

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6407285号
(P6407285)

(45) 発行日 平成30年10月17日 (2018. 10. 17)

(24) 登録日 平成30年9月28日 (2018. 9. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/58 (2006. 01)

C O 7 D 215/58 C S P

A 6 1 P 37/06 (2006. 01)

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 11/06 (2006. 01)

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 37/08 (2006. 01)

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 14 (全 169 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-540455 (P2016-540455)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月8日 (2014. 9. 8)
 (65) 公表番号 特表2016-532715 (P2016-532715A)
 (43) 公表日 平成28年10月20日 (2016. 10. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/054489
 (87) 国際公開番号 W02015/035278
 (87) 国際公開日 平成27年3月12日 (2015. 3. 12)
 審査請求日 平成29年9月7日 (2017. 9. 7)
 (31) 優先権主張番号 61/875, 220
 (32) 優先日 平成25年9月9日 (2013. 9. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162695
 弁理士 釜平 双美

最終頁に続く

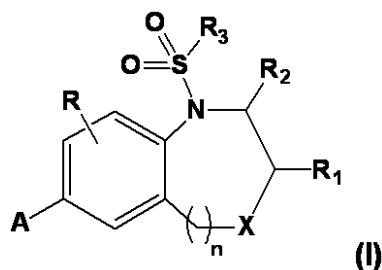
(54) 【発明の名称】 ROR γ 調節因子

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I):

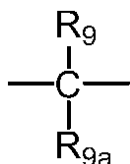
【化 1】



[式中、

Xは、Sまたは

【化 2】

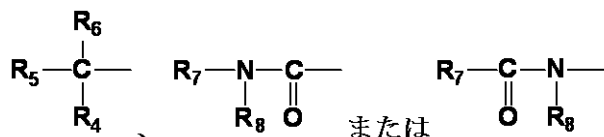


であり；

nは、0であり；

Aは、

【化 3】

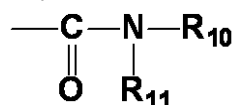


であり；

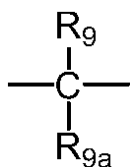
Rは、H、ハロ、OH、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルコキシ、CNまたは所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルであり；

R₁は、H、

【化 4】

、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルまたはOH(Xが

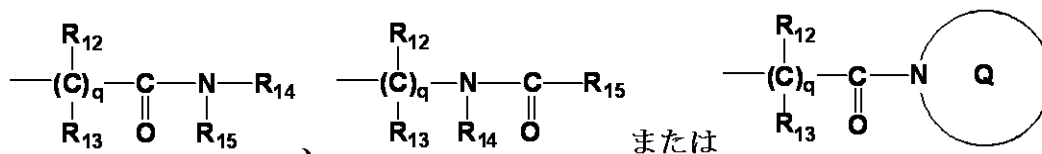
【化 5】



である場合)であり；

R₂は、

【化 6】



(式中、qは0、1、2または3である)

であり；

R₃は、所望により置換されていてもよい6~10員単環式または二環式アリールあるいは所望により置換されていてもよい5~10員単環式または二環式ヘテロアリールであり；

R₄およびR₅は、独立して、H、OH、所望により置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₆-C₁₀単環式または二環式アリールスルホニル、所望により置換されていてもよいジデューテロC₁-C₄-アルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルキニル、所望により置換されていてもよい5~7員単環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい7~10員二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい4~7員単環式ヘテロアリール、所望により置換されていてもよい8~10員ビスシクロヘテロアリール、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルケニルあるいは所望により置換されていて

10

20

30

40

50

もよい単環式または二環式 C_4 - C_{10} シクロアルケニルであり；

R_6 は、OH、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルあるいは所望により置換されていてもよいハロ- C_1 - C_4 -アルキルから選択され；

各々 R_4 、 R_5 および R_6 の基は、1~3つの基で所望により置換されていてもよく；但し、 R_4 、 R_5 および R_6 のうちのただ1つのみはヒドロキシであり得る；

R_7 および R_8 は、独立して、H、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキルあるいはシアノから選択され；

R_9 および R_{9a} は、独立して、H、ハロ、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキルあるいはシアノから選択され；

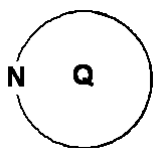
R_{10} および R_{11} は、独立して、H、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキルから選択されるか、あるいは R_{10} および R_{11} は、一緒になって環を形成してもよい；

R_{12} および R_{13} は、独立して、H、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキルから選択され；

R_{14} は、Hまたは所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルから選択され；

R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルコキシ、所望により置換されていてもよい4~10員単環式または二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいアミノ、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキル、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルキニル、所望により置換されていてもよい4~10員単環式または二環式ヘテロアリール、所望により置換されていてもよい C_6 - C_{10} 単環式または二環式アリールあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_6 - C_{10} アリールオキシから選択され；但し、 R_{14} および R_{15} の両方が、H、アルキルまたはハロアルキルであることはない；ならびに

【化7】



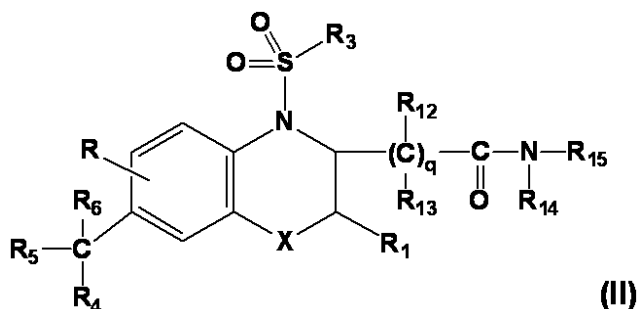
は、所望により置換されていてもよい4~16員の窒素含有単環式、二環式または三環式の環であって、これはN、SおよびOから選択される0、1または2つの別のヘテロ原子を含有している]

の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

【請求項2】

式(II)：

【化8】



[式中、

Xは、CH₂またはSであり；

Rは、Hであり；

R_1 は、Hであり；

R_3 は、所望により置換されていてもよい C_6 - C_{10} 単環式または二環式アリールあるいは所望により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式ヘテロアリールであり；

R_4 および R_5 は、独立して、H、OH、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、所望により置換されていてもよい C_3 - C_{10} 単環式または二環式シクロアルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式アリールスルホニル、所望により置換されていてもよいジデューテロ C_1 - C_4 -アルキル、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルキニル、所望により置換されていてもよい5～7員単環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい7～10員二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい4～7員単環式ヘテロアリール、所望により置換されていてもよい8～10員ビスシクロヘテロアリール、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルケニルあるいは所望により置換されていてもよい C_4 - C_8 シクロアルケニルであり；

R_6 は、ヒドロキシまたは所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルから選択され；

各々 R_4 、 R_5 および R_6 の基は、可能であれば、所望により1～3つの基で置換されていてもよく；但し、 R_4 、 R_5 および R_6 のうちのただ1つのみはヒドロキシであり得る；

q は1であり；

R_{14} は、Hまたは所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルであり；

R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式4～10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいアミノ、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキル、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルキニル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式4～10員ヘテロアリールあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_6 - C_{10} アリールであり；

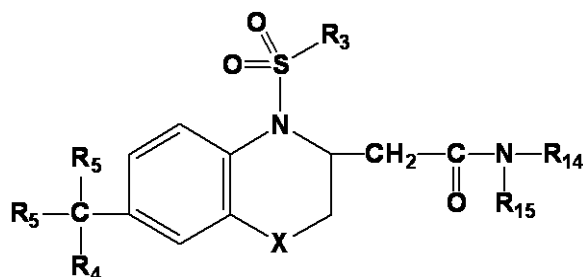
R_{12} は、Hであり；ならびに

R_{13} は、Hである]

である、請求項1記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

【請求項3】

【化9】



[式中、

X は、 CH_2 または S であり；

R_3 は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_6 - C_{10} アリールあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式5～10員ヘテロアリールであり；

R_4 および R_5 は、各々トリハロ- C_1 - C_3 -アルキルであり；

R_6 は、ヒドロキシであり；

R_{14} は、Hまたは所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルであり；

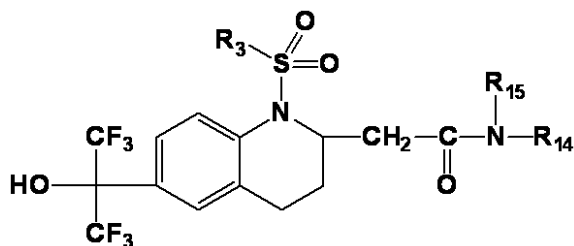
R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、所望により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいアミノ、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキル、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルキニル、所望により置換されていてもよい5～10員単環

式または二環式ヘテロアリールあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_6 - C_{10} アリールである]

である、請求項2記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

【請求項4】

【化10】

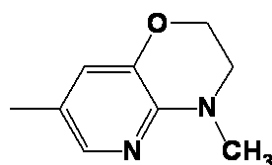


10

[式中、

R_3 は、所望により置換されていてもよいハロフェニル、所望により置換されていてもよいジハロフェニル、所望により置換されていてもよい C_1 - C_6 アルコキシフェニル、所望により置換されていてもよいシアノフェニル、所望により置換されていてもよいハロ5~10員単環式または二環式ヘテロアリールあるいは

【化11】



20

であり；

R_{14} は、Hまたは所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルであり；

R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロシクロ- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよいアミノ- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよいアミノカルボニル- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよいモノまたはジ-ヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよい C_1 - C_3 -アルコキシ- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロシクロ-単環式または二環式5~8員ヘテロシクロ- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよい C_1 - C_3 -アルキルカルボニルアミノ- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロシクロカルボニル- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよいフェニル- C_1 - C_3 -アルキルオキシカルボニル- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよいカルボキシ- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロアリール- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} -シクロアルキルアミノカルボニル- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロシクロアミノカルボニル- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよいシアノ- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよいアミノカルボニル- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよいアミノスルホニルフェニル- C_1 - C_3 -アルキル、所望により置換されていてもよい C_1 - C_3 -アルコキシカルボニル- C_1 - C_3 -アルキルあるいは所望により置換されていてもよいフェニル- C_1 - C_3 -アルキルであるか；あるいは

30

40

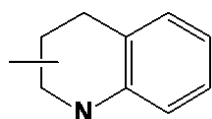
R_{15} は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式4~10員ヘテロシクロであって、これは所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルコキシカルボニルアミノの単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいフェニル- C_1 - C_3 -アルコキシカルボニル(C_1 - C_3 -アルキル)-(ヒドロキシ)単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい(モノまたはジ-ヒドロキシ)(モノまたはジ- C_1 -

50

C₃-アルキル)単環式または二環式4～10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいC₁-C₃アルキルカルボニル(C₁-C₃アルキル)-(ヒドロキシ)単環式または二環式4～10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいフェニル-C₁-C₃-アルコキシカルボニル(ハロ-C₁-C₃-アルキル)単環式または二環式4～10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいC₁-C₃アルキルアミノ単環式または二環式4～10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいアミノ単環式または二環式4～10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいイミダゾリジノン、所望により置換されていてもよいジオキソイミダゾリジノン、所望により置換されていてもよいオキサテトラヒドロフラニル、所望により置換されていてもよいオキサピロリジニル、所望により置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、所望により置換されていてもよいオキサビペリジニル、所望により置換されていてもよい

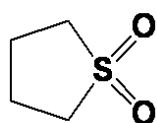
10

【化12】



、所望により置換されていてもよい

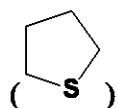
【化13】



20

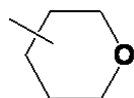
、所望により置換されていてもよいチエニル

【化14】



、所望により置換されていてもよい

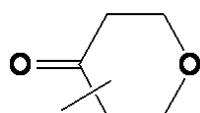
【化15】



30

、所望により置換されていてもよい

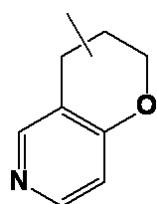
【化16】



、所望により置換されていてもよい

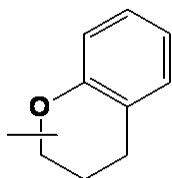
40

【化17】



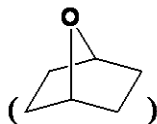
、所望により置換されていてもよい

【化 18】



あるいは所望により置換されていてもよいオキサビシクロヘプタニル

【化 19】



10

であるか；あるいは

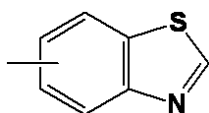
R_{15} は、所望により置換されていてもよいアミノであって、これは所望により置換されていてもよい5～10員ヘテロシクロカルボニルアミノ、所望により置換されていてもよいヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキルカルボニルアミノあるいは所望により置換されていてもよいアミノ- C_1 - C_3 -アルキルカルボニルアミノであるか；あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式4～10員ヘテロアリールであって、これは所望により置換されていてもよいヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキルピリジルまたは所望により置換されていてもよいチアジアゾールであるか；あるいは

20

R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_6 - C_{10} アリールであって、これは所望により置換されていてもよいヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキルフェニル、所望により置換されていてもよいフェニル、所望により置換されていてもよい

【化 20】

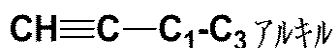


あるいは所望により置換されていてもよいオキサゾリルフェニルであるか；あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルキニルであって、これは所望により置換されていてもよい

30

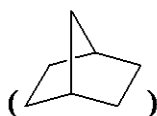
【化 21】



であるか；あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキルであって、これは所望により置換されていてもよいシクロペンチル、所望により置換されていてもよいシクロヘキシル、所望により置換されていてもよいビシクロヘプタニル

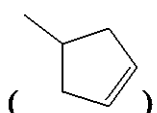
【化 22】



40

、所望により置換されていてもよいシクロペンテニル

【化 23】

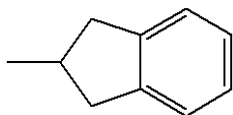


、所望により置換されていてもよいシクロブチル、所望により置換されていてもよいシク

50

ロプロピルあるいは所望により置換されていてもよい

【化 2 4】



である]

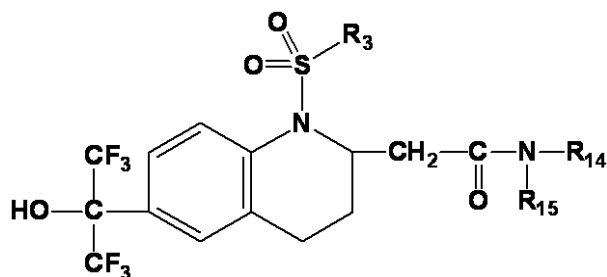
である、請求項3記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

10

【請求項 5】

式:

【化 2 5】

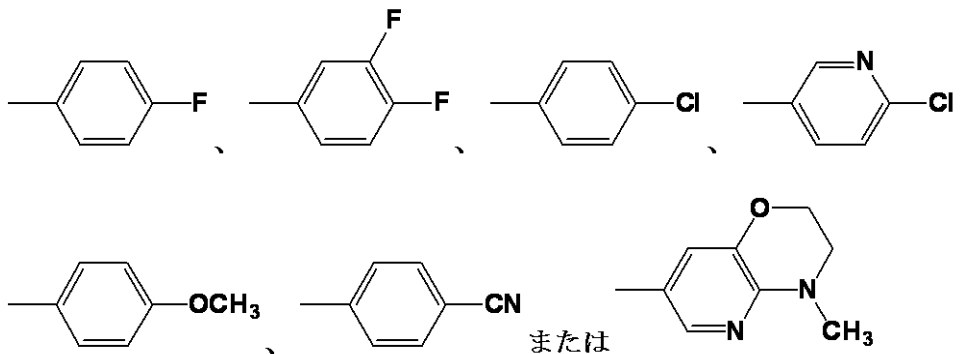


20

[式中、

R_3 は、

【化 2 6】



30

であり；

R_{14} は、Hまたは所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルであり；

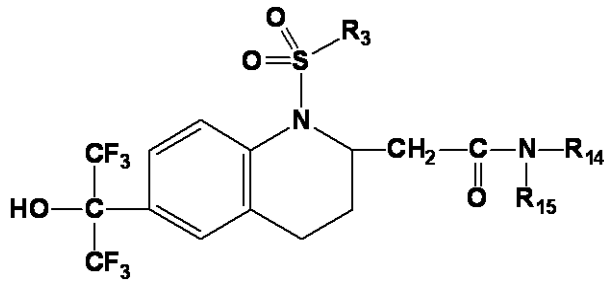
R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、所望により置換されていてもよい5~10員単環式または二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいアミノ、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキル、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルキニル、所望により置換されていてもよい5~10員単環式または二環式ヘテロアリールあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_6 - C_{10} アリールである]

40

を有する、請求項4記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

【請求項 6】

【化 2 7】



[式中、

10

R_3 は、Hまたは所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_6 - C_{10} アリールあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロアリールであり；

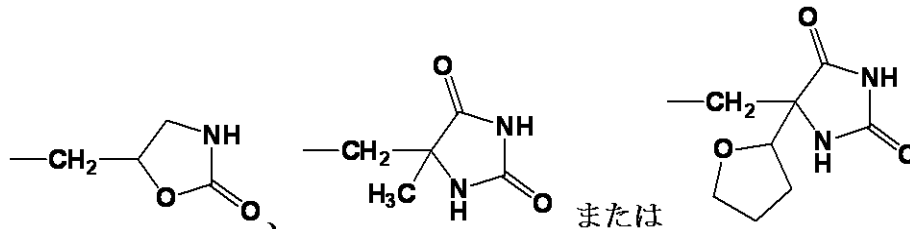
R_{14} は、Hまたは CH_3 であり；

R_{15} は、所望により置換されていてもよいアミノであって、前記所望の置換基は、アミノ(ジ- C_1 - C_4 -アルキル) C_1 - C_4 アルキルカルボニルあるいは単環式または二環式4~8員ヘテロアリールカルボニルから独立して選択される1、2または3つの基を含むか；あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式4~8員ヘテロシクロ- C_1 - C_4 -アルキルであって、これは

【化 2 8】

20



であるか；あるいは

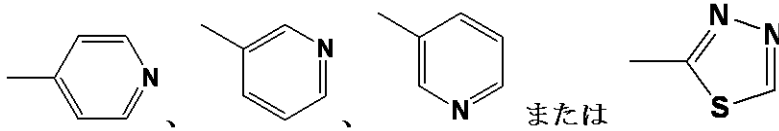
R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルであって、前記所望の置換基は、 NH_2 、 OH 、 NH_2CO -、 CN 、 C_1 - C_4 アルキルカルボニルアミノ、単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ(それ自体が、可能であれば、所望により、 C_1 - C_4 アルキル、ハロ- C_1 - C_4 -アルキル、ヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキル、ヒドロキシあるいは単環式または二環式4~10員ヘテロシクロから独立して選択された1、2または3つの置換基で置換されていてもよい)、ヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキル、オキソ、単環式または二環式4~10員ヘテロアリール(それ自体が、可能であれば、所望により、 OH 、ヒドロキシ、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルキルチオまたは C_1 - C_4 アルキルから独立して選択される1、2または3つの基で置換されていてもよい)、ベンジルオキシカルボニル、カルボキシ、ヒドロキシ、単環式または二環式 C_3 - C_{10} -シクロアルキルアミノカルボニル、アミノスルホニルフェニル、 C_1 - C_4 アルコキシカルボニル、 C_2 - C_4 アルキニル、単環式または二環式 C_6 - C_{10} アリール(それ自体が、所望により、 C_1 - C_4 アルコキシ、単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、ハロあるいは OH から独立して選択される1または2つの基で置換されていてもよい)、アミノスルホニル、単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ- C_1 - C_4 アルキル、ジ- C_1 - C_4 -アルキルアミノカルボニル、 C_1 - C_4 アルキルアミノカルボニル、単環式または二環式4~10員ヘテロシクロカルボニル、 C_1 - C_4 アルキル単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ(C_1 - C_4 -アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_4 アルコキシカルボニル、 C_1 - C_4 アルキル(ヒドロキシカルボニル)-ジ- C_1 - C_4 -アルキルアミノあるいは C_1 - C_4 アルキニルから独立して選択される1、2または3つの基であるか；あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい5~10員ヘテロアリールであって、該ヘテロアリールは、

30

40

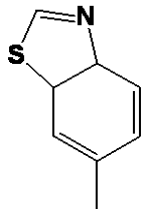
【化 2 9】



であり、前記所望の置換基は、COOHまたはヒドロキシ-C₁-C₄-アルキルから独立して選択される1、2または3つの基であるか；あるいは

R₁₅は、C₆-C₁₀アリールであって、該アリールは、フェニルまたは

【化 3 0】

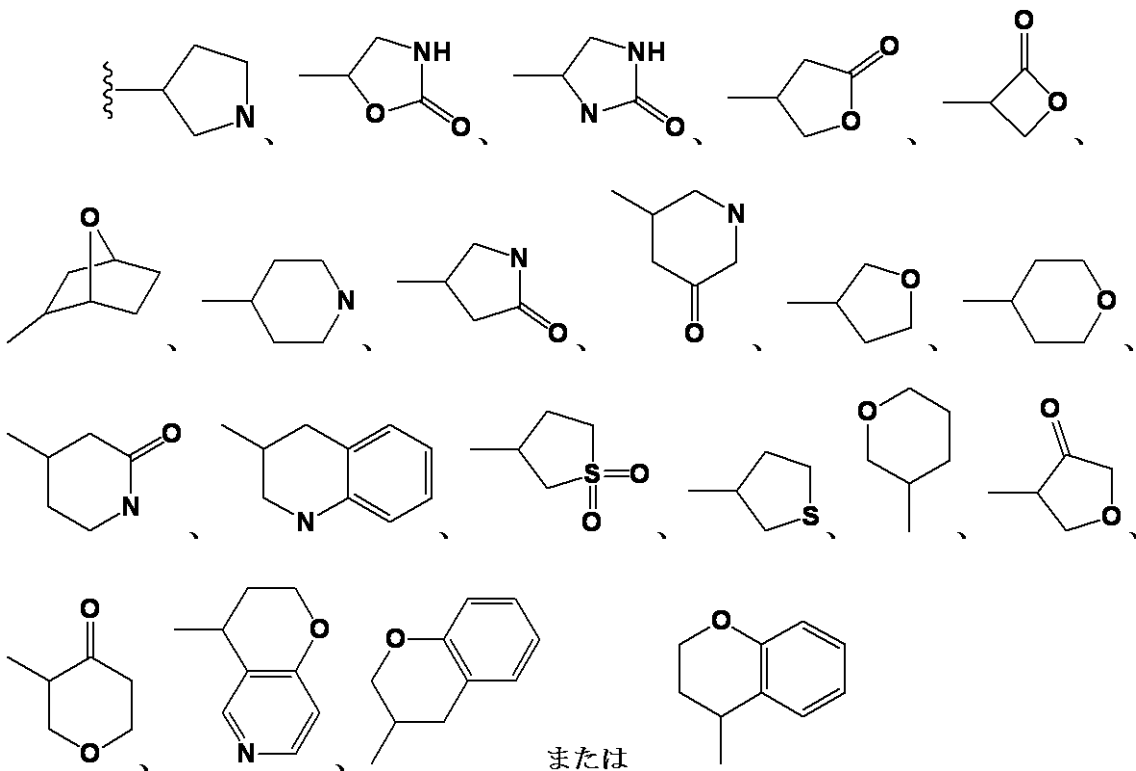


10

であり、前記所望の置換基は、単環式または二環式4～8員ヘテロアリールから独立して選択される1、2または3つの基であるか；あるいは

R₁₅は、所望により置換されていてもよい5～10員ヘテロシクロであって、該ヘテロシクロは、

【化 3 1】



20

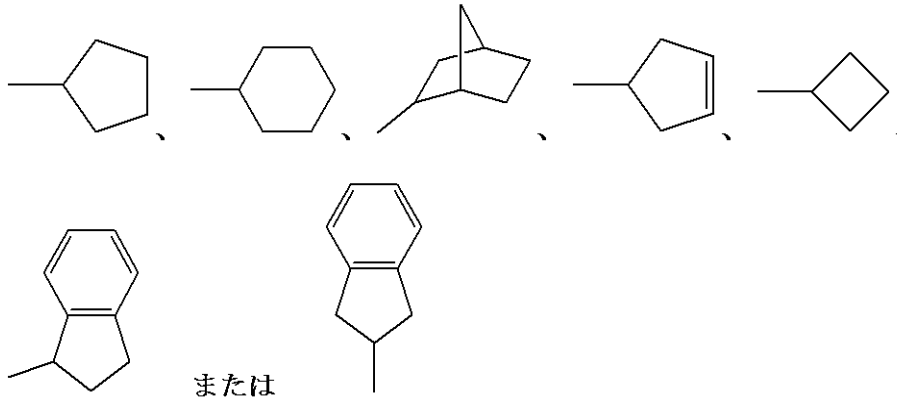
30

40

であり、前記所望の置換基は、OH、CN、C₁-C₄アルキル、フェニル-C₁-C₄-アルコキシカルボニル、C₁-C₄アルキルカルボニル、オキソ、ハロ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄アルコキシカルボニルあるいはフェニル-C₁-C₄-アルキルから独立して選択される1、2または3つの基であるか；あるいは

R₁₅は、所望により置換されていてもよいC₃-C₁₀シクロアルキルであって、該シクロアルキルは、

【化 3 2】



10

であり、前記所望の置換基は、 C_1 - C_4 アルキル、 NH_2 、 OH 、 NO_2 、 C_1 - C_4 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1 - C_4 アルキルカルボニルアミノ、フェニル、ヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキル、単環式または二環式4~10員ヘテロアリール、 C_1 - C_4 アルコキシ単環式または二環式4~10員ヘテロアリール、ハロフェニル、ハロ単環式または二環式4~10員ヘテロアリール、単環式または二環式4~10員ヘテロアリールアミノカルボニル、ジハロフェニルオキシあるいはハロから独立して選択される1、2、3または4つの基である]

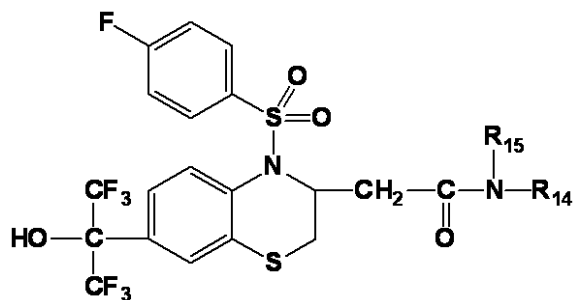
である、請求項3記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

20

【請求項 7】

式：

【化 3 3】



30

[式中、

R_{14} は、Hまたは C_1 - C_4 アルキルであり；

R_{15} は、所望により置換されていてもよいヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキル、所望により置換されていてもよいアミノ- C_1 - C_4 -アルキル、所望により置換されていてもよい C_3 - C_8 シクロアルキルあるいは所望により置換されていてもよいヒドロキシ(ヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキル) C_1 - C_4 -アルキルである]

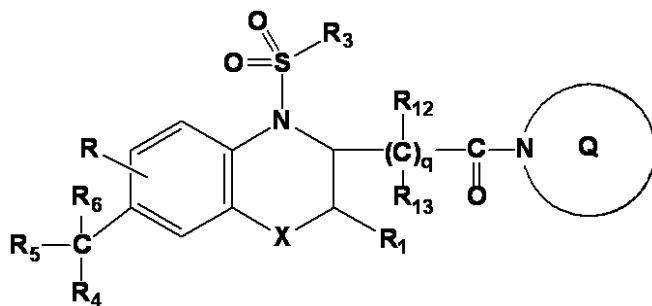
である、請求項3記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

40

【請求項 8】

式：

【化 3 4】



[式中、

Xは、CH₂またはSであり；

Rは、Hであり；

R₁は、Hであり；

R₃は、所望により置換されていてもよいアリールまたは所望により置換されていてもよい単環式または二環式5～10員ヘテロアリールであり；

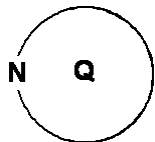
R₄およびR₅は、独立して、H、OH、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式アリールスルホニル、所望により置換されていてもよいジフェニルC₁-C₄-アルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルキニル、所望により置換されていてもよい5～7員単環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい7～10員二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい5～7員単環式ヘテロアリール、所望により置換されていてもよい8～10員ビスシクロヘテロアリール、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルケニルあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₄-C₁₀シクロアルケニルであり；

R₆は、OH、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルあるいは所望により置換されていてもよいハロ-C₁-C₄-アルキルから選択され；

各々R₄、R₅およびR₆の基は、所望により1～3つの基で置換されていてもよく；但し、R₄、R₅およびR₆のうちのただ1つのみはヒドロキシであり得る；

R₁₂およびR₁₃は、H、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキルから独立して選択され；

【化 3 5】



は、所望により置換されていてもよい4～16員の窒素含有単環式、二環式または三環式のヘテロシクロ環であって、これはN、SおよびOから選択される0、1または2つの別のヘテロ原子を含有しており；ならびに

qは、1または2である]

である、請求項1記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

【請求項 9】

式：

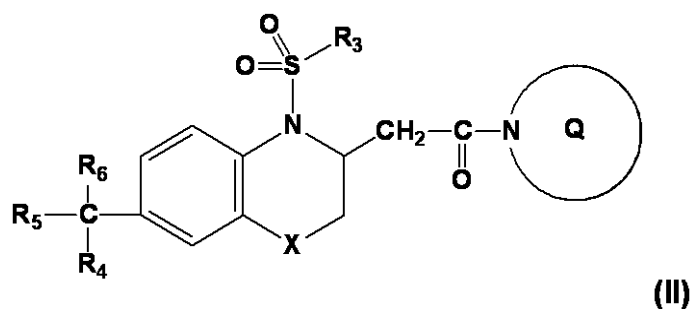
10

20

30

40

【化 3 6】

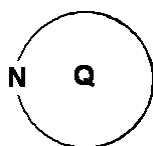


10

[式中、

Xは、CH₂またはSであり；R₆は、OHであり；R₄およびR₅は、各々トリハロ-C₁-C₄-アルキルであり；

【化 3 7】

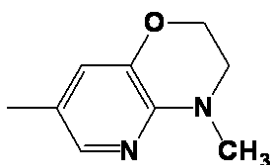


20

は、4～16員の単環式、二環式または三環式ヘテロシクロ環であって、これは所望により0、1または2つの置換基で置換されていてもよく；

R₃は、所望により置換されていてもよいハロフェニル、所望により置換されていてもよいジハロフェニル、所望により置換されていてもよいC₁-C₆アルコキシフェニル、所望により置換されていてもよいシアノフェニル、所望により置換されていてもよいハロ単環式または二環式5～10員ヘテロアリールあるいは

【化 3 8】



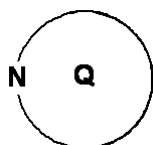
30

である]

の請求項8記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

【請求項 1 0】

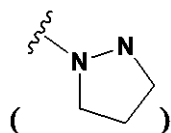
【化 3 9】



40

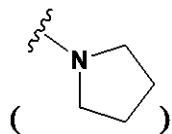
が、所望により置換されていてもよい単環式、二環式または三環式の4～16員ヘテロシクロ環であって、これは所望により置換されていてもよいピラゾリジニル

【化 4 0】



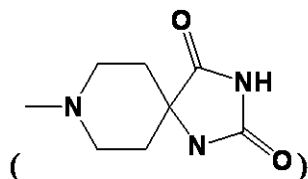
、所望により置換されていてもよいピロリジニル

【化 4 1】



、所望により置換されていてもよいトリアザスピロデカンジオン

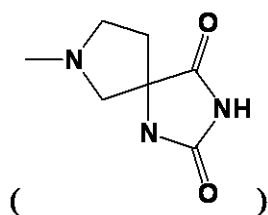
【化 4 2】



10

、所望により置換されていてもよいトリアザスピロノナンジオン

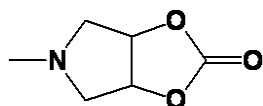
【化 4 3】



20

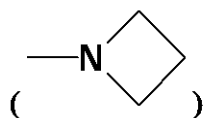
、所望により置換されていてもよい

【化 4 4】



、所望により置換されていてもよいアゼチジニル

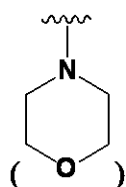
【化 4 5】



30

、所望により置換されていてもよいモルホリニル

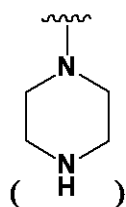
【化 4 6】



40

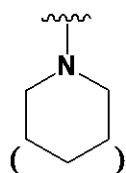
、所望により置換されていてもよいピペラジニル

【化 4 7】



、所望により置換されていてもよいピペリジニル

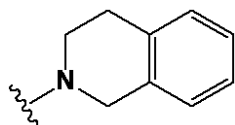
【化 4 8】



10

、所望により置換されていてもよい

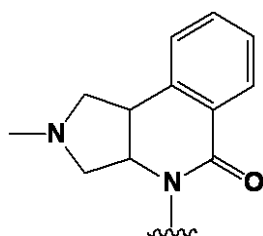
【化 4 9】



20

、所望により置換されていてもよい

【化 5 0】



30

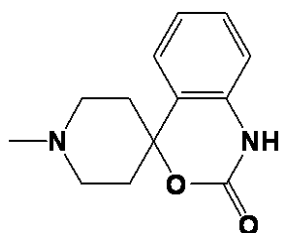
、所望により置換されていてもよい

【化 5 1】



、所望により置換されていてもよい

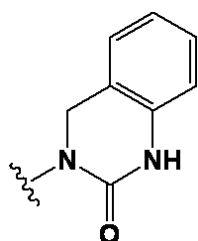
【化 5 2】



40

、所望により置換されていてもよい

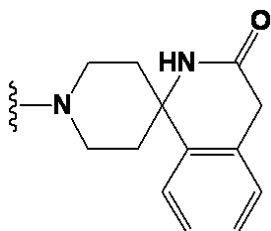
【化 5 3】



、所望により置換されていてもよい

10

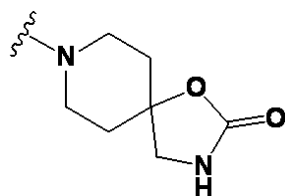
【化 5 4】



、所望により置換されていてもよい

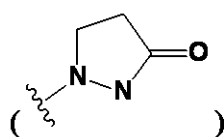
20

【化 5 5】



、所望により置換されていてもよいピラゾリジノン

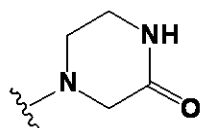
【化 5 6】



30

、所望により置換されていてもよい

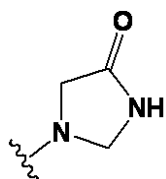
【化 5 7】



、所望により置換されていてもよい

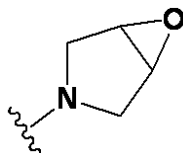
40

【化 5 8】



あるいは所望により置換されていてもよい

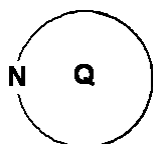
【化 5 9】



である、請求項9記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

【請求項 1 1】

【化 6 0】



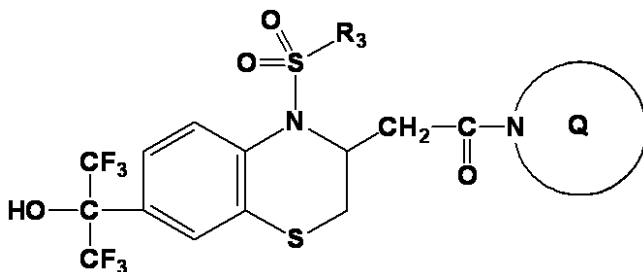
が、可能であれば、OH、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、オキシ、アミノ、ハロ- C_{1-4} -アルキル、ハロ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、アミノ- C_{1-4} -アルキル、フェニルカルボニルアミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノカルボニルアミノ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニルアミノ- C_{1-4} -アルキル、アミノカルボニル、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニルアミノ、所望により置換されていてもよい4~10員単環式または二環式ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-4} -アルコキシフェニル- C_{1-4} -アルキル、(C_{6-10} アリール)4~10員(ジオキシ)シクロアルケニルアミノアリール- C_{1-4} -アルキル、ハロフェニル、所望により置換されていてもよい4~10員単環式または二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい4~10員単環式ヘテロアリールカルボニル、所望により置換されていてもよい4~10員単環式または二環式ヘテロシクロ- C_{1-4} -アルキルあるいは4~10員単環式ヘテロアリールフェニル- C_{1-4} -アルキルアミノカルボニルから独立して選択される1、2、3または4つの基で置換されていてもよい、

請求項10記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

【請求項 1 2】

式：

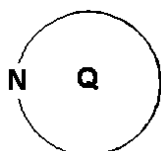
【化 6 1】



[式中、

R_3 は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式6~10員アリールまたは所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロアリールであり；ならびに

【化 6 2】



10

20

30

40

50

は、所望により置換されていてもよい4～16員の窒素含有単環式、二環式または三環式環であって、これはN、SおよびOから選択される0、1または2つの別のヘテロ原子を含有する]

である、請求項8記載の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、その立体異性体、N-オキシド、医薬的に許容される塩、溶媒和物または水和物、および医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項14】

対象における自己免疫疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害および癌から選択される疾患または障害を診断、予防または治療するための薬剤の製造における、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、立体異性体、N-オキシド、医薬的に許容される塩、溶媒和物または水和物、あるいは請求項13記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互関係)

本出願は、2013年9月9日に提出された米国仮出願番号第61/875,220号の優先権の利益を主張するものであり、出典明示によりその全てを本明細書に組み込む。

【背景技術】

【0002】

本発明は、レチノイド関連オーファン受容体ROR の調節因子および該調節因子を使用する方法に関する。本明細書に記載の化合物は、ヒトおよび動物において様々な疾患および障害を診断、予防または治療するために特に有用であり得る。疾患の例には、乾癬、関節炎、喘息、炎症性腸疾患および多発性硬化症が挙げられる。

【0003】

(関連分野の要約)

レチノイド関連オーファン受容体ROR 、ROR およびROR は、多くの生物学的プロセス、例えば、臓器形成、免疫、代謝および概日リズムにおいて重要な役割を果たす。例えば、非特許文献1；非特許文献2；非特許文献3；および非特許文献4を参照されたい。

【0004】

ROR は、幾つかの組織、例えば胸腺、腎臓、肝臓および筋肉で発現している。ROR の2つのアイソフォーム：ROR 1およびROR 2(各々、ROR およびROR tとしても知られている)が同定されている。例えば、非特許文献5；非特許文献6；および非特許文献7を参照されたい。ROR tの発現は、リンパ系細胞型、例えば、CD4⁺CD8⁺胸腺細胞、IL-17産生Tヘルパー(Th17)細胞、リンパ系組織誘導細胞(LTi)および 細胞に限定されている。ROR tは、リンパ節およびパイエル板の発達、ならびにTh17、 およびLTi細胞の正常な分化にとって必須である。例えば、非特許文献3；非特許文献8；非特許文献9；非特許文献10；および非特許文献11を参照されたい。

【0005】

炎症促進サイトカイン類[例えば、Th17細胞および他のROR +リンパ球により産生されるIL-17A(IL-17とも呼ばれる)、IL-17FおよびIL-22]は、活性化して、細胞外病原体に対する免疫応答を統括する。例えば、非特許文献10；および非特許文献12を参照されたい。ROR は、IL-17の転写を直接制御しており、マウスにおいてROR を破壊することにより、IL-17の産生が低減する。例えば、非特許文献8を参照されたい。

【0006】

制御されていないIL-17の産生は、いくつかのヒト自己免疫疾患および炎症性疾患、例えば多発性硬化症、関節リウマチ、関節炎、乾癬、炎症性腸疾患(IBD)および喘息と関連

10

20

30

40

50

がある。例えば、非特許文献 13；非特許文献 14；非特許文献 15；非特許文献 16；非特許文献 17；非特許文献 18；非特許文献 19；非特許文献 20；非特許文献 21；および非特許文献 22 を参照されたい。これらの疾患のマウスモデルにおいて、IL-17 の抗体の中和または IL-17 受容体の遺伝子破壊による IL-17 機能阻害によって、疾患の進行または臨床的症状が緩和される。例えば、非特許文献 23 を参照されたい。

【0007】

マウスにおいて ROR を破壊すると、自己免疫疾患および炎症疾患（例えば、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)、イミキモド(imiquimod)誘導性乾癬、大腸炎およびアレルギー性気道疾患）の動物モデルにおける疾患の進行または重症度も軽減する。例えば、非特許文献 8；非特許文献 24；非特許文献 25；非特許文献 26；および非特許文献 27 を参照されたい。

10

【0008】

従来技術の欄に記載された各文献は、あらゆる目的のためにその全てが本明細書に組み込まれる。

【0009】

様々な炎症および自己免疫疾患を治療するために複数の治療薬が存在しているが、これらの治療領域において重大な未解決の医学的要求が依然として存在している。ヒトの疾患における IL-17 の役割ならびにマウス疾患モデルにおける標的としての IL-17 および ROR の検証が得られれば、ROR 活性を調節することができる化合物は、複数の免疫および炎症性疾患の治療における治療的価値を提供することが理解される。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献 1】Dussault et al. in Mech. Dev. (1998) vol. 70, 147-153

【非特許文献 2】Andre et al. in EMBO J. (1998) vol. 17, 3867-3877

【非特許文献 3】Sun et al. in Science (2000) vol. 288, 2369-2373

【非特許文献 4】Jetten in Nucl. Recept. Signal. (2009) vol. 7, 1-32

【非特許文献 5】Hirose et al. in Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) vol. 205, 1976-1983

【非特許文献 6】Oritz et al. in Mol. Endocrinol. (1995) vol. 9, 1679-1691

30

【非特許文献 7】He et al. in Immunity (1998) vol. 9, 797-806

【非特許文献 8】Ivanov et al. in Cell (2006) vol. 126, 1121-1133

【非特許文献 9】Eberl et al. in Nat. Immunol. (2004) vol. 5, 64-73

【非特許文献 10】Ivanov et al. in Semin. Immunol. (2007) vol. 19, 409-417

【非特許文献 11】Cua and Tato in Nat. Rev. Immunol. (2010) vol. 10, 479-489

【非特許文献 12】Marks and Craft in Semin. Immunol. (2009) vol. 21, 164-171

【非特許文献 13】Lock et al. in Nat. Med. (2002) vol. 8, 500-508

【非特許文献 14】Tzartos et al. in Am. J. Pathol. (2008) vol. 172, 146-155

【非特許文献 15】Kotake et al. in J. Clin. Invest. (1999) vol. 103, 1345-1352

【非特許文献 16】Kirkham et al. in Arthritis Rheum. (2006) vol. 54, 1122-1131

40

【非特許文献 17】Lowes et al. in J. Invest. Dermatol. (2008) vol. 128, 1207-1211

【非特許文献 18】Leonardi et al. in N. Engl. J. Med. (2012) vol. 366, 1190-1199

【非特許文献 19】Fujino et al. in Gut (2003) vol. 52, 65-70

【非特許文献 20】Seiderer et al. in Inflamm. Bowel Dis. (2008) vol. 14, 437-445

【非特許文献 21】Wong et al. in Clin. Exp. Immunol. (2001) vol. 125, 177-183

【非特許文献 22】Agache et al. in Respir. Med. (2010) 104: 1131-1137

【非特許文献 23】Hu et al. in Ann. N.Y. Acad. Sci. (2011) vol. 1217, 60-76

【非特許文献 24】Yang et al. in Immunity (2008) vol. 28, 29-39

【非特許文献 25】Pantelyushin et al. in J. Clin. Invest. (2012) vol. 122, 2252-

【非特許文献 2 6】Leppkes et al. in Gastroenterology (2009) vol. 136, 257-267

【非特許文献 2 7】Tilley et al. in J. Immunol. (2007) vol. 178, 3208-3218

【発明の概要】

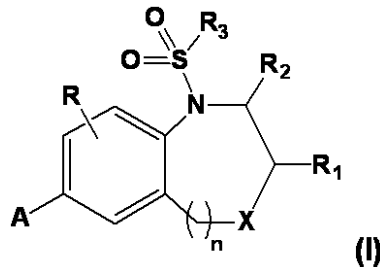
【課題を解決するための手段】

【0011】

(発明の概要)

一態様において、本発明は、式(I)：

【化1】



10

[式中、全ての置換基は本明細書において定義される]

の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を提供する。本発明は、式Iの化合物の立体異性体（例えば、純粋な立体異性体、スカレミック(scalemic)形態およびラセミ形態）ならびに式Iの互変異性体を含む。

20

【0012】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載したとおり、式(I)の化合物、立体異性体または医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む医薬組成物。

【0013】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載したとおり、細胞を、有効量の式(I)の化合物、立体異性体または医薬的に許容される塩と接触させることを特徴とする、細胞内のROR 作用に拮抗するための方法を含む。この態様は、インビトロまたはインビボで行われ得る。

