドロキシシクロペンチル基における(1S,3R)又は(1R,3S)立体化学配置を有するジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.2(M+1) ⁺ 、542.3(M-1) ⁻ ;保持時間:3.04 分	

40

【0404】

以下の化合物は、ステップ 1 で、反応を 100℃で 18 時間行い、アルコールとして 4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-オンを、塩基として Cs₂CO₃ を、添加剤として触媒量の LiBr を、溶媒として DMF を使用したことを除いて、実施例 17 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 2 は必要とされなかった。化合物 176 を、副生成物として、及び唯一の反応生成物として単離した。

50

【表 5 8】

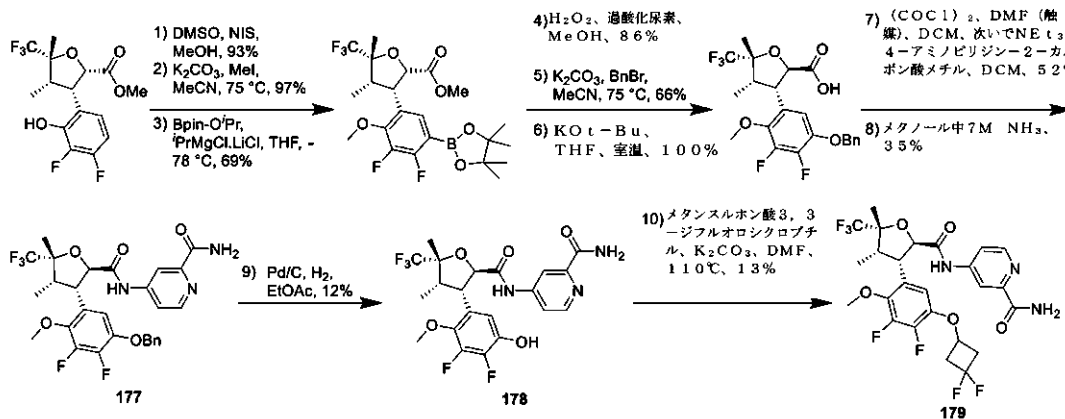
化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
176	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(5-ブromo-3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 537.0323, 実測値 540.5(M+1) ⁺ , 536.4(M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.88 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.51(d, 1H), 8.29(d, 1H), 7.94-7.92(dd, 1H), 7.30-7.28(dd, 1H), 5.12-5.10(d, 1H), 4.36-4.32(dd, 1H), 2.95-2.92(t, 1H), 1.67(s, 3H), 0.86-0.85(m, 3H) ppm; アミド NH 及び NH ₂ 並びにアルコール OH は観察されず。

【0405】

実施例 18

4-((2R,3S,4S,5R)-3-(5-(ベンジルオキシ)-3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (177)、4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (178) 及び 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(5-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (179)

【化 8 0】



ステップ 1 :

DMSO (80 μL、1.127 mmol) 及び NIS (1.7 g、7.556 mmol) を、MeOH (20 mL) 中の (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (実施例 2、ステップ 2 の生成物、2.2 g、6.210 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で連続的に添加した。反応混合物を、空気下、周囲温度で 30 分間攪拌した。反応が完了したら、混合物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-5-ヨードフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (2.78 g、93%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.49 (dt, J = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.75 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.90-0.85 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 479.9857、実測値 481.1 (M+1)⁺、479.1 (M-1)⁻; 保持時間: 0.8 分。

【0406】

10

20

30

40

50

ステップ 2 :

K_2CO_3 (2.5 g、18.09 mmol) 及び MeI (1 mL、16.06 mmol) を、MeCN (25 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - ヨードフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (2.8 g、5.831 mmol) の溶液に連続的に添加した。反応混合物を、密封バイアル中で 90 分間、75 °C に加熱した。反応が完了したら、混合物を DCM と飽和 NaCl 水溶液との間で分配した。有機相を分離し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (2.8 g、97%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) δ 7.53 (dq, $J = 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.73 (p, $J = 8.4, 7.8$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.80 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 494.00134、実測値 495.2 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.06 分。

10

【0407】

ステップ 3 :

$iPrMgCl \cdot LiCl$ (THF 中 1.3 M を 1.2 mL、1.560 mmol) を、THF (6 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - ヨード - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (700 mg、1.416 mmol) の攪拌溶液に -78 °C で滴加した。得られた溶液を -78 °C で 15 分間攪拌した。続いて、2 - イソプロポキシ - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (350 μ L、1.716 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度まで温めた。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液の添加によりクエンチし、次いで DCM で抽出した。有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g SiO_2 、ヘプタン中 0 ~ 100% の AcOEt) による精製により、(2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (480 mg、69%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 494.1899、実測値 495.5 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.09 分。

20

30

【0408】

ステップ 4 :

尿素過酸化水素複合体 (150 mg、1.595 mmol) を、MeOH (2.5 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (600 mg、1.214 mmol) の攪拌溶液に一度に添加した。溶液を周囲温度で一晩攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、白色の固体として (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (400 mg、86%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 384.0996、実測値 383.3 ($M-1$)⁻; 保持時間: 0.85 分。

40

【0409】

ステップ 5 :

K_2CO_3 (250 mg、1.809 mmol) 及び臭化ベンジル (200 μ L、1.

50

682 mmol) を、MeCN (2 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (210 mg、0.5465 mmol) の溶液に連続的に添加した。反応混合物を、密封バイアル中で 75℃ に 90 分間加熱した。その後、混合物を DCM (10 mL) と飽和 NaCl 溶液 (20 mL) との間で分配した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 100% の EtOAc) による精製により、(2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (170 mg、66%) を得て、これを次のステップでそのまま使用した。ESI-MS m/z 計算値 474.14658、保持時間: 1.11 分、(イオン化は観察されなかった)。

10

【0410】

ステップ 6:

カリウム tert - ブトキシド (160 mg、1.426 mmol) を、THF (3 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (170 mg、0.3583 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を周囲温度で 5 分間攪拌した。その後、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (3 mL) の添加によりクエンチし、DCM (3 mL) で希釈した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。水相を 1N HCl で pH 0 に酸性化した。水性抽出物を DCM (2 × 10 mL) で更に抽出した。合わせた抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (165 mg、100%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 460.13092、実測値 459.5 (M - 1)⁻; 保持時間: 0.7 分。

20

【0411】

ステップ 7:

塩化オキサリル (75 μL、0.860 mmol) を、DCM (1.5 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (165 mg、0.358 mmol) 及び DMF (4 μL、0.052 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で滴加した。反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌し、続いて溶液を真空中で濃縮した。残渣を DCM (1 mL) 中に溶解し、DCM (1 mL) 中の 4 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (75 mg、0.493 mmol) 及び TEA (75 μL、0.538 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌した。混合液をメタノール (100 μL) の添加によりクエンチし、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (110 mg、52%) を得て、これは直ちに次のステップでそのまま使用された。ESI-MS m/z 計算値 594.17896、実測値 595.7 (M + 1)⁺、593.6 (M - 1)⁻; 保持時間: 1.08 分。

30

40

【0412】

ステップ 8:

メタノール性アンモニア (7 M を 12 mL、84.00 mmol) を、4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (5 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (110 mg) に添加した。完全な変換が観察され

50

るまで、反応混合物を周囲温度で攪拌した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(5-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(177、80 mg、35%)を得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.59(s, 1H), 8.48(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.15(dd, J=5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.94(d, J=2.1 Hz, 1H), 7.46-7.29(m, 5H), 6.77(dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 5.23-5.07(m, 2H), 4.85(d, J=10.8 Hz, 1H), 4.09-3.98(m, 1H), 3.90(d, J=1.7 Hz, 3H), 2.76-2.67(m, 1H), 1.66(s, 3H), 0.69-0.65(m, 3H) ppm; NH₂アミドは観察されず。ESI-MS m/z 計算値579.17926、実測値580.7(M+1)⁺、578.7(M-1)⁻; 保持時間: 3.7分。

10

【0413】

ステップ9:

酢酸エチル(5 mL)中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(5-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドの溶液を、Pd/C(100 mg、0.047 mmol)に添加した。反応混合物を脱気し、水素雰囲気下で周囲温度で攪拌した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を収集し、真空中で濃縮し、MeCN及びH₂Oの3:1混合物から凍結乾燥させて、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(178、22.8 mg、12%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.74(s, 1H), 10.02(s, 1H), 8.50(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.29(d, J=2.2 Hz, 1H), 8.06(d, J=2.7 Hz, 1H), 7.84(dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.61(d, J=2.8 Hz, 1H), 6.68(dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 4.94(d, J=10.0 Hz, 1H), 4.25(dd, J=10.0, 8.0 Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 2.82-2.71(m, 1H), 1.60(s, 3H), 0.78-0.73(m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値489.13232、実測値490.3(M+1)⁺、488.2(M-1)⁻; 保持時間: 2.85分。

20

30

【0414】

ステップ10:

メタンスルホン酸3, 3-ジフルオロシクロブチル(3 mg、0.016 mmol)及びK₂CO₃(4.2 mg、0.030 mmol)を、DMF(0.25 mL)中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(5 mg、0.010 mmol)の攪拌溶液に連続的に添加した。反応混合物を、密封バイアル中110℃まで16時間加熱した。混合物を、水(10 mL)の添加によりクエンチし、DCM(10 mL)で分配した。水層を分離し、DCM(10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(4 g SiO₂、ヘプタン中0~100%のAcOEt)によって精製して、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(5-(3, 3-ジフルオロシクロブトキシ)-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(179、0.8 mg、13%)を得た。ESI-MS m/z 計算値579.1604、実測値580.6(M+1)⁺、578.6(M-1)⁻; 保持時間: 3.64分。

40

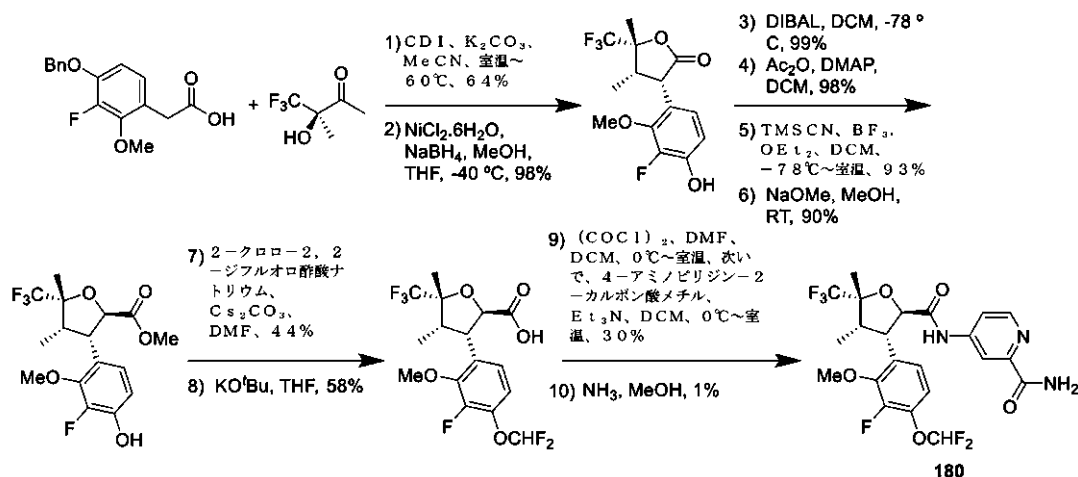
50

【0415】

実施例 19

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(180)

【化81】



10

20

ステップ 1:

CDI (6 g、37.003 mmol) を、アセトニトリル (100 mL) 中の 2-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)酢酸 (中間体 B、9.8 g、32.072 mmol) の溶液に添加し、混合物を 40°C で 15 分間攪拌した。(R)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-オン (中間体 C、6 g、38.436 mmol) 及び炭酸カリウム (5.5 g、39.796 mmol) を添加し、攪拌を 60°C で 30 時間続けた。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、MTBE (2×100 mL) で抽出した。有機層を 2 M の塩酸 (2×50 mL) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (120 g SiO₂、ヘプタン中 0~100% 酢酸エチル) による精製により、黄色の固体として (R)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)フラン-2(5H)-オン (9.17 g、64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46-7.34 (m, 5H), 6.91 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.7, 7.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.85 (d, J=1.8 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.73 (s, 3H) ppm. ESI-M S m/z 計算値 410.1141、実測値 411.23 (M+1)⁺; 保持時間: 2.97 分。

30

【0416】

ステップ 2:

塩化ニッケル (II) 六水和物 (1.8 g、7.573 mmol) を、MeOH (300 mL) 及び THF (60 mL) 中の (R)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)フラン-2(5H)-オン (3 g、7.311 mmol) の攪拌し及び事前に脱気した溶液に -40°C で添加した。NaBH₄ (1.4 g、37.00 mmol) を少量ずつ添加し、反応混合物を完了まで攪拌した。合計 7 当量の NiCl₂·6H₂O を添加した。飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) を添加し、混合物を DCM (100 mL) で分配した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、主要ジアステレオ異性体として (3S, 4S, 5R)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ジヒドロフラン-2(3

40

50

H) -オン (2.3 g、98%) を有する立体異性体の混合物を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 322.08282、実測値 321.4 (M-1)⁻；保持時間：0.79分。

【0417】

ステップ3：

DIBAL (DCM中1Mを15mL、15.00mmol) を、DCM (40mL) 中の (3S, 4S, 5R) -3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン (2.3 g、7.137mmol) の攪拌溶液に窒素雰囲気下、-78℃で滴加した。反応混合物を-78℃で攪拌した。反応が完了したら、混合物を飽和塩化アンモニウム溶液及びロッシェル塩 (30% w/w) 溶液 (100mL、1:1) の添加によりクエンチした。得られた混合物を、透明な相分離が達成されるまで周囲温度で激しく攪拌した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、主要ジアステレオマーとして (3S, 4S, 5R) -3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-オール (2.3 g、99%) を有する立体異性体の混合物を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 324.09848、実測値 323.4 (M-1)⁻；保持時間：0.73分。

10

【0418】

ステップ4：

無水酢酸 (700μL、7.419mmol) を、DCM (4mL) 中の (3S, 4S, 5R) -3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-オール (380mg、1.172mmol) 及びDMAP (210mg、1.719mmol) の攪拌溶液に室温で窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を周囲温度で攪拌した。反応が完了したら、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30mL) の添加によりクエンチした。混合物をDCM (20mL) で希釈した。水相を分離し、DCM (10mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (24g SiO₂、ヘプタン中0~100% AcOEt) による精製により、主要なジアステレオマーとして (3S, 4S, 5R) -3-(4-アセトキシ-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-イルアセテートを含む立体異性体の混合物 (470mg、98%) 及び、C₂位におけるエピマーの混合物を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 408.1196、実測値 407.3 (M-1)⁻；保持時間：1.01分。

20

30

【0419】

ステップ5：

TMSCN (400μL、3.000mmol) 及びBF₃·OEt₂ (1000μL、8.103mmol) を、DCM (15mL) 中の (3S, 4S, 5R) -3-(4-アセトキシ-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-イルアセテート (470mg、1.151mmol) の攪拌溶液に-78℃で連続的に添加した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌した後、周囲温度まで温めた。反応が完了したら、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (60mL) でクエンチした。混合物をDCM (3×30mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、主要ジアステレオ異性体として4-(3S, 4S, 5R)-2-シアノ-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)-2-フルオロ-3-メトキシフェニルアセテート (400mg、93%) を有する立体異性体の混合物を得た。ESI-MS m/z 計算値 375.10938、実測値 374.5 (M-1)⁻；保持時間：1.0分。

40

【0420】

50

ステップ 6 :

4 - ((3 S , 4 S , 5 R) - 2 - シアノ - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニルアセテートを MeOH (7 mL) 中に直接溶解した。0.5 M のナトリウムメトキシド溶液 (MeOH 中 25 % w / w を 800 μ L 、 3.498 mmol) を添加し、反応混合物を窒素下、周囲温度で一晩攪拌した。対応するイミデート 2 - フルオロ - 4 - ((3 S , 4 S , 5 R) - 2 - (イミノ (メトキシ) メチル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 3 - メトキシフェニルアセテート (ESI - MS m / z 計算値 365.12503、保持時間 : 0.81 分) への変換が完了したら、混合物を飽和クエン酸溶液の添加によってクエンチした。反応混合物を周囲温度で更に 4 時間攪拌した。混合物を DCM (2 $\times$ 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、主要ジアステレオ異性体として (2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (380 mg、90 %) を有し、少量の不純物を含有する立体異性体の混合物を得た。ESI - MS m / z 計算値 366.10904、実測値 365.4 (M - 1)⁻ ; 保持時間 : 0.87 分。

10

【 0 4 2 1 】

ステップ 7 :

2 - クロロ - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸ナトリウム (1.1 g、7.168 mmol) を、DMF (10 mL) 中の (2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (1.01 g、2.757 mmol) 及び Cs₂CO₃ (2.7 g、8.287 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を 90 °C に加熱した。反応が完了したら、混合物を DCM (20 mL) で希釈し、水 (50 mL) で分配した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 100 % の AcOEt) による精製により、(2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (500 mg、44 %) を得た。ESI - MS m / z 計算値 416.10583、保持時間 : 0.87 分、質量イオン化なし。

20

30

【 0 4 2 2 】

ステップ 8 :

カリウム tert - ブトキシド (200 mg、1.782 mmol) を、THF (3 mL) 中の (2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (180 mg、0.4324 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を周囲温度で 5 分間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (3 mL) の添加によりクエンチし、DCM (3 mL) で希釈した。有機相を分離し、DCM (5 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (100 mg、58 %) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI - MS m / z 計算値 402.09018、実測値 401.4 (M - 1)⁻ ; 保持時間 : 0.6 分。

40

【 0 4 2 3 】

ステップ 9 :

塩化オキサリル (25 μ L、0.287 mmol) を、DCM (500 μ L) 中の (2 R , 3 S , 4 S , 5 R) - 3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 , 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン -

50

2-カルボン酸 (50 mg、0.124 mmol) 及び DMF (2 μ L、0.026 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で滴加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。溶液を真空中で濃縮した。DCM (500 μ L) 及び NMP の混合物中に溶解した残渣 (出発物質が完全に溶解するまで滴加) を、DCM (500 μ L) 中の 4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (25 mg、0.164 mmol) 及び トリエチルアミン (25 μ L、0.179 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。混合物を1時間攪拌した後、メタノール (100 μ L) でクエンチした。続いて、混合物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (20 mg、30%) を得て、これは直ちに次のステップでそのまま使用した。ESI-MS m/z 計算値 536.1382、実測値 537.6 ($M+1$)⁺、535.5 ($M-1$)⁻；保持時間：0.97分。

10

【0424】

ステップ10:

メタノール性アンモニア (7Mを4 mL、28.00 mmol) を、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (20 mg) に添加した。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 g SiO₂、ヘプタン中0~100% AcOEt) による精製、続いて、Berger Instruments の Minigram SFC 装置でのダイセルの Chiralcel OD-H カラム、5 μ m 粒径、25 cm $\times$ 10 mm (移動相: 15% メタノール (20 mM NH₃ で補充)、85% CO₂、システム圧力: 100 バール) を使用するキラル SFC による精製により、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (180、1 mg、1%) を白色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.25 (t, J=73.2 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.10 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=10.2, 7.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J=1.9 Hz, 3H), 2.79 (p, J=7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.77-0.72 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 521.13855、実測値 522.1 ($M+1$)⁺、520.1 ($M-1$)⁻；保持時間：3.29分。

20

30

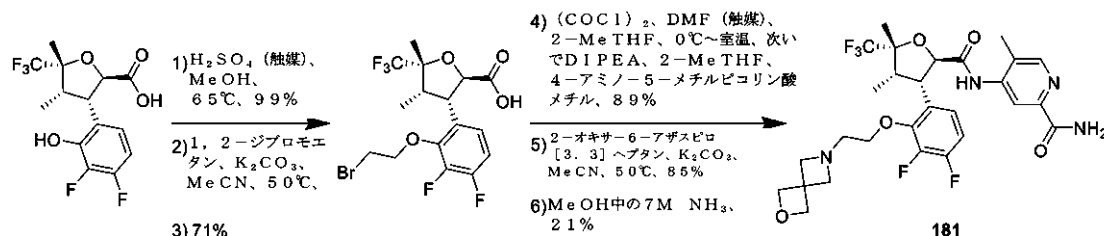
【0425】

実施例20

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリンアミド (181)

40

【化 8 2】



10

ステップ 1 :

H_2SO_4 (20 μL 、0.3752 mmol) を、 MeOH (6 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (実施例 6、ステップ 1 の生成物、700 mg、2.057 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を還流で 2 時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc と水との間で分配した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (756 mg、99%) を得て、これを更に精製することなく次のステップに進めた。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 6.95 (ddd, $J=8.1, 5.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (td, $J=9.3, 7.7$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (p, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.82-0.80 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 354.08905、実測値 353.0 ($M-1$)⁻; 保持時間: 2.05 分。

20

【0426】

ステップ 2 :

K_2CO_3 (900 mg、6.512 mmol) 及び 1, 2-ジブロモエタン (1.2 mL、13.93 mmol) を、 MeCN (20 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (756 mg、2.134 mmol) の攪拌溶液に窒素雰囲気下で周囲温度で連続的に添加した。反応混合物を 50°C に加熱した。3 時間 30 分後、混合物を周囲温度まで冷却した。混合物を EtOAc と水との間で分配した。水相を分離し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中 0~40% の EtOAc) による精製により、無色の油として (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2-(2-ブロモエトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (703 mg、71%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.25 (ddd, $J=7.9, 5.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J=9.5, 7.6$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.00-3.77 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.76 (p, $J=7.5$ Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 0.79-0.57 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 460.03085、保持時間: 1.07 分、質量イオン化なし。

30

40

【0427】

ステップ 3 :

LiOH -水和物 (195 mg、4.647 mmol) を、 MeOH (15 mL) と水

50

(3 mL)の混合物中の(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-ブロモエトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(703 mg、1.524 mmol)の攪拌溶液に周囲温度で添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAcと1M HClとの間で分配した。水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-ブロモエトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(710 mg、94%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88(s, 1H), 7.33-6.91(m, 2H), 4.99(d, J=10.7 Hz, 1H), 4.58(dddd, J=11.2, 5.5, 3.9, 1.5 Hz, 1H), 4.45-4.34(m, 1H), 4.28(dd, J=10.7, 7.4 Hz, 1H), 3.90-3.78(m, 2H), 2.76(p, J=7.5 Hz, 1H), 1.56(s, 3H), 0.68(dt, J=7.3, 2.4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値446.0152、実測値445.0(M-1)⁻; 保持時間: 0.62分。

10

【0428】

ステップ4:

2-MeTHF(1.5 mL)中の(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-ブロモエトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(144 mg、0.290 mmol)の溶液を窒素雰囲気下に置き、溶液を氷浴で冷却した。DMF(5 μL、0.065 mmol)及び塩化オキサリル(60 μL、0.688 mmol)を連続的に添加し、冷却浴を除去した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。2-MeTHF(1.5 mL)中に溶解した残渣を、2-MeTHF(1.5 mL)中の4-アミノ-5-メチルピコリン酸メチル(中間体N、85 mg、0.512 mmol)及びDIP EA(150 μL、0.861 mmol)の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を30分間攪拌し、次いでEtOAcと水との間で分配した。水相を分離し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン中0~100%のEtOAc)による精製により、無色の油として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-ブロモエトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリン酸メチル(153 mg、89%)を得て、これを更に特徴解析することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値594.07886、実測値595.0(M+1)⁺、593.0(M-1)⁻; 保持時間: 1.03分。

20

30

【0429】

ステップ5:

K₂CO₃(150 mg、1.085 mmol)及び2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン(150 mg、1.513 mmol)を、MeCN(2 mL)中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-ブロモエトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリン酸メチル(150 mg、0.252 mmol)の攪拌溶液に窒素雰囲気下で連続的に添加した。反応混合物を50℃で6時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、EtOAcと水との間で分配した。水相を分離し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色薄膜として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリン酸メチル(138 mg、85%)を得て、これを更に

40

50

精製又は特性解析することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 613.2211、実測値 614.0 ($M+1$)⁺、612.0 ($M-1$)⁻；保持時間：0.9分。

【0430】

ステップ6：

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリン酸メチル(138mg、0.214mmol)を、密封管中で、メタノール性アンモニア溶液(4Mを3mL、12.00mmol)中で50℃で一晩攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却した。WatersのX-bridge C18カラム(150×19mm、粒径5mm)を使用する逆相HPLC(移動相：0.1%水酸化アンモニウムを補充した、水中のアセトニトリル)による精製により、白色の固体を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン中80~100% 3:1のEtOAc:EtOH)により更に精製して、白色の固体として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリンアミド(181、26.62mg、21%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.68(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.39(s, 1H), 8.01(d, J=2.8Hz, 1H), 7.55(d, J=2.8Hz, 1H), 7.27(dd, J=8.1, 5.9, 1.7Hz, 1H), 7.22-7.14(m, 1H), 5.32(d, J=10.9Hz, 1H), 4.54(s, 4H), 4.36(dd, J=10.9, 7.1Hz, 1H), 4.15-4.06(m, 1H), 3.96(dt, J=10.4, 5.0Hz, 1H), 2.88(p, J=7.4Hz, 1H), 2.64(t, J=5.1Hz, 2H), 2.25(s, 3H), 1.66(s, 3H), 0.87-0.61(m, 3H) ppm; 4Hは観察されず、おそらく水ピークによって隠されている。ESI-MS m/z 計算値 598.22144、実測値 599.0 ($M+1$)⁺、597.0 ($M-1$)⁻；保持時間：3.05分。

【0431】

化合物181を粉末X線回折によって分析し、非晶質であると決定した(図6を参照されたい)。

【0432】

実施例21

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-シクロプロピル-2-(ヒドロキシイミノ)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(182)、rel-4-((2R*, 3S*, 4S*, 5R*)-3-(2-(2-シクロプロピル-2-(ヒドロキシイミノ)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(183)及びrel-4-((2R*, 3S*, 4S*, 5R*)-3-(2-(2-シクロプロピル-2-(ヒドロキシイミノ)エトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(184)

10

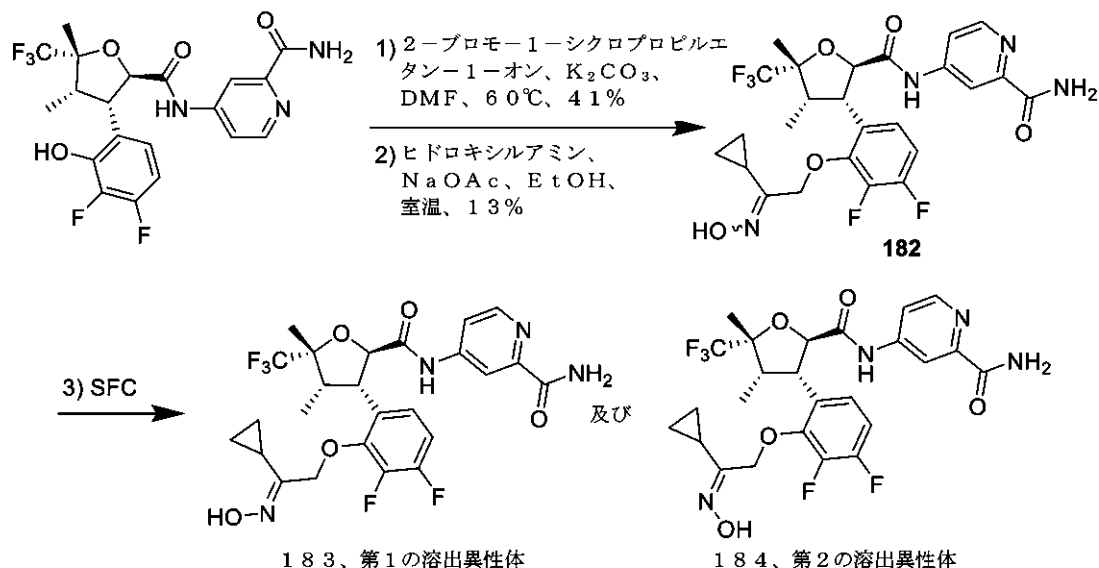
20

30

40

50

【化 8 3】



10

ステップ 1：

K_2CO_3 (31 mg、0.224 mmol) を、DMF (1.5 mL) 中の 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (実施例 2、ステップ 10 の生成物、54 mg、0.118 mmol) の攪拌溶液に添加した。バイアルを密封し、窒素雰囲気下に置いた。DMF (0.5 mL) 中の 2-ブロモ-1-シクロプロピルエタン-1-オン (22 mg、0.135 mmol) の溶液を一度に添加し、反応混合物を 60°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を、周囲温度まで一晩冷却した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色ゴム状物として 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-シクロプロピル-2-オキシエトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (51 mg、41%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 541.16364、実測値 542.3 (M+1)⁺、540.3 (M-1)⁻；保持時間：0.93 分。

20

30

【0433】

ステップ 2 及び 3：

塩酸ヒドロキシルアミン (21 mg、0.302 mmol) 及び酢酸ナトリウム (20 mg、0.244 mmol) を、EtOH (2 mL) 中の 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-シクロプロピル-2-オキシエトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (50 mg、0.092 mmol) の溶液に連続的に添加した。反応混合物を窒素下、周囲温度で 18 時間攪拌した。その後、反応混合物を水 (15 mL) と DCM (20 mL) との間で分配し、45 分間激しく攪拌した。混合物を相分離カートリッジに通し、真空中で濃縮して、オレンジ色のガラス状固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (4 g SiO_2 、ヘプタン中 10~90% EtOAc) による精製、続いて、Waters の X-bridge C18 カラム (150 × 19 mm、粒径 5 mm) を使用する逆相 HPLC (勾配：水中 47.4%~94.7% アセトニトリル/水 (0.1% 水酸化アンモニウムを補充) (9 分間)、流量：19 mL/分、試料をアセトニトリルに溶解し、1 mL/分で注入) による精製により、白色の固体として 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-シクロプロピル-2-(ヒドロキシイミノ

40

50

）エトキシ）－3，4－ジフルオロフェニル）－4，5－ジメチル－5－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－2－カルボキサミド）ピコリンアミド（182、6.8 mg、13%）を得、これは、2－シクロプロピル－2－（ヒドロキシイミノ）エトキシ基にE配置及びZ配置を有する幾何異性体の混合物であった。¹H NMR（500 MHz，メタノール-d₄）δ 8.53－8.43（m，1H），8.25（t，J=2.0 Hz，1H），7.89（ddd，J=5.5，2.2，0.9 Hz，1H），7.22－7.10（m，1H），7.10－6.94（m，1H），5.07（dd，J=10.5，8.6 Hz，1H），4.91（dd，J=12.5，1.2 Hz，0.5H），4.49－4.42（m，0.5H），4.41（s，1.5H），4.33（dd，J=10.6，7.8 Hz，0.5H），2.91－2.78（m，1H），2.30（tt，J=8.6，5.4 Hz，0.5H），1.76（tt，J=7.9，5.9 Hz，0.5H），1.66（m，3H），1.05－0.86（m，2H），0.86－0.70（m，5H）ppm；アミドNH及びNH₂は観察されず。ESI-MS m/z 計算値556.1745、実測値557.6（M+1）⁺；保持時間：3.25及び3.28分。

10

【0434】

4－（（2R，3S，4S，5R）－3－（2－（2－シクロプロピル－2－（ヒドロキシイミノ）エトキシ）－3，4－ジフルオロフェニル）－4，5－ジメチル－5－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－2－カルボキサミド）ピコリンアミド（5mg）のE及びZ幾何異性体を、Berger InstrumentsのMinigram SFC装置で、（株）ダイセルのChiralcel OJ-Hカラム、5μm粒径、25cm×10mm（移動相：15%メタノール（20mM NH₃を補充）、85%CO₂、システム圧力：100バール）を使用するキラルSFCによって分離して、以下を得た。

20

【0435】

第1の溶出異性体（rt=4.39分）：rel-4－（（2R*，3S*，4S*，5R*）－3－（2－（2－シクロプロピル－2－（ヒドロキシイミノ）エトキシ）－3，4－ジフルオロフェニル）－4，5－ジメチル－5－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－2－カルボキサミド）ピコリンアミド（183、1.5mg、3%）。¹H NMR（500 MHz，メタノール-d₄）δ 8.48（dd，J=5.6，0.6 Hz，1H），8.28－8.20（m，1H），7.90（dd，J=5.5，2.2 Hz，1H），7.23－7.11（m，1H），7.03（td，J=9.4，7.6 Hz，1H），5.08（d，J=10.5 Hz，1H），4.91（dd，J=12.4，1.2 Hz，1H），4.55（s，1H），4.44（dd，J=10.4，7.9 Hz，1H），2.83（p，J=7.6 Hz，1H），1.76（tt，J=7.7，5.4 Hz，1H），1.65（s，3H），0.87－0.77（m，4H），0.77－0.69（m，3H）ppm；アミドNH及びNH₂は観察されず。ESI-MS m/z 計算値556.1745、実測値557.2（M+1）⁺；保持時間：3.28分。

30

【0436】

第2の溶出異性体（rt=5.11分）：rel-4－（（2R*，3S*，4S*，5R*）－3－（2－（2－シクロプロピル－2－（ヒドロキシイミノ）エトキシ）－3，4－ジフルオロフェニル）－4，5－ジメチル－5－（トリフルオロメチル）テトラヒドロフラン－2－カルボキサミド）ピコリンアミド（184、1.5mg、3%）。¹H NMR（500 MHz，メタノール-d₄）δ 8.48（d，J=5.5 Hz，1H），8.25（d，J=2.1 Hz，1H），7.90（dd，J=5.5，2.2 Hz，1H），7.15（ddd，J=8.3，5.5，2.1 Hz，1H），7.01（td，J=9.6，7.8 Hz，1H），5.06（d，J=10.6 Hz，1H），4.41（s，2H），4.33（dd，J=10.6，7.7 Hz，1H），2.83（p，J=7.6 Hz，1H），2.30（tt，J=8.6，5.4 Hz，1H），1.67

40

50

(s, 3H), 1.05–0.85 (m, 4H), 0.80 (dt, J=7.5, 2.5 Hz, 3H) ppm; アミドNH及びNH₂は観察されず。ESI-MS m/z 計算値556.1745、実測値557.7 (M+1)⁺; 保持時間: 3.25分。

【0437】

以下の化合物は、ステップ1で、異なるアルキル化剤を使用したことを除いて、実施例21に記載の方法を使用して作製した。化合物185、186、189、190、及び191の場合、ステップ3は実施されなかった。化合物187及び188の場合、精製ステップ3を、Berger InstrumentsのMinigram SFC装置で、Phenomenex, Inc. のi-Cellulose-5カラム、5 µm粒径、25 cm×10 mm (移動相: 15% メタノール (20 mM NH₃を補充)、85% C

10

【表59-1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
185	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((E)-2-(ヒドロキシイミノ)プロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 530.1589、実測値 531.6(M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.08分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48(dd, J=5.6, 0.6 Hz, 1H), 8.25(dd, J=2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.90(dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.15(ddd, J=8.1, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.02(ddd, J=9.9, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 5.07(d, J=10.5 Hz, 1H), 4.65(d, J=1.1 Hz, 2H), 4.34(dd, J=10.5, 7.8 Hz, 1H), 2.79(p, J=7.6 Hz, 1H), 2.02(s, 3H), 1.65(d, J=1.2 Hz, 3H), 0.81(dt, J=7.6, 2.3 Hz, 3H) ppm; NH 及び NH ₂ アミド並びに OH アルコールは観察されず。
186	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(ヒドロキシイミノ)-3-メチルブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(2-(ヒドロキシイミノ)-3-メチルブトキシ基における幾何異性体の混合物)	ESI-MS m/z 計算値 558.1902、実測値 559.7(M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.42及び3.45分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.50(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.29-8.24(m, 1H), 7.95-7.89(m, 1H), 7.22-7.14(m, 1H), 7.09-7.00(m, 1H), 5.13-5.07(m, 1H), 4.98-4.87(m, 1.5H), 4.72-4.64(m, 0.5H), 4.44(dd, J=10.5, 7.8 Hz, 0.5H), 4.37(dd, J=10.7, 7.7 Hz, 0.5H), 3.46-3.40(m, 0.3H), 2.88-2.77(m, 1.7H), 1.69-1.64(m, 3H), 1.24(d, J=7.1 Hz, 2H), 1.20(dd, J=7.7, 6.9 Hz, 4H), 0.87-0.81(m, 3H) ppm; アミドNH 及び NH ₂ は観察されず。
187	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(ヒドロキシイミノ)-3-メチルブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (Lux i-Cellulose-5 カラムでの SFC による第1の溶出異性体, rt=5.92分)	ESI-MS m/z 計算値 558.1902、実測値 559.7(M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.42分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.97(s, 1H), 10.69(s, 1H), 8.47(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.26(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.04(d, J=2.7 Hz, 1H), 7.83-7.79(m, 1H), 7.59(s, 1H), 7.20(dd, J=8.4, 5.2 Hz, 2H), 5.11(d, J=10.3 Hz, 1H), 4.97-4.80(m, 2H), 4.30(dd, J=10.3, 7.5 Hz, 1H), 2.83-2.70(m, 2H), 1.57(s, 3H), 1.13(dd, J=6.9, 4.8 Hz, 6H), 0.73(d, J=7.3 Hz, 3H) ppm.
188	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(ヒドロキシイミノ)-3-メチルブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (Lux i-Cellulose-5 カラムでの SFC による第2の溶出異性体, rt=6.72分)	ESI-MS m/z 計算値 558.1902、実測値 559.7(M+1) ⁺ ; 保持時間: 3.45分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 11.06(s, 1H), 10.73(s, 1H), 8.49(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.27(d, J=2.1 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.81(dd, J=5.6, 2.2 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.25-7.15(m, 2H), 5.12(d, J=10.3 Hz, 1H), 4.64(dd, J=59.9, 10.6 Hz, 2H), 4.27(dd, J=10.3, 7.5 Hz, 1H), 3.29-3.24(m, 1H), 2.77(q, J=7.4 Hz, 1H), 1.56(s, 3H), 1.16(dd, J=9.7, 7.0 Hz, 6H), 0.73(d, J=7.4 Hz, 3H) ppm.

