

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-529721

(P2018-529721A)

(43) 公表日 平成30年10月11日(2018.10.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/16 (2006.01)	C07D 207/16 CSP	4C063
A61K 31/401 (2006.01)	A61K 31/401	4C069
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	4C086
A61K 31/4439 (2006.01)	A61K 31/4439	
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 240 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-516461 (P2018-516461)	(71) 出願人	511230406 バイオクリスト ファーマスーティカルズ 、インコーポレイテッド BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC. アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 7703 ダーラム エンペラー プール ヴァード 4505
(86) (22) 出願日	平成28年9月30日 (2016. 9. 30)	(74) 代理人	100073184 弁理士 柳田 征史
(85) 翻訳文提出日	平成30年5月25日 (2018. 5. 25)	(74) 代理人	100175042 弁理士 高橋 秀明
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/054619		
(87) 国際公開番号	W02017/059178		
(87) 国際公開日	平成29年4月6日 (2017. 4. 6)		
(31) 優先権主張番号	62/235, 754		
(32) 優先日	平成27年10月1日 (2015. 10. 1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

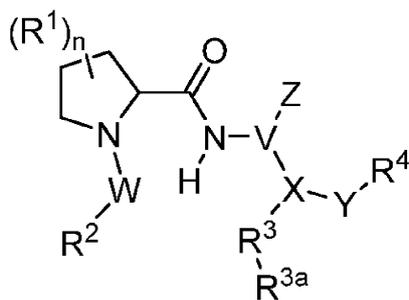
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト血漿カリクレイン阻害剤

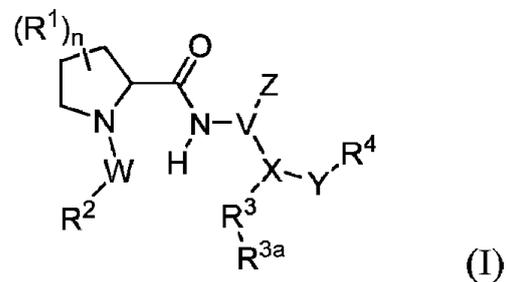
(57) 【要約】

式 I の化合物及びその薬学的に許容される塩が開示される。本化合物は、血漿カリクレインの阻害剤である。少なくとも 1 つの本発明の化合物を含む薬学的組成物、ならびに望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患及び病態の治療及び予防における、本発明の化合物及び組成物の使用を伴う方法もまた提供される。

【化 1】



(I)



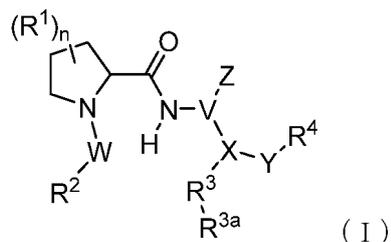
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) によって表される化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

【化 1】



10

式中、各出現に関して独立して、

R^1 が、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、アルキル、アリーール、アラルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアラルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NHC(O)R^c$ 、または $-NR^cC(O)R^d$ を表すか、あるいは R^1 の 2 つのジェミナル出現が、それらが結合する炭素と一緒にあって、 $-C(O)-$ を表すか、あるいは R^1 の 2 つのビシナルもしくはジェミナル出現が、一緒にあって、任意選択で置換された縮合またはスピロ環式炭素環式もしくは複素環式環を形成し、

W が、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^c)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-C(O)-$ 結合であり、

R^2 が、任意選択で置換されたアリーール、ヘテロアリーール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル)、または (ヘテロシクロアルキル)アルキルを表し、

V が、任意選択で置換されたアリーールまたはヘテロアリーールを表し、

Z が、存在しないか、またはハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NHC(O)R^c$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-OS(O)_p(R^c)$ 、 $-NHS(O)_p(R^c)$ 、及び $-NR^cS(O)_p(R^c)$ からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基を表し、

X が、 $-C(NH_2)-$ 、 $-C(NH(R^c))-$ 、 $-C(NR^cR^d)-$ 、 $-C(NHS(O)_pR^c)-$ 、 $-C(NHC(O)R^c)-$ 、 $-C(NHC(O)NH_2)-$ 、 $-C(NHC(O)NHR^c)-$ 、 $-C(NHC(O)NR^cR^d)-$ 、 $-C(OH)-$ 、 $-C(O(アルキル))-$ 、 $-C(N_3)-$ 、 $-C(CN)-$ 、 $-C(NO_2)-$ 、 $-C(S(O)_nR^a)-$ 、 $-C[-C(=O)R^c]-$ 、 $-C[-C(=O)NR^cR^d]-$ 、 $-C[-C(=O)SR^c]-$ 、 $-C[-S(O)R^c]-$ 、 $-C[-S(O)_2R^c]-$ 、 $-C[S(O)(OR^c)]-$ 、 $-C[-S(O)_2(OR^c)]-$ 、 $-C[-SO_2NR^cR^d]-$ 、 $-C(ハロゲン)-$ 、 $-C(アルキル)-$ 、 $-C((シクロアルキル)アルキル)-$ 、 $-C(アルケニル)-$ 、 $-C(アルキニル)-$ 、または $-C(アラルキル)-$ を表し、

R^3 が、任意選択で置換されたアリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

R^{3a} が、存在しないか、またはハロ、ヒドロキシ、アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、アリーールオキシ、アミノ、アミノアルキル、 $-C(O)NH_2$ 、シアノ、 $-NHC(O)アルキル$ 、 $-SO_2アルキル$ 、 $-SO_2NH_2$ 、シクロアルキル、 $-(CH_2)_rOR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_rNR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_rC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^cR^d$ 、 $-C(=NR^a)NR^cR^d$ 、 $-NHC(=NR^a)NR^cR^d$ 、 $-N$

20

30

40

50

$R^a R^b$ 、 $-SO_2 NR^c R^d$ 、 $-NR^a SO_2 NR^c R^d$ 、 $-NR^a SO_2$ アルキル、
 $-NR^a SO_2 R^a$ 、 $-S(O)_p R^a$ 、 $-(CF_2)_r CF_3$ 、 $-NHCH_2 R^a$ 、
 $OCH_2 R^a$ 、 $-SCH_2 R^a$ 、 $-NH(CH_2)_2 (CH_2)_r R^a$ 、 $-O(CH_2)_2 (CH_2)_r R^a$ 、もしくは $-S(CH_2)_2 (CH_2)_r R^a$ からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基を表し、

Y が、結合を表すか、あるいは $-Y-R^4$ が、任意選択で置換された - アルキレン - R^4 、
 $-CH_2 C(O)-R^4$ 、 $-CH_2 NH-R^4$ 、 $-CH_2 N(アルキル)-R^4$ 、 $-C R^a R^b -R^4$ 、 $-NH-R^4$ 、 $-NHCH_2 -R^4$ 、 $-NHC(O)-R^4$ 、 $-N(アルキル)-R^4$ 、
 $-N(アルキル)CH_2 -R^4$ 、 $-N((CH_2)_2 OH)-R^4$ 、 $-N((シクロアルキル)アルキル)R^4$ 、 $-ヘテロシクリル-R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-OCH_2 -R^4$ 、
 $-OC(O)-R^4$ 、 $-OC(O)NR^a R^b$ 、 $-SCH_2 R^4$ 、または $-SR^4$ を表し、

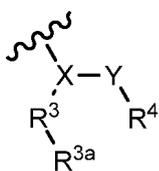
R^4 が、水素、ヒドロキシ、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、 $-CH_2 OH$ 、 $-CH(アルキル)OH$ 、
 $-CH(NH_2)CH(アルキル)_2$ 、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、
 $-CH_2 S(アルキル)$ 、アミノ、もしくはシアノ、または Z を担持する環の 4 位で縮合して、任意選択の置換基を伴う 5 ~ 7 員複素環式環を形成する、
 $-(CR^a R^b)_r (CR^a R^b)_p -$ を表すか、あるいは

R^3 がフェニルである場合、 R^4 が、フェニル上の X に対してオルト位で縮合する、 $-NR^a -$ を表し得、

各 R^a 及び R^b が、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、(シクロアルキル)アルキル、
 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)NR^c R^d$ 、 $-C(=O)SR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2 R^c$ 、 $-S(O)(OR^c)$ 、または $-SO_2 NR^c R^d$ であり、

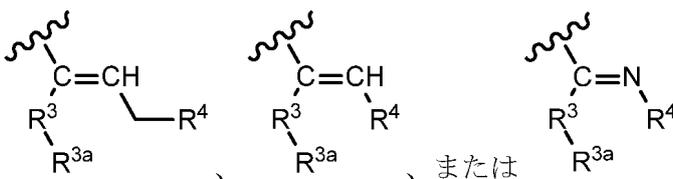
R^c 及び R^d が、各出現に関して独立して、任意選択で置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、
 ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、
 ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、 $-C(O)$ アルキル、または $-S(O)_p (アルキル)$ を表すか、
 あるいは R^c 及び R^d が、一緒になって、任意選択で置換された複素環式環を形成し得、

【化 2】



が、

【化 3】



を表し得、

r が、0、1、2、または 3 であり、

n は、0 ~ 6 の整数であり、

p が、0、1、または 2 である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R^1 が、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、アルキル、アリー

10

20

30

40

50

ル、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OC(O)R^c$ 、 $-NH C(O)R^c$ 、または $-NR^c C(O)R^d$ を表すか、あるいは R^1 の2つのジェミナル出現が、それらが結合する炭素と一緒にあって、 $-C(O)-$ を表すか、あるいは R^1 の2つのビシナルまたはジェミナル出現が、一緒にあって、任意選択で置換された縮合またはスピロ環式炭素環式もしくは複素環式環を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 が、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、または $-OC(O)R^c$ を表す、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

n が1である、請求項3に記載の化合物。

10

【請求項5】

R^1 が $-OH$ または $-OR^c$ を表す、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 が $-OR^c$ を表す、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^1 が $-O((C_1 - C_6)$ アルキル)を表す、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R^1 が $-OC(O)R^c$ を表す、請求項4に記載の化合物。

【請求項9】

R^1 が $-OC(O)((C_1 - C_6)$ アルキル)を表す、請求項8に記載の化合物。

20

【請求項10】

R^1 が $-NH_2$ を表す、請求項4に記載の化合物。

【請求項11】

R^1 が $(C_1 - C_6)$ アルキルを表す、請求項4に記載の化合物。

【請求項12】

n が2である、請求項3に記載の化合物。

【請求項13】

前記 R^1 の2つの出現がジェミナルである、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

R^1 の一方の出現が $-OH$ または $-OR^c$ を表し、 R^1 の他方の出現がアリールまたはヘテロアリールを表す、請求項13に記載の化合物。

30

【請求項15】

R^1 の一方の出現が $-OH$ または $-OR^c$ を表し、 R^1 の他方の出現がハロアルキルを表す、請求項13に記載の化合物。

【請求項16】

R^1 の両方の出現がハロである、請求項13に記載の化合物。

【請求項17】

前記 R^1 の2つのジェミナル出現が、それらが結合する炭素と一緒にあって、 $-C(O)-$ を表す、請求項13に記載の化合物。

【請求項18】

前記 R^1 の2つの出現がビシナルであり、前記 R^1 の2つのビシナル出現が、一緒にあって、任意選択で置換された縮合炭素環を形成する、請求項12に記載の化合物。

40

【請求項19】

n が0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

W が $-C(O)NH-$ または $-C(O)N(R^c)-$ である、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項21】

R^2 が、任意選択で置換されたアリールまたはヘテロアリールを表す、請求項20に記載の化合物。

50

【請求項 2 2】

R² が、-OH、ハロ、-NH₂、-NH(C₁-C₆)アルキル)、-N(C₁-C₆)アルキル)₂、-CN、-NO₂、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)O(C₁-C₆)アルキル、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆)アルキル、及び-C(O)N(C₁-C₆)アルキル)₂ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって置換されるアリールまたはヘテロアリールを表す、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R² が (ハロ)アリールまたは (ハロ)ヘテロアリールを表す、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

W が -C(O)- である、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R² が、任意選択で置換されたアラルキルまたはヘテロアラルキルを表す、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

V が、任意選択で置換されたアリールを表す、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

Z が、ハロ、ハロアルキル、-NO₂、及び-CN からなる群から独立して選択される 1 以上以上の置換基を表す、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

Z がハロの一例を表す、請求項 2 7 の化合物。

【請求項 2 9】

Z がフルオロの一例を表す、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

Z が存在しない、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

X が、-C(NH₂)-、-C(NH(R^c))-、-C(NR^cR^d)-、-C(NHS(O)_pR^c)-、-C(NHC(O)R^c)-、-C(NHC(O)NH₂)-、-C(NHC(O)NHR^c)-、または -C(NHC(O)NR^cR^d)- を表す、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

X が、-C(NH₂)-、-C(NH(R^c))-、-C(NR^cR^d)-、-C(NHS(O)_pR^c)-、-C(NHC(O)R^c)-、または -C(NHC(O)NHR^c)- を表す、請求項 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

X が -C(NH₂)- を表す、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

X が -C(NH(R^c))- を表す、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

X が -C(NH(シクロアルキル)アルキル)- を表す、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

X が -C(NH(C₁-C₆)アルキル)- を表す、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

X が -C(NHS(O)_pR^c)- を表す、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

X が -C(NHS(O)_p(C₁-C₆)アルキル)- を表し、式中、p が 1 または 2 である、請求項 3 7 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

X が -C(NHS(O)_p(C₁-C₆)アルキル)- を表し、式中、p が 1 または 2 である、請求項 3 7 に記載の化合物。

X が -C(NHS(O)_p(C₁-C₆)アルキル)- を表し、式中、p が 1 または 2 である、請求項 3 7 に記載の化合物。

X が -C(NHS(O)_p(C₁-C₆)アルキル)- を表し、式中、p が 1 または 2 である、請求項 3 7 に記載の化合物。

X が -C(NHS(O)_p(C₁-C₆)アルキル)- を表し、式中、p が 1 または 2 である、請求項 3 7 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

Xが $-C(NHC(O)NHR^c)-$ を表す、請求項32に記載の化合物。

【請求項40】

Xが、任意選択で置換された $-C(NHC(O)NH(\text{アリール}))-$ または $C(NHC(O)NH(\text{ヘテロアリール}))-$ を表す、請求項39に記載の化合物。

【請求項41】

Xが $-C(NHC(O)R^c)-$ を表す、請求項32に記載の化合物。

【請求項42】

Xが $-C(NHC(O)((C_1-C_6)\text{アルキル}))-$ を表す、請求項41に記載の化合物。

【請求項43】

R^3 が、任意選択で置換されたアリールまたはヘテロアリールを表す、請求項1~41に記載の化合物。

【請求項44】

R^3 が、任意選択で置換されたヘテロアリールを表す、請求項43に記載の化合物。

【請求項45】

R^3 がピリジルを表す、請求項44に記載の化合物。

【請求項46】

R^3 が、任意選択で置換されたアリールを表す、請求項43に記載の化合物。

【請求項47】

R^3 が、 $-CN$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 (C_1-C_6) アルキル、及び (C_1-C_6) ハロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって任意選択で置換されたフェニルを表す、請求項46に記載の化合物。

【請求項48】

R^{3a} が、存在しないか、またはハロ、アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)NH_2$ 、シアノ、 $-NHC(O)$ アルキル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^cR^d$ 、 $-C(=NR^a)NR^cR^d$ 、 $-NHC(=NR^a)NR^cR^d$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-NR^aSO_2NR^cR^d$ 、 $-NR^aSO_2$ アルキル、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、もしくは $-(CF_2)_rCF_3$ を表す、請求項1~46のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項49】

Yが結合を表す、請求項1~48のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項50】

R^4 がHを表す、請求項1~49のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項51】

R^4 が(シクロアルキル)アルキルを表す、請求項1~49のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項52】

R^4 が(シクロプロピル) (C_1-C_6) アルキルを表す、請求項51に記載の化合物。

【請求項53】

以下の表

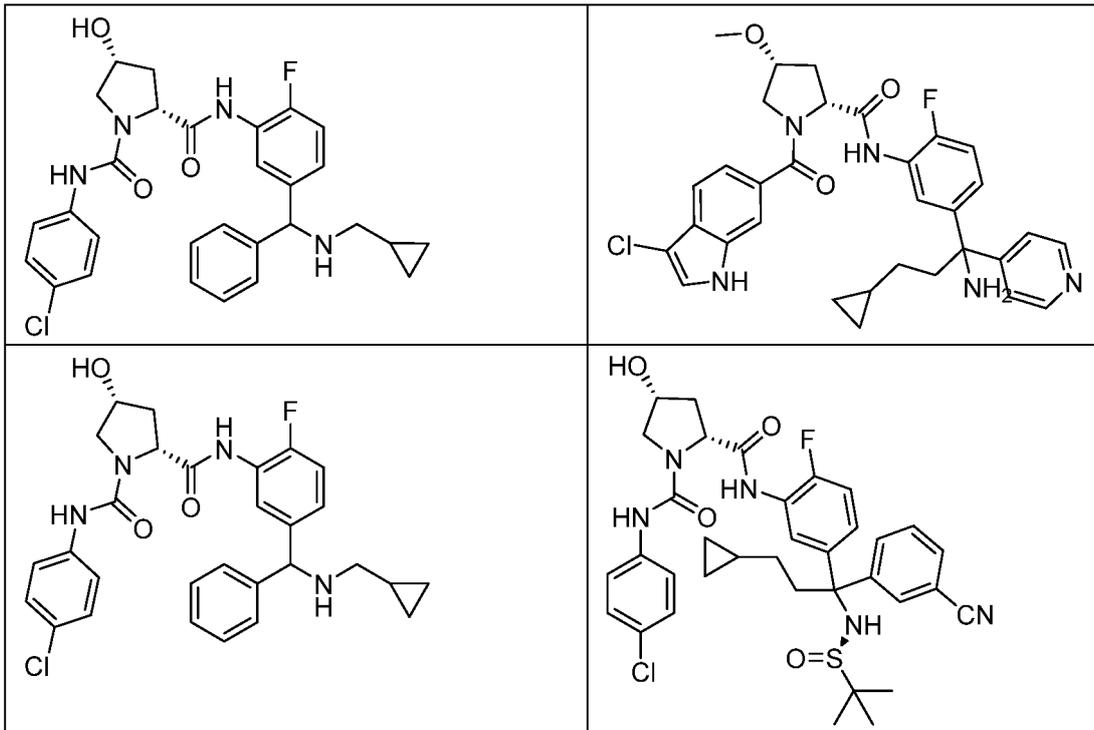
10

20

30

40

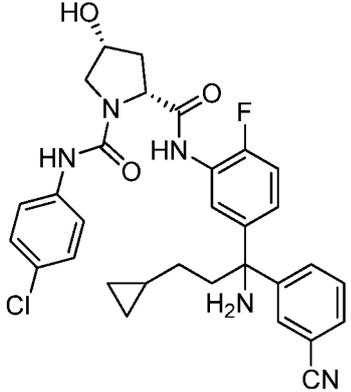
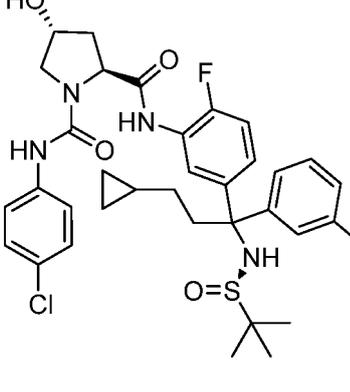
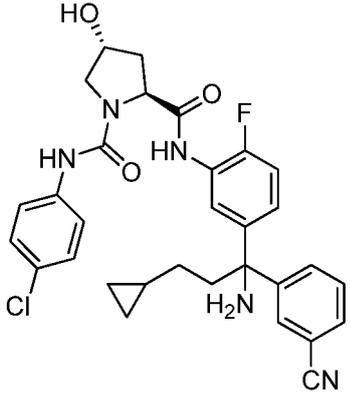
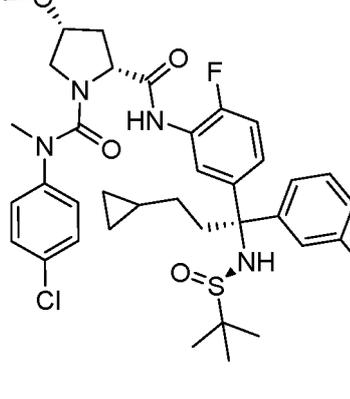
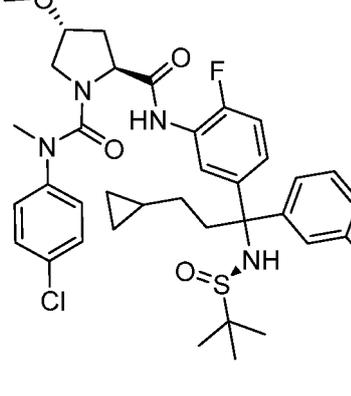
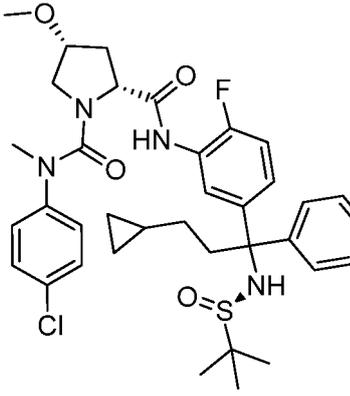
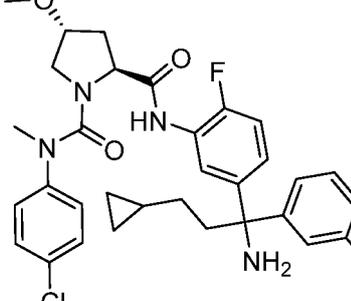
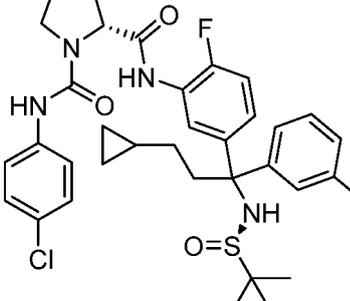
【表 1 - 1】



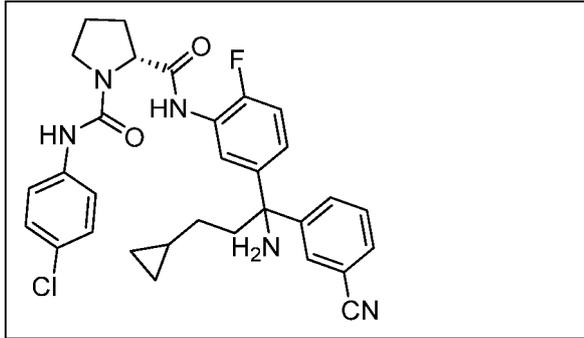
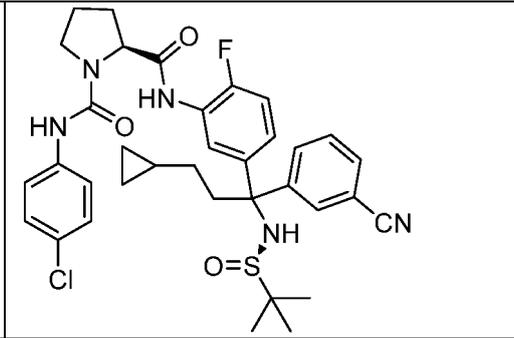
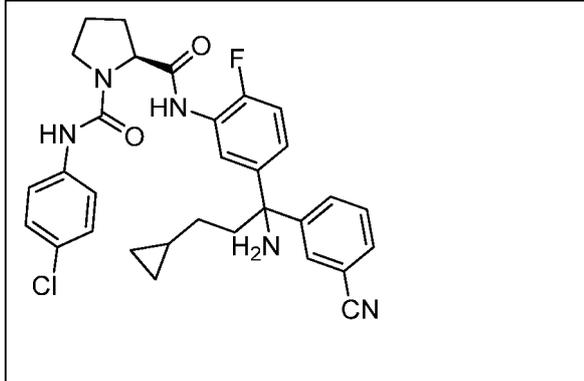
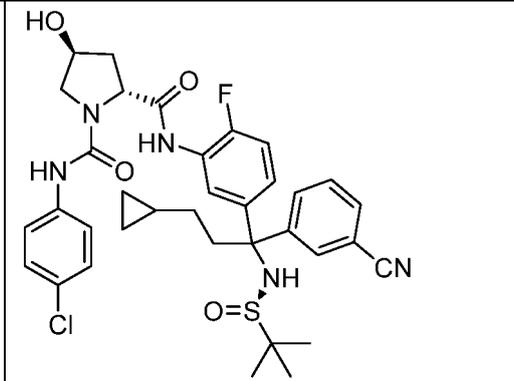
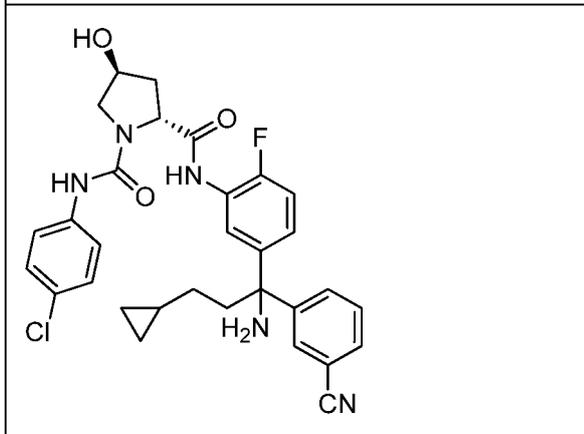
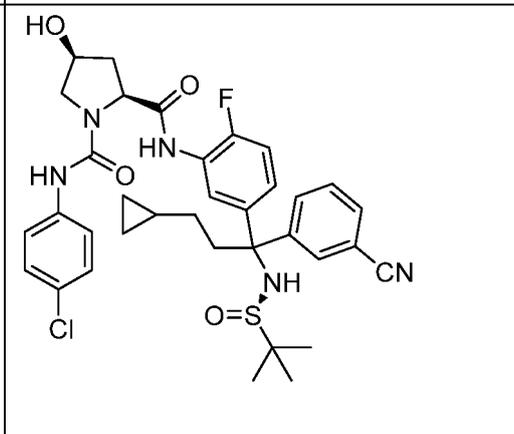
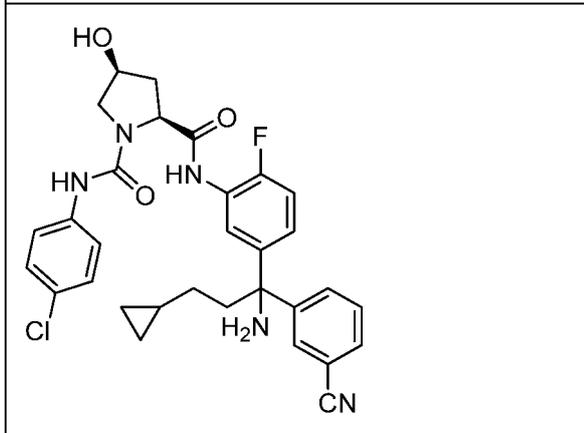
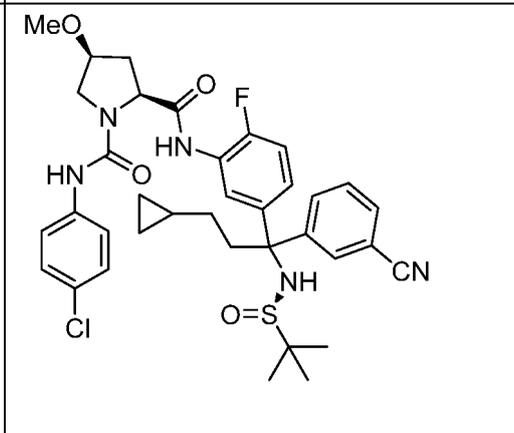
10

20

【表 1 - 2】

		10
		20
		30
		40

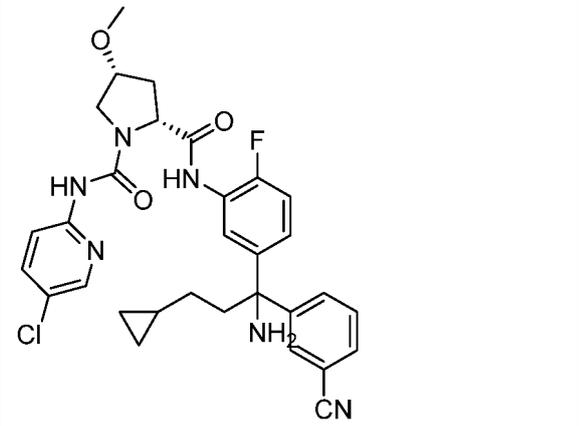
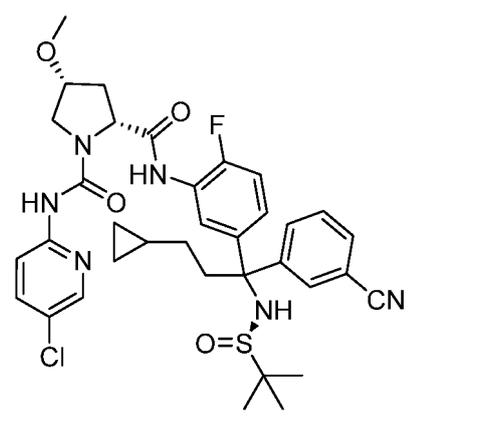
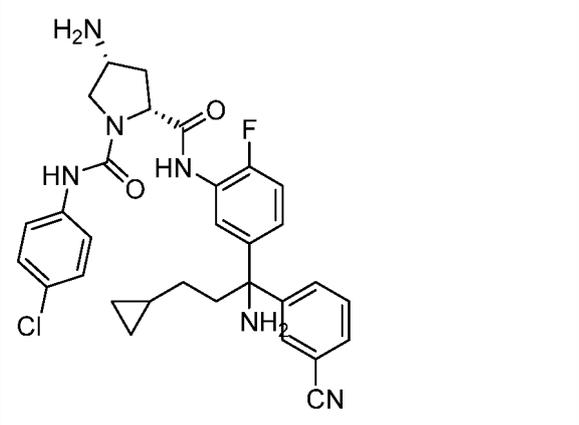
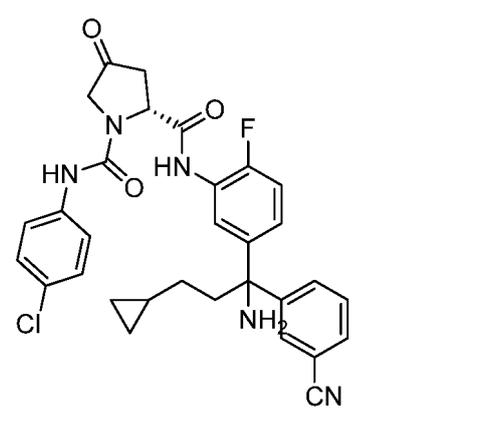
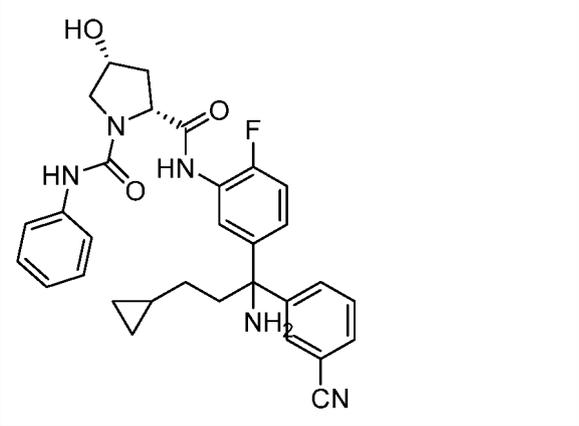
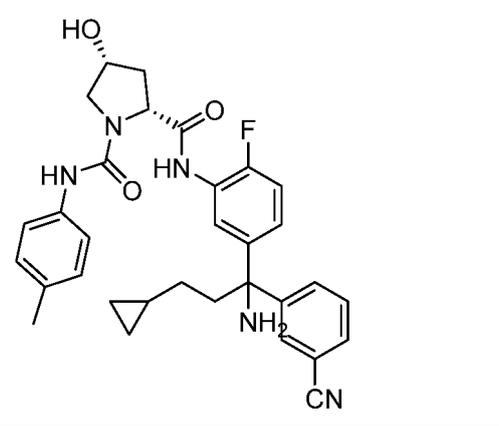
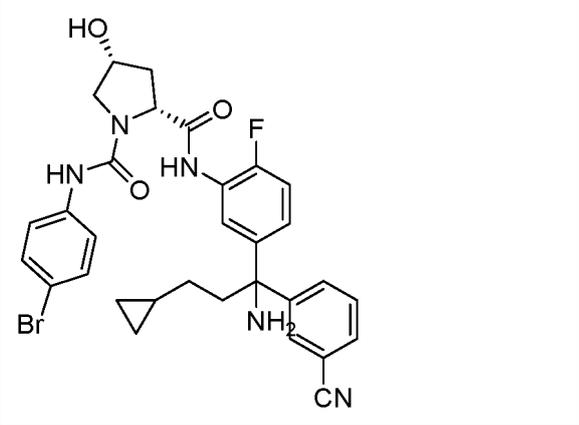
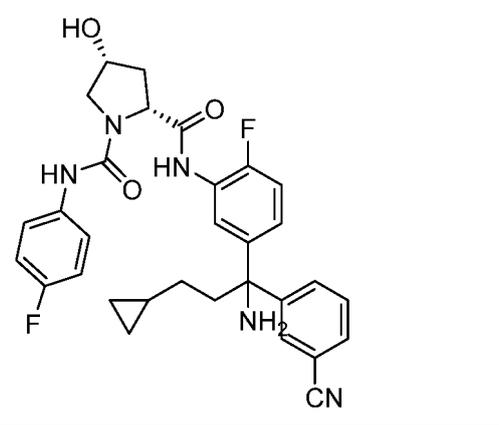
【表 1 - 3】

		10
		20
		30
		40

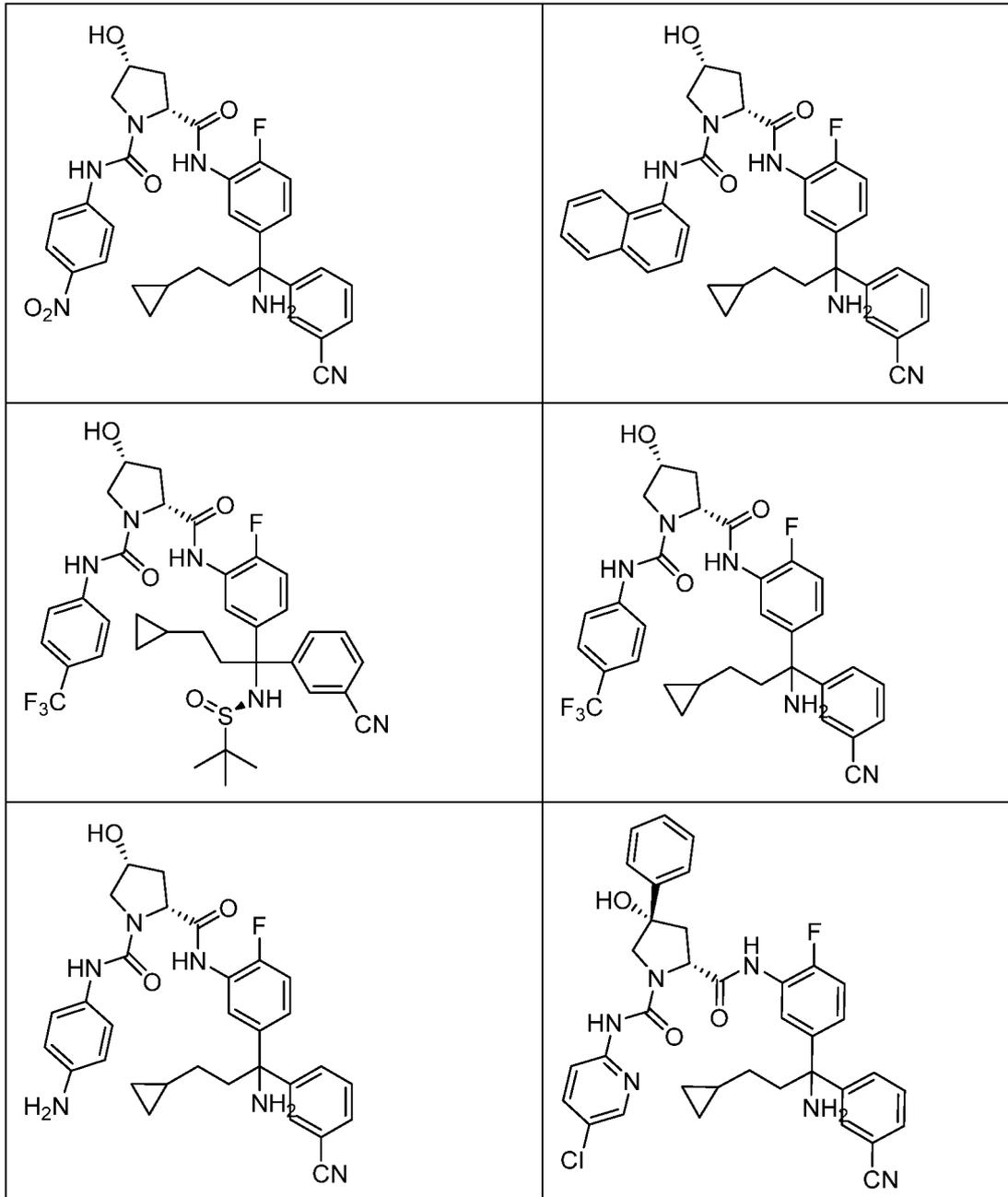
【表 1 - 4】

		10
		20
		30
		40

【表 1 - 5】

		10
		20
		30
		40

【表 1 - 6】

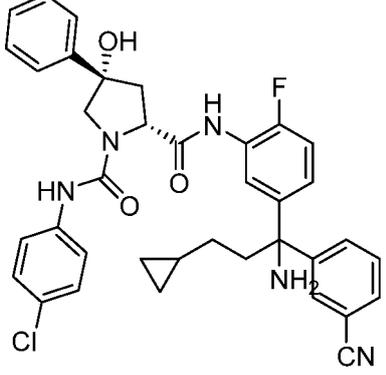
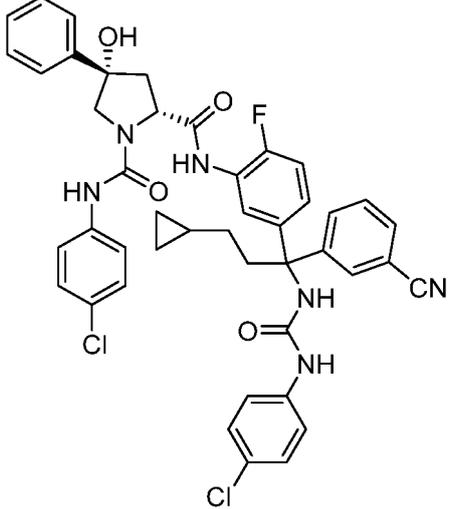
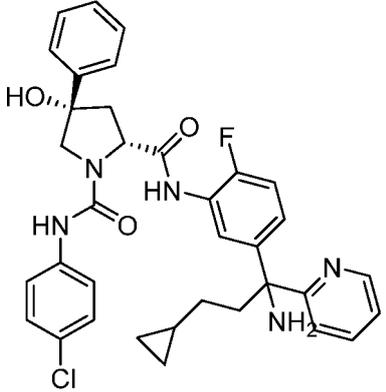
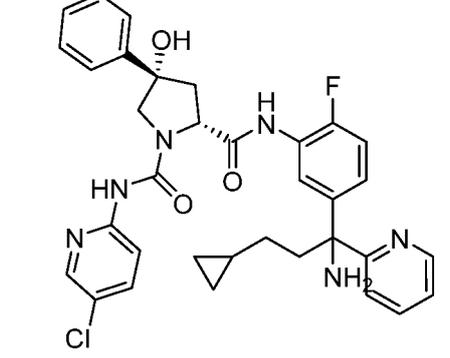
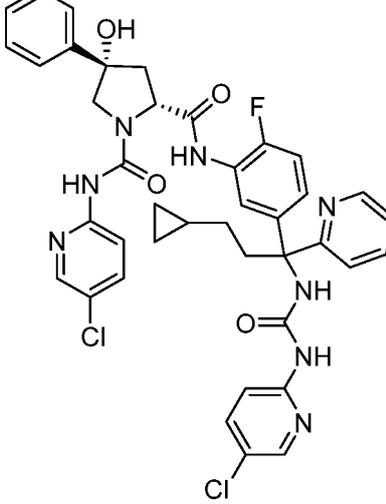
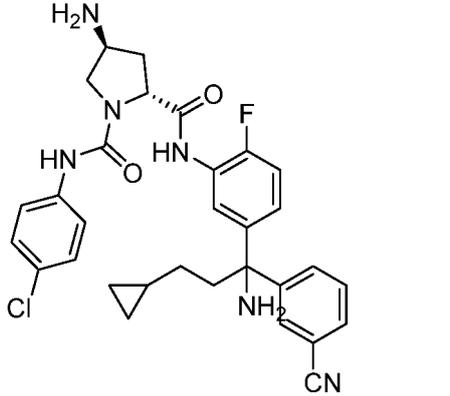


10

20

30

【表 1 - 7】

		10
		20
		30
		40

【表 1 - 8】

10

20

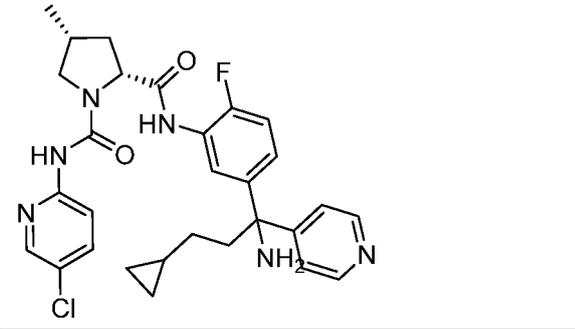
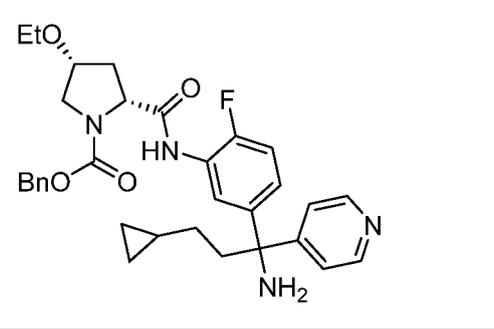
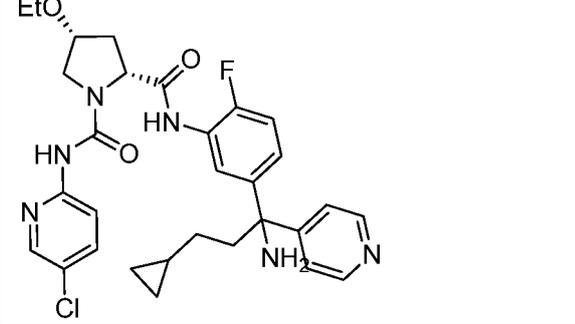
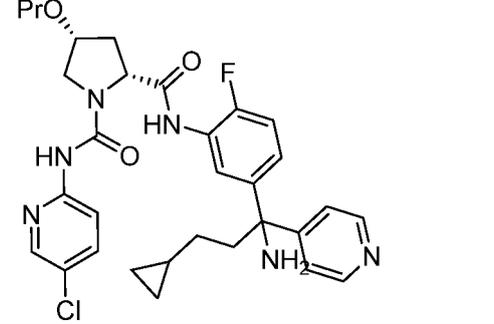
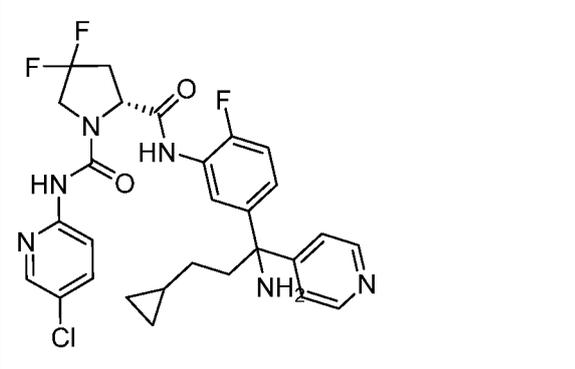
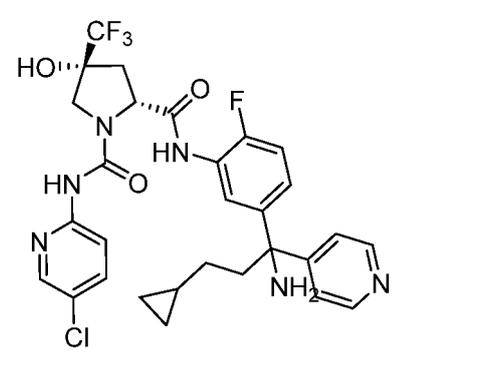
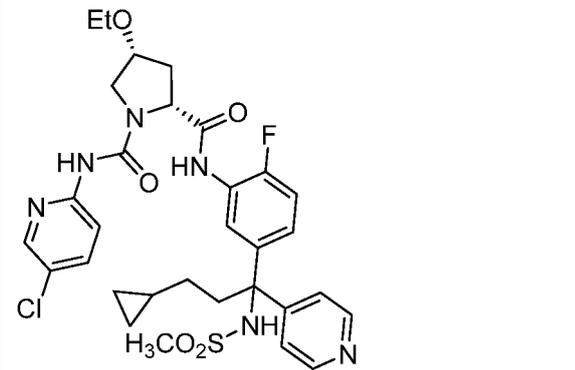
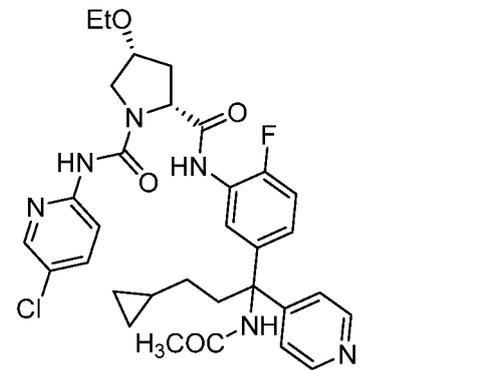
30

40

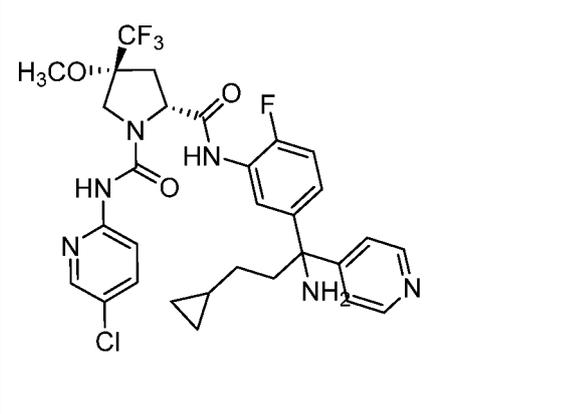
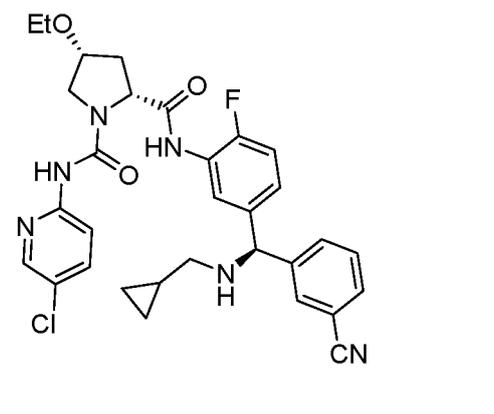
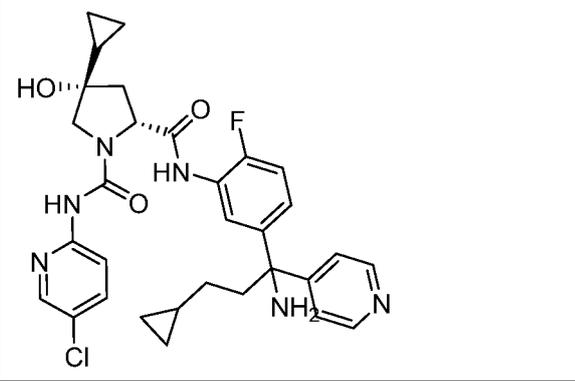
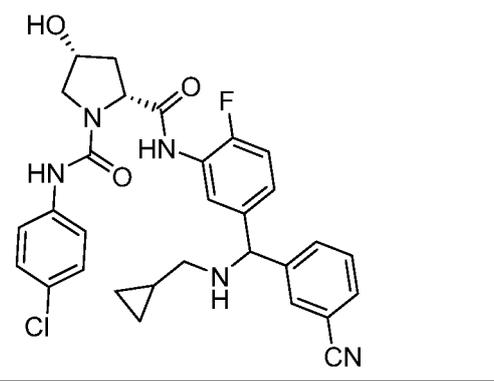
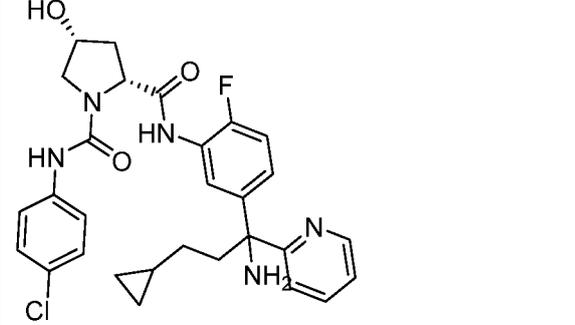
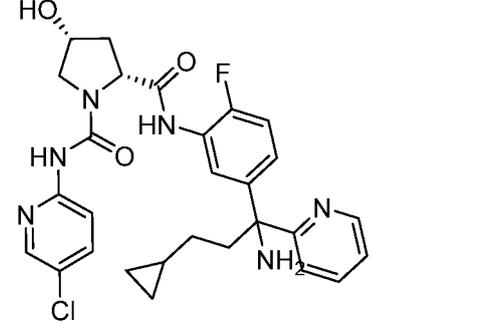
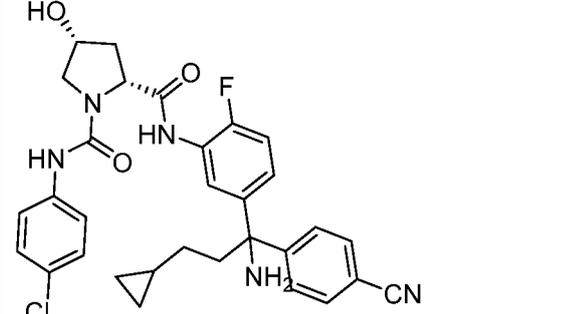
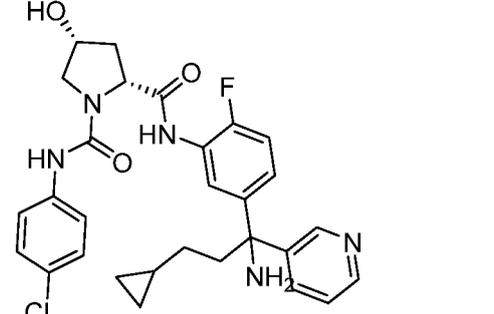
【表 1 - 9】

		10
		20
		30
		40

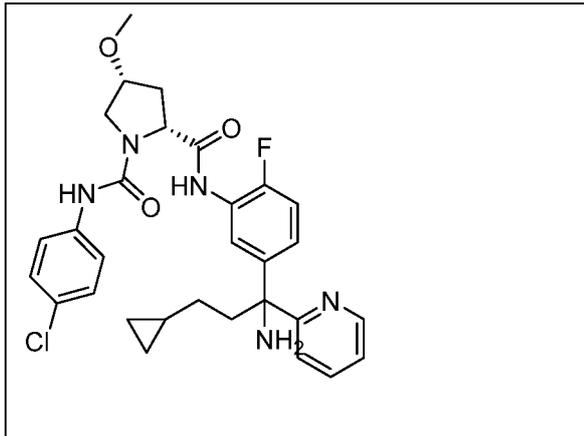
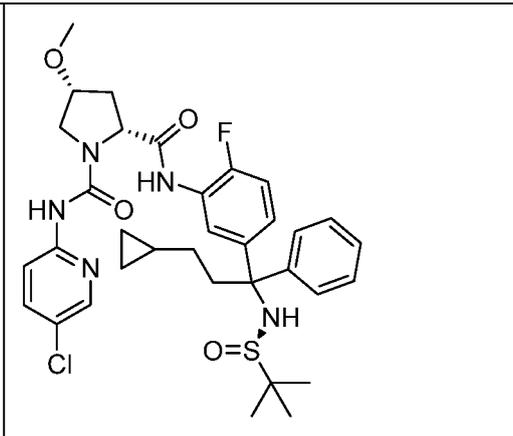
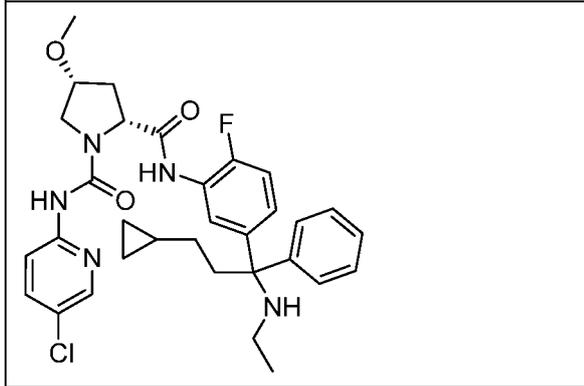
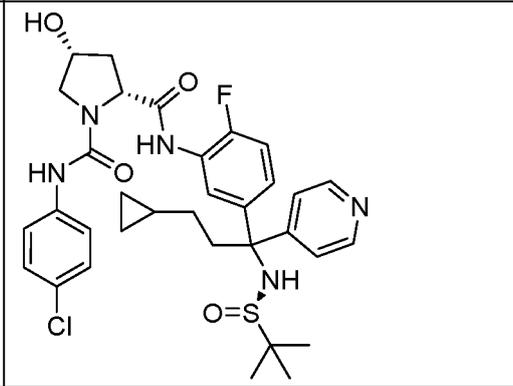
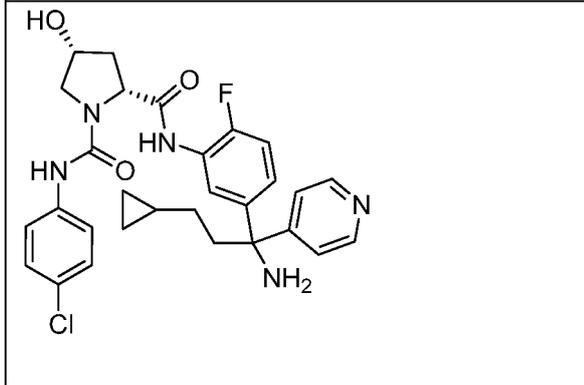
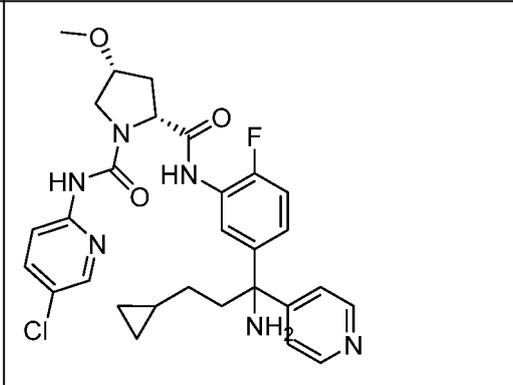
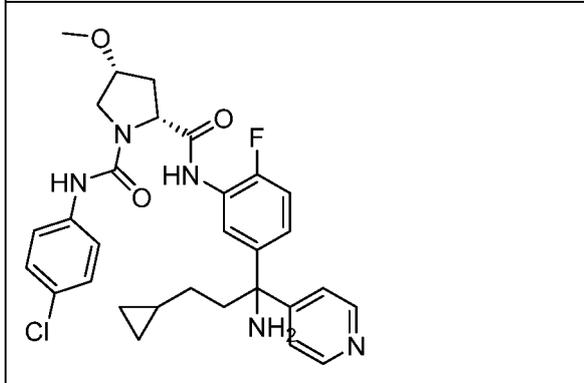
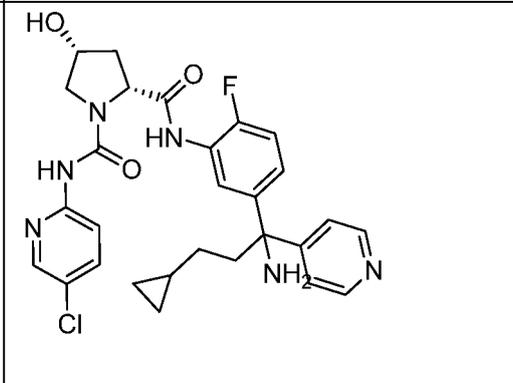
【表 1 - 10】

		10
		20
		30
		

【表 1 - 11】

		10
		20
		30
		40

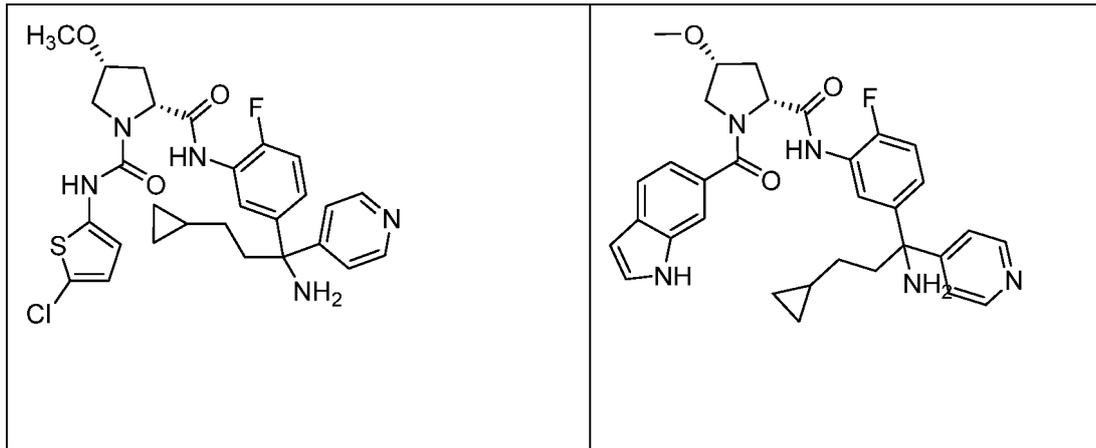
【表 1 - 12】

		10
		20
		30
		40

【表 1 - 13】

		10
		20
		30
		40

【表 1 - 1 4】



10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 5 5】

前記薬学的組成物が非経口投与用に製剤化される、請求項 5 4 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 5 6】

前記薬学的組成物が経口投与用に製剤化される、請求項 5 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 5 7】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、請求項 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 5 8】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が、卒中、炎症、再灌流傷害、急性心筋梗塞、深部静脈血栓、線維素溶解性治療後の病態、扁桃炎、浮腫、血管浮腫、遺伝性血管浮腫、敗血症、関節炎、出血、心肺バイパス中の失血、炎症性腸疾患、真性糖尿病、網膜症、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑変性症、加齢黄斑浮腫、加齢黄斑変性症、増殖性網膜症、神経障害、高血圧症、脳浮腫、増加したアルブミン排泄、顕性アルブミン尿、及び腎症からなる群から選択される、請求項 5 7 に記載の方法。

30

【請求項 5 9】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が血管浮腫である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 0】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が遺伝性血管浮腫である、請求項 5 7 に記載の方法。

40

【請求項 6 1】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が卒中である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 2】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が再灌流傷害である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 3】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が急性心筋梗塞である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 4】

50

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が出血である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 5】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が心肺バイパス中の失血である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 6】

望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる前記疾患または病態が、網膜症、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑変性症、加齢黄斑浮腫、加齢黄斑変性症、及び増殖性網膜症からなる群から選択される、請求項 5 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0 0 0 1】

本出願は、2015年10月1日出願の米国仮特許出願第62/235,754号の優先権の利益を主張し、その内容は、ここに参照により組み込まれる。

【技術分野】

【0 0 0 2】

本出願は、ヒト血漿カリクレイン阻害剤に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

セリンプロテアーゼは、タンパク質分解酵素の最大かつ最も広く研究されている群を構成する。セリンプロテアーゼの生理的プロセスにおける重要な役割は、血液凝固、線維素溶解、補体活性化、生殖作用、消化作用、及び生理活性ペプチドの放出等の多様な領域に及ぶ。これらの生命プロセスの多くが、前駆体タンパク質またはペプチド中の単一ペプチド結合またはいくつかのペプチド結合の切断から開始される。連続的で限定されたタンパク質分解反応またはカスケードが、血液凝固、線維素溶解、及び補体活性化に参与する。これらのカスケードを開始する生体信号は制御することができ、また同様に増幅することもできる。同様に、制御されるタンパク質分解は、単一の結合の切断によって、タンパク質またはペプチドを停止または不活性化することができる。

【0 0 0 4】

カリクレインは、セリンプロテアーゼの下位群である。ヒトにおいて、血漿カリクレイン(KLK1)は既知の相同物を有さないが、一方で組織カリクレイン関連ペプチダーゼ(KLK)は、15種類の密接に関連するセリンプロテアーゼのファミリーをコードする。血漿カリクレインは、凝固、炎症、及び補体系の内因性経路に関する、いくつかの経路に関係する。

【0 0 0 5】

凝固は、血液が例えば出血を止めるために血塊を形成するプロセスである。凝固の生理機能は、それが、血塊形成へとつながる最終共通経路に収束する2つの別個の初期経路を含む限りにおいて、やや複雑である。最終共通経路においては、プロトロンビンがトロンビンへと変換され、このトロンビンが今度はフィブリノーゲンをフィブリンへと変換し、この後者は、止血栓を形成する架橋化フィブリンポリマーの主要な成分となる。最終共通経路の上流の2つの初期経路のうち、1つは接触活性化経路または内因性経路として知られ、他方は組織因子経路または外因性経路として知られる。

【0 0 0 6】

内因性経路は、高分子キニノーゲン(HMWK)、プレカリクレイン、及びFXII(第XII因子、ハーゲマン因子)による、コラーゲン上における一次複合体(primary complex)の形成で開始される。プレカリクレインはカリクレインへと変換され、FXIIは活性化されてFXIIaとなる。次いで、FXIIaは第XI因子(FXI)をFXIaへと変換し、FXIaが今度は第IX因子(FIX)を活性化し、このFIXが、その補因子であるFVIIIIaと共に「テナーゼ」複合体を形成し、この「テナーゼ」複合体が、第X因子(FX)をFXaへと活性化する。最終共通経路内において

10

20

30

40

50

、プロトロンビンのトロンビンへの変換を担うのはFXaである。

【0007】

血漿カリクレインの不活性前駆物質であるプレカリクレインは、肝臓中で合成され、HMWKと結合した状態で、あるいは遊離したチモーゲンとして血漿中を循環する。プレカリクレインは、活性化第XII因子(FXIIa)によって切断されて、活性化血漿カリクレイン(PK)を放出する。活性化血漿カリクレインは、アルギニン(好ましい)及びリジンの後ろのペプチド結合に向けて、エンドペプチダーゼ活性を表す。PKは次いで、フィードバックループ中で更なるFXIIaを生成し、これが今度は第XI因子(FXI)をFXIaへと活性化して、共通経路へと接続する。内因性経路の初期活性化は少量のPKを活性化する少量のFXIIaによるものであるが、内因性経路の活性化の程度を制御し、したがって下流の凝固を制御するのは、後に続くPKによるFXIIのフィードバック活性化である。非特許文献1。

10

【0008】

活性化血漿カリクレインはまた、HMWKを切断して、強力な血管拡張剤ペプチドであるブラジキニンを放出する。活性化血漿カリクレインはまた、いくつかの不活性前駆物質タンパク質を切断して、プラスミン(プラスミノゲンから)及びウロキナーゼ(プロウロキナーゼから)等の活性産物を生成することができる。凝固の制御因子であるプラスミンは、フィブリンをフィブリン分解生成物へとタンパク質分解性に切断し、過剰なフィブリン形成を阻害する。

20

【0009】

急性心筋梗塞(MI)を患っている患者は、凝固亢進(血塊促進)状態にあるという臨床的エビデンスを示す。逆説的なことに、この凝固性亢進は、線溶療法を受けている人々において更に悪化する。そのような治療を受けている患者においては、ヘパリン単独の治療を受けている人々において観察される既に高いレベルと比較しても、トロンビン・アンチトロンビンIII(TAT)レベルで測定した、増加したトロンビンの生成が観察される。非特許文献2。トロンビンの増加は、プラスミンによるFXIIの直接活性化による、内因性経路のプラスミン媒介活性化に起因することが提示されている。

30

【0010】

線維素溶解によって誘発される凝固性亢進は、再開塞の速度の増加につながるだけでなく、線溶療法の大きな欠点である、血塊(血栓)の完全な線維素溶解を達成できないことに関しても、少なくとも部分的には関与している(非特許文献3)。線溶療法の別の問題は、付随する、頭蓋内出血のリスクの上昇である。非特許文献4。それ故に、出血のリスクを増加させずに、新規のトロンビンの形成を阻害する付属の抗凝固療法が、非常に有益であろう。

40

【0011】

したがって、閉塞血栓における線維素溶解/血栓形成のバランスを溶解に向けて作用させ、それによって再灌流を促進し、また凝固亢進状態を弱め、したがって血栓の再形成及び血管の再開塞を予防することができる、PKの更なる阻害剤を開発するニーズが存在する。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Hathaway, W. E., et al. (1965) Blood 26: 521 - 32

【非特許文献2】Hoffmeister, H. M. et al. (1998) Circulation 98: 2527 - 33

【非特許文献3】Keeley, E. C. et al. (2003) Lancet 361: 13 - 20

【非特許文献4】Menon, V. et al. (2004) Chest 126: 549S - 575S, Fibrinolytic Therapy Trialists' C

50

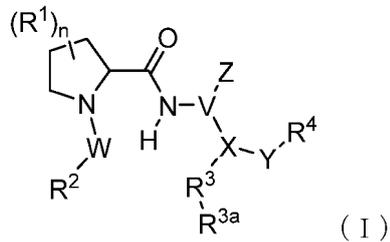
collaborative Group (1994) Lancet 343:311-2
2

【発明の概要】

【0013】

ある特定の態様において、本発明は、式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩を提供し、

【化1】



10

式中、各出現に関して独立して、

R^1 が、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NHC(O)R^c$ 、または $-NR^cC(O)R^d$ を表すか、あるいは R^1 の2つのジェミナル出現が、それらが結合する炭素と一緒にあって、 $-C(O)-$ を表すか、あるいは R^1 の2つのビシナルもしくはジェミナル出現が、一緒にあって、任意選択で置換された縮合またはスピロ環式炭素環式もしくは複素環式環を形成し、

20

W が、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)N(R^c)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-C(O)-$ 結合であり、

R^2 が、任意選択で置換されたアリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル)、または(ヘテロシクロアルキル)アルキルを表し、

V が、任意選択で置換されたアリールまたはヘテロアリールを表し、

Z が、存在しないか、またはハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NHC(O)R^c$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-OS(O)_p(R^c)$ 、 $-NHS(O)_p(R^c)$ 、及び $-NR^cS(O)_p(R^c)$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基を表し、

30

X が、 $-C(NH_2)-$ 、 $-C(NH(R^c))-$ 、 $-C(NR^cR^d)-$ 、 $-C(NHS(O)_pR^c)-$ 、 $-C(NHC(O)R^c)-$ 、 $-C(NHC(O)NH_2)-$ 、 $-C(NHC(O)NHR^c)-$ 、 $-C(NHC(O)NR^cR^d)-$ 、 $-C(OH)-$ 、 $-C(O(アルキル))-$ 、 $-C(N_3)-$ 、 $-C(CN)-$ 、 $-C(NO_2)-$ 、 $-C(S(O)_nR^a)-$ 、 $-C[-C(=O)R^c]-$ 、 $-C[-C(=O)NR^cR^d]-$ 、 $-C[-C(=O)SR^c]-$ 、 $-C[-S(O)R^c]-$ 、 $-C[-S(O)_2R^c]-$ 、 $-C[S(O)(OR^c)]-$ 、 $-C[-S(O)_2(OR^c)]-$ 、 $-C[-SO_2NR^cR^d]-$ 、 $-C(ハロゲン)-$ 、 $-C(アルキル)$ 、 $-C((シクロアルキル)アルキル)$ 、 $-C(アルケニル)-$ 、 $-C(アルキニル)-$ 、または $-C(アラルキル)-$ を表し、

40

R^3 が、任意選択で置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

R^{3a} が、存在しないか、またはハロ、ヒドロキシ、アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アミノ、アミノアルキル、 $-C(O)NH_2$ 、シアノ、 $-NHC(O)アルキル$ 、 $-SO_2アルキル$ 、 $-SO_2NH_2$ 、シクロアルキル、 $-(CH_2)_rOR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_rNR^aR^b$ 、 $-($

50

CH₂)_r C(O)R^a、-NR^aC(O)R^b、-C(O)NR^cR^d、-NR^aC(O)NR^cR^d、-C(=NR^a)NR^cR^d、-NH C(=NR^a)NR^cR^d、-NR^aR^b、-SO₂NR^cR^d、-NR^aSO₂NR^cR^d、-NR^aSO₂アルキル、-NR^aSO₂R^a、-S(O)_pR^a、-(CF₂)_rCF₃、-NHCH₂R^a、-OCH₂R^a、-SCH₂R^a、-NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a、-O(CH₂)₂(CH₂)_rR^a、もしくは-S(CH₂)₂(CH₂)_rR^aからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基を表し、

Yが、結合を表すか、あるいは-Y-R⁴が、任意選択で置換された-アルキレン-R⁴、-CH₂C(O)-R⁴、-CH₂NH-R⁴、-CH₂N(アルキル)-R⁴、-CR^aR^b-R⁴、-NH-R⁴、-NHCH₂-R⁴、-NHC(O)-R⁴、-N(アルキル)-R⁴、-N(アルキル)CH₂-R⁴、-N((CH₂)₂OH)-R⁴、-N(シクロアルキル)アルキル)-R⁴、-ヘテロシクリル-R⁴、-OR⁴、-OCH₂-R⁴、-OC(O)-R⁴、-OC(O)NR^aR^b、-SCH₂R⁴、または-SR⁴を表し、

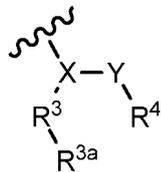
R⁴が、水素、ヒドロキシ、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、-CH₂OH、-CH(アルキル)OH、-CH(NH₂)CH(アルキル)₂、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、-CH₂S(アルキル)、アミノ、もしくはシアノ、またはZを担持する環の4位で縮合して、任意選択の置換基を伴う5~7員複素環式環を形成する、-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-を表すか、あるいは

R³がフェニルである場合、R⁴が、フェニル上のXに対してオルト位で縮合する、NR^a-を表し得、

各R^a及びR^bが、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、(シクロアルキル)アルキル、-C(=O)R^c、-C(=O)OR^c、-C(=O)NR^cR^d、-C(=O)SR^c、-S(O)R^c、-S(O)₂R^c、-S(O)(OR^c)、または-SO₂NR^cR^dであり、

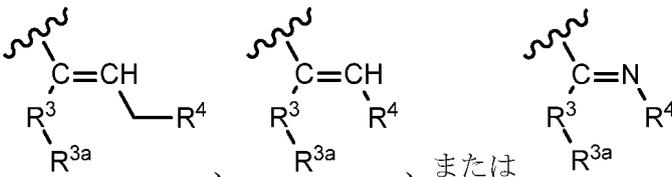
R^c及びR^dが、各出現に関して独立して、任意選択で置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、-C(O)アルキル、または-S(O)_p(アルキル)を表すか、あるいはR^c及びR^dが、一緒になって、任意選択で置換された複素環式環を形成し得、

【化2】



が、

【化3】



を表し得、

rが、0、1、2、または3であり、

nは、0~6の整数であり、

pが、0、1、または2である。

【0014】

10

20

30

40

50

ある特定の態様において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0015】

ある特定の態様において、本発明は、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態を治療または予防する方法を提供する。本方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与し、それによって望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態を治療または予防するステップを含む。一実施形態において、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は、卒中、炎症、再灌流傷害、急性心筋梗塞、深部静脈血栓、線維素溶解性治療後の病態、扁桃炎、浮腫、血管浮腫、遺伝性血管浮腫、敗血症、関節炎、出血、心肺バイパス中の失血、炎症性腸疾患、真性糖尿病、網膜症、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑変性症、加齢黄斑浮腫、加齢黄斑変性症、増殖性網膜症、神経障害、高血圧症、脳浮腫、増加したアルブミン排泄、顕性アルブミン尿、及び腎症からなる群から選択される。

10

【発明を実施するための形態】

【0016】

血漿カリクレインの阻害剤は、限定されるものではないが、術中の失血、脳虚血、全身性炎症反応の発症、及び/または再灌流傷害、例えば脳虚血もしくは局所性脳虚血と関連付けられる再灌流傷害を含む、様々な形態の虚血を排除または低減する際の使用にとって好適な治療方法及び組成物において有用であると報告されており、有用である。術中の失血は、侵襲的外科手術に起因し、これは補体成分及び凝固/線維素溶解系の接触活性化につながる。カリクレイン阻害剤は、侵襲的外科手術、特に心胸郭手術を受ける患者の術中の失血及び全身性炎症反応を低減または予防するために使用することができる。カリクレイン阻害剤はまた、脳虚血及び卒中、ならびに/または脳虚血と関連付けられる再灌流傷害を低減または予防するために使用することもできる。カリクレイン阻害剤はまた、卒中、失血、及び脳虚血と関連付けられる神経障害及び認知障害、例えば外科的介入と関連付けられない事象も予防できる。カリクレイン阻害剤の用途の更なる例としては、小児心臓手術、肺移植、人工股関節全置換術、及び同所性肝移植、これらの処置中の卒中の低減または予防、ならびに冠動脈バイパス術(CABG)及び体外膜型酸素供給(ECMO)中の卒中の低減または予防が挙げられる。

20

30

【0017】

定義

冠詞「a」及び「an」は、その冠詞の文法的目的語の1つまたは1つ超(すなわち、少なくとも1つ)を指すように本明細書で使用される。例として、「an element」は、1つの要素または1つ超の要素を意味する。

【0018】

用語「ヘテロ原子」は、当該分野において認知されており、炭素または水素以外の任意の元素の原子を指す。例証的ヘテロ原子としては、ホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄、及びセレンが挙げられ、代替的には酸素、窒素、または硫黄が挙げられる。

【0019】

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は専門用語であり、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル(脂環式)基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む、飽和脂肪族基を指す。ある特定の実施形態において、直鎖または分岐鎖アルキルは、約30個以下の炭素原子をその主鎖において有し(例えば、直鎖の場合 $C_1 - C_{30}$ 、分岐鎖の場合 $C_3 - C_{30}$)、代替的には約20個以下、または10個以下の炭素原子を有する。ある特定の実施形態において、用語「アルキル」は、 $C_1 - C_{10}$ 直鎖アルキル基を指す。ある特定の実施形態において、用語「アルキル」は、 $C_1 - C_6$ 直鎖アルキル基を指す。ある特定の実施形態において、用語「アルキル」は、 $C_3 - C_{12}$ 分岐鎖アルキル基を指す。ある特定の実施形態において、用語「アルキル」は、 $C_3 - C_8$ 分岐鎖アルキル基を指す。アルキルの代表例としては、メチル、エチ

40

50

ル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*iso*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及び *n*-ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】

用語「シクロアルキル」は、それぞれが3～12個の炭素原子を有する、単環式もしくは二環式または架橋された飽和炭素環を意味する。ある特定のシクロアルキルは、5～12個の炭素原子をそれらの環構造中に有し、6～10個の炭素を環構造中に有する。好ましくは、シクロアルキルは、3～7個の炭素原子を有し、単環式飽和炭素環を表す(C₃-C₇)シクロアルキルである。単環式シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。二環式シクロアルキル環系としては、架橋された単環式環及び縮合二環式環が挙げられる。架橋された単環式環は、単環式環の2個の隣接していない炭素原子が1個～3個の更なる炭素原子の間のアルキレン橋(すなわち、*w*が1、2、または3である、形態-(CH₂)_{*w*}-の架橋基)によって結合する、単環式シクロアルキル環を含む。二環式環系の代表例としては、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[3.2.2]ノナン、ビスクロ[3.3.1]ノナン、及びビスクロ[4.2.1]ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。縮合二環式シクロアルキル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリル、または単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合される単環式シクロアルキルを含む。架橋または縮合された二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環中に含まれる任意の炭素原子を通じて親分子部分に結合する。シクロアルキル基は任意選択で置換される。ある特定の実施形態において、縮合された二環式シクロアルキルは、フェニル環、5もしくは6員単環式シクロアルキル、5もしくは6員単環式シクロアルケニル、5もしくは6員単環式ヘテロシクリル、または5もしくは6員単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合された5または6員単環式シクロアルキル環であり、この縮合二環式シクロアルキルは任意選択で置換される。

10

20

【0021】

本明細書で使用する場合、用語「シクロアルキルアルキル」は、1つ以上のシクロアルキル基で置換されたアルキル基を指す。シクロアルキルアルキルの例はシクロヘキシルメチル基である。

30

【0022】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、または硫黄等の少なくとも1個のヘテロ原子を含む3～12個の原子を有する非芳香族環系のラジカルを指し、限定されるものではないが、完全に飽和であってもよく、あるいは1つ以上の不飽和単位を含有してもよい、単環式、二環式、及び三環式環が挙げられる(疑義の回避のために、不飽和度は芳香族環系をもたらずわけではない)。例証目的のためであって、本発明の範囲の限定として解釈されるべきではないが、以下が複素環式環の例である: アジリジニル、アジリニル、オキシラニル、チイラニル、チイレニル、ジオキシラニル、ジアジリニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチアニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、アゼチル、オキセタニル、オキセチル、チエタニル、チエチル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジオキセテニル、ジチエタニル、ジチエニル、ジオキサラニル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、アゼピン、アゼチジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、ピペラジニル、ペペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシド

40

50

チオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、及びトリチアニル。ヘテロシクリル基は、1つ以上の下記の変換基によって任意選択で置換される。

【0023】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、1つ以上のヘテロシクロアルキル（すなわち、ヘテロシクリル）基で置換されたアルキル基を指す。

【0024】

本明細書で使用する場合、用語「アルケニル」は、2～10個の炭素を含有し、かつ2個の水素の除去により形成された少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する、直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する。アルケニルの代表例としては、限定されるものではないが、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-メチル-1-ヘプテニル、及び3-デセニルが挙げられる。アルケニル基の不飽和結合（複数可）は、本部分の中のどこに位置してもよく、二重結合（複数可）について（Z）構造または（E）構造のいずれかを有し得る。

10

【0025】

本明細書で使用する場合、用語「アルキニル」は、2～10個の炭素原子を含有し、かつ少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する、直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する。アルキニルの代表例としては、限定されるものではないが、アセチレニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、及び1-ブチニルが挙げられる。

20

【0026】

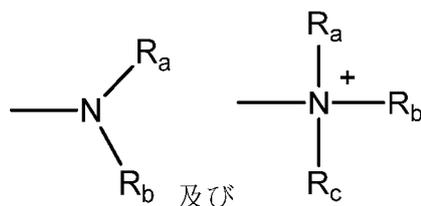
用語「アルキレン」は、当該分野において認知されており、本明細書で使用する場合、上に定義されるアルキル基の2個の水素原子を除去することによって得られるジラジカルに関する。一実施形態において、アルキレンは二置換のアルカン、すなわち、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、フルオロアルキル（トリフルロメチル（trifluoromethyl）等）、シアノ等といった置換基で、2つの位置において置換されたアルカンを指す。すなわち、一実施形態においては、「置換アルキル」は「アルキレン」である。