【0014】

30

別の態様において、本発明は、ROR により調節される疾患または障害に罹患している患者を治療するための方法を含んでおり、前記方法は、本明細書に記載したとおり、治療上有効な量の式(I)の化合物、立体異性体、医薬的に許容される塩または医薬組成物を、対象に投与することを特徴とする。

【0015】

別の態様において、本発明は、対象における炎症性疾患または障害、自己免疫疾患または障害、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害および/または癌から選択される疾患または障害を治療するための方法を含んでおり、本明細書に記載したとおり、前記方法は、治療上有効な量の式(I)の化合物または立体異性体、医薬的に許容される塩または医薬組成物を患者に投与することを特徴とする。

40

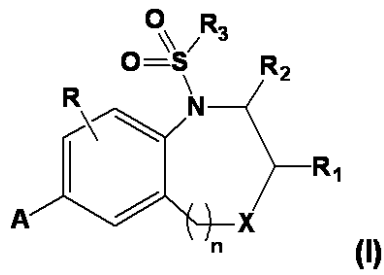
【発明を実施するための形態】

【0016】

(発明の詳細な説明)

一態様において、本発明は、式(I)：

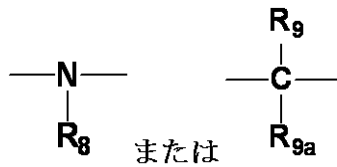
【化 2】



[式中、

Xは、O、S、

【化 3】

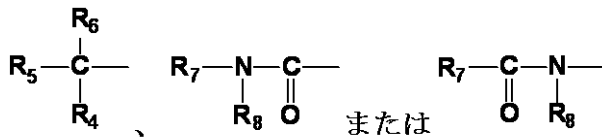


であり；

nは、0または1であるが、但しXがS以外である場合、nは1であり；

Aは、

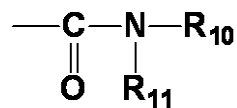
【化 4】



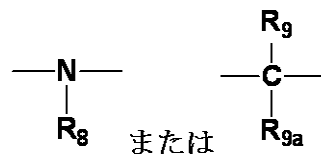
であり；

Rは、H、ハロ、OH、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルコキシ、CNまたは所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルであり；R₁は、H、

【化 5】

、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルまたはOH(Xが

【化 6】



である場合)であり；

R₂は、

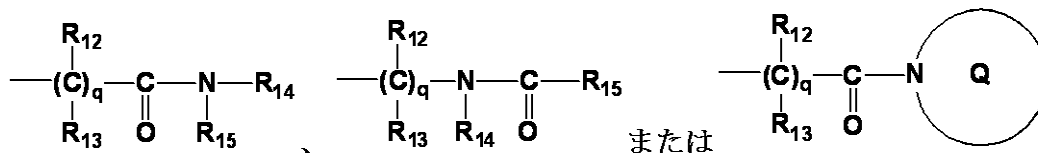
10

20

30

40

【化 7】



(式中、qは0、1、2または3である)
であり；

R₃は、所望により置換されていてもよい6～10員単環式または二環式アリールあるいは所望により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式ヘテロアリールであり；

R₄およびR₅は、独立して、H、OH、所望により置換されていてもよいC₁-C₆アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₆-C₁₀単環式または二環式アリールスルホニル、所望により置換されていてもよいジデューテロC₁-C₄-アルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルキニル、所望により置換されていてもよい5～7員単環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい7～10員二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい4～7員単環式ヘテロアリール、所望により置換されていてもよい8～10員ビスシクロヘテロアリール、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルケニルあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₄-C₁₀シクロアルケニルであり；

R₆は、OH、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルまたは所望により置換されていてもよいハロ-C₁-C₄-アルキルから選択され；

各々R₄、R₅およびR₆の基は、所望により1～3つの基で置換されていてもよく；但し、R₄、R₅およびR₆のうちのただ1つのみはヒドロキシであり得る；

R₇およびR₈は、独立して、H、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキルまたはシアノから選択され；

R₉およびR_{9a}は、独立して、H、ハロ、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキルまたはシアノから選択され；

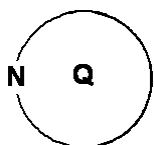
R₁₀およびR₁₁は、独立して、H、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキルから選択されるか；あるいは、R₁₀およびR₁₁は、一緒になって環を形成してもよく；

R₁₂およびR₁₃は、独立して、H、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキルから選択され；

R₁₄は、Hまたは所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルから選択され；

R₁₅は、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキル、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルコキシ、所望により置換されていてもよい4～10員単環式または二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいアミノ、所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルキニル、所望により置換されていてもよい4～10員単環式または二環式ヘテロアリール、所望により置換されていてもよいC₆-C₁₀単環式または二環式アリールあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₆-C₁₀アリールオキシから選択され；但し、R₁₄およびR₁₅の両方が、H、アルキルまたはハロアルキルであることはない；

【化 8】



10

20

30

40

50

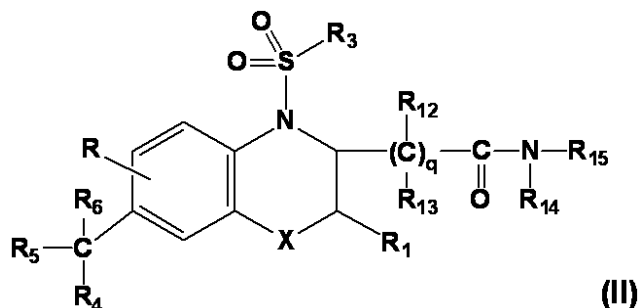
は、所望により置換されていてもよい4～16員の窒素含有単環式、二環式または三環式の環であって、これらはN、SおよびOから選択される0、1または2つの別のヘテロ原子を含有している]

の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体を提供する。

【0017】

別の態様において、式(II)：

【化9】



10

[式中、

Xは、CH₂またはSであり；

Rは、Hであり；

R₁は、Hであり；

20

R₃は、所望により置換されていてもよいC₆-C₁₀単環式または二環式アリールまたは所望により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式ヘテロアリールであり；

R₄およびR₅は、独立して、H、OH、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキル、所望により置換されていてもよいC₃-C₁₀単環式または二環式シクロアルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式アリールスルホニル、所望により置換されていてもよいジフェニルC₁-C₄-アルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルキニル、所望により置換されていてもよい5～7員単環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい7～10員二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい4～7員単環式ヘテロアリール、所望により置換されていてもよい8～10員ビスシクロヘテロアリール、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルケニルまたは所望により置換されていてもよいC₄-C₈シクロアルケニルであり；

30

R₆は、ヒドロキシまたは所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルから選択され；

各々R₄、R₅およびR₆の基は(可能であれば)、1～3つの基で所望により置換されていてもよく；但し、R₄、R₅およびR₆のうちのただ1つのみはヒドロキシであり得る；

qは1であり；

R₁₄は、Hまたは所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルであり；

R₁₅は、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式4～10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいアミノ、所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルキニル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式4～10員ヘテロアリールまたは所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₆-C₁₀アリールであり；

40

R₁₂はHであり；および

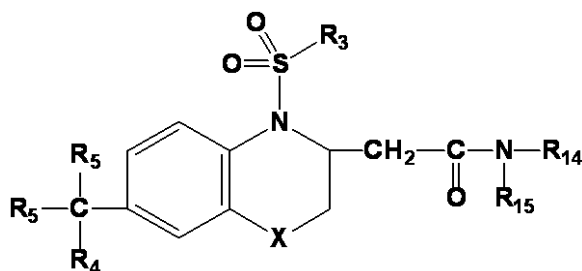
R₁₃はHである]

の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体を提供する。

【0018】

別の態様において、式：

【化 1 0】



[式中、

Xは、CH₂またはSであり；R₃は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₆-C₁₀アリールまたは所望により置換されていてもよい単環式または二環式5～10員ヘテロアリールであり；R₄およびR₅は、各々トリハロ-C₁-C₃-アルキルであり；R₆は、ヒドロキシであり；R₁₄は、Hまたは所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルであり；

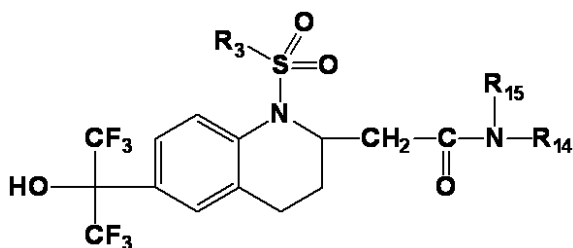
R₁₅は、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキル、所望により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいアミノ、所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀シクロアルキル、所望により置換されていてもよいC₂-C₆アルキニル、所望により置換されていてもよい5～10員単環式または二環式ヘテロアリールあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₆-C₁₀アリールである]

の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体、および/またはその互変異性体を提供する。

【 0 0 1 9】

前記態様の内の別の態様において、式：

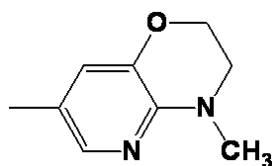
【化 1 1】



[式中、

R₃は、所望により置換されていてもよいハロフェニル、所望により置換されていてもよいジハロフェニル、所望により置換されていてもよいC₁-C₆アルコキシフェニル、所望により置換されていてもよいシアノフェニル、所望により置換されていてもよいハロ5～10員単環式または二環式ヘテロアリール、あるいは

【化 1 2】



であり；

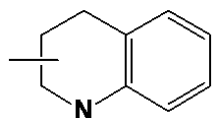
R₁₄は、Hまたは所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキルであり；

R₁₅は、所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式5～10員ヘテロシクロ-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいアミノ-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいアミノカルボニル-C₁

-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいモノまたはジ-ヒドロキシ-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいC₁-C₃-アルコキシ-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロシクロ-単環式または二環式5~8員ヘテロシクロ-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいC₁-C₃-アルキルカルボニルアミノ-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロシクロカルボニル-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいフェニル-C₁-C₃-アルキルオキシカルボニル-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいカルボキシ-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロアリール-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式C₃-C₁₀-シクロアルキルアミノカルボニル-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロシクロアミノカルボニル-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいシアノ-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいアミノカルボニル-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいアミノスルホニルフェニル-C₁-C₃-アルキル、所望により置換されていてもよいC₁-C₃-アルコキシカルボニル-C₁-C₃-アルキルあるいは所望により置換されていてもよいフェニル-C₁-C₃-アルキルであるか、あるいは

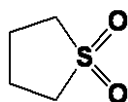
R₁₅は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式4~10員ヘテロシクロであって、これは所望により置換されていてもよいC₁-C₄アルコキシカルボニルアミノ単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいフェニル-C₁-C₃-アルコキシカルボニル(C₁-C₃-アルキル)-(ヒドロキシ)単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい(モノまたはジ-ヒドロキシ)(モノまたはジ-C₁-C₃-アルキル)単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいC₁-C₃アルキルカルボニル(C₁-C₃アルキル)-(ヒドロキシ)単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいフェニル-C₁-C₃-アルコキシカルボニル(ハロ-C₁-C₃-アルキル)単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいC₁-C₃アルキルアミノ単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいアミノ単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいイミダゾリジノン、所望により置換されていてもよいジオキサイミダゾリジノン、所望により置換されていてもよいオキサテトラヒドロフラニル、所望により置換されていてもよいオキサピロリジニル、所望により置換されていてもよいテトラヒドロフラニル、所望により置換されていてもよいオキサピペリジニル、所望により置換されていてもよい

【化13】



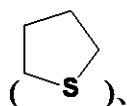
、所望により置換されていてもよい

【化14】



、所望により置換されていてもよいチエニル

【化15】



所望により置換されていてもよい

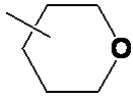
10

20

30

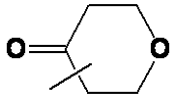
40

【化 1 6】



、所望により置換されていてもよい

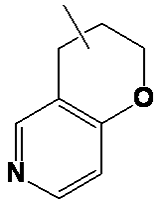
【化 1 7】



、所望により置換されていてもよい

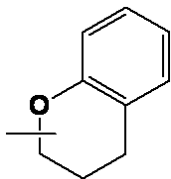
10

【化 1 8】



、所望により置換されていてもよい

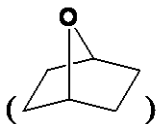
【化 1 9】



20

または所望により置換されていてもよいオキサビシクロヘプタニル

【化 2 0】



30

であるか、あるいは

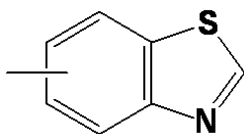
R_{15} は、所望により置換されていてもよいアミノであって、これは所望により置換されていてもよい5~10員ヘテロシクロカルボニルアミノ、所望により置換されていてもよいヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキルカルボニルアミノまたは所望により置換されていてもよいアミノ- C_1 - C_3 -アルキルカルボニルアミノであるか、あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式4~10員ヘテロアリールであって、これは所望により置換されていてもよいヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキルピリジルまたは所望により置換されていてもよいチアジアゾールであるか、あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_6 - C_{10} アリールであって、これは所望により置換されていてもよいヒドロキシ- C_1 - C_3 -アルキルフェニル、所望により置換されていてもよいフェニル、所望により置換されていてもよい

40

【化 2 1】



または所望により置換されていてもよいオキサゾリルフェニルであるか、あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルキニルであって、これは所望により置換されていてもよい

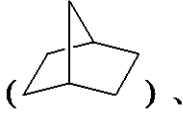
【化 2 2】

 $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{C}_1-\text{C}_3$ アルキル

であるか、あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3-C_{10} シクロアルキルであって、これは所望により置換されていてもよいシクロペンチル、所望により置換されていてもよいシクロヘキシル、所望により置換されていてもよいビスシクロヘプタニル

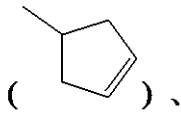
【化 2 3】



10

所望により置換されていてもよいシクロペンテニル

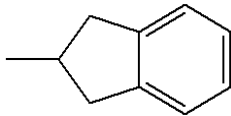
【化 2 4】



所望により置換されていてもよいシクロブチル、所望により置換されていてもよいシクロプロピルまたは所望により置換されていてもよい

20

【化 2 5】



である]

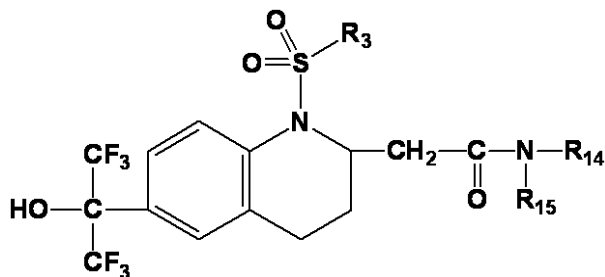
の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体が提供される。

【0020】

30

前述の態様の内の別の態様において、式：

【化 2 6】

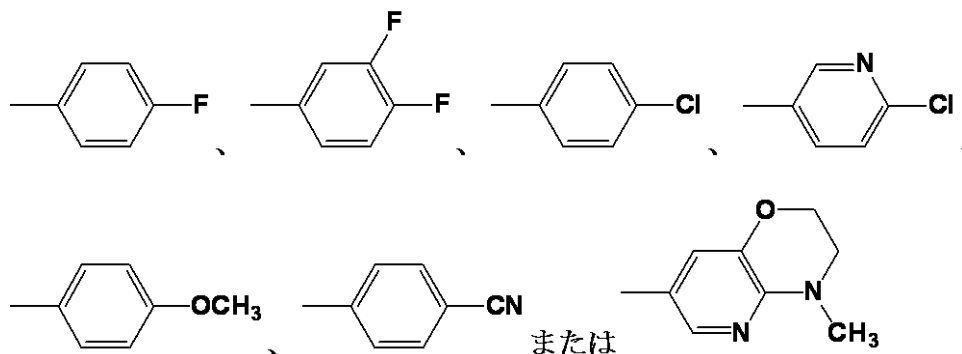


40

[式中、

 R_3 は、

【化 2 7】



10

であり；

R_{14} は、H または 所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルであり；

R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、所望により置換されていてもよい 5～10 員単環式または二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよいアミノ、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキル、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルキニル、所望により置換されていてもよい 5～10 員単環式または二環式ヘテロアリール、または所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_6 - C_{10} アリールである]

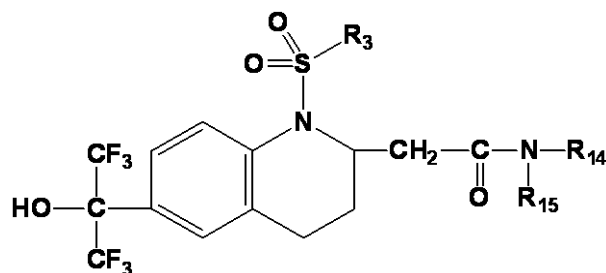
20

の化合物、および / またはその医薬的に許容される塩および / またはその立体異性体および / またはその互変異性体を提供する。

【 0 0 2 1】

前記態様の内の別の態様において、式：

【化 2 8】



30

[式中、

R_3 は、H または 所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_6 - C_{10} アリールであるか、あるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式 5～10 員ヘテロアリールであり；

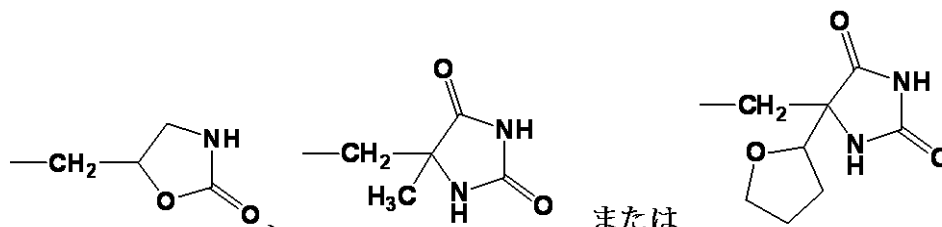
R_{14} は、H または CH_3 であり；

R_{15} は、所望により置換されていてもよいアミノであり、前記任意の置換基は、アミノ(ジ- C_1 - C_4 -アルキル) C_1 - C_4 アルキルカルボニルまたは単環式または二環式 4～8 員ヘテロアリールカルボニルから独立して選択される 1、2 または 3 つの基を含む；あるいは

40

R_{15} は、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 4～8 員ヘテロシクロ- C_1 - C_4 -アルキルであって、これは

【化 2 9】

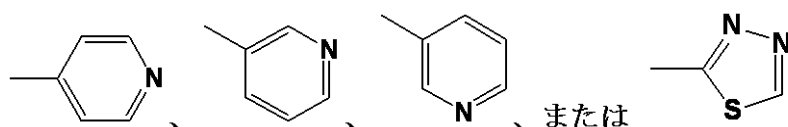


であるか；あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルであって、前記置換基は、 NH_2 、 OH 、 NH_2CO- 、 CN 、 C_1 - C_4 アルキルカルボニルアミノ、単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ〔それ自体が、所望により、 C_1 - C_4 アルキル、ハロ- C_1 - C_4 -アルキル、ヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキル、ヒドロキシあるいは単環式または二環式4~10員ヘテロシクロから独立して選択される1、2または3つの置換基で(可能であれば)置換されていてもよい〕、ヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキル、オキソ、単環式または二環式4~10員ヘテロアリール〔それ自体が、所望により、 OH 、ヒドロキシ、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルキルチオまたは C_1 - C_4 アルキルから独立して選択される1、2または3つの基で(可能であれば)置換されていてもよい〕、ベンジルオキシカルボニル、カルボキシ、ヒドロキシ、単環式または二環式 C_3 - C_{10} -シクロアルキルアミノカルボニル、アミノスルホニルフェニル、 C_1 - C_4 アルコキシカルボニル、 C_2 - C_4 アルキニル、単環式または二環式 C_6 - C_{10} アリール(それ自体が、所望により、 C_1 - C_4 アルコキシ、単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ、ハロまたは OH から独立して選択される1または2つの基で置換されていてもよい)、アミノスルホニル、単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ- C_1 - C_4 アルキル、ジ- C_1 - C_4 -アルキルアミノカルボニル、 C_1 - C_4 アルキルアミノカルボニル、単環式または二環式4~10員ヘテロシクロカルボニル、 C_1 - C_4 アルキル単環式または二環式4~10員ヘテロシクロ(C_1 - C_4 -アルキル)アミノカルボニル、 C_1 - C_4 アルコキシカルボニル、 C_1 - C_4 アルキル(ヒドロキシカルボニル)-ジ- C_1 - C_4 -アルキルアミノあるいは C_1 - C_4 アルキニルから独立して選択される1、2または3つの基であるか；あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい5~10員ヘテロアリールであって、該ヘテロアリールは、

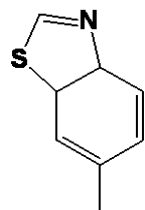
【化 3 0】



であり、かつ前記任意の置換基は、 $COOH$ またはヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキルから独立して選択される1、2または3つの基であるか；あるいは

R_{15} は、 C_6 - C_{10} アリールであって、該アリールは、フェニルまたは

【化 3 1】



であり、前記任意の置換基は、単環式または二環式の4~8員ヘテロアリールから独立して選択される1、2または3つの基であるか；あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい5~10員ヘテロシクロであって、該ヘテロシクロは、

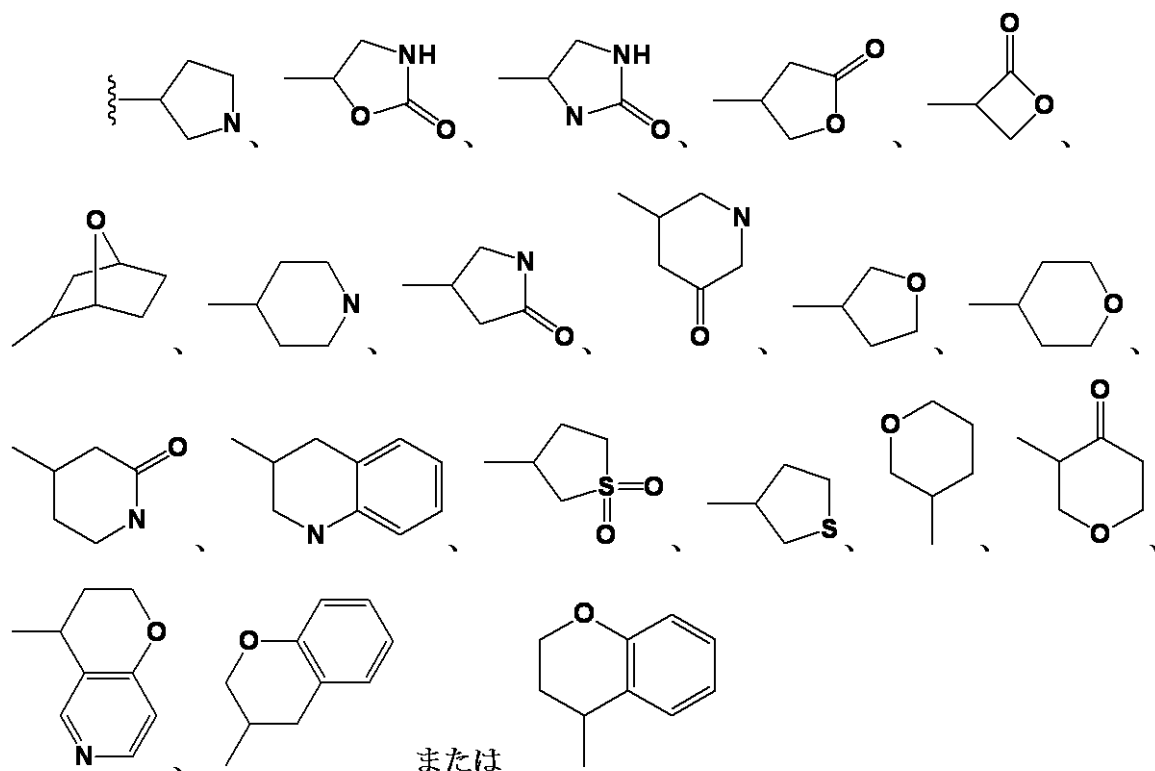
10

20

30

40

【化 3 2】



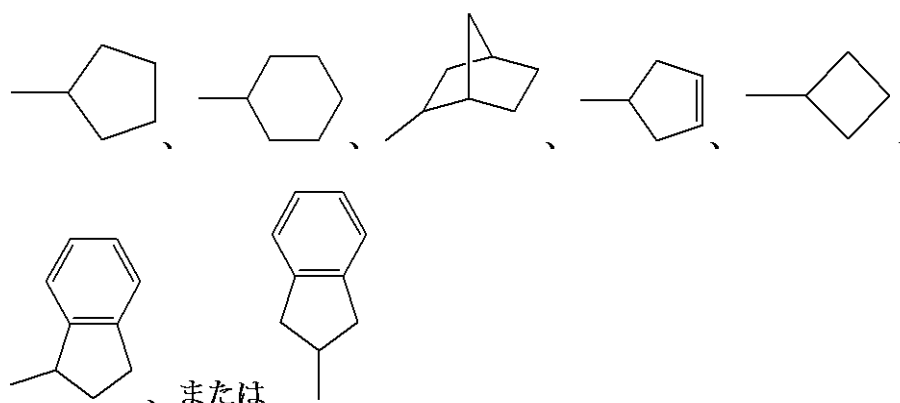
10

20

であり、かつ前記任意の置換基は、OH、CN、 C_1 - C_4 アルキル、フェニル- C_1 - C_4 -アルコキシカルボニル、 C_1 - C_4 アルキルカルボニル、オキソ、ハロ- C_1 - C_4 -アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシカルボニルまたはフェニル- C_1 - C_4 -アルキルから独立して選択される1、2または3つの基であるか；あるいは

R_{15} は、所望により置換されていてもよい C_3 - C_{10} シクロアルキルであって、該シクロアルキルは、

【化 3 3】



30

40

であって、該任意の置換基は、 C_1 - C_4 アルキル、 NH_2 、OH、 NO_2 、 C_1 - C_4 アルコキシカルボニルアミノ、 C_1 - C_4 アルキルカルボニルアミノ、フェニル、ヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキル、単環式または二環式4~10員ヘテロアリール、 C_1 - C_4 アルコキシ単環式または二環式4~10員ヘテロアリール、ハロフェニル、ハロ単環式または二環式4~10員ヘテロアリール、単環式または二環式4~10員ヘテロアリールアミノカルボニル、ジハロフェニルオキシまたはハロから独立して選択される1、2、3または4つの基である]

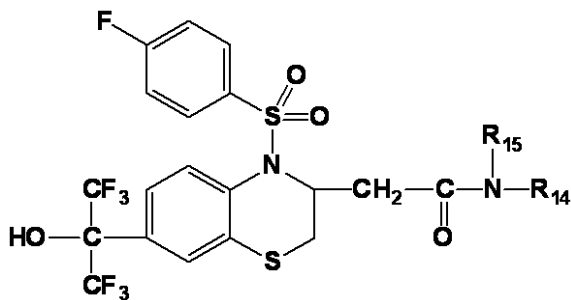
の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体、および/またはその互変異性体を提供する。

50

【 0 0 2 2 】

前記態様の内の別の態様において、式：

【 化 3 4 】



10

[式中、

R_{14} は、Hまたは C_1 - C_4 アルキルであり；

R_{15} は、所望により置換されていてもよいヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキル、所望により置換されていてもよいアミノ- C_1 - C_4 -アルキル、所望により置換されていてもよい C_3 - C_8 シクロアルキルあるいは所望により置換されていてもよいヒドロキシ(ヒドロキシ- C_1 - C_4 -アルキル) C_1 - C_4 -アルキルである]

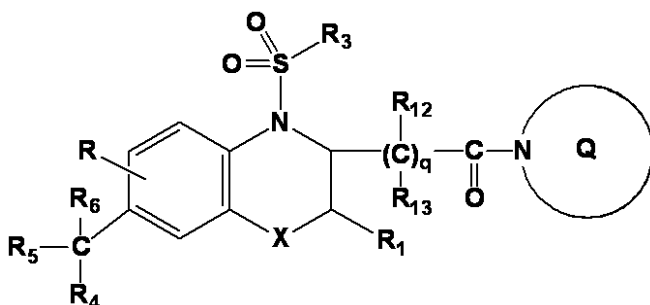
の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体が提供される。

【 0 0 2 3 】

20

第一態様の内の別の態様において、式：

【 化 3 5 】



30

[式中、

Xは、 CH_2 またはSであり；

RはHであり；

R_1 はHであり；

R_3 は、所望により置換されていてもよいアリールまたは所望により置換されていてもよい単環式または二環式5~10員ヘテロアリールであり；

R_4 および R_5 は、独立して、H、OH、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキル、所望により置換されていてもよい単環式または二環式アリールスルホニル、所望により置換されていてもよいジデューテロ C_1 - C_4 -アルキル、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルキニル、所望により置換されていてもよい5~7員単環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい7~10員二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい5~7員単環式ヘテロアリール、所望により置換されていてもよい8~10員ビスシクロヘテロアリール、所望により置換されていてもよい C_2 - C_6 アルケニルあるいは所望により置換されていてもよい単環式または二環式 C_4 - C_{10} シクロアルケニルであり；

40

R_6 は、OH、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルまたは所望により置換されていてもよいハロ- C_1 - C_4 -アルキルから選択され；

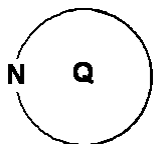
各々 R_4 、 R_5 および R_6 の基は、所望により1~3つの基で置換されていてもよく；但し、 R_4 、 R_5 および R_6 のうちのただ1つのみはヒドロキシであり得る；

R_{12} および R_{13} は、H、所望により置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルあるいは所望によ

50

り置換されていてもよい単環式または二環式 C_3 - C_{10} シクロアルキルから独立して選択され；

【化 3 6】



は、所望により置換されていてもよい4～16員の窒素含有単環式、二環式または三環式ヘテロシクロ環であって、これはN、SおよびOから選択される0、1または2つの別のヘテロ原子を含有する；

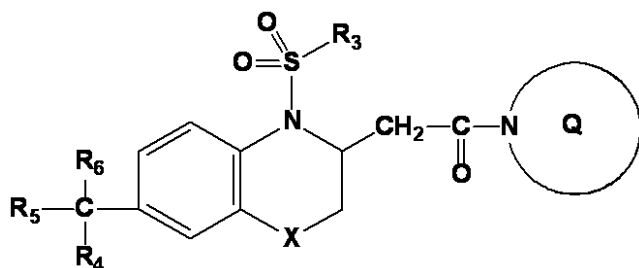
qは、1または2である]

の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/または互変異性体が提供される。

【0 0 2 4】

前記態様の内の別の態様において、式：

【化 3 7】



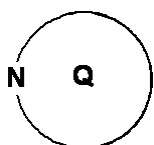
[式中、

Xは、 CH_2 またはSであり；

R_6 はOHであり；

R_4 および R_5 は、各々トリハロ- C_1 - C_4 -アルキルであり；

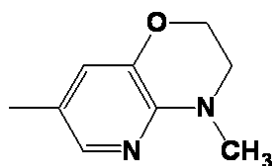
【化 3 8】



は、4～16員単環式、二環式または三環式のヘテロシクロ環であって、これは所望により0、1または2つの置換基で置換されていてもよい；

R_3 は、所望により置換されていてもよいハロフェニル、所望により置換されていてもよいジハロフェニル、所望により置換されていてもよい C_1 - C_6 アルコキシフェニル、所望により置換されていてもよいシアノフェニル、所望により置換されていてもよいハロ単環式または二環式5～10員ヘテロアリアルあるいは

【化 3 9】



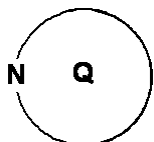
である]

の化合物、および/またはその医薬的に許容される塩および/またはその立体異性体および/またはその互変異性体が提供される。

【0 0 2 5】

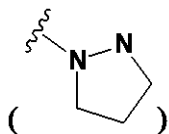
前記態様の内の別の態様において、

【化 4 0】



は、所望により置換されていてもよい単環式、二環式または三環式の4～16員ヘテロシクロ環であってもよく、これは所望により置換されていてもよいピラゾリジニル

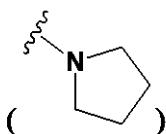
【化 4 1】



10

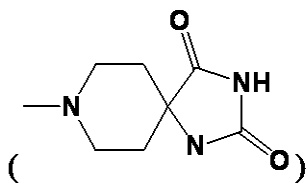
、所望により置換されていてもよいピロリジニル

【化 4 2】



、所望により置換されていてもよいトリアザスピロデカンジオン

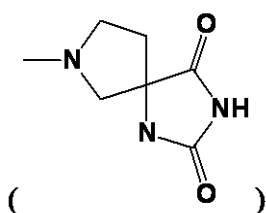
【化 4 3】



20

、所望により置換されていてもよいトリアザスピロノナンジオン

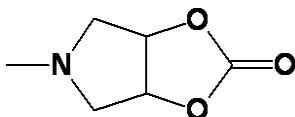
【化 4 4】



30

、所望により置換されていてもよい

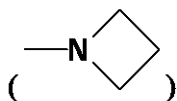
【化 4 5】



40

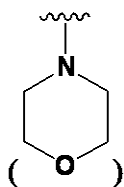
、所望により置換されていてもよいアゼチジニル

【化 4 6】



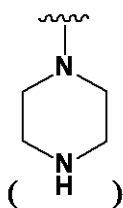
、所望により置換されていてもよいモルホリニル

【化 4 7】



、所望により置換されていてもよいピペラジニル

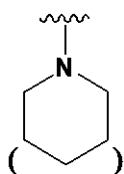
【化 4 8】



10

、所望により置換されていてもよいピペリジニル

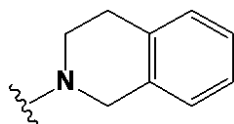
【化 4 9】



20

、所望により置換されていてもよい

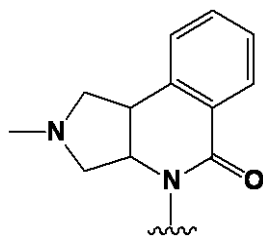
【化 5 0】



30

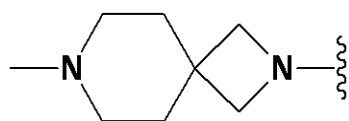
、所望により置換されていてもよい

【化 5 1】



、所望により置換されていてもよい

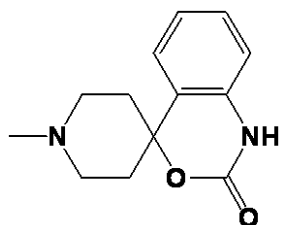
【化 5 2】



40

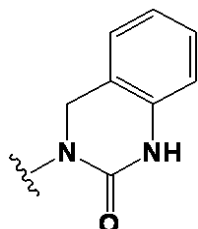
、所望により置換されていてもよい

【化 5 3】



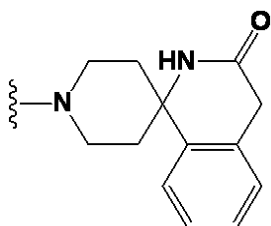
、所望により置換されていてもよい

【化 5 4】



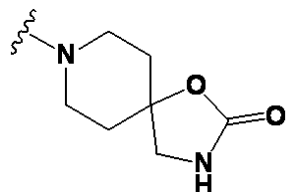
、所望により置換されていてもよい

【化 5 5】



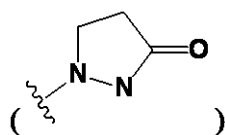
、所望により置換されていてもよい

【化 5 6】



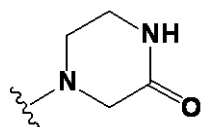
、所望により置換されていてもよいピラゾリジノン

【化 5 7】



、所望により置換されていてもよい

【化 5 8】



、所望により置換されていてもよい

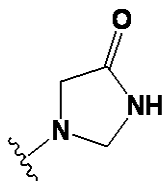
10

20

30

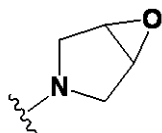
40

【化 5 9】



または所望により置換されていてもよい

【化 6 0】



10

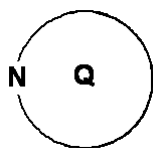
である、

化合物、および / またはその医薬的に許容される塩および / またはその立体異性体および / またはその互変異性体が提供される。

【0 0 2 6】

別の態様において、

【化 6 1】



20

が、OH、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、オキソ、アミノ、ハロ- C_{1-4} -アルキル、ハロ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-6} -アルキル、アミノ- C_{1-4} -アルキル、フェニルカルボニルアミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノカルボニルアミノ- C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシカルボニルアミノ- C_{1-4} -アルキル、アミノカルボニル、ジ- C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルキルアミノカルボニルアミノ、所望により置換されていてもよい4~10員単環式または二環式ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ、 C_{1-4} -アルコキシフェニル- C_{1-4} -アルキル、(C_{6-10} アリール)4~10員(ジオキソ)シクロアルケニルアミノアリール- C_{1-4} -アルキル、ハロフェニル、所望により置換されていてもよい4~10員単環式または二環式ヘテロシクロ、所望により置換されていてもよい4~10員単環式ヘテロアリールカルボニル、所望により置換されていてもよい4~10員単環式または二環式ヘテロシクロ- C_{1-4} -アルキルあるいは4~10員単環式ヘテロアリールフェニル- C_{1-4} -アルキルアミノカルボニルから選択される1、2、3または4つの基で(可能であれば)置換されている、

30

化合物、および / またはその医薬的に許容される塩および / またはその立体異性体および / またはその互変異性体が提供される。

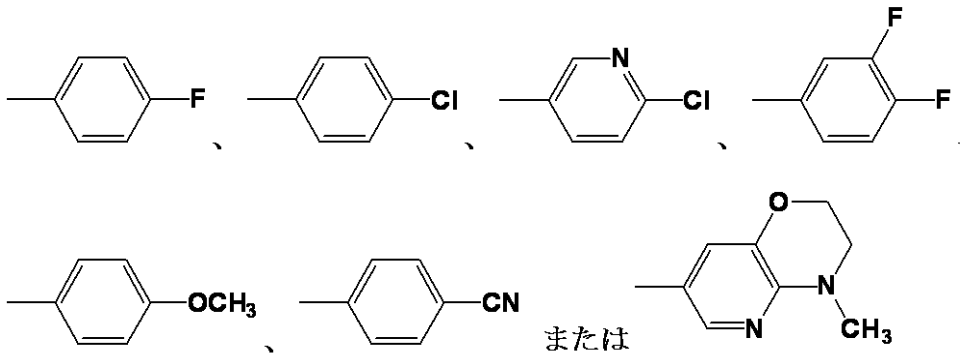
【0 0 2 7】

別の態様において、

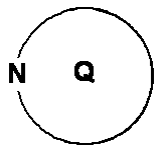
R_3 が、

40

【化 6 2】

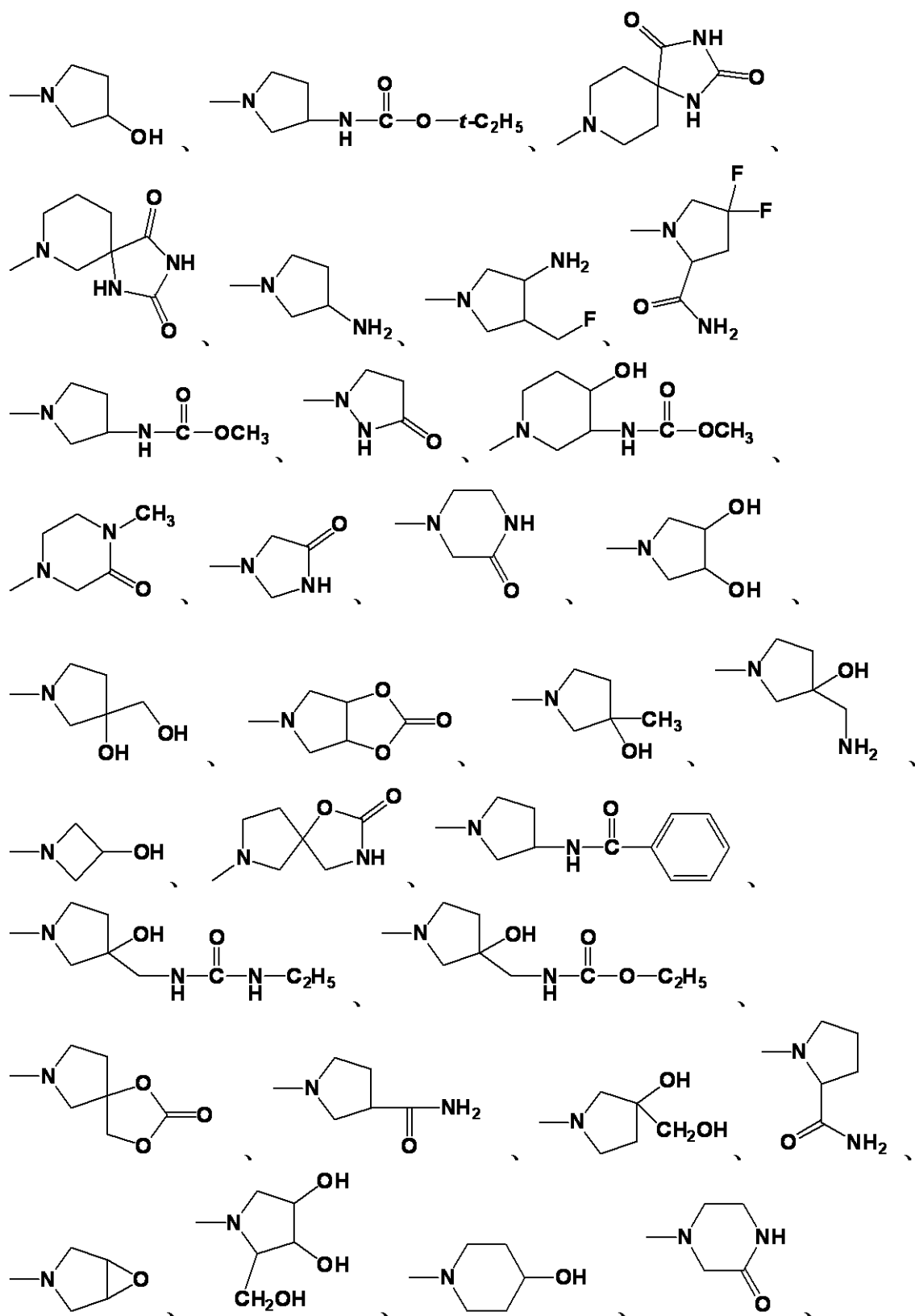


10



が、

【化 6 4】



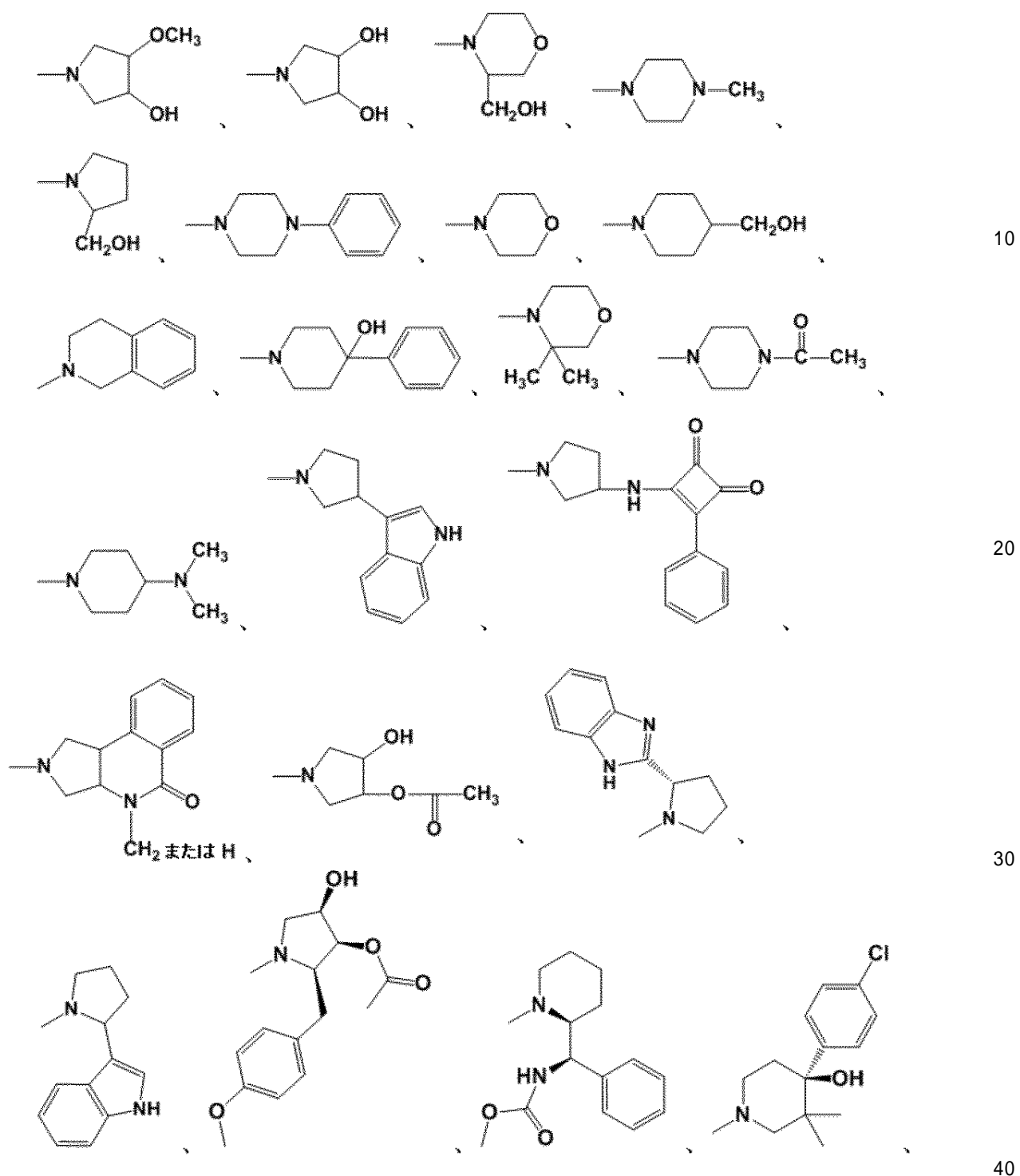
10

20

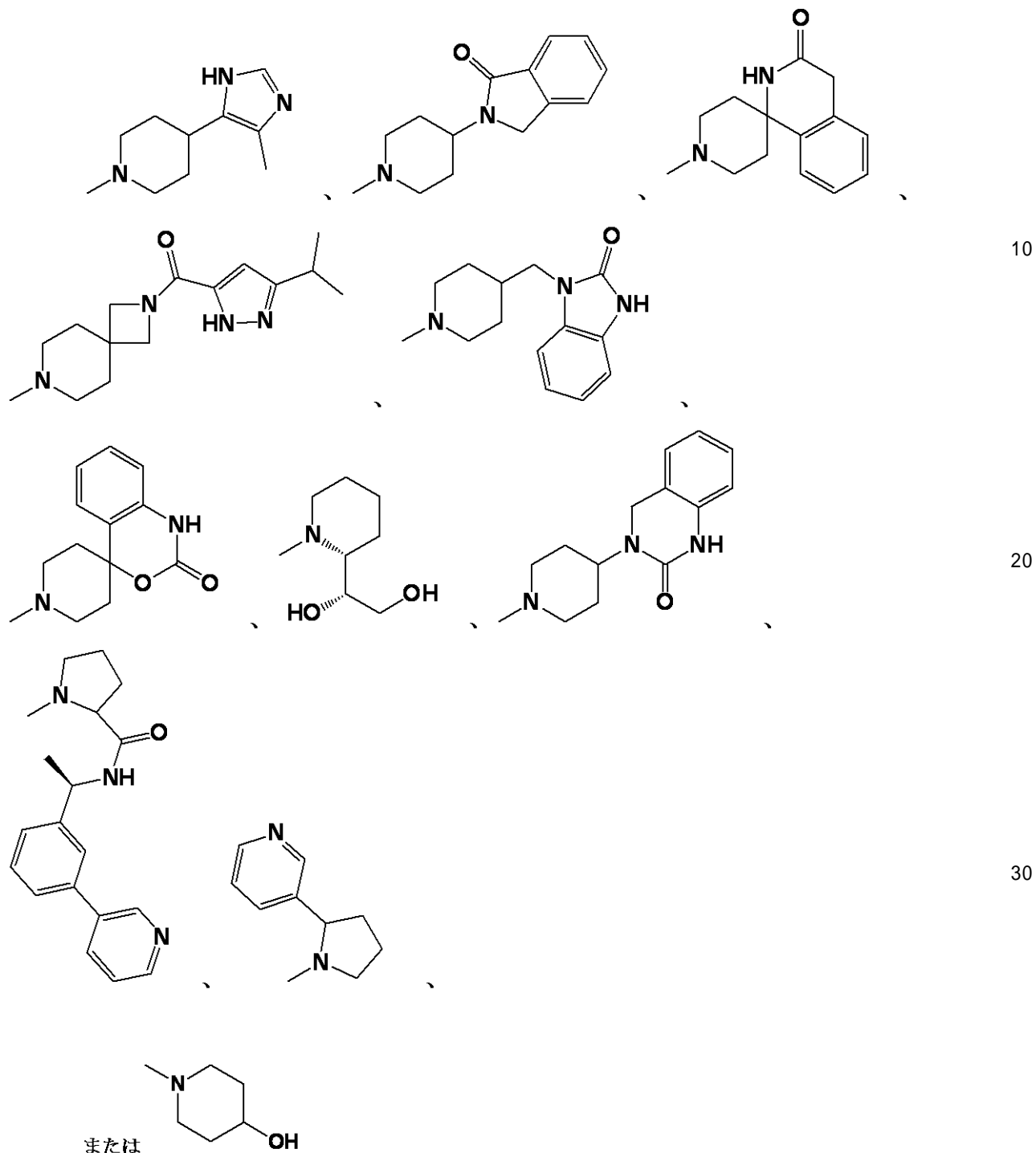
30

40

【化 6 5】



【化 6 6】



である、
 本発明の化合物、および / またはその医薬的に許容される塩および / またはその立体異性体および / またはその互変異性体が提供される。

【 0 0 2 8 】

上記に示したとおり、各アルキル部分(即ち、「アルキル」として定義される)は、-D、-ハロゲン、-CN、-NO₂、-O-R²⁰、-N(R²¹)₂および-S(R²⁰)からなる群から選択される1以上の置換基(例えば、様々な実施態様において、1~5、1~3、1~2または1つ)で所望により置換されていてもよく、ここで各R²⁰は、独立して、-H、-CH₃、-CH₂CH₃および-CF₃からなる群から選択され、各R²¹は、-H、-CH₃および-CH₂CH₃からなる基から独立して選択される。本発明のある特定の実施態様において、本明細書に記載したとおり、各アルキルは、所望により、-D、-ハロゲン、-O-R²⁰、-N(R²¹)₂および-S(R²⁰)からなる群から選択される1