20

30

40

50

【表 59-2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
189	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((Z)-2-(ヒドロキシミノ)-3,3-ジメチルブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 572.2058、実測値 573.6(M+1) ⁺ ;保持時間:3.63分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.48(dd,J=5.5,0.6Hz,1H),8.26-8.22(m,1H),7.89(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.17(ddd,J=8.0,5.6,2.1Hz,1H),7.01(td,J=9.4,7.6Hz,1H),5.06(d,J=10.8Hz,1H),4.79(dd,J=9.8,0.9Hz,マスキされている2H),4.52(dd,J=10.8,7.6Hz,1H),2.82(p,J=7.6Hz,1H),1.66(s,3H),1.19(s,9H),0.79(dt,J=7.6,2.4Hz,3H)ppm;アミドNH及びNH ₂ 並びにアルコールOHは観察されず。
190	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(1-フルオロシクロプロピル)-2-(ヒドロキシミノ)エトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(2-(1-フルオロシクロプロピル)-2-(ヒドロキシミノ)エトキシ基における幾何異性体の混合物)	ESI-MS m/z 計算値 574.1651、実測値 575.6(M+1) ⁺ ;保持時間:3.31分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.24(d,J=2.1Hz,1H),7.89(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.17(ddd,J=8.0,5.4,2.0Hz,1H),7.03(td,J=9.6,7.8Hz,1H),5.15-5.09(m,1H),5.07(d,J=10.6Hz,1H),4.98(d,J=11.4Hz,1H),4.42(dd,J=10.6,7.8Hz,1H),2.82(p,J=7.6Hz,1H),1.64(s,3H),1.20-0.95(m,4H),0.86-0.76(m,3H)ppm;アミドNH及びNH ₂ 並びにアルコールOHは観察されず。
191	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-シクロブチル-2-(ヒドロキシミノ)エトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(2-シクロブチル-2-(ヒドロキシミノ)エトキシ基における幾何異性体の混合物)	ESI-MS m/z 計算値 570.1902、実測値 571.6(M+1) ⁺ ;保持時間:3.45分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.25(dd,J=5.0,2.1Hz,1H),7.90(dd,J=5.1,2.8Hz,1H),7.16(ddd,J=7.3,5.3,1.9Hz,1H),7.06-6.98(m,1H),5.07(dd,J=10.5,4.7Hz,1H),4.97-4.84(m,1H),4.75(qd,J=10.8,1.0Hz,1H),4.39(dd,J=10.4,7.9Hz,0.6H),4.32-4.26(m,0.4H),3.79-3.66(m,0.4H),3.39(p,J=8.6Hz,0.6H),2.80(h,J=7.6Hz,1H),2.33-2.10(m,4H),2.01-1.91(m,1H),1.86-1.76(m,1H),1.66(d,J=9.7Hz,3H),0.81(ddd,J=11.9,6.7,2.4Hz,3H)ppm;アミドNH及びNH ₂ 並びにアルコールOHは観察されず。

10

20

【0438】

30

以下の化合物は、ステップ1で、アルキル化剤として2-ブロモ-5,8-ジオキサスピロ[3.4]オクタンを使用したことを除いて、実施例21に記載の方法を使用して作製した。ステップ1と2の間で、ケタール脱保護ステップを、溶媒としてEtOH中の1M HClを使用して、55℃で12時間、当技術分野で周知の条件で実施した。ステップ3は実施されなかった：

【表 60】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
192	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(3-(ヒドロキシミノ)シクロブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(3-(ヒドロキシミノ)シクロブトキシ基における幾何異性体の混合物)	ESI-MS m/z 計算値 542.1589、実測値 543.6(M+1) ⁺ ,541.5(M-1) ⁻ ;保持時間:3.02分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.50(d,1H),8.25(d,1H),7.95(m,1H),7.22-7.18(m,1H),7.08-6.98(m,1H),5.12-5.04(m,2H),4.41-4.36(m,1H),3.45-3.25(マスキされている,2H),3.17-3.03(m,2H),2.86-2.79(m,1H),1.69(s,3H),0.85-0.83(m,3H)ppm;アミドNH及びNH ₂ 並びにアルコールOHは観察されず。

40

【0439】

以下の化合物は、ステップ1で、異なるアルキル化剤を使用したことを除いて、実施例21に記載の方法を使用して作製した。ステップ2では、ヒドロキシルアミンの代わりに、水中の25～30重量%のメトキシルアミン塩酸塩溶液を使用した。化合物193の場合、ステップ3は実施されなかった。化合物194及び195の場合、精製ステップ3を、Berger InstrumentsのMinigram SFC装置で、(株)ダ

50

イセルの Chiralpak AS-H カラム、5 μ m 粒径、25 cm $\times$ 10 mm（移動相：18%メタノール（20 mM NH₃を補充）、82%CO₂、システム圧力：100 バール）を使用するキラル SFC によって行った。

【表 6 1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
193	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(メトキシイミノ)プロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(2-(メトキシイミノ)プロポキシ基における幾何異性体の混合物)	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 545.2(M+1) ⁺ 、543.2(M-1) ⁻ ; 保持時間:3.46 及び 3.47 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48(dt, J=5.4, 0.8Hz, 1H), 8.26(t, J=1.8Hz, 1H), 7.90(dt, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 7.20-7.12(m, 1H), 7.08-6.98(m, 1H), 5.08(dd, J=10.5, 1.4Hz, 1H), 5.00-4.94(m, 0.5H), 4.86(d, J=14.3Hz, 0.5H), 4.68-4.60(m, 1H), 4.34(ddd, J=10.5, 7.9, 4.1Hz, 1H), 3.80(s, 1.5H), 3.76(s, 1.5H), 2.78(pd, J=7.6, 4.7Hz, 1H), 2.07(s, 1.5H), 1.99(s, 1.5H), 1.65(dd, J=2.2, 1.1Hz, 3H), 0.82(tt, J=7.8, 2.3Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。
194	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(メトキシイミノ)プロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体、rt=4.04 分)	ESI-MS m/z 計算値 544.1745、実測値 545.7(M+1) ⁺ 、543.6(M-1) ⁻ ; 保持時間:3.46 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.49(dd, J=5.5, 0.6Hz, 1H), 8.26(dd, J=2.2, 0.6Hz, 1H), 7.90(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.17(ddd, J=8.1, 5.5, 2.2Hz, 1H), 7.04(ddd, J=9.8, 8.9, 7.6Hz, 1H), 5.08(d, J=10.3Hz, 1H), 5.00-4.84(m, 2H), 4.35(dd, J=10.3, 8.0Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 2.78(p, J=7.6Hz, 1H), 2.07(d, J=0.8Hz, 3H), 1.65(d, J=1.4Hz, 3H), 0.83(dq, J=7.4, 2.3Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。
195	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(2-(メトキシイミノ)プロポキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (Chiralpak AS-H カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体、rt=4.86 分)	ESI-MS m/z 計算値 544.1745、実測値 545.7(M+1) ⁺ 、543.6(M-1) ⁻ ; 保持時間:3.49 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.48(dt, J=5.4, 0.8Hz, 1H), 8.26(t, J=1.8Hz, 1H), 7.90(dt, J=5.5, 2.1Hz, 1H), 7.20-7.12(m, 1H), 7.08-6.98(m, 1H), 5.08(dd, J=10.5, 1.4Hz, 1H), 5.00-4.94(m, 0.5H), 4.86(d, J=14.3Hz, 0.5H), 4.68-4.60(m, 1H), 4.34(ddd, J=10.5, 7.9, 4.1Hz, 1H), 3.80(s, 1.5H), 3.76(s, 1.5H), 2.78(pd, J=7.6, 4.7Hz, 1H), 2.07(s, 1.5H), 1.99(s, 1.5H), 1.65(dd, J=2.2, 1.1Hz, 3H), 0.82(tt, J=7.8, 2.3Hz, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ は観察されず。

【0440】

以下の化合物は、ステップ 1 の出発物質として 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド（実施例 27 の生成物、ステップ 11）を使用し、アルキル化剤として 1-クロロプロパン-2-オンを用いて反応を実施したことを除いて、実施例 21 に記載の方法を使用して作製した。ステップ 3 は実施されなかった：

10

20

30

40

50

【表 6 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
196	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(2-(ヒドロキシイミノ)プロポキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(2-(ヒドロキシイミノ)プロポキシ基における幾何異性体の混合物)	ESI-MS m/z 計算値 562.1651、実測値 563.5(M+1) ⁺ ;保持時間:3.30 分	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ 11.06(s,0.5H),10.58(s,0.5H),8.51-8.46(m,0.5H),8.38(d,J=5.5Hz,0.5H),8.29(d,J=2.0Hz,0.5H),8.22(d,J=2.2Hz,0.5H),8.05(s,0.5H),7.97(s,0.5H),7.82(dd,J=5.5,2.2Hz,0.5H),7.73(d,J=7.8Hz,0.5H),7.67(d,J=7.8Hz,0.5H),7.61(s,0.5H),7.57(dd,J=5.6,2.1Hz,0.5H),7.51(s,0.5H),7.40(t,J=7.9Hz,0.5H),7.09(d,J=7.3Hz,0.5H),7.03(d,J=7.4Hz,0.5H),6.51(s,1H),6.19(t,J=7.7Hz,0.5H),5.77-5.69(m,0.5H),5.17(d,J=10.2Hz,0.5H),4.48(d,J=10.4Hz,0.5H),4.44-4.34(m,1H),3.84-3.73(m,0.5H),2.84(t,J=7.5Hz,0.5H),2.61(t,J=7.3Hz,0.5H),1.97(s,1.5H),1.75(s,1.5H),1.59(s,1.5H),1.54(s,1.5H),0.77(d,J=7.4Hz,1.5H),0.72(d,J=7.6Hz,1.5H)ppm;1H は水シグナルと一致する。

10

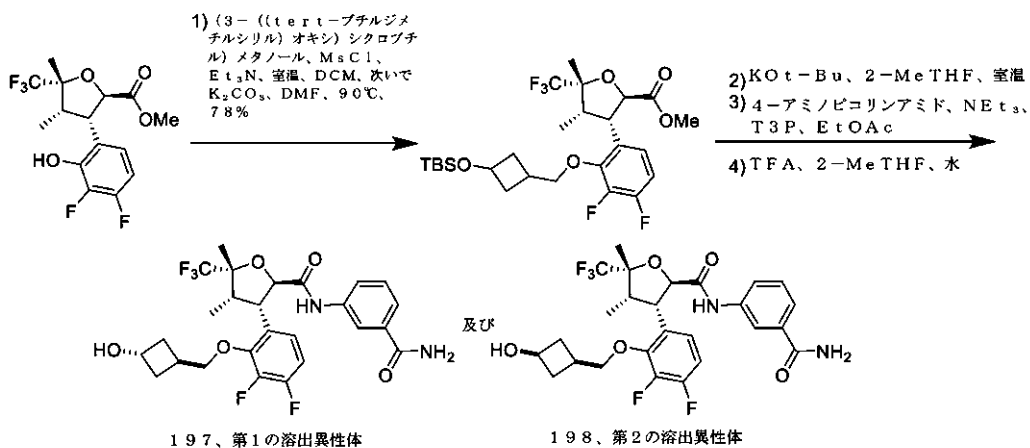
【0 4 4 1】

実施例 2 2

rel-(2R*,3S*,4S*,5R*)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1r,3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(197)及びrel-(2R*,3S*,4S*,5R*)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1s,3R)-3-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(198)

20

【化 8 4】



30

ステップ 1 :

MsCl (40 μL、0.5168 mmol) を、DCM (3 mL) 中の (3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メタノール (100 mg、0.462 mmol) 及び Et₃N (80 μL、0.574 mmol) の攪拌溶液に窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。懸濁液を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で分配した。混合物を 5 分間攪拌した後、有機相を、混合物を相分離カートリッジに通すことによって単離した。有機層を真空中で濃縮して、(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メチルメタンスルホネートを得て、これを更なる精製を行うことなく次のステップで使用した。

40

【0 4 4 2】

K₂CO₃ (80 mg、0.579 mmol) 及び (2R,3S,4S,5R)-3-

50

(3, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(実施例20、ステップ1の生成物、100mg、0.282mmol)を、DMF(2mL)中の(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メチルメタンスルホネートの攪拌溶液に連続的に添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下で90℃で18時間加熱した。反応混合物を、EtOAc、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの間で分配した。有機相を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(12g SiO₂、ヘキサン中0~100%のEtOAc)による精製により、(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ基におけるジアステレオマーの混合物として、及び薄褐色ゴム状物として、(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(200mg、78%)を得た。ESI-MS m/z 計算値552.23303、実測値553.3(M+1)⁺; 保持時間: 1.39分。

10

【0443】

ステップ2:

カリウムtert-ブトキシド(80mg、0.713mmol)を、2-MeTHF(5mL)中の(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(200mg、0.362mmol)の攪拌溶液に添加した。溶液を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、1M HClで分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸を、(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ基でのジアステレオマーの混合物として得た。ESI-MS m/z 計算値538.2174、実測値539.3(M+1)⁺、537.3(M-1)⁻; 保持時間: 0.92分。

20

30

【0444】

ステップ3:

T3P(50%w/vを500μL、0.786mmol)を、EtOAc(3mL)中の(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸、4-アミノピリジン-2-カルボキサミド(80mg、0.583mmol)、及びEt₃N(250μL、1.794mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドを、(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ基でのジアステレオマーの混合物として得た。ESI-MS m/z 計算値657.26575、実測値658.8(M+1)⁺、656.7(M-1)⁻; 保持時間: 1.29分。

40

【0445】

ステップ4:

TFA(250μL、3.245mmol)を、2-MeTHF(2mL)及び水(100μL、5.551mmol)中の4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ)-3, 4-ジフルオロフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドを、(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ基でのジアステレオマーの混合物として得た。ESI-MS m/z 計算値657.26575、実測値658.8(M+1)⁺、656.7(M-1)⁻; 保持時間: 1.29分。

50

(3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブチル)メトキシ)-3,4-ジフルオロフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドの攪拌溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。逆相分取HPLCによる精製により、未知の絶対配置の2つの異性体を得た。

【0446】

第1の溶出異性体：rel-(2R*, 3S*, 4S*, 5R*)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(197、5.72mg、3%)。¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 5.03-5.01 (d, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.12-2.15 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 0.84-0.82 (m, 3H) ppm; アミドNH及びNH₂並びにアルコールOHは観察されず。ESI-MS m/z 計算値543.17926、実測値544.6 (M+1)⁺、542.6 (M-1)⁻; 保持時間：3.11分。

10

20

【0447】

第2の溶出異性体：rel-2R*, 3S*, 4S*, 5R*)-N-(3-カルバモイルフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1s, 3R)-3-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(198、1.3mg、1%)。¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) δ 8.13 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 5.21-5.19 (d, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.07-4.02 (qd, 2H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 6H), 0.84-0.82 (m, 3H) ppm; アミドNH及びNH₂並びにアルコールOHは観察されず。ESI-MS m/z 計算値543.17926、実測値544.6 (M+1)⁺、542.6 (M-1)⁻; 保持時間：3.32分。

30

【0448】

以下の化合物は、ステップ1で、異なるアルコールを使用したことを除いて、実施例2に記載の方法を使用して作製した。ステップ4は必要とされなかった：

40

50

【表 6 3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
199	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(((1r,3S)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 557.1949、実測値 558.3(M+1) ⁺ ;保持時間:3.34 分	
200	rel-4-((2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(((1s,3R)-3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル)メトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 557.1949、実測値 558.6(M+1) ⁺ , 556.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.37 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.51(d, 1H), 8.29(d, 1H), 7.92(m, 1H), 7.17-7.12(m, 1H), 7.05-6.98(m, 1H), 5.14-5.12(m, 1H), 4.38-4.32(m, 1H), 4.26-4.22(m, 1H), 4.14-4.11(m, 1H), 2.85-2.75(m, 1H), 2.36-2.30(m, 1H), 2.21-2.12(m, 2H), 1.96-1.89(m, 2H), 1.69(s, 3H), 1.33(s, 3H), 0.83(m, 3H)ppm; アミド NH 及び NH ₂ 並びにアルコール OH は観察されず。

10

【0 4 4 9】

以下の化合物は、ステップ1で、メシラートの代わりに rac-((1r, 3r)-3-ブプロモシクロブトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランを使用したことを除いて、実施例22に記載の方法を使用して作製した。アミドカップリングステップ3では4-アミノ-N-メチルピコリンアミドをカップリングパートナーとして使用した：

20

【表 6 4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
201	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(((1s,3R)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチルピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.6(M+1) ⁺ , 542.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.11 分	¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄) δ 8.47(d, J=5.5Hz, 1H), 8.23(d, J=2.2Hz, 1H), 7.88(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.15-7.08(m, 1H), 6.97(dt, J=9.9, 8.2Hz, 1H), 5.07(d, J=10.6Hz, 1H), 4.34(td, J=9.8, 8.5, 6.9Hz, 2H), 3.85(p, J=7.2Hz, 1H), 2.95(s, 3H), 2.81(ddp, J=23.8, 12.2, 6.2Hz, 3H), 2.15(ddt, J=27.0, 11.3, 7.5Hz, 2H), 1.68(s, 3H), 0.81(dt, J=7.4, 2.4Hz, 3H)ppm; アミド NH 及びアルコール OH は観察されず。

30

【0 4 5 0】

以下の化合物は、ステップ1で、メシラートの代わりに rac-((1r, 3r)-3-ブプロモシクロブトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランを使用したことを除いて、実施例22に記載の方法を使用して作製した。アミドカップリングステップ3では5-アミノ-2-フルオロベンズアミドをカップリングパートナーとして使用した：

【表 6 5】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
202	(2R,3S,4S,5R)-N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-(((1s,3R)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 546.15894、実測値 547.6(M+1) ⁺ , 545.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.06 分	

40

【0 4 5 1】

以下の化合物は、ステップ1で、メシラートの代わりに rac-((1r, 3r)-3-

50

ーブロモシクロブトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシランを使用したことを除いて、実施例 22 に記載の方法を使用して作製した。アミドカップリングステップ 3 では 4-アミノ-5-メチルピコリン酸メチル (中間体 N) を、カップリングパートナーとして使用した。合成の最後に、エステルを、実施例 2 のステップ 9 に記載の条件を使用して更に反応させた。

【表 6 6】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
203	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((1s,3R)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-5-メチルピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.6(M+1) ⁺ 、542.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.11 分	¹ H NMR(500MHz,メタノール-d ₄) δ 8.48(s,1H),8.44(s,1H),7.21(ddd,J=8.3,5.5,2.1Hz,1H),7.03-6.94(m,1H),5.20(d,J=11.0Hz,1H),4.33(qd,J=7.9,7.3,2.7Hz,2H),3.85(p,J=7.1Hz,1H),2.89-2.79(m,2H),2.75(ddd,J=16.3,10.9,6.7Hz,1H),2.29(s,3H),2.16(dt,J=11.8,7.5Hz,1H),2.09(dt,J=11.5,7.5Hz,1H),1.72(s,3H),0.83(dd,J=7.6,2.4Hz,3H)ppm;アミド NH 及び NH ₂ 並びにアルコール OH は観察されず。

10

【0452】

以下の化合物は、ステップ 1 で、アルコールとして 6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)スピロ[3.3]ヘプタン-2-オール (中間体 V) を使用したことを除いて、実施例 22 に記載の方法を使用して作製した。

【表 6 7】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
204	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-((6-ヒドロキシスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)オキシ)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (6-ヒドロキシスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)オキシ基におけるジアステレオマーの混合物)	ESI-MS m/z 計算値 569.1949、実測値 570.6(M+1) ⁺ 、568.6(M-1) ⁻ ;保持時間:3.24 分	

20

30

【0453】

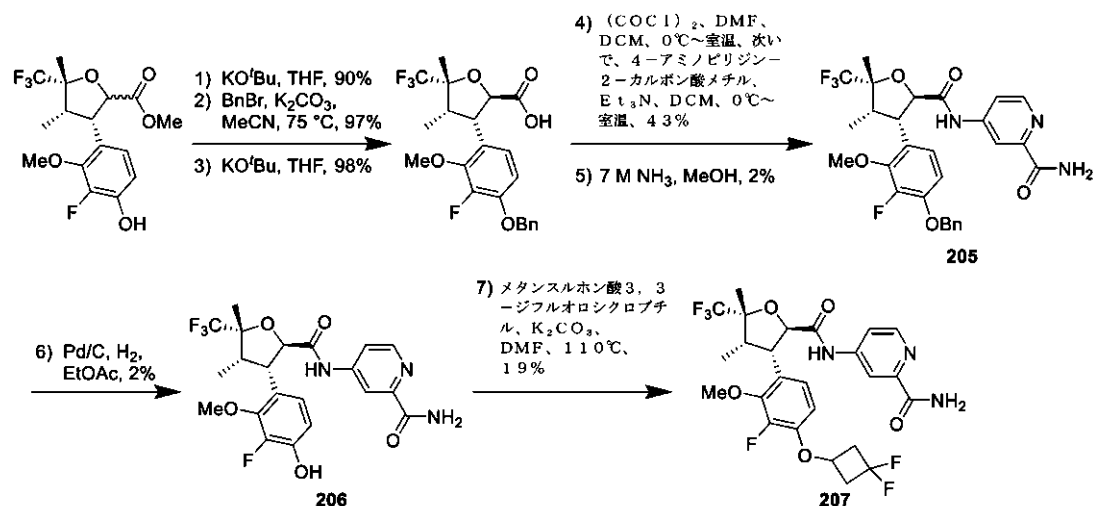
実施例 23

4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (205)、4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (206) 及び 4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (207)

40

50

【化 8 5】



10

20

30

40

50

ステップ 1 :

カリウム *tert*-ブトキシド (400 mg、3.565 mmol) を、THF (5 mL) 中の (3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (実施例 19、ステップ 6 の生成物、300 mg、0.819 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を周囲温度で 5 分間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 mL) の添加によりクエンチした。混合物を DCM (5 mL) で希釈した。水相を分離し、DCM (5 mL) で抽出した。水相を 1 N HCl で pH 0 に酸性化し、DCM (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (260 mg、90%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS *m/z* 計算値 352.09338、実測値 351.4 (M-1)⁻; 保持時間: 0.5 分。

【0454】

ステップ 2 :

BnBr (70 μL、0.589 mmol) を、MeCN (1 mL) 中の (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (75 mg、0.213 mmol) 及び K₂CO₃ (100 mg、0.724 mmol) の混合物に添加した。バイアルを密封し、混合物を 75 °C で 1 時間加熱した。混合物を水 (10 mL) の添加によりクエンチし、MTBE (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 g SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 100% の AcOEt) によって精製して、(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸ベンジル (110 mg、97%) を得た。ESI-MS *m/z* 計算値 532.1873、実測値 533.7 (M+1)⁺、531.7 (M-1)⁻; 保持時間: 1.22 分。

【0455】

ステップ 3 :

カリウム *tert*-ブトキシド (70 mg、0.624 mmol) を、THF (2 mL) 中の (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフ

ラン-2-カルボン酸ベンジル (110 mg、0.207 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で一度に添加した。即時の変換が観察された。反応混合物を水 (10 mL) の添加によりクエンチし、DCM (2 × 10 mL) で抽出した。有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (90 mg、98%) を得、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 442.14035、実測値 441.5 (M-1)⁻; 保持時間: 0.71 分。

【0456】

ステップ4、5及び6:

塩化オキサリル (50 µL、0.573 mmol) を、DCM (1 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (90 mg、0.203 mmol) 及び DMF (22.269 µL、0.288 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で滴加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。反応が完了したら、酸塩化物を真空中で濃縮した。DCM (500 µL) 中に溶解した残渣を、DCM (500 µL) 中の4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (50 mg、0.329 mmol) 及びトリエチルアミン (50 µL、0.359 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。混合液をメタノール (100 µL) の添加によりクエンチし、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (4 g SiO₂、ヘプタン中0~100%のAcOEt) による精製により、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (50 mg、43%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 576.18835、実測値 577.7 (M+1)⁺、575.7 (M-1)⁻; 保持時間: 1.07 分。

【0457】

メタノール性アンモニア (7 Mを7 mL、49.00 mmol) を4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチルに添加し、反応が完了するまで混合物を周囲温度で攪拌した。フラッシュクロマトグラフィ (4 g SiO₂、ヘプタン中0~100%のAcOEt) による精製により、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (205、2.2 mg、2%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 561.18866、実測値 562.7 (M+1)⁺、560.6 (M-1)⁻; 保持時間: 3.63 分。

【0458】

酢酸エチル (3 mL) 中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドの溶液を、Pd/C (60 mg、0.028 mmol) を含有するフラスコに添加した。完全に変換されるまで、混合物を水素の大気圧下で攪拌した。混合物を窒素流で脱気した。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、DCMで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (206、1.8 mg、2%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 471.14172、実測値 472.6 (M+1)⁺、470.5 (M-1)⁻; 保持時間: 2.74 分。

【0459】

ステップ7:

メタンスルホン酸3,3-ジフルオロシクロブチル(中間体T-1)(8mg、0.04297mmol)を、DMF(0.5mL)中の4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(15mg、0.028mmol)及び K_2CO_3 (12mg、0.087mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物を、反応が完了するまで密封バイアル中で110℃に加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、水(10mL)の添加によりクエンチした。混合物をDCM(10mL)で分配した。水相を分離し、DCM(10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(4g SiO_2 、ヘプタン中0~100%のAcOEt)による精製により、4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(207、3mg、19%)を得た。ESI-MS m/z 計算値561.16986、実測値562.6(M+1)⁺、560.6(M-1)⁻; 保持時間: 3.51分。

10

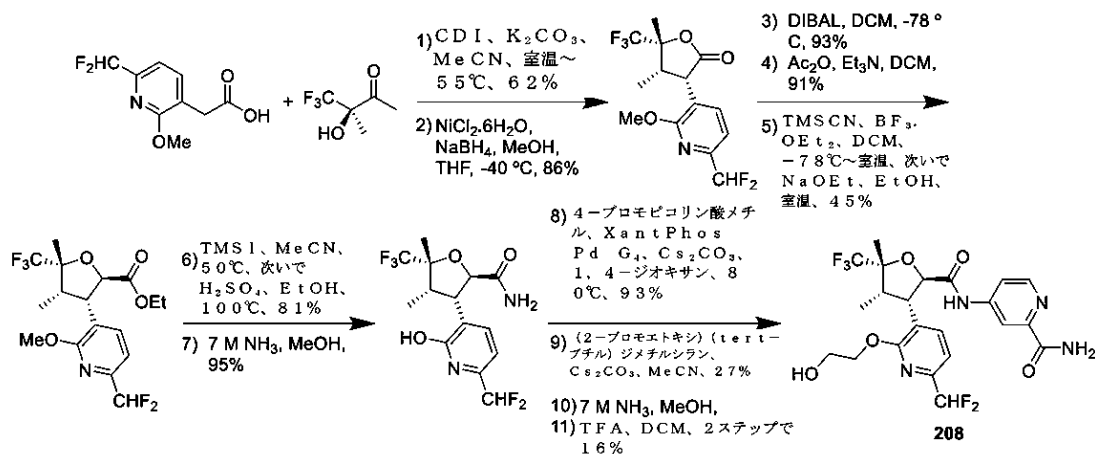
【0460】

実施例24

4-((2R,3S,4S,5R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(208)

20

【化86】



30

ステップ1:

2-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)酢酸(中間体D、8.96g、38.267mmol)を、アセトニトリル(50mL)中のカルボニルジイミダゾール(7.6g、46.870mmol)の溶液にゆっくり添加した。反応混合物を40℃で45分間攪拌した。この透明な黄色溶液に、(R)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-オン(中間体C、7.84g、50.223mmol)及び炭酸カリウム(7.05g、51.011mmol)を添加した。反応混合物を55℃で2時間攪拌した。反応物を周囲温度まで冷却し、MTBE(30mL)で希釈した。有機層を分離し、2Mの塩酸(2×25mL)及び水(25mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘプタン中10%酢酸エチル)による精製により、淡黄色の油として(R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)フラン-2(5H)-オン(8.51

40

50

g、62%)を得た。ESI-MS m/z 計算値337.0737、実測値335.98 (M-1)⁻; 保持時間: 2.45分。

【0461】

ステップ2:

塩化ニッケル(II)六水和物(1.45g、6.100mmol)を、MeOH(50mL)及びTHF(10mL)中の(R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)フラン-2(5H)-オン(2.075g、6.153mmol)の攪拌し、事前に脱気した溶液に-40℃で添加した。NaBH₄(1.17g、30.93mmol)を少量ずつ添加し、反応混合物を-40℃で30分間攪拌した。更なる量のNiCl₂(3×1当量)及びNaBH₄(3×5当量)を少量ずつ添加した。反応が完了したら、混合物を、NH₄Cl溶液及び2M HClの添加によりクエンチした。水相を分離し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物を水(2×)及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、主要ジアステレオマーとして(3S, 4S, 5R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(1.79g、86%)との立体異性体の混合物を得、これは無色の油であった。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 7.74(d, J=7.6Hz, 1H), 7.25(d, J=7.6Hz, 1H), 6.52(t, J=55.5Hz, 1H), 4.51(d, J=9.2Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 3.02(dq, J=9.3, 7.5Hz, 1H), 1.73(t, J=1.2Hz, 3H), 0.78(dq, J=7.5, 2.4Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値339.0894、実測値340.1 (M+1)⁺; 338.2 (M-1)⁻; 保持時間: 0.97分。

【0462】

ステップ3:

DIBAL(DCM中1M溶液を7mL、7.0mmol)を、DCM(35mL)中の(3S, 4S, 5R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(1.79g、5.276mmol)の攪拌溶液に-78℃で滴加した。反応混合物を周囲温度で1.5時間攪拌した。更なる量のDIBAL(DCM中1M溶液を3.2mL)を反応物に加え、これを-78℃で更に30分間攪拌した。変換が完了したら、飽和塩化アンモニウム溶液及びロッシェル塩溶液(30%w/w)(各3mL)の添加により、混合物をクエンチした。混合物をDCMで希釈した。水相を分離し、DCM(2×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、主要立体異性体として(3S, 4S, 5R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-オール(1.67g、93%)を有する立体異性体の混合物を得た。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) δ 7.59(d, J=7.6Hz, 1H), 7.19(d, J=7.6Hz, 1H), 6.51(t, J=55.7Hz, 1H), 5.82(t, J=3.9Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.85-3.81(m, 1H), 3.07-2.96(m, 2H), 1.64(d, J=1.3Hz, 3H), 0.83(dq, J=7.6, 2.2Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値341.10504、実測値342.5 (M+1)⁺; 340.5 (M-1)⁻; 保持時間: 0.9分。

【0463】

ステップ4:

Ac₂O(1.4mL、14.84mmol)を、DCM(50mL)中の(3S, 4S, 5R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-オール(1.67g、4.893mmol)及びトリエチルアミン(2.7mL、19.37mmol)

の溶液に添加し、反応物を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を、 NaHCO_3 溶液の添加によりクエンチし、DCMで希釈した。有機相を分離し、 NaHCO_3 溶液、水、及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として (3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イルアセテート (1.71 g, 91%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.62 (dd, $J=7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.63 - 6.38 (m, 2H), 3.97 (s, 4H), 2.99 (p, $J=7.8$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.61 (d, $J=1.2$ Hz, 3H), 0.88 (dt, $J=7.4, 2.1$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 383.1156、実測値 385.0 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.04 分。

10

【0464】

ステップ5:

TMSCN (1.6 mL, 12.79 mmol) 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.4 mL, 11.34 mmol) を、DCM (50 mL) 中の (3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イルアセテート (1.7 g, 4.435 mmol) の攪拌溶液に -78°C で連続的に添加した。反応混合物を -78°C で1時間、周囲温度で30分間攪拌した。混合物を1M炭酸ナトリウム溶液 (5 mL) でクエンチし、水で希釈した。水相を分離し、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮して、(3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニトリルを得て、これを次のステップでそのまま直接使用した。

20

【0465】

ナトリウムエトキシド (954 mg, 14.02 mmol) を、EtOH (25 mL) 中の (3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボニトリルの溶液に窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を、飽和 NH_4Cl 溶液の添加によりクエンチし、酢酸エチル及び水で希釈した。水層を EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中0~50%のEtOAc) による精製により、黄色の油として (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチル (795 mg, 45%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.70 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J=5.5.6$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (dd, $J=10.7, 7.9$ Hz, 1H), 2.81 (p, $J=7.6$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.07 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.73 (dq, $J=7.4, 2.4$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 397.13126、実測値 398.2 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.1 分。

30

40

【0466】

ステップ6:

ヨードトリメチルシラン (350 μL , 2.459 mmol) を、MeCN (15 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチル (750 mg, 1.888 mmol) の氷冷溶液に添加した。反応混合物を0°Cで1時間攪拌し、周囲温度まで温めた。更なる2量のTMSI (350

50

μL) を添加し、反応物を 80°C で一晩加熱した。混合物を真空中で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸を得た。ESI-MS m/z 計算値 355.0843、実測値 354.9 ($M+1$)⁺; 353.2 ($M-1$)⁻; 保持時間: 0.59 分。

【0467】

H_2SO_4 (50 μL 、0.938 mmol) を、EtOH (20 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸の溶液に添加した。反応混合物を一晩加熱還流した。次いで、混合物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中 0~100% の EtOAc) による精製により、(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチル (585 mg、81%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.48 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 1H), 6.50 (dt, $J=7.1, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.48 (t, $J=54.4\text{ Hz}$, 1H), 4.86 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.02 (p, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 1.64 (d, $J=1.4\text{ Hz}$, 3H), 1.24 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 0.85 (dt, $J=7.4, 2.3\text{ Hz}$, 3H) ppm; アルコール OH は観察されず。ESI-MS m/z 計算値 383.1156、実測値 384.9 ($M+1$)⁺; 382.3 ($M-1$)⁻; 保持時間: 0.77 分。

【0468】

ステップ 7:

(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチル (97 mg、0.253 mmol) をメタノール性アンモニア (MeOH 中 7 M 溶液を 3 mL、21.00 mmol) 中に溶解させ、反応混合物を 50°C で一晩攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、真空中で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (85 mg、95%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 354.10028、実測値 354.9 ($M+1$)⁺、535.1 ($M-1$)⁻; 保持時間: 0.59 分。

【0469】

ステップ 8:

1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (105 mg、0.296 mmol) の溶液を 4 - ブロモピコリン酸メチル (105 mg、0.486 mmol)、XantPhos Pd G4 (26.2 mg、0.027 mmol)、及び Cs_2CO_3 (293 mg、0.899 mmol) の混合物に添加した。窒素ガスを通気することによって反応物を脱気し、 80°C で 3 時間加熱した。混合物を水と EtOAc との間で分配した。水層を分離し、EtOAc (3 $\times$) で抽出した。合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中 0~100% の EtOAc) による精製により、4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (6 - (ジフルオロメチル) - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (135 mg、93%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 8.57 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H), 8.38 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=5.5, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.55

(s, 1H), 6.79 (t, J=54.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.87 (d, J=0.8 Hz, 3H), 3.28 (s, 1H), 2.90 (p, J=7.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.75 (d, J=7.2 Hz, 3H) ppm; アルコールOHは観察されず。ESI-MS m/z 計算値 489.13232, 490.3 (M+1)⁺, 488.2 (M-1)⁻; 保持時間: 0.71分。

【0470】

ステップ9:

(2-プロモエトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (40 μL, 0.186 mmol) を、MeCN (2 mL) 中の 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (70 mg, 0.143 mmol) 及び Cs₂CO₃ (134 mg, 0.411 mmol) の混合物に添加した。反応物を、80℃で一晩加熱した。反応混合物を水と EtOAc との間で分配した。水層を分離し、EtOAc (5×) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中0~100%のEtOAc) による精製により、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ)-6-(ジフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (25 mg, 27%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.63 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.07 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.49 (t, J=55.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.53-4.33 (m, 2H), 4.05 (dd, J=11.2, 7.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96-3.89 (m, 2H), 3.01 (h, J=7.1, 6.6 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.78-0.73 (m, 3H), 0.03 (s, 6H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 647.245、実測値 648.4 (M+1)⁺, 646.5 (M-1)⁻; 保持時間: 1.22分。

【0471】

ステップ10及び11:

メタノール性 NH₃ 溶液 (7 Mを2 mL、14.00 mmol) 中の 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(2-(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ)-6-(ジフルオロメチル) ピリジン-3-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (25 mg, 0.039 mmol) の溶液を、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を DCM (1 mL) 及び TFA (100 μL, 1.298 mmol) の混合物中に溶解した。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、DCM (3×) と共沸させて、残留 TFA を除去した。逆相分取クロマトグラフィーによる精製により、4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(6-(ジフルオロメチル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ) ピリジン-3-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド (トリフルオロ酢酸塩) (208, 4 mg, 2ステップで16%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.60 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J=55.0 Hz, 1H), 5.22 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.34 (ddt, J=37.7, 10.7, 4.9 Hz, 2H), 4.22 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.74 (t, J=5.0 Hz

, 2 H), 2.99 (p, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 0.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 3 H) ppm; OHアルコールは観察されず。ESI-MS m/z 計算値 518.1589、実測値 519.3 ($M+1$)⁺、517.2 ($M-1$)⁻; 保持時間: 2.88 分。

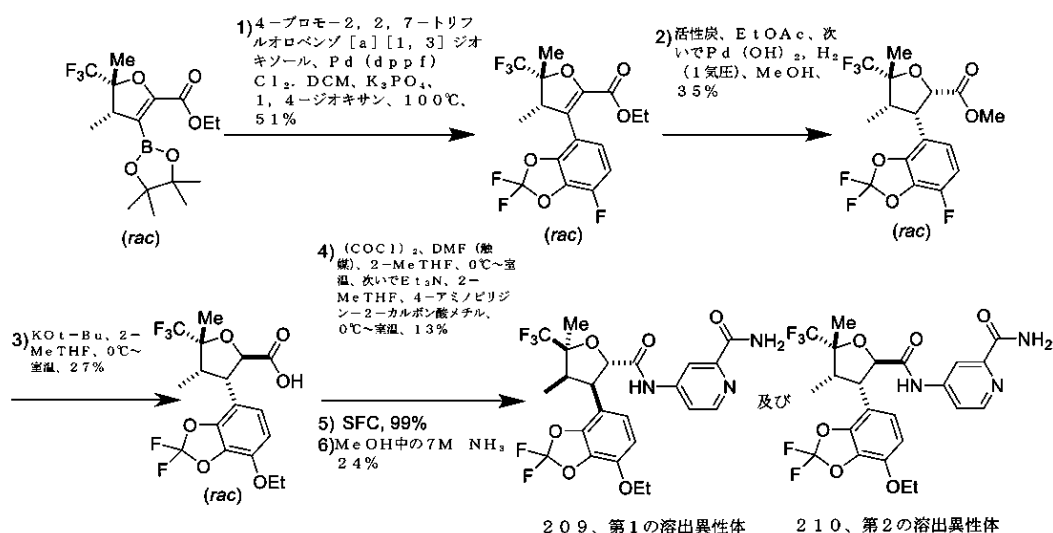
【0472】

実施例 25

rel-4-((2S, 3R, 4R, 5S)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (209) 及び rel-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (210)

10

【化 87】



20

ステップ 1:

2M K_3PO_4 (8.5 mL、17.00 mmol) を、1, 4-ジオキサン (60 mL) 中の rac-(4S, 5R)-4, 5-ジメチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (実施例 13、ステップ 2 の生成物、3.00 g、8.238 mmol)、4-ブromo-2, 2, 7-トリフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (中間体 J、2 g、7.843 mmol)、及び Pd (dppf) Cl_2 、 CH_2Cl_2 (400 mg、0.490 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を脱気し、窒素でフラッシュした (×3)。混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。水層を分離し、酢酸エチル (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を Whatman 1PS 疎水性相分離濾紙に通した。濾液を真空中で濃縮して、褐色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (24 g SiO_2 、ヘプタン中 0~70% の EtOAc、次いで 40 g SiO_2 、ヘプタン中 0~50% の EtOAc) による精製により、淡黄色の油として rac-(4S, 5R)-4, 5-ジメチル-3-(2, 2, 7-トリフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (2.186 g、51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.91 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1 H), 6.84 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.49-3.39 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 3 H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 4

30

40

50

12.07455、実測値413.1 (M+1)⁺；保持時間：1.12分。

【0473】

ステップ2：

rac-(4S, 5R)-4, 5-ジメチル-3-(2, 2, 7-トリフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(2.186g、5.302mmol)をEtOAc中に溶解させ、活性炭とともに周囲温度で一晩攪拌した。混合物をセライトのパッドを通して濾過した。液を真空中で濃縮して、淡黄色の油を得た。油状物をメタノール(20mL)中に溶解させ、窒素でフラッシュし、水酸化パラジウム(20%w/wを1g、1.424mmol)を含有するフラスコに添加した。反応混合物を水素の大気圧下で5日間攪拌した。混合物をセライトカートリッジを通して濾過し、MeOH及び水で洗浄して触媒をクエンチした。濾液を真空中で濃縮して、生成物及び出発物質の混合物として淡黄色の油を得た。混合物をメタノール(20mL)中に溶解し、窒素でフラッシュし、水酸化パラジウム(20%w/wを1g、1.424mmol)を含有するフラスコに添加した。反応混合物を水素の大気圧下で48時間攪拌した。混合物をセライトカートリッジを通して濾過し、MeOH及び水で洗浄して触媒をクエンチした。濾液を真空中で濃縮して、淡黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー(4g SiO₂、ヘプタン中0~100%のEtOAc)による精製により、白色の固体としてrac-(2S, 3S, 4S, 5R)-4, 5-ジメチル-3-(2, 2, 7-トリフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(740.5mg、35%)、及び主要な立体異性体として(2S, 3S, 4S, 5R)-4, 5-ジメチル-3-(2, 2, 7-トリフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキシレートを得た。ESI-MS m/z 計算値 400.07455、保持時間：1.1分、質量イオン化なし。

10

20

30

40

50

【0474】

ステップ3：

カリウムtert-ブトキシド(650mg、5.793mmol)を、2-MeTHF(10mL)中のrac-(2S, 3S, 4S, 5R)-4, 5-ジメチル-3-(2, 2, 7-トリフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(740.5mg、1.850mmol)の氷冷攪拌溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと1N NaOHとの間で分配した。有機相を分離し、1M NaOH(×2)で洗浄した。合わせた有機抽出物をWhatman 1PS疎水性相分離濾紙に通した。濾液を真空中で濃縮して、黄色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー(12g SiO₂、ヘプタン中で、水中2%のNH₄OHを含有する0~100%の3:1のEtOAc:EtOH(28~30%のNH₃ベース))による精製により、rac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(517.9mg、27%)を得た。ESI-MS m/z 計算値412.09454、実測値411.0 (M-1)⁻；保持時間：0.66分。

【0475】

ステップ4：

塩化オキサリル(70.45μL、0.808mmol)を、2-MeTHF(5mL)中のrac-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(172.6mg、0.282mmol)及びDMF(10.07μL、0.130mmol)の氷冷溶液に慎重に添加した。反応混合物を攪拌し、30分間かけて周囲温度まで温めた。混合物を真空中で濃縮した。

2-MeTHF (5 mL) 中に溶解した残渣を、2-MeTHF (5 mL) 中の4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (60.40 mg、0.353 mmol) 及び Et₃N (201.4 µL、1.445 mmol) の氷冷攪拌溶液に添加した。反応混合物を攪拌し、18時間かけて周囲温度まで温めた。混合物を水 (5 mL) でクエンチし、層を分離した。水層を EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Whatman 1PS疎水性相分離濾紙に通した。濾液を真空中で濃縮して、油状物 (182.8 mg) を得た。フラッシュクロマトグラフィー (12 g SiO₂、ヘプタン中0~50%のEtOAc) による精製により、rac-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (28.6 mg、13%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.77-8.66 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 3.99 (dd, J=10.7, 8.0 Hz, 1H), 2.78 (p, J=7.6 Hz, 1H), 1.91-1.61 (m, 3H), 1.48 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.99-0.86 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 546.1425、実測値 547.2 (M+1)⁺、545.2 (M-1)⁻; 保持時間: 1.06分。

10

20

30

40

50

【0476】

ステップ5:

rac-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (28.6 mg、0.037 mmol) のエナンチオマーを、Berger Instrument社のMinigram SFC装置で、Phenomenex, Inc.のLux Cellulose-2カラム、5 µm粒径、25 cm×10 mm (移動相: 50%メタノール (20 mM NH₃を補充)、50% CO₂; 流量: 75 mL/分、システム圧力: 100 bar) を使用するキラルSFCにより精製して、以下を得た。

【0477】

第1の溶出異性体 (rt=2.38分): rel-4-((2S, 3R, 4R, 5S)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (12.4 mg、98%)。ESI-MS m/z 計算値 546.1425、実測値 547.1 (M+1)⁺、545.2 (M-1)⁻; 保持時間: 3.68分。

【0478】

第2の溶出異性体 (rt=3.15分): rel-4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (11.5 mg、100%)。ESI-MS m/z 計算値 546.1425、実測値 547.2 (M+1)⁺、545.2 (M-1)⁻; 保持時間: 3.68分。

【0479】

ステップ6:

メタノール性アンモニア (7 Mを200 µL、1.400 mmol) を、メタノール (1 mL) 中のrel-4-((2S, 3R, 4R, 5S)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (12.4 mg、0.023 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を密封し、周囲温

度で20時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。WatersのX-bridge C18 OBDカラム(150×19mm、粒径5mm)を使用する逆相HPLC-MS(移動相:水中アセトニトリル(0.1%水酸化アンモニウムを補充)、流量:19mL/分、カラム温度:25℃)による精製により、白色の固体としてrel-4-(2S, 3R, 4R, 5S)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(209、2.9mg、24%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.61(s, 1H), 8.47(d, J=5.5Hz, 1H), 8.15(dd, J=5.5, 2.3Hz, 1H), 7.92(d, J=2.2Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.01(d, J=8.8Hz, 1H), 6.72(d, J=8.9Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 5.11(d, J=10.6Hz, 1H), 4.20(q, J=7.0Hz, 2H), 3.94(dd, J=10.7, 8.0Hz, 1H), 2.74(p, J=7.6Hz, 1H), 1.69(d, J=1.2Hz, 3H), 1.45(t, J=7.0Hz, 3H), 0.90(dd, J=7.6, 2.3Hz, 3H) ppm. ¹⁹F NMR(376MHz, クロロホルム-d) δ -49.35(d, J=5.1Hz), -74.60 ppm. ESI-MS m/z 計算値531.1429、実測値532.1(M+1)⁺、530.1(M-1)⁻; 保持時間:3.58分。

【0480】

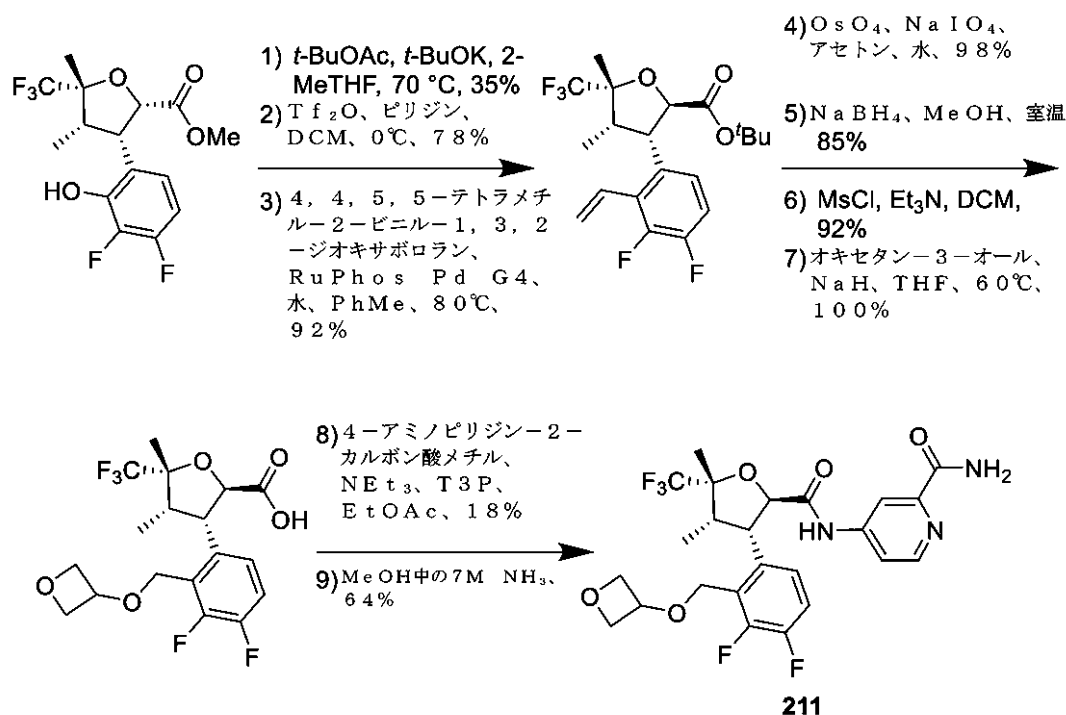
rel-4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(7-エトキシ-2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(210、11.5mg、0.021mmol)(SFC分離からの第2の溶出異性体)を同じ方法で処理した。

【0481】

実施例26

4-(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-(オキセタン-3-イルオキシ)メチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(211)

【化88】



10

20

30

40

50

ステップ1:

カリウム *tert*-ブトキシド (4.6 g、40.99 mmol) を、2-MeTHF (100 mL) 中の (2S, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (実施例 2、ステップ 2 の生成物、10 g、28.23 mmol) 及び *t*-BuOAc (10 mL、119.0 mmol) の溶液に一度に添加した。反応混合物を、70 °C まで加熱し、1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、黄色の固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (240 g SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 20 % の EtOAc) による精製により、白色の固体として (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 *tert*-ブチル (4.16 g、35 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.40 (s, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.5, 5.9, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 10.2, 8.8, 7.5 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 2.71 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 3H), 1.27 (s, 9H), 0.70 (td, J = 4.5, 2.3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* 計算値 396.136、実測値 395.4 (M - 1)⁻; 保持時間: 1.04 分。

10

【0482】

ステップ2:

Tf₂O (DCM 中 1 M を 5 mL、5.0 mmol) を、DCM (15 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 *tert*-ブチル (1.78 g、4.132 mmol) 及びピリジン (700 µL、8.655 mmol) の溶液に滴加した。反応混合物を 0 °C で 2 時間攪拌した。混合物を DCM (100 mL) で希釈した。有機相を分離し、水 (80 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 100 % の EtOAc) による精製により、淡黄色結晶性固体として (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 *tert*-ブチル (1.702 g、78 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (td, J = 9.4, 7.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 5.15 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.3, 7.4 Hz, 1H), 2.68 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 0.77 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* 計算値 528.08527、保持時間: 1.22 分、質量イオン化なし。

20

30

【0483】

ステップ3:

(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) オキシ) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 *tert*-ブチル (3.5 g、6.094 mmol)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - ビニル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (3.6 mL、21.22 mmol)、Cs₂CO₃ (4.3 g、13.20 mmol)、及び RuPhos Pd G4 (750 mg、0.882 mmol) の混合物をトルエン (60 mL) 及び水 (5 mL) 中に懸濁させた。得られた懸濁液を 80 °C で 5 時間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、MTBE (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。水層を MTBE (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、暗褐色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (12 g SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 40 % の E

40

50

t O A c、次いで12 g S i O₂、ヘプタン中0～100%のE t O A c)による精製により、(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ビニルフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (2.42 g、92%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 7.35 (d t, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d d d, J = 9.0, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 6.78 (d d, J = 17.7, 11.6 Hz, 1H), 5.76 (d d d, J = 11.5, 1.6, 0.6 Hz, 1H), 5.65 (d t, J = 17.7, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 (t d, J = 11.0, 7.5 Hz, 1H), 2.67 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 3H), 1.24 (s, 9H), 0.70 (d q, J = 7.5, 2.3 Hz, 3H) ppm. ESI - MS m/z 計算値 406.15674、保持時間: 1.19分、質量イオン化なし。

10

【0484】

ステップ4:

NaIO₄ (350 mg、1.636 mmol) 及びOsO₄ (0.3 mmol/gを400 mg、0.120 mmol)を、アセトン (2 mL) 及び水 (500 μL) 中の (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ビニルフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (140 mg、0.270 mmol) の溶液に窒素雰囲気下で連続的に添加した。反応混合物を周囲温度で20時間攪拌した。混合物をMTBE (25 mL) と水 (25 mL) との間で分配した。水相を分離し、MTBE (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油として (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ホルミルフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (111 mg、98%)を得て、これを静置すると淡黄色の固体に固化し、これを更に精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10.41 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.78 (d t, J = 10.1, 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d d, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.66 (d d, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 3H), 1.24 (s, 9H), 0.69 (d d, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm. ESI - MS m/z 計算値 408.136、保持時間: 1.11分、質量イオン化なし。

20

30

【0485】

ステップ5:

NaBH₄ (35 mg、0.925 mmol)を、MeOH (5 mL) 中の (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ホルミルフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (200 mg、0.490 mmol) の溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL) とDCM (30 mL) との間で分配した。水相を分離し、DCM (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g S i O₂、ヘプタン中0～100%のE t O A c) による精製により、無色の油として (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 t e r t - ブチル (183 mg、85%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) δ 7.36 (d t, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d d d, J = 9.1, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.61 (d d d, J = 12.4, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.52 (d d d, J = 12.3, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 4.23 (d d, J = 11.0, 7.4 Hz, 1H), 2.77 (

40

50

h, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 0.72 (dt, $J = 7.5$, 2.5 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 410.15164、保持時間: 1.02分、質量イオン化なし。

【0486】

ステップ6:

メタンスルホニルクロリド (40 μL 、0.517 mmol) を、DCM (1.5 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (60 mg、0.146 mmol) 及び Et₃N (50 μL 、0.3587 mmol) の溶液に 0 °C で滴加した。反応混合物を周囲温度まで温め、2 時間攪拌した。混合物を DCM (15 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (15 mL) で洗浄した。水相を分離し、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) フェニル - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (90 mg、92%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) δ 7.50 (dt, $J = 10.0$, 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 5.06 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.96 (dd, $J = 12.3$, 1.7 Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 12.2$, 2.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.24 (s, 9H), 0.73 - 0.69 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 488.1292、保持時間: 1.16分、質量イオン化なし。

10

20

【0487】

ステップ7:

THF (2 mL) 中のオキセタン - 3 - オール (40 μL 、0.630 mmol) 及び NaH (25 mg、0.625 mmol) の攪拌懸濁液を周囲温度で 15 分間攪拌した。(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) フェニル - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (90 mg、0.134 mmol) を懸濁液に添加した。混合物を 60 °C に 16 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) で希釈した。混合物を 1 M HCl で pH 4 に酸性化した。水相を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、暗褐色の油として (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) メチル) フェニル - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (71 mg、100%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 410.11526、実測値 411.5 (M + 1)⁺、409.4 (M - 1)⁻; 保持時間: 0.56分。

30

【0488】

ステップ8:

EtOAc 中の T3P (200 μL 、0.673 mmol) を、EtOAc (4 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) メチル) フェニル - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (95 mg、0.171 mmol)、4 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (35 mg、0.230 mmol)、及び Et₃N (100 μL 、0.718 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。水相を分離し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 g SiO₂、ヘ

40

50

ブタン中0～100%のEtOAc)による精製により、無色の油として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((オキセタン-3-イルオキシ)メチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(20mg、18%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.65(s, 1H), 8.57(d, J=5.5Hz, 1H), 8.36(d, J=2.1Hz, 1H), 7.85(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.48(q, J=9.1Hz, 1H), 7.31(dd, J=9.2, 4.4Hz, 1H), 5.17(d, J=10.4Hz, 1H), 4.68-4.60(m, 3H), 4.60-4.52(m, 2H), 4.42-4.33(m, 3H), 3.87(s, 3H), 2.82(t, J=7.6Hz, 1H), 1.65(s, 3H), 0.74(d, J=7.4Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値544.16327、実測値545.6(M+1)⁺、543.5(M-1)⁻; 保持時間: 0.9分。

10

【0489】

ステップ9:

MeOH中のアンモニア(7Mを1mL、7.0mmol)を、窒素雰囲気下で4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((オキセタン-3-イルオキシ)メチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(20mg、0.03490mmol)に添加した。反応物を周囲温度で20時間、密封管中で攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をヘプタンで粉碎し、DCMと共沸させて、白色の固体として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-((オキセタン-3-イルオキシ)メチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(211、12.2mg、64%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.61(s, 1H), 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 8.27(d, J=2.2Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.83(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.48(q, J=9.0Hz, 1H), 7.31(dd, J=8.8, 4.5Hz, 1H), 5.16(d, J=10.4Hz, 1H), 4.74-4.48(m, 5H), 4.45-4.28(m, 3H), 2.88-2.76(m, 1H), 1.65(s, 3H), 0.75(d, J=7.4Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値529.16364、実測値530.6(M+1)⁺、528.5(M-1)⁻; 保持時間: 3.0分。

20

30

【0490】

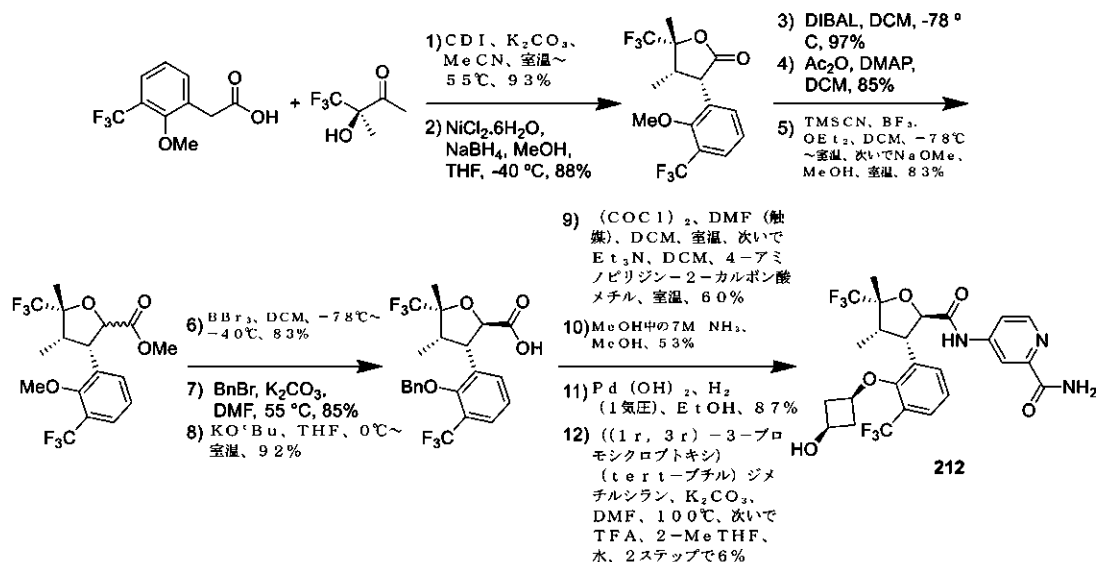
実施例27

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1s, 3R)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(212)

40

50

【化 8 9】



10

30

40

50

ステップ 1 :

火炎乾燥したフラスコ内で、アルゴン雰囲気下で、CDI (152 mg、0.937 mmol) を MeCN (5 mL) 中に溶解し、混合物を加熱し、50°C で 30 分間攪拌した。2-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (中間体 E、200 mg、0.854 mmol) を添加し、混合物を 50°C で 1 時間加熱した。(R)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-オン (中間体 C、133 mg、0.852 mmol) 及び K₂CO₃ (154 mg、1.114 mmol) を、加熱条件下で反応混合物に連続的に添加した。反応物を 50°C で 16 時間攪拌した。混合物を周囲温度まで冷却し、水と EtOAc (50 mL) との間で分配した。有機層を分離し、2N HCl (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の固体として (R)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)フラン-2(5H)-オン (280 mg、93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.82 (s, 3H) ppm.

【0491】

ステップ 2 :

塩化ニッケル (II) 六水和物 (1.710 g、7.194 mmol) を、MeOH (250 mL) 及び THF (50 mL) 中の (R)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)フラン-2(5H)-オン (2.501 g、7.060 mmol) の攪拌及び以前に脱気した溶液に -40°C で添加した。NaBH₄ (1.405 g、37.14 mmol) を少量ずつ添加し、反応混合物を -40°C で 10 分間攪拌した。更なる量の NiCl₂ (4×1 当量) 及び NaBH₄ (4×5 当量) を少量ずつ添加した。反応が完了したら、混合物を NH₄Cl 溶液 (100 mL) の添加によりクエンチし、DCM (100 mL) で希釈した。反応混合物を周囲温度まで温め、窒素下で 30 分間攪拌した。水相を分離し、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色ゴム状物として (3S, 4S, 5R)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン (2.204 g、88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.61 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dq, J = 7.8, 0.9 Hz,

z, 1 H), 4.62 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.00 (dq, J = 9.3, 7.5 Hz, 1 H), 1.75 (q, J = 1.2 Hz, 3 H), 0.80 (dq, J = 7.5, 2.4 Hz, 3 H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 356.08472、実測値 355.3 (M-1)⁻; 保持時間: 1.04 分。

【0492】

ステップ 3:

DIBAL (DCM 中 1 M 溶液を 4.4 mL、4.400 mmol) を、窒素雰囲気下、-78℃で、DCM (75 mL) 中の (3S, 4S, 5R)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)ジヒドロフラン-2(3H)-オン (1.04 g、2.511 mmol) の攪拌溶液に 5 分間かけて滴加した。反応混合物を 20 分間攪拌した。更なる分量の DIBAL (DCM 中 1 M 溶液を 2.5 mL、2.500 mmol) を 5 分間かけて滴加し、反応混合物を窒素雰囲気下、-78℃で更に 15 分間攪拌した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) の添加によりクエンチした。混合物を DCM (10 mL) で希釈し、周囲温度まで温め、窒素雰囲気下で更に 30 分間攪拌した。相分離が得られるまで、混合物を 1 M HCl (約 10 mL) で希釈した。水相を分離し、DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、透明な無色ゴム状物として (3S, 4S, 5R)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-オール (912 mg、97%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.54 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.50-7.45 (m, 1 H), 7.21 (td, J = 7.9, 0.9 Hz, 1 H), 5.85 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.95 (p, J = 7.8 Hz, 1 H), 1.67 (q, J = 1.2 Hz, 3 H), 0.80 (dq, J = 7.7, 2.2 Hz, 3 H) ppm; アルコール OH は観察されず。ESI-MS m/z 計算値 358.10037、実測値 357.4 (M-1)⁻; 保持時間: 0.98 分。

10

20

【0493】

ステップ 4:

Ac₂O (1.15 mL、12.19 mmol) を、DCM (40 mL) 中の (3S, 4S, 5R)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-オール (1.964 g、4.057 mmol) 及び DMAP (542 mg、4.437 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を 30 分間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (6 mL) 及び水 (4 mL) の添加によりクエンチした。水相を分離し、DCM (2×15 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油として (3S, 4S, 5R)-3-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-イルアセテート (1.907 g、85%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.55 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.22 (td, J = 7.8, 0.9 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.96 (p, J = 7.8 Hz, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.65 (q, J = 1.2 Hz, 3 H), 0.83 (dq, J = 7.6, 2.1 Hz, 3 H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 400.11093、保持時間: 1.08 分、質量イオン化なし。

30

40

【0494】

ステップ 5:

TMSCN (1.1 mL、8.249 mmol) 及び BF₃·(OEt)₂ (3 mL、

50

24.31 mmol) を、窒素雰囲気下、 -78°C で DCM (30 mL) 中の (3S, 4S, 5R) - 3 - (2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-イルアセテート (1.963 g、3.531 mmol) の攪拌溶液に5分間かけて連続的に滴加した。反応混合物を、 -78°C で30分間攪拌した。混合物を周囲温度まで温め、更に20分間攪拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (60 mL) の添加によりクエンチした。水相を分離し、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の固体として (3S, 4S, 5R) - 3 - (2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (1.620 g) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.62 (dd, $J=7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=7.8, 0.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=9.5, 8.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.92 (p, $J=7.7$ Hz, 1H), 1.66 (q, $J=1.2$ Hz, 3H), 0.78 (dt, $J=7.5, 2.3$ Hz, 3H) ppm.