30

【0027】

用語「アミノ」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、非置換アミン及び置換アミンの両方、例えば、一般式：

【化4】



40

で表すことができる部分を指し、

式中、 R_a 、 R_b 、及び R_c は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_x-R_d$ を表すか、あるいは R_a 及び R_b は、それらが結合するN原子と一緒にあって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を完成させ、 R_d は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、またはポリシクリルを表し、 x は0または1～8の範囲の整数である。ある特定の実施形態においては、 R_a または R_b のうちの1つのみがカルボニルであり得、例えば、 R_a 、 R_b 、及び窒素が共にイミドを形成することはない。他の実施形態においては、 R_a 及び R_b （ならびに任意選択で R_c ）は、

50

それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、または $-(CH_2)_x-R_d$ を表す。
ある特定の実施形態において、用語「アミノ」は $-NH_2$ を指す。

【0028】

本明細書で使用する場合、用語「アミド」は、アミド基が窒素を通じて親分子部分に結合した $-NH-C(=O)-$ を意味する。アミドの例としては、 $CH_3C(=O)N(H)-$ 及び $CH_3CH_2C(=O)N(H)-$ 等のアルキルアミドが挙げられる。

【0029】

用語「アシル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、 $RCO-$ の形態の任意の基またはラジカルを指し、ここで R は、任意の有機基、例えばアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、及びヘテロアラルキルである。代表的なアシル基としては、アセチル、ベンゾイル、及びマロニルが挙げられる。

10

【0030】

本明細書で使用する場合、用語「アミノアルキル」は、1つ以上のアミノ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、用語「アミノアルキル」はアミノメチル基を指す。

【0031】

用語「アミノアシル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、1つ以上のアミノ基で置換されたアシル基を指す。

【0032】

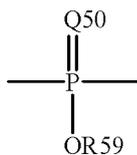
本明細書で使用する場合、用語「アミノチオニル」は、 $RC(O)-$ の O が硫黄によって置き換えられ、したがって $RC(S)-$ という形態である、アミノアシルの類似物を指す。

20

【0033】

用語「ホスホリル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、式：

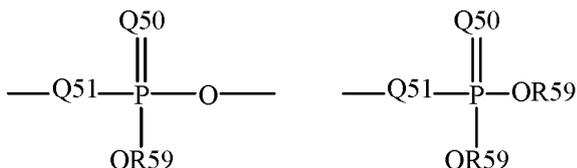
【化5】



30

で概して表すことができ、式中、Q50はSまたはOを表し、R59は水素、低級アルキル、またはアリールを表し、例えば $-P(O)(OMe)-$ または $-P(O)(OH)_2$ である。例えばアルキルを置換するのに使用される場合、ホスホリルアルキルのホスホリル基は、一般式：

【化6】



40

で表すことができ、式中、Q50及びR59は、それぞれ独立して、上に定義され、Q51はO、S、またはNを表し、例えば $-O-P(O)(OH)OMe$ または $-NH-P(O)(OH)_2$ である。Q50がSである場合、ホスホリル部分は「ホスホロチオエート」である。

【0034】

本明細書で使用する場合、用語「アミノホスホリル」は、本明細書に定義される少なくとも1つのアミノ基で置換されたホスホリル基を指し、例えば $-P(O)(OH)NMe_2$ である。

【0035】

50

本明細書で使用する場合、用語「アジド (a z i d e) 」または「アジド (a z i d o) 」は - N₃ 基を意味する。

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用する場合、用語「カルボニル」は - C (= O) - を指す。

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用する場合、用語「チオカルボニル」は - C (= S) - を指す。

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルホスホリル」は、本明細書に定義される少なくとも1つのアルキル基で置換されたホスホリル基を指し、例えば - P (O) (O H) M e である。

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルチオ」はアルキル - S - を指す。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用する場合、用語「カルボキシ」は - C O₂ H 基を意味する。

【 0 0 4 1 】

用語「アリール」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、単環式、二環式、及び多環式芳香族炭化水素基、例えばベンゼン、ナフタレン、アントラセン、及びピレンを指す。芳香族環は、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、フルオロアルキル (トリフルロメチル等) 、シアノ等といった1つ以上の置換基で、1つ以上の環の位置において置換されてもよい。用語「アリール」はまた、2つ以上の炭素が2つの隣接する環にとって共通である (これらの環は「縮合環」である) 、2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、これらの環のうちの少なくとも1つは芳香族炭化水素であり、例えば他方の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る。ある特定の実施形態において、用語「アリール」はフェニル基を指す。ある特定の実施形態において、「アリール」は6 ~ 10個の炭素原子を有する。

【 0 0 4 2 】

用語「ヘテロアリール」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、環構造中の窒素、酸素、または硫黄等の1つ以上のヘテロ原子を含む合計3 ~ 12個の原子を有する、単環式、二環式、及び多環式の芳香族基を指す。例示的ヘテロアリール基としては、アザインドリル、ベンゾ (b) チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソインドリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジニル、ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、テトラヒドロインドリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリル、またはトロパニル等が挙げられる。「ヘテロアリール」は、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、フルオロアルキル (トリフルロメチル等) 、シアノ等といった1つ以上の置換基で、1つ以上の環の位置において置換されてもよい。用語「ヘテロアリール」はまた、2つ以上の炭素が2つの隣接する環にとって共通である (これらの

10

20

30

40

50

環は「縮合環」である)、2つ以上の環式環を有する多環式環系も含み、これらの環のうちの少なくとも1つは、環構造中に1つ以上のヘテロ原子を有する芳香族基であり、例えば他方の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び/またはヘテロシクリルであり得る。

【0043】

用語「アルルキル」または「アリールアルキル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、本部分がアルキル基を通じて親分子に付加された、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0044】

用語「ヘテロアルルキル」または「ヘテロアリールアルキル」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、アルキル基を通じて親分子部分に付加された、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指す。

10

【0045】

本明細書で使用する場合、用語「アルコキシ」は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるアルキル基を意味する。アルコキシの代表例としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシルオキシが挙げられる。

【0046】

用語「アルコシカルボニル」は、本明細書に定義される-C(=O)-によって表される、カルボニル基を通じて親分子に付加された、本明細書に定義されるアルコキシ基を意味する。アルコシカルボニルの代表例としては、メトシカルボニル、エトシカルボニル、tert-ブトシカルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0047】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルカルボニル」は、本明細書に定義されるカルボニル基を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるアルキル基を意味する。アルキルカルボニルの代表例としては、アセチル、1-オキソプロピル、2,2-ジメチル-1-オキソプロピル、1-オキソブチル、及び1-オキソペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

本明細書で使用する場合、用語「アリールカルボニル」は、本明細書に定義されるカルボニル基を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるアリール基を意味する。アリールカルボニルの代表例としては、ベンゾイル及び(2-ピリジニル)カルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0049】

本明細書で使用する場合、用語「アルキルカルボニルオキシ」及び「アリールカルボニルオキシ」は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるアルキルカルボニルまたはアリールカルボニル基を意味する。アルキルカルボニルオキシの代表例としては、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシ、及びtert-ブチルカルボニルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。アリールカルボニルオキシの代表例としては、フェニルカルボニルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0050】

用語「アルケノキシ」または「アルケノキシル」は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるアルケニル基を意味する。アルケノキシルの代表例としては、2-プロペン-1-オキシル(すなわち、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$)及びビニルオキシ(すなわち、 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-$)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

本明細書で使用する場合、用語「アリールオキシ」は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、本明細書に定義されるアリール基を意味する。

【0052】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアリールオキシ」は、酸素原子を通じて親分子

50

部分に付加された、本明細書に定義されるヘテロアリアル基を意味する。

【0053】

本明細書で使用する場合、用語「カルボシクリル」は、3～12個の炭素原子を含有する単環式または多環式（例えば、二環式、三環式等）炭化水素ラジカルを意味し、これは、完全に飽和であるか、あるいは1つ以上の不飽和結合を有する（疑義の回避のために、不飽和度は芳香族環系（例えばフェニル）をもたらすわけではない）。カルボシクリル基の例としては、1-シクロプロピル、1-シクロブチル、2-シクロペンチル、1-シクロペンテニル、3-シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、及び2-シクロペンテニルメチルが挙げられる。

【0054】

用語「シアノ」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、-CNを指す。

【0055】

用語「ハロ」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、-F、-Cl、-Br、または-Iを指す。

【0056】

本明細書で使用する場合、用語「ハロアルキル」は、水素の一部または全てがハロゲン原子で置き換えられた、本明細書に定義されるアルキル基を指す。

【0057】

用語「ヒドロキシ」は専門用語であり、本明細書で使用する場合、-OHを指す。

【0058】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書に定義されるアルキル基を通じて親分子部分に付加される、本明細書に定義される少なくとも1つのヒドロキシ基を意味する。ヒドロキシアルキルの代表例としては、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシペンチル、及び2-エチル-4-ヒドロキシヘブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

本明細書で使用する場合、用語「シリル」は、シリル(H₃Si-)基のヒドロカルビル誘導体（すなわち、(ヒドロカルビル)₃Si-)を含み、ヒドロカルビル基は、水素原子を炭化水素から除去することによって形成される一価基、例えば、エチル、フェニルである。ヒドロカルビル基は、いくつかのシリル基、例えば、トリメチルシリル(TMS)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBS/TBDMs)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、及び[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)を提供するように変化させることができる、異なる基の組み合わせであり得る。

【0060】

本明細書で使用する場合、用語「シリルオキシ」は、酸素原子を通じて親分子に付加される、本明細書に定義されるシリル基を意味する。

【0061】

本発明の組成物中に含有されるある特定の化合物は、特定の幾何形態または立体異性形態で存在し得る。加えて、本発明の化合物は光学活性でもあり得る。本発明は、シス異性体及びトランス異性体、(R)及び(S)-エナンチオマー、ジアステレオ異性体、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物、ならびにそれらの他の混合物を含む、全てのそのような化合物が、本発明の範囲内に入ることを企図するものである。追加的な非対称の炭素原子が、アルキル基等の置換基において存在し得る。全てのそのような異性体、ならびにそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

【0062】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、このエナンチオマーは不斉合成によって、あるいはキラル補助剤での誘導によって調製することができ、ここでは、結果として得られたジアステレオ異性の混合物が分離され、補助基が切断されて、純粋な所望のエナンチオマーが提供される。代替的には、分子がアミノ等の塩基性官能

10

20

30

40

50

基またはカルボキシル等の酸性官能基を含有する場合、適当な光学活性酸または塩基と共にジアステレオ異性の塩を形成し、その後、当該技術分野において周知の分別結晶またはクロマトグラフ的手段によって形成されたそのジアステレオ異性体の解像を行い、続いて純粋なエナンチオマーを回収する。

【0063】

「置換」または「で置換された」は、そのような置換が、置換される原子及び置換基の許容される原子価に従い、かつその置換が、安定した化合物、例えば再配列、断片化、分解、環化、脱離、または他の反応等による転換を自然発生的には受けない化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。

【0064】

用語「置換された」はまた、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことも企図される。広義の態様において、許容される置換基は、有機化合物の、非環式及び環式、分岐及び非分岐、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族の置換基を含む。例証的置換基としては、例えば、本明細書で上記のものが挙げられる。許容される置換基は1つ以上であり得、また適当な有機化合物について同じであっても異なってもよい。本発明の目的のために、窒素等のヘテロ原子は、水素置換基、及び/またはヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載される有機化合物の任意の許容される置換基を有し得る。本発明は、いかなる様式においても、有機化合物の許容される置換基によって限定されることを意図するものではない。

10

【0065】

本明細書で使用する場合、用語「保護基」は、反応性である可能性のある官能基を望ましくない化学的変質から保護する一時的な置換基を意味する。そのような保護基の例には、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエステル、ならびにそれぞれアルデヒド及びケトンのアセタール及びケタールが挙げられる。保護基化学分野は概説されている (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991)。発明化合物の保護された形態は本発明の範囲内に含まれる。

20

【0066】

本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87の見返しに従って特定される。

30

【0067】

本明細書における他の化学用語は、The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco、参照により本明細書に組み込まれる)によって例証されるように、当分野における従来の使用法に従って使用される。別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が関する当分野の当業者によって一般に理解される意味と同一の意味を有する。

【0068】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、ギ酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、グリコール酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、ナフタレン-2-スルホン酸、及び他の酸を含む、無機酸または有機酸に由来する塩が挙げられる。薬学的に許容される塩の形態は、塩を構成する分子の比が1:1ではない形態を含み得る。例えば、塩は、式Iの化合物1分子当たり2分子の塩酸等のように、塩基1分子当たり2分子以上の無機酸または有機酸を含んでもよい。別の例として、塩は、酒石酸1分子当たり2分子の式Iの化合物等のように、塩基1分子当たり1分子未満の無機酸または有機酸を含んでもよい。

40

50

【0069】

本明細書で使用する場合、用語「担体」及び「薬学的に許容される担体」は、化合物が共に投与されるか、あるいは投与のために共に製剤化される、希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを指す。そのような薬学的に許容される担体の非限定的例としては、水、生理食塩水、及び油等の液体、ゴムアカシア、ゼラチン、デンプンのり、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、ウレア等の固体が挙げられる。加えて、補助剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤、香味剤、及び着色剤を使用することができる。好適な薬学的担体の他の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martinに記載され、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0070】

本明細書で使用する場合、用語「治療する」は、対象における疾患または病態の進行を予防、停止、または遅延させるか、あるいはそれを排除することを意味する。一実施形態において、「治療する」は、対象における疾患または病態の進行を停止または遅延させるか、あるいはそれを排除することを意味する。一実施形態において、「治療する」は、対象における疾患または病態の少なくとも1つの客観的徴候を低減することを意味する。

【0071】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」は、所望の生物学的効果をもたらすのに十分な量を指す。

【0072】

本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」は、所望の治療効果をもたらすのに十分な量を指す。

20

【0073】

本明細書で使用する場合、用語「阻害する」は、客観的に測定可能な量または程度減少させることを意味する。様々な実施形態において、「阻害する」は、関連する対照と比較して、少なくとも5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、または95パーセント減少させることを意味する。一実施形態において、「阻害する」は、100パーセント減少させること、すなわち停止または排除することを意味する。

【0074】

本明細書で使用する場合、用語「対象」は哺乳動物を指す。様々な実施形態において、対象は、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシ、または非ヒト霊長類である。一実施形態において、対象はヒトである。

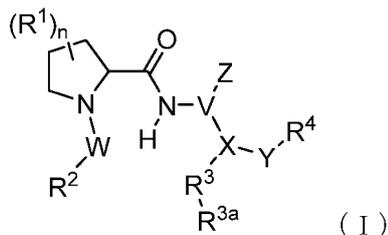
30

【0075】

化合物

本発明は、式(I)またはその薬学的に許容される塩を提供し、

【化7】



40

式中、各出現に関して独立して、

R¹が、-OH、-OR^c、-NH₂、-NHR^c、-NR^cR^d、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、-C(O)R^c、-C(O)OH、-C(O)OR^c、-OC(O)R^c、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^c、-C(O)NR^cR^d、-NHC(O)R^c、または-NR^cC(O)R^dを表すか、あるいはR¹の2つのジェミナル出現が、それらが結合する炭素と一緒にあって、-C(O)-を表すか、あるいは

50

R¹の2つのビシナルもしくはジェミナル出現が、一緒になって、任意選択で置換された縮合またはスピロ環式炭素環式もしくは複素環式環を形成し、

Wが、-C(O)NH-、-C(O)N(R^c)-、-C(O)O-、-CH₂-、または-C(O)-結合であり、

R²が、任意選択で置換されたアリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル)、または(ヘテロシクロアルキル)アルキルを表し、

Vが、任意選択で置換されたアリールまたはヘテロアリールを表し、

Zが、存在しないか、またはハロ、ハロアルキル、-NO₂、-CN、-C(O)R^c、-C(O)OH、-C(O)OR^c、-OC(O)R^c、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^c、-C(O)NR^cR^d、-NHC(O)R^c、-N(R^c)C(O)R^d、-OS(O)_p(R^c)、-NHS(O)_p(R^c)、及び-NR^cS(O)_p(R^c)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基を表し、

Xが、-C(NH₂)-、-C(NH(R^c))-、-C(NR^cR^d)-、-C(NHS(O)_pR^c)-、-C(NHC(O)R^c)-、-C(NHC(O)NH₂)-、-C(NHC(O)NHR^c)-、-C(NHC(O)NR^cR^d)-、-C(OH)-、-C(O(アルキル))-、-C(N₃)-、-C(CN)-、-C(NO₂)-、-C(S(O)_nR^a)-、-C[-C(=O)R^c]-、-C[-C(=O)NR^cR^d]-、-C[-C(=O)SR^c]-、-C[-S(O)R^c]-、-C[-S(O)₂R^c]-、-C[S(O)(OR^c)]-、-C[-S(O)₂(OR^c)]-、-C[-SO₂NR^cR^d]-、-C(ハロゲン)-、-C(アルキル)、-C((シクロアルキル)アルキル)、-C(アルケニル)-、-C(アルキニル)-、または-C(アラルキル)-を表し、

R³が、任意選択で置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

R^{3a}が、存在しないか、またはハロ、ヒドロキシ、アルキル、-CF₃、-OCF₃、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アミノ、アミノアルキル、-C(O)NH₂、シアノ、-NHC(O)アルキル、-SO₂アルキル、-SO₂NH₂、シクロアルキル、-(CH₂)_rOR^a、-NO₂、-(CH₂)_rNR^aR^b、-(CH₂)_rC(O)R^a、-NR^aC(O)R^b、-C(O)NR^cR^d、-NR^aC(O)NR^cR^d、-C(=NR^a)NR^cR^d、-NHC(=NR^a)NR^cR^d、-NR^aR^b、-SO₂NR^cR^d、-NR^aSO₂NR^cR^d、-NR^aSO₂アルキル、-NR^aSO₂R^a、-S(O)_pR^a、-(CF₂)_rCF₃、-NHCH₂R^a、-OCH₂R^a、-SCH₂R^a、-NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a、-O(CH₂)₂(CH₂)_rR^a、もしくは-S(CH₂)₂(CH₂)_rR^aからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基を表し、

Yが、結合を表すか、あるいは-Y-R⁴が、任意選択で置換された-アルキレン-R⁴、-CH₂C(O)-R⁴、-CH₂NH-R⁴、-CH₂N(アルキル)-R⁴、-CR^aR^b-R⁴、-NH-R⁴、-NHCH₂-R⁴、-NHC(O)-R⁴、-N(アルキル)-R⁴、-N(アルキル)CH₂-R⁴、-N((CH₂)₂OH)-R⁴、-N((シクロアルキル)アルキル)R⁴、-ヘテロシクリル-R⁴、-OR⁴、-OCH₂-R⁴、-OC(O)-R⁴、-OC(O)NR^aR^b、-SCH₂R⁴、または-SR⁴を表し、

R⁴が、水素、ヒドロキシ、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、-CH₂OH、-CH(アルキル)OH、-CH(NH₂)CH(アルキル)₂、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、-CH₂S(アルキル)、アミノ、もしくはシアノ、またはZを担持する環の4位で縮合して、任意選択の置換基を伴う5~7員複素環式環を形成する、-(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p-を表すか、あるいは

R³がフェニルである場合、R⁴が、フェニル上のXに対してオルト位で縮合する、-N

10

20

30

40

50

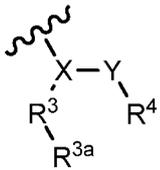
R^a - を表し得、

各 R^a 及び R^b が、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、(シクロアルキル)アルキル、 $-C(=O)R^c$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)SR^c$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)(OR^c)$ 、または $-SO_2NR^cR^d$ であり、

R^c 及び R^d が、各出現に関して独立して、任意選択で置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクロアルキル、(ヘテロシクロアルキル)アルキル、 $-C(O)$ アルキル、または $-S(O)_p$ (アルキル)を表すか、あるいは R^c 及び R^d が、一緒になって、任意選択で置換された複素環式環を形成し得、

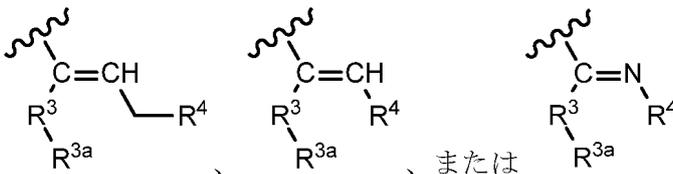
10

【化 8】



が、

【化 9】



20

を表し得、

r が、0、1、2、または 3 であり、

n は、0 ~ 6 の整数であり、

p が、0、1、または 2 である。

【0076】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-OC(O)R^c$ 、 $-NHC(O)R^c$ 、または $-NR^cC(O)R^d$ を表すか、あるいは R^1 の 2 つのジェミナル出現は、それらが結合する炭素と一緒にあって、 $-C(O)-$ を表すか、あるいは R^1 の 2 つのビシナルまたはジェミナル出現が、一緒になって、任意選択で置換された縮合またはスピロ環式炭素環式もしくは複素環式環を形成する。

30

【0077】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、または $-OC(O)R^c$ を表す。

【0078】

ある特定の実施形態において、 n は 1 である。

40

【0079】

ある特定のそのような実施形態において、 R^1 は $-OH$ または $-OR^c$ を表す。

【0080】

n が 1 である、ある特定の実施形態において、 R^1 は $-OR^c$ を表し、例えば、 R^1 は $-O((C_1 - C_6)$ アルキル)を表してもよい。

【0081】

n が 1 である、ある特定の実施形態において、 R^1 は $-OC(O)R^c$ を表し、例えば、 R^1 は $-OC(O)((C_1 - C_6)$ アルキル)を表してもよい。

【0082】

ある特定の実施形態において、 R^1 は $-NH_2$ を表す。

50

【0083】

ある特定の実施形態において、 R^1 は $(C_1 - C_6)$ アルキルを表す。

【0084】

ある特定の実施形態において、 n は2である。

【0085】

ある特定のそのような実施形態において、 R^1 の2つの出現はジェミナルであり、すなわち、 R^1 の2つの出現は同じ炭素原子に結合される。

【0086】

ある特定のそのような実施形態において、 R^1 の一方の出現は $-OH$ または $-OR^c$ を表し、 R^1 の他方の出現はアリールまたはヘテロアリールを表す。

10

【0087】

代替的には、他のある特定のそのような実施形態において、 R^1 の一方の出現は $-OH$ または $-OR^c$ を表し、 R^1 の他方の出現はハロアルキルを表す。

【0088】

更に別の代替的な実施形態において、 R^1 の2つのジェミナル出現の両方がハロである。

【0089】

ある特定の実施形態において、 R^1 の2つのジェミナル出現は、それらが結合する炭素と一緒にあって、 $-C(O)-$ を表す。

【0090】

n が2である、ある特定の実施形態において、 R^1 の2つの出現はビシナルであり、すなわち、 R^1 の2つの出現は2つの隣接する炭素原子に結合される。

20

【0091】

ある特定のそのような実施形態において、 R^1 の2つのビシナル出現は、一緒にあって、任意選択で置換された縮合炭素環を形成する。

【0092】

ある特定の実施形態において、 n は0である。

【0093】

ある特定の実施形態において、 W は $-C(O)NH-$ または $-C(O)N(R^c)-$ である。

30

【0094】

ある特定のそのような実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換されたアリールまたはヘテロアリールを表す。

【0095】

ある特定の実施形態において、 R^2 は、 $-OH$ 、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH((C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-N((C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $-C(O)N((C_1 - C_6)$ アルキル) $_2$ からなる群から選択される1つ以上の置換基によって置換されるアリールまたはヘテロアリールを表す。

40

【0096】

W が $-C(O)NH-$ または $-C(O)N(R^c)-$ である、ある特定の実施形態において、 R^2 は(ハロ)アリールまたは(ハロ)ヘテロアリールを表す。

【0097】

ある特定の実施形態において、 W は $-C(O)-$ である。

【0098】

ある特定のそのような実施形態において、 R^2 は、任意選択で置換されたアラルキルまたはヘテロアラルキルを表す。

【0099】

ある特定の実施形態において、 V は、任意選択で置換されたアリールを表す。

50

【0100】

ある特定の実施形態において、Zは、ハロ、ハロアルキル、 $-NO_2$ 、及び-CNからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基を表す。

【0101】

ある特定の実施形態において、Zはハロの一例を表す。

【0102】

ある特定の実施形態において、Zはフルオロの一例を表す。

【0103】

ある特定の実施形態において、Zは存在しない。

【0104】

ある特定の実施形態において、Xは、 $-C(NH_2)-$ 、 $-C(NH(R^c))-$ 、 $-C(NR^cR^d)-$ 、 $-C(NHS(O)_pR^c)-$ 、 $-C(NHC(O)R^c)-$ 、 $-C(NHC(O)NH_2)-$ 、 $-C(NHC(O)NHR^c)-$ 、または $-C(NHC(O)NR^cR^d)-$ を表す。

10

【0105】

ある特定の実施形態において、Xは、 $-C(NH_2)-$ 、 $-C(NH(R^c))-$ 、 $-C(NR^cR^d)-$ 、 $-C(NHS(O)_pR^c)-$ 、 $-C(NHC(O)R^c)-$ 、または $-C(NHC(O)NHR^c)-$ を表す。

【0106】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(NH_2)-$ を表す。

20

【0107】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(NH(R^c))-$ を表す。

【0108】

ある特定のそのような実施形態において、Xは $-C(NH(\text{シクロアルキル})\text{アルキル})-$ を表す。代替的なそのような実施形態において、Xは $-C(NH(C_1-C_6)\text{アルキル})-$ を表す。

【0109】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(NHS(O)_pR^c)-$ を表す。

【0110】

ある特定のそのような実施形態において、Xは $-C(NHS(O)_p(C_1-C_6)\text{アルキル})-$ を表し、式中、pは1または2である。

30

【0111】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(NHC(O)NHR^c)-$ を表す。

【0112】

ある特定のそのような実施形態において、Xは、任意選択で置換された $-C(NHC(O)NH(\text{アリール}))-$ または $-C(NHC(O)NH(\text{ヘテロアリール}))-$ を表す。

【0113】

ある特定の実施形態において、Xは $-C(NHC(O)R^c)-$ を表す。

【0114】

ある特定のそのような実施形態において、Xは $-C(NHC(O)((C_1-C_6)\text{アルキル}))-$ を表す。

40

【0115】

ある特定の実施形態において、 R^3 は、任意選択で置換されたアリールまたはヘテロアリールを表す。

【0116】

ある特定の実施形態において、 R^3 は、任意選択で置換されたヘテロアリールを表す。

【0117】

ある特定のそのような実施形態において、 R^3 はピリジルを表す。

【0118】

ある特定の実施形態において、 R^3 は任意選択で置換されたアリールを表す。

50

【0119】

ある特定のそのような実施形態において、 R^3 は、 $-CN$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、及び $(C_1 - C_6)$ ハロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基によって任意選択で置換されたフェニルを表す。

【0120】

ある特定の実施形態において、 R^{3a} は、存在しないか、またはハロ、アルキル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)NH_2$ 、シアノ、 $-NHC(O)$ アルキル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^cR^d$ 、 $-C(=NR^a)NR^cR^d$ 、 $-NHC(=NR^a)NR^cR^d$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-NR^aSO_2NR^cR^d$ 、 $-NR^aSO_2$ アルキル、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-S(O)_pR^a$ 、もしくは $-(CF_2)_rCF_3$ を表す。

10

【0121】

ある特定の実施形態において、 Y は結合を表す。

【0122】

ある特定の実施形態において、 R^4 は H を表す。

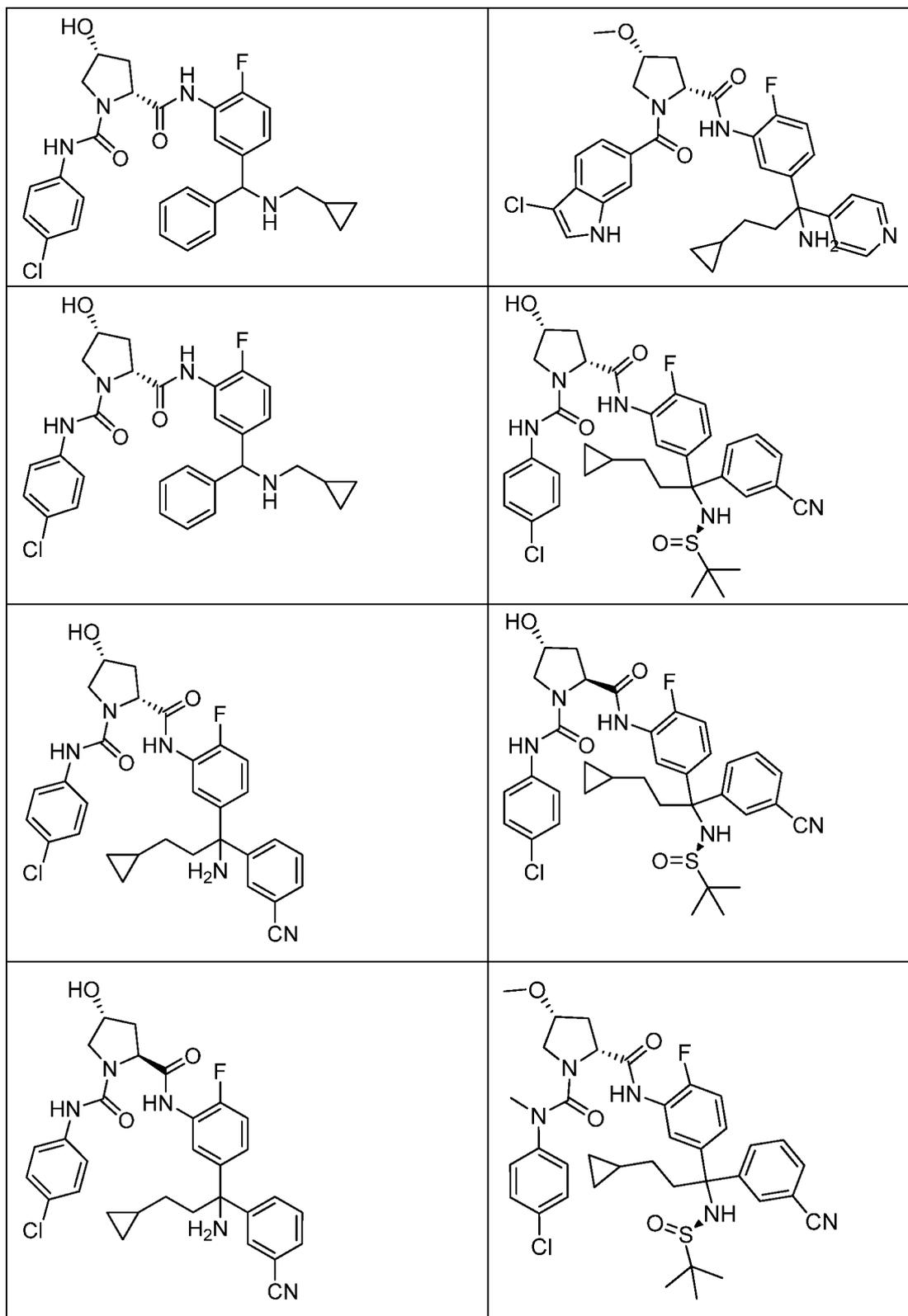
【0123】

ある特定の実施形態において、 R^4 は (シクロアルキル) アルキルを表す。例えば、 R^4 は (シクロプロピル) $(C_1 - C_6)$ アルキルを表してもよい。

【0124】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、以下の表の化合物またはその薬学的に許容される塩から選択される。

20

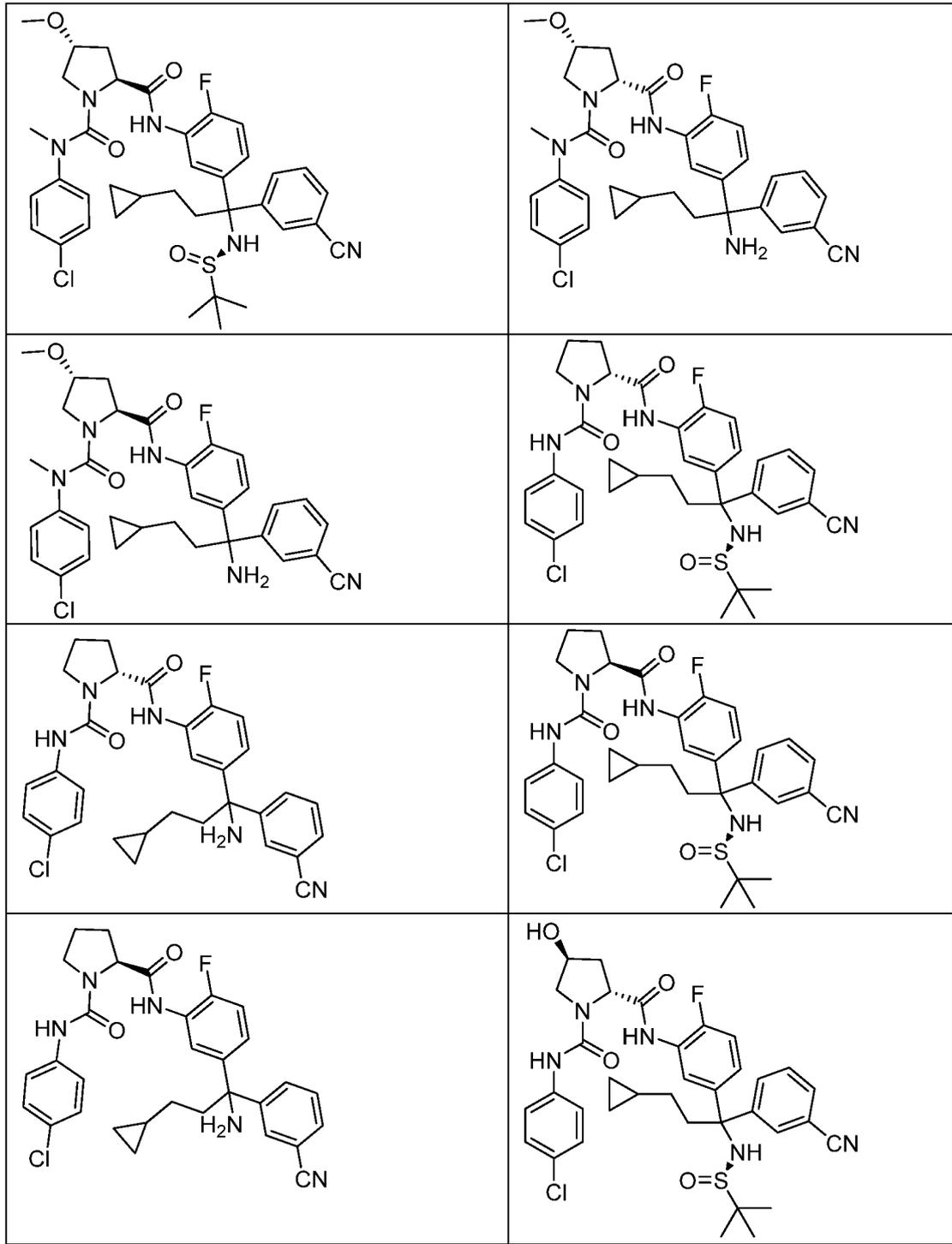


10

20

30

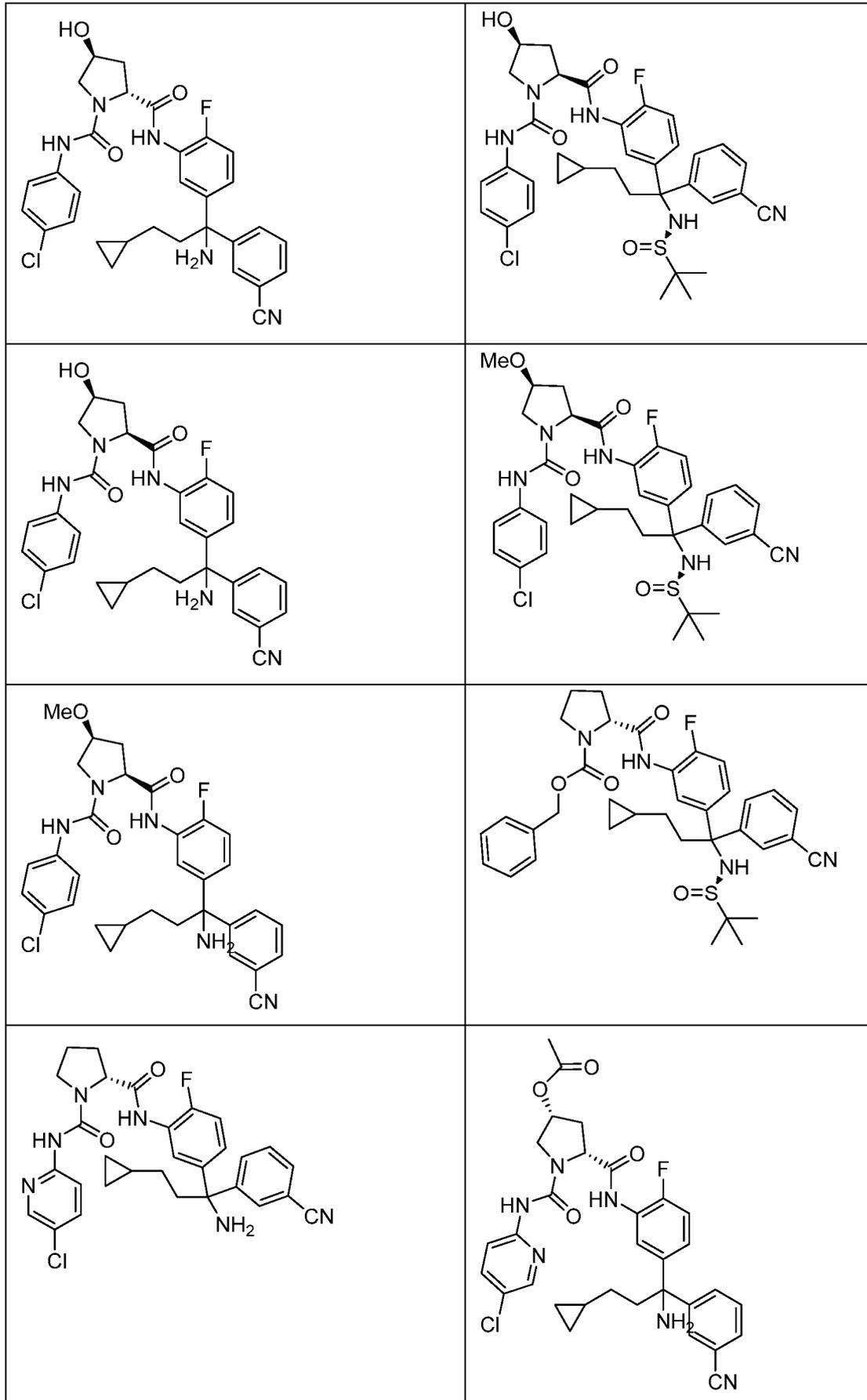
40



10

20

30

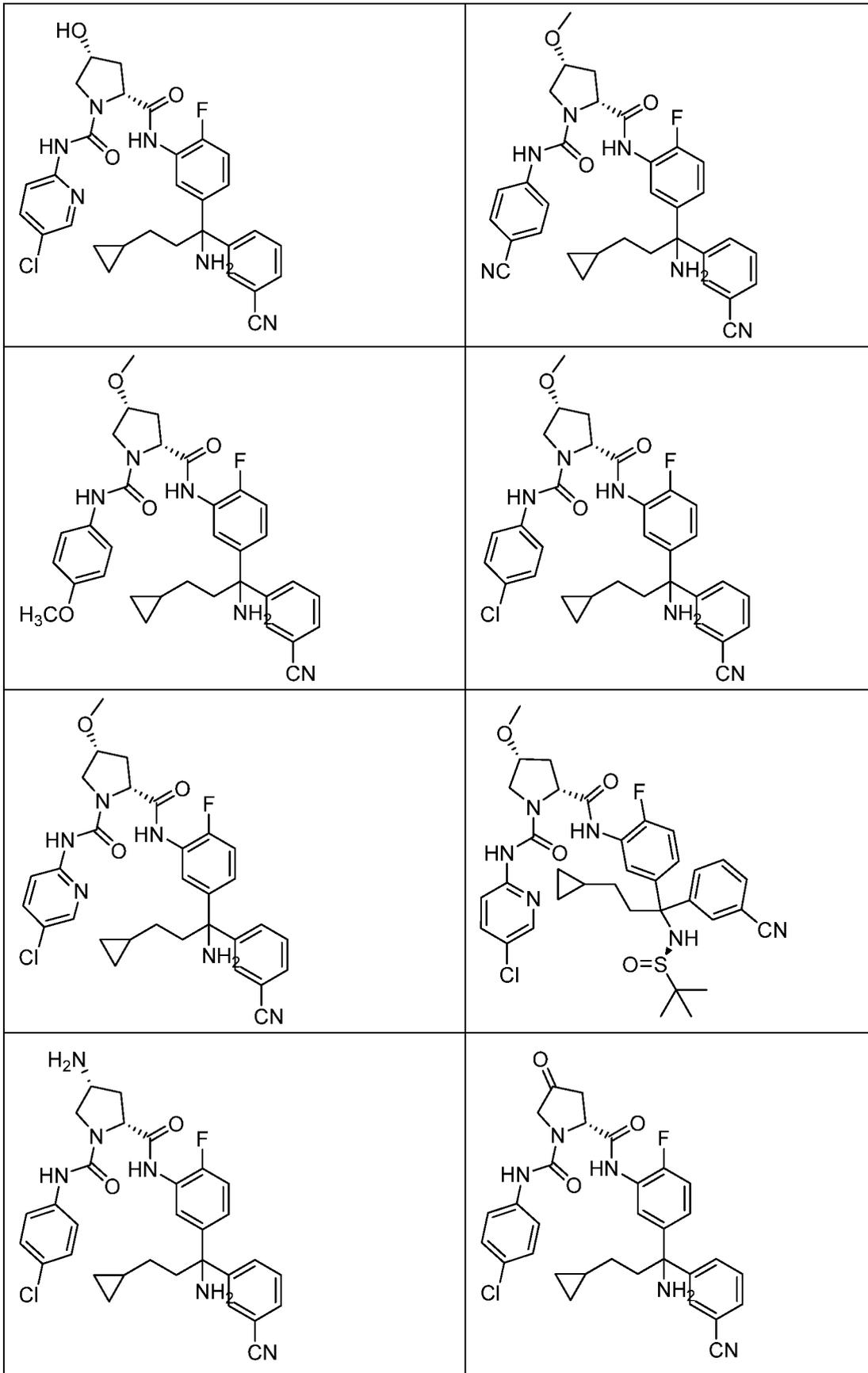


10

20

30

40

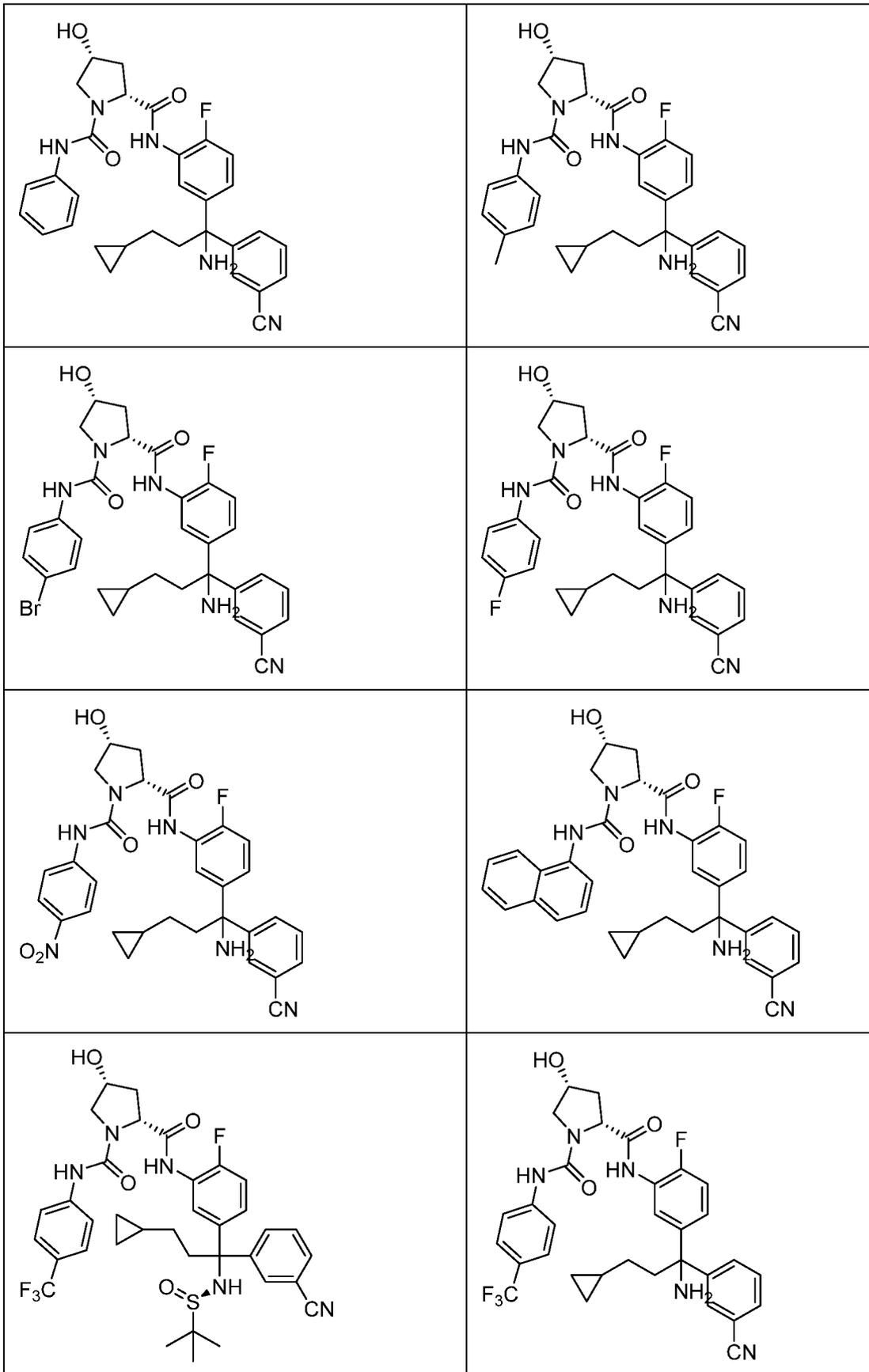


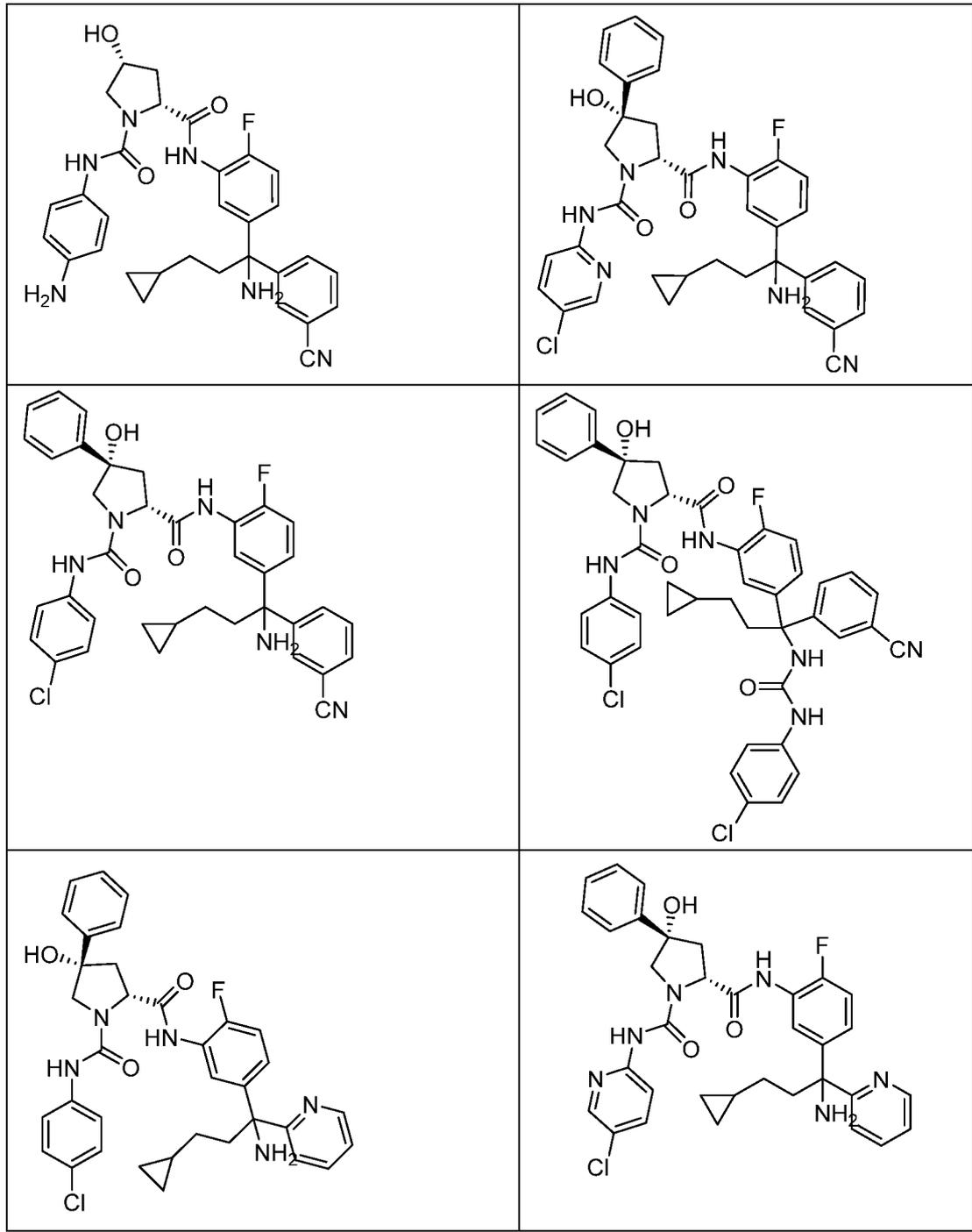
10

20

30

40

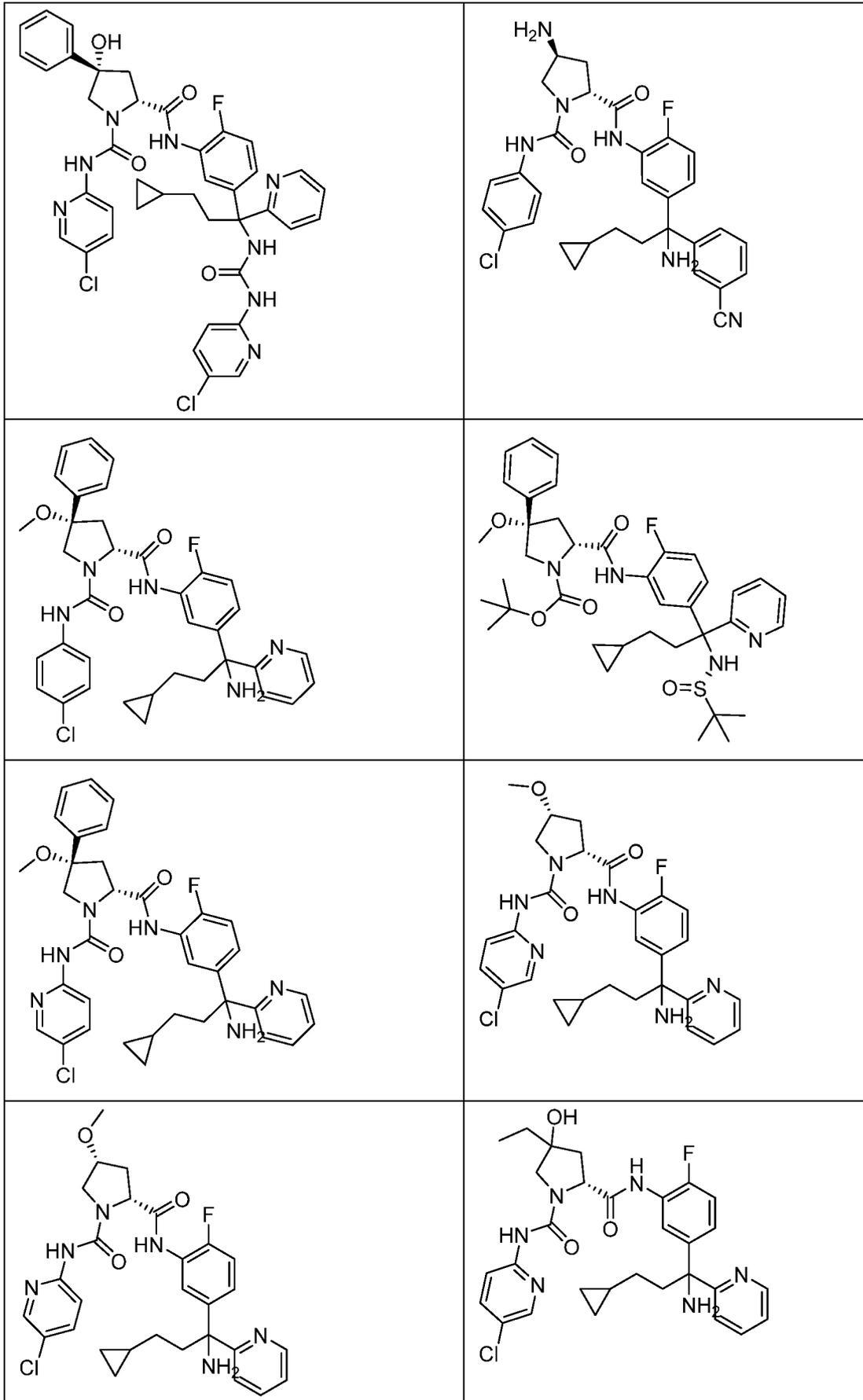




10

20

30

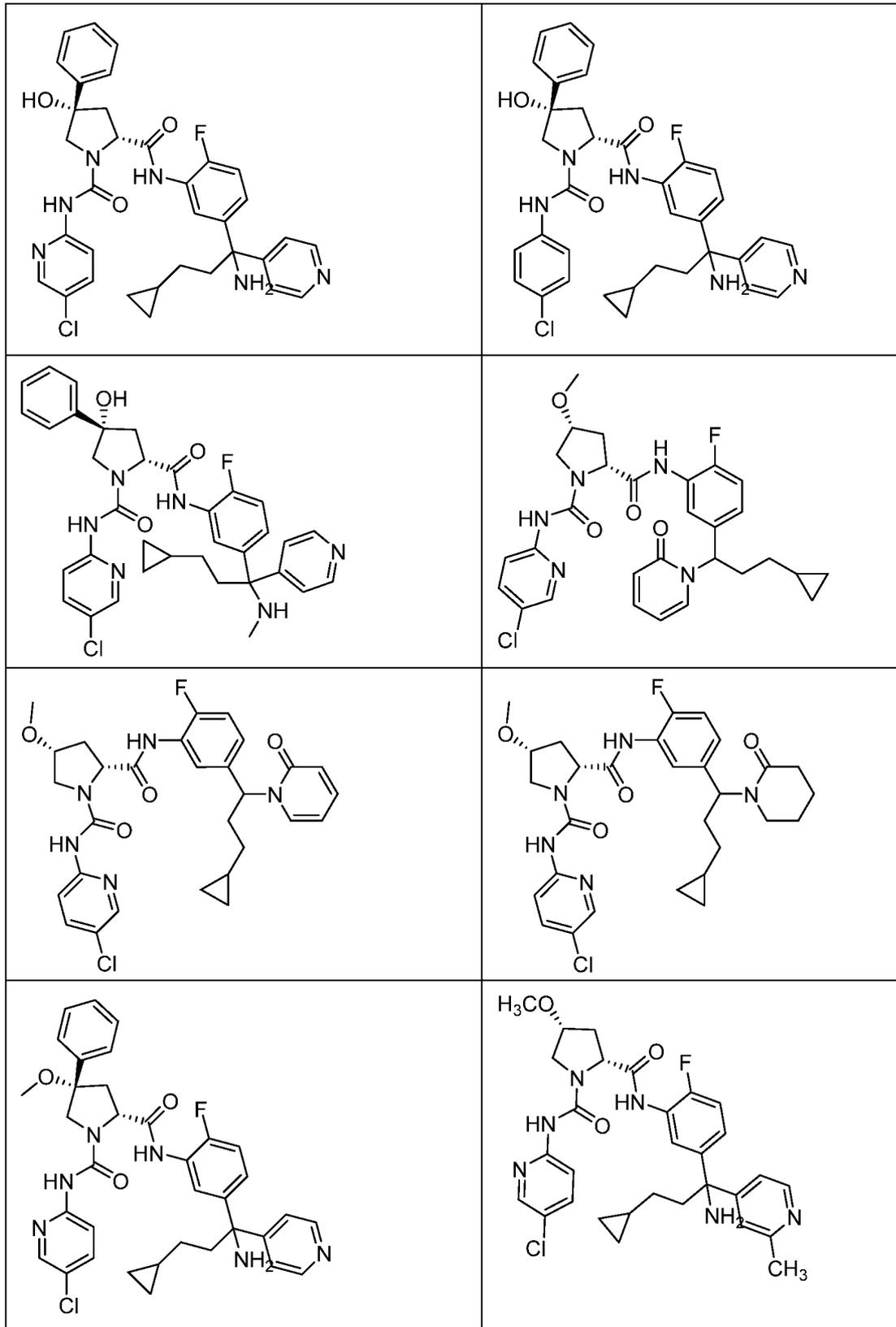


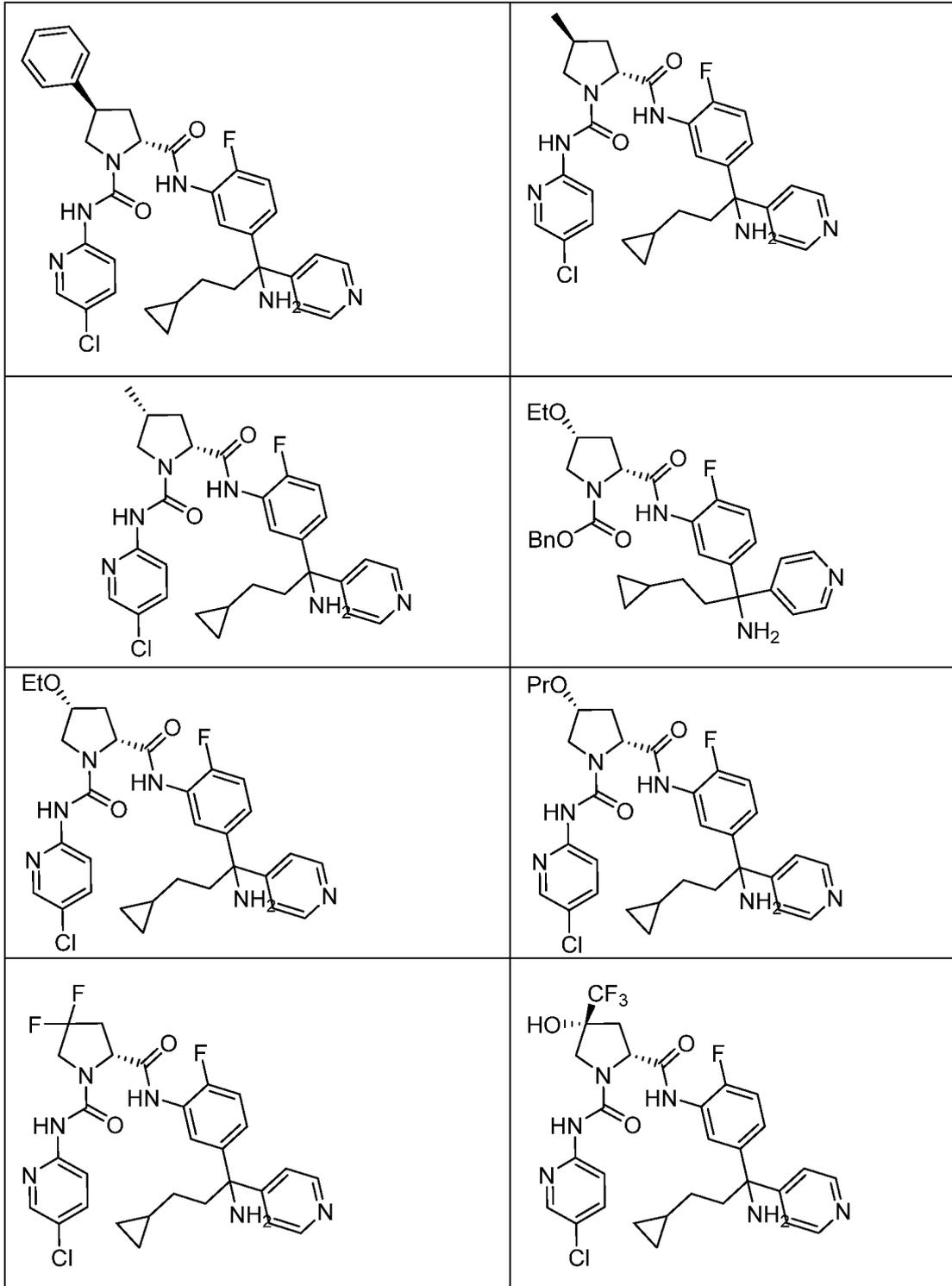
10

20

30

40



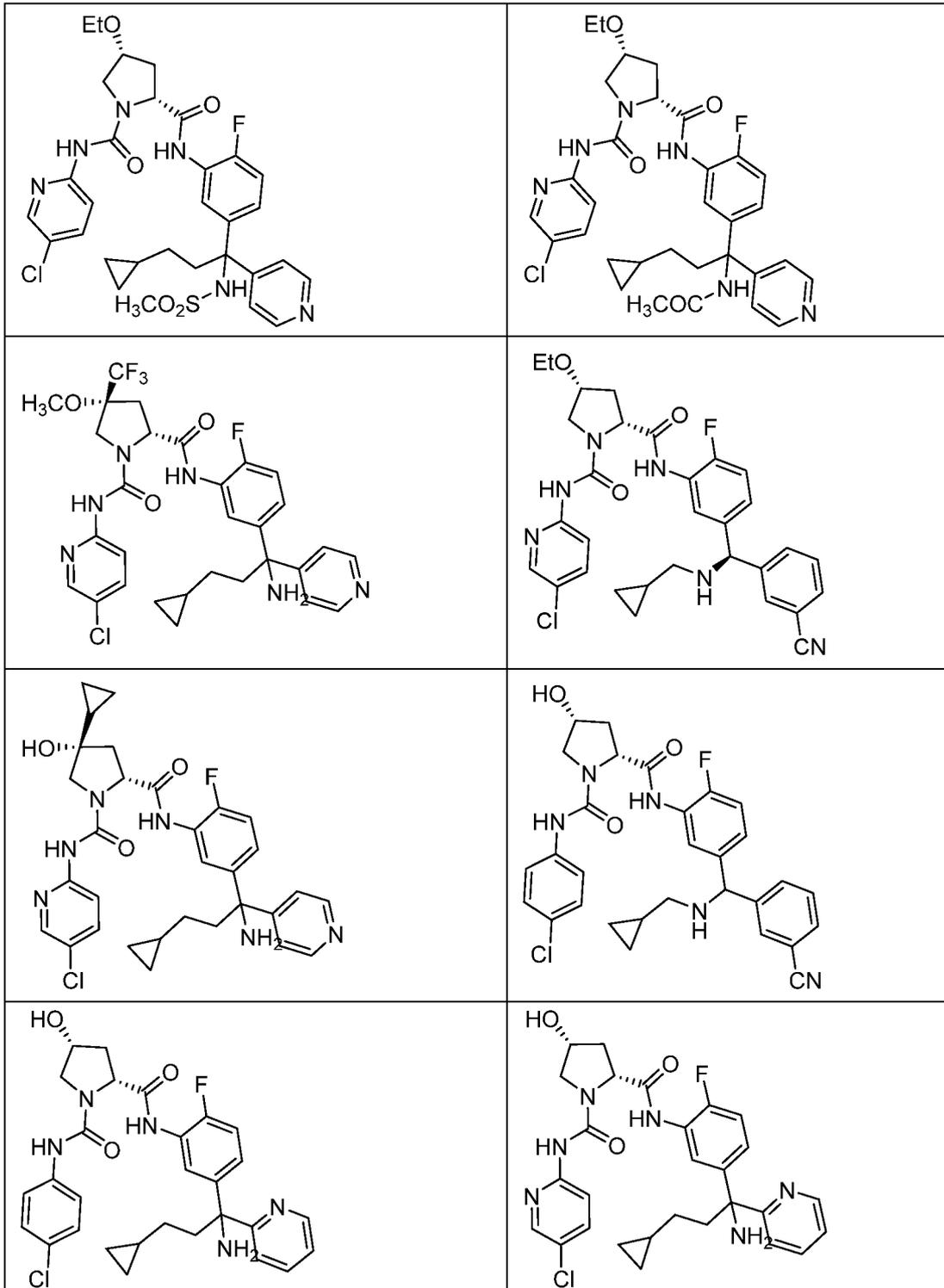


10

20

30

40

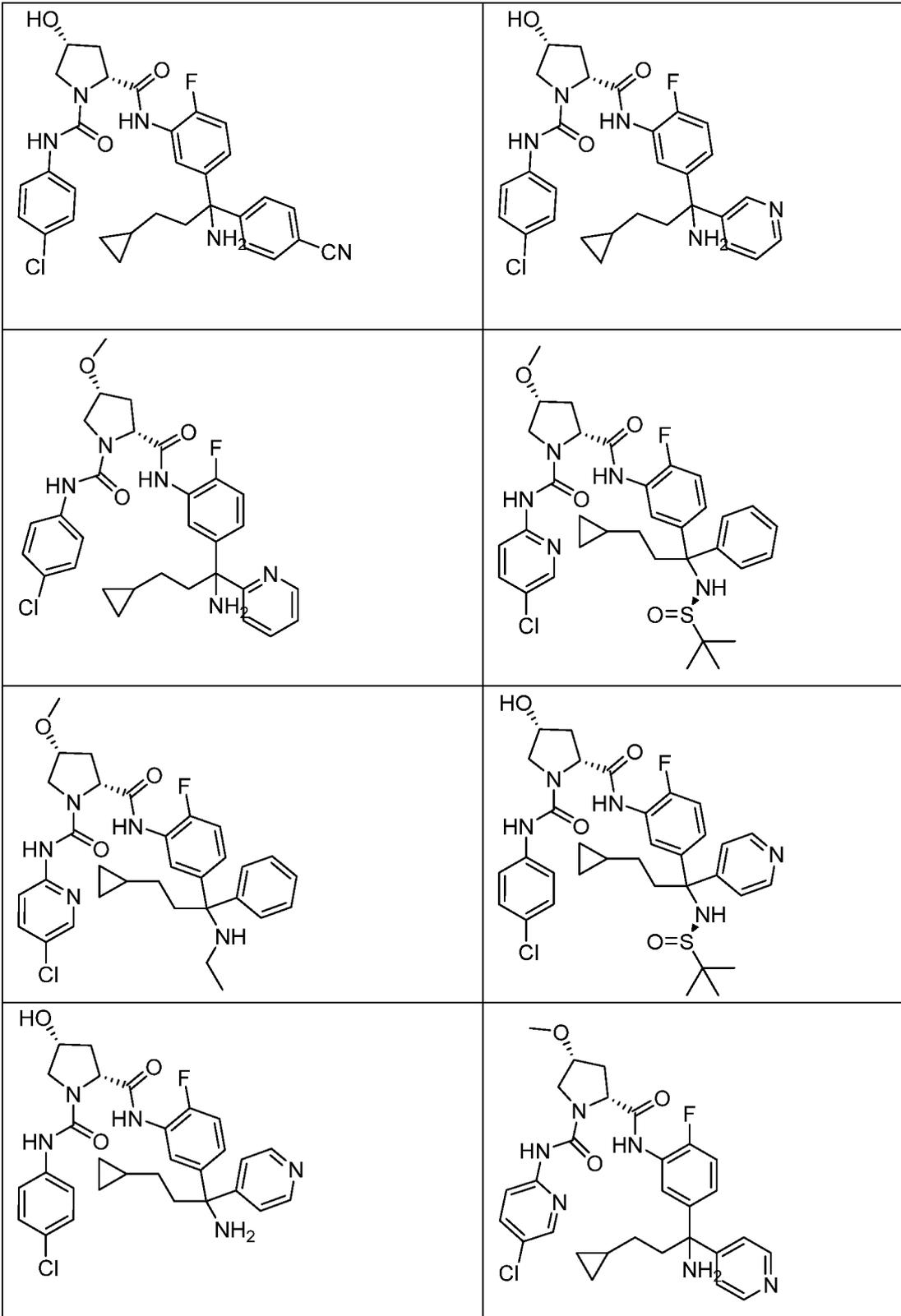


10

20

30

40

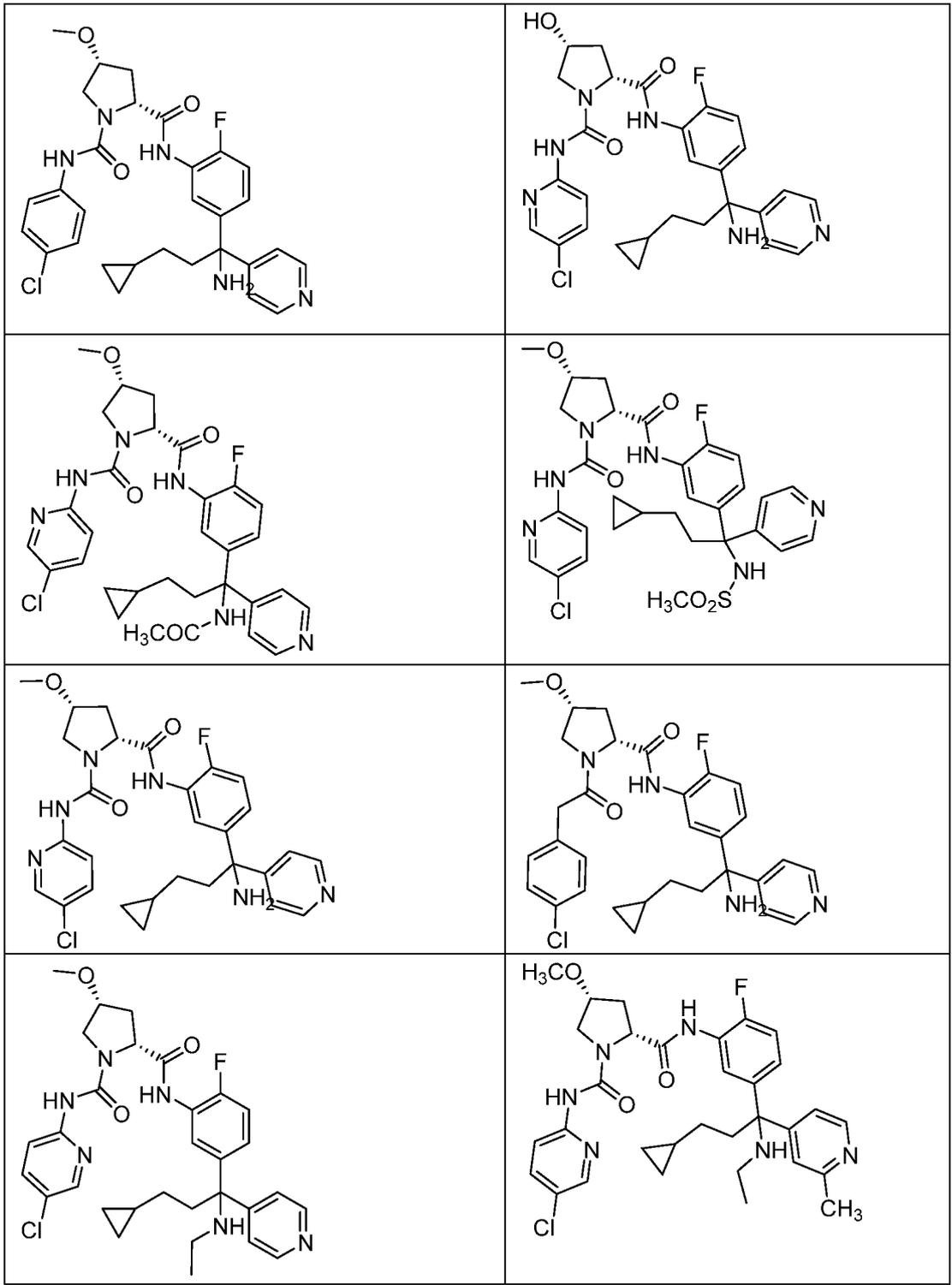


10

20

30

40

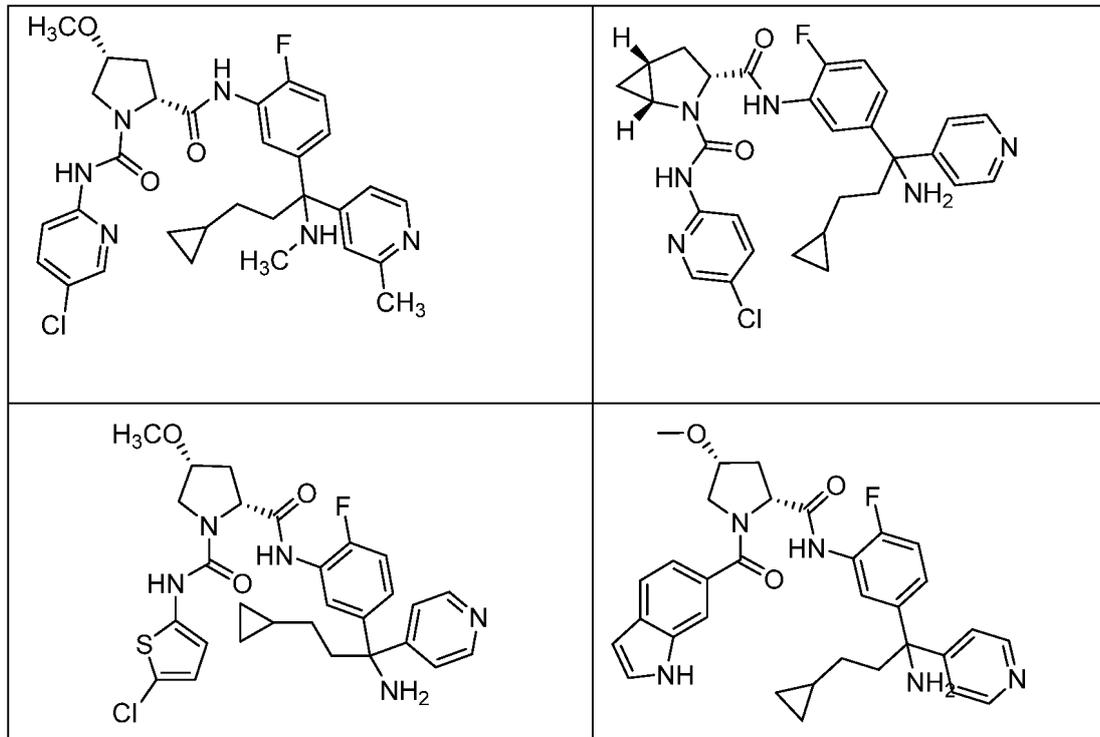


10

20

30

40



10

20

【 0 1 2 5 】

薬学的組成物

本発明は、それぞれが1つ以上の本発明の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。ある特定の実施形態において、本薬学的組成物は、1つの本発明の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む。ある特定の実施形態において、本薬学的組成物は、複数の本発明の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む。

【 0 1 2 6 】

ある特定の実施形態において、本薬学的組成物は非経口投与用に製剤化される。

【 0 1 2 7 】

ある特定の実施形態において、本薬学的組成物は経口投与用に製剤化される。

30

【 0 1 2 8 】

ある特定の実施形態において、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物以外に、少なくとも1つの追加的な薬学的活性剤を更に含む。この少なくとも1つの追加的な薬学的活性剤は、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態の治療において有用な薬剤であり得る。例えば、この少なくとも1つの追加的な薬学的活性剤は、抗凝固剤、抗血小板剤、または血栓溶解剤であってもよい。

【 0 1 2 9 】

抗凝固剤は、血液成分の凝固を予防し、したがって例えば心房細動における血塊形成を予防する。抗凝血薬としては、限定されるものではないが、ヘパリン、ワルファリン、クマジン、ジクマロール、フェンプロクモン、アセノクマロール、エチルビスクムアセテート、ヒルジン、ピパラルチン (b i v a l a r u t i n)、直接トロンピン阻害剤、及びインダンジオン誘導体が挙げられる。

40

【 0 1 3 0 】

抗血小板剤は、血小板凝集を阻害し、一過性脳虚血発作、卒中、または心房細動を経験した患者における血栓塞栓性卒中を予防するためにしばしば使用される。抗血小板剤としては、限定されるものではないが、アスピリン、チクロポジン (t i c l o p o d i n e) 及びクロピドグレル等のチエノピリジン誘導体、ジピリダモール、ならびにスルフィンピラゾン、ならびにR G D模倣物が挙げられる。

【 0 1 3 1 】

50

血栓溶解剤は、卒中、心筋梗塞、及び肺血栓塞栓症等の血栓塞栓性事象を引き起こす血塊を溶解する。血栓溶解剤としては、限定されるものではないが、プラスミノゲン、 α 2-アンチプラスミン、ストレプトキナーゼ、アンチストレプラーゼ (antistreplase)、TNK、組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA)、及びウロキナーゼが挙げられる。組織プラスミノゲン活性化因子は、天然 tPA 及び組換え tPA、ならびに天然 tPA の酵素活性または線維素溶解活性を保持する tPA の改変形態を含む。

【0132】

本発明の薬学的組成物は、1つ以上の本発明の化合物を、薬学的に許容される担体、及び任意選択で、1つ以上の追加的な薬学的活性剤と組み合わせることによって調製できる。

10

【0133】

使用方法

本発明は、内因性経路を介するトロンビンの形成を阻害し、したがって新規の血栓形成の発症 (血管閉塞または再閉塞) のリスクを低減し、また線溶レジメンを伴う補助的療法として与えられる場合に線維素溶解によって誘導される再灌流を向上する、化合物を提供する。本発明の化合物を用いて治療することができる疾患及び病態としては、限定されるものではないが、卒中、炎症、再灌流傷害、急性心筋梗塞、深部静脈血栓、線維素溶解性治療後の病態、扁桃炎、浮腫、血管浮腫、遺伝性血管浮腫、敗血症、関節炎、出血、心肺バイパス中の失血、炎症性腸疾患、真性糖尿病、網膜症、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑変性症、加齢黄斑浮腫、加齢黄斑変性症、増殖性網膜症、神経障害、高血圧症、脳浮腫、増加したアルブミン排泄、顕性アルブミン尿、及び腎症が挙げられる。

20

【0134】

例えば、血管浮腫の病態を有する患者においては、小ポリペプチド PK 阻害剤 DX-88 (エカランチド) が、遺伝性血管浮腫 (HAE) を有する患者における浮腫を緩和する。Williams, A. et al. (2003) *Transfus. Apher. Sci.* 29: 255-8、Schneider, L. et al. (2007) *J. Allergy Clin. Immunol.* 120: 416-22、及び Levy, J. H. et al. (2006) *Expert Opin. Invest. Drugs* 15: 1077-90。ブラジキニン B2 受容体拮抗薬であるイカチバントもまた、HAE を治療するのに有効である。Bork, K. et al. (2007) *J. Allergy Clin. Immunol.* 119: 1497-1503。血漿カリクレインはブラジキニンを生成するため、血漿カリクレインの阻害はブラジキニン生成を阻害することが予期される。