以上の置換基で置換されていてもよく、ここで各 R^{20} は、-Hおよび-CH₃からなる群から独立して選択され、各 R^{21} は、-Hおよび-CH₃からなる群から独立して選択される。別の実施態様において、各アルキルは、所望により、-D、-ハロゲン、-OH、-NH₂および-SHからなる群から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい。別の実施態様において、各アルキルは無置換である。

【0029】

本明細書において使用されるとおり、「アルキル」基は、所定の炭素数を有するように定義される。従って、「(C₁-C₄)アルキル」は、1~4個の炭素を有するアルキル基である。アルキル基は、分枝または直鎖であってもよい。従って、「(C₁-C₄)アルキル」は、上記したような無置換または置換形態のメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチルおよびt-ブチルを含んでいる。

10

【0030】

本明細書において使用されるとおり、用語「フルオロアルキル」は、1以上のフッ素で置換され、かつ他の置換基では置換されていないアルキル基をいう。ある実施態様において、フルオロアルキル基の1以上の炭素は、フッ素で完全置換(persubstituted)されている。フルオロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチルおよび1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロピルが挙げられるが、これに限定されるものではない。「フルオロアルキル」は、上記のとおり、所望により置換されていてもよいアルキルの範囲に含まれる。

【0031】

20

一般的に、本明細書に記載された化合物のあらゆる水素原子(「-H」として、またはアルキルまたはフェニルなどの別の基の一部として、明記されていてもいなくとも)は、プロチウムまたはデューテリウムとして提供され得る。即ち、デューテリウムは、本明細書中において、しばしば「置換基」として記載されているが、当業者は、化合物内のいずれの位置でもデューテリウムが水素原子種として使用できることを理解するであろう。しかしながら、本明細書に記載した化合物のある実施態様において、特段の記載が無ければ、いずれの水素原子もプロチウムである。

【0032】

本明細書において使用される用語「デューテロアルキル」とは、1以上の重水素化置換基で置換されており、かつそれ以外の置換基で置換されているアルキル基である。「デューテロアルキル」の例には、デューテロメチルおよびジデューテロメチルが含まれる。

30

【0033】

本発明のある実施態様の各々の化合物が提供される。

【0034】

当業者は、スキーム1~50の反応手順を変えて、目的とする標的分子に適合させることができる。例えば、2-エチルピリミジンを使用すると、多くの実施例の化合物と同様に、 R^1 がメチルの代わりにエチルである化合物が得られる。同様に、スキームは一般的にオルト-二置換フェニルとして、-(「B」環系)-(R^b)_y部分を表すが、様々な出発物質を使用することで、異なる環および/または異なる置換パターンが得られることは当業者には理解されよう。当然、当業者は、1以上の個々の工程に影響を及ぼすように、または置換基のある特定の保護形態を使用するために、ある条件下では、異なる試薬を使用する。さらに、構造式(1)の化合物が、全く異なる経路を用いて合成できることも当業者には認識されるであろう。

40

【0035】

本発明の化合物は、多くの立体異性体の形態で提供され得る。従って、本発明の別の態様は、本明細書に記載されたような、化合物の立体異性体である。例えば、本発明の化合物は、ラセミ形態にて提供され得る。別の実施態様において、本発明の化合物は、スカレミック形態または純粋な立体異性体(例えば、実質的に単一エナンチオマーとして)にて提供される。

【0036】

50

本発明の別の態様は、本明細書に記載したとおりの化合物のN-オキシドまたは立体異性体である。

【0037】

本発明の別の態様は、本明細書に記載したような化合物の医薬的に許容される塩、立体異性体またはN-オキシドである。本明細書において使用されるとおり、用語「医薬的に許容される塩」は、医薬的に許容される酸および塩基の付加塩の双方を指す。このような医薬的に許容される塩には、酸の塩、例えば塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸、スルフィン酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、硝酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、ヨウ化水素酸、アルカン酸、例えば酢酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (ここで、 n が0~4である)などの塩が挙げられる。非毒性医薬用塩基付加塩には、塩基類、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウムなどの塩が挙げられる。当業者には、広範囲の非毒性の医薬的に許容される付加塩は認識されよう。

10

【0038】

本発明の別の態様には、本明細書に記載されたとおりの化合物の溶媒和物または水和物、立体異性体、N-オキシドまたは医薬的に許容される塩が挙げられる。当業者は、特定の化合物が、溶媒和物または水和物のいずれを形成するのかを決定することができる。

【0039】

本発明の別の態様は、本明細書に記載したとおりの化合物、立体異性体、N-オキシド、医薬用塩、溶媒和物または水和物を含む医薬組成物である。本明細書に記載した医薬組成物は、一般的に、本明細書に記載した化合物の組み合わせおよび医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む。かかる組成物は、医薬的に許容し得ない成分を実質的には含まない、すなわち当該出願時の米国の規制要件により許容される医薬的に許容し得ない成分の含有量よりも少ない量を含む。この態様のいくつかの実施態様において、化合物が、水に溶解または懸濁される場合には、この組成物は、所望により、別の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤をさらに含み得る。別の実施態様において、本明細書に記載された医薬組成物は、固体医薬組成物(例えば、錠剤、カプセル剤など)である。

20

【0040】

これらの組成物は、医薬分野において周知の方法で製造され得て、そして局所または全身処置が望まれるかどうか、また治療される部位に依拠して、様々な経路により投与され得る。投与は、局所投与(例えば、鼻腔内、膈および直腸送達を含めた眼および粘膜への投与)、肺投与(例えば、散剤またはエアロゾルの吸入、あるいは送気、例えばネブライザーによる；気管内、鼻腔内、経表皮および経皮)、経眼投与、経口投与または非経腸投与であってもよい。眼送達のための方法には、局所的投与(点眼)、結膜下、眼周囲または硝子体内の注射、バルーンカテーテルあるいは結膜嚢内に外科的に留置された眼挿入物による導入が挙げられ得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内の注射または点滴；あるいは脳内、例えば、くも膜下腔内または脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボラス投与の形態であるか、または例えば連続注入ポンプであってもよい。局所投与のための医薬組成物および製剤には、経皮パッチ、軟膏剤、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液剤および散剤が挙げられ得る。従来の医薬用担体、水性、粉状または油状の基剤、増粘剤および同類のものが、必要とされるか、または好ましいかもしれない。

30

40

【0041】

また、医薬組成物は、活性成分として本発明に記載の1以上の化合物を、1以上の医薬的に許容される担体と組み合わせて含有し得る。本明細書に記載の組成物を製造する際に、活性成分は、通常、賦形剤と混合され、賦形剤により希釈され、かかる担体の中に、例えばカプセル、サシュ、ペーパーまたはその他の容器の形態で同封される。賦形剤が希釈剤として作用する場合、それは固体、半固体または液体材であってもよく、これは活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として機能する。従って、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、小袋、カシュ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル(固体または液体培地として)、軟膏剤(例えば、10重量%まで活性化合物を含有

50

する)、柔および硬ゼラチン、カプセル剤、坐剤、滅菌注射溶液および滅菌梱包された散剤の形態をとり得る。

【0042】

製剤を製造する際に、活性化合物は、粉碎され、他の成分と共に組み合わせる前に適切な粒子サイズで提供され得る。活性化合物が実質的に不溶性であるならば、活性化合物は200メッシュ以下の粒子サイズに粉碎され得る。活性化合物が実質的に水溶性であるならば、粒子サイズは、製剤内で実質的に均一に分散するように、粉碎により調整され得る(例えば、約40メッシュ)。

【0043】

適切な賦形剤の幾つかの例には、乳糖、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。製剤には、以下のものが更に含まれ得る：滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；保存剤、例えばメチルおよびプロピルヒドロキシ-ベンゾエート；甘味剤；および香料。本明細書に記載した組成物は、患者へ投与した後に活性成分の迅速な放出、持続的放出または遅延放出を提供できるように製剤され得る。

【0044】

活性化合物は、広範囲の用量域にわたって有効であり得、また一般的には医薬上有効量にて投与される。しかし、実際に投与される化合物の量は、例えば治療される症状、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の対象の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などの関連する条件に従って、通常、医師により決定されるということは理解されよう。

【0045】

例えば、錠剤などの固体組成物を製造するためには、主要な活性成分は、医薬用賦形剤と共に混合されて、本明細書に記載した化合物の均一な混合物を含有する固体前配合組成物を形成する。これらの前配合組成物を均一なものとして指す場合、前記組成物が、均一で有効な単位剤形(例えば、錠剤、ピルおよびカプセル剤)へと容易に細分割され得るように、活性成分は、組成物全体にわたり均一に分散されている。この固体前配合物は、その後、本明細書に記載した化合物の活性成分を、例えば0.1~約500 mgにて含有する上記タイプの単位剤形へとさらに分割される。

【0046】

錠剤またはピルは、持続性作用の利点を得られる剤形を提供するように被覆または調合され得る。例えば、錠剤またはピルは、内側の投薬成分および外側の投薬成分を含むことができ、後者は前者を覆う膜の形態をとることができる。これらの2つの成分を、胃内での崩壊に耐えるように作用する腸溶性層により分断して、内側の成分を十二指腸へとそのまま通過させるか、放出を遅らせることができる。様々な材料を、前記腸溶性層または被覆に使用することが可能であって、かかる物質には、多くのポリマー性の酸ならびにポリマー性の酸とセラック、セチルアルコールおよびセルロースアセテートとの混合物が挙げられる。

【0047】

経口または注射による投与のために化合物および組成物を組み込むことができる液体形態には、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液ならびに食用油(例えば、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油または落花生油)で風味付けされた乳濁液、ならびにエリキシル剤および類似の医薬用ビヒクルが挙げられる。

【0048】

吸入または送気用の組成物には、医薬的に許容される水性または有機性溶媒あるいはその混合物中の溶液および懸濁液、ならびに散剤が挙げられる。液体または固体組成物は、上掲した適切な医薬的に許容される賦形剤を含んでもよい。いくつかの実施態様において、組成物は、局所または全身的效果のために、口や鼻の呼吸器経路により投与される。組

10

20

30

40

50

成物は、不活性ガスを用いて霧状化され得る。霧状化された溶液は、ネブライザー器具から直接吸入されてもよい、またはネブライザー器具はフェイスマスク Tent または間欠的陽圧人工呼吸器に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液または粉体組成物は、製剤を適切な様式にて送達する装置から、経口または経鼻的に投与され得る。

【0049】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されているもの、投与目的、例えば予防または治療、患者の状態、投与様式などに依って変わる。治療適用において、組成物は、既に疾患に罹患している患者に、治療または少なくとも部分的には疾患の症状およびその副作用を抑制するに十分な量で投与され得る。有効用量は、治療される疾患の症状、ならびに疾患の重症度、対象の年齢、体重および一般的条件などの要因に拠る主治医の判断に拠っても変化する。

10

【0050】

対象に投与される組成物は、上記した医薬組成物の形態にて存在し得る。これらの組成物は、従来の滅菌技術により滅菌され得るか、または濾過滅菌されてもよい。水溶液を、そのまま使用するために包装されるか、または凍結乾燥されてもよく、この凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と混合される。前記化合物調製物の pH は、典型的には、3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8である。ある特定の前記賦形剤、担体または安定化剤を使用することにより、医薬用塩が形成することは理解されよう。

【0051】

化合物の治療用量は、例えば、治療を実施するための特定用途、化合物の投与様式、対象の健康および症状ならびに処方時の医師の判断に依存する。医薬組成物中の本明細書に記載した化合物の割合または濃度は、用量、化学特性(例えば、疎水性)および投与経路などの多くの要因に拠って変化し得る。例えば、本明細書に記載した化合物は、非経口投与のためには、約0.1~約10% w/vの化合物を含有する生理緩衝水溶液にて提供され得る。幾つかの典型的な用量範囲は、約1 µg/kg~約1g/kg/体重/日である。いくつかの実施態様において、用量範囲は、約0.01 mg/kg~約100 mg/kg/体重/日である。用量は、疾患または障害のタイプおよび進行の程度、特定対象の全般の健康状態、選択された化合物の生理学的相対効力、賦形剤の剤形およびその投与経路のような前記変数に拠り変化する傾向がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデルの試験系から得られる用量応答曲線から外挿され得る。

20

30

【0052】

本発明の化合物は、ヒトまたは動物において様々な医学的障害を予防、診断および治療するために有用である。化合物は、同一化合物の非存在下において、ROR 受容体と比較して、ROR 受容体に関連する1以上の活性を阻害または低下させるために使用される。従って、発明の一態様において、対象における自己免疫疾患または障害、喘息、アレルギー性疾患または障害、代謝性疾患または障害および癌から選択される疾患または障害を治療する方法は、本明細書に記載したような、治療上有効な量の式(I)の化合物、立体異性体、N-オキシド、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物または医薬組成物を対象に投与することを特徴とする。例えば、L.A. Solt et al., "Action of RORs and their ligands in (patho)physiology," Trends Endocrinol Metab., preprint available online July 11, 2012 at <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043276012000926>; M.S. Maddur et al., "Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies," Am. J. Pathol. 2012 Jul;181(1):8-18;および A.M. Jetten, "Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism," Nucleic Acids Res. 2009;37:e003を参照されたい;これらは、その全てを従来技術の欄に記載された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。ある実施態様において、自己免疫疾患または障害は、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬および乾癬性関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患ならびに狼瘡から選択される。ある実施態様において、アレルギー性疾患または障害は、アレルギー性鼻炎および皮膚炎から選択される。ある実施

40

50

態様において、代謝性疾患または障害は、肥満症、肥満症誘導性インスリン耐性およびII型糖尿病から選択される。

【0053】

ある実施態様において、疾患または障害は、関節リウマチである。例えば、上記に引用されたL.A. Solt et al.ならびに従来技術の項目内で議論された文献を参照されたい。

【0054】

別の実施態様において、疾患または障害は、多発性硬化症である。例えば、L. Codarri et al., "ROR γ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation," Nat. Immunol., 2011 Jun ; 12(6):560-7を参照されたい ; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0055】

別の実施態様において、疾患または障害は、強直性脊椎炎である。例えば、E. Toussiot, "The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases," Inflamm. Allergy Drug Targets, 2012 Apr ; 11(2):159-68を参照されたい ; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0056】

別の実施態様において、疾患または障害は、炎症性腸疾患である。例えば、M. Leppkes et al., "ROR gamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F," Gastroenterology, 2009 Jan ; 136(1):257-67を参照されたい ; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0057】

別の実施態様において、疾患または障害は、狼瘡である。例えば、K. Yoh et al., "Overexpression of ROR γ t under control of the CD2 promoter induces polyclonal plasmacytosis and autoantibody production in transgenic mice," Eur. J. Immunol., 2012 Aug ; 42(8):1999-2009を参照されたい ; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0058】

別の実施態様において、疾患または障害は、乾癬である。例えば、S. Pantelyushin et al., "ROR γ t+ innate lymphocytes and T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice," J. Clin. Invest., 2012 Jun 1 ; 122(6):2252-6 ; およびS.P. Raychaudhuri, "Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis," Clin. Rev. Allergy Immunol., (2012年2月24日の時点で<http://rd.springer.com/article/10.1007/s12016-012-8307-1>(PubMed PMID : 22362575)にて別刷りがオンラインで入手できる)を参照されたい ; これらは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0059】

別の実施態様において、疾患または障害は、乾癬性関節炎である。例えば、S.P. Raychaudhuriを参照されたい ; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0060】

別の実施態様において、疾患または障害は、移植片対宿主病(GVHD)である。例えば、Y. Yu et al., "Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR γ t in mice," Blood, 2011 Nov 3 ; 118(18):5011-20を参照されたい ; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0061】

別の実施態様において、疾患または障害は、自己免疫性ブドウ膜炎である。例えば、R.

50

Horai et al., "Cytokines in autoimmune uveitis," J. Interferon Cytokine Res., 2011 Oct; 31(10):733-44を参照されたい; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0062】

別の実施態様において、疾患または障害は、肥満症および/またはインスリン耐性である。例えば、B. Meissburger et al., "Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma," EMBO Mol. Med., 2011 Nov; 3(11):637-51を参照されたい; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0063】

別の実施態様において、疾患または障害は、悪性黒色腫である。例えば、Purwar R, et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. Nat. Med., 2012 Jul; 18:1248-53を参照されたい; これは、その全てを従来技術の欄に記述された参考文献と同様に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0064】

ある態様において、本発明で開示された化合物を使用して診断、治療または予防される医学的障害は、例えば自己免疫疾患であり得る。別の実施態様において、本発明で開示された化合物を使用して診断、治療または予防される上記障害は、炎症性障害であり得る。例えば、特定の態様において、上記障害は、関節炎、糖尿病、多発性硬化症、ブドウ膜炎、関節リウマチ、乾癬、喘息、気管支、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性の肺疾患、アテローム性動脈硬化症、ピロリ(H. pylori)感染および炎症性腸疾患から選択される。別の実施態様において、障害は、クローン病、潰瘍性大腸炎、スプルーおよび食物アレルギーから選択される。別の実施態様において、疾患は、実験性自己免疫性脊髄炎、イミキモド誘導性乾癬、大腸炎またはアレルギー性気道疾患である。

【0065】

本明細書において使用される場合、用語「治療上有効な量」とは、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて、研究者、獣医、医師またはその他の臨床医により求められる生物学的または薬理的応答を誘起する活性化合物または医薬製剤の量を言う。

【0066】

ある実施態様において、治療上有効な量とは、1)疾患の予防;例えば、疾患、症状または障害に罹患しやすいが疾患の病理または症状を経験または示したことがない個体における疾患、症状または障害の予防;(2)疾患の阻害;例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の阻害;または(3)疾患の寛解;例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の寛解(即ち、病理および/または症状を好転させる)(例えば、疾患の重症度を低下させる)のために適切な量であり得る。

【0067】

本明細書において用いられる、用語「治療する」または「治療」は、(i)疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体において上記疾患、例えば、疾患、症状または障害を緩和すること(即ち、その病変および/または症状を好転または改善すること)、例えば疾患の重症度を低下させること;(ii)研究者、獣医、医師またはその他の臨床医により求められる組織、体系、動物、個体またはヒトにおける生物学的または医学的応答を誘発すること;または(iii)上記疾患状態を阻害すること;例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害を阻害することを意味する。

【実施例】

【0068】

以下の実施例は、本発明の特定の実施態様および好ましい実施態様を説明するが、本発明の範囲を限定するものではない。化学物質の略語および記号、ならびに科学関連の略語および記号は、別段特定されていなければ、その通常の意味および慣習的意味を有する。

10

20

30

40

50

本願の実施例およびそれ以外で用いられる別の略語は上記に規定されている。共通する中間体は、1つ以上の実施例の製造のために一般的に有用であり、逐次同定され(例えば、中間体1、中間体2など)、Int.1、Int.2などとして略される。実施例の化合物は、それらが製造された実施例および工程により規定されるか(例えば、「1-A」は、実施例1、工程Aを表す)、または化合物が実施例の表題化合物である場合にのみ実施例により規定される(例えば、「1」は、実施例1の表題化合物を表す)。場合により、中間体または実施例の別の製造法が記述される。化学合成分野の技術者は、1以上の検討事項、例えば、反応時間の短縮、安価な出発物質、操作容易性、触媒の適合性、毒性試薬の回避、特殊機器の利用可能性および工程数の減少に基づいて、好ましい別の製造物を考案することができる。別の製造法を記載する意図は、本発明の実施例の製造を更に可能とすることである。場合により、概説された実施例および請求の範囲において、幾つかの官能基は、当分野では既知の生物学的等価性置換(例えば、カルボン酸基とテトラゾールまたはリン酸基の置換)により置き換えられてもよい。

10

【0069】

マイクロ波オープン内で実施したことを明記している実験は、Personal Chemistryにより製造されたSmithSynthesizer(登録商標)またはCEM社により製造されたDiscover(登録商標)マイクロ波オープン内で行なわれた。マイクロ波オープンは、60~250 の間となるよう選択される温度を提供する。マイクロ波オープンにより、0~300PSIの間の圧力が自動的にモニターされる。反応保持時間および温度設定時点を記録する。

【0070】

20

HPLC条件についての略記:

条件A：Chromolith SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分)；溶媒A=10% MeOH、90% H₂O、0.2 % H₃PO₄；溶媒B=90% MeOH、10% H₂O、0.2% H₃PO₄

条件B：カラム：Waters Xbridge C18, 19 x 150 mm, 5-μM 粒子；ガードカラム：移動相 A：5:95 アセトニトリル:水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相 B：95:5 アセトニトリル:水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：15分かけて15～100%B、その後5分間100% Bで保持；流速:20 mL/分.

条件C：カラム：PursuitXRs C18 250x30 mm；30～100%溶媒B/溶媒A、20分；溶媒A=10% MeOH、90% H₂O、0.1% TFA；溶媒B=90% MeOH、10% H₂O、0.1% TFA.

10

条件D：カラム：Sunfire C18 3.5um, 3.0x150mm；(12分)；溶媒A=0.05% TFA/H₂O:MeCN (95:5)；溶媒B=0.05% TFA/H₂O:MeCN(5:95).

条件E：カラム：YMC Combiscreen ODS-A 4.6 x 50 mm (4分)；溶媒A=10% MeOH、90% H₂O、0.2% H₃PO₄；溶媒B=90% MeOH、10% H₂O、0.2% H₃PO₄.

条件F：カラム：Sunfire C18 3.5um, 4.6 x 50 mm (4分)；溶媒A=10% MeOH、90% H₂O、0.2% H₃PO₄；溶媒B=90% MeOH、10% H₂O、0.2% H₃PO₄.

20

条件G：カラム：BEH C18 2.1x50 mm (4分)；溶媒A=5% アセトニトリル 95% H₂O、10 mM NH₄OAc；溶媒B=95% アセトニトリル 5% H₂O、10 mM NH₄Oac

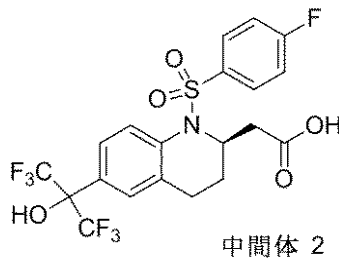
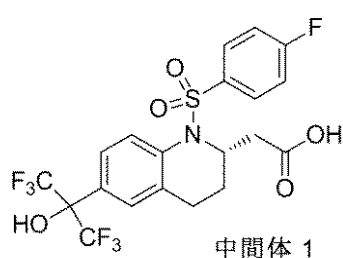
条件H：カラム：低pH Col-1：Sunfire C18 3.5um, 4.6x150mm；開始% B=10；12分. 100%；15分. 100%；流速=1 mL/分；波長1=220；波長2=254；溶媒ペア=TFA-MeCN/H₂O；溶媒A=0.05% TFA/H₂O:MeCN(95:5)；溶媒B=0.05% TFA/H₂O:MeCN(5:95)；カラム1=低pH-Parallel HPLC；220nm

30

条件I：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5 μm 粒子；移動相 A：5:95 アセトニトリル:水(0.05% TFAを含む)；移動相 B：95:5 アセトニトリル:水(0.05% TFAを含む)；グラジエント：25分かけて0～100% B、次いで5分間100% Bで保持；流速：20mL/分.

【 0 0 7 1 】

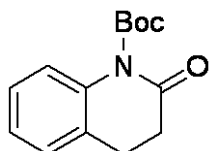
中間体1および2



40

工程A：Tert-ブチル 2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート

【化 6 7】



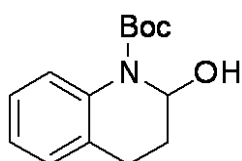
アセトニトリル(60 mL)中の3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(8.46 g, 57.4 mmol)、(BOC)₂O(13.3 mL, 57.4 mmol)およびDMAP(0.702 g, 5.74 mmol)の混合物を、室温で40時間攪拌して、真空濃縮した。残留物を、酢酸エチル(400 mL)で希釈して、1N HCl(2x20 mL)、水(20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮して、tert-ブチル 2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート(13.5 g, 54.6 mmol, 95 %収率)を得た。LC/MS M-t-Bu+1 = 192.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 7.39 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 3.11 - 2.87 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 1.62 (s, 9H).

10

【0072】

工程B: Tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート

【化 6 8】



20

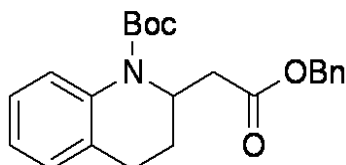
水素化トリエチルホウ素リチウムの1.0M THF溶液(65.5 mL, 65.5 mmol)を、tert-ブチル 2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート(13.5 g, 54.6 mmol)/THF(200 mL)の溶液に滴加して、-78 °Cで60分間攪拌した。飽和Na₂CO₃(50 mL)を加えて、内容物を、-15 °Cに温めた。30% H₂O₂(50 mL)を、次いで滴加した。得られる混合物を、1時間かけてrtまで昇温させて、濾過した。濾液を、酢酸エチル(2x200 mL)で抽出して、水、ブラインで洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧濃縮して、tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート(13.8 g)を得て、これを更なる精製をせずに次工程のためにそのまま使用した。LC/MS M+NA = 272.1; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.49 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 7.05 - 6.88 (m, 1H), 5.96 (t, J=5.9 Hz, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 1H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.89 - 1.65 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 9H).

30

【0073】

工程C: Tert-ブチル 2-(2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート

【化 6 9】



40

60% 水素化ナトリウム/鉱油(3.88 g, 97 mmol)を、0 °Cでベンジル 2-(ジメトキシホスホリル)アセテート(25.1 g, 97 mmol)/THF(200 mL)の溶液に少量ずつ加えた。得られる混合物を、0 °Cで1時間攪拌した。これに、tert-ブチル 2-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート(12.1g, 48.5 mmol)/THF(100 mL)の溶液を0 °Cで加えた。得られる混合物を、1時間かけてrtに昇温させて、飽和NH₄Cl水溶液(100 mL)でクエンチして、酢酸エチル(2x200 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。減圧濃縮の後に、10%酢酸エチル/ヘキサン混合物を用いて、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル 2-(2-(ベン

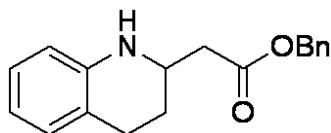
50

ジルオキシ)-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート(13.8 g, 36.2 mmol, 75 %収率)を得た。LC/MS(M+1) : 382.3 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 5H), 7.19 - 6.90 (m, 3H), 5.12 - 4.98 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 2.76 - 2.58 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

【 0 0 7 4 】

工程D : ベンジル 2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート

【 化 7 0 】



10

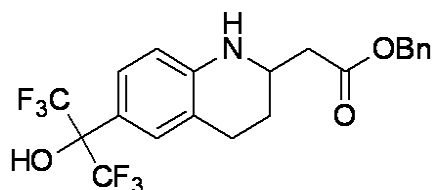
TFA(27.3 mL, 354 mmol)を、室温で、tert-ブチル 2-(2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート(13.5 g, 35.4 mmol)/DCM(50 mL)の溶液に加えて、2時間攪拌して、減圧濃縮した。残留物を、酢酸エチル(200 ml)で抽出して、飽和 NaHCO_3 水溶液、水、ブラインで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧濃縮して、ベンジル2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート(10.0 g, 35.5 mmol, 100%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 282.1 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 7.06 - 6.78 (m, 2H), 6.61 (td, $J=7.4, 0.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.54 - 4.23 (m, 1H), 3.88 - 3.57 (m, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 1.79 - 1.53 (m, 1H).

20

【 0 0 7 5 】

工程E : ベンジル 2-(6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート

【 化 7 1 】



30

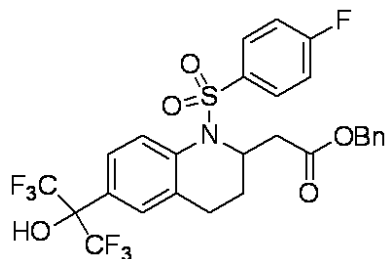
トルエン(40 mL)中の、ベンジル 2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート(10.0 g, 35.5 mmol)、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オン、 $1.5 \text{ H}_2\text{O}$ (4.47 mL, 39.1 mmol)および4 分子シーブ(4 g)の混合物を、120 にて7時間、密封管内で加熱した。混合物を、rtに冷却して、celiteパッドを通して濾過して、酢酸エチルで洗浄した。濾液を、減圧濃縮した。残留物を、20%酢酸エチル/ヘキサンの混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ベンジル 2-(6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート(10.5 g, 23.5 mmol, 66 %収率)を得た。LC/MS(M+1) : 448.3 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.55 - 7.31 (m, 5H), 7.27 - 7.09 (m, 2H), 6.69 - 6.02 (m, 2H), 5.28 - 5.03 (m, 2H), 4.71 (br. s., 1H), 3.93 - 3.56 (m, 1H), 3.01 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.41 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H).

40

【 0 0 7 6 】

工程F: ベンジル 2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート

【化 7 2】



DCM(100 mL)中のベンジル 2-(6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート(10.1 g, 22.6 mmol)、4-フル
 10
 オロベンゼン-1-スルホニルクロリド(4.83 g, 24.8 mmol)およびピリジン(7.30 mL, 90 mmol)の混合物を、室温で60時間攪拌して、減圧濃縮した。残留物を、酢酸エチル(300 mL)で希釈して、1N HCl(2x30 mL)、水(30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧濃縮して、10%酢酸エチル/ヘキサンの混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ベンジル 2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート(10.2 g, 16.8 mmol, 75%収率)を得た。
 20
 LC/MS(M+1): 606.3; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.11 - 6.93 (m, 2H), 5.32 - 4.98 (m, 2H), 4.76 - 4.59 (m, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 2.89 (dd, J=15.4, 5.5 Hz, 1H), 2.67 - 2.36 (m, 2H), 1.99 - 1.71 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 1H).

【0077】

工程G: (R)-ベンジル 2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート & (S)-ベンジル 2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート

【化 7 3】



上記で得たラセミ体ベンジル 2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート(10.2 g, 16.8 mmol)を、chiral Whelk-O1 (RR) column (46x25cm, 5μm)(
 40
 25% MeOH/CO₂, 3 mL/分, 35 °C, 100バール)を用いて、そのホモキラル成分に分離して、下記のものを得た:

カラムからの第1溶出物として(R)-ベンジル 2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート(3.90 g)。生成物は、キラルカラムにてHPLC保持時間 = 3.53分を示した; > 98.5% ee.

カラムからの第2溶出物として(S)-ベンジル 2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート(3.90 g)。生成物は、キラルカラムにてHPLC保持時間 = 4.07分を示した; 98.2% ee.

10

20

30

40

50

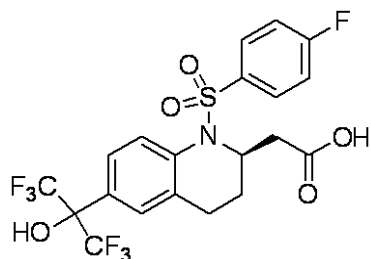
【 0 0 7 8 】

第2の溶出するエナンチオマーの絶対立体化学は、対応する酸(工程H-2)の単結晶X線回析に基づいて、Flack方法を用いる異常分散シグナルから(S)であると決定された。

【 0 0 7 9 】

工程H-1: (R)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(中間体2)

【 化 7 4 】



10

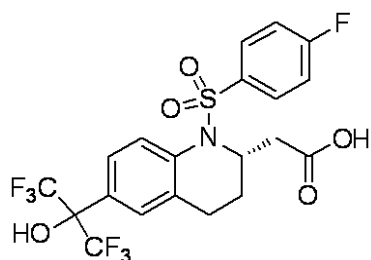
MeOH(5 mL)中の(R)-ベンジル 2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート(0.088 g, 0.144 mmol)および5% パラジウム/炭素(0.020 g, 0.009 mmol)の混合物を、H₂雰囲気下にて、室温で2時間攪拌して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、(R)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(0.074 g, 0.144 mmol, 100%収率)を得た。LC/MS(M+1): 516.2; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.98 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 2H), 4.73 - 4.58 (m, 1H), 2.86 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.43 (m, 2H), 2.07 - 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 1H).

20

【 0 0 8 0 】

工程H-2. (S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(中間体1)の製造

【 化 7 5 】



30

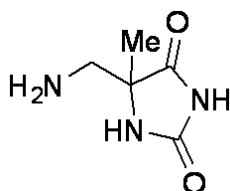
MeOH(40 mL)中の(S)-ベンジル 2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセテート(2.20 g, 3.63 mmol)および5% パラジウム/炭素(0.387 g, 0.182 mmol)の混合物を、rtで4時間、H₂雰囲気下にて攪拌して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(1.87 g, 3.63 mmol, 100%収率)を得た。LC/MS(M+1): 516.2; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.98 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.30 - 7.12 (m, 2H), 4.73 - 4.58 (m, 1H), 2.86 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.43 (m, 2H), 2.07 - 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 1H).

40

【 0 0 8 1 】

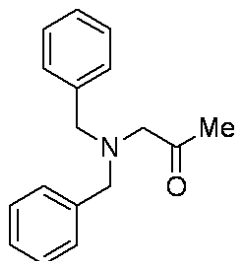
中間体3

【化 7 6】



工程A：1-(ジベンジルアミノ)プロパン-2-オン

【化 7 7】

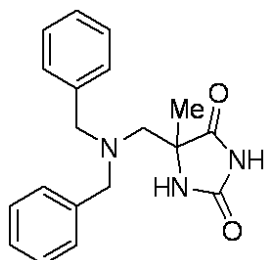


THF(5 mL)中のジベンジルアミン(650 mg, 3.29 mmol)、1-クロロプロパン-2-オン(610 mg, 6.59 mmol)およびTEA(0.551 mL, 3.95 mmol)の混合物を、室温で15時間攪拌して、濾過した。濾液を、酢酸エチル(80 ml)、飽和NaHCO₃水溶液、水、ブラインで希釈して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧濃縮して、1-(ジベンジルアミノ)プロパン-2-オン(710 mg, 2.80 mmol, 85%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 254.1 ; ¹H NMR (400MHz, CD3O D) ppm 8.94 - 8.42 (m, 10H), 5.00 (s, 4H), 4.57 (s, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 3H).

【0082】

工程B：5-((ジベンジルアミノ)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化 7 8】

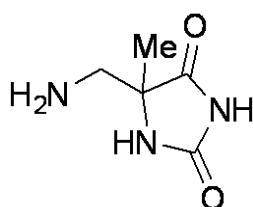


エタノール(8 mL)および水(2 mL)中の1-(ジベンジルアミノ)プロパン-2-オン(300 mg, 1.18 mmol)、シアン化カリウム(154 mg, 2.37 mmol)および炭酸アンモニウム(455 mg, 4.74 mmol)を、65℃に4時間加熱した。混合物を、室温に冷却して、酢酸エチル(80 mL)および水(10 mL)の間を分配した。酢酸エチル層を、ブラインで洗浄して、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させて、減圧濃縮して、5%メタノール/ジクロロメタン混合物を用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより濾過して、5-((ジベンジルアミノ)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(150 mg, 0.46 mmol, 39%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 324.1 ; ¹H NMR (400MHz, CD3OD) ppm 7.70 - 6.95 (m, 10H), 3.66 (s, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).

【0083】

工程C：5-(アミノメチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化 7 9】



10

20

30

40

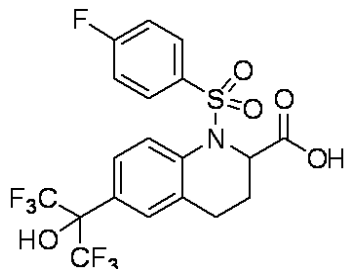
50

EtOH(5 mL)中の5-((ジベンジルアミノ)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(100 mg, 0.309 mmol)および5% パラジウム/炭素(65.8 mg, 0.031 mmol)の混合物を、55 PsiのH₂雰囲気下にて、6時間60 に加熱して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、5-(アミノメチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(44 mg, 0.31 mmol, 99%収率)を得た。LC/MS(M+1): 143.9; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 2.90 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.72 (d, J=13.6 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H).

【0084】

中間体4

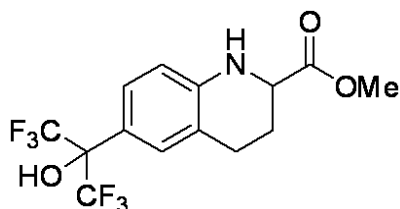
【化80】



10

工程A: メチル 6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシレート

【化81】



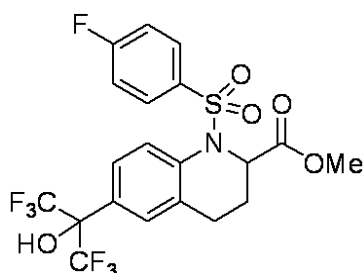
20

トルエン(3 mL)中のメチル 1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシレート(1 g, 5.23 mmol)および1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オン, 1.5 H₂O(1.211 g, 6.28 mmol)を、圧力管に移して、次いでモレキュラ・シーブス(500 mg)を加えた。圧力管を、密封して、120 で12時間加熱した。反応混合物を、Celiteパッドを通して濾過して、EtOAc(100 mL)で洗浄して、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を、10~30%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、薄黄色の固体(585 mg, 29%収率)として目的の生成物を得た。生成物は、HPLCの保持時間=3.25分を示した。カラム:(条件A); LC/MS M+1 = 358.1. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.44 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.09 - 6.97 (m, 1H), 4.00 (dd, J=9.6, 4.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.01 - 2.86 (m, 2H), 2.34 (dd, J=13.2, 5.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 1H).

【0085】

工程B: メチル 1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキシレート

【化82】



40

メチル 6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テ

50

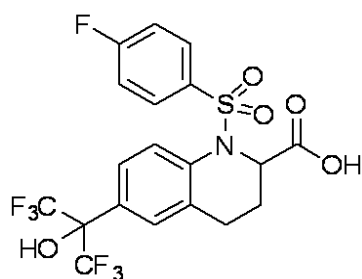
ラヒドロキノリン-2-カルボキシレート(100 mg, 0.280 mmol)/CH₂Cl₂ (1 mL)の溶液に、
 ピリジン(0.113 mL, 1.400 mmol)および4-フルオロベンゼン-1-スルホニルフルオリド(1
 00 mg, 0.560 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で12時間攪拌した。EtOAc(10 mL)
 および水(2 mL)を加えて、反応混合物を少量ずつ加えて、水性溶液をEtOAc(10 mL)で抽出
 した。有機相を合わせて、水(5 mL)で洗浄して、乾燥し(Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を
 、分取HPLCにより精製して、目的の生成物(100 mg, 64.5%収率)を白色粉末として得た。
 生成物は、HPLCの保持時間=3.29分を示した。カラム：(条件A)；LC/MS M+1 = 516.1. ¹H
 NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.5
 4 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.01 (t, J=6.7 Hz, 1
 H), 3.76 (s, 3H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 1H).