10

【0495】

NaOMe (25% w/w を 2 mL、8.746 mmol) を、周囲温度で窒素雰囲気下で、MeOH (15 mL) 中の (3S, 4S, 5R) - 3 - (2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル (1.620 g) の攪拌溶液に2分間かけて滴加した。反応混合物を75分間攪拌した。混合物を飽和クエン酸水溶液 (20 mL) の添加によりクエンチし、15分間攪拌した。水相を分離し、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油として (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (1.474 g、83%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.56 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.23 (td, $J=7.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J=10.3, 8.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.81 (p, $J=7.7$ Hz, 1H), 1.64 (q, $J=1.1$ Hz, 3H), 0.76 (dq, $J=7.4, 2.3$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 400.11093、保持時間: 1.07 分、質量イオン化なし。

20

30

【0496】

ステップ6:

BBr_3 (ヘプタン中 1 M 溶液を 6 mL、6.0 mmol) を、 -78°C 、窒素雰囲気下で、DCM (30 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (1.470 g、2.938 mmol) の攪拌溶液に10分間かけて滴加した。反応混合物を、 -78°C で30分間、次いで -40°C で15分間攪拌した。別の分量の BBr_3 (ヘプタン中 1 M 溶液を 3 mL、3.0 mmol) を反応混合物に5分間かけて滴加し、これを -40°C で更に40分間攪拌した。 BBr_3 の最終分量 (1.5 mL の 1 M ヘプタン溶液、1.5 mmol) を5分間かけて滴加し、反応混合物を -40°C で更に15分間攪拌した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) を添加することによってクエンチした。水相を分離し、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中 0~80% の EtOAc) による精製により、オレンジ色の油として (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル) - 4, 5-ジメ

40

50

チル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(1.148 g、83%)を得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43(d, J=7.9 Hz, 2H), 7.04(td, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.80(q, J=4.7 Hz, 1H), 5.02(d, J=10.1 Hz, 1H), 4.26(dd, J=10.2, 7.8 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 2.90(p, J=7.5 Hz, 1H), 1.64(q, J=1.2 Hz, 3H), 0.77(dq, J=7.4, 2.4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値386.09528、実測値385.4(M-1)⁻; 保持時間: 0.94分。

【0497】

ステップ7:

臭化ベンジル(200 μL、1.682 mmol)を、DMF(3 mL)中の(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(510 mg、1.083 mmol)及びK₂CO₃(258 mg、1.867 mmol)の攪拌懸濁液に、55℃で窒素雰囲気下で一度に添加した。反応混合物を30分間攪拌した。次いで、混合物をEtOAc(30 mL)で希釈した。有機相を分離し、ブライン(30 mL)及び水(3×15 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン中0~20%のEtOAc)による精製により、透明な無色の油として(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(516 mg、85%)を得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.61(dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49(dddd, J=7.4, 6.5, 1.6 Hz, 3H), 7.45-7.41(m, 2H), 7.41-7.35(m, 1H), 7.27(d, J=8.3 Hz, 1H), 5.10(d, J=11.0 Hz, 1H), 4.93(d, J=10.5 Hz, 1H), 4.77(d, J=10.9 Hz, 1H), 4.21(dd, J=10.6, 7.9 Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 2.62(p, J=7.6 Hz, 1H), 1.31(d, J=1.1 Hz, 3H), 0.70(dq, J=7.4, 2.4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値476.14224、実測値475.4(M-1)⁻; 保持時間: 1.18分。

【0498】

ステップ8:

カリウムtert-ブトキシド(160 mg、1.426 mmol)を、THF(8 mL)中の(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル(500 mg、0.892 mmol)の攪拌溶液に0℃で窒素雰囲気下で一度に添加した。反応混合物を0℃で15分間、次いで周囲温度で45分間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、窒素雰囲気下で更なる量のカリウムtert-ブトキシド(70 mg、0.6238 mmol)を添加した。混合物を周囲温度まで温め、窒素雰囲気下で更に1時間攪拌した。混合物を、1M HCl上に注ぐことによってクエンチした。混合物をDCM(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-(ベンジルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(469 mg、92%)を得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.62(dddd, J=8.2, 4.1, 1.5 Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.34(m, 5H), 7.31-7.26(m, 1H), 5.15(d, J=11.2 Hz, 1H), 4.96(d, J=10.9 Hz, 1H), 4.74(d, J=11.3 Hz, 1H), 4.09(dd, J=11.0, 7.8 Hz, 1H), 2.62(p, J=7.6 Hz, 1H), 1.24(dd, J=2.4, 1.3 Hz, 3H), 0

． 69 (d q, $J = 7.3, 2.4 \text{ Hz}$, 3 H) ppm; 酸OHは観察されず。ESI-MS m/z 計算値 462.1266、実測値 461.4 ($M-1$)⁻; 保持時間: 0.71分。

【0499】

ステップ9及び10:

塩化オキサリル (70 μL 、0.802 mmol) を、周囲温度で窒素雰囲気下で、DCM (3 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (200 mg、0.350 mmol) 及び DMF (4 μL 、0.052 mmol) の攪拌溶液に2分間かけて滴加した。反応混合物を20分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、オレンジ色の油を得た。残渣をDCM (1.5 mL) 中に溶解し、DCM (1.5 mL) 中の4-アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (80 mg、0.526 mmol) 及び Et₃N (75 μL 、0.538 mmol) の攪拌溶液に窒素雰囲気下で周囲温度で滴加した。反応混合物を20分間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) でクエンチした。水相をDCM (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中0~50%のEtOAc) による精製により、ガラス状固体として4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (140 mg、60%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 596.1746、実測値 597.5 ($M+1$)⁺、595.5 ($M-1$)⁻; 保持時間: 1.12分。

【0500】

メタノール性アンモニア (7 Mを3 mL、21.00 mmol) を、MeOH (2 mL) 中の4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (140 mg) の溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で4.5時間攪拌した。メタノール性アンモニアの更なる部分 (7 Mを2 mL $\times$ 3、14.00 mmol) を添加し、反応が完了するまで混合物を室温で攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、ガラス状固体として4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド (123 mg、53%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.52 - 8.48 (m, 2H), 8.19 (dd, $J = 5.5, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.31 (tt, $J = 5.4, 3.2 \text{ Hz}$, 3H), 7.25 - 7.22 (m, 2H), 5.20 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J = 11.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 2.60 (p, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.74 - 0.67 (m, 3H) ppm; アミドNH及びNH₂は観察されず。ESI-MS m/z 計算値 581.1749、実測値 582.5 ($M+1$)⁺、580.5 ($M-1$)⁻; 保持時間: 1.07分。

【0501】

ステップ11:

4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド (120 mg、0.182 mmol) 及び Pd(OH)₂ (202 mg、0.288 mmol) を EtOH (5 mL) 中に懸濁させた。水素ガスを懸濁液に15分間通気した。反応混合物を窒素でパージし、メタノール (

10 mL) で希釈し、セライトのパッドを通して濾過し、メタノールで洗浄した。ろ過液を真空中で濃縮して、淡黄色の固体として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(94 mg、87%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.74 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=5.7, 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 5.15 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=11.2, 7.7 Hz, 1H), 2.94 (p, J=7.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J=1.1 Hz, 3H), 0.80 (dt, J=7.3, 2.4 Hz, 3H) ppm; アミドNH及びNH₂は観察されず。ESI-MS m/z 計算値491.12796、実測値492.5 (M+1)⁺、490.4 (M-1)⁻; 保持時間: 2.93分。

10

20

30

40

50

【0502】

ステップ12:

DMF (1 mL) 中の((1r, 3r)-3-ブロモシクロブトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(77 mg、0.290 mmol)の溶液を、窒素雰囲気下でDMF (2 mL) 中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(90 mg、0.152 mmol)及びK₂CO₃(84 mg、0.608 mmol)の懸濁液に一度に添加した。反応混合物を窒素下、100℃で16時間攪拌した。DMF (0.5 mL) 中のK₂CO₃(84 mg、0.608 mmol)及び((1r, 3r)-3-ブロモシクロブトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(77 mg、0.290 mmol)の両方の更なる部分を添加し、反応混合物を110℃で更に1時間45分間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、水(15 mL)の添加によりクエンチした。水相を分離し、EtOAc (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1s, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドを得た。ESI-MS m/z 計算値675.2563、実測値676.6 (M+1)⁺、674.5 (M-1)⁻; 保持時間: 1.27分。

【0503】

TFA (250 µL、3.245 mmol)を、2-MeTHF (3 mL)及び水(100 µL、5.551 mmol)中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1s, 3R)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドの溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。第2の分量の水(100 µL、5.551 mmol)及びTFA (250 µL、3.245 mmol)を添加し、反応混合物を更に1時間攪拌した。WatersのX-bridge C18カラム(150×19 mm、粒径5 mm)を使用する逆相HPLC(勾配: 水中37.9%~52.6%アセトニトリル(0.1%水酸化アンモニウムを補充)(9分間)、流量: 19 mL/分、試料をアセトニトリル中に溶解し、1 mL/分で注入)による精製により、オフホワイト固体として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(2-((1s, 3R)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(212、5.1 mg、6%)を得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (dd, J=5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=2.2, 0.7 Hz, 1

H), 7.89 (dd, $J=5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 5.13 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=10.3, 8.1$ Hz, 1H), 3.88 (p, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.74 (tt, $J=7.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.96 (dq, $J=11.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.91–2.77 (m, 2H), 2.29 (dq, $J=11.7, 7.9$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J=1.3$ Hz, 3H), 0.78 (dq, $J=7.4, 2.3$ Hz, 3H) ppm; アミドNH及びNH₂は観察されず。ESI-MS m/z 計算値561.16986、実測値562.6 ($M+1$)⁺、560.5 ($M-1$)⁻; 保持時間: 3.1分。

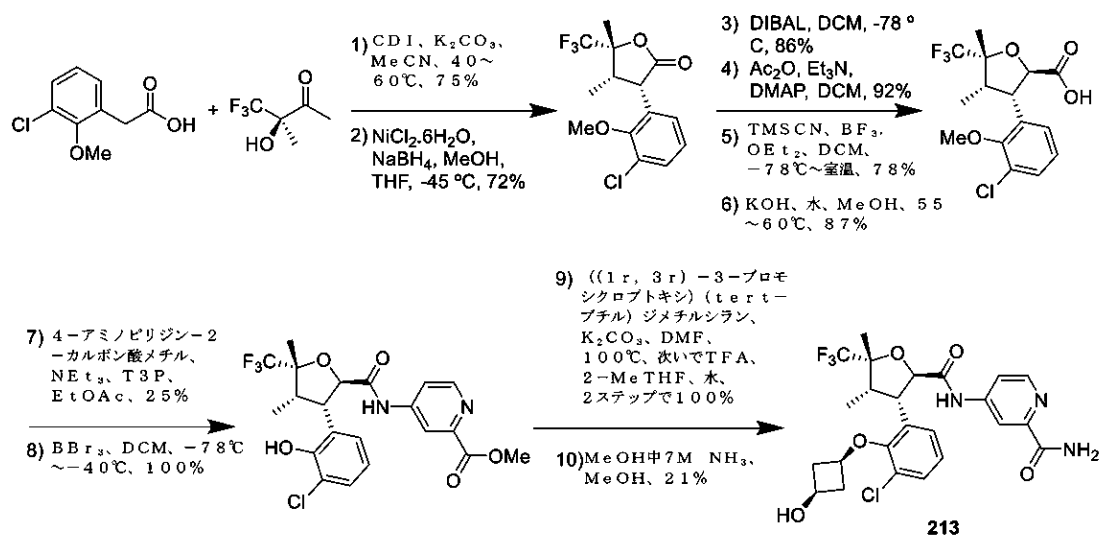
10

【0504】

実施例 28

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-クロロ-2-((1s, 3R)-3-ヒドロキシシクロブトキシ)フェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(213)

【化90】



20

30

ステップ 1:

40°Cでアセトニトリル(80 mL)中に溶解させた2-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)酢酸(中間体F、8.17 g、39.326 mmol)を、アセトニトリル(60 mL)中のCDI(7.8 g、48.104 mmol)の攪拌溶液に40°Cで5分間かけて添加した。反応混合物を30分間攪拌した。(R)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-オン(中間体C、7.6 g、48.686 mmol)及び炭酸カリウム(7.34 g、53.109 mmol)をこの反応混合物に連続的に添加し、これを60°Cで16時間攪拌した。混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル(100 mL)に溶解し、2N塩酸(100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色の固体(11.5 g)を得た。フラッシュクロマトグラフィー(300 g SiO₂、ヘプタン中0~90%のEtOAc)による精製により、白色の固体として(R)-3-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)フラン-2(5H)-オン(9 g、75%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.75 (d, $J=0.9$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値320.0427、実測値321.01 ($M+$)

40

50

1) $^{+}$; 318.9 (M-1) $^{-}$; 保持時間: 2.74 分。

【0505】

ステップ2:

塩化ニッケル (II) 六水和物 (2.55 g、10.728 mmol) を、MeOH (100 mL) 及び THF (30 mL) 中の (R)-3-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2 (5H)-オン (3.4 g、10.409 mmol) の攪拌し及び事前に脱気した溶液に -40°C で添加した。NaBH₄ (2 g、52.865 mmol) を30分間かけて少量ずつ添加し、反応混合物を -40°C で攪拌した。更なる量の NiCl₂ (1×1 当量及び 1×0.5 当量) 及び NaBH₄ (1×5 当量及び 1×2.5 当量) を少量ずつ添加した。反応が完了したら、混合物を、NH₄Cl 溶液 (30 mL) の添加によりクエンチした。反応混合物を周囲温度まで温め、窒素下で15分間攪拌した。水相を分離し、DCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として (3S, 4S, 5R)-3-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) ジヒドロフラン-2 (3H)-オン (2.93 g、72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.36 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.92 (dd, J=9.4, 7.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J=0.9 Hz, 3H), 0.81-0.78 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 322.0584、実測値 323.0 (M+1) $^{+}$; 保持時間: 2.79 分。

10

20

【0506】

ステップ3:

DIBAL (ヘキサン中 1 M 溶液を 37 mL、37.000 mmol) を、ジクロロメタン (100 mL) 中の (3S, 4S, 5R)-3-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) ジヒドロフラン-2 (3H)-オン (6.84 g、14.837 mmol) の攪拌溶液に -78°C で滴加した。反応混合物を -78°C で1時間攪拌した。混合物を、2 N 塩酸 (30 mL) の添加によりクエンチし、ジクロロメタン (100 mL) で希釈した。水層を分離し、ジクロロメタン (100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を 2 N 塩酸 (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として (3S, 4S, 5R)-3-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-オール (5.9 g、86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32-7.28 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.92-2.81 (m, 1H), 1.64-1.63 (m, 3H), 0.80 (td, J=4.8, 2.6 Hz, 3H) ppm; アルコール OH は観察されず。ESI-MS m/z 計算値 324.074、実測値 323.0 (M-1) $^{-}$; 保持時間: 2.55 分。

30

40

【0507】

ステップ4:

Ac₂O (2.813 g、2.6 mL、27.556 mmol) を、ジクロロメタン (40 mL) 中の (3S, 4S, 5R)-3-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-オール (5.9 g、13.627 mmol) 及びトリエチルアミン (2.759 g、3.8 mL、27.264 mmol) の溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を周囲温度で14時間攪拌した。混合物を、水 (30 mL) の添加によりクエンチした。混合物を周囲温度で30分間攪拌し、DCM (60 mL) で希釈した。有機相を分離し、2 N 塩酸 (20 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2×20 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ

50

(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として(3S, 4S, 5R) - 3 - (3-クロロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-イルアセテート(6.15 g、92%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32-7.27 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.58 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.62 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 0.85-0.82 (m, 3H) ppm.

【0508】

ステップ5:

TMSCN (3.723 g、5.1 mL、37.528 mmol) 及び $\text{BF}_3 \cdot (\text{OEt})_2$ (5.405 g、4.7 mL、38.083 mmol) を、アルゴン下-78℃で、ジクロロメタン(40 mL)中の(3S, 4S, 5R) - 3 - (3-クロロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-イルアセテート(6.150 g、12.576 mmol)の攪拌溶液に連続的に添加した。反応混合物を-78℃で1時間、周囲温度で14時間攪拌した。混合物を炭酸ナトリウム溶液(100 mL)に注ぎ、ジクロロメタン(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油として(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3-クロロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル(4.99 g、78%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.37 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.02 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=10.1, 8.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.86 (m, $J=7.8$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.81-0.77 (m, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -74.5 (s, 3F) ppm.

【0509】

ステップ6:

メタノール(5 mL)及び水(1 mL)の混合物中の(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3-クロロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニトリル(325 mg、0.730 mmol)及び水酸化カリウム(140 mg、2.495 mmol)の攪拌混合物を、55℃で14時間加熱した。更なる量の水酸化カリウム(164 mg、2.923 mmol)を混合物に添加し、これを60℃で更に8時間攪拌した。メタノールを真空中で除去し、残渣を水(10 mL)で希釈した。水性抽出物をMTBE(5 mL)で抽出し、6N塩酸(3 mL)で酸性化し、MTBE(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(5 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として(2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3-クロロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(265 mg、87%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.32 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=10.5, 7.8$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=5.5$ Hz, 3H), 2.76 (td, $J=15.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.76 (td, $J=4.8, 2.4$ Hz, 3H) ppm; 酸OHは観察されず。 ^{19}F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -74.4 (s, 3F) ppm. ESI-MS m/z 計算値352.0689、実測値351.0 (M-1)⁻; 保持時間: 2.51分。

【0510】

ステップ7:

T 3 P (240 μ L、EtOAc 中 50 重量%) を、EtOAc (1 mL) 中の (2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (105 mg、0.253 mmol) 及び Et₃N (140 μ L、1.0 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を 30 分間攪拌した。EtOAc (1 mL) 中の 4 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (57 mg、0.375 mmol) の懸濁液を一度に添加し、反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) に注ぎ、DCM (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 0 ~ 50 % の EtOAc) による精製により、オフホワイト色の固体として 4 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (34 mg、25 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 486.11694、実測値 487.5 (M+1)⁺、485.4 (M-1)⁻；保持時間：0.99 分。

10

【0511】

ステップ 8：

BBr₃ (ヘプタン中 1 M 溶液を 140 μ L、0.140 mmol) を、-78 °C で、DCM (1 mL) 中の 4 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (34 mg、0.063 mmol) の攪拌溶液に 2 分間かけて滴加した。反応物を -78 °C で 30 分間攪拌した。更なる量の BBr₃ (80 μ L の 1 M ヘプタン溶液、0.080 mmol) を 2 分間かけて滴加し、反応混合物を窒素下、-78 °C で更に 30 分間攪拌した。混合物を -40 °C まで温め、窒素下で更に 45 分間攪拌した。混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL) の添加によりクエンチした。混合物を DCM (約 5 mL) で希釈し、周囲温度まで温め、窒素下で 2 時間攪拌した。水相を分離し、DCM (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイト固体として 4 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (30 mg、100 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 472.1013、実測値 473.5 (M+1)⁺、471.4 (M-1)⁻；保持時間：0.89 分。

20

30

【0512】

ステップ 9：

DMF (0.5 mL) 中の ((1 r, 3 r) - 3 - ブロモシクロブトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (45 mg、0.170 mmol) の溶液を、DMF (1 mL) 中の 4 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (3 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (50 mg、0.08671 mmol) 及び K₂CO₃ (48 mg、0.347 mmol) の懸濁液に 2 回に分けて添加した。反応混合物を窒素下、100 °C で 16.5 時間攪拌した。混合物を、水 (10 mL) 及び飽和 NH₄Cl 水溶液 (3 mL) の添加によりクエンチした。反応混合物を DCM (3 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油として 4 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (2 - ((1 s, 3 R) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロブトキシ) - 3 - クロロフェニル) - 4, 5 - ジメチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチルを得た。

40

【0513】

TFA (150 μ L、1.947 mmol) を、2-MeTHF (1 mL) 及び水 (50 μ L、2.775 mmol) の混合物中の 4 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 3 - (

50

2-((1s, 3R)-3-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)cyclopropyl)-3-cyclopropylphenyl)-4,5-dimethyl-5-(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-2-carboxamide) picolinic acid methyl ester solution to which was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours 45 minutes. A further amount of water (50 μ L, 2.775 mmol) and TFA (150 μ L, 1.947 mmol) was added, and the reaction mixture was further stirred for 75 minutes. The mixture was saturated with sodium carbonate aqueous solution (10 mL) and extracted with DCM (3 $\times$ 10 mL). The combined organic extracts were dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated under vacuum, leaving a residual DMF-containing, orange-colored oil as 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-cyclopropyl-2-((1s, 3R)-3-hydroxycyclopropyl)phenyl)-4,5-dimethyl-5-(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-2-carboxamide) picolinic acid methyl ester (48 mg, 100%). ESI-MS m/z calculated 542.1431, measured 543.5 ($M+1$)⁺, 541.5 ($M-1$)⁻; retention time: 0.91 min.

10

[0514]

Step 10:

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-cyclopropyl-2-((1s, 3R)-3-hydroxycyclopropyl)phenyl)-4,5-dimethyl-5-(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-2-carboxamide) picolinic acid methyl ester (46.69 mg, 0.043 mmol) was dissolved in methanol (7 mL) and acetic acid (500 μ L, 3.500 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum, leaving an orange-colored oil. Waters X-Bridge C18 column (150 $\times$ 1.9 mm, particle size 5 mm) was used for reversed-phase HPLC (gradient: water 37.9% to 52.6% acetonitrile (0.1% acetic acid) over 9 min), flow rate: 1.9 mL/min, sample was dissolved in acetonitrile and injected (1 mL/min) for purification. The purified product was obtained as 4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3-cyclopropyl-2-((1s, 3R)-3-hydroxycyclopropyl)phenyl)-4,5-dimethyl-5-(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-2-carboxamide) picolinic acid methyl ester (213, 4.9 mg, 21%). ¹H NMR (400 MHz, Me_2SO-d_6) δ 8.49 (dd, $J=5.5, 0.7$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J=2.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=5.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=10.6, 7.8$ Hz, 1H), 4.06 (tt, $J=7.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.78 (tt, $J=7.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.94-2.76 (m, 3H), 2.30 (dt, $J=11.3, 7.8$ Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.69 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 0.80 (dt, $J=7.3, 2.4$ Hz, 3H) ppm; alcohol OH, amide NH and NH_2 are not observed. ESI-MS m/z calculated 527.1435, measured 528.5 ($M+1$)⁺, 526.5 ($M-1$)⁻; retention time: 2.99 min.

20

30

[0515]

40

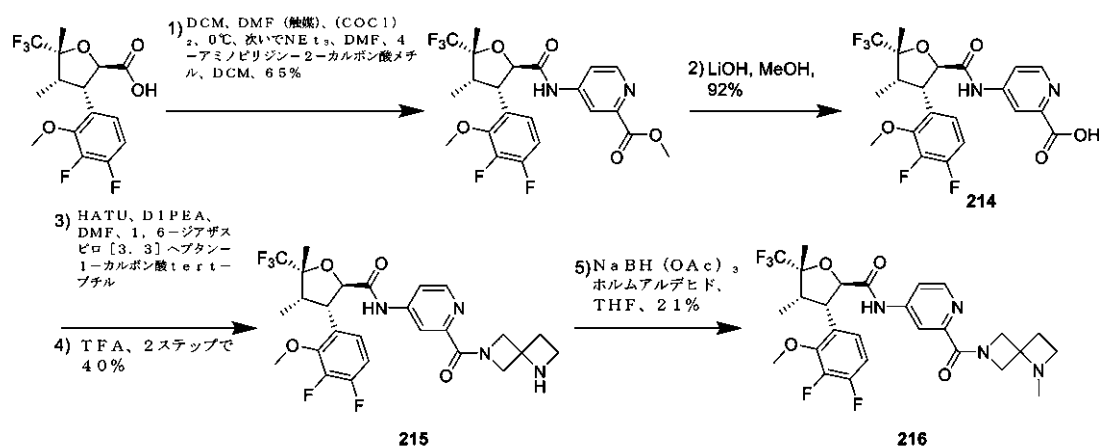
Example 29

4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-difluoro-2-methoxyphenyl)-4,5-dimethyl-5-(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-2-carboxamide) picolinic acid (214), (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-(1,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridin-4-yl)-3-(3,4-difluoro-2-methoxyphenyl)-4,5-dimethyl-5-(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-2-carboxamide (215) and (2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-difluoro-2-methoxyphenyl)-4,5-dimethyl-N-(2-(1-methyl-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-yl)pyridin-4-yl)-5-(trifluoromethyl)tetrahydrofuran-2-carboxamide (2

50

16)

【化91】



10

20

30

40

50

ステップ1:

塩化オキサリル (1.5 mL、17.20 mmol) を、DCM (50 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (実施例2、ステップ5の生成物、2.08 g、5.460 mmol) 及び DMF (200 µL、2.583 mmol) の溶液に 0°C で慎重に添加した。反応混合物を 30 分間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を DCM (40 mL) で希釈し、DCM (30 mL) 中の 4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (1 g、6.572 mmol) 及び Et₃N (4.0 mL、28.70 mmol) の溶液に 0°C で滴加した。反応物を 10 分後に周囲温度まで温め、更に 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、層を分離した。水層を DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色残渣を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 0~100% の EtOAc) による精製により、オフホワイト色泡状物として 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (1.83 g、65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.1, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 3.0 Hz, 6H), 2.76 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.79 (dq, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 488.13705、実測値 489.8 (M+1)⁺、486.9 (M-1)⁻; 保持時間: 0.97 分。

【0516】

ステップ2:

2 M LiOH (3.767 mL、7.534 mmol) を、MeOH (10 mL) 中の 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジメチル-5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリン酸メチル (1.84 g、3.767 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で 48 時間攪拌した。混合物を、1 M の HCl (20 mL) の添加によりクエンチした。混合物を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイト固体として 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4, 5-ジ

メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸(1.65 g、92%)を得て、これを次のステップで更に精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値474.1214、実測値475.2 (M+1)⁺、473.1 (M-1)⁻；保持時間：0.66分。

【0517】

30 mgの試料を逆相分取HPLC(塩基性溶離液)により更に精製して、白色の固体として4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸(214、11.2 mg、34%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 5.11 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=10.2, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.77 (p, J=7.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.80-0.64 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値474.1214、実測値475.2 (M+1)⁺、473.2 (M-1)⁻；保持時間：2.41分。

10

【0518】

ステップ3:

1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボン酸tert-ブチル(42 mg、0.211 mmol)に、DMF(1 mL)中の4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸(50 mg、0.105 mmol)、HATU(80 mg、0.211 mmol)、及びDIPEA(55 μL、0.316 mmol)のストック溶液を添加した。混合物を温室で周囲温度で一晩撹拌した。混合物を水(4 mL)とEtOAc(2 mL)との間で分配した。相分離カートリッジに通過させることによって有機相を分離した。有機抽出物を窒素流下で40℃で濃縮して、6-((4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリノイル)-1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボン酸tert-ブチルを得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

20

30

【0519】

ステップ4:

TFA(1 mL)を粗製6-((4-((2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリノイル)-1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボン酸tert-ブチルに添加し、この反応混合物を周囲温度で5分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。逆相分取HPLC(酸性溶離液)による精製により、(2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-(1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4, 5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)(215、40 mg、2ステップで52%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 9.19-8.96 (m, 2H), 8.50 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 7.80 (dt, J=5.0, 2.3 Hz, 1H), 7.21-7.10 (m, 2H), 5.07 (dd, J=21.3, 11.2 Hz, 2H), 4.83 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=11.9, 1.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J=12.1, 1.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=10.2, 7.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J=2.0 Hz, 3H), 3.81-3.74 (m, 2H), 2.77 (p, J=7.4 Hz, 1H), 2.68 (t, J=8.3 Hz

40

50

z, 2H), 1.60 (s, 3H), 0.73 (d, J=7.2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 554.509、実測値 555.37 (M+1)⁺、553.42 (M-1)⁻; 保持時間: 2.81分

【0520】

ステップ5:

ホルムアルデヒド (37%水溶液、4 μL、0.05 mmol) 及び STAB (26 mg、0.13 mmol) を、THF (1 mL) 中の (2R, 3S, 4S, 5R)-N-(2-(1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (トリフルオロ酢酸塩) (35 mg、0.05 mmol) の溶液に連続的に添加した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 mL) と EtOAc (1 mL) との間で分配した。有機相を分離し、SCXカートリッジ (50 mg、MeOHで予め湿潤させた) 上に装填した。カートリッジを MeOH (1 mL) で洗浄し、次いで、MeOH 中の 7M NH₃ で溶出した。塩基性溶離液を減圧下で濃縮し、MeCN 及び水中に再溶解し、一晚凍結乾燥させて、白色の固体として (2R, 3S, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (216、6.1 mg、21%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 5.08 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=22.1, 10.3 Hz, 2H), 4.00 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J=2.0 Hz, 3H), 3.00 (h, J=6.5 Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.24 (d, J=3.0 Hz, 5H), 1.60 (s, 3H), 0.73 (d, J=7.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z 計算値 568.536、実測値 569.38 (M+1)⁺; 保持時間: 2.84分。

【0521】

以下の化合物は、アミドカップリングステップ3で、異なるアミンカップリングパートナーを使用したことを除いて、実施例29に記載の方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ3からの生成物を逆相分取 HPLC によって精製し、ステップ4及び5は省略された。

10

20

30

40

50

【表 6 8】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
217	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-ヒドロキシ-N-メチルピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 503.1479、実測値 504.1(M+1) ⁺ ;保持時間:3.16 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.76(s,1H),8.49(d,J=5.7Hz,1H),7.96(d,J=2.1Hz,1H),7.73(dd,J=5.7,2.2Hz,1H),7.16(qd,J=9.3,6.5Hz,2H),5.12(d,J=10.2Hz,1H),4.26(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),3.28(s,3H),2.77(p,J=7.5Hz,1H),1.60(s,3H),0.73(dd,J=7.4,2.4Hz,3H)ppm;アルコール OH は観察されず。
218	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 555.117926、実測値 556.3(M+1) ⁺ , 554.1(M-1);保持時間:3.16 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.47(d,J=5.6Hz,1H),7.91(t,J=2.2Hz,1H),7.67(dt,J=5.6,2.0Hz,1H),7.23-7.11(m,2H),5.11(d,J=10.2Hz,1H),4.67-4.61(m,1H),4.50-4.44(m,1H),4.26(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),3.90(dd,J=13.8,1.4Hz,1H),3.79(dd,J=12.5,2.2Hz,1H),3.69(dt,J=12.7,1.5Hz,1H),3.59(dt,J=13.7,1.8Hz,1H),3.06(q,J=7.4Hz,1H),2.77(p,J=7.5Hz,1H),1.80(dd,J=9.0,2.6Hz,1H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.6Hz,3H)ppm.
219	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.3(M+1) ⁺ , 542.2(M-1);保持時間:3.05 分	
220	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 543.17926、実測値 544.3(M+1) ⁺ , 542.2(M-1);保持時間:3.05 分	
221	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-(2-ヒドロキシエチル)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 517.16364、実測値 518.2(M+1) ⁺ , 516.2(M-1);保持時間:3.15 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ

10

20

30

【0522】

以下の化合物は、アミドカップリングステップ3で、異なるアミンカップリングパートナーを使用し、ステップ5が省略されたことを除いて、実施例29に記載の方法と同様の方法を使用して作製した。

40

50

【表 69-1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
222	rel-(2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 556.2109、実測値 557.3(M+1) ⁺ ;保持時間:2.70 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(d,J=7.2Hz,1H),8.46(t,J=5.5Hz,1H), 7.96(t,J=2.6Hz,1H),7.70(td,J=5.3,2.1Hz,1H),7.22- 7.11(m,2H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.25(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.1Hz,3H),3.75- 3.35(m,4H),3.15(d,J=20.2Hz,1H),2.77(p,J=7.6Hz,1H),2.34-2.17(m,3H),2.00- 1.65(m,3H),1.60(s,3H),0.77- 0.69(m,3H)ppm.
223	rel-(2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 556.2109、実測値 557.2(M+1) ⁺ ;保持時間:2.70 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.46(t,J=5.5Hz,1H),7.96(s,1H), 7.74-7.66(m,1H),7.22- 7.10(m,2H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.28- 4.21(m,1H),3.95(d,J=2.1Hz,3H),3.76- 3.35(m,4H),3.18-3.04(m,1H),2.83- 2.71(m,1H),2.31-2.17(m,3H),2.00- 1.67(m,3H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.4Hz, 3H)ppm.
224	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 542.19525、実測値 543.2(M+1) ⁺ ,541.2(M-1);保持時間:3.04 分	
225	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-(1,6-ジアザスビロ[3.3]ヘプタン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 554.19525、実測値 555.3(M+1) ⁺ ,553.2(M-1);保持時間:3.42 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.78(s,1H),8.86(s,1H),8.65(s,1H),8.51(d,J=5.5Hz,1H),8.32(d,J=2.1Hz,1H),7.76(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.21- 7.10(m,2H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.66(s,2H),4.47- 4.39(m,2H),4.26(dd,J=10.2,7.7Hz,1H), 4.21- 4.13(m,2H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),2.78(p,J=7.6Hz,1H),2.58- 2.53(m,2H),1.60(s,3H),0.77- 0.68(m,3H)ppm.
226	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-(((S)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)メチル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 592.15482、実測値 593.3(M+1) ⁺ ,591.2(M-1);保持時間:3.41 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.79(s,1H),9.17(t,J=6.2Hz,1H),8.55(d,J=5.5Hz,1H),8.34(d,J=2.1Hz,1H),7.87(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.17(dd,J=10.3,6.7Hz,2H), 5.10(d,J=10.1Hz,1H),4.26(dd,J=10.3,7.7Hz,1H),4.02(s,1H),3.95(d,J=2.1Hz,3H), 3.83(q,J=12.4Hz,1H),3.71- 3.63(m,3H),2.82-2.65(m,2H),2.45- 2.33(m,1H),1.61(s,3H),0.79- 0.70(m,3H)ppm;塩 H 及びアミン NH は観察されず。

10

20

30

40

50

【表 6 9 - 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
227	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((1S,6R)-3,8-ジアザビシクロ[4.2.0]オクタン-8-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 568.21090、実測値 569.33(M+1) ⁺ ;保持時間:2.82 分	
228	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 554.51802、実測値 555.37(M+1) ⁺ 、 554.27(M-1) ⁻ ;保持時間:2.76 分	
229	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチル-N-((R)-ピロリジン-3-イル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 556.53402、実測値 557.37(M+1) ⁺ 、 555.37(M-1) ⁻ ;保持時間:2.72 分	
230	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-(2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 568.54502、実測値 569.33(M+1) ⁺ 、 568.13(M-1) ⁻ ;保持時間:2.84 分	
231	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-(2-(メチルアミノ)エチル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 530.49602、実測値 531.36(M+1) ⁺ 、 530.06(M-1) ⁻ ;保持時間:2.83 分	
232	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-((S)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 556.53402、実測値 557.37(M+1) ⁺ 、 555.57(M-1) ⁻ ;保持時間:2.76 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.71(s,1H),9.02(s,1H),8.58(s,1H),8.46(d,J=5.6Hz,1H),7.96(s,1H),7.64(dd,J=5.6,2.1Hz,1H),7.21-7.11(m,2H),5.11(d,J=10.2Hz,1H),4.25(dd,J=10.3,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),3.17(s,6H),2.98(d,J=11.6Hz,1H),2.77(p,J=7.4Hz,1H),1.60(s,3H),1.32(d,J=7.1Hz,3H),0.77-0.69(m,3H)ppm.
233	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-(((S)-2-メチルピロリジン-2-イル)メチル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 570.22655、実測値 571.43(M+1) ⁺ 、 570.48(M-1) ⁻ ;保持時間:2.92 分	

10

20

30

40

50

【表 6 9 - 3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
234	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチル-N-(2-(メチルアミノ)エチル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 544.52302、実測値 545.37(M+1) ⁺ 、 543.17(M-1) ⁻ ;保持時間:2.77 分	
235	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-((R)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 556.53402、実測値 577.37(M+1) ⁺ 、 555.37(M-1) ⁻ ;保持時間:2.75 分	
236	N-(アゼチジン-3-イル)-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 528.48002、実測値 529.31(M+1) ⁺ 、 527.21(M-1) ⁻ ;保持時間:2.84 分	
237	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 554.51802、実測値 555.32(M+1) ⁺ 、 552.97(M-1) ⁻ ;保持時間:2.84 分	
238	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((S)-ピロリジン-3-イル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 542.54702、実測値 543.37(M+1) ⁺ 、 541.12(M-1) ⁻ ;保持時間:2.84 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.77(s,1H),9.07(d,J=7.6Hz,1H),8.82-8.62(m,2H),8.53(d,J=5.5Hz,1H),8.31(d,J=2.1Hz,1H),7.87(dd,J=5.6,2.2Hz,1H),7.23-7.10(m,2H),5.10(d,J=10.3Hz,1H),4.61(p,J=6.4Hz,1H),4.26(dd,J=10.3,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),3.43-3.33(m,2H),3.28-3.18(m,2H),2.78(p,J=7.5Hz,1H),2.21(dq,J=14.7,7.5Hz,1H),2.01(dq,J=13.1,6.7Hz,1H),1.61(s,3H),0.78-0.69(m,3H)ppm.
239	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 554.51802、実測値 555.32(M+1) ⁺ 、 553.22(M-1) ⁻ ;保持時間:2.74 分	
240	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 554.51802、実測値 555.32(M+1) ⁺ 、 553.32(M-1) ⁻ ;保持時間:2.77 分	

