

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年1月23日(23.01.2020)



(10) 国際公開番号

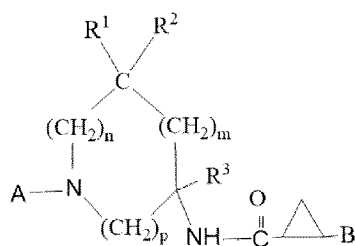
WO 2020/017569 A1

(51) 国際特許分類:

- | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <i>C07D 205/04</i> (2006.01) | <i>A61K 31/5386</i> (2006.01) | <i>A61K 31/4709</i> (2006.01) | <i>C07D 417/14</i> (2006.01) |
| <i>A61K 31/397</i> (2006.01) | <i>A61K 31/541</i> (2006.01) | <i>A61K 31/496</i> (2006.01) | <i>C07D 471/04</i> (2006.01) |
| <i>A61K 31/402</i> (2006.01) | <i>A61P 25/04</i> (2006.01) | <i>A61K 31/497</i> (2006.01) | <i>C07D 491/08</i> (2006.01) |
| <i>A61K 31/4025</i> (2006.01) | <i>A61P 43/00</i> (2006.01) | <i>A61K 31/501</i> (2006.01) | <i>C07D 491/107</i> (2006.01) |
| <i>A61K 31/404</i> (2006.01) | <i>C07D 207/14</i> (2006.01) | <i>A61K 31/506</i> (2006.01) | <i>C07D 491/113</i> (2006.01) |
| <i>A61K 31/4184</i> (2006.01) | <i>C07D 401/04</i> (2006.01) | <i>A61K 31/517</i> (2006.01) | <i>C07D 498/08</i> (2006.01) |
| <i>A61K 31/422</i> (2006.01) | <i>C07D 401/12</i> (2006.01) | <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) | |
| <i>A61K 31/427</i> (2006.01) | <i>C07D 401/14</i> (2006.01) | | |
| <i>A61K 31/428</i> (2006.01) | <i>C07D 403/04</i> (2006.01) | (21) 国際出願番号 : | PCT/JP2019/028168 |
| <i>A61K 31/437</i> (2006.01) | <i>C07D 403/12</i> (2006.01) | (22) 国際出願日 : | 2019年7月17日(17.07.2019) |
| <i>A61K 31/4427</i> (2006.01) | <i>C07D 403/14</i> (2006.01) | (25) 国際出願の言語 : | 日本語 |
| <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) | <i>C07D 409/04</i> (2006.01) | (26) 国際公開の言語 : | 日本語 |
| <i>A61K 31/444</i> (2006.01) | <i>C07D 413/04</i> (2006.01) | (30) 優先権データ : | |
| <i>A61K 31/454</i> (2006.01) | <i>C07D 413/14</i> (2006.01) | 特願 2018-134402 | 2018年7月17日(17.07.2018) JP |
| <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) | <i>C07D 417/04</i> (2006.01) | | |

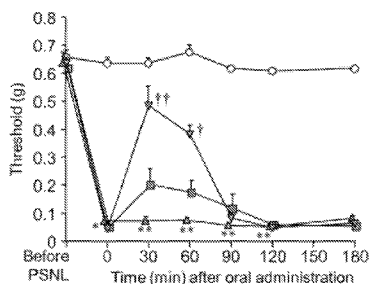
(54) Title: T-TYPE CALCIUM CHANNEL BLOCKER

(54) 発明の名称 : T型カルシウムチャンネル阻害剤

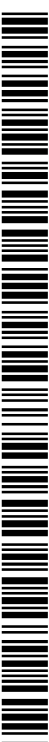


(I)

[図1]



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a novel T-type calcium channel blocker. A compound represented by general formula (I), a tautomer or stereoisomer of the compound, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of the same is used as a T-type calcium channel blocker. (In the formula: A represents optionally substituted phenyl, a 4-6 membered heteroaryl ring consisting of, as ring-constituting atoms, 1-3 heteroatoms, said heteroatoms being the same or different and selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom, and carbon atom(s), or a hetero fused ring consisting of the heteroaryl ring and a benzene ring or a 6-membered heteroaryl ring consisting of 1-2 nitrogen atoms and carbon atoms (wherein the heteroaryl ring and the hetero fused ring are optionally substituted) and is bonded to the nitrogen atom of the adjacent cyclic amine through a carbon atom constituting the ring; B represents optionally substituted phenyl, a 5- or 6-membered heteroaryl ring consisting of, as ring-constituting atoms, 1-3 heteroatoms, said heteroatoms being the same or different and selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom, and carbon atoms, or a hetero fused ring consisting of the heteroaryl ring and a benzene ring or a 6-membered heteroaryl ring consisting of 1-2 nitrogen atoms and carbon atoms (wherein the heteroaryl ring and the hetero fused ring are optionally substituted) and is bonded to the adjacent cyclopropyl ring through a carbon atom constituting the ring; R¹ and R² may



WO 2020/017569 A1

(71) 出願人: 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMPHAR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo (JP). 学校法人近畿大学(KINKI UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5778502 大阪府東大阪市小若江3丁目4番1号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 田中 博人(TANAKA, Hiroto); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 大井 勲(OOI, Isao); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 齊藤 大祐(SAITO, Daisuke); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 林田 康平(HAYASHIDA, Kohei); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 山元 広平(YAMAMOTO, Kohei); 〒3410005 埼玉県三郷市彦川戸1-2-2 日本ケミファ株式会社創薬研究所内 Saitama (JP). 川畑 篤史(KAWABATA, Atsufumi); 〒5778502 大阪府東大阪市小若江3丁目4番1号 学校法人近畿大学内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 砂原 一公, 外(SUNAHARA, Hisato et al.); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 日本ケミファ株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,

KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

be either the same or different and represent a hydrogen atom, a halogen atom, etc.; R³ represents a hydrogen atom, a halogen atom, etc.; n and m may be either the same or different and represent 0 or 1; and p represents 1 or 2.)

(57) 要約: 新規なT型カルシウムチャネル阻害剤を提供すること。次の一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をT型カルシウムチャネル阻害剤として使用する。(式中、Aは、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1~3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4~6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1~2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は、置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接する環状アミンの窒素原子と結合し、Bは、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1~3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1~2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するシクロプロピル環と結合し、R¹及びR²は、同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子等を表し、R³は、水素原子、ハロゲン原子等を表し、n及びmは、同一又は異なっても良く、0または1で、pは1、2を表す。)

明 細 書

発明の名称： T型カルシウムチャネル阻害剤

技術分野

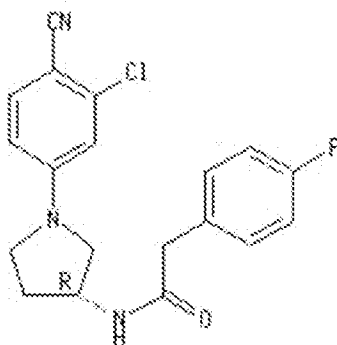
[0001] 本発明は、アミド結合を有する環状アミン化合物、並びにこれらを有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害剤に関する。

背景技術

[0002] T型カルシウムチャネルは一次求心性神経線維の後根神経節や脊髄後角に発現している（非特許文献1）。T型カルシウムチャネル（Cav3.2チャネル）を欠損させたノックアウトマウスでは急性痛、炎症性疼痛及び内臓痛における痛み関連行動が減少することが報告されたことから（非特許文献2）、Cav3.2チャネルは疼痛の伝達に密接に関与する。また、神経障害性疼痛（非特許文献3）、有痛性糖尿病性神経障害（非特許文献4、5）及び過敏性腸症候群（非特許文献6）などの疼痛を伴う病態モデル動物の後根神経節ではT型カルシウムチャネルの電流密度が上昇し過活動になることが報告されており、T型カルシウムチャネルは新たなメカニズムの疼痛治療薬のターゲットになり得る。T型カルシウムチャネル阻害剤はオピオイド受容体作動薬や $\alpha 2 \delta$ リガンドと作用機序が異なることから、既存薬に抵抗性を示す慢性疼痛に対しても効果を示すことが期待される。

ところで、アミド結合を有する環状アミン化合物としては、
特許文献1には、次式、

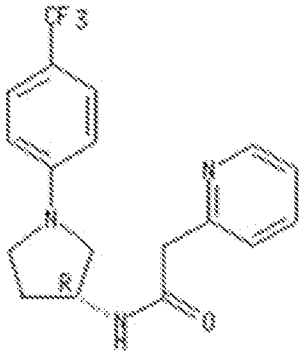
[0003] [化1]



[0004] で表される化合物、

特許文献 2 には、次式、

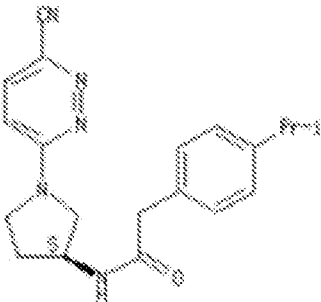
[0005] [化2]



[0006] で表される化合物、

特許文献 3 には、次式、

[0007] [化3]

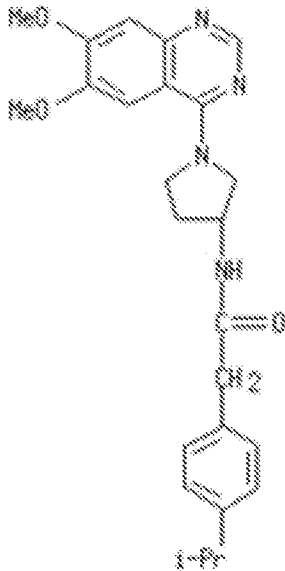


[0008] で表される化合物、

特許文献 4 には、次式、

[0009]

[化4]



[0010] で表される化合物が知られているが、上記特許文献 1～4 については、これらの化合物が

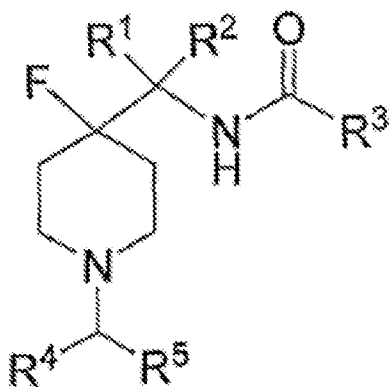
T型カルシウムチャネル阻害作用を有する旨の記載はない。

一方、電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物として

、

特許文献 5 には、次の一般式、

[0011] [化5]

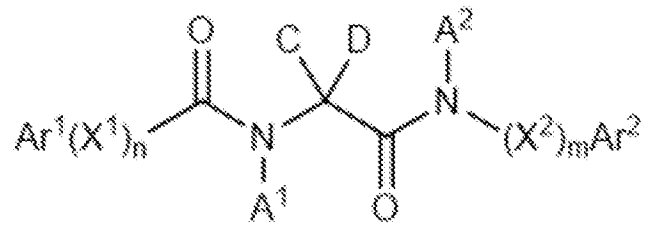


で表される化合物、

特許文献 6 には、次の一般式、

[0012]

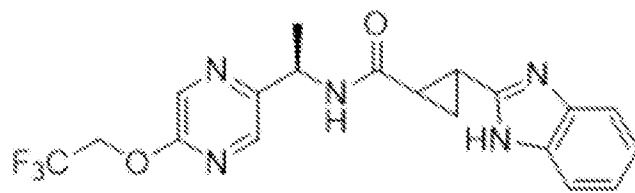
[化6]



で表される化合物が記載されている。

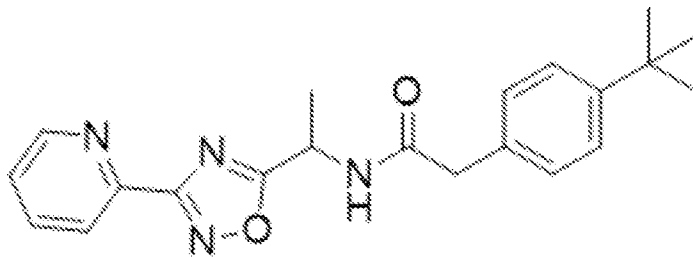
更に、特許文献7には、次式、

[0013] [化7]



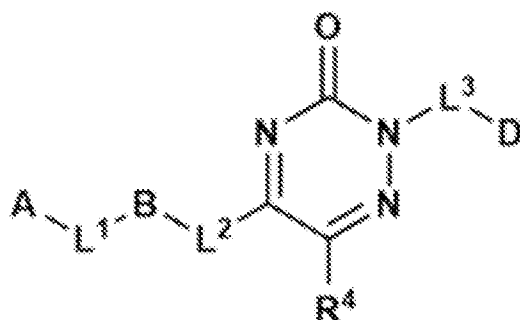
[0014] で表される化合物 (RQ-00311651) が記載され、また、特許文献8には、次式、

[0015] [化8]



[0016] で表される化合物が記載され、さらにまた特許文献9には、次の一般式、

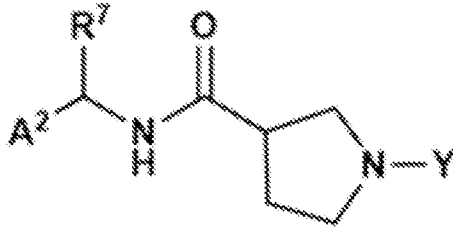
[0017] [化9]



[0018] で表される化合物が記載されている。

また、本発明者らも次の一般式、

[0019] [化10]



[0020] で表される化合物の関する特許出願（特許文献10）を行っている。

ところで、上記の特許文献9には、T型カルシウムチャネル阻害作用を有する化合物の対象疾患として、疼痛を挙げ、限定した対象疾患として、慢性疼痛を挙げ、さらに限定した対象疾患として、神経障害性疼痛を挙げている。

そして、該特許文献では、「疼痛は神経障害性、炎症性、癌性及び内臓痛を含めた慢性及び急性疼痛などに分類され、その原因疾患としては、糖尿病性神経障害、外傷性神経障害、神経圧迫、絞扼、脊髄損傷、脳卒中、線維筋痛症、手根管症候群、変形性関節症、関節リウマチ及び多発性硬化症、带状疱疹、単純ヘルペス、梅毒、癌化学療法、HIV及びHIV治療により誘発される神経障害、慢性関節痛、带状疱疹後神経痛、神経腫疼痛、三叉神経痛、幻肢痛、術後痛、断端痛、歯痛、神経叢ニューロパチー、舌咽神経痛、喉頭神経痛、片頭痛、癌性ニューロパチー、多発性ニューロパチー、カウザルギー、腰背部痛、複合性局所疼痛症候群（CRPS）並びに視床痛」を挙げ、更にまたここに挙げた原因以外に由来する疼痛も前記特許文献記載の有効成分の対象疾患に含まれる旨、記載し、そして

「疼痛以外の疾患としては、中枢神経系（CNS）の障害に伴う疾患、膀胱機能の障害に伴う疾患、脳卒中、そう痒、アトピー性皮膚炎、高血圧症、高アルドステロン血症、浮腫、虚血性心疾患、加齢黄斑変性症、癌、糖尿病、不妊及び性的不全、不整脈、腎臓病が挙げられ、中枢神経系（CNS）の障害に伴う疾患としてはてんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン

病、躁うつ病、双極性障害、うつ病、不安、認知症、薬物依存、ハンチントン病及び睡眠障害等が挙げられ、膀胱機能の障害に伴う疾患としては過活動性膀胱等が挙げられる」旨、記載している。

先行技術文献

特許文献

- [0021] 特許文献1 : WO 2009/131196
特許文献2 : WO 2005/095327
特許文献3 : WO 2017/223474
特許文献4 : WO 2006/135649
特許文献5 : 特表2009-500340
特許文献6 : WO 2008/110008
特許文献7 : WO 2010/137351
特許文献8 : WO 2011/053542
特許文献9 : WO 2015/093534
特許文献10 : WO 2017/122754

非特許文献

- [0022] 非特許文献1 : Jacus MO, Uebele VN, Renger JJ, Todorovic SM. ; Presynaptic Cav3.2 channels regulate excitatory neurotransmission in nociceptive dorsal horn neurons. *J Neurosci.* 2012, 32, 9374-82.
非特許文献2 : Choi S, Na HS, Kim J, Lee J, Lee S, Kim D, Park J, Chen CC, Campbell KP, Shin HS. ; Attenuated pain responses in mice lacking CaV3.2 T-type channels. *Genes Brain Behav.* 2007, 6, 425-331.
非特許文献3 : Jagodic MM, Pathirathna S, Joksovic PM, Lee W, Nelson MT, Naik AK, Su P, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM. ; Upregulation of the T-type calcium current in small rat sensory neurons after chronic constrictive injury of the sciatic nerve. *J Neurophysiol.* 2008, 99, 3151-6.
非特許文献4 : Messinger RB, Naik AK, Jagodic MM, Nelson MT, Lee WY, Ch

oe WJ, Orestes P, Latham JR, Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. ; In vivo silencing of the Ca(V)3.2 T-type calcium channels in sensory neurons alleviates hyperalgesia in rats with streptozocin-induced diabetic neuropathy. Pain. 2009, 145, 184-95.