10

【0086】

工程C：1-((4-フルオロフェニル)スルホニル-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ
 キシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸

【化83】



20

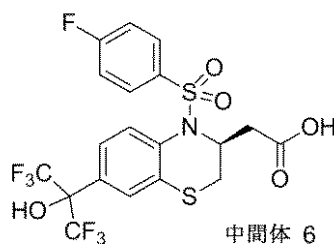
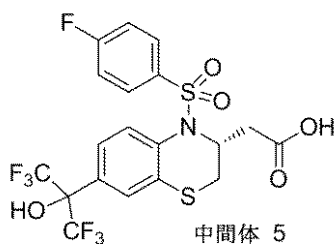
MeOH(1 mL)および水(0.500 mL)中のメチル 1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1
 ,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノ
 リン-2-カルボキシレート(50 mg, 0.097 mmol)の溶液に、水酸化リチウム(11.62 mg, 0.4
 85 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で2時間攪拌した。EtOAc(10 mL)を加えて、
 反応混合溶液を、分配して、水層をEtOAc(10 mL)で抽出した。有機相を合わせて、水(5 m
 L)で洗浄して、乾燥して(Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を、分取HPLCにより精製して、目
 的の生成物(100 mg, 64.5%収率)を白色の固形物として得た。生成物は、HPLC保持時間 = 3
 .07分を示した。カラム：(条件A)；LC/MS M+1 = 502.1. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄
) 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.57 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H),
 7.31 - 7.18 (m, 2H), 5.07 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.31 -
 2.14 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H).

30

【0087】

中間体5および6

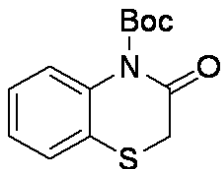
【化84】



40

工程A：tert-ブチル 3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-カルボキシレート

【化 8 5】



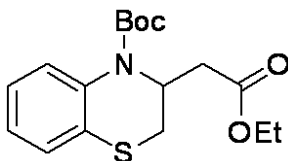
アセトニトリル(30 mL)中の2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3(4H)-オン(5 g, 30.3 mmol)、 BOC_2O (7.03 mL, 30.3 mmol)およびDMAP(0.370 g, 3.03 mmol)の混合物を、室温で15時間攪拌して、減圧濃縮した。残留物を、酢酸エチル(200 mL)で抽出して、1 N HCl(2 x 10 mL)、水(10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄して、無水 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮して、表題化合物(8.0 g)を淡黄色の固体として得た。生成物を、HPLCの保持時間=2.90分を示した。カラム：(条件A)；LC/MS $M+1 = 266.2$ 。

10

【0088】

工程B：tert-ブチル 3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-カルボキシレート

【化 8 6】



20

窒素下において、1M 水素化トリエチルホウ素リチウム(9.05 mL, 9.05 mmol)/THFを、tert-ブチル 3-オキソ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-カルボキシレート(2 g, 7.54 mmol)/無水THF(30 mL)の溶液に滴加して、-78℃で30分間攪拌した。次いで、飽和 Na_2CO_3 (15 mL)を加えて、内容物を、-15℃まで昇温した。次いで、30% H_2O_2 (15 mL)を滴加した。得られる混合物を、1時間かけて室温に昇温させた。反応混合物を、濾過して、濾液を、酢酸エチル(2x70 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて(MgSO_4)、濃縮した。粗製tert-ブチル 3-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-カルボキシレート(2 g, 7.48 mmol)を、THF(30 mL)に溶かして、0℃でTHF(30 mL)中の水素化ナトリウム(0.598 g, 14.96 mmol)およびトリエチルホスホノアセテート(2.99 mL, 14.96 mmol)の混合物に加えた。得られる混合物を、1時間かけて室温に昇温させ、飽和 NH_4Cl (30 mL)でクエンチした。それを、酢酸エチル(2x80 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水、ブラインで洗浄して、乾燥して(MgSO_4)、濃縮し、残留物を、10~50% 酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物を、無色油状物(1.3 g, 65%収率)として得た。生成物は、HPLC保持時間=3.43分を示した。カラム：(条件A)；LC/MS $M+1 = 338.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d)

30

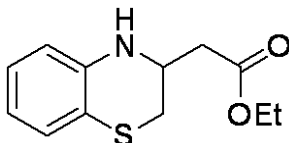
7.36 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 4.14 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.44 (dd, $J=12.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J=12.7, 3.6$ Hz, 1H), 2.63 - 2.46 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

【0089】

40

工程C：エチル 2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)アセテート

【化 8 7】



tert-ブチル 3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-4(3H)-カルボキシレート(900 mg, 2.67 mmol)/DCM(1 mL)の溶液に、TFA(1.027 mL, 13.34 mmol)を室温に加えた。反応混合物を、1時間攪拌して、濃縮した。残留物に、酢酸エチル(40 mL)および飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)を加えて、この内容物を5分間攪拌した。EtOAc層を、飽

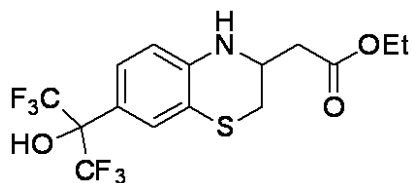
50

和 NaHCO_3 水溶液(10 ml)、水(10 ml)、ブライン(10 ml)で洗浄して、乾燥して(Na_2SO_4)、濃縮して、目的の生成物を得て、これを更なる精製をせずにそのまま次工程に用いた。生成物は、HPLC保持時間=2.08分を示した。カラム：(条件A)；LC/MS $M+1 = 238.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.01 (dd, $J=7.7$, 1.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.63 (td, $J=7.5$, 1.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=7.9$, 1.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 3H), 3.04 (dd, $J=12.8$, 3.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=12.7$, 5.8 Hz, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 1.32 - 1.26 (m, 3H)。

【0090】

工程D：エチル 2-(7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)アセテート

【化88】

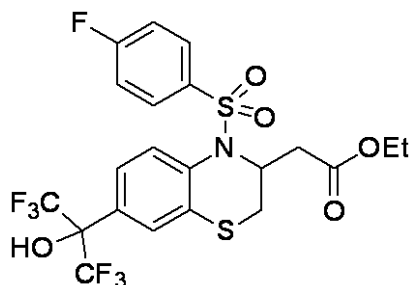


圧力管内でエチル 2-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)アセテート(2.5 g, 10.53 mmol)、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オン, 1.5 H_2O (1.444 mL, 12.64 mmol)およびpTsOH(0.401 g, 2.107 mmol)の混合物を、135 で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却して、EtOAc(100 mL)で抽出して、水(3 x 30 mL)で洗浄し、乾燥して(Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物を、10~30%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物を褐色油状物(1.99 g, 47%収率)として得た。生成物はHPLC保持時間=3.21分を示した。カラム：(条件A)；LC/MS $M+1 = 404.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) 7.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 1.32 - 1.30 (m, $J=2.4$ Hz, 3H)。

【0091】

工程E：エチル 2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)アセテート

【化89】



エチル 2-(7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)アセテート(1.99 g, 4.93 mmol)/ CH_2Cl_2 (10 mL)の溶液に、ピリジン(1.197 mL, 14.80 mmol)および4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド(1.440 g, 7.40 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で12時間攪拌して、EtOAc(30 mL)および水(10 mL)の間を分配した。EtOAc層を、水(10 mL)で洗浄して、乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物を、10~50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物(1.20 g, 43%収率)を褐色油状物として得た。生成物は、HPLC保持時間=3.49分を示した。カラム：(条件A)；LC/MS $M+1 = 562.2$ 。 ^1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 4H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 5.21 - 5.04 (m, 1H), 4.16 (qd, $J=7.1$, 1.1 Hz, 2H), 3.03 (dd, $J=13.1$, 5.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=13.2$, 4.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H),

10

20

30

40

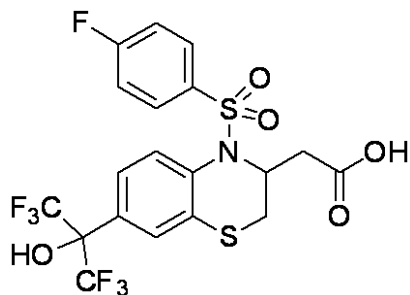
50

1.39 - 1.19 (m, 3H).

【 0 0 9 2 】

工程F: 2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)酢酸の精製

【 化 9 0 】



10

エチル 2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)アセテート (1.2 g, 2.137 mmol) / MeOH (5 mL) および水 (5.00 mL) の溶液に、水酸化リチウム (0.256 g, 10.69 mmol) を加えた。得られる混合物を、室温で2時間攪拌した。1N HCl (10 mL) を加えて、混合物を、EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、ブライン、水で洗浄して、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を、10 ~ 30% 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物 (1.10 g, 93% 収率) を白色の固形物として得た。生成物は、HPLC 保持時間 = 3.21 分を示した。カラム: (条件A); LC/MS M+1 = 534.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.78 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.11 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 3.09 (dd, J=13.3, 4.7 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 2H).

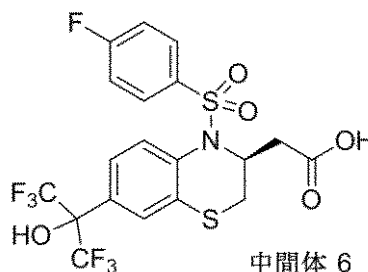
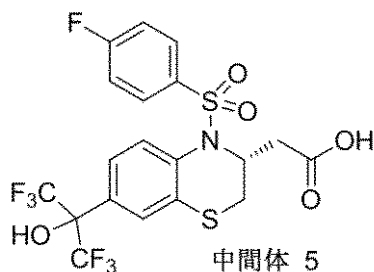
20

【 0 0 9 3 】

工程G: (S)-2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)酢酸および (R)-2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)酢酸

30

【 化 9 1 】



40

ラセミ体の酸 (498 mg) を、以下の条件のキラル超臨界液体クロマトグラフィー (SFC) を用いてその対応するエナンチオマーに分割した: カラム, (R, R)-Whelk-01 (5 x 50 cm, 10 μm); 移動相, CO₂ / IPA w 0.1% TFA (83/17), 100 Bar; 温度 28 ; 流速, 300 mL/min; 検出 UV (230 nm)。保持時間: 第1のエナンチオマー (220 mgs), 3.82 分 (> 98% ee); 第2の溶出するエナンチオマー (220 mgs), 4.60 分 (> 99% ee)。第1の溶出するエナンチオマーの試料を、(R)-(+)-α-メチルベンジルアミンを用いて共結晶化した。結晶性物質の単結晶 X線構造決定により、最初に溶出したアイソマー (中間体6) についての (R) 絶対立体化学が立証された。

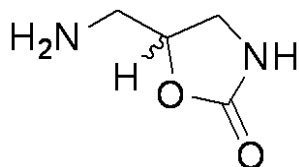
【 0 0 9 4 】

50

実施例1

工程A: 5-(アミノメチル)オキサゾリジン-2-オン

【化92】

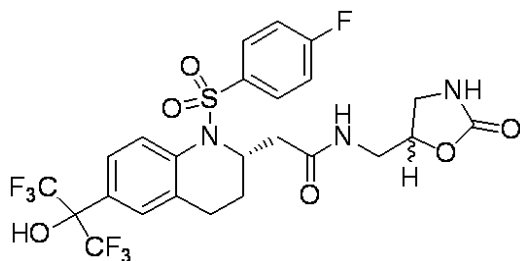


5-(クロロメチル)オキサゾリジン-2-オン(310 mg, 2.29 mmol)およびアジ化ナトリウム(297 mg, 4.57 mmol)/DMF(2 mL)の溶液を、80 °Cで15時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、DMFを減圧下にて除去した。残留物に、MeOH(5 mL)を加えて、内容物を、室温で1時間攪拌して、濾過した。濾液に、5% パラジウム/炭素(97 mg, 0.046 mmol)を加えて、30 psiのH₂の雰囲気下にて1時間攪拌して、濾過した。濾液を濃縮して、5-(アミノメチル)オキサゾリジン-2-オン(0.270 g)を得て、これを精製せずに次工程にそのまま使用した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 4.72 - 4.62 (m, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 2H).

【0095】

工程B: 2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((2-オキサゾリジン-5-イル)メチル)アセトアミド

【化93】



DMF(0.6 mL)中の(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(中間体1, 18 mg, 0.035 mmol)の溶液に、DIEA(0.018 mL, 0.105 mmol)、BOP(23.17 mg, 0.052 mmol)および5-(アミノメチル)オキサゾリジン-2-オン(6.09 mg, 0.052 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で1時間攪拌して、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(9.0 mgs, 42%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 614.0; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.81 (m, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.30 - 7.05 (m, 2H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 4H), 2.69 - 2.50 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 - 1.44 (m, 1H).

【0096】

実施例2

(S)-N-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

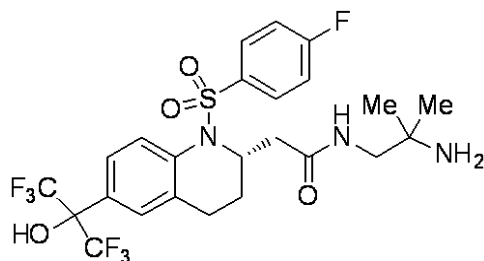
10

20

30

40

【化 9 4】



実施例1, 工程Bに記載した方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(18 mg, 0.035 mmol)を、2-メチルプロパン-1,2-ジアミン(6.16 mg, 0.070 mmol)で処理して、表題化合物(11.4 mg, 0.019 mmol, 56%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 586.2 ; ¹H-NMR(400 MHz, 1 : 1のCDCl₃およびCD₃ODの混合物) ppm 7.82 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.14 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.92 - 4.77 (m, 1H), 3.43 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J=14.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.48 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.43 - 1.24 (m, 6H).

10

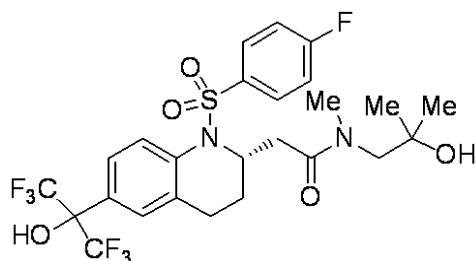
【 0 0 9 7 】

実施例3

(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-メチルアセトアミド

20

【化 9 5】



30

実施例1, 工程Bに記載した方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(15 mg, 0.029 mmol)を、2-メチル-1-(メチルアミノ)プロパン-2-オール(6.00 mg, 0.058 mmol)で処理して、表題化合物(8.4 mg, 0.014 mmol, 48%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 601.2 ; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1 : 1の混合物) ppm 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.57 - 2.40 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 6H).

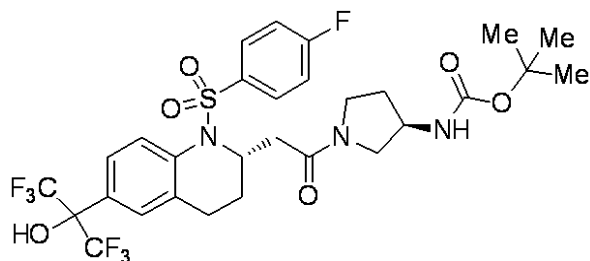
【 0 0 9 8 】

40

実施例4

Tert-ブチル ((R)-1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

【化 9 6】



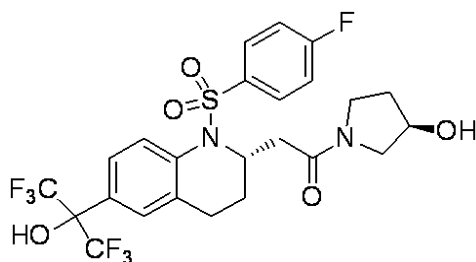
実施例1, 工程Bに記載した方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、(R)-tert-ブチル ピロリジン-3-イル カルバメート(8.67 mg, 0.047 mmol)で処理して、表題化合物(15 mg, 0.022 mmol, 94%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 628.0 ; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1 : 1の混合物) ppm 7.78 (dd, J=12.6, 8.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.52 (dd, J=8.4, 5.0 Hz, 2H), 7.13 (td, J=8.5, 1.7 Hz, 2H), 4.73 - 4.56 (m, 1H), 4.24 - 4.02 (m, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.86 - 2.72 (m, 1H), 2.57 - 2.42 (m, 2H), 2.25 - 2.05 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

【 0 0 9 9 】

実施例5

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン

【化 9 7】



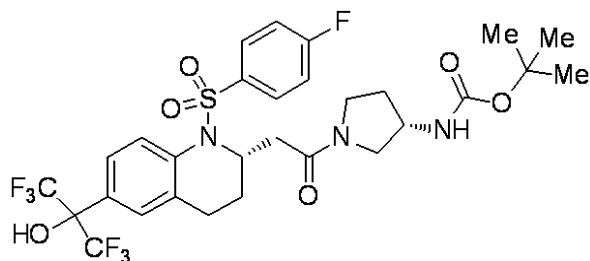
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、(R)-ピロリジン-3-オール(4.06 mg, 0.047 mmol)で処理して、表題化合物(8.4 mg, 0.014 mmol, 61%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 585.0 ; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1 : 1の混合物) ppm 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.52 (dd, J=8.2, 5.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.32 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 4.56 - 4.22 (m, 1H), 3.69 - 3.38 (m, 4H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 2.66 - 2.40 (m, 2H), 2.11 - 1.89 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 1H).

【 0 1 0 0 】

実施例6

Tert-ブチル ((S)-1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

【化 9 8】



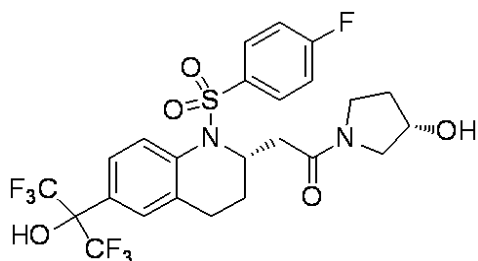
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、(R)-tert-ブチル 2-(ピロリジン-3-イル)アセテート(4.31 mg, 0.023 mmol)で処理して、表題化合物(15 mg, 0.022 mmol, 94%収率)を得た。LC/MS(M+1): 628.0; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 と CD_3OD の1:1の混合物) ppm 7.76 (dd, $J=8.9, 5.4$ Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.13 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.72 - 4.57 (m, 1H), 4.20 - 3.99 (m, 1H), 3.79 - 3.43 (m, 4H), 2.84 - 2.71 (m, 1H), 2.56 - 2.36 (m, 2H), 2.25 - 2.04 (m, 2H), 1.99 - 1.73 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.53 - 1.35 (m, 9H).

【0101】

実施例7

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)エタノン

【化 9 9】



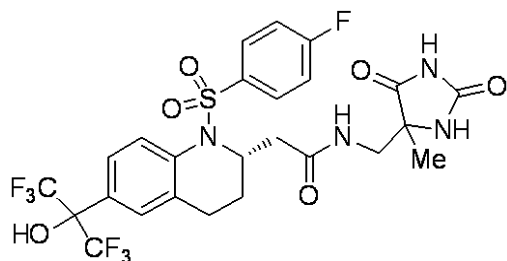
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、(S)-ピロリジン-3-オール(2.028 mg, 0.023 mmol)で処理して、表題化合物(6.4 mg, 0.011 mmol, 47%収率)を得た。LC/MS(M+1): 585.0; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 と CD_3OD の1:1の混合物) ppm 7.76 (dd, $J=8.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (dd, $J=8.7, 5.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.74 - 4.60 (m, 1H), 4.54 - 4.20 (m, 1H), 3.69 - 3.43 (m, 4H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.66 - 2.26 (m, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 1H), 1.65 - 1.41 (m, 1H).

【0102】

実施例8

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((4-メチル-2,5-ジ옥ソイミダゾリジン-4-イル)メチル)アセトアミド

【化 1 0 0】



実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(14 mg, 0.027 mmol)を、5-(アミノメチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(中間体3, 7.78 mg, 0.054 mmol)で処理して、表題化合物(11.8 mg, 0.018 mmol, 68%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 641.0; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.74 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.24 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.62 - 1.42 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 3H).

10

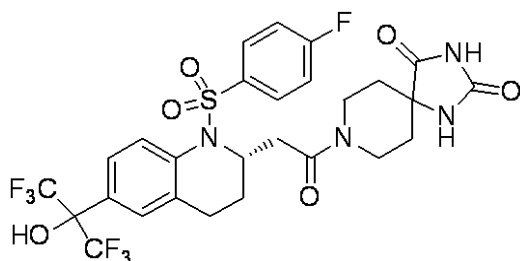
【 0 1 0 3】

実施例9

(S)-8-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

20

【化 1 0 1】



実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(14 mg, 0.027 mmol)を、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(15.39 mg, 0.054 mmol)で処理して、表題化合物(8.1 mg, 0.012 mmol, 45%収率)を得た。LC/MS(M+1): 667.0; ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.79 (dd, J=8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.50 (dt, J=8.3, 4.5 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.13 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.27 - 4.14 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.64 - 2.41 (m, 2H), 2.18 - 1.90 (m, 3H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.42 (m, 1H).

30

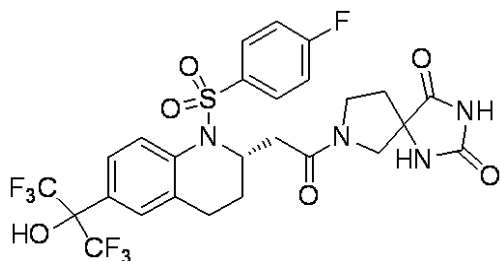
【 0 1 0 4】

実施例10

7-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)-1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン

40

【化 1 0 2】



実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(11 mg, 0.021 mmol)を、1,3,7-トリアザスピロ[4.4]ノナン-2,4-ジオン(6.62 mg, 0.043 mmol)で処理して、表題化合物(6.6 mg, 0.098 mmol, 46%収率)を得た。LC/MS(M+1): 653.0; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.87 - 7.70 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (br. s., 1H), 7.19 - 6.93 (m, 2H), 4.71 - 4.57 (m, 1H), 3.94 - 3.54 (m, 4H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.60 - 2.32 (m, 3H), 2.24 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.63 - 1.41 (m, 1H).

10

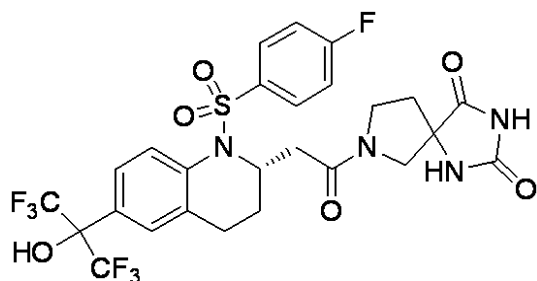
【 0 1 0 5】

実施例11

1-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

20

【化 1 0 3】



30

DCM(0.6 mL)中のtert-ブチル ((R)-1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート(実施例4, 10 mg, 0.015 mmol)の溶液に、TFA(0.2 mL, 2.60 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で1時間攪拌して、濃縮し、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(4.6 mg, 0.079 mmol, 54%収率)を得た。LC/MS(M+1): 584.0; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.78 (dd, J=8.7, 3.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.70 - 4.45 (m, 1H), 3.75 - 3.45 (m, 4H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.66 - 2.34 (m, 2H), 2.32 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H).

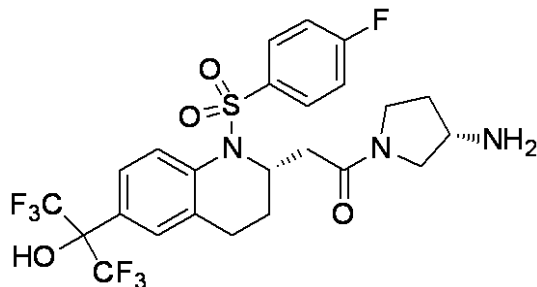
40

【 0 1 0 6】

実施例12

1-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

【化 1 0 4】



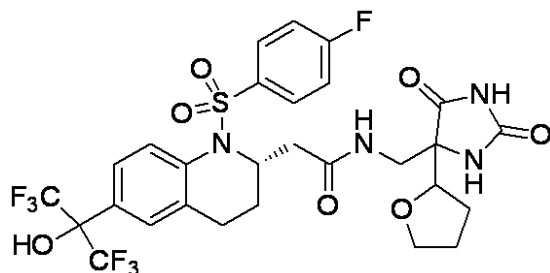
DCM(0.6 mL)中のtert-ブチル ((S)-1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート(実施例6, 10 mg, 0.015 mmol)の溶液に、TFA(0.2 mL, 2.60 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で1時間攪拌して、濃縮して、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(4.6 mg, 0.079 mmol, 54%収率)を得た。LC/MS(M+1): 584.0; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.88 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.00 (m, 2H), 4.69 - 4.50 (m, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 3H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.42 (m, 2H), 2.32 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.69 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 1H).

【 0 1 0 7】

実施例13

N-((2,5-ジオキソ-4-(テトラヒドロフラン-2-イル)イミダゾリジン-4-イル)メチル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

【化 1 0 5】



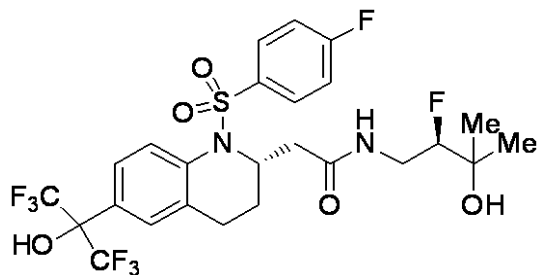
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(15 mg, 0.029 mmol)を、5-(アミノメチル)-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(11.60 mg, 0.058 mmol)で処理して、表題化合物(7.6 mg, 0.011 mmol, 38%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 697.1; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.93 - 8.69 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 1H), 7.79 - 7.48 (m, 3H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 4.86 - 4.57 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 3.78 - 3.45 (m, 3H), 3.23 - 2.96 (m, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.10 (m, 2H), 2.00 - 1.70 (m, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 2H).

【 0 1 0 8】

実施例14

N-((S)-2-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

【化 1 0 6】



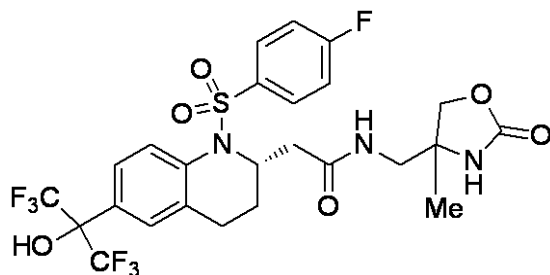
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、(S)-4-アミノ-3-フルオロ-2-メチルブタン-2-オール(5.64 mg, 0.047 mmol)で処理して、表題化合物(8.4 mg, 0.014 mmol, 58%収率)を得た。LC/MS(M+1): 619.0; ¹H-NMR(500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.77 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.13 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.41 - 4.25 (m, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.84 - 3.66 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.63 - 2.51 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.03 - 1.76 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 6H).

【 0 1 0 9】

実施例15

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((4-メチル-2-オキサゾリジン-4-イル)メチル)アセトアミド

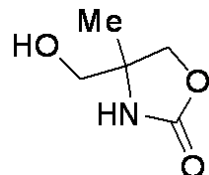
【化 1 0 7】



【 0 1 1 0】

工程A: 4-(ヒドロキシメチル)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

【化 1 0 8】



2-アミノ-2-メチルプロパン-1,3-ジオール(3.32 g, 31.6 mmol)および炭酸ジエチル(9.80 g, 83 mmol)の溶液を、ディーン・スターク装置にて140 °Cで6時間加熱した。混合物を、室温まで冷却して、室温で終夜静置した。白色の固形物が沈殿した。それを濾過して、少量の冷メタノールで洗浄した。白色固形物を、真空中で乾燥させて、4-(ヒドロキシメチル)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン(2.60 g, 19.8 mmol, 63%収率)を得た。LC/MS(M+1): 132.0; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 4.34 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 1.28 (s, 3H).

【 0 1 1 1】

工程B: 4-(アミノメチル)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン

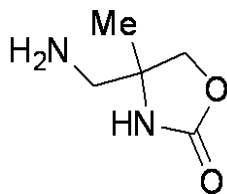
10

20

30

40

【化 1 0 9】

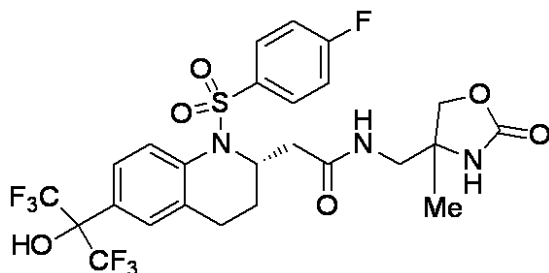


Ms-Cl (0.193 mL, 2.471 mmol) を、THF (4 mL) 中の 4-(ヒドロキシメチル)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン (270 mg, 2.059 mmol) および TEA (0.574 mL, 4.12 mmol) の混合物に滴加して、室温で 1 時間攪拌した。それを、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) でクエンチして、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。EtOAc 層を、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて (MgSO₄)、濃縮した。残留物を、DMF (2 mL) に溶解して、アジ化ナトリウム (402 mg, 6.18 mmol) を室温で加えた。得られる混合物を、80 °C に 15 時間加熱した。それを、室温に冷却して、酢酸エチル (60 mL) で抽出して、水、ブラインで洗浄し、乾燥させて (MgSO₄)、濃縮した。残留物を、MeOH (5 mL) に溶解して、5% パラジウム/炭素 (21.91 mg, 0.206 mmol) を加えた。得られる混合物を、H₂ 下において 24 psi で 1 時間攪拌して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、4-(アミノメチル)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン (201 mg) を粗生成物として得て、これをそのまま更なる精製をせずに次工程に使用した。LC/MS(M+1): 131.9; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 4.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 1.29 (s, 3H).

【 0 1 1 2】

工程 C: 2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((4-メチル-2-オキシオキサゾリジン-4-イル)メチル)アセトアミド

【化 1 1 0】



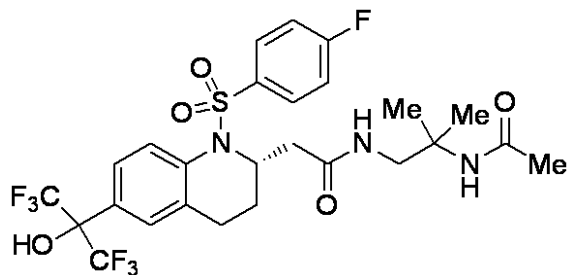
実施例 1, 工程 B に記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸 (12 mg, 0.023 mmol) を、4-(アミノメチル)-4-メチルオキサゾリジン-2-オン (6.06 mg, 0.047 mmol) で処理して、表題化合物 (7.6 mg, 0.012 mmol, 52% 収率) を得た。LC/MS(M+1): 628.0; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃ と CD₃OD の 1:1 の混合物) ppm 7.91 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.13 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.35 (d, J=6.9 Hz, 3H).

【 0 1 1 3】

実施例 16

(S)-N-(2-アセトアミド-2-メチルプロピル)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

【化 1 1 1】



(S)-N-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド(実施例2, 8 mg, 0.014 mmol)/DCM(1 mL)の溶液に、TEA(5.71 μ l, 0.041 mmol)および無水酢酸(2.58 μ l, 0.027 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で1時間攪拌して、濃縮した。残留物を、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(8.0 mg, 0.013 mmol, 93%収率)を得た。LC/MS(M+1): 628.0; 1 H-NMR (500 MHz, 1 to DMSO-d₆) ppm 8.79 (br. s., 1H), 7.92 (t, J=6.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 4.89 - 4.64 (m, 1H), 3.29 - 3.08 (m, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 1H), 1.25 - 1.07 (m, 6H).

10

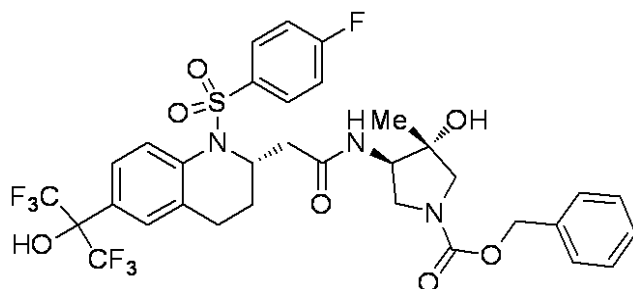
20

【 0 1 1 4】

実施例17

(3R,4R)-ベンジル 4-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

【化 1 1 2】



30

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(50 mg, 0.097 mmol)を、(3R,4R)-ベンジル 4-アミノ-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(29.1 mg, 0.116 mmol)により処理して、表題化合物(60 mg, 0.072 mmol, 74%収率)を得た。LC/MS(M+1): 748.1; 1 H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.27 (m, 6H), 7.20 (m, 2H), 5.24 - 5.04 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.71 - 2.50 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.5 Hz, 3H).

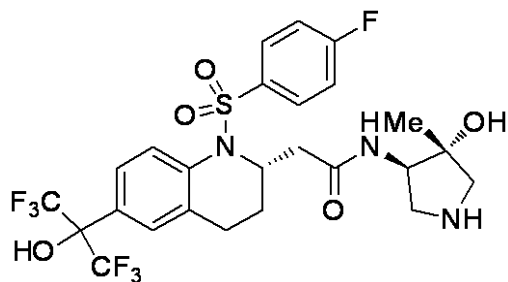
40

【 0 1 1 5】

実施例18

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((3R,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド

【化 1 1 3】



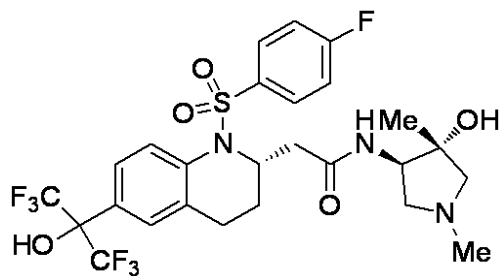
(3R,4R)-ベンジル 4-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(実施例17, 58 mg, 0.078 mmol)/MeOH(5 mL)の溶液に、室素雰囲気下において、20% パラジウムヒドロキシド/炭素(10.89 mg, 0.016 mmol)を加えて、この内容物を、室温にて2時間大気圧下にて水素化した。反応混合物を濾過して、濾液を減圧濃縮して、表題化合物(43 mg, 0.070 mmol, 90%収率)を得た。LC/MS(M+1): 614.0; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.78 (t, J=6.7 Hz, 1H), 4.27 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.17 - 2.97 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.59 - 2.35 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.31 (s, 3H).

【 0 1 1 6】

実施例19

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((3R,4R)-4-ヒドロキシ-1,4-ジメチルピロリジン-3-イル)アセトアミド

【化 1 1 4】



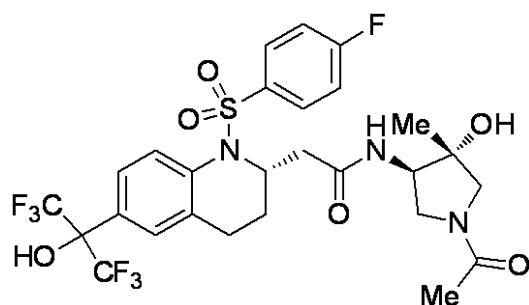
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.36 mg, 0.049 mmol)を、室温で、DCE(1 mL)中の2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((3R,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド(実施例18, 10 mg, 0.016 mmol)および30% ホルムアルデヒド水溶液(4.49 μl, 0.049 mmol)の混合物に加えて、1時間攪拌した。混合物を、飽和NH₄Cl(2 mL)でクエンチして(1 mL)、酢酸エチル(60 mL)で抽出して、水、ブラインで洗浄して乾燥させて(MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(6.2 mg, 0.010 mmol, 61%収率)を得た。LC/MS(M+1): 628.1; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.79 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.92 - 4.74 (m, 1H), 4.38 - 4.20 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 - 3.37 (m, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 3H), 2.74 - 2.51 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.78 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).

【 0 1 1 7】

実施例20

N-((3R,4R)-1-アセチル-4-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-3-イル)-2-((S)-1-((4-フル

オロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド
【化 1 1 5】



10

無水酢酸(2.307 μ l, 0.024 mmol)を、DCM(1 mL)中の2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((3R,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド(実施例18, 10 mg, 0.016 mmol)およびTEA(6.82 μ l, 0.049 mmol)の混合物に加えて、室温で1時間攪拌した。それを、MeOH(1 mL)でクエンチして、減圧濃縮した。残留物を、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(6.6 mg, 0.0094 mmol, 57%収率)を得た。LC/MS(M+1): 656.0; 1 H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ と CD_3OD の1:1の混合物) ppm 7.78 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.23 - 7.00 (m, 2H), 4.86 - 4.76 (m, 1H), 4.40 - 4.22 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).

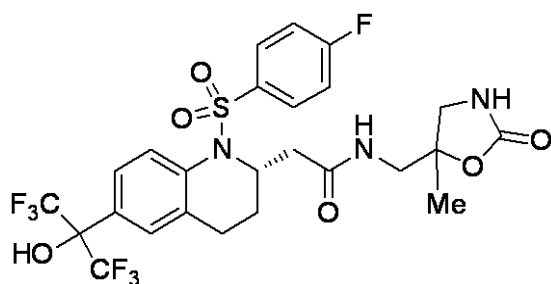
20

【 0 1 1 8】

実施例21

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル)アセトアミド

【化 1 1 6】

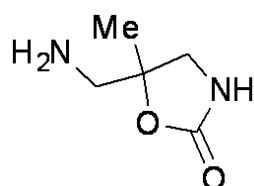


30

【 0 1 1 9】

工程A: 5-(アミノメチル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン

【化 1 1 7】



40

水(3 mL)中の2-(クロロメチル)-2-メチルオキシラン(150 mg, 1.41 mmol)およびシアン化カリウム(343 mg, 4.22 mmol)の溶液を、100 $^{\circ}C$ に15時間加熱した。混合物を、室温に冷却して、DCM(40 mL)およびブライン(10 mL)の間に分配した。DCM層を、分離して、乾燥させて($MgSO_4$)、減圧濃縮した。残留物を、DMF(2 mL)に溶解して、アジ化ナトリウム(275 mg, 4.22 mmol)を加えて、得られる混合物を、90 $^{\circ}C$ で15時間加熱して、室温に冷却して、酢酸エチル(60 mL)で抽出して、水、ブラインで洗い、乾燥させて($MgSO_4$)、減圧濃縮した

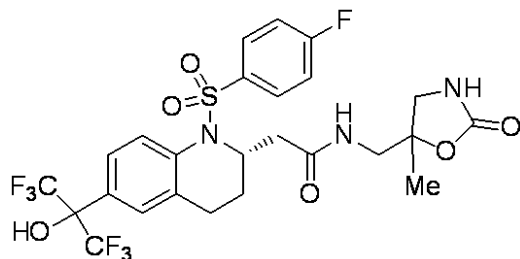
50

。残留物を、MeOHに溶解して(5 ml)、5% パラジウム/炭素(59.9 mg, 0.028 mmol)を加えて、内容物を、24 psiで1時間水素化して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、5-(アミノメチル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オンを得て、これを精製せずに次工程にそのまま使用した。

【0120】

工程B：2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((5-メチル-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル)アセトアミド

【化118】



10

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、5-(アミノメチル)-5-メチルオキサゾリジン-2-オン(6.06 mg, 0.047 mmol)で処理して、表題化合物(7.0 mg, 0.011 mmol, 48%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 628.0; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.82 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.2 Hz, 2H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.72 - 2.51 (m, 1H), 2.45 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 3H).

20

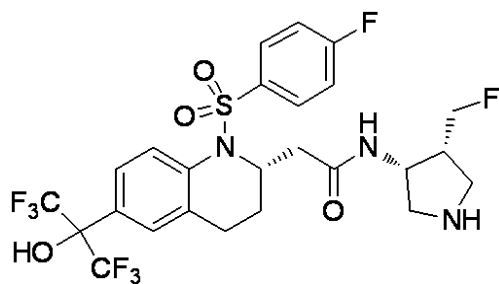
【0121】

実施例22

N-((3R,4R)-4-(フルオロメチル)ピロリジン-3-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テ

30

【化119】



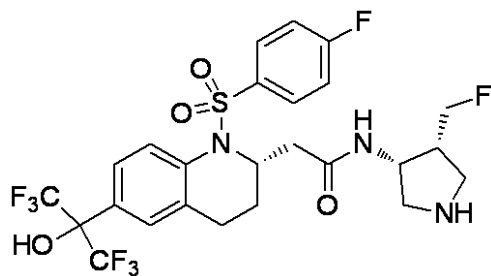
40

工程A：(3R,4R)-ベンジル 3-(フルオロメチル)-4-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)ピロリジン-1-カルボキシレート

COc1ccccc1OC(=O)N2CC[C@H](C(F)F)NC2=OCC(=O)N[C@@H]3CC[C@H](C(F)F)N3S(=O)(=O)c4ccc(F)cc4

20

【化 1 2 1】

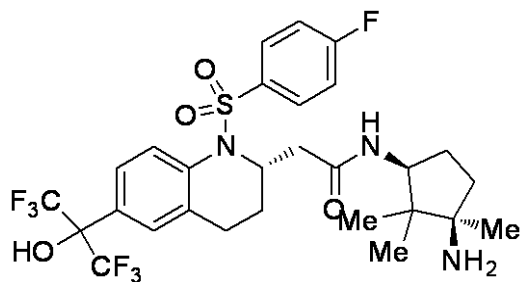


30

40

N-((1S,3R)-3-アミノ-2,2,3-トリメチルシクロペンチル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

【化 1 2 2】



実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、(1R,3S)-1,2,2-トリメチルシクロペンタン-1,3-ジアミン (6.62 mg, 0.047 mmol)で処理して、表題化合物(7.9 mg, 0.012 mmol, 52%収率)を得た。LC/MS(M+1): 640.1; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.22 - 4.08 (m, 1H), 2.73 - 2.48 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.23 - 2.00 (m, 2H), 1.94 - 1.50 (m, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

10

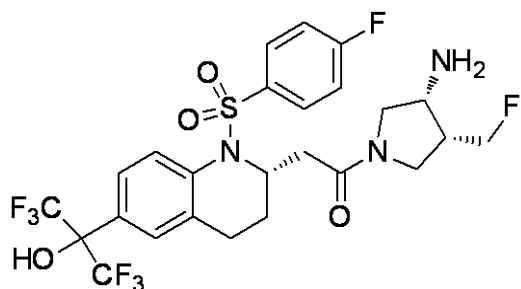
【 0 1 2 4】

実施例24

1-((3R,4R)-3-アミノ-4-(フルオロメチル)ピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

20

【化 1 2 3】



30

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、tert-ブチル((3R,4R)-4-(フルオロメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート(10.2 mg, 0.047 mmol)により処理して、カップリングされた生成物(16 mg)を得て、これをDCM(1 mL)に溶解して、TFA(0.3 mL, 3.89 mmol)で処理した。得られる混合物を、室温で1時間攪拌して、減圧濃縮して、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(10.4 mg, 0.016 mmol, 71%収率)を得た。LC/MS(M+1): 616.0; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.92 - 7.71 (m, 1H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 3.87 - 3.40 (m, 5H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.79 - 2.59 (m, 1H), 2.60 - 2.31 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.63 - 1.33 (m, 1H).

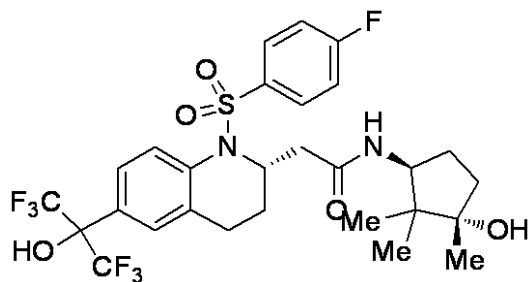
40

【 0 1 2 5】

実施例25

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((1S,3S)-3-ヒドロキシ-2,2,3-トリメチルシクロペンチル)アセトアミド

【化 1 2 4】



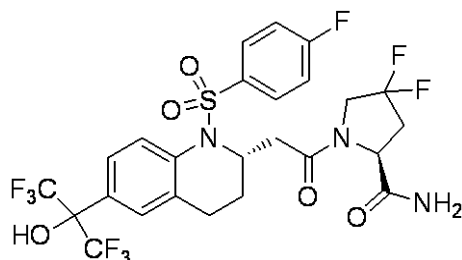
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、(1S,3S)-3-アミノ-1,2,2-トリメチルシクロペンタノール(6.67 mg, 0.047 mmol)で処理して、表題化合物(10.1 mg, 0.016 mmol, 67%収率)を得た。LC/MS(M+1): 641.1; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.80 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.78 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.49 (t, J=9.4 Hz, 1H), 2.68 - 2.49 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

【 0 1 2 6】

実施例26

(S)-4,4-ジフルオロ-1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

【化 1 2 5】



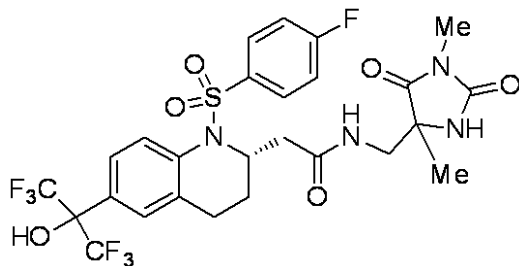
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(14 mg, 0.027 mmol)を、(S)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボキサミド, HCl(7.60 mg, 0.041 mmol)で処理して、表題化合物(14.7 mg, 0.022 mmol, 80%収率)を得た。LC/MS(M+1): 648.4; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.84 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.11 - 3.81 (m, 2H), 2.96 - 2.64 (m, 2H), 2.62 - 2.23 (m, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 1H), 1.63 - 1.38 (m, 2H).