10

20

30

40

50

【表 6 9 - 4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
241	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-(3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 570.551、実測値 571.38(M+1) ⁺ 、 569.33(M-1) ⁻ ;保持時間:2.79 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.72(d,J=3.5Hz,1H),8.87(s,2H),8.47(dd,J=9.1,5.6Hz,1H),8.01-7.90(m,1H),7.73-7.65(m,1H),7.22-7.10(m,2H),5.11(d,J=10.2Hz,1H),4.25(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.97-3.93(m,3H),3.80(s,1H),3.67(s,3H),3.52(s,1H),3.28(s,1H),3.18(s,1H),2.77(p,J=7.5Hz,1H),1.60(s,3H),1.33(s,3H),1.21(s,2H),0.73(d,J=7.4Hz,3H)ppm.
242	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S,4S)-4-メトキシピロリジン-3-イル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 572.5330、実測値 573.38(M+1) ⁺ 、 571.43(M-1) ⁻ ;保持時間:2.90 分	
243	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-((4aR,7aS)-オクタヒドロピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-4-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 584.544、実測値 585.38(M+1) ⁺ 、 583.63(M-1) ⁻ ;保持時間:2.76 分	
244	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((1S,5S)-3,6-ジアザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 582.572、実測値 583.43(M+1) ⁺ 、 581.18(M-1) ⁻ ;保持時間:2.77 分	
245	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-(3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 584.544、実測値 585.38(M+1) ⁺ 、 583.43(M-1) ⁻ ;保持時間:2.72 分	
246	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S,4R)-4-メトキシピペリジン-3-イル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 586.5600、実測値 587.38(M+1) ⁺ 、 585.18(M-1) ⁻ ;保持時間:2.96 分	

10

20

30

40

50

【表 6 9 - 5】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
247	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S,4S)-4-メトキシピロリジン-3-イル)-N-メチルピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 586.5600、実測値 587.43(M+1) ⁺ 、 586.88(M-1) ⁻ ;保持時間:2.80 分	
248	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((R)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 586.5600、実測値 587.38(M+1) ⁺ 、 585.33(M-1) ⁻ ;保持時間:2.79 分	
249	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-((R)-3-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 556.5340、実測値 557.37(M+1) ⁺ 、 555.32(M-1) ⁻ ;保持時間:2.75 分	
250	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((2R,5R)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 570.22655、実測値 571.43(M+1) ⁺ 、 569.18(M-1) ⁻ ;保持時間:2.79 分	
251	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-(((R)-ピペリジン-2-イル)メチル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 570.22655、実測値 571.38(M+1) ⁺ 、 570.48(M-1) ⁻ ;保持時間:2.88 分	
252	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S,5R)-5-メチルピペリジン-3-イル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 570.22655、実測値 571.43(M+1) ⁺ 、 569.58(M-1) ⁻ ;保持時間:2.95 分	
253	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S,4S)-4-エトキシピロリジン-3-イル)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 586.56002、実測値 587.43(M+1) ⁺ 、 585.18(M-1) ⁻ ;保持時間:2.96 分	

10

20

30

40

50

【表 6 9 - 6】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
254	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((1R,4R)-2,5-ジアザ ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル) ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2- メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ フルオロメチル)テトラヒドロフラン -2-カルボキサミド(トリフルオロ酢 酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 584.509、実測値 555.32(M+1) ⁺ 、 553.37(M-1) ⁻ ;保持時 間:2.77 分	
255	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((3S,4R)-3-アミノ 4-フルオロピロリジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2- メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ フルオロメチル)テトラヒドロフラン -2-カルボキサミド(トリフルオロ酢 酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 560.4974、実測値 561.52(M+1) ⁺ 、 560.87(M-1) ⁻ ;保持時 間:2.74 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.74(d,J=9.5Hz,1H),8.50(dd,J=7.2,5.6Hz, 1H),8.42(d,J=25.8Hz,2H),8.13(dd,J=6.5, 2.1Hz,1H),7.76(ddd,J=18.9,5.6,2.1Hz,1H), 7.16(dd,J=10.4,6.5Hz,2H),5.35(dd,J=53.8, 25.4Hz,1H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.19- 3.81(m,9H),3.53(t,J=10.9Hz,1H),2.77(p,J= 7.4Hz,1H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.3Hz,3H) ppm.
256	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メト キシフェニル)-N-(2-((3S,4S)-3-メトキ シ-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カル ボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル- 5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ フラン-2-カルボキサミド(トリフルオ ロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 586.551、実測値 587.53(M+1) ⁺ 、 585.58(M-1) ⁻ ;保持時 間:2.80 分	
257	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((3S,4R)-3-アミノ 4-メトキシピロリジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2- メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ フルオロメチル)テトラヒドロフラン -2-カルボキサミド(トリフルオロ酢 酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 572.524、実測値 573.53(M+1) ⁺ 、 571.23(M-1) ⁻ ;保持時 間:2.75 分	
258	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((3R,4R)-3-アミノ 4-フルオロピロリジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2- メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ フルオロメチル)テトラヒドロフラン -2-カルボキサミド(トリフルオロ酢 酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 560.489、実測値 561.47(M+1) ⁺ 、 559.37(M-1) ⁻ ;保持時 間:2.79 分	
259	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((3R,4S)-3-アミノ 4-フルオロピロリジン-1-カルボニル) ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2- メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリ フルオロメチル)テトラヒドロフラン -2-カルボキサミド(トリフルオロ酢 酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 560.489、実測値 561.42(M+1) ⁺ 、 559.17(M-1) ⁻ ;保持時 間:2.74 分	

10

20

30

40

50

【表 6 9 - 7】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
260	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((3S,4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 560.489、実測値 561.42(M+1) ⁺ 、 559.32(M-1) ⁻ ;保持時間:2.80 分	
261	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((3R,4S)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 572.524、実測値 573.48(M+1) ⁺ 、 571.28(M-1) ⁻ ;保持時間:2.75 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.73(d,J=6.0Hz,1H),8.49(t,J=5.7Hz,1H), 8.18- 8.00(m,3H),7.73(ddd,J=11.4,5.9,2.2Hz,1H) ,7.16(dd,J=11.9,6.6Hz,2H),5.10(d,J= 10.2Hz,1H),4.25(dd,J=10.2,7.7Hz,1H), 4.09-3.99(m,2H),3.96- 3.78(m,7H),3.34(d,J=46.4Hz,4H),2.77(p,J =7.3Hz,1H),1.60(s,3H),0.78- 0.67(m,3H)ppm.
262	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((3S,4S)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 572.2058、実測値 573.40(M+1) ⁺ 、571.4(M- 1) ⁻ ;保持時間:3.08 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.47(t,J=5.8Hz,1H),7.98(s,1H) ,7.71(s,1H),7.17(dd,J=18.4,8.0Hz,2H), 5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.29- 4.22(m,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H), 3.91-3.37(m,5H),3.28-3.18(m,4H),2.83- 2.69(m,1H),1.60(s,5H),0.73(d,J=7.3Hz, 3H)ppm.
263	(2R,3S,4S,5R)-N-(2-((3R,4R)-3-アミノ-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 572.2058、実測値 573.4(M+1) ⁺ 、571.43(M- 1) ⁻ ;保持時間:3.09 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.46(t,J=5.9Hz,1H),7.98(s,1H) ,7.71(s,1H),7.22- 7.10(m,2H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.29- 4.21(m,1H),3.95(d,J=2.1Hz,3H),3.90- 3.47(m,4H),3.41-3.31(m,2H),3.28- 3.19(m,3H),2.77(p,J=7.7Hz,1H),1.76- 1.48(m,5H),0.78-0.66(m,3H)ppm.

10

20

【0523】

化合物 224 を粉末 X 線回折によって分析し、非晶質であると決定した（図 7 を参照されたい）。

【0524】

以下の化合物は、アミドカップリングステップ 3 で、異なるアミンカップリングパートナーを使用したことを除いて、実施例 29 に記載の方法と同様の方法を使用して作製した。化合物 263 及び 264 の場合、ステップ 3 からのジアステレオ異性体を、ステップ 4 及び 5 に進む前に、Berger Instruments 製の Minigram SFC 装置で、Phenomenex, Inc. の Cellulose-2 カラム、5 μm 粒径、25 cm × 21.2 mm（移動相：55% メタノール：アセトニトリル（1：1 の比率、0.2% DMPA を補充）、45% CO₂；システム圧力：100 バール）を使用するキラル SFC によって更に分離した。化合物 293 及び 294 の場合、ステップ 3 からのジアステレオ異性体を、ステップ 4 及び 5 に進む前に、Waters の Prep-100 SFC 装置で、Phenomenex, Inc. の Chiralpak IB カラム、5 μm 粒径、25 cm × 20 mm（移動相：7% メタノール（20 mM NH₃ を補充）、93% CO₂、システム圧力：100 バール）を使用するキラル SFC によって更に分離して、以下を得た。

30

40

【表 70-1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm)でのシフト
264	rel-(2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (前駆体は、Lux Cellulose-2 カラムでのSFCによる第1の溶出異性体である、 $rt=2.80$ 分)	ESI-MS m/z 計算値 570.22656、実測値 571.3(M+1) ⁺ 、569.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.23分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(d,J=3.0Hz,1H),8.46(dd,J=10.2,5.6Hz,1H),7.98(d,J=2.1Hz,1H),7.70(dd,J=5.5,2.1Hz,1H),7.21-7.10(m,2H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.25(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.1Hz,3H),3.83-3.54(m,2H),3.48-3.35(m,1H),3.22(s,1H),2.81-2.65(m,2H),2.25-1.95(m,7H),1.77-1.65(m,1H),1.60(s,3H),0.78-0.66(m,3H)ppm.
265	rel-(2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (前駆体は、Lux Cellulose-2 カラムでのSFCによる第2の溶出異性体である、 $rt=3.71$ 分)	ESI-MS m/z 計算値 570.22656、実測値 571.3(M+1) ⁺ 、569.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.23分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.67(s,1H),8.46(dd,J=9.8,5.6Hz,1H),7.98(s,1H),7.73-7.66(m,1H),7.21-7.11(m,2H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.28-4.19(m,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),3.85-3.37(m,4H),2.77(p,J=7.4Hz,1H),2.30-1.97(m,8H),1.80-1.66(m,1H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.5Hz,3H)ppm.
266	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(6-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 568.536、実測値 569.3(M+1) ⁺ 、567.2(M-1) ⁻ ;保持時間:3.56分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.79(d,J=36.3Hz,1H),9.54(d,J=32.9Hz,1H),8.51(t,J=6.1Hz,1H),8.37(dd,J=11.5,2.2Hz,1H),7.74(ddd,J=14.2,5.5,2.2Hz,1H),7.22-7.08(m,2H),5.11(dd,J=10.1,2.4Hz,1H),4.86-4.77(m,1H),4.66(dd,J=12.1,4.9Hz,1H),4.52-4.39(m,3H),4.30-4.19(m,2H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),3.07(d,J=4.9Hz,1H),2.85(d,J=5.2Hz,2H),2.82-2.74(m,1H),2.59-2.52(m,2H),1.60(d,J=3.6Hz,3H),0.74(d,J=7.4Hz,3H)ppm.
267	N-(((S)-4,4-ジフルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(トリフルオロ酢酸塩)	ESI-MS m/z 計算値 606.532、実測値 607.4(M+1) ⁺ ;保持時間:3.01分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.75(s,1H),8.53(d,J=5.3Hz,1H),8.31(s,1H),7.86(dd,J=5.6,2.1Hz,1H),7.21-7.12(m,2H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.26(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),3.70-3.47(m,11H),2.82-2.74(m,1H),1.61(s,3H),0.74(d,J=7.0Hz,3H)ppm;1Hは水シグナルと一致する。

10

20

30

40

50

【表 70-2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
268	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 568.536、実測値 569.43(M+1) ⁺ 、 568.43(M-1) ⁻ ;保持時間:2.79 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.17(d,J=2.2Hz,1H),7.77(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.22-7.11(m,2H),5.08(d,J=10.2Hz,1H),4.60-4.55(m,2H),4.28-4.21(m,1H),4.10(s,2H),3.94(d,J=2.1Hz,3H),3.22(q,J=7.4Hz,4H),2.77(t,J=7.6Hz,1H),2.15(s,3H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.3Hz,3H)ppm.
269	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-メチル-N-((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 570.551、実測値 571.43(M+1) ⁺ 、 569.58(M-1) ⁻ ;保持時間:2.796 分	
270	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 582.562 実測値 583.43(M+1) ⁺ 、 581.18(M-1) ⁻ ;保持時間:2.87 分	
271	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 544.514 実測値 545.42(M+1) ⁺ 、 545.57(M-1) ⁻ ;保持時間:2.85 分	
272	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 570.5610 実測値 571.38(M+1) ⁺ 、 569.58(M-1) ⁻ ;保持時間:2.77 分	
273	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 558.5500 実測値 559.42(M+1) ⁺ 、 557.32(M-1) ⁻ ;保持時間:2.79 分	
274	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 570.5610 実測値 571.43(M+1) ⁺ 、 570.08(M-1) ⁻ ;保持時間:2.78 分	

10

20

30

40

50

【表 70-3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
275	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 542.498 実測値 543.3(M+1) ⁺ ;保持時間:2.87 分	
276	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(3-メチル-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 568.536 実測値 569.33(M+1) ⁺ 、 567.08(M-1) ⁻ ;保持時間:2.88 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.70(s,1H),8.46(d,J=5.4Hz,1H),8.19(d,J=6.1Hz,1H),7.76(s,1H),7.23-7.13(m,2H),5.09(d,J=10.3Hz,1H),5.07-5.00(m,1H),4.41-4.33(m,1H),4.25(dd,J=10.3,7.7Hz,1H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),2.96(dd,J=10.6,2.7Hz,1H),2.90(d,J=2.3Hz,2H),2.78(p,J=7.4Hz,1H),2.68-2.63(m,1H),2.48-2.45(m,1H),2.23(d,J=1.3Hz,3H),1.90(d,J=7.7Hz,1H),1.61(s,3H),0.74(d,J=7.3Hz,3H) ppm.
277	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 556.525 実測値 557.37(M+1) ⁺ 、 555.42(M-1) ⁻ ;保持時間:2.87 分	
278	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(6-メチル-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 568.536 実測値 569.33(M+1) ⁺ 、 567.58(M-1) ⁻ ;保持時間:2.77 分	
279	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 568.536 実測値 569.38(M+1) ⁺ 、 567.08(M-1) ⁻ ;保持時間:2.80 分	
280	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-(3,3,4-トリメチルビペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 584.578 実測値 585.40(M+1) ⁺ ;保持時間:2.82 分	
281	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S,4S)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 586.551 実測値 587.38(M+1) ⁺ 、 585.58(M-1) ⁻ ;保持時間:2.91 分	

10

20

30

40

50

【表 70-4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
282	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-((4aR,7aS)-6-メチルオクタヒドロピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-4-カルボニル)ビリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 598.562 実測値 599.39(M+1) ⁺ 、 597.54(M-1) ⁻ ;保持時間:2.79 分	
283	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-((1S,5S)-6-メチル-3,6-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナン-3-カルボニル)ビリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 596.589 実測値 597.44(M+1) ⁺ 、 595.15(M-1) ⁻ ;保持時間:2.79 分	
284	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-(9-メチル-3-オキサ-7,9-ジアザピシクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボニル)ビリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 598.562 実測値 599.39(M+1) ⁺ ;保持時間:2.74 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.43(d,J=5.6Hz,1H),7.75-7.59(m,2H),7.16(dd,J=16.0,6.9Hz,2H),5.08(d,J=10.2Hz,1H),4.39(d,J=13.4Hz,1H),4.25(t,J=9.0Hz,1H),3.95(d,J=2.1Hz,3H),3.85(d,J=11.0Hz,1H),3.76(d,J=11.2Hz,1H),3.72(d,J=10.8Hz,1H),3.64(d,J=13.6Hz,1H),3.52(d,J=10.9Hz,1H),3.45(d,J=15.9Hz,1H),3.28(s,3H),2.81-2.72(m,1H),2.66-2.59(m,1H),2.43-2.33(m,2H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.4Hz,3H)ppm.
285	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S,4R)-4-メトキシ-1-メチルピペリジン-3-イル)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 600.577 実測値 601.44(M+1) ⁺ 、 599.79(M-1) ⁻ ;保持時間:2.98 分	
286	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S,4S)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)-N-メチルピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 600.577 実測値 601.29(M+1) ⁺ 、 599.14(M-1) ⁻ ;保持時間:2.81 分	
287	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((R)-3-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ビリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 600.577 実測値 601.44(M+1) ⁺ 、 599.49(M-1) ⁻ ;保持時間:2.80 分	

10

20

30

40

50

【表 70-5】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm)でのシフト
288	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 570.551 実測値 571.38(M+1) ⁺ 、 569.23(M-1) ⁻ ;保持時間:2.77 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.66(s,1H),8.43(s,1H),7.80(s,1H),7.64(s,1H),7.21- 7.11(m,2H),5.09(d,J=10.3Hz,1H),4.30- 4.15(m,2H),3.95(d,J=2.0Hz,3H),3.55(dd,J=36.6,13.0Hz,1H),3.15-2.96(m,1H),2.85- 2.73(m,2H),2.68- 2.63(m,1H),2.17(s,3H),2.11- 1.90(m,2H),1.60(s,3H),0.94(dd,J=98.3,6.2Hz,3H),0.77-0.69(m,3H)ppm.
289	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)-N-(2-((2R,5R)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 584.578 実測値 585.38(M+1) ⁺ 、 583.33(M-1) ⁻ ;保持時間:2.81 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.65(s,1H),8.41(s,1H),7.76(s,1H),7.61(s,1H),7.21- 7.11(m,2H),5.08(d,J=10.0Hz,1H),4.28- 4.14(m,2H),3.95(d,J=1.9Hz,3H),3.85(s,1H),2.80-2.72(m,1H),2.71- 2.64(m,1H),2.21-2.16(m,1H),2.16- 2.10(m,4H),1.84(s,1H),1.60(s,3H),1.24(dd,J=10.1,6.7Hz,3H),0.96(dd,J=103.7,6.1Hz,3H),0.72(d,J=7.4Hz,3H)ppm.
290	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S,5R)-1,5-ジメチルピペリジン-3-イル)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 584.578 実測値 585.43(M+1) ⁺ 、 583.08(M-1) ⁻ ;保持時間:2.95 分	
291	4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)-N-((3S,4S)-4-エトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 600.577 実測値 601.44(M+1) ⁺ 、 600.84(M-1) ⁻ ;保持時間:2.99 分	
292	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((3R,4S)-3-フルオロ-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 574.515 実測値 575.4(M+1) ⁺ 、573.4(M-1) ⁻ ;保持時間:3.18 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.48(dd,J=7.1,5.6Hz,1H),8.02(d,J=2.1Hz,1H),7.76-7.69(m,1H),7.21- 7.10(m,2H),5.31- 5.05(m,2H),4.25(dd,J=10.2,7.7Hz,1H), 4.00- 3.65(m,6H),3.38(t,J=10.6Hz,1H),3.14(t,J=11.0Hz,1H),2.77(p,J=7.5Hz,1H),2.34(d,J=27.6Hz,3H),1.60(s,3H),0.73(d,J=6.9Hz,3H)ppm;アミン NH は観察されず。
293	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((3S,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 600.2371 実測値 601.5(M+1) ⁺ 、599.4(M-1) ⁻ ;保持時間:3.3 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.67(s,1H),8.48(d,J=5.6Hz,1H),7.98(dd,J=5.8,2.1Hz,1H),7.75-7.69(m,1H),7.22- 7.09(m,2H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.25(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.99-3.86(m,4H),3.80- 3.43(m,4H),3.24(d,J=34.5Hz,3H),2.82- 2.72(m,2H),2.18(d,J=36.9Hz,6H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.4Hz,3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 70-6】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
294	rel-(2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-((1R,6S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (前駆体は、Chiralpak IB カラムでの SFC による第 1 の溶出異性体である、rt=1.04 分)	ESI-MS m/z 計算値 568.536 実測値 569.7(M+1) ⁺ , 567.6(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.27 分	
295	rel-(2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4,5-ジメチル-N-(2-((1S,6R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-カルボニル)ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (前駆体は、Chiralpak IB カラムでの SFC による第 2 の溶出異性体である、rt=1.43 分)	ESI-MS m/z 計算値 568.536 実測値 569.7(M+1) ⁺ , 567.6(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.27 分	

10

【0525】

以下の化合物は、ステップ 3 で、異なるアミンカップリングパートナーを使用したことを除いて、実施例 29 に記載される方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ 5 では、過剰のホルムアルデヒド及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの両方を使用して、モノメチル化及びジメチル化の混合物を形成する条件が推し進められた。

20

30

40

50

【表 7 1 - 1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
296	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((3S,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 588.2171 実測値 589.5(M+1) ⁺ 、587.5(M-1) ⁻ ;保持時間:3.25 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.70(s,1H),8.54-8.43(m,1H),8.03(d,J=11.2Hz,1H),7.79-7.67(m,1H),7.24-7.05(m,2H),6.58(s,1H),5.38-5.00(m,2H),4.25(t,J=9.2Hz,1H),4.06-3.50(m,7H),2.83-2.75(m,1H),2.25(s,3H),2.18(s,3H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.3Hz,3H)ppm.
297	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((3R,4S)-3-メトキシ-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 586.22144 実測値 587.5(M+1) ⁺ 、585.5(M-1) ⁻ ;保持時間:3.2 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.67(t,J=2.6Hz,1H),8.47(dd,J=5.6,3.4Hz,1H),8.00(s,1H),7.76-7.68(m,1H),7.23-7.10(m,2H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.25(dd,J=10.2,7.7Hz,1H),3.97-3.64(m,7H),3.52-3.37(m,1H),3.36-3.33(m,2H),3.27-3.20(m,3H),2.77(p,J=7.4Hz,1H),2.37-2.27(m,3H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.2Hz,3H)ppm.
298	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((3S,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 600.2371 実測値 601.5(M+1) ⁺ 、599.4(M-1) ⁻ ;保持時間:3.25 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(d,J=5.6Hz,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.01(s,1H),7.73(ddd,J=12.7,5.6,1.8Hz,1H),7.21-7.11(m,2H),5.10(d,J=10.3Hz,1H),4.28-4.21(m,1H),3.95(d,J=1.9Hz,3H),3.93-3.64(m,4H),3.56-3.41(m,1H),3.24(d,J=38.2Hz,4H),2.77(p,J=7.5Hz,1H),2.36-1.98(m,6H),1.60(s,3H),0.73(d,J=6.9Hz,3H)ppm.
299	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((3R,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 588.542 実測値 589.43(M+1) ⁺ 、587.43(M-1) ⁻ ;保持時間:3.39 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(s,1H),8.49(t,J=5.4Hz,1H),8.08-8.00(m,1H),7.74(dd,J=5.5,2.3Hz,1H),7.23-7.11(m,2H),5.27(dd,J=52.1,27.3Hz,1H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.29-4.19(m,1H),4.11-3.55(m,7H),3.01-2.88(m,1H),2.82-2.73(m,1H),2.23(s,3H),2.16(s,3H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.1Hz,3H)ppm.
300	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 588.542 実測値 589.43(M+1) ⁺ 、587.43(M-1) ⁻ ;保持時間:3.25 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.69(s,1H),8.49(dd,J=11.7,5.6Hz,1H),8.04(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),7.74(ddd,J=7.7,5.6,2.1Hz,1H),7.22-7.11(m,2H),5.23(dd,J=53.9,29.8Hz,1H),5.10(d,J=10.2Hz,1H),4.25(dd,J=10.2,7.8Hz,1H),4.04-3.53(m,7H),3.30-3.25(m,4H),2.85-2.67(m,1H),2.25(s,3H),2.18(s,3H),1.60(s,3H)ppm.

10

20

30

40

50

【表 7 1 - 2】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
301	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((3S,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 588.542 実測値 589.43(M+1) ⁺ 、587.38(M-1) ⁻ ;保持時間:3.39 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(s,1H),8.49(t,J=5.4Hz,1H),8.07-7.99(m,1H),7.74(dd,J=5.5,2.3Hz,1H),7.23-7.11(m,2H),5.38-5.17(m,1H),5.10(d,J=10.1Hz,1H),4.29-4.21(m,1H),4.12-3.56(m,7H),2.99-2.89(m,1H),2.82-2.72(m,1H),2.23(s,3H),2.16(s,3H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.5Hz,3H)ppm.
302	(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-4-イル)-4,5-ジメチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 600.577 実測値 601.44(M+1) ⁺ 、599.44(M-1) ⁻ ;保持時間:3.24 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 10.68(d,J=6.2Hz,1H),8.48(d,J=5.5Hz,1H),8.00(s,1H),7.72(dd,J=12.3,5.7Hz,1H),7.22-7.10(m,2H),5.10(d,J=10.1Hz,1H),4.28-4.19(m,1H),3.95(s,3H),3.92-3.40(m,4H),3.29-3.19(m,5H),2.81-2.73(m,1H),2.32-2.07(m,6H),1.60(s,3H),0.73(d,J=7.2Hz,3H)ppm.

10

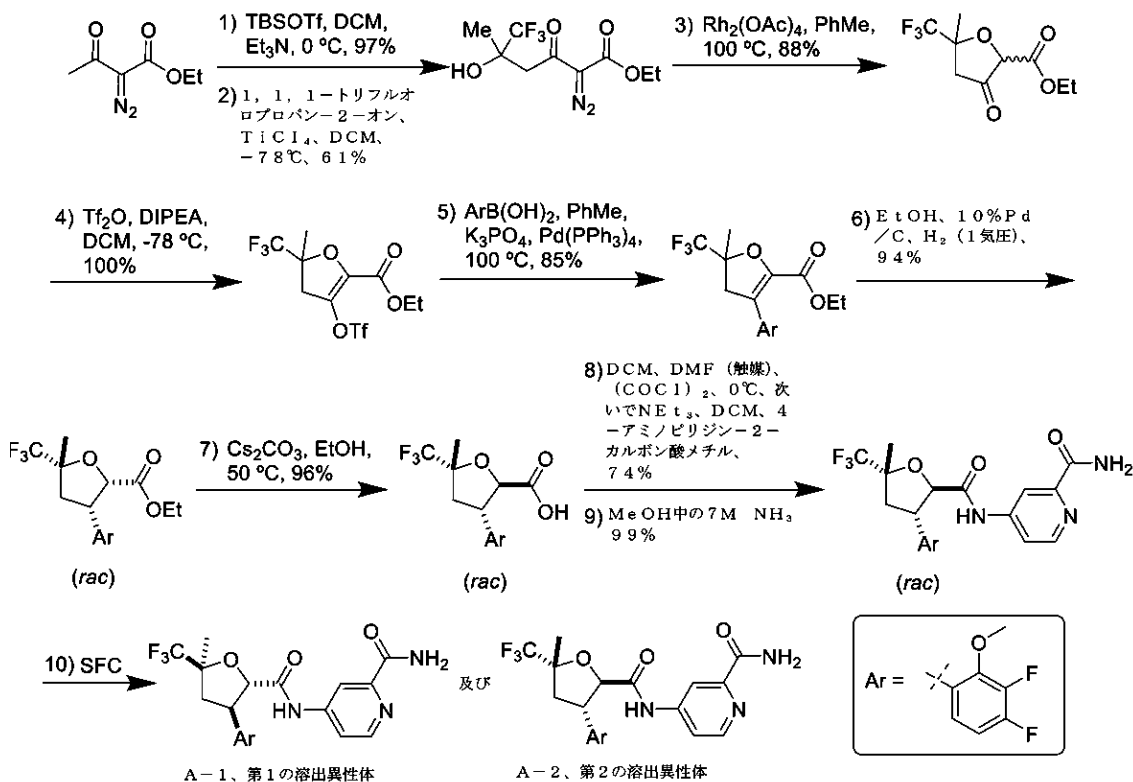
【0526】

中間体 A

rel-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (中間体 A-1) 及び rel-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボキサミド (中間体 A-2)

20

【化92】



30

40

ステップ 1 :

0 °Cで攪拌しているDCM (50 mL) 中の2-ジアゾ-3-オキソブタン酸エチル (5.0 g、31.4 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (8.05 g、11.2 m

50

L、78.8 mmol) を添加した。TBSOTf (9.24 g、8.2 mL、34.3 mmol) をゆっくりと添加し、反応混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。反応混合物を 30% NaHCO₃ 溶液 (200 mL) で洗浄した。有機層を分離し、水 (500 mL) で洗浄し、次いで (MgSO₄) 乾燥させた。溶媒を蒸発させて、3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ジアゾ-ブタ-3-エン酸エチル (8.22 g、97%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。

【0527】

ステップ 2:

DCM (150 mL) 中の 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン (33.8 g、27 mL、301.2 mmol) の溶液を、-78℃で攪拌し、TiCl₄ (56.8 g、33 mL、299.2 mmol) を滴加した。反応物を -78℃で 10 分間保持した後、DCM (150 mL) 中の 3-[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ-2-ジアゾ-ブタ-3-エン酸エチル (64 g、236.7 mmol) の溶液を滴加した。反応物を -78℃で 1 時間保持し、その後、NaHCO₃ の飽和溶液を添加し、混合物を DCM で希釈した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~30% EtOAc) により精製して、淡黄色液体として 2-ジアゾ-6, 6, 6-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-5-メチル-3-オキソ-ヘキサン酸エチル (39 g、61%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.92 (s, 1H), 4.32 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.63 (d, J=15.5 Hz, 1H), 2.84 (d, J=15.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

10

20

【0528】

ステップ 3:

酢酸ロジウム (II) 二量体 (643 mg、1.45 mmol) を、オープン乾燥した二つ口フラスコに充填した。トルエン (970 mL) を添加し、溶液を 100℃で 10 分間攪拌した。溶液を油浴から短時間持ち上げ、トルエン (200 mL) 中の 2-ジアゾ-6, 6, 6-トリフルオロ-5-ヒドロキシ-5-メチル-3-オキソ-ヘプタン酸エチル (39 g、145.4 mmol) の溶液を滴加し、反応物を還流で更に 1 時間加熱した。反応混合物を濾紙を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮して、5-メチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (30.89 g、88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.68 (s, 1H), 4.35-4.17 (m, 2H), 2.89 (d, J=18.8, 1H), 2.58 (d, J=18.8, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.2, Hz, 3H) ppm.

30

【0529】

ステップ 4:

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (6.0 mL、35.7 mmol) を、DCM (150 mL) 中の 5-メチル-3-オキソ-5-(トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (6.5 g、27.1 mmol) 及び DIPEA (14 mL、80.4 mmol) の溶液に -78℃で滴加し、反応物を 2.5 時間攪拌した後、飽和 NH₄Cl 水溶液 (75 mL) を添加した。混合物を周囲温度まで温め、層を分離し、水層を DCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボン酸エチル (10.1 g、100%) を得て、これを更に精製することなく次の反応で直接使用した。

40

【0530】

ステップ 5:

トルエン (80 mL) 中の (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシ-フェニル) ボロン酸 (2.0 g、10.6 mmol) 及び 2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボン酸エチル (3 g、

50

7.90 mmol) の攪拌溶液に、 K_3PO_4 (2 M 水溶液を 13 mL、26.0 mmol) を添加した。混合物を N_2 で 20 分間脱気した後、 $Pd(PPh_3)_4$ (466 mg、0.40 mmol) を添加し、次いで 100 °C に 1 時間加熱した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を水 (50 mL) で希釈し、水層を EtOAc (50 × 2 mL) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中 0 ~ 2 % の EtOAc) により精製して、淡黄色液体として 4-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボン酸エチル (2.5 g、85%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.87 (pd, $J=8.8$, 6.2 Hz, 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 366.089、実測値 367.2 ($M+1$)⁺; 保持時間: 2.03 分。

10

【0531】

ステップ 6:

EtOH (200 mL) を、4-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3H-フラン-5-カルボン酸エチル (5.51 g、15.0 mmol) 及び Pd/C (10 重量% 装填、2.2 g、2.067 mmol) に添加した。混合物を脱気し、 H_2 のバルーン下で 96 時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、固体を EtOH (50 mL) で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。 Pd/C の更なる部分 (10 重量% 装填、2.2 g、2.07 mmol) を残渣に添加し、続いて EtOH (200 mL) を添加し、反応混合物を周囲温度で H_2 のバルーン下で 24 時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、固体を EtOH (50 mL) で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。 Pd/C の更なる部分 (10 重量% 装填、2.2 g、2.07 mmol) を残渣に添加し、続いて EtOH (200 mL) を添加し、反応混合物を周囲温度で H_2 のバルーン下で 4 日間攪拌した。触媒を濾過により除去し、固体を EtOH (50 mL) で洗浄し、濾液を真空中で濃縮して、白色の固体として、単一のジアステレオマーとして、rac-(2S,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (5.19 g、94%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.89-6.86 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 4.93 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.23 (dt, $J=13.0$, 7.6 Hz, 1H), 4.08 (d, $J=2.9$ Hz, 3H), 3.85-3.71 (m, 2H), 2.82 (t, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.04 (dd, $J=12.0$, 6.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.94 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, クロロホルム-d) δ -80.15, -136.84 (d, $J=19.4$ Hz), -154.77 (d, $J=19.6$ Hz) ppm.