30

【0135】

例えば、線維素溶解性治療 (例えば、組織プラスミノゲン活性化因子またはストレプトキナーゼによる治療) に起因する凝固において、線維素溶解を受けている患者では、より高いレベルの血漿カリクレインが見られる。Hoffmeister, H. M. et al. (1998) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 31: 764-72。内因性経路のプラスミン媒介活性化が血漿及び血液中において起こることが示されており、内因性経路の構成成分のいずれかが不足している個体からの血漿においては、顕著に減弱された。Ewald, G. A. et al. (1995) *Circulation* 91: 28-36。

40

【0136】

急性 MI を有した個体は、活性化血漿カリクレイン及びトロンビンのレベルの上昇が見られた。Hoffmeister, H. M., et al. (1998) *Circulation* 98: 2527-33。

【0137】

DX-88 が、虚血性脳卒中の動物モデルにおいて、脳浮腫、梗塞容積、神経障害を低減した。Storini, C. et al. (2006) *J. Pharm. Exp. Th*

50

er. 318: 849 - 854。C1 - 阻害剤が、中大脳動脈閉塞 (MCAO) のマウスモデルにおいて、梗塞サイズを低減した。De Simoni, M. G. et al. (2004) Am. J. Pathol. 164: 1857 - 1863、及び Akita, N. et al. (2003) Neurosurgery 52: 395 - 400)。B2受容体拮抗薬が、梗塞容積、脳腫脹、及び好中球蓄積を低減することが見られ、またMCAO動物モデルにおいて神経保護的であった。Zausinger, S. et al. (2003) Acta Neurochir. Suppl. 86: 205 - 7、Lumenta, D. B. et al. (2006) Brain Res. 1069: 227 - 34、Ding - Zhou, L. et al. (2003) Br. J. Pharmacol. 139: 1539 - 47。

10

【0138】

心肺バイパス (CPB) 中の失血に関しては、カリクレイン・キニン (すなわち、接触) 系がCABG中に活性化されることが分かっている。Wachtfogel, Y. T. (1989) Blood 73: 468。CPB中の接触系の活性化は、血漿ブラジキニンの最大20倍の増加をもたらす。Cugno, M. et al. (2006) Chest 120: 1776 - 82、及びCampbell, D. J. et al. (2001) Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol. 281: 1059 - 70。

【0139】

血漿カリクレイン阻害剤、P8720及びPKSI - 527もまた、関節炎のラットモデルにおける関節腫脹を低減することが分かっている。De La Cadena, R. A. et al. (1995) FASEB J. 9: 446 - 52、Fujimori, Y. (1993) Agents Action 39: 42 - 8。また、関節炎の動物モデルにおける炎症が、接触系の活性化を伴うことも分かっている。Blais, C. Jr. et al. (1997) Arthritis Rheum. 40: 1327 - 33。

20

【0140】

加えて、血漿カリクレイン阻害剤P8720は、炎症性腸疾患 (IBD) の急性及び慢性ラットモデルにおける炎症を低減することが分かっている。Stadnicki, A. et al. (1998) FASEB J. 12: 325 - 33、Stadnicki, A. et al. (1996) Dig. Dis. Sci. 41: 912 - 20、及びDe La Cadena, R. A., et al. (1995) FASEB J. 9: 446 - 52。接触系は、急性及び慢性小腸炎症中に活性化される。Sartor, R. B. et al. (1996) Gastroenterology 110: 1467 - 81。B2受容体拮抗薬、高分子量キニノーゲンに対する抗体、またはキニノーゲンのレベルの低減が、IBDの動物モデルにおいて臨床病理を低減したことが分かっている。Ibid.、Arai, Y. et al. (1999) Dig. Dis. Sci. 44: 845 - 51、及びKeith, J. C. et al. (2005) Arthritis Res. Therapy 7: R769 - 76。

30

【0141】

PK及びFXIIの阻害剤であり、生理的阻害剤 (C1 - 阻害剤) であるH - D - Pro - Phe - Arg - クロロメチルケトン (CMK) は、多臓器において血管透過性を低減し、動物におけるリポ多糖 (LPS) 誘導または細菌誘導の敗血症の病変を低減することが分かっている。Liu, D. et al. (2005) Blood 105: 2350 - 5、Persson, K. et al. (2000) J. Exp. Med. 192: 1415 - 24。臨床的改善が、C1 - 阻害剤で治療される敗血症患者において観察された。Zeerleder, S. et al. (2003) Clin. Diagnost. Lab. Immunol. 10: 529 - 35、Caliezi, C., et al. (2002) Crit. Care Med. 30: 1722 - 8、及びMarx, G. et al. (1999) Intensive Care Med. 25: 1017 - 20。敗血症の死亡症例は、より高い度合いの接触活性化を有することが分かっている。Mar

40

50

tinez - Brotons , F . et al . (1987) Thromb . Haemost . 58 : 709 - 713、及び Kalter , E . S . et al . (1985) J . Infect . Dis . 151 : 1019 - 27。

【0142】

糖尿病患者、特に増殖性網膜症を有する患者ではプレPKレベルがより高く、フルクトサミンレベルと相関することも分かっている。Gao , B . - B . , et al . (2007) Nature Med . 13 : 181 - 8、及び Kedzierska , K . et al . (2005) Archives Med . Res . 36 : 539 - 43。プレPKはまた、感覚運動性ニューロパチーを有する患者において最も高いことも分かっている。Christie , M . et al . (1984) Thromb . Haemostas . (Stuttgart) 52 : 221 - 3。プレPKレベルは糖尿病患者で上昇しており、血圧上昇と関連付けられる。プレPKレベルはアルブミン排泄速度と独立して相関し、顕性アルブミン尿を伴う糖尿病患者において上昇しており、これにより、プレPKが進行性腎症のマーカーとなり得ることが示唆される。Jaffa , A . A . et al . (2003) Diabetes 52 : 1215 - 21。B1受容体拮抗薬は、ストレプトゾトシンで治療されているラットにおける血漿漏出を減少させることが分かっている。Lawson , S . R . et al . (2005) Eur . J . Pharmacol . 514 : 69 - 78。B1受容体拮抗薬はまた、ストレプトゾトシンで治療されているマウスが、高血糖症及び腎機能不全を発症することも予防する。Zuccollo , A . et al . (1996) Can . J . Physiol . Pharmacol . 74 : 586 - 9。

10

20

【0143】

ある特定の態様において、本発明は、薬物として使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0144】

ある特定の態様において、本発明は、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態を治療または予防する方法を提供する。本方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与し、それによって望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態を治療または予防するステップを含む。対象の血漿カリクレイン活性を低減することによって、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は治療される。

30

【0145】

代替的に、ある特定の態様において、本発明は、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態の治療用の、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0146】

代替的に、ある特定の態様において、本発明は、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態の治療において使用するための薬物の製造用の、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用法を提供する。

40

【0147】

本明細書で使用する場合、「望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態」は、血漿カリクレイン活性を低減させることが望ましい任意の疾患または病態を指す。例えば、凝固亢進状態の状況においては、血漿カリクレイン活性を低減させることが望ましい場合がある。別の例として、血栓の存在または形成と関連付けられる組織虚血の状況においては、血漿カリクレイン活性を低減させることが望ましい場合がある。

【0148】

ある特定の実施形態において、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は、卒中、炎症、再灌流傷害、急性心筋梗塞、深部静脈血栓、線維素溶

50

解性治療後の病態、扁桃炎、浮腫、血管浮腫、遺伝性血管浮腫、敗血症、関節炎、出血、心肺バイパス中の失血、炎症性腸疾患、真性糖尿病、網膜症、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑変性症、加齢黄斑浮腫、加齢黄斑変性症、増殖性網膜症、神経障害、高血圧症、脳浮腫、増加したアルブミン排泄、顕性アルブミン尿、及び腎症からなる群から選択される。

【0149】

ある特定の実施形態において、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は血管浮腫である。

【0150】

ある特定の実施形態において、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は遺伝性血管浮腫（HAE）である。

10

【0151】

ある特定の実施形態において、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は卒中である。

【0152】

ある特定の実施形態において、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は再灌流傷害である。

【0153】

ある特定の実施形態において、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は急性心筋梗塞である。

20

【0154】

ある特定の実施形態において、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は出血である。

【0155】

ある特定の実施形態において、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は心肺バイパス中の失血である。

【0156】

ある特定の実施形態において、望まれない血漿カリクレイン活性によって特徴付けられる疾患または病態は、網膜症、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性黄斑変性症、加齢黄斑浮腫、加齢黄斑変性症、及び増殖性網膜症からなる群から選択される。

30

【0157】

製剤化、投与経路、及び投薬

本発明の化合物は、薬学的組成物として製剤化することができ、ヒト患者等の哺乳動物宿主に対して、選択された投与経路、例えば、経口的もしくは非経口的、静脈内経路、腹腔内経路、筋肉内経路、局所経路、または皮下経路に適合した様々な形態で投与することができる。更なる投与経路もまた、本発明によって企図される。

【0158】

したがって、本化合物は、不活性希釈剤等の薬学的に許容されるビヒクルまたは吸収可能な可食担体と共に、例えば経口的に全身投与することができる。それらは、ハードまたはソフトシェルゼラチンカプセルに封入してもよく、錠剤へと圧縮してもよく、あるいは患者の食餌の食べ物と直接組み合わせてもよい。治療用経口投与の場合、活性化合物は、1つ以上の賦形剤と組み合わせてもよく、摂取可能な錠剤、パッカル錠、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ、ウエハス等の形態で使用してもよい。そのような組成物及び調製物は、少なくとも0.1%の活性化合物を含むべきである。組成物及び調製物の割合は勿論異なってもよく、便宜的に、所与の単位剤形の重量の約2%～約60%の間であり得る。そのような治療上有用な組成物中の活性化合物の量は、効果的な投与量レベルが得られるような量である。

40

【0159】

錠剤、トローチ、丸剤、カプセル等はまた、以下の希釈剤及び担体も含有し得る：トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチ、もしくはゼラチン等の結合剤；リン酸二カル

50

シウム等の賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤；及びスクロース、フルクトース、ラクトース、もしくはアスパルテーム等の甘味料、またはペパーミント、冬緑油、もしくはチェリー香料等の香味剤を添加してもよい。単位剤形がカプセルである場合、それは、上記の種類の材料に加えて、植物油またはポリエチレングリコール等の液体担体を含ってもよい。様々な他の材料が、コーティングとして、あるいは別様に固体単位剤形の物理的形態を改変するために存在してもよい。例えば、錠剤、丸剤、またはカプセルは、ゼラチン、ワックス、シエラック、または糖等でコーティングしてもよい。シロップもしくはエリキシル剤は、活性化合物、甘味料としてスクロースまたはフルクトース、保存剤としてメチルパラベン及びプロピルパラベン、色素、ならびにチェリーまたはオレンジ香料等の香味剤を含ってもよい。勿論、任意の単位剤形を調製する際に使用されるいかなる材料も、採用される量において薬学的に許容され、かつ実質的に無毒性であるべきである。加えて、活性化合物は、徐放性調製物及び装置に組み込まれてもよい。

10

【0160】

活性化合物はまた、輸液または注射によって、静脈内または腹腔内に投与されてもよい。活性化合物またはその塩の溶液は、無毒性の界面活性剤と任意選択で混合された、水または生理的に許容される水溶液中において調製することができる。分散体もまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、及びそれらの混合物中において、ならびに油中において調製することができる。通常の保存条件と使用条件の下では、これらの調製物は、微生物の成長を防止するための保存剤を含有する。

20

【0161】

注射もしくは輸液にとって好適な医薬剤形としては、滅菌水溶液もしくは分散体、または滅菌した注射可能または注入可能な溶液または分散体の即時調製用に適合された、任意選択でリポソームにカプセル化された、有効成分を含む滅菌粉末が挙げられ得る。全ての場合において、最終的な剤形は、製造条件及び保存条件下において、滅菌、流体、かつ安定であるべきである。液体担体またはビヒクルは、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等）、植物油、無毒性グリセリルエステル、及びそれらの好適な混合物を含む、溶媒または液体分散媒体であり得る。適切な流動性は、例えばリポソームの形成、分散体の場合に必要な粒径の維持、または界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の予防は、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等の様々な抗菌剤及び抗真菌剤によってもたらされ得る。多くの場合、例えば糖、緩衝体、または塩化ナトリウムといった等張剤を含むことが好ましいであろう。注射可能組成物の吸収の延長は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンの、組成物中における使用によってもたらされ得る。

30

【0162】

滅菌注射用溶液剤は、必要な量の活性化合物を、上記に列挙された様々なその他の成分と共に適切な溶媒中で組み合わせ、必要に応じてその後濾過滅菌することによって調製される。滅菌注射用溶液剤の調製用の滅菌粉末の場合は、調製方法としては真空乾燥技術及び凍結乾燥技術を挙げることができ、これらの方法では、前もって滅菌濾過した溶液中に存在する、任意の所望の追加成分を伴う有効成分の粉末がもたらされる。

40

【0163】

局所投与の場合、本化合物は、純粹形態で（すなわち、本化合物が液体であるとき）適用することができる。しかしながら、本化合物は、皮膚科学的に許容される担体と共に、組成物または製剤として皮膚に投与することが概して好ましく、固体でも液体でもよい。

【0164】

有用な固形担体としては、タルク、粘土、微結晶セルロース、シリカ、アルミナ等の微粉固体が挙げられる。有用な液体担体としては、水、アルコール、もしくはグリコール、または水-アルコール/グリコールブレンドが挙げられ、この中に、任意選択で無毒性の界面活性剤の補助を伴って、本化合物を有効レベルで溶解または分散させ得る。芳香剤及

50

び追加的な抗菌剤等のアジュバントを添加して、所与の使用のために特性を最適化することができる。結果として得られる液体組成物は、吸収パッドから適用してもよく、包帯及び他の包帯材を含浸するために使用してもよく、あるいはポンプ型またはエアロゾル噴霧器を用いて患部に噴霧してもよい。

【0165】

合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩及びエステル、脂肪アルコール、変性セルロース、または変性鉱物材料等の増粘剤もまた、ユーザの皮膚に直接適用するために、液体担体と共に採用して、塗布可能な糊剤、ゲル、軟膏、石鹸等を形成することができる。

【0166】

本発明の化合物を皮膚へと送達するために使用できる、有用な皮膚用組成物の例は、当該技術分野で既知であり、例えば *Jacquetra* (米国特許第 4,608,392 号、参照により本明細書に組み込まれる)、*Gerria* (米国特許第 4,992,478 号、参照により本明細書に組み込まれる)、*Smithra* (米国特許第 4,559,157 号、参照により本明細書に組み込まれる)、及び *Wortzman* (米国特許第 4,820,508 号、参照により本明細書に組み込まれる) を参照されたい。

10

【0167】

本発明の化合物の有用な投与量は、少なくとも最初は、それらのインビトロ活性、及び動物モデルにおけるインビボ活性を比較することによって決定できる。マウス及び他の動物における有効投与量のヒトへの補外法は当該技術分野で既知であり、例えば米国特許第 4,938,949 号 (参照により本明細書に組み込まれる) を参照されたい。

20

【0168】

治療での使用のために必要な化合物またはその活性塩の量は、選択される特定の化合物または塩によって異なるだけでなく、投与経路、治療される病態の性質、ならびに患者の年齢及び状態によっても異なり、最終的には担当医師または臨床医の裁量による。

【0169】

しかしながら、概して、好適な用量は 1 日で受容者の体重 1 kg 当たり約 0.5 ~ 約 100 mg の範囲であり、例えば 1 日で体重 1 kg 当たり約 3 ~ 約 90 mg、1 日で体重 1 kg 当たり約 6 ~ 約 75 mg、1 日で体重 1 kg 当たり約 10 ~ 約 60 mg、または 1 日で体重 1 kg 当たり約 15 ~ 約 50 mg である。

【0170】

本発明の化合物は、単位剤形で便宜的に製剤化することができ、例えば、単位剤形当たり 5 ~ 1000 mg、10 ~ 750 mg、または 50 ~ 500 mg の活性成分を含有する。一実施形態において、本発明は、そのような単位剤形で製剤化された本発明の化合物を含む組成物を提供する。所望の用量は、便宜的に単回用量で提示されてもよく、あるいは、適切な間隔で投与される分割用量として、例えば 1 日あたり 2、3、4 回以上のサブ用量として提示されてもよい。サブ用量自体も、例えばいくつかに分離し、大まかに間隔の空いた投与へと更に分割することができる。

30

【0171】

本発明の化合物はまた、他の治療剤、例えば虚血、失血、または再灌流傷害の治療または予防にとって有用である他の薬剤と共に投与することもできる。

40

【0172】

他の送達系としては、当該技術分野において周知であるもの等の、時限放出、遅延放出、または持続放出送達系が挙げられ得る。そのような送達系は、活性化合物の反復投与を回避することができ、対象及び医師にとっての利便性を向上させる。多くの種類の放出送達系が当業者にとって利用可能であり、既知である。長期持続放出インプラントの使用が望ましい場合がある。本明細書で使用する場合、長期放出は、送達系またはインプラントが、少なくとも 30 日間、好ましくは 60 日間にわたって治療レベルの活性成分を送達するように構成及び配置されることを意味する。

【0173】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、眼内投与用に、例えば眼内医療機器

50

内での、またはそれに伴う直接注射または挿入用に製剤化される。

【0174】

本発明の化合物は、医療機器内に付着させるために製剤化することができ、この医療機器は、様々な従来型のグラフト、ステントグラフト等のステント、カテーテル、バルーン、バスケット、または体腔内に配置または永続的に移植できる他の機器のうち任意のものを含み得る。ある特定の例としては、インターベンション技術で治療されている身体領域に本発明の化合物を送達できる、機器及び方法を有することが望ましくあり得る。

【0175】

例示的实施形態において、本発明の化合物は、ステント等の医療機器内に付着させ、身体の一部の治療のために治療部位へと送達できる。

10

【0176】

ステントは、治療剤（すなわち、薬物）の送達ビヒクルとして使用されている。血管内ステントは概して、冠状血管または末梢血管内に永続的に移植される。ステントの設計としては、米国特許第4,733,655号(Palmaz)、米国特許第4,800,882号(Gianturco)または米国特許第4,886,062号(Wiktor)のものが挙げられる。そのような設計には、金属製及びポリマー製のステントの両方、ならびに自己拡張型及びバルーン拡張型ステントが含まれる。ステントはまた、例えば米国特許第5,102,417号(Palmaz)、米国特許第5,419,760号(Narciso, Jr.)、米国特許第5,429,634号(Narciso, Jr.)、ならびに国際特許出願第WO 91/12779号(Medtronic, Inc.)及び同第WO 90/13332号(Cedars-Sanai Medical Center)に開示されているように、血管系との接触部位において薬物を送達するように使用することもできる。

20

【0177】

用語「付着した」は、本化合物が、当該技術分野において既知の方法によって、機器内にコーティング、吸着、配置、または別様に組み込まれることを意味する。例えば、本化合物は、医療機器をコーティングするかそれに広がるポリマー材料中に埋め込まれ、そこから放出されるか（「マトリックス型」）、あるいはポリマー材料に包囲され、そこを通じて放出され得る（「リザーバ型」）。後者の例においては、本化合物は、当該技術分野において既知のそのようなポリマー材料を生成させるための1つ以上の技術を用いて、ポリマー材料内に封入、またはポリマー材料と連結することができる。他の製剤においては、本化合物は、コーティングの必要を伴わずに、例えば脱離可能な結合によって医療機器の表面に結合され、時間と共に放出されてもよく、あるいは能動的な機械的プロセスまたは化学的プロセスによって除去され得る。他の製剤においては、本化合物は、移植部位において本化合物を提供する永続的に固定化された形態であってもよい。

30

【0178】

ある特定の实施形態において、本化合物は、ステント等の医療機器用の生体適合性コーティングの形成中に、ポリマー組成物と共に組み込まれてもよい。これらの構成成分から生成されるコーティングは典型的には均質であり、移植用に設計される多くの機器をコーティングするのに有用である。

40

【0179】

ポリマーは、所望の放出速度または所望のポリマー安定性の度合いに応じて、生体安定性ポリマーまたは生体吸収性ポリマーのいずれかであり得るが、生体吸収性ポリマーは、生体安定性ポリマーとは異なり、移植後に長く存在して任意の有害で慢性的な局所反応を引き起こすことがないため、この実施形態に関しては生体吸収性ポリマーが多くの場合好ましい。使用できる生体吸収性ポリマーとしては、限定されるものではないが、ポリ(L-乳酸)、ポリカプロラクトン、ポリグリコリド(PGA)、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)(PLLA/PGA)、ポリ(ヒドロキシブチレート)、ポリ(ヒドロキシブチレート-co-バレレート)、ポリジオキサノン、ポリオルトエステル、ポリ酸無水物、ポリ(グリコール酸)、ポリ(D-乳酸)、ポリ(L-乳酸)、ポリ(D, L-乳酸)

50

、ポリ(D, L-ラクチド)(PLA)、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)、ポリ(グリコール酸-co-トリメチレンカーボネート)(PGA/PTMC)、ポリエチレンオキサイド(PEO)、ポリジオキサノン(PDS)、ポリホスホエステル、ポリホスホエステルウレタン、ポリ(アミノ酸)、シアノアクリレート、ポリ(トリメチレンカーボネート)、ポリ(イミノカーボネート)、コポリ(エーテル-エステル)(例えば、PEO/PLA)、ポリアルキレンオキサレート、ポリホスファゼン、ならびにフィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン、及びヒアルロン酸等の生体分子、ポリ-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、ヒドロゲルの架橋性または両親媒性のブロックコポリマー、ならびに当該技術分野で既知の他の好適な生体吸収性ポリマー(polymer)が挙げられる。また、ポリウレタン、シリコン、及びポリエステル等の比較的低い慢性的組織反応性をもつ生体安定性ポリマーを用いることもでき、溶解して医療機器上で硬化または重合できるならば、ポリオレフィン、ポリイソブチレン、及びエチレン-オレフィンコポリマー；アクリルポリマー及びコポリマー、ポリ塩化ビニル等のハロゲン化ビニルポリマー及びコポリマー；ポリビニルピロリドン；ポリビニルメチルエーテル等のポリビニルエーテル；ポリフッ化ビニリデン及びポリ塩化ビニリデン等のポリハロゲン化ビニリデン；ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン；ポリスチレン等のポリビニル芳香族、ポリ酢酸ビニル等のポリビニルエステル；エチレン-メタクリレート酸メチルコポリマー、アクリロニトリル-スチレンコポリマー、ABS樹脂、及びエチレン-酢酸ビニルコポリマー等のビニルモノマー同士及びそれとオレフィンとのコポリマー；ピランコポリマー；ポリヒドロキシ-プロピル-メタクリルアミド-フェノール；ポリヒドロキシエチル-アスパルトアミド-フェノール；パルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキサイド-ポリリジン；ナイロン66及びポリカプロラクタム等のポリアミド；アルキド樹脂、ポリカーボネート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂、ポリウレタン；レーヨン；レーヨン-トリアセテート；セルロース、酢酸セルロース、酪酸セルロース；酢酸酪酸セルロース；セロファン；硝酸セルロース；プロピオン酸セルロース；セルロースエーテル；ならびにカルボキシメチルセルロース等の他のポリマーを用いることもできる。

【0180】

ポリマー及び半透性ポリマーマトリックスを、弁、ステント、管材、補綴等の成形物品へと形成してもよい。

【0181】

本発明のある特定の実施形態において、本発明の化合物は、ステントまたはステント-グラフトデバイスとして形成されたポリマーまたは半透性ポリマーマトリックスと連結される。

【0182】

典型的には、ポリマーは、埋め込み型デバイスの表面に対してスピンコーティング、浸漬、または噴霧によって塗布される。当該技術分野で既知の追加的な方法もまた、この目的のために活用できる。噴霧方法としては、従来型の方法、ならびにインクジェット型のディスペンサでのマイクロデポジション技術が挙げられる。加えて、ポリマーは、デバイスの特定の部分のみにポリマーを配置する光パターンニングを用いて、埋め込み型デバイス上に付着させることもできる。デバイスのこのコーティングは、デバイスの周りに均一な層を提供し、これは、デバイスのコーティングを通じた様々な分析物の改善された拡散を可能にする。

【0183】

本発明のある特定の実施形態において、本化合物は、医療機器が配置される環境中へのポリマーコーティングからの放出のために製剤化される。好ましくは、本化合物は、溶出を制御するためのポリマー担体または層に關与するいくつかの周知の技術のうちの少なくとも1つを用いて、長期的な時間枠(例えば、数カ月)にわたって、制御された様式で放出される。これらの技術の一部は、米国特許出願第2004/0243225A1号に記

載されており、この全ての開示は、その全体が本明細書に組み込まれる。

【0184】

また、例えばその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第6,770,729号に記載されているように、試薬及びポリマー組成物の反応条件を、ポリマーコーティングからの本化合物の放出が制御可能であるように操作することができる。例えば、ポリマーコーティングからの本化合物の放出を制御するために、1つ以上のポリマーコーティングの拡散係数を調節することができる。この主題のある変形物においては、医療機器が配置される環境に存在する分析物（例えば、ポリマーのある部分の崩壊または加水分解を促進する分析物）が、ポリマー組成物内の1つ以上の構成成分にアクセスする能力（そして例えば、それによってポリマーコーティングからの本化合物の放出を調節する能力）を調節するために、1つ以上のポリマーコーティングの拡散係数を制御することができる。本発明の更に別の実施形態は、それぞれが複数の拡散係数を有する複数のポリマーコーティングを有するデバイスを含む。本発明のそのような実施形態において、ポリマーコーティングからの本化合物の放出は、それらの複数のポリマーコーティングによって調節することができる。

10

【0185】

本発明の更に別の実施形態において、ポリマーコーティングからの本化合物の放出は、1つ以上の内因性もしくは外因性化合物の存在、または代替的に、ポリマー組成物のpHといった、ポリマー組成物の特性のうちの1つ以上を調節することによって制御される。例えば、ある特定のポリマー組成物は、ポリマー組成物のpHの低下に応じて化合物を放出するように設計することができる。

20

【0186】

キット

本発明はまた、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの他の治療剤と、梱包材料と、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び他の治療剤（複数可）を哺乳動物に投与して、その哺乳動物における虚血、失血、または再灌流傷害を治療または予防するための説明書とを含む、キットも提供する。一実施形態において、この哺乳動物はヒトである。

【実施例】

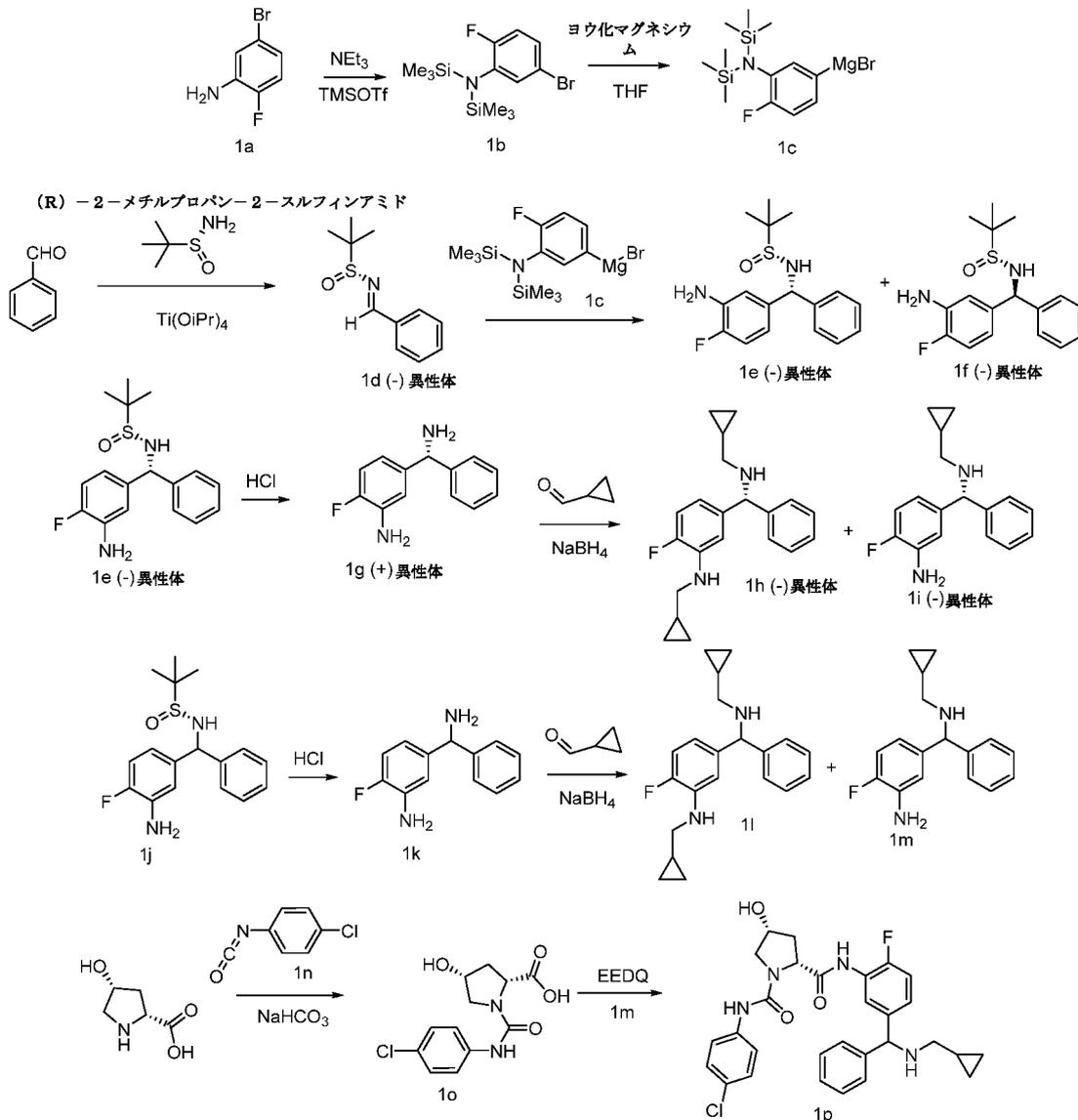
【0187】

本発明は以下の実施例によって更に例証されるが、これらの実施例は、いかようにも、特許請求される発明の範囲の限定として解釈されるべきではない。本明細書を通じて引用される全ての参考文献（文献の参照、交付された特許、公開された特許出願、及び同時係属中の特許出願を含む）の全内容が、ここに、参照により明示的に組み込まれる。

30

【化 10】

スキーム 1



10

20

30

40

50

【 0 1 8 8 】

(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((シクロプロピルメチル)アミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (1p) の調製

ステップ - 1 : N - (5 - プロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 1, 1 - トリメチル - N - (トリメチルシリル) シランアミン (1b) の調製

トリエチルアミン (3301 mL、20 等量) 中の 5 - プロモ - 2 - フルオロアニリン (1a) (225 g、1184 mmol) の攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (481 mL、2664 mmol) を室温で添加した [注記: 添加中、熱が生成されたが、フラスコを冷却する必要はなかった]。この混合物を還流させながら 16 時間加熱し、室温まで冷ました。2つの層を分離した。[注記: 分離中、溶液を空気または湿分に対して曝露することを回避する]。色の濃い底部の溶液を廃棄し、上部層を真空中で濃縮して、過剰なトリエチルアミンを除去した。油性残渣を 1000 mL フラスコに移し、高真空の下で蒸留した。化合物は、0.5 mm / Hg において、100 で蒸留を開始する。第 1 の留分 (約 15 mL) は廃棄し、第 2 の留分を 100、0.5 mm / Hg において着実に収集して、N - (5 - プロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 1, 1 - トリメチル - N - (トリメチルシリル) シランアミン (1b) (364 g、1089

mmol、収率92%)を得た。これを次のステップのために、常に新しく調製した。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 7.17-7.11 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 0.08 (d, J = 0.6 Hz, 18H)。

【0189】

ステップ-2: (3-(ビス(トリメチルシリル)アミノ)-4-フルオロフェニル)マグネシウムブロミド(1c)の調製

テトラヒドロフラン(15 mL)中のマグネシウム(削り状)(33.1 g、1361 mmol)に、ヨウ素(1.381 g、5.44 mmol)を添加し、その後N-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)-1,1,1-トリメチル-N-(トリメチルシリル)シランアミン(1b)(4 g)を添加して、約5分間にわたって反応を活性化させた(ヨウ素の色が脱色された)。この時点において、テトラヒドロフラン(1000 mL)中のN-(5-プロモ-2-フルオロフェニル)-1,1,1-トリメチル-N-(トリメチルシリル)シランアミン(1b)(364 g、1089 mmol)の溶液の残りを、3時間にわたって緩徐に添加した(反応温度は添加中およそ60 °であった。結果として得られた暗灰色の溶液を夜通し攪拌して、(3-(ビス(トリメチルシリル)アミノ)-4-フルオロフェニル)マグネシウムブロミド(1c)(397 g、1107 mmol、収率102%、およそ1 Mの溶液)を得て、これをそのまま次のステップで使用した。

【0190】

ステップ-3: (R)-(-)-N-ベンジリデン-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1d)の調製

テトラヒドロフラン(2500 mL)中のベンズアルデヒド(259 mL、2541 mmol)の攪拌溶液に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(280 g、2310 mmol)、テトライソプロポキシチタン(1382 mL、4620 mmol)を低下し、室温で36時間攪拌した。反応混合物を激しく攪拌しながら1 Lのブライン、その後酢酸エチル(6 L)で希釈し、4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した(6回×2 L)。有機層を組み合わせ、メタ重亜硫酸ナトリウムの溶液(329 mL、1733 mmol)、水(462 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル1.5 kg、ヘキサン中20%の酢酸エチルで溶出)で精製して、(R)-(-)-N-ベンジリデン-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1d)(472.51 g、2257 mmol、収率98%)を淡黄色油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.57 (s, 1H), 8.03-7.89 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 3H), 1.19 (s, 9H); MS (ES+) 232.18 (M+Na); 旋光度: [α]_D = (-)112.11 [4.155, CHCl₃]。

【0191】

ステップ-4: (R)-N-((R)-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1e)及び(R)-N-((S)-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1f)の調製

バッチ-1-11に冷却されたトルエン(4 L)中の(R)-(-)-N-ベンジリデン-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1d)(475 g、2269 mmol)の溶液に、新しく調製したグリニャール試薬、(3-(ビス(トリメチルシリル)アミノ)-4-フルオロフェニル)マグネシウムブロミド(1c)(4.75 L、3563 mmol)を、内部温度を(-11.1~-10 °)に維持しながら、70分間にわたって滴加した。反応混合物を、同じ温度で完了するまで攪拌した(反応の完了は、TLCで確認)。反応物を-10 °の1 NのKHSO₄で反応停止させた。反応物を30分間かけて室温まで温め、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した(2回×2 L)。有機層を組み合わせ、水(2回×2 L)、ブライン(3.5 L)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(R)-N-((R)-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)

10

20

30

40

50

(フェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1e)及び(R)-N-(S)-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1f)というジアステレオ異性体の混合物を含有する粗製油を得た[$(de = 72/28)$ 727 g、2269 mmol]。22 Lのフラッシュ中の粗製物に、IPA(2000 mL)を添加し、還流させ、攪拌しながら加熱した(完全に可溶化するのに30分かかった)。反応混合物を緩やかに攪拌しながら、5時間かけて27℃まで冷ました。得られた固体を濾過で収集し、IPA(5回×100 mL)で洗浄し、24時間空気乾燥して、(R)-N-(R)-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1e)(351 g、収率48.3%、 $de = 94.63\%$)を白色の結晶性固体として得た。

10

【0192】

バッチ-2(R)-(-)-N-ベンジリデン-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1d)(0.500 kg、2.389 mol)を用いて上の手順を繰り返して、(R)-N-(R)-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1e)(329 g、収率43%、 $de = 93.58\%$)を白色の結晶性固体として得た。

【0193】

バッチ-3(R)-(-)-N-ベンジリデン-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1d)(409 g、1.953 mol)を用いて上の手順を繰り返して、(R)-N-(R)-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1e)(264 g、収率42%、 $de = 94.33\%$)を白色の結晶性固体として得た。

20

【0194】

第2の結晶化：上の3つのバッチを組み合わせた。(1e)及び(1f)というジアステレオ異性体の混合物、(バッチ-1、351 g、収率48.3%、 $de = 94.63\%$)、(バッチ-2、329 g、収率43%、 $de = 93.58\%$)、及び(バッチ-3、264 g、収率42%、 $de = 94.33\%$)を格納する、機械的攪拌器を備え付けられた22 Lの広口回転フラッシュ蒸発装置に、IPA(4000 mL)を添加し、還流させ、攪拌しながら加熱した(完全に可溶化するのに50分かかった)。反応混合物を、緩やかに攪拌しながら、一晩かけて室温まで冷ました(13℃)。冷却の約1時間後に固体が結晶化し、攪拌を夜通し継続した。得られた固体を濾過で収集し、IPA(1回×100 mL及び2回×200 mL)で洗浄し、高真空中で24時間乾燥させて、(R)-N-(R)-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1e)(872 g、収率92%、 $de = 99.2852\%$)を白色の結晶性固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.40-7.26(m, 4H), 7.25-7.15(m, 1H), 6.90(dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.75(dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.57(ddd, J = 8.4, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 5.77(d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.33(d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 1.13(s, 9H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO) -137.36; ¹³C NMR(75 MHz, DMSO) 151.32, 148.19, 143.13, 139.74, 139.70, 128.22, 127.63, 126.93, 115.04, 114.98, 114.91, 114.82, 114.60, 114.35, 61.88, 55.42, 22.77; 旋光度: [α]_D = (-)70.70(MeOH, 1.065); 分析、C₁₇H₂₁FN₂OSの計算値: C, 63.72; H, 6.61; N, 8.74; 実測値: C, 63.74; H, 6.74; N, 8.74。

30

40

【0195】

(R)-N-(S)-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1f)に関するデータ。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.41-7.36(m, 2H), 7.36-7.27

50

(m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (ddd, J = 8.4, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H, D₂Oと交換), 1.14 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -137.32; MS (ES+) 321.3 (M+1), 343.3 (M+Na), 663.5 (2M+Na); MS (ES-) 319.3 (M-1). 旋光度: [α]_D = (-)73.21 (MeOH, 2.505)。

【0196】

ステップ - 5 : (+) - 5 - (アミノ(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン (1 g) の調製

10

MTBE (600 mL) 中の (R) - N - ((R) - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) (フェニル)メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1e) (99.13 g、309 mmol) の、機械的に攪拌されたスラリーに、4 M の HCl (ジオキサン) (162 mL、650 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。HCl の添加が開始されると直ぐに、固体の形成が始まる。TLC 分析によって未反応の出発物質が示され、更に 4 M の HCl (ジオキサン) (162 mL、650 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。過剰なメタノールを蒸発させ、混合物を 3 N の NaOH (455 mL) で塩基性化し、化合物を酢酸エチルで抽出した (2 回 × 750 mL)。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。固体をヘキサン

でトリチュレートし、1 時間攪拌し、得られた固体を濾過で収集して、(+)-5-(アミノ(フェニル)メチル)-2-フルオロアニリン (1 g) (38.0 g、収率 57%) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 7.6, 6.6, 1.2 Hz, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (ddd, J = 8.3, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H, D₂Oと交換), 4.96 (s, 1H), 2.71 (s, 2H, D₂Oと交換); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -138.12; MS (ES+) 217.2 (M+1); 215.1 (M-1); 旋光度: [α]_D = (+)1.47 (0.545, MeOH)。

20

30

【0197】

ステップ - 6 : (-) - N - (シクロプロピルメチル) - 5 - ((シクロプロピルメチルアミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン (1 h) 及び (-) - 5 - ((シクロプロピルメチルアミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン (1 i) の調製

MeOH (80 mL) 中の (+) - 5 - (アミノ(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン (1 g) (5.312 g、24.56 mmol) の攪拌溶液に、シクロプロパンカルボキサリド (1.944 mL、25.8 mmol) を 10 分間にわたって 0 で添加して、30 分間攪拌した。これに、水素化ホウ素ナトリウム (1.859 g、49.1 mmol) を複数回で添加して、0 で 1 時間攪拌した。過剰な溶媒を蒸発させ、残渣

を水 (100 mL) で処理し、酢酸エチルで抽出した (2 回 × 100 mL)。有機層を組み合わせ、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 80 g、ヘキサン中 0 ~ 100% の酢酸エチルで溶出) で精製して、以下の

40

1. (-) - N - (シクロプロピルメチル) - 5 - ((シクロプロピルメチルアミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン (1 h) (0.663 g、収率 8%) を黄色油として黄色油として得; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 6.96 - 6.75 (m, 2H), 6.55 (ddd, J = 8.3, 4.6, 2.0 Hz, 1H), 5.26 (td, J = 6.0, 2.3 Hz, 1H, D₂Oと交換),

50

4.71 (s, 1H), 2.93 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 1H, D₂Oと交換), 1.09 - 0.84 (m, 2H), 0.39 (m, 4H), 0.25 - 0.15 (m, 2H), 0.09 - 0.02 (m, 2H); ¹ ⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) - 137.56; MS (ES+) 325.4 (M+1); 旋光度: [α]_D = (-) 6.67 [0.27, メタノール]

2. (-) - 5 - ((シクロプロピルメチルアミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン(1i) (4.84 g、収率73%)を黄色油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 6.55 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H, D₂Oと交換), 4.67 (s, 1H), 2.25 (td, J = 9.6, 5.3 Hz, 3H; 1H D₂Oと交換), 1.04 - 0.80 (m, 1H), 0.50 - 0.28 (m, 2H), 0.11 - 0.02 (m, 2H); ¹ ⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) - 137.92; MS (ES-) 269.3 (M-1); 旋光度: [α]_D = (-) 12.24 [1.275, CHCl₃]; キラル純度は、キラルAD-Hカラム、1 mL/分、溶媒: 95%ヘキサン、5%イソプロパノール、UV = 260 nM、25 (>99.99 ee)を用いたキラルHPLCの実行によって確認。

【0198】

ステップ - 7: 5 - (アミノ(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン(1k)の調製

化合物(R) - N - ((3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド(1j)を、(R) - N - ((R) - (3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド(1e)及び(R) - N - ((S) - (3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド(1f)というジアステレオ異性体の混合物の結晶化に由来する母液から得た。化合物1kを、スキーム1のステップ5に報告されている手順を用いて、(R) - N - ((3-アミノ-4-フルオロフェニル)(フェニル)メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド(1j) (27.8 g、87 mmol)から調製して、5 - (アミノ(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン(1k) (14 g、75%)を淡褐色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (ddd, J = 7.6, 6.7, 1.2 Hz, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 6.86 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 2.13 (s, 2H); ¹ ⁹F NMR (282 MHz, DMSO) - 138.30; MS (ES) 215.1 (M-1).

【0199】

ステップ - 8: N - (シクロプロピルメチル) - 5 - ((シクロプロピルメチルアミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン(1l)及び5 - ((シクロプロピルメチルアミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン(1m)の調製

化合物1l及び1mを、スキーム1のステップ6において報告されている手順に従って、5 - (アミノ(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン(1k) (1.081 g、5.00 mmol)から調製して、以下の

1. N - (シクロプロピルメチル) - 5 - ((シクロプロピルメチルアミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン(1l) (0.194 g、0.598 mmol、収率11.96%)を無色の油として得; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.94 - 6.79 (m, 2H), 6.56 (ddd, J = 8.2, 4.6, 2.1 Hz, 1H), 5.29 (td, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.38 - 2.20 (m,

3 H), 1.10 - 0.97 (m, 1 H), 0.91 (m, 1 H), 0.40 (m, 4 H), 0.21 (m, 2 H), 0.03 (m, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) -137.78; MS (ES+) 325.3 (M+1); (ES-) 323.2 (M-1).

2.5 - ((シクロプロピルメチルアミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン (1 m) (0.795 g、2.94 mmol、収率 58.8%) を無色の油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 7.40 - 7.33 (m, 2 H), 7.27 (tt, $J = 6.6, 0.9$ Hz, 2 H), 7.20 - 7.12 (m, 1 H), 6.90 - 6.78 (m, 2 H), 6.54 (ddd, $J = 8.3, 4.5, 2.1$ Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 2.34 - 2.22 (m, 3 H), 0.91 (m, 1 H), 0.44 - 0.30 (m, 2 H), 0.09 - 0.00 (m, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) -137.95; MS (ES+) 271.2 (M+1).

10

【0200】

ステップ - 9: (2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1o) の調製

重炭酸ナトリウム水溶液 (61.0 mL、30.5 mmol、0.5 モル) 中のシス - ヒドロキシ - D - プロリン (1 g、7.63 mmol) の攪拌溶液に、4 - クロロフェニルイソシアネート (1n) (1.952 mL、15.25 mmol) を添加し、80 で 5 時間加熱した。反応物を室温まで冷まし、得られた固体を濾過した。濾液を酢酸エチルで洗浄し、濃縮 HCl を用いて pH を 1 に調整し、酢酸エチル (3 回 \times 150 mL) で抽出した。最終の抽出した有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して、(2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1o) (1.92 g、6.74 mmol、抽出 88%) を無色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12.33 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.61 - 7.48 (m, 2 H), 7.32 - 7.22 (m, 2 H), 5.16 (bs, 1 H), 4.32 (m, 2 H), 3.65 (dd, $J = 10.2, 5.7$ Hz, 1 H), 3.31 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H); MS (ES+) 285.2 (M+1), 307.2 (M+Na), (ES-) 283.2 (M-1); 旋光度: $[\alpha]_D = (+) 48.89 [0.27, \text{MeOH}]$.

20

30

【0201】

ステップ - 10: (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((シクロプロピルメチル)アミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (1p) の調製

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1o) (0.2 g、0.703 mmol)、5 - ((シクロプロピルメチルアミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン (1m) (0.19 g、0.703 mmol) の混合物に、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (EEDQ、0.174 g、0.703 mmol) を添加し、室温で夜通し攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) で精製して、(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((シクロプロピルメチルアミノ)(フェニル)メチル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (1p) (65 mg、0.121 mmol、収率 17.23%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.65 - 9.53 (m, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.52 (m, 2 H), 7.41 - 7.35 (m, 2 H), 7.27 (dt, $J = 7.6, 3.2$ Hz, 4 H), 7.20 - 7.12 (m, 3 H), 5.29 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H), 4.81 (s, 1 H), 4.

40

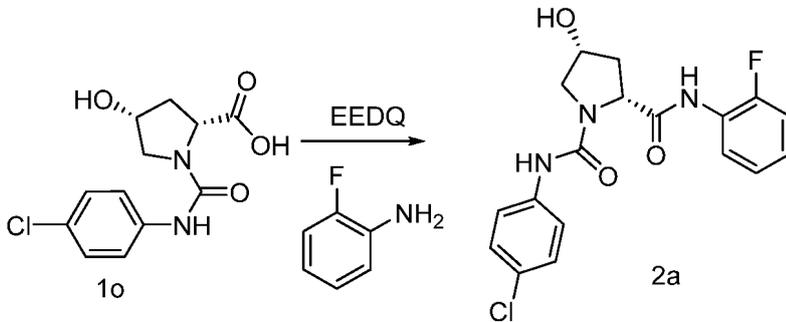
50

5.1 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.2, 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 18.8, 9.2, 4.7 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 0.98 - 0.85 (m, 1H), 0.36 (dt, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 0.05 (dd, J = 5.6, 4.0 Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -128.72 (d, J = 2.9 Hz); MS (ES-) 535.4, 536.3, 537.4 (M, M-1, M-2); HPLC 純度 93.5%.

【化11】

スキーム2

10



【0202】

20

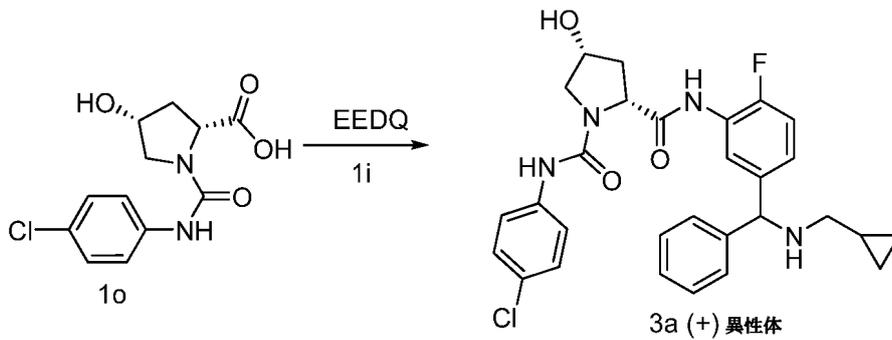
(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (2a) の調製

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1o) (0.2 g、0.703 mmol)、2 - フルオロアニリン (0.078 g、0.703 mmol) の溶液に、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.174 g、0.703 mmol) を添加し、室温で夜通し攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g、ヘキサン中の酢酸エチル (0 ~ 100%) で溶出) で精製して、(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (2a) (140 mg、0.371 mmol、収率 52.7%) を無色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.11 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.78 - 7.65 (m, 3H), 7.59 (m, 2H), 5.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.10 - 4.92 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 1H), 2.47 - 2.24 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -126.05; MS (ES+) 400.3 (M + Na), 777.4 (2M + Na), (ES-) 376.3 (M - 1); HPLC 純度 99.51%.

30

【化 1 2】

スキーム 3



10

【 0 2 0 3】

(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - (シクロプロピルメチルアミノ) (フェニル)メチル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (3a) の調製

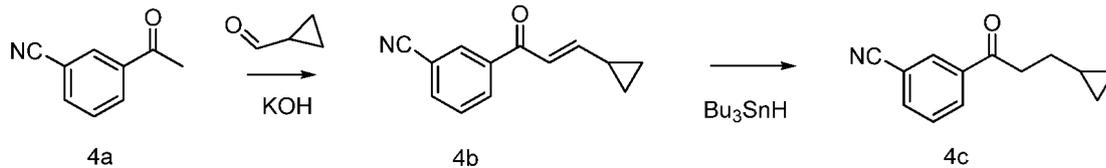
テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1o) (0.205 g、0.721 mmol)、(-) - 5 - ((シクロプロピルメチルアミノ) (フェニル)メチル) - 2 - フルオロアニリン (1i) (0.195 g、0.721 mmol) の混合物に、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.178 g、0.721 mmol) を添加し、室温で夜通し攪拌した。粗反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g、クロロホルム中の CMA 80 で溶出、0 ~ 100% を提供) で精製して、(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - (シクロプロピルメチルアミノ) (フェニル)メチル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (3a) (25 mg、0.047 mmol、収率 6.45%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 5.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.0, 4.1 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.27 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.43 - 0.30 (m, 2H), 0.06 - 0.02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) - 128.88; マススペクトル (ES+) 537.4, 539.5 (M, M+2), (ES-) 537.3, 535.4 (M, M-2); HPLC 純度 96.99%; 旋光度: [α]_D = (+) 132 [0.2, MeOH].

20

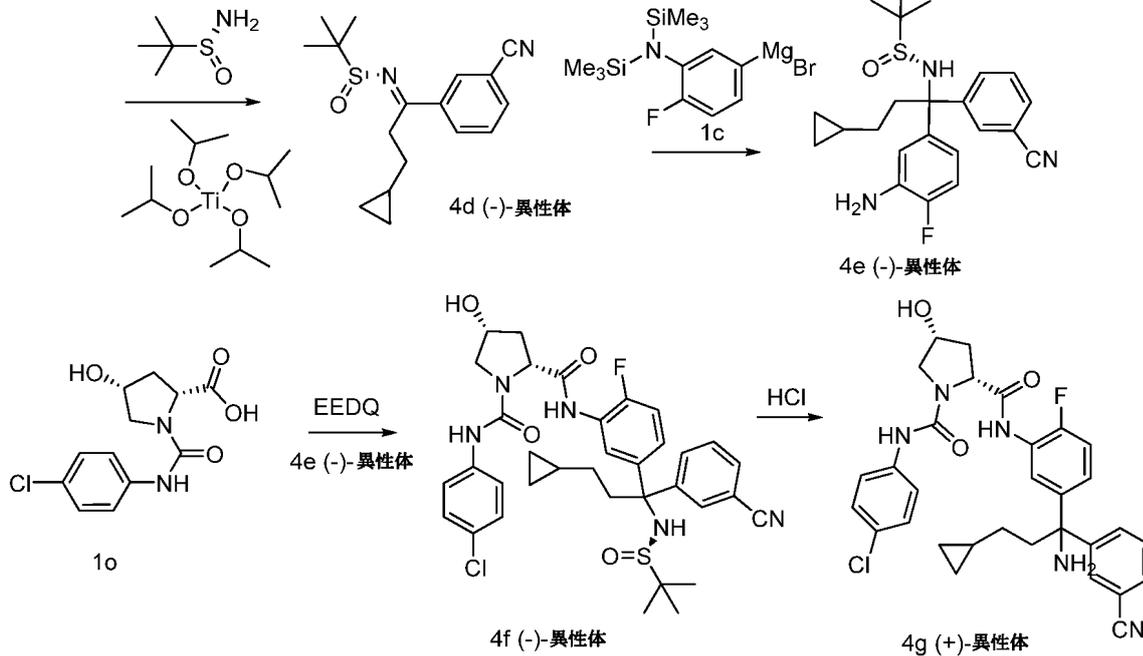
30

【化 1 3】

スキーム 4



(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド



10

20

【0204】

(2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド (4g) の調製

30

ステップ 1 3-(3-シクロプロピルアクリロイル)ベンゾニトリル (4b) の調製
 0 のメタノール (800 mL) 中の 3-アセチルベンゾニトリル (4a) (50 g、344 mmol) の攪拌溶液に、シクロプロパンカルボキサリド (41 mL、549 mmol) を添加し、その後水酸化カリウム (1 M 水溶液、67 mL、67 mmol) を添加した。反応混合物を室温にして、14 時間攪拌した。反応物を HCl で pH - 6 まで酸性化し (75 mL、1 N)、浴温を 35 未満に維持しながら、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル (1200 mL) で希釈し、水 (800 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (800 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗製 3-(3-シクロプロピルアクリロイル)ベンゾニトリル (4b) (72.42 グラム) を無色の液体として得て、これをそのまま次のステップで使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.19 (dp, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dddt, J = 6.3, 3.7, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 6.60 (ddd, J = 15.0, 11.3, 10.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H)

40

【0205】

ステップ 2 3-(3-シクロプロピルプロパノイル)ベンゾニトリル (4c) の調製
 ベンゼン (750 mL) 中の 3-(3-シクロプロピルアクリロイル)ベンゾニトリル

50

(4b) (65.7 g、333 mmol) の攪拌溶液に、水素化トリ - n - ブチル錫 (185 mL、666 mmol) を添加し、還流させながら14時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100% の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) で精製して、3 - (3 - シクロプロピルプロパノイル) ベンゾニトリル (4c) (23.3、116.9 mmol、収率34%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.41 (td, J = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 7.9, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.81 - 0.64 (m, 1H), 0.46 - 0.26 (m, 2H), 0.13 - 0.00 (m, 2H); MS (ES -) 198.2 (M - 1).

【0206】

ステップ - 3 : (-) - N - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4d) の調製

化合物 (4d) を、スキーム1のステップ3に報告されるような手順を用いて、3 - (3 - シクロプロピルプロパノイル) ベンゾニトリル (4c) (22.8 g、114 mmol) 及び (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (13.95 g、114 mmol) から調製して、(-) - N - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4d) (21.8 g、72.1 mmol、収率63%) を淡黄色のシロップとして得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.29 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.13 (m, 2H), 1.44 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H), 0.82 - 0.65 (m, 1H), 0.44 - 0.29 (m, 2H), 0.11 - 0.00 (m, 2H); MS (ES +) 303.3 (M + 1); (ES -) 301.3 (M - 1); ; 旋光度: []_D (-) 66.92 (0.26, MeOH).

【0207】

ステップ - 4 : (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) の調製

- 20 のトルエン (350 mL) 中の (-) - N - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4d) (17.72 g、58.6 mmol) の攪拌溶液に、新しく調製した (3 - (ビス(トリメチルシリル)アミノ) - 4 - フルオロフェニル) マグネシウムブロミド (1c) (160 mL、120 mmol、0.75 N) の溶液を、30分間にわたって滴加した。反応混合物を - 20 で1時間攪拌し、1NのKHSO₄水溶液 (275 mL) で反応停止させた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、水 (100 mL) で希釈し、2NのNaOHでpH8まで塩基性化し、酢酸エチルで抽出した (600 mL、300 mL)。有機層を組み合わせ、水 (2回 x 300 mL)、ブライン (300 mL) で洗浄し、乾燥させ、真空中で乾燥するまで濃縮した。粗残渣を酢酸エチルでトリチュレートし、得られた固体を濾過で収集して、真空下で乾燥させて、(R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) (10.4 g、収率42.91%) を白色固体として得た。濾液を真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 50% の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) で精製して、(R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) (4.11 g、収率16.95%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, D

10

20

30

40

50

MSO - d₆) 7.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd, J = 8.5, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.66 - 2.40 (m, 2H), 1.20 - 1.03 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.01 - 0.81 (m, 1H), 0.72 - 0.57 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.03 - 0.15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) - 137.34; MS (ES⁺): 436.4 (M + Na); IR (KBr) 2235 cm⁻¹; 旋光度: [α]_D (-) 107.95 (0.78, MeOH); 分析、C₂₃H₂₈FN₃O₅の計算値: C, 66.80; H, 6.82; N, 10.16; 実測値: C, 67.06; H, 6.82; N, 10.28.

【0208】

ステップ - 5: (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (4f) の調製

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1o) (0.2 g、0.703 mmol)、(R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) (0.291 g、0.703 mmol) の混合物に、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.174 g、0.703 mmol) を添加し、還流させながら 16 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g、クロロホルム中の CMA 80 で溶出、0 ~ 100% を提供) で精製して、(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (4f) (175 mg、0.257 mmol、収率 36.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 2.78 - 2.53 (m, 2H), 2.38 (s, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.13 (s, 10H), 0.90 (m, 1H), 0.63 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), - 0.03 - - 0.19 (m, 2H); ⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) - 128.58; MS (ES⁺) 680.5 (M + 1), 702.5, 704.5 (M + Cl), (ES⁻) 714.4, 716.5 (M + Cl); IR (KBr) 2231 cm⁻¹; 旋光度: [α]_D = (-) 19.4 [0.175, MeOH].

【0209】

ステップ 6: (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (4g) の調製

エタノール (10 mL) 中の (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (4f) (160 mg、0.235 mmol)

10

20

30

40

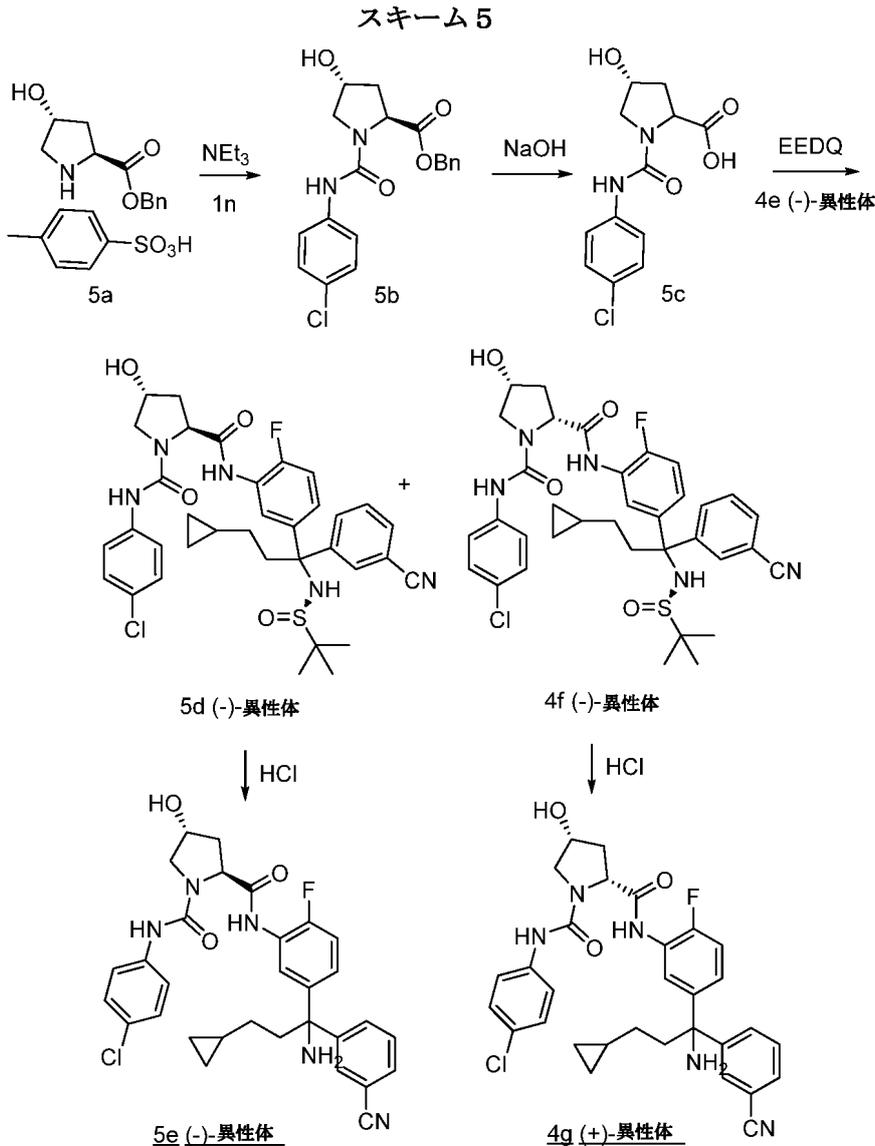
50

o 1) の攪拌溶液に、濃縮 HCl (0 . 0 9 8 m L 、 1 . 1 7 6 m m o l) を添加し、還流させながら 1 時間加熱した。反応物を真空中で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 1 2 g 、 0 ~ 1 0 0 % のクロロホルム中の CMA 80 で溶出) で精製して、(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (4 g) (4 2 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l 、 収率 3 1 . 0 %) を無色の固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 6 1 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 5 0 (s , 1 H) , 8 . 0 8 - 7 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 8 6 (m , 1 H) , 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 5 9 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 4 6 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 1 2 (m , 2 H) , 5 . 3 0 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 4 . 5 0 (d d , J = 9 . 1 , 4 . 7 H z , 1 H) , 4 . 3 4 (q , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 3 . 6 8 (d d , J = 1 0 . 1 , 5 . 3 H z , 1 H) , 3 . 4 8 (d d , J = 1 0 . 1 , 4 . 0 H z , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 2 8 (m , 3 H) , 2 . 2 7 - 2 . 1 6 (m , 2 H) , 1 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 0 2 (m , 2 H) , 0 . 7 0 - 0 . 5 6 (m , 1 H) , 0 . 3 4 (m , 2 H) , - 0 . 0 8 (m , 2 H) ; ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 9 . 2 9 ; MS (ES -) 5 7 5 . 3 (M - 1) ; HPLC 純度 9 4 . 3 % ; 分析、C₃₁H₃₁ClFN₅O₃・0.5H₂O の計算値 : C , 6 3 . 6 4 ; H , 5 . 5 1 ; N , 1 1 . 9 7 ; 実測値 : C , 6 3 . 6 8 ; H , 5 . 7 5 ; N , 1 1 . 7 7 ; 旋光度 : [α]_D = (+) 9 3 . 5 3 [0 . 3 4 , M e O H] .

10

20

【化 1 4】



10

20

30

【 0 2 1 0】

(2S, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (5e) の調製

ステップ - 1 : (2S, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸ベンジル (5b) の調製

ジイソプロピルエチルアミン (1.918 mL、10.98 mmol) を無水ジクロロメタン (100 mL) 中の (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸ベンジル 4 - メチルペンゼンスルホン酸塩 (5a) (4.32 g、10.98 mmol) の懸濁液に滴加し、室温で10分間撹拌した後、1 - クロロ - 4 - イソシアナトベンゼン (1n) (1.686 g、10.98 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、水 (50 mL) 中に注ぎ入れた。分離させた固体を濾過で収集し、(2S, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸ベンジル (5b) を白色固体として得た。濾液をジクロロメタン (3回 × 50 mL) で抽出し、有機層を組み合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を濾過した固体と組み合わせて、1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S, 4R) - ベンジル (5b) (4.7 g、12.54 mmol) を白色固体として得た。

40

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8.54 (s, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 5H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.19 - 5.06 (m, 2H), 4.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.63 (dd, $J = 10.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.94 (m, 1H); MS (ES+) 375.4 (M+1), 397.4 (M+Na), 749.6 (2M+1), 771.6 (2M+Na), (ES-) 373.3 (M-1), 419.3 (M+Cl); 旋光度: []_D = (-) 70.08 [0.625, MeOH].

【0211】

10

ステップ - 2 : (4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (5c) の調製

メタノール (30 mL) 中の (2S, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸ベンジル (5b) (3 g、8.00 mmol) の攪拌溶液に、水酸化ナトリウム (1.601 g、40.0 mmol) を室温で添加し、2時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮してメタノールを除去した。残渣を水 (10 mL) に溶解させ、酢酸エチル (2回 × 20 mL) で洗浄した。水層を濃縮 HCl で pH 2 に酸性化し、酢酸エチル (3回 × 75 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (2回 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (5c) (1 g、3.51 mmol、収率 43.9%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12.21 (s, 1H), 8.45 (2s, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 5.17 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.00 (m, 1H); MS (ES+) 285.2 (M+1), 307.1 (M+Na), (ES-) 283.1 (M-1).

20

【0212】

ステップ - 3 : (2S, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (5d) 及び (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (4f) の調製

30

スキーム 4 のステップ 5 に報告されるように、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (478 mg、1.932 mmol) を用いて、(4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (5c) (550 mg、1.932 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) (799 mg、1.932 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル 24 g、クロロホルム中の CMA 80 で溶出、0 ~ 100% を提供) による精製後、

40

1. (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (4f) (267 mg、0.393 mmol、収率 20.32%) を白色固体として得、続いて

2. (2S, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (

50

3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (5d) (203 mg、0.298 mmol、収率15.45%) を淡いオレンジ色の固体を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.84 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 1H), 1.11 (s, 10H), 0.89 (m, 1H), 0.72 - 0.49 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), -0.02 - -0.20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.00; MS (ES-) 678.4, 679.5 (M-1); 旋光度 [α]_D = (-) 190 [0.08, MeOH].

10

【0213】

ステップ - 4 : (2S, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (5e) の調製

スキーム4ステップ6に報告されるように、濃縮HCl (0.224 mL、2.69 mmol) を用いて、エタノール (5 mL) 中の (2S, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (5d) (183 mg、0.269 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、0 ~ 30% のクロロホルム中のCMA 80で溶出) での精製後、(2S, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (5e) (100 mg、0.174 mmol、収率64.5%) を無色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.67 (dd, J = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.07 (m, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.09 - 0.93 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.38 - 0.28 (m, 2H), -0.04 - -0.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.76; MS (ES+) 598.4, 600.4 (M+Na); HPLC: 5.12分 (93.86%); 旋光度 [α]_D = (-) 96.05 [0.86, MeOH].

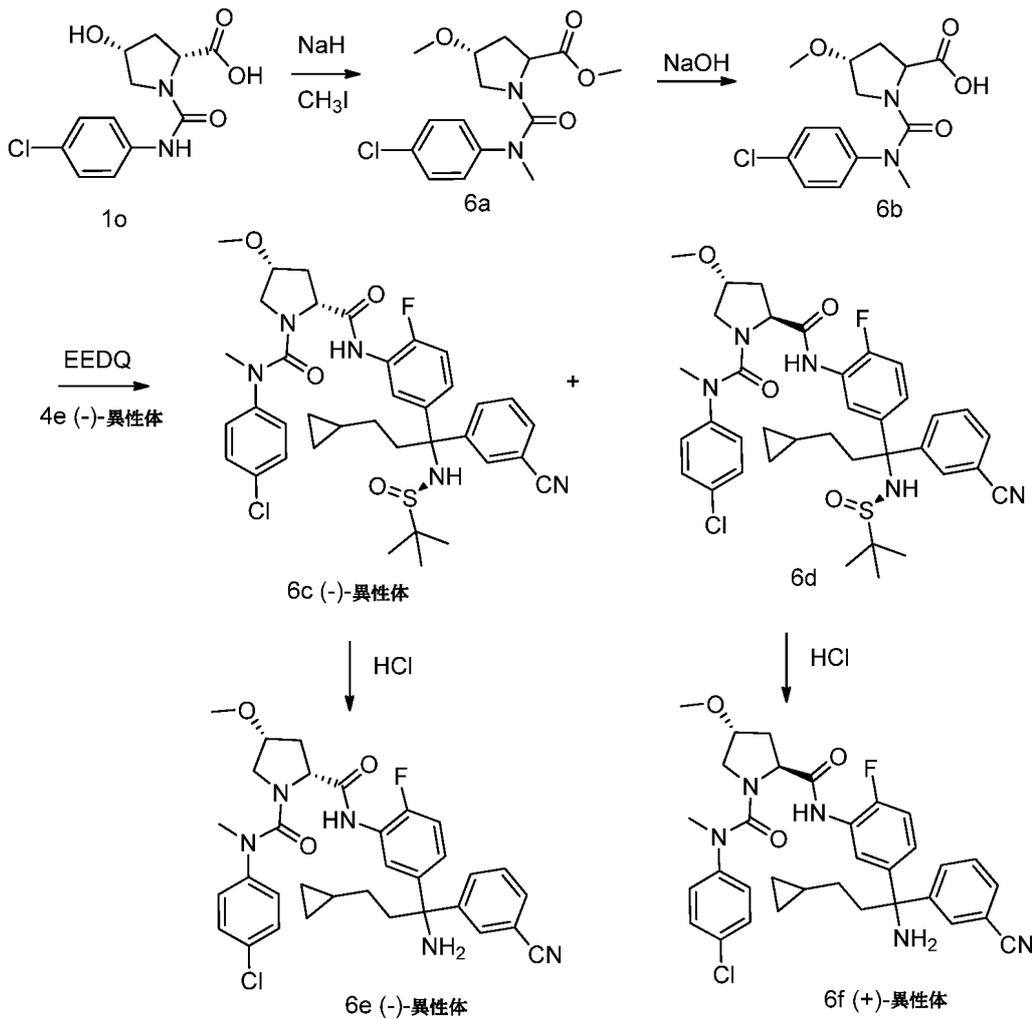
20

30

40

【化 1 5】

スキーム 6



10

20

30

【 0 2 1 4】

(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (6c) 及び (2S, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (6d) の調製

ステップ - 1 : (4R) - 1 - ((4 - クロロフェニル) (メチル) カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (6a) の調製

40

0 の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1o) (0.837 g, 2.94 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60% の分散、0.941 g, 23.52 mmol) を添加し、0 で 1 時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (1.471 mL, 23.52 mmol) を 0 で添加し、2 時間攪拌した。反応を 1N の KHSO₄ 水溶液 (15 mL)、水 (100 mL) を添加して停止させ、酢酸エチル (3 回 × 100 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (2 回 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 40 g、0 ~ 40% の、ヘキサン中 (9 : 1) の酢酸エチル及びメタノールで溶出] で精製して、1 - ((4 - クロロフェニル)

50

(メチル)カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 ((4R) - メチル(6a) (250 mg、0.765 mmol、収率26.0%)を得て、次の反応において使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 4.54 - 4.30 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 3.67 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.11 (2s, 3H), 3.06 (2s, 3H), 2.70 - 2.21 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 1H); MS (ES+) 349.3 (M+1).

【0215】

ステップ - 2 : ((4R) - 1 - ((4 - クロロフェニル) (メチル)カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (6b) の調製

メタノール (10 mL) 中の ((4R) - 1 - ((4 - クロロフェニル) (メチル)カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (6a) (250 mg、0.765 mmol) の攪拌溶液に、室温で水酸化ナトリウム (0.765 mL、3.06 mmol、4 N 水溶液) を添加し、室温で夜通し攪拌し、真空中で濃縮して、メタノールを除去した。残渣を水 (30 mL) に溶解させ、1 N の KHSO₄ で酸性化し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、((4R) - 1 - ((4 - クロロフェニル) (メチル)カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (6b) (230 mg、0.735 mmol、収率96%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.64 (s, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 4H), 4.40 - 4.24 (m, 1H), 3.90 - 3.73 (m, 1H), 3.33 - 3.16 (m, 1H), 3.11 (2s, 3H), 3.08 (2s, 3H), 2.50 - 2.19 (m, 2H), 1.80 - 1.57 (m, 1H); MS (ES+) 313.3, (ES-) 311.2 (M-1).

【0216】

ステップ - 3 : (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (6c) 及び (2S, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (6d) の調製

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の ((4R) - 1 - ((4 - クロロフェニル) (メチル)カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (6b) (230 mg、0.735 mmol)、(R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) (304 mg、0.735 mmol) の混合物に、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (EEDQ、182 mg、0.735 mmol) を添加し、還流させながら16時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル40g、0~100%の、クロロホルム中のCMA 80で溶出) で精製して、

1. (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (6c) (279 mg、0.394 mmol、収率53.6%) を白色固体として得; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.89 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.5

10

20

30

40

50

8 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.21 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.05 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.75 - 4.56 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.03 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.23 (m, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 1H), 1.15 (d, J = 1.4 Hz, 9H), 1.14 - 1.00 (m, 1H), 1.04 - 0.76 (m, 1H), 0.66 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.08 - 0.11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -126.84; MS (ES+) 708.6 (M+1), 730.6, 732.6 (M+Cl), (ES-) 706.6, 708.6 (M-1)

10

2. (2S, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (6d) (200 mg, 0.282 mmol, 収率 38.4%) を白色固体として得た ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.73 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.22 (dd, J = 10.4, 8.7 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.74 - 1.50 (m, 1H), 1.28 - 1.16 (m, 1H), 1.15 (2s, 9H), 0.99 - 0.78 (m, 1H), 0.66 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.10 - 0.11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.21; MS (ES+) 708.6 (M+1), 730.6, 732.6 (M+Cl), (ES-) 706.6, 708.6 (M-1)。

20

【0217】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (6e) の調製化合物 4 g の調製についてスキーム 4、ステップ 6 に報告されるように、濃縮 HCl (0.200 mL, 2.400 mmol) を用いて、エタノール (5 mL) 中の (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (6c) (170 mg, 0.240 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g, 0 ~ 30% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (6e) (115 mg, 0.190 mmol, 収率 79%) を白色固体として得た。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.65 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 (ddt, J = 10.3, 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 4H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.56 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.61 - 2.39 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 2.31 - 2.14 (m, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 1H), 1.1

30

40

50

3 - 0 . 9 7 (m , 2 H) , 0 . 7 7 - 0 . 5 7 (m , 1 H) , 0 . 4 2 - 0 . 2 7 (m , 2 H) , 3 . 4 2 - 3 . 1 9 (m , 1 H) , - 0 . 0 0 - - 0 . 0 7 (m , 2 H) ; ^{19}F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 8 . 0 1 ; MS (E S +) 6 2 6 . 4 , 6 2 8 . 4 (M + N a) ; H P L C 純度 9 9 . 0 4 % ; 旋光度 [α]_D = (-) 1 4 2 . 4 9 [1 . 0 0 5 , M e O H] .

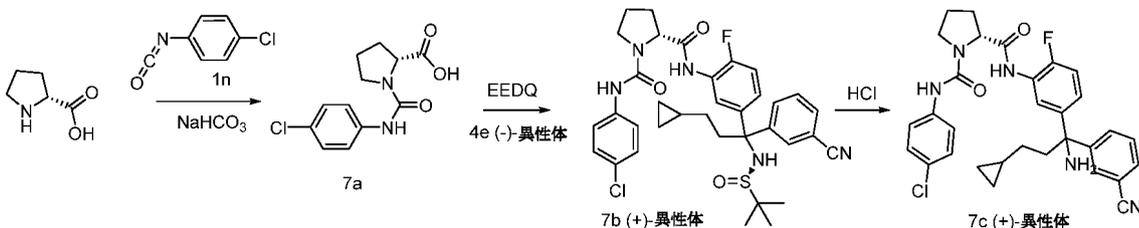
【 0 2 1 8 】

(2 S , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシ - N 1 - メチルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 f) の調製

化合物 4 g の調製についてスキーム 4、ステップ 6 に報告されるように、濃縮 HCl (0 . 2 8 0 m L 、 3 . 3 6 m m o l) を用いて、エタノール (5 m L) 中の (2 S , 4 R) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - N 2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N 1 - メチルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 d) (2 3 8 m g 、 0 . 3 3 6 m m o l) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 1 2 g 、 0 ~ 3 0 % の、クロロホルム中の C M A 8 0 で溶出) での精製後、(2 S , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシ - N 1 - メチルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 f) (1 0 6 m g 、 0 . 1 7 5 m m o l 、 収率 5 2 . 2 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 9 8 - 7 . 9 1 (m , 1 H) , 7 . 8 9 (t , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 7 0 - 7 . 6 2 (m , 2 H) , 7 . 4 8 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 0 (d , J = 1 . 5 H z , 4 H) , 7 . 1 8 - 7 . 1 0 (m , 2 H) , 4 . 6 3 (d d , J = 1 0 . 3 , 7 . 0 H z , 1 H) , 3 . 8 0 (t , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 3 . 1 5 (s , 3 H) , 3 . 0 9 (s , 3 H) , 3 . 0 2 (m , 1 H) , 2 . 7 3 (m , 1 H) , 2 . 3 5 (s , 3 H) , 2 . 2 4 (m , 2 H) , 1 . 7 0 (m , 1 H) , 1 . 0 5 (m , 2 H) , 0 . 6 6 (m , 1 H) , 0 . 3 6 (m , 2 H) , - 0 . 0 3 (s , 2 H) ; ^{19}F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 7 . 4 2 ; MS (E S +) 6 2 6 . 4 , 6 2 7 . 5 (M + N a) , (E S -) 6 0 2 . 5 , 6 0 3 . 3 (M - 1) ; H P L C 純度 9 1 . 3 0 % ; 旋光度 [α]_D = (+) 1 8 9 . 7 7 [0 . 8 6 , M e O H] .

【 化 1 6 】

スキーム 7



【 0 2 1 9 】

(R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (7 c) の調製

ステップ - 1 : (R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (7 a) の調製

スキーム 1 のステップ 9 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、重炭酸ナトリウム水溶液 (6 9 . 5 m L 、 3 4 . 7 m m o l 、 0 . 5 M) 中の D - プロリン (1 . 0 g 、 8 . 6 9 m m o l) を 4 - クロロフェニルイソシアネート (1 n) (2 . 2 2 3 m L 、 1 7 . 3 7 m m o l) と反応させることで、(R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバ

モイル)ピロリジン-2-カルボン酸(7a)(1.6g、5.95mmol、収率68.6%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 12.45(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.66-7.41(m, 2H), 7.41-7.09(m, 2H), 4.44-4.16(m, 1H), 3.67-3.38(m, 2H), 2.28-2.05(m, 1H), 1.92(m, 3H); MS(ES+) 269.1(M+1), 291.2, 293.2(M+Na), (ES-) 267.2, 269.1(M-1); 旋光度[α]_D = (+)59.33[0.3, MeOH].