【 0 1 2 7】

実施例27

N-((1,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メチル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

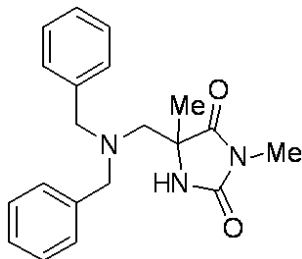
【化 1 2 6】



工程A: 5-((ジベンジルアミノ)メチル)-3,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

10

【化 1 2 7】



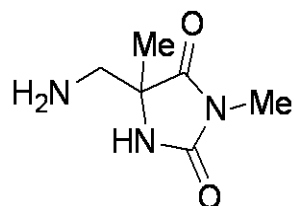
DMF(0.6 mL)中の5-((ジベンジルアミノ)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (中間体3, 工程B, 100 mg, 0.309 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(128 mg, 0.928 mmol)およびMeI(0.039 mL, 0.618 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で8時間攪拌して、濾過した。濾液を、分取HPLCにより精製して(条件C)、5-((ジベンジルアミノ)メチル)-3,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(60 mg, 0.133 mmol, 43%収率)をTFA塩として得た。LC/MS(M+1): 338.1; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 7.64 - 7.20 (m, 10H), 3.89 (b r. s., 4H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 4H), 1.26 (s, 3H)。

20

【0 1 2 8】

工程B: 5-(アミノメチル)-3,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化 1 2 8】



30

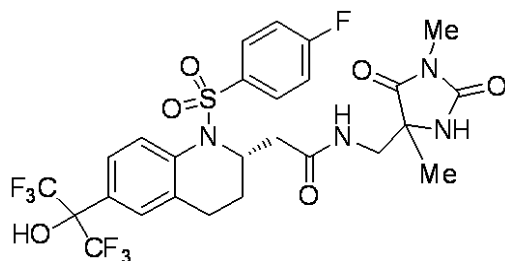
MeOH(5 mL)およびAcOH(0.5 mL)中の5-((ジベンジルアミノ)メチル)-3,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン, TFA(60 mg, 0.133 mmol)および5% パラジウム/炭素(28.3 mg, 0.013 mmol)の混合物を、55 PsiのH₂雰囲気下にて、室温で20時間攪拌した。混合物を、濾過して、濾液を減圧下にて濃縮した。残留物に、TFA(0.5 mL)を加えて、内容物を減圧濃縮して、5-(アミノメチル)-3,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンをTFA塩(35 mg, 0.129 mmol, 97%収率)として得た。LC/MS(M+1): 157.9; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。

40

【0 1 2 9】

工程C: N-((1,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メチル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

【化 1 2 9】



実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-
 テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(14 mg, 0.027 mmol)を、5-(アミノメチル)-3,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン, TFA(11.05 mg, 0.041 mmol)で処理して、表題化合物(1
 2.6 mg, 0.019 mmol, 70%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 655.
 0; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.78 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.
 67 - 7.61 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.42 (br. s., 1H), 7.13 (m, 2H), 4.64 -
 4.52 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64 - 3.39 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.47 (m,
 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 - 1.46 (m, 1H),
 1.45 - 1.30 (m, 3H).

10

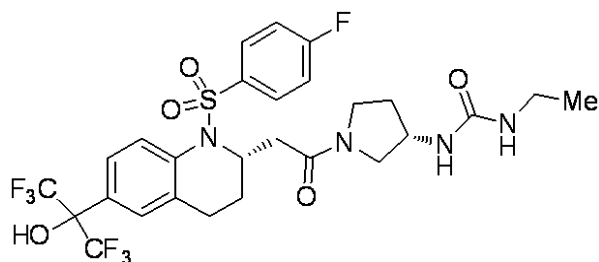
【0 1 3 0】

実施例28

1-エチル-3-((S)-1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-3-イル)ウレア

20

【化 1 3 0】



30

エチル イソシアネート(2.29 mg, 0.032 mmol)を、DCM(1 mL)中の1-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(実施例12, 15 mg, 0.022 mmol)、TFAおよびDIEA(8.34 mg, 0.066 mmol)の溶液に加えて、室温で30分間攪拌した。反応混合物に、MeOH(1 mL)を加えて、内容物を、減圧濃縮して、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(10 mg, 0.015 mmol, 68%収率)を得た。LC/MS(M+1): 655.4; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.77 (m, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 3H), 7.43 (br. s., 1H), 7.20 (m, 2H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.79 - 3.40 (m, 4H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.39 (m, 2H), 2.23 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 1H), 1.10 (m, 3H).

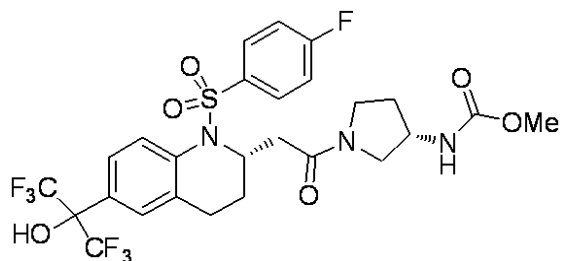
40

【0 1 3 1】

実施例29

メチル ((S)-1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

【化 1 3 1】



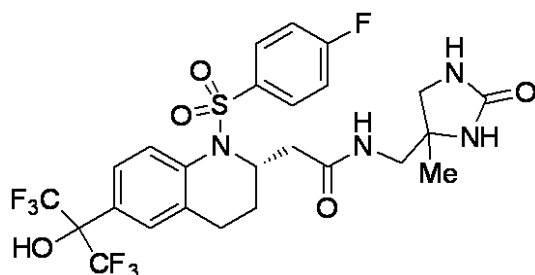
メチルククロホルメート(3.05 mg, 0.032 mmol)を、DCM(1 mL)中の1-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(実施例12, 15 mg, 0.022 mmol)、TFAおよびDIEA(8.34 mg, 0.066 mmol)の溶液に加えて、室温で30分間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(11 mg, 0.016 mmol, 76%収率)を得た。LC/MS(M+1): 642.3; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.77 (dd, J=8.7, 5.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 3H), 7.43 (br. s., 1H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 2H), 4.78 - 4.55 (m, 1H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 3.80 - 3.42 (m, 6H), 2.87 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.41 (m, 2H), 2.25 - 2.02 (m, 2H), 2.01 - 1.73 (m, 3H), 1.70 - 1.48 (m, 1H).

【 0 1 3 2】

実施例30

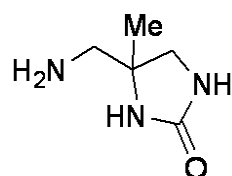
2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((4-メチル-2-オキシイミダゾリジン-4-イル)メチル)アセトアミド

【化 1 3 2】



工程A: 4-(アミノメチル)-4-メチルイミダゾリジン-2-オン

【化 1 3 3】



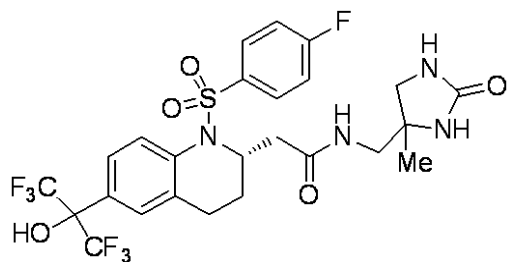
LAH(0.928 mL, 0.928 mmol)の1.0 M THF溶液を、室温で、5-((ジベンジルアミノ)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(中間体3, 工程B, 100 mg, 0.309 mmol)/THF(2 mL)の溶液に加えた。得られる混合物を、1時間還流加熱した。それを、室温に冷却して、飽和NH₄Cl(2 mL)でクエンチした。混合物を、酢酸エチル(60 mL)で抽出して、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて(MgSO₄)、減圧下にて濃縮した。残留物を、MeOH(5 mL)に溶解して、5% パラジウム/炭素(16.5 mg, 0.155 mmol)および酢酸(0.2 mL, 3.49 mmol)を、窒素雰囲気下にて加えて、得られる混合物を、55 psiでH₂雰囲気下にて6時間攪拌して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、粗製物質として4-(アミノメチル)-4-メチルイミダゾリジン-2-オン(60 mg)を得て、これをそのまま更なる精製をせずに次工程に使用した。

【 0 1 3 3】

工程B: 2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((4-メチル-2-オキシイミダゾリジン-4-イル)メチル)アセトアミド

-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((4-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-イル)メチル)アセトアミド

【化 1 3 4】



10

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(30 mg, 0.058 mmol)を、4-(アミノメチル)-4-メチルイミダゾリジン-2-オン(15.1 mg, 0.116 mmol)で処理して、表題化合物(4.3 mg, 0.0007 mmol, 12%収率)をジアステレオマーの混合物として得た。LC/MS(M+1): 605.3; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.87 (br. s., 1H), 8.16 - 7.87 (m, 1H), 7.75 - 7.58 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 2H), 6.34 - 5.94 (m, 2H), 4.86 - 4.42 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 2H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 1H), 1.14 - 0.82 (m, 3H).

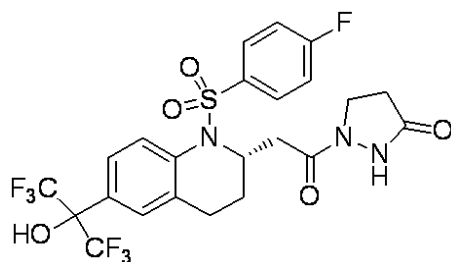
20

【 0 1 3 4】

実施例31

(S)-1-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピラゾリジン-3-オン

【化 1 3 5】



30

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、ピラゾリジン-3-オン(4.01 mg, 0.047 mmol)で処理して、表題化合物(7.9 mg, 0.013 mmol, 56%収率)を得た。LC/MS(M+1): 584.2; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.78 (br. s., 1H), 7.77 - 7.57 (m, 3H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.22 (m, 3H), 4.94 - 4.58 (m, 1H), 4.05 - 3.69 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 2.08 - 1.85 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.61 (m, 2H).

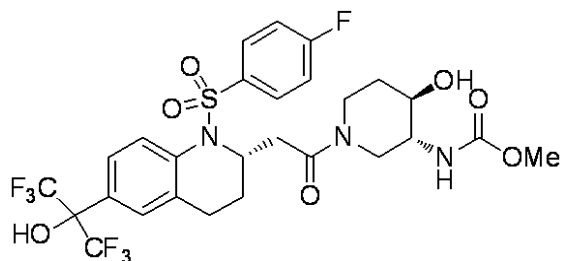
40

【 0 1 3 5】

実施例32

メチル(trans-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル)カルバメート

【化 1 3 6】



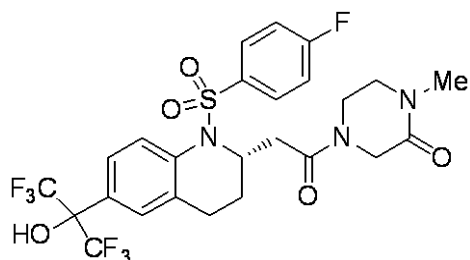
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-10
テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、メチル(trans-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル)カルバメート(6.08 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(12.9 mg, 0.019 mmol, 82%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1) : 672.4 ; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.78 (br. s., 1H), 7.86 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.18 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.15 - 4.81 (m, 1H), 4.77 - 4.52 (m, 1H), 4.22 - 4.00 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.66 - 3.42 (m, 3H), 3.28 - 3.11 (m, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 2.72 - 2.53 (m, 2H), 2.08 - 1.75 (m, 2H), 1.59 - 1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.14 (m, 1H).

【 0 1 3 6】

実施例33

(S)-4-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)-1-メチルピペラジン-2-オン

【化 1 3 7】



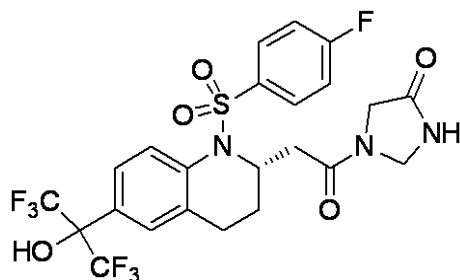
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-10
テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、1-メチルピペラジン-2-オン(3.99 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(8.5 mg, 0.014 mmol, 60%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 612.3 ; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.76 (br. s., 1H), 7.68 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.26 (m, 3H), 4.77 - 4.47 (m, 1H), 4.17 - 3.85 (m, 3H), 3.75 - 3.53 (m, 2H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 2.99 - 2.79 (m, 3H), 2.76 - 2.56 (m, 2H), 2.04 - 1.70 (m, 2H), 1.55 (m, 1H).

【 0 1 3 7】

実施例34

(S)-1-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)イミダゾリジン-4-オン

【化 1 3 8】



実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、イミダゾリジン-4-オン (3.01 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(2.0 mg, 0.003 mmol, 14%収率)を得た。LC/MS(M+1): 584.3; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75 (br. s., 1H), 8.68 - 8.50 (m, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 3H), 7.51 - 7.27 (m, 3H), 4.93 - 4.57 (m, 3H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 2.73 - 2.54 (m, 3H), 2.00 - 1.77 (m, 2H), 1.57 (m, 1H).

10

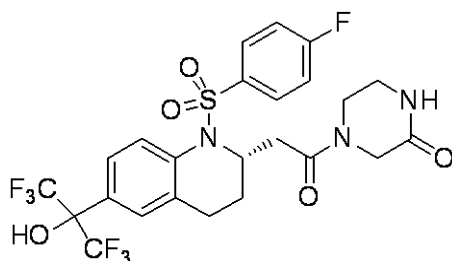
【 0 1 3 8】

実施例35

(S)-4-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピペラジン-2-オン

20

【化 1 3 9】



30

実施例1の工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、ピペラジン-2-オン(3.50 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(10.3 mg, 0.017 mmol, 73%収率)を得た。LC/MS(M+1): 598.3; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.77 (br. s., 1H), 8.21 - 8.03 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 3.29 - 3.08 (m, 3H), 2.78 - 2.58 (m, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.55 (m, 1H).

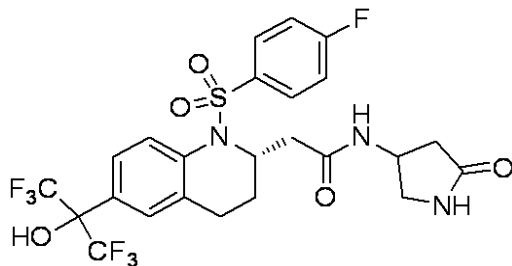
【 0 1 3 9】

実施例36

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-(5-オキソピロリジン-3-イル)アセトアミド

40

【化 1 4 0】



実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、4-アミノピロリジン-2-オン, HCl(4.77 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(13.4 mg, 0.022 mmol, 95%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 598.2; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75 (br. s., 1H), 8.40 (t, J=6.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.58 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 4.88 - 4.65 (m, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.45 - 2.10 (m, 4H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.63 - 1.47 (m, 1H).

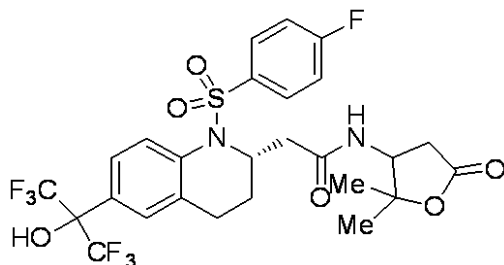
【 0 1 4 0】

実施例37

ジアステレオマー A & B

N-(2,2-ジメチル-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

【化 1 4 1】



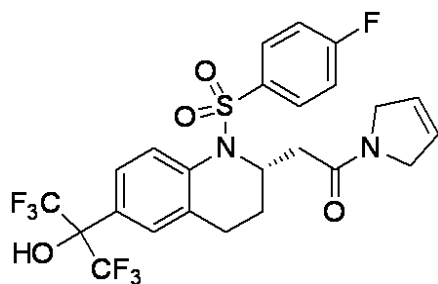
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、4-アミノ-5,5-ジメチルジヒドロフラン-2(3H)-オン, HCl(5.78 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(10 mg, 0.016 mmol, 68%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 627.2; この化合物を、キラルOZカラムにより分割して、下記のものを得た: カラムの第1溶出物としてジアステレオマー37A: LC/MS(M+1): 627.3. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.34 - 7.07 (m, 2H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.69 - 2.45 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.36 (s, 3H). カラムの第2溶出物としてジアステレオマー37B: LC/MS(M+1): 627.3. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.36 - 7.15 (m, 2H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 1H), 3.12 - 2.90 (m, 1H), 2.71 - 2.35 (m, 4H), 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).

【 0 1 4 1】

実施例38

工程A：(S)-1-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

【化142】



10

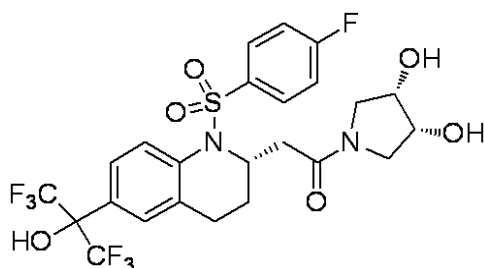
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(15 mg, 0.029 mmol)を、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール(4.02 mg, 0.058 mmol)で処理して、(S)-1-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(18 mg)を得て、これをさらなる精製をせずに次工程にそのまま使用した。LC/MS(M+1)：567.2.

【0142】

20

工程B：3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

【化143】



30

実施例51, 工程Bと同様の方法に従って、粗製(S)-1-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(18 mg)を、2つのジアステレオマー混合物(9.9 mg, 0.015 mmol, 2工程について52%収率)として表題化合物に変換した。LC/MS(M+1)：601.2. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.76 (br. s., 1H), 7.76 - 7.48 (m, 4H), 7.47 - 7.22 (m, 3H), 5.26 - 4.79 (m, 2H), 4.75 - 4.49 (m, 1H), 3.98 (d, $J=18.3$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J=9.9, 5.9$ Hz, 1H), 3.24 - 3.03 (m, 4H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.05 - 1.86 (m, 2H), 1.68 - 1.36 (m, 1H).

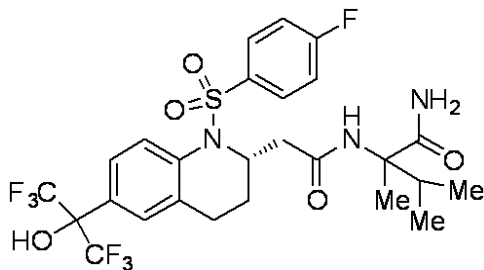
40

【0143】

実施例39

ジアステレオマーA & B

【化 1 4 4】



実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、2-アミノ-2,3-ジメチルブタンアミド(3.03 mg, 0.023 mmol)で処理して、表題化合物を2つの分離可能なジアステレオマーとして得た。

ジアステレオマー39A(6.2 mg, 0.010 mmol, 42%収率). LC/MS(M+1): 628.3; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 15.05 - 14.94 (m, 2H), 8.75 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.53 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.98 - 4.76 (m, 2H), 4.07 - 3.91 (m, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.10 (dd, J=15.1, 8.2 Hz, 1H), 2.80 - 2.61 (m, 1H), 2.29 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.81 - 1.46 (m, 1H).

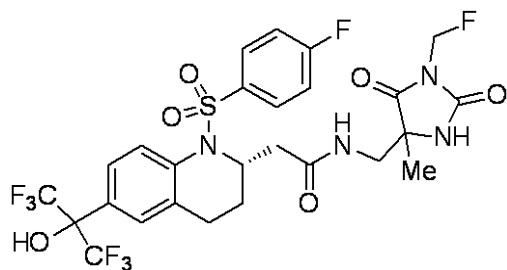
ジアステレオマー39B(5.6 mg, 0.009 mmol, 38%収率). LC/MS(M+1): 628.3; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm, 8.78 (br. s., 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.48 (m, 4H), 7.48 - 7.31 (m, 3H), 7.11 - 6.78 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.93 - 0.73 (m, 6H).

【 0 1 4 4】

実施例40

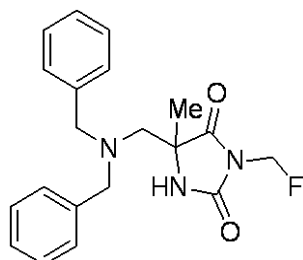
N-((1-(フルオロメチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メチル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

【化 1 4 5】



工程A: 5-((ジベンジルアミノ)メチル)-3-(フルオロメチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化 1 4 6】



実施例38の工程Aと同様の方法に従って、5-((ジベンジルアミノ)メチル)-5-メチルイミ

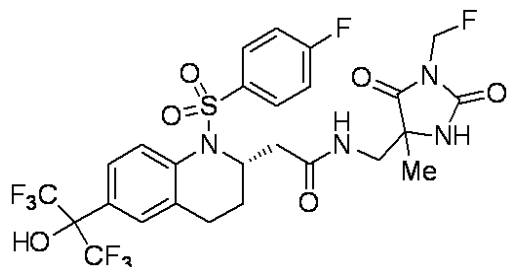
ダゾリジン-2,4-ジオン(中間体3, 工程AB 100 mg, 0.309 mmol)を、クロロフルオロメタン(63.5 mg, 0.928 mmol)で処理して、5-((ジベンジルアミノ)メチル)-3-(フルオロメチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(40 mg, 0.085 mmol, 28%収率)をTFA塩として得た。LC/MS(M+1): 356.2; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.96 - 6.96 (m, 10H), 5.94 - 5.35 (m, 2H), 4.09 - 3.59 (m, 4H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 1.29 (s, 3H)。

【0145】

工程B: N-((1-(フルオロメチル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メチル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

10

【化147】



実施例27の工程A、B & Cと同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、表題化合物(10.4 mg, 0.015 mmol, 65%収率)に変換した。LC/MS(M+1): 673.2; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.74 (br. s., 1H), 8.49 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.07 (m, 1H), 7.81 - 7.57 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 3H), 5.72 - 5.11 (m, 2H), 4.78 - 4.58 (m, 1H), 3.27 - 3.09 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 1H), 1.67 - 1.41 (m, 2H), 1.29 (d, J=2.5 Hz, 3H)。

20

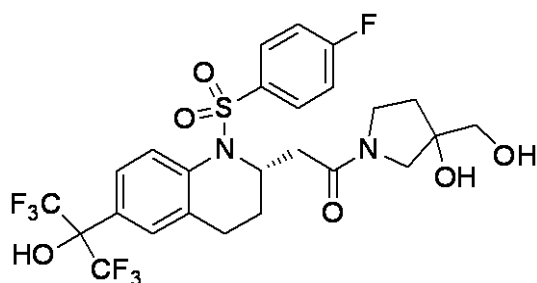
【0146】

実施例41

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン

30

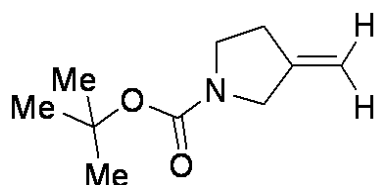
【化148】



40

工程A: tert-ブチル 3-メチレンピロリジン-1-カルボキシレート

【化149】



1.0 M カリウム tert-ブトキシド(2.97 mL, 2.97 mmol)/THF溶液を、0 で、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(1.11 g, 2.97 mmol)/THF(20 mL)の懸濁液に加えて、1

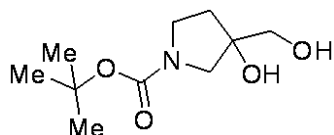
50

時間室温に昇温させた。反応混合物を、0 に冷却し戻して、*tert*-ブチル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(220 mg, 1.19 mmol)/THF(2 ml)の溶液を加えた。得られる反応混合物を、3時間かけて室温まで昇温させて、飽和NH₄Cl(10 ml)でクエンチし、減圧下にて濃縮した。反応混合物を、酢酸エチル(100 ml)で抽出して、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて(MgSO₄)、濃縮し、残留物を、15% 酢酸エチル/ヘキサンの混合液を用いて、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、*tert*-ブチル 3-メチレンピロリジン-1-カルボキシレート(110 mg, 0.600 mmol, 51%収率)を得た。¹H-NMR (400 MHz, C₃D₈O) ppm 5.00 (m, 2H), 3.91 (br. s., 2H), 3.44 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

【0147】

10

工程B:*tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート
【化150】



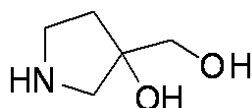
実施例38,工程Bと同様の方法に従って、*tert*-ブチル 3-メチレンピロリジン-1-カルボキシレート(110 mg, 0.600 mmol)を、*tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(101 mg, 0.465 mmol, 77%収率)に変換した。LC/MS(M+1): 218.2. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 4.24 (br. s., 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.64 - 3.25 (m, 6H), 1.99 - 1.74 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

20

【0148】

工程C:3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-オール

【化151】



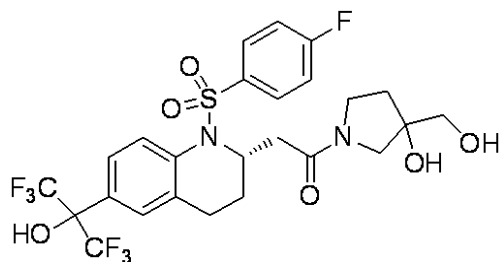
TFA(0.2 mL, 2.60 mmol)を、室温で、*tert*-ブチル 3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(101 mg, 0.465 mmol)/DCM(0.8 ml)の溶液に加えた。得られる混合物を、1時間攪拌して、減圧濃縮して、3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-オール (106 mg, 0.459 mmol, 99%収率)をTFA塩として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.29 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 1H).

30

【0149】

工程D:2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン

【化152】



40

実施例1,工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-((1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(15 mg, 0.029 mmol)を、3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-オール, TFA(10.1 mg, 0.044 mmol)で処理して、表題化合物(4.5 mg, 0.0075 mmol, 26%収率)を得た。LC/MS(M+1): 615.2; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.92 - 7.

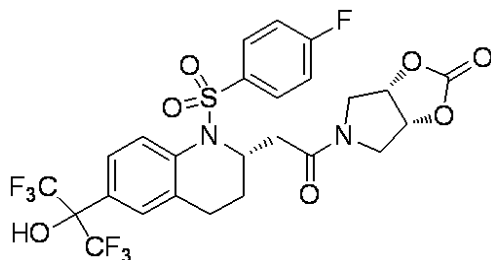
50

72 (m, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 3H), 7.43 (br. s., 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.82 - 4.56 (m, 1H), 3.75 - 3.40 (m, 6H), 2.90 - 2.69 (m, 1H), 2.68 - 2.45 (m, 2H), 2.16 - 1.97 (m, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 2H), 1.69 - 1.44 (m, 1H).

【0150】

実施例42

【化153】



10

DIEA(0.015 mL, 0.085 mmol)およびジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(13.8 mg, 0.085 mmol)を、室温で1-((3R,4S)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(実施例38, 17 mg, 0.028 mmol)/THF(1 mL)の溶液に加えて、4時間攪拌した。混合物を、減圧濃縮して、残留物を、60%酢酸エチル/ヘキサンの混合物を用いてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(8.0 mg, 0.011 mmol, 41%収率)を得た。LC/MS(M+1): 627.2; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm .91 - 7.70 (m, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (td, J=8.7, 4.6 Hz, 2H), 5.48 - 5.25 (m, 2H), 4.73 - 4.59 (m, 1H), 4.27 - 4.01 (m, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 2.91 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.41 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 1H).

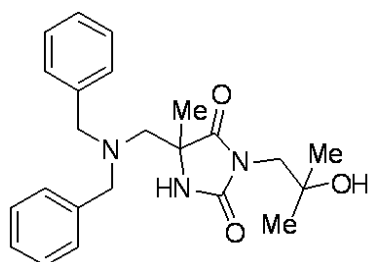
20

【0151】

実施例43

工程A:5-((ジベンジルアミノ)メチル)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

【化154】



30

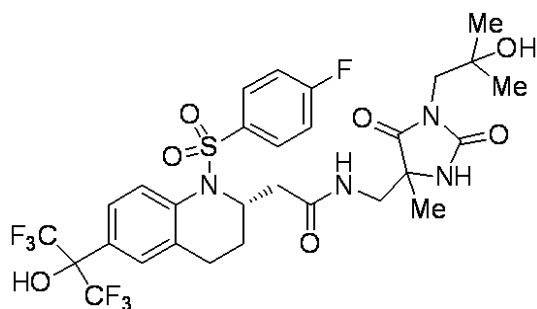
5-((ジベンジルアミノ)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(中間体 3, 工程B, 100 mg, 0.309 mmol)/EtOH(0.8 mL)の溶液に、2,2-ジメチルオキシラン(111 mg, 1.55 mmol)およびDIEA(0.054 mL, 0.309 mmol)を室温に加えた。得られる混合物を、マイクロ波オーブン内で90分間170 に加熱して、室温に冷却して、分取HPLC(条件C)により精製して、5-((ジベンジルアミノ)メチル)-3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(25 mg, 0.049 mmol, 16%収率)をTFA塩として得た。LC/MS(M+1): 396.3; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 8.15 - 6.86 (m, 10H), 4.34 - 3.88 (m, 4H), 3.61 - 3.41 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.26 - 0.95 (m, 6H).

40

【0152】

工程B:2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メチル)アセトアミド

【化 1 5 5】



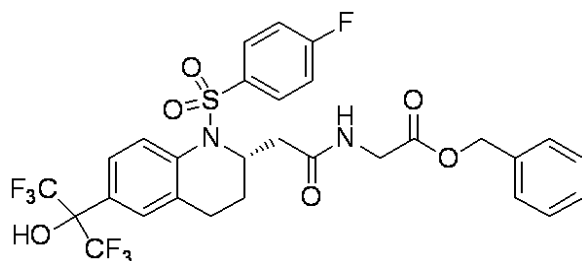
実施例27の工程B & Cと同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、表題化合物(8.5 mg, 0.012 mmol, 50%収率)に変換した。LC/MS(M+1) : 713.4 ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 と CD_3OD の1 : 1の混合物) ppm 7.88 - 7.74 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.50 - 7.29 (m, 1H), 7.26 - 7.03 (m, 2H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.65 - 3.43 (m, 2H), 2.77 - 2.63 (m, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 1H), 2.06 - 1.79 (m, 2H), 1.70 - 1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.27 - 1.03 (m, 6H).

【 0 1 5 3】

実施例44

(S)-ベンジル 2-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)アセテート

【化 1 5 6】



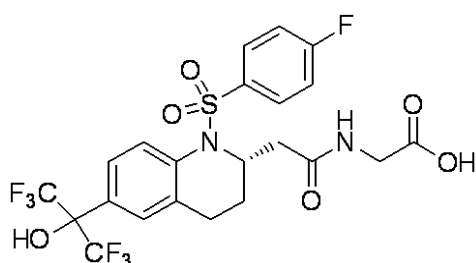
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(60 mg, 0.116 mmol)を、ベンジル 2-アミノアセテート, HCl(28.2 mg, 0.140 mmol)で処理して、表題化合物(61 mg, 0.087 mmol, 75%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 663.3 ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) ppm 7.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.27 (m, 6H), 7.27 - 6.97 (m, 2H), 5.27 - 5.07 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.15 - 3.83 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.60 - 2.30 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 1H).

【 0 1 5 4】

実施例45

(S)-2-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)酢酸

【化 1 5 7】



10

20

30

40

50

(S)-ベンジル 2-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)アセテート(実施例44, 57 mg, 0.086 mmol)/MeOH(5 mL)に、5% パラジウム/炭素(18.3 mg, 8.60 μ mol)を、窒素雰囲気下にて加えて、内容物を、水素雰囲気下にて2時間攪拌して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、表題化合物(49 mg, 0.081 mmol, 95%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 573.2 ; 1 H-NMR (400 MHz, CD_3OD) ppm 7.78 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.55 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 2.77 - 2.52 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.62 (m, 1H).

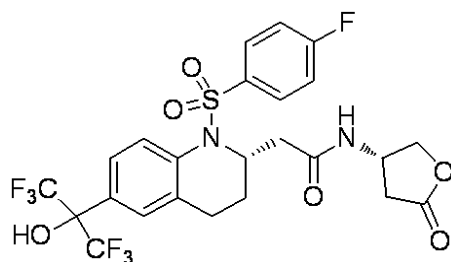
【 0 1 5 5 】

10

実施例46

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-((S)-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)アセトアミド

【 化 1 5 8 】



20

実施例1の工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(15 mg, 0.029 mmol)を、(S)-4-アミノジヒドロフラン-2(3H)-オン(4.41 mg, 0.044 mmol)で処理して、表題化合物(4.7 mg, 0.007 mmol, 27%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 599.3 ; 1 H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 8.76 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 3H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 2H), 4.88 - 4.57 (m, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 2H), 2.87 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 1.82 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 1H).

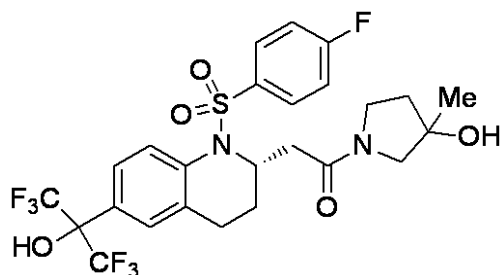
30

【 0 1 5 6 】

実施例47

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)エタノン

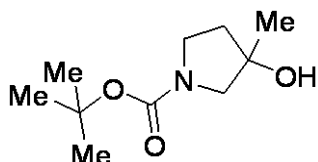
【 化 1 5 9 】



40

工程A : tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート

【化 1 6 0】



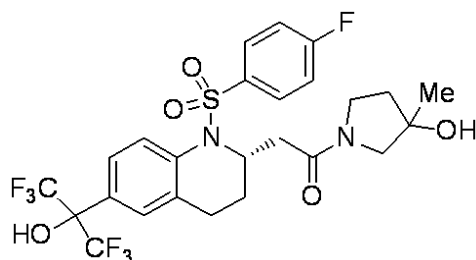
メチルマグネシウムブロミド(540 μ l, 1.62 mmol)の3.0 M エーテル溶液を、0 でtert-ブチル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(100 mg, 0.540 mmol)/THF(2 ml)の溶液に加えて、1時間室温まで昇温させて、飽和NH₄Cl(2 ml)でクエンチして、酢酸エチル(60 ml)で抽出して、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて(MgSO₄)、減圧濃縮して、tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(105 mg)を得て、これを精製せずに次工程にそのまま使用した。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 3.60 - 3.18 (m, 4H), 1.97 - 1.80 (m, 2H), 1.56 - 1.38 (m, 12H).

10

【 0 1 5 7】

工程B: 2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)エタノン

【化 1 6 1】



20

TFA(0.018 mL, 0.233 mmol)を、室温で、tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(7.03 mg, 0.035 mmol)/DCM(1 mL)の溶液に加えて、1時間撹拌した。混合物を、濃縮して、残留物を、DMF(1ml)に再溶解して、これに、室温で(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)、BOP(15.45 mg, 0.035 mmol)およびDIEA(0.016 mL, 0.093 mmol)を順に加えた。反応混合物を、室温で1時間撹拌して、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(5.7 mg, 0.009 mmol, 40%収率)を得た。LC/MS(M+1): 599.2; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 - 7.49 (m, 4H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 4.95 - 4.72 (m, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 1H), 3.32 - 3.11 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.44 (m, 3H), 1.26 (s, 3H).

30

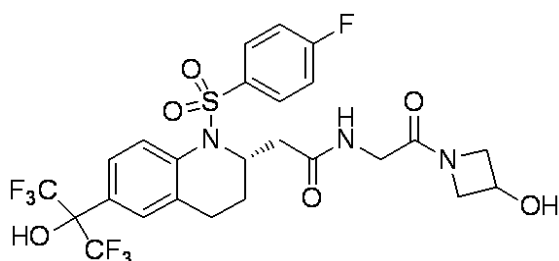
【 0 1 5 8】

実施例48

(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)アセトアミド

40

【化 1 6 2】



50

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)酢酸(12 mg, 0.021 mmol)を、アゼチジン-3-オール, HCl(3.44 mg, 0.031 mmol)で処理して、表題化合物(9.0 mg, 0.014 mmol, 65%収率)を得た。LC/MS(M+1): 628.3; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.31 - 7.11 (m, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 3H), 2.76 - 2.55 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 1H).

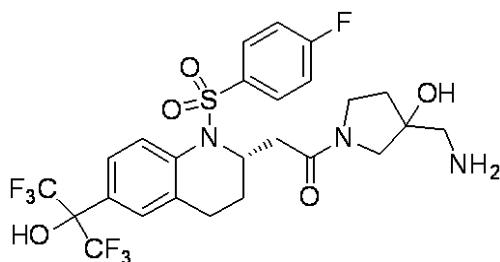
【0159】

10

実施例49

1-(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

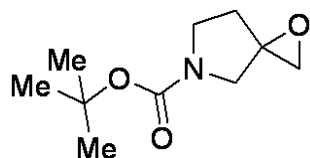
【化163】



20

工程A: tert-ブチル 1-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボキシレート

【化164】



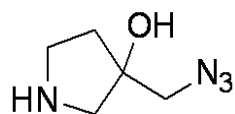
mCPBA(275 mg, 1.60 mmol)を、室温で、tert-ブチル 3-メチレンピロリジン-1-カルボキシレート(実施例41, 工程A, 195 mg, 1.06 mmol)/DCM(5 mL)の溶液に加えて、4時間攪拌した。混合物を、飽和NaHCO₃ (2ml)でクエンチして、酢酸エチル(60 ml)で抽出して、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて(MgSO₄)、減圧下にて濃縮した。残留物を、25% 酢酸エチル/ヘキサンの混合物を用いてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル 1-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボキシレート(150 mg, 0.753 mmol, 71%収率)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 3.91 - 3.42 (m, 3H), 3.48 - 3.16 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.35 - 2.17 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

【0160】

30

工程B: 3-(アジドメチル)ピロリジン-3-オール

【化165】



40

アジ化ナトリウム(48.9 mg, 0.753 mmol)を、室温で、tert-ブチル 1-オキサ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボキシレート(50 mg, 0.251 mmol)/DMF(1 mL)の溶液に加えて、80℃に15時間加熱した。混合物を、飽和NaHCO₃ (2ml)、酢酸エチル(60 ml)で抽出し、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて(MgSO₄)、減圧濃縮した。残留物を、DCM(1 mL)に溶解させて、TFA(0.2 mL, 2.60 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で1時間攪拌して

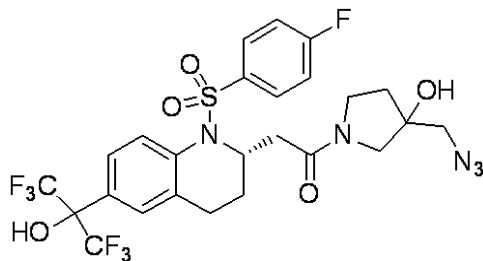
50

、減圧濃縮して、tert-ブチル 3-(アジドメチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(63 mg)をTFA塩として得た。粗製物質を、精製せずに次工程へと直接変換した。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 4.01 - 3.84 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 3H), 3.16 - 3.16 (m, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 2H)。

【0161】

工程C: 1-(3-(アジドメチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

【化166】



10

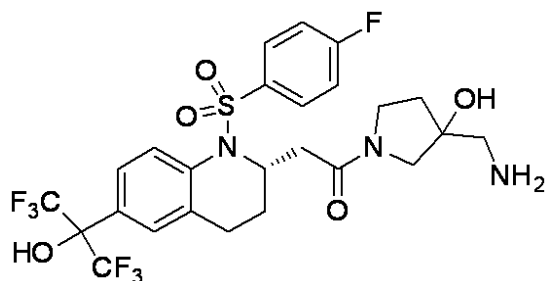
実施例1, 工程Bと同様の方法に従い、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(70 mg, 0.136 mmol)を、3-(アジドメチル)ピロリジン-3-オール, TFA(52.2 mg, 0.204 mmol)で処理して、1-(3-(アジドメチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(35 mg, 0.055 mmol, 40%収率)を得た。LC/MS(M+1): 640.2; ¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) ppm 7.90 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.51 (m, 3H), 7.44 (br. s., 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 3.80 - 3.35 (m, 6H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.43 (m, 2H), 2.13 - 1.81 (m, 4H), 1.72 - 1.50 (m, 1H)。

20

【0162】

工程D: 1-(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

【化167】



30

MeOH(5 ml)中の1-(3-(アジドメチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(25 mg, 0.039 mmol)および5%パラジウム/炭素(16.6 mg, 7.82 μmol)の混合物を、水素雰囲気下にて2時間攪拌して、濾過した。濾液を、減圧濃縮して、表題化合物(23 mg, 0.034 mmol, 86%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 614.3; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.90 - 7.74 (m, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 3H), 7.44 (br. s., 1H), 7.20 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.79 - 4.60 (m, 1H), 3.84 - 3.39 (m, 5H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.65 - 2.42 (m, 2H), 2.17 - 1.81 (m, 4H), 1.69 - 1.51 (m, 1H)。

40

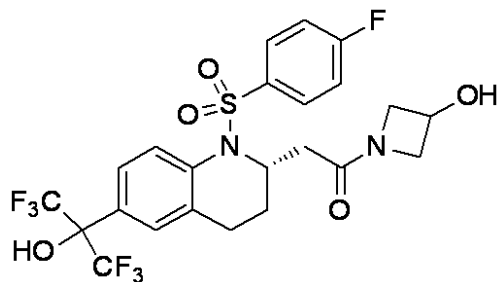
【0163】

実施例50

50

(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)エタノン

【化 1 6 8】



10

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、アゼチジン-3-オール, HCl (3.83 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(9.1 mg, 0.016 mmol, 69%収率)を得た。LC/MS(M+1): 571.2; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.31 - 7.11 (m, 2H), 5.65-5.55 (m, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 1H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 3H), 2.76 - 2.55 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 1H).

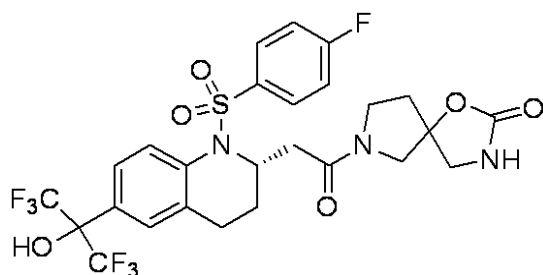
20

【 0 1 6 4】

実施例51

7-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)-1-オキサ-3,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化 1 6 9】



30

DIEA(5.98 μl, 0.034 mmol)およびジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(5.55 mg, 0.034 mmol)を、室温で、1-(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(実施例49, 7 mg, 0.011 mmol)/THF(1 mL)の溶液に加えて、4時間攪拌した。混合物を、減圧下にて濃縮して、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(1.5 mg, 0.002 mmol, 20%収率)を得た。LC/MS(M+1): 640.3; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 7.81 - 7.48 (m, 5H), 7.46 - 7.28 (m, 2H), 4.80 - 4.50 (m, 1H), 3.79 - 3.49 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.21 - 1.86 (m, 3H), 1.64 - 1.52 (m, 1H).

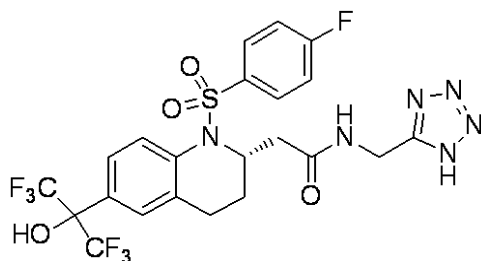
40

【 0 1 6 5】

実施例52

(S)-N-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

【化 1 7 0】



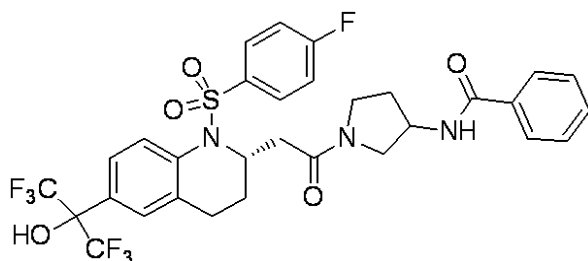
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、(1H-テトラゾール-5-イル)メタンアミン(3.46 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(11.8 mg, 0.018 mmol, 82%収率)を得た。LC/MS(M+1): 597.2; ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75 (br. s., 1H), 8.46 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.80 - 7.60 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 4.86 - 4.62 (m, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H).