20

30

【0532】

ステップ 7:

rac-(2S,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (5.19 g、14.09 mmol) をエタノール (100 mL) 中に溶解した。炭酸セシウム (7.1 g、21.8 mmol) を添加し、懸濁液を 50 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を 1 M HCl と MTBE との間で分配した。層を分離し、水層を MTBE で 2 回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として rac-(2R,3S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (5.11 g、96%) を単一のジアステレオマーとして得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.99-6.96 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.68 (d, $J=10.5$ Hz, 1

40

50

H), 4.00 (d, J=2.7 Hz, 3H), 3.90 (ddd, J=12.0, 10.6, 8.2 Hz, 1H), 2.58 (t, J=12.5 Hz, 1H), 2.31 (dd, J=13.0, 8.2 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H) ppm; ^{19}F NMR (471 MHz, クロロホルム-d) δ -81.56, -136.40 (d, J=19.6 Hz), -153.60 (d, J=19.5 Hz) ppm. ESI-MS m/z 計算値 340.0734、実測値 339.5 (M-1)⁻; 保持時間: 0.52 分。

【0533】

ステップ 8:

-10℃に冷却された、DCM (30 mL) 中の rac-(2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (1.5 g、4.41 mmol) の溶液に、DMF (5 μ L、0.065 mmol)、続いて塩化オキサリル (620 μ L、7.11 mmol) を添加した。反応物を 4 時間攪拌し、周囲温度まで温めた後、更に塩化オキサリル (300 μ L、3.55 mmol) を添加した。反応物を更に 1 時間攪拌した後、真空中で濃縮した。残渣を DCM (30 mL) 中に溶解し、溶液を氷浴中で冷却した。TEA (600 μ L、4.31 mmol) 及び 4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル (663.7 mg、4.36 mmol) を順次添加し、得られた混合物を 30 分間攪拌した後、MeOH でクエンチし、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g SiO₂、ヘプタン中 0~60% 酢酸エチル、DCM に装填) による精製により、rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (827.6 mg、74%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.63 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J=8.0, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (td, J=9.1, 7.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (d, J=2.6 Hz, 3H), 3.83 (td, J=11.4, 8.3 Hz, 1H), 2.61 (t, J=12.5 Hz, 1H), 2.34 (dd, J=13.1, 8.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 474.1214、実測値 474.7 (M+1)⁺ 及び 473.2 (M-1)⁻; 保持時間: 0.92 分。

【0534】

ステップ 9:

rac-(2R, 3S, 5R)-4-[[3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボニル]アミノ]ピリジン-2-カルボン酸メチル (1.9 g、4.01 mmol) をメタノール性アンモニア (7M を 20 mL、140.0 mmol) 中に溶解し、反応物を周囲温度で一晩攪拌した。追加のメタノール性アンモニア (7M を 5 mL、35.0 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で更に 3 時間攪拌した後、真空中で濃縮して、rac-4-(2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (1.94 g、99%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.49 (dd, J=5.5, 0.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J=2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.14 (ddd, J=8.3, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J=9.9, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.92 (d, J=2.3 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.62 (t, J=12.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, J=12.8, 8.2 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 459.12173、実測値 460.2 (M+1)⁺ 及び 458.3 (M-1)⁻; 保持時間: 3.07

分。

【0535】

ステップ10：

rac-4-((2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (1.9 g、3.89 mmol) を、Regis Technologies の (R, R)-Whelek-O1 カラム、5 μ m 粒径、25 cm $\times$ 21.2 mm を使用してキラル SFC により分離し、未知の絶対配置の2つの単一異性体を得た。

【0536】

第1の溶出異性体 (rt = 5.05 分) : rel-4-((2S, 3R, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (中間体 A-1、724 mg、38%)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 8.2, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 12.2, 10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.49 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 12.8, 8.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 459.12173、実測値 460.2 (M+1)⁺ 及び 458.3 (M-1)⁻; 保持時間: 3.06 分。

【0537】

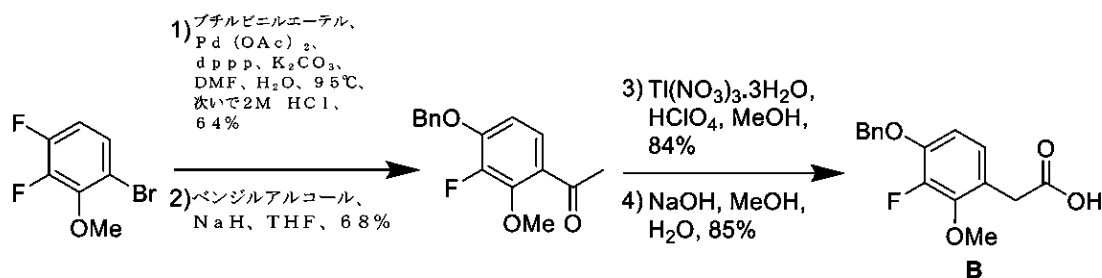
第2の溶出異性体 (rt = 7.36 分) : rel-4-((2R, 3S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (中間体 A-2、749 mg、39%)。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 8.3, 5.6, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (td, J = 9.4, 7.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 12.0, 10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.49 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 12.9, 8.2 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 459.12173、実測値 460.2 (M+1)⁺ 及び 458.3 (M-1)⁻; 保持時間: 3.06 分。

【0538】

中間体 B

2-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)酢酸

【化93】



ステップ1：

DMF (50 mL) 及び H₂O (5 mL) 中の1-ブromo-3, 4-ジフルオロ-2-メトキシベンゼン (5 g、22.42 mmol)、ブチルビニルエーテル (9 mL、66

．49 mmol)、 K_2CO_3 (3.7372 g、27.04 mmol)、dppp (612.81 mg、1.486 mmol)、及びPd(OAc)₂ (151.96 mg、0.677 mmol)の混合物を脱気し(真空窒素サイクル×3)、95℃まで一晩加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。2M HCl (80 mL、160.0 mmol)を添加し、混合物を周囲温度で30分間攪拌した。混合物をEtOAc (2×)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(120 g SiO₂、ヘキサン中0～5%のEtOAc)による精製により、黄色の油として1-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)エタン-1-オン (2.687 g、64%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.50 (ddd, J=9.0, 6.1, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (td, J=9.0, 6.9 Hz, 1H), 4.08 (d, J=2.7 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -129.21 (d, J=19.0 Hz), -153.39 (d, J=19.0 Hz) ppm.

10

【0539】

ステップ2:

DMF (10 mL)中のベンジルアルコール (2.9 g、26.818 mmol)の溶液を、DMF (40 mL)中の水素化ナトリウム (1.05 g、60% w/w、26.253 mmol)の攪拌懸濁液に室温で添加した。混合物を5分間攪拌した後、1-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)エタン-1-オン (5 g、26.859 mmol)を添加し、室温で30分間攪拌し続けた。2N HCl (10 mL)及びブライン (100 mL)を添加し、混合物を酢酸エチル (100 mL、その後50 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (2×20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中10～30%のEtOAc)による精製により、黄色の固体として1-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)エタン-1-オン (5.03 g、68%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.51 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 6.76 (dd, J=8.9, 7.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.03 (d, J=2.3 Hz, 3H), 2.58 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値274.1005、実測値273.02 (M-1)⁻; 保持時間: 0.98分。

20

30

【0540】

ステップ3:

メタノール (50 mL)中の1-(4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)エタン-1-オン (14.8 g、53.958 mmol)の溶液を、メタノール (200 mL)中のTL(NO₃)₃·3H₂O (24 g、54.0 mmol)及び過塩素酸 (水中60% w/vを50 mL、298.63 mmol)の攪拌溶液に滴加した。混合物を室温で4.5時間攪拌した。沈殿物を濾過し、メタノール (2×50 mL)で洗浄した。メタノール性濾液を水 (1 L)中に注ぎ、ジクロロメタン (2×200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (100 mL)及びブライン (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油として2-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)酢酸メチル (15.25 g、84%)を得て、これを次のステップでそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.44-7.32 (m, 5H), 6.84 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.67 (t, J=8.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (d, J=1.8 Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 2H) ppm. ESI-MS m/z 計算値304.1111、実測値305.19 (M+1)⁺; 保持時間: 2.44分。

40

【0541】

ステップ4:

50

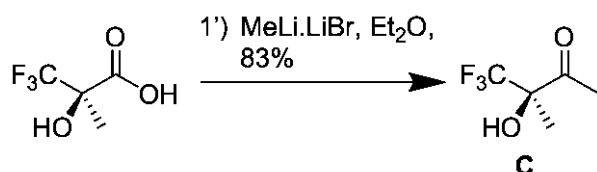
2- (4-ベンジルオキシ-3-フルオロ-2-メトキシフェニル) 酢酸メチル (15.2 g、49.949 mmol) を、メタノール (30 mL) 及び水 (10 mL) 中の水酸化ナトリウム (6 g、150.01 mmol) の溶液に添加した。溶液を室温で14時間静置し、橙色の固体を得た。粗生成物を2 N水酸化ナトリウム溶液 (200 mL) で希釈し、ジクロロメタン (2×30 mL) で抽出した。水層を6 M塩酸 (100 mL) で酸性化し、ジクロロメタン-イソプロパノール (9:1、2×150 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の固体として2- (4- (ベンジルオキシ) -3-フルオロ-2-メトキシフェニル) 酢酸 (13.15 g、85%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46-7.33 (m, 5H), 6.85 (dd, J=8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.69 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.96 (d, J=2.3 Hz, 3H), 3.62 (s, 2H) ppm; OH酸は観察されず。ESI-M S m/z 計算値290.0954、実測値289.0 (M-1)⁻; 保持時間: 2.19分。

10

【0542】

中間体C

(R)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-オン
【化94】



20

ステップ1:

乾燥させ、窒素雰囲気下に置いたジャケット付きガラス反応器に、(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (1.0 kg、6.3261 mol) 及びジエチルエーテル (10 L) を充填した。メチルリチウム臭化リチウム錯体 (Et₂O中1.5 Mを3.4 L、5.1000 mol) を、ガスの発生及び熱生成とともにゆっくりと添加した。反応器を冷却して、約16℃の温度を維持した。次いで、臭化リチウムを含むメチルリチウム (Et₂O中2.2 Mを6.1 L、13.420 mol) をゆっくり添加した。合計2当量を加えた後、ガスの発生が止まり、添加速度が減少した。混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、水 (6 L)、氷 (2 L)、及びブライン (2 L) の混合物を保持する抽出フラスコに移した。混合物を、クエン酸 (1.6 kg、960.96 mL、8.3280 mol) の添加により中和し、30分間攪拌した。水相を分離し、ジエチルエーテル (2×2.5 L) で抽出した。合わせた有機層を真空中で約2 Lまで濃縮した。留出物は黄色に着色し、0.8% w/w生成物から構成されていた。更に蒸留した後、留出物から25 gの生成物のみを回収した。蒸留残渣を、ビグリュ- (高さ30 cm) を備えた蒸留装置内で常圧で更に濃縮した。蒸留を減圧 (770 mbar) で継続し、水中冷却した収集フラスコ及びポンプと装置との間のコールドトラップにより、圧力を徐々に低下させた (200 mbarまで)。蒸留温度が71℃に達するまで混合留分を収集した。次いで、蒸留温度が70℃未満に下がるまで、主要留分 (590 g) を収集した。合わせた混合留分をブライン中に注ぎ、ジエチルエーテル (3×75 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、常圧での蒸留装置で濃縮した。生成物を減圧 (200 mbar) で蒸留して、無色の油として生成物 (198 g) を得た。収集された混合画分を再度蒸留して、より多くの生成物 (44.25 g) を得た。生成物の全ての部分を合わせ (857 g)、炭酸カリウム (52 g) の添加により乾燥させ、6時間放置した。水位が検出可能なレベル未満に低下し、混合物をガラスフィルタで濾過して、無色の油 (815 g) として (R)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-オン (815 g、83%) を得た。¹

30

40

50

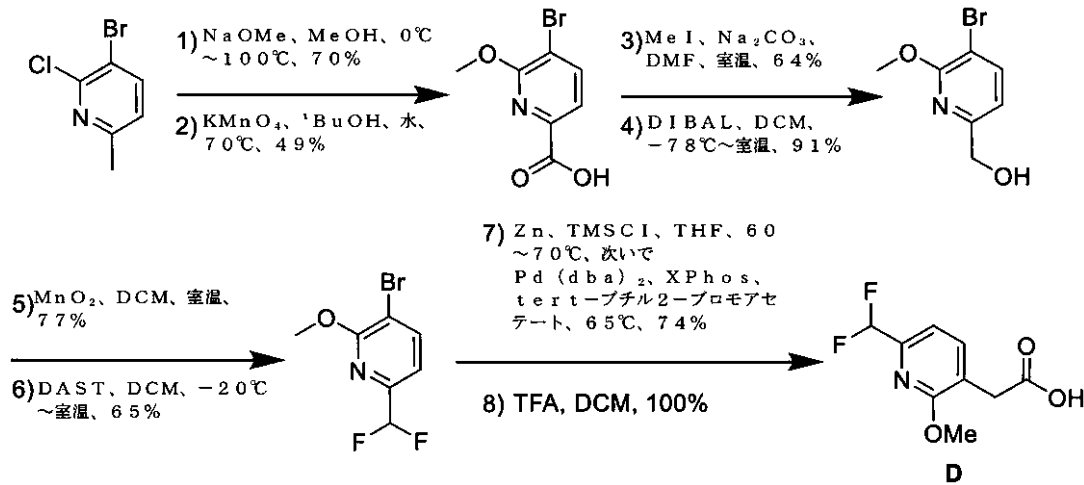
^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 4.33 (s, 1H), 2.40 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J=1.1$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (282 MHz, クロロホルム- d) δ -77.96 ppm.

【0543】

中間体 D

2-(6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン-3-イル)酢酸

【化95】



ステップ 1:

ナトリウムメトキシド (MeOH 中 25% w/v 溶液を 20 mL、92.552 mmol) を、密封管中の MeOH (50 mL) 中の 3-ブロモ-2-クロロ-6-メチルピリジン (8 g、38.747 mmol) の攪拌溶液に 0°C で添加した。反応混合物を 100°C で 16 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として 3-ブロモ-2-メトキシ-6-メチルピリジン (5.5 g、70%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 200.9789、実測値 202.01 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.69 分。

【0544】

ステップ 2:

KMnO₄ (13 g、82.261 mmol) を、tert-ブタノール (150 mL) 及び水 (300 mL) 中の 3-ブロモ-2-メトキシ-6-メチルピリジン (5.5 g、27.221 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を 70°C で 16 時間加熱した。反応混合物を、1 M HCl 水溶液 (80 mL) の添加によりクエンチした。得られた混合物を 30 分間攪拌し、濾過し、EtOAc (2 × 100 mL) で洗浄した。母液を EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、NaOH の 0.5 N 水溶液 (2 × 100 mL) で洗浄した。水層を収集し、12 N HCl 水溶液の添加により酸性化し、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体として 5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-カルボン酸 (3.1 g、49%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.27 (br s, 1H), 8.19 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 230.9531、実測値 232.0 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.34 分。

【0545】

ステップ 3:

炭酸ナトリウム (1.5 g、14.153 mmol) を、DMF (40 mL) 中の 5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-カルボン酸 (3 g、12.929 mmol) の攪拌溶液に添加した。ヨウ化メチル (3.8760 g、1.7 mL、27.308 mmol) を加え、混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を、氷冷水 (50 mL) の添加によりクエンチした。水相を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイト固体として 5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-カルボン酸メチル (2.02 g、64%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 244.9688、実測値 246.1 ($M+1$)⁺; 保持時間: 3.21 分。

10

【0546】

ステップ 4:

水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中 25% w/v 溶液を 14 mL、24.610 mmol) を、DCM (80 mL) 中の 5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-カルボン酸メチル (2 g、8.128 mmol) の攪拌溶液に -78°C で添加した。反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を、酒石酸ナトリウムの飽和水溶液 (50 mL) の添加によりクエンチした。混合物を 30 分間攪拌し、次いで DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体として (5-ブロモ-6-メトキシ-2-ピリジル) メタノール (1.62 g、91%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 216.9738、実測値 218.0 ($M+1$)⁺; 保持時間: 2.93 分。

20

【0547】

ステップ 5:

MnO_2 (8 g、92.021 mmol) を、DCM (80 mL) 中の (5-ブロモ-6-メトキシ-2-ピリジル) メタノール (1.6 g、7.3378 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、オフホワイト色の固体として 5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-カルバルデヒド (1.22 g、77%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 8.29 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H) ppm.

30

【0548】

ステップ 6:

DAST (1.9740 g、1.5 mL、12.246 mmol) を、DCM (30.000 mL) 中の 5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-カルバルデヒド (1.2 g、5.5547 mmol) の攪拌溶液に -20°C でゆっくり添加した。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を、氷水の添加によりクエンチした。固体の炭酸水素ナトリウムの添加によって、溶液の pH を 8~10 に調整した。有機相を収集し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、100% ヘキサン) による精製により、淡黄色の油として 3-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-2-メトキシピリジン (900 mg、65%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.03-6.75 (m, 1H), 3.96 (s, 3H) ppm.

40

【0549】

ステップ 7:

クロロトリメチルシラン (513.60 mg、0.6 mL、4.7275 mmol) を

50

、THF（80 mL）中の垂鉛（4.1 g、62.701 mmol）の攪拌溶液に添加した。反応混合物を60℃で2時間加熱した。2-ブロモ酢酸tert-ブチル（9.6600 g、6.9 mL、49.525 mmol）を滴加し、反応混合物を65℃で20分間加熱した。THF（200 mL）中の3-ブロモ-6-（ジフルオロメチル）-2-メトキシピリジン（9.2 g、36.718 mmol）、XPhos（875 mg、1.836 mmol）、及びPd(dba)₂（633 mg、1.101 mmol）の脱気溶液を、15分間かけて滴加した。反応混合物を65℃で更に2時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液（200 mL）を添加し、相を分離した。水相を酢酸エチル（200 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（100 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色油状物として2-（6-（ジフルオロメチル）-2-メトキシピリジン-3-イル）酢酸tert-ブチル（13.4 g、74%）を得た。¹H NMR（300 MHz、クロロホルム-d）δ 7.56（d, J=7.6 Hz, 1H）, 7.16（d, J=7.6 Hz, 1H）, 6.50（t, J=55.6 Hz, 1H）, 3.96（s, 3H）, 3.52（s, 2H）, 1.45（s, 9H）ppm.

10

【0550】

ステップ8:

トリフルオロ酢酸（8.9400 g、6 mL、78.405 mmol）を、DCM（20 mL）中の2-（6-（ジフルオロメチル）-2-メトキシピリジン-3-イル）酢酸tert-ブチル（11.2 g、11.066 mmol）の溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルMTBE（150 mL）中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（3×50 mL）で洗浄した。合わせた水層を6M HClで酸性化し、MTBE（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、淡褐色の固体として2-（6-（ジフルオロメチル）-2-メトキシピリジン-3-イル）酢酸（2.7 g、100%）を得た。¹H NMR（300 MHz、クロロホルム-d）δ 7.58（d, J=7.2 Hz, 1H）, 7.18（d, J=7.2 Hz, 1H）, 6.51（t, J=55.6 Hz, 1H）, 3.98（s, 3H）, 3.66（s, 2H）ppm；酸OHは観察されず。

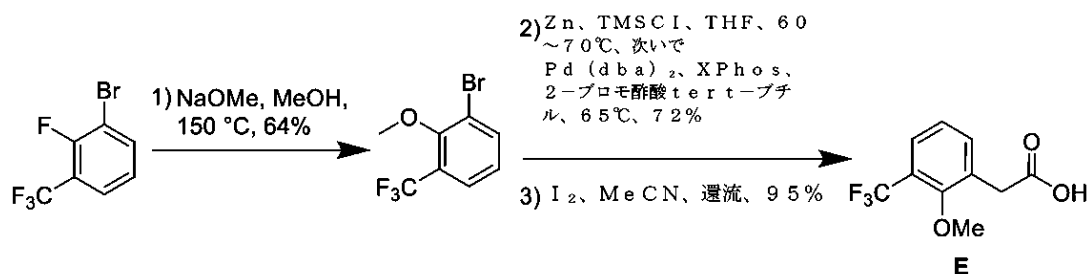
20

【0551】

中間体E

2-（2-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸

【化96】



40

ステップ1:

ナトリウムメトキシド（25% w/vを13 mL、60.16 mmol）を、周囲温度でMeOH（60 mL）中の1-ブロモ-2-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）ベンゼン（15 g、61.729 mmol）の攪拌溶液に添加した。反応混合物を150℃で3時間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をEtOAc（150 mL）で希釈し、CuSO₄溶液（80 mL）、ブライン（80 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、油状物として1-ブロモ-2-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）ベンゼン（10 g、64%）を得た。

【0552】

50

ステップ 2 :

凝縮器及び磁気攪拌器を備えた 250 mL の三口丸底フラスコに、窒素雰囲気下で THF (25 mL) 及び Zn (4.993 g、0.7 mL、76.359 mmol) を充填した。TMSCl (856 mg、1 mL、7.879 mmol) を一度に添加し、反応混合物を 60℃まで 45 分間加熱した。THF (4 mL) 中の 2-ブロモ酢酸 tert-ブチル (15.960 g、12 mL、81.823 mmol) の溶液を 15 分間かけて滴加し、7 °発熱させた。温度を 67~68℃で 1 時間維持した。反応混合物を 40℃まで冷却し、THF (4 mL) 中の 1-ブロモ-2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (10 g、39.211 mmol) の溶液を添加した。混合物を窒素で 10 分間パージした。Pd(dba)₃ (1 g、1.739 mmol) 及び XPhos (1.9 g、3.986 mmol) を添加した。反応混合物を 67℃に加熱した。1 時間後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、一晚攪拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、20% 塩化アンモニウム水溶液 (25 mL、2.5 体積) を 2 分間かけて添加することによってクエンチした。混合物をセライトのパッドを通して濾過した。有機層を分離し、水 (50 mL、5 体積) 及び 15% 塩化ナトリウム水溶液 (50 mL、5 体積) で洗浄した。水層を EtOAc (50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を 15% 塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中 2~5% 酢酸エチル) による精製により、黄色の固体として 2-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 tert-ブチル (8.2 g、72%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.59 (d, J=7.76 Hz, 2H), 7.30 (t, J=7.76 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.40 (s, 9H) ppm.

10

20

【0553】

ステップ 3 :

I₂ (525 mg、2.0685 mmol) を、MeCN (20 mL) 中の 2-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 tert-ブチル (3 g、10.335 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下で還流しながら 6 時間攪拌した。混合物を EtOAc と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) との間で分配した。水相を分離し、EtOAc (50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、油状物として 2-(2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (2.3 g、95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.29 (t, J=7.84 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 2H) ppm.

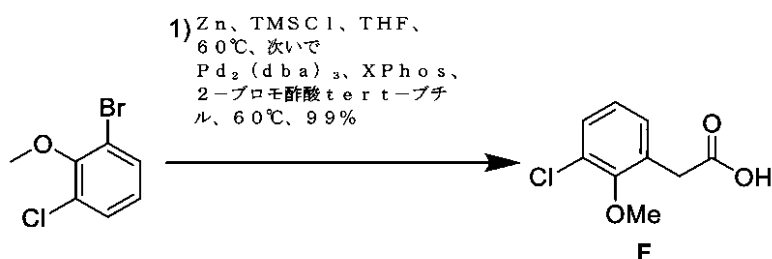
30

【0554】

中間体 F

2-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)酢酸

【化 97】



40

ステップ 1 :

クロロトリメチルシラン (1.027 g、1.2 mL、9.455 mmol) を、無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の亜鉛粉末 (7 g、107.05 mmol) のスラ

50

リーに添加し、混合物をアルゴン下で60℃で2時間攪拌した。2-ブロモ酢酸tert-ブチル(17.157g、12.9mL、87.960mmol)をこの混合物にゆっくりと添加した。混合物を60℃で1時間攪拌し、少量の未反応亜鉛ダストを含む透明な溶液を得た。第二のフラスコ内で、テトラヒドロフラン(150mL)中の1-ブロモ-3-クロロ-2-メトキシベンゼン(15g、67.727mmol)及びPd₂(dba)₃(1.55g、1.693mmol)の溶液をアルゴンで10分間脱気し、カニユールを介して新たに調製された有機亜鉛酸塩(organozincate)溶液を加えた。反応混合物を60℃で2時間加熱し、次いで周囲温度で16時間攪拌させた。混合物を、10%クエン酸溶液(60mL)の添加によりクエンチした。混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈した。有機相を分離し、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、赤色の固体として2-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)酢酸(30g、99%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.31(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.15(dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.02(t, J=7.8Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.72(s, 2H) ppm; 酸OHは観察されず。

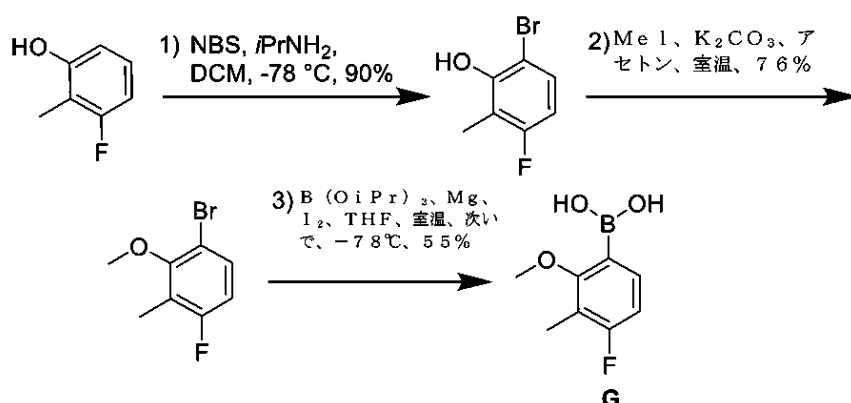
10

【0555】

中間体G

4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) ボロン酸

【化98】



20

30

ステップ1:

イソプロピルアミン(23.460g、34.5mL、396.89mmol)を、DCM(2.5L)中の3-フルオロ-2-メチルフェノール(50g、396.42mmol)の攪拌溶液にゆっくりと添加した。反応混合物を-78℃に冷却した。NBS(70g、393.29mmol)を2時間10分かけて少量ずつ添加し、混合物を更に30分間攪拌した。混合物を25℃まで加温した。2N HCl(500mL)を添加し、混合物を15分間攪拌した。有機層を分離させ、真空濃縮し、水浴を15℃で保った。ヘキサン(500mL)を残留物に添加し、混合物を10分間攪拌した。混合物を濾過し、液を真空濃縮し、水浴を15℃で保ち、薄褐色油状の6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルフェノール(73g、90%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.24-7.21(m, 1H), 6.55(t, J=8.8Hz, 1H), 5.61(s, 1H), 2.20(s, 3H) ppm。

40

【0556】

ステップ2:

アセトン(400mL)中の6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルフェノール(40g、195.10mmol)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(135g、976.80mmol)を周囲温度で添加した。反応混合物を、25℃で10分間攪拌した。ヨウ化メチル(39g、17.105mL、274.77mmol)を、10分間にわたって滴加し、混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体残留物をアセトン(5

50

0 ml) で洗浄した。母液を減圧下で、15℃で濃縮した。ヘキサン (200 ml) を添加し、混合物を15分間攪拌した。固体を収集し、ヘキサン (8 ml) で洗浄した。母液を15℃で減圧濃縮した。蒸留 (520 mmHg、192~196℃) により精製して、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン (32.4 g、76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.33-7.30 (m, 1H), 6.72 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm.

【0557】

ステップ3:

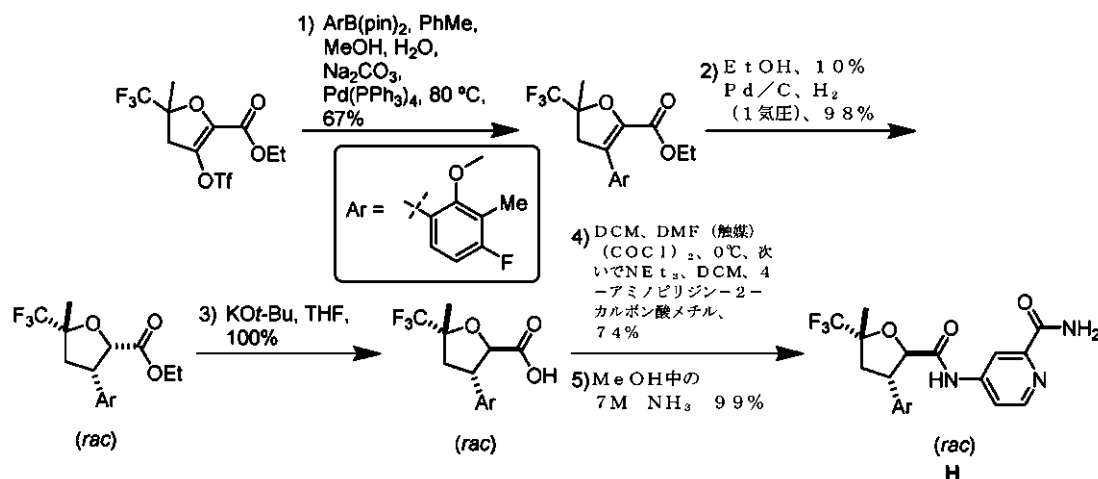
ヨウ素 (50 mg、0.1970 mmol) を、THF (50 ml) 中の削り屑状 Mg (5 g、205.72 mmol) の攪拌混合物に25℃で添加した。混合物を、反応物が透明な淡い黄色になるまで攪拌した。1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン (2.5 g、11.4 mmol) を周囲温度で滴加した。反応の開始が観察されると、THF (200 ml) 中の1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン (22.5 g、102.71 mmol) の残りの溶液を滴加した。混合物を40分間攪拌した。反応混合物を-78℃まで冷却し、トリイソプロピルボレート (64.385 g、79 mL、342.34 mmol) を滴加した。混合物を周囲温度まで加温し、16時間攪拌した。2N HCl (25 ml) を添加して反応物をクエンチし、15分間攪拌した。混合物を水 (125 ml) で希釈し、酢酸エチル (2×250 ml) で抽出した。有機層を分離し、水 (250 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン (25 ml) を、0℃で残留物に添加し、混合物を5分間攪拌した。得られた固体を濾過し、10 ml の冷やしたヘキサンで洗浄し、乾燥させて、(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) ボロン酸 (11.5 g、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (br s, 2H), 7.32 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) ppm.

【0558】

中間体 H

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

【化99】



ステップ1:

PhMe (75 mL)、MeOH (7.5 mL)、及び H₂O (7.5 mL) 中の2-メチル-2-(トリフルオロメチル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-3H-フラン-5-カルボン酸エチル (4.958 g、13.32 mmol)、2-(4

ーフルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(4.18 g、15.71 mmol)、Pd(PPh₃)₄(690 mg、0.5971 mmol)、及びNa₂CO₃(3.55 g、33.49 mmol)の溶液を脱気し、次いで、80℃で16時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却し、EtOAcで希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(80 g SiO₂、ヘプタン中0~20%のEtOAc)による精製により、黄色の油として3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(3.24 g、67%)を得た。ESI-MS m/z 計算値362.11414、実測値463.4(M+1)⁺; 保持時間: 1.05分。

10

【0559】

ステップ2:

EtOH(110 mL)を3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(3.24 g、8.942 mmol)及びPd/C(1.5 gの10% w/w、1.410 mmol)に添加した。混合物を脱気し、水素バルーン下で一晩攪拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、EtOHで洗浄し、真空中で濃縮して、rac-(2S,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(3.19 g、98%)を得た。ESI-MS m/z 計算値364.12976、実測値365.4(M+1)⁺; 保持時間: 1.07分。

20

【0560】

ステップ3:

THF(22 mL)中のrac-(2S,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(783 mg、2.149 mmol)及びKOt-Bu(720 mg、6.416 mmol)の溶液を周囲温度で一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、1M HClの添加によりクエンチした。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色残渣としてrac-(2R,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(722.7 mg)を得て、これを更に精製することなく次のステップに進めた。

30

【0561】

ステップ4:

DCM(20 mL)中のrac-(2R,3S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(923.1 mg、2.745 mmol)の溶液にDMF(25 µL、0.3229 mmol)及び塩化オキサリル(720 µL、8.254 mmol)を0℃で添加した。反応物を30分間攪拌した。更なる量の塩化オキサリル(720 µL、8.254 mmol)及びDMF(25 µL、0.3229 mmol)を反応混合物に添加した。反応物を30分間攪拌した後、真空中で濃縮した。残渣をDCM(18 mL)で希釈し、DCM(15 mL)中の4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(605 mg、3.976 mmol)、DMAP(25 mg、0.2046 mmol)、及びEt₃N(2.5 mL、17.94 mmol)の溶液に滴加した。反応物を0℃で10分間攪拌し、次いで周囲温度まで温め、更に16時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、1M HClで洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(40 g SiO₂、ヘプタン中0~100%のEtOAc)による精製により、rac-4-((2R,3S,5R)-3-(4-

40

50

フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(801mg、62%)を得た。ESI-MS m/z 計算値470.14648、実測値471.5(M+1)⁺、469.6(M-1)⁻；保持時間：0.94分。

【0562】

ステップ5：

rac-4-((2R, 3S, 5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(800mg、1.701mmol)をメタノール性アンモニア(7Mを15mL、105.0mmol)中に溶解し、溶液を周囲温度で一晩攪拌した。混合液を真空中で濃縮して、rac-4-((2R, 3S, 5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(767mg、99%)を得た。ESI-MS m/z 計算値455.14682、実測値456.5(M+1)⁺；454.6(M-1)⁻；保持時間：0.89分。

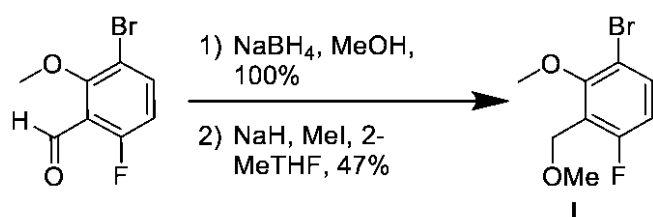
10

【0563】

中間体I

1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-(メトキシメチル)ベンゼン

【化100】



20

ステップ1：

NaBH₄(449mg、11.87mmol)を、MeOH(50mL)中の3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド(2.93g、12.57mmol)の氷冷溶液に添加した。反応混合物を10分間攪拌した。混合物を、1MのHClの添加によりクエンチし、EtOAcで希釈した。水層を分離し、EtOAcで洗浄した(2×)。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノール(3.04g、100%)を得た。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ 7.55(dd, J=8.9, 6.1Hz, 1H), 6.89(t, J=8.9Hz, 1H), 4.69(d, J=1.9Hz, 2H), 3.91(s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値233.96918、実測値218.6(M-F)⁺；保持時間：0.65分。

30

【0564】

ステップ2：

NaH(60%w/wを25mg、0.6251mmol)を、2-MeTHF(2mL)中の(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシフェニル)メタノール(100mg、0.4254mmol)の溶液に添加した。反応混合物を15分間攪拌した後、MeI(45μL、0.7228mmol)を添加した。混合物を周囲温度で4時間攪拌した。更なる量のMeI(45μL、0.7228mmol)を添加し、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液の添加によりクエンチした。混合物を水及びEtOAcで希釈した。混合物を、ワットマン1PS疎水性相分離濾紙を使用して濾過した。有機抽出物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン中0~50%のEtOAc)による精製により、無色の油として1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-(メトキシメチル)ベンゼン(50mg、47%)を得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.49(dd, J=8.9

40

50

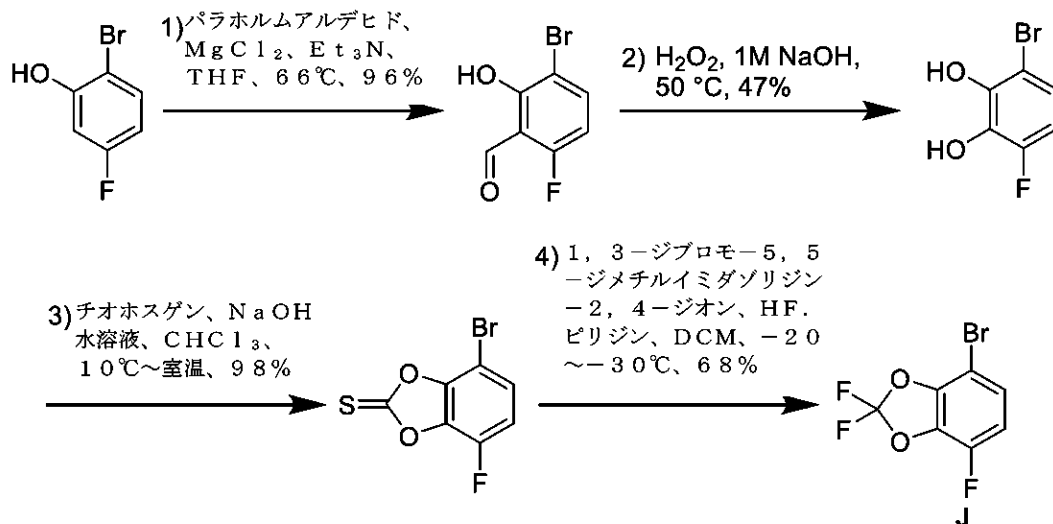
, 6.1 Hz, 1H), 6.80 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.41 (d, $J=0.6$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 247.98482、実測値 248.9 ($M-1$)⁻; 保持時間: 0.84分。

【0565】

中間体 J

4-ブロモ-2,2,7-トリフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール

【化101】



10

20

ステップ1:

トリエチルアミン (23.232 g、32 mL、229.59 mmol) を、THF (500 mL) 中のパラホルムアルデヒド (20 g、322.23 mmol) 及び $MgCl_2$ (20 g、210.06 mmol) の混合物にアルゴン下で添加した。反応混合物を、室温で10分間攪拌した後、2-ブロモ-5-フルオロフェノール (20 g、104.71 mmol) を添加した。反応物を還流で2時間加熱し、次いで、周囲温度に冷却させた。ジエチルエーテル (700 mL) を添加し、有機相を1N HCl 溶液 (3×400 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、3-ブロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (22 g、96%) を得ると、それを次のステップでそのまま使用した。

30

【0566】

ステップ2:

外部冷却を適用して50℃未満の温度を維持しながら、 H_2O_2 (25.530 g、23 mLの30% w/v、750.56 mmol) を、NaOH (120 mLの1M、120.00 mmol) 中の3-ブロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (22 g、100.45 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を2時間攪拌した。反応物を、 $NaHSO_3$ 溶液 (120 mL) 中に混合物を注ぐことによってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル (500 mL) で抽出した。有機相を飽和 NaCl 溶液 (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中0~5% 酢酸エチル) による精製により、3-ブロモ-6-フルオロベンゼン-1,2-ジオール (9.8 g、47%) を黄色/オレンジ色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 9.65 (s, 1H), 6.94 (dd, $J=9.0, 5.7$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=9.6$ Hz, 1H) ppm.