【0220】

ステップ-2: (R)-N1-(4-クロロフェニル)-N2-(5-(+)-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(7b)の調製

2-エトキシキノリン-1(2H)-カルボン酸エチル(0.460g、1.861mmol)を用い、スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(R)-1-(4-クロロフェニルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸(7a)(0.5g、1.861mmol)、テトラヒドロフラン(25mL)中の(R)-N-(+)-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(4e)(0.770g、1.861mmol)を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g、0~100%の、クロロホルム中のCMA 80で溶出)での精製後、(R)-N1-(4-クロロフェニル)-N2-(5-(+)-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(7b)(1.08g、1.626mmol、収率87%)を無色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.84(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.92(d, J=7.3Hz, 1H), 7.78(d, J=1.8Hz, 1H), 7.71(dt, J=7.3, 1.4Hz, 1H), 7.65-7.44(m, 4H), 7.32-7.24(m, 2H), 7.19(dd, J=10.4, 8.7Hz, 1H), 7.16-7.03(m, 1H), 5.53(s, 1H), 4.68-4.45(m, 1H), 3.71-3.55(m, 2H), 3.56-3.42(m, 1H), 2.77-2.55(m, 1H), 2.22-2.04(m, 1H), 1.95(m, 4H), 1.12(s, 9H), 1.00-0.75(m, 1H), 0.74-0.50(m, 1H), 0.41-0.26(m, 2H), 0.10-0.25(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) -127.07; MS(ES+) 686.5, 688.5(M+Na); 旋光度[α]_D = (+)142.65[0.415, MeOH].

【0221】

ステップ3: (R)-N2-(5-(+)-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(4-クロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(7c)

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl(1.129mL、13.55mmol)を用いて、エタノール(20mL)中の(R)-N1-(4-クロロフェニル)-N2-(5-(+)-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(7b)(0.9g、1.355mmol)を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g、0~30%の、クロロホルム中のCMA 80での溶出)での精製後、(R)-N2-(5-(+)-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(4-クロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(7c)(200mg、0.357mmol、収率26.4%)を白色固体として

10

20

30

40

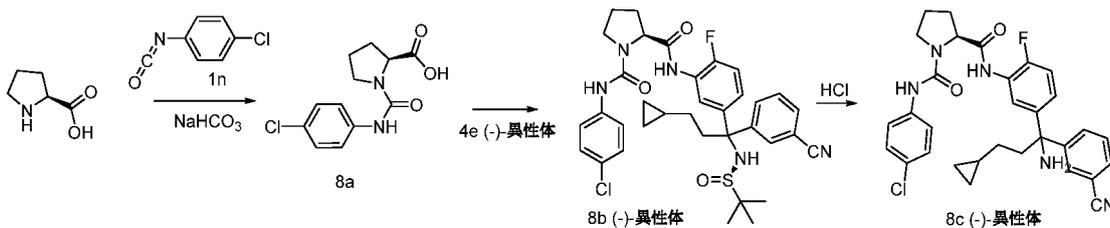
50

得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.76 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (ddt, J = 7.8, 6.1, 1.3 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 4.64 - 4.52 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.04 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), -0.07 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.97; MS (ES+) 582.4 (M+Na), (ES-) 558.5 (M-1), 594.3, 596.3 (M+Cl); IR (KBr) 3385, 2229, 1657, 1527, 1494, 1406 cm⁻¹; 旋光度 [α]_D = (+) 23.57 [0.28, MeOH].

【化17】

10

スキーム8



20

【0222】

(S)-N2-(5-((-)-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(4-クロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(8c)の調製

ステップ-1: (S)-1-(4-クロロフェニルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸(8a)の調製

スキーム1のステップ9に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、重炭酸ナトリウム水溶液(69.5 mL、34.7 mmol、0.5 M)中のL-プロリン(1.0 g、8.69 mmol)を4-クロロフェニルイソシアネート(1n)(2.223 mL、17.37 mmol)と反応させることで、(S)-1-(4-クロロフェニルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸(8a)(1.643 g、6.11 mmol、収率70.4%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 12.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 4.39 - 4.19 (m, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 4H); MS (ES+) 269.3 (M+1), 291.3, 293.3 (M+Na); (ES-) 267.2 (M-1); 旋光度 [α]_D = (-) 51.85 [0.27, MeOH].

30

【0223】

ステップ-2: (S)-N1-(4-クロロフェニル)-N2-(5-((-)-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(8b)の調製

2-エトキシキノリン-1(2H)-カルボン酸エチル(0.46 g、1.861 mmol)を用い、スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(S)-1-(4-クロロフェニルカルバモイル)ピロリジン-2-カルボン酸(8a)(0.5 g、1.861 mmol)、テトラヒドロフラン(25 mL)中の(R)-N-((-)-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(4e)(0.770 g、1.861 mmol)を反応させることで、フラッシュカラムクロマ

40

50

トグラフィー（シリカゲル25g、0～100%の、クロロホルム中のCMA 80で溶出）での精製後、(S)-N1-(4-クロロフェニル)-N2-(5-((-))-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R))-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(8b)(1.002g、1.509mmol、収率81%)を無色の固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.83(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.02-7.91(m, 1H), 7.78(d, J=1.8Hz, 1H), 7.71(dt, J=7.3, 1.5Hz, 1H), 7.61-7.45(m, 4H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.20(dd, J=10.4, 8.7Hz, 1H), 7.15-7.04(m, 1H), 5.51(s, 1H), 4.72-4.49(m, 1H), 3.62(m, 1H), 3.58-3.42(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.14(m, 1H), 2.06-1.85(m, 4H), 1.12(s, 10H), 0.97-0.78(m, 1H), 0.70-0.54(m, 1H), 0.45-0.26(m, 2H), 0.02--0.17(m, 2H); ^{19}F NMR(282MHz, DMSO- d_6) -127.28; MS(ES+) 686.5, 688.5(M+Na); 旋光度[α]_D=(-)208.15[0.27, MeOH].

【0224】

ステップ3:(S)-N2-(5-((-))-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(4-クロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(8c)

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl(1.129mL、13.55mmol)を用いて、エタノール(20mL)中の(S)-N1-(4-クロロフェニル)-N2-(5-((-))-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R))-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(8b)(0.9g、1.355mmol)を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル25g、0～30%の、クロロホルム中のCMA 80で溶出）での精製後、(S)-N2-(5-((-))-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(4-クロロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(8c)(300mg、0.536mmol、収率39.5%)を白色固体として得た。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 9.76(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.96(d, J=7.3Hz, 1H), 7.86(t, J=1.7Hz, 1H), 7.63(ddt, J=7.8, 4.7, 1.3Hz, 2H), 7.59-7.51(m, 2H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.31-7.24(m, 2H), 7.12(d, J=9.0Hz, 2H), 4.66-4.45(m, 1H), 3.69-3.54(m, 1H), 3.56-3.42(m, 1H), 2.37-2.28(m, 2H), 2.27-2.06(m, 2H), 2.04-1.86(m, 4H), 1.11-0.89(m, 2H), 0.73-0.54(m, 1H), 0.40-0.25(m, 2H), -0.02--0.15(m, 2H); ^{19}F NMR(282MHz, DMSO- d_6) -128.04; MS(ES+) 582.4; 584.5(M+Na), (ES-) 558.4(M-1); IR(KBr) 3386, 2229, 1655, 1594, 1526, 1494, 1405 cm^{-1} ; 旋光度[α]_D=(-)102.42[1.035, MeOH]; 分析、 $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_2$ の計算値; C, 66.48; H, 5.58; N, 12.50; 実測値: C, 66.23; H, 5.71; N, 12.24.

10

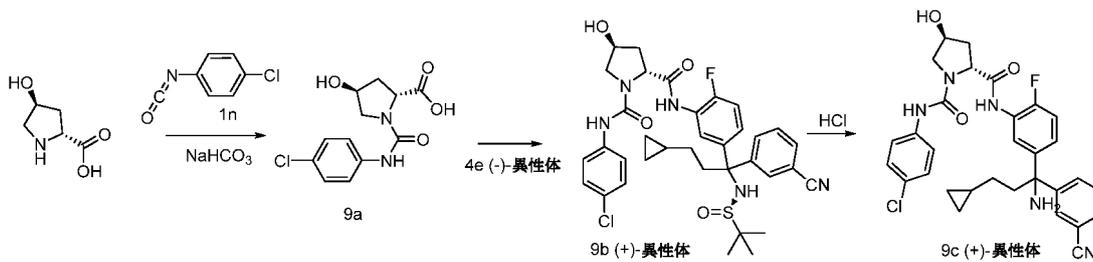
20

30

40

【化 1 8】

スキーム 9



10

【 0 2 2 5】

(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (9c) の調製

ステップ - 1 : (2R, 4S) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (9a) の調製

スキーム 1 のステップ 9 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、重炭酸ナトリウム水溶液 (61.0 mL、30.5 mmol、0.5 M) 中の (2S, 4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (trans - D - 4 - ヒドロキシピロリジン、1.0 g、7.63 mmol) を 4 - クロロフェニルイソシアネート (1n) (1.952 mL、15.25 mmol) と反応させることで、(2R, 4S) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (9a) (1.643 g、5.77 mmol、収率 76%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 12.43 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.16 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 10.4, 4.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 1H); MS (ES+) 285.3 (M+1), 307.2, 309.3 (M+Na), (ES-) 283.2, 285.3 (M-1); 旋光度 [α]_D = (+) 54.375 [0.32, MeOH].

20

30

【 0 2 2 6】

ステップ - 2 : (2R, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (9b) の調製

2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.608 g、2.459 mmol) を用い、スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2R, 4S) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (9a) (0.7 g、2.459 mmol)、テトラヒドロフラン (25 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) (1.017 g、2.459 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (9b) (1.37 g、2.014 mmol、収率 82%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (dd,

40

50

J = 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.71 (dt, J = 7.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.63 - 7.45 (m, 4 H), 7.31 - 7.23 (m, 2 H), 7.19 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1 H), 7.14 - 7.03 (m, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.19 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 4.66 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 3.67 (dd, J = 10.4, 4.6 Hz, 1 H), 3.44 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 2.80 - 2.53 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 2.04 - 1.84 (m, 1 H), 1.12 (s, 10 H), 1.05 (s, 1 H), 0.90 (s, 1 H), 0.63 (s, 1 H), 0.39 - 0.27 (m, 2 H), -0.03 - -0.16 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -126.81; MS (ES+) 702.5, 704.5 (M + Na); 旋光度 [α]_D = (+) 20.71 [0.28, MeOH].

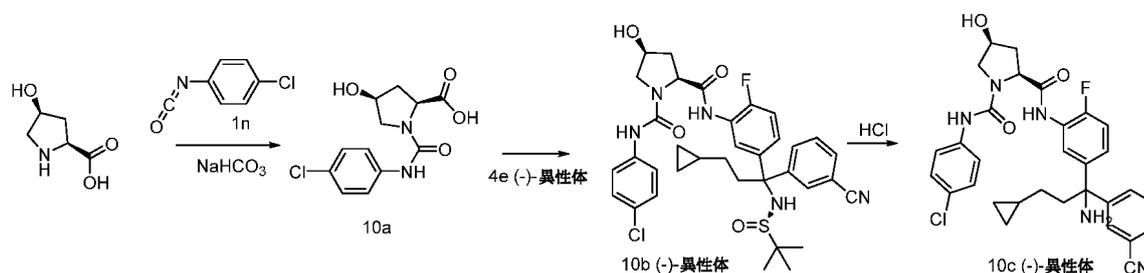
【0227】

ステップ3: (2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (9c)

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl (0.888 mL、10.66 mmol) を用いて、エタノール (20 mL) 中の (2R, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (9b) (0.725 g、1.066 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、0 ~ 30% の、クロロホルム中のCMA 80で溶出) での精製後、(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (9c) (210 mg、0.365 mmol、収率 34.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.77 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.86 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.59 - 7.50 (m, 2 H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.22 (m, 2 H), 7.18 - 7.08 (m, 2 H), 5.17 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.64 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.39 (m, 1 H), 3.67 (dd, J = 10.3, 4.6 Hz, 1 H), 3.47 - 3.36 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 1.11 - 0.91 (m, 2 H), 0.62 (m, 1 H), 0.41 - 0.22 (m, 2 H), -0.08 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.52; MS (ES+) 598.4, 600.4 (M + Na), (ES-) 610.4, 612.4 (M + Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 132.69 [0.82, MeOH].

【化19】

スキーム10



【0228】

10

20

30

40

50

(2S, 4S) - N2 - (5 - ((-)) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (10c) の調製

ステップ - 1 : (2S, 4S) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (10a) の調製

スキーム 1 のステップ 9 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、重炭酸ナトリウム水溶液 (61.0 mL、30.5 mmol、0.5 M) 中の (2S, 4S) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (cis-L-4 - ヒドロキシピロリン、1.0 g、7.63 mmol) を 4 - クロロフェニルイソシアネート (1n) (1.952 mL、15.25 mmol) と反応させることで、(2S, 4S) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (10a) (1.643 g、5.77 mmol、収率 76%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.14 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.51 - 4.16 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 1H); MS (ES+) 307.2, 309.2 (M+Na), (ES-) 283.2, 285.2 (M-1); 旋光度 [α]_D = (-) 37.74 [0.265, MeOH].

10

【0229】

ステップ - 2 : (2S, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-)) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (10b) の調製

2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.608 g、2.459 mmol) を使い、スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2S, 4S) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (10a) (0.7 g、2.459 mmol)、テトラヒドロフラン (25 mL) 中の (R) - N - ((-)) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) (1.017 g、2.459 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2S, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-)) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (10b) (0.961 g、1.413 mmol、収率 57.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.9, 3.9 Hz, 1H), 2.75 - 2.51 (m, 2H), 2.49 - 2.20 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.07 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.64 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -128.68; MS (ES+) 702.5, 704.5 (M+Na), (ES-) 678.6, 680.5 (M-1); 旋光度 [α]_D = (-) 153.33 [0.27, MeOH].

20

30

40

【0230】

50

ステップ3：(2S, 4S) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(10c)の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl(0.613mL、7.35mmol)を用いて、エタノール(20mL)中の(2S, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(10b)(0.5g、0.735mmol)を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25g、0~30%のクロロホルム中のCMA 80で溶出)での精製後、(2S, 4S) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(10c)(50mg、0.087mmol、収率11.81%)を無色の固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.62(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.05(d, J = 7.3Hz, 1H), 7.86(t, J = 1.7Hz, 1H), 7.63(m, 2H), 7.59 - 7.50(m, 2H), 7.46(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.34 - 7.24(m, 2H), 7.19 - 7.04(m, 2H), 5.30(d, J = 4.9Hz, 1H), 4.51(dd, J = 9.0, 4.7Hz, 1H), 4.34(d, J = 5.2Hz, 1H), 3.69(dd, J = 10.1, 5.3Hz, 1H), 3.54 - 3.43(m, 1H), 2.40 - 2.08(m, 5H), 1.90(m, 1H), 1.02(m, 2H), 0.63(m, 1H), 0.34(m, 2H), -0.07(s, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) -129.13; MS(ES+) 598.4, 600.4(M+Na); 旋光度[α]_D = (-)51.85[0.7, MeOH]; 分析、C₃₁H₃₁ClFN₅O₃・0.75H₂Oの計算値：C, 63.15; H, 5.56; N, 11.88; 実測値：C, 63.02; H, 5.89; N, 10.83.

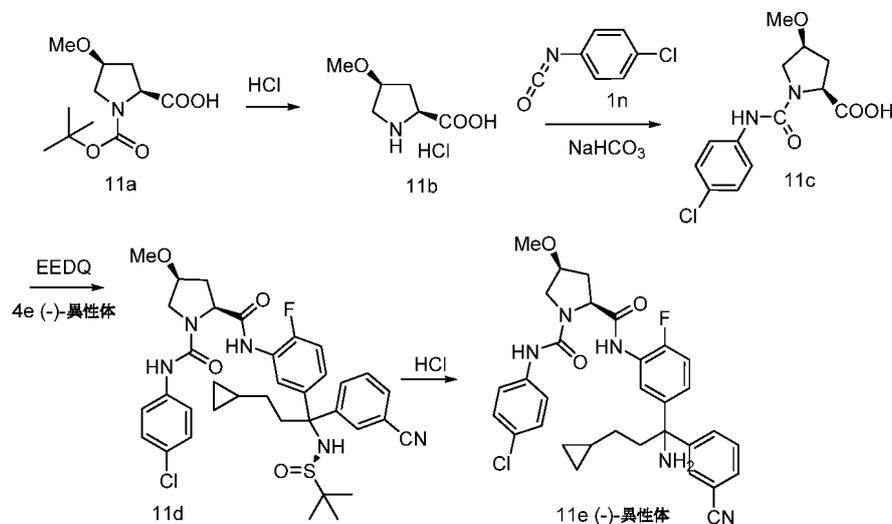
10

20

30

40

スキーム11



【0231】

(2S, 4S) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(11e)の調製

ステップ - 1：(2S, 4S) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド(11b)の調製

50

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (11a) の攪拌溶液 (オレキシン受容体拮抗薬としてのベンズイミダゾール - プロリン誘導体及びそれらの調製に報告されている手順に従って調製; Boss, Christophらによる; 2013年12月12日のPCT国際出願第2013182972号より; 0.25 g、1.019 mmol) に、6NのHCl水溶液 (0.680 mL、4.08 mmol) を添加し、室温で夜通し攪拌した。反応物を濃縮し、真空中で乾燥させて、(2S, 4S) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド (11b) (0.185 g、1.019 mmol、収率100%) を白色固体として得て、これをそのまま次のステップで使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆ / D₂O) 4.42 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.38 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.30 (dd, J = 7.3, 3.2 Hz, 2H).

10

【0232】

ステップ - 2 : (2S, 4S) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (11c) の調製

スキーム1のステップ9に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL、20 mmol、0.5 M) 中の (2S, 4S) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸ヒドロクロリド (11b) (182 mg、1.0 mmol) を4 - クロロフェニルイソシアネート (1n) (10.256 mL、2.0 mmol) と反応させることで、(2S, 4S) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (11c) (133 mg、0.445 mmol、収率44.5%) を得た。MS (ES+) 321.3, 323.3 (M + Na), (ES-) 297.3, 299.3 (M - 1).

20

【0233】

ステップ - 3 : (2S, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (11d) の調製

2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (99 mg、0.402 mmol) を用い、スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2S, 4S) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (11c) (120 mg、0.402 mmol)、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) (166 mg、0.402 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル25 g、0 ~ 100%の、クロロホルム中のCMA 80で溶出) での精製後、(2S, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (11d) (156 mg、0.225 mmol、収率55.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 4H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.69 - 2.51 (m, 2H), 2.43 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 1.12 (s, 10H), 0.99 - 0.79 (m, 1H),

30

40

50

0.63 (s, 1H), 0.42 - 0.27 (m, 2H), 0.06 - 0.16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -128.19; MS (ES+) 716.6, 718.5 (M+Na).

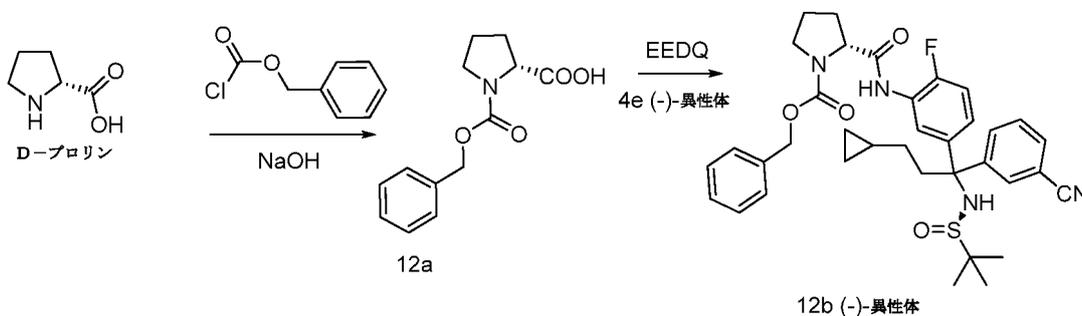
【0234】

ステップ4: (2S, 4S) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (11e) の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl (0.172 mL、2.060 mmol) を用いて、エタノール (20 mL) 中の (2S, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (11d) (0.143 g、0.206 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、0 ~ 30% の、クロロホルム中のCMA 80で溶出) での精製後、(2S, 4S) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (11e) (80 mg、0.136 mmol、収率65.8%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.53 (dd, $J = 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.73 (dd, $J = 10.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.47 - 1.98 (m, 6H), 1.11 - 0.92 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), -0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -128.86; MS (ES+) 612.4, 614.4 (M+Na); IR (KBr) 2229 cm^{-1} ; 旋光度 [α]_D = (-) 56.57 [0.495, MeOH]

【化21】

スキーム12



【0235】

2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - ベンジル (12b) の調製

ステップ - 1: (R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (12a) の調製

0.2 N の NaOH 水溶液 (20.85 mL、41.7 mmol) 中の D - プロリン (1.2 g、10.42 mmol) の攪拌溶液に、クロロギ酸ベンジル (1.488 mL

、10.42 mmol)を添加し、一晩かけて室温まで温めた。反応物をMTBE(2回×25 mL)で洗浄し、濃縮HClで酸性化し、酢酸エチル(2回×200 mL)で抽出した。酢酸エチル層を組み合わせ、水(50 mL)、ブライン(25 mL)で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して、(R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(12a)(2.41 g、9.67 mmol、収率93%)を得て、これをそのまま次のステップで使用した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 12.66(s, 1H), 7.42-7.25(m, 5H), 5.14-4.97(m, 2H), 4.20(ddd, J=22.7, 8.8, 3.5 Hz, 1H), 3.50-3.25(m, 2H), 2.32-2.08(m, 1H), 1.97-1.75(m, 3H); MS(ES+) 250.2(M+1), 272.2(M+Na), (ES-) 248.2(M-1), 284.2(M+Cl), 497.4(2M-1).

10

【0236】

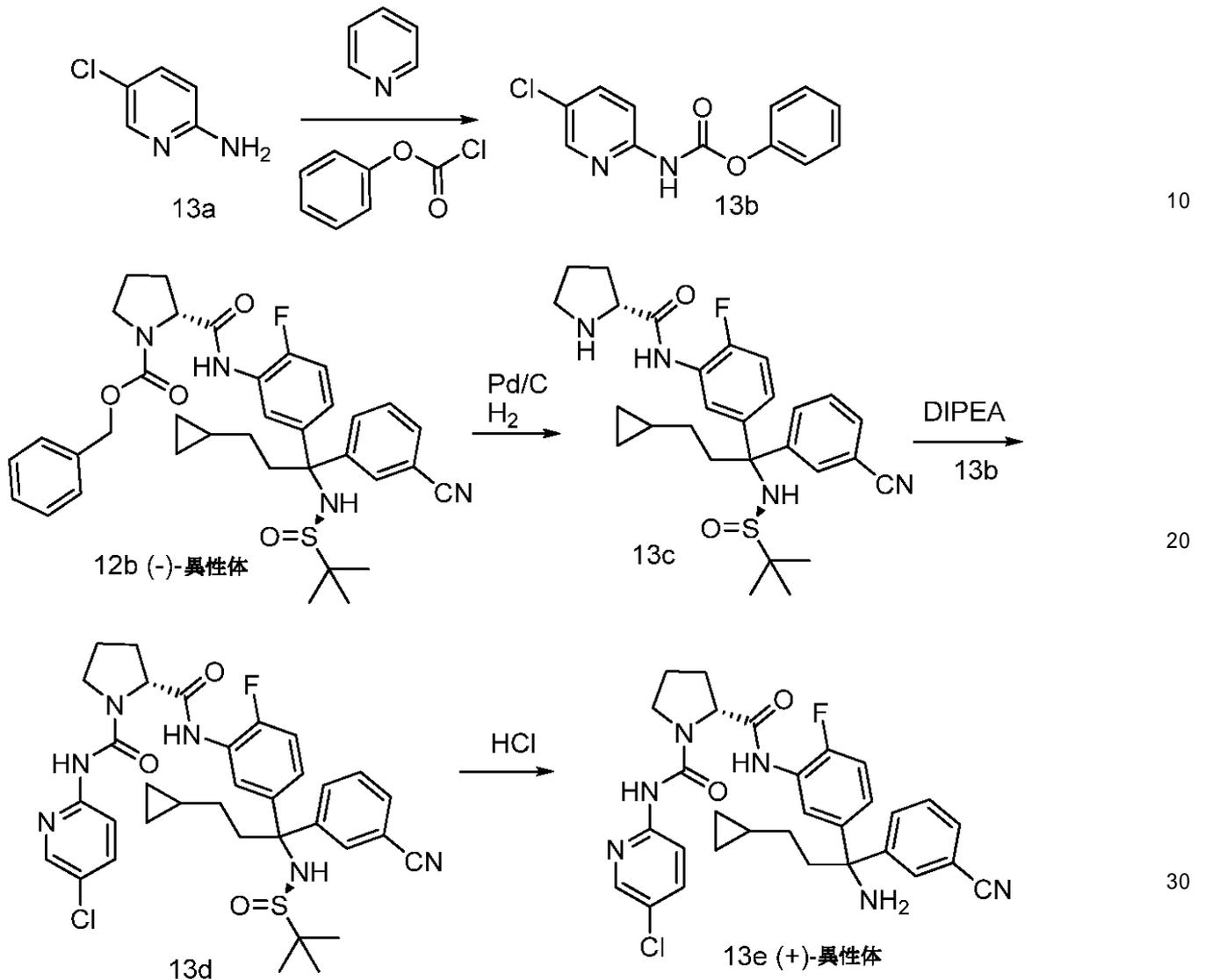
ステップ-2: 2-(5-((-))-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R) -1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸((R) -ベンジル(12b)の調製 2-エトキシキノリン-1(2H)-カルボン酸エチル(0.992 g、4.01 mmol)を用い、スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(12a)(1 g、4.01 mmol)、テトラヒドロフラン(50 mL)中の(R)-N-((-))-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド(4e)(1.659 g、4.01 mmol)を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25 g、0~100%の、クロロホルム中のCMA 80で溶出)での精製後、2-(5-((-))-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R) -1,1-ジメチルエチルスルフィアミド)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸((R) -ベンジル(12b)(2.4 g、3.72 mmol、収率93%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 9.86(d, J=11.1 Hz, 1H), 7.92(t, J=9.0 Hz, 1H), 7.78(d, J=1.7 Hz, 1H), 7.72(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.65-7.56(m, 1H), 7.51(m, 1H), 7.37(m, 2H), 7.29-7.06(m, 5H), 5.52(d, J=10.5 Hz, 1H), 5.14-4.93(m, 2H), 4.62-4.38(m, 1H), 3.58-3.33(m, 2H), 2.72-2.57(m, 1H), 2.33-2.08(m, 1H), 1.97-1.73(m, 4H), 1.12(回転異性体について2s, 9H), 1.11-1.00(m, 1H), 0.86(m, 1H), 0.62(m, 1H), 0.34(m, 2H), 0.01--0.18(m, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) -126.74; MS(ES+) 645.6(M+1), 667.6(M+Na), (ES-) 643.6(M-1); 旋光度 [α]_D = (-) 21.18 [0.255, MeOH].

20

30

【化 2 2】

スキーム 13



【 0 2 3 7】

(R)-N2-(5-((+)-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(13e)の調製

ステップ1: 5-クロロピリジン-2-イルカルバミン酸フェニル(13b)の調製

ジクロロメタン(100 mL)中の2-アミノ-5-クロロピリジン(13a)(5 g、38.9 mmol)の氷水浴で冷却した溶液に、ピリジン(4.72 mL、58.3 mmol)及びクロロギ酸フェニル(4.88 mL、38.9 mmol)を添加した。結果として得られた混合物を氷水浴中で2時間攪拌し、水(100 mL)及びジクロロメタン(50 mL)で希釈した。得られた固体を濾過で収集し、真空下50 で乾燥させて、5-クロロピリジン-2-イルカルバミン酸フェニル(13b)(9.519 g、38.3 mmol、収率98%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 10.97(s, 1H), 8.38(dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.93(dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.84(dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 7.51-7.37(m, 2H), 7.36-7.17(m, 3H)

40

【 0 2 3 8】

50

ステップ2：(R)-N-(5-(1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド(13c)の調製

エタノール(75 mL)中のパラジウム炭素10%(0.165 g、0.155 mmol)の懸濁液に、エタノール中の2-(5-(1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸(R)-ベンジル(12b)(1 g、1.551 mmol)の溶液を添加し、parrr攪拌器において50 psiで5時間水素化した。反応物を、小型のセライトパッドを通して濾過し、濃縮して、(R)-N-(5-(1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド(13c)(815 mg、1.596 mmol、収率103%)を得て、これを更なる精製無しに次のステップで使用した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 10.13(s, 1H), 8.29(dd, J=7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.79(t, J=1.8 Hz, 1H), 7.72(dt, J=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.60(dt, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.51(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.22(m, 1H), 7.06(m, 1H), 5.46(s, 1H), 3.74(dd, J=9.1, 5.2 Hz, 1H), 3.43(m, 2H), 2.87(m, 2H), 2.71-2.53(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.79(dq, J=12.4, 6.5 Hz, 1H), 1.72-1.56(m, 2H), 1.14(s, 9H), 0.99-0.82(m, 1H), 0.74-0.54(m, 1H), 0.35(m, 2H), 0.04-0.15(m, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) -131.82; MS(ES+) 511.4(M+1), 533.5(M+Na), (ES-) 509.4(M-1).

【0239】

ステップ3：(R)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N2-(5-(1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(13d)の調製

テトラヒドロフラン(50 mL)中の(R)-N-(5-(1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド(13c)(0.763 g、1.494 mmol)の溶液に、5-クロロピリジン-2-イルカルバミン酸フェニル(13b)(0.446 g、1.793 mmol)及びN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.041 mL、5.98 mmol)を添加した。反応混合物を還流させながら16時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(2回×50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、(R)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N2-(5-(1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(13d)(773 mg、1.162 mmol、収率78%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 9.82(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.28(dd, J=2.7, 0.8 Hz, 1H), 7.96-7.86(m, 2H), 7.83-7.76(m, 2H), 7.71(dt, J=7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.58(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50(m, 1H), 7.27-7.05(m, 2H), 5.52(s, 1H), 4.62(d, J=7.7 Hz, 1H), 3.78-3.62(m, 1H), 3.62-3.46(m, 1H), 2.73-2.40(m, 2H), 2.26-2.10(m, 1H), 1.93(m, 3H), 1.12(s, 10H), 0.85(m, 1H), 0.72-0.54(m, 1H), 0.33(m, 2H),

0.00 - - 0.16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6)
- 126.74.

【0240】

ステップ-4: (R)-N2-(5-((+)-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(13e)の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl(0.694 mL、8.33 mmol)を用いて、エタノール(100 mL)中の(R)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N2-(5-(1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(13d)

(554 mg、0.833 mmol)を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル25 g、0~60%の、ヘキサン中の酢酸エチルとメタノールとの9:1の混合物で溶出)での精製後、(R)-N2-(5-((+)-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(13e)(219 mg、0.390 mmol、収率46.9%)を無色の固体として得た。

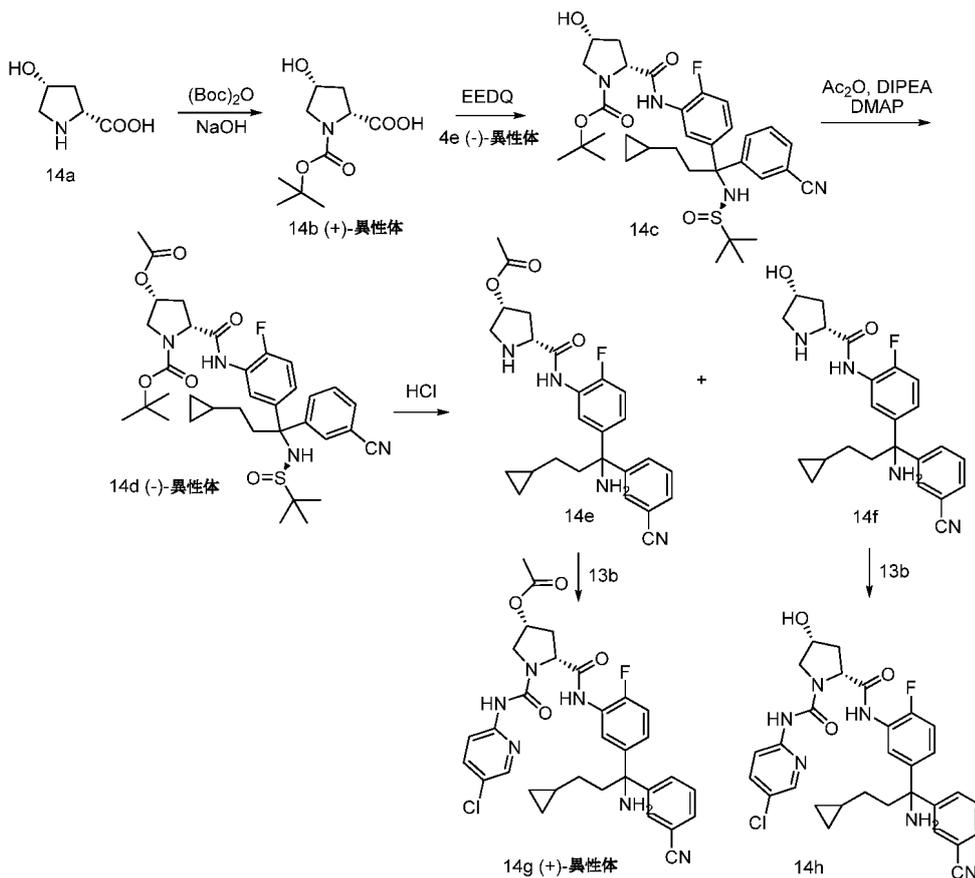
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.76 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.28 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (dd, $J=9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd t, $J=7.6, 5.9, 1.3$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.40-2.06 (m, 4H), 1.94 (m, 3H), 1.13-0.85 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.41-0.26 (m, 2H), -0.03 - - 0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -127.82; MS (ES+) 561.4, 562.4 (M+1), 583.4, 585.5 (M+Na); IR (KBr) 2229 cm^{-1} ; 旋光度 [D] = (+) 160.49 [0.82, MeOH].

10

20

【化 2 3】

スキーム 14



10

20

【0241】

(2R, 4R) - N2 - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (14h) の調製

30

ステップ 1: (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (14b) の調製

THF : H₂O (125 mL, 2 : 1) 中の (2R, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (14a) (10 g, 76 mmol) の溶液に、2.5 M の水酸化ナトリウム水溶液 (42.1 mL, 105 mmol)、続いて THF : H₂O (125 mL, 2 : 1) 中の二炭酸ジ - tert - ブチル (22.80 g, 104 mmol) の溶液を添加し、室温で 32 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して THF を除去し、水層を添加して 10% の硫酸水素カリウム水溶液 (150 mL) で酸性化した。結果として得られる混合物を酢酸エチルで抽出し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、乾燥するまで蒸発させた。結果として得られる半固体を熱い酢酸エチルから結晶化させて、(2R, 4R) -

40

1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (14b) (13.58 g, 58.7 mmol, 収率 77%) を白色固体として得た。¹H

NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 12.41 (s, 1H, D₂O と交換), 4.95 (s, 1H, D₂O と交換), 4.20 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.48 (dt, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.09 (ddd, J = 10.6, 6.2, 4.2 Hz, 1H), 2.41 - 2.20 (m, 1H), 1.81 (dt, J = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 15.9 Hz, 9H); ¹H NMR (300 MHz, MeOH - d₄) 4.34 (ddd, J = 5.8, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.6

50

1 (dd , J = 11 . 1 , 5 . 6 Hz , 1 H) , 3 . 38 - 3 . 33 (m , 1 H) , 2 . 54 - 2 . 32 (m , 1 H) , 2 . 15 - 1 . 97 (m , 1 H) , 1 . 45 (d , J = 12 . 0 Hz , 9 H) ; MS (ES +) 254 . 3 (M + Na) ; MS (ES -) 230 . 2 (M - 1) , 461 . 5 (2 M - 1) ; 旋光度 [α]_D = (+) 52 . 96 [1 . 065 , MeOH] .

【 0242 】

ステップ 2 : (2 R , 4 R) - 2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (14c) の調製

2 - エトキシキノリン - 1 (2 H) - カルボン酸エチル (0 . 804 g、3 . 25 mmol) を用い、スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2 R , 4 R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (14b) (0 . 752 g、3 . 25 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) (1 . 345 g、3 . 25 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、0 ~ 100 % の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - 2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (14c) (0 . 84 g、1 . 340 mmol、収率 41 . 2 %) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆)

9 . 79 (s , 1 H) , 7 . 78 (d , J = 1 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 75 - 7 . 67 (m , 1 H) , 7 . 62 (m , 1 H) , 7 . 51 (m , 1 H) , 7 . 20 (m , 1 H) , 6 . 90 (m , 1 H) , 6 . 72 (m , 1 H) , 6 . 48 (m , 1 H) , 5 . 28 (s , 1 H) , 5 . 11 (s , 1 H) , 4 . 38 - 4 . 14 (m , 1 H) , 3 . 47 (m , 1 H) , 3 . 31 - 3 . 19 (m , 1 H) , 2 . 76 - 2 . 23 (m , 3 H) , 1 . 99 (m , 1 H) , 1 . 12 (s , 18 H) , 1 . 00 - 0 . 79 (m , 2 H) , 0 . 76 - 0 . 56 (m , 1 H) , 0 . 35 (m , 2 H) , - 0 . 00 - - 0 . 16 (m , 2 H) ; ¹⁹F NMR (282 MHz , DMSO - d₆) - 137 . 33 ; MS (ES +) 649 . 5 (M + Na) , (ES -) 625 . 5 (M - 1) .

【 0243 】

ステップ 3 : (2 R , 4 R) - 4 - アセトキシ - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (14d) の調製

ジクロロメタン (30 mL) 中の (2 R , 4 R) - 2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (14c) (0 . 8 g、1 . 276 mmol) の溶液に、DIPEA (0 . 669 mL、3 . 83 mmol)、無水酢酸 (0 . 145 mL、1 . 532 mmol)、DMAP (7 . 80 mg、0 . 064 mmol) を添加し、室温で夜通し攪拌した。反応物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、水 (2 回 × 25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、0 ~ 50 % の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) で精製して、(2 R , 4 R) - tert - ブチル 4 - アセトキシ - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (14d) (324 mg、0 . 484 mmol、収

10

20

30

40

50

率 38.0%) を白色半固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.63 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.42 (回転異性体について2セットの dd, $J = 32.7$, 7.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 2.75 - 2.38 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.87 (回転異性体について2S, 3H), 1.36 (回転異性体について2s, 9H), 1.12 (s, 10H), 1.08 - 1.00 (m, 1H), 1.00 - 0.80 (m, 1H), 0.72 - 0.51 (m, 1H), 0.44 - 0.24 (m, 2H), -0.06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -125.32; MS (ES+) 691.6 (M+Na), (ES-) 667.6 (M-1); 旋光度 [α]_D = (-) 48.0 [0.125, MeOH].

【0244】

ステップ-4: (3R, 5R) - 5 - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イルアセテート (14e) 及び (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (14f) の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮 HCl (0.399 mL、4.78 mmol) を用いて、エタノール (10 mL) 中の (2R, 4R) - 4 - アセトキシ - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (14d) (0.32 g、0.478 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、0 ~ 60% の、クロロホルム中の CMA - 80 で溶出) での精製後、

1. (3R, 5R) - 5 - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イルアセテート (14e) (90 mg、0.194 mmol、収率 40.5%); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.04 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 1H), 7.84 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (tt, $J = 7.6$, 1.3 Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 - 7.06 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.26 (m, 5H), 2.06 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.64 (m, 1H), 0.42 - 0.28 (m, 2H), -0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -132.66. MS (ES+) 465.4 (M+1), 487.4 (M+Na), (ES-) 463.4 (M-1), 499.5 (M+Cl).

2. (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (14f) (100 mg、0.237 mmol、収率 49.5%) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.19 (s, 1H), 8.42 - 8.22 (m, 1H), 7.86 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.25 - 6.94 (m, 2H), 4.67 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 10.6$, 3.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.03 (m, 6H), 1.83 (dt, $J = 13.0$, 3.9 Hz, 1H), 1.14 - 0.88 (m, 2H), 0.76 - 0.51 (m, 1H), 0.46 - 0.25 (m, 2H), -0.03 - -0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -133.44; MS (ES+) 423.4 (M+1), 445.4 (M+

10

20

30

40

50

Na), (ES-) 457.4 (M+Cl)。

【0245】

ステップ5: (2R, 4R) - N2 - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (14h) の調製の調製

スキーム13のステップ3に報告されるように、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (14f) (92 mg、0.218 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (54.1 mg、0.218 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA - 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (14h) (34 mg、0.059 mmol、収率 27.1%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.67 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 8.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.31 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.28 (m, 3H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.03 - -0.17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -128.70; MS (ES+) 577.5, 579.5 (M+1); IR (KBr) 2229 cm⁻¹.

【0246】

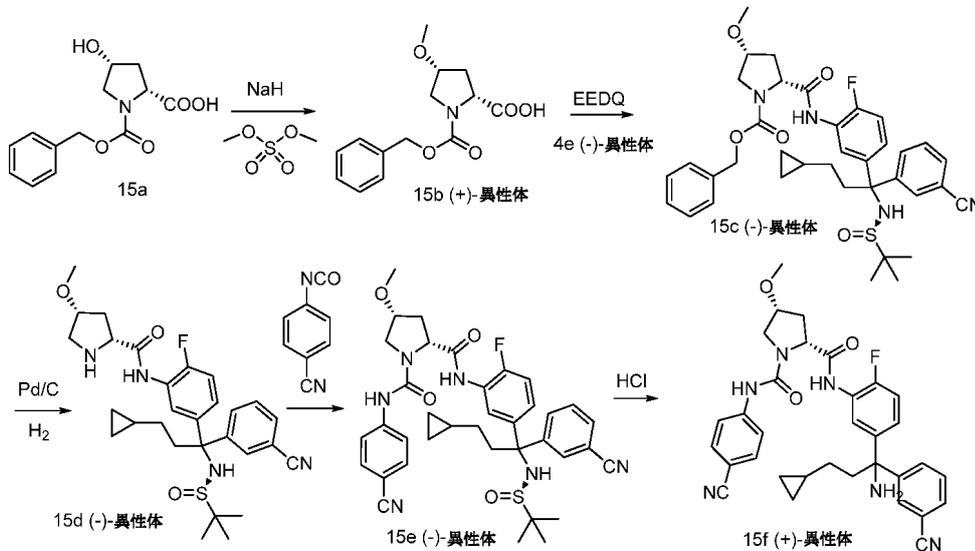
(3R, 5R) - 5 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イルアセテート (14g) の調製

スキーム13のステップ3に報告されるように、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (3R, 5R) - 5 - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イルアセテート (14e) (81 mg、0.174 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (43.4 mg、0.174 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA - 80 で溶出) での精製後、(3R, 5R) - 5 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イルアセテート (14g) (24 mg、0.039 mmol、収率 22.23%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.64 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 5.19 (q, J = 4.6, 3.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.12 - 0.91 (m, 2H), 0.72 - 0.50 (m, 1H), 0.42 - 0.28 (m, 2H), -0.03

- - 0 . 1 4 (m , 2 H) ; ^{19}F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 6 . 7 6 ; MS (E S -) 6 1 7 . 4 (M - 1) , 6 5 3 . 3 , 6 5 5 . 3 (M + C 1) ; 旋光度 [α]_D = (+) 1 0 9 . 1 [0 . 1 6 5 , M e O H] .

【化 2 4】

スキーム 1 5



10

20

【 0 2 4 7】

(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - シアノフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (1 5 f) の調製
ステップ 1 : (2 R , 4 R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 5 b) の調製

テトラヒドロフラン (3 0 m L) 中の水素化ナトリウム (油中 6 0 % の分散、 2 . 2 6 2 g 、 5 6 . 5 m m o l) のスラリーに、 T H F (6 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 5 a) (2 . 5 g 、 9 . 4 2 m m o l) の溶液を、 - 1 0 で添加した。反応物を 3 0 分間攪拌した後、硫酸ジメチル (0 . 9 0 1 m L 、 9 . 4 2 m m o l) を添加し、室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させ、真空中で濃縮して、 T H F を除去した。反応混合物を塩基性化し、エーテルで洗浄し、酸性化し、酢酸エチル (2 回 x 1 0 0 m L) で抽出した。組み合わせた酢酸エチル層を、水 (5 0 m L) 、ブライン (5 0 m L) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で蒸発させて、 (2 R , 4 R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 5 b) (2 . 1 3 8 g 、 7 . 6 6 m m o l 、 収率 8 1 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 5 6 (s , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 1 2 (m , 5 H) , 5 . 2 3 - 4 . 8 8 (m , 2 H) , 4 . 2 9 (d d d , J = 2 1 . 9 , 9 . 4 , 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 5 (q t , J = 5 . 3 , 2 . 7 H z , 1 H) , 3 . 6 1 (d d d , J = 1 5 . 6 , 1 1 . 5 , 5 . 4 H z , 1 H) , 3 . 3 1 (m , 1 H) , 3 . 1 7 (回転異性体について 2 s , 3 H ,) , 2 . 4 2 - 2 . 2 4 (m , 1 H) , 2 . 1 7 - 2 . 0 1 (m , 1 H) ; MS (E S -) 2 7 8 . 2 (M - 1) ; 旋光度 [α]_D = (+) 3 3 . 8 1 [0 . 7 7 5 , M e O H] .

30

40

【 0 2 4 8】

ステップ 2 : (2 R , 4 R) - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1 5 c) の調製

50

2 - エトキシキノリン - 1 (2 H) - カルボン酸エチル (1 . 3 4 6 g、5 . 4 4 m m o l) を用い、スキーム 1 のステップ 1 0 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2 R , 4 R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 5 b) (1 . 5 2 g、5 . 4 4 m m o l)、テトラヒドロフラン (7 5 m L) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4 e) (2 . 2 5 1 g、5 . 4 4 m m o l) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 5 g、0 ~ 1 0 0 % の、クロロホルム中の C M A 8 0 で溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1 5 c) (3 . 1 5 g、4 . 6 7 m m o l、収率 8 6 %) を白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 5 4 (2 s , 1 H , 回 転 異 性 体 について) , 7 . 8 6 (m , 1 H) , 7 . 7 9 (m , 1 H) , 7 . 7 1 (m , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 3 8 (m , 2 H) , 7 . 1 9 (m , 5 H) , 5 . 5 0 (2 s , 1 H , 回 転 異 性 体 について) , 5 . 1 8 - 4 . 9 3 (m , 2 H) , 4 . 5 4 - 4 . 3 3 (m , 1 H) , 4 . 0 5 - 3 . 9 3 (m , 2 H) , 3 . 7 5 - 3 . 5 9 (m , 1 H) , 3 . 4 9 - 3 . 3 9 (m , 1 H) , 3 . 1 9 (2 s , 3 H , 回 転 異 性 体 について) , 2 . 5 1 (m , 2 H) , 2 . 1 2 - 2 . 0 0 (m , 1 H) , 1 . 1 7 - 1 . 0 1 (m , 1 0 H) , 0 . 9 8 - 0 . 8 1 (m , 1 H) , 0 . 7 1 - 0 . 5 5 (m , 1 H) , 0 . 4 2 - 0 . 2 5 (m , 2 H) , 0 . 0 1 - - 0 . 1 3 (m , 2 H) ; ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 6 . 9 4 , - 1 2 7 . 3 6 ; MS (ES +) 6 7 5 . 5 (M + 1) , 6 9 7 . 5 , 6 9 8 . 5 (M + Na) , (ES -) 6 7 3 . 5 (M - 1) , 7 0 9 . 4 , 7 1 0 . 4 (M + Cl) ; 旋光度 [α]_D = (-) 5 8 . 2 [0 . 1 6 5 , M e O H] .

10

20

【 0 2 4 9 】

ステップ 3 : (2 R , 4 R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 5 d) の調製

30

スキーム 1 3 のステップ 2 に報告されるような手順に従ってパラジウム炭素 1 0 % (0 . 2 6 5 g、0 . 2 4 9 m m o l) を触媒として用いて、エタノール (1 0 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (1 5 c) (3 . 0 5 g、4 . 5 2 m m o l) を水素化によって脱ベンジル化することで、(2 R , 4 R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 5 d) (2 . 4 g、4 . 4 4 m m o l、収率 9 8 %) を白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 0 9 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 2 9 (d d , J = 7 . 7 , 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 1 (d t , J = 7 . 4 , 1 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 2 (d t , J = 8 . 3 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 1 (d d , J = 1 0 . 8 , 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 0 1 (m , 1 H) , 5 . 4 7 (s , 1 H) , 3 . 9 5 - 3 . 8 1 (m , 1 H) , 3 . 7 4 (d d , J = 8 . 1 , 5 . 1 H z , 1 H) , 3 . 1 1 (s , 3 H) , 3 . 0 8 - 2 . 9 7 (m , 1 H) , 2 . 8 9 (d d , J = 1 1 . 1 , 2 . 4 H z , 1 H) , 2 . 7 5 - 2 . 5 6 (m , 2 H) , 2 . 1 3 - 2 . 0 1 (m , 2 H) , 1 . 1 4 (s , 1 0 H) , 1 . 1 2 - 1 . 0 4 (m , 1 H) , 0 . 9 6 - 0 . 8 0 (m , 1 H) , 0 . 7 2 - 0 . 5 3 (m , 1 H) , 0 . 4 3 - 0 . 2 7 (m , 2 H) , 0 . 0 0 - - 0 . 1 5 (m ,

40

50

2 H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) - 132.45 ; MS (ES+) 541.5 (M+1), (ES-) 575.4 (M+Cl) ; 旋光度 [α]_D = (-) 67.1 [0.155, MeOH] .

【0250】

ステップ - 4 : (2R, 4R) - N1 - (4 - シアノフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (15e) の調製

DIPEA (0.646 mL、3.70 mmol) を塩基として用い、スキーム 1 のステップ 9 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (15d) (0.5 g、0.925 mmol)、4 - イソシアナトベンゾニトリル (0.267 g、1.849 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N1 - (4 - シアノフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (15e) (514 mg、0.751 mmol、収率 81%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.51 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 5H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.3, 8.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 10.6, 5.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 10.2, 2.9 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.76 - 2.53 (m, 1H), 2.48 - 2.31 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.11 - 1.01 (m, 1H), 0.98 - 0.80 (m, 1H), 0.72 - 0.55 (m, 1H), 0.41 - 0.26 (m, 2H), - 0.02 - - 0.14 (m, 2H) ; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) - 127.51 ; MS : (ES+) 685.5 (M+1), 707.5, 709.7 (M+Na), (ES-) 719.5, 721.1 (M+Cl) ; 旋光度 [α]_D = (-) 4.21 [0.19, MeOH] .

【0251】

ステップ 5 : (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - シアノフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (15f) の調製

スキーム 4 のステップ 6 に報告されるように、濃縮 HCl (0.542 mL、6.50 mmol) を用いて、エタノール (20 mL) 中の (2R, 4R) - N1 - (4 - シアノフェニル) - N2 - (5 - ((R) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (15e) (445 mg、0.650 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、0 ~ 60% の、クロロホルム中の CMA - 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - シアノフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (15f) (300 mg、0.517 mmol、収率 80%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.46 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.78 - 7.60 (m, 6H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H),

10

20

30

40

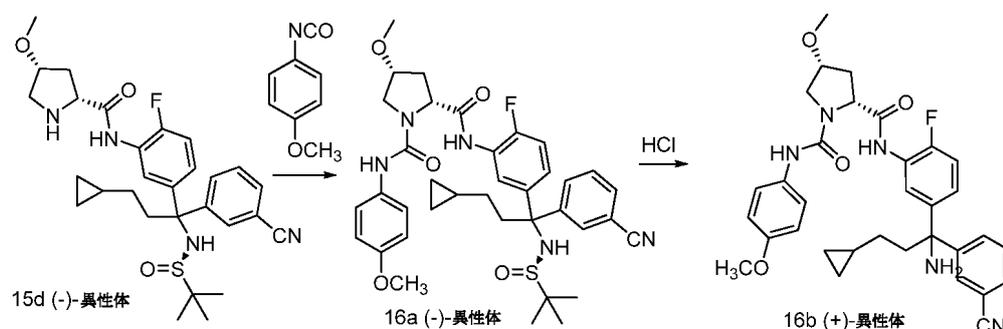
50

7.18 - 7.07 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 4.17 - 3.98 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 10.4, 3.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.41 - 2.14 (m, 5H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.09 - 0.92 (m, 2H), 0.76 - 0.49 (m, 1H), 0.41 - 0.27 (m, 2H), -0.04 - -0.19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -128.39; MS (ES+) 603.5, 604.5 (M+Na), (ES-) 615.6, 617.4 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 108.68 [0.265, MeOH].

【化25】

10

スキーム16



20

【0252】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (16b) の調製

ステップ1: (2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (16a) の調製

スキーム1のステップ9に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (15d) (0.5 g、0.925 mmol)、フェニル 1 - イソシアナト - 4 - メトキシベンゼン (0.240 mL、1.849 mmol)、DIPEA (0.646 mL、3.70 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (16a) (552 mg、0.800 mmol、収率 87%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.75 - 2.48 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 1.13 (s, 10H), 1.00 - 0.79 (m, 1H), 0.43 - 0.25 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.43 - 0.25 (m, 2H), -0.01 - -0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127

30

40

50

. 51 ; MS (ES +) 690 . 5 (M + 1) , 712 . 5 , 713 . 5 (M + Na) , (ES -) 724 . 4 , 726 . 6 (M + Cl) ; 旋光度 []_D = (-) 17 . 78 [0 . 36 , MeOH] .

【 0253 】

ステップ 2 : (2 R , 4 R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (16 b) の調製

スキーム 4 のステップ 6 に報告されるように、濃縮 HCl (0 . 586 mL、7 . 03 mmol) を用いて、エタノール (20 mL) 中の (2 R , 4 R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (16 a) (485 mg、0 . 703 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100 % の、クロロホルム中の CMA - 80 で溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (16 b) (19 mg、0 . 032 mmol、収率 4 . 61 %) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) 9 . 44 (s , 1 H) , 8 . 26 (s , 1 H) , 7 . 97 (d , J = 7 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 86 (t , J = 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 71 - 7 . 57 (m , 2 H) , 7 . 46 (t , J = 7 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 41 - 7 . 32 (m , 2 H) , 7 . 13 (d , J = 8 . 0 Hz , 2 H) , 6 . 88 - 6 . 75 (m , 2 H) , 4 . 51 (d d , J = 9 . 3 , 3 . 7 Hz , 1 H) , 4 . 11 - 3 . 99 (m , 1 H) , 3 . 70 (s , 3 H) , 3 . 67 (m , 1 H) , 3 . 64 - 3 . 56 (m , 1 H) , 3 . 22 (s , 3 H) , 2 . 38 - 2 . 11 (m , 6 H) , 1 . 11 - 0 . 94 (m , 2 H) , 0 . 73 - 0 . 55 (m , 1 H) , 0 . 40 - 0 . 24 (m , 2 H) , - 0 . 01 - - 0 . 21 (m , 2 H) ; ¹⁹F NMR (282 MHz , DMSO - d₆) - 129 . 61 ; MS (ES +) 586 . 5 (M + 1) , 608 . 5 , 610 . 6 (M + Na) , (ES -) 620 . 5 , 622 . 5 (M + Cl) ; IR (KBr) 2228 cm⁻¹ ; 分析、C₃₃H₃₆FN₅O₄ . 0 . 5 H₂O の計算値 ; C , 66 . 65 ; H , 6 . 27 ; N , 11 . 78 ; Found ; C , 66 . 83 ; H , 6 . 19 ; N , 11 . 71 ; 旋光度 []_D = (+) 95 . 48 [0 . 155 , MeOH] .

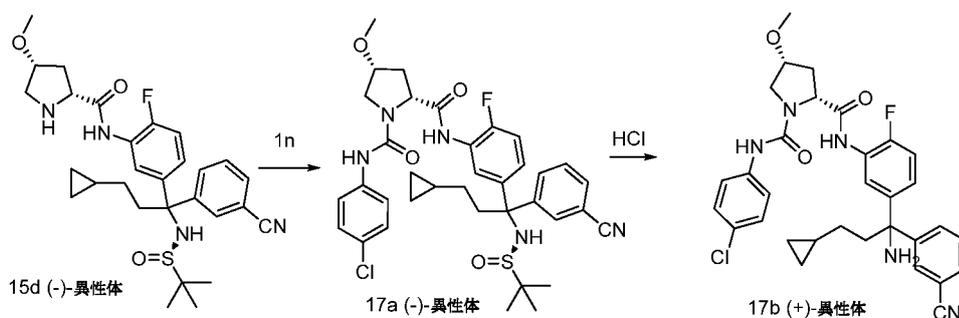
10

20

30

【 化 26 】

スキーム 17



40

【 0254 】

(2 R , 4 R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N1 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (17 b) の調製

ステップ 1 : (2 R , 4 R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル

50

) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N 1 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (17 a) の調製

スキーム 1 のステップ 9 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (2 R , 4 R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (15 d) (0 . 5 g , 0 . 9 2 5 m m o l) 、 4 - クロロフェニルイソシアネート (1 n) (0 . 2 3 7 m L , 1 . 8 4 9 m m o l) 、 D I P E A (0 . 6 4 6 m L , 3 . 7 0 m m o l) を反応させることで、(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N 1 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (17 a) (5 5 5 m g , 0 . 7 9 9 m m o l 、収率 8 6 %) を白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 5 2 - 9 . 4 4 (m , 1 H) , 8 . 5 3 (s , 1 H) , 7 . 9 6 - 7 . 8 8 (m , 1 H) , 7 . 7 9 (t , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 7 1 (d t , J = 7 . 5 , 1 . 3 H z , 1 H) , 7 . 6 3 - 7 . 4 6 (m , 4 H) , 7 . 3 3 - 7 . 2 5 (m , 2 H) , 7 . 1 9 (d d , J = 1 0 . 4 , 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (m , 1 H) , 5 . 5 0 (s , 1 H) , 4 . 5 4 (m , 1 H) , 4 . 1 0 - 4 . 0 5 (m , 1 H) , 3 . 7 2 (m , 1 H) , 3 . 6 8 - 3 . 5 7 (m , 1 H) , 3 . 2 2 (s , 3 H) , 2 . 6 3 (m , 2 H) , 2 . 4 2 - 2 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 1 2 (m , 1 H) , 1 . 1 3 (s , 9 H) , 1 . 1 2 - 1 . 0 1 (m , 1 H) , 0 . 9 8 - 0 . 7 6 (m , 1 H) , 0 . 7 2 - 0 . 5 6 (m , 1 H) , 0 . 4 3 - 0 . 2 2 (m , 2 H) , - 0 . 0 2 - - 0 . 1 6 (m , 2 H) ; ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 8 . 0 6 ; MS : (E S +) 6 9 4 . 5 (M + H) , 7 1 6 . 5 , 7 1 8 . 5 (M + N a) , (E S -) 7 2 8 . 5 , 7 3 0 . 4 (M + C l) ; 旋光度 [α]_D = (-) 1 7 . 3 1 [0 . 3 3 5 , M e O H] .

10

20

【 0 2 5 5 】

ステップ 2 : (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - N 1 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (17 b) の調製

スキーム 4 のステップ 6 に報告されるように、濃縮 H C l (0 . 5 7 4 m L , 6 . 8 9 m m o l) を用いて、エタノール (20 mL) 中の (2 R , 4 R) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - N 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (17 a) (4 7 8 m g , 0 . 6 8 9 m m o l) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 1 0 0 % の、クロロホルム中の C M A - 8 0 で溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (17 b) (5 2 m g , 8 . 3 %) を白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 6 7 (s , 1 H) , 9 . 2 1 (s , 3 H) , 8 . 5 6 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (m , 2 H) , 7 . 8 4 (m , 1 H) , 7 . 7 0 - 7 . 5 8 (m , 2 H) , 7 . 5 8 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 3 6 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 6 (m , 2 H) , 7 . 0 9 (m , 1 H) , 4 . 5 6 (d d , J = 9 . 2 , 4 . 0 H z , 1 H) , 4 . 1 3 - 4 . 0 4 (m , 1 H) , 3 . 7 4 (d d , J = 1 0 . 5 , 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 6 2 (d , J = 1 0 . 6 H z , 1 H) , 3 . 2 2 (s , 3 H) , 2 . 6 0 - 2 . 5 3 (m , 1 H) , 2 . 4 7 - 2 . 3 2 (m , 1 H) , 2 . 0 8 (m , 1 H) , 1 . 1 5 - 0 . 9 9 (m , 2 H) , 0 . 7 8 - 0 . 5 7 (m , 1 H) , 0 . 4 5 - 0 . 1 7 (m , 2 H) , 0 . 1 7 - - 0 . 1 0 (m , 2 H) ; ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 5 . 6 7 ; MS (E S +

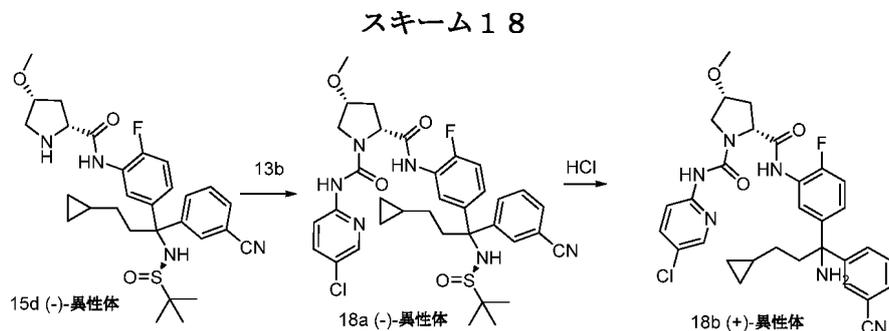
30

40

50

) 612.5, 614.4 (M + Na), (ES-) 624.4, (M + Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 71.88 [0.32, MeOH]; 分析、C₃₂H₃₃ClFN₅O₃ · HCl · 2H₂O の計算値; C, 58.01; H, 5.78; N, 10.57; 実測値: C, 58.21; H, 5.41; N, 10.24; IR (KBr) 2233 cm⁻¹

【化27】



10

【0256】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (18b) の調製

20

ステップ1: ((2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (18a) の調製

スキーム13のステップ3に報告されるような反応及び後処理を用いて、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (15d) (0.475 g、0.879 mmol)、5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (0.437 g、1.757 mmol)、DIPEA (0.614 mL、3.51 mmol) を反応させることで、((2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (18a) (484 mg、0.696 mmol、収率79%) を白色粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.49 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.71 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.4, 8.7 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.59 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.81 - 3.63 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.75 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.13 (s, 10H), 0.97 - 0.80 (m, 1H), 0.72 - 0.49 (m, 1H), 0.40 - 0.27 (m, 2H), -0.01 - -0.15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -127.91; MS (ES+) 695.5 (M + 1), 717.5, 719.5 (M + Na), (ES-) 729.5, 731.5 (M + Cl); IR (KBr) 2230 cm⁻¹; 旋光度 [α]_D = (-) 19.10 [0.335, MeOH]; C₃₅H₄₀ClFN₆O₄S · 0.5H₂O のCHN計算値; C, 59.69; H, 5.87; N, 11.93; 実測値: C, 59.74; H, 5.75

30

40

50

; N, 11.79.

【0257】

ステップ2: (2R, 4R) - N2 - (5 - (+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (18b) の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl (0.487 mL、5.84 mmol) を用いて、エタノール (20 mL) 中の ((2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - (-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (18a) (406 mg、0.584 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100% の、クロロホルム中のCMA - 80で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - (+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (18b) (60 mg、10%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.63 (ddt, J = 7.5, 5.7, 1.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.41 - 2.18 (m, 5H), 2.17 - 2.00 (m, 1H), 1.08 - 0.94 (m, 2H), 0.72 - 0.53 (m, 1H), 0.42 - 0.25 (m, 2H), -0.03 - -0.16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -128.61; MS (ES+) 591.5, 593.4 (M+1), (ES-) 625.3, 627.6 (M+Cl); 分析、C₃₁H₃₂ClFN₆O₃・0.25 H₂Oの計算値: C, 62.52; H, 5.50; N, 14.11; 実測値: C, 62.53; H, 5.52; N, 13.89; 旋光度 [α]_D = (+) 95.38 [0.26, MeOH].

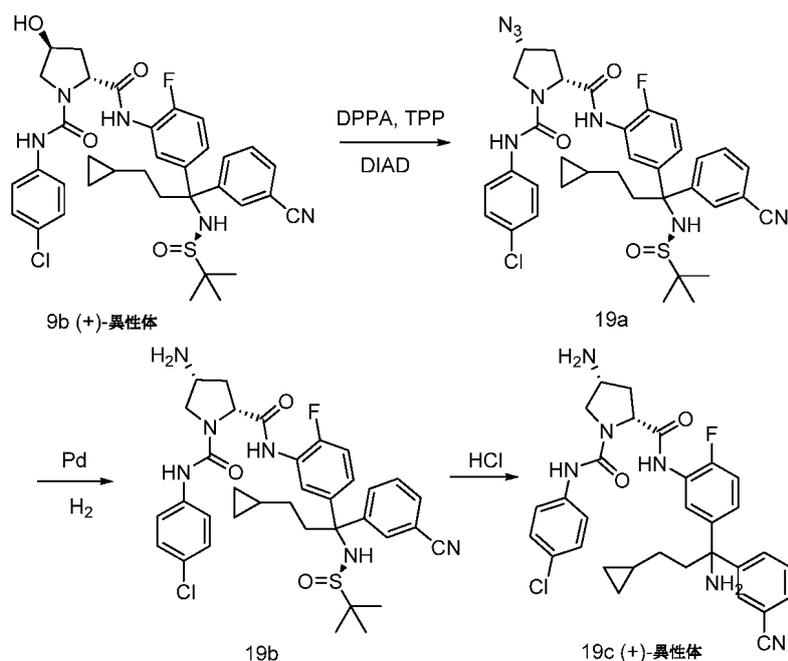
10

20

30

【化 2 8】

スキーム 19



10

20

【 0 2 5 8】

(2R, 4R) - 4 - アミノ - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (19c) の調製

ステップ 1: (2R, 4R) - 4 - アジド - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (19a) の調製

テトラヒドロフラン (15 mL) 中の (2R, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (9b) (0.502 g、0.738 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0.581 g、2.214 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (5 mL) 中のアジドリン酸ジフェニル (0.477 mL、2.214 mmol) とアゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.430 mL、2.214 mmol) との混合物を、0 で 30 分かけて添加した。反応物を室温で 24 時間攪拌させ、酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水 (2 回 × 25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、40 g、0 ~ 100% の、ヘキサン中 (9 : 1) の酢酸エチル及びメタノールで溶出) で精製して、(2R, 4R) - 4 - アジド - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (19a) (88 mg、0.125 mmol、収率 16.91%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.97 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.76 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.35 - 4.15 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.76 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 1.40 - 1.35

30

40

50

(m, 1H), 1.33 (s, 11H), 1.23 - 1.01 (m, 1H), 0.84 (m, 1H), 0.62 - 0.46 (m, 2H), 0.21 - 0.06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -126.67.

【0259】

ステップ2: (2R, 4R) - 4 - アミノ - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (19c) の調製

スキーム13のステップ2に報告されるような手順に従って、パラジウム炭素10% (0.012 g、0.011 mmol) を触媒として用いて、6時間かけてエタノール (10 mL) 中の (2R, 4R) - 4 - アジド - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (19a) (0.08 g、0.113 mmol) を水素化することで、(2R, 4R) - 4 - アミノ - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (19c) (60 mg、0.088 mmol、収率78%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.46 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.44 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.40 (m, 3H), 2.76 - 2.21 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.13 (s, 10H), 1.02 - 0.74 (m, 1H), 0.74 - 0.51 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.06 (m, 2H); MS (ES+) 679.6 (M+1); 702.5 (M+Na).

【0260】

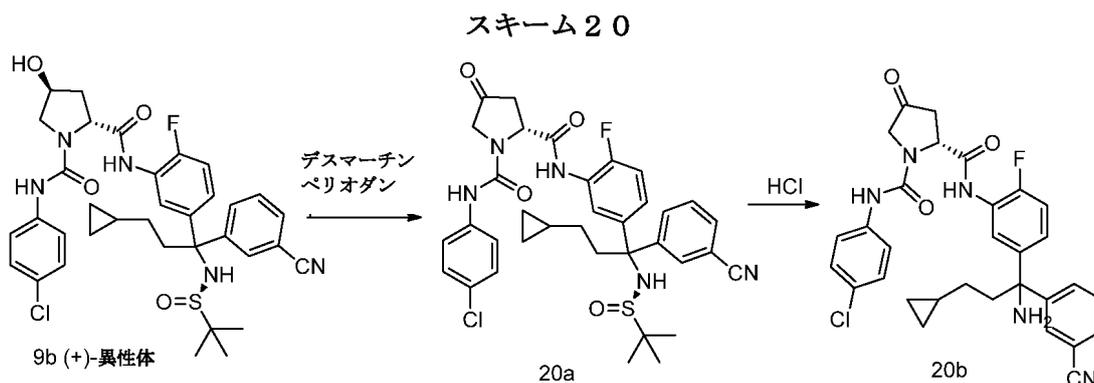
ステップ - 3: (2R, 4R) - 4 - アミノ - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (19c) の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl (0.064 mL、0.766 mmol) を用いて、エタノール (5 mL) 中の (2R, 4R) - 4 - アミノ - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (19c) (0.052 g、0.077 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100% の、クロロホルム中のCMA - 80で溶出) での精製後、(2R, 4R) - 4 - アミノ - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (19c) (12 mg、0.021 mmol、収率27.3%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.45 (s, 1H), 8.15 - 7.99 (m, 1H), 7.86 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 4.43 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 4H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 1H), 1.12 - 0.93 (m, 2H), 0.72 - 0.55 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.01 - -0.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -128.51; MS (ES-) 573.5, 575.4 (M-1); 旋光度 [α]_D = (+) 85.0 [0.08

, MeOH] .

【化29】



10

【0261】

(R) - N2 - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (20b) の調製

ステップ1: (R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (20a) の調製

ジクロロメタン (10 mL) 中の (2R, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (9b) (50 mg, 0.074 mmol) の溶液に、重炭酸ナトリウム (24.70 mg, 0.294 mmol)、デスマーチンペリヨダン (100 mg, 0.235 mmol) を室温で添加し、30分間攪拌した。反応物を、ジクロロメタン (50 mL)、水 (2回 × 25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥するまで濃縮した。得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、4 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) で精製して、(R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (20a) (40 mg, 0.059 mmol、収率 80%) をほぼ無色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.08 - 7.98 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 2H), 7.61 - 7.45 (m, 3H), 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.10 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 1H), 3.98 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.63 - 2.38 (m, 2H), 1.11 (s, 10H), 0.98 - 0.79 (m, 1H), 0.72 - 0.51 (m, 1H), 0.40 - 0.25 (m, 2H), -0.00 - -0.21 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -126.75; MS (ES+) 700.4 (M+23), (ES-) 676.4 (M-1); 712.4, 714.4 (M+Cl) .

30

40

【0262】

ステップ2: (R) - N2 - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (20b) の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl (0.043 mL, 0.51

50

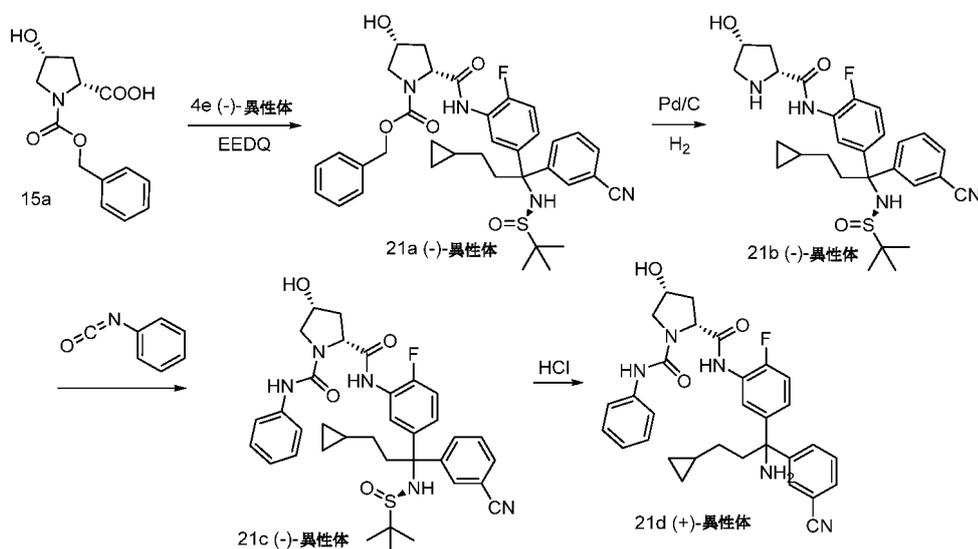
6 mmol) を用いて、エタノール (5 mL) 中の (R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (20a) (35 mg, 0.052 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA - 80 で溶出) での精製後、(R) - N2 - (5 - (1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (20b) (20 mg, 0.035 mmol, 収率 67.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.86 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (ddt, J = 7.6, 5.9, 1.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 10.0, 2.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 1.09 - 0.90 (m, 2H), 0.70 - 0.51 (m, 1H), 0.37 - 0.27 (m, 2H), -0.00 - 0.13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -127.99; MS (ES+) 596.5 (M + Na), (ES-) 610.4 (M + Cl).

【化 30】

10

20

スキーム 21



30

【0263】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (21d) の調製

ステップ 1: (2R, 4R) - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (21a)

40

2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (1.398 g, 5.65 mmol) を用い、スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2R, 4R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (15a) (1.5 g, 5.65 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (

50

3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4 e) (2.339 g、5.65 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (21 a) (2.396 g、3.63 mmol、収率 64.1%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.79 (2 s, 1 H, 回転異性体), 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.26 - 7.04 (m, 5 H), 5.50 (d, J = 17.5 Hz, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 5.14 - 4.89 (m, 2 H), 4.53 - 4.34 (m, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 3.71 - 3.47 (m, 2 H), 3.47 - 3.24 (m, 1 H), 2.77 - 2.26 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 1.16 - 1.01 (m, 10 H, 回転異性体), 0.98 - 0.77 (m, 1 H), 0.73 - 0.53 (m, 1 H), 0.41 - 0.26 (m, 2 H), -0.02 - -0.16 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.76, -127.94; MS (ES+) 683.6 (M+Na), (ES-) 695.6 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 75.0 [0.16, MeOH].

10

20

【0264】

ステップ 2: (2R, 4R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (21 b) の調製

スキーム 13 のステップ 2 に報告されるような手順に従ってパラジウム炭素 10% (0.378 g、0.356 mmol) を触媒として用いて、エタノール (100 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (21 a) (2.35 g、3.56 mmol) を水素化によって脱ベンジル化することで、(2R, 4R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (21 b) (1.61 g、3.06 mmol、収率 86%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.24 (s, 1 H), 8.36 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.79 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.21 (dd, J = 10.8, 8.7 Hz, 1 H), 7.09 - 6.99 (m, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 4.70 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.22 - 4.10 (m, 1 H), 3.84 - 3.64 (m, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 2.79 - 2.68 (m, 2 H), 2.68 - 2.52 (m, 2 H), 2.21 - 2.07 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.14 (s, 10 H), 1.01 - 0.76 (m, 1 H), 0.75 - 0.54 (m, 1 H), 0.44 - 0.25 (m, 2 H), -0.02 - -0.23 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -132.73; MS (ES+) 527.5 (M+1), 549.5 (M+Na), (ES-) 525.5 (M-1), 561.5 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 0.44 [0.15, MeOH].

30

40

【0265】

ステップ 3: (2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジ

50

カルボキサミド(21c)の調製

スキーム1のステップ9に報告されるような試薬及び後処理条件を用いて、(2R, 4R) - N - (5 - (-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド(21b) (160 mg、0.304 mmol) とテトラヒドロフラン(10 mL)中のフェニルイソシアネート(0.040 mL、0.365 mmol)とを反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - (-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(21c) (176 mg、0.273 mmol、収率90%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 1H), 7.79 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.29 - 7.10 (m, 3H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.94 (tt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.74 - 2.52 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 1.13 (s, 10H), 1.00 - 0.79 (m, 1H), 0.71 - 0.55 (m, 1H), 0.42 - 0.26 (m, 2H), 0.02 - 0.15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -128.67; MS: (ES+) 646.5 (M+1), 668.5 (M+Na), (ES-) 644.5 (M-1), 680.5 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 37.42 [0.155, MeOH].

【0266】

ステップ4: (2R, 4R) - N2 - (5 - (+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(21d)の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl(0.206 mL、2.478 mmol)を用いて、エタノール(10 mL)中の(2R, 4R) - N2 - (5 - (-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(21c) (160 mg、0.248 mmol)を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - (+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(21d) (50 mg、0.092 mmol、収率37.3%)を無色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.39 (m, 3H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.99 - 6.85 (m, 1H), 5.30 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.68 (dd, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.38 - 2.19 (m, 6H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.10 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.55 (m, 1H), 0.39 - 0.28 (m, 2H), -0.02 - 0.12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -129.38; MS (ES+) 564.4 (M+Na); 分析、C₃₁H₃₂FN₅O₃・0.25H₂Oの計算値: C, 67.62; H, 6.04; N, 12.72; 実測値: C, 67.72; H, 6.10; N, 12.60; 旋

10

20

30

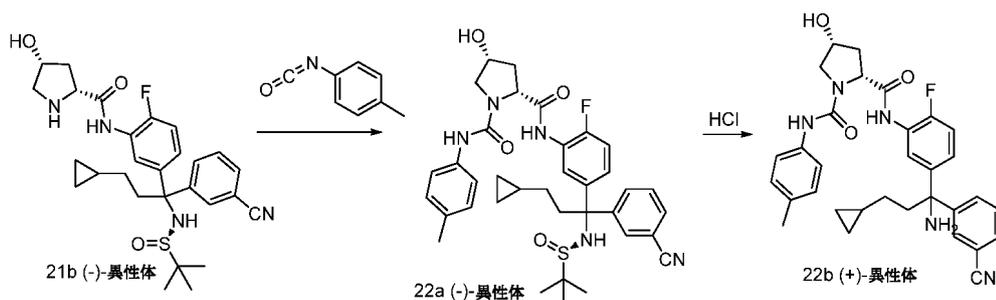
40

50

光度 []_D = (+) 90 . 3 [0 . 32 , MeOH] .

【化 3 1】

スキーム 22



10

【 0 2 6 7】

(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N 1 - p - トリルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (2 2 b) の調製

ステップ 1 : (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N 1 - p - トリルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (2 2 a) の調製

20

スキーム 1 のステップ 9 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2 R , 4 R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (2 1 b) (160 mg、0.304 mmol) 及び p - トリルイソシアネート (0.046 mL、0.365 mmol) を反応させることで、(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N 1 - p - トリルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (2 2 a) (154 mg、0.233 mmol、収率 77%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.65 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.10 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1 H), 7.79 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.70 (dt, J = 7.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.59 (dt, J = 8.1, 1.6 Hz, 1 H), 7.55 - 7.45 (m, 1 H), 7.42 - 7.31 (m, 2 H), 7.19 (dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 1 H), 7.10 - 6.98 (m, 3 H), 5.51 (s, 1 H), 5.32 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 4.50 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.41 - 4.27 (m, 1 H), 3.63 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 3.55 - 3.46 (m, 1 H), 2.64 (m, 1 H), 2.61 - 2.51 (m, 1 H), 2.42 - 2.28 (m, 1 H), 2.22 (m, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 1.14 (d, 9 H, 回転異性体), 1.12 - 1.00 (m, 1 H), 0.98 - 0.81 (m, 1 H), 0.72 - 0.55 (m, 1 H), 0.44 - 0.29 (m, 2 H), -0.01 - -0.13 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -128.93; MS: (ES+) 682.5 (M + Na), (ES-) 658.6 (M - 1), 694.6 (M + Cl); 旋光度 []_D = (-) 14.66 [0.15, MeOH] .

30

40

【 0 2 6 8】

ステップ 2 : (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N 1 - p - トリルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (2 2 b) の調製

スキーム 4 のステップ 6 に報告されるように、濃縮 HCl (0.177 mL、2.12

50

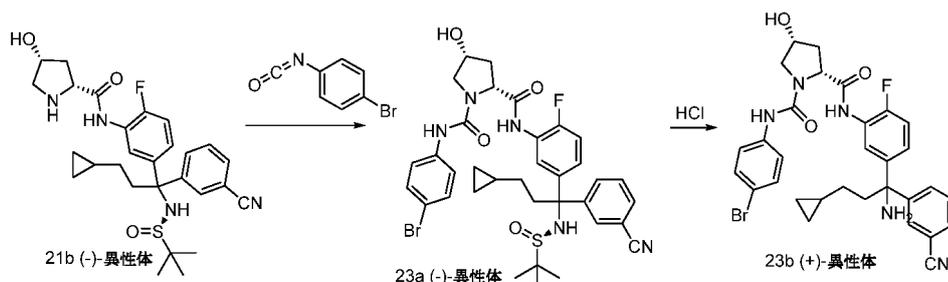
2 mmol) を用いて、エタノール (10 mL) 中の (2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - p - トリルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (22a) (140 mg、0.212 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - p - トリルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (22b) (39 mg、0.070 mmol、収率 33.1%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.57 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.29 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 2.44 - 2.27 (m, 3H), 2.22 (m, 5H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.10 - 0.93 (m, 2H), 0.72 - 0.54 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -129.66; MS (ES+) 578.5 (M + Na), (ES-) 554.6 (M - 1), 590.5 (M + Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 92.5 [0.24, MeOH] 分析、C₃₂H₃₄FN₅O₃ · 0.25H₂O の計算値: C, 68.61; H, 6.21; N, 12.50; 実測値、68.68; H, 6.26; N, 12.30; 旋光度 [α]_D = (+) 90.0 [0.32, MeOH] .

10

20

【化 3 2】

スキーム 2 3



30

【0269】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - プロモフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (23b) の調製
 ステップ 1: (2R, 4R) - N1 - (4 - プロモフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (23a) の調製

40

スキーム 1 のステップ 9 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (21b) (160 mg、0.304 mmol) 及び 4 - プロモフェニルイソシアネート (72.2 mg、0.365 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N1 - (4 - プロモフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (23

50

a) (192 mg、0.265 mmol、収率87%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 9.9, 3.8 Hz, 1H), 2.77 - 2.60 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.47 - 2.24 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 1H), 1.13 (s, 10H), 0.98 - 0.77 (m, 1H), 0.63 (m, 1H), 0.41 - 0.22 (m, 2H), -0.02 - 0.17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -128.38; MS: (ES+) 746.5, 748.5 (M+Na), (ES-) 722.5 (M-1), 758.5, 760.4 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 12.9 [0.155, MeOH].

10

【0270】

ステップ2: (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (23b) の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl (0.207 mL、2.484 mmol)を用いて、エタノール (10 mL)中の(2R, 4R) - N1 - (4 - ブロモフェニル) - N2 - (5 - (-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (23a) (180 mg、0.248 mmol)を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (23b) (41 mg、0.066 mmol、収率26.6%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 2.40 - 2.14 (m, 5H), 2.01 - 1.79 (m, 1H), 1.13 - 0.88 (m, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.42 - 0.27 (m, 2H), -0.02 - -0.12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -129.26; MS (ES+) 642.4, 644.5 (M+Na); IR (KBr) 2229 cm⁻¹; 旋光度 [α]_D = (+) 101.54 [0.325, MeOH]; 分析、C₃₁H₃₁BrFN₅O₃・0.5H₂Oの計算値: C, 59.15; H, 5.12; N, 11.12; 実測値: C, 59.11; H, 5.18; N, 10.95.

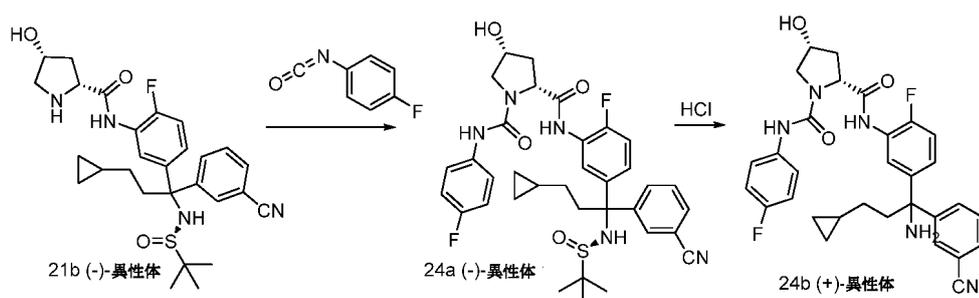
20

30

40

【化 3 3】

スキーム 2 4



10

【 0 2 7 1】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (24b) の調製

ステップ 1 : (2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (24a) の調製

スキーム 1 のステップ 9 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (21b) (160 mg、0.304 mmol) 及び 4 - フルオロフェニルイソシアネート (0.041 mL、0.365 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (24a) (138 mg、0.208 mmol、収率 68.4%) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 9.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.08 (dd, $J = 7.6, 2.5$ Hz, 1 H), 7.91 - 7.75 (m, 1 H), 7.71 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.59 (dt, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.12 - 7.01 (m, 3 H), 5.50 (m, 1 H), 5.32 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 4.50 (dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1 H), 4.41 - 4.28 (m, 1 H), 3.66 (dd, $J = 10.0, 5.1$ Hz, 1 H), 3.49 (dd, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1 H), 2.74 - 2.51 (m, 2 H), 2.49 - 2.23 (m, 2 H), 1.98 - 1.81 (m, 1 H), 1.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 10 H), 0.98 - 0.76 (m, 1 H), 0.70 - 0.52 (m, 1 H), 0.38 - 0.27 (m, 2 H), 0.01 - 0.16 (m, 2 H); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6) -121.20, -128.61; MS: (ES+) 664.5 (M+1), 686.5 (M+Na), (ES-) 662.5 (M-1), 698.5 (M+Cl); 旋光度 $[\alpha]_D = (-) 10.52$ [0.095, MeOH].

20

30

40

【 0 2 7 2】

ステップ 2 : (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (24b) の調製

スキーム 4 のステップ 6 に報告されるように、濃縮 HCl (0.157 mL、1.883 mmol) を用いて、エタノール (10 mL) 中の (2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (24a) を用いて、

50

-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (2 4 a) (1 2 5 m g 、 0 . 1 8 8 m m o l) を反応させることで、(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (2 4 b) (3 5 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l 、 収率 3 3 . 2 %) を白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 6 0 (s , 1 H) , 8 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 0 6 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 6 (t , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (m , 2 H) , 7 . 5 5 - 7 . 4 1 (m , 3 H) , 7 . 1 8 - 7 . 0 6 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 5 . 3 0 (d , J = 4 . 7 H z , 1 H) , 4 . 4 9 (d d , J = 9 . 1 , 4 . 6 H z , 1 H) , 4 . 4 3 - 4 . 2 2 (m , 1 H) , 3 . 6 7 (d d , J = 1 0 . 1 , 5 . 3 H z , 1 H) , 3 . 5 8 - 3 . 3 1 (m , 1 H) , 2 . 3 7 - 2 . 1 7 (m , 6 H) , 1 . 9 8 - 1 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 1 1 - 0 . 9 4 (m , 2 H) , 0 . 7 1 - 0 . 5 4 (m , 1 H) , 0 . 4 0 - 0 . 2 6 (m , 2 H) , - 0 . 0 3 - - 0 . 1 2 (m , 2 H) ; ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 1 . 3 9 , - 1 2 9 . 4 9 ; MS (ES +) 5 8 2 . 5 (M + N a) ; 旋光度 [α]_D = (+) 8 5 . 9 3 [0 . 2 7 , M e O H]

10

20

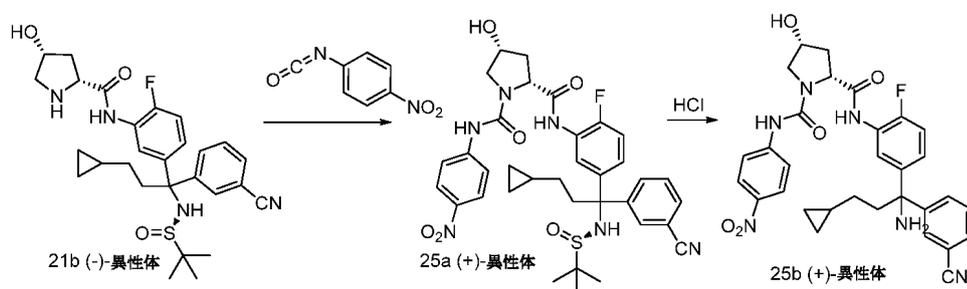
30

40

50

【化 3 4】

スキーム 2 5



【 0 2 7 3 】

(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N 1 - (4 - ニトロフェニル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (2 5 b) の調製

ステップ 1 : (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N 1 - (4 - ニトロフェニル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (2 5 a) の調製

スキーム 1 のステップ 9 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (2 1 b) (2 8 0 m g 、 0 . 5 3 2 m m o l) 及び 4 - ニトロフェニルイソシアネート (1 0 5 m g 、 0 . 6 3 8 m m o l) を反応させることで、(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N 1 - (4 - ニトロフェニル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (2 5 a) (3 5 3 m g 、 0 . 5 1 1 m m o l 、 収率 9 6 %) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 7 2 (s , 1 H) , 9 . 0 7 (s , 1 H) , 8 . 1 9 - 8 . 1 0 (m , 2 H) , 8 . 0 2 (d , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 7 . 8 5

- 7.75 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 10.5, 8.7$ Hz, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.56 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 2.75 - 2.51 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.11 - 1.01 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.61 (m, 1H), 0.38 - 0.30 (m, 2H), - 0.00 - - 0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) - 127.81; MS (ES+) 713.5 (M+Na), (ES-) 689.5 (M-1), 725.5 (M+Cl); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 18.66$ [0.15, MeOH].

10

【0274】

ステップ2: (2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-N1-(4-ニトロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(25b)の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl(0.121 mL、1.448 mmol)を用いて、エタノール(10 mL)中の(2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-N1-(4-ニトロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(25a)(100 mg、0.145 mmol)を反応させることで、(2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-アミノ-1-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-N1-(4-ニトロフェニル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(25b)(61 mg、0.104 mmol、収率71.8%)を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 9.66 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.15 (ddt, $J = 9.3, 4.3, 2.1$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 3H), 7.69 - 7.56 (m, 2H), 7.47 (ddd, $J = 8.0, 3.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 5.32 (td, $J = 4.9, 4.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.25 (m, 1H), 3.85 - 3.65 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.29 - 2.13 (m, 3H), 1.89 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.12 - 0.92 (m, 2H), 0.71 - 0.53 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), - 0.02 - - 0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) - 128.42; MS(ES+) 609.5 (M+Na), (ES-) 585.5 (M-1), 621.4 (M+Cl); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 124.90$ [0.27, MeOH]; 分析、 $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 62.51; H, 5.42; N, 14.11; 実測値: C, 62.58; H, 5.43; N, 13.89.

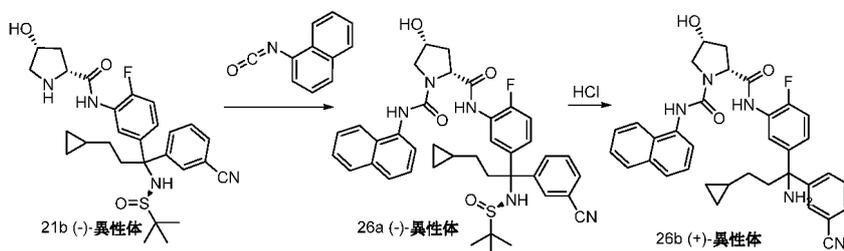
20

30

40

【化35】

スキーム26



50

【0275】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (ナフタレン - 1 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(26b)の調製

ステップ1: (2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (ナフタレン - 1 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(26a)の調製

スキーム1のステップ9に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン(10mL)中の(2R, 4R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド(21b) 160mg、0.304mmol、及び1 - イソシアナトナフタレン(61.7mg、0.365mmol)を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (ナフタレン - 1 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(26a)(196mg、0.282mmol、収率93%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.69(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.17(dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 8.04-7.95(m, 1H), 7.91(dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.79(t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77-7.67(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.54-7.39(m, 5H), 7.21(dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 7.07(m, 1H), 5.47(s, 1H), 5.38(s, 1H), 4.56(dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 4.42(s, 1H), 3.80(dd, J = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.64(dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 2.75-2.51(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.09-2.00(m, 1H), 1.12(s, 10H), 0.99-0.79(m, 1H), 0.70-0.54(m, 1H), 0.41-0.26(m, 2H), -0.02--0.14(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) -129.33; MS(ES+) 718.5(M+Na), (ES-) 694.6(M-1), 730.5(M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 61.3 [0.075, MeOH].

【0276】

ステップ2: (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (ナフタレン - 1 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(26b)の調製

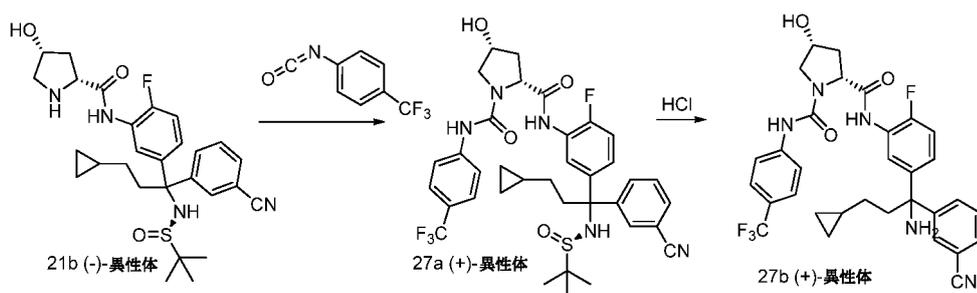
スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl(0.192mL、2.299mmol)を用いて、エタノール(10mL)中の(2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (ナフタレン - 1 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(26a)(160mg、0.230mmol)を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (ナフタレン - 1 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(26b)(30mg、0.051mmol、収率22.05%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.63(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.13(d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87(t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77-7.69(m, 1H), 7.66-7.62(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.54-7.39(m, 5H), 7.21(dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 7.07(m, 1H), 5.47(s, 1H), 5.38(s, 1H), 4.56(dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 4.42(s, 1H), 3.80(dd, J = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.64(dd, J = 10.0, 3.1 Hz, 1H), 2.75-2.51(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.09-2.00(m, 1H), 1.12(s, 10H), 0.99-0.79(m, 1H), 0.70-0.54(m, 1H), 0.41-0.26(m, 2H), -0.02--0.14(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) -129.33; MS(ES+) 718.5(M+Na), (ES-) 694.6(M-1), 730.5(M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 61.3 [0.075, MeOH].

m, 1 H), 7.51 - 7.40 (m, 5 H), 7.20 - 7.07 (m, 2 H), 5.34 (s, 1 H), 4.55 (dd, J = 9.3, 4.0 Hz, 1 H), 4.46 - 4.28 (m, 1 H), 3.81 (dd, J = 10.3, 5.0 Hz, 1 H), 3.68 - 3.55 (m, 1 H), 2.48 - 2.35 (m, 2 H), 2.30 (s, 2 H), 2.22 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 2.08 - 1.96 (m, 1 H), 1.12 - 0.94 (m, 2 H), 0.71 - 0.55 (m, 1 H), 0.39 - 0.28 (m, 2 H), -0.03 - -0.15 (m, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -129.99; MS (ES+) 614.5 (M+Na), (ES-) 590.6 (M-1), 626.5 (M+Cl); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 81.2$ [0.165, MeOH]; 分析、 $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 69.98; H, 5.87; N, 11.66; 実測値: C, 70.25; H, 5.99; N, 11.44

10

【化36】

スキーム27



20

【0277】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (27b) の調製

ステップ1: (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (27a) の調製

30

スキーム1のステップ9に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (21b) (160 mg、0.304 mmol) 及び 1 - イソシアナト - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (0.043 mL、0.304 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (27a) (161 mg、0.226 mmol、収率 74.2%) を無色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.69 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.89 - 7.62 (m, 4 H), 7.60 (m, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.25 - 7.11 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 5.50 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1 H), 4.41 - 4.28 (m, 2 H), 3.72 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 2.75 - 2.54 (m, 1 H), 2.48 - 2.24 (m, 1 H), 1.99 - 1.80 (m, 1 H), 1.13 (m, 10 H), 1.11 - 1.00 (m, 1

40

50

H), 0.97 - 0.76 (m, 1H), 0.71 - 0.56 (m, 1H), 0.42 - 0.26 (m, 2H), 0.00 - 0.18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -59.80, -128.17; MS (ES+) 736.5 (M+Na), (ES-) 712.6 (M-1), 748.5 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 14.19 [0.155, MeOH].

【0278】

ステップ2: (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (27b) の調製

10

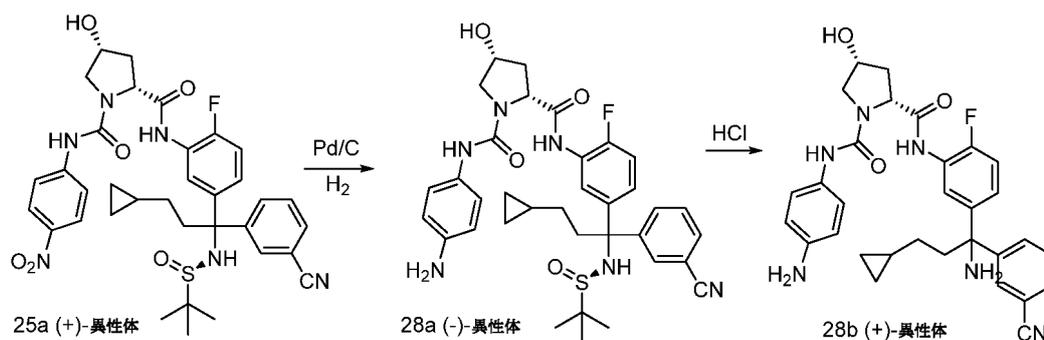
スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl (0.175 mL、2.101 mmol) を用いて、エタノール (10 mL) 中の (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (27a) (150 mg、0.210 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (27b) (50 mg、0.082 mmol、収率39.0%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.63 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 5H), 1.97 - 1.77 (m, 1H), 1.09 - 0.92 (m, 2H), 0.70 - 0.55 (m, 1H), 0.41 - 0.24 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -59.77, -128.84; MS (ES+) 632.5 (M+Na), (ES-) 608.4 (M-1), 644.5 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 94.00 [0.3, MeOH]; 分析、C₃₂H₃₁F₄N₅O₃ · 0.5 H₂O の計算値: C, 62.13; H, 5.21; N, 11.32; 実測値: C, 62.54; H, 5.34; N, 11.15.

20

30

【化37】

スキーム28



40

【0279】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - アミノフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (28b) の調製

50

ステップ1：(2R, 4R) - N1 - (4 - アミノフェニル) - N2 - (5 - (-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(28a)の調製

スキーム13のステップ2に報告されるような手順に従って、パラジウム炭素10%(30.8mg、0.029mmol)を触媒として用いて、エタノール(20mL)中の(2R, 4R) - N2 - (5 - (+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - N1 - (4 - ニトロフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(25a)(200mg、0.290mmol)を水素化することによって、ニトロをアミンに反応させることで、(2R, 4R) - N1 - (4 - アミノフェニル) - N2 - (5 - (-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(28a)(160mg、0.242mmol、収率84%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO - d₆) 9.62(s, 1H), 8.32(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.79(t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70(dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.55(m, 1H), 7.50(td, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.19(dd, J = 10.6, 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.01(m, 3H), 6.46(dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 5.48(d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.29(dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 4.74(s, 2H), 4.46(dd, J = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.26(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.53 - 3.41(m, 1H), 2.75 - 2.50(m, 1H), 2.41 - 2.22(m, 1H), 1.94(d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.21 - 1.03(m, 10H), 0.98 - 0.79(m, 1H), 0.72 - 0.53(m, 1H), 0.44 - 0.28(m, 2H), -0.03 - -0.11(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO - d₆) -129.01; MS(ES+) 661.5(M+1), 683.5(M+Na), (ES-) 659.5(M-1), 695.6(M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 21.9 [0.155, MeOH].

【0280】

ステップ2：(2R, 4R) - N2 - (5 - (+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - アミノフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(28b)の調製

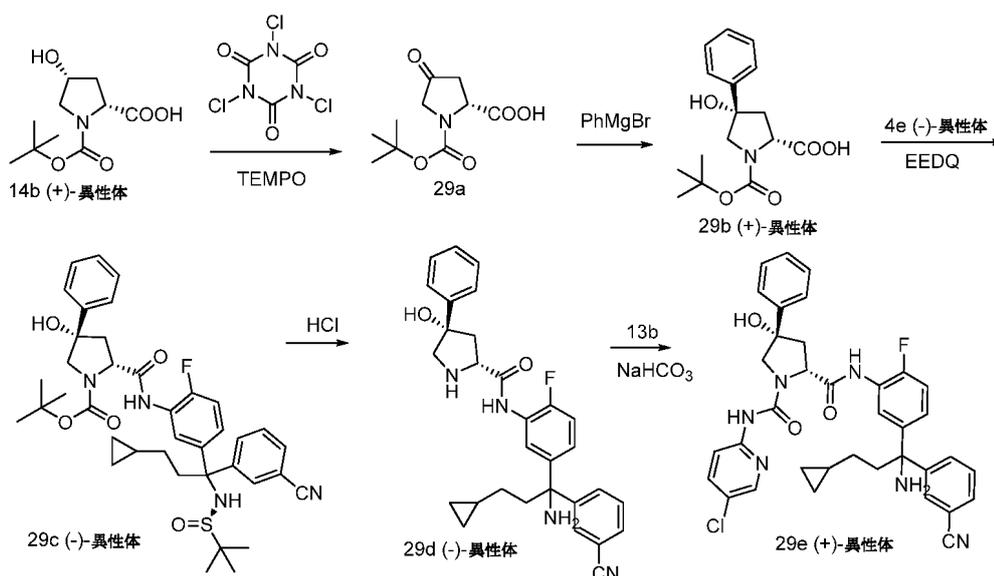
スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl(0.208mL、2.497mmol)を用いて、エタノール(10mL)中の(2R, 4R) - N1 - (4 - アミノフェニル) - N2 - (5 - (-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(28a)(0.15g、0.227mmol)を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - (+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - アミノフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド(28b)(65mg、0.117mmol、収率51.4%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO - d₆) 9.57(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12(dd, J = 7.7, 2.1 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.87(t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.58(m, 2H), 7.46(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.08(m, 2H), 7.08 - 7.00(m, 2H), 6.50 - 6.40(m, 2H), 5.26(d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.75(s, 2H), 4.45(dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.23(m, 1H), 3.59(dd, J = 10.1, 4.9 Hz,

1 H), 3.45 (dd, J = 10.0, 3.3 Hz, 1 H), 2.41 - 2.27 (m, 3 H), 2.23 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 2.00 - 1.86 (m, 1 H), 1.02 (m, 2 H), 0.72 - 0.54 (m, 1 H), 0.39 - 0.27 (m, 2 H), -0.02 - -0.14 (m, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -130.17; MS (ES+) 579.5 (M+Na), (ES-) 555.5 (M-1), 593.6 (M+Cl); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 100.8 [0.25, \text{MeOH}]$; 分析、 $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 65.83; H, 6.06; N, 14.86; 実測値: C, 65.67; H, 5.98; N, 14.58.

【化38】

10

スキーム29



20

【0281】

(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (29e) の調製

30

ステップ1: (R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸 (29a) の調製

トリクロロイソシアヌル酸 (51.3 g、221 mmol) を含有する0 のジクロロメタン (2023 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (14b) (51 g、221 mmol) の溶液に、TEMPO (1.723 g、11.03 mmol) を添加し、0 で30分間攪拌し、一晩かけて室温まで温めた。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、30分間攪拌し、真空中で濃縮して、ジクロロメタンを除去した。反応混合物を200 mLの酢酸エチルで希釈し、セライトのプラグを通して濾過した。濾液を8 mLの1 MのHClで酸性化した。酢酸エチル層を分離し、水 (4回 × 200 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸 (29a) (38 g、166 mmol、収率75%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 13.00 (s, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 3.82 (dd, J = 18.6, 10.6 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 18.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.44 (s, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H); MS (ES-) 228.2 (M-1), 457.3 (2M-1).

40

50

【0282】

ステップ2：(2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (29b) の調製

THF (20 mL) 中の (R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸 (29a) (1.45 g、6.33 mmol) の溶液に、フェニルマグネシウムブロミド (17.40 mL、17.40 mmol) の 1.0 M 溶液を 0 で滴加した。反応混合物を 0 で 20 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウム (15 mL) で反応停止させ、真空中で濃縮して、有機溶媒を除去した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) 及び 1 M の HCl (20 mL) で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、25 mL の体積に濃縮し、この溶液を攪拌しながらヘキサン (70 mL) で希釈した。得られた固体を濾過で収集し、ヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させて、(2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (29b) (900 mg、2.93 mmol、収率 46.3%) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 12.47 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (q, J = 7.1, 6.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 3.76 - 3.55 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 9H); MS (ES+) 330.3 (M + Na), (ES-) 306.3 (M - 1); 旋光度 [α]_D = (+) 38.43 [0.255, MeOH].

10

20

【0283】

ステップ3：(2R, 4S) - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (29c) の調製

スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (402 mg、1.627 mmol) を用いて、(2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (29b) (500 mg、1.627 mmol)、テトラヒドロフラン (75 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4e) (673 mg、1.627 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4S) - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (29c) (345 mg、0.491 mmol、収率 30.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.78 (2s, 1H, 回転異性体), 8.40 - 7.98 (2m, 1H, 回転異性体), 7.77 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.33 - 6.99 (m, 4H), 6.00 (2s, 1H, 回転異性体), 5.48 (2s, 1H, 回転異性体), 4.66 - 4.30 (m, 1H), 3.82 - 3.53 (m, 2H), 2.80 - 2.55 (m, 2H), 2.33 - 2.14 (m, 1H), 1.32 (2s, 9H, 回転異性体), 1.14 (2s, 10H, 回転異性体), 1.00 - 0.75 (m, 1H), 0.71 - 0.52 (m, 1H), 0.44 - 0.26 (m, 2H), 0.01 - - 0.17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) - 128.69, - 129.87; MS (ES+) 725.5 (M + Na), (ES-) 701.6 (M - 1), 737.5 (M + Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 71.10 [0.09, MeOH].

30

40

50

【0284】

ステップ4：(2R, 4S) - N - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (29d) の調製

メタノール HCl (2.383 mL、7.15 mmol) 中の (2R, 4S) - 2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (29c) (335 mg、0.477 mmol) を反応させた後、スキーム4のステップ6に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4S) - N - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (29d) (260 mg、0.455 mmol、収率95%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.56 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.45 (s, 3H), 8.78 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.24 (m, 5H), 5.88 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.60 - 3.41 (m, 3H), 2.79 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 1H), 1.14 - 1.01 (m, 3H), 0.82 - 0.59 (m, 1H), 0.48 - 0.32 (m, 2H), 0.11 - 0.06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) - 123.49; MS (ES+) 521.5 (M + Na), (ES-) 533.5 (M + Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 56.67 [0.18, MeOH].

【0285】

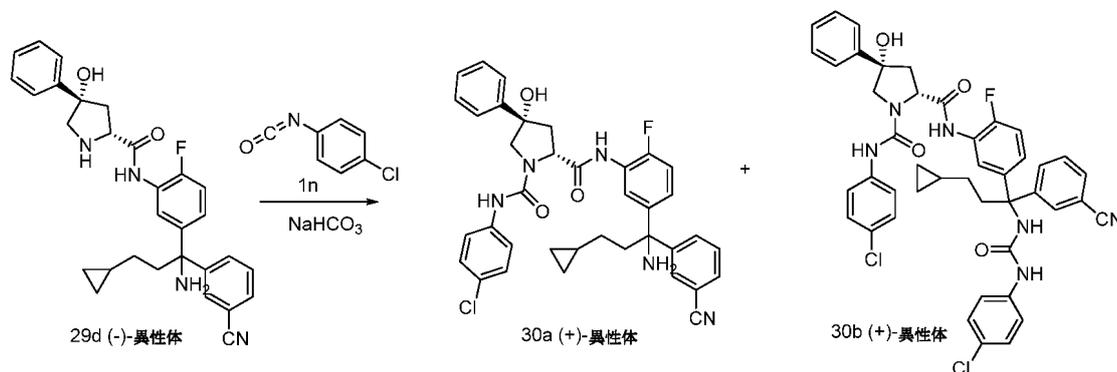
ステップ5：(2R, 4S) - N₂ - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (29e) の調製

スキーム13のステップ3に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウム (3.46 mL、3.46 mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (2R, 4S) - N - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (29d) (99 mg、0.173 mmol) を5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (43.1 mg、0.173 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル12 g、0~100%の、クロロホルム中のCMA - 80で溶出) での精製後、(2R, 4S) - N₂ - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (29e) (65 mg、0.100 mmol、収率57.5%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.74 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.54 (dt, J = 6.6, 1.3 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.90 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.2, 9.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 3H), 1.11 - 0.95 (m, 2H), 0.74 - 0.54 (m, 1H), 0.

39 - 0.29 (m, 2H), -0.01 - -0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -129.26; MS (ES+) 653.5 (M+1) 675.4, 677.5 (M+Na), (ES-) 651.5, 653.7 (M-1), 689.5 (M+Cl); IR (KBr) 2229 cm^{-1} ; 旋光度 [α]_D = (+) 80 [0.295, MeOH].

【化39】

スキーム30



10

【0286】

(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (30a) 及び (2R, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ウレイド) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (30b) の調製

20

スキーム1、ステップ9に報告されるような手順に従って、ジクロロメタン (10 mL) 中の (2R, 4S) - N - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (29d) (150 mg、0.262 mmol) を

30

4 - クロロフェニルイソシアネート (1n) (0.034 mL、0.262 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (5.25 mL、5.25 mmol) と反応させることで、精製後、

1 - (2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (30a) (65 mg、0.100 mmol、収率38.0%) を白色固体として得; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 4H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.76 - 4.60 (m, 1H), 3.93 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 5H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 0.71 - 0.56 (m, 1H), 0.40 - 0.28 (m, 2H), -0.00 - -0.11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -129.82; MS (ES+) 674.5, 677.5 (M+Na), (ES-) 650.5, 652.0 (M-1), 686.5, 688.6 (M+Cl); IR (KBr) 2229 cm^{-1} ; 旋光度 [α]_D = (+) 87.5 [0.32, MeOH]; 分析、 $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ の計算値; C, 67.68; H, 5.45; N, 10.67; 実測値: C, 67.73; H, 5.53; N, 1

40

50

0.51.

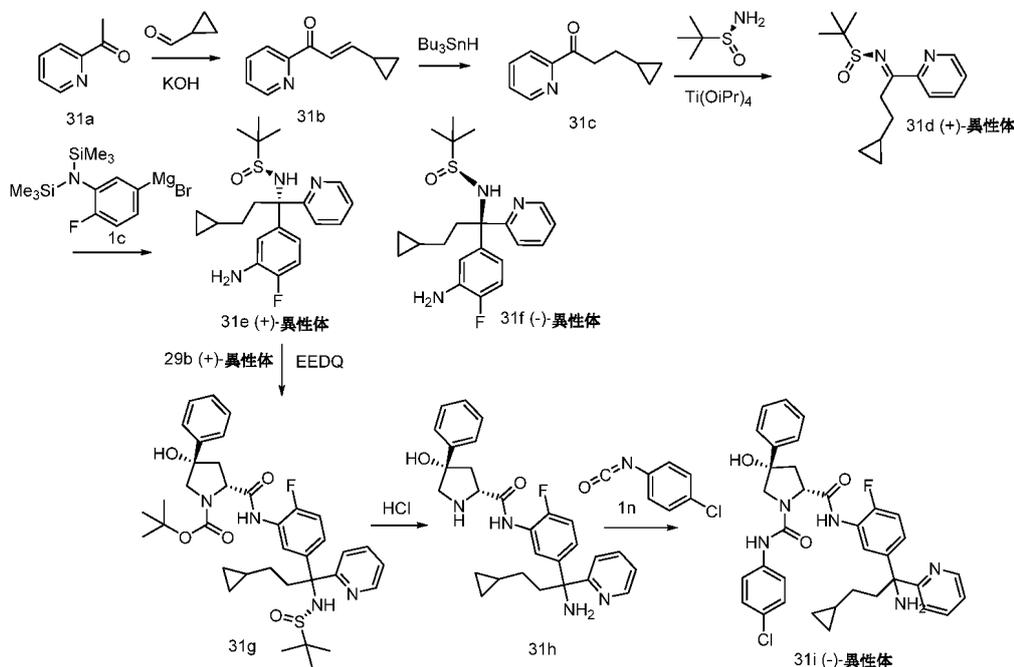
2. (2R, 4S) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - (4 - クロロフェニル) ウレイド) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (30b) (68 mg、0.084 mmol、収率 32.2%) を白色固体として得た ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.73 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 5H), 7.43 - 7.18 (m, 10H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.80 - 2.61 (m, 3H), 2.30 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.11 - 0.91 (m, 2H), 0.74 - 0.57 (m, 1H), 0.42 - 0.29 (m, 2H), -0.01 - 0.13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -129.16; MS (ES+) 827.5, 828.6 (M+Na), (ES-) 803.5, 805.4 (M-1), 839.5, 840.6 (M+Cl); IR (KBr) 2229 cm^{-1} ; 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 52.0$ [0.25, MeOH]; 分析、 $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_4 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 64.51; H, 4.98; N, 10.26; 実測値: C, 64.49; H, 5.06; N, 9.99.

10

20

スキーム 31

(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド



30

40

【0287】

(2R, 4S) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピロリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (31i) の調製

ステップ - 1: (E) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピロリジン - 2 - イル) プロピル - 2 - エン - 1 - オン (31b) の調製

0 に冷却したメタノール (636 mL) 中の 2 - アセチルピロリジン (31a) (53 g、438 mmol) の攪拌溶液に、シクロプロパンカルボキサリド (52.8 mL

50

、700 mmol)及び水酸化カリウム水溶液(1 N溶液、88 mL、88 mmol)を添加した。反応物を一晩かけて室温まで温めた。反応物を真空中で濃縮してメタノールを除去した。粗残渣を酢酸エチル(500 mL)中に溶解させ、水(500 mL)、ブライン(200 mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(E)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-オン(31b)(80 g、462 mmol、収率106%)を得て、これをそのまま次のステップで使用した。分析試料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~100%の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出)を用いた粗残渣の精製によって調製した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.80-8.68(m, 1H), 8.07-7.98(m, 2H), 7.74-7.63(m, 2H), 6.63(dd, J=15.5, 10.4 Hz, 1H), 1.93-1.76(m, 1H), 1.08-0.98(m, 2H), 0.84-0.71(m, 2H).

10

【0288】

ステップ-2: 3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オン(31c)の調製

アセトニトリル(829 mL)中の(E)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-2-オン(31b)(80 g、462 mmol)の攪拌溶液に、トリブチルスタナン(256 mL、924 mmol)を添加し、還流させながら9時間加熱した。反応物を室温に冷却し、層を分離した。アセトニトリル層を真空中で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~100%の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出)で精製して、3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オン(31c)(17.2 g、98 mmol、収率21.25%)を油として得た。

20

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.94(dt, J=4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.19(m, 2H), 7.87(m, 1H), 3.46(td, J=7.2, 2.0 Hz, 2H), 1.74(qd, J=7.2, 2.1 Hz, 2H), 1.03-0.87(m, 1H), 0.59(m, 2H), 0.30-0.20(m, 2H).

【0289】

ステップ-3: (+)-N-(3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(31d)の精製

30

スキーム1のステップ-3に報告されるような手順及び後処理に従って、テトラヒドロフラン(220 mL)中の3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オン(31c)(15.2 g、87 mmol)を(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(12.62 g、104 mmol)及びテトライソプロポキシチタン(51.2 mL、173 mmol)と反応させることで、(+)-N-(3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(31d)(11.65 g、41.8 mmol、収率48.2%)を黄色油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.70(dt, J=4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.02(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94(td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.56(ddd, J=7.5, 4.7, 1.4 Hz, 1H), 3.53(m, 1H), 3.41-3.35(m, 1H), 1.49(q, J=7.5 Hz, 2H), 1.25(s, 9H), 0.81-0.65(m, 1H), 0.44-0.28(m, 2H), 0.03(m, 2H); MS(ES+) 279.3(M+1), 301.3(M+Na); 旋光度 [α]_D = (+) 50.8 [2.64, MeOH].

40

【0290】

ステップ-4: (S)-N-(+)-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(31e)及び(S)-N-(-)-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(31f)の調製

50

スキーム 1 のステップ 4 に報告されるような手順に従って、トルエン (400 mL) 中の (+) - N - (3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (31d) (12.665 g、45.5 mmol) を、新しく調製した (3 - (ビス(トリメチルシリル)アミノ) - 4 - フルオロフェニル) マグネシウムプロミド (1c) (142 mL、114 mmol) の溶液と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、120 g、0 ~ 60 ~ 100 % の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) での精製後、

1. (S) - N - ((+) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (31e) (10 g、25.7 mmol、収率 56.4 %) を白色固体として得 ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.52 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (ddd, J = 8.6, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 0.63 - 0.42 (m, 2H), 0.35 - 0.23 (m, 2H), -0.07 (m, 1H), -0.20 (m, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -137.14; MS: (ES+) 412.4 (M+Na), (ES-) 388.4 (M-1), 424.4 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 136.36 [0.55, MeOH].

2. (S) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (31f) (300 mg、0.770 mmol、収率 1.693 %) を白色固体として得た ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.53 (ddd, J = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.09 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.41 (ddd, J = 8.5, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.13 (s, 9H), 1.08 - 0.96 (m, 1H), 0.81 (m, 1H), 0.61 (m, 1H), 0.38 - 0.29 (m, 2H), -0.10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -137.42; MS (ES+) 390.4 (M+1), 412.4 (M+Na), (ES-) 388.4 (M-1), 424.4 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 3.28 [0.305, MeOH].

【0291】

ステップ - 5 : (2R, 4S) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (31g) の調製

2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (127 mg、0.513 mmol) を使い、スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (29b) (158 mg、0.513 mmol)、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (S) - N - ((+) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (31e) (200 mg、0.513 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、0 ~ 100 % の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4S) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) -

1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (31 g) (130 mg、0.191 mmol、収率 37.3%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.71 (2 s, 1 H, 回転異性体), 8.54 (2 d, J = 4.8 Hz, 1 H, 回転異性体), 8.37 - 8.04 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.59 - 7.44 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.33 - 7.23 (m, 1 H), 7.23 - 6.94 (m, 2 H), 6.14 (m, 1 H), 5.95 (2 s, 1 H, 回転異性体), 4.44 (m, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 2.79 - 2.51 (m, 5 H), 2.23 (m, 1 H), 1.33 (2 s, 9 H, 回転異性体), 1.11 (s, 10 H), 0.67 - 0.46 (m, 2 H), 0.31 (m, 2 H), 0.01 (m, 1 H), -0.18 (m, 1 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -128.48, -129.79; MS (ES+) 679.6 (M+1), 701.6 (M+Na), (ES-) 677.7 (M-1), 713.6 (M+Cl).

10

【0292】

ステップ - 6 : (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (31 h) の調製

メタノール HCl (0.614 mL、1.841 mmol) 中の (2R, 4S) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (31 g) (125 mg、0.184 mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (31 h) (106 mg、0.182 mmol、収率 99%) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.61 (s, 1 H), 10.29 (s, 1 H), 9.06 (s, 3 H), 8.96 - 8.78 (m, 1 H), 8.74 (m, 1 H), 8.10 - 8.02 (m, 1 H), 7.96 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.65 - 7.56 (m, 2 H), 7.56 - 7.35 (m, 5 H), 7.31 (s, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.94 - 3.50 (m, 5 H), 2.97 - 2.75 (m, 1 H), 1.39 - 1.20 (m, 1 H), 1.16 (m, 2 H), 1.14 - 1.06 (m, 2 H), 0.75 (m, 1 H), 0.46 (m, 2 H), 0.27 - 0.13 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -123.51; MS (ES+) 475.5 (M+1), 497.5 (M+Na), (ES-) 473.6 (M-1), 509.5 (M+Cl).

20

30

【0293】

ステップ - 7 : (2R, 4S) - N₂ - (5 - (-) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (31 i) の調製

スキーム 1 ステップ 9 に報告されるような手順に従ってジクロロメタン (10 mL) 中の (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (31 h) (50 mg、0.086 mmol) を 4 - クロロフェニルイソシアネート (1n) (10.96 μL、0.086 mmol) 及び重炭酸ナトリウムと反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4S) - N₂ - (5 - (-) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 -

40

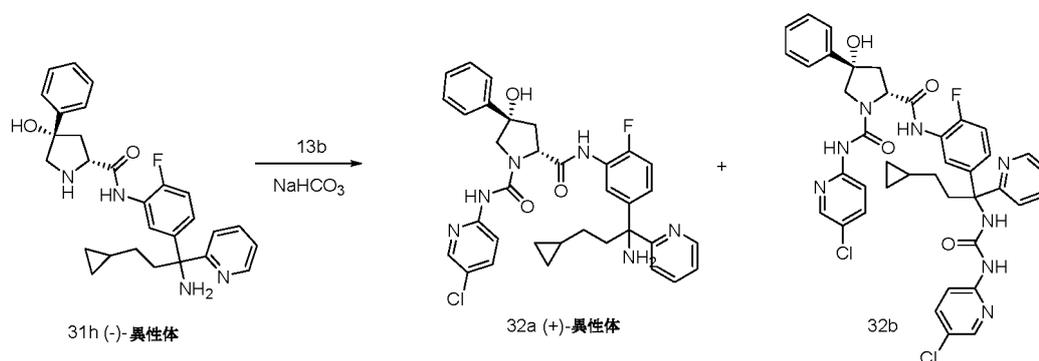
50

フルオロフェニル) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (3 1 i) (3 6 m g 、 0 . 0 5 7 m m o l 、 収率 6 6 . 9 %) を灰白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 6 4 (s , 1 H) , 8 . 5 3 (s , 1 H) , 8 . 4 8 (d t , J = 4 . 5 , 1 . 5 H z , 1 H) , 8 . 1 8 (d d , J = 7 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (t d , J = 7 . 7 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 5 1 (m , 5 H) , 7 . 3 9 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 7 . 3 3 - 7 . 2 6 (m , 3 H) , 7 . 2 1 - 7 . 0 6 (m , 3 H) , 5 . 9 8 (s , 1 H) , 4 . 6 8 (d d , J = 9 . 6 , 2 . 8 H z , 1 H) , 3 . 9 3 (d , J = 1 0 . 1 H z , 1 H) , 3 . 8 2 (d , J = 1 0 . 1 H z , 1 H) , 2 . 7 2 (d d , J = 1 3 . 1 , 9 . 7 H z , 1 H) , 2 . 4 0 - 2 . 2 1 (m , 5 H) , 1 . 0 4 (m , 2 H) , 0 . 7 0 - 0 . 5 5 (m , 1 H) , 0 . 4 0 - 0 . 2 6 (m , 2 H) , - 0 . 0 1 - - 0 . 1 2 (m , 2 H) ; $^{19}\text{F NMR}$ (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 3 0 . 3 0 ; M S (E S +) 6 5 0 . 5 , 6 5 1 . 4 (M + N a) , (E S -) 6 2 6 . 5 (M - 1) , 6 6 2 . 6 , 6 6 4 . 5 (M + C l) ; 旋光度 [α] _D = (-) 5 6 . 2 5 [0 . 1 6 , M e O H] .

10

【化 4 1】

スキーム 3 2



20

【 0 2 9 4 】

(2 R , 4 S) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (3 2 a) 及び (2 R , 4 S) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N 2 - (5 - (1 - (3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ウレイド) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (3 2 b) の調製

30

スキーム 1 3 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウムを塩基として用い、テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中の (2 R , 4 S) - N - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (3 1 h) (5 0 m g 、 0 . 0 8 6 m m o l) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (1 3 b) (2 1 . 2 9 m g 、 0 . 0 8 6 m m o l) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 1 2 g 、 0 ~ 1 0 0 % の、クロロホルム中の C M A - 8 0 で溶出) での精製後、

40

1 . (2 R , 4 S) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (3 2 a) (2 9 m g 、 0 . 0 4 6 m m o l 、 収率 5 3 . 8 %) を灰白色固体として得 ; $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 7 0 (s , 1 H) , 9 . 2 3 (s , 1 H) , 8 . 5 6 - 8 . 4 1 (m , 1 H) , 8 . 3 0 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H)

50

, 8.21 - 8.07 (m, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 1.12 - 0.94 (m, 2H), 0.70 - 0.54 (m, 1H), 0.40 - 0.25 (m, 2H), 0.00 - 0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -129.71; MS (ES+) 629.5 (M+1) 652.5 (M+Na), (ES-) 627.5, 628.5 (M-1); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 14.81$ [0.27, MeOH].

10

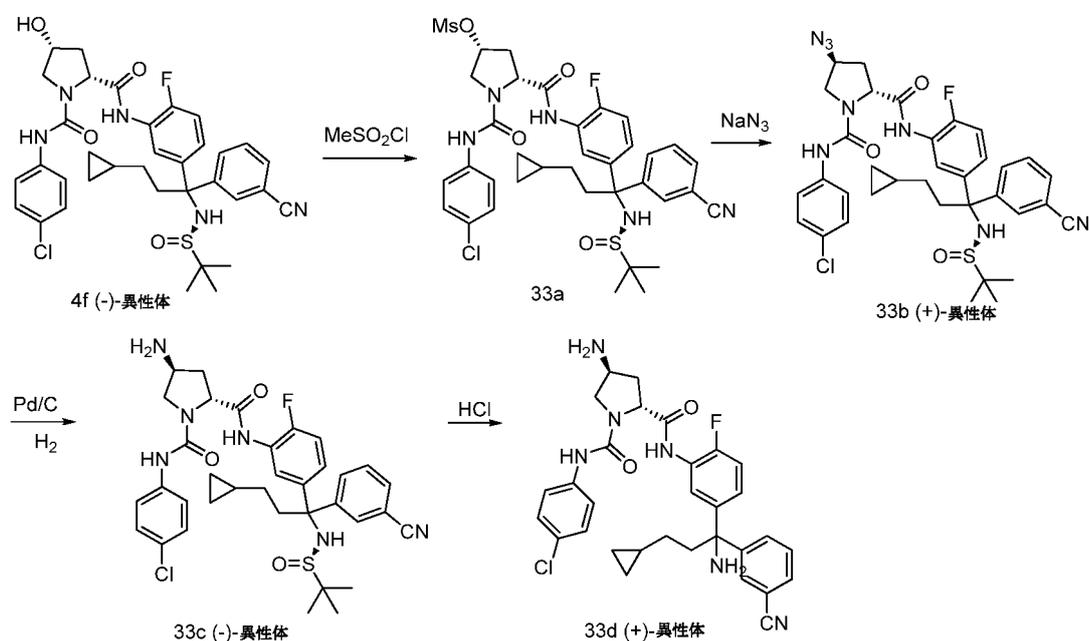
2. (2R, 4S) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - (1 - (3 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) ウレイド) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (32b) (10 mg、0.013 mmol、収率 14.90%) を灰白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.88 (s, 1H), 9.69 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.40 - 2.20 (m, 1H), 1.13 - 0.93 (m, 2H), 0.70 - 0.53 (m, 1H), 0.30 (m, 2H), -0.07 - -0.26 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -129.58; MS (ES+) 783.6 (M+1) 805.5, 807.5 (M+Na)。

20

30

【化 4 2】

スキーム 3 3



40

【 0 2 9 5 】

50

(2R, 4S) - 4 - アミノ - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (33d) の調製

ステップ1: (3R, 5R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 5 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート (33a) の調製

ジクロロメタン (10 mL) 中の (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (4f) (110 mg、0.162 mmol) の氷冷溶液に、トリエチルアミン (0.09 mL、0.647 mmol)、塩化メタンスルホニル (0.019 mL、0.243 mmol) を添加し、室温で夜通し攪拌した。反応物をジクロロメタン (100 mL) で希釈し、水 (2回 × 20 mL)、ブライン (2回 × 20 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(3R, 5R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 5 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート (33a) (136 mg、0.179 mmol、収率 111%) を得て、これをそのまま次のステップで使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.70 (dt, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.44 (m, 4H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.10 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.36 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.24 (m, 2H), 1.13 (s, 10H), 0.98 - 0.80 (m, 1H), 0.63 (s, 1H), 0.39 - 0.30 (m, 2H), 0.01 - - 0.14 (m, 2H); MS (ES+) 780.5, 782.4 (M+Na), (ES-) 792.5, 793.4 (M+Cl).

【0296】

ステップ2: ((2R, 4S) - 4 - アジド - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (33b) の調製

DMF (10 mL) 中の (3R, 5R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 5 - (5 - (1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イルメタンスルホネート (33a) (120 mg、0.158 mmol) の攪拌溶液に、アジ化ナトリウム (41.1 mg、0.633 mmol) を添加し、70 で16時間加熱した。反応物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (2回 × 25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル, 12 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中のCMA 80で溶出) で精製して、((2R, 4S) - 4 - アジド - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (33b) (65 mg、0.092 mmol、収率 58.2%) を無色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 3H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.24 -

7.16 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.41 - 2.22 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.12 (s, 1H), 0.97 - 0.80 (m, 1H), 0.70 - 0.53 (m, 1H), 0.39 - 0.27 (m, 2H), -0.01 - -0.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.00; MS (ES+) 727.5, 729.5 (M+Na), (ES-) 739.5 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 62.25 [0.71, MeOH].

【0297】

ステップ3: (2R, 4S) - 4 - アミノ - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (33c) の調製

スキーム13のステップ2に報告されるような手順に従って、6時間かけて、パラジウム炭素10% (9.05 mg、8.51 μmol) を触媒として用いて、エタノール (10 mL) 中の ((2R, 4S) - 4 - アジド - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (33b) (34 mg、0.050 mmol) を水素化することで、((2R, 4S) - 4 - アミノ - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (33c) (34 mg、0.050 mmol、収率58.8%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.81 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.44 (m, 4H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.06 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.80 - 2.40 (m, 4H), 2.06 - 1.73 (m, 3H), 1.12 (s, 10H), 0.99 - 0.78 (m, 1H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.43 - 0.25 (m, 2H), -0.00 - -0.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -126.77; MS (ES+) 701.6, 703.5 (M+Na), (ES-) 713.5, 715.6 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 5.07 [0.355, MeOH].

【0298】

ステップ4: (2R, 4S) - 4 - アミノ - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (33d) の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、HCl (0.039 mL、0.471 mmol) 濃縮を用いて、エタノール (5 mL) 中の ((2R, 4S) - 4 - アミノ - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (33c) (32 mg、0.047 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100% の、クロロホルム中のCMA - 80で溶出) での精製後、((2R, 4S) - 4 - アミノ - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (33d) (10 mg、0.017 mmol

10

20

30

40

50

、収率 36.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.76 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.40 (m, 4H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.64 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 3.62 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 5H), 2.22 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.10 - 1.87 (m, 2H), 1.11 - 0.91 (m, 2H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.00 - 0.15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.63; MS (ES+) 597.4, 599.8 (M+Na), (ES-) 609.5, 610.4 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 136.0 [0.05, MeOH].

10

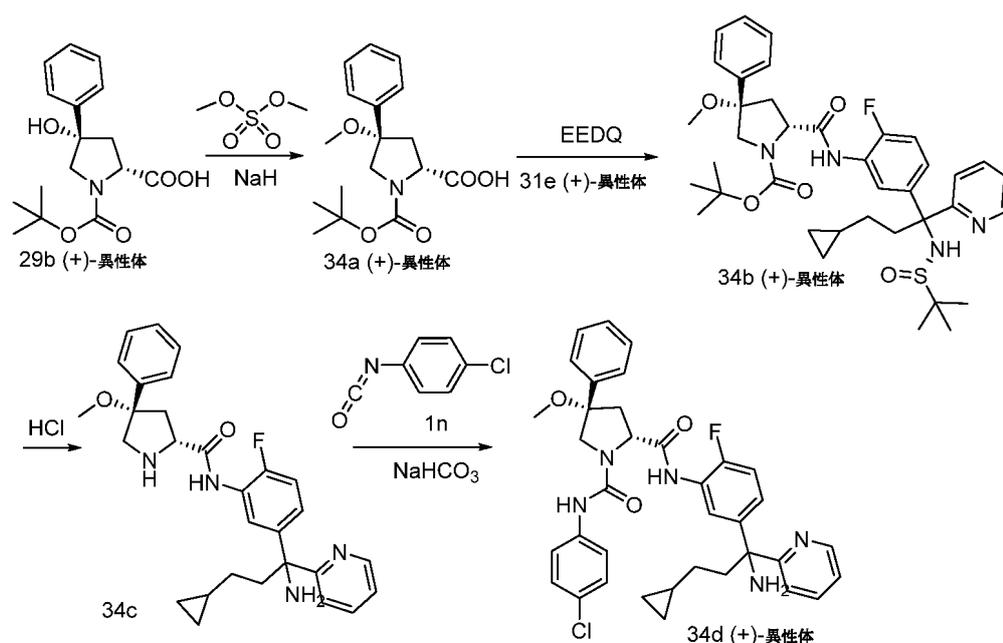
20

30

40

50

スキーム 34



【0299】

(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (34d) の調製ステップ - 1: (2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (34a) の調製

テトラヒドロフラン (40 mL) 中の水素化ナトリウム (油中 60% の分散) (0.781 g、19.52 mmol) の懸濁液に、(2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (29b) (1 g、3.25 mmol) を、-10 で添加し、続いて 30 分後に硫酸ジメチル (0.311 mL、3.25 mmol) を添加した。反応混合物を室温まで温め、16 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応停止させた。THF を真空下で除去し、得られた残渣を塩基性化し、エーテルで洗浄した。水層を酸性化し、酢酸エチル (2 回 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた酢酸エチル層を、水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (34a) (673 mg、2.094 mmol、収率 64.4%) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.49 (s, 1H), 7.52 - 7.

1.5 (m, 5H), 4.26 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 13.4, 11.3 Hz, 1H), 2.82 (2s, 3H, 回転異性体), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 1.38 (2s, 9H, 回転異性体); MS (ES+) 344.3 (M+Na), (ES-) 320.3 (M-1); 旋光度 []_D = (+) 44.0 [0.25, MeOH].

【0300】

ステップ - 2 : (2R, 4S) - 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (34b) の調製

2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (127mg, 0.513mmol) を用い、スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (34a) (111mg, 0.347mmol)、テトラヒドロフラン (10mL) 中の (S) - N - ((+) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (31e) (86mg, 0.347mmol) で反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25g, 0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4S) - 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (34b) (141mg, 0.203mmol, 収率 58.7%) を固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) 9.66 (2s, 1H, 回転異性体), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 - 8.12 (m, 1H), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.52 - 7.19 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.02 (2s, 3H, 回転異性体), 2.95 - 2.73 (m, 3H), 2.74 - 2.53 (m, 2H), 1.52 (2s, 9H, 回転異性体), 1.31 (s, 9H), 1.24 - 0.94 (m, 1H), 0.88 - 0.66 (m, 2H), 0.57 - 0.43 (m, 2H), 0.30 - 0.06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO - d₆) -128.09, -129.22 (回転異性体); MS (ES+) 693.7 (M+1), 715.7 (M+Na), (ES-) 691.7 (M-1), 727.7 (M+Cl); 旋光度 []_D = (+) 122.60 [0.075, MeOH].

【0301】

ステップ - 3 : (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (34c) の調製

メタノール HCl (1.260mL, 3.78mmol) 中の (2R, 4S) - 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (34b) (131mg, 0.189mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (34c) (125mg, 0.209mmol, 収率 111%) を塩酸塩として得て、これをそのまま次のステップで直接使用した。MS (ES+) 511.5 (M+Na), (ES-) 523.5 (M+Cl).

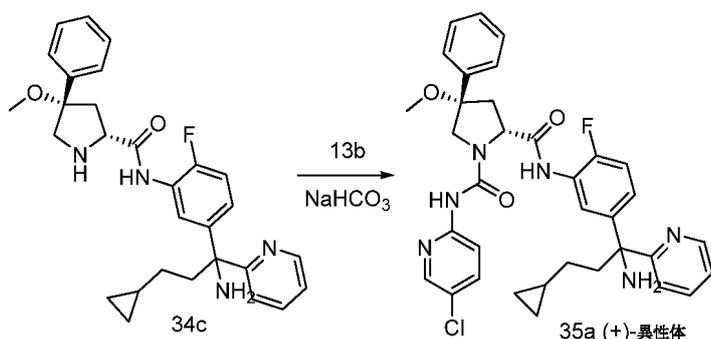
【0302】

ステップ - 4 : (2 R , 4 S) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (3 4 d) の調製

スキーム 1 ステップ 9 に報告されるような手順に従って、ジクロロメタン (1 0 m L) 中の (2 R , 4 S) - N - (5 - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (3 4 c) (4 4 m g , 0 . 0 7 4 m m o l) を 4 - クロロフェニルイソシアネート (1 n) (9 . 4 2 μ L , 0 . 0 7 4 m m o l) 及び重炭酸ナトリウムと反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 2 g、クロロホルム中の C M A 8 0 で溶出) での精製後、(2 R , 4 S) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (3 4 d) (3 6 m g , 0 . 0 5 6 m m o l 、収率 7 6 %) を白色固体として得た。¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 1 (s , 1 H) , 8 . 5 5 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (m , 1 H) , 8 . 0 0 - 7 . 9 0 (m , 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 5 0 (m , 3 H) , 7 . 4 5 (d , J = 5 . 0 H z , 3 H) , 7 . 4 1 - 7 . 3 5 (m , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 2 5 (m , 2 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 8 (m , 1 H) , 7 . 1 8 - 7 . 0 5 (m , 2 H) , 4 . 6 2 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 4 . 1 1 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 3 . 7 9 (d , J = 1 0 . 5 H z , 1 H) , 2 . 8 5 (s , 3 H) , 2 . 7 4 - 2 . 5 7 (m , 2 H) , 2 . 4 4 - 2 . 1 9 (m , 5 H) , 1 . 1 2 - 0 . 8 9 (m , 2 H) , 0 . 7 2 - 0 . 5 1 (m , 1 H) , 0 . 4 2 - 0 . 2 4 (m , 2 H) , - 0 . 0 2 - - 0 . 1 4 (m , 2 H) ; ¹⁹ F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 9 . 4 2 ; M S (E S +) 6 6 4 . 5 , 6 6 5 . 6 (M + N a) , (E S -) 6 7 6 . 5 (M + C l) ; 旋光度 [α] _D = (+) 8 9 . 0 [0 . 1 5 5 , M e O H] .

【化 4 4】

スキーム 3 5



【 0 3 0 3】

(2 R , 4 S) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミドの調製
スキーム 1 3 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウムを塩基として使い、テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中の (2 R , 4 S) - N - (5 - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (3 4 c) (5 0 m g , 0 . 0 8 4 m m o l) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (1 3 b) (2 0 . 7 9 m g , 0 . 0 8 4 m m o l) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 1 2 g、0 ~ 1 0 0 % の、クロロホルム中の C M A - 8 0 で溶出) での精製後、(2 R , 4 S) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロ

プロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (35a) (36 mg、0.056 mmol、収率 66.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.41 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 2H), 4.64 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.61 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.24 (m, 4H), 1.12 - 0.95 (m, 2H), 0.68 - 0.53 (m, 1H), 0.38 - 0.26 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -128.95; MS (ES+) 665.5 (M+Na), (ES-) 641.6, 642.3 (M-1); 旋光度 [α]_D = (+) 85.30 [0.075, MeOH].

10

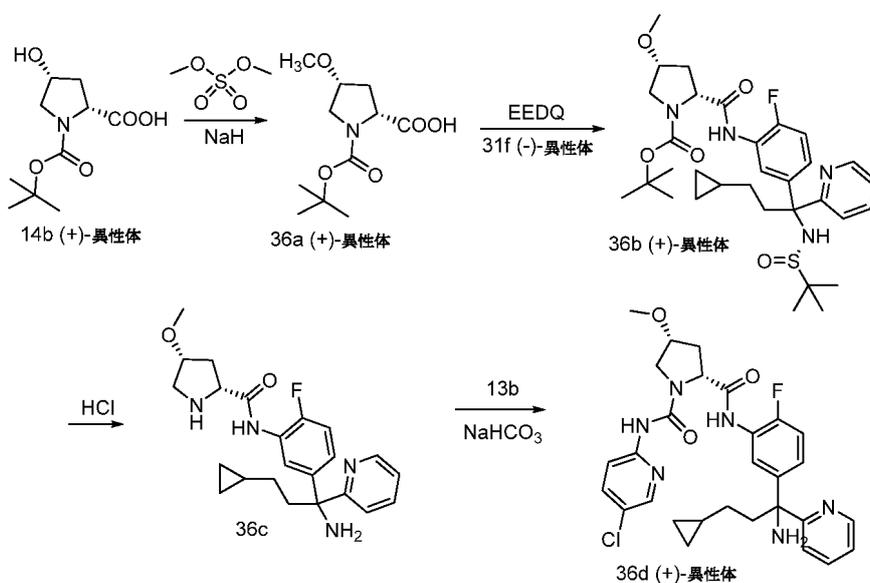
20

30

40

50

スキーム 36



【0304】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (36d) の調製
 ステップ - 1: (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (36a) の調製

スキーム 34 のステップ 1 に報告されるような手順に従って、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (14b) (6 g、26 mmol) を THF (300 mL) 中の NaH (6.24 g、156 mmol; 油中 60% の懸濁液) 及び硫酸ジメチル (3.9 g、31 mmol) と反応させることで、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (36a) (5.82 g、91%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.14 (td, J = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.00 (dt, J = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 1.37 (2s, 9H); MS (ES+) 268.4 (M+Na), MS (ES-

) 244.3 (M - 1), 280.3 (M + Cl); 旋光度 []_D = (+) 45.28 [0.265, MeOH].

【0305】

ステップ - 2 : (2R, 4R) - 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (36b) の調製

2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (96 mg, 0.388 mmol) を用い、スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (36a) (95 mg, 0.388 mmol)、テトラヒドロフラン (25 mL) 中の (S) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (31f) (151 mg, 0.388 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (36b) (135 mg, 0.219 mmol、収率 56.5%) を無色の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.43 (2s, 1H, 回転異性体), 8.61 - 8.45 (m, 1H), 7.89 - 7.66 (m, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.15 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.91 (2s, 1H, 回転異性体), 4.39 - 4.17 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 11.0, 5.2 Hz, 1H), 3.21 (2s, 3H, 回転異性体), 2.70 - 2.52 (m, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.16 - 1.86 (m, 1H), 1.34 (2s, 9H, 回転異性体), 1.14 (s, 10H), 1.11 - 0.94 (m, 1H), 0.97 - 0.79 (m, 1H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.42 - 0.26 (m, 2H), -0.01 - -0.16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -127.64, -128.92 回転異性体; MS (ES+) 639.5 (M + Na), (ES-) 615.6 (M - 1); 旋光度 []_D = (+) 11.42 [0.07, MeOH].

【0306】

ステップ - 3 : (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (36c) の調製

3N のメタノール HCl (0.973 mL, 2.92 mmol) 中の (2R, 4R) - 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (36b) (120 mg, 0.195 mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (36c) (100 mg, 0.192 mmol、収率 98%) 塩酸塩を得て、これをそのまま次のステップで使用した。MS : (ES+) 413.5 (M + 1), 435.5 (M + Na), (ES-) 447.5 (M + Cl).

【0307】

ステップ - 4 : (2R, 4R) - N₂ - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (36

10

20

30

40

50

d) の調製

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウム (306 mg、3.64 mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (25 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (36c) (95 mg、0.182 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (40.7 mg、0.164 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (36d) (30 mg、0.053 mmol、収率 29.1%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.42 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.53 - 8.42 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.45 - 2.23 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 1.11 - 0.93 (m, 2H), 0.69 - 0.53 (m, 1H), 0.39 - 0.23 (m, 2H), -0.05 - -0.17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -128.86; MS (ES+) 567.4, 569.4 (M+1), (ES-) 565.4, 567.4 (M-1); 旋光度 [α]_D = (+) 70.7 [0.065, MeOH].

10

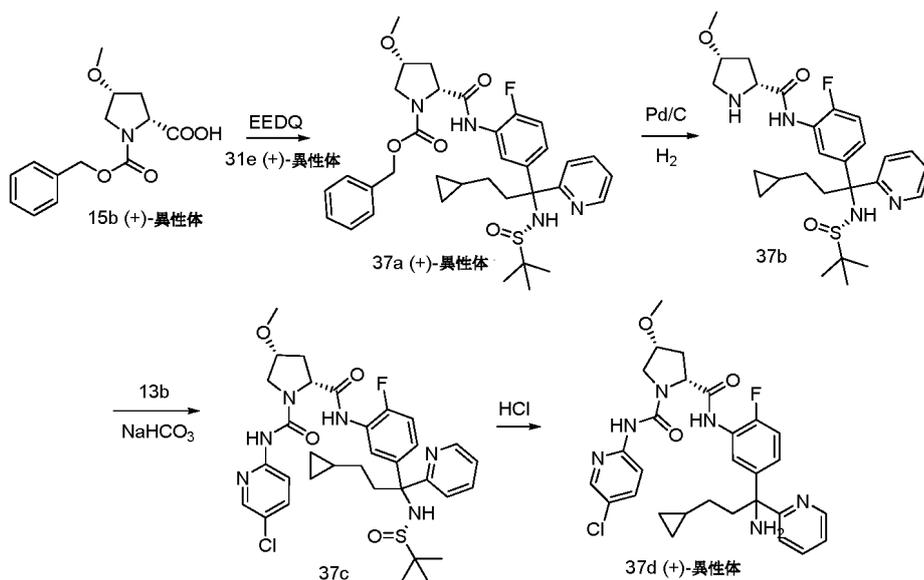
20

30

40

【化 46】

スキーム 37



【0308】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (37d) の調製
 ステップ - 1 : (2R, 4R) - 2 - ((5 - ((+) - 1 - ((S) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (37a) の調製

2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.15 g、0.6 mmol)

50

を用い、スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (15b) (0.17 g、0.6 mmol)、(S) - N - (+) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィアミド (31e) (0.2 g、0.5 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、(2R, 4R) - 2 - ((S) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (37a) (0.29 g、86%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.54 (2 s, 1 H, 回転異性体), 8.58 - 8.50 (m, 1 H), 7.97 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.37 (s, 2 H), 7.31 - 6.99 (m, 7 H), 6.16 (s, 1 H), 5.16 - 4.91 (m, 2 H), 4.51 - 4.34 (m, 1 H), 4.05 - 3.91 (m, 1 H), 3.74 - 3.58 (m, 1 H), 3.47 - 3.37 (m, 1 H), 3.19 (d, J = 5.3 Hz, 3 H), 2.58 (m, 2 H), 1.09 (m, 9 H, 回転異性体), 0.64 - 0.47 (m, 3 H), 0.38 - 0.24 (m, 2 H), -0.10 - -0.25 (m, 2 H); MS (ES+) 651.6 (M+1), 673.5 (M+Na), MS (ES-) 685.6 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 131.3 [0.23, MeOH].

【0309】

ステップ 2: (2R, 4R) - N - (5 - (1 - ((S) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (37b) の調製

スキーム 13 のステップ 2 に報告されるような手順に従って、パラジウム炭素 10% を触媒として用い、エタノール (20 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - ((S) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (37a) (0.28 g、0.43 mmol) を水素化によって脱ベンジル化することで、(2R, 4R) - N - (5 - (1 - ((S) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (37b) (0.21 g、収率 95%) をゴム状の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.09 (s, 1 H), 8.58 - 8.49 (m, 1 H), 8.32 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.74 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.31 - 7.14 (m, 2 H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.04 - 6.96 (m, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 3.91 - 3.75 (m, 1 H), 3.74 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.04 - 2.98 (m, 1 H), 2.90 (d, J = 10.7 Hz, 1 H), 2.66 - 2.54 (m, 5 H), 2.18 - 1.95 (m, 2 H), 1.08 (s, 9 H), 0.68 - 0.46 (m, 3 H), 0.31 (m, 2 H), -0.10 - -0.25 (m, 2 H); MS (ES+) 516.5 (M+1), 539.5 (M+Na), MS (ES-) 515.5 (M-1).

【0310】

ステップ 3: (2R, 4R) - N₂ - (5 - (1 - ((S) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (37c) の調製

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、TEA (50 μL) を塩基として用い、THF (5 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - (1 - ((S) - t

10

20

30

40

50

tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (37b) (0.1 g、0.19 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (0.06 g、0.23 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - (1 - ((S) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (37c) (0.11 g、84%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.50 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 4.9, 1.8, Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.58 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.90 - 0.78 (m, 2H), 0.64 - 0.46 (m, 1H), 0.36 - 0.23 (m, 2H), - 0.19 (m, 2H); MS (ES+) 671.5 (M+1), 693.5 (M+Na), MS (ES-) 669.5 (M-1), 705.5 (M+Cl).

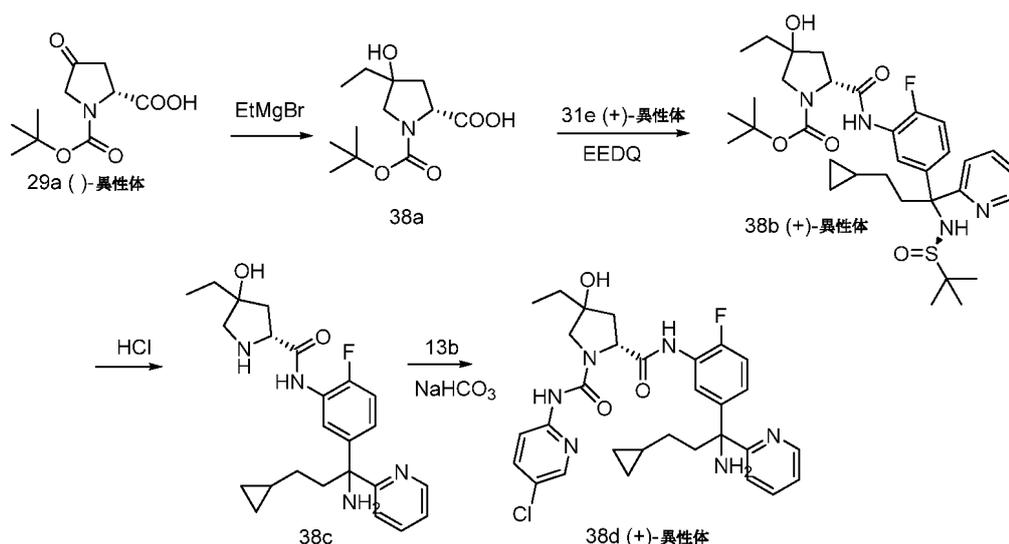
【0311】

ステップ4: (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (37d) の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl (0.12 mL) を用いて、エタノール (5 mL) 中の (2R, 4R) - N2 - (5 - (1 - ((S) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (37c) (0.1 g、0.15 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (37d) (50 mg、収率60%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (ddd, J = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.03 (m, 3H), 4.56 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.81 - 3.64 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.43 - 2.20 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 2H), - 0.08 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) - 128.01; MS (ES+) 567.5 (M+1), (ES-) 603.5 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 70.7 [0.065, MeOH].

【化 4 7】

スキーム 38



10

【0312】

(2R)-N2-(5-((+)-1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-エチル-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(38d)の調製

20

ステップ1: (2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エチル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(38a)の調製

スキーム29のステップ2に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、THF(20mL)中の(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸(29a)(0.502g、2.19mmol)をエチルマグネシウムブロミド(6.02mL、6.02mmol)の1.0Mの溶液と反応させることで、(2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エチル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(38a)(330mg、1.273mmol、収率58.1%)を油として得て、これをそのまま次のステップで使用した。MS(ES+)282.4(M+Na), 541.6(2M+Na), (ES-)258.3(M-1), 517.6(2M-1)。

30

【0313】

ステップ2: (2R)-2-(5-((+)-3-シクロプロピル-1-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-1-(ピリジン-2-イル)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)-4-エチル-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(38b)の調製

2-エトキシキノリン-1(2H)-カルボン酸エチル(402mg、1.627mmol)を用い、スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、テトラヒドロフラン(25mL)中の(2R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エチル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(38a)(300mg、1.157mmol)、(S)-N-((+)-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(31e)(451mg、1.157mmol)を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、(2R)-2-(5-((+)-3-シクロプロピル-1-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-1-(ピリジン-2-イル)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)-4-エチル-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(38b)(97mg、0.154mmol、収率13.29%)を白色固体として得た。1H NMR(

40

50

300 MHz, DMSO-d₆) 9.68 (2s, 1H, 回転異性体), 8.69 - 8.46 (m, 1H), 8.11 (2dd, 1H, 回転異性体), 7.74 (m, 1H), 7.41 - 6.95 (m, 3H), 6.14 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.08 (2s, 1H, 回転異性体), 4.41 - 4.21 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 4H), 2.32 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.31 (2s, 9H, 回転異性体), 1.10 (s, 9H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.57 (m, 3H), 0.38 - 0.26 (m, 2H), 0.05 - -0.28 (m, 2H); 19F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -128.40, -129.65 回転異性体; MS (ES+) 631.7 (M+1), 653.7 (M+Na), (ES-) 629.7 (M-1), 665.7 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 100.0 [0.07, MeOH].

【0314】

ステップ3: (2R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (38c) の調製

3NのメタノールHCl (0.919 mL, 2.76 mmol) を用い、スキーム4のステップ6に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、メタノール (20 mL) 中の (2R) - 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (38b) (87 mg, 0.138 mmol) を反応させることで、(2R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (38c) (69 mg, 0.138 mmol, 収率100%) を塩酸塩として得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用した。MS (ES+) 449.4 (M+Na), (ES-) 461.2 (M+Cl).

【0315】

ステップ4: (2R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (38d) の調製

スキーム13のステップ3に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウムを塩基として用い、テトラヒドロフラン (25 mL) 中の (2R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (38c) (65 mg, 0.130 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (29.1 mg, 0.117 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル12 g, 0 ~ 100% の、クロロホルム中のCMA - 80で溶出) での精製後、(2R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (38d) (28 mg, 0.048 mmol, 収率37.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.68 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 3.64 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 4

10

20

30

40

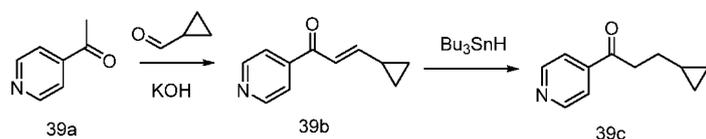
50

H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.56 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.12 - 0.97 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.71 - 0.52 (m, 1H), 0.40 - 0.26 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -129.61; MS (ES+) 581.4 (M+1), 604.5, 606.4 (M+Na), (ES-) 579.4, 581.5 (M-1), 615.5, 616.5 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 67.37 [0.19, MeOH].

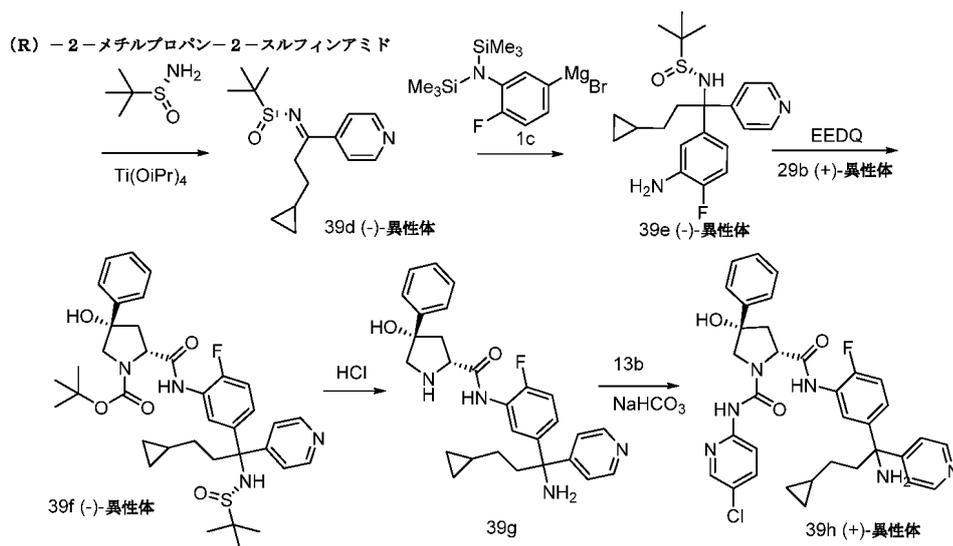
【化48】

スキーム39

10



20



30

【0316】

(2R, 4S)-N2-(5-((+)-1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-4-フェニルピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(39h)の調製

ステップ-1 (E)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロプ-2-エン-1-オン(39b)の調製

スキーム31、ステップ1に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、メタノール(100 mL)中の1-(ピリジン-4-イル)エタノン(39a)(1.516 mL、13.27 mmol)をシクロプロパンカルボキサリド(1.5 mL、19.90 mmol)及び水酸化カリウム水溶液(1 N、2.65 mL、2.65 mmol)と反応させることで、(E)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロプ-2-エン-1-オン(39b)(479 mg、20.85%)を得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.89 - 8.59 (m, 2H), 7.91 - 7.71 (m, 2H), 7.19 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 1H), 1.10 - 0.96 (m, 2H), 0.87 - 0.72 (m, 2H).

40

【0317】

ステップ-2: 3-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イル)プロパン-1-オン(39c)の調製

スキーム31のステップ2に報告されるような手順を用いて、アセトニトリル(180

50

mL)中の(E)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロパン-2-エン-1-オン(39b)(18.35g、106mmol)とトリブチルスタナン(60.0mL、216mmol)とを反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~30%の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出)での精製後、3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロパン-1-オン(39c)(3.028g、15%)を油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 3.14(t, J=7.2Hz, 2H), 1.52(q, J=7.1Hz, 2H), 0.75(dddd, J=12.0, 8.1, 7.0, 2.8Hz, 1H), 0.47-0.28(m, 2H), 0.14-0.02(m, 2H).

【0318】

ステップ-3:(-)-N-(3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(39d)の調製

化合物(39d)を、スキーム31のステップ3に報告されるような手順を用いて、3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロパン-1-オン(39c)(1.8g、10.27mmol)及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(1.566g、12.84mmol)から調製して、(-)-N-(3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(39d)(1.838g、6.57mmol、収率63.9%)を黄色のシロップとして得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.76-8.69(m, 2H), 7.80-7.73(m, 2H), 3.49-3.15(m, 2H), 1.45(q, J=7.4Hz, 2H), 1.24(s, 9H), 0.84-0.65(m, 1H), 0.43-0.30(m, 2H), 0.10-0.03(m, 2H); MS(ES+) 301.3, (M+Na); (ES-) 277.3 (M-1); 旋光度[α]_D = (-) 27.61 [0.355, MeOH].

【0319】

ステップ-4:(R)-N-((-)-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(39e)の調製

化合物(39e)を、スキーム31のステップ4に報告されるような手順を用いて、(-)-N-(3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(39d)(1.7g、6.11mmol)から調製して、(R)-N-((-)-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(39e)(1.443g、3.7mmol、収率60.7%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 8.77-8.68(m, 2H), 7.62-7.53(m, 2H), 7.15(dd, J=11.3, 8.5Hz, 1H), 7.00-6.94(m, 1H), 6.77-6.70(m, 1H), 5.50(s, 1H), 5.35(s, 2H), 2.90-2.60(m, 2H), 1.47-1.27(m, 1H), 1.38(s, 9H), 1.25-1.05(m, 1H), 0.97-0.80(m, 1H), 0.65-0.55(m, 2H), 0.32-0.10(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) -137.30; MS(ES+): 390.4 (M+1); キラル純度は、キラルAD-Hカラム、1mL/分、溶媒: 90%ヘキサン、10%EtOH、0.1%TEA、UV=260nm、25(>99.99ee)を用いたキラルHPLCの実行によって確認; 旋光度[α]_D = (-) 78.49 [0.265, MeOH].

【0320】

ステップ-5:(2R, 4S)-2-(5-((-)-3-シクロプロピル-1-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)-4-ヒドロキシ-4-フェニルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(39f)の調製

10

20

30

40

50

化合物 39f を、スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (29b) (225 mg、0.732 mmol)、(R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e)、及び 2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (181 mg、0.732 mmol) から調製して、(2R, 4S) - 2 - (5 - ((-) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (39f) (235 mg、0.346 mmol、収率 47.3%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.78 (d, J = 93.3 Hz, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.29 - 8.06 (m, 1H), 7.51 (dt, J = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.07 (m, 6H), 5.99 (2s, 1H, 回転異性体), 5.51 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 2.78 - 2.51 (m, 2H), 2.35 - 2.15 (m, 1H), 1.33 (2s, 9H, 回転異性体), 1.15 (s, 10H), 0.92 (m, 2H), 0.73 - 0.57 (m, 1H), 0.42 - 0.30 (m, 2H), 0.00 - -0.13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -128.66, -130.04 (回転異性体); MS (ES+) 679.5 (M+1), 701.5 (M+Na), (ES-) 677.5 (M-1), 713.5 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 55.55 [0.18, MeOH].

10

20

【0321】

ステップ - 6: (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (39g) の調製

メタノール (10 mL) 中の (2R, 4S) - 2 - (5 - ((-) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (39f) (200 mg、0.295 mmol) を塩酸 (1.964 mL、5.89 mmol) と反応させることで、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製後に、(2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (39g) (169 mg、0.289 mmol、収率 98%) を塩酸塩として得て、これをそのまま次のステップで使用した。MS (ES-) 509.4 (M+Cl).

30

【0322】

ステップ - 7: (2R, 4S) - N₂ - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (39h)

40

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウムを塩基として用い、テトラヒドロフラン (25 mL) 中の (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (39g) (160 mg、0.274 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルボン酸フェニル (13b) (61.3 mg、0.247 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、(2R, 4S) - N₂ - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン

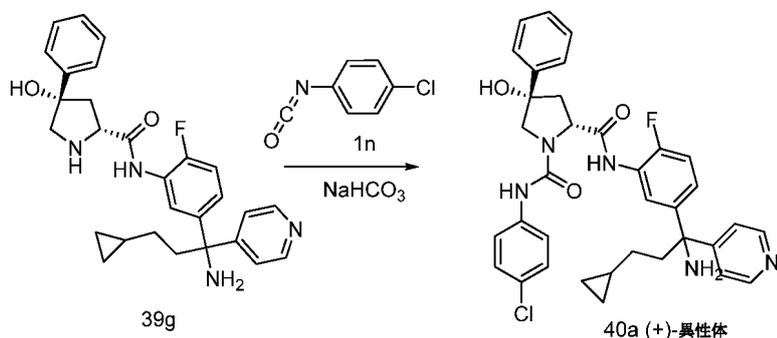
50

- 1, 2 - ジカルボキサミド (98 mg、0.156 mmol、収率 56.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.74 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.47 - 8.41 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 6.5, 1.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 4.00 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 13.1, 9.6 Hz, 1H), 2.31 (m, 3H), 2.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.12 - 0.96 (m, 2H), 0.70 - 0.53 (m, 1H), 0.45 - 0.26 (m, 2H), -0.01 - -0.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -129.43; MS (ES+) 629.4 (M+1), 651.4, 653.4 (M+Na), (ES-) 627.4, 629.4 (M-1); 旋光度 [α]_D = (+) 7.209 [0.265, MeOH]; 分析、C₃₄H₃₄ClFN₆O₃・0.5H₂O の計算値; C, 63.99; H, 5.53; N, 13.17; 実測値: C, 64.02; H, 5.63; N, 12.86.

10

20

スキーム 40



30

40

50

【0323】

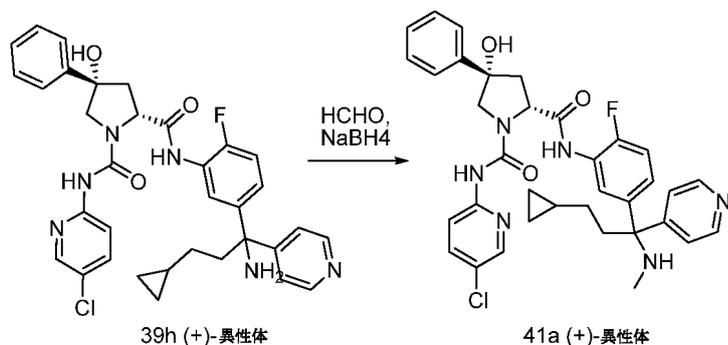
(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (40a) の調製

スキーム 1、ステップ 9 に報告されるような手順に従って、ジクロロメタン (20 mL) 中の (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (39g) (250 mg、0.428 mmol) を 4 - クロロフェニルイソシアネート (1n) (0.049 mL、0.385 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (719 mg、8.56 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (40a) (134 mg、0.213 mmol、収率 49.8%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 - 8.37 (m, 2H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J =

10.1 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 13.1, 9.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.10 (m, 5H), 1.12 - 0.97 (m, 2H), 0.73 - 0.56 (m, 1H), 0.43 - 0.28 (m, 2H), -0.00 - -0.10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -129.82; MS (ES-), 626.5, 628.5 (M-1); 分析、 $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 65.98; H, 5.70; N, 10.99; 実測値: C, 65.94; H, 5.86; N, 10.69; 旋光度 [α]_D = (+) 65.14 [0.175, MeOH].

【化50】

スキーム41



10

20

【0324】

(2R, 4S) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (41a) の調製

メタノール (10 mL) 中の (2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (39h) (100 mg、0.159 mmol) の溶液に、酢酸 (1 滴)、パラホルムアルデヒド (23.86 mg、0.795 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (30.1 mg、0.795 mmol) を添加し、室温で8時間撹拌した。更なるパラホルムアルデヒド (23.86 mg、0.795 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (30.1 mg、0.795 mmol) を反応物に添加し、室温で夜通し撹拌した。反応物を真空中で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、クロロホルム中のCMA 80で溶出) で精製して、((2R, 4S) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (41a) (74 mg、0.115 mmol、収率72.4%) 遊離塩基を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.73 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.50 - 8.41 (m, 2H), 8.34 - 8.27 (m, 1H), 8.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.25 (m, 3H), 1.94 (s, 4H, N-Me 及び NH), 1.05 - 0.74 (m, 2H), 0.70 - 0.56 (m, 1H), 0.40 - 0.24 (m, 2H), -0.06 - -0.18 (m, 2H); ^{19}F N

30

40

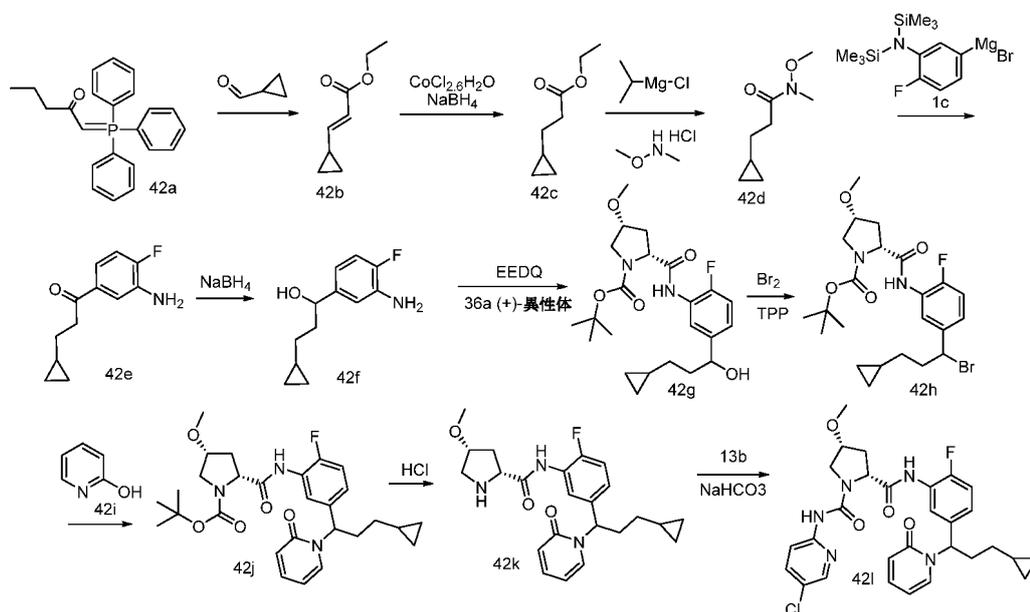
50

MR (282 MHz, DMSO- d_6) - 129.21; MS (ES+) 643.3 (M+1), 665.3, 667.3 (M+Na), (ES-) 641.4, 643.3 (M-1). 化合物 41a (100 mg、0.159 mmol) の遊離塩基を、濃縮 HCl (0.101 mL、0.303 mmol) を用いてメタノール (10 mL) 中で HCl 塩に変換して、凍結乾燥時に (2R, 4S) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (41a) (64 mg、0.089 mmol、収率 88%) を白色粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.31 (s, 2H), 9.96 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.95 - 7.77 (m, 2H), 7.66 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.49 - 7.17 (m, 5H), 4.87 - 4.58 (m, 1H), 4.11 - 3.84 (m, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 2.47 - 2.13 (m, 6H), 1.19 - 0.98 (m, 1H), 0.96 - 0.77 (m, 1H), 0.76 - 0.61 (m, 1H), 0.45 - 0.30 (m, 2H), -0.00 - -0.10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) - 124.81; MS (ES+) 665.4, 667.4 (M+Na), (ES-) 641.5, 643.5 (M-1), 677.3, 679.4 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 6.0 [0.19, MeOH].

10

20

スキーム 42



30

40

【0325】

(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (42l) の調製
ステップ - 1: 3 - シクロプロピルアクリル酸 (E) - エチル (42b) の調製

ジクロロメタン (3000 mL) 中の 1 - (トリフェニルホスホラニリデン) ペンタン - 2 - オン (42a) (994 g、2853 mmol) の溶液に、シクロプロパンカルバルデヒド (200 g、2853 mmol) を添加し、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を 1/3 の体積まで濃縮し、ヘキサン (1000 mL) で希釈し、真空中で濃縮して、ジクロロメタンを除去した。反応混合物をヘキサン (3000 mL) で希釈し、10 時間攪拌した。反応混合物を 1/3 の体積まで濃縮し、ヘキサンの洗浄 (2 回 × 400 mL)

50

を伴って真空中で濃縮した。濾液を濃縮して、3-シクロプロピルアクリル酸(E)-エチル(42b)(410g、2925mmol、収率103%)を無色の油として得て、これを精製無しにそのまま次のステップで使用した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 6.38(dd, J=15.4, 10.2Hz, 1H), 5.93(d, J=15.4Hz, 1H), 4.08(q, J=7.1Hz, 2H), 1.64(dtt, J=10.2, 8.0, 4.6Hz, 1H), 1.19(td, J=7.1, 1.0Hz, 3H), 0.98-0.82(m, 2H), 0.75-0.62(m, 2H)。

【0326】

ステップ-2: 3-シクロプロピルプロパン酸エチル(42c)の調製

5 に冷却されたメタノール(2000mL)中の3-シクロプロピルアクリル酸(E)-エチル(42b)(290g、2069mmol)の溶液に、塩化コバルト(II)六水和物(24.61g、103mmol)を添加し、その後、内部温度が10℃を上回ることがないように速度で、DMF(500mL)中のテトラヒドロホウ酸ナトリウム(157g、4138mmol)の溶液を滴加した。反応混合物を5℃で1時間攪拌し、水(5000mL)中に注ぎ入れ、15分間攪拌した。結果として生じた黒い懸濁溶液を、セライトパッドパッドで濾過し、ジクロロメタンで洗浄した(3回×800mL)。水層を分離し、ジクロロメタンで抽出した(2回×600mL)。ジクロロメタン層を組み合わせ、水(2×1500mL)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、浴温を40℃未満にしながら真空下で濃縮して、3-シクロプロピルプロパン酸エチル(42c)(260g、収率88%)を無色の液体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 4.03(q, J=7.1Hz, 2H), 2.33(t, J=7.3Hz, 2H), 1.41(q, J=7.2Hz, 2H), 1.16(t, J=7.1Hz, 3H), 0.75-0.59(m, 1H), 0.40-0.31(m, 2H), 0.06-0.06(m, 2H)。

【0327】

ステップ-3: 3-シクロプロピル-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(42d)の調製

-10℃に冷却されたTHF(2000mL)中の3-シクロプロピルプロパン酸エチル(42c)(260g、1828mmol)の溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド(268g、2743mmol)を添加し、その後イソプロピルマグネシウムクロリド(2743mL、5485mmol、THF中2M)を添加した。混合物を-10℃で2時間攪拌し、飽和NH₄Cl溶液(4000mL)で反応停止させ、室温まで温めた。THF層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(2回×1000mL)。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、3-シクロプロピル-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(42d)(240g、1527mmol、収率83%)を橙色の液体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 3.66(s, 3H), 3.07(s, 3H), 2.44(t, J=7.6Hz, 2H), 1.39(q, J=7.3Hz, 2H), 0.76-0.62(m, 1H), 0.42-0.31(m, 2H), 0.08-0.09(m, 2H)。

【0328】

ステップ-4: 1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1-オン(42e)の調製

5 に冷却されたTHF(2000mL)中の3-シクロプロピル-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(42d)(240g、1527mmol)の溶液に、新しく調製した(3-(ビス(トリメチルシリル)アミノ)-4-フルオロフェニル)マグネシウムプロミド(1c)(1908mL、1527mmol、THF中1M)の溶液を、添加中内部温度をほぼ5℃に維持しながら滴加した。反応物を5℃で2時間攪拌し、3NのHCl(1000mL)で反応停止させ、2時間攪拌した。混合物を固体のNaHCO₃で塩基性化し、酢酸エチルで抽出した(2回×500mL)。合わせた有機層をブラインで

10

20

30

40

50

洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥するまで濃縮して、粗42eを得た。粗物質をイソプロパノール(150 mL)中に溶解させ、夜通し攪拌した。得られた固体を濾過で収集し、イソプロパノールで洗浄し、乾燥させて、1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1-オン(42e)(90 g、28.46%、第1の収穫物)を白色固体として得た。濾液を濃縮し、室温で6時間保持し、得られた固体を濾過で収集して、1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1-オン(42e)(50 g、15.81%、第2の収穫物)を白色固体として得た。 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 7.38(dd, $J=8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.18(ddd, $J=8.4, 4.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.09(dd, $J=11.1, 8.4$ Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 2.98(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.48(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.82-0.65(m, 1H), 0.41-0.33(m, 2H), 0.10-0.02(m, 2H); MS(ES+) 208.2(M+1), (ES-) 206.2(M-1); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO- d_6) -128.24;

ステップ-5: 1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1-ol(42f)の調製

10

0のTHF(150 mL)及びメタノール(300 mL)中の1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1-オン(42e)(13.63 g、65.8 mmol)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(5.08 g、132 mmol)を添加し、0で1時間攪拌した。反応混合物を一晩かけて室温まで温めた。反応混合物を酢酸エチル(800 mL)で希釈し、酢酸で中和し、水(2回×300 mL)、ブライン(300 mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル(1:0~4:1)で溶出]で精製して、1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1-オール(42f)(11.47 g、53.8 mmol、収率83%)を白色固体として得た。 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 6.86(dd, $J=11.5, 8.2$ Hz, 1H), 6.72(dd, $J=9.1, 2.1$ Hz, 1H), 6.42(ddd, $J=8.3, 4.5, 2.1$ Hz, 1H), 5.03(s, 2H), 4.98(d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.40-4.30(m, 1H), 1.71-1.48(m, 2H), 1.26-1.01(m, 2H), 0.73-0.54(m, 1H), 0.45-0.24(m, 2H), 0.02-0.14(m, 2H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO) -138.16; MS(ES+) 210.1(M+1); (ES-) 208.1(M-1).

20

30

【0329】

ステップ-6: (2R, 4R)-2-(5-(3-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(42g)の調製

化合物42gを、スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用い、1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1-オール(42f)(700 mg、3.35 mmol)、(2R, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸(36a)(820 mg、3.35 mmol)、及び2-エトキシキノリン-1(2H)-カルボン酸エチル(827 mg、3.35 mmol)から調製して、(2R, 4R)-2-(5-(3-シクロプロピル-1-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(42g)(1.273 g、2.92 mmol、収率87%)を無色のシロップとして得た。 1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 9.42(2s, 1H, 回転異性体), 7.87(dd, $J=3.5, 7.7$ Hz, 1H, 回転異性体), 7.17(dd, $J=10.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 5.19(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.49(q, $J=5.9$ Hz, 1H), 4.29(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.29(m, 1H), 3.09(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.79(m, 1H), 2.59(m, 1H), 2.39(m, 1H), 2.19(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.79(m, 1H), 1.59(m, 1H), 1.39(m, 1H), 1.19(m, 1H), 0.99(m, 1H), 0.79(m, 1H), 0.59(m, 1H), 0.39(m, 1H), 0.19(m, 1H); ^{19}F NMR(282 MHz, DMSO) -138.16; MS(ES+) 210.1(M+1); (ES-) 208.1(M-1).

40

50

dd, $J = 11.0, 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 3.22 (2s, 3H, 回転異性体), 2.45 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 1.89 (m, 1H), 1.77 - 1.51 (m, 2H), 1.36 (2s, 9H, 回転異性体), 1.26 - 1.05 (m, 2H), 0.74 - 0.53 (m, 1H), 0.46 - 0.22 (m, 2H), -0.011 - -0.098 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -128.81, -130.11 回転異性体.

【0330】

ステップ - 7: (2R, 4R) - 2 - (5 - (1 - ブロモ - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (42h) の調製

10

0 のジクロロメタン (15 mL) 中のトリフェニルホスフィン (451 mg、1.718 mmol) の溶液に、臭素 (70.8 μL 、1.374 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。0 の反応物に、ジクロロメタン (15 mL) 中に前もって混合された (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (42g) (300 mg、0.687 mmol) 及びイミダゾール (117 mg、1.718 mmol) を含有する溶液を添加した。反応物を 1 時間かけて室温まで温め、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、20 ~ 30% の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) で精製して、(2R, 4R) - 2 - (5 - (1 - ブロモ - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - 20
- メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (42h) (279 mg、0.559 mmol、収率 81%) を淡褐色半固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.56 (2s, 1H, 回転異性体), 8.05 (2m, 1H, 回転異性体), 7.37 - 7.04 (m, 2H), 5.30 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 11.1, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.43 - 3.28 (m, 1H), 3.23 (2s, 3H, 回転異性体), 2.62 - 2.23 (m, 2H), 2.20 - 1.89 (m, 1H), 1.37 (2s, 9H, 回転異性体), 1.30 - 1.02 (m, 3H), 0.79 - 0.63 (m, 1H), 0.48 - 0.29 (m, 2H), 0.03 - -0.049 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -126.1 回転異性体. 30
MS (ES+) 499.46, 501.47 (M+1), 521.45, 523.46 (M+Na), (ES-) 497.41, 499.37 (M-1).

20

30

【0331】

ステップ - 8: (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキシピロリジン - 1 (2H) - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (42j) の調製

アセトニトリル (25 mL) 中のピリジン - 2 - オール (42i) (252 mg、2.65 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (381 mg、2.76 mmol) を添加し、還流させながら 1 時間加熱し、室温まで冷却した。反応混合物に、アセトニトリル (15 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - (5 - (1 - ブロモ - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (42h) (265 mg、0.531 mmol) の溶液を添加し、還流させながら一晩かけて加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を水 (25 mL) 中に懸濁させ、酢酸エチル (3 回 \times 50 mL) で抽出した。酢酸エチル層を組み合わせ、水 (2 回 \times 25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、0 ~ 60% の、ヘキサン中の酢酸エチル及びメタノールの 9 : 1 混合物で溶出) で精製して、(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキシピロリジン - 1 (2H) - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (42j) (120 mg、0.234 mmol、収率 44.0%) を灰

40

50

白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.55 (2 s, 1 H, 回転異性体), 7.79 (s, 1 H, 回転異性体), 7.62 (s, 1 H), 7.42 - 7.31 (m, 1 H), 7.25 (dd, J = 10.5, 8.6 Hz, 1 H), 7.18 (bs, 1 H), 6.39 (dd, J = 9.2, 1.4 Hz, 1 H), 6.23 (tt, J = 6.7, 1.6 Hz, 1 H), 6.06 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 3.97 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.45 - 3.23 (m, 1 H), 3.21 (2 s, 3 H, 回転異性体), 2.61 - 2.23 (m, 1 H), 2.23 - 2.08 (m, 2 H), 2.00 - 1.83 (m, 1 H), 1.34 (2 s, 9 H, 回転異性体), 1.17 - 0.96 (m, 2 H), 0.79 - 0.61 (m, 1 H), 0.48 - 0.28 (m, 2 H), 0.10 - 0.10 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -126.20, -127.58 回転異性体; MS (ES+) 514.6 (M+1), 536.6 (M+Na), (ES-) 512.5 (M-1), 548.6 (M+Cl).

【0332】

ステップ - 9 : (2R, 4R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (42k) の調製

化合物 42k を、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような手順に従って、メタノール中の 3N の HCl (0.714 mL、2.142 mmol) を用い、(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (42j) (110 mg、0.214) から調製して、(2R, 4R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (42k) (96 mg、0.213 mmol、収率 100%) ヒドロクロリドを淡褐色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.46 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 7.89 - 7.56 (m, 2 H), 7.50 - 7.11 (m, 2 H), 6.40 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.09 (s, 1 H), 3.39 (s, 1 H), 3.35 - 3.21 (m, 1 H), 3.19 (2 s, 3 H, ジアステレオ異性体), 2.64 - 2.51 (m, 1 H), 2.31 - 2.15 (m, 4 H), 1.25 - 0.93 (m, 2 H), 0.79 - 0.61 (m, 1 H), 0.49 - 0.28 (m, 2 H), 0.07 - 0.10 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -124.71, -124.73 (ジアステレオ異性体); MS (ES+) 414.5 (M+1), 436.5 (M+Na), (ES-) 4112.5 (M-1), 448.5 (M+Cl).

【0333】

ステップ - 10 : (2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (42l) の調製

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、1N の重炭酸ナトリウム水溶液 (4.27 mL、4.27 mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (42k) (96 mg、0.213 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (80 mg、0.320 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メト

10

20

30

40

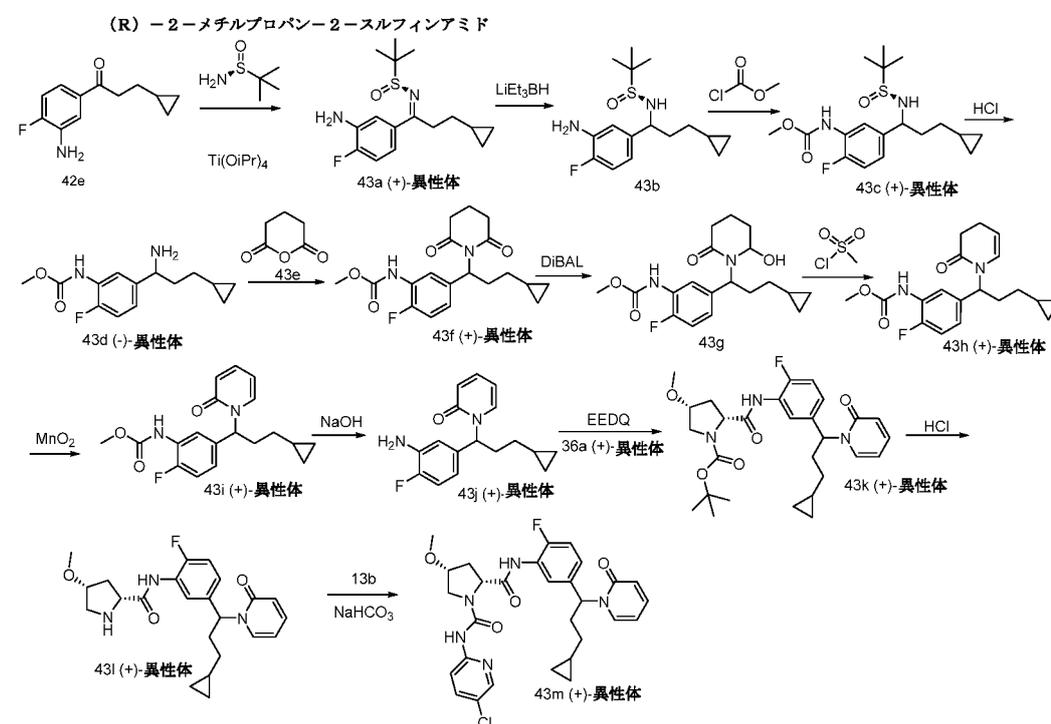
50

キシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (42 i) (113 mg、0.199 mmol、収率 93%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.55 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.8, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 2H), 6.38 (dd, J = 9.2, 1.3 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.60 (m, 2H), 3.22 (2s, 3H, ジアステレオ異性体), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.29 - 2.04 (m, 3H), 1.18 - 0.93 (m, 2H), 0.78 - 0.62 (m, 1H), 0.44 - 0.29 (m, 2H), 0.04 - 0.11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -126.35; MS (ES+) 568.6, 570.6 (M+1), 590.5, 592.5 (M+Na), (ES-) 566.5, 568.5 (M-1); IR (KBr) 3420, 3077, 2998, 2932, 1659, 1520 cm⁻¹; 分析、C₂₉H₃₁ClF₂N₅O₄・0.5H₂O の計算値: C, 60.36; H, 5.59; N, 12.14; 実測値: C, 60.76; H, 5.66; N, 11.82.

10

20

スキーム 43



30

40

【0334】

((2R, 4R) - N1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - N2 - (5-(+) - 3-シクロプロピル-1-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル) - 4-メトキシピロリジン-1, 2-ジカルボキサミド (43m) の調製

ステップ - 1: (S) (+) - N - (1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (43a) の調製

化合物 (43a) を、スキーム 31 のステップ 3 に報告されるような手順を用いて、1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロパン-1-オン (4

50

2 e) (100.865 g、487 mmol)、(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(86 g、681 mmol)、及びテトライソプロポキシチタン(287 mL、973 mmol)から調製して、(S)(+)-N-(1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(43 a)(64 g、206 mmol、収率42.4%)を淡褐色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.33(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.07(d, J=8.7 Hz, 2H), 5.39(s, 2H), 3.33-3.05(m, 2H), 1.54-1.37(m, 2H), 1.21(s, 9H), 0.85-0.63(m, 1H), 0.46-0.32(m, 2H), 0.15-0.02(m, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) -129.79; MS(ES+) 311.4(M+1), 333.4(M+Na), (ES-) 309.4(M-1), 345.3(M+Cl); 旋光度[α]_D = (+)20.0[0.18, MeOH].

【0335】

ステップ-2: (S)-N-(1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(43 b)の調製

-78 に冷却したテトラヒドロフラン(1.5 L)中の(S)(+)-N-(1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(43 a)(64 g、206 mmol)の溶液に、水素化トリエチルホウ素リチウム(618 mL、618 mmol)を、温度を-75 未満に維持しながら2時間にわたって緩徐に添加した。反応物を-78 で3時間攪拌し、一晩かけて室温まで温めた。反応混合物を0 まで冷却し、飽和NH₄Cl水溶液(600 mL)で反応停止させた。層を分離し、水層を酢酸エチル(2回×1000 mL)で抽出した。組み合わせた有機層を、水(2回×1000 mL)、ブライン(500 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(S)-N-(1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(43 b)(127 g、203 mmol、収率99%)を得て、これを精製無しに次で使用した。MS(ES+) 313.4(M+1), 335.4(M+Na), (ES-) 311.4(M-1), 347.3(M+Cl).

【0336】

ステップ-3: 5-((+)-3-シクロプロピル-1-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバミン酸メチル(43 c)の調製

酢酸エチル(635 mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(635 mL)中の(S)-N-(1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(43 b)(127 g、203 mmol)の二相性溶液に、クロロギ酸メチル(23.61 mL、305 mmol)を添加し、室温で一晩かけて激しく攪拌した。層を分離し、水層を酢酸エチル(2回×1 L)で抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、クロマトグラフィで精製して、5-((+)-3-シクロプロピル-1-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバミン酸メチル(43 c)(75.344 g、203 mmol、収率100%)をゴム状の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 9.29(s, 1H), 7.56(dd, J=7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.15(dd, J=10.6, 8.4 Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.5, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 5.31(d, J=4.8 Hz, 1H), 4.28-4.09(m, 1H), 3.65(s, 3H), 2.06-1.88(m, 1H), 1.78-1.61(m, 1H), 1.25-1.11(m, 1H), 1.06(s, 9H), 1.06-0.88(m, 1H), 0.74-0.55(m, 1H), 0.42-0.29(m, 2H), -0.01--0.09(m, 2H); ¹⁹F NMR(282 MHz, DMSO-d₆) -126.77; MS(ES

10

20

30

40

50

+) 371.5 (M + 1), 393.5 (M + Na), (ES -) 369.4 (M - 1), 405.4 (M + Cl); 旋光度 []_D = (+) 74.4 [0.18, MeOH].
【0337】

ステップ - 4 : (-) - 5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43d) の調製

メタノール (1000 mL) 中の 5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43c) (75 g、202 mmol) の溶液に、メタノール中 3 M の HCl (337 mL、1012 mmol) を添加し、30 分間攪拌し、真空中で乾燥するまで濃縮した。残渣を水 (500 mL) 中に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、酢酸エチル (3 回 × 1500 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、水 (2 回 × 300 mL)、ブライン (500 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(-) - 5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43d) (63.5 g、238 mmol、収率 118%) を濃厚なシロップとして得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.26 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 1H), 3.77 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.50 - 3.14 (m, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.24 - 0.94 (m, 2H), 0.72 - 0.53 (m, 1H), 0.41 - 0.27 (m, 2H), -0.02 - -0.11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -127.37; MS (ES+) 267.4 (M + 1), (ES -) 265.3 (M - 1); 旋光度 []_D = (-) 3.0 [0.2, MeOH].

10

20

【0338】

ステップ - 5 : (+) - 5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 1 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43f) の調製

ジクロロメタン (1000 mL) 中の (-) - 5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43d) (63 g、237 mmol) の溶液に、ジヒドロ - 2H - ピラン - 2, 6 (3H) - ジオン (43e) (29.7 g、260 mmol) を室温で添加し、30 分間攪拌した。反応物に、塩化アセチル (336 mL、4731 mmol) を添加し、還流させながら 2 時間加熱し、真空中で乾燥するまで濃縮した。分離した固体 (粗重量 100 g) をイソプロパノール (250 mL) から結晶化させて、(+) - 5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 1 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43f) (51.5 g、142 mmol、収率 60.1%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.29 (s, 1H), 7.65 - 7.41 (m, 1H), 7.19 - 6.86 (m, 2H), 5.71 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.61 (qd, J = 7.6, 7.0, 3.2 Hz, 4H), 2.42 - 2.11 (m, 2H), 1.81 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.22 - 0.99 (m, 2H), 0.76 - 0.56 (m, 1H), 0.44 - 0.28 (m, 2H), 0.11 - -0.12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -126.82; MS (ES+) 363.5 (M + 1), 385.5 (M + Na), (ES -) 361.5; 旋光度 []_D = (+) 101.9 [0.21, MeOH].

30

40

【0339】

ステップ - 6 : 5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソピペリジン - 1 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43g) の調製

- 78 のジクロロメタン (1407 mL) 中の (+) - 5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 1 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43f) (51 g、141 mmol) に、水素化ジイソブチルアルミニウム (422 mL、422 mmol) を添加し、-78 で 1 時間攪拌した。反応物を、

50

メタノール (30 mL)、飽和酒石酸カリウムナトリウム (1 L) 水溶液で反応停止させ、0 にした。スラリーを2時間攪拌し、層を分離し、水層をジクロロメタン (2回 × 500 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、水 (2回 × 500 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43 g) (51.3 g、141 mmol、収率100%) を得て、これを精製無しにそのまま次のステップで使用した。MS (ES-) 363.5 (M-1)。

【0340】

ステップ - 7 : (+) - 5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43 h)

ジクロロメタン (1586 mL) 中の 5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - ヒドロキシ - 6 - オキソピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43 g) (52 g、143 mmol) の攪拌溶液にトリエチルアミン (119 mL、856 mmol) を添加し、0 に冷却し、塩化メタンスルホニル (22.24 mL、285 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩かけて攪拌し、ジクロロメタン (100 mL) 及び水 (500 mL) で希釈した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2回 × 500 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、水 (2回 × 250 mL)、ブライン (250 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100% の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) で精製して、(+)-5-(3-シクロプロピル-1-(2-オキソ-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43 h) (51.6 g、149 mmol、収率104%) を無色のシロップとして得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.35 (s, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.15 (dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 5.17 (dt, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 4H, Me, NH), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.28 - 0.99 (m, 2H), 0.72 (m, 1H), 0.44 - 0.30 (m, 2H), 0.11 - 0.13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -126.08; MS (ES+) 369.5 (M+Na), (ES-) 345.4 (M-1); 旋光度 [α]_D = (+) 123.9 [0.255, MeOH]。

【0341】

ステップ - 8 : (+) - 5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43 i) の調製

ジクロロメタン (200 mL) 中の (+) - 5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43 h) (5.95 g、17.18 mmol) の攪拌溶液に、二酸化マンガン (7.47 g、86 mmol) を添加し、還流させながら10時間加熱した。更なる二酸化マンガン (7.47 g、86 mmol) を72時間にわたって7回で添加した。反応混合物を濾過し、ジクロロメタンで洗浄し、真空中で濃縮した。得られた粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100% の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) で精製して、(+)-5-(3-シクロプロピル-1-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43 i) (2.962 g、8.60 mmol、収率50.1%) を灰黒色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.40 (s, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 2H), 7.38 (ddd, J = 8.8, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 6.45 - 6.37 (m, 1H), 6.25 (td,

J = 6.7, 1.5 Hz, 1 H), 6.08 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.22 (q, J = 7.7 Hz, 2 H), 1.28 - 0.93 (m, 2 H), 0.84 - 0.62 (m, 1 H), 0.47 - 0.31 (m, 2 H), 0.11 - 0.13 (m, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -125.29; MS (ES+) 345.4 (M+1), 367.4 (M+Na), (ES-) 343.4 (M-1), 379.3 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 240.0 [0.05, MeOH].

【0342】

ステップ - 9 : (+) - 1 - (1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル)ピリジン - 2 (1 H) - オン (43 j) の調製

メタノール (75 mL) 中の (+) - 5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸メチル (43 i) (2.9 g、8.42 mmol) に、水酸化ナトリウム水溶液 (14.03 mL、84 mmol、6 N) を添加し、還流させながら 10 時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 回 × 200 mL)。有機層を組み合わせ、水 (2 回 × 100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 60 ~ 100 % の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) で精製して、(+)

1 - (1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル)ピリジン - 2 (1 H) - オン (43 j) (2.173 g、7.59 mmol、収率 90 %) をシロップとして得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.58 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (ddd, J = 8.8, 6.5, 2.0 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1 H), 6.75 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.53 (ddd, J = 8.4, 4.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J = 9.1, 1.3 Hz, 1 H), 6.21 (td, J = 6.7, 1.5 Hz, 1 H), 5.99 (dd, J = 9.1, 7.0 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 2.23 - 2.03 (m, 2 H), 1.11 (m, 1 H), 0.99 (m, 1 H), 0.79 - 0.62 (m, 1 H), 0.46 - 0.28 (m, 2 H), 0.08 - 0.12 (m, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -136.31; MS (ES+) 287.4 (M+1), 309.4 (M+Na), 573.7 (2M+1), 595.7 (2M+Na), (ES-) 285.3 (M-1), 321.3 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 296.25 [0.16, MeOH].

【0343】

ステップ - 10 : (2R, 4R) - 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (43 k) の調製

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (36 a) (158 mg、0.513 mmol)、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (+) - 1 - (1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル)ピリジン - 2 (1 H) - オン (43 j) (286 mg、1.0 mmol) を、2 - エトキシキノリン - 1 (2 H) - カルボン酸エチル (247 mg、1.0 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、0 ~ 100 % の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) での精製後、(2R, 4R) - 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (43 k) (462 mg、0.900 mmol、収率 90 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.51 (2s, 1 H, 回転異性体), 7.87 (m, 1 H), 7.71 - 7.56 (m, 1 H), 7.36 (ddd, J = 8.8, 6.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 10.5, 8.5

10

20

30

40

50

H z , 1 H) , 7 . 1 7 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 6 . 3 9 (d d , J = 9 . 1 , 1 . 4 H z , 1 H) , 6 . 2 3 (t d , J = 6 . 7 , 1 . 4 H z , 1 H) , 6 . 0 7 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 4 2 - 4 . 2 1 (m , 1 H) , 4 . 0 0 - 3 . 9 2 (m , 1 H) , 3 . 5 9 (d d , J = 1 1 . 1 , 5 . 5 H z , 1 H) , 3 . 3 5 - 3 . 2 6 (m , 1 H) , 3 . 2 1 (2 s , 3 H , 回 転 異 性 体) , 2 . 5 1 - 2 . 2 8 (m , 1 H) , 2 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 1 1 - 1 . 8 5 (m , 1 H) , 1 . 3 4 (2 s , 9 H , 回 転 異 性 体) , 1 . 2 6 - 0 . 9 3 (m , 2 H) , 0 . 7 2 (m , 1 H) , 0 . 3 7 (m , 2 H) , 0 . 1 0 - - 0 . 1 0 (m , 2 H) ; ^{19}F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d_6) - 1 2 5 . 9 9 , - 1 2 7 . 3 9 ; MS (ES +) 5 1 4 . 6 (M + 1) , 5 3 6 . 6 (M + Na) , (ES -) 5 1 2 . 6 (M - 1) , 5 4 8 . 5 (M + Cl) ; 旋光度 [α]_D = (+) 2 4 8 [0 . 1 1 5 , M e O H] .

【 0 3 4 4 】

ステップ - 1 1 : (2 R , 4 R) - N - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (4 3 l) の調製

化合物 4 3 l を、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような手順に従って、メタノール中 3 N の HCl (2 . 9 2 m L 、 8 . 7 6 m m o l) を用いて、(2 R , 4 R) - 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4 3 k) (4 5 0 m g 、 0 . 8 7 6 m m o l) から調製して、(2 R , 4 R) - N - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (4 3 l) (3 9 4 m g 、 0 . 8 7 6 m m o l 、 収率 1 0 0 %) 塩酸塩を淡褐色のシロップとして得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 4 5 (s , 1 H) , 1 0 . 1 7 - 9 . 9 4 (m , 1 H) , 8 . 9 5 - 8 . 6 4 (m , 2 H) , 7 . 7 3 (d d d , J = 3 2 . 9 , 7 . 3 , 2 . 1 H z , 2 H) , 7 . 3 7 (d d d , J = 8 . 8 , 6 . 5 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 2 5 (m , 2 H) , 6 . 4 0 (d d , J = 9 . 1 , 1 . 3 H z , 1 H) , 6 . 2 4 (t d , J = 6 . 8 , 1 . 5 H z , 1 H) , 6 . 0 7 (t , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 4 . 6 3 - 4 . 3 5 (m , 1 H) , 4 . 0 9 (d , J = 3 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 0 - 3 . 2 1 (m , 1 H) , 3 . 1 9 (s , 3 H) , 2 . 6 3 - 2 . 5 2 (m , 1 H) , 2 . 2 2 (m , 3 H) , 1 . 1 1 (m , 2 H) , 0 . 7 1 (m , 1 H) , 0 . 3 8 (m , 2 H) , 0 . 0 6 - - 0 . 1 1 (m , 2 H) ; ^{19}F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d_6) - 1 2 4 . 5 6 ; MS (ES +) 4 1 4 . 5 (M + 1) , 4 3 6 . 5 (M + Na) , 8 2 7 . 8 (2 M + 1) , (ES -) 4 1 2 . 5 (M - 1) , 4 4 8 . 4 (M + Cl) ; 旋光度 [α]_D = (+) 1 7 0 . 9 [0 . 0 5 5 , M e O H] .

【 0 3 4 5 】

ステップ - 1 2 : ((2 R , 4 R) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (4 3 m) の調製

テトラヒドロフラン (5 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - N - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (4 3 l) (3 9 4 m g 、 0 . 8 7 6 m m o l) を、スキーム 1 3 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、1 N の重炭酸ナトリウム水溶液 (1 7 . 5 2 m L 、 1 7 . 5 2 m m o l) を塩基として用いて、5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (1 3 b) (3 2 7 m g 、 1 . 3 1 4 m m o l) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、((2 R , 4 R) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) プロピル) - 2

10

20

30

40

50

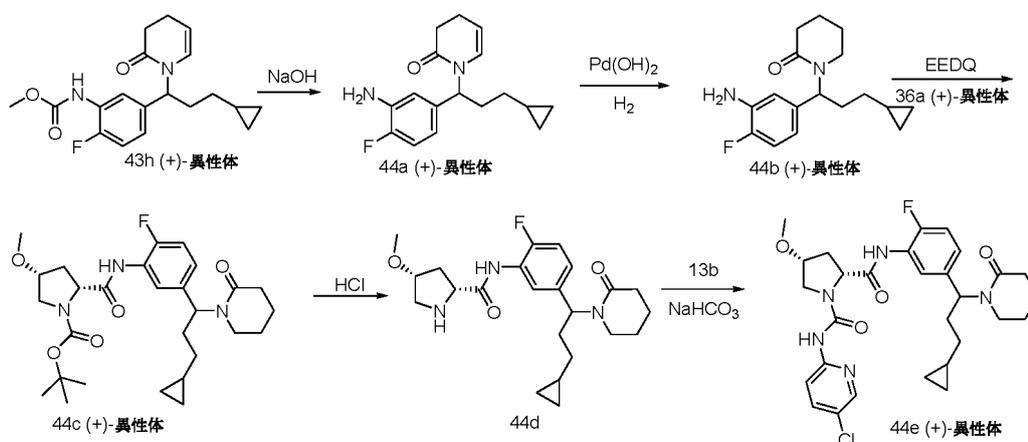
-フルオロフェニル)-4-メトキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(43m)
 (245mg、0.431mmol、収率49.2%)を白色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.55(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.30(dd, J=2.7, 0.7Hz, 1H), 7.90(dd, J=9.0, 0.8Hz, 1H), 7.88-7.78(m, 2H), 7.65(dd, J=7.0, 2.0Hz, 1H), 7.35(ddd, J=8.9, 6.5, 2.0Hz, 1H), 7.24(dd, J=10.5, 8.6Hz, 1H), 7.19-7.12(m, 1H), 6.38(dd, J=9.2, 1.4Hz, 1H), 6.22(td, J=6.7, 1.5Hz, 1H), 6.05(t, J=8.0Hz, 1H), 4.59(dd, J=9.2, 4.0Hz, 1H), 4.12-3.96(m, 1H), 3.83-3.62(m, 2H), 3.22(s, 3H), 2.44-2.30(m, 1H), 2.29-2.04(m, 3H), 1.24-0.91(m, 2H), 0.79-0.61(m, 1H), 0.45-0.29(m, 2H), 0.04--0.09(m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) -126.21; MS (ES+) 568.5, 570.6 (M+1), 590.5, 592 (M+Na), (ES-) 566.5, 568.5 (M-1); 旋光度 [α]_D = (+) 229.54 [0.325, MeOH]; 分析、C₂₉H₃₁ClFN₅O₄の計算値: C, 61.32; H, 5.50; Cl, 6.24; N, 12.33; 実測値: C, 61.06; H, 5.53; Cl, 6.02; N, 12.27

10

【化53】

20

スキーム44



30

【0346】

(2R, 4R)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N2-(5-(+)-3-シクロプロピル-1-(2-オキソピペリジン-1-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(44e)の調製
 ステップ-1: (+)-1-(1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-3,4-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン(44a)の調製
 化合物(44a)を、スキーム43のステップ9に報告されるような手順を用いて、(+)-5-(3-シクロプロピル-1-(2-オキソ-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバミン酸メチル(43h)(4g、11.55mmol)及びNaOH水溶液(19.25mL、115mmol 6N)から調製して、(+)-1-(1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-3,4-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン(44a)(3.22g、11.17mmol、収率97%)をシロップとして得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 6.91(dd, J=11.5, 8.3Hz, 1H), 6.69(dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.44(ddd, J=8.5, 4.4, 2.3Hz, 1H), 6.09(dt, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 5.56(

40

50

dd, $J = 10.1, 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.21 - 5.04 (m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.21 - 0.94 (m, 2H), 0.81 - 0.61 (m, 1H), 0.45 - 0.28 (m, 2H), 0.07 - 0.01 (m, 1H), -0.01 - -0.08 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -136.82; MS (ES+) 289.4 (M+1), 311.4 (M+Na), (ES-) 287.4 (M-1); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 144.4 [0.205, \text{MeOH}]$.

【0347】

ステップ - 2 : (+) - 1 - (1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) ピペリジン - 2 - オン (44b) の調製

化合物 44b を、酢酸エチル (50 mL) 中の水酸化パラジウム (0.779 g、1.11 mmol) を用い、スキーム 13 のステップ 2 に報告されるような反応及び処理手順に従って、(+)-1-(1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-3,4-ジヒドロピリジン-2(1H)-オン (44a) (3.2 g、11.10 mmol) を 1 時間還元させることによって調製し、(+)-1-(1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピル) ピペリジン-2-オン (44b) (2.846 g、9.80 mmol、収率 88%) を淡黄色油として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 6.91 (dd, $J = 11.5, 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.9, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.42 (ddd, $J = 8.4, 4.3, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.68 (dd, $J = 9.3, 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.12 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.63 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.42 (m, 4H), 1.25 - 0.95 (m, 2H), 0.82 - 0.67 (m, 1H), 0.42 - 0.35 (m, 2H), 0.11 - -0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -137.07; MS (ES+) 291.4, 313.4 (M+Na), (ES-) 289.4 (M-1), 325.4 (M+Cl); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 164.0 [0.15, \text{MeOH}]$.

【0348】

ステップ - 3 : 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキシピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸メチル (2R, 4R) - tert - ブチル (44c) の調製

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2-エトキシキノリン-1(2H)-カルボン酸エチル (247 mg、1.0 mmol) を用いて、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (36a) (245 mg、1 mmol)、(+)-1-(1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルプロピル) ピペリジン-2-オン (44b) (290 mg、1.0 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g、0~100% の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) での精製後、(2R, 4R) - tert - ブチル 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキシピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸メチル (44c) (453 mg、0.875 mmol、収率 88%) を無色のシロップとして得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.50 (2s, 1H, 回転異性体), 8.04 - 7.66 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 10.8, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 5.78 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.48 - 4.20 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.59 (dd, $J = 11.1, 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.22 (2s, 3H, 回転異性体), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.50 - 2.04 (m, 2H), 2.01 - 1.79 (m, 4H), 1.77 - 1.56 (m, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.36 (2s, 9H, 回転異性体)

10

20

30

40

50

, 1.29 - 0.98 (m, 2H), 0.85 - 0.64 (m, 1H), 0.47 - 0.30 (m, 2H), 0.14 - 0.08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -127.42, -128.68 回転異性体; MS (ES+) 518.6 (M+1), 540.6 (M+Na), (ES-) 516.5 (M-1), 552.5 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 126.6 [0.15, MeOH].

【0349】

ステップ - 4 : (2R, 4R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキシペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (44d) の調製

化合物 44d を、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような手順に従って、メタノール中 3N の HCl (2.58 mL、7.73 mmol) を使い、(2R, 4R) - tert - ブチル 2 - (5 - (+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキシペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸メチル (44c) (400 mg、0.773 mmol) から調製して、(2R, 4R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキシペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (44d) (351 mg、0.773 mmol、収率 100%) を淡褐色のシロップとして得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 10.51 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 10.6, 8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.1, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.35 (m, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.36 - 3.20 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.39 - 2.18 (m, 3H), 2.06 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.44 (m, 4H), 1.31 - 0.98 (m, 2H), 0.84 - 0.64 (m, 1H), 0.48 - 0.31 (m, 2H), 0.12 - 0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -125.55; MS (ES+) 418.6 (M+1), 440.5 (M+Na), (ES-) 416.5 (M-1), 452.5 (M+Cl).

【0350】

ステップ - 5 : (2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - (+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキシペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (44e) の調製

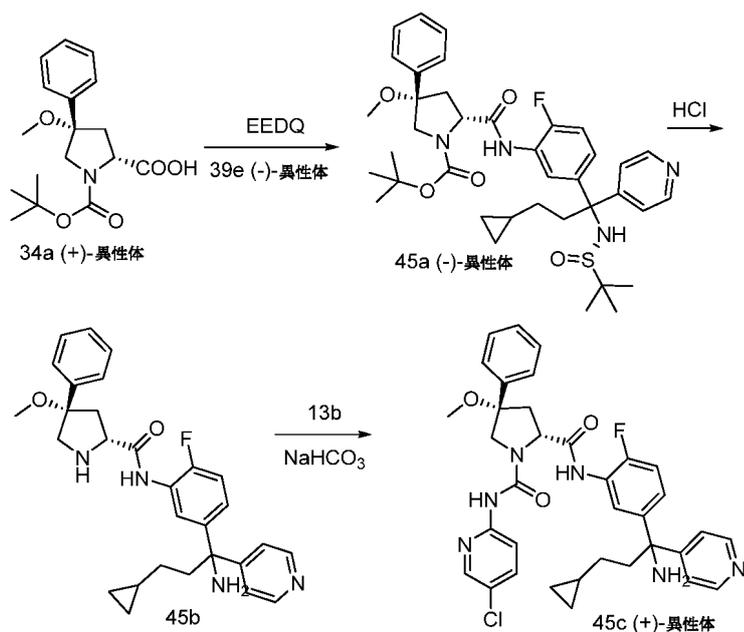
テトラヒドロフラン (50 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキシペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (44d) (340 mg、0.749 mmol) を、スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、1N の重炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL、15.00 mmol) を塩基として使い、5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (280 mg、1.125 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、12 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、純粋な (2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - (+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - オキシペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (44e) (210 mg、0.367 mmol、収率 48.9%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.53 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 10.7, 8.5 Hz, 1H), 7.10 -

6.99 (m, 1H), 5.85 - 5.68 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.83 - 3.65 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.83 - 2.64 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.56 (m, 3H), 1.61 - 1.44 (m, 1H), 1.27 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.64 (m, 1H), 0.47 - 0.30 (m, 2H), 0.10 - 0.07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -127.47; MS (ES+) 572.6 (M+1), 594.5, 596.5 (M+Na), (ES-) 570.5, 572.5 (M-1); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 174.3 [0.21, \text{MeOH}]$.

10

【化54】

スキーム45



20

30

【0351】

(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (45c) の調製

ステップ - 1 : (2R, 4S) - 2 - (5 - ((-) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (45a) の調製

40

2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (123 mg, 0.498 mmol) を用い、スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (34a) (160 mg, 0.498 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (194 mg, 0.498 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 25 g, 0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4S) - 2 - (5 - ((-) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミ

50

ド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (45a) (287 mg、0.414 mmol、収率 83%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.49 (2 s, 1 H, 回転異性体), 8.77 - 8.28 (m, 2 H), 8.04 (m, 1 H), 7.53 - 7.08 (m, 8 H), 5.48 (m, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.41 (s, 2 H), 2.85 (2 s, 3 H, 回転異性体), 2.78 - 2.35 (m, 3 H), 1.33 (2 s, 9 H, 回転異性体), 1.15 (m, 10 H), 1.02 - 0.82 (m, 2 H), 0.64 (m, 1 H), 0.36 (m, 2 H), 0.04 - 0.15 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -128.09, -129.50 回転異性体; MS (ES+) 693.7 (M+1), 715.7 (M+Na), (ES-) 691.7 (M-1), 727.7 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (-) 8.0 [0.075, MeOH].

10

【0352】

ステップ - 2 : (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (45b) の調製

メタノール HCl (2.694 mL、8.08 mmol) 中の (2R, 4S) - 2 - (5 - ((-) - 3 - シクロプロピル - 1 - (S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (45a) (280 mg、0.404 mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (45b) (227 mg、0.404 mmol、収率 100%) 塩酸塩を得て、これをそのまま次のステップで使用した。MS (ES+) 489.5 (M+1), (ES-) 487.4 (M-1), 523.5 (M+Cl).

20

【0353】

ステップ - 3 : (2R, 4S) - N₂ - (5 - (+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (45c) の調製

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、1N の重炭酸ナトリウム水溶液 (8.08 mL、8.08 mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (45b) (111 mg、0.444 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルボン酸フェニル (13b) (227 mg、0.404 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4S) - N₂ - (5 - (+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (45c) (50 mg、0.078 mmol、収率 19.24%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.46 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 8.59 - 8.36 (m, 2 H), 8.31 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.97 - 7.88 (m, 2 H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 4.2 Hz, 4 H), 7.40 - 7.32 (m, 3 H), 7.21 - 7.09 (m, 2 H), 4.65 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 4.23 (d, J = 10.8 Hz, 1 H)

30

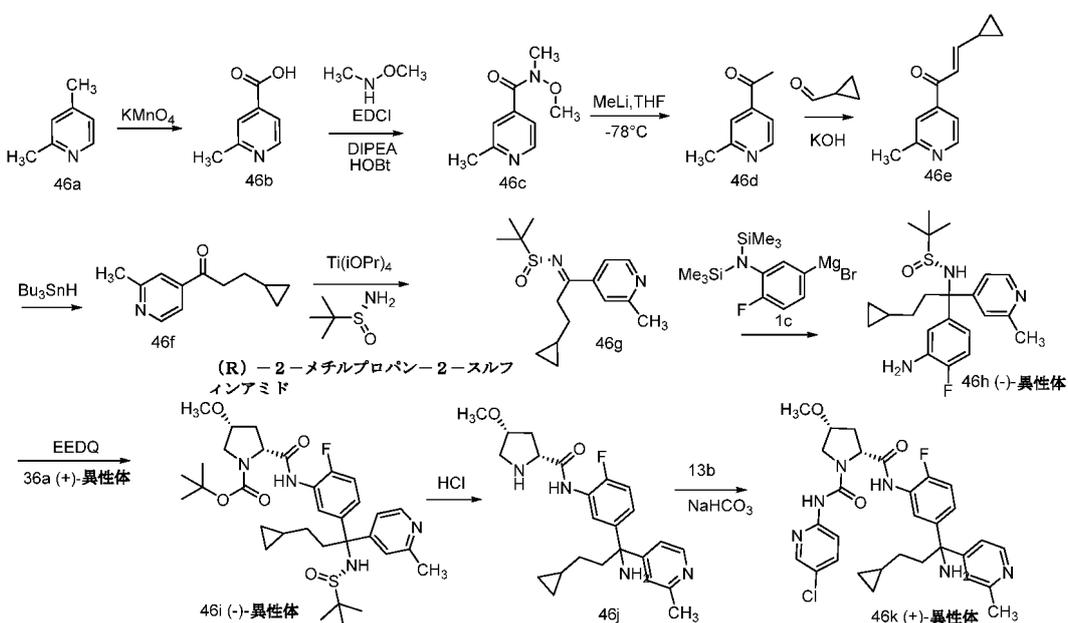
40

50

, 3.90 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.12 - 0.94 (m, 2H), 0.73 - 0.54 (m, 1H), 0.43 - 0.27 (m, 2H), 0.01 - 0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -128.48; MS (ES+) 643.6, 645.7 (M+1), (ES-) 641.6, 643.6 (M-1); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 99.23$ [0.26, MeOH].

【化55】

スキーム46



10

20

【0354】

(2R, 4R)-N2-(5-(+)-1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(46k)の調製

30

ステップ-1: 2-メチル-イソニコチン酸(46b)の調製

水(1000 mL)中の2,4-ジメチル-ピリジン(46a)(100 g、933.245 mmol)の溶液に、過マンガン酸カリウム(294.97 g、1866.489 mmol)を2時間にわたって少量ずつ添加した。結果として得られた反応混合物を80で12時間加熱した。反応混合物を室温まで冷まし、セライト床を通して濾過し、濾液を、50で、250 mLの体積まで減圧下において濃縮した。得られた溶液を0まで冷却し、1 NのHCl(0~5の温度)を用いてpHを3に調節した。得られた固体を濾過で収集し、冷水で洗浄し、乾燥させて、2-メチルイソニコチン酸(46b)(2.3 g、収率: 17.42%)を得た。 ^1H NMR(D₂O) 8.52 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 2H), 2.69 (s, 3H); MS(+) 138.1 (M+1).

40

【0355】

ステップ-2: N-メトキシ-N,2-ジメチルイソニコチンアミド(46c)の調製

N,N-ジメチルホルムアミド(180 mL)中の2-メチルイソニコチン酸(46b)(17.8 g、129.798 mmol)の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(67.105 g、519.192 mmol)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリド(EDCI、40.299 g、259.596 mmol)、及びヒドロキシベンズトリアゾール(HOBt、39.753 g、259.596 mmol)を室温で添加した。結果として得られた反応混合物を室温

50

で0.5時間攪拌し、その後、N, Oジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド(13.8g、141, 497mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、水(500mL)で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した(5回×500mL)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、N-メトキシ-N, 2-ジメチルイソニコチンアミド(46c)(23g、収率98.4%)を赤色がかった濃厚な固体として得た。¹H NMR(CDCl₃) 8.29-8.27(s, 1H), 7.08-7.01(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.07(s, 3H), 2.32(s, 3H); MS(ES+) 181.1(M+1).

【0356】

ステップ-3: 1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタノン(46d)の調製

THF(520mL)中のN-メトキシ-N, 2-ジメチルイソニコチンアミド(46c)(26g、144.281mmol)の攪拌溶液に、-78の窒素雰囲気下、MeLi(6.342g、288.562mmol、THF中1Mの溶液)を添加した。反応混合物を1時間かけて室温まで温め、0の飽和NH₄Cl溶液で反応停止させた。結果として得られた反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタノン(46d)(11g、収率56.4%)を赤色がかった濃厚な液体として得た。¹H NMR(CDCl₃) 8.61-8.59(d, 1H), 7.51-7.45(d, 1H), 7.45-7.44(m, 1H), 4.05-4.02(s, 3H); MS(ES+) 136.1(M+1).

【0357】

ステップ-4: 3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロパン-2-オン(46e)の調製

化合物46eを、スキーム31のステップ1に報告されるような手順に従って、1-(2-メチルピリジン-4-イル)エタノン(46d)(11g、81.383mmol)から調製して、カラムクロマトグラフィーでの精製後、3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロパン-2-オン(46e)(4.5g、収率29.5%)を赤色がかった液体として得た。MS(ES+) 188.1(M+1).

【0358】

ステップ-5: 3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロパン-1-オン(46f)の調製

化合物46fを、スキーム31のステップ2に報告されている手順に従って、3-シクロプロピル-1-ピリジン-4-イル-プロペノン(46e)(8g、42.726mmol)から調製して、カラムクロマトグラフィーでの精製後、3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロパン-1-オン(46f)(5.5g、収率68.1%)を黄色の液体として得た。¹H NMR(CDCl₃) 8.61-8.59(d, 1H), 7.53-7.48(m, 1H), 7.46-7.20(m, 1H), 3.02-2.97(m, 2H), 2.58(s, 3H), 1.60-1.53(m, 2H), 0.85-0.71(m, 1H), 0.71-0.67(m, 2H), 0.42-0.37(m, 2H); MS(ES+) 190.2(M+1).

【0359】

ステップ-6: (R)-N-(3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(46g)の調製

化合物46gを、スキーム31のステップ3に報告されるような手順に従って、3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロパン-1-オン(46f)(5.5g、29.062mmol)及びR-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(4.209g、34.729mmol)から調製して、カラムクロマトグラフィーでの精製後、(R)-N-(3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(46g)(7g、収率82

10

20

30

40

50

. 44%)を黄色の液体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 8.59 - 8.49 (m, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 2H), 3.32 - 2.98 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.54 - 1.49 (m, 2H), 1.42 - 1.13 (m, 9H), 0.85 - 0.71 (m, 1H), 0.71 - 0.67 (m, 2H), 0.42 - 0.37 (m, 2H); MS (ES+) 293.2 (M+1).

【0360】

ステップ - 7: (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (46h) の調製

化合物 46h を、スキーム 31 のステップ 4 に報告されるような手順に従って、(R) - N - (3 - シクロプロピル - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (46g) (5.5g、29.062mmol) 及び R - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (2g、6.839mmol)、ならびに新しく調製した (3 - (ビス(トリメチルシリル)アミノ) - 4 - フルオロフェニル) マグネシウムブロミド (1c) (19.10mL、15.28mmol) から調製して、カラムクロマトグラフィーでの精製後、(R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (46h) (0.8g、収率 29.0%) を赤色がかった濃厚な液体として得た。¹H NMR (DMSO - d₆)

8.36 - 8.34 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 - 7.10 (d, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 5.38 - 5.32 (s, 1H), 5.17 - 5.11 (s, 2H), 2.58 - 2.45 (s, 3H), 2.05 - 2.01 (m, 2H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.28 - 1.10 (m, 9H), 0.67 - 0.45 (m, 1H), 0.39 - 0.37 (m, 2H), 0.03 - 0.00 (m, 2H); MS (ES+) 404.3 (M+1); 旋光度 [α]_D = (-) 55.0 [0.28, MeOH]

【0361】

ステップ - 8: (2R, 4R) - 2 - (5 - ((-) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (46i) の調製

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (247mg、1.0mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (36a) (245mg、1.0mmol)、テトラヒドロフラン (50mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (46h) (404mg、1.0mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、(2R, 4R) - 2 - (5 - ((-) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (46i) (485mg、0.769mmol、収率 77%) を無色の固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) 9.47 (2s, 1H, 回転異性体), 8.33 (d, J = 5.4Hz, 1H), 8.09 - 7.77 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 5.3, 1.7Hz, 1H), 5.41 (2s, 1H, 回転異性体), 4.46 - 4.16 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 9.1, 4.1Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.0, 5.4Hz, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 4H), 2.01 - 1.84 (m, 1H), 1.33 (2s, 9H, 回転異性体),

1.14 (m, 10H), 0.90 (m, 2H), 0.71 - 0.54 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 2H), -0.00 - -0.17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.87 (q, J = 8.1, 7.2 Hz), -128.88 回転異性体; MS (ES+) 631.7 (M+1), 653.7 (M+Na), (ES-) 629.6 (M-1); 旋光度 [α]_D = (-) 50.2 [0.175, MeOH].

【0362】

ステップ-9: (2R, 4R)-N-(5-(1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド(46j)の調製

10

3NのメタノールHCl(5.020mL、15.06mmol)中の(2R, 4R)-2-(5-(1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(46i)(475mg、0.753mmol)を反応させた後、スキーム4のステップ6に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4R)-N-(5-(1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド(46j)(376mg、0.753mmol、収率100%)塩酸塩を灰白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.69 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.76 (s, 3H), 9.55 (bs, 1H), 8.90 - 8.67 (m, 2H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.76 - 7.62 (m, 1H), 7.53 - 7.28 (m, 2H), 4.61 - 4.43 (m, 1H), 4.22 - 3.98 (m, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.66 - 2.50 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 1H), 1.34 - 1.15 (m, 1H), 1.16 - 0.94 (m, 1H), 0.79 - 0.60 (m, 1H), 0.46 - 0.33 (m, 2H), 0.10 - 0.00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -122.19; MS (ES+) 427.5 (M+1), (ES-) 425.5 (M-1), 461.4 (M+Cl).

20

30

【0363】

ステップ-10: ((2R, 4R)-N₂-(5-(1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-N₁-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(46k)の調製

スキーム13のステップ3に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウム(14.82mL、14.82mmol、1N水溶液)を塩基として用い、得られたテトラヒドロフラン(55mL)中の(2R, 4R)-N-(5-(1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド(46j)(370mg、0.741mmol)を5-クロロピリジン-2-イルカルバミン酸フェニル(13b)(203mg、0.815mmol)と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、((2R, 4R)-N₂-(5-(1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(2-メチルピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-N₁-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(46k)(190mg、0.327mmol、収率44.1%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 2H), 7.95 - 7.82 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 4.57 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 4

40

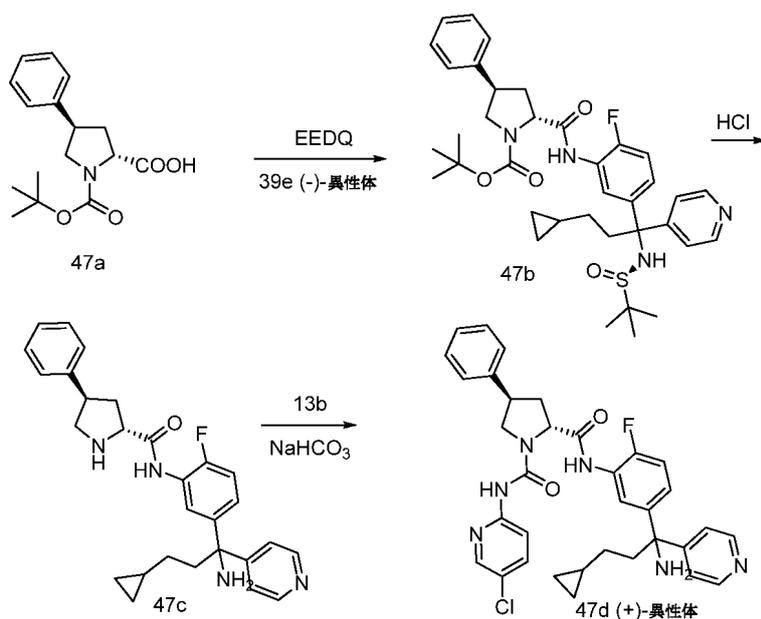
50

. 11 - 3.97 (m, 1H), 3.85 - 3.63 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 2H), 2.24 - 2.03 (m, 3H), 1.11 - 0.93 (m, 2H), 0.73 - 0.51 (m, 1H), 0.41 - 0.25 (m, 2H), -0.02 - -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -128.45; MS (ES+) 581.6, 583.6 (M+1), 603.6 (M+Na), 579.5 (M-1), 615.5, 617.5 (M+Cl); 旋光度 $[\alpha]_D = (+)92.12$ [0.33, MeOH]; 分析、 $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 60.60; H, 6.02; N, 14.13; 実測値: C, 60.90; H, 6.00; N, 14.17.

10

【化56】

スキーム47



20

【0364】

30

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - フェニルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (47d) の調製

ステップ - 1: (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (47b) の調製

スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (195 mg、0.789 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 (47a) (230 mg、0.789 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (308 mg、0.789 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (47b) (255 mg、0.385 mmol、収率 48.7%) を透明な油として得た。MS (ES+) 663.7 (M+1).

40

【0365】

50

ステップ - 2 : (2 R , 4 R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (4 7 c) の調製

ジオキササン中 4 N の HCl (1 . 2 8 2 m L , 3 . 8 5 m m o l) を用いて、メタノール (1 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - フェニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4 7 b) (2 5 5 m g , 0 . 3 8 5 m m o l) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2 R , 4 R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (4 7 c) (9 5 m g , 0 . 2 0 7 m m o l , 収率 5 3 . 9 %) を透明の油として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 0 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 6 5 - 8 . 5 7 (m , 1 H) , 8 . 5 4 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 7 . 4 1 - 7 . 3 0 (m , 4 H) , 7 . 3 0 - 7 . 2 1 (m , 3 H) , 7 . 1 2 - 6 . 9 5 (m , 2 H) , 4 . 1 5 (d d , J = 9 . 8 , 2 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 6 - 3 . 4 4 (m , 1 H) , 3 . 4 2 - 3 . 2 5 (m , 1 H) , 3 . 1 7 (t , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 2 . 6 7 - 2 . 5 2 (m , 4 H) , 2 . 4 2 - 2 . 3 0 (m , 3 H) , 1 . 2 9 - 1 . 0 3 (m , 2 H) , 0 . 8 0 - 0 . 5 9 (m , 1 H) , 0 . 5 3 - 0 . 3 4 (m , 2 H) , - 0 . 0 0 (m , 2 H) ; ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z , C D C l ₃) - 1 3 2 . 9 4 ; MS (ES +) 4 5 9 . 4 (M + 1) .

10

20

【 0 3 6 6 】

ステップ - 3 : (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - フェニルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (4 7 d) の調製

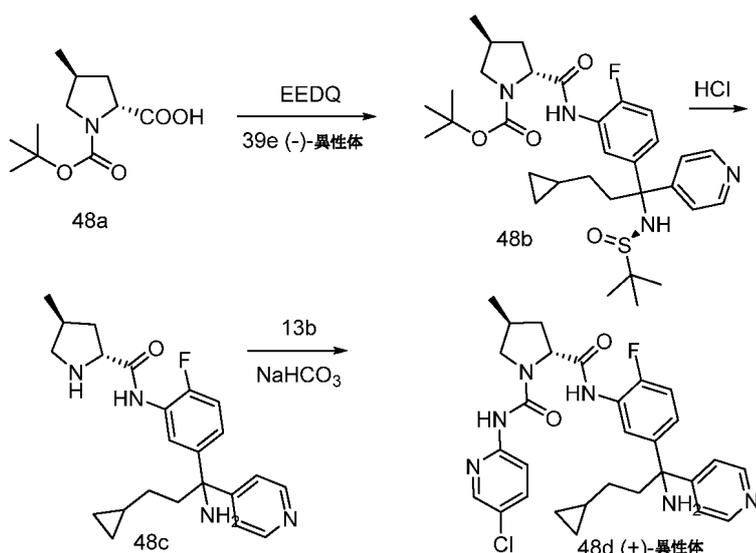
スキーム 1 3 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、炭酸カリウム (7 1 . 6 m g , 0 . 5 1 8 m m o l) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - フェニルピロリジン - 2 - カルボキサミド (4 7 c) (9 5 m g , 0 . 2 0 7 m m o l) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (1 3 b) (4 6 . 4 m g , 0 . 1 8 6 m m o l) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、1 2 g、0 ~ 5 0 % の、クロロホルム中の CMA 8 0 で溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - フェニルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (4 7 d) (6 8 m g , 0 . 1 1 1 m m o l , 収率 5 3 . 5 %) 遊離塩基を白色固体として得て、これを、HCl (MeOH 中 3 N、3 m L) を用いて塩酸塩 (7 2 m g , 0 . 1 0 5 m m o l , 収率 5 0 . 7 %) に変換した。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1 0 . 2 3 - 1 0 . 1 3 (m , 1 H) , 9 . 7 9 (s , 3 H) , 9 . 2 6 (s , 1 H) , 9 . 0 1 - 8 . 8 8 (m , 2 H) , 8 . 3 0 (d d , J = 2 . 6 , 0 . 8 H z , 1 H) , 8 . 1 0 (d d , J = 7 . 2 , 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 9 7 - 7 . 7 7 (m , 4 H) , 7 . 4 6 - 7 . 1 9 (m , 7 H) , 4 . 9 5 - 4 . 7 6 (m , 1 H) , 4 . 2 8 - 4 . 0 2 (m , 1 H) , 3 . 6 3 - 3 . 5 8 (m , 1 H) , 2 . 6 2 - 2 . 5 3 (m , 2 H) , 2 . 3 2 (t d , J = 1 5 . 7 , 1 2 . 5 , 6 . 1 H z , 3 H) , 1 . 3 1 - 1 . 0 0 (m , 2 H) , 0 . 6 9 (m , 1 H) , 0 . 4 8 - 0 . 3 1 (m , 2 H) , 0 . 0 9 - 0 . 0 1 (m , 2 H) ; ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z , D M S O) - 1 2 3 . 8 8 ; MS (ES +) 6 1 3 . 5 (M + 1) ; 旋光度 [α]_D = (+) 1 0 1 . 4 [0 . 2 8 , MeOH] .

30

40

【化57】

スキーム48



10

【0367】

(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (48d) の調製

ステップ - 1 : (2R, 4S) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (48b) の調製

スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (156 mg、0.632 mmol) を用いて、(2R, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (48a) (145 mg、0.632 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (246 mg、0.632 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 60% の、ヘキサン中の EtOAc で溶出) での精製後、2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸エチル (2R, 4S) - tert - ブチル (48b) (248 mg、0.413 mmol、収率 65.3%) を透明の油として得た。MS (ES+) 601.7 (M+1)。

【0368】

ステップ - 2 : (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (48c) の調製

ジオキササン中 4N の HCl (1.365 mL、4.09 mmol) を用いて、メタノール (10 mL) 中の (2R, 4S) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (48b) (246 mg、0.409 mmol) を反応させた後、スキーム4のステップ6に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フ

20

30

40

50

ルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (48c) (100 mg、0.252 mmol、収率61.6%)を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 10.22 (s, 1H), 8.61 - 8.44 (m, 3H), 7.43 - 7.25 (m, 3H), 7.13 - 6.91 (m, 2H), 4.13 - 4.01 (m, 1H), 3.31 - 3.13 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.96 - 1.76 (m, 1H), 1.27 - 0.95 (m, 6H), 0.80 - 0.71 (m, 1H), 0.71 - 0.60 (m, 1H), 0.54 - 0.31 (m, 2H), 0.00 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) -132.78; MS (ES+) 551.5 (M+1).

【0369】

ステップ - 3 : (2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (48d) の調製

スキーム13のステップ3に報告されるような手順に従って、炭酸カリウム (71.6 mg、0.518 mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (48c) (95 mg、0.207 mmol) を5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (46.4 mg、0.186 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、0 ~ 50% の、クロロホルム中のCMA 80で溶出) での精製後、(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (48d) (68 mg、0.111 mmol、収率53.5%) 遊離塩基を白色固体として得て、これを、HCl (MeOH中3N、3 mL) を用いて塩酸塩 (72 mg、0.105 mmol、収率50.7%) に変換した。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.23 - 10.13 (m, 1H), 9.79 (s, 3H), 9.26 (s, 1H), 9.01 - 8.88 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.97 - 7.77 (m, 4H), 7.46 - 7.19 (m, 7H), 4.95 - 4.76 (m, 1H), 4.28 - 4.02 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.32 (td, J = 15.7, 12.5, 6.1 Hz, 3H), 1.31 - 1.00 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.48 - 0.31 (m, 2H), 0.09 - 0.01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -123.88; MS (ES+) 613.5 (M+1); 旋光度 [α]_D = (+) 144.4 [0.29, MeOH].

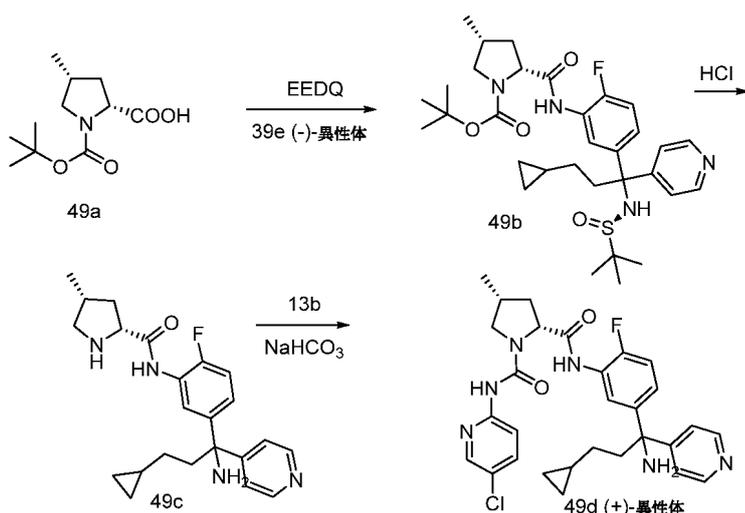
10

20

30

【化58】

スキーム49



10

【0370】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (49d) の調製

20

ステップ - 1 : (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (49b) の調製

スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (97 mg、0.393 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (49a) (90 mg、0.393 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (153 mg、0.393 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (49b) 粗製物 (160 mg、67.8%) を得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用した。MS (ES+) 601.7 (M+1)。

30

【0371】

ステップ - 2 : (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (49c) の調製

40

ジオキサン中4NのHCl (0.888 mL、2.66 mmol) を用いて、メタノール (10 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (49b) (160 mg、0.266 mmol) を反応させた後、スキーム4のステップ6に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (49c) 粗製物 (66 mg、収率62.5%) を得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用し

50

た。MS (ES+) 419.4 (M+Na) .

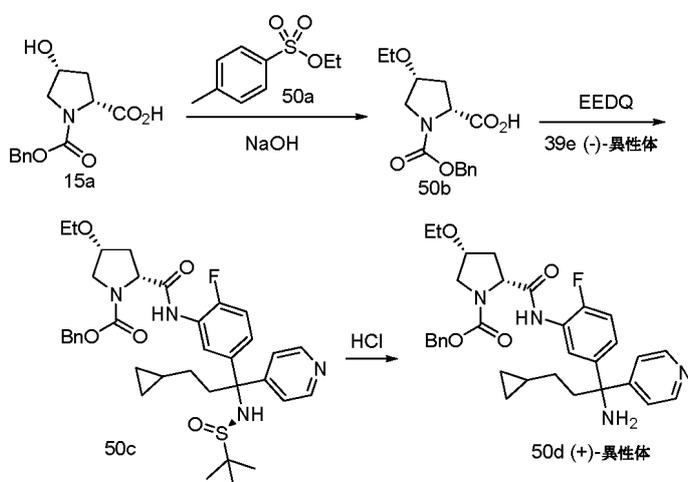
【0372】

ステップ - 3 : (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (49d) の精製

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、炭酸カリウム (57.5 mg、0.416 mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (49c) (66 mg、0.166 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (37.3 mg、0.150 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、0 ~ 50% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (49d) 遊離塩基を白色固体として得て、これを、HCl (MeOH 中 3 N、3 mL) を用いて塩酸塩 (12 mg、0.019 mmol、収率 11.55%) に変換した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.99 (s, 1H), 9.38 (s, 3H), 9.14 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.28 (dd, J = 2.6, 0.9 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.68 (m, 2H), 7.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 3.10 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 2.67 - 2.20 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.30 - 1.08 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) -124.26; MS (ES+) 551.5 (M+1); 旋光度 [α]_D = (+) 130.9 [0.055, MeOH].

【化 59】

スキーム 50



【0373】

(2R, 4R) - 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルボモイル) - 4 - エトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (50d) の調製

ステップ - 1 : (2R, 4R) - 1 - (ベンジロキシカルボニル) - 4 - エトキシピロ

リジン - 2 - カルボン酸 (50b) の調製

THF (20 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (15a) (1.14 g, 4.30 mmol) の溶液に、THF (2 mL) 中の 4 - メチルベンゼンスルホン酸エチル (50a) (1.721 g, 8.60 mmol) の溶液を添加し、続いて NaOH (0.688 g, 17.19 mmol) 及び水 (5 mL) を添加した。結果として得られた混合物を、一晚かけて 55 に加熱し、真空中で乾燥するまで濃縮した。残渣を水 (10 mL) 中に溶解させ、ジクロロメタン (3回 x 25 mL) で洗浄し、HCl (1.5 N) で pH 2 に酸性化した。反応混合物をジクロロメタン (3回 x 25 mL) で洗浄し、有機層を組み合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 20% の、クロロホルム中の MeOH で溶出) で精製して、(2R, 4R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - エトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (50b) (301 mg, 1.026 mmol, 収率 23.88%) を透明な油として得た。MS (ES+) 316.3 (M+Na)。

10

【0374】

ステップ - 2 : (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - エトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (50c) の調製

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (253 mg, 1.023 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - エトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (50b) (300 mg, 1.023 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (398 mg, 1.023 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - エトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (50c) (240 mg, 0.361 mmol, 収率 35.3%) を透明な油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.51 (d, J = 24.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 5H), 7.27 - 7.07 (m, 5H), 5.52 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 21.2, 3.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.13 (s, 11H), 1.04 - 0.94 (m, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.62 (s, 1H), 0.34 (s, 2H), -0.08 (s, 2H); MS (ES+) 665.5 (M+1)。

20

30

【0375】

ステップ - 3 : (2R, 4R) - 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - エトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (50d)

メタノール中 3N の HCl (0.15 mL, 0.451 mmol) を用いて、メタノール (5 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - エトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (50c) (50 mg, 0.075 mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4R) - 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - エトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (50

40

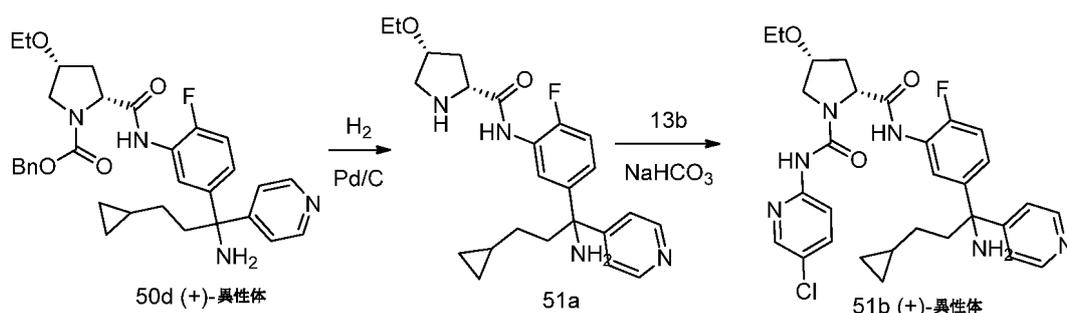
50

d) (24 mg、0.043 mmol、収率56.9%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.73 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 9.64 - 9.53 (m, 6H), 8.82 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.99 - 7.82 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.12 (m, 3H), 5.15 - 4.97 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.27 - 1.04 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.69 (m, 1H), 0.39 (m, 2H), 0.08 - 0.00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -124.55; MS (ES+) 561.5 (M+1); 559.5 (M-1); 分析、C₃₂H₃₇FN₄O₄·2HCl·2H₂Oの計算値：C, 57.40; H, 6.47; N, 8.37; 実測値：C, 57.37; H, 6.25; N, 8.32; 旋光度 [α]_D = (+) 43.6 [0.165, MeOH].

【化60】

10

スキーム51



20

【0376】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - エトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (51b) の調製

ステップ - 1 : (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - エトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (51a) の調製

30

スキーム13のステップ2に報告されるような手順に従って、パラジウム炭素10% (15.21 mg、0.086 mmol) を触媒として用い、メタノール (5 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - エトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (50d) (190 mg、0.286 mmol) を水素化によって脱ベンジルすることで、(2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - エトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (51a) (105 mg、0.198 mmol、収率69.2%) を得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用した。MS (ES+) 531.4 (M+1).

40

【0377】

ステップ - 2 : (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - エトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (51b) の調製

スキーム13のステップ3に報告されるような手順に従って、炭酸カリウム (68.4 mg、0.495 mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イ

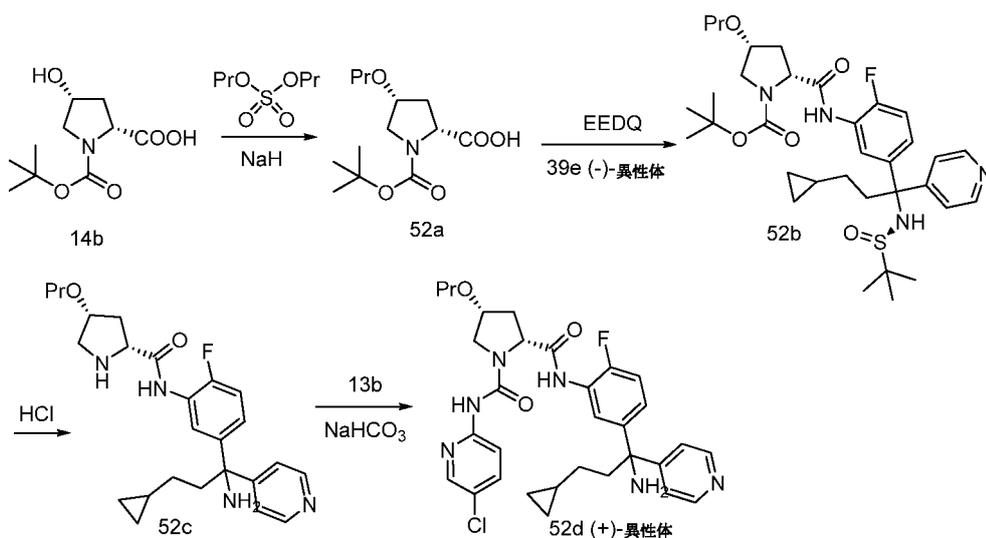
50

ル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-4-エトキシピロリジン-2-カルボキサミド(51a)(105mg、0.198mmol)を5-クロロピリジン-2-イルカルバミン酸フェニル(13b)(49.2mg、0.198mmol)を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、0~50%の、クロロホルム中のCMA 80で溶出)での精製後、(2R,4R)-N2-(5-(+)-1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-エトキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(51b)遊離塩基を白色固体として得て、これを、HCl(MeOH中3N、3mL)を用いて塩酸塩(60mg、0.092mmol、収率46.4%)に変換した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.74(s, 4H), 9.71-9.68(m, 1H), 9.28(s, 1H), 8.97-8.86(m, 2H), 8.30(dd, J=2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.96(dd, J=7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.90-7.80(m, 4H), 7.39(dd, J=10.4, 8.7 Hz, 1H), 7.26(dd, J=8.7, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 4.61(dd, J=8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.13(p, J=4.9 Hz, 1H), 3.79(dd, J=10.7, 5.3 Hz, 1H), 3.64(dd, J=10.7, 3.8 Hz, 1H), 3.46-3.35(m, 2H), 2.65-2.48(m, 2H), 2.40(dd, J=14.0, 9.0, 5.1 Hz, 1H), 2.07-1.98(m, 1H), 1.34-1.15(m, 1H), 1.14-1.02(m, 1H), 1.01(t, J=7.0 Hz, 3H), 0.76-0.59(m, 1H), 0.45-0.31(m, 2H), 0.07-0.00(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) -124.72; 旋光度[α]_D=(+)7.209[0.54, MeOH]; 分析、C₃₀H₃₄ClFN₆O₃·3HCl·1.5H₂Oの計算値:C, 50.22; H, 5.62; Cl, 19.77; N, 11.71; 実測値:C, 50.55; H, 5.63; Cl, 19.51; N, 11.49.

10

20

スキーム52



30

40

【0378】

(2R,4R)-N2-(5-(+)-1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-プロポキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(52d)の調製
ステップ-1:(2R,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-プロポキシピロリジン-2-カルボン酸(52a)の調製

スキーム15、ステップ1に報告されるような手順に従って、NaH(油中60%の分

50

散) (32.5 g、813 mmol) を塩基として用い、硫酸ジイソプロピル (33.4 mL、203 mmol) で (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (14b) (30.5 g、132 mmol) をアルキル化することで、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - プロポキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (52a) (23 g、84 mmol、収率 63.7%) を透明な油として得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 12.41 (s, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.62 - 3.44 (m, 1H), 3.37 - 3.22 (m, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.43 - 2.21 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.56 - 1.23 (m, 11H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ES -) 272.3 (M - 1).

10

【0379】

ステップ - 2 : (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - プロポキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (52b) の調製

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (18.09 g、73.2 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - プロポキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (52a) (20 g、73.0 mmol)、テトラヒドロフラン (300 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (26.5 g、68.1 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - プロポキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (52b) (43 g、66.7 mmol、収率 98%) を得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用した。MS (ES +) 667.7 (M + Na).

20

30

【0380】

ステップ - 3 : (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (52c) の調製

ジオキサン中 4N の HCl (133 mL、533 mmol) を用いて、メタノール (600 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - プロポキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (52b) (43 g、66.7 mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (52c) (24.5 g、55.6 mmol、収率 83%) を黄色油として得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用した。MS (ES +) 441.6 (M + 1).

40

【0381】

ステップ - 4 : (2R, 4R) - N₂ - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピロリジン - 2 - イル) - 4 - プロポキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (52d) の調製

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウム (28.0 g、334 mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (550 mL) 中の (

50

カルバモイル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (53b) の調製

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (221mg、0.896mmol) を用いて、(R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボン酸 (53a) (225mg、0.896mmol)、テトラヒドロフラン (10mL) 中の (R) - N - () - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (349mg、0.896mmol) を反応させることで、2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (53b) を得て、これをそのまま次のステップで使用した。MS (ES+) 623.6 (M+1)

【0383】

ステップ - 2 : (R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド (53c) の調製

ジオキサン中 4N の HCl (1.301mL、3.9mmol) を用いて、メタノール (10mL) 中の 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (53b) (243mg、0.39mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド (53c) を得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用した。MS (ES+) 441.4 (M+Na)

【0384】

ステップ - 3 : (R) - N₂ - (5 - () - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (53d) の調製

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、炭酸カリウム (74.3mg、0.538mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (10mL) 中の (R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド (53c) (90mg、0.215mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (48.1mg、0.194mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12g、0~50% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(R) - N₂ - (5 - () - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (53d) 遊離塩基を白色固体として得て、これを、HCl (MeOH 中 3N、3mL) を用いて塩酸塩に変換し、化合物 53d (16mg、0.025mmol、収率 11.52%) 塩酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 10.24 - 10.15 (m, 1H), 9.61 (s, 3H), 9.51 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.8Hz, 2H), 8.32 (dd, J = 2.1, 1.3Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.3, 2.5Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.7, 1.1Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.5Hz, 2H), 7.4

10

20

30

40

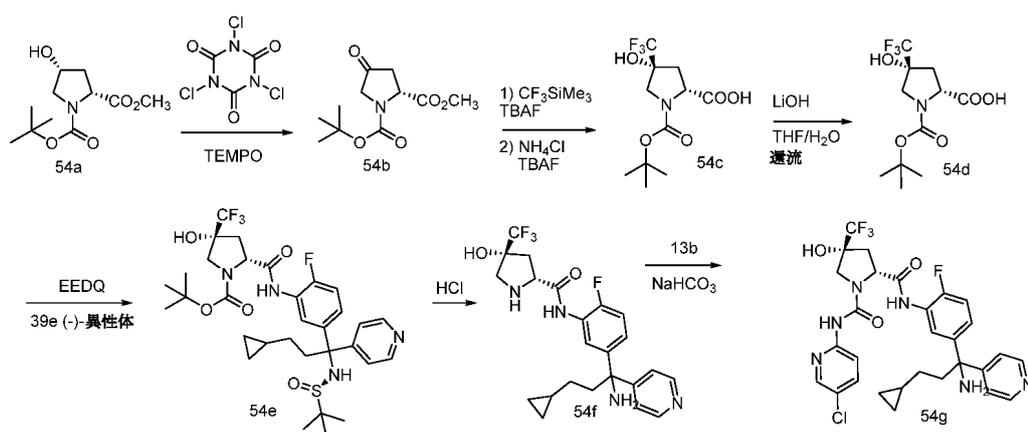
50

0 (dd, J = 10.4, 8.8 Hz, 1H), 7.22 (q, J = 5.4, 4.6 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 4.11 (dq, J = 26.3, 12.5 Hz, 2H), 3.05 - 2.78 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.81 - 0.55 (m, 1H), 0.47 - 0.31 (m, 2H), 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -97.03, -123.95; MS (ES+) 573.4 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 72.3$ [0.155, MeOH]; 分析、 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の計算値: C, 44.55; H, 4.81; N, 11.13; 実測値: C, 44.49; H, 4.92; N, 11.07

10

【化63】

スキーム54



20

【0385】

(2R, 4R) - N2 - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (54g) の調製

30

ステップ - 1: 2 - メチル 4 - オキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 (R) - 1 - tert - ブチル (54b) の調製

スキーム29のステップ1に報告されるような手順に従って、トリクロロイソシアヌル酸 (9.45 g、40.7 mmol) 及び TEMPO (0.303 g、1.937 mmol) を用い、無水 DCM (50 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (54a) (9.5 g、38.7 mmol) を酸化させることで、2 - メチル 4 - オキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 (R) - 1 - tert - ブチル (54b) (9.197 g、収率98%) を黄色油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 4.70 - 4.56 (m, 1H), 3.91 - 3.75 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.19 - 3.01 (m, 1H), 2.67 - 2.50 (m, 1H), 1.39 (2s, 9H, 回転異性体)。

40

【0386】

ステップ - 2: (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (54c) の調製

THF (100 mL) 中の 2 - メチル 4 - オキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 (R) - 1 - tert - ブチル (54b) (3.5 g、14.39 mmol) の溶液を 0 に冷却し、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (2.189 g、15.40 mmol)、TBAF (0.113 g、0.432 mmol) を添加し、室温で夜通し攪拌した。反応物を、飽和 NH_4Cl (75 mL) 水溶液で反応停止させ、20分間攪拌し、フッ化テトラブチルアンモニウム (6.02 g、23.02 mmol) を添加し、室温で3

50

時間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機相を、水、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥するまで濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 40% の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) で精製して、(2R, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (54c) (2.818 g、9.0 mmol、収率 62.5%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 6.59 (s, 1H), 4.70 - 4.38 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 3H, 回転異性体), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 1.47 - 1.27 (m, 9H, 回転異性体); MS (ES+) 336.3 (M + Na).

10

【0387】

ステップ - 3: (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (54d) の調製

THF / H₂O 中の (2R, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (54c) (850 mg、2.71 mmol) の溶液 (1:1, 20 mL) に、水酸化リチウム (325 mg、13.57 mmol) を添加し、還流させながら 1 時間加熱した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (54d) (842 mg、2.81 mmol、収率 104%) を得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用した。MS (ES-), 298.3 (M - 1).

20

【0388】

ステップ - 4: (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (54e) の調製

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (695 mg、2.82 mmol) を用いて、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (54d) (842 mg、2.82 mmol), (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (850 mg、2.71 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (54e) (420 mg、収率 23.08%) を得た。MS (E+), 693.4 (M + 23).

30

【0389】

ステップ - 5: (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (54f) の調製

ジオキサン中 4N の HCl (1.565 mL、6.26 mmol) を用いて、エタノール (20 mL) 中の (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (54e) (420 mg、0.626 mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジ

40

50

ン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (54f) (113mg、収率38.7%)を得た。MS (E+), 467.4 (M+1)。

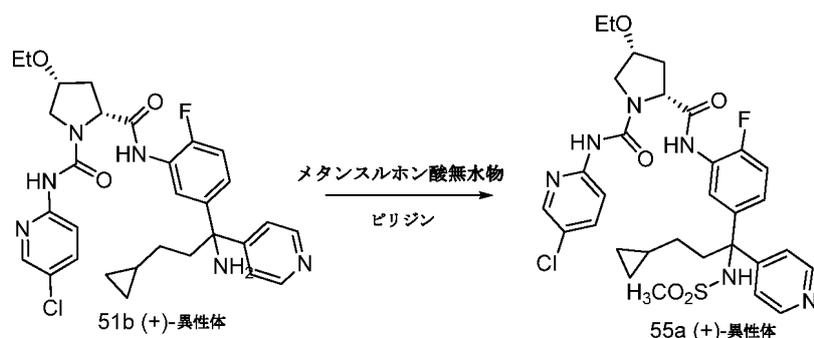
【0390】

ステップ - 6 : (2R, 4R) - N2 - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (54g) の精製

スキーム13のステップ3に報告されるような手順に従って、炭酸カリウム (100mg、727mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (10mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (54f) (113mg、242mmol) を5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (60.2mg、242mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12g、0~50%のクロロホルム中のCMA 80で溶出)、続いて逆相カラムクロマトグラフィー (C-18カラム、0~100%の、水中のMeOH) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (54g) を遊離塩基として得て、これを、HCl (MeOH中3N、2mL) を用いてHClに変換し、化合物54g塩酸塩 (42mg、収率28%) を白色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 10.00 (s, 1H), 9.69 (s, 3H), 9.46 (s, 1H), 9.00 - 8.79 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 2.4, 1.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.92 - 7.74 (m, 4H), 7.39 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.04 (m, 2H), 4.84 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.67 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, DMSO) -75.03, -80.20, -124.32. MS (ES+): 521.3 (M+1); 519.3 (M-1)。

【化64】

スキーム55



【0391】

(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (メチルスルホンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - エトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (55a) の調製

ジクロロメタン (10mL) 中の 0 の (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 -

アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - エトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (51b) (240 mg、0.413 mmol) の溶液に、ピリジン (163 mg、2.065 mmol)、メタンスルホン酸無水物 (144 mg、0.826 mmol) を添加し、室温で夜通し攪拌した。更なるピリジン (98 mg、1.239 mmol) 及びメタンスルホン酸無水物 (71.9 mg、0.413 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で反応停止させ、DCM (3回 × 20 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、12 g、0 ~ 40% の CHCl_3 中の CMA80 で溶出) で精製して、(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - (+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (メチルスルホンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - エトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (55a) (158 mg、0.240 mmol、収率 58.0%) 遊離塩基を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.52 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 4H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 4.59 (dd, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.76 (dd, $J = 10.8, 5.1$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 - 2.06 (m, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 - 0.78 (m, 2H), 0.63 - 0.44 (m, 1H), 0.37 - 0.21 (m, 2H), -0.09 - -0.14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -126.31; MS (ES+): 659.3 (M+1).

10

20

【0392】

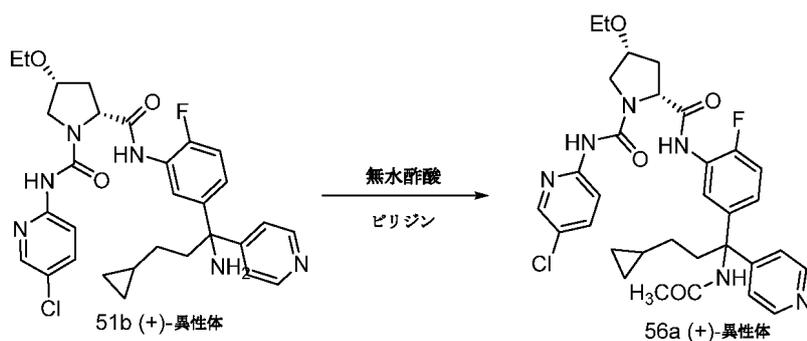
遊離塩基 (132 mg、0.20 mmol) を、HCl (MeOH 中 3N) (0.03 mL、1.001 mmol) を用いて MeOH (10 mL) 中の塩酸塩に変換して、化合物 55a の塩酸塩を黄色固体として得た (136 mg、0.196 mmol、収率 98%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.62 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.9, 3.9$ Hz, 1H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (dd, $J = 10.7, 3.2$ Hz, 2H), 3.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 5H), 2.16 - 1.99 (m, 1H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 0.88 - 0.69 (m, 1H), 0.64 - 0.50 (m, 1H), 0.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), -0.01 - -0.15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) -125.42; MS (ES+): 659.3 (M+1); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 76.47$ [0.17, MeOH].

30

40

【化65】

スキーム56



10

【0393】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アセトアミド - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - エトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (56a) の調製

スキーム55に報告されるようなピリジン及び無水酢酸を用いて、ジクロロメタン中の0の(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - エトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (51b) (200 mg、0.344 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アセトアミド - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - エトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (56a) (156 mg、収率72.7%) 遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.45 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 2H), 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.49 - 3.30 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 - 0.78 (m, 1H), 0.70 - 0.52 (m, 1H), 0.38 - 0.27 (m, 2H), -0.04 - -0.18 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.98; 旋光度 [α]_D = (+) 70.59 [0.255, MeOH]. 遊離塩基を、HCl (MeOH中3N) (2.5 mL、82 mmol) を用いてメタノール (10 mL) 中の塩酸塩に変換して、化合物56aの塩酸塩 (148 mg、0.224 mmol、収率98%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.58 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.83 - 8.69 (m, 3H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 4.60 (dd, J = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 5H), 0.71 - 0.57 (m, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 2H), -0.03 - -0.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -126.67; MS (ES+) : 623.3 (M+1); (ES-) 621.3 (M-1); 旋光度 [α]_D = (+) 70.

20

30

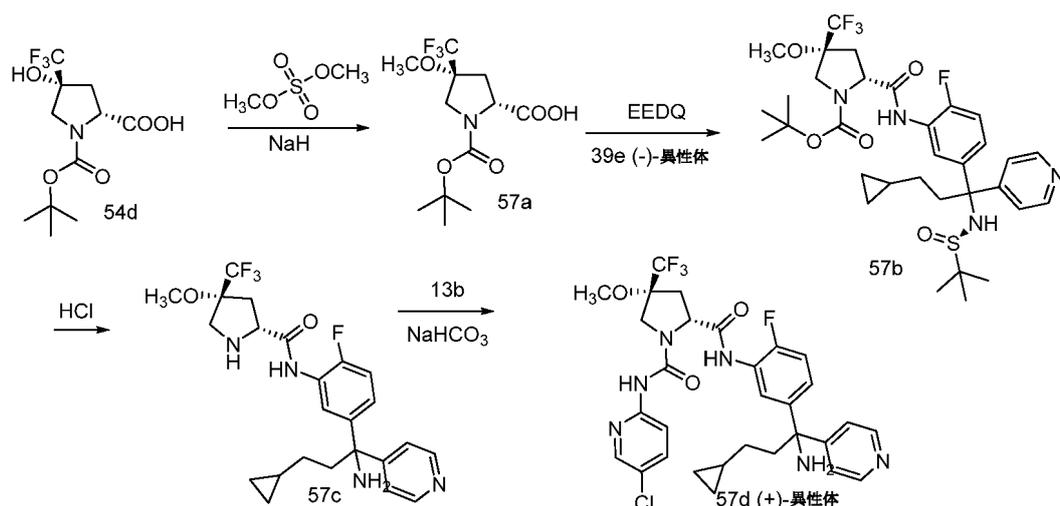
40

50

59 [0 . 2 5 5 , M e O H] .

【化 6 6】

スキーム 5 7



10

【 0 3 9 4】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (57d) の調製

20

ステップ - 1 : (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 (57a) の調製

スキーム 15、ステップ 1 に報告されるような手順に従って、水素化ナトリウム (鋳油中 60% の分散、1.812 g、45.3 mmol) を塩基として用い、硫酸ジメチル (1.905 g、15.10 mmol) によって THF (50 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 (54d) (2.26 g、7.55 mmol) をアルキル化することで、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 (57a) (1.6 g、5.11 mmol、収率 67.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.84 (s, 1H), 4.35 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.73 - 3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.71 - 2.51 (m, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 1.39 (2s, 9H, 回転異性体)。

30

【 0 3 9 5】

ステップ - 2 : (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (57b) の調製

40

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (316 mg、1.277 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 (57a) (400 mg、1.277 mmol)、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (497 mg、1.277 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル)

50

プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (57b) (640mg、0.935mmol、収率73.2%)を灰白色固体として得た。

【0396】

ステップ - 3 : (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (57c) の調製

メタノール中3NのHCl (16mL)を用いて、エタノール (200mL)中の(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (57b) (640mg、0.935mmol)を反応させた後、スキーム4のステップ6に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (57c) (340mg、0.708mmol、収率76%)を白色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) 9.92 (s, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 2H), 8.20 - 8.11 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 3.93 (q, J = 6.9Hz, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.24 (s, 4H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 4H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.69 - 0.57 (m, 1H), 0.39 - 0.30 (m, 2H), -0.01 - -0.12 (m, 2H) .

10

20

【0397】

ステップ - 4 : (2R, 4R) - N₂ - (5 - (+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (57d) の調製

スキーム13のステップ3に報告されるような手順に従って、炭酸カリウム (489mg、3.54mmol)を塩基として使い、テトラヒドロフラン/水 (60mL、5:1)中の(2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (57c) (340mg、0.708mmol)を5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (167mg、0.672mmol)と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12g、0~25%の、クロロホルム中のCMA 80で溶出)での精製後、(2R, 4R) - N₂ - (5 - (+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (57d) (35mg、0.055mmol、収率8.85%)を遊離塩基として得て、これを、HCl (MeOH中3N) (0.367mL、1.102mmol)を用いてMeOH (10mL)中の塩酸塩に変換し、化合物57dの塩酸塩 (34mg、収率87%)を固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) 10.00 (s, 1H), 9.67 (s, 3H), 9.45 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.7Hz, 2H), 8.37 - 8.21 (m, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 3H), 7.71 (d, J = 5.8Hz, 2H), 7.43 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 9.2, 3.8Hz, 1H), 4.02 (q, J = 12.1Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.30 (m, 1H), 1.30 - 0.99 (m, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.43 - 0

30

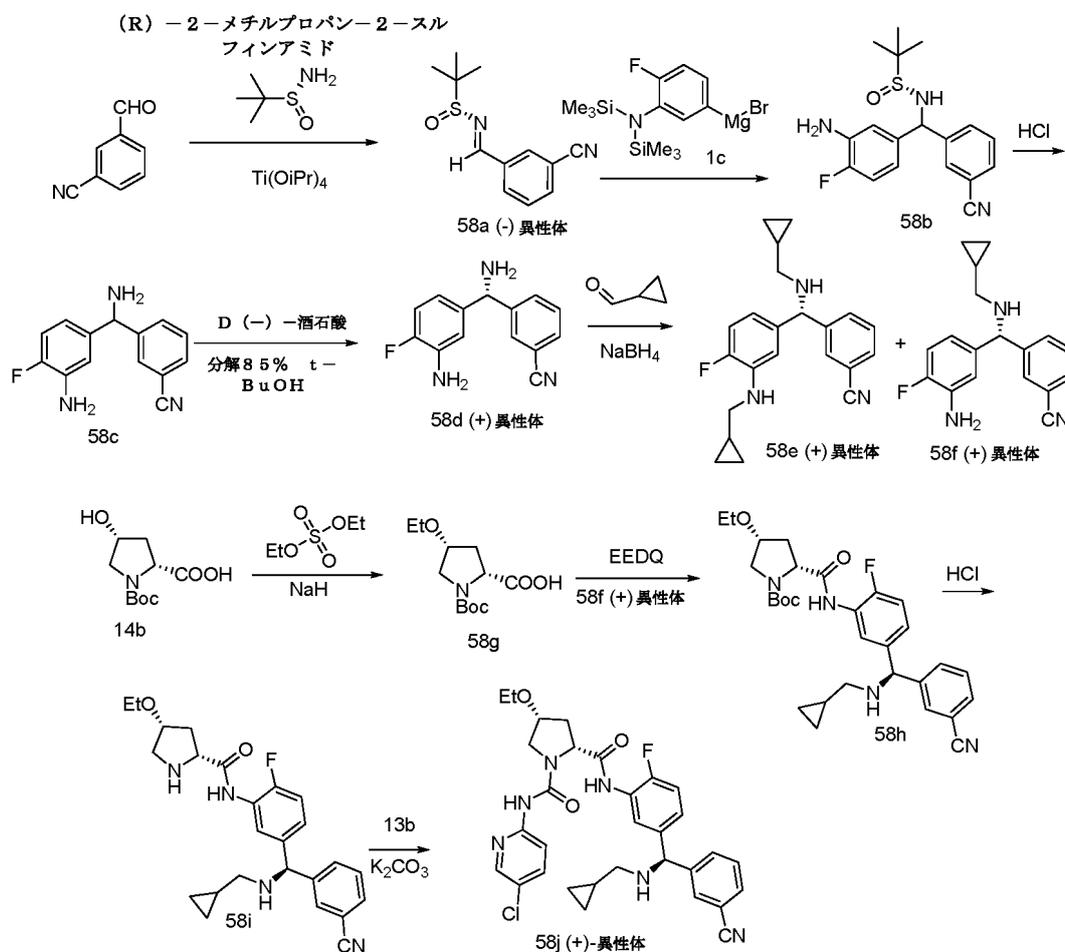
40

50

. 29 (m, 2H), 0.10 - 0.05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -75.82, -123.56; 旋光度 [α]_D = (+) 56.0 [0.05, MeOH].

【化67】

スキーム58



10

20

30

【0398】

(2R, 4R)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N2-(5-(+)-(3-シアノフェニル)(シクロプロピルメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-4-エトキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(58j)の調製

ステップ-1: (-)-N-(3-シアノベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(58a)の調製

テトラヒドロフラン(460 mL)中の3-ホルミルベンゾニトリル(45.4 g、347 mmol)の攪拌溶液に、(R)-2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルフィンアミド(35 g、289 mmol)、テトライソプロポキシチタン(173 mL、578 mmol)を添加し、還流させながら10時間加熱した。後処理をスキーム1のステップ1に報告されるように実行し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル1.5 kg、ヘキサン中20%の酢酸エチルで溶出)後に、(-)-N-(3-シアノベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(58a)(37.4 g、160 mmol、収率55.3%)を無色の固体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 8.63(s, 1H), 8.42(dd, J=1.9, 1.3 Hz, 1H), 8.28(dt, J=7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.07(dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.76(t, J=7.8 Hz, 1H), 1.21(s, 9H); MS(E S+) 257.2(M+Na); 旋光度: [α]_D = (-) 83.21 [2.55, CHCl₃].

40

50

【0399】

ステップ - 2 : (R) - N - ((3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) (3 - シアノフェニル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (5 8 b) の調製

化合物 5 8 b を、スキーム 1 のステップ 4 に記載されるように、(-) - N - (3 - シアノベンジリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (5 8 a) (7 2 g、3 0 7 m m o l) 及び 3 - (ビス (トリメチルシリル) アミノ) - 4 - フルオロフェニル) マグネシウムプロミド (1 c) (4 3 0 m L、4 3 0 m m o l) から調製して、(R) - N - ((3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) (3 - シアノフェニル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (5 8 b) (4 7 . 3 2 g、1 3 7 m m o l、収率 4 4 . 6 %) を濃厚な黄色油として得た。

10

【0400】

ステップ - 3 : 3 - (アミノ (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (5 8 c) の調製

M T B E (1 2 0 0 m L) 中の (R) - N - ((3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) (3 - シアノフェニル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (5 8 b) (2 3 8 . 8 2 g、6 9 1 m m o l、ジアステレオ異性体の比 5 5 / 4 5) の攪拌溶液に、1, 4 - ジオキサン中の塩化水素 (3 6 3 m L、1 4 5 2 m m o l) を添加し、室温で 7 時間攪拌した。更なるジオキサン中の塩化水素 (3 4 6 m L、1 3 8 3 m m o l) を添加し、出発物質が消失するまで攪拌した (2 4 時間)。得られた固体を濾過で収集し、M T B E (2 回 × 2 5 0 m L) で洗浄し、空気乾燥させて、3 - (アミノ (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (5 8 c) を H C l 塩 (わずかに吸湿性) として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z, D M S O - d₆) 9 . 3 9 - 9 . 1 0 (m, 3 H), 7 . 5 7 - 7 . 4 9 (m, 2 H), 7 . 4 5 - 7 . 3 4 (m, 3 H), 7 . 2 6 (d, J = 5 . 8 H z, 1 H), 7 . 1 5 (d d, J = 8 . 0, 2 . 0 H z, 1 H), 5 . 5 8 (d, J = 5 . 5 H z, 1 H); ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z, D M S O) - 1 2 9 . 7 5; M S (E S -) 2 4 0 . 2 (M - 1)。上記の固体を水 (5 0 0 m L) 中に溶解させ、NaOH (3 N、9 2 2 m L、2 7 6 5 m m o l) の添加によって塩基性化した。混合物を酢酸エチル (2 回 × 1 0 0 0 m L) で抽出した。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、ラセミの 3 - (アミノ (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (5 8 c) (1 9 4 g、8 0 4 m m o l、収率 1 1 6 %) 遊離塩基を褐色油として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z, D M S O - d₆) 7 . 3 8 - 7 . 3 5 (m, 2 H), 7 . 3 0 - 7 . 2 4 (m, 2 H), 6 . 8 6 (d d, J = 1 1 . 5, 8 . 3 H z, 1 H), 6 . 7 9 (d d, J = 9 . 0, 2 . 2 H z, 1 H), 6 . 5 5 (d d d, J = 8 . 3, 4 . 5, 2 . 2 H z, 1 H), 5 . 0 3 (s, 2 H), 4 . 9 4 (s, 1 H), 2 . 1 3 (s, 2 H); ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z, D M S O) - 1 3 8 . 2 3。

20

30

【0401】

ステップ - 4 : (+) - 3 - (アミノ (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (5 8 d) の調製

8 5 % の tert - ブタノール (5 6 0 0 m L、tert - ブタノール及び水から作製) 中のラセミの 3 - (アミノ (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (5 8 c) (2 つのジアステレオマーについての比 5 5 / 4 5、1 4 1 . 3 8 g、5 8 6 m m o l) の溶液に、D (-) - 酒石酸 (8 8 g、5 8 6 m m o l) を添加し、8 0 に加熱した。透明な溶液を 2 9 . 8 に冷却した (8 時間)。この時点で、得られた結晶を濾過で収集し、2 0 0 m L の 8 5 % の tert - ブタノールで洗浄し、真空中で乾燥させて、(+) - 3 - (アミノ (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (5 8 d) (3 6 . 4 g、9 3 m m o l、全体収率 1 5 . 8 7 %) を 2, 3 - ジヒドロキシコハク酸塩として得た。M S (E S +) 2 2 5 . 2 (M + 1); キラル H P L C 純度 9 6 . 0 7 7 % e e。8 5 % の tert - ブタノール (3 8 8 m L) 中の (+) - 3 - (アミノ (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (5 8 d) 2,

40

50

3 - ジヒドロキシコハク酸塩 (18 g、46.0 mmol) を均質になるまで 80 (内部温度) に加熱し。混合物を室温にさせ、形成された白色結晶を濾過で収集し、空気乾燥させて、純粋な (+) - 3 - (アミノ (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (58d) (16.7 g、42.7 mmol、収率 93%) 2, 3 - ジヒドロキシコハク酸塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.90 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dt, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J = 8.4, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.02 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -135.95; MS (ES-) 240.2 (M - 1); キラル HPLC 純度 > 99.99%; 旋光度: [α]_D = (+) 0.59 [1.025, MeOH].

【0402】

ステップ - 5: (+) - 3 - ((シクロプロピルメチルアミノ) (3 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (58e) 及び (+) - 3 - ((3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) (シクロプロピルメチルアミノ) メチル) ベンゾニトリル (58f) の調製

MeOH (20 mL) 中の (+) - 3 - (アミノ (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (58d) (8.321 g、34.5 mmol、これを、NaOH 水溶液を用い、酢酸エチルで抽出して、遊離塩基に変換した) の攪拌溶液に、シクロプロパンカルボキサリド (3.25 mL、43.1 mmol) を 0 で添加して、30 分間攪拌した。これに、水素化ホウ素ナトリウム (2.61 g、69.0 mmol) を添加し、0 で 1 時間攪拌した。反応物を真空中で濃縮してメタノールを除去し、残渣を酢酸エチル (200 mL) 中に溶解させ、水 (2 回 × 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 120 g、0 ~ 100% の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) で精製して、(+)-3 - ((シクロプロピルメチルアミノ) (3 - (シクロプロピルメチルアミノ) - 4 - フルオロフェニル) メチル) ベンゾニトリル (58e) (1.087 g、3.11 mmol、収率 9.02%) を無色のシロップとして得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.88 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 11.9, 8.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (ddd, J = 8.2, 4.5, 2.0 Hz, 1H), 5.34 (td, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.98 - 0.84 (m, 1H), 0.40 (m, 4H), 0.26 - 0.17 (m, 2H), 0.05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -137.04; MS (ES-) 348.4 (M - 1); 旋光度: [α]_D = (+) 17.96 [0.245, MeOH]. 続いて (+) - 3 - ((3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) (シクロプロピルメチルアミノ) メチル) ベンゾニトリル (58f) (7.891 g、26.7 mmol、収率 77%) を無色のシロップとして得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.84 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.56 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.42 - 0.34 (m, 2H), 0.09 - 0.01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -137.18

10

20

30

40

50

; MS (ES+) 296.3 (M+1), (ES-) 294.3 (M-1); 旋光度: [α]_D = (+) 22.05 [0.88, CHCl₃].

【0403】

ステップ-6: (2R, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシピロリジン-2-カルボン酸(58g)の調製

スキーム15、ステップ1に報告されるような手順に従って、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散、27.0g、675mmol)を塩基として用い、硫酸ジエチル(34.7g、225mmol)によってTHF(600mL)中の(2R, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(14b)(26g、112mmol)をアルキル化することで、(2R, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシピロリジン-2-カルボン酸(58g)(21.98g、85mmol、収率75%)を白色半固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 12.45(s, 1H), 4.20-4.05(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.61-3.47(m, 1H), 3.47-3.27(m, 1H), 3.23-3.10(m, 1H), 2.44-2.21(m, 1H), 2.02-1.85(m, 2H), 1.39, 1.34(2s, 9H, 回転異性体), 1.14-0.93(m, 3H); MS(ES+) 282.3(M+Na); 258.3(M-1)

10

【0404】

ステップ-7: (2R, 4R)-2-(5-(3-シアノフェニル)(シクロプロピルメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)-4-エトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(58h)の調製

スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2-エトキシキノリン-1(2H)-カルボン酸エチル(645mg、2.61mmol)を用いて、(2R, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシピロリジン-2-カルボン酸(58g)(676mg、2.61mmol)、テトラヒドロフラン(20mL)中の(+)-3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)(シクロプロピルメチルアミノ)メチル)ベンゾニトリル(58f)(770mg、2.61mmol)を反応させることで、(2R, 4R)-2-(5-(3-シアノフェニル)(シクロプロピルメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)-4-エトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(58h)(1.21gm、収率86%)を白色固体として得て、これをそのまま次のステップで使用した。

20

30

【0405】

ステップ-8: (2R, 4R)-N-(5-(3-シアノフェニル)(シクロプロピルメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-4-エトキシピロリジン-2-カルボキサミド(58i)の調製

メタノール中3NのHCl(1.832mL、5.50mmol)を用いて、メタノール(20mL)中の(2R, 4R)-2-(5-(3-シアノフェニル)(シクロプロピルメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニルカルバモイル)-4-エトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(58h)(590mg、1.099mmol)を反応させた後、スキーム4のステップ6に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2R, 4R)-N-(5-(3-シアノフェニル)(シクロプロピルメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-4-エトキシピロリジン-2-カルボキサミド(58i)(220mg、収率45.8%)を透明な油として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 10.09(d, J=1.6Hz, 1H), 8.34-8.21(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.77-7.67(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.49(t, J=7.7Hz, 1H), 7.23-7.09(m, 2H), 4.90(s, 1H), 3.99-3.87(m, 1H), 3.73(t, J=6.1Hz, 1H), 3.29(q, J=7.0Hz, 2H), 3.02(dd, J=10.5, 4.0Hz, 1H), 2.86(dd, J=11.0, 2.0Hz, 1H), 2.62(s, 1H), 2.26(d, J=6.1Hz, 2H), 2.13-2.01(m, 3

40

50

H), 0.88 (m, 4H), 0.43 - 0.28 (m, 2H), 0.12 - 0.00 (m, 2H); MS (E+) 437.3 (M+1).

【0406】

ステップ-9: (2R, 4R)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N2-(5-(+)-(3-シアノフェニル)(シクロプロピルメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-4-エトキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(58j)の調製

スキーム13のステップ3に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウム(264mg、3.14mmol)を塩基として用い、テトラヒドロフラン/水(10mL、5:1)中の(2R, 4R)-N-(5-(3-シアノフェニル)(シクロプロピルメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-4-エトキシピロリジン-2-カルボキサミド(58i)(183mg、0.419mmol)を5-クロロピリジン-2-イルカルバミン酸フェニル(13b)(94mg、0.377mmol)と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、12g、0~40%の、クロロホルム中のCMA 80で溶出)での精製後、(2R, 4R)-N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N2-(5-(+)-(3-シアノフェニル)(シクロプロピルメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-4-エトキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(58j)(95mg、0.161mmol、収率43.6%)遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.45(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.30(dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 7.93-7.84(m, 3H), 7.81(dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 7.75-7.68(m, 1H), 7.66(dt, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 7.49(t, J=7.7Hz, 1H), 7.26-7.12(m, 2H), 4.89(d, J=2.2Hz, 1H), 4.58(dd, J=9.0, 4.0Hz, 1H), 4.17-4.06(m, 1H), 3.81-3.71(m, 1H), 3.71-3.59(m, 1H), 3.41(q, J=7.0Hz, 2H), 2.66-2.57(m, 1H), 2.25(m, 2H), 2.16-2.04(m, 1H), 1.04(t, J=7.0Hz, 3H), 0.95-0.82(m, 1H), 0.41-0.32(m, 2H), 0.07-0.01(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) -127.31; MS(ES+) 591.3(M+1). 化合物58jの遊離塩基(83mg、0.140mmol)を、HCl(MeOH中3N)(0.234mL、0.14mmol)を用いてMeOH(5mL)中の塩酸塩に変換し、化合物58jの塩酸塩(80mg、収率91%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 10.42(2s, 2H), 9.70(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.30(d, J=11.8Hz, 2H), 8.18-7.99(m, 2H), 7.99-7.81(m, 3H), 7.65(t, J=7.8Hz, 1H), 7.39(t, J=9.4Hz, 1H), 6.68(s, 2H), 5.77(s, 1H), 4.70-4.55(m, 1H), 4.15(s, 1H), 3.90-3.75(m, 1H), 3.71-3.55(m, 1H), 3.42(q, J=6.5Hz, 2H), 2.71(d, J=4.1Hz, 2H), 2.47-2.35(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.28-1.10(m, 1H), 1.03(t, J=6.8Hz, 3H), 0.62-0.50(m, 2H), 0.36-0.25(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO) -124.07; MS(ES+) 591.3(M+1); 分析、C₃₁H₃₂ClFN₆O₃·1.7HCl·2H₂Oの計算値: C, 54.03; H, 5.51; Cl, 13.89; N, 12.20; 実測値: C, 53.71; H, 5.64; Cl, 13.58; N, 11.88; 旋光度 [α]_D = (+)73.14 [0.175, MeOH].

10

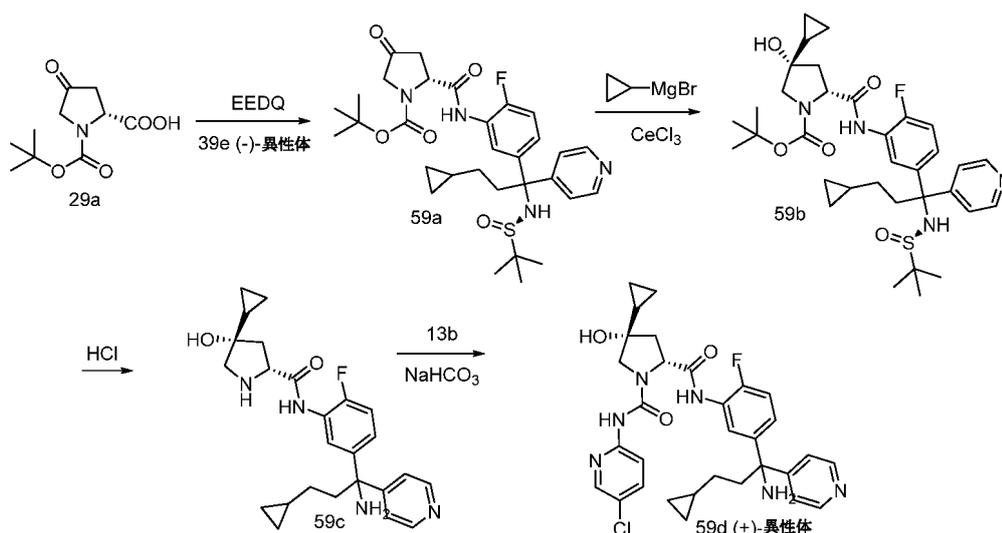
20

30

40

【化68】

スキーム59



10

【0407】

(2R, 4S) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (59d) の調製

20

ステップ - 1 : 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (59a) の調製

スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (1.651 g、6.54 mmol) を用いて、(R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸 (29a) (1.5 g、6.54 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (2.55 g、6.54 mmol) を反応させることで、2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (59a) (1.215 g、2.022 mmol、収率30.9%) を淡いクリーム色の化合物として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.08 (s, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 2H), 8.05 - 7.86 (m, 1H), 7.35 - 7.13 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 5.01 - 4.78 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 2H), 3.17 - 2.99 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 1.38 (2s, 9H, 回転異性体), 1.29 - 1.17 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.00 - 0.80 (m, 1H), 0.72 - 0.56 (m, 1H), 0.42 - 0.28 (m, 2H), -0.03 - -0.09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -126.64, -126.84 (回転異性体)

30

40

【0408】

ステップ - 2 : (2R, 4S) - 4 - シクロプロピル - 2 - (5 - ((S) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン

50

- 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (59b) の調製

- 78 に冷却したテトラヒドロフラン (40 mL) 中の塩化セリウム (III) (2.462 g、9.99 mmol) の懸濁液に、内部温度を -70 未満に維持しながらシクロプロピルマグネシウムブロミド (THF 中 0.5 M 溶液、18.64 mL、9.32 mmol) を滴加した。反応物を -78 で 30 分間攪拌した後、THF 中の 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - オキソピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (59a) (1 g、1.665 mmol) の溶液を滴加し、添加中は内部温度を -70 未満に維持した。反応混合物を 2 時間かけて 0 に温め、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、濾過して、不溶性物質を除去した。濾液を水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 4S) - 4 - シクロプロピル - 2 - (5 - ((S) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (59b) を得て、これを精製無しにそのまま次のステップで使用した。

【0409】

ステップ - 3 : (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (59c) の調製

メタノール (15 mL) 中 3 N の HCl を用いて、メタノール (10 mL) 中の上記ステップ 2 から得られた粗 (2R, 4S) - 4 - シクロプロピル - 2 - (5 - ((S) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (59b) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 60 % の、CHCl₃ 中の CMA - 80 で溶出) での精製後、(2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (59c) (163 mg、2 ステップについての収率 22.33 %) を得た。MS (439.5, M + 1)。

【0410】

ステップ - 4 : (2R, 4S) - N₂ - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (59d) の調製

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、炭酸水素ナトリウム (184 mg、2.189 mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン / 水 (10 mL、5 : 1) 中の (2R, 4S) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (59c) (160 mg、0.365 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (82 mg、0.328 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、0 ~ 50 % の、ヘキサン中の 9 : 1 の酢酸エチル / メタノールで溶出) での精製後、(2R, 4S) - N₂ - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (59d) を遊離塩基として得て、これを塩酸塩 (MeOH 中 3 N の HCl) に変換し、化合物 59d (25 mg、0.042 mmol、収率 12.84 %) 塩酸塩を

10

20

30

40

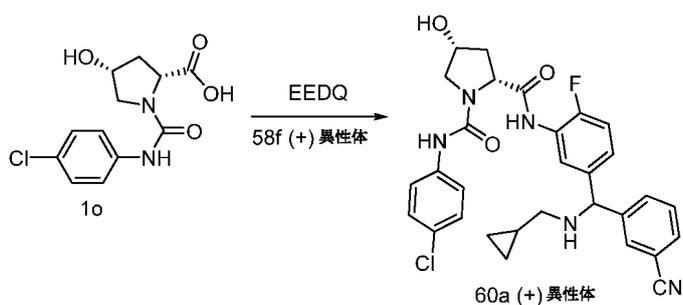
50

白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.94 (s, 1H), 9.83 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 3H), 3.63 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.15 - 0.94 (m, 2H), 0.82 - 0.61 (m, 1H), 0.47 - 0.20 (m, 5H), 0.13 - 0.02 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) -124.96; MS (ES+): 593.6 (M+1); 旋光度 []_D = (+) 102.6 [0.15, MeOH].

10

【化69】

スキーム60



20

【0411】

(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((R) - (3 - シアノフェニル) (シクロプロピルメチルアミノ)メチル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (60a) の調製

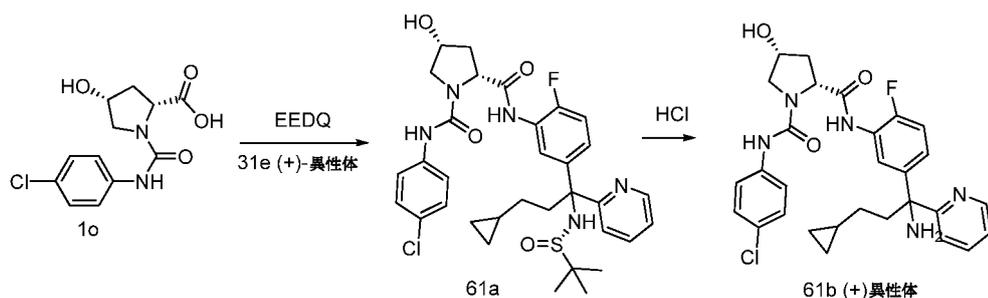
スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.12 g、0.5 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1o) (0.14 g、0.5 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (+) - 3 - ((3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) (シクロプロピルメチルアミノ)メチル)ベンゾニトリル (58f) (0.15 g、0.5 mmol) を反応させることで、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g、0 ~ 30% の、クロロホルム中のCMA80で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((R) - (3 - シアノフェニル) (シクロプロピルメチルアミノ)メチル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (60a) (96 mg、収率34%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.65 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 5.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.51 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.27 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.03 - 0.78 (m, 1H), 0.49 - 0.29 (m, 2H), 0.10 - 0.02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -128.01; MS (ES+) 562.4 (M+1), 584.4 (M+Na), (ES-) 596.5, 598.4 (M+Cl); 旋光度 []_D = (+) 83.49 [0.355, MeOH].

30

40

【化 7 0】

スキーム 6 1



10

【 0 4 1 2】

(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (61b) の調製

ステップ - 1 : (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (61a) の調製

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.25 g、1.0 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1o) (0.28 g、1.0 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の (S) - N - ((+) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (31e) (0.39 g、1.0 mmol) を反応させることで、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g、0 ~ 30% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (61a) (0.43 g、65%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.83 (s, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 2H), 8.41 - 8.27 (m, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.49 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.04 (m, 2H), 0.75 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.01 (m, 2H); MS (ES+) 656.5 (M + 1), 678.5 (M + N a)。

20

30

40

【 0 4 1 3】

ステップ - 2 : (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (61b) の調製

濃縮 HCl (0.12 mL) を用いて、エタノール (5 mL) 中の粗 (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1

50

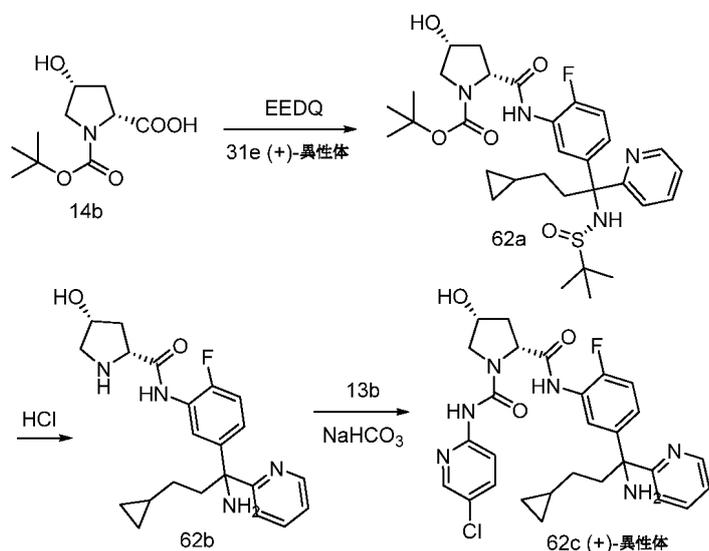
、1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (61a) (0.13 g、0.2 mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g、0 ~ 30%、クロロホルム中の CMA - 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (61b) (95 mg、収率 86%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.56 (s, 1H), 8.55 - 8.42 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 3H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 10.5, 8.7 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.1, 5.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 5H), 1.89 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.60 (m, 1H), 0.39 - 0.27 (m, 2H), -0.03 - -0.13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -129.58; MS (ES+) 552.5 (M+), MS (ES-) 586.4 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 91.1 [0.18, MeOH].

10

20

【化 7 1】

スキーム 6 2



30

【0414】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (62c) の調製
 ステップ - 1 : (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (62a) の調製

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.175 g、0.71 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジ

40

50

ン - 2 - カルボン酸 (1 4 b) (0 . 1 5 g 、 0 . 6 5 m m o l) 、 テトラヒドロフラン (5 0 m L) 中の (S) - N - ((+) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (3 1 e) (0 . 2 5 g 、 0 . 6 5 m m o l) を反応させることで、 (2 R , 4 R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (6 2 a) (0 . 2 4 g 、 6 1 %) を白色固体として得た。 ¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 5 7 - 8 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 9 7 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 0 - 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 3 3 - 6 . 9 7 (m , 4 H) , 6 . 1 4 (s , 1 H) , 5 . 3 3 - 5 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 2 3 (m , 2 H) , 3 . 5 5 - 3 . 4 1 (m , 1 H) , 3 . 2 7 - 3 . 1 4 (m , 1 H) , 2 . 6 5 - 2 . 5 3 (m , 2 H) , 2 . 4 1 - 2 . 2 9 (m , 1 H) , 1 . 7 8 (m , 1 H) , 1 . 4 4 - 1 . 1 3 (m , 1 1 H) , 1 . 0 9 (s , 9 H) , 0 . 6 5 - 0 . 4 4 (m , 1 H) , 0 . 3 8 - 0 . 2 3 (m , 2 H) , - 0 . 1 3 - - 0 . 2 7 (m , 2 H) ; M S (E S +) 6 0 3 . 6 (M + 1) , M S (E S -) 6 0 1 . 6 (M - 1) .

【 0 4 1 5 】

ステップ - 2 : (2 R , 4 R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (6 2 b) の調製

濃縮 H C l を用いて、メタノール (5 m L) 中の (2 R , 4 R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (6 2 a) (0 . 2 4 g 、 0 . 4 m m o l) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2 R , 4 R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (6 2 b) を黄色油として得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用した。

【 0 4 1 6 】

ステップ - 3 : (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 2 c) の調製

スキーム 1 3 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウム (0 . 3 3 g 、 4 m m o l) を塩基として用い、テトラヒドロフラン / 水 (2 0 m L / 1 m L) 中の上記のステップ 2 で得られた (2 R , 4 R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (6 2 b) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (1 3 b) (0 . 0 9 g 、 0 . 3 5 m m o l) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 1 2 g 、 0 ~ 3 0 % の、クロロホルム中の C M A - 8 0 で溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 2 c) (0 . 1 1 g 、 5 0 %) を白色固体として得た。 ¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 6 3 (s , 1 H) , 9 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 5 0 - 8 . 4 3 (m , 1 H) , 8 . 3 2 - 8 . 2 6 (m , 1 H) , 8 . 0 8 - 8 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 8 8 (d d , J = 9 . 0 , 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 9 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 7 H z , 1 H) , 7 . 7 4 - 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 5 2 (d t , J = 8 . 0 , 1 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 2 - 7 . 0 2 (m , 2 H) , 5 . 3 0 (d , J

10

20

30

40

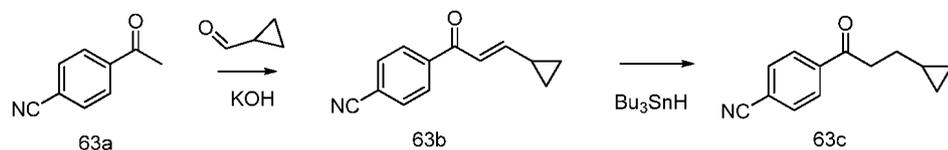
50

= 5.0 Hz, 1 H), 4.60 - 4.47 (m, 1 H), 4.36 - 4.23 (m, 1 H), 3.78 - 3.64 (m, 1 H), 3.58 - 3.42 (m, 2 H), 2.40 - 2.19 (m, 5 H), 1.88 (m, 1 H), 1.10 - 0.92 (m, 2 H), 0.70 - 0.51 (m, 1 H), 0.40 - 0.25 (m, 2 H), -0.04 - -0.17 (m, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -129.34; MS (ES+) 553.4 (M+1), MS (ES-) 551.3 (M-1); 旋光度 $[\alpha]_D = (+) 74.44 [0.36, \text{MeOH}]$.

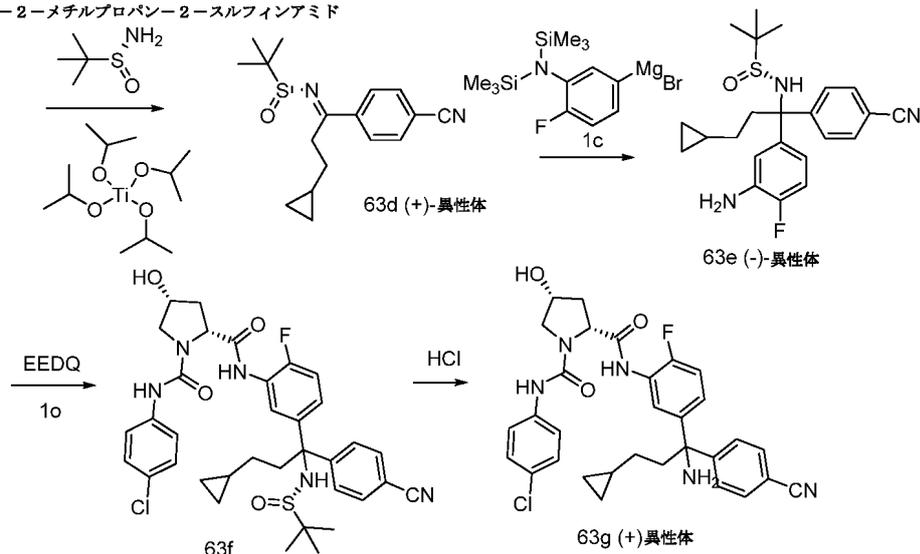
【化72】

スキーム63

10



(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィアマミド



20

30

【0417】

(2R, 4R)-N2-(5-((+)-1-アミノ-1-(4-シアノフェニル)-3-シクロプロピルプロピル)-2-フルオロフェニル)-N1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(63g)の調製

ステップ: 1 (E)-4-(3-シクロプロピルアクリロイル)ベンゾニトリル(63b)の調製

0 のメタノール(100 mL)中の4-アセチルベンゾニトリル(63a)(5 g、34.4 mmol)の攪拌溶液に、シクロプロパンカルボキサリド(4.15 mL、55.1 mmol)を添加し、その後水酸化カリウム(2 M水溶液、3.44 mL、6.89 mmol)を添加した。反応混合物を室温にして、24時間攪拌した。反応物をHClでpH-6まで酸性化し、浴温を35 未満に維持しながら、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~20%の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出)で精製して、(E)-4-(3-シクロプロピルアクリロイル)ベンゾニトリル(63b)(512 mg、2.60 mmol、収率7.54%)を無色の液体として得た。 ^1H NMR(300 MHz, DMSO- d_6) 8.12 - 8.08 (m, 2 H), 8.02 - 7.99 (m, 2 H), 7.25 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 6.57 (dd, $J = 15.1, 10.4$ Hz, 1 H), 1.80 (dddd, $J = 12.4, 10.4, 7.9, 4.5$ Hz, 1 H), 1.08 - 0.99 (m, 2 H), 0.79 (tt, $J = 4.8, 2.4$ Hz, 2 H); MS (ES-) 196.1 (M-1).

40

50

【0418】

ステップ2：4 - (3 - シクロプロピルプロパノイル) ベンゾニトリル (63c) の調製
 アセトニトリル (10 mL) 中の (E) - 4 - (3 - シクロプロピルアクリロイル) ベ
 ンゾニトリル (63b) (1.1 g、5.58 mmol) の攪拌溶液に、水素化トリ - n
 - ブチル錫 (1.489 mL、5.58 mmol) を添加し、還流させながら6時間加熱
 した。反応混合物を室温まで冷まし、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラ
 ムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100% の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出)
 で精製して、4 - (3 - シクロプロピルプロパノイル) ベンゾニトリル (63c) (45
 7 mg、2.294 mmol、収率41.1%) を無色の油として得た。¹H NMR (10
 300 MHz, DMSO - d₆) 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.98 - 7.9
 1 (m, 2H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (q, J = 7.1 Hz
 z, 2H), 0.77 - 0.59 (m, 1H), 0.38 - 0.26 (m, 2H), 0.
 06 - - 0.04 (m, 2H); MS (ES -) 198.2 (M - 1).

【0419】

ステップ - 3 : (+) - N - (1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピ
 リデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (63d) の調製

化合物 (63d) を、スキーム31のステップ3に報告されるような手順を用いて、4
 - (3 - シクロプロピルプロパノイル) ベンゾニトリル (63c) (0.814 g、4.
 08 mmol) 及び (R) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0.45 g、
 3.71 mmol) から調製して、(+)-N-(1-(4-シアノフェニル)-3-シ
 クロプロピルプロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (63d) (20
 720 mg、2.38 mmol、収率64.1%) を淡黄色のシロップとして得た。¹H
 NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.11 - 7.93 (m, 4H), 3.3
 4 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.24 (s, 10H), 0.73 (m, 1H
), 0.45 - 0.29 (m, 2H), 0.03 (m, 2H). ; 旋光度: [α]_D = (
 +) 16.55 [0.29, MeOH].

【0420】

ステップ - 4 : (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1
 - (4 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 -
 スルフィンアミド (63e) の調製

化合物 (63e) を、スキーム31のステップ4に報告されるような手順を用いて、(
 +) - N - (1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピリデン) - 2 - メ
 チルプロパン - 2 - スルフィンアミド (63d) (0.5 g、1.653 mmol) から
 調製して、(R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (
 4 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スル
 フィンアミド (63e) (538 mg、1.301 mmol、収率79%) を白色固体と
 して得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.83 - 7.66 (m,
 2H), 7.61 - 7.44 (m, 2H), 6.90 (dd, J = 11.3, 8.5 Hz
 , 1H), 6.70 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (ddd, J =
 8.6, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 40
 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 1.12 (s, 9
 H), 1.06 (s, 1H), 0.99 - 0.80 (m, 1H), 0.64 (s, 1H)
 , 0.36 (m, 2H), - 0.02 - - 0.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (28
 2 MHz, DMSO - d₆) - 137.54; MS (ES+) 414.396 (M + 1
); 旋光度: [α]_D = (-) 83.24 [0.185, MeOH].

【0421】

ステップ - 5 : (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (1 - (4
 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルス
 ルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1
 , 2 - ジカルボキサミド (63f) の調製

10

20

30

40

50

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2 H) - カルボン酸エチル (0 . 1 2 g 、 0 . 5 m m o l) を用いて、(2 R , 4 R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 o) (0 . 1 4 g 、 0 . 5 m m o l) 、テトラヒドロフラン (1 0 m L) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (6 3 e) (0 . 2 g 、 0 . 5 m m o l) を反応させることで、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 2 4 g 、 0 ~ 3 0 % の、クロロホルム中の C M A 8 0 で溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - N 2 - (5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 3 f) (0 . 1 3 g 、 3 8 %) を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 9 . 8 5 (s , 1 H) , 8 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 2 8 (d , J = 7 . 5 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 7 . 8 0 - 7 . 6 4 (m , 4 H) , 7 . 4 8 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 3 H z , 2 H) , 7 . 3 8 (t , J = 9 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (s , 1 H) , 5 . 6 8 (s , 1 H) , 5 . 5 2 (d , J = 4 . 6 H z , 1 H) , 4 . 7 1 (d d , J = 9 . 2 , 4 . 6 H z , 1 H) , 4 . 5 4 (d , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 3 . 8 8 (d d , J = 9 . 9 , 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 7 0 (d , J = 1 0 . 0 H z , 1 H) , 2 . 7 9 (m , 1 H) , 2 . 6 1 (m , 1 H) , 1 . 4 2 (m , 2 H) , 1 . 3 3 (s , 9 H) , 1 . 1 4 - 0 . 9 8 (m , 2 H) , 0 . 8 3 (m , 1 H) , 0 . 5 4 (m , 2 H) , 0 . 1 7 - 0 . 0 4 (m , 2 H) ; M S (E S +) 6 8 0 . 5 (M + 1) , 7 0 2 . 5 (M + N a) , M S (E S -) 6 7 8 . 6 (M - 1) , 7 1 4 . 5 (M + C l) .

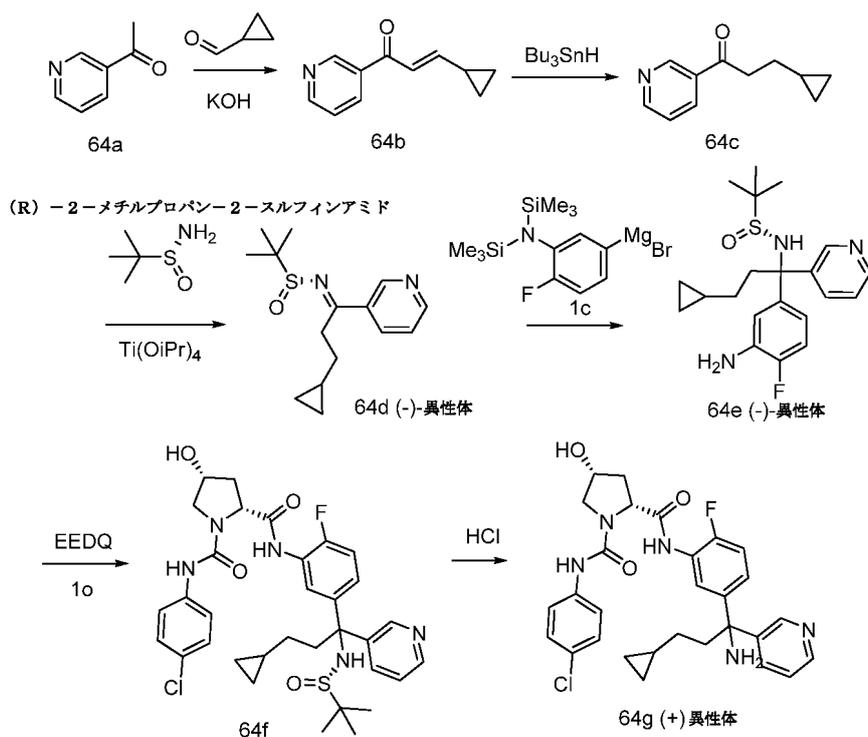
【 0 4 2 2 】

ステップ - 6 : (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 3 g) の調製

濃縮 H C l (0 . 1 2 m L) を用いて、エタノール (5 m L) 中 (2 R , 4 R) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - N 2 - (5 - (1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 3 f) (0 . 1 3 g 、 0 . 2 m m o l) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 4 g 、 0 ~ 3 0 % の、クロロホルム中の C M A - 8 0 で溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - シクロプロピルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 3 g) (7 0 m g 、 収率 6 1 %) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 9 . 6 0 (s , 1 H) , 8 . 5 0 (s , 1 H) , 8 . 1 0 - 7 . 9 6 (m , 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 6 7 (m , 2 H) , 7 . 6 1 - 7 . 5 2 (m , 4 H) , 7 . 3 0 - 7 . 2 4 (m , 2 H) , 7 . 1 4 - 7 . 0 8 (m , 2 H) , 5 . 3 0 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 4 . 4 8 (t d , J = 9 . 2 , 4 . 0 H z , 1 H) , 4 . 3 3 (q , J = 4 . 8 H z , 1 H) , 3 . 6 8 (d d , J = 1 0 . 0 , 5 . 4 H z , 1 H) , 3 . 5 0 - 3 . 4 1 (m , 1 H) , 2 . 2 3 (m , 5 H) , 1 . 9 5 - 1 . 8 3 (m , 1 H) , 1 . 1 3 - 0 . 9 1 (m , 2 H) , 0 . 8 0 - 0 . 5 3 (m , 1 H) , 0 . 4 0 - 0 . 2 7 (m , 2 H) , - 0 . 0 4 - - 0 . 1 3 (m , 2 H) . $^{19}\text{F NMR}$ (2 8 2 M H z , D M S O - d_6) - 1 2 9 . 1 9 ; M S (E S +) 5 9 8 . 5 (M + N a) , (E S -) 5 7 4 . 4 (M - 1) , 6 1 0 . 4 (M + C l) ; 旋光度 : [α] $_D$ = (+) 8 1 . 7 [0 . 2 2 5 , C H $_3$ O H] .

【化 7 3】

スキーム 6 4



10

20

【 0 4 2 3】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (64g) の調製

ステップ - 1 : (E) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (64b) の調製

0 に冷却されたメタノール (200 mL) 中の 3 - アセチルピリジン (64a) (9.07 mL、83 mmol) の攪拌溶液に、シクロプロパンカルボキサリド (9.95 mL、132 mmol) 及び水酸化カリウム水溶液 (1N 溶液、16.51 mL、16.51 mmol) を添加した。反応物を一晩かけて室温まで温めた。反応物を 1N の塩酸で酸性化し、真空中で濃縮してメタノールを除去した。粗残渣を酢酸エチル (300 mL) 中に溶解させ、炭酸ナトリウム溶液、水 (2回 × 100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、80 g、0 ~ 100% の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出) で精製して、(E) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (64b) (5.99 g、41.9%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.14 (td, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.80 (ddd, J = 4.9, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 1H), 7.57 (ddt, J = 8.0, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 1.80 (dddd, J = 12.5, 10.4, 7.8, 4.5 Hz, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.85 - 0.76 (m, 2H); MS (ES+) 196.1 (M + Na).

30

40

【 0 4 2 4】

ステップ - 2 : 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 - オン (64c) の調製

ベンゼン (150 mL) 中の (E) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (64b) (5.93 g、34.2 mmol) の攪拌溶液

50

に、トリブチルスタナン(18.42 mL、68.5 mmol)を添加し、加熱して還流させた。反応物を還流させながら5時間攪拌し、室温まで冷ました。ベンゼンを蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル80 g、0~100%の、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出)で精製して、3-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)プロパン-1-オン(64c)(5.29 g、88%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 9.07(dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.72(dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.24(ddd, J=8.0, 2.4, 1.8 Hz, 1H), 7.50(ddd, J=8.0, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 3.09(t, J=7.2 Hz, 2H), 1.47(q, J=7.1 Hz, 2H), 0.70(ddd, J=12.0, 8.1, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 0.40-0.21(m, 2H), 0.06-0.05(m, 2H)。

【0425】

ステップ-3:(-)-N-(3-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(64d)の調製

化合物(64d)を、スキーム31のステップ3に報告されるような手順を用いて、3-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)プロパン-1-オン(64c)(3.98 g、22.69 mmol)及び(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(2.5 g、20.63 mmol)から調製して、(-)-N-(3-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(64d)(2.5 g、8.98 mmol、収率43.5%)を黄色のシロップとして得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 9.04(s, 1H), 8.72(dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.24(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.1, 4.8 Hz, 1H), 3.40(m, 1H), 3.30(m, 1H), 1.47(q, J=7.4 Hz, 2H), 1.24(s, 9H), 0.82-0.66(m, 1H), 0.44-0.29(m, 2H), 0.12-0.01(m, 2H); 旋光度[α]_D = (-)17.29[0.59, MeOH]。

【0426】

ステップ-4:(R)-N-((-)-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(64e)の調製

-20のトルエン(1700 mL)中の(-)-N-(3-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(64d)(82 g、295 mmol)の攪拌溶液に、新しく調製した(3-(ビス(トリメチルシリル)アミノ)-4-フルオロフェニル)マグネシウムプロミド(1c)(920 mL、736 mmol)の溶液を、120分間にわたって滴加した。反応混合物を-20で1時間攪拌し、1NのKHSO₄水溶液(1600 mL)で反応停止させた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、2NのNaOHでpH約8まで塩基性化し、酢酸エチルで抽出した(1500、700 mL)。有機層を組み合わせ、水(2回×700 mL)、ブライン(700 mL)で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、0~50%の、ヘキサン中の(9:1)酢酸エチル/メタノールで溶出)で精製して、(R)-N-((-)-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-3-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(64e)(54.155 g、139 mmol、収率47.2%)を白色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.53-8.48(m, 1H), 8.39(dd, J=4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.70(dt, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.0, 4.7 Hz, 1H), 6.90(dd, J=11.2, 8.5 Hz, 1H), 6.73(dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.56-6.45(m, 1H), 5.26(s, 1H), 5.10(s, 2H), 2.67-2.54(m, 2H), 1.28-1.11(m, 1H), 1.12(s, 9H), 0.91(m, 1H), 0.64(m, 1H),

10

20

30

40

50

0.40 - 0.30 (m, 2H), - 0.02 - - 0.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) - 137.67; MS (ES+) 390.4 (M+1); (ES-) 388.4 (M-1); 旋光度 [α]_D = (-) 105.71 [0.28, MeOH].

【0427】

ステップ - 5 : (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (64f) の調製

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.12 g、0.5 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (10) (0.14 g、0.5 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (64e) (0.2 g、0.5 mmol) を反応させることで、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g、0 ~ 30% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (64f) (0.09 g、27%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.97 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.72 (dd, J = 4.5, 2.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.70 - 7.56 (m, 3H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.45 (m, 10H), 1.31 - 1.10 (m, 1H), 0.96 (s, 1H), 0.65 (s, 2H), 0.33 - 0.24 (m, 2H); MS (ES+) 656.5 (M+1), 678.5 (M+Na), MS (ES-) 654.4 (M-1), 690.5 (M+Cl).

【0428】

ステップ - 6 : (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (64g) の調製

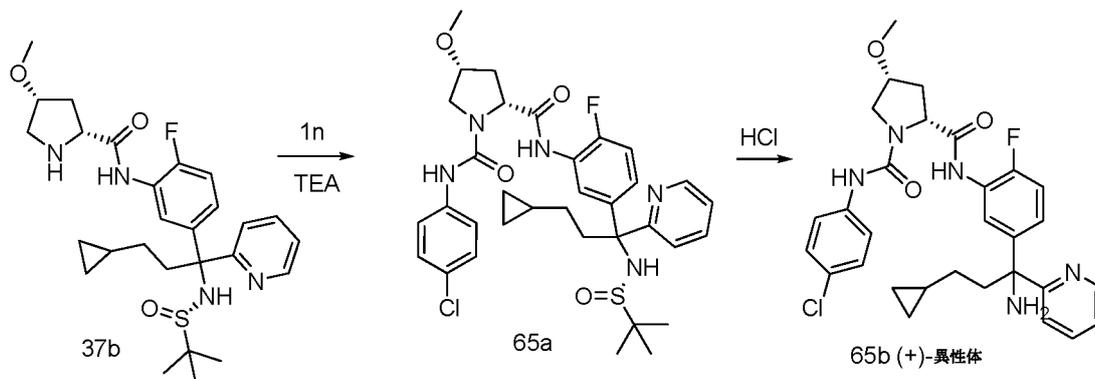
濃縮 HCl (0.12 mL) を用いて、エタノール (4 mL) 中の (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (64f) (0.08 g、0.12 mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g、0 ~ 30% の、クロロホルム中の CMA - 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 3 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (64g) (35 mg、収率 50%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.61 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.7

3 (dt, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 5.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 10.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.64 (m, 1H), 0.41 - 0.27 (m, 2H), -0.03 - -0.13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -129.28; MS (ES+) 552.5 (M+1), 574.5, 576.5 (M+Na), (ES-) 550.5, 552.4 (M-1), 586.5, 588.5 (M+Cl); 旋光度: [α]_D = (+) 68.0 [0.25, CH₃OH].

10

【化74】

スキーム65



20

【0429】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (65b) の調製

ステップ - 1: (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (65a) の調製

30

スキーム1のステップ9に報告されるような手順に従って、THF (5 mL) 中のTEA (80 μ L) を塩基として用い、(2R, 4R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (37b) (0.1 g, 0.19 mmol)、4 - クロロフェニルイソシアネート (0.045 g, 0.3 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィーでの精製後、(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (65a) (0.105 g, 80%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.48 (s, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 2H), 8.04 - 7.94 (m, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.27 (dd, $J = 10.5, 7.5$ Hz, 3H), 7.23 - 7.05 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.53 (dd, $J = 9.2, 3.9$ Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.78 - 3.55 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.42 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 0.91 - 0.65 (m, 2H), 0.62 - 0.47 (m, 1H), 0.29 (m, 2H), -0.16 - -0.21 (m, 2H); MS (ES+) 67

40

50

0.5 (M + 1), 692.5 (M + Na), MS (ES-) 668.5 (M - 1), 704.5 (M + Cl).

【0430】

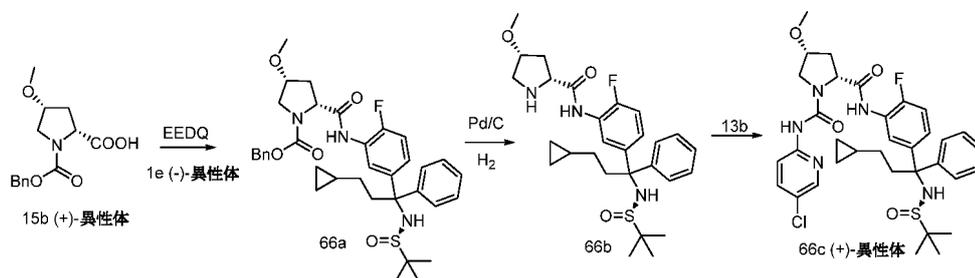
ステップ2: (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (65b) の調製

スキーム4のステップ6に報告されるように、濃縮HCl (0.12 mL) を用いて、エタノール (5 mL) 中の (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (65a) (0.1 g、0.43 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、0 ~ 30% の、クロロホルム中のCMA80で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 2 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (65b) (65 mg、収率 65%) 塩酸塩を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.90 (s, 3H), 8.69 - 8.64 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 7.87 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 3.75 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.4, 3.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.52 - 2.33 (m, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 0.45 - 0.34 (m, 2H), -0.01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -125.63; MS (ES+) 566.5 (M + 1), (ES-) 600.5 (M + Cl); 旋光度: [α]_D = (+) 94.4 [0.25, MeOH].

【化75】

スキーム66



【0431】

(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (66c) の調製

ステップ1: (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (66a) の調製

スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (1.86 g、7.52 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (15b) (2 g、7.16 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL) 中

の (R) - N - ((-) - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) (フェニル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (1 e) (2 . 4 1 g 、 7 . 5 2 m m o l) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 4 0 g 、 0 ~ 1 0 0 % の、クロロホルム中の C M A 8 0 で溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (6 6 a) (3 . 1 1 g 、 7 5 %) を白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 5 4 (2 s , 1 H , 回転異性体) , 7 . 8 1 (m , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 0 9 (m , 1 2 H) , 6 . 0 0 (s , 1 H) , 5 . 4 7 (s , 1 H) , 5 . 1 7 - 4 . 9 3 (m , 2 H) , 4 . 4 4 (m , 1 H) , 3 . 9 9 (m , 1 H) , 3 . 6 9 (m , 1 H) , 3 . 5 0 - 3 . 3 6 (m , 1 H) , 3 . 1 8 (m , 3 H) , 2 . 1 1 - 1 . 9 8 (m , 2 H) , 1 . 1 3 (s , 9 H) ; M S (E S +) 5 8 2 . 5 (M + 1) .

【 0 4 3 2 】

ステップ 2 : (2 R , 4 R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (6 6 b) の調製

スキーム 1 3 のステップ 2 に報告されるような手順に従って、パラジウム炭素 1 0 % (0 . 3 g) を触媒として用い、エタノール (5 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジル (6 6 a) (3 . 0 g 、 5 . 1 5 m m o l) を水素化によって脱ベンジル化することで、(2 R , 4 R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (6 6 b) (1 . 4 5 g 、 収率 6 3 %) を白色固体として得た。M S (E S +) 4 4 8 . 4 (M + 1) , (E S -) 4 4 6 . 3 (M - 1) .

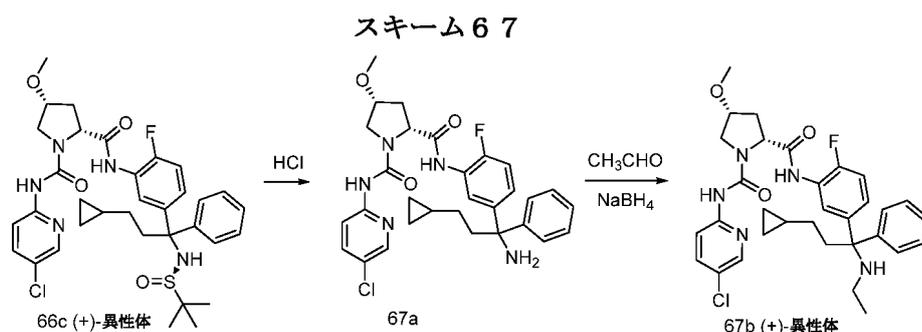
【 0 4 3 3 】

ステップ - 3 : (2 R , 4 R) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 6 c) の調製

スキーム 1 3 のステップ 3 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、トリエチルアミン (0 . 0 8 g 、 0 . 8 m m o l) を塩基として用いて、テトラヒドロフラン (2 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (6 6 b) (0 . 1 8 g 、 0 . 4 m m o l) 、 (5 - クロロピリジン - 2 - イル) カルバミン酸フェニル (1 3 b) (0 . 1 3 g 、 0 . 5 2 m m o l) を反応させることで、(2 R , 4 R) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 6 c) (0 . 1 2 g 、 収率 5 2 %) を白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 7 8 (s , 1 H) , 9 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (m , 1 H) , 8 . 2 5 - 8 . 0 3 (m , 3 H) , 7 . 7 2 - 7 . 4 3 (m , 7 H) , 6 . 2 9 (d , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 5 . 7 7 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 4 . 8 8 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 4 . 3 4 (m , 1 H) , 4 . 0 2 (m , 2 H) , 3 . 5 0 (s , 3 H) , 2 . 7 5 - 2 . 5 9 (m , 1 H) , 2 . 3 9 (m , 1 H) , 1 . 4 2 (s , 9 H) ; ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 7 . 1 7 ; M S (E S +) 6 2 4 . 5 , 6 2 6 . 4 (M + N a) , (E S -) 6 0 1 . 5 . 5 , 6 0 2 . 5 (M - 1) ; 旋光度 [α]_D = (

+) 2 2 . 2 2 [0 . 1 3 5 , M e O H] .

【化 7 6】



10

【 0 4 3 4】

(2 R , 4 R) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (エチルアミノ) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 7 b) の調製

ステップ - 1 : (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 7 a) の調製

スキーム 4 のステップ 6 に報告されるように、濃縮 HCl (1 m L) を用いて、エタノール (5 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 6 c) (0 . 8 g 、 1 . 3 m m o l) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 1 2 g 、 0 ~ 4 0 % の、クロロホルム中の CMA 8 0 で溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - N 2 - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 7 a) (0 . 3 2 g 、 4 9 %) を白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , DMSO - d₆) 9 . 4 4 (s , 1 H) , 9 . 1 3 (s , 1 H) , 8 . 3 6 - 8 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 9 6 - 7 . 7 4 (m , 3 H) , 7 . 4 3 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 1 (m , 2 H) , 7 . 2 1 - 7 . 1 0 (m , 3 H) , 5 . 0 6 (s , 1 H) , 4 . 5 7 (d , J = 8 . 2 H z , 1 H) , 4 . 0 4 (s , 1 H) , 3 . 7 3 (m , 2 H) , 3 . 2 1 (m , 3 H) , 2 . 4 5 - 2 . 2 8 (m , 3 H) , 2 . 0 9 (m , 1 H) ; ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z , DMSO - d₆) - 1 2 8 . 1 2 ; MS (ES +) 4 9 8 . 4 (M + 1) ; MS (ES -) 5 3 2 . 4 (M + Cl) .

20

30

【 0 4 3 5】

ステップ 2 : (2 R , 4 R) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (エチルアミノ) - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 7 b) の調製

スキーム 4 1 に報告されるような手順に従って、アセトアルデヒド (0 . 0 2 g 、 0 . 4 5 m m o l) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 1 7 g 、 0 . 4 5 m m o l) を用い、MeOH (3 m L) 中の (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - フェニルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (6 7 a) (0 . 0 7 5 g 、 0 . 1 5 m m o l) を還元的にアミノ化することで、後処理及びフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 1 2 g 、 0 ~ 1 0 % の、クロロホルム中のメタノールで溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N 2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (エチルアミノ) - 1 - フェニルプロピル

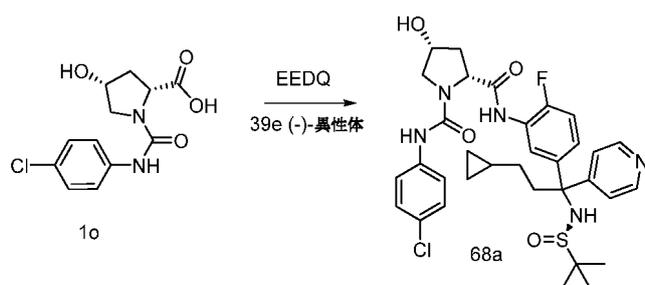
40

50

) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (67b) (0.055 g、収率 69%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.51 - 9.42 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 - 7.09 (m, 4H), 4.76 (s, 1H), 4.58 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.84 - 3.63 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.46 - 2.27 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.03 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -128.09; MS (ES+) 526.4 (M+1), 548.4 (M+Na) MS (ES-) 524.4 (M-1), 560.4 (M+Cl); 旋光度: [α]_D = (+) 72.31 [0.26, MeOH]. 【化 77】

10

スキーム 68



20

【0436】

(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (68a) の調製

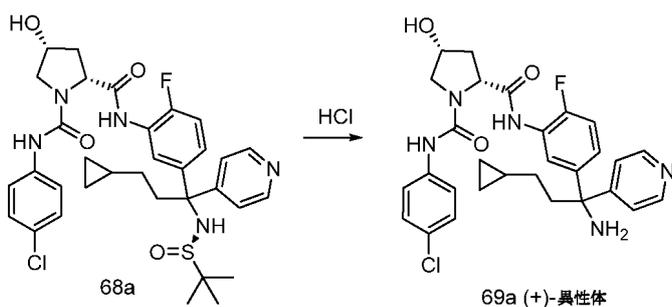
スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.085 g、0.3 mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (0.095 g、0.03 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (0.13 g、0.3 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (68a) (0.04 g、21%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.67 (s, 1H), 8.56 - 8.44 (m, 3H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.89 (m, 1H), 0.63 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.07 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -128.49; MS (ES+) 656.5 (M+1), 678.5, 680.5 (M+Na) (ES-) 654.5, 655.5 (M-1), 690.5, 692.6 (M+Cl).

30

40

【化 7 8】

スキーム 6 9



10

【 0 4 3 7】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (69a) の調製

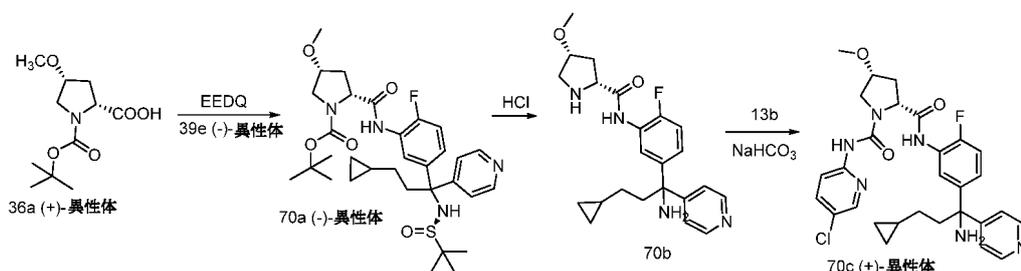
スキーム 4 のステップ 6 に報告されるように、メタノール中 3 M の HCl を用いて、メタノール (5 mL) 中の (2R, 4R) - N1 - (4 - クロロフェニル) - N2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (68a) (0.17 g、0.26 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、0 ~ 40% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (69a) (0.1 g、70%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 2H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 10.0, 5.3 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.39 - 2.12 (m, 5H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.12 - 0.92 (m, 2H), 0.72 - 0.54 (m, 1H), 0.41 - 0.26 (m, 2H), -0.02 - -0.15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -129.12 (q, J = 7.7 Hz); MS (ES+) 552.5 (M+1), 554.5 (M+2); 旋光度: [α]_D = (+) 76.66 [0.06, MeOH]

20

30

【化 7 9】

スキーム 7 0



40

【 0 4 3 8】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリ

50

ジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (7 0 c) の調製
 ステップ - 1 (2 R , 4 R) - 2 - (5 - ((-) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7 0 a) の調製

化合物 7 0 a を、スキーム 1 のステップ 1 0 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、(2 R , 4 R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (3 6 a) (2 2 g 、 9 0 m m o l)、(R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (3 9 e) (3 4 . 2 g 、 8 8 m m o l)、及び 2 - エトキシキノリン - 1 (2 H) - カルボン酸エチル (2 4 . 2 g 、 9 8 m m o l) から調製して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 1 0 0 % の、ヘキサン中の 9 : 1 の酢酸エチル / メタノールで溶出) での精製後、(2 R , 4 R) - 2 - (5 - ((-) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7 0 a) (3 8 . 8 g 、 7 0 %) を無色の発泡体として得た。¹ H N M R は生成物を回転異性体として示した。¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 5 2 (s , 1 H) , 8 . 5 4 - 8 . 4 5 (m , 2 H) , 7 . 8 9 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 2 7 (m , 2 H) , 7 . 2 0 (d , J = 1 0 . 3 H z , 2 H) , 5 . 4 7 (s , 1 H) , 4 . 3 9 - 4 . 2 1 (m , 1 H) , 4 . 0 1 - 3 . 8 9 (m , 1 H) , 3 . 6 3 - 3 . 5 0 (m , 1 H) , 3 . 2 7 - 3 . 1 2 (m , 3 H) , 2 . 6 4 - 2 . 5 3 (m , 4 H) , 1 . 9 4 - 1 . 8 3 (m , 1 H) , 1 . 4 7 - 1 . 0 6 (m , 1 9 H) , 1 . 0 0 - 0 . 7 9 (m , 1 H) , 0 . 7 3 - 0 . 5 5 (m , 1 H) , 0 . 4 2 - 0 . 2 6 (m , 2 H) , - 0 . 0 2 - - 0 . 1 6 (m , 2 H) ; M S (E S +) 6 1 7 . 7 (M + 1) , M S (E S -) 6 1 5 . 6 (M - 1) , 6 5 1 . 6 (M + C l) ; 旋光度 [α]_D = (-) 4 8 . 2 [0 . 1 7 , M e O H] .

【 0 4 3 9 】

ステップ - 2 : (2 R , 4 R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (7 0 b) の調製

メタノール (3 0 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - 2 - (5 - ((-) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7 0 a) (3 0 g 、 4 8 . 7 m m o l) をメタノール中 3 N の H C l (1 3 0 m L 、 4 0 0 m m o l) と反応させることで、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製後、(2 R , 4 R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (7 0 b) (2 5 g 、 収率 1 0 0 %) を塩酸塩として得て、これは、そのまま次のステップで使用するのに足りるだけ純粋であった。

【 0 4 4 0 】

ステップ - 3 : (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (7 0 c)

スキーム 1 3 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウム (3 3 g 、 4 0 0 m m o l) を塩基として用い、テトラヒドロフラン / 水 (6 0 0 / 4 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン -

10

20

30

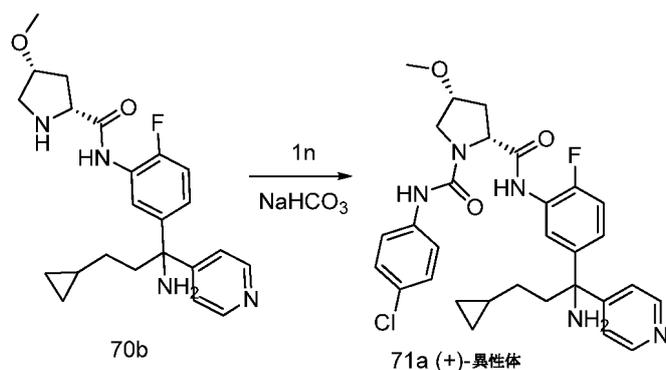
40

50

4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (70b) (25.9 g、48.7 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (10.8 g、43.8 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 100% の、クロロホルム中の CMA - 80 を用いることで溶出) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (70c) (14 g、47%) 遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.48 - 8.40 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 4.57 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.72 (qd, J = 10.8, 4.3 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.40 - 0.28 (m, 2H), -0.07 (s, 2H). 遊離塩基 (8.5 g、15 mmol) を、エタノール (30 mL) 中で濃縮 HCl (2.87 mL) を用いて塩酸塩に変換して、化合物 70c (9.3 g) ヒドロクロリドを白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.76 - 9.69 (m, 1H), 9.63 (s, 4H), 9.23 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.31 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.85 (qd, J = 9.0, 1.7 Hz, 2H), 7.72 (br s, 2H), 7.38 (dd, J = 10.4, 8.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.43 - 0.29 (m, 2H), 0.03 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -125.00; MS (ES+) 567.3 (M+1), 569.3 (M+2), MS (ES-) 601.2 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 96.4 [0.5, MeOH]; 分析、C₂₉H₃₂ClFN₆O₃ · 2.25 HCl · 2.0 H₂O の計算値: C, 50.84; H, 5.63; Cl, 16.82; N, 12.27; 実測値: C, 50.98; H, 5.67; Cl, 16.72; N, 12.12.

【化 80】

スキーム 71



【0441】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (71a) の調製

10

20

30

40

50

スキーム 1 のステップ 9 に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウム (0.33 g、0.4 mmol) を塩基として使い、テトラヒドロフラン/水 (20/2 mL) 中の (2R, 4R) - N - (5 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (70b) (0.5 g、0.97 mmol) を 4 - クロロフェニルイソシアネート (1n) (0.13 g、0.87 mmol) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 30% の、クロロホルム中の CMA - 80 を用いることで溶出) での精製後、(2R, 4R) - N2 - (5 - (+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (71a) (0.1 g、収率 18%) を無色の発泡体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.60 (s, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 3H), 7.94 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 5H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.48 - 2.23 (m, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.08 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 0.44 - 0.30 (m, 2H), -0.03 (m, 2H); HPLC: 6.602 (98%); MS (ES+) 565.4 (M+), 567.4 (M+2), MS (ES-) 564.5 (M+), 600.5 (M+Cl); 分析、C₃₀H₃₃ClFN₅O₃・3H₂O の計算値: C, 58.11; H, 6.34; N, 11.29; 実測値: C, 58.01; H, 5.98; N, 10.96.

10

20

【0442】

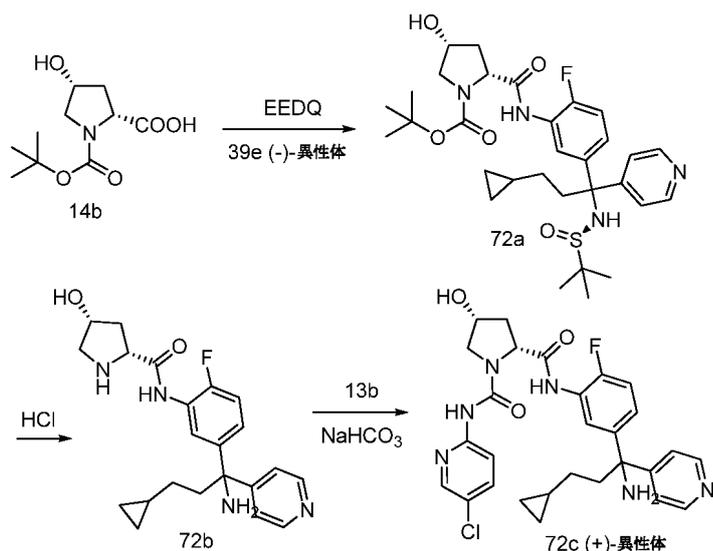
化合物 71a の遊離塩基を、エタノール中で濃縮 HCl を用いて塩酸塩に変換して、¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.71 (s, 1H), 9.55 (s, 3H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.30 - 0.98 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.07 - 0.01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -125.33; MS (ES+) 565.4 (M+1), 567.4 (M+2), 588.4, 590.4 (M+Na), MS (ES-) 564.5 (M-1), 600.4 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 67.9 [0.28, MeOH]; 分析、C₃₀H₃₃ClFN₅O₃・2HCl・2.75H₂O の計算値: C, 52.33; H, 5.93; Cl, 15.45; N, 10.17; 実測値: C, 52.68; H, 5.94; Cl, 15.30; N, 9.89.

30

40

【化 8 1】

スキーム 7 2



10

【 0 4 4 3】

(2R, 4R) - N2 - (5 - (+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (72c) の調製

ステップ - 1 : (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製 (72a)

20

スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、2 - エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (0.17g、0.7mmol) を用いて、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (14b) (0.16g、0.69mmol)、テトラヒドロフラン (5mL) 中の (R) - N - (-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39e) (0.27g、0.69mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - (R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (72a) (0.17g、40%) を白色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H), 8.48 (dt, J = 6.1, 2.3Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, J = 11.7Hz, 2H), 5.49 (d, J = 12.6Hz, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 1.46 - 1.01 (m, 19H), 0.97 - 0.79 (m, 1H), 0.70 - 0.50 (m, 1H), 0.43 - 0.27 (m, 2H), -0.03 - -0.15 (m, 2H); MS (ES+) 603.5 (M+1), 625.5 (M+Na), MS (ES-) 601.5 (M-1).

30

40

【 0 4 4 4】

ステップ - 2 : (2R, 4R) - N - (5 - (S) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (72b) の調製

50

メタノール (1 m L) 中 3 N の H C l を用いて、メタノール (1 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (7 2 a) (0 . 1 7 g 、 0 . 2 7 m m o l) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(2 R , 4 R) - N - (5 - ((S) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (7 2 b) を黄色油として得て、これを更なる精製無しにそのまま次のステップで使用した。

【 0 4 4 5 】

ステップ - 3 : (2 R , 4 R) - N 2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド (7 2 c) の調製

スキーム 1 3 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウム (0 . 2 3 g 、 2 . 7 m m o l) を塩基として使い、テトラヒドロフラン / 水 (8 m L / 1 m L) 中のステップ 2 で得られた (2 R , 4 R) - N - (5 - ((S) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (7 2 b) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (1 3 b) (0 . 0 6 g 、 0 . 2 5 m m o l) と反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 4 g 、 クロロホルム中の C M A - 8 0 で溶出 0 - 3 0 %) での精製後、遊離塩基を白色固体として得た (0 . 1 g 、 収率 7 4 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 6 7 (s , 1 H) , 9 . 1 7 (s , 1 H) , 8 . 4 7 - 8 . 3 8 (m , 2 H) , 8 . 3 2 (s , 1 H) , 8 . 2 9 (d d , J = 2 . 6 , 0 . 8 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 8 (d d , J = 9 . 1 , 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 9 (d d , J = 9 . 0 , 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 3 0 (m , 2 H) , 7 . 1 3 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 5 . 3 1 (s , 1 H) , 4 . 5 4 (d d , J = 9 . 0 , 4 . 8 H z , 1 H) , 4 . 3 0 (s , 1 H) , 3 . 7 2 (d d , J = 1 0 . 4 , 5 . 3 H z , 1 H) , 3 . 5 0 (q , J = 5 . 0 , 4 . 1 H z , 1 H) , 2 . 4 5 - 2 . 0 9 (m , 5 H) , 1 . 9 6 - 1 . 8 0 (m , 1 H) , 1 . 1 0 - 0 . 9 0 (m , 2 H) , 0 . 7 0 - 0 . 5 3 (m , 1 H) , 0 . 4 1 - 0 . 2 2 (m , 2 H) , - 0 . 0 2 - - 0 . 1 6 (m , 2 H) ; $^{19}\text{F NMR}$ (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 5 . 0 5 ; M S (E S +) 5 5 3 . 5 (M + 1) , 5 5 5 . 4 (M + 2) , 5 7 5 . 4 , 5 7 7 . 4 (M + N a) , M S (E S -) 5 8 7 . 4 (M + C l) . 遊離塩基を、エタノール (5 m L) 中で濃縮 H C l を用いて H C l 塩に変換し、化合物 7 2 c の H C l 塩を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 9 3 (s , 1 H) , 9 . 7 0 (s , 3 H) , 9 . 2 7 (s , 1 H) , 8 . 9 5 - 8 . 8 6 (m , 2 H) , 8 . 3 0 (d d , J = 2 . 5 , 0 . 9 H z , 1 H) , 8 . 1 0 (d d , J = 7 . 2 , 2 . 5 H z , 1 H) , 7 . 9 0 - 7 . 7 6 (m , 4 H) , 7 . 3 9 (d d , J = 1 0 . 5 , 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 3 (d d , J = 7 . 3 , 4 . 5 H z , 1 H) , 4 . 5 7 (d d , J = 8 . 9 , 5 . 1 H z , 1 H) , 4 . 3 3 (t , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 3 . 7 5 (d d , J = 1 0 . 4 , 5 . 4 H z , 1 H) , 3 . 5 6 - 3 . 4 5 (m , 1 H) , 2 . 6 0 - 2 . 5 3 (m , 2 H) , 2 . 4 7 - 2 . 3 3 (m , 2 H) , 1 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 3 0 - 0 . 9 6 (m , 2 H) , 0 . 6 9 (m , 1 H) , 0 . 3 7 (m , 2 H) , 0 . 0 8 - 0 . 0 1 (m , 2 H) . $^{19}\text{F NMR}$ (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 2 5 . 0 5 ; M S (E S +) 5 5 3 . 5 (M + 1) , 5 5 5 . 4 (M + 2) , 5 7 5 . 4 , 5 7 7 . 4 (M + N a) , M S (E S -) 5 8 7 . 4 (M + C l) ; 旋光度 [α] _D = (+) 8 2 . 9 6 [0 . 2 7 , M e O H] .

10

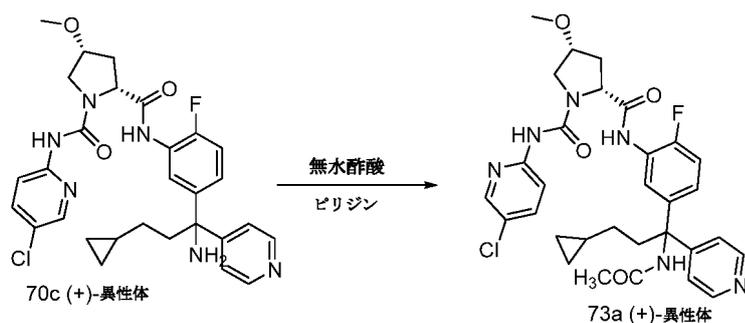
20

30

40

【化 8 2】

スキーム 7 3



10

【 0 4 4 6 】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アセトアミド - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (73a) の調製

スキーム 55 に報告されるように、ピリジン (126 mg、1.6 mmol) 及び無水酢酸 (81 mg、0.8 mmol) を用いて、ジクロロメタン (3 mL) 中の (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (70c) (113 mg、0.2 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アセトアミド - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (73a) (91 mg、75%) 遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.49 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.30 (dd, J = 2.7, 0.8 Hz, 2H), 7.94 - 7.76 (m, 3H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.05 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.73 (td, J = 11.3, 6.2 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.43 - 2.23 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.62 (m, 1H), 0.38 - 0.33 (m, 2H), -0.13 - -0.13 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -128.00; MS (ES+) 609.4 (M+1), 631.4 (M+Na), MS (ES-) 607.4 (M-), 643.4 (M+Cl). 遊離塩基を HCl 塩に変換して、化合物 73a の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.60 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 3H), 7.86 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 4.59 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.73 (qd, J = 10.8, 4.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.78 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.09 - 0.93 (m, 2H), 0.74 - 0.57 (m, 1H), 0.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 0.04 - -0.14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.10; MS (ES+) 609.3 (M+1) 631.3 (M+Na); MS (ES-) 643.3 (M+Cl); HPLC 純度 (87.9048%); 旋光度 [α]_D = (+) 105.84 [0.565, MeOH]

20

30

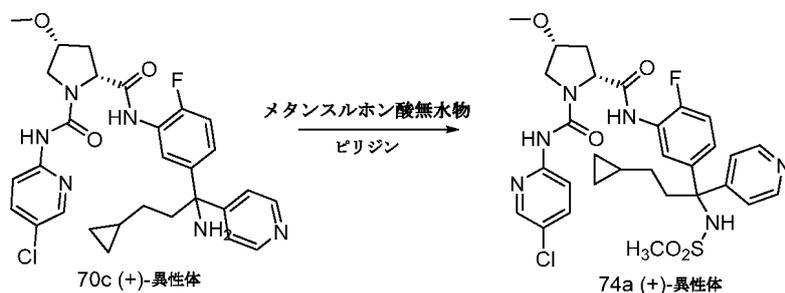
40

50

; 分析、 $C_{31}H_{34}ClFN_6O_4 \cdot 1.75HCl \cdot 2H_2O$ の計算値：C, 52.52; H, 5.65; Cl, 13.75; N, 11.85; 実測値：C, 52.28; H, 5.81; Cl, 13.92; N, 11.67.

【化 8 3】

スキーム 7 4



10

【 0 4 4 7】

(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (メチルスルホンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (74a) の調製

スキーム 5 5 に報告されるような手順に従って、ピリジン (78 mg、1 mmol) 及びメタンスルホン酸無水物 (68 mg、0.4 mmol) を使い、ジクロロメタン (3 mL) 中の 0 の (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (70a) (57 mg、0.1 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 12 g、0 ~ 10% の、クロロホルム中の MeOH で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (メチルスルホンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (74a) (25 mg、収率 40%) 遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.58 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.42 - 8.25 (m, 2H), 8.01 - 7.75 (m, 5H), 7.33 - 7.17 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.61 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.61 - 2.31 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.14 - 0.96 (m, 1H), 0.86 (m, 1H), 0.65 - 0.49 (m, 1H), 0.43 - 0.22 (m, 2H), -0.01 - -0.23 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -126.45; MS (ES+) 645.3 (M+1), 667.3 (M+Na), (ES-) 643.4 (M-1). 遊離塩基を HCl 塩に変換して、化合物 74a ヒドロクロリドを白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.63 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.81 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (q, J = 4.1, 2.8 Hz, 3H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 10.3, 8.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.37 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.70 (m, 2H), 0.60 (m, 1H), 0.33 (m, 2H), -0.03 - -0.13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, D

20

30

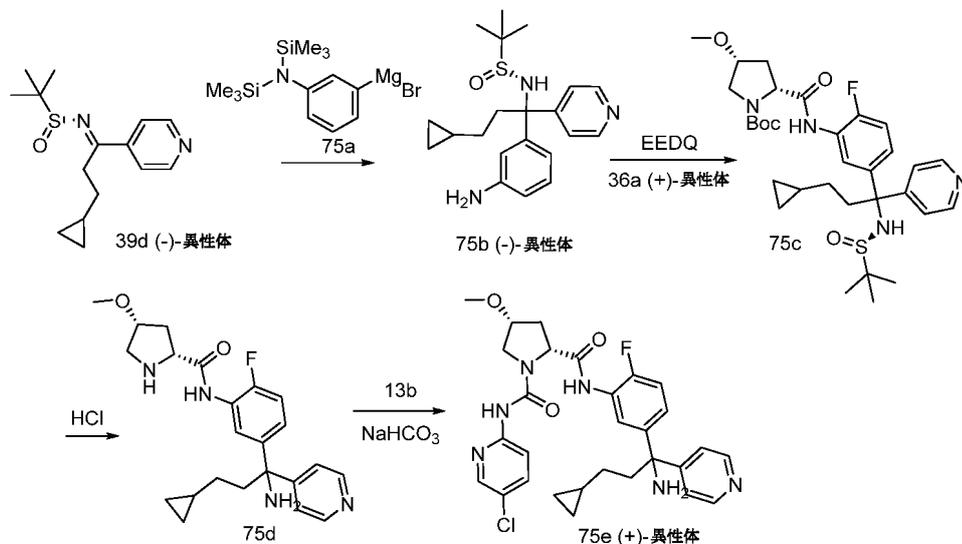
40

50

MSO - d₆) - 125.93; MS (ES+) 645.3 (M+1), 667.3 (M+Na), MS (ES-) 679.4 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 82.96 [0.27, MeOH].

【化84】

スキーム75



10

20

【0448】

(2R, 4R) - N2 - (3 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (75e) の調製

ステップ - 1 (R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (75b) の調製

化合物 (75b) を、スキーム 31 のステップ 4 に報告されるような手順を用いて、((-) - N - (3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (39d) (4.3 g、15.5 mmol) 及び (3 - (ビス(トリメチルシリル)アミノ)フェニル) マグネシウムプロミド (34 mL、34 mmol、THF 中 1 M 溶液) から調製して、(R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (75b) (1.9 g、33%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 8.51 - 8.42 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.42 - 6.34 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 1.14 (s, 10H), 1.05 - 0.75 (m, 1H), 2.73 - 2.33 (m, 2H), 0.75 - 0.53 (m, 1H), 0.43 - 0.27 (m, 2H), -0.00 - 0.21 (m, 2H); 旋光度 [α]_D = (-) 90.34 [0.23, MeOH].

30

40

【0449】

ステップ - 2 : 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 (75c) (2R, 4R) - tert - ブチルの調製

化合物 75c を、スキーム 1 のステップ 10 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、(2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (36a) (245 mg、1 mmol)、(R) - N - ((-) - 1

50

- (3-アミノフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (75b) (0.37g、1mmol)、及び2-エトキシキノリン - 1 (2H) - カルボン酸エチル (250mg、1mmol) から調製して、(2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (75c) 0.44g、収率73%) を白色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) 9.76 (2s, 1H, 回転異性体), 8.54 - 8.43 (m, 2H), 7.65 - 7.38 (m, 2H), 7.37 - 7.18 (m, 3H), 7.06 (2 dd, 1H, 回転異性体), 5.39 (2s, 1H, 回転異性体), 4.19 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 3.20 (2s, 3H, 回転異性体), 2.44 (m, 3H), 1.94 - 1.76 (m, 1H), 1.23 (2s, 9H, 回転異性体), 1.19 - 1.04 (m, 10H), 0.99 - 0.79 (m, 2H), 0.73 - 0.54 (m, 1H), 0.42 - 0.28 (m, 2H), 2.75 - 2.37 (m, 3H), -0.03 - -0.18 (m, 2H).

【0450】

ステップ - 3 : (2R, 4R) - N - (3 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (75d) の調製

メタノール (10mL) 中の (2R, 4R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (75c) (0.44g、0.73mmol) を MeOH (1mL) 中 3N の HCl と反応させることで、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製後、(2R, 4R) - N - (3 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (75d) を塩酸塩として得て、これをそのまま次のステップで使用した。

【0451】

ステップ - 4 : (2R, 4R) - N₂ - (3 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (75e)

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、重炭酸ナトリウム (0.47g、5.6mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン / 水 (25mL / 1mL) 中の (2R, 4R) - N - (3 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (75d) (0.37g、0.73mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (0.173g、0.7mmol) と反応させることで、フラッシュユカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 24g、0 ~ 30% の、クロロホルム中の CMA 80 で溶出) での精製後、(2R, 4R) - N₂ - (3 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - N₁ - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (75e) (0.31g、80%) 遊離塩基を白色固体として得て、これを塩酸塩に変換して、化合物 75c の HCl 塩を白色固体として得た。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆) 9.99 (s, 1H), 9.41 (s, 3H), 9.18 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 2H), 7.71 - 7.54 (m, 4H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.04 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 10.6, 4.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.44 (m, 3H), 1

10

20

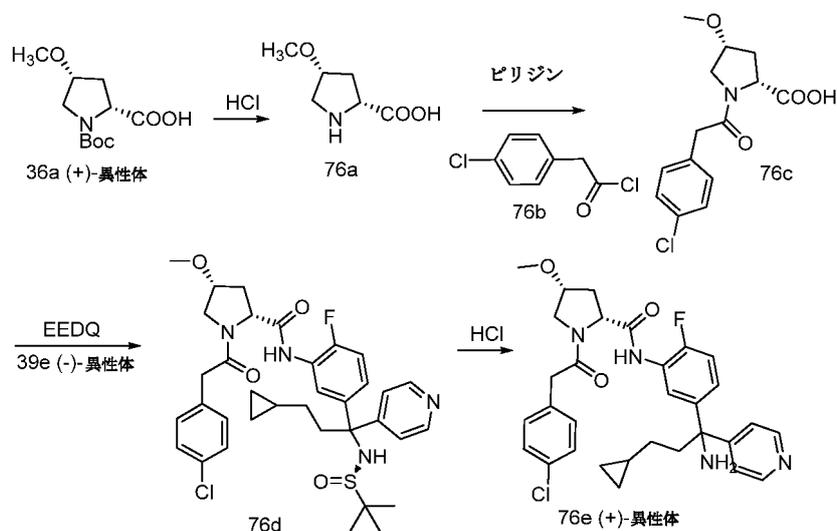
30

40

50

. 97 (m, 1 H), 1.12 (m, 2 H), 0.70 (m, 1 H), 0.38 (m, 2 H), 0.00 (m, 2 H); MS (ES+) 562.4 (M+Na), 549.6 (M+), (ES-) 583.5, (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 95.32 [0.235, MeOH]; 分析、C₂₉H₃₃ClN₆O₃ · 2.5 HCl · 3.25 H₂O の計算値: C, 49.85; H, 6.06; Cl, 17.76; N, 12.03; 実測値: C, 49.73; H, 5.89; Cl, 17.83; N, 11.88
【化 85】

スキーム 76



10

20

【0452】

(2R, 4R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) アセチル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (76e) の調製
ステップ - 1 (2R, 4R) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (76a) の調製

化合物 76a を、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるように、MeOH (3 mL) 中 3 N の HCl によるメタノール (3 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (36a) (0.49 g、2 mmol) に対する Boc 保護基の加水分解によって調製した。これにより、後処理後に (2R, 4R) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (76a) 塩酸塩を灰白色固体として得て、これを更なる精製無しに使用した。

30

【0453】

ステップ - 2 : (2R, 4R) - 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) アセチル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (76c) の調製

ジクロロメタン (20 mL) 中の (2R, 4R) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (76a) (2 mmol、ステップ 1 で得られたもの) の溶液に、ピリジン (1 g、12.5 mmol)、4 - クロロフェニルアセチルクロリド (76b) (0.38 g、2 mmol) を添加し、室温で夜通し攪拌した。反応物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) で希釈し、数分間攪拌した。水層を分離し、1 N の HCl (5 mL) で酸性化し、酢酸エチル (2 回 × 30 mL) で抽出した。酢酸エチル層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、(2R, 4R) - 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) アセチル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (76c) (0.25 g、収率 42%) をゴム状の固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 12.38 (s, 1 H), 7.43 - 7.17 (m, 4 H), 4.34 (m, 1 H), 4.05 - 3.95 (m, 1 H), 3.87 - 3.77 (m, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 3.52 - 3.42 (m, 2 H)

40

50

), 3.17 (2s, 3H); MS (ES+) 320.2 (M+Na); (ES-) 296.2 (M-1), 332.2 (M+Cl).

【0454】

ステップ-3: (2R, 4R)-1-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)-N-(5-(3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド(76d)の調製

化合物76dを、スキーム1のステップ10に報告されるような反応及び後処理条件を用いて、(2R, 4R)-1-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸(76c)(80mg、0.27mmol)、(R)-N-(()-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(39e)(0.1g、0.27mmol)、及び2-エトキシキノリン-1(2H)-カルボン酸エチル(100mg、0.27mmol)から調製して、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル24g、0~30%の、クロロホルム中のCMA80で溶出)での精製後、(2R, 4R)-1-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)-N-(5-(3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド(76d)(0.135g、75%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.42(s, 1H), 8.55-8.44(m, 2H), 7.89(d, J=7.0Hz, 1H), 7.41-7.05(m, 8H), 5.54(s, 1H), 4.57-4.42(m, 1H), 4.07-3.77(m, 3H), 3.78-3.68(m, 2H), 3.65-3.55(m, 1H), 3.18(s, 3H), 2.61(m, 3H), 2.40-2.22(m, 2H), 1.18-1.08(m, 10H), 1.01-0.81(m, 1H), 0.70-0.54(m, 1H), 0.42-0.29(m, 2H), -0.02--0.14(m, 2H); MS (ES+) 669.5 (M+), 691.5 (M+Na), MS (ES-) 667.5 (M-1).

【0455】

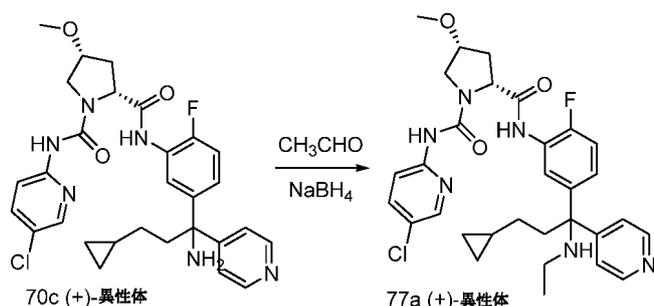
ステップ-4: (2R, 4R)-N-(5-((+)-1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-1-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド(76e)の調製

エタノール(10mL)中の(2R, 4R)-1-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)-N-(5-(3-シクロプロピル-1-((R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド(76d)(0.13g、0.19mmol)を濃縮HCl(0.2mL)と反応させることで、スキーム4のステップ6に報告されるような後処理及び精製後、(2R, 4R)-N-(5-((+)-1-アミノ-3-シクロプロピル-1-(ピリジン-4-イル)プロピル)-2-フルオロフェニル)-1-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド(76e)(0.09g、収率86%)を白色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, 350ケルビンにて) 9.07(s, 1H), 8.49-8.40(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.40-7.22(m, 6H), 7.20-7.05(m, 3H), 4.58(m, 1H), 4.04(m, 1H), 3.90-3.46(m, 4H), 3.23(s, 3H), 2.42-2.10(m, 5H), 1.21-1.01(m, 2H), 0.77-0.55(m, 1H), 0.43-0.24(m, 2H), 0.01--0.16(m, 2H); ¹⁹F NMR(282MHz, DMSO-d₆) -128.37; MS (ES+) 565.4, 567.3 MS (ES-) 563.4, 599.3; 旋光度 [α]_D = (+) 60.3 [0.335, MeOH]

; 分析、 $C_{31}H_{34}ClFN_4O_3 \cdot 0.25H_2O$ の計算値：C；65.37，H；6.11，N；9.84；実測値：C；65.18，H；6.09，N；9.63.

【化 8 6】

スキーム 7 7



10

【 0 4 5 6】

(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - (+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (エチルアミノ) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (77a) の調製

20

スキーム 4 1 に報告されるような手順に従って、アセトアルデヒド (0.1 mL、1.7 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0.02 g、0.53 mmol) を使い、MeOH (3 mL) 中の (2R, 4R) - N2 - (5 - (S) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (70c) (0.1 g、0.17 mmol) を還元的にアミノ化することで、後処理及び精製後、(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - (+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (エチルアミノ) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (77a) (55 mg、収率 52.4%) 遊離塩基を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.46 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.30 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.74 (m, 3H), 7.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.05 (m, 2H), 4.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.81 - 3.63 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 4H), 2.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 - 0.77 (m, 2H), 0.69 - 0.53 (m, 1H), 0.39 - 0.27 (m, 2H), -0.09 - 0.19 (m, 2H). 遊離塩基を、エタノール中で濃縮 HCl を用いて HCl 塩に変換し、化合物 77a ヒドロクロリドを白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.99 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.81 (s, 3H), 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.79 - 7.63 (m, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.87 - 3.61 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.96 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 4H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 1H), 1.22 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 - 0.77 (m, 2H), 0.73 - 0.54 (m, 1H), 0.46 - 0.26 (m, 2H), 0.02 - 0.15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -124.33; MS (ES+) 595.3 (M+1), 617.3 (M+Na), (ES-) 593.

30

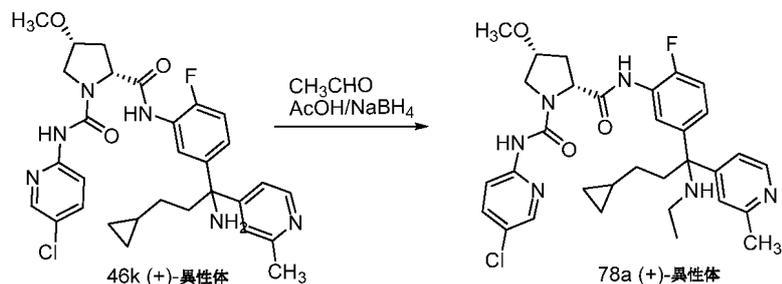
40

50

3 (M - 1), 529.3 (M + Cl); 旋光度 []_D = (+) 77.78 [0.27, MeOH]; 分析、C₃₁H₃₆ClFN₆O₃ · 2.25HCl · 2.5H₂O の計算値: C, 51.56; H, 6.04; Cl, 15.95; N, 11.64; 実測値: C, 51.48; H, 5.89; Cl, 16.23; N, 11.43.

【化 87】

スキーム 78



10

【0457】

(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (エチルアミノ) - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (78a) の調製

20

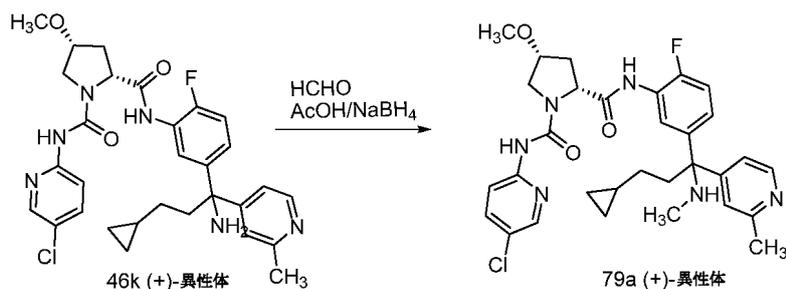
スキーム 41 に報告されるような手順に従って、アセトアルデヒド (6.8 mL)、酢酸 (1 mL)、及び水素化ホウ素ナトリウム (0.619 g、16.366 mmol) を用い、THF / MeOH (25 mL、4 : 1) 中の (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (46k) (0.68 g、1.169 mmol) を還元的にアミノ化することで、後処理及び精製後、(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (エチルアミノ) - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (78a) (120 mg、16.79%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.42 - 8.09 (m, 2H), 7.98 - 7.64 (m, 3H), 7.34 - 6.98 (m, 4H), 4.68 - 4.47 (m, 1H), 4.13 - 3.90 (m, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 3H), 0.99 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 0.93 - 0.78 (m, 2H), 0.70 - 0.50 (m, 1H), 0.42 - 0.18 (m, 2H), -0.04 - -0.24 (m, 2H); MS (ES+) 609.5, 610.5, 611.5 (M + 1); 旋光度 []_D = (+) 74.87 [0.195, MeOH].

30

40

【化 8 8】

スキーム 79



10

【0458】

(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (79a) の調製

スキーム 41 に報告されるような手順に従って、パラホルムアルデヒド (0.465 g、5.16 mmol)、酢酸 (0.5 mL)、及び水素化ホウ素ナトリウム (0.195 g、0.516 mmol) を用い、THF / MeOH (20 mL、4 : 1) 中の (2R, 4R) - N2 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (46k) (0.3 g、0.516 mmol) を還元的にアミノ化することで、後処理及び精製後、(2R, 4R) - N1 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - N2 - (5 - ((S) - 3 - シクロプロピル - 1 - (メチルアミノ) - 1 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル)プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (79a) (80 mg、25.97%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.37 - 8.20 (m, 2H), 7.96 - 7.74 (m, 3H), 7.30 - 6.97 (m, 4H), 4.58 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.82 - 3.60 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 0.93 - 0.75 (m, 2H), 0.68 - 0.52 (m, 1H), 0.39 - 0.29 (m, 2H), -0.05 - -0.21 (m, 2H); MS (ES-) 593.5, 595.5 (M - 1); 旋光度 [α]_D = (+) 29.19 [0.185, MeOH].

20

30

ール (10 mL) 中の (1R, 3R, 5R) - 3 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((-) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (80b) (132 mg、0.220 mmol) を反応させた後、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製を行うことで、(1R, 3R, 5R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド (80c) (111 mg、0.224 mmol、収率 100%) 塩酸塩を黄色固体として得て、これを更なる精製無しに次のステップで使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 10.63 (s, 2H), 9.74 (s, 2H), 9.02 - 8.76 (m, 3H), 7.81 - 7.68 (m, 3H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.75 - 2.55 (m, 2H), 2.18 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 0.73 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 0.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.04 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) - 122.43; MS (ES⁺) 395.5 (M + 1); 旋光度 [α]_D = (+) 6.67 [0.09, MeOH].

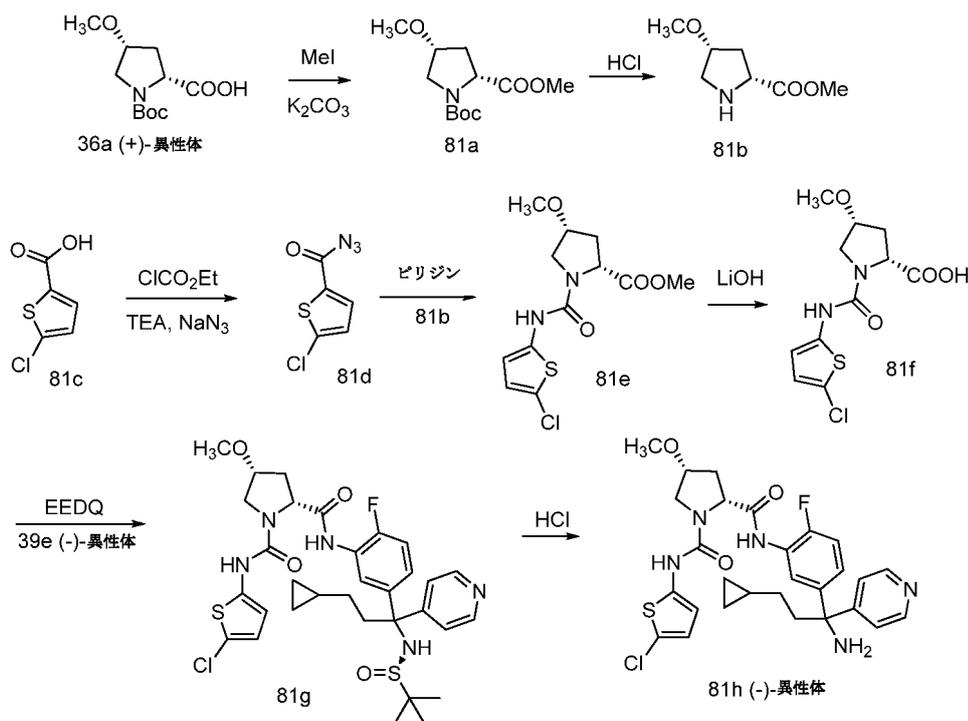
【0461】

ステップ - 3 : (1R, 3R, 5R) - N3 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 3 - ジカルボキサミド (80d) の調製

スキーム 13 のステップ 3 に報告されるような手順に従って、炭酸カリウム (76 mg、0.551 mmol) を塩基として用い、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の上記のステップ 2 で得られた (1R, 3R, 5R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - カルボキサミド (80c) (49.3 mg、0.198 mmol) を 5 - クロロピリジン - 2 - イルカルバミン酸フェニル (13b) (49.3 mg、0.198 mmol) を反応させることで、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g、0 ~ 40% の、クロロホルム中の CMA - 80 で溶出) での精製後、(1R, 3R, 5R) - N3 - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N2 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 3 - ジカルボキサミド (80d) (52 mg、0.095 mmol、収率 47.8%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.77 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.52 - 8.34 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.98 - 7.72 (m, 3H), 7.44 - 7.21 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.07 (m, 2H), 1.95 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.16 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.76 (m, 1H), 0.75 - 0.53 (m, 2H), 0.43 - 0.22 (m, 2H), - 0.04 - - 0.24 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) - 122.43; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) - 127.55; MS (ES⁺) 549.6 (M + 1); 旋光度 [α]_D = (+) 68.46 [0.26, MeOH].

【化 9 0】

スキーム 8 1



10

20

【 0 4 6 2】

(2R, 4R) - N2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N1 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (81h) の調製

ステップ - 1 (2R, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 (81a) の調製

30

DMF (30 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (36a) (2.45 g、9.99 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1.381 g、9.99 mmol)、 CH_3I (1.249 mL、19.98 mmol) を添加し、室温で 48 時間攪拌し、水 (200 mL) 及び EtOAc (100 mL) で希釈した。水層を EtOAc (100 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を、水 (100 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、真空中で濃縮して、(2R, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (81a) (2.5 g、9.64 mmol、97%) を薄い橙色の濃厚なシロップとして得た。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 4.34 - 4.17 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (2s, 3H, 回転異性体), 2.45 - 2.23 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.45 - 1.28 (2s, 9H, 回転異性体)。

40

【 0 4 6 3】

ステップ - 2 : (2R, 4R) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (81b) の調製

メタノール (40 mL) 中の (2R, 4R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (81a) (2.4 g、9.26 mmol) をメタノール中 3N の HCl (9.26 mL、27.8 mmol) と反応させることで、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理後、(2R, 4R) - 4 - メ

50

トキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (8 1 b) (1 . 7 5 g 、 8 . 9 4 m m o l 、
収率 9 7 %) を灰白色固体として得た。MS (ES +) 1 6 0 . 2 (M + 1) .

【 0 4 6 4 】

ステップ - 3 : 5 - クロロチオフエン - 2 - カルボニルアジド (8 1 d) の調製

0 に冷却されたアセトン (2 0 m L) 中の 5 - クロロチオフエン - 2 - カルボン酸 (8 1 c) (0 . 5 g 、 3 . 0 8 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン (0 . 4 7 1 m L 、 3 . 3 8 m m o l) 、クロロギ酸エチル (0 . 3 2 5 m L 、 3 . 3 8 m m o l) を添加し、0 で 1 時間攪拌した。アジ化ナトリウム (0 . 3 6 0 g 、 5 . 5 4 m m o l) を反応混合物に添加し、0 で 2 時間攪拌を継続した。反応混合物を 5 0 m L の氷水に注ぎ入れ、CH₂Cl₂ (2 回 × 4 0) で抽出した。組み合わせた有機層を水 (2 回 × 3 0) 及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、5 - クロロチオフエン - 2 - カルボニルアジド (8 1 d) (0 . 3 5 g 、 1 . 8 6 6 m m o l 、 収率 6 0 . 7 %) を白色半固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l₃ ,) 7 . 6 7 (d , 1 H) , 6 . 9 9 (d , 1 H) .

10

【 0 4 6 5 】

ステップ - 4 : (2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (8 1 e) の調製

トルエン中の 5 - クロロチオフエン - 2 - カルボニルアジド (8 1 d) (0 . 3 5 g 、 1 . 8 6 6 m m o l) の溶液を 1 0 0 で 2 時間加熱し、室温に冷却し、ジクロロメタン (1 5 m L) 中の (2 R , 4 R) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチルヒドロクロリド (0 . 3 6 5 g 、 1 . 8 6 6 m m o l) の溶液及びピリジン (0 . 7 5 4 m L 、 9 . 3 3 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、水 (5 0 m L) に注ぎ入れ、分離した水層をジクロロメタン (2 回 × 3 0 m L) で抽出した。ジクロロメタン層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー [シリカゲル 2 4 g 、 0 ~ 1 0 0 % の、ヘキサン中の MeOH - EtOAc (9 : 1) で溶出] で精製して、(2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (8 1 e) を薄ピンク色の発泡体 (0 . 2 4 g 、 0 . 7 5 3 m m o l 、 収率 4 0 . 4 %) として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) 9 . 7 8 (s , 1 H) , 6 . 7 7 (d , J = 4 . 1 H z , 1 H) , 6 . 3 9 (d , J = 4 . 1 H z , 1 H) , 4 . 5 2 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 4 . 0 1 (s , 1 H) , 3 . 6 1 (s , 4 H) , 3 . 4 9 - 3 . 3 8 (m , 1 H) , 3 . 1 7 (s , 3 H) , 2 . 3 5 - 2 . 1 1 (m , 2 H) ; MS (ES +) 3 4 1 . 2 (M + Na) , MS (ES -) 3 1 7 . 3 (M - 1) .

20

30

【 0 4 6 6 】

ステップ - 5 : (2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (8 1 f) の調製

化合物 (8 1 f) を、スキーム 5 4 、ステップ 3 に報告されるような手順に従って、室温の水 (3 m L) 中の LiOH (0 . 0 1 8 g 、 0 . 7 5 3 m m o l) を用いて、THF (5 m L) 中の (2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (8 1 e) (0 . 2 4 g 、 0 . 7 5 3 m m o l) を加水分解することによって調製して、後処理後、(2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (8 1 f) (0 . 2 0 5 g 、 0 . 6 7 3 m m o l 、 収率 8 9 %) を紫色の発泡体として得た。MS (ES +) 3 0 5 . 4 (M + 1) , 3 2 7 . 4 (M + Na) , MS (ES -) 3 0 3 . 3 (M - 1) .

40

【 0 4 6 7 】

ステップ - 6 : (2 R , 4 R) - N 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - N 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロ

50

リジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (8 1 g) の調製

化合物 8 1 g を、スキーム 1 のステップ 1 0 に報告されるような反応及び後処理条件を用い、(2 R, 4 R) - 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (8 1 f) (0 . 1 g、0 . 3 2 8 m m o l)、(R) - N - ((-) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (3 9 e) (0 . 1 2 8 g、0 . 3 2 8 m m o l)、及び 2 - エトキシキノリン - 1 (2 H) - カルボン酸エチル (0 . 0 8 9 g、0 . 3 6 1 m m o l) から調製して、フラッシュカラムクロマトグラフィ (シリカゲル 1 2 g、0 ~ 1 0 0 % の、ヘキサン中の 9 : 1 の酢酸エチル / メタノールで溶出) での精製後、(2 R, 4 R) - N 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - N 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (8 1 g) (0 . 0 3 7 g、0 . 0 5 5 m m o l、収率 1 6 . 6 7 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z, D M S O - d₆) 9 . 8 8 (s, 1 H), 9 . 5 1 (s, 1 H), 8 . 5 6 (d, J = 5 . 5 H z, 2 H), 7 . 8 8 (d, J = 7 . 4 H z, 1 H), 7 . 4 5 (d, J = 5 . 4 H z, 2 H), 7 . 1 9 (q, J = 1 0 . 8, 9 . 8 H z, 2 H), 6 . 7 8 (d, J = 4 . 1 H z, 1 H), 6 . 4 4 (d, J = 4 . 1 H z, 1 H), 5 . 6 2 (s, 1 H), 4 . 5 7 - 4 . 4 6 (m, 1 H), 4 . 1 5 - 4 . 0 1 (m, 1 H), 3 . 7 5 - 3 . 6 2 (m, 1 H), 3 . 6 2 - 3 . 4 8 (m, 1 H), 3 . 2 1 (s, 3 H), 2 . 6 6 - 2 . 5 3 (m, 3 H), 2 . 1 6 - 2 . 0 4 (m, 1 H), 1 . 1 4 (s, 9 H), 1 . 0 1 - 0 . 7 8 (m, 2 H), 0 . 7 2 - 0 . 5 6 (m, 1 H), 0 . 4 1 - 0 . 2 8 (m, 2 H), - 0 . 0 4 - - 0 . 1 4 (m, 2 H); M S (E S +) 6 7 6 . 6 (M + 1), 6 9 8 . 6 (M + N a) .

10

20

【 0 4 6 8 】

ステップ - 7 : (2 R, 4 R) - N 2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (8 1 h) の調製

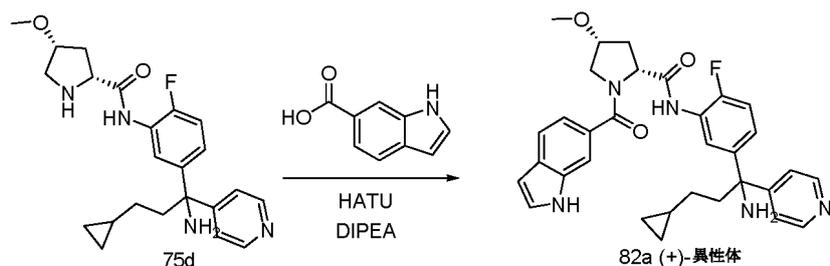
メタノール (3 m L) 中の (2 R, 4 R) - N 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - N 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (8 1 g) (0 . 0 3 g、0 . 0 4 4 m m o l) をメタノール中 3 N の H C l (0 . 0 7 4 m L、0 . 2 2 2 m m o l) と反応させることで、スキーム 4 のステップ 6 に報告されるような後処理及び精製後、(2 R, 4 R) - N 2 - (5 - ((-) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - N 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド (8 1 h) (0 . 0 1 5 g、0 . 0 2 6 m m o l、収率 5 9 . 1 %) を白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z, D M S O - d₆) 9 . 8 6 (s, 1 H), 9 . 4 6 (s, 1 H), 8 . 4 4 (d, J = 4 . 9 H z, 2 H), 7 . 8 5 (d, J = 7 . 3 H z, 1 H), 7 . 3 9 - 7 . 3 1 (m, 2 H), 7 . 2 3 - 7 . 1 0 (m, 2 H), 6 . 7 8 (d d, J = 4 . 1, 1 . 3 H z, 1 H), 6 . 4 4 (d d, J = 4 . 2, 1 . 3 H z, 1 H), 4 . 5 1 (d d, J = 9 . 2, 3 . 7 H z, 1 H), 4 . 0 6 (d, J = 5 . 7 H z, 1 H), 3 . 6 9 (d d, J = 1 0 . 5, 5 . 4 H z, 1 H), 3 . 5 3 (s, 1 H), 3 . 2 0 (s, 3 H), 2 . 2 5 (m, 6 H), 1 . 1 7 - 0 . 9 2 (m, 2 H), 0 . 7 2 - 0 . 5 6 (m, 1 H), 0 . 4 1 - 0 . 3 0 (m, 2 H), - 0 . 0 4 - - 0 . 1 0 (m, 2 H); M S 5 7 2 . 6 (M + 1); 5 7 0 . 5 (M - 1); 旋光度 []_D = (-) 2 7 . 4 2 [0 . 1 7 5, M e O H] .

30

40

【化 9 1】

スキーム 8 2



10

【 0 4 6 9】

(2R, 4R) - N - (5 - (- (+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (1H - インドール - 6 - カルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (82a) の調製

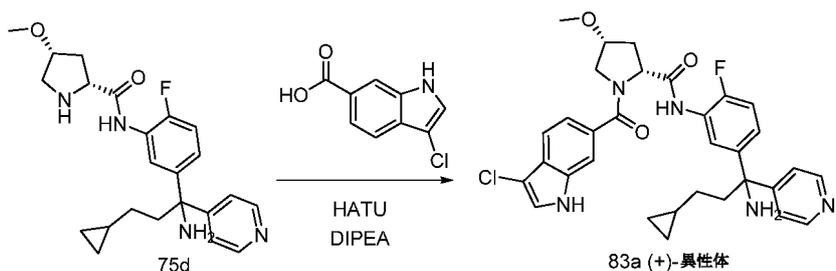
DMF (3.0 mL) 中の (2R, 4R) - N - (3 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (75d) (0.2 g, 0.41 mmol) の溶液に、DIPEA (0.3 mL); HATU (0.15 g, 0.41 mmol) 及び 1H - インドール - 6 - カルボン酸 (0.72 g, 0.37 mmol) を添加した。反応混合物を室温で夜通し攪拌し、水 (40 mL) で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した (2回 × 40 mL)。有機層を組み合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、真空中で乾燥するまで濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、12 g、0 ~ 10% の、酢酸エチル中のメタノールで溶出) で精製して、(2R, 4R) - N - (5 - (- (+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (1H - インドール - 6 - カルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (82a) (0.02 g、収率 10%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.32 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.50 - 8.36 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.71 - 7.41 (m, 3H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.84 - 4.66 (m, 1H), 4.09 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.50 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.37 - 2.06 (m, 4H), 2.06 - 1.85 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.64 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), -0.03 - -0.14 (m, 2H); MS (ES+) 556.7 (M+1), 578.6 (M+Na), MS (ES-) 554.6 (M-1); 旋光度 [α]_D = (+) 54.19 [0.155, MeOH].

20

30

【化 9 2】

スキーム 8 3



40

【 0 4 7 0】

(2R, 4R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 1H - インドール - 5 - カルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (83a) の調製

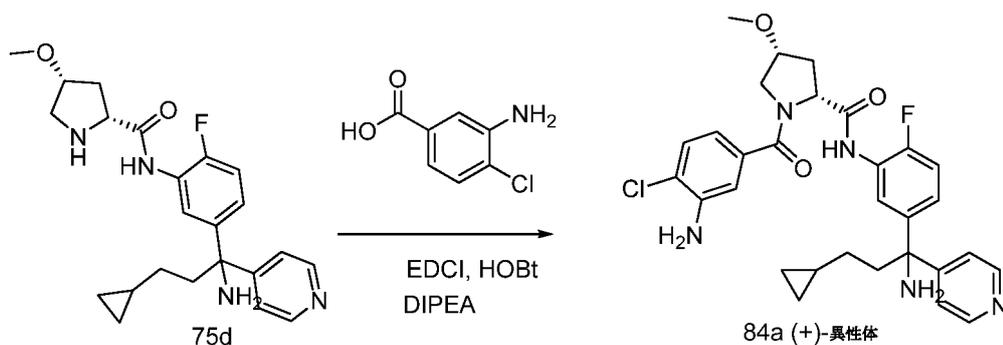
50

ール - 6 - カルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (83a) の調製

スキーム 82 に報告されるような手順に従って、DIPEA (0.3 mL); HATU (0.15 g、0.41 mmol) 及び 3 - クロロ - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 (0.72 g、0.37 mmol) を用い、DMF (3.0 mL) 中の (2R, 4R) - N - (3 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (75d) (0.2 g、0.41 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - クロロ - 1H - インドール - 6 - カルボニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (83a) (0.05 g、収率 28%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 11.61 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.32 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 1.87 (m, 1H), 1.13 - 0.92 (m, 2H), 0.71 - 0.56 (m, 1H), 0.42 - 0.25 (m, 2H), -0.02 - -0.13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO - d₆) -128.16; MS (ES+) 590.7 (M+1), 612.6 (M+Na), MS (ES-) 588.6 (M-1); 旋光度 [α]_D = (+) 51.43 [0.21, MeOH].

【化 93】

スキーム 84



【0471】

(2R, 4R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - アミノ - 4 - クロロベンゾイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (84a) の調製

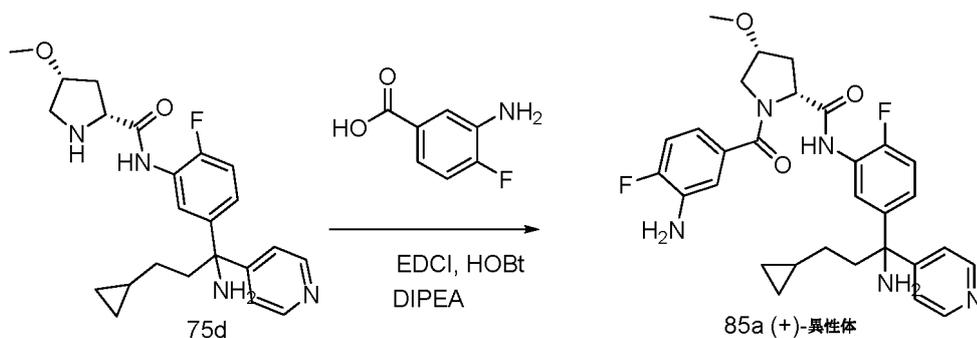
スキーム 82 に報告されるような手順に従って、DIPEA (0.7 mL、3.99 mmol); EDCI (0.197 g、1.275 mmol)、HOBT (0.195 g、1.275 mmol)、及び 3 - アミノ - 4 - クロロ安息香酸 (0.184 g、1.064 mmol) を用いて、DMF (5.0 mL) 中の (2R, 4R) - N - (3 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (75d) (0.44 g、0.852 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - アミノ - 4 - クロロベンゾイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (84a) (0.06 g、収率 12%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) 9.64 (s, 1H), 8.53 - 8.37 (m, 2H), 7.9

7 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.42 - 7.32 (m, 2 H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1 H), 5.57 (s, 2 H), 4.69 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.05 - 3.90 (m, 1 H), 3.80 - 3.65 (m, 1 H), 3.54 - 3.41 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.35 - 2.10 (m, 5 H), 2.00 - 1.84 (m, 1 H), 1.12 - 0.89 (m, 2 H), 0.72 - 0.52 (m, 1 H), 0.34 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), -0.07 (s, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -128.56; MS (ES+) 589.8 (M+Na), MS (ES-) 601.7 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 57.23 [0.325, MeOH].

10

【化94】

スキーム85



20

【0472】

(2R, 4R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロベンゾイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (85a) の調製

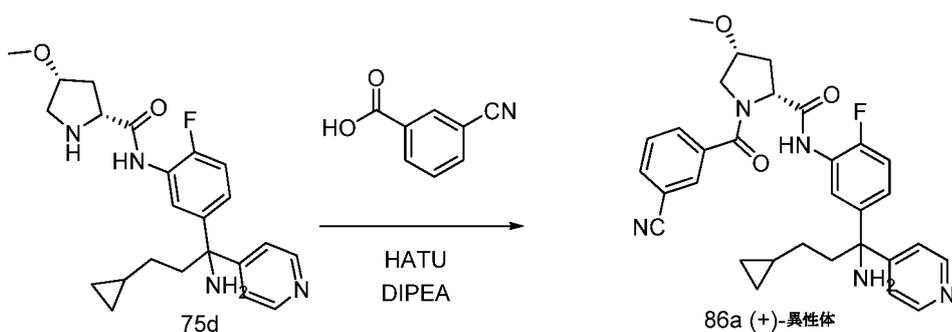
スキーム82に報告されるような手順に従って、DIPEA (0.7 mL、3.99 mmol); EDCI (0.198 g、1.276 mmol)、HOBt (0.195 g、1.276 mmol)、及び3 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸 (0.165 g、1.064 mmol) を用いて、DMF (5.0 mL) 中の (2R, 4R) - N - (3 - (1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (75d) (0.44 g、0.852 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロベンゾイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (85a) (0.05 g、収率10.7%) を灰白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.61 (s, 1 H), 8.52 - 8.38 (m, 2 H), 7.98 (s, 1 H), 7.48 - 7.29 (m, 2 H), 7.23 - 6.92 (m, 4 H), 6.73 (s, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.76 - 4.60 (m, 1 H), 4.06 - 3.87 (m, 1 H), 3.80 - 3.64 (m, 1 H), 3.58 - 3.34 (m, 1 H), 3.20 (s, 3 H), 2.37 - 2.10 (m, 5 H), 2.03 - 1.82 (m, 1 H), 1.11 - 0.90 (m, 2 H), 0.73 - 0.53 (m, 1 H), 0.42 - 0.25 (m, 2 H), -0.03 - -0.16 (m, 2 H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) -128.63, -132.44; MS (ES+) 550.7 (M+1), 572.7 (M+Na), MS (ES-) 548.6 (M-1), 584.5 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 55.43 [0.35, MeOH].

30

40

【化95】

スキーム86



10

【0473】

(2R, 4R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノベンゾイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (86a) の調製

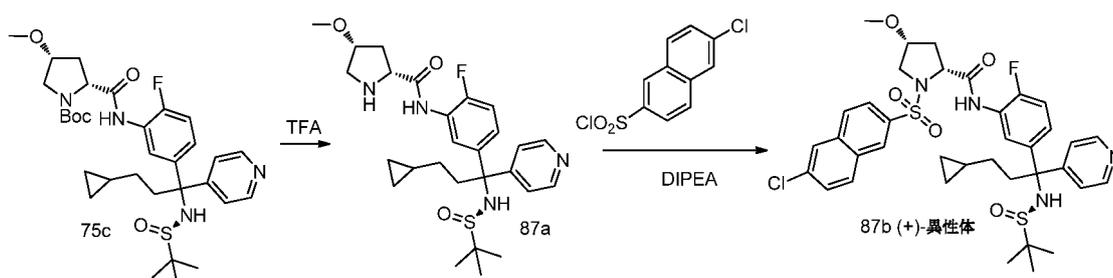
スキーム82に報告されるような手順に従って、DIPEA (0.7 mL、3.99 mmol) ; HATU (0.772 g、2.032 mmol) 及び3 - シアノ安息香酸 (0.25 g、1.693 mmol) を用いて、DMF (10.0 mL) 中の (2R, 4R) - N - (3 - ((1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) フェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (75d) (0.7 g、1.355 mmol) を反応させることで、(2R, 4R) - N - (5 - ((+) - 1 - アミノ - 3 - シクロプロピル - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シアノベンゾイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (86a) (0.07 g, 収率22.4%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.62 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 3H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.17 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.82 - 4.65 (m, 1H), 3.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.33 - 1.90 (m, 5H), 1.13 - 0.93 (m, 2H), 0.64 (s, 1H), 0.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), -0.07 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) -127.51; MS (ES+) 542.7 (M+1), MS (ES-) 540.7 (M-1), 576.6 (M+Cl); 旋光度 [α]_D = (+) 49.70 [0.33, MeOH].

20

30

【化96】

スキーム87



40

【0474】

(2R, 4R) - 1 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - N - (5 - ((S) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロ

50

リジン - 2 - カルボキサミド (8 7 b) の調製

ステップ - 1 (2 R , 4 R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (8 7 a) の調製

DCM (2 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - 2 - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニルカルバモイル) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (7 5 c) (1 g , 1 . 6 2 3 m m o l) の攪拌溶液に、TFA (3 m L) を添加し、室温で3時間攪拌し、真空下で濃縮して、(2 R , 4 R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (8 7 a) 1 . 3 g の TFA 塩を灰白色固体として得て、これをそのまま次のステップで使用した。MS (ES +) 5 1 7 . 3 (M + 1) , MS (ES -) 5 1 5 . 2 (M - 1) .

10

【 0 4 7 5 】

ステップ - 2 : (2 R , 4 R) - 1 - (5 - クロロナフタレン - 1 - イルスルホニル) - N - (5 - ((+) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (8 7 b) の調製

DCM (2 0 m L) 中の (2 R , 4 R) - N - (5 - (3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (8 7 a) (0 . 7 g , 1 . 3 5 5 m m o l) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 2 m L , 6 . 7 7 5 m m o l) を添加した後、5 - クロロナフタレン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 3 5 4 g , 1 . 3 5 5 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、真空中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、0 ~ 2 % の、酢酸エチル中のメタノールで溶出) で精製して、(2 R , 4 R) - 1 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - N - (5 - ((S) - 3 - シクロプロピル - 1 - ((R) - 1 , 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 1 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (8 7 b) (0 . 0 6 g , 6 . 9 6 %) を灰白色固体として得た。¹H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 4 4 - 9 . 2 9 (m , 1 H) , 8 . 6 4 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 4 9 (d , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 8 . 3 2 - 8 . 2 1 (m , 2 H) , 8 . 1 7 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 8 . 0 7 - 7 . 9 5 (m , 2 H) , 7 . 7 3 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 1 (m , 2 H) , 4 . 3 9 (d d , J = 9 . 6 , 2 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 7 2 (m , 1 H) , 3 . 5 8 (d d , J = 1 0 . 5 , 2 . 1 H z , 1 H) , 3 . 1 1 (s , 3 H) , 2 . 3 4 - 2 . 0 7 (m , 3 H) , 1 . 9 7 - 1 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 3 6 - 1 . 1 4 (m , 9 H) , 1 . 1 0 - 1 . 0 3 (m , 3 H) , 0 . 9 3 - 0 . 5 9 (m , 2 H) , 0 . 4 9 - 0 . 2 6 (m , 2 H) , - 0 . 0 1 - - 0 . 1 0 (m , 2 H) . ¹⁹F NMR (2 8 2 M H z , D M S O - d ₆) - 1 3 0 . 0 8 ; MS (ES +) : 6 3 7 . 7 (M + 1 , スルフィンアミン基の喪失) ; (ES -) 6 3 5 . 7 (M - 1 , スルフィンアミン基の喪失) , 6 7 1 . 6 (M + C l , スルフィンアミン基の喪失) ; 旋光度 : [α]_D = (+) 8 3 . 2 8 [0 . 3 0 5 , M e O H] .

20

30

40

【 0 4 7 6 】

実施例 8 8

血漿カリクレイン活性アッセイ。本発明の化合物の、ヒト血漿カリクレイン活性に対する効果は、発色基質 (D i a P h a r m a G r o u p , I n c . , W e s t C h e s t e r , O H , U S A) を用いて判定した。これらの実験においては、最終容量 2 0 0 μ

50

LのTris-HCl緩衝液(200mMのNaCl、2.5mMのCaCl₂、50mMのTris-HCl、pH7.8)中、増加する濃度の、本発明の化合物の存在下、あるいは不在下において、2nMのカリクレイン(Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, USA)を、80μMのS2302(H-D-Pro-Phe-Arg-p-)と共にインキュベートした。

【0477】

30 でのインキュベーション後、カリクレインの活性を、BioTek Power Wave X340 Microplate Reader(Winooski, VT, USA)を用いて、OD405nmの吸光度における変化として測定した。データを、SigmaPlotソフトウェア(Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA)(4パラメータロジスティック曲線)を用いて分析した。]阻害剤のKi値は、チェン-ブルソフ式を用いて決定した(Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099)。

10

【0478】

本出願において開示される化合物は、血漿カリクレイン酵素に関して、1マイクロモル濃度(μM)未満のKi値を有する。表1を参照されたい。

【表 1 - 1】

表 1. 化合物に関して測定したK i 値

化合物	K i (nM)	化合物	K i (nM)	化合物	K i (nM)
1 p	>100	17 b	50-100	61 b	<50
2 a	>100	18 b	<50	30 b	50-100
3 a	50-100	18 a	<50	62 c	<50
4 g	50-100	19 c	>100	63 g	50-100
5 e	>100	33 d	>100	64 g	<50
6 f	>100	20 b	>100	65 b	<50
6 e	>100	21 d	>100	37 d	<50
7 c	>100	22 b	>100	36 d	>100
8 c	>100	23 b	50-100	31 i	<50
9 c	>100	24 b	>100	32 a	<50
10 c	>100	25 b	>100	32 b	>100
11 e	>100	26 b	>100	34 d	<50
13 e	>100	27 b	>100	35 a	50-100
14 h	<50	28 b	>100	66 c	>100
15 f	>100	29 e	<50	68 a	<50
14 g	>100	30 a	<50	69 a	<50
16 h	>100	60 a	>100	72 c	<50

10

20

30

【表 1 - 2】

化合物	<u>Ki (nM)</u>	化合物	<u>Ki (nM)</u>	化合物	<u>Ki (nM)</u>
70c	<50	76e	>100	10b	>100
71a	<50	55a	<50	4f	50-100
67b	>100	56a	<50	9b	>100
38d	<50	77a	<50	11d	>100
39h	<50	57d	<50	12b	>100
40a	<50	41a	<50	27a	>100
47d	50-100	58j	<50	29d	>100
48d	<50	59d	<50	33b	>100
49d	50-100	44e	>100	34b	>100
52d	<50	43m	50-100	81h	<50
53d	<50	45c	>100	79a	<50
51b	<50	46k	<50	78a	<50
73a	<50	5d	>100	80c	50-100
74a	<50	6d	>100	82a	>100
54g	<50	6c	>100	83a	>100
42l	<50	7b	>100	84a	>100
75e	<50	8b	>100	85a	>100
				86a	>100
				87b	>100

10

20

30

40

50

【0479】

均等物

前述の書面の明細書は、当業者による本発明の実践を可能にするのに十分であると考えられる。実施例は、本発明の一態様の単なる例証であることを意図するものであるため、本発明は、提供された実施例によって範囲を限定されることはなく、他の機能的に等価な実施形態が、本発明の範囲内にある。本明細書に示され、記載されたものに加えて、本発明の様々な修正形態が、前述の説明から当業者にとっては明らかとなり、添付の特許請求

の範囲内に包含される。本発明の利点及び目的は、必ずしも本発明の各実施形態によって包括されるものではない。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/54619

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 26-52, 54-66 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/54619

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/519, C07D 405/12, A61K 31/4439 (2016.01) CPC - A61K 45/06, C07D 487/04, A61K 31/519, C07D 401/12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/519, C07D 405/12, A61K 31/4439 (2016.01) CPC: A61K 45/06, C07D 487/04, A61K 31/519, C07D 401/12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase; Keyword limited: plasma kallikrein; klkb1/klkb-1/klkb1/klkb-1/klkb 1; prekallikrein; factor xa; serine protease inhibitor; eritaxaban; prolin/pyrrolidin/carboxamid		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 7,407,972 B2 (EDMUNDS) 5 August 2008 (05.08.2008), entire document, especially: col 49, ln 32-48; col 151, ln 50-67, Example 19; col 157, ln 50-67, Example 22; col 178, ln 48-67, Example 45; col 198, ln 10-30, Example 85; col 203, ln 10-33, Example 97; col 207, ln 1-26, Example 105; col 207, ln 35-60, Example 106; col 231, ln 49-67, Example 150; col 253, ln 29-58, Example 181.	1-17, 19-24 18, 25, 53
Y	PINTO et al. "Factor Xa Inhibitors: Next-Generation Antithrombotic Agents". J. Med. Chem. 2010. Vol. 53, pp 6243-6274, entire document, especially: pg6251, Figure 9, apixaban; pg 6252, Figure 11, Compound 41; pg 6254, Figure 17, Compound 92; pg 6255, Figure 19, Compound 104; pg 6256, Figure 21, Compound 122.	18, 25, 53
A	US 8,129,373 B2 (TSAKLAKIDIS et al.) 6 March 2012 (06.03.2012), entire document	1-25, 53
A	VAN HUIS et al. "Exploration of 4,4-disubstituted pyrrolidine-1,2-dicarboxamides as potent, orally active Factor Xa inhibitors with extended duration of action", Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2009. Vol. 17, pp 2501-2511, entire document.	1-25, 53
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 December 2016		Date of mailing of the international search report 24 JAN 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 7/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA

(72)発明者 コティアン, プラヴィン エル

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 2 6 フーヴァー マグノリア ラン 1 1 3 9

(72)発明者 バブ, ヤーラガッタ エス

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 4 4 バーミンガム サウスレイク パークウェイ 4 8 3
6

(72)発明者 クマール, ヴィ サティシュ

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 4 4 バーミンガム メイアップル コート 8 0 9

(72)発明者 チャン, ウェイハア

アメリカ合衆国 アラバマ州 3 5 2 2 6 ヴェスタヴィア マンチェスター コート 2 6 4 5

(72)発明者 ヴォゲッティエー, ラクシュミナラヤナ

アメリカ合衆国 カンザス州 6 6 0 4 9 ローレンス コングレッションナル ドライヴ 9 0 5

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB09 CC12 CC92 DD03 DD08 EE01

4C069 AA20 BC04 BD06

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC21 GA04 GA07 GA08 MA52

MA55 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42 ZA53 ZA54 ZA66

ZA81 ZA96 ZB11 ZB35 ZC20 ZC35