【 0 1 6 6】

実施例53

N-(1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-3-イル)ベンズアミド

【化 1 7 1】



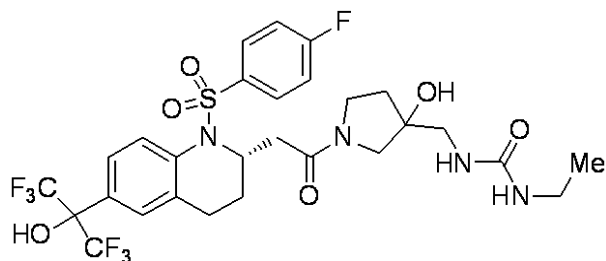
BOP(18.1 mg, 0.041 mmol)を、室温で、DMF(1ml)中の(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(14 mg, 0.027 mmol)、DIEA(0.014 mL, 0.081 mmol)およびtert-ブチルピロリジン-3-イル カルバメート(7.59 mg, 0.041 mmol)の溶液に加えて、1時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル(60 ml)で抽出して、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて(MgSO₄)、真空濃縮した。残留物を、DCM(1 mL)に溶解して、TFA(0.2 mL, 2.60 mmol)を加えて、内容物を室温で1時間攪拌して、減圧濃縮した。残留物に、室温で、DMF(1ml)、続いて安息香酸(4.98 mg, 0.041 mmol)、BOP(18.1 mg, 0.041 mmol)およびDIEA(0.014 mL, 0.081 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で1時間攪拌して、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(16.8 mg, 0.023 mmol, 85%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 688.4; ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.76 (br. s., 1H), 8.62 - 8.40 (m, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.77 - 7.26 (m, 10H), 4.69 (m, 1H), 4.56 - 4.22 (m, 1H), 3.76 - 3.54 (m, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 4H), 2.19 - 1.77 (m, 4H), 1.65 - 1.38 (m, 1H).

【 0 1 6 7】

実施例54

1-エチル-3-((1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル)メチル)ウレア

【化 1 7 2】



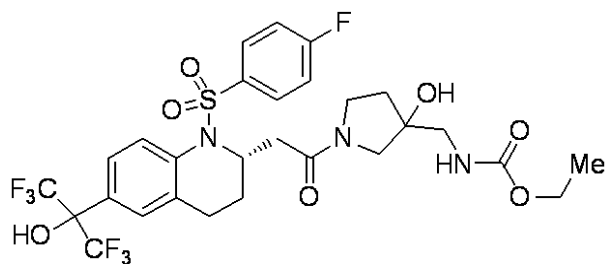
DCM(1 ml)中の1-(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(実施例49, 8 mg, 0.013 mmol)、DIEA(6.83 μ l, 0.039 mmol)およびエチルイソシアネート(1.854 mg, 0.026 mmol)の溶液を、室温で1時間攪拌して、減圧濃縮して、分取HPLC(条件C)により精製して、表題化合物(2.8 mg, 0.004 mmol, 31%収率)を得た。LC/MS(M+1): 685.3; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 9.05 - 8.62 (m, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 3H), 5.97 (m, 2H), 5.34 - 5.01 (m, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.24 - 2.91 (m, 5H), 2.70 - 2.56 (m, 3H), 2.06 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.51 (m, 3H), 1.09 - 0.85 (m, 3H).

【 0 1 6 8】

実施例55

エチル ((1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル)メチル)カルバメート

【化 1 7 3】



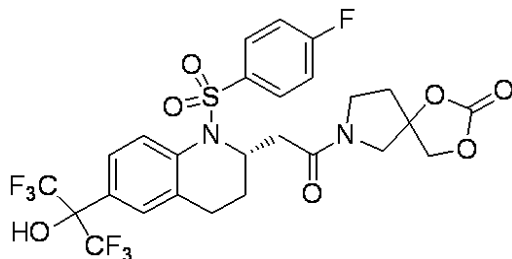
DCM(1 ml)中の1-(3-(アミノメチル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(実施例49, 8 mg, 0.013 mmol)、DIEA(6.83 μ l, 0.039 mmol)およびエチルクロロホルメート(2.83 mg, 0.026 mmol)の溶液を、室温で1時間攪拌して、減圧濃縮して、分取HPLCにより精製して、表題化合物(2.6 mg, 0.004 mmol, 28%収率)を得た。LC/MS(M+1): 686.3; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.77 (br. s., 1H), 7.80 - 7.51 (m, 4H), 7.51 - 7.27 (m, 3H), 5.14 - 4.83 (m, 1H), 4.80 - 4.54 (m, 1H), 4.22 - 3.85 (m, 2H), 3.29 - 2.96 (m, 5H), 2.64 - 2.42 (m, 3H), 2.07 - 1.44 (m, 5H), 1.27 - 0.88 (m, 3H).

【 0 1 6 9】

実施例56

7-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)-1,3-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

【化 1 7 4】



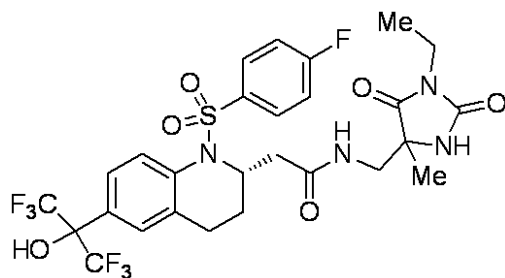
DIEA(0.012 mL, 0.068 mmol)およびジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(, 11.08 mg, 0.068 mmol)を、室温で、2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-(3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)エタノン(実施例41, 14 mg, 0.023 mmol)/THF(1 mL)の溶液に加えて、4時間攪拌した。反応混合物を、減圧濃縮して、残留物を、分取HPLCにより精製して(条件C)、表題化合物(5.2 mg, 0.008 mmol, 36%収率)を得た。LC/MS(M+1): 641.3; ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.98 (s, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 4.09 - 3.52 (m, 4H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.66 - 2.02 (m, 6H), 1.91 - 1.72 (m, 1H), 1.69 - 1.53(m, 1H).

【 0 1 7 0】

実施例57

N-((1-エチル-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メチル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド

【化 1 7 5】



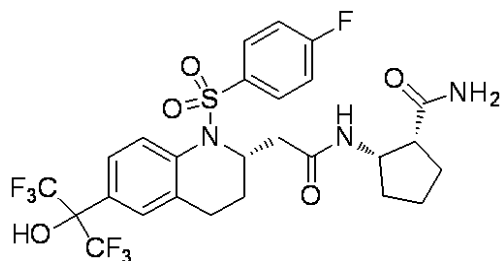
実施例27と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、表題化合物(9.3 mg, 0.014 mmol, 59%収率)に変換した。LC/MS(M+1): 669.3; ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.78 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.22 - 6.67 (m, 2H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 4H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.08 - 1.74 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 3H), 1.25 - 0.99 (m, 3H).

【 0 1 7 1】

実施例58

シス-2-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)シクロペンタンカルボキサミド

【化 1 7 6】



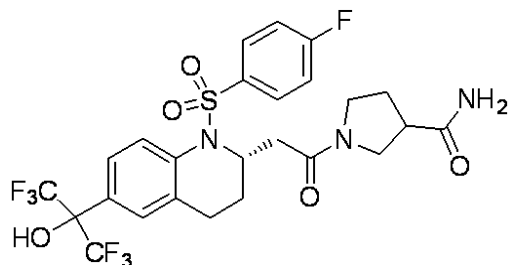
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-10
テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、(±)シス-2-アミノシクロペンタンカルボキサミド(4.5 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(11.9 mg, 0.019 mmol, 82%収率)を得た。LC/MS(M+1): 626.3; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.74 (br. s., 1H), 7.88 - 7.61 (m, 4H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.13 (br. s., 1H), 6.69 (m, 1H), 4.67 (dq, J=10.0, 5.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.44 - 2.05 (m, 3H), 1.91 - 1.29 (m, 8H).

【 0 1 7 2】

実施例59

1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒ10
ドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-3-カルボキサミド

【化 1 7 7】



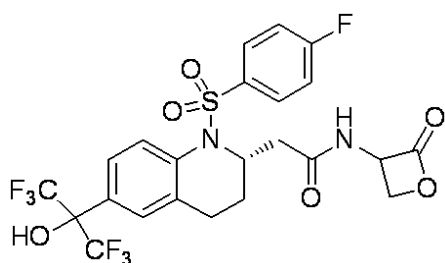
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-10
テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、ピロリジン-3-カルボキサミド, TFA(7.97 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(12.8 mg, 0.021 mmol, 90%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 612.3; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75 (m, 1H), 7.76 - 7.50 (m, 4H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 7.08 - 6.75 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2H), 2.99 - 2.82 (m, 2H), 2.73 - 2.57 (m, 2H), 2.13 - 1.77 (m, 4H), 1.58 (m, 1H).

【 0 1 7 3】

実施例60

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロ10
キシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-(2-オキソオキセタン-3-イル)アセトアミド

【化 1 7 8】



実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、3-アミノオキセタン-2-オン(3.0 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(4.4 mg, 0.007 mmol, 31%収率)をジエステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1) : 585.2 ; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75 (br. s., 1H), 7.76 - 7.50 (m, 4H), 7.50 - 7.32 (m, 4H), 7.08 - 6.75 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 1H), 2.13 - 1.77 (m, 2H), 1.58 (m, 1H).

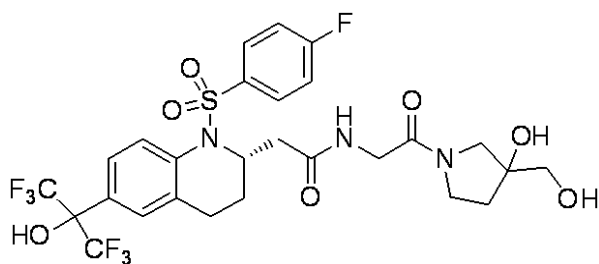
【0174】

実施例61

10

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-(2-(3-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アセトアミド

【化179】



20

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)酢酸(実施例45, 11 mg, 0.019 mmol)を、3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-オール, TFA(6.66 mg, 0.029 mmol)で処理して、表題化合物(9.6 mg, 0.014 mmol, 73%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 672.4 ; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.77 (br. s., 1H), 8.14 (dt, J=10.9, 5.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 3H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 3H), 5.11 - 4.56 (m, 3H), 3.90 - 3.62 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.25 - 3.08 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 4H).

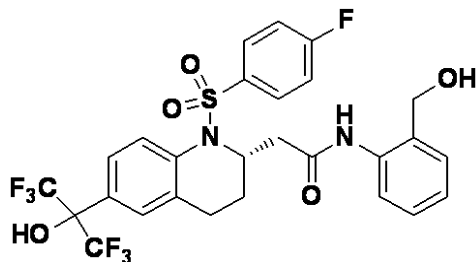
30

【0175】

実施例62

(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)アセトアミド

【化180】



40

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(12 mg, 0.023 mmol)を、(2-アミノフェニル)メタノール(4.30 mg, 0.035 mmol)で処理して、表題化合物(1.2 mg, 0.002 mmol, 8%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 621.3 ; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 9.38 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 5H),

50

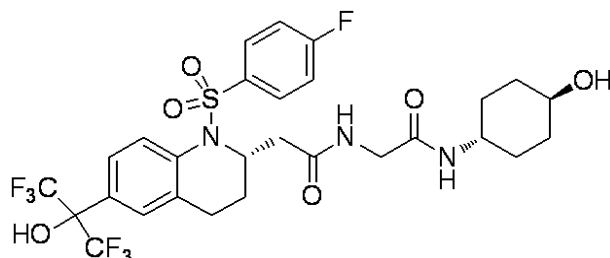
7.25 - 7.08 (m, 2H), 4.81 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.60 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H).

【0176】

実施例63

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-(2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-2-オキソエチル)アセトアミド

【化181】



10

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)酢酸(実施例45, 11 mg, 0.019 mmol)を、(±)trans-4-アミノシクロヘキサノール, TFA(6.61 mg, 0.029 mmol)で処理して、表題化合物(7.7 mg, 0.011 mmol, 60%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1) : 670.3; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.76 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.58 (m, 4H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.28 (m, 3H), 4.83 - 4.62 (m, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 4.12 - 3.84 (m, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 2H), 3.44 (br. s., 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.53 (m, 6H), 1.33 - 0.98 (m, 4H).

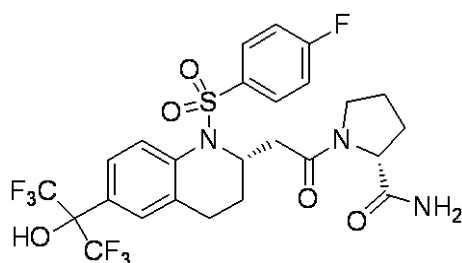
20

【0177】

実施例64

(R)-1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

【化182】



30

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(11 mg, 0.021 mmol)を、(R)-ピロリジン-2-カルボキサミド(3.65 mg, 0.032 mmol)で処理して、表題化合物(10 mg, 0.016 mmol, 77%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 612.3; ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 - 7.38 (m, 3H), 7.26 - 7.03 (m, 2H), 4.70 - 4.61 (m, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.60 - 2.45 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H).

40

【0178】

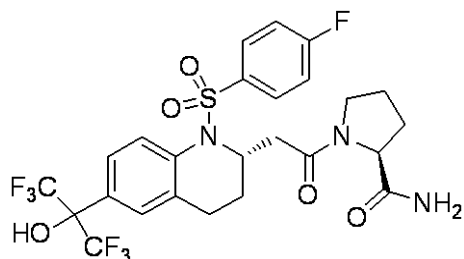
実施例65

(S)-1-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-

50

-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

【化 1 8 3】



10

実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(11 mg, 0.021 mmol)を、(S)-ピロリジン-2-カルボキサミド(3.65 mg, 0.032 mmol)で処理して、表題化合物(11.3 mg, 0.018 mmol, 87%収率)を得た。LC/MS(M+1): 612.3; ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.85 - 7.74 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 2H), 3.08 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.42 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.21 - 1.88 (m, 4H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 1H).

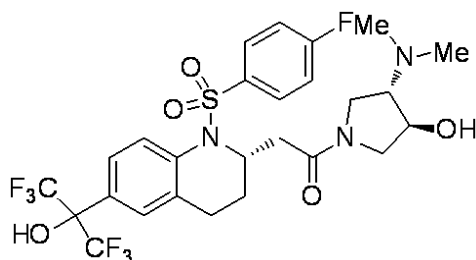
【0 1 7 9】

20

実施例66

trans-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

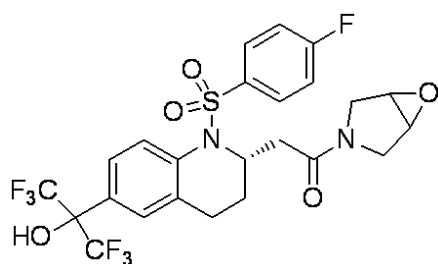
【化 1 8 4】



30

工程A: 1-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

【化 1 8 5】



40

mCPBA(54.8 mg, 0.318 mmol)を、DCM(3 ml)中の(S)-1-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-((1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(実施例38, 工程A, 60 mg, 0.106 mmol)の溶液に、室温で加えて、15時間攪拌した。反応混合物を、DCM(60 ml)で希釈して、飽和NaHCO₃水溶液、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて(MgSO₄)、減圧濃縮した。残留物を、70% 酢酸エチル/ヘキサンの混合物を用いてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ

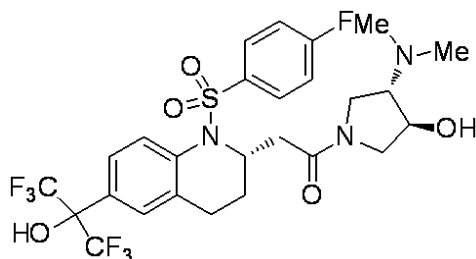
50

ン-3-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(54 mg, 0.093 mmol, 88%収率)を得た。LC/MS(M+1): 583.2. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.92 - 7.70 (m, 1H), 7.67 - 7.51 (m, 3H), 7.44 (br. s., 1H), 7.31 - 7.07 (m, 2H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 3.94 - 3.71 (m, 3H), 3.72 - 3.38 (m, 3H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.35 (m, 2H), 2.06 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.44 (m, 1H).

【0180】

工程B: trans-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

【化186】



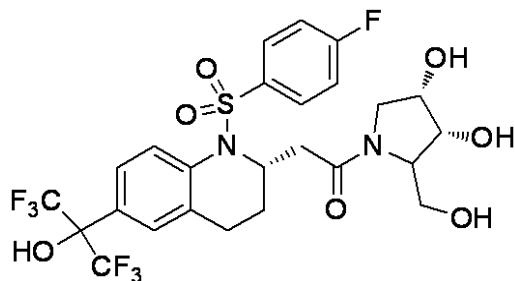
2.0 M ジメチルアミン(0.103 mL, 0.206 mmol)のTHF溶液を、室温で、1-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン(12 mg, 0.021 mmol)/MeOH(1 ml)の混合物に加えた。それを、マイクロ波オーブン内で140 に30分間加熱して、室温まで冷却して、分取HPLCにより精製して、表題化合物(7.7 mg, 0.012 mmol, 57%収率)をジアステレオマー混合物として得た。LC/MS(M+1): 628.3; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.89 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 2H), 4.42 - 4.18 (m, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.93 - 2.73 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.62 - 1.47 (m, 1H).

【0181】

実施例67

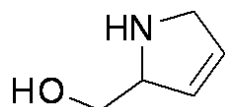
1-(cis-3,4-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

【化187】



工程A: (2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)メタノール

【化188】



1.0M LAH/THF溶液(1.06 mL, 1.06 mmol)を、室温で、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸(60 mg, 0.530 mmol)/THF(2 ml)の溶液に加えて、30分間攪拌した。次いで、そ

10

20

30

40

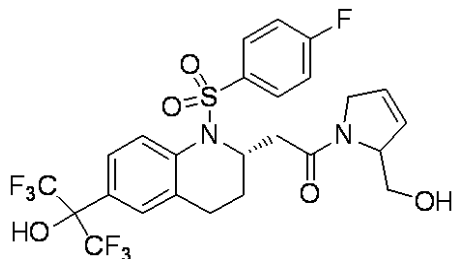
50

れを、飽和NH₄Cl(5 ml)で注意深くクエンチして、酢酸エチル(60 ml)で抽出して、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて(MgSO₄)、減圧濃縮して、(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)メタノール(20 mg)を得て、これを更なる精製をせずに次工程にそのまま使用した。

【0182】

工程B：2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-(2-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エタノン

【化189】



10

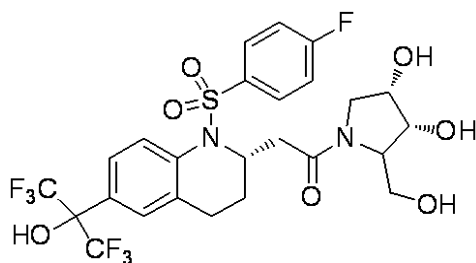
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(16 mg, 0.031 mmol)を、(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル)メタノール(6.2 mg, 0.062 mmol)で処理して、2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-(2-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エタノン(8.0 mg, 0.013 mmol, 41%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 597.2 ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.07 - 7.75 (m, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.15 - 6.79 (m, 2H), 5.99 - 5.65 (m, 1H), 4.85 - 4.57 (m, 1H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 3.84 - 3.59 (m, 1H), 3.07 - 2.85 (m, 2H), 2.65 - 2.38 (m, 3H), 2.29 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 1H).

20

【0183】

工程C：1-(cis-3,4-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)エタノン

【化190】



30

実施例38, 工程Bと同じ方法に従って、2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-1-(2-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エタノン(8 mg, 0.013 mmol)を、2つのジアステレオマー混合物(4.0 mg, 0.006 mmol, 46%収率)として表題化合物に変換した。LC/MS(M+1) : 631.3. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.75 (m, 1H), 7.72 - 7.47 (m, 4H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 5.10 - 4.57 (m, 4H), 4.14 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 2.06 - 1.78 (m, 2H), 1.56 (m, 1H).

40

【0184】

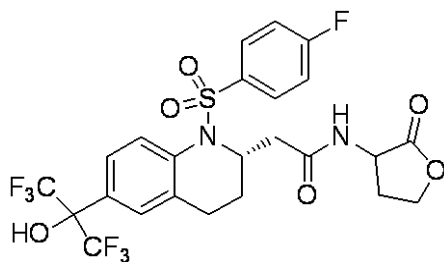
実施例68

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-(2-オキソテトラヒド

50

ロフラン-3-イル)アセトアミド

【化191】



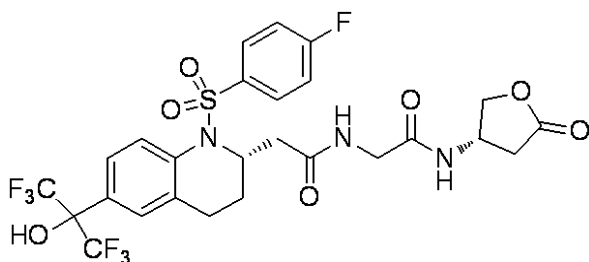
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(11 mg, 0.021 mmol)を、3-アミノジヒドロフラン-2(3H)-オン、臭化水素酸塩(5.83 mg, 0.032 mmol)で処理して、表題化合物(8.8 mg, 0.014 mmol, 68%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 599.2 ; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.78 (br. s., 1H), 8.54 (dd, J=19.8, 7.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.58 (m, 3H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.27 - 4.08 (m, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 3H), 2.24 - 2.01 (m, 2H), 1.83 - 1.42 (m, 2H).

【0185】

実施例69

2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-(2-オキソ-2-((S)-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)エチル)アセトアミド

【化192】



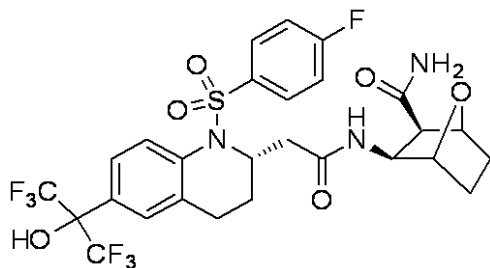
実施例1, 工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)酢酸(11 mg, 0.019 mmol)を、(S)-4-アミノジヒドロフラン-2(3H)-オン(2.9 mg, 0.029 mmol)で処理して、表題化合物(4.3 mg, 0.006 mmol, 33%収率)を得た。LC/MS(M+1) : 656.3 ; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) ppm 8.45 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.25 (t, J=5.7 Hz, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 4.84 - 4.63 (m, 1H), 4.54 - 4.33 (m, 2H), 4.14 - 3.98 (m, 1H), 3.76 - 3.53 (m, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.72 - 1.52 (m, 2H).

【0186】

実施例70

エキソ-3-(2-((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)アセトアミド)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミド

【化 1 9 3】



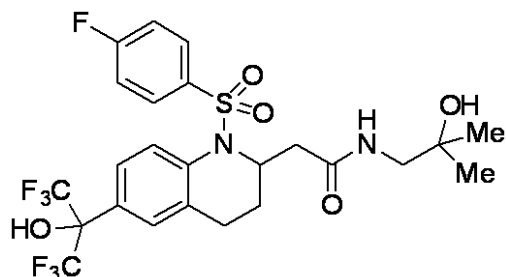
実施例1の工程Bに記載の方法と同様の方法に従って、(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(11 mg, 0.021 mmol)を、エキソ-3-アミノ-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミド(5.00 mg, 0.032 mmol)で処理して、表題化合物を2つのジアステレオマーの混合物(13.2 mg, 0.020 mmol, 95%収率)として得た。LC/MS(M+1): 654.3; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) 8.75 (br. s., 1H), 8.08 - 7.89 (m, 1H), 7.77 - 7.59 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 1H), 7.02 - 6.67 (m, 2H), 4.84 - 4.62 (m, 1H), 4.56 (t, J=4.5 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.84 - 2.63 (m, 2H), 2.42 - 2.00 (m, 3H), 1.72 - 1.32 (m, 6H).

【0 1 8 7】

実施例71

(±)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アセトアミド

【化 1 9 4】



DMF(0.6 mL)中の2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(20 mg, 0.039 mmol)の溶液に、DIEA(0.020 mL, 0.116 mmol)、BOP(25.7 mg, 0.058 mmol)および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(6.92 mg, 0.078 mmol)を加えた。得られた混合物を、室温で1時間攪拌して、分取LC/MS(条件B)により精製して、表題化合物(15.3 mg, 7.2%収率)を得た。LC/MS M+1 = 587.1. ¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.70 (dd, J=14.4, 6.4 Hz, 1H), 2.55 (ddd, J=16.3, 7.9, 5.9 Hz, 1H), 2.40 (dd, J=14.4, 7.9 Hz, 1H), 1.97 (dt, J=16.3, 6.4 Hz, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 1H), 1.18 (d, J=2.0 Hz, 6H).

【0 1 8 8】

このラセミ体のアミド(30 mg)を、以下の条件を用いるキラル超臨界液体クロマトグラフィー(SFC)を用い、その対応するエナンチオマーに分割した：カラム, Lux Cell-4 25 X 5cm, 5 μm; 移動相, CO₂/MeOH = 85/15, 100 Bar; 温度35 °C; 流速, 180 mL/分; 検出UV (220 nm)。保持時間：第1の溶出するエナンチオマー, 3.56分(> 99% ee), 収量: 5.5 mg; 第2の溶出するエナンチオマー, 4.13分(> 99% ee), 収量: 6 mg。第2の溶出するエナンチオマーの絶対立体化学が、単結晶X-線分析により、Flack方法を用いる異常分散シグナルから(S)であると決定された。

【 0 1 8 9 】

【表 1】

表 1

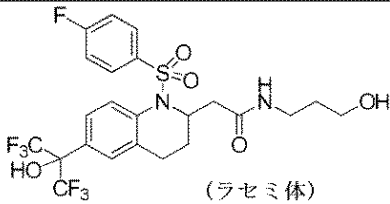
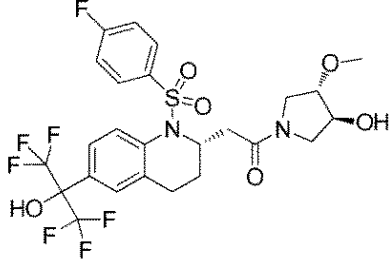
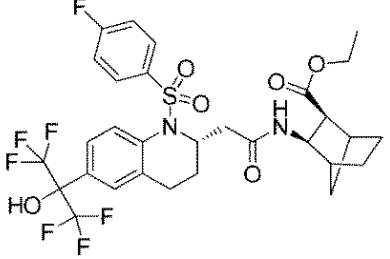
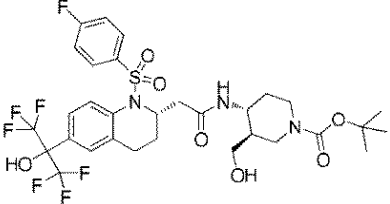
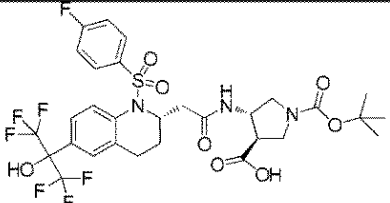
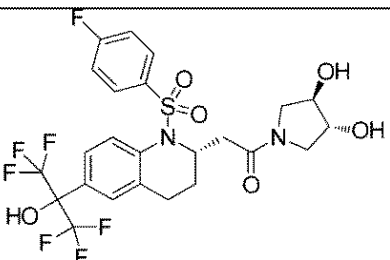
実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+})
72	 (ラセミ体)	598.1	2.23	B	599.1
73	 (ラセミ体)	597.5	2.13	B	598.0
74	 (ラセミ体)	612.6	2.22	B	613.2
75	 (ラセミ体)	558.5	2.13	B	559.0
76	 (ラセミ体)	602.5	2.11	B	603.0
77	 (ラセミ体)	602.5	2.11	B	603.0

20

30

40

【表 2】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
78	 (ラセミ体)	572.1	2.16	B	573.1
79		614.5	1.67	G	615.3
80		680.6	13.49	H	681.4
81		727.7	11.87	H	728.5
82		727.7	11.47	H	729.3
83		600.5	1.54	G	601.2

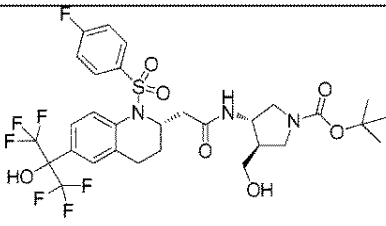
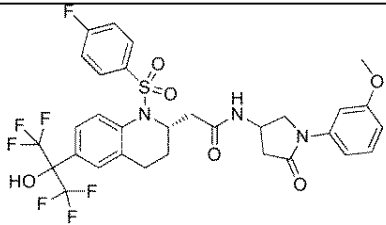
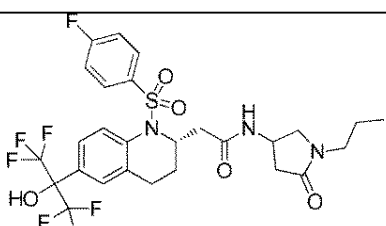
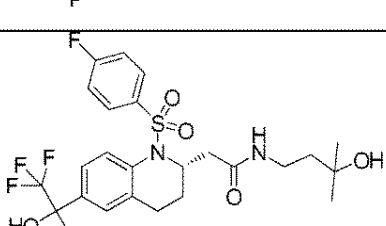
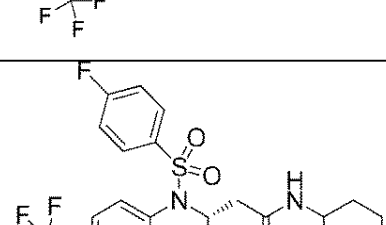
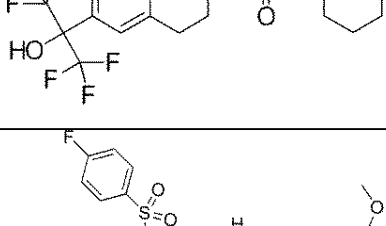
10

20

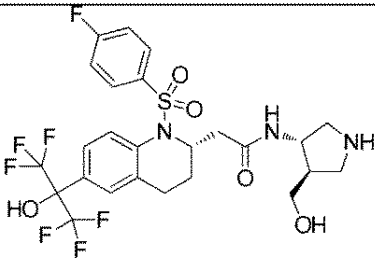
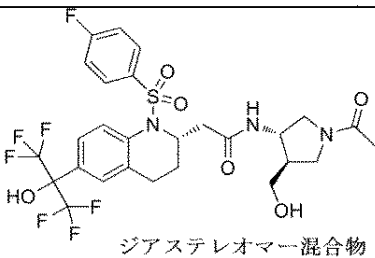
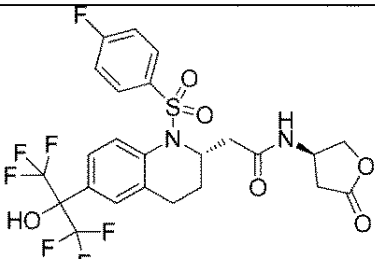
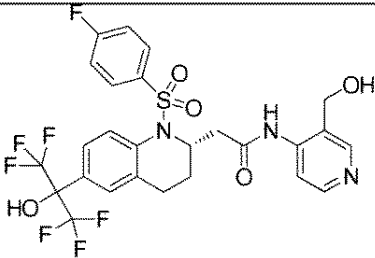
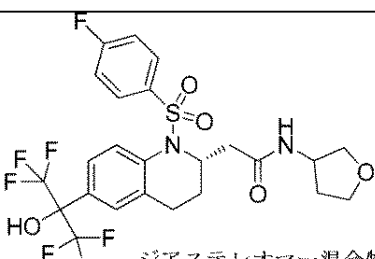
30

40

【表 3】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
84		713.6	11.42	H	714.4
85		703.6	1.88	G	704.4
86		639.6	1.75	G	640.3
87		600.6	1.73	G	601.3
88		596.6	2.08	G	697.3
89		703.6	1.89	G	704.4

【表 4】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
90	 ジアステレオマー混合物	613.6	7.61	H	614.2
91	 ジアステレオマー混合物	655.6	9.39	H	656.3
92	 ジアステレオマー混合物	598.5	1.66	G	599.2
93	 ジアステレオマー混合物	621.5	1.63	G	622.2
94 (BMT- 095613)	 ジアステレオマー混合物	584.5	1.69	G	585.2

10

20

30

40

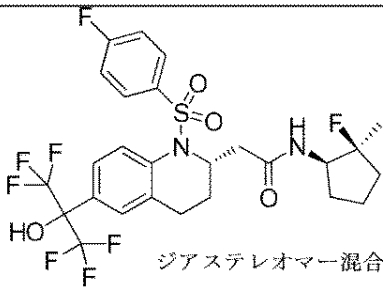
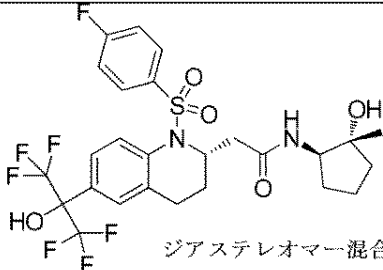
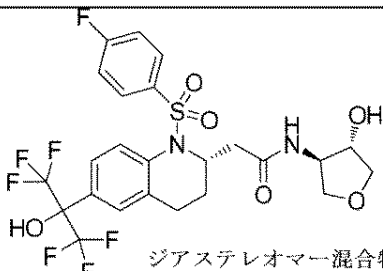
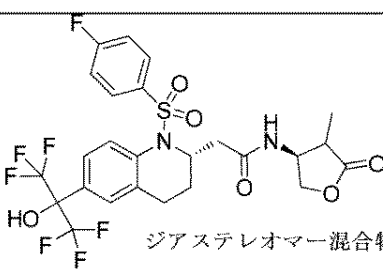
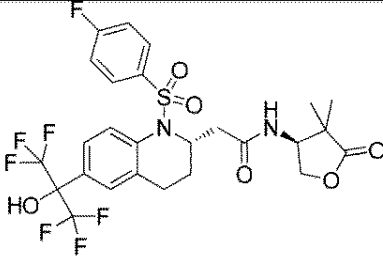
10

20

30

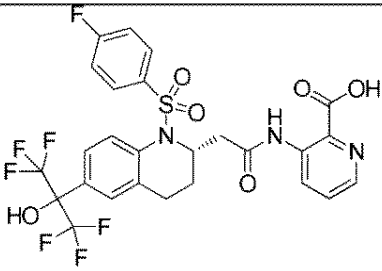
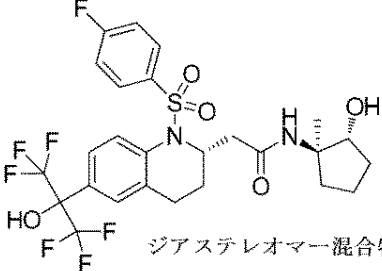
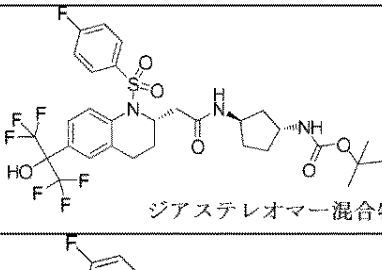
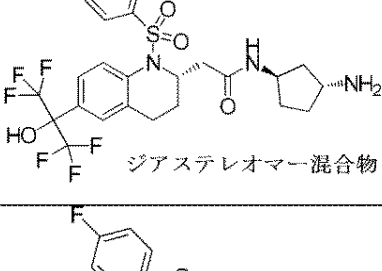
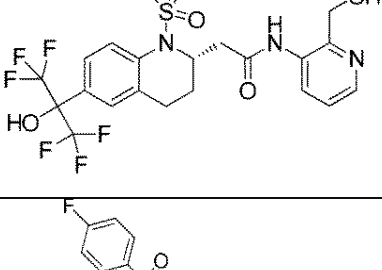
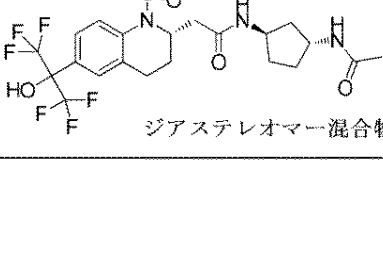
40

【表 6】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
100	 ジアステレオマー混合物	614.6	1.71	G	615.3
101	 ジアステレオマー混合物	612.6	1.53	G	613.4
102	 ジアステレオマー混合物	600.5	1.38	G	601.3
103	 ジアステレオマー混合物	612.5	1.53	G	613.4
104	 ジアステレオマー混合物	626.5	1.55	G	627.4

【 0 1 9 1 】

【表 7】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
105		635.5	10.19	H	636.3
106	 ジアステレオマー混合物	612.6	1.84	G	613.3
107	 ジアステレオマー混合物	697.7	12.37	H	642.3
108	 ジアステレオマー混合物	597.6	7.75	H	598.3
109		621.5	1.47	G	622.2
110	 ジアステレオマー混合物	639.6	1.63	G	640.4

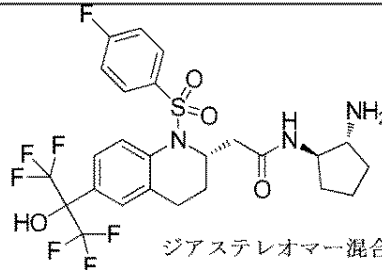
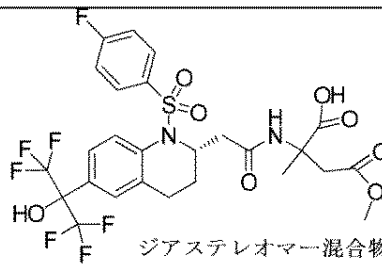
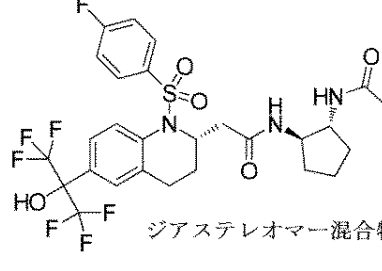
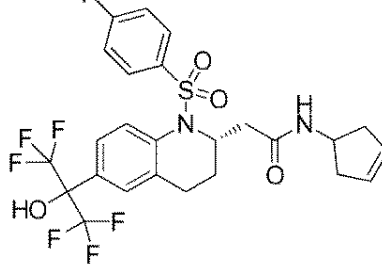
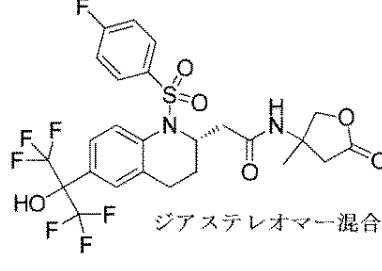
10

20

30

40

【表 8】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
111	 ジアステレオマー混合物	597.6	7.99	H	598.3
112	 ジアステレオマー混合物	658.5	11.16	H	659.4
113	 ジアステレオマー混合物	639.6	1.48	G	640.4
114		580.5	2.33	G	581.3
115	 ジアステレオマー混合物	612.5	11.32	H	613.3

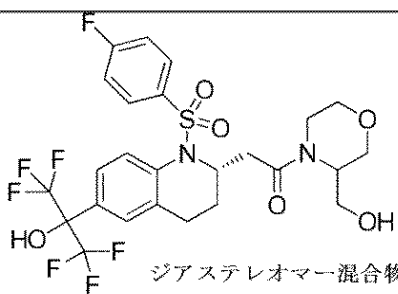
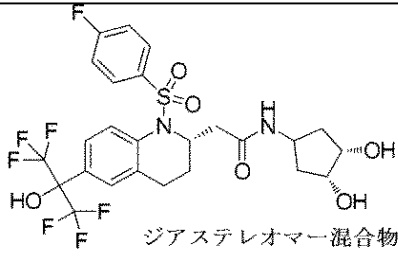
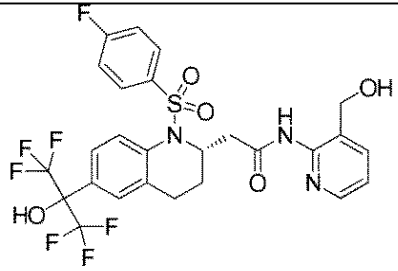
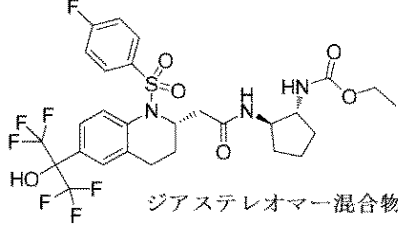
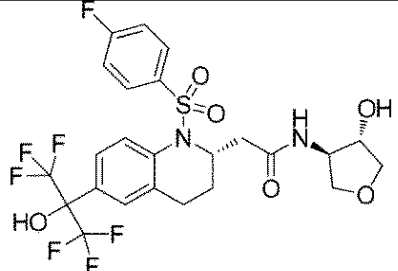
10

20

30

40

【表 9】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
116	 ジアステレオマー混合物	614.5	10.62	H	615.3
117	 ジアステレオマー混合物	614.5	1.93	G	615.3
118		621.5	2.64	G	622.3
119	 ジアステレオマー混合物	669.6	1.94	G	670.3
120		600.5	10.05	H	601.3

【 0 1 9 2 】

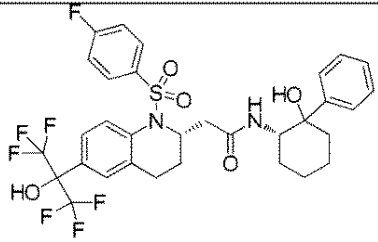
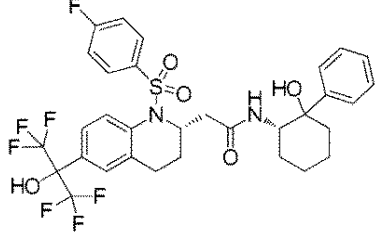
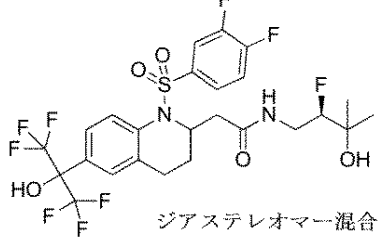
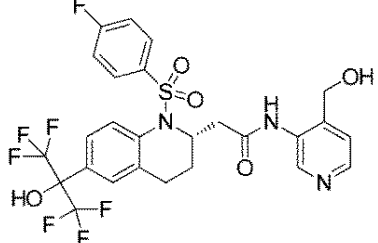
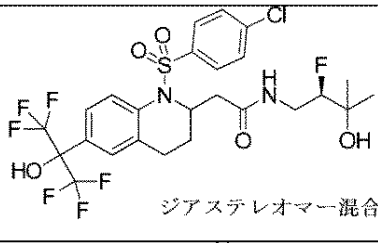
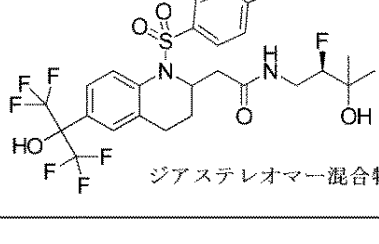
実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+})
121	 ジアステレオマー混合物	600.5	10.06	H	601.3
122	 ジアステレオマー混合物	733.7	1.94	G	734.5
123	 ジアステレオマー混合物	675.6	1.90	G	676.5
124	 ジアステレオマー混合物	648.6	1.63	G	649.4
125	 ジアステレオマー混合物	616.6	1.73	G	617.4

20

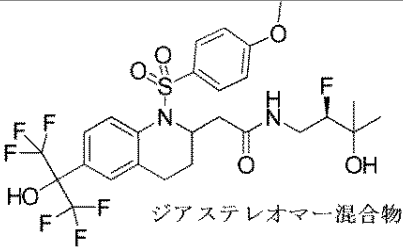
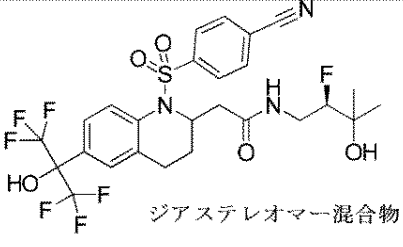
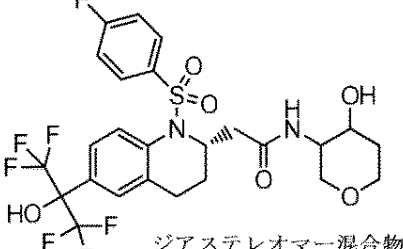
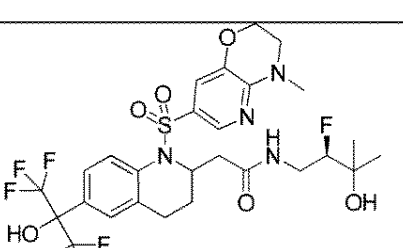
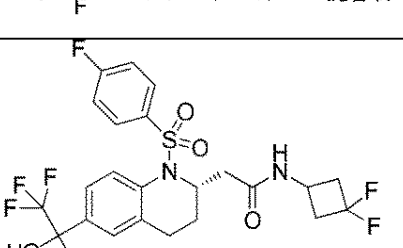
30