40

【0567】

ステップ3:

クロロホルム (15 mL) 中の3-ブロモ-6-フルオロベンゼン-1,2-ジオール

50

(2.3 g、11.111 mmol) 及びチオホスゲン (1.5 g、1 mL、13.046 mmol) の混合物を、10℃に冷却した。NaOH (10 mL の 10% w/v、25.002 mmol) を勢い良く攪拌しながら30分間にわたって滴加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残留物を、酢酸エチル (200 mL) 中に溶解した。有機溶液を、水 (30 mL) 及び飽和 NaCl 溶液 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-ブロモ-7-フルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-2-チオン (2.7 g、98%) を灰色がかった白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.66 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 7.1 (t, J = 9.6 Hz, 1H) ppm.

10

【0568】

ステップ4:

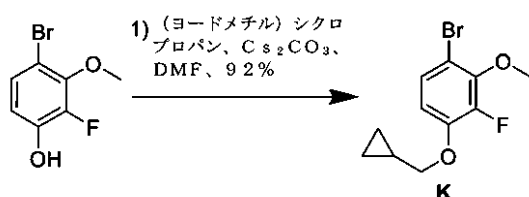
フッ化水素ピリジン (9 mL の 70% w/v、63.568 mmol) を、-30℃に冷却したDCM (35 mL) 中の4-ブロモ-7-フルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-2-チオン (3.3 g、13.250 mmol) の溶液に添加した。1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン (4.6 g、16.088 mmol) を30分間にわたって滴加した。混合物を、-20~-30℃で2時間攪拌した。反応混合物を、5% NaHSO₃ 溶液 (9 mL) 中に混合物を注ぐことによってクエンチした。混合物10分間攪拌した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、100% ヘキサン) により精製して、4-ブロモ-2, 2, 7-トリフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (2.3 g、68%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.16 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 9.2 Hz, 1H) ppm.

20

【0569】

中間体K

1-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシベンゼン
【化102】



30

ステップ1:

(ヨードメチル) シクロプロパン (3.6 g、19.78 mmol) を、DMF (20 mL) 中の4-ブロモ-2-フルオロ-3-メトキシフェノール (1 g、4.524 mmol) 及び炭酸セシウム (2.2 g、6.752 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を周囲温度で48時間攪拌した。混合物をMTBE (10 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。水層を分離し、MTBE (10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1×10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、1-ブロモ-4-(シクロプロピルメトキシ)-3-フルオロ-2-メトキシベンゼン (1.15 g、92%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 274.00046、保持時間: 1.01分、質量イオン化なし。

40

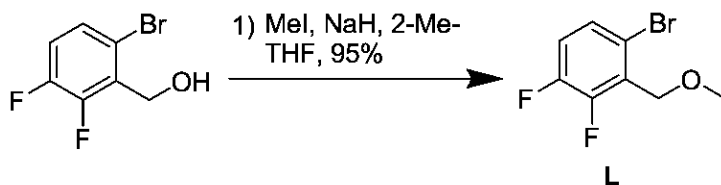
【0570】

中間体L

1-ブロモ-3, 4-ジフルオロ-2-(メトキシメチル) ベンゼン

50

【化103】



ステップ1:

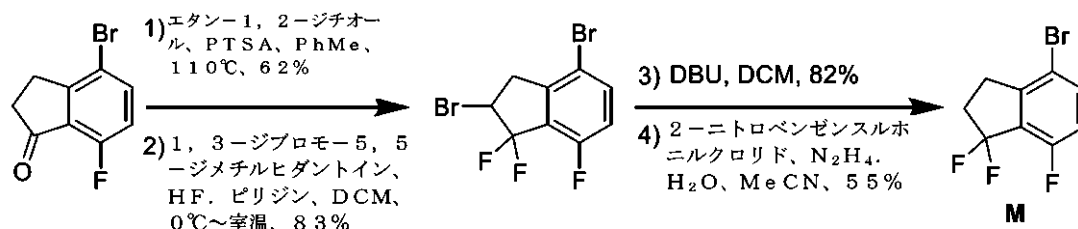
(6-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)メタノール(2g、8.968mmol)を、2-メチルテトラヒドロフラン(20mL)中の水素化ナトリウム(400mg、 γ 油中60%w/w、10.001mmol)の懸濁液に0℃で添加した。混合物を0℃で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル(1.4g、0.614mL、9.863mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を、水(10mL)の添加によりクエンチした。有機層を分離し、水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、無色の油として1-ブロモ-3,4-ジフルオロ-2-(メトキシメチル)ベンゼン(2.05g、95%)を得た。 ^1H NMR(300MHz, クロロホルム-d) δ 7.34(ddd, $J=8.9, 4.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.05(ddd, $J=8.9, 8.9, 8.3\text{Hz}$, 1H), 4.62(d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 3.42(s, 3H) ppm.

【0571】

中間体M

4-ブロモ-1,1,7-トリフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン

【化104】



ステップ1:

エタン-1,2-ジチオール(2.123g、1.89mL、22.532mmol)及びPTSA(700mg、4.065mmol)を、トルエン(50mL)中の4-ブロモ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(4.7g、20.520mmol)の攪拌溶液に連続的に添加した。Dean-Stark装置を用いて反応混合物を72時間還流加熱した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物を10% NaOH(50mL)で洗浄した。水層を分離し、DCM(2×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘプタン中0~5%酢酸エチル)による精製により、淡褐色の油として4-ブロモ-7-フルオロ-2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,2'-[1,3]ジチオラン](4.76g、62%)を得て、静置すると固化した。 ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.33(q, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.77(m, 1H), 3.61-3.52(m, 2H), 3.47-3.38(m, 2H), 3.03-2.97(m, 2H), 2.77-2.71(m, 2H) ppm.

【0572】

ステップ2:

フッ化水素ピリジン錯体(660mg、70%w/vを0.6mL、6.660mmol)を、ドライアイス/アセトン浴中で冷却したDCM(2.5mL)中の1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン(600mg、2.099mmol)の攪拌溶液に

滴加した。混合物を30分間攪拌した後、DCM (1 mL) 中の4-ブロモ-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロスピロ [インデン-1, 2'-[1, 3]ジチオラン] (200 mg、0.531 mmol) の溶液を反応混合物に滴加した。反応混合物を1時間攪拌し、冷却浴を除去した。混合物を周囲温度まで温めた。混合物を、2 M NaOH 水溶液 (10 mL) 及び飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (1.5 mL) の混合物中に注いだ。混合物をDCM (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色の油として2, 4-ジブロモ-1, 1, 7-トリフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (181 mg、83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.64–7.59 (m, 1H), 6.98 (q, J=8.5 Hz, 1H), 4.64–4.55 (m, 1H), 3.68–3.55 (m, 1H), 3.25–3.19 (m, 1H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -88.6 (d, J=250.2 Hz, 1F)、-96.4 (d, J=250.0 Hz, 1F)、-118.9~ -119.1 (m, 1F) ppm.

10

【0573】

ステップ3:

DBU (1.323 g、1.3 mL、8.693 mmol) を、DCM (25 mL) 中の2, 4-ジブロモ-1, 1, 7-トリフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (2 g、5.759 mmol) の攪拌溶液に滴加した。反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。混合物を2 M HCl (2×25 mL) で洗浄した。合わせた水相をDCM (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中0~5% 酢酸エチル) による精製により、4-ブロモ-1, 1, 7-トリフルオロ-1H-インデン (1.244 g、82%) を緑色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.43 (q, J=4.4 Hz, 1H), 6.86–6.81 (m, 2H), 6.26 (d, J=6.0 Hz, 1H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -119.9 – -119.9 (m, 1F), -122.4 – -122.4 (m, 2F) ppm.

20

【0574】

ステップ4:

ヒドラジン水和物 (800 mg、0.8 mL、15.981 mmol) を、アセトニトリル (40 mL) 中の4-ブロモ-1, 1, 7-トリフルオロ-1H-インデン (1.1 g、3.976 mmol) 及び2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.8 g、8.122 mmol) の溶液に0℃でゆっくりと添加した。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (250 mL) と水 (60 mL) との間で分配した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、褐色ガム状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中10% 酢酸エチル) による精製により、4-ブロモ-1, 1, 7-トリフルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン (0.65 g、55%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.56 (q, J=4.4 Hz, 1H), 6.91 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.04–2.99 (m, 2H), 2.70–2.59 (m, 2H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) δ -84.2 – -84.3 (m, 2F), -120.0 – -120.1 (m, 1F) ppm.

30

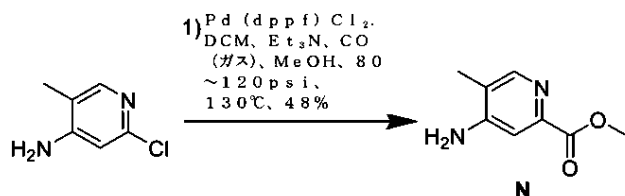
40

【0575】

中間体N

4-アミノ-5-メチルピコリン酸メチル

【化 1 0 5】



ステップ 1 :

オートクレーブ (600 mL) 中で、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ・DCM (3.4 g、4.1634 mmol) 及びトリエチルアミン (29.040 g、40 mL、286.98 mmol) を、メタノール (158.20 g、200 mL、4.937 mol) 中の 2-クロロ-5-メチルピリジン-4-アミン (20 g、140.27 mmol) の混合物に添加した。オートクレーブを窒素でパージし、次いで、一酸化炭素でパージした。圧力を 80 psi に調整し、混合物を 130°C まで加熱した。一酸化炭素圧を 120 psi に調整した。混合物を 130°C で 5 時間攪拌し、次いで 20°C まで冷却し、一晩攪拌した。混合物を窒素でパージし、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (110 g SiO_2 、酢酸エチル中 0 ~ 10 % MeOH) による精製により、粗生成物を得、これを MTBE (50 mL) で 22°C で 1 時間粉碎した。固体を濾過し、TBME (25 mL) で洗浄し、真空中、50°C で 3 時間乾燥させて、ベージュ色の固体として 4-アミノ-5-メチルピコリン酸メチル (12.05 g、48%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 166.0742、実測値 167.1 ($M+1$)⁺；保持時間：0.512 分。

10

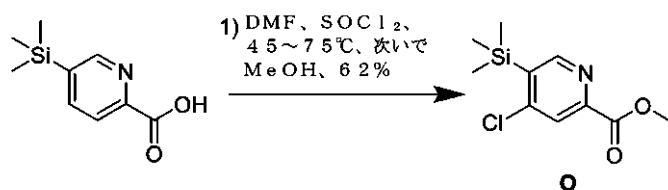
20

【0576】

中間体 O

4-クロロ-5-(トリメチルシリル)ピコリン酸メチル

【化 1 0 6】



30

ステップ 1 :

DMF (141.60 mg、0.15 mL、1.937 mmol) を塩化チオニル (4.893 g、3 mL、41.128 mmol) に 45°C で添加し、その後、5-(トリメチルシリル)ピコリン酸 (1.25 g、1.5701 mmol) を少量ずつ添加した。得られた反応混合物を 75°C で 3 日間加熱し、次いで周囲温度まで冷却した。トルエン (5 mL) を加え、混合物を真空中で濃縮した。メタノール (5 mL、123.43 mmol) を添加し、混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) と酢酸エチル (5 mL) との間で分配した。水相を分離し、酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (25 g SiO_2 、ヘプタン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル)、続いて逆相クロマトグラフィー (25 g SiO_2 、0.1 % 水酸化アンモニウムを含有する水中 0.1 % 水酸化アンモニウムを含有する 0 ~ 100 % アセトニトリル) による精製により、黄色の油として 4-クロロ-5-(トリメチルシリル)ピコリン酸メチル (79 mg、13%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.67 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 0.42 (s, 9H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 243.0482、実測値 244.04 ($M+1$)⁺；保持時間：1.02 分。

40

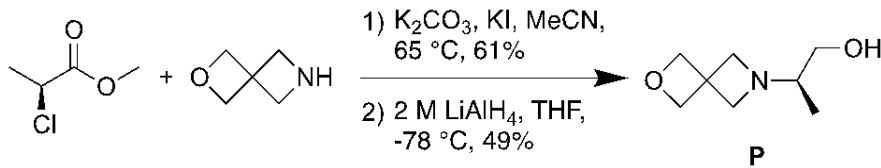
50

【0577】

中間体 P

(R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロパン-1-オール

【化107】



10

ステップ1:

炭酸カリウム (11 g、79.591 mmol) を、アセトニトリル (50 mL) 中の 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (4 g、40.351 mmol)、(S)-2-クロロプロパン酸メチル (4.95 g、40.392 mmol)、及びヨウ化カリウム (0.5 g、3.0120 mmol) の懸濁液に添加した。混合物を 65 °C で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) と水 (25 mL) との間に分配した。有機層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油として (R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロパン酸メチル (5.1 g、61%) を得た。¹H NMR (301 MHz, クロロホルム-d) δ 4.79-4.71 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (d, J=7.2 Hz, 4H), 2.99 (q, J=6.9 Hz, 1H), 1.18 (d, J=6.9 Hz, 3H) ppm.

20

【0578】

ステップ2:

2 M LiAlH₄ (7.5 mL、THF 中 2 M、15.0 mmol) を、THF (10 mL) 中の (R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロパン酸メチル (1.5 g、7.289 mmol) の溶液に -78 °C でゆっくり添加した。反応物を -78 °C で 1 時間攪拌した。混合物を、-78 °C で硫酸ナトリウム十水和物の添加によりクエンチした。混合物を 6 時間かけて周囲温度まで温め、セライトパッドに通して濾過し、酢酸エチル (30 mL) ですすいだ。濾液を真空中で濃縮して、無色の油として (R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロパン-1-オール (620 mg、49%) を得て、これを静置すると固化した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.74 (d, J=11.4 Hz, 4H), 3.49 (dd, J=10.8, 3.9 Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 5H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.08-1.90 (br s, 1H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H) ppm.

30

【0579】

以下の中間体は、ステップ1で、(S)-2-クロロプロパン酸メチルの代わりに (R)-2-クロロプロパン酸メチルを使用したことを除いて、中間体 P に記載される方法と同様の方法を使用して作製した。

40

【表72】

化合物番号	化合物名	NMR(ppmでのシフト)
P-1	(S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロパン-1-オール	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 4.74(d,J=11.7Hz,4H),3.50(dd,J=11.0,4.1Hz,1H),3.40-3.31(m,5H),2.32-2.25(m,1H),2.05-2.01(br s,1H),0.94(d,J=6.4Hz,3H)ppm.

【0580】

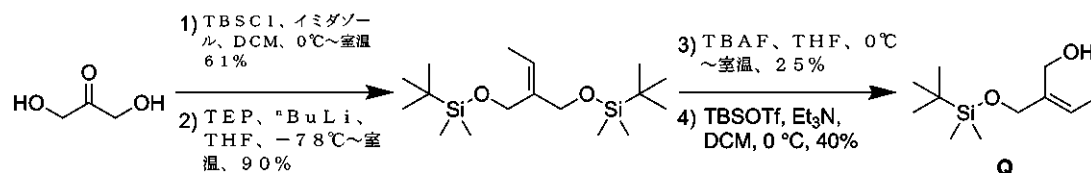
中間体 Q

(E)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブタ-2-エン

50

- 1 - オール

【化 108】



ステップ 1 :

tert-ブチルククロジメチルシラン (4 g、26.54 mmol) を、DCM (30 mL) 中の 1, 3-ジヒドロキシプロパン-2-オン (1 g、11.10 mmol) 及びイミダゾール (2 g、29.38 mmol) の氷冷溶液に窒素下で添加した。溶液を 18 時間攪拌し、徐々に周囲温度まで温めた。混合物を水の添加でクエンチし、DCM で希釈した。混合物を 5 分間攪拌し、有機物を、溶液を相分離器カートリッジに通すことによって単離した。濾液を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g SiO₂、ヘキサン中 0~100% の EtOAc) による精製により、無色の油として 1, 3-ビス ((tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) プロパン-2-オン (2.15 g、61%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.32 (s, 4H), 0.83 (s, 18H), 0.00 (s, 12H) ppm.

10

【0581】

20

ステップ 2 :

ⁿBuLi (8.5 mL、ヘキサン中 1.6 M、13.60 mmol) の溶液を、THF (30 mL) 中の TEP (5 g、13.47 mmol) の溶液に窒素下で -78°C で添加した。溶液を周囲温度まで 20 分間温めた。混合物を -78°C まで再度冷却した後、テトラヒドロフラン (約 5 mL) 中の 1, 3-ビス ((tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシ) プロパン-2-オン (2.15 g、6.748 mmol) の溶液をゆっくり添加した。反応混合物を、1 時間かけて周囲温度まで温め、水 (100 mL) の添加によりクエンチした。混合物をペンタン (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2×50 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g SiO₂、ヘキサン中 3% EtOAc) による精製により、無色の油として tert-ブチル- (2- ((tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシメチル) ブター-2-エノキシ) ジメチルシラン (2 g、90%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.56 (q, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 1.67 (d, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 12H) ppm.

30

【0582】

ステップ 3 :

TBAF (4.2 mL、THF 中 1 M、4.2 mmol) を、THF (5 mL) 中の tert-ブチル- (2- ((tert-ブチル (ジメチル) シリル) オキシメチル) ブター-2-エノキシ) ジメチルシラン (650 mg、1.966 mmol) の氷冷溶液に窒素下で添加した。添加終了から 5 分後、氷浴を除去し、溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 g SiO₂、ヘキサン中 0~100% の EtOAc) による精製により、無色の油として 2-エチリデンプロパン-1, 3-ジオール (50 mg、25%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 5.60-5.58 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 4.06 (d, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H), 1.64 (d, 3H).

40

【0583】

ステップ 4 :

50

トリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリル (165 μ L、0.719 mmol) を、DCM (3 mL) 中の 2-エチリデンプロパン-1,3-ジオール (70 mg、0.685 mmol) 及び Et_3N (150 μ L、1.076 mmol) の氷冷溶液に窒素下で滴加した。反応混合物を、氷浴を設置した状態で 2 時間攪拌した。懸濁液を DCM 及び水で希釈し、5 分間攪拌した。有機相を、溶液を相分離器カートリッジに通すことによって単離した。濾液を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (12 g SiO_2 、ヘキサン中 0~100% の EtOAc) による精製により、無色の油として (E)-2-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ブタ-2-エン-1-オール (60 mg、40%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 5.50–5.47 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.16–4.13 (d, 2H), 4.05–4.01 (m, 1H), 1.85 (br s, 1H), 1.61–1.55 (m, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (m, 6H) ppm.

10

【0584】

以下の中間体は、ステップ 1 で、1,3-ジヒドロキシプロパン-2-オンの代わりに異なる出発物質を使用したことを除いて、中間体 Q に記載される方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ 2~4 は省略された。

【表 73】

化合物番号	化合物名	NMR(ppm でのシフト)
Q-1	(1R,3R)-シクロペンタン-1,3-ジオール	^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 4.41(d,J=3.9Hz,1H),4.35(tt,J=6.3,4.5Hz,1H),4.18(tt,J=6.0,3.9Hz,1H),2.01-1.81(m,2H),1.73-1.65(m,1H),1.65-1.57(m,1H),1.43-1.32(m,2H),0.84(s,9H),0.02(s,6H)ppm.
Q-2	((1r,3r)-3-ブロモシクロブトキシ)(<i>tert</i> -ブチル)ジメチルシラン	^1H NMR(500MHz,クロロホルム- d) δ 4.79-4.71(m,1H),4.44(tt,J=7.3,3.5Hz,1H),2.70-2.55(m,4H),0.88(s,9H),0.04(s,6H).ppm.

20

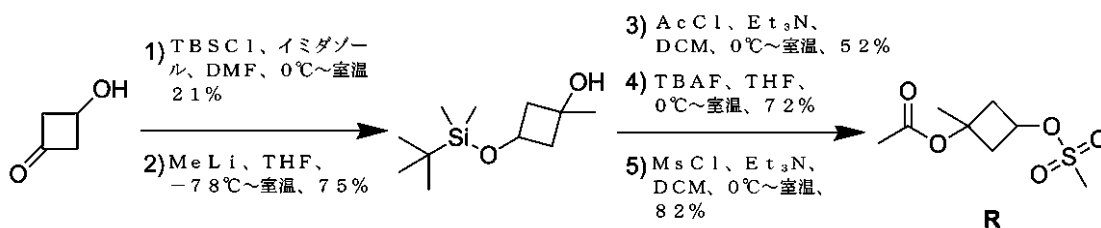
【0585】

中間体 R

1-メチル-3-((メチルスルホニル)オキシ)シクロブチルアセテート

30

【化 109】



ステップ 1 :

DMF (15 mL) 中の 3-ヒドロキシシクロブタノン (2.002 g、23.25 mmol) の溶液を、氷浴中で冷却した。イミダゾール (2.359 g、34.65 mmol) 及び *tert*-ブチルクロロジメチルシラン (4.236 g、28.10 mmol) を一度に連続して添加し、反応混合物を窒素下で 0°C で攪拌した。オレンジ色の沈殿物が形成された。反応混合物を周囲温度まで温め、DMF (5 mL) で希釈し、沈殿物を溶解した。反応混合物を窒素下、周囲温度で 18 時間攪拌した。混合物をメタノール (5 mL) で希釈し、30 分間攪拌し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (40 g SiO_2 、ヘプタン中 0~40% の EtOAc) による精製により、透明油状物として 3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブタン-1-オン (1.004 g、21%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロ

40

50

ホルム-d) δ 4.60 (tt, $J=6.6$, 4.8 Hz, 1H), 3.29–3.18 (m, 2H), 3.11–3.02 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) ppm.

【0586】

ステップ2:

メチルリチウム (4.4 mL、Et₂O 中 1.6 M、7.040 mmol) を、窒素下、-78℃で THF (15 mL) 中の 3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブタン-1-オン (470 mg、2.322 mmol) の攪拌溶液に5分間かけて滴加した。反応混合物を周囲温度まで温め、窒素下で22時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、メタノール (5 mL) を滴加してクエンチした。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (40 mL) 上に注いだ。混合物を EtOAc (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油として 3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-メチルシクロブタン-1-オール (399 mg、75%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 3.91 (p, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.47–2.40 (m, 2H), 2.08–2.00 (m, 2H), 1.29 (t, $J=0.9$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm; OH アルコールは観察されず。

10

【0587】

ステップ3:

塩化アセチル (330 μ L、4.641 mmol) を、窒素下、0℃で、DCM (10 mL) 中の 3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-メチルシクロブタン-1-オール (396 mg、1.830 mmol) 及びトリエチルアミン (1.1 mL、7.892 mmol) の攪拌溶液に5分間かけて滴加した。黄色の沈殿物が形成された。混合物を DCM (5 mL) で希釈し、16時間かけて周囲温度まで温めた。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で希釈し、30分間激しく攪拌した。相を分離し、水層を DCM (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を相分離器カートリッジに通した。濾液を真空中で濃縮して、オレンジ色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中 0~40% の EtOAc) による精製により、淡黄色の油として 3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-メチルシクロブチルアセテート (247 mg、52%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4.07 (p, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.55 (ddd, $J=12.5$, 6.1, 2.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (tt, $J=8.1$, 7.2, 2.2 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (d, $J=2.6$ Hz, 6H) ppm.

20

30

【0588】

ステップ4:

TBAF (1 M を 1.8 mL、1.8 mmol) を、窒素下、0℃で、THF (5 mL) 中の 3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-メチルシクロブチルアセテート (235 mg、0.909 mmol) の攪拌溶液に3分間かけて滴加した。反応混合物を周囲温度まで温め、3.5時間攪拌した。TBAF (450 μ L の 1 M、0.450 mmol) を一度に添加し、反応混合物を窒素下、周囲温度で30分間攪拌したままにした。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、溶液を EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して、オレンジ色の油を得た。フラッシュクロマトグラフィー (12 g SiO₂、ヘプタン中 0~100% の EtOAc) による精製により、透明油状物として 3-ヒドロキシ-1-メチルシクロブチルアセテート (94 mg、72%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 5.13 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.86 (h, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.49–2.44 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (ddd, $J=10.1$, 7.7, 3.1 Hz, 2H)

40

50

, 1.39 (s, 3H) ppm.

【0589】

ステップ5:

メタンスルホニルクロリド (100 μ L、1.292 mmol) を、窒素下で氷浴中で冷却した DCM (5 mL) 中の 3-ヒドロキシ-1-メチルシクロブチルアセテート (90 mg、0.624 mmol) 及び Et₃N (270 μ L、1.937 mmol) の攪拌溶液に一度に添加した。反応混合物を周囲温度まで温め、窒素下で 1.5 時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) 及び DCM (10 mL) で希釈し、30 分間激しく攪拌した。有機相を、溶液を相分離器カートリッジに通すことによって単離した。濾液を真空中で濃縮して、オレンジ色の油として 1-メチル-3-((メチルスルホニル)オキシ)シクロブチルアセテート (114 mg、82%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 4.86 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.77–2.69 (m, 2H), 2.49–2.38 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) ppm.

10

【0590】

以下の中間体は、ステップ1で、出発物質として3-ヒドロキシシクロブタノンの代わりに2-ヨードエタン-1-オールを使用したことを除いて、中間体Rに記載される方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ3～5は省略された。

【表74】

20

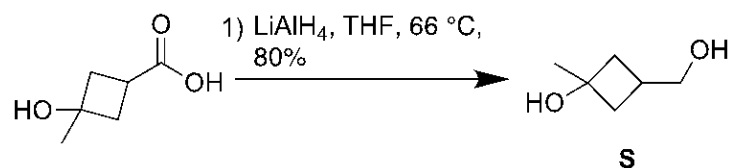
化合物番号	化合物名	NMR(ppmでのシフト)
R-1	(2-ヨードエトキシ)トリイソプロピルシラン	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) δ 3.88(t,J=6.1Hz,2H),3.32(t,J=6.1Hz,2H),1.16-0.87(m,21H)ppm.

【0591】

中間体S

3-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロブタン-1-オール

【化110】



30

ステップ1:

LiAlH₄ (8 mL、THF中1 M、8.0 mmol) をTHF (8 mL) 中の3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブタン-1-カルボン酸 (350 mg、2.689 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、窒素下、還流で6時間攪拌した。混合物を、Na₂SO₄・10H₂Oペレットの添加によって慎重にクエンチした。混合物を30分間攪拌した後、懸濁液を濾過し、濾過ケーキを追加のTHFで洗浄した。濾液を真空中で濃縮して、無色の油として3-(ヒドロキシメチル)-1-メチルシクロブタン-1-オール (250 mg、80%) を得て、これを更に精製することなくそのまま使用した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 3.79–3.77 (d, 2H), 2.24–2.19 (m, 2H), 2.18–2.11 (m, 1H), 1.89–1.82 (m, 2H), 1.39 (s, 3H) ppm; アルコールOHは観察されず。

40

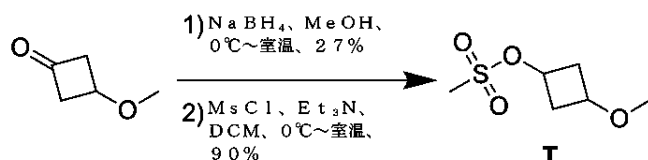
【0592】

中間体T

メタンスルホン酸3-メトキシシクロブチル

50

【化 1 1 1】



ステップ 1:

NaBH_4 (197 mg、5.207 mmol) を、氷浴で冷却した MeOH (13 mL) 中の 3-メトキシシクロブタン-1-オン (440 mg、4.395 mmol) の攪拌溶液に窒素下で一度に添加した。反応混合物を周囲温度まで徐々に温め、17 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) 及び DCM (15 mL) で希釈し、窒素下で 2 時間攪拌させた。有機相を、溶液を相分離器カートリッジに通すことによって単離した。濾液を真空中で濃縮して、透明油状物として 3-メトキシシクロブタン-1-オール (128 mg、27%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.97 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.67 (ddt, $J=14.4, 7.9, 6.6$ Hz, 1H), 3.35 (tt, $J=7.7, 6.5$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.56–2.46 (masked, 2H), 1.65 (dtd, $J=8.8, 7.7, 2.9$ Hz, 2H) ppm.

【0593】

ステップ 2:

MsCl (260 μL 、3.359 mmol) を、氷浴で冷却した DCM (5 mL) 中の 3-メトキシシクロブタン-1-オール (120 mg、1.116 mmol) 及び Et_3N (650 μL 、4.664 mmol) の攪拌溶液に窒素下で一度に添加した。反応混合物を周囲温度まで徐々に温め、16 時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) 及び DCM (15 mL) で希釈し、2 時間攪拌した。有機相を、溶液を相分離器カートリッジに通すことによって単離した。濾液を真空中で濃縮して、オレンジ色の油としてメタンスルホン酸 3-メトキシシクロブチル (200 mg、90%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 4.72–4.63 (m, 1H), 3.62–3.53 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.90–2.80 (m, 2H), 2.31–2.21 (m, 2H) ppm.

【0594】

以下の中間体は、ステップ 1 が省略されたことを除いて、中間体 T に記載される方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ 2 では、3-メトキシシクロブタン-1-オール の代わりに、3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-オール を出発物質として使用した。

【表 7 5】

化合物番号	化合物名	NMR(ppm でのシフト)
T-1	メタンスルホン酸 3,3-ジフルオロシクロブチル	^1H NMR(500MHz, クロロホルム- d) δ 4.97(qtd, $J=7.4, 5.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.15-3.06(m, 2H), 3.05(s, 3H), 2.99-2.84(m, 2H) ppm.

【0595】

中間体 U

3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(メトキシメチル)プロパン-1-オール

10

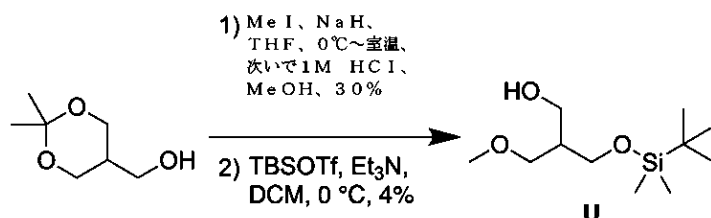
20

30

40

50

【化 1 1 2】



ステップ 1：

NaH (60% w/w を 360 mg、9.001 mmol) を、THF (15 mL) 中の (2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル) メタノール (1 g、6.841 mmol) の氷冷溶液に窒素下で添加した。反応混合物を 15 分間攪拌した後、MeI (500 μL、8.032 mmol) を添加した。混合物を周囲温度まで徐々に温め、18 時間攪拌した。混合物を、水の添加により慎重にクエンチした。混合物を EtOAc で抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空中で濃縮して黄色の油を得た。残渣をメタノール (5 mL) 及び 1M HCl (15 mL、15.0 mmol) の混合物中に溶解し、周囲温度で 18 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、5 分間激しく攪拌した。有機層を、溶液を相分離器カートリッジに通すことによって単離した。濾液を真空中で濃縮して、黄色の油として、2-(メトキシメチル) プロパン-1,3-ジオール (250 mg、30%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 3.85-3.80 (m, 4H), 3.58-3.57 (dd, 2H), 3.38 (d, 3H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H)。

【0596】

ステップ 2：

トリフルオロメタンスルホン酸 tert-ブチルジメチルシリル (450 μL、1.959 mmol) を、DCM (5 mL) 中の 2-(メトキシメチル) プロパン-1,3-ジオール (250 mg、2.081 mmol) 及び Et₃N (500 μL、3.587 mmol) の氷冷溶液に窒素下で滴加した。溶液を 2 時間攪拌した後、水を添加することにより溶液をクエンチした。有機相を、溶液を相分離器カートリッジに通すことによって単離した。濾液を真空中で濃縮して、3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(メトキシメチル) プロパン-1-オール (20 mg、4%) を得た。

【0597】

以下の中間体は、ステップ 1 が省略されたことを除いて、中間体 U に記載される方法と同様の方法を使用して作製した。ステップ 2 では、2-(メトキシメチル) プロパン-1,3-ジオールの代わりに異なる出発物質を使用した。

【表 7 6】

化合物番号	化合物名	NMR(ppm でのシフト)
U-1	(1r,3r)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブタン-1-オール	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 4.58(p,J=6.2Hz,1H),4.53-4.46(m,1H),2.22(dd,J=6.2,5.0Hz,4H),0.88(s,10H),0.03(s,6H)ppm.
U-2	(1s,3s)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロブタン-1-オール	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 3.83(ddd,J=13.9,7.4,6.4Hz,2H),2.75-2.67(m,2H),1.89(dtd,J=9.3,7.6,3.0Hz,2H),0.88(s,9H),0.04(s,6H)ppm.
U-3	2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール	¹ H NMR(500MHz,クロロホルム-d) δ 3.90-3.80(m,4H),2.41-2.38(m,1H),1.80(s,1H),0.83(s,9H),0.00(s,6H)ppm.