非特許文献5 : Jagodic MM, Pathirathna S, Nelson MT, Mancuso S, Joksovic PM, Rosenberg ER, Bayliss DA, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM. ; Cell-specific alterations of T-type calcium current in painful diabetic neuropathy enhance excitability of sensory neurons. J Neurosci. 2007, 27, 3305-16.

非特許文献6 : Marger F, Gelot A, Alloui A, Matricon J, Ferrer JF, Barrere C, Pizzoccaro A, Muller E, Nargeot J, Snutch TP, Eschalier A, Bourinet E, Ardid D. ; T-type calcium channels contribute to colonic hypersensitivity in a rat model of irritable bowel syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011, 5. 11268-73.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0023] 本発明の目的はT型カルシウムチャネル阻害作用を有するアミド結合を有する環状アミン化合物を提供すること、並びにこれらを有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害剤を提供することにある。

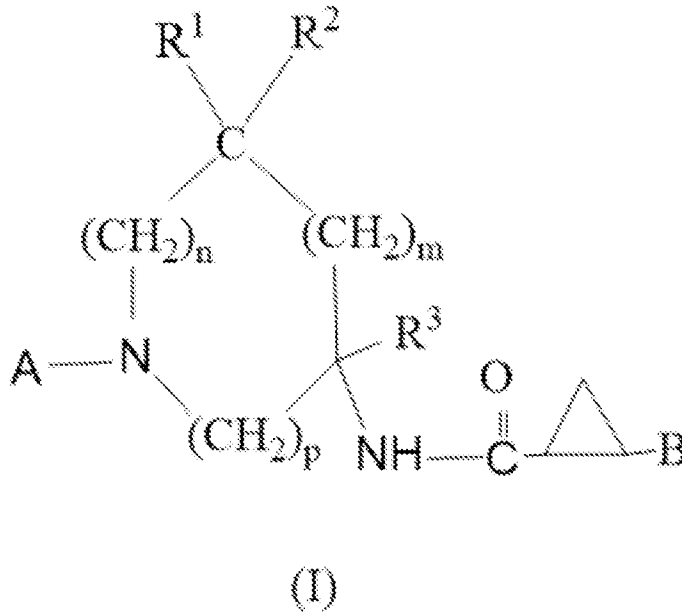
課題を解決するための手段

[0024] 本発明者らは、T型カルシウムチャネル阻害剤に関する研究を進めた結果、上記特許文献1～10記載の化合物とは構造が異なるアミド結合を有する環状アミン化合物が、優れたT型カルシウムチャネル阻害作用を有することを見だし、本発明を完成した。

即ち、本発明は、次の一般式(1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

[0025]

[化11]



[0026] (式中、Aは、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリール環、又は該ヘテロアリール環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリール環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリール環、該ヘテロ縮合環は、置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接する環状アミンの窒素原子と結合し、

Bは、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリール環、又は該ヘテロアリール環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリール環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリール環、該ヘテロ縮合環は置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するシクロプロパン環と結合し、

R¹及びR²は、同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基を表すか、

又は、 R^1 、 R^2 及び R^1 と R^2 が結合する炭素原子が一緒になって、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良く、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基、 C_{1-8} アルコキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、アシルオキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基を表すか、

または、 R^2 及び R^3 が一緒になって、メチレン又はエチレンを形成しても良く、

n 及び m は、同一又は異なっても良く、0または1で、 p は1、2を表す。

そして、上記Aのフェニル、上記Aのヘテロアリール環及び上記Aのヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択されるものであり、

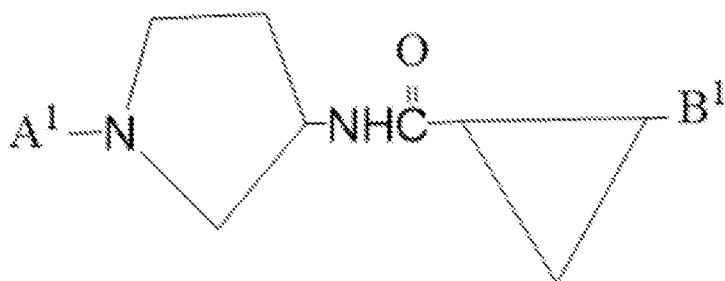
上記Bのフェニル、上記Bのヘテロアリール環及び上記Bのヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、(C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルコキシ置換の C_{1-8} アルキル)アミノ基、トリ(C_{1-8} アルキル)シリル基、アシルアミノ基、(N-アシル)(N- C_{1-8} アルキル)アミノ基、3～6員の環状エーテル、環状アミノ基、又は置換基としてハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコ

キシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択される置換基で置換されていても良い、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環から選択されるものであり、

ここで、上記Bのフェニル、上記Bのヘテロアリアル環及び上記Bのヘテロ縮合環が有しても良い置換基の環状アミノ基は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、2又は3-オキソピロリジノ、2、3又は4-オキソピペリジノ、モルホルリノ、1, 1-ジオキサイドチオモルホリノ、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルから選択され、かかる環状アミノ基は、更にC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、アシル基で置換されていても良い。))

また、本発明は、次の一般式 (II) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

[0027] [化12]



(II)

[0028] (式中、A¹は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロ

アリール環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリール環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリール環、該ヘテロ縮合環は、置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するピロリジンの窒素原子と結合し、

B¹は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリール環、又は該ヘテロアリール環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリール環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリール環、該ヘテロ縮合環は置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するシクロプロパン環と結合する。

そして、上記A¹のフェニル、上記A¹のヘテロアリール環及び上記A¹のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₈アルキルスルホニル基、C₁₋₈アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択されるものであり、

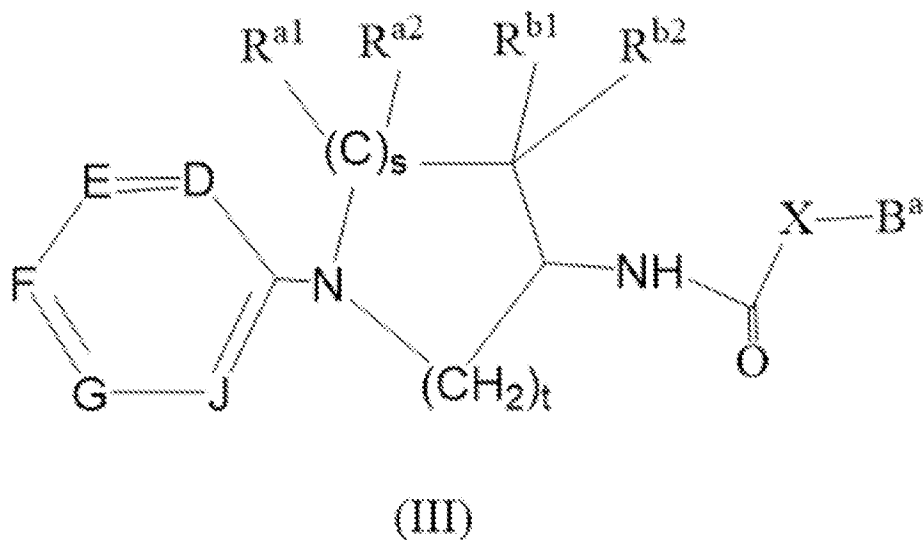
上記B¹のフェニル、上記B¹のヘテロアリール環及び上記B¹のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₈アルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルコキシ置換のC₁₋₈アルキル)アミノ基、トリ(C₁₋₈アルキル)シリル基、アシルアミノ基、(N-アシル)(N-C₁₋₈アルキル)アミノ基、3～6員の環状エーテル、環状アミノ基、又は置換基としてハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコ

キシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択される置換基で置換されていても良い、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環から選択されるものであり、

ここで、上記B¹のフェニル、上記B¹のヘテロアリアル環及び上記B¹のヘテロ縮合環が有しても良い置換基の環状アミノ基は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、2又は3-オキソピロリジノ、2、3又は4-オキソピペリジノ、モルホルリノ、1, 1-ジオキサイドチオモルホリノ、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルから選択され、かかる環状アミノ基は、更にC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、アシル基で置換されていても良い。))

また、本発明は、次の一般式 (III) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

[0029] [化13]



[0030] (式中、D、E、F、G及びJは、何れか2つがNで他が同一又は異なっても良いCRか、或いは何れか1つがNで他が同一又は異なっても良いCRか、全てが同一又は異なっても良いCRである。

ここで、Rは、水素原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₈アルキルスルホニル基、C₁₋₈アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基を表す。

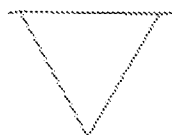
R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及びR^{b2}は、同一又は異なっても良い水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₈アルキル基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基を表すか、

又は、R^{a1}、R^{a2}及びR^{a1}とR^{a2}が結合する炭素原子が一緒になって、或いはR^{b1}、R^{b2}及びR^{b1}とR^{b2}が結合する炭素原子が一緒になって、3~5員のシクロアルキル基を形成しても良く、sは0、1、2を表し、tは1、2を表す。

B^aは、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1~3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1~2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するXと結合し、

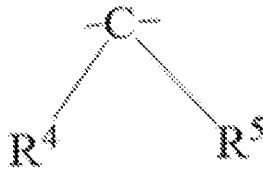
Xは、

[0031] [化14]



[0032] 又は

[0033] [化15]



[0034] を表し、

ここで、—は、結合手を表し、

R^4 及び R^5 は、同一又は異なっても良く、水素原子、重水素、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基を表すか、

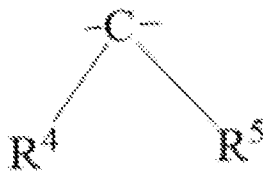
又は R^4 、 R^5 と R^4 と R^5 が結合する炭素原子と一緒にあって、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良い。

そして 上記B^aのフェニル、上記B^aのヘテロアリール環及び上記B^aのヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、(C_{1-8} アルキル) (C_{1-8} アルコキシ置換の C_{1-8} アルキル) アミノ基、トリ (C_{1-8} アルキル) シリル基、アシルアミノ基、(N-アシル) (N- C_{1-8} アルキル) アミノ基、3～6員の環状エーテル、環状アミノ基、又は置換基としてハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択される置換基で置換されていても良い、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリール環から選択されるものであり、

ここで、上記B^aのフェニル、上記B^aのヘテロアリール環及び上記B^aのヘテロ縮合環が有しても良い置換基の環状アミノ基は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、2又は3-オキソピロリジノ、2、3又は4-オキソピペリジノ、モルホルリノ、1, 1-ジオキサイドチオモルホリノ、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルから選択され、かかる環状アミノ基は、更にC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、アシル基で置換されていても良い。

[0035] 但し、D~Jからなる6員環が、置換基を有していても良いフェニル又は置換基を有していても良いピリダジンで、Xが、

[0036] [化16]

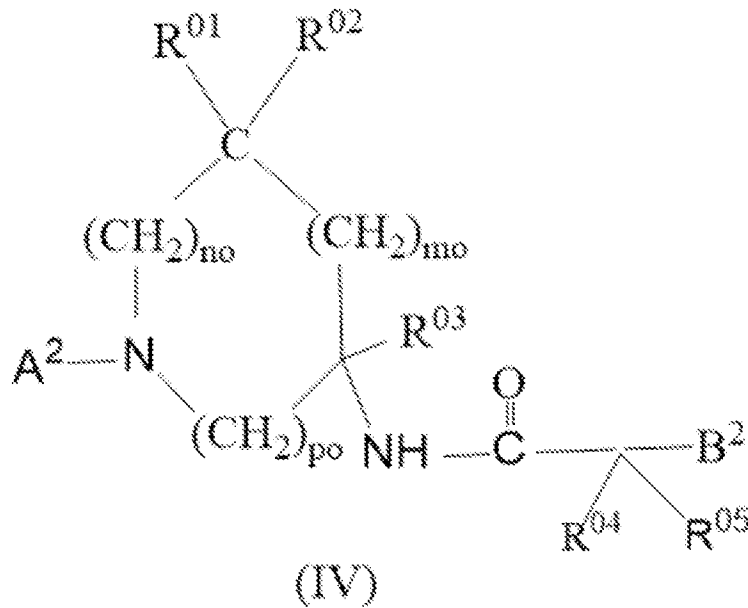


[0037] の時、B^aは、前記の置換基を有していてもよいヘテロ縮合環である。）

また、本発明は、次の一般式(IV)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

[0038]

[化17]



[0039] (式中、 A^2 は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリール環、又は該ヘテロアリール環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリール環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリール環、該ヘテロ縮合環は、置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接する環状アミンの窒素原子と結合し、

B^2 は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリール環、又は該ヘテロアリール環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリール環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリール環、該ヘテロ縮合環は置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するC(R^{04})(R^{05})と結合し、

R^{01} 及び R^{02} は、同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基を表すか、

又は、 R^{01} 、 R^{02} 及び R^{01} と R^{02} が結合する炭素原子が一緒になって、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良く、

R^{03} は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基、 C_{1-8} アルコキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、アシルオキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基を表すか、

または、 R^{02} 及び R^{03} が一緒になって、メチレン又はエチレンを形成しても良く、

R^{04} 及び R^{05} は、同一又は異なっても良く、水素原子、重水素、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基を表すか、

又は R^{04} 、 R^{05} 及び R^{04} と R^{05} が結合する炭素原子と一緒に、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良く、

n_0 及び m_0 は、同一又は異なっても良く、0または1で、 p_0 は1、2を表す。

そして、上記 A^2 のフェニル、上記 A^2 のヘテロアリール環及び上記 A^2 のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択されるものであり、

上記 B^2 のフェニル、上記 B^2 のヘテロアリール環及び上記 B^2 のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アル

キル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₈アルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルコキシ置換のC₁₋₈アルキル)アミノ基、トリ(C₁₋₈アルキル)シリル基、アシルアミノ基、(N-アシル)(N-C₁₋₈アルキル)アミノ基、3~6員の環状エーテル、環状アミノ基、又は置換基としてハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択される置換基で置換されていても良い、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1~3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4~6員のヘテロアリアル環から選択されるものであり、

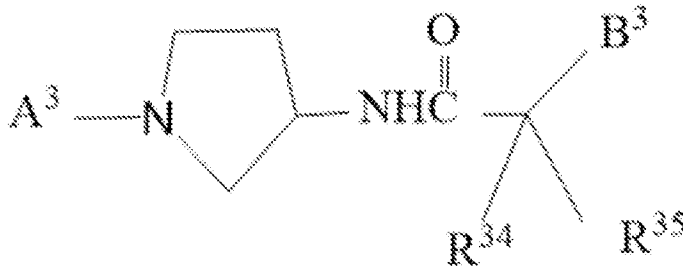
ここで、上記B²のフェニル、上記B²のヘテロアリアル環及び上記B²のヘテロ縮合環が有しても良い置換基の環状アミノ基は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、2又は3-オキソピロリジノ、2、3又は4-オキソピペリジノ、モルホルリノ、1, 1-ジオキサイドチオモルホリノ、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルから選択され、かかる環状アミノ基は、更にC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、アシル基で置換されていても良い。

但し、

A²が、置換基を有していても良いフェニル、置換基を有していても良いピリダジン及び置換基を有していても良いキナゾリンの時、B²は、前記の置換基を有していても良いヘテロ縮合環である。))

また、本発明は、次の一般式(V)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

[0040] [化18]



(V)

[0041] (式中、A³は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は、置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するピロリジンの窒素原子と結合し、

B³は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するC(R³⁴)(R³⁵)と結合する。

R³⁴及びR³⁵は、同一又は異なっても良く、水素原子、重水素、ヒドロキシ基、C₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、アミノ基、C₁₋₈アルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基を表すか、

又はR³⁴、R³⁵及びR³⁴とR³⁵が結合する炭素原子と一緒にあって、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良く、

そして、上記A³のフェニル、上記A³のヘテロアリール環及び上記A³のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₈アルキルスルホニル基、C₁₋₈アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択されるものであり、

上記B³のフェニル、上記B³のヘテロアリール環及び上記B³のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₈アルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルコキシ置換のC₁₋₈アルキル)アミノ基、トリ(C₁₋₈アルキル)シリル基、アシルアミノ基、(N-アシル)(N-C₁₋₈アルキル)アミノ基、3～6員の環状エーテル、環状アミノ基、又は置換基としてハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択される置換基で置換されていても良い、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリール環から選択されるものであり、

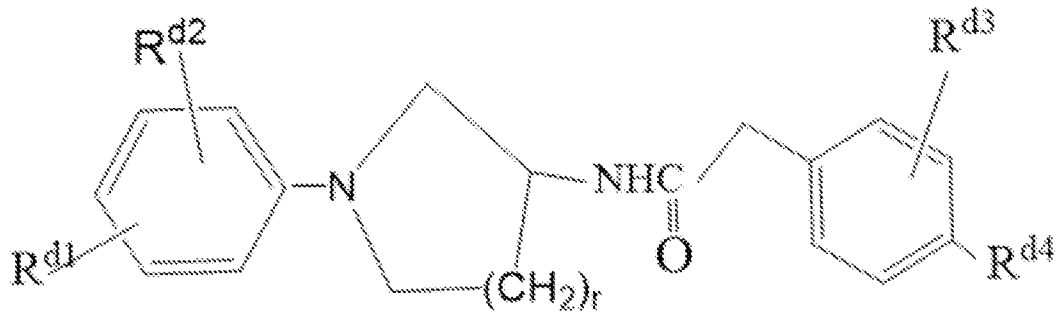
ここで、上記B³のフェニル、上記B³のヘテロアリール環及び上記B³のヘテロ縮合環が有しても良い置換基の環状アミノ基は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、2又は3-オキソピロリジノ、2、3又は4-オキソピペリジノ、モルホルリノ、1, 1-ジオキサイドチオモルホリノ、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オク

タン-8-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルから選択され、かかる環状アミノ基は、更にC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、アシル基で置換されていても良い。

但し、A³が、置換基を有していても良いフェニル、置換基を有していても良いピリダジン及び置換基を有していても良いキナゾリンの時、B³は、前記の置換基を有していても良いヘテロ縮合環である。）

また、本発明は、次の一般式（V I）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物に関する。

[0042] [化19]



(VI)

[0043] (式中、R^{d1}、R^{d2}及びR^{d3}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、C₁₋₈アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基を表し、

R^{d4}は、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、tert-ブチル基又はシクロプロピル基を表し、
そして、rは0、1、2を表す。)

また、本発明は、上記一般式（I）~（V I）で表される化合物、該化合

物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

また、本発明は、上記一般式(1)～(V1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害剤に関する。

また、本発明は、上記一般式(1)～(V1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する脳卒中、アトピー性皮膚炎、高血圧症、高アルドステロン血症、浮腫、虚血性心疾患、加齢黄斑変性症、癌、糖尿病、不妊、性的不全、不整脈、腎臓病、てんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病、躁うつ病、双極性障害、うつ病、不安、認知症、薬物依存、ハンチントン病、睡眠障害又は過活動性膀胱の治療又は予防剤に関する。

また、本発明は、上記一般式(1)～(V1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するT型カルシウムチャネルに関連する疾患の治療又は予防剤に関する。

また、本発明は、上記一般式(1)～(V1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛の予防又は治療剤に関する。

また、本発明は、脳卒中、アトピー性皮膚炎、高血圧症、高アルドステロン血症、浮腫、虚血性心疾患、加齢黄斑変性症、癌、糖尿病、不妊、性的不全、不整脈、腎臓病、てんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病、躁うつ病、双極性障害、うつ病、不安、認知症、薬物依存、ハンチントン病、睡眠障害又は過活動性膀胱の予防又は治療のための、上記一般式(1)～(V1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しく

はその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用に関する。

また、本発明は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛の予防又は治療のための、上記一般式(1)～(V1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用に関する。

さらにまた、本発明は、ヒトにおける急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛を処置する方法であって、前記方法が有効量の上記一般式(1)～(V1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに投与する工程を含む方法に関する。

また、本発明は、T型カルシウムチャネル阻害剤の製造のための、上記一般式(1)～(V1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用に関する。

また、本発明は、脳卒中、アトピー性皮膚炎、高血圧症、高アルドステロン血症、浮腫、虚血性心疾患、加齢黄斑変性症、癌、糖尿病、不妊、性的不全、不整脈、腎臓病、てんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病、躁うつ病、双極性障害、うつ病、不安、認知症、薬物依存、ハンチントン病、睡眠障害又は過活動性膀胱の予防剤又は治療剤の製造のための、上記一般式(1)～(V1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用に関する。

また、本発明は、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛の予防剤又は治療剤の製造のための、上記一般式(1)～(V1)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用に関する。

発明の効果

[0044] 本発明化合物は、優れたT型カルシウムチャネル阻害作用を有する。

図面の簡単な説明

[0045] [図1]実施例4記載の化合物を用いたP S N Lモデルにおけるアロディニアの試験結果を示す図である。

[図2]実施例144記載の化合物を用いたP S N Lモデルにおけるアロディニアの試験結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0046] 次に本発明をさらに詳細に説明する。

本願明細書において、 C_{1-8} アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、*i s o*-プロピル基、ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、*i s o*-ブチル基、*t e r t*-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等の直鎖、分枝鎖又は環状のアルキル基が挙げられる。

1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基としては、1～3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、*i s o*-プロピル基、ブチル基又は*t e r t*-ブチル基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基又は2-フルオロエチル基等が挙げられる。

C_{1-8} アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*i s o*-プロポキシ基、ブトキシ基、*i s o*-ブトキシ基、*t e r t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等が挙げられる。

1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基としては、1～3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*i s o*-プロポキシ基、ブトキシ基又は*t e r t*-ブトキシ基等が挙げられ、好ましくはトリフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-ブロモエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、又は2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子等が挙げられる。

C₁₋₈アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

アシル基としては、好ましくは、炭素数1~7個のアシル基が挙げられ、更に好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等が挙げられる。

ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基等が挙げられる。

アシルオキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基としては、アセチルオキシメチル基等が挙げられる。

ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基としては、2-ヒドロキシエトキシ基等が挙げられる。

C₁₋₈アルキルスルホニル基としては、メタンスルホニル基等が挙げられる。

(C₁₋₈アルコキシ置換のC₁₋₈アルキル)アミノ基としては、(2-メトキシエチル)アミノ基等が挙げられる。

3~5員のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基等が挙げられる。

C₁₋₈アルキルアミノ基としては、エチルアミノ基等が挙げられる。

C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基としてはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が挙げられる。

(C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルコキシ置換のC₁₋₈アルキル)アミノ基としては、N-エチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ基等が挙げられる。

トリ(C₁₋₈アルキル)シリル基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基等が挙げられる。

アシルアミノ基としては、アセチルアミノ基等が挙げられる。

(N-アシル) (N-C₁₋₈アルキル) アミノ基としては、(N-アセチル) (N-エチル) アミノ基等が挙げられる。

3～6員の環状エーテルとしては、THF、オキサタン等が挙げられる。

C₁₋₈アルコキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、*iso*-プロピル基、ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、*iso*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等の直鎖、分枝鎖又は環状のアルキル基が挙げられる。

C₁₋₈アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基としては、エトキシカルボニルで置換されたイソプロピルオキシ基等が挙げられる。

[0047] 一般式 (I) のA、一般式 (II) のA¹、一般式 (IV) のA²及び一般式 (V) のA³の環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサゾール、チアゾール、ピリミジン、フラン、チオフェン等が挙げられる。

一般式 (I) のA、一般式 (II) のA¹、一般式 (IV) のA²及び一般式 (V) のA³の環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環としては、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾール、ピリドピラジン、プリン、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン等が挙げられる。

一般式 (I) のB、一般式 (II) のB¹、一般式 (III) のB^a、一般式 (IV) のB²及び一般式 (V) のB³の環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子から

なる5若しくは6員のヘテロアリアル環としては、ピリジン、ピラゾール、ピロール、オキサゾール等が挙げられる。

一般式 (I) のB、一般式 (II) のB¹、一般式 (III) のB^a、一般式 (IV) のB²及び一般式 (V) のB³の環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環としては、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、インダゾール、インドール、ピリドピラジン、キノリン、キナゾリン、ベンゾチアゾール、ベンゾ[1,2,3]トリアゾール等が挙げられる。

一般式 (I) 中のBのフェニル、Bのヘテロアリアル環及びBのヘテロ縮合環が有しても良い置換基である置換基を有していても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環としては、オキサゾール、ピラゾール、ピラジン等が挙げられる。

一般式 (II) のB¹、一般式 (III) のB^a、一般式 (IV) のB²及び一般式 (V) のB³中の置換基を有していても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環も同様なものが挙げられる。

また、一般式 (I) 中のAのフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環が有していても良い置換基の数は、好ましくは1～5である。同様に一般式 (II) のA¹、一般式 (IV) のA²、一般式 (V) のA³のものも同様な数の置換基を有していても良い。

また、一般式 (I) 中のBのフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭

素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環が有していても良い置換基の数は、好ましくは1～5である。同様に一般式(Ⅰ)のB¹、一般式(Ⅲ)のB^a、一般式(Ⅳ)のB²、一般式(Ⅴ)のB³のものも同様な数の置換基を有していても良い。

[0048] (1) 上記一般式(Ⅰ)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物のうち、好ましい例としては、以下のものが挙げられる。

[0049] (2)

Aが置換基を有しても良いフェニルである上記一般式(Ⅰ)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(3)

Aが置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環である上記一般式(Ⅰ)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(4)

Aのヘテロアリアル環がチオフェン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンである上記(3)記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(5)

Aが置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環とベンゼン環とのヘテロ縮合環である上

記一般式（１）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（６）

Aのヘテロ縮合環がキノリン、ベンゾ[d]チアゾールである上記（５）記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（７）

Bが置換基を有しても良いフェニルである上記一般式（１）で表される化合物又は上記（２）～（６）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（８）

Bが置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる１～３個のヘテロ原子と炭素原子からなる５若しくは６員のヘテロアリアル環である上記一般式（１）で表される又は上記（２）～（６）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（９）

Bのヘテロアリアル環が、ピリジンである上記（８）に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（１０）

Bが置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる１～３個のヘテロ原子と炭素原子からなる５若しくは６員のヘテロアリアル環とベンゼン環とのヘテロ縮合環である上記一般式（１）で表される化合物又は上記（２）～（６）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(11)

Bのヘテロ縮合環が、インドール、ベンゾイミダゾール、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール、キノリンである上記(10)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(12)

nが1で、mが0である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(2)～(11)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(13)

pが1である上記一般式(1)で表される化合物又は上記(2)～(12)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(14)

R¹及びR²が水素原子である上記一般式(1)で表される化合物又は(2)～(13)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(15)

R³が水素原子である上記一般式(1)で表される化合物又は(2)～(14)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[0050] (16) 上記一般式(11)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物のうち、好ましい例としては、以下のものが挙げられる。

(17)

A¹が置換基を有しても良いフェニルである上記一般式(11)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容さ

れる塩又はそれらの溶媒和物。

(18)

A¹が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環である上記一般式(11)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(19)

A¹のヘテロアリアル環がチオフェン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンである上記(18)記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(20)

A¹のヘテロアリアル環がピリジンである上記(18)記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(21)

A¹が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環とベンゼン環とのヘテロ縮合環である上記一般式(11)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(22)

A¹のヘテロ縮合環がキノリン、ベンゾ[d]チアゾールである上記(21)記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(23)

B¹が置換基を有しても良いフェニルである上記一般式(11)で表される

化合物又は上記（１７）～（２２）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２４）

B¹が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる１～３個のヘテロ原子と炭素原子からなる５若しくは６員のヘテロアリアル環である上記一般式（１１）で表される化合物又は上記（１７）～（２２）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２５）

B¹のヘテロアリアル環が、ピリジンである上記（２４）に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２６）

B¹が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる１～３個のヘテロ原子と炭素原子からなる５若しくは６員のヘテロアリアル環とベンゼン環とのヘテロ縮合環である上記一般式（１１）で表される化合物又は上記（１７）～（２２）の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２７）

B¹のヘテロ縮合環が、インドール、ベンゾイミダゾール、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール、キノリンである上記（２６）に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２８）

B¹のヘテロ縮合環が、ベンゾ[d]オキサゾールである上記（２６）記載の

化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[0051] (29) 上記一般式 (111) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物のうち、好ましい例としては、以下のものが挙げられる。

(30)

DとJが共にCHである上記一般式 (111) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(31)

D、E、F、G及びJの何れか1つがNで、他がCRである上記一般式 (111) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(32)

D、E、F及びJが同一又は異なっても良いCRで、GがNである上記一般式 (111) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(33)

B^aが置換基を有しても良いフェニルである上記一般式 (111) で表される化合物又は上記 (30) ~ (32) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(34)

B^aが置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1~3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環である上記一般式 (111) で表される化合物又は上記 (30) ~ (32) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれ

らの溶媒和物。

(35)

B^aのヘテロアリアル環が、ピリジンである上記(34)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(36)

B^aが置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環とベンゼン環とのヘテロ縮合環である上記一般式(111)で表される化合物又は上記(30)～(32)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(37)

B^aのヘテロ縮合環が、インドール、ベンゾイミダゾール、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール、キノリンである上記(36)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(38)

B^aのヘテロ縮合環が、ベンゾオキサゾールである上記(36)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(39)

sが1である上記一般式(111)で表される化合物又は上記(30)～(38)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(40)

tが1である上記一般式(111)で表される化合物又は上記(30)～(39)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若

しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

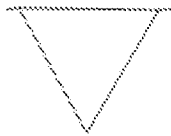
(4 1)

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{b1} 及び R^{b2} が水素原子である上記一般式(111)で表される化合物又は上記(30)～(40)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(4 2)

Xが、

[0052] [化20]

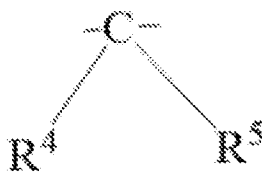


[0053] である上記一般式(111)で表される化合物又は上記(30)～(41)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(4 3)

Xが、

[0054] [化21]



[0055] である上記一般式(111)で表される化合物又は上記(30)～(41)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(4 4)

R^4 及び R^5 が水素原子である上記(43)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[0056] (45) 上記一般式 (I V) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物のうち、好ましい例としては、以下のものが挙げられる。

(46)

A²が置換基を有しても良いフェニルである上記一般式 (I V) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(47)

A²が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環である上記一般式 (I V) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(48)

A²のヘテロアリアル環がチオフエン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンである上記 (47) 記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(49)

A²が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環とベンゼン環とのヘテロ縮合環である上記一般式 (I V) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(50)

A²のヘテロ縮合環がキノリン、ベンゾ[d]チアゾールである上記 (49) の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(51)

B²が置換基を有しても良いフェニルである上記一般式(IV)で表される化合物又は上記(46)～(50)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(52)

B²が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環である上記一般式(IV)で表される化合物又は上記(46)～(50)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(53)

B²のヘテロアリアル環が、ピリジンである上記(52)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(54)

B²が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環とベンゼン環とのヘテロ縮合環である上記一般式(IV)で表される化合物又は上記(46)～(50)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(55)

B²のヘテロ縮合環が、インドール、ベンゾイミダゾール、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール、キノリンである上記(54)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(56)

n_o が1で、 m_o が0である上記一般式(IV)で表される化合物又は上記(46)～(55)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(57)

p_o が1である上記一般式(IV)で表される化合物又は上記(46)～(56)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(58)

R^{o1} 及び R^{o2} が水素原子である上記一般式(IV)で表される化合物又は上記(46)～(57)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(59)

R^{o3} が水素原子である上記一般式(IV)で表される化合物又は上記(46)～(58)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(60)

R^{o4} 及び R^{o5} が水素原子である上記一般式(IV)で表される化合物又は上記(46)～(59)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[0057] (61) 上記一般式(V)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物のうち、好ましい例としては、以下のものが挙げられる。

(62)

A^3 が置換基を有しても良いフェニルである上記一般式(V)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(63)

A³が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環である上記一般式(V)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(64)

A³のヘテロアリアル環がチオフェン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンである上記(63)記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(65)

A³のヘテロアリアル環がピリジンである上記(63)記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(66)

A³が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環とベンゼン環とのヘテロ縮合環である上記一般式(V)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(67)

A³のヘテロ縮合環がキノリン、ベンゾ[d]チアゾールである上記(66)記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(68)

B³が置換基を有しても良いフェニルである上記一般式(V)で表される化合物又は上記(62)～(67)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒

和物。

(69)

B³が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環である上記一般式(V)で表される化合物又は上記(62)～(67)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(70)

B³のヘテロアリアル環が、ピリジンである上記(69)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(71)

B³が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環とベンゼン環とのヘテロ縮合環である上記一般式(V)で表される化合物又は上記(62)～(67)の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(72)

B³のヘテロ縮合環が、インドール、ベンゾイミダゾール、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール、キノリンである上記(71)に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(73)

R³⁴及びR³⁵が共に水素原子である上記一般式(V)で表される化合物又は上記(62)～(72)の何れか項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物

。

(74) 上記一般式 (V1) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物のうち、好ましい例としては、以下のものが挙げられる。

(75)

R^{d1} 、 R^{d2} 及び R^{d3} が、異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基である上記一般式 (V1) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物

。

(76)

R^{d4} がトリフルオロメチル又はシクロプロピルである上記一般式 (V1) で表される化合物又は上記 (75) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(77)

r が1である上記一般式 (V1) で表される化合物又は上記 (75) ~ (76) の何れかに記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[0058] (78) さらに、本発明化合物としては、以下の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物が好ましい。

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

、

(R) - 2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、
2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((3 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (5 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (5 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - イル) アセトアミド、

2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((3 R, 5 S) - 5 - メチル - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((1 S, 5 R) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((1 R, 5 S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセ

トアミド、

(R) - N - (1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル)

アセトアミド、

(R) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カル

ボン酸メチル、

(S) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カル

ボン酸メチル、

(R) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カル

ボン酸、

(S) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カル

ボン酸、

(R) - 2 - (1H - インダゾール - 6 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

ド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

ド、

(R) - 2 - (4 - イソブチルフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパン

アミド、

(S) - 2 - (4 - イソブチルフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパン

アミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (6 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (8 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキシアミド、

(S) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキシアミド、

(R) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (1, 1 - ジオキサイドチオモルホリノ) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 1 - (4 - クロロフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(R) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル)

ル) アセトアミド、

(R) -N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-(トリメチルシリル)フェニル)アセトアミド、

(R)-2-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((3S, 4S)-4-フルオロ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-ニトロフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(S)-2-(4-イソブチルフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド、

(R)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-アミノフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(R)-2-(4-アセトアミドフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R) - N - (3 - シアノ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド、

(S) - N - (3 - シアノ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド、

(R) - 3 - (2 - (1H - インドール - 6 - イル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル、

(S) - 3 - (2 - (1H - インドール - 6 - イル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル、

(R) - 3 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル、

(S) - 3 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル、

(1S, 2S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(R) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - N - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、
3 - (2 - (4 - モルホリノフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル、

(R) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (3 - エチル - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (3 - エチル - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (6 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (5, 6 - ジフルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(R) - 2 - (4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (6 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((

R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((S) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((S) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - N - ((R) - 1 - (4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) - 2 - (キナゾリン-2-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ピロリジン-3 -

イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (3-シアノフェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (5-シアノ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (5-シアノ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (2-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (4-(トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-インドール-3-イル) - N - ((R) - 1 - (6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (1 H-インドール-3-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - メトキシ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド

、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (4 - (tert-ブチル) チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 - シクロプロピル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - フルオロキノリン-2-イル) ピロリジン-3-イ

ル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) -2- (1-シクロプロピル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -N- ((R) -1- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) -2- (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) -N- ((R) -1- (5-ブromoピロリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(R) -2- (キノリン-6-イル) -N- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (1 H-インドール-3-イル) -N- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (キノリン-7-イル) -N- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (4-シクロプロピルフェニル) -N- (1- (4- (トリフルオロメチル) オキサゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (1-メチル-5- (トリフルオロメチル) -1 H-ピラゾール-3-イル) -N- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) -N- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) -N- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド-2, 2-d₂、

(R) -2- (4- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) フェニル) -N- (1- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリ

ジン-3-イル) アセトアミド、

(R)-2-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

、

2-(4-((2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)アセトアミド

、

2-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(1-(5

－ (トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

(R)－2－(4－(4－アセチルピペラジン－1－イル) フェニル)－N－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

(R)－2－(4－(2－オキソピペリジン－1－イル) フェニル)－N－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

(R)－2－(6－クロロベンゾ [d] オキサゾール－2－イル)－N－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

(R)－2－(ベンゾ [d] オキサゾール－2－イル)－N－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

(1 S, 2 S)－2－(3, 5－ジクロロフェニル)－N－((R)－1－(5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) シクロプロパン－1－カルボキシアミド、

(1 R, 2 R)－2－(3, 5－ジクロロフェニル)－N－((R)－1－(5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) シクロプロパン－1－カルボキシアミド、

(1 S, 2 S)－2－(4－ブロモフェニル)－N－((R)－1－(5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) シクロプロパン－1－カルボキシアミド、

(1 R, 2 R)－2－(4－ブロモフェニル)－N－((R)－1－(5－(トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) シクロプロパン－1－カルボキシアミド、

(R)－2－(4－(1, 4－ジオキサ－8－アザスピロ [4. 5] デカン－8－イル) フェニル)－N－(1－(5－(トリフルオロメチル) ピリジ

ン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (4 - オキソピペリジン-1-イル) フェニル) - N -
(1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-
-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (ヒドロキシメ
チル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジ
ン-3-イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (ヒドロキシメ
チル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジ
ン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 酢酸 (3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド)
- 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-
-イル) メチル、

(S) - 酢酸 (3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド)
- 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-
-イル) メチル、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (メトキシメチ
ル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン
- 3-イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (メトキシメチ
ル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン
- 3-イル) アセトアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((R) - 1
- (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イ
ル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((R) - 1
- (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イ
ル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (4-クロロフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (4-クロロフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (6-メトキシ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - N - (1 - (5

－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）ピロリジン－3－イル）アセトアミド、

（R）－2－（4－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェニル）－N－（1－（5－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）ピロリジン－3－イル）アセトアミド、

2－（4－イソプロピルフェニル）－N－（1－（5－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）アゼチジン－3－イル）アセトアミド、

2－（4－イソプロピルフェニル）－N－（1－（6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）アゼチジン－3－イル）アセトアミド、

（R）－2－（3，5－ジクロロフェニル）－N－（1－（5－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）ピロリジン－3－イル）アセトアミド、

（R）－2－（3－クロロ－5－フルオロフェニル）－N－（1－（5－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）ピロリジン－3－イル）アセトアミド、

（R）－2－（4－シクロプロピルフェニル）－N－（1－（6－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）ピロリジン－3－イル）アセトアミド

、

（R）－2－（4－イソプロピルフェニル）－N－（1－（5－（トリフルオロメチル）チオフェン－2－イル）ピロリジン－3－イル）アセトアミド

、

（R）－2－（4－（トリフルオロメチル）フェニル）－N－（1－（5－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）ピロリジン－3－イル）アセトアミド、

（R）－2－（1H－インドール－6－イル）－N－（1－（5－（トリフルオロメチル）ピリジン－3－イル）ピロリジン－3－イル）アセトアミド

、

（R）－2－（4－シクロプロピルフェニル）－N－（1－（6－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）ピリジン－3－イル）ピロリジン－3－イル

) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル)

) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル)

) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル)

) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセトアミド

、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセトアミド

、

(R) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (3 - メチルピラジン - 2 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (4 - メチルオキサゾール - 5 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 3 - (3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン 1 - オキシド、

(3R) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン 1 - オキシド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - メチル - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - アミノ - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (2, 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N

— (1 — (5 — (トリフルオロメチル) ピリジン—3—イル) ピロリジン—3—イル) アセトアミド、

(R) — 2 — (1 — メチル — 1 H — インダゾール — 5 — イル) — N — (1 — (5 — (トリフルオロメチル) ピリジン—3—イル) ピロリジン—3—イル) アセトアミド、

(R) — 2 — (1 — メチル — 1 H — インダゾール — 5 — イル) — N — (1 — (4 — (トリフルオロメチル) チアゾール—2—イル) ピロリジン—3—イル) アセトアミド、

(R) — 2 — (1 — メチル — 1 H — インダゾール — 5 — イル) — N — (1 — (6 — (トリフルオロメチル) ピリジン—3—イル) ピロリジン—3—イル) アセトアミド、

(R) — 2 — (4 — (2, 2 — ジメチルモルホリノ) フェニル) — N — (1 — (5 — (トリフルオロメチル) ピリジン—3—イル) ピロリジン—3—イル) アセトアミド、

(R) — 2 — (4 — (1 H — ピラゾール—1—イル) フェニル) — N — (1 — (5 — (トリフルオロメチル) ピリジン—3—イル) ピロリジン—3—イル) アセトアミド、

(R) — N — (3 — メチル — 1 — (5 — (トリフルオロメチル) ピリジン—3—イル) ピロリジン—3—イル) — 2 — (4 — モルホリノフェニル) アセトアミド、

(R) — 2 — (4 — シクロプロピルフェニル) — N — (3 — メチル — 1 — (5 — (トリフルオロメチル) ピリジン—3—イル) ピロリジン—3—イル) アセトアミド、

2 — (4 — (3 — オキサ—8—アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン—8—イル) フェニル) — N — ((R) — 1 — (5 — (トリフルオロメチル) ピリジン—3—イル) ピロリジン—3—イル) アセトアミド、

2 — (4 — (3 — オキサ—8—アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン—8—イル) フェニル) — N — ((R) — 1 — (6 — (トリフルオロメチル) ピリ

ジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(2-メチルベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

2-(4-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)フェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

2-(4-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)フェニル)-N-((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R) - 2 - (1H-インダゾール-5-イル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2 - (4-シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - N - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド、

(S) - N - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2 - (4 - ((1R, 4R) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) フェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2 - (4 - ((1S, 4S) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) フェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2 - (4 - ((1R, 4R) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) フェニル) - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2 - (4 - ((1S, 4S) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1

] ヘプタン-5-イル) フェニル) -N- ((R) -1- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、
(R) -2- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -N- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、
(R) -2- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -N- (1- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、
2- (4-シクロプロピルフェニル) -N- (1- (4- (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン-3-イル) アセトアミド、
2- (4-シクロプロピルフェニル) -N- (1- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン-3-イル) アセトアミド、
(R) -2- (4-ブロモフェニル) -N- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、
(R) -2- (4-シクロプロピルフェニル) -N- (1- (6-フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、
、
(R) -N- (1- (5-ブロモチアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) -2- (4-シクロプロピルフェニル) アセトアミド、
(R) -2- (4-シクロプロピルフェニル) -N- (1- (4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、
(R) -2- (4-シクロプロピルフェニル) -N- (1- (3-メトキシフェニル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、
(R) -2- (4- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) フェニル) -N- (1- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、
(R) -2- (3- (3- (2- (4-シクロプロピルフェニル) アセトア

ミド) ピロリジン-1-イル) フェノキシ) -2-メチルプロパン酸エチル
、

(R) -2-(4-シクロプロピルフェニル) -N-(1-(3-ヒドロキシフェニル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2-(4-シクロプロピルフェニル) -N-(1-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド

、
(R) -2-(4-シクロプロピルフェニル) -N-(1-(4, 6-ジメトキシピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2-(4-モルホリノフェニル) -N-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2-(4-シクロプロピルフェニル) -N-(1-(4-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド

、
(R) -2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) -N-(1-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -N-(1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) -2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド、

(R) -2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) -N-((R) -1-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) プロパンアミド、

(S) -2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) -N-((R) -1-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) プロパンアミド、

(1S, 2S) -2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) -N-((R) -1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピペ

リジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(R)-2-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド及び

(R)-2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

から選択される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[0059] 上記一般式 (I) ~ (VI) で表される化合物の薬理的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸等の有機酸との酸付加塩や、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩、アルギニン、ピペラジン等の有機塩基との付加塩が挙げられる。

また本発明化合物には、シス・トランス異性体や光学活性体、ラセミ体等の立体異性体が存在する場合もあるが、何れも本発明に含まれ、更にはエナンチオマーやジアステレオマーの混合物も本発明に含まれる。

また本発明化合物には、安定同位体も含まれる。

また、本発明化合物には、後記実施例 134 にあるようなピリジンが、ピリジン 1-オキシドである化合物や、ピロリジン 1-オキシド、ピペリジン 1-オキシドである化合物等も含まれる。

更にまた、本発明化合物としては、互変異性体、水和物、アルコール等の有機溶媒との溶媒和物、重水素などの安定同位体で置換された誘導体さらにはプロドラッグであっても良い。

[0060] 一般合成法

本発明の化合物は、市販の化合物を原料として、公知の方法あるいは以下に記載した方法を用いて製造することができる。公知の方法としては、第5版 実験化学講座 (丸善出版)、新編 ヘテロ環化合物 (講談社)、Prot

ective Groups in Organic Synthesis (Wiley) 等に記載された方法がある。

本製造法を用いて製造される化合物によっては、製造の各段階において、官能基の保護あるいは脱保護、転化あるいは導入が効果的な場合がある。このような場合は、記載された製造方法の操作あるいは順序に限らず、公知の方法を用いて適切な操作あるいは順序を適用することができる。

本発明化合物のプロドラッグは、製造の各段階においてアミド化、エステル化、アルキル化等、公知の方法を適用することで製造することができる。

本製造法を用いて製造される化合物によっては、各種の塩、水和物、結晶多形を含有することがある。また、光学異性体、幾何異性体あるいは互変異性体が存在し得る場合、特に限定しない場合においては、いずれかの比率の混合物を含有することがある。これらの異性体の混合物は、公知の方法により分離することができる。

以下に本発明の化合物の製造方法について記載するが、本発明の化合物の製造方法は、下記の方法に何ら限定されるものではない。

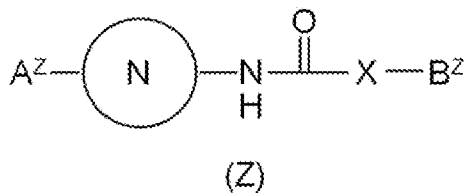
本明細書では以下の略号を用いることがある。

M : モル濃度、N : 規定、MS : マススペクトル、 $[M+H]^+$: プロトン化分子イオンピーク、 $[M+Na]^+$: ナトリウムイオン付加分子イオンピーク、 $[M-H]^-$: 脱プロトン化分子イオンピーク、 $CDCl_3$: 重クロロホルム、 $DMSO-d_6$: 重ジメチルスルホキシド、 CD_3OD : 重メタノール、 1H NMR : プロトン核磁気共鳴、br s : ブロードー重線、Me : メチル基、Et : エチル基、t-Bu : tert-ブチル基、CN : シアノ基、 CF_3 : トリフルオロメチル基、Ts : p-トルエンシルホニル基、Boc : tert-ブトキシカルボニル基、DMF : N, N-ジメチルホルムアミド、THF : テトラヒドロフラン、DME : 1, 2-ジメトキシエタン、HATU : O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロフォスフェート、HOBT : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、WSC : 1-エチル-3-(ジメチル

アミノプロピル)カルボジイミド、DMT-MM: 4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、DMAP: N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DIBAL-H: 水素化ジイソブチルアルミニウム、L-セレクトライド: 水素化トリ(sec-ブチル)ホウ素リチウム、DIPEA: N,N-ジイソプロピルエチルアミン、BINAP: 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、DMSO: ジメチルスルホキシド、FBS: 牛胎児血清、DMEM: ダルベッコ変法イーグル培地、CO₂: 二酸化炭素、NaCl: 塩化ナトリウム、KCl: 塩化カリウム、MgCl₂: 塩化マグネシウム、CaCl₂: 塩化カルシウム、CsCl: 塩化セシウム、CsF: フッ化セシウム、HEPES: 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸、EGTA: グリコールエーテルジアミン4酢酸、CYP: シトクロムP450、NADPまたはNADP⁺: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸、G-6-P: グルコース-6-リン酸、G-6-P DH (Y): グルコース-6-リン酸脱水素酵素(酵母由来)、PSNL: 坐骨神経部分結紮

一般式(Z)の製造方法を以下に記載する。

[0061] [化23]



[0062] 一般式中、A^Zは、上記一般式(1)で表される化合物中のA、上記一般式(111)で表される化合物中のD~Jを含む6員環を表し、

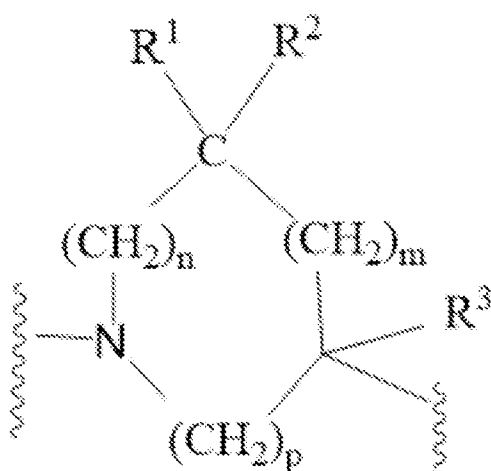
[0063]

[化24]



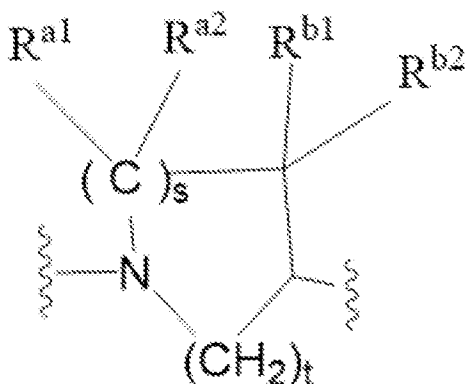
[0064] は、上記一般式 (I) で表される化合物中の

[0065] [化25]



[0066] 又は、上記一般式 (III) で表される化合物中の

[0067] [化26]



[0068] を表し、

Xは、一般式 (I) で表される化合物若しくは上記一般式 (III) で表される化合物中の、

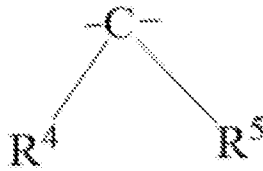
[0069]

[化27]



[0070] 又は一般式 (I I I) で表される化合物中の

[0071] [化28]



[0072] を表し、そして、 B^z は、一般式 (I) で表される化合物中のB又は上記一般式 (I I I) で表される化合物中の B^a を表す。

一般式 (I I) 、一般式 (I V) 、一般式 (V) 、一般式 (V I) で表される化合物も同様にして製造することができる。

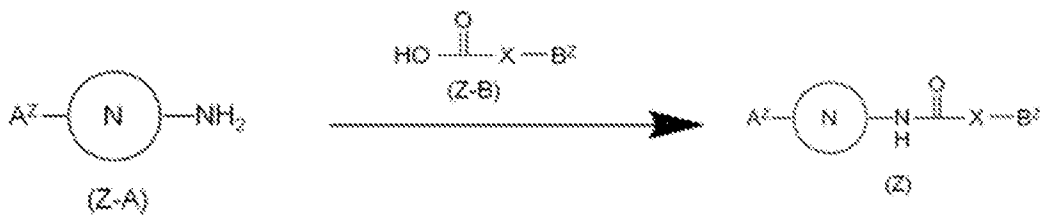
化合物 (Z) の製造法

上記化合物 (Z) は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。

。

(製造法 1)

[0073] [化29]



[0074] [式中の記号は前記と同義とする。]

化合物 (Z) は、化合物 (Z - A) と化合物 (Z - B) をDMF等の適切な溶媒中、HATUあるいはWSC等の縮合剤、必要に応じてHOBTあるいはDMAP等の添加剤、必要に応じてトリエチルアミン、DIPEA等の塩基の存在下、0℃～100℃で反応させることにより製造することができる。

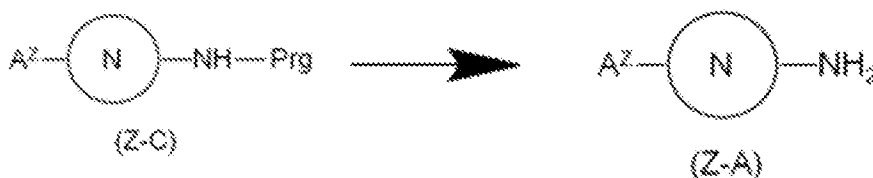
。

また、化合物（Z-A）に対して、化合物（Z-B）に対応するカルボン酸クロライドあるいはカルボン酸無水物をテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中、必要であればトリエチルアミン、DIPEA、ピリジン等の塩基の存在下0℃～100℃で反応させることにより製造することができる。

その他にもChristian A. G. N. Montalbetti, et al, Tetrahedron, 61 (46), 2005, 10827-10852. に記載されている、あるいはそれに準ずる縮合反応を用いて、化合物（Z-A）および化合物（Z-B）、あるいはそれぞれに準ずる化合物から製造することができる。

化合物（Z-A）は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。

[0075] [化30]



[0076] [式中、Prgは保護基を意味し、脱保護反応によって水素に変換可能な任意の官能基を

示す。その他の記号は、前記と同義とする。]

化合物（Z-A）は、化合物（Z-C）をメタノール等の適切な溶媒中、あるいは無溶媒中、塩化水素あるいはトリフルオロ酢酸等の酸を-10℃～100℃で反応させることで製造することができる。

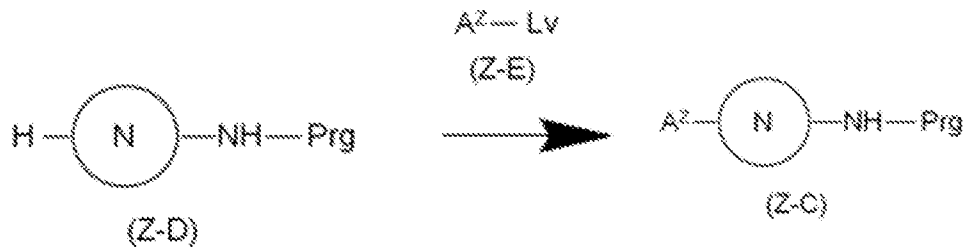
また、化合物（Z-A）は、化合物（Z-C）をメタノール等の適切な溶媒中0℃～100℃で、パラジウム炭素あるいは水酸化パラジウム等の触媒を用いた水素添加反応により製造することができる。

その他にも、Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley) 等に記載されている、あるいはそれに準ずる保護基の脱保護反応を用いて、化合物（Z-C）あるいはそれに準ずる

る化合物から製造することができる。

化合物（Z-C）は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。

[0077] [化31]



[0078] [式中、PrGは保護基を意味し、脱保護反応によって水素に変換可能な任意の官能基を

示す。Lvは脱離基を示す。その他の記号は、前記と同義とする。]

化合物（Z-C）は、化合物（Z-D）と化合物（Z-E）をDMF等の適切な溶媒中、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ヨウ化銅等の金属触媒、必要に応じてBINAP、エチレンジアミン等の配位子、必要に応じてトリエチルアミン、DIPEA等の塩基の存在下、0℃～200℃で反応させることにより製造することができる。脱離基は、ハロゲンやシル基等の適切な官能基を用いる。

その他にも、化合物（Z-C）は、化合物（Z-D）と化合物（Z-E）をDMF等の適切な溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、0℃～200℃で反応させることにより製造することができる。

また、これらに準ずる反応を用いて、化合物（Z-D）および化合物（Z-E）、あるいはそれぞれに準ずる化合物から製造することができる。

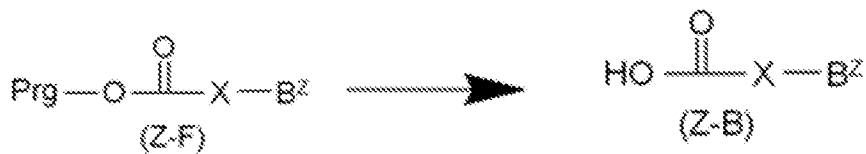
化合物（Z-D）は、市販品あるいは市販品から公知の方法によって製造することができる。例えば公知の特許文献WO2014/159969、WO2012/154274、WO2017/190609あるいはWO2016/027195等に記載されている、あるいはそれらに準じる合成法に従って、適切な出発原料から公知の方法を組み合わせることにより製造するこ

とができる。

化合物（Z-E）は、市販品あるいは市販品から公知の方法によって製造することができる。例えば公知の学術文献Cottet Fabrice, et al, Eur. J. Org. Chem. (2), 2002, 327-330. や公知の特許文献WO2013/088404やWO2010/064707等に記載されている、あるいはそれらに準じた合成法に従って、適切な出発原料から公知の方法を組み合わせることにより製造することができる。

化合物（Z-B）は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。

[0079] [化32]



[0080] [式中、Prgは保護基を意味し、脱保護反応によって水素に変換可能な任意の官能基を

示す。その他の記号は、前記と同義とする。]

化合物（Z-B）は、水とメタノールあるいはテトラヒドロフランとの混合溶媒等の適切な溶媒中、水酸化リチウムあるいは水酸化ナトリウム等の塩基と0℃～100℃で反応させることで化合物（Z-F）から製造することができる。

その他にも、Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley) 等に記載されている、あるいはそれに準ずる保護基の脱保護反応を用いて、化合物（Z-F）あるいはそれに準ずる化合物から製造することができる。

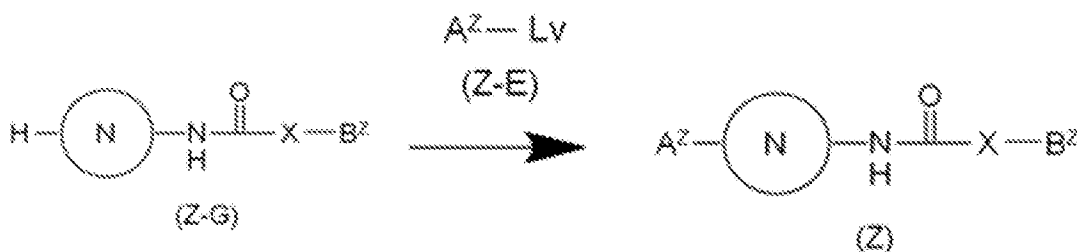
化合物（Z-F）は、市販品あるいは市販品から公知の方法によって製造することができる。例えば公知の特許文献WO2017/122754、WO2013/026914WO2015/073528や学術文献Rados

Law Laufer, Bioorg. Med. Chem, 22 (17), 2014, 4968-4997. 等に記載されている、あるいはそれらに準じる合成法に従って、適切な出発原料から公知の方法を組み合わせることにより製造することができる。

また、化合物 (Z-B) は、市販品あるいは市販品から公知の方法によって製造することができる。例えば公知の特許文献 WO 2013/144295、WO 2014/010748 あるいは WO 2008/125337 等に記載されている、あるいはそれらに準じる合成法に従って、適切な出発原料から公知の方法を組み合わせることにより製造することができる。

(製造法 2)

[0081] [化33]



[0082] [式中、Lv は脱離基を示す。その他の記号は、前記と同義とする。]

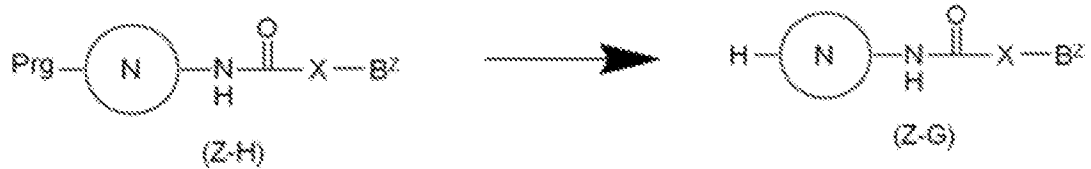
本発明の化合物 (Z) は、化合物 (Z-E) と化合物 (Z-G) を DMF 等の適切な溶媒中、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、ヨウ化銅等の金属触媒、必要に応じて BINAP、エチレンジアミン等の配位子、必要に応じてトリエチルアミン、DIPEA 等の塩基の存在下、0°C~200°C で反応させることにより製造することができる。脱離基は、ハロゲンやトシル基等の適切な官能基を用いる。

その他にも、化合物 (Z) は、化合物 (Z-E) と化合物 (Z-G) を DMF 等の適切な溶媒中、水素化ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、0°C~200°C で反応させることにより製造することができる。

また、これらに準ずる反応を用いて、化合物 (Z-E) および化合物 (G-G)、あるいはそれぞれに準ずる化合物から製造することができる。

化合物（Z-G）は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。

[0083] [化34]



[0084] [式中、Prgは保護基を意味し、脱保護反応によって水素に変換可能な任意の官能基を

示す。その他の記号は、前記と同義とする。]

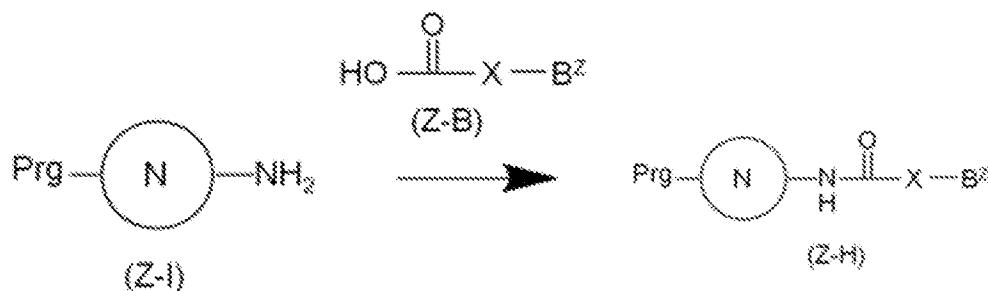
化合物（Z-G）は、化合物（Z-H）をメタノールあるいはクロロホルムのような適切な溶媒中、あるいは無溶媒中、塩酸あるいはトリフルオロ酢酸等の酸と -10°C ～ 100°C で反応させることで製造することができる。

また、化合物（Z-G）は、化合物（Z-H）をメタノールあるいはTHF等の適切な溶媒中 0°C ～ 100°C で、パラジウム炭素あるいは水酸化パラジウム等の触媒を用いた水素添加反応により製造することができる。

その他にも、Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley) 等に記載されている、あるいはそれに準ずる保護基の脱保護反応を用いて、化合物（Z-H）またはそれに準ずる化合物から製造することができる。

化合物（Z-H）は、例えば以下に示す方法によって製造することができる。

[0085] [化35]



[0086] [式中、Pr_gは保護基を意味し、脱保護反応によって水素に変換可能な任意の官能基を

示す。その他の記号は、前記と同義とする。]

化合物(Z-H)は、化合物(Z-B)と化合物(Z-I)をDMF等の適切な溶媒中、HATUあるいはWSC等の縮合剤、必要に応じてHOBtあるいはDMAP等の添加剤、必要に応じてトリエチルアミン、DIPEA等の塩基の存在下、0℃～100℃で反応させることにより製造することができる。

また、化合物(Z-I)に対して、化合物(Z-B)に対応するカルボン酸クロライドあるいはカルボン酸無水物をテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中、必要であればトリエチルアミン、DIPEA、ピリジン等の塩基の存在下0℃～100℃で反応させることにより製造することができる。

その他にもChristian A. G. N. Montalbetti, et al, Tetrahedron, 61(46), 2005, 10827-10852.に記載されている、あるいはそれに準ずる縮合反応を用いて、化合物(Z-B)および化合物(Z-I)、あるいはそれぞれに準ずる化合物から製造することができる。

化合物(Z-I)は、市販品あるいは市販品から公知の方法によって製造することができる。例えば公知の特許文献WO2016/100154、WO2012/125893、WO2008/013130や学術文献Kyōji Tomita, J. Med. Chem, 45(25), 2002, 5564-5575.等に記載されている、あるいはそれらに準じる合成法に従って、適切な出発原料から公知の方法を組み合わせることにより製造することができる。

[0087] 次に本発明化合物の薬理作用について述べる。

後記実施例188に、ヒトCav3.2チャンネル定常発現細胞を用いて、細胞内カルシウム濃度を測定することによる本発明化合物のT型カルシウム阻害作用の薬理実験結果を記載した。

表1～4から明らかな様に本発明化合物は優れたT型カルシウム阻害作用を有することが判明した。

ところで、カルシウムチャネルには、ステート（状態）依存性と呼ばれる性質があることが知られている。

即ち、カルシウムチャネルは膜電位の相違により3つの状態、静止（closed）、活性化（activated、open）、そして不活性化（inactivated）状態をとる。

本発明化合物には、静止状態又は閉状態に比べ、不活性化状態における電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用が優れている化合物もあり、これらは、選択的な電位依存性T型カルシウムチャネル阻害作用が期待される。

また、神経障害性疼痛時は、脱分極が繰り返されている状態であるが、本発明化合物には、かかる状態で遮断作用が増強される性質（頻度依存性）を有する化合物も存在する。

また、後記実施例189には、SDラットを用いたホルマリン疼痛試験を行った結果、本発明化合物は優れた疼痛行動抑制作用を示した。

さらに、後記実施例190には、マウス坐骨神経部分結紮（PSNL）モデルにおける機械的アロディニアの薬理実験において、図1、2から明らかなように、実施例4記載の化合物及び実施例144記載の化合物を30mg/kgを経口投与することで、vehicle群と比較して統計学的有意に機械的アロディニアを抑制できた。

[0088] 従って、本発明化合物は、優れたT型カルシウムチャネル阻害作用を有し、また心臓毒性（hERG）等の重篤な副作用を起こすことなく、安全性が高いT型カルシウムチャネル阻害剤であり、神経障害性疼痛等の疾患に使用できる。

即ち、本発明化合物の対象疾患は、特許文献9記載のような、疼痛が挙げられ、限定した対象疾患として、慢性疼痛が挙げられ、さらに限定した対象疾患として、神経障害性疼痛を挙げられる。

さらに前記特許文献に記載のように、「疼痛は神経障害性、炎症性、癌性

及び内臓痛を含めた慢性及び急性疼痛などに分類され、その原因疾患としては、糖尿病性神経障害、外傷性神経障害、神経圧迫、絞扼、脊髄損傷、脳卒中、線維筋痛症、手根管症候群、変形性関節症、関節リウマチ及び多発性硬化症、带状疱疹、単純ヘルペス、梅毒、癌化学療法、HIV及びHIV治療により誘発される神経障害、慢性関節痛、带状疱疹後神経痛、神経腫疼痛、三叉神経痛、幻肢痛、術後痛、断端痛、歯痛、神経叢ニューロパチー、舌咽神経痛、喉頭神経痛、片頭痛、癌性ニューロパチー、多発性ニューロパチー、カウザルギー、腰背部痛、複合性局所疼痛症候群（CRPS）並びに視床痛」が挙げられ、更にまたここに挙げた原因以外に由来する疼痛も本発明の対象疾患に含まれる。そして、該文献のように、疼痛以外の対象疾患としては、例えば、「中枢神経系（CNS）の障害に伴う疾患、膀胱機能の障害に伴う疾患、脳卒中、そう痒、アトピー性皮膚炎、高血圧症、高アルドステロン血症、浮腫、虚血性心疾患、加齢黄斑変性症、癌、糖尿病、不妊及び性的不全、不整脈、腎臓病が挙げられ、中枢神経系（CNS）の障害に伴う疾患としてはてんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病、躁うつ病、双極性障害、うつ病、不安、認知症、薬物依存、ハンチントン病及び睡眠障害等が挙げられ、膀胱機能の障害に伴う疾患としては過活動性膀胱」等が挙げられる。

また、本発明化合物は、公知の疼痛治療剤との併用で使用することもできる。

[0089] 本発明化合物は、ヒトに対して経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法により投与することができるが、経口投与が好ましい。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、例えば錠剤の場合、通常賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、

カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca）などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP）などが挙げられる。注射剤の調整には溶剤、安定化剤、溶解補助剤、懸濁剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などが用いられる。

[0090] 投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.01mg～100mg、経口投与で1日1mg～2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

[0091] 次に、参考例、実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

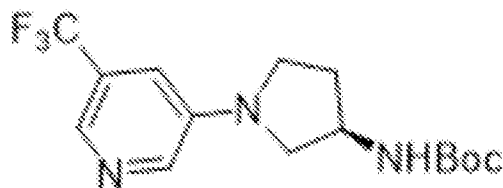
参考例および実施例で使用したカラム、PLC及びTLCは、特に記載がない限り、シリカゲルあるいはNHシリカゲルのいずれか、または両方を用いた。合成した化合物の分析には、 $^1\text{H-NMR}$ （400MHz）、大気圧イオン化高分解能飛行時間型質量分析計（ESI）、その他の適切な分析法を用いた。

参考例及び実施例化合物名は、ケンブリッジソフト社製ChemDraw ver. 13、14または15のいずれかを用いて描画した構造式を同ソフトウェア搭載の命名アルゴリズムによって変換した名称を基に命名した。

参考例1-1

(R)-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0092] [化36]



3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン（230mg, 1.02mmol）、(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル（190mg, 1.02mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジ

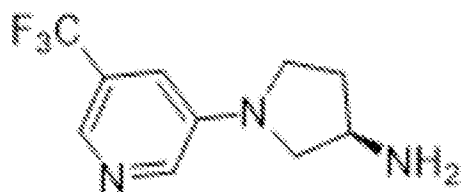
パラジウム (0) (93 mg, 0.10 mmol)、BINAP (67 mg, 0.22 mmol) 及びナトリウム *tert*-ブトキシド (196 mg, 2.04 mmol) をトルエン (4.0 mL) に懸濁し、窒素気流下 85°C で 3 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル) (濃度勾配：0–100%) により精製し表題化合物 (白色アモルファス, 116 mg, 34%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.3–3.6 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.40 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 6.9–7.0 (m, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.21 (s, 1H) .

参考例 1–2

(R)–1–(5–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピロリジン–3–アミン

[0093] [化37]



参考例 1–1 で合成した (R)–(1–(5–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピロリジン–3–イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (116 mg, 0.35 mmol) に氷冷下でトリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えてしばらく攪拌した後、有機層を無水硫酸ナ

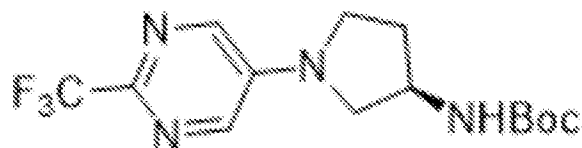
トリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物（茶色油状物，60mg，74%）を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.8–1.9 (m, 1H), 2.2–2.3 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J = 4, 10Hz), 3.3–3.5 (m, 1H), 3.5–3.6 (m, 2H), 3.7–3.9 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H, J = 2, 2Hz), 8.11 (d, 1H, J = 3Hz), 8.17 (s, 1H). 2H分観測できず

参考例2

(R) – (1 – (2 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 5 – イル) ピロリジン – 3 – イル) カルバミン酸 tert – ブチル

[0094] [化38]



参考例1 – 1と同様の手法に従い、5 – ブロモ – 2 – (トリフルオロメチル) ピリミジン (940mg, 4.14mmol) 及び (R) – ピロリジン – 3 – イルカルバミン酸 tert – ブチル (950mg, 5.10mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 41mg, 3.0%) を得た。

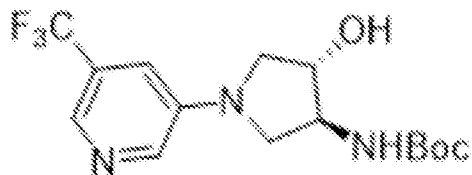
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 2.0–2.1 (m, 1H), 2.3–2.5 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, J = 4, 10Hz), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.70 (dd, 1H, J = 6, 10Hz), 4.3–4.5 (m, 1H), 4.68 (br s, 1H), 8.10 (s, 2H).

参考例3

((3S, 4S) – 4 – ヒドロキシ – 1 – (5 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 3 – イル) ピロリジン – 3 – イル) カルバミン酸 tert – ブチル

[0095]

[化39]



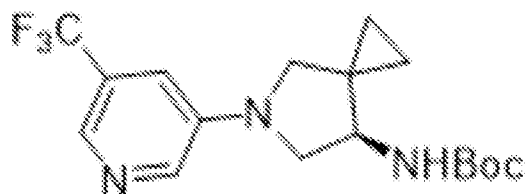
3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (134 mg, 0.59 mmol)、((3*S*, 4*S*)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (100 mg, 0.49 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (45 mg, 0.05 mmol)、XantPhos (57 mg, 0.10 mmol) 及び炭酸カリウム (137 mg, 0.99 mmol) をトルエン (5.0 mL) に懸濁し、窒素気流下 85°C で 16 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に酢酸エチルを加え、セライトで不溶物をろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し表題化合物 (白色結晶, 106 mg, 62%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.47 (s, 9H), 3.24 (dd, 1H, J = 5, 10 Hz), 3.3–3.4 (m, 2H), 3.7–3.9 (m, 2H), 4.1–4.2 (m, 1H), 4.4–4.5 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 6.94 (dd, 1H, J = 2, 2 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.24 (s, 1H) .

参考例4

(*R*)-tert-butyl (5-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5-azaspiro[2.4]heptan-7-yl)carbamate

[0096] [化40]



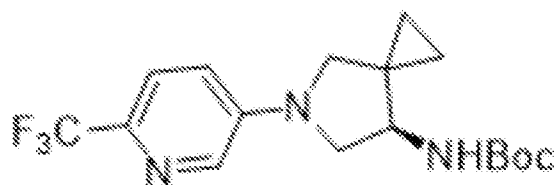
3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (383 mg, 1.70 mmol)、(R)-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)カルバミン酸tert-ブチル (300 mg, 1.41 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (93 mg, 0.10 mmol)、XantPhos (164 mg, 0.28 mmol) 及びナトリウムtert-ブトキシド (272 mg, 2.83 mmol) をトルエン (14 mL) に懸濁し、窒素気流下 85°C で 16 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に酢酸エチルを加え、セライトで不溶物をろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル) (濃度勾配:0-100%) により精製し表題化合物 (黄色結晶, 336 mg, 67%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0.7-0.8 (m, 2H), 0.8-1.0 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 3.10 (d, 1H, J = 10 Hz), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.63 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.78 (br s, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.21 (s, 1H).

参考例5

(R)-(5-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0097] [化41]



参考例4と同様の手法に従い、(R)-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)カルバミン酸tert-ブチル (200 mg, 0.94 mmol) 及び5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (255 mg, 1.13 mmol) を用いて表題化合物 (黄色結晶, 271 mg, 80%)

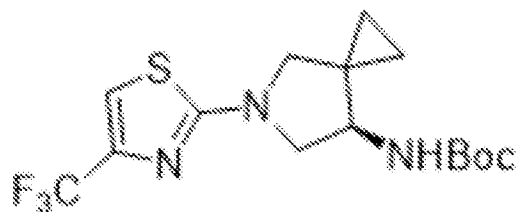
)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta=0.7-0.8$ (m, 2H), 0.8-1.0 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 3.11 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.63 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 6.80 (dd, 1H, $J=3, 9\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$) .

参考例6

(R) - (5 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) - 5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-7-イル) カルバミン酸tert-ブチル

[0098] [化42]



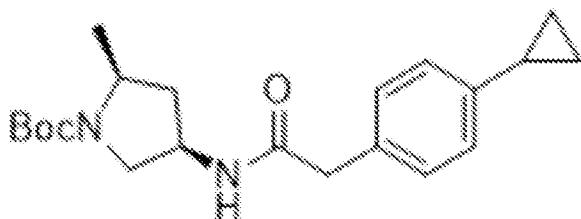
参考例4と同様の手法に従い、(R) - (5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-7-イル) カルバミン酸tert-ブチル (200mg, 0.94mmol) 及び2-ブromo-4-(トリフルオロメチル) チアゾール (255mg, 1.10mmol) を用いて表題化合物 (黄色結晶, 192mg, 56%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta=0.6-0.8$ (m, 2H), 0.8-1.0 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 3.32 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 3.57 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 3.74 (d, 1H, $J=11\text{Hz}$), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.77 (br s, 1H), 6.93 (d, 1H, $J=0.8\text{Hz}$) .

参考例7-1

(2S, 4R) - 4 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

[0099] [化43]



(2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (250 mg, 1.25 mmol) 及び参考例 33 - 2 で合成した 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) 酢酸 (264 mg, 1.50 mmol) を DMF (13 mL) に溶解した後、DIPEA (691 μ L, 4.01 mmol) 及び HATU (570 mg, 1.50 mmol) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル) (濃度勾配 : 0 - 100%) により精製し表題化合物 (無色油状物, 365 mg, 82%) を得た。

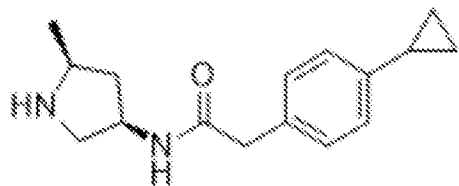
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 0.6 - 0.7 (m, 2H), 0.9 - 1.0 (m, 2H), 1.1 - 1.2 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.7 - 1.9 (m, 3H), 3.0 - 3.1 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.5 - 3.7 (m, 1H), 3.7 - 4.0 (m, 1H), 4.4 - 4.6 (m, 1H), 5.31 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8 Hz) .

参考例 7 - 2

2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((3R, 5S) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0100]

[化44]



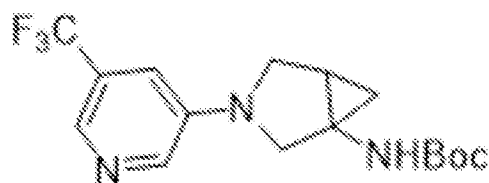
参考例7-1で合成した(2S, 4R)-4-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(365mg, 1.02mmol)に氷冷下で2N塩酸メタノール溶液(15mL)を加えて室温で2時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール)(濃度勾配:0-40%)により精製し表題化合物(白色結晶, 270mg, 103%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): $\delta = 0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), 1.13 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$), $1.5-1.7$ (m, 3H), $1.8-1.9$ (m, 1H), 2.51 (dd, 1H, $J=5, 12\text{Hz}$), $3.1-3.2$ (m, 1H), 3.38 (dd, 1H, $J=7, 12\text{Hz}$), 3.50 (s, 2H), $4.3-4.5$ (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 7.05 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.12 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

参考例8

(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0101] [化45]



参考例4と同様の手法に従い、(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(250mg, 1.26mmol)

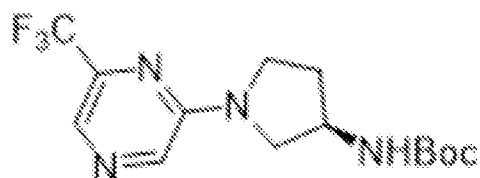
1) 及び3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(342 mg, 1.51 mmol)を用いて表題化合物(無色油状物, 103 mg, 23%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.1–1.2 (m, 1H), 1.2–1.3 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.8–2.0 (m, 1H), 3.4–3.7 (m, 3H), 3.75 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.13 (br s, 1H), 6.93 (dd, 1H, J = 2, 2 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.20 (s, 1H).

参考例9

(R)-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0102] [化46]



(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(250 mg, 1.34 mmol)をDMF(13 mL)に溶解した後、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピラジン(294 mg, 1.61 mmol)及び炭酸カリウム(371 mg, 2.68 mmol)を加えて120°Cで20時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、クロロホルム及びメタノールの混液で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル)(濃度勾配:0–100%)により精製し表題化合物(白色結晶, 292 mg, 65%)を得た。

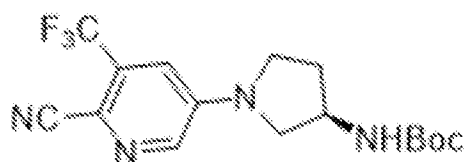
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, J = 4, 11 Hz), 3.5–3.7 (m, 2H), 3.82 (d

d, 1H, J=6, 11Hz), 4.39 (br s, 1H), 4.74 (d, 1H, J=7Hz), 8.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

参考例10

(R) - (1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

[0103] [化47]



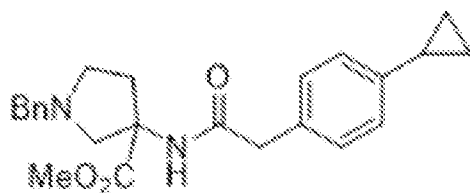
参考例4と同様の手法に従い、(R) - ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (200mg, 1.07mmol) 及び5 - ブロモ - 3 - (トリフルオロメチル) ピコリノニトリル (323mg, 1.29mmol) を用いて表題化合物 (黄色油状物, 139mg, 30%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 2.0 - 2.2 (m, 1H), 2.3 - 2.5 (m, 1H), 3.33 (dd, 1H, J=5, 10Hz), 3.4 - 3.6 (m, 2H), 3.7 - 3.8 (m, 1H), 4.3 - 4.5 (m, 1H), 4.84 (br s, 1H), 6.95 (d, 1H, J=3Hz), 8.07 (d, 1H, J=3Hz).

[0104] 参考例11 - 1

1 - ベンジル - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル

[0105] [化48]



参考例7 - 1と同様の手法に従い、3 - (アザニル) - 1 - ベンジルピロリ

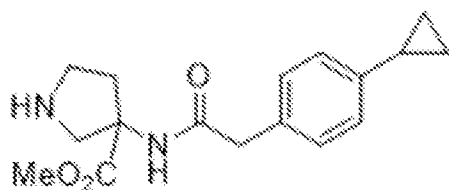
ジン-3-カルボン酸メチル (250 mg, 1.07 mmol) 及び参考例 33-2 で合成した 2-(4-シクロプロピルフェニル) 酢酸 (226 mg, 1.28 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 362 mg, 86%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 0.6–0.8 (m, 2H), 0.9–1.0 (m, 2H), 1.8–2.0 (m, 2H), 2.4–2.5 (m, 1H), 2.5–2.7 (m, 1H), 2.75 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.79 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.8–2.9 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.54 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.62 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.70 (s, 3H), 6.03 (br s, 1H), 7.0–7.1 (m, 2H), 7.1–7.2 (m, 2H), 7.2–7.3 (m, 5H).

参考例 11-2

3-(2-(4-シクロプロピルフェニル) アセトアミド) ピロリジン-3-カルボン酸メチル

[0106] [化49]



参考例 11-1 で合成した 1-ベンジル-3-(2-(4-シクロプロピルフェニル) アセトアミド) ピロリジン-3-カルボン酸メチル (362 mg, 0.92 mmol) をメタノール (20 mL) に溶解し、パラジウム炭素 (36 mg) を加えて水素気流下 4 時間室温で攪拌した。不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール) (濃度勾配 : 0–40%) により精製し表題化合物 (94 mg, 34%) を得た。

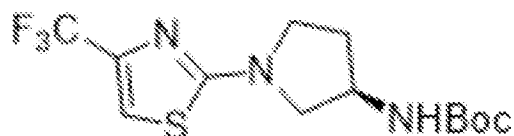
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 0.6–0.7 (m, 2H), 0.9–1.0 (m, 2H), 1.8–1.9 (m, 1H), 2.0–

2. 2 (m, 2H), 2. 2–2. 3 (m, 1H), 2. 9–3. 0 (m, 1H), 3. 10 (d, 1H, $J=12\text{ Hz}$), 3. 1–3. 2 (m, 1H), 3. 33 (d, 1H, $J=12\text{ Hz}$), 3. 51 (s, 2H), 3. 73 (s, 3H), 6. 35 (br s, 1H), 7. 0–7. 1 (m, 2H), 7. 1–7. 2 (m, 2H).

参考例 12-1

(R) – (1 – (4 – (トリフルオロメチル) チアゾール – 2 – イル) ピロリジン – 3 – イル) カルバミン酸 tert – ブチル

[0107] [化50]



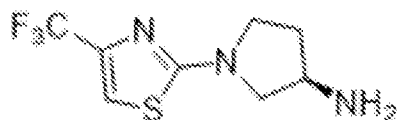
参考例 9 と同様の手法に従い、2 – ブロモ – 4 – (トリフルオロメチル) チアゾール (540 mg, 2. 33 mmol) 及び (R) – ピロリジン – 3 – イルカルバミン酸 tert – ブチル (520 mg, 2. 79 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 706 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta=1. 45$ (s, 9H), 1. 9–2. 1 (m, 1H), 2. 2–2. 4 (m, 1H), 3. 35 (dd, 1H, $J=4, 10\text{ Hz}$), 3. 5–3. 7 (m, 2H), 3. 75 (dd, 1H, $J=6, 10\text{ Hz}$), 4. 38 (br s, 1H), 4. 68 (br s, 1H), 6. 92 (d, 1H, $J=0. 7\text{ Hz}$).

参考例 12-2

(R) – 1 – (4 – (トリフルオロメチル) チアゾール – 2 – イル) ピロリジン – 3 – アミン

[0108] [化51]



参考例 7 – 2 と同様の手法に従い、参考例 12 – 1 で合成した (R) – (1

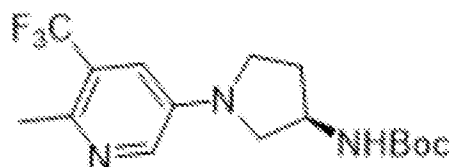
— (4- (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (706 mg, 2.09 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 480 mg, 97%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.34$ (br s, 2H), 1.8–1.9 (m, 1H), 2.2–2.3 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.5–3.6 (m, 1H), 3.6–3.7 (m, 2H), 3.7–3.9 (m, 1H), 6.90 (br s, 1H).

参考例 13

(R) — (1- (6-メチル-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル

[0109] [化52]



参考例 4 と同様の手法に従い、5-ブロモ-2-メチル-3- (トリフルオロメチル) ピリジン (310 mg, 1.29 mmol) 及び (R) -ピロリジン-3-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (289 mg, 1.55 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 22 mg, 4.9%) を得た。

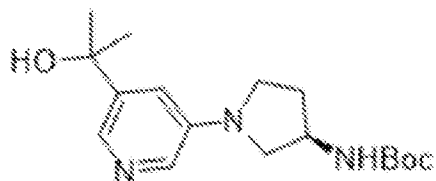
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 2.5–2.6 (m, 3H), 3.20 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.3–3.4 (m, 1H), 3.4–3.5 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.40 (br s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 3$ Hz).

参考例 14-1

(R) — (1- (5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリジン-3-

–イル) ピロリジン–3–イル) –カルバミン酸 *t e r t*–ブチル

[0110] [化53]



参考例3と同様の手法に従い、2–(5–ブロモピリジン–3–イル) プロパン–2–オール (210 mg, 0.97 mmol) 及び (R)–ピロリジン–3–イルカルバミン酸 *t e r t*–ブチル (217 mg, 1.17 mmol) を用いて表題化合物 (茶色アモルファス, 187 mg, 60%) を得た。

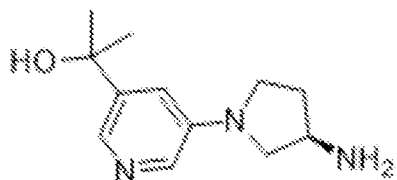
。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 1.58 (s, 6H), 1.9–2.0 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 2.80 (br s, 1H), 3.17 (dd, 1H, J=4, 10 Hz), 3.3–3.4 (m, 1H), 3.4–3.5 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 4.36 (br s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 6.99 (dd, 1H, J=2, 2 Hz), 7.78 (d, 1H, J=3 Hz), 8.01 (d, 1H, J=2 Hz).

参考例14–2

(R)–2–(5–(3–アミノピロリジン–1–イル)ピリジン–3–イル)プロパン–2–オール

[0111] [化54]



参考例7–2と同様の手法に従い、参考例14–1で合成した (R)–(1–(5–(2–ヒドロキシプロパン–2–イル)ピリジン–3–イル)ピロリジン–3–イル)–カルバミン酸 *t e r t*–ブチル (187 mg, 0.5

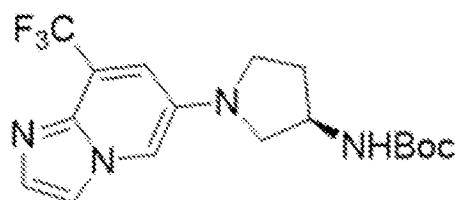
8 mmol) を用いて表題化合物 (茶色油状物, 114 mg, 88%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.59 (s, 6H), 1.7–1.9 (m, 1H), 2.1–2.3 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.3–3.4 (m, 1H), 3.4–3.6 (m, 4H), 3.7–3.8 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 2, 2 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 2 Hz). 1H分観測できず

参考例 15

(R) – (1 – (8 – (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン – 6 – イル) ピロリジン – 3 – イル) – カルバミン酸 tert – ブチル

[0112] [化55]

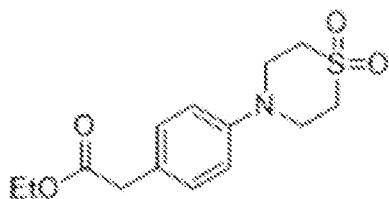


参考例 4 と同様の手法に従い、6 – ブロモ – 8 – (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 – a] ピリジン (250 mg, 0.94 mmol) 及び (R) – ピロリジン – 3 – イルカルバミン酸 tert – ブチル (211 mg, 1.13 mmol) を用いて表題化合物 (茶色油状物, 90 mg, 26%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.3–2.4 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H, J = 4, 9 Hz), 3.2–3.4 (m, 1H), 3.4–3.5 (m, 1H), 3.5–3.6 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 1 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 7.64 (d, 1H, J = 1 Hz).

参考例 16

2-(4-(1,1-ジオキサイドチオモルホリノ)フェニル)酢酸エチル
[0113] [化56]



参考例3と同様の手法に従い、2-(4-ブロモフェニル)酢酸エチル(300mg, 1.23mmol)及び1,1-ジオキサイドチオモルホリン(334mg, 2.47mmol)を用いて表題化合物(淡黄色油状物, 30mg, 8.2%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.26$ (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$), 3.0-3.1 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.8-3.9 (m, 4H), 4.12 (q, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 2H).

参考例 17

2-(4-(トリメチルシリル)フェニル)酢酸エチル
[0114] [化57]



窒素雰囲気下、マグネシウム(168mg, 6.98mmol)及びTHF(1.0mL)を加えた丸底フラスコに少量のヨウ素を加え、次いでTHF(3.4mL)に溶解した2-(4-ブロモフェニル)酢酸エチル(500mg, 2.06mmol)を加えて30分間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、クロロトリメチルシラン(520 μL , 4.11mmol)を加えて2時間加熱還流した。室温まで放冷した反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。

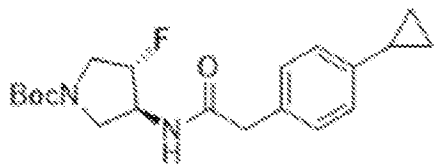
。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル）（濃度勾配：0－100%）により精製し表題化合物（無色油状物，30mg，6.2%）を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) : δ = 0.25 (s, 9H), 1.24 (t, 3H, J = 7Hz), 3.59 (s, 2H), 4.10 (q, 2H, J = 7Hz), 7.2－7.3 (m, 2H), 7.4－7.5 (m, 2H) .

参考例18

(3S, 4S)－3－(2－(4－シクロプロピルフェニル)アセトアミド)－4－フルオロピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル

[0115] [化58]



参考例7－1と同様の手法に従い、(3S, 4S)－3－アミノ－4－フルオロピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル(250mg, 1.22mmol)及び参考例33－2で合成した2－(4－シクロプロピルフェニル)酢酸(259mg, 1.47mmol)を用いて表題化合物(黄色粉末, 369mg, 83%)を得た。

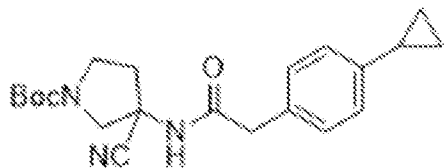
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 0.6－0.7 (m, 2H), 0.9－1.0 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.8－1.9 (m, 1H), 3.1－3.7 (m, 6H), 4.43 (br s, 1H), 4.8－5.1 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 7.0－7.1 (m, 2H), 7.1－7.2 (m, 2H) .

参考例19

3－シアノ－3－(2－(4－シクロプロピルフェニル)アセトアミド)ピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル

[0116]

[化59]



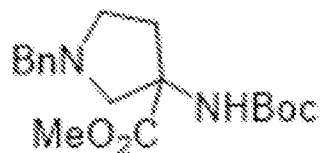
参考例 7-1 と同様の手法に従い、3-アミノ-3-シアノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg, 1.42 mmol) 及び参考例 33-2 で合成した 2-(4-シクロプロピルフェニル) 酢酸 (300 mg, 1.70 mmol) を用いて表題化合物 (黄色油状物, 454 mg, 86%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.2-2.6 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.9-4.0 (m, 1H), 6.3-6.4 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, J=8 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8 Hz).

参考例 20-1

1-ベンジル-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-3-カルボン酸メチル

[0117] [化60]



3-アミノ-1-ベンジルピロリジン-3-カルボン酸メチル (500 mg, 2.13 mmol)、DIPEA (788 μ L, 4.57 mmol) 及び Boc 無水物 (931 mg, 4.27 mmol) をクロロホルム (21 mL) に溶解して室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、クロロホルムで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル

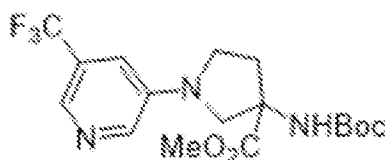
カラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル）（濃度勾配：0－100%）により精製し表題化合物（無色油状物，522mg，73%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.42 (s, 9H), 1.9–2.0 (m, 1H), 2.5–2.7 (m, 2H), 2.7–3.0 (m, 3H), 3.61 (d, 1H, J = 13Hz), 3.68 (d, 1H, J = 13Hz), 3.74 (s, 3H), 5.12 (br s, 1H), 7.2–7.4 (m, 5H).

参考例20-2

3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル

[0118] [化61]



参考例11-2と同様の手法に従い、実施例20-1で合成した1-ベンジル-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-3-カルボン酸メチル(522mg, 1.56mmol)を用いて3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-3-カルボン酸メチルの粗体(無色油状物, 402mg)を得た。参考例4と同様の手法に従い、得られた3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-3-カルボン酸メチルの粗体(402mg)及び(3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(423mg, 1.87mmol)を用いて表題化合物(34mg, 5.8%)を得た。

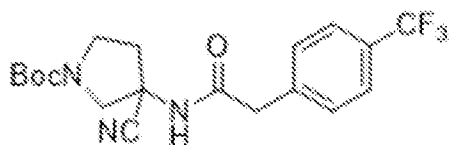
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.45 (s, 9H), 2.3–2.5 (m, 1H), 2.5–2.6 (m, 1H), 3.5–3.6 (m, 2H), 3.6–3.7 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.01 (d, 1H, J = 10Hz), 5.17 (br s, 1H), 6.9–

7. 0 (m, 1 H), 8. 11 (d, 1 H, J = 3 Hz), 8. 22 (s, 1 H).

参考例 21-1

3-シアノ-3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

[0119] [化62]



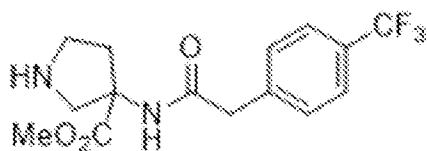
参考例 7-1 と同様の手法に従い、3-アミノ-3-シアノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (300 mg, 1.42 mmol) 及び 2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (348 mg, 1.70 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 352 mg, 62%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.45 (s, 9H), 2.2-2.6 (m, 2H), 3.3-3.7 (m, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.9-4.1 (m, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8 Hz).

参考例 21-2

3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ピロリジン-3-カルボン酸メチル

[化63]



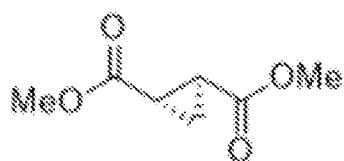
参考例 7-2 と同様の手法に従い、参考例 21-1 で合成した 3-シアノ-3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (352 mg, 0.89 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 213 mg, 73%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 2.0 - 2.1$ (m, 1H), $2.2 - 2.4$ (m, 2H), $3.0 - 3.1$ (m, 1H), 3.14 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$), $3.1 - 3.2$ (m, 1H), 3.35 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 3.61 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 6.52 (br s, 1H), 7.40 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.61 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$).

参考例 22-1

(1S, 2S) - シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸ジメチル

[0120] [化64]



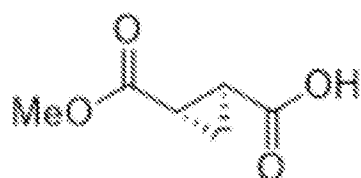
(1S, 2S) - シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸 (2.0g, 15.4mmol) をメタノール (30mL) に溶解し、塩化チオニル (2.79mL, 38.4mmol) 及び少量のDMFを加えて室温で4時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水及び酢酸エチルを加えてしばらく攪拌した後、分離した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物 (茶色油状物, 2.09g, 86%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.4 - 1.5$ (m, 2H), $2.1 - 2.2$ (m, 2H), 3.71 (s, 6H).

参考例 22-2

(1S, 2S) - 2 - (メトキシカルボニル) シクロプロパン-1-カルボン酸

[0121] [化65]



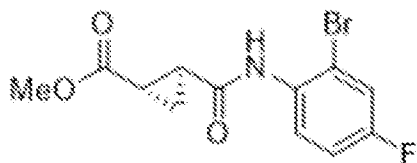
参考例 22-1 で合成した (1S, 2S) -シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸ジメチル (2.09 g, 13.2 mmol) をメタノール (13 mL) 及び水 (2.0 mL) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.28 mL) を加えて室温で 16 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水を加えてクロロホルムで洗浄し、2 N 塩酸水溶液を加えて水層の pH を 2~3 とした後、クロロホルム及びメタノールの混液で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物 (茶色油状物, 1.45 g, 76%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.4-1.6 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.72 (s, 3H). 1H 分観測できず

参考例 22-3

(1S, 2S) -2-((2-ブロモ-4-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル

[0122] [化66]



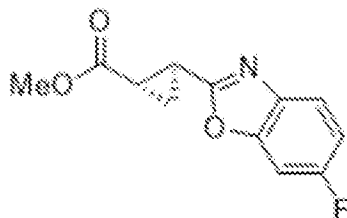
参考例 7-1 と同様の手法に従い、参考例 22-2 で合成した (1S, 2S) -2-(メトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (363 mg, 2.52 mmol) 及び 2-ブロモ-4-フルオロアニリン (574 mg, 3.02 mmol) を用いて表題化合物 (515 mg, 65%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.4-1.5 (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.05 (ddd, 1H, J = 6, 8, 9 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 3, 8 Hz), 7.76 (br s, 1H), 8.28 (dd, 1H, J = 6, 9 Hz).

参考例 22-4

(1S, 2S) - 2 - (6-フルオロベンゾ [d] オキサゾール-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸メチル

[0123] [化67]



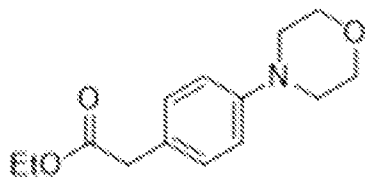
参考例 22-3 で合成した (1S, 2S) - 2 - ((2-ブロモ-4-フルオロフェニル) カルバモイル) シクロプロパン-1-カルボン酸メチル (515 mg, 1.63 mmol)、ヨウ化銅 (I) (31 mg, 0.16 mmol)、1,10-フェナントリン (59 mg, 0.33 mmol) 及び炭酸セシウム (796 mg, 2.44 mmol) を DME (5.0 mL) に懸濁し、窒素気流下で 16 時間加熱還流した。室温まで放冷した反応液をセライトでろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル) (濃度勾配 : 0-100%) により精製し表題化合物 (淡黄色結晶, 226 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.7-1.8$ (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.0-7.1 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H, $J = 2, 8$ Hz), 7.55 (dd, 1H, $J = 5, 9$ Hz) .

参考例 23-1

2 - (4-モルホリノフェニル) 酢酸エチル

[0124] [化68]



2 - (4-ブロモフェニル) 酢酸エチル (1.28 g, 5.27 mmol)

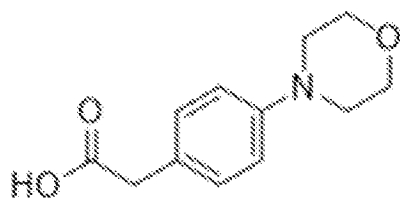
、モルホリン（917 μ L, 10.5 mmol）、酢酸パラジウム（118 mg, 0.53 mmol）、tert-ブチルXPhos（447 mg, 1.05 mmol）及び炭酸セシウム（3.43 g, 10.5 mmol）をトルエン（25 mL）に懸濁し、窒素気流下110°Cで16時間攪拌した。室温まで放冷した反応液をセライトでろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル）（濃度勾配：0–100%）により精製し表題化合物（黄色結晶, 760 mg, 58%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.25 (t, 3H, J = 7 Hz), 3.1–3.2 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.8–3.9 (m, 4H), 4.14 (q, 2H, J = 7 Hz), 6.8–6.9 (m, 2H), 7.1–7.2 (m, 2H).

参考例 23–2

2–(4–モルホリノフェニル) 酢酸

[0125] [化69]



参考例 23–1 で合成した 2–(4–モルホリノフェニル) 酢酸エチル（760 mg, 3.05 mmol）をメタノール（5.0 mL）に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液（4.6 mL）を加えて室温で16時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水を加えてクロロホルムで洗浄し、2 N 塩酸水溶液を加えて中和した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にクロロホルム及びメタノールの混液を加えてしばらく攪拌し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して表題化合物の粗体（白色粉末, 733 mg）を得た。

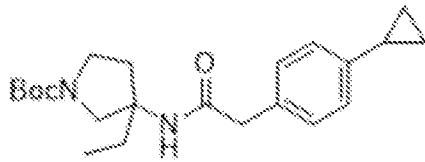
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) : δ = 3.0–3.1 (m, 4H)

), 3.38 (s, 2H), 3.8–3.9 (m, 4H), 6.8–6.9 (m, 2H), 7.2–7.3 (m, 2H). 1H分観測できず

参考例24

3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-3-エチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

[0126] [化70]



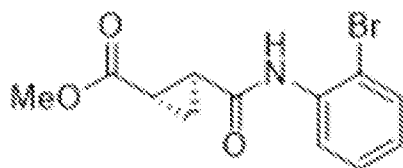
参考例7-1と同様の手法に従い、3-アミノ-3-エチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(500mg, 2.33mmol)及び参考例33-2で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(493mg, 2.80mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 782mg, 90%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.6–0.7 (m, 2H), 0.7–0.8 (m, 3H), 0.9–1.0 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.5–2.5 (m, 5H), 3.1–3.6 (m, 6H), 5.14 (d, 1H, J = 14 Hz), 7.0–7.1 (m, 2H), 7.1–7.2 (m, 2H).

参考例25-1

(1S, 2S)-2-((2-ブロモフェニル)カルバモイル)シクロロパン-1-カルボン酸メチル

[0127] [化71]



参考例22-1と同様の手法に従い、(1S, 2S)-シクロロパン-1, 2-ジカルボン酸(500mg, 3.84mmol)を用いて(1S, 2

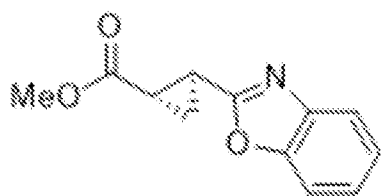
S) -シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸ジメチルの粗体 (茶色油状物, 695 mg) を得た。参考例 22-2 と同様の手法に従い、得られた (1S, 2S) -シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸ジメチルの粗体 (695 mg) を用いて (1S, 2S) -2-(メトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (427 mg, 77%) を得た。参考例 7-1 と同様の手法に従い、得られた (1S, 2S) -2-(メトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (427 mg, 2.96 mmol) 及び 2-ブromoアニリン (612 mg, 3.56 mmol) を用いて表題化合物 (黄色粉末, 397 mg, 45%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.4-1.5 (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H, J = 1, 8 Hz), 7.93 (br s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 8 Hz).

参考例 25-2

(1S, 2S) -2-(ベンゾ [d] オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル

[0128] [化72]



参考例 22-4 と同様の手法に従い、参考例 25-1 で合成した (1S, 2S) -2-((2-ブromoフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル (397 mg, 1.33 mmol) を用いて表題化合物 (95 mg, 33%) を得た。

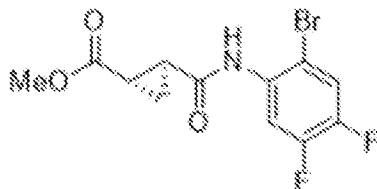
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.7-1.8 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 1H)

, 7.6–7.7 (m, 1H).

参考例26-1

(1S, 2S)-2-((2-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル

[0129] [化73]



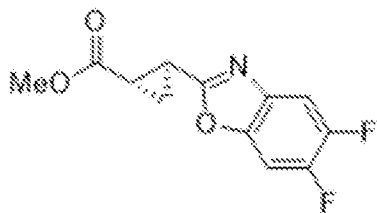
参考例7-1と同様の手法に従い、参考例22-2で合成した(1S, 2S)-2-(メトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(344 mg, 2.39 mmol)及び2-ブロモ-4,5-ジフルオロアニリン(596 mg, 2.87 mmol)を用いて表題化合物(313 mg, 39%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.4–1.6 (m, 2H), 2.1–2.2 (m, 1H), 2.3–2.4 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.3–7.4 (m, 1H), 7.79 (br s, 1H), 8.3–8.4 (m, 1H).

参考例26-2

(1S, 2S)-2-(5,6-ジフルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル

[0130] [化74]



参考例22-4と同様の手法に従い、参考例26-1で合成した(1S, 2S)-2-((2-ブロモ-4,5-ジフルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル(313 mg, 0.94 mmol)

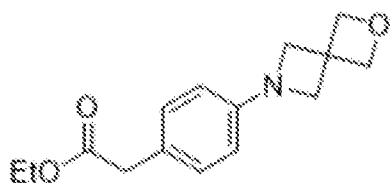
を用いて表題化合物（淡黄色油状物，68 mg，29%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.7 - 1.8$ (m, 2H), 2.4 - 2.5 (m, 1H), 2.7 - 2.8 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 7.3 - 7.4 (m, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 1H)

参考例 27

2 - (4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) フェニル) 酢酸エチル

[0131] [化75]



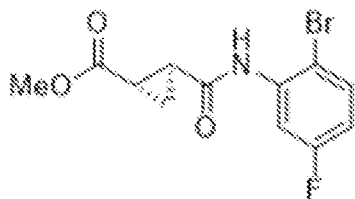
2 - (4 - ブロモフェニル) 酢酸エチル (1.0 g, 4.11 mmol)、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン (816 mg, 8.23 mmol)、酢酸パラジウム (92 mg, 0.41 mmol)、XPhos (270 mg, 0.57 mmol) 及び炭酸セシウム (2.68 g, 8.23 mmol) をトルエン (30 mL) に懸濁し、窒素気流下 110°C で 16 時間攪拌した。室温まで放冷した後セライトで不溶物をろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル) (濃度勾配 : 0 - 100%) により精製し表題化合物 (無色油状物, 1.26 g, 117%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.24$ (t, 3H, $J = 7$ Hz), 3.50 (s, 2H), 4.01 (br s, 4H), 4.13 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 4.83 (br s, 4H), 6.4 - 6.5 (m, 2H), 7.1 - 7.2 (m, 2H).

参考例 28 - 1

(1S, 2S) - 2 - ((2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) カルバモイル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸メチル

[0132] [化76]



参考例 22-2 で合成した (1S, 2S)-2-(メトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (294 mg, 2.04 mmol) 及び 2-ブロモ-5-フルオロアニリン (465 mg, 2.45 mmol) を DMF (15 mL) に溶解した後、DIPEA (1.13 mL, 6.56 mmol) 及び HATU (931 mg, 2.45 mmol) を加えて 50°C で 16 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル) (濃度勾配:0-100%) により精製し表題化合物 (象牙色粉末, 210 mg, 33%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.4-1.5$ (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 6.73 (ddd, 1H, $J = 3, 8, 9$ Hz), 7.49 (dd, 1H, $J = 6, 9$ Hz), 7.95 (br s, 1H), 8.21 (dd, 1H, $J = 2, 11$ Hz).

参考例 28-2

(1S, 2S)-2-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル

[0133] [化77]



参考例 22-4 と同様の手法に従い、参考例 28-1 で合成した (1S, 2

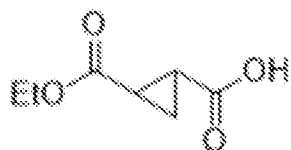
S) - 2 - ((2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) カルバモイル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸メチル (210 mg, 0.66 mmol) を用いて表題化合物 (象牙色粉末, 47 mg, 30%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.7 - 1.8$ (m, 2 H), 2.4 - 2.5 (m, 1 H), 2.7 - 2.8 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 7.0 - 7.1 (m, 1 H), 7.31 (dd, 1 H, $J = 2, 8$ Hz), 7.38 (dd, 1 H, $J = 4, 9$ Hz) .

参考例 29 - 1

トランス - 2 - (エトキシカルボニル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸

[0134] [化78]



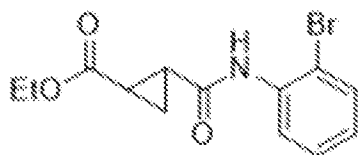
参考例 22 - 2 と同様の手法に従い、トランス - シクロプロパン - 1, 2 - ジカルボン酸ジエチル (7.3 g, 39.2 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 5.91 g, 95%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.28$ (t, 3 H, $J = 7$ Hz), 1.4 - 1.6 (m, 2 H), 2.1 - 2.3 (m, 2 H), 4.16 (q, 2 H, $J = 7$ Hz) . 1 H 分観測できず

参考例 29 - 2

トランス - 2 - ((2 - ブロモフェニル) カルバモイル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸エチル

[0135] [化79]



参考例 28 - 1 と同様の手法に従い、参考例 29 - 1 で合成したトランス - 2 - (エトキシカルボニル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (2.0 g,

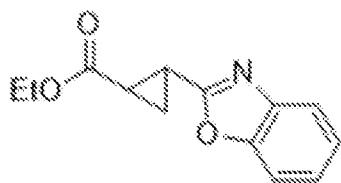
12.6 mmol) 及び2-ブロモアニリン (2.61 g, 15.2 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 3.42 g, 87%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.30$ (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.4–1.5 (m, 1H), 1.5–1.6 (m, 1H), 2.1–2.2 (m, 1H), 2.2–2.3 (m, 1H), 4.19 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 6.9–7.0 (m, 1H), 7.2–7.3 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H, $J = 1, 8$ Hz), 7.90 (br s, 1H), 8.33 (d, 1H, $J = 8$ Hz) .

参考例29-3

トランス-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル

[0136] [化80]



参考例22-4と同様の手法に従い、参考例29-2で合成したトランス-2-((2-ブロモフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (3.42 g, 11.0 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色油状物, 1.22 g, 48%) を得た。

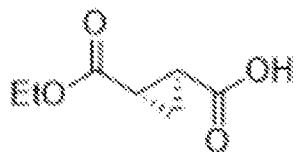
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.29$ (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.7–1.8 (m, 2H), 2.4–2.5 (m, 1H), 2.7–2.8 (m, 1H), 4.20 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 7.2–7.3 (m, 2H), 7.4–7.5 (m, 1H), 7.6–7.7 (m, 1H) .

参考例30-1

(1S, 2S)-2-(エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸

[0137]

[化81]



(1S, 2S) - シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸 (2.5 g, 19.2 mmol) をエタノール (38 mL) に溶解し、塩化チオニル (3.48 mL, 48.0 mmol) 及び少量のDMFを加えて室温で4時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水及び酢酸エチルを加えてしばらく攪拌した後、分離した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して(1S, 2S) - 2-(エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸の粗体(淡象牙色油状物, 3.66 g)を得た。

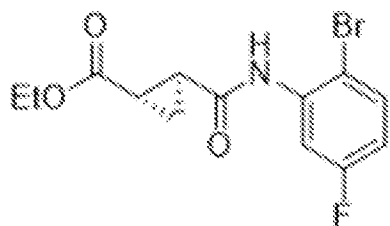
参考例22-2と同様の手法に従い、得られた(1S, 2S) - 2-(エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸の粗体(3.66 g)を用いて表題化合物(黄色油状物, 2.31 g, 76%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.28$ (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.4-1.6 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 2H), 4.16 (q, 2H, $J = 7$ Hz). 1H分観測できず

参考例30-2

(1S, 2S) - 2-((2-ブロモ-5-フルオロフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル

[0138] [化82]



参考例28-1と同様の手法に従い、参考例30-1で合成した(1S, 2S) - 2-(エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(50

0 mg, 3.16 mmol) 及び 2-ブロモアニリン (721 mg, 3.79 mmol) を用いて表題化合物 (象牙色粉末, 530 g, 51%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.2 - 1.3$ (m, 3H), 1.4 - 1.5 (m, 1H), 1.5 - 1.6 (m, 1H), 2.1 - 2.2 (m, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 1H), 4.19 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 6.7 - 6.8 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H, $J = 6, 8$ Hz), 7.93 (br s, 1H), 8.23 (dd, 1H, $J = 3, 11$ Hz) .

参考例 30-3

(1S, 2S) - 2 - (5-フルオロベンゾ [d] オキサゾール-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸エチル

[0139] [化83]



参考例 22-4 と同様の手法に従い、参考例 30-2 で合成した (1S, 2S) - 2 - ((2-ブロモ-5-フルオロフェニル) カルバモイル) シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (530 mg, 1.61 mmol) を用いて表題化合物 (茶色油状物, 141 mg, 35%) を得た。

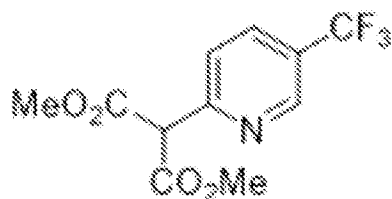
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.29$ (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.7 - 1.8 (m, 2H), 2.4 - 2.5 (m, 1H), 2.7 - 2.8 (m, 1H), 4.20 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 7.02 (ddd, 1H, $J = 2, 9, 9$ Hz), 7.31 (dd, 1H, $J = 3, 8$ Hz), 7.38 (dd, 1H, $J = 4, 9$ Hz) .

参考例 31-1

2 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) マロン酸ジメチル

[0140]

[化84]



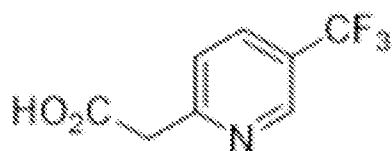
2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (5.00 g, 27.5 mmol)、マロン酸ジメチル (5.46 g, 41.3 mmol) 及び炭酸セシウム (18.0 g, 55.1 mmol) をジメチルスルホキシド (10.0 mL) に溶解し、窒素気流下 110°C で終夜撹拌した。室温まで放冷した反応液に水を加えてしばらく撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル) (濃度勾配：25-75%) により精製し表題化合物 (黄色油状物, 2.46 g, 32%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 3.81 (s, 6H), 5.05 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.97 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 8.84 (s, 1H).

参考例 31-2

2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)酢酸

[0141] [化85]



参考例 31-1 で合成した 2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)マロン酸ジメチル (790 mg, 2.85 mmol) をメタノール (18 mL) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.6 mL) を加えて 50°C で終夜撹拌した。室温まで放冷した反応液に 2 N 塩酸水溶液 (3.5 mL) を加えて水層の pH を 6~7 とした後、減圧下溶媒を留去して塩化