40

【表 1 1】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
126		688.7	2.06	G	689.5
127		688.7	2.09	G	689.5
129	 ジアステレオマー混合物	636.5	1.86	G	637.4
130		621.5	1.88	G	622.3
131	 ジアステレオマー混合物	635.0	1.91	G	635.3
132	 ジアステレオマー混合物	636.0	1.77	G	636.3

【表 1 2】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
133	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	630.6	1.78	G	631.4
134	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	625.6	1.73	G	626.4
135	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	614.5	10.36	H	615.3
136	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	672.6	1.62	G	673.5
137		604.5	1.67	G	605.2

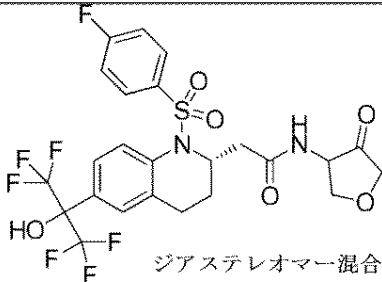
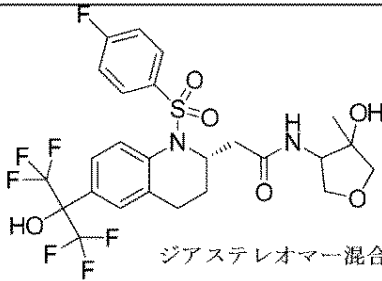
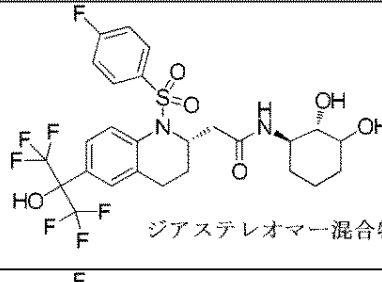
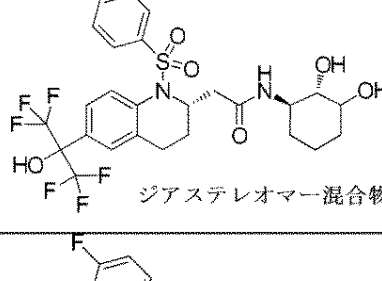
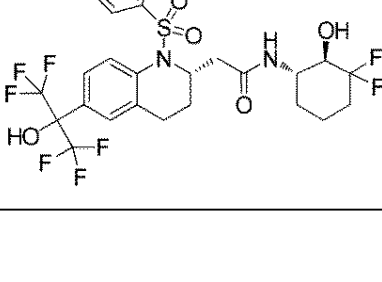
10

20

30

40

【表 1 3】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
138	 ジアステレオマー混合物	598.5	11.09	H	599.2
140	 ジアステレオマー混合物	614.5	1.66	G	615.2
141	 ジアステレオマー混合物	628.6	1.66	G	629.2
142	 ジアステレオマー混合物	628.6	1.67	G	629.2
143	 ジアステレオマー混合物	648.5	1.84	G	649.3

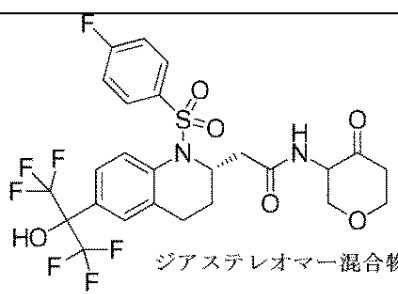
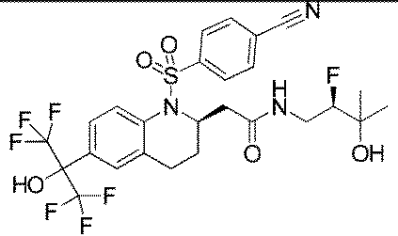
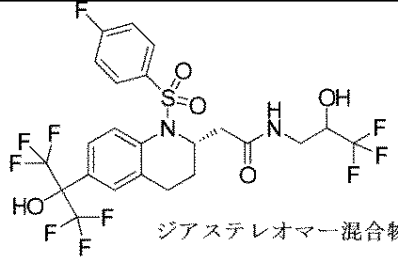
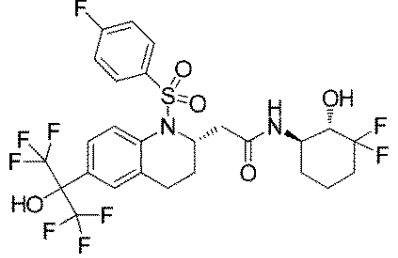
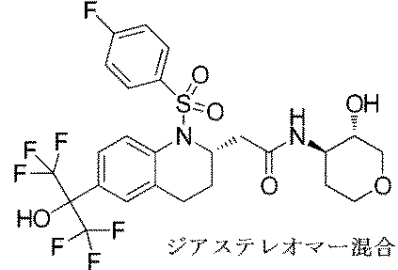
10

20

30

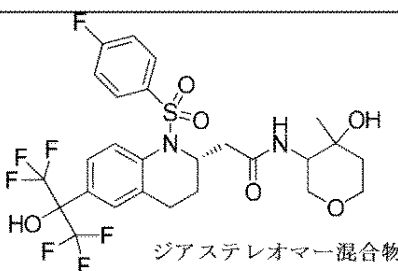
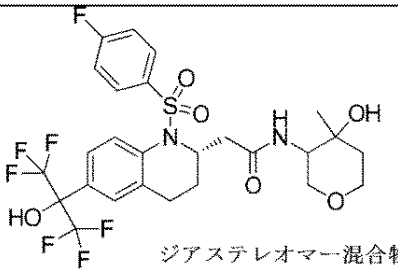
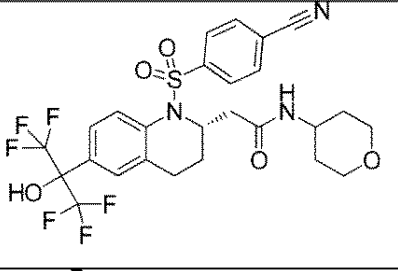
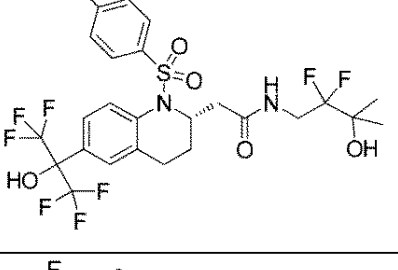
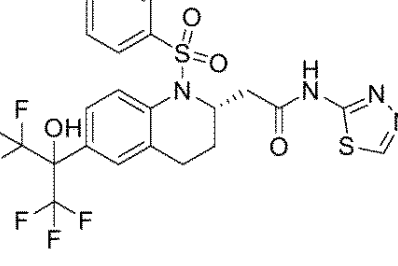
40

【表 1 4】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
144	 ジアステレオマー混合物	612.5	1.77	G	613.2
145		625.6	3.96	F	626.3
146	 ジアステレオマー混合物	626.5	1.58	G	627.2
147		648.5	1.56	G	649.3
148	 ジアステレオマー混合物	614.5	1.83	G	615.3

【 0 1 9 4 】

【表 15】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
149	 ジアステレオマー混合物	628.6	1.68	G	629.3
150	 ジアステレオマー混合物	628.6	1.69	G	592.2
151		605.6	1.65	G	606.3
152		636.5	1.74	G	637.3
153		598.5	1.74	B	599.1

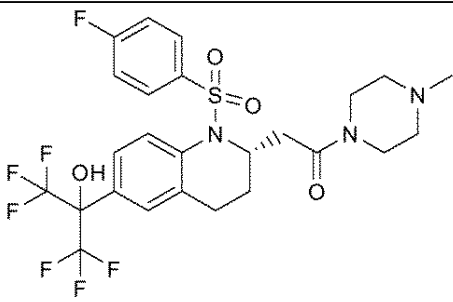
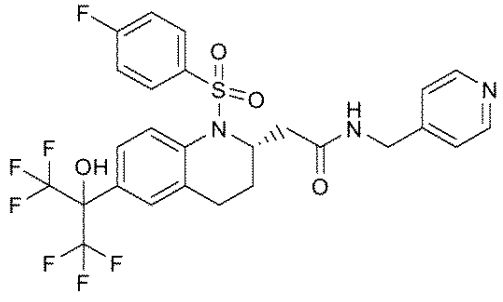
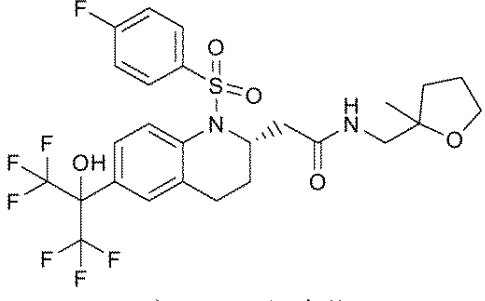
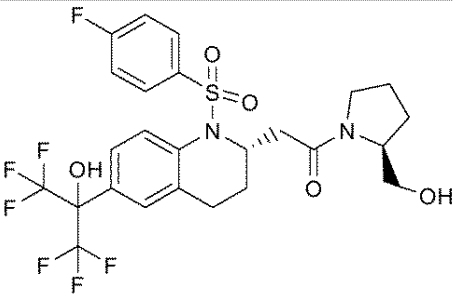
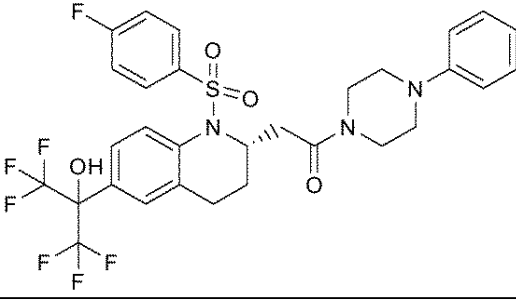
10

20

30

40

【表 16】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
154		597.6	1.71	B	598.1
155		605.5	1.69	B	606.1
156	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	612.6	1.88	B	613.1
157		598.5	1.74	B	599.1
158		659.6	2.05	B	660.2

【表 17】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
159		584.5	1.78	B	585.1
160		604.5	2.05	B	605.1
161		591.5	1.77	B	592.1
162		605.5	1.71	B	606.1

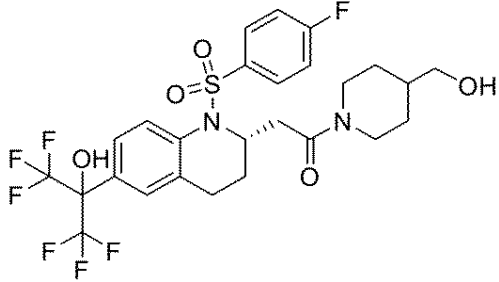
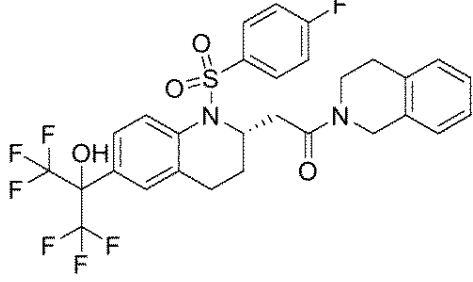
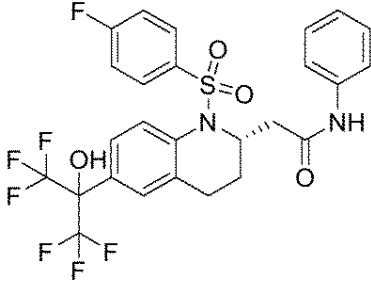
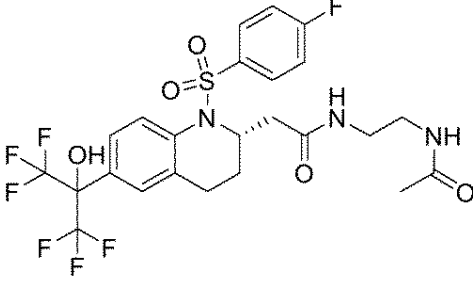
10

20

30

40

【表 18】

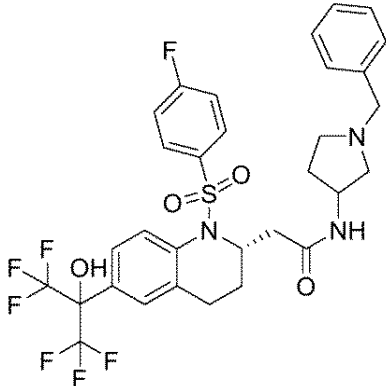
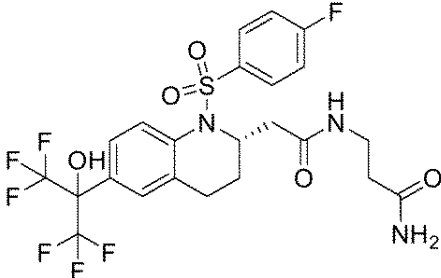
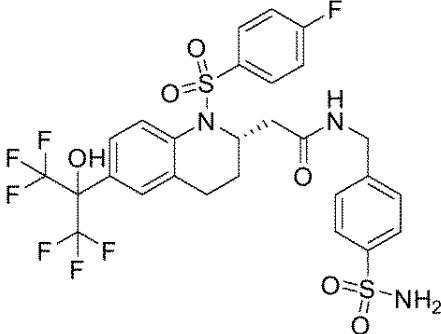
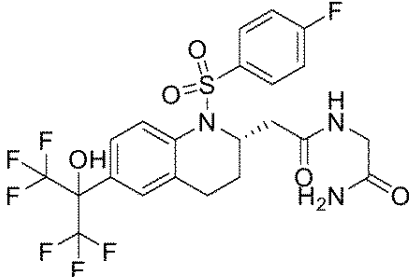
実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^+)
163		612.6	1.70	B	613.2
164		630.6	2.15	B	631.2
165		590.5	2.05	B	591.1
168		599.5	1.57	B	600.1

10

20

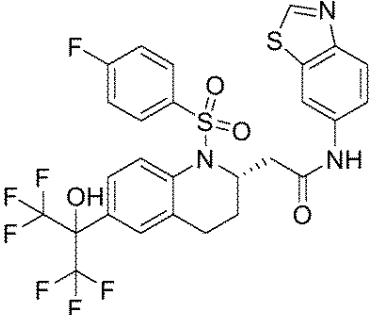
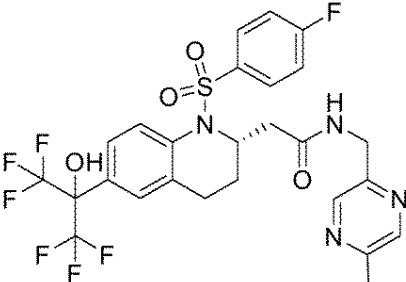
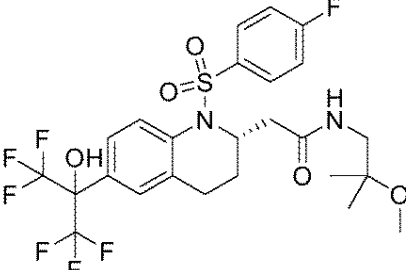
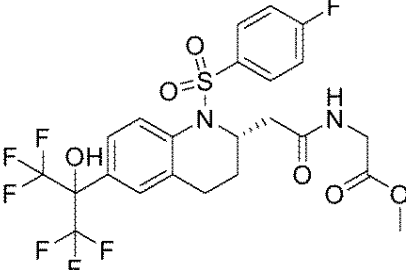
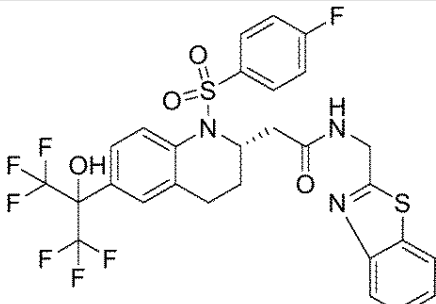
30

【表 19】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
169	 <p>ジアステオマー混合物</p>	673.7	1.66	B	674.2
170		585.5	1.53	B	586.1
171		683.6	1.70	B	684.1
172		571.5	1.53	B	572.1

【 0 1 9 6 】

【表 20】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
173		647.6	1.93	B	648.1
174		620.5	1.72	B	621.1
175		600.6	1.88	B	601.1
176		586.5	1.76	B	587.1
177		661.6	2.00	B	662.1

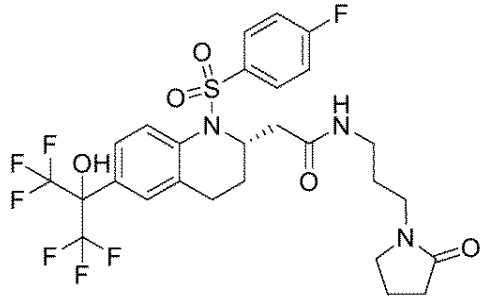
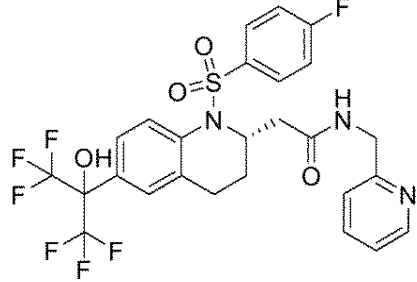
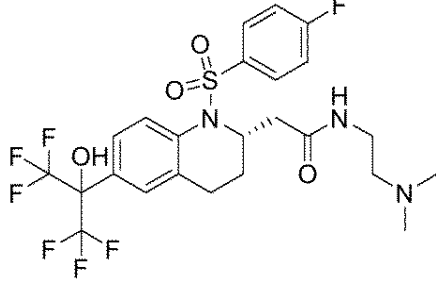
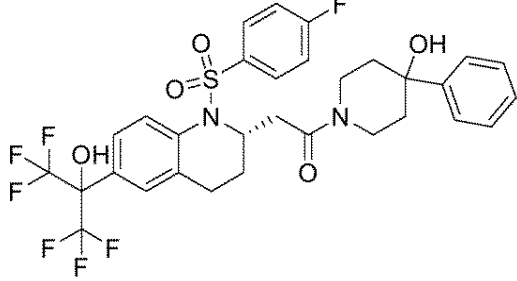
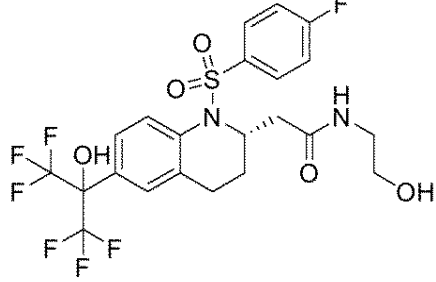
10

20

30

40

【表 2 1】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
178		639.6	1.68	B	640.2
179		605.5	1.48	B	606.1
180		585.5	1.45	B	586.1
182		674.6	1.97	B	675.2
183		558.5	1.58	B	559.1

【表 2 2】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
184	 ジastレオマー混合物	612.6	1.65	B	613.1
185		612.6	2.02	B	613.1
186		572.5	1.74	B	573.1
187		552.5	1.79	B	553.1

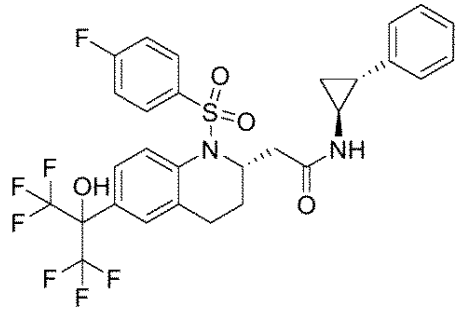
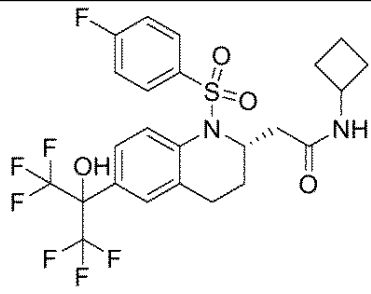
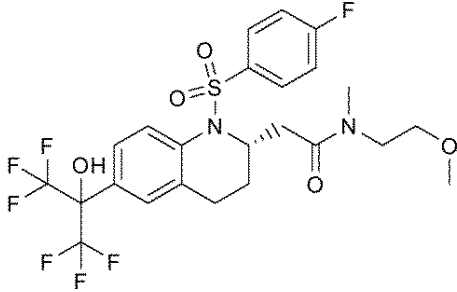
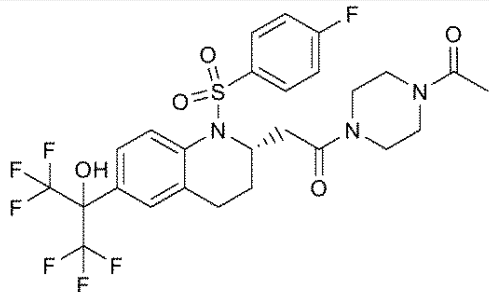
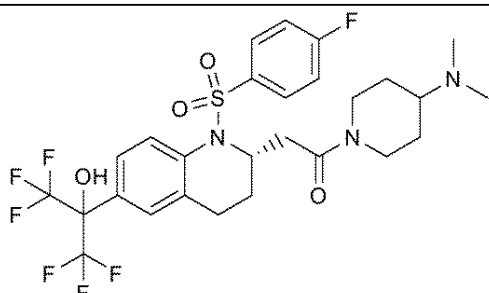
10

20

30

40

【表 2 3】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
188		630.6	2.10	B	631.2
189		568.5	1.92	B	569.1
190		586.5	1.86	B	587.1
191		625.6	1.65	B	626.2
192		625.6	1.56	I	626.2

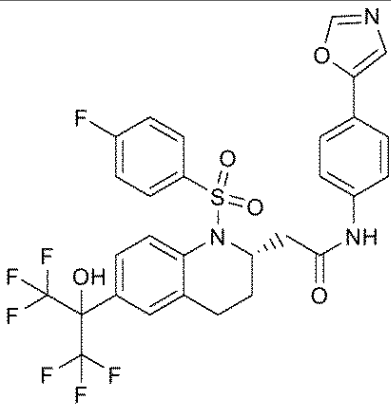
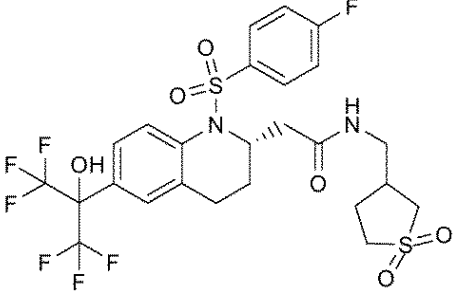
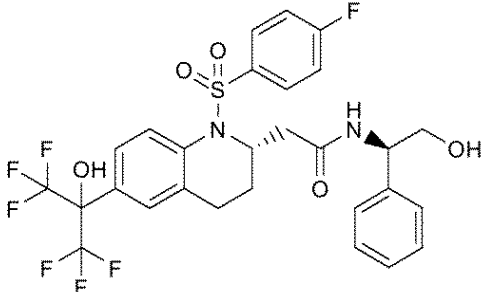
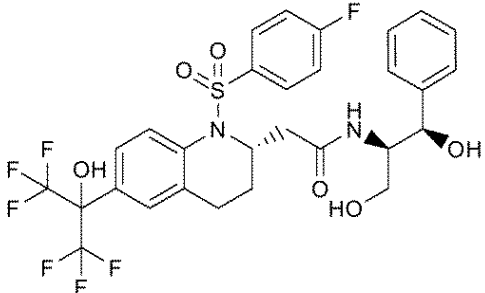
10

20

30

40

【表 2 4】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
193		657.6	1.94	B	658.2
194	 <p>ジastレオマー混合物</p>	646.6	1.65	I	647.1
195		634.6	1.82	I	635.1
197		664.6	1.76	B	665.1

【表 25】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
198		588.5	1.51	B	589.0
199		664.6	1.76	B	665.1
200		634.6	1.83	B	635.0
201		604.5	1.98	B	605.0
202		601.5	1.49	I	602.0

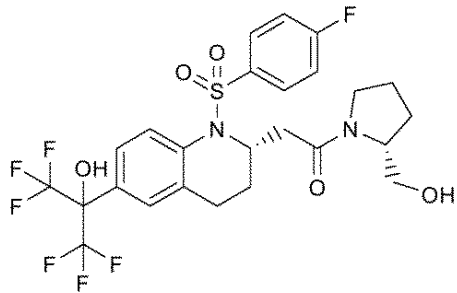
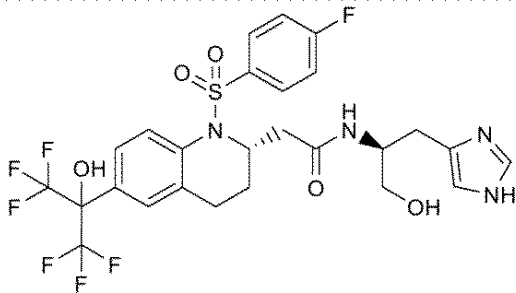
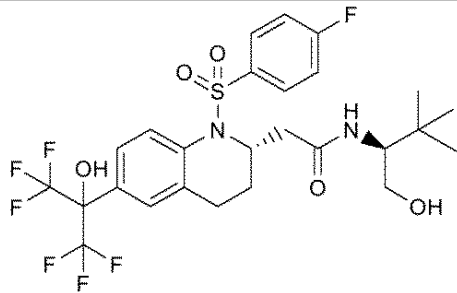
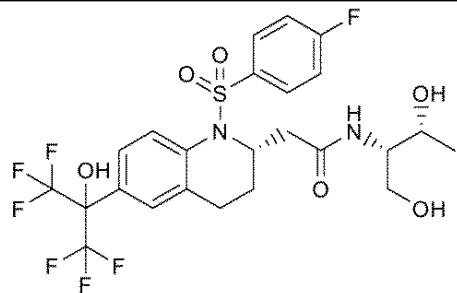
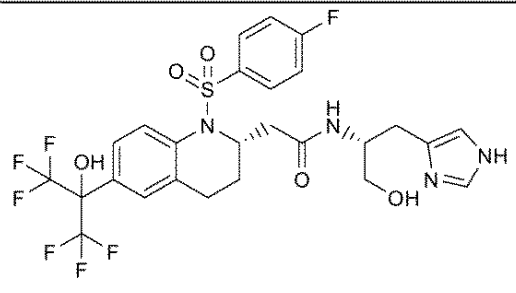
10

20

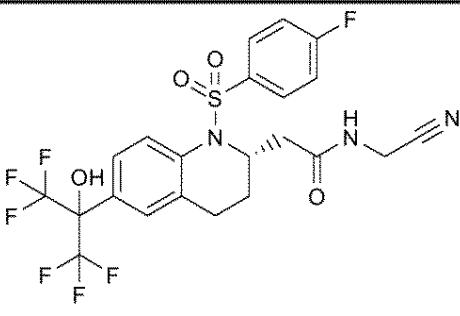
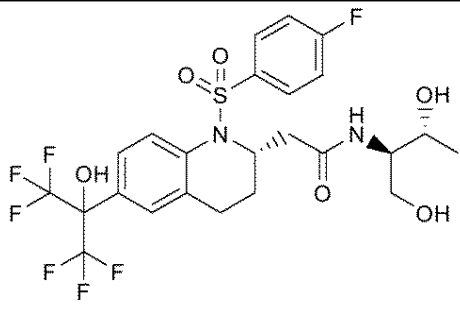
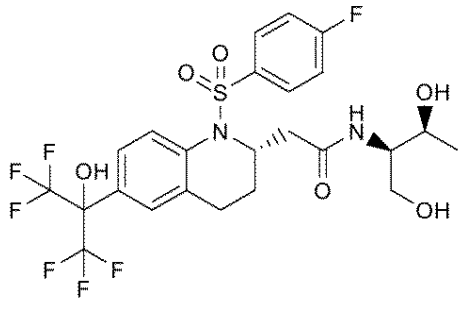
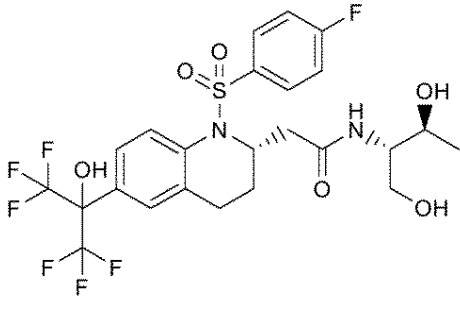
30

40

【表 2 6】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
203		598.5	1.74	B	599.1
204		638.6	1.40	B	639.1
205		614.6	1.87	B	615.1
207		602.5	1.56	B	603.2
208		638.6	1.39	B	639.0

【表 27】

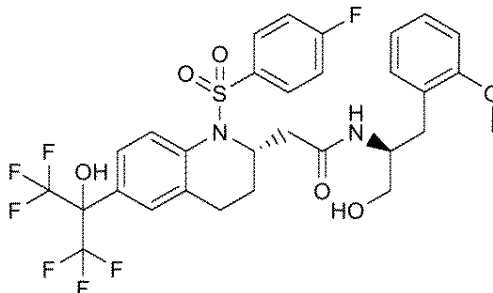
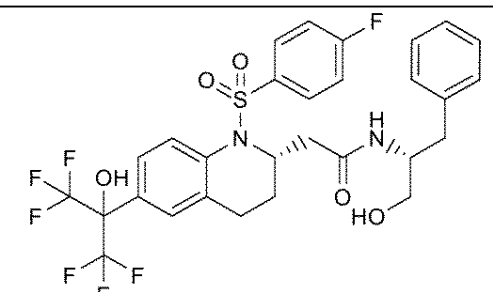
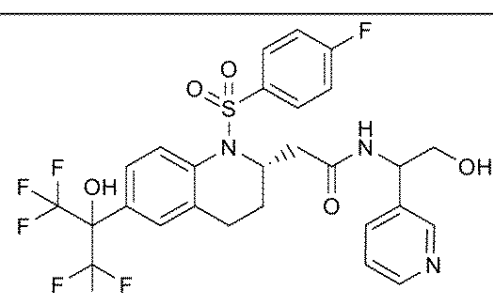
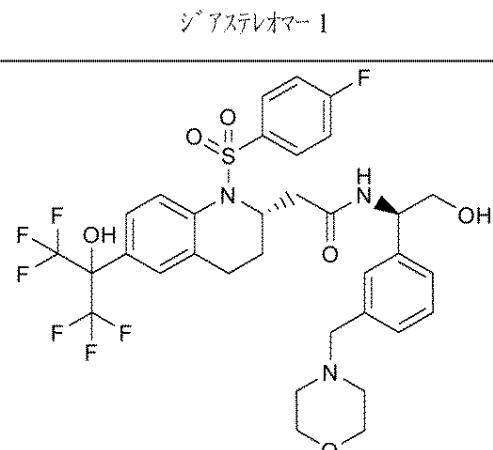
実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
209		553.5	1.73	B	554.1
210		602.5	1.57	B	603.2
211		602.5	1.56	B	603.2
212		602.5	1.60	B	603.1

10

20

30

【表 2 8】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
213		678.6	1.89	B	679.0
214		648.6	1.90	B	649.1
215	 <p>ジアステレオマー 1</p>	635.6	1.43	B	636.0
216		733.7	1.50	B	734.1

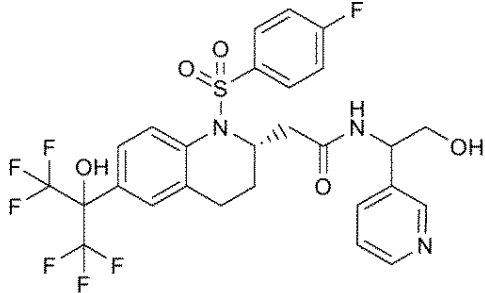
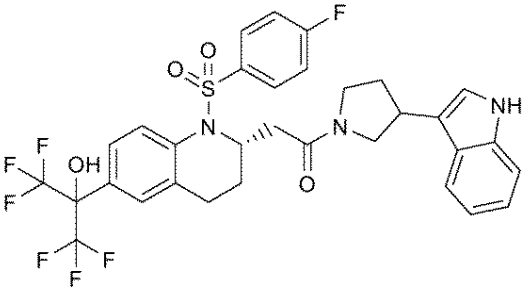
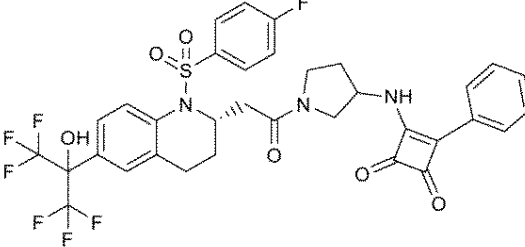
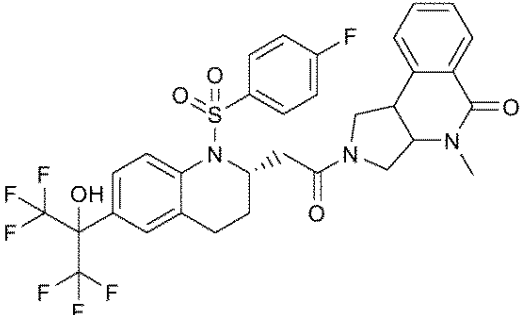
10

20

30

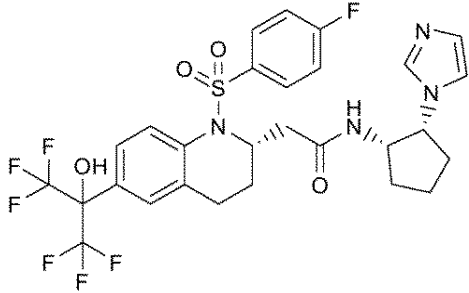
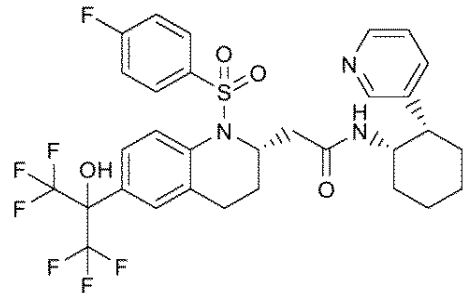
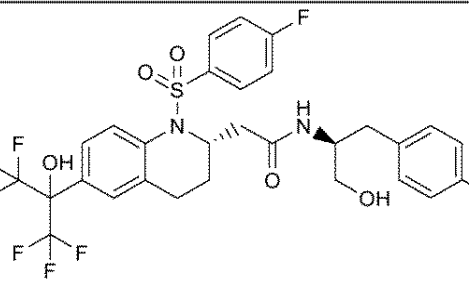
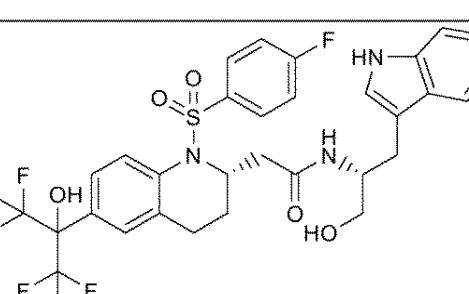
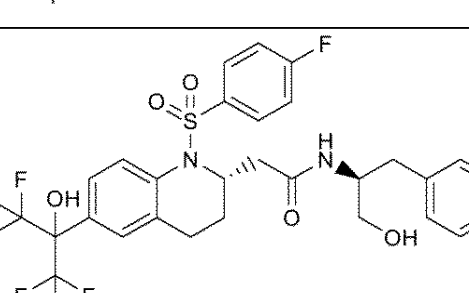
40

【表 29】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
217	 <p>ジアステロマー 2</p>	635.6	1.62	B	636.1
218	 <p>ジアステロマー混合物</p>	683.6	0.87	B	684.0
219		739.7	1.97	B	740.2
220		699.6	1.91	B	700.2

【 0 2 0 0 】

【表 3 0】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
221		648.6	1.58	B	649.2
222		673.7	1.70	B	674.2
223		666.6	1.61	B	667.0
224		687.6	1.56	B	688.2
225		648.6	1.60	B	649.0

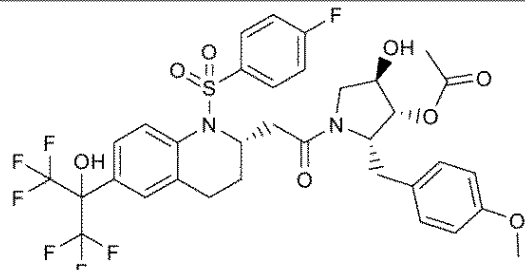
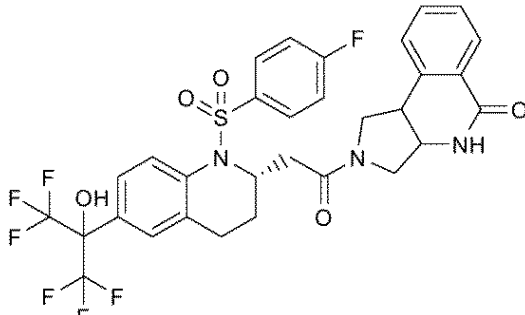
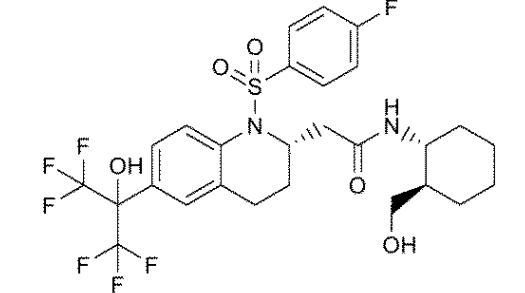
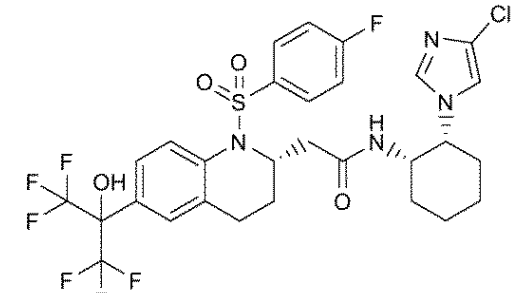
10

20

30

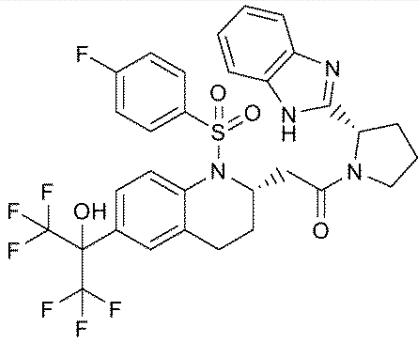
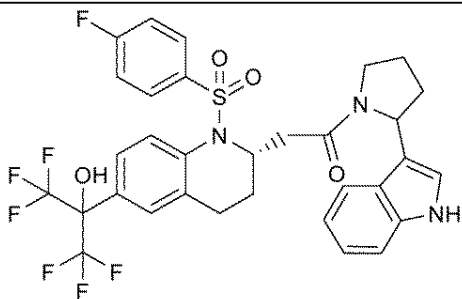
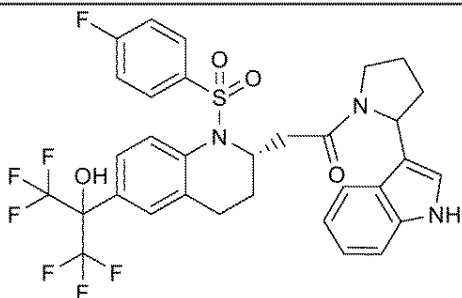
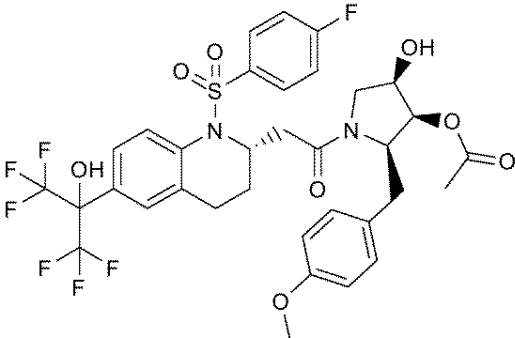
40

【表 3 1】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
226		762.7	1.62	B	763.2
227	ジアステレオマー混合物 	685.6	1.52	B	686.2
228	 ジアステレオマー混合物	626.6	1.59	B	627.1
229		697.1	1.63	B	697.1

【 0 2 0 1 】

【表 3 2】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
230		684.6	1.41	B	685.1
231	 <p>ジアステレオマー 1</p>	683.6	1.72	B	684.0
232	 <p>ジアステレオマー 2</p>	683.6	1.76	B	684.0
233		762.7	1.62	B	763.1

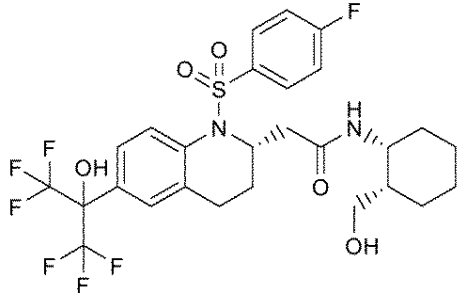
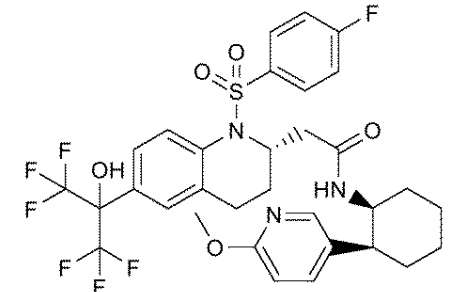
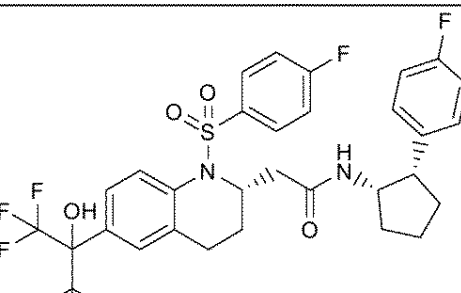
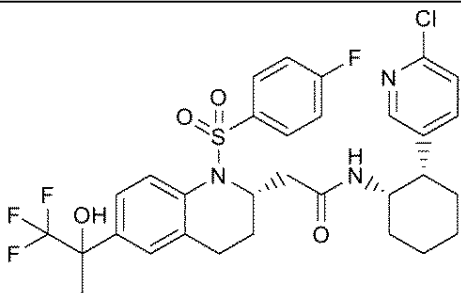
10

20

30

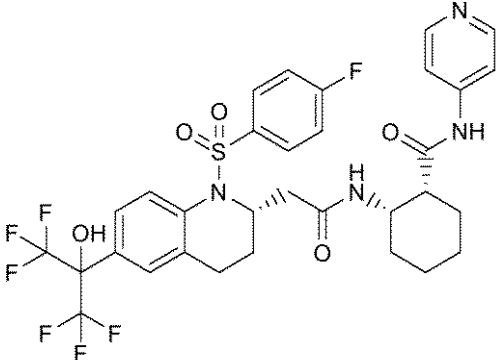
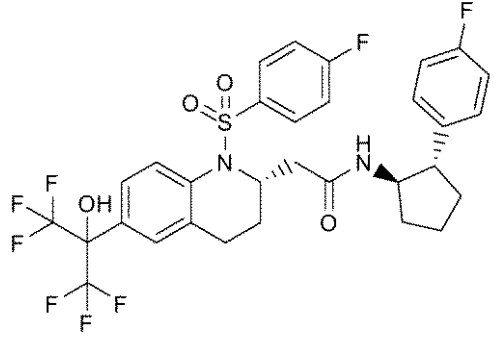
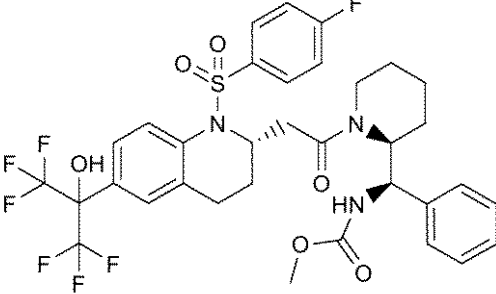
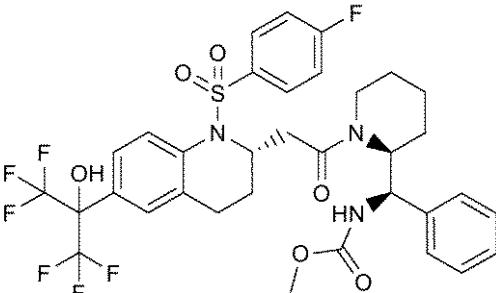
40

【表 3 3】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
234	 ジアステロマー混合物	626.6	1.60	B	627.1
235		703.7	2.03	B	704.3
236		676.6	1.87	B	677.1
237		708.1	1.81	B	708.1

【 0 2 0 2 】

【表 3 4】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
238		716.7	1.56	B	717.2
239		676.6	1.87	B	677.0
240	 <p>ジ⁺アステレオマー 1</p>	745.7	2.12	B	746.3
241	 <p>ジ⁺アステレオマー 2</p>	745.7	2.27	B	746.2

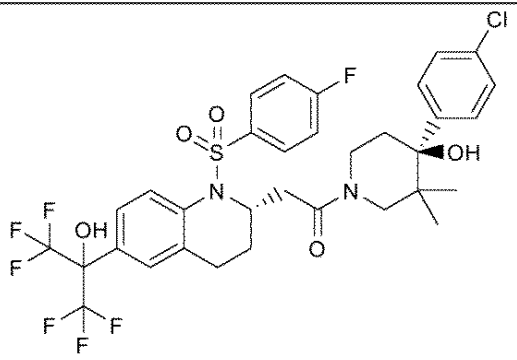
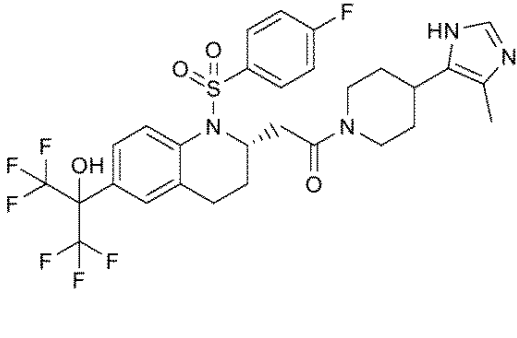
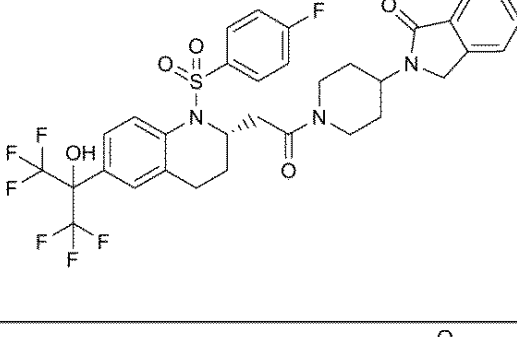
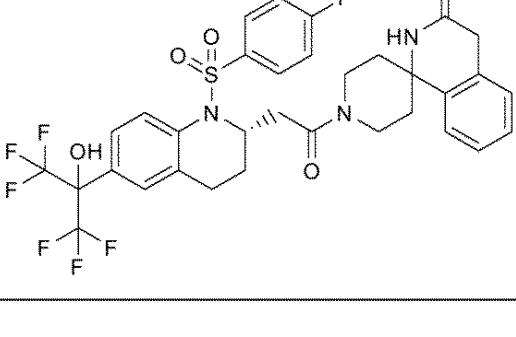
10

20

30

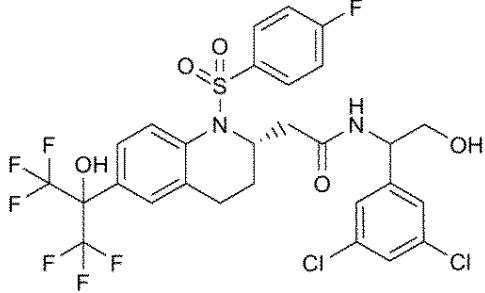
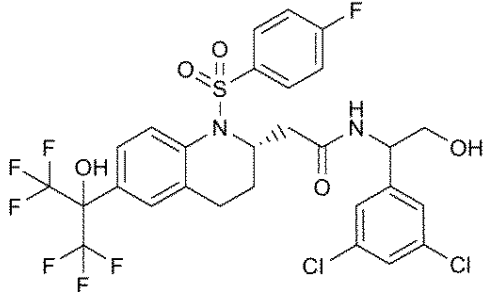
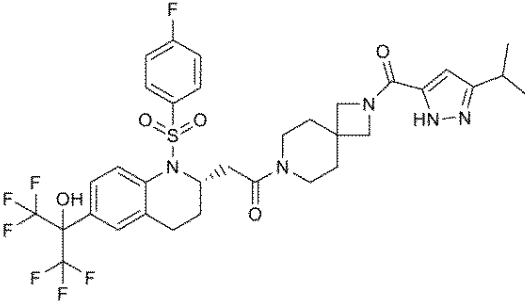
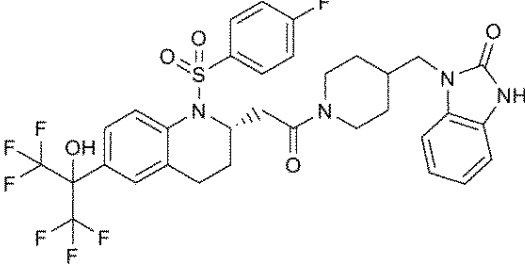
40

【表 3 5】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
242		737.1	1.94	B	737.1
243		662.6	1.34	B	663.1
244		713.7	1.61	B	714.1
245		713.7	1.57	B	714.2

【 0 2 0 3 】

【表 3 6】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
246	 <p>ジ・アステロマー 1</p>	703.5	1.73	B	703.0
247	 <p>ジ・アステロマー 2</p>	703.5	1.75	B	703.0
248		759.7	1.56	B	760.2
249		728.7	1.59	B	729.2

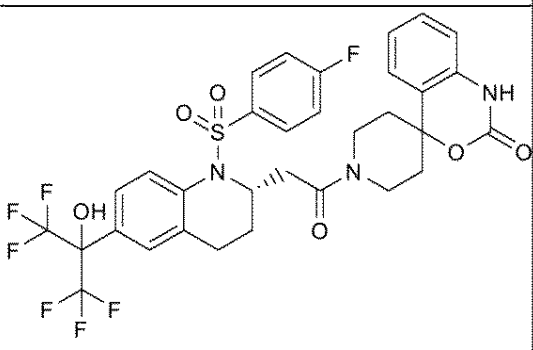
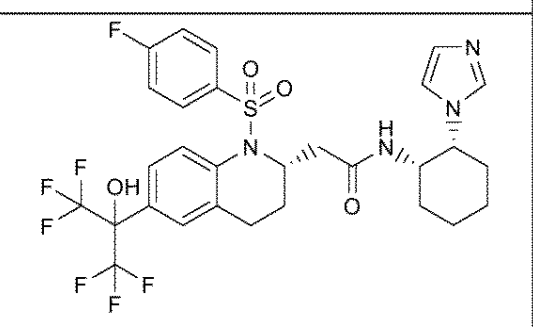
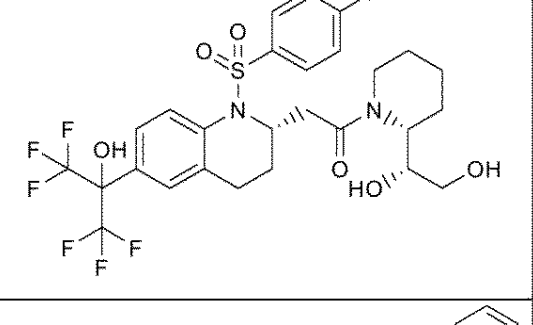
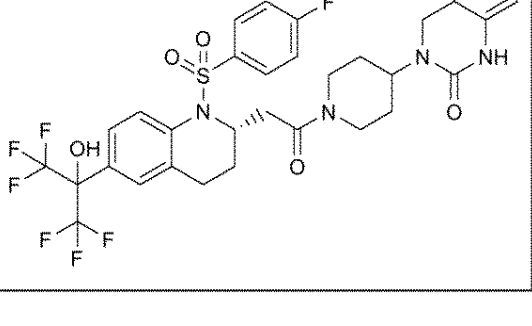
10

20

30

40

【表 3 7】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
250		715.6	1.57	B	716.2
251		662.6	0.98	B	663.1
252		642.6	1.41	B	643.2
253		728.7	1.61	B	729.2

【 0 2 0 4 】

10

203040

【表 3 9】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
258		647.6	1.50	B	648.0
259		599.5	1.43	B	600.1
260		641.6	1.42	B	642.1
261	<p>ジアステレオマー混合物</p>	596.5	1.41	B	597.0
262		585.5	1.37	B	586.0

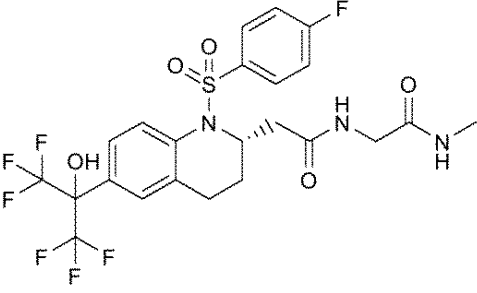
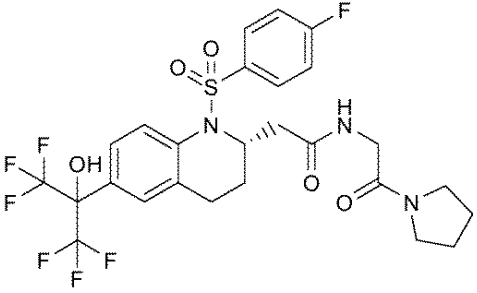
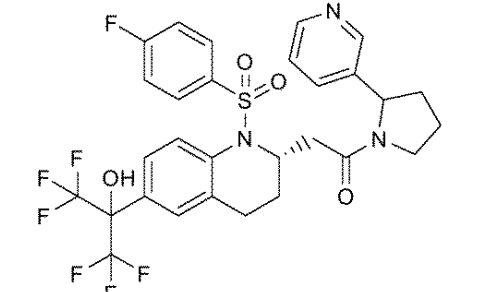
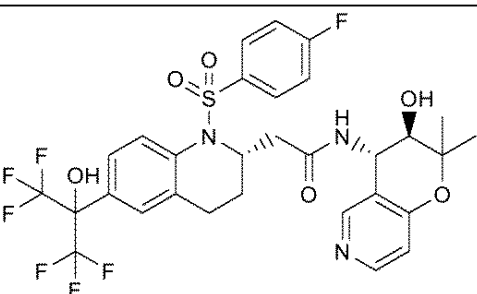
10

20

30

40

【表 4 0】

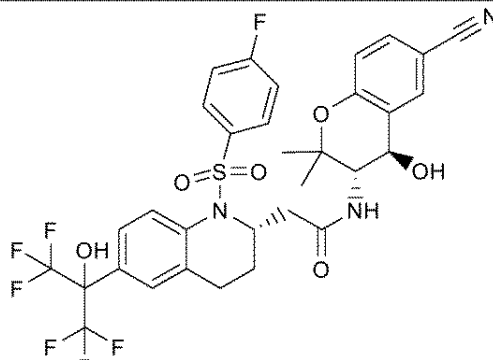
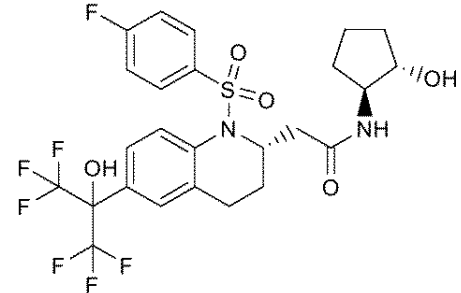
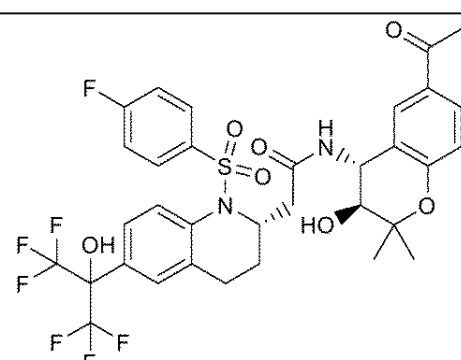
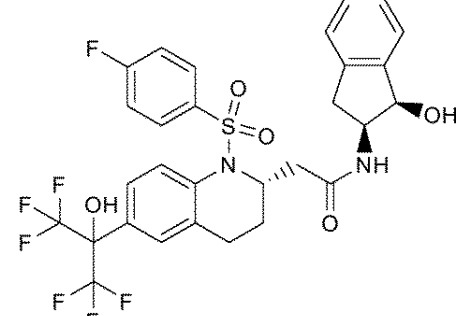
実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
263		585.5	0.94	B	586.0
264		625.6	1.48	B	626.1
265	 ジ・アステロマー混合物	645.6	1.36	I	646.2
266		691.6	1.34	B	692.1

【 0 2 0 5 】

10

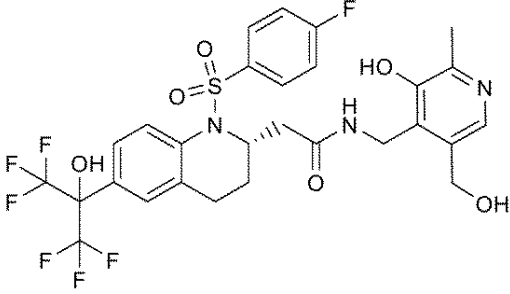
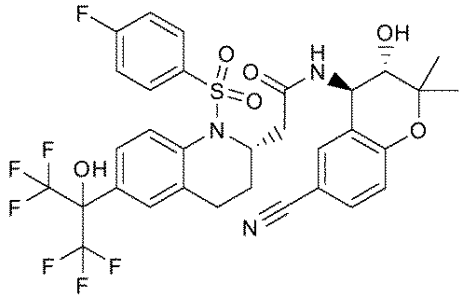
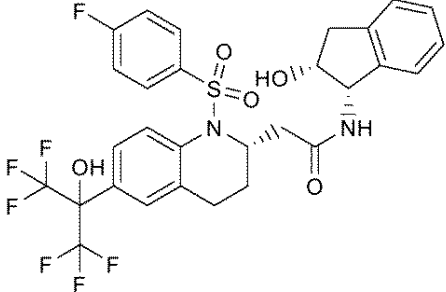
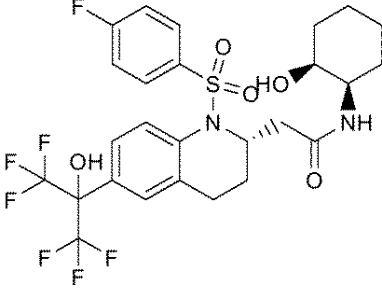
203040

【表 4 2】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
271		715.6	1.99	B	716.1
272		598.5	1.74	B	599.0
273		732.7	1.97	B	733.0
274		646.6	1.92	B	647.0

【 0 2 0 6 】

【表 4 3】

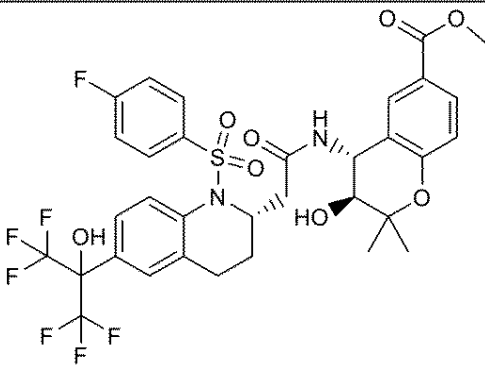
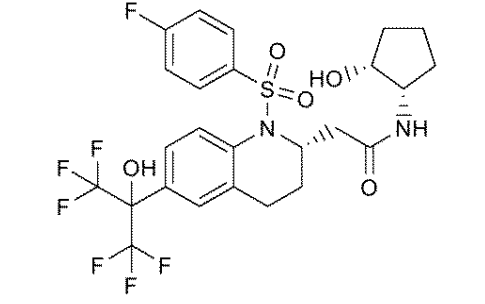
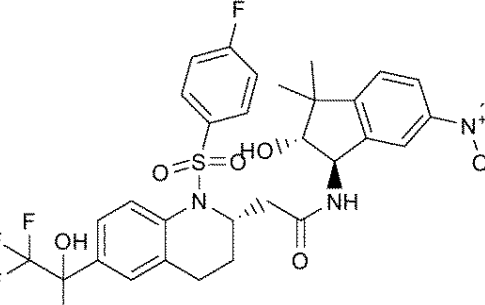
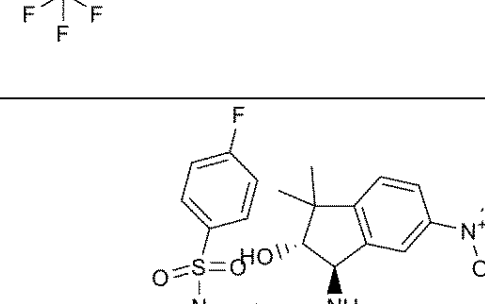
実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
275		665.6	1.55	B	666.0
276		715.6	2.00	B	716.0
277		646.6	1.92	B	647.0
278		612.6	1.82	B	613.0

10

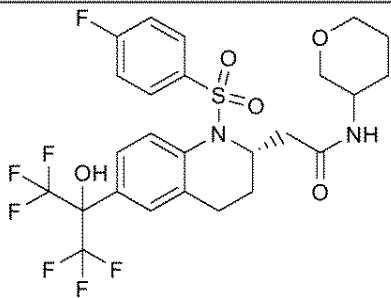
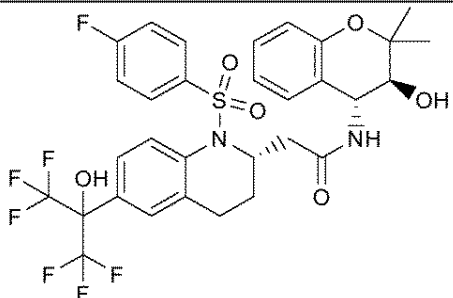
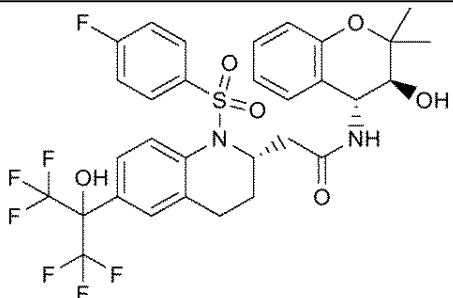
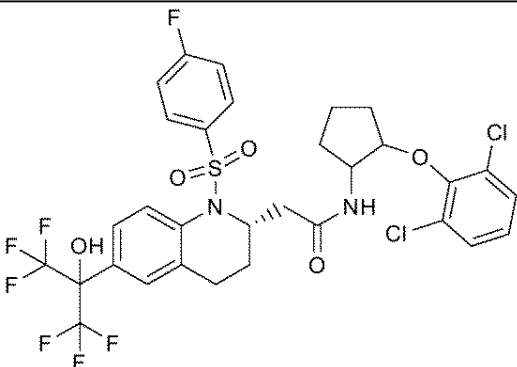
20

30

【表 4 4】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
279		748.7	2.03	B	749.0
280		598.5	1.75	B	599.0
281		719.6	2.03	B	720.1
282		719.6	2.01	B	720.1

【表 4 5】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
283	 <p>ジアステロマー混合物</p>	598.5	1.80	B	599.1
284	 <p>ジアステロマー 1</p>	690.6	2.06	B	691.0
285	 <p>ジアステロマー 2</p>	690.6	2.03	B	691.0
286	 <p>ジアステロマー混合物</p>	743.5	2.39	B	743.0

10

20

30

40

【表 4 6】

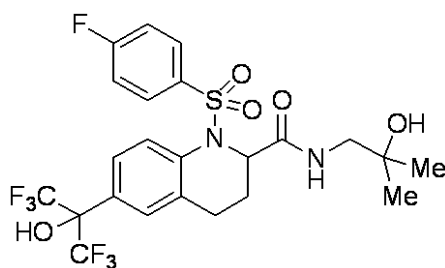
実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
287		612.6	1.81	B	613.0
288		689.7	1.73	B	690.3
289		664.6	1.80	B	665.1

【 0 2 0 8 】

実施例290

(±)1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド

【化 1 9 5】



1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸(中間体4, 20 mg, 0.040

10

20

30

40

50

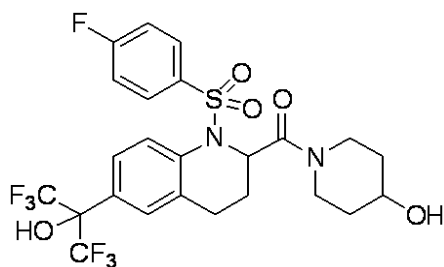
mmol)/DMF(0.6 mL)の溶液に、DIEA(0.021 mL, 0.120 mmol)、BOP(26.5 mg, 0.060 mmol) および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(7.11 mg, 0.080 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で1時間攪拌して、分取HPLC(条件B)により精製して、表題化合物(12.0 mg, 54.6%収率)を得た。生成物は、HPLC保持時間 = 3.12分を示した。カラム：(条件A)；LC/MS M+1 = 573.2. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 7.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.08 (t, J=8.6 Hz, 2H), 4.75 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

【0209】

実施例291

(±)(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メタノン

【化196】



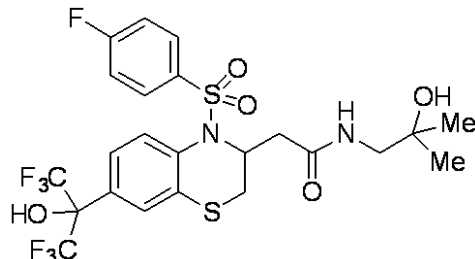
化合物を、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールを、ピペリジン-4-オールで置換することにより、実施例290に概説した方法と同じ方法にて製造した。生成物の収量は、11.4 mg(48.9%収率)であった。生成物は、HPLC保持時間 = 3.20分を示した。カラム：(条件A)；LC/MS M+1 = 585.1. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.84 (td, J=8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39 (td, J=8.8, 3.2 Hz, 2H), 7.35 (br. s., 1H), 5.50 (t, J=6.2 Hz, 1H), 4.83 (br. s., 1H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 3.84 - 3.64 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 1.31 - 1.19 (m, 1H).

【0210】

実施例292

(±)2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アセトアミド

【化197】



(±)2-(4-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-7-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-3-イル)酢酸(中間体5,6 工程F, 10 mg, 0.019 mmol)/DMF(0.6 mL)の溶液に、DIEA(9.82 μl, 0.056 mmol)、BOP(12.44 mg, 0.028 mmol)および1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(3.34 mg, 0.037 mmol)を加えた。得られる混合物を、室温で1時間攪拌して、分取HPLC(条件E)を用いて精製して、表題化合物(3.5 mg, 30.9%収率)を得た。生成物は、HPLC保持時間 = 3.20分を示した。カラム：(条件A)；LC/MS M+1 = 605.1. ¹H NMR (500MHz, メタノール-d₄) 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.14 (t, J=8.7 Hz, 2

10

20

30

40

50

H), 3.17 (s, 2H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.81 (dd, J=13.4, 4.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, J=8.9, 7.4 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H).

【 0 2 1 1 】

以下の表2の実施例を、ラセミ体またはホモキラルの酸(中間体5、6)および適切なアミンを用いて、上記方法と同じ方法で製造した。

【表 4 7】

表 2

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保 持時間 (分)	HPLC 法	MS (M^{+1})
293	 (ジアステレオマー混合物)	630.6	3.15	E	631.1
294		603.6	2.75	E	604.2
295		620.6	3.07	E	621.2
296		620.6	3.06	E	621.1
297		620.6	3.02	E	621.2
298		620.6	3.02	E	621.2

【 0 2 1 2 】

実施例299

(S)-ベンジル ((1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-

10

20

30

40

50

2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メチル)カルバメート

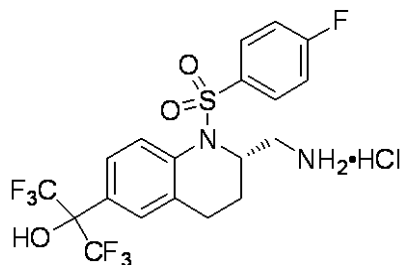
(S)-2-(1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)酢酸(中間体1, 495 mg, 0.960 mmol)/ベンゼン(10 ml)の溶液に、ジフェニルリン酸アジド(317 mg, 1.153 mmol)およびTEA(0.201 mL, 1.441 mmol)を加えて、内容物を、1時間還流加熱した。反応混合物を、RTまで冷却して、ベンジルアルコール(0.120 mL, 1.153 mmol)を加えて、2時間還流加熱した。反応混合物を、RTまで冷却して、飽和NaHCO₃(10 ml)を加えて、内容物を酢酸エチル(100 ml)で抽出して、水、ブラインで洗浄して、乾燥させて(MgSO₄)、減圧濃縮した。残留物を、20~60% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、表題化合物(490 mg, 0.790 mmol, 82%)を得た。LC/MS(M+1): 621.3; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ppm 7.95 - 7.75 (m, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 6H), 7.12 - 6.80 (m, 2H), 5.25 (br. s., 1H), 4.47 - 4.26 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 1H), 1.50 (m, 1H).

【0213】

実施例300

工程A: (S)-2-(2-(アミノメチル)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール, HCl

【化198】

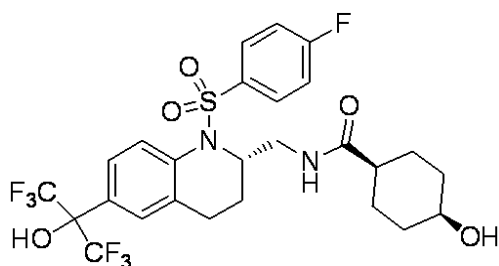


(S)-ベンジル ((1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メチル)カルバメート(実施例299, 470 mg, 0.757 mmol)/MeOH(10 mL)の溶液に、窒素雰囲気下にて、20% パラジウム炭素(40.3 mg, 0.038 mmol)を加えて、内容物をH₂雰囲気(バルーン)下にて4時間攪拌して、濾過した。濾液に、1N HCl水溶液(1 ml)を加えて、内容物を濃縮して、トルエン(2x10 mL)と共に共沸させて、高真空下にて乾燥させて、表題化合物(390 mg, 0.746 mmol, 98%)をHCl塩として得た。LC/MS(M+1): 487.2; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) ppm 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.63 - 7.42 (m, 3H), 7.31 - 7.14 (m, 2H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.57 - 1.45 (m, 1H).

【0214】

工程B: Cis-N-(((S)-1-((4-フルオロフェニル)スルホニル)-6-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)メチル)-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキサミド

【化199】



BOP(16.5 mg, 0.037 mmol)を、(S)-2-(2-(アミノメチル)-1-((4-フルオロフェニル)ス

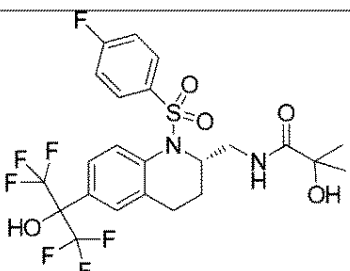
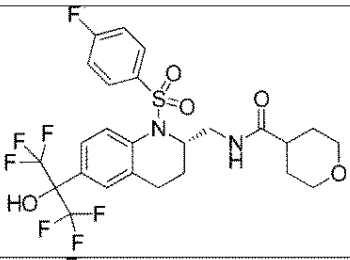
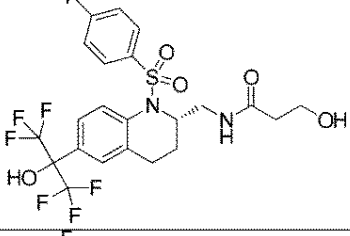
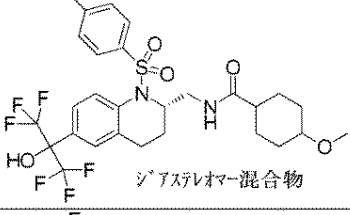
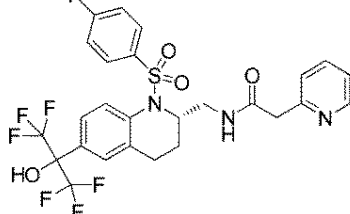
ルホニル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール・HCl(工程A, 15 mg, 0.029 mmol)/ DMF(1ml)の溶液に加え、続いてDIPEA(0.020 mL, 0.115 mmol)およびcis-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸(4.14 mg, 0.029 mmol)にRTで加えて、1時間攪拌した。混合物を、分取HPLC(条件B)により精製して、表題化合物(10.9 mg, 0.018 mmol, 62%)を得た。LC/MS(M+1): 613.3; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃とCD₃ODの1:1の混合物) ppm 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.25 - 6.97 (m, 2H), 4.55 - 4.37 (m, 1H), 4.09 - 3.87 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 1H), 1.97 - 1.67 (m, 6H), 1.67 - 1.43 (m, 5H).

【0215】

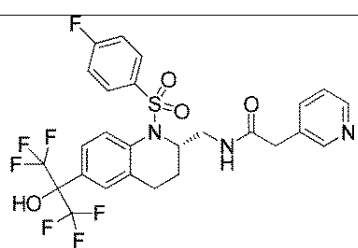
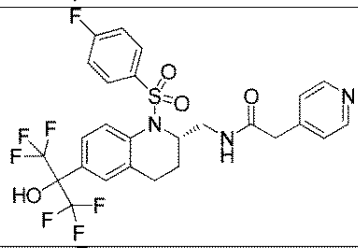
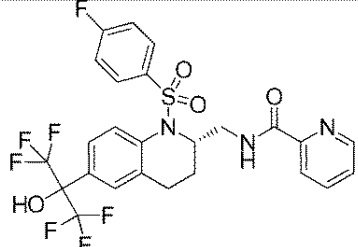
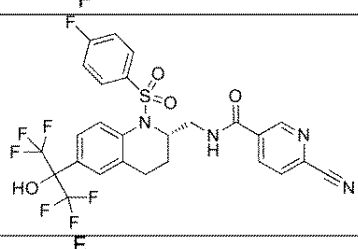
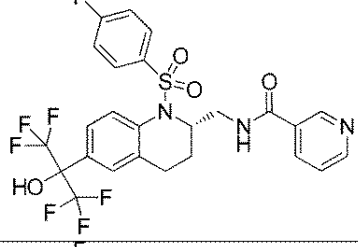
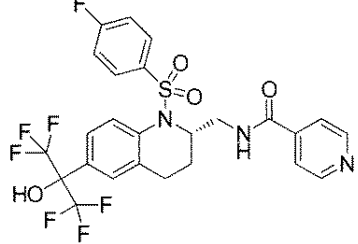
以下の表3の実施例を、ホモキラルなアミン(実施例300, 工程A)および適切な酸を用いて、上記の方法と同じ方法で製造した。

【表48】

表3

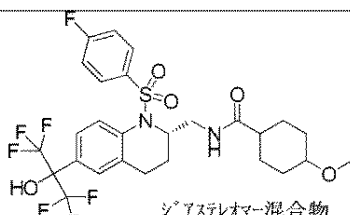
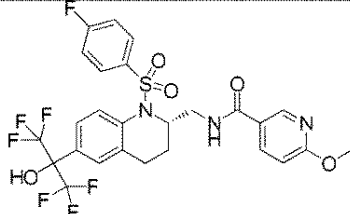
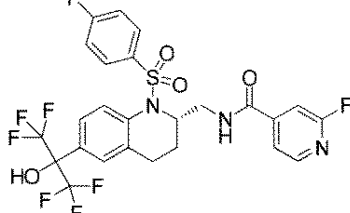
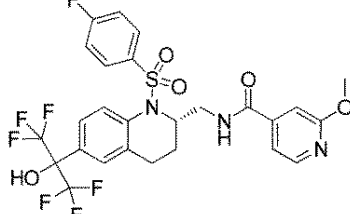
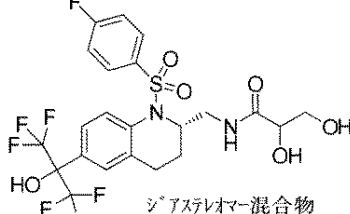
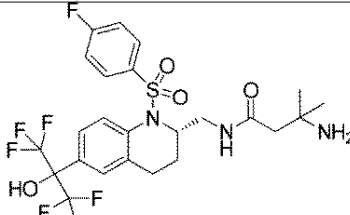
実施例番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
301		572.5	1.71	G	572.3
302		598.5	1.73	G	599.3
303		558.5	1.58	G	559.3
304	 ジアステレオマー混合物	626.6	1.92	G	627.3
305		605.5	1.78	G	606.3

【表 4 9】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
306		605.5	1.74	G	606.3
307		605.5	1.71	G	606.3
308		591.5	1.94	G	592.2
309		616.5	1.88	G	617.2
310		591.5	1.74	G	592.2
311		591.5	1.74	G	592.2

【 0 2 1 6 】

【表 5 0】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
312	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	626.6	1.92	G	627.3
313	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	621.5	2.64	G	622.2
314	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	609.5	2.53	G	610.2
315	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	621.5	1.86	G	622.2
316	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	574.5	1.50	G	575.2
317	 <p>ジアステレオマー混合物</p>	585.5	1.60	G	586.2

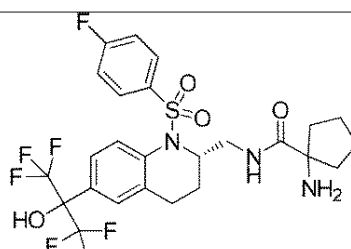
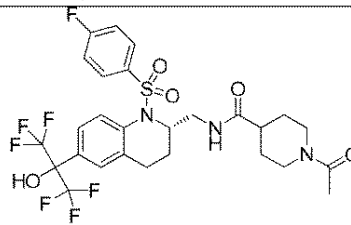
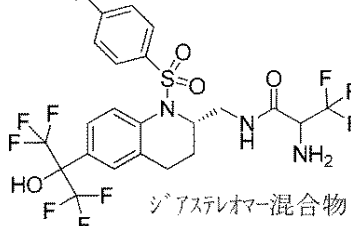
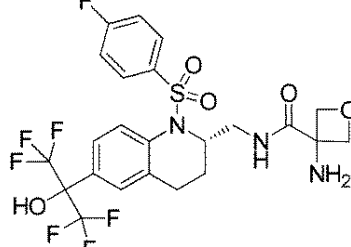
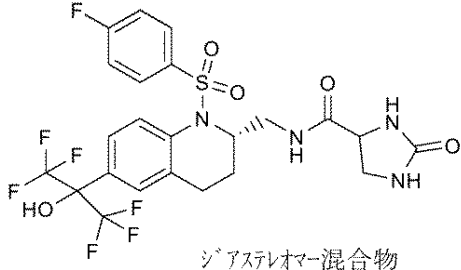
10

20

30

40

【表 5 1】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
318		597.6	1.72	G	598.2
319		639.6	1.62	G	640.2
320	 ジアステロマー混合物	611.5	1.73	G	612.3
321		585.5	1.57	G	586.2
322	 ジアステロマー混合物	598.5	1.46	B	598.9

【 0 2 1 7 】

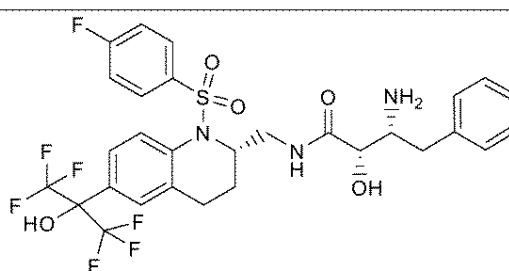
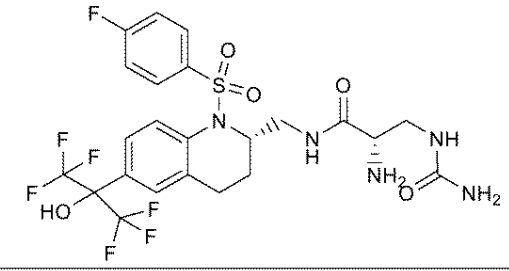
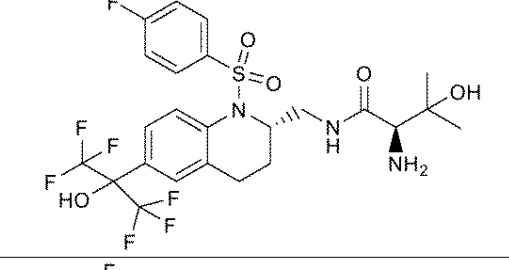
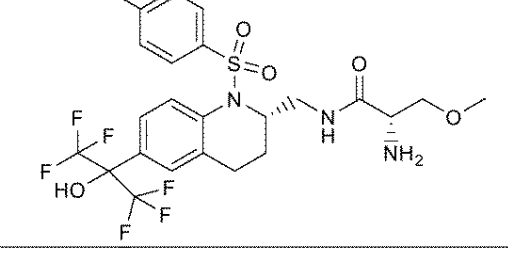
10

20

30

40

【表 5 2】

実施例 番号	構造	MW	HPLC 保持時間 (分)	HPLC 法	MS (M ⁺)
323		663.6	1.67	B	664.2
324		615.5	1.40	B	616.0
325		601.5	1.54	I	602.0
326		587.5	1.55	I	588.0

【 0 2 1 8 】

一般的なROR SPA結合アッセイ

リガンド候補とROR との結合は、シンチレーションプロキシミティアッセイ(SPA)の結合アッセイを用いて、³H]25-ヒドロキシコレステロールとの競合により計測した。N末端Hisタグを付けたヒトROR のリガンド結合ドメイン(A262-S507)は、E. coliで発現され、ニッケルアフィニティークロマトグラフィーを用いて精製された。50nM ROR (A262-S507)を、種々の濃度の試験化合物/PBS緩衝液(0.5% 脂肪酸不含BSAを含有する)と共に室温で15分間インキュベートした。その後、10nMの³H]25-ヒドロキシコレステロールを添加して、この反応を15分間インキュベートした。Ysi 銅 HIS-TAG SPA Beads (Perkin Elmer)(4mg/mL)を加えて、混合物を30分間インキュベートした。この反応を、MicroBeta Trilux scintillation plate reader(Perkin Elmer)にて読み出した。IC₅₀値を、³H]25-ヒドロキシコレステロールの結合の阻害%から算出した。

ROR 結合アッセイにおける本発明の化合物のIC₅₀値を以下に示した。

【 0 2 1 9 】

10

20

30

40

【表 5 3】

実施例 #	RORgt 結合IC50, nM
1	16.67
2	48.51
3	29.30
4	71.11
5	24.31
6	34.55
7	25.81
8	55.77
9	24.44
10	31.00
11	62.86
12	124.30
13	59.10
14	22.13
15	17.40
16	47.60
17	109.80
18	188.70
19	102.70
20	116.60
21	14.40
22	51.52
23	68.99
24	28.55

10

20

30

【表 5 4】

実施例 #	RORgt 結合IC50, nM
25	30.82
26	44.98
27	50.64
28	28.04
29	57.14
30	54.21
31	167.20
32	33.02
33	29.64
34	26.65
35	26.19
36	32.75
37A	27.82
37B	20.71
38	41.62
39A	193.20
39B	148.70
40	52.32
41	23.69
42	11.84
43	20.62
44	63.39
45	99.87
46	19.24
47	16.13
48	47.04
49	80.14
50	19.55
51	23.24
52	49.86
53	43.01
54	75.25
55	42.78
56	28.53
57	25.25
58	41.20

10

20

30

40

【表 5 5】

実施例 #	RORgt 結合 IC ₅₀ , nM
59	46.67
60	588.30
61	33.31
62	10.09
63	12.23
64	23.66
65	21.61
66	39.83
67	52.10
68	45.49
69	50.99
70	58.11
71	46.04
72	35.81
73	45.43
74	40.83
75	36.07
76	23.00
77	49.00
78	37.26
79	136.70
80	21.30
81	52.81
82	288.50
83	43.84
84	69.75
85	306.50
86	10.79
87	24.39
88	25.51
89	66.59
90	109.50
91	19.62
92	20.19
93	68.82
94	17.07

10

20

30

40

【表 5 6】

実施例 #	RORgt 結合IC50, nM
95	14.79
96	48.37
97	84.67
98	161.50
99	71.50
100	51.14
101	27.95
102	32.91
103	12.90
104	44.63
105	180.80
106	33.55
107	208.80
108	118.30
109	48.23
110	103.10
111	184.90
112	268.70
113	45.81
114	99.87
115	
116	26.48
117	64.22
118	149.40
119	70.00
120	14.79
121	16.90
122	69.17
123	42.66
124	41.68
125	22.96
126	40.38
127	42.88
129	12.98
130	41.71
131	35.79

10

20

30

40

【表 5 7】

実施例 #	RORgt 結合IC ₅₀ , nM
132	39.22
133	34.58
134	73.61
135	80.00
136	1560.00
137	50.00
138	100.00
140	90.00
141	120.00
142	70.00
143	70.00
144	170.00
145	2590.00
146	40.00
147	150.00
148	70.00
149	110.00
150	220.00
151	250.00
152	50.00
153	24.52
154	33.73
155	10.04
156	25.66
157	30.26
158	110.20
159	28.82
160	144.90
161	26.95
162	41.60
163	12.37
164	366.30
165	18.81
168	24.76
169	44.71
170	24.77

10

20

30

40

【表 5 8】

実施例 #	RORgt 結合IC ₅₀ , nM
171	49.67
172	17.03
173	30.01
174	143.80
175	10.32
176	22.22
177	192.20
178	29.33
179	124.70
180	37.81
182	32.00
183	19.89
184	18.92
185	52.37
186	73.30
187	18.92
188	20.97
189	43.93
190	161.70
191	30.89
192	110.30
193	26.34
194	16.12
195	35.04
197	55.98
198	35.03
199	30.60
200	34.36
201	118.20
202	65.47
203	27.28
204	40.24
205	55.74
207	45.87
208	95.29
209	19.88

10

20

30

40

【 0 2 2 2 】

【表 5 9】

実施例 #	RORgt 結合IC50, nM
210	46.90
211	35.27
212	68.07
213	30.72
214	46.93
215	51.15
216	76.48
217	31.08
218	29.53
219	67.10
220	29.86
221	17.81
222	44.71
223	20.12
224	16.94
225	17.68
226	28.68
227	16.39
228	33.74
229	64.39
230	111.10
231	53.52
232	47.54
233	22.16
234	23.18
235	41.24
236	18.91
237	63.60
238	26.04
239	33.68
240	42.19
241	61.52
242	26.07
243	23.56
244	65.06
245	59.35

10

20

30

40

【表 6 0】

実施例 #	RORgt 結合IC50, nM
246	66.06
247	25.28
248	57.29
249	89.10
250	31.19
251	40.11
252	16.46
253	172.20
254	14.45
255	56.62
256	34.67
257	32.97
258	41.85
259	25.44
260	17.35
261	22.52
262	23.85
263	49.28
264	28.49
265	47.41
266	83.74
267	30.37
268	37.38
269	198.70
270	21.87
271	50.51
272	31.86
273	104.00
274	29.36
275	71.01
276	100.20
277	54.76
278	24.26
279	137.10
280	23.14
281	49.15

10

20

30

40

【表 6 1】

実施例 #	RORgt 結合IC50, nM
282	17.36
283	36.30
284	116.40
285	107.50
286	170.10
287	68.38
288	112.40
289	71.92
290	579.40
291	182.00
292	16.87
293	46.67
294	178.70
295	24.35
296	69.69
297	35.59
298	133.90
299	260
300	70
301	40
302	40
303	70
304	30
305	140
306	190
307	30
308	80
309	50
310	60
311	30
312	
313	130
314	30

10

20

30

40

【表 6 2】

実施例#	RORgt 結合 IC ₅₀ , nM
315	70
316	40
317	70
318	100
319	80
320	20
321	20
322	60
323	60
324	20
325	80
326	100

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 3
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 491/056 (2006.01)	C 0 7 D 491/056	
C 0 7 D 498/10 (2006.01)	C 0 7 D 498/10	A
C 0 7 D 491/20 (2006.01)	C 0 7 D 491/20	
C 0 7 D 491/044 (2006.01)	C 0 7 D 491/044	
C 0 7 D 493/08 (2006.01)	C 0 7 D 493/08	A
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 H
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 279/16 (2006.01)	C 0 7 D 498/10	Z
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 491/052	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	C 0 7 D 279/16	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/537 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
A 6 1 K 31/54 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
	A 6 1 K 31/537	
	A 6 1 K 31/54	

(72)発明者 ティ・ジー・ムラリ・ダール

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

(72)発明者 ジンウー・ドワン

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

(72)発明者 ホア・ゴン

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

(72)発明者 ピン・ジアン

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

(72)発明者 ジョンホイ・ルー

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

(72)発明者 デイビッド・エス・ワインスタイン
アメリカ合衆国 08543 ニュージャージー州プリンストン、ルート 206 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、プリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第 2012/064744 (WO, A1)
国際公開第 2013/064231 (WO, A1)
国際公開第 2011/107248 (WO, A1)
国際公開第 2007/050425 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY(STN)