10

20

30

40

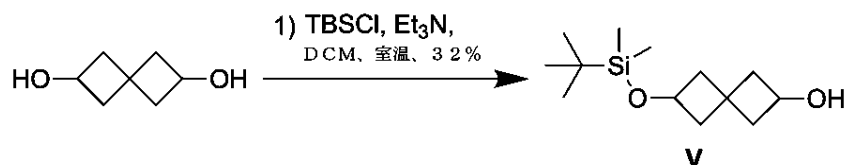
50

【0598】

中間体V

6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)スピロ[3.3]ヘプタン-2-オール

【化113】



10

ステップ1:

Et₃N (400 μL、2.870 mmol)を、DCM (6 mL)中のスピロ[3.3]ヘプタン-2, 6-ジオール (300 mg、2.341 mmol) 及びTBSCl (350 mg、2.322 mmol)の混合物に添加した。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。懸濁液をDCM及び水で希釈した。5分間攪拌した後、溶液を相分離器カートリッジに通すことによって、有機相を単離した。濾液を真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (24 g SiO₂、ヘキサン中0~100%のEtOAc) による精製により、無色の油として6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)スピロ[3.3]ヘプタン-2-オール (180 mg、32%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.17-4.13 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 4H), 1.26 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ppm.

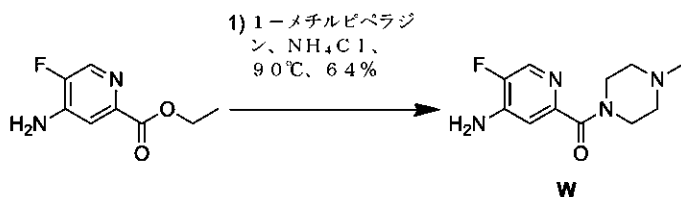
20

【0599】

中間体W

(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン

【化114】



30

ステップ1:

4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸エチル (200 mg、1.086 mmol)、1-メチルピペラジン (451.50 mg、0.5 mL、4.508 mmol)、及び塩化アンモニウム (7 mg、0.131 mmol)の混合物を、90°Cで18時間、次いで、110°Cで4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。Water'sのX-bridge C18カラム (150×19 mm、粒径5 μm)を使用する逆相HPLC-MSによる精製により、黄色の油として(4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン (165 mg、64%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.11 (dd, J=2.9, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.47-4.44 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値238.123、実測値239.18 (M+1)⁺; 保持時間: 0.34分。

40

【0600】

以下の中間体は、4-アミノ-5-フルオロピリジン-2-カルボン酸エチルの代わり

50

に異なる出発物質を使用したことを除いて、中間体Wに記載される方法と同様の方法を使用して作製した。W-2及びW-3の場合、1-メチルピペラジンの代わりにピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルをアミンとして使用した。W-3及びW-4の場合、反応は、溶媒としてメタノールの存在下で還流で実施した。

【表 7 7】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
W-1	(2-アミノピリジン-4-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	ESI-MS m/z 計算値 220.1324、実測値 221.18(M+1) ⁺ ;保持時間:0.32 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.09(d,J=5.0Hz,1H),6.57(dd,J=5.0,0.9Hz,1H),6.45(s,1H),4.59(s,2H),3.80-3.74(m,2H),3.42-3.36(m,2H),2.50-2.44(m,2H),2.37-2.32(m,2H),2.31(s,3H)ppm.
W-2	4-(2-アミノイソニコチノイル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	ESI-MS m/z 計算値 306.1692、実測値 307.33(M+1) ⁺ ;保持時間:0.59 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 8.10(d,J=5.0Hz,1H),6.58(dd,J=5.5,1.4Hz,1H),6.49(s,1H),4.80(br s,2H),3.75-3.68(m,2H),3.54-3.48(m,2H),3.41-3.32(m,4H),1.47(s,9H)ppm.
W-3	4-(6-アミノピコリノイル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	ESI-MS m/z 計算値 306.1692、実測値 251.16(M-55) ⁺ ;保持時間:0.62 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 7.50(dd,J=8.2,7.3Hz,1H),6.89(d,J=7.3Hz,1H),6.52(dd,J=8.2,0.9Hz,1H),4.54(br s,2H),3.74-3.70(m,2H),3.53-3.48(m,4H),3.45-3.42(m,2H),1.46(s,9H)ppm.
W-4	(6-アミノピリジン-2-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	ESI-MS m/z 計算値 220.1324、実測値 221.21(M+1) ⁺ ;保持時間:0.35 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) δ 7.49(dd,J=8.2,7.3Hz,1H),6.86(d,J=7.3Hz,1H),6.51(d,J=8.2Hz,1H),4.56(br s,2H),3.84-3.76(m,2H),3.65-3.51(m,2H),2.55-2.50(m,2H),2.44-2.39(m,2H),2.32(s,3H)ppm.

10

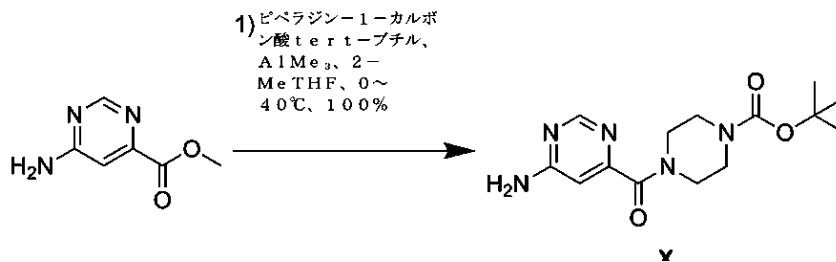
20

【0601】

中間体 X

4-(6-アミノピリミジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 1 1 5】



30

ステップ 1 :

トリメチルアルミニウム (0.6 mL、ヘプタン中 2 M、1.2 mmol) を、2-MeTHF (2 mL) 中のピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (223 mg、1.197 mmol) の攪拌混合物に 0℃で添加した。反応混合物を周囲温度で 15 分間攪拌し、2-MeTHF (1 mL) 中の 6-アミノピリミジン-4-カルボン酸メチル (166 mg、1.084 mmol) の混合物に周囲温度で添加した。反応混合物を攪拌し、40℃で 1 時間加熱し、周囲温度まで冷却し、メタノール (0.1 mL) の添加によりクエンチした。混合物をジクロロメタン (5 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) との間で分配した。有機抽出物を分離し、乾燥させ (相分離器カートリッジ)、真空中で濃縮して、ベージュ色の固体として 4-(6-アミノピリミジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (416 mg、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.56 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.06 (br s, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.53-3.51 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H)

40

50

、1.46-1.48 (9H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 307.1644、実測値 306.04 (M-1)⁻; 保持時間: 0.54 分。

【0602】

以下の中間体は、6-アミノピリミジン-4-カルボン酸メチルの代わりに異なる出発物質を使用したことを除いて、中間体 X に記載される方法と同様の方法を使用して作製した。中間体の一部については、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに、1-メチルピペラジンをアミンとして使用した。X-1 及び X-2 の場合、反応を、溶媒として DCM の存在下で実施した：

【表 78】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
X-1	(4-アミノピリミジン-2-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	ESI-MS m/z 計算値 221.1277、実測値 222.17(M+1) ⁺ ; 保持時間: 0.27 分	¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.20(d, J=6.0Hz, 1H), 6.42(d, J=6.0Hz, 1H), 5.52(br s, 2H), 3.78(t, J=5.0Hz, 2H), 3.47(t, J=5.0Hz, 2H), 2.49(t, J=5.0Hz, 2H), 2.41(t, J=5.0Hz, 2H), 2.31(s, 3H)ppm.
X-2	(2-アミノピリミジン-4-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	ESI-MS m/z 計算値 221.1277、実測値 222.14(M+1) ⁺ ; 保持時間: 0.31 分	¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.39(d, J=5.0Hz, 1H), 6.77(d, J=4.6Hz, 1H), 5.12(br s, 2H), 3.79-3.77(m, 2H), 3.50(t, J=5.0Hz, 2H), 2.49(t, J=5.0Hz, 2H), 2.39(t, J=5.0Hz, 2H), 2.32(s, 3H)ppm.
X-3	(4-アミノ-5-メチルピリジン-2-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	ESI-MS m/z 計算値 234.1481、実測値 235.17(M+1) ⁺ ; 保持時間: 0.36 分	¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.05(s, 1H), 6.86(s, 1H), 4.19(br s, 2H), 3.91-3.82(m, 2H), 3.73-3.68(m, 2H), 2.61-2.56(m, 2H), 2.53-2.47(m, 2H), 2.38(br s, 3H), 2.13(s, 3H)ppm.
X-4	4-(4-アミノ-5-フルオロピコリノイル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	ESI-MS m/z 計算値 324.1598、実測値 323.13(M-1) ⁻ ; 保持時間: 0.63 分	¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.13(s, 1H), 7.15-7.09(m, 1H), 4.75(br s, 2H), 3.74-3.68(m, 2H), 3.62-3.56(m, 2H), 3.54-3.50(m, 2H), 3.48-3.43(m, 2H), 1.46(s, 9H)ppm.
X-5	4-(4-アミノピリミジン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	ESI-MS m/z 計算値 307.1644、実測値 306.04(M-1) ⁻ ; 保持時間: 0.53 分	¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.24(d, J=6.0Hz, 1H), 6.44(d, J=6.0Hz, 1H), 5.22(br s, 2H), 3.75-3.72(m, 2H), 3.53-3.50(m, 2H), 3.47-3.44(m, 2H), 3.40-3.37(m, 2H), 1.46(s, 9H)ppm.
X-6	4-(2-アミノピリミジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	ESI-MS m/z 計算値 307.1644、実測値 308.13(M+1) ⁺ ; 保持時間: 0.58 分	¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.40(d, J=5.0Hz, 1H), 6.82(d, J=5.0Hz, 1H), 5.32(br s, 2H), 3.73-3.70(m, 2H), 3.53-3.51(m, 2H), 3.49-3.44(m, 4H), 1.47(s, 9H)ppm.
X-7	4-(4-アミノ-5-メチルピコリノイル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	ESI-MS m/z 計算値 320.1848、実測値 321.16(M+1) ⁺ ; 保持時間: 0.63 分	¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 8.03(s, 1H), 6.98(s, 1H), 4.97(br s, 2H), 3.73-3.69(m, 2H), 3.57-3.45(m, 6H), 2.14(s, 3H), 1.46(s, 9H)ppm.

【0603】

実施例 30

N a v 阻害特性を検出及び測定する E-VIP R アッセイ

ナトリウムイオンチャネルは、電界を適用することによって膜電圧変化を誘導することによって活性化され得る電位依存性タンパク質である。E-VIP R と称される電氣的刺激器具及び使用方法は、国際公開第 2002/008748 A 3 号及び C. - J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006) に記載されており、それら両方とも参照によりそれらの全体が組み込まれる。機器は、マイクロタイタープレートハンドラーと、クマリン及びオキソノール発光を同時に記録しながらクマリン染料を励起するための光学系と、電

流又は電圧制御増幅器と、アッセイプレートウェルに挿入される平行電極対と、を備える。統合コンピュータ制御下で、この機器は、マイクロタイタープレートのウェル内の細胞に、ユーザプログラムされた電気刺激プロトコルを渡す。

【0604】

E-VIPRに対するアッセイを実行する16~20時間前に、完全なチャネル活性を有するヒトNav1.8の切断形態を発現するHEK細胞を、ウェル当たり25,000個の細胞の密度で、マトリゲルで予めコーティングされたマイクロタイター384ウェルプレートに播種した。細胞プレートに播種する前に、2.5~5%のKIR2.1 Bacmamウイルスを最終細胞懸濁液に添加した。HEK細胞を、10%FBS（ウシ胎仔血清、適格；Sigma #F4135）、1%NEAA（非必須アミノ酸、Gibco #11140）、1%HEPES（Gibco #15630）、1%Pen-Strep（ペニシリン-ストレプトマイシン；Gibco #15140）、及び5µg/mlのブラストサイジン（Gibco #R210-01）を補充したダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）中で増殖させた。細胞を、90~95%の湿度及び5%CO₂で、通気キャップ細胞培養フラスコ中で増殖させた。

10

【0605】

試薬及びストック溶液：

【0606】

乾燥DMSO中、100mg/mLのプルロニック（登録商標）F-127（Sigma #P2443）

20

【0607】

化合物プレート：Corning 384ウェルポリプロピレン丸底#3656

【0608】

細胞プレート：384ウェル組織培養処理プレート（Greiner #781091-2B）

【0609】

J. A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016) の3.3項に記載されるように調製された、2.5~5%のKIR2.1 Bacmamウイルス（社内で生産）。その内容全体は参照により組み込まれる。使用される濃度は、各バッチのウイルス力価に依存し得る。

30

【0610】

5mMのDiSBAC₆ (3)、乾燥DMSO中の電圧感受性オキソノール受容体（CAS番号169211-44-3、5-[3-(1,3-ジヘキシルヘキサヒドロ-4,6-ジオキソ-2-チオキソ-5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-イリデン]-1,3-ジヘキシルジヒドロ-2-チオキソ-4,6(1H,5H)-ピリミジンジオン）。DiSBAC₆ (3)の調製は、Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells, Gonzalez, J. E. and Tsien, R. Y. (1995) Biophys. J. 69, 1272-1280に記載されるDiSBAC₄ (3)の調製に類似している。J. 69, 1272-1280。

40

【0611】

市販の膜結合クマリン脂質FRETドナーである5mMのCC2-DMPE（ThermoFisher Scientific、カタログ番号K1017、CAS番号393782-57-5；テトラデカン酸、1,1'-[(1R)-1-[8-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-オキシド-8-オキソ-2,4-ジオキサ-7-アザ-3-ホスファオクト-1-イル]-1,2-エタンジイル]エステル）を、乾燥DMSO中で調製した。また、蛍光共

50

鳴エネルギー伝達を使用する細胞膜電位の改善インジケータ、Gonzalez, J. E. and Tsien, R. Y. (1997) Chem. Biol. 4, 269-277 も参照されたい。

【0612】

電圧アッセイバックグラウンド抑制化合物 (VABSC-1) を、 H_2O (89~363 mM、溶解度を維持するために使用される範囲) 中で調製する

【0613】

ヒト血清 (HS、Millipore #S1P1-01KL、又はSigma SLBR5469V及びSLBR5470Vを50%/50%混合物として、25%アッセイ最終濃度で)

【0614】

浴1緩衝液:

水中の塩化ナトリウム160 mM (9.35 g/L)、塩化カリウム、4.5 mM (0.335 g/L)、グルコース10 mM (1.8 g/L)、塩化マグネシウム (無水) 1 mM (0.095 g/L)、塩化カルシウム2 mM (0.222 g/L)、HEPES 10 mM (2.38 g/L)。

【0615】

Na/TMA Clの浴1緩衝液:

水中の塩化ナトリウム96 mM (5.61 g/L)、塩化カリウム、4.5 mM (0.335 g/L)、テトラメチルアンモニウム (TMA) -Cl 64 mM (7.01 g/L)、グルコース10 mM (1.8 g/L)、塩化マグネシウム (無水) 1 mM (0.095 g/L)、塩化カルシウム2 mM (0.222 g/L)、HEPES 10 mM (2.38 g/L)。

【0616】

ヘキシル染料溶液 (2倍濃度):

0.5% β -シクロデキストリンを含む浴1緩衝液 (各使用前に新鮮に作製、Sigma #C4767)、8 μM のCC2-DMPE、及び2 μM のDiSBAC₆ (3)。溶液を、10%プルロニック (登録商標) F127ストックを、CC2-DMPE及びDiSBAC₆ (3) の合計体積と等しい体積で添加することによって作製した。調製の順序は、最初にプルロニック (登録商標) 及びCC2-DMPEを混合し、次いで、DiSBAC₆ (3) を添加し、次いで、かき混ぜながら、浴1/ β -シクロデキストリンを添加した。

【0617】

化合物充填緩衝液 (2倍濃度): HS (ヒト血清 (HS) の不在下で実行される実験では省略) 50%、VABSC-1 1 mM、BSA 0.2 mg/mL (浴1)、KCl 9 mM、DMSO 0.625%を含むNa/TMA Cl浴1緩衝液。

【0618】

アッセイプロトコル (7つの重要なステップ):

1) 各ウェルの最終濃度に達するために、375 nLの各化合物を、11点用量反応、3倍希釈で、0.075 mMの中間ストック濃度から所望の最終濃度の240倍でポリプロピレン化合物プレートに予めスポッティングし (純粋なDMSO中)、細胞プレート中に300 nMの最終濃度の最高用量を得た。ビヒクル対照 (純粋なDMSO)、及び陽性対照 (確立されたNav1.8阻害剤、DMSO中のアッセイで25 μM 最終) を、各プレートの最外部カラムにそれぞれ手動で添加した。化合物プレートを、ウェル当たり45 μL の化合物充填緩衝液で充填し戻し、1:1の化合物の細胞プレートへの移動後に240倍希釈の化合物を得た (ステップ6を参照されたい)。アッセイ中の全てのウェルの最終DMSO濃度は0.625%であった (0.625%の最終DMSO濃度のために、0.75% DMSOを化合物充填緩衝液に補充した)。このアッセイ希釈プロトコルは、HSの存在下で、又は最終アッセイ体積が変更された場合に、より高い用量範囲を試験することができるように調整された。

10

20

30

40

50

2) ヘキシル染料溶液を調製した。

3) 細胞プレートを調製した。アッセイの日に、培地を吸引し、細胞を80 μLの浴1緩衝液で3回洗浄し、各ウェル中に25 μLの残留体積を維持した。

4) ウェル当たり25 μLのヘキシル染料溶液を細胞プレートに分注した。細胞を、暗所で、室温又は周囲条件で20分間インキュベートした。

5) 化合物充填緩衝液のウェル当たり45 μLを化合物プレートに分注した。

6) 細胞プレートを、25 μLの残留体積を残して、ウェル当たり80 μLの浴1緩衝液で3回洗浄した。次いで、化合物プレートからウェル当たり25 μLを各細胞プレートに移した。混合物を、室温／周囲条件で30分間インキュベートした。

7) 化合物を含む細胞プレートを、電流制御増幅器を使用してE-VIPR上で読み取って、対称二相波形を使用して刺激波パルスを送達した。ユーザプログラムされた電気刺激プロトコルは、1.25～4アンペアであり、4ミリ秒のパルス幅（電極組成による）は10 Hzで10秒間送達された。刺激前記録を各ウェルに対して0.5秒間行い、非刺激強度ベースラインを得た。刺激波形に続いて、0.5秒の刺激後記録を行い、安静状態への緩和を調べた。全てのE-VIPR応答を、200 Hzの取得速度で測定した。

10

【0619】

データ分析：

データを分析して、460 nm及び580 nmのチャンネルで測定された発光強度の正規化比として報告した。時間の関数としての応答を、以下の式を使用して得られた比として報告した。

20

【数1】

$$R(t) = \frac{(\text{強度}_{460\text{nm}})}{(\text{強度}_{580\text{nm}})}$$

【0620】

データは、初期（ R_i ）及び最終（ R_f ）比を計算することによって更に低減（すなわち、正規化）された。これらは、刺激前期間の一部又は全ての間、及び刺激期間中の試料ポイントの間の平均比率値であった。次いで、蛍光比（ R_f / R_i ）を計算し、時間の関数として報告した。

30

【0621】

陽性対照の存在下、及び薬理学的薬剤（DMSOビヒクル陰性対照）の不在下でアッセイを実施することによって、対照応答を得た。陰性（N）対照及び陽性（P）対照に対する応答を上記のように計算した。次いで、化合物アンタゴニスト活性A%を以下のように定義し、

【数2】

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

40

式中、Xは、試験化合物の比応答（すなわち、試験化合物の存在下でのパルストレーンの開始時の、比応答の最大振幅又は作用電位ピークの数）である。この分析プロトコルを使用して、用量応答曲線をプロットし、本発明の様々な化合物についてIC₅₀値を生成した。これを以下に報告する。

【0622】

上に記載のE-VIPRアッセイでの0.01 μM未満の測定されたIC₅₀値を有す

50

る化合物は、2、3、5、6、8、9、15、34、38、39、40、43、45、46、50、51、52、53、55、56、57、58、59、60、61、62、64、65、66、67、68、69、70、72、73、75、76、77、78、80、81、82、83、85、86、88、89、90、93、95、107、109、110、111、112、119、120、121、124、125、127、130、132、133、140、144、145、147、149、153、154、156、157、158、159、160、162、163、164、165、166、167、168、169、170、173、174、175、177、178、180、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、202、207、211、212、213、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、227、228、229、230、231、232、234、235、238、239、240、241、243、244、245、247、248、249、250、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、268、269、271、273、274、278、280、282、283、284、286、287、288、292、293、294、295、296、297、298、及び302を含む。

10

【0623】

上に記載のE-VIPRアッセイでの0.1 μ M未満及び0.01 μ M以上の測定されたIC₅₀を有する化合物は、7、11、12、16、17、18、19、20、21、33、42、44、47、48、49、54、63、74、79、84、87、92、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、108、113、114、116、117、118、122、126、128、129、131、134、135、136、138、151、152、155、161、172、181、199、200、201、203、205、206、214、225、233、236、237、242、251、252、253、266、270、272、275、276、277、279、281、289、299、300、及び301を含む。

20

【0624】

上に記載のE-VIPRアッセイでの1 μ M未満及び0.1 μ M以上の測定されたIC₅₀値を有する化合物は、1、10、13、14、22、23、26、28、31、32、35*、37*、41、71、91、94、106、115、141、143、171、179、198、204、208、226、246、267、285、290、及び291を含む。

30

【0625】

上に記載のE-VIPRアッセイでの1 μ M以上の測定されたIC₅₀値を有する化合物は、4、24、25、27、29、30*、36*、123、137、139、142、146、148、150、176、及び209を含む。

【0626】

化合物番号に続く「*」は、上記のように、アッセイがヒト血清の存在下で実施されたことを示す。

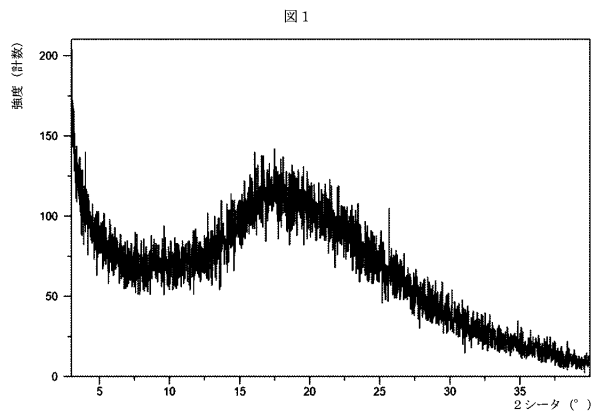
40

【0627】

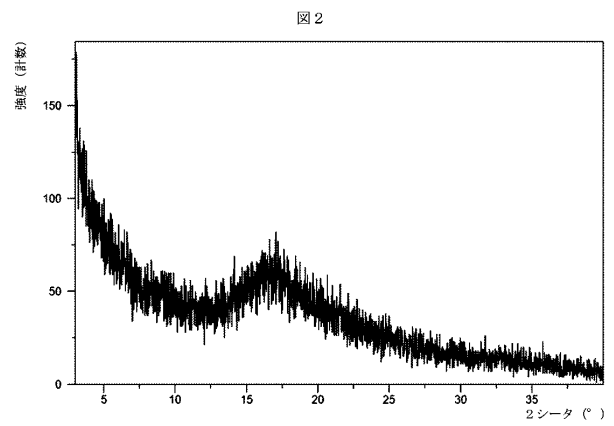
当業者にとっては明らかであるように、本明細書に記載の実施形態の多くの修正及び変形が、その範囲から逸脱することなくなされてもよい。本明細書に記載の特定の実施形態は、例示のみを目的として提供される。

【図面】

【図 1】

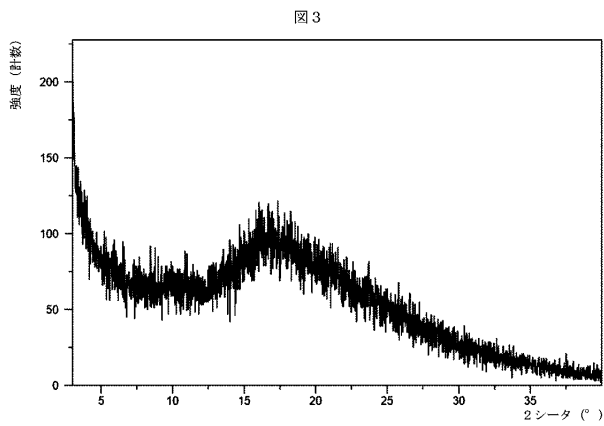


【図 2】

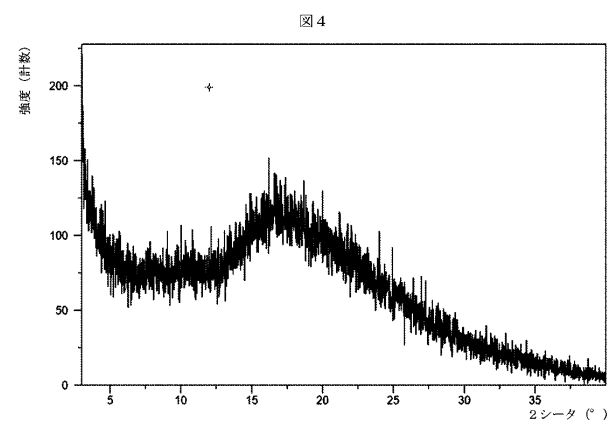


10

【図 3】



【図 4】



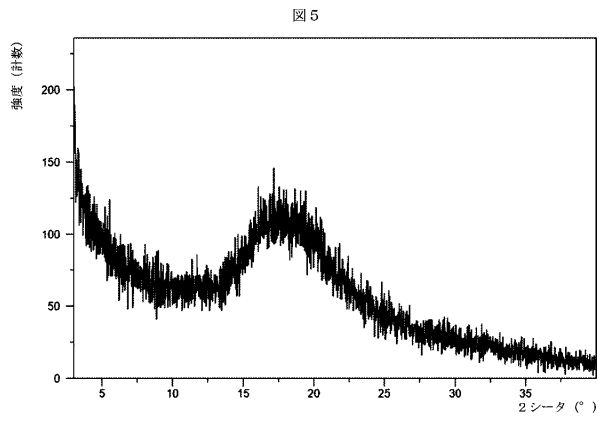
20

30

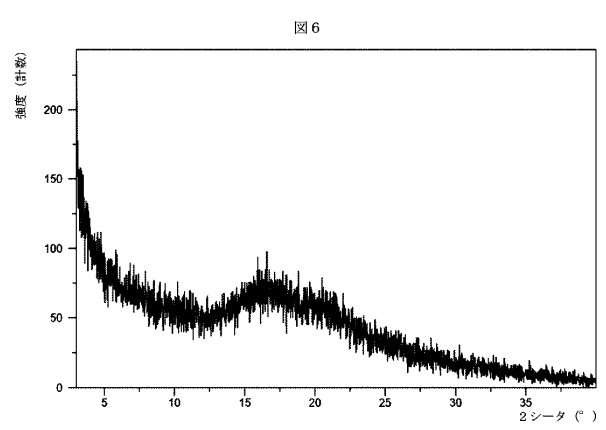
40

50

【図 5】

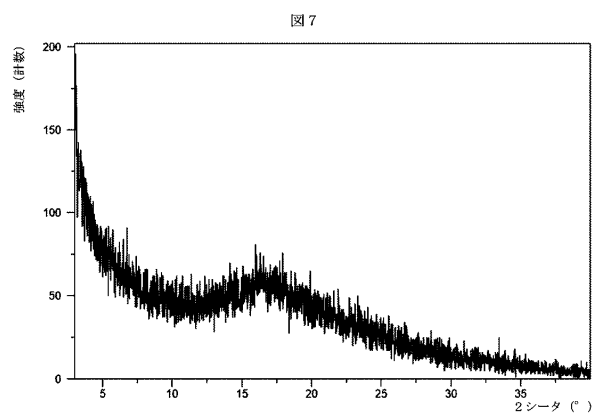


【図 6】



10

【図 7】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/032196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D405/12	C07D405/14	C07D493/10	C07D413/14	C07D471/04
C07D471/08	C07D487/10	C07D491/048	C07D491/08	C07D491/10
C07D498/04	C07D498/08	A61K31/443	A61K31/497	A61P29/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
A	WO 2020/092667 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; ARASAPPAN ASHOK [US] ET AL.) 7 May 2020 (2020-05-07) cited in the application claims 1,6,21,23,26 -----			1-42
A	WO 2019/014352 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 17 January 2019 (2019-01-17) cited in the application claims 1,92-94 -----			1-42
X,P	WO 2021/113627 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 10 June 2021 (2021-06-10) cited in the application the whole document -----			1-42
☐ 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 12 September 2022			Date of mailing of the international search report 19/09/2022	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Fanni, Stefano	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/032196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020092667 A1	07-05-2020	AR 116939 A1	30-06-2021
		AU 2019372057 A1	27-05-2021
		BR 112021008524 A2	03-08-2021
		CA 3117927 A1	07-05-2020
		CL 2021001078 A1	29-10-2021
		CN 113272293 A	17-08-2021
		CO 2021005553 A2	30-07-2021
		CR 20210209 A	20-05-2021
		DO P2021000082 A	22-07-2021
		EA 202191177 A1	28-07-2021
		EC SP21030066 A	31-05-2021
		EP 3873893 A1	08-09-2021
		IL 282468 A	31-05-2021
		JP 2022506146 A	17-01-2022
		KR 20210086687 A	08-07-2021
		MA 54076 A	09-02-2022
		NI 202100029 A	13-08-2021
		PE 20211693 A1	01-09-2021
		SG 11202104326T A	28-05-2021
		TW 202031643 A	01-09-2020
		US 2020140411 A1	07-05-2020
		US 2021387966 A1	16-12-2021
		WO 2020092667 A1	07-05-2020
WO 2019014352 A1	17-01-2019	AU 2018300150 A1	30-01-2020
		BR 112020000553 A2	21-07-2020
		CA 3069720 A1	17-01-2019
		CL 2020000075 A1	31-07-2020
		CN 111065383 A	24-04-2020
		CO 2020000145 A2	17-01-2020
		CR 20200064 A	03-08-2020
		DO P2020000004 A	15-07-2020
		EC SP20003147 A	28-02-2020
		EP 3651752 A1	20-05-2020
		IL 271948 A	27-02-2020
		JP 2020526561 A	31-08-2020
		KR 20200026987 A	11-03-2020
		MA 49566 A	20-05-2020
		PE 20201164 A1	28-10-2020
		PH 12020500066 A1	28-09-2020
		SG 11202000230V A	27-02-2020
		TN 2020000001 A1	04-10-2021
		TW 201920081 A	01-06-2019
		US 2019016671 A1	17-01-2019
		US 2021094906 A1	01-04-2021
		UY 37806 A	31-01-2020
		WO 2019014352 A1	17-01-2019
WO 2021113627 A1	10-06-2021	AR 120680 A1	09-03-2022
		AU 2020397059 A1	21-07-2022
		CA 3164134 A1	10-06-2021
		CN 114945566 A	26-08-2022
		CO 2022008969 A2	09-09-2022
		EC SP22052564 A	31-08-2022
		IL 293592 A	01-08-2022
		TW 202128675 A	01-08-2021
		US 2021198241 A1	01-07-2021
		UY 38979 A	30-07-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/032196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2021113627 A1	10-06-2021

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)	
A 6 1 P	11/14 (2006.01)	A 6 1 P	11/14	
A 6 1 K	31/443 (2006.01)	A 6 1 K	31/443	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	493/10 (2006.01)	C 0 7 D	493/10	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	491/107	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	491/08 (2006.01)	C 0 7 D	491/08	
C 0 7 D	491/048 (2006.01)	C 0 7 D	491/048	
A 6 1 K	31/538 (2006.01)	A 6 1 K	31/538	
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/553	
C 0 7 D	487/10 (2006.01)	C 0 7 D	487/10	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 1 1
A 6 1 K	31/5383 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 石川 大輔

- (74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
- (72)発明者 ベック, エリザベス メアリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ブリン, ロバート
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 エチェバリア ジャルディ, ゴルカ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ステイモス, ディーン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 シュミット, イボンヌ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ポンティロ, ジョセフ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 トムソン, ステイーブン アンドリュー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ショー, デイビッド マシュ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 アハマド, ナディア エム.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 カルバーリョ メイレレス, リディオ マルクス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 スケラット, サラ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0
- (72)発明者 ハディダ ルア, サラ エス.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0

(72)発明者	ノイバート, ティモシー ドナルド	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	ハーレイ, デニス ジェイムズ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	キンツァー, アレクサンダー	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	デュラント, スティーブン ジョン	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	レイ, クリストファー	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	ピラニ, アニサ ニザリ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	ノース, キリ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	ジャックス, リース	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	ゲディス, スティーブン マイケル	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	ガラン, バイラビ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	ネグテル, ロナルド マーセラス	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	チャデク, エワ イウォナ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	ピンダー, ジョアン ルイーズ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	スーザ, ブルーノ アルトゥール	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	フレイス, ダミアン	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	ムイ, ジェイムズ ジュン ボン	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	オースティン, ジェイムズ ロバート	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
(72)発明者	ストーク, ピエール-アンリ	
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50	
F ターム (参考)	4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC42 BC69 BC73 BC74 BC75 CA01	
	CB02 CB05 CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14	
	ZA08 ZA36 ZA62 ZA81 ZC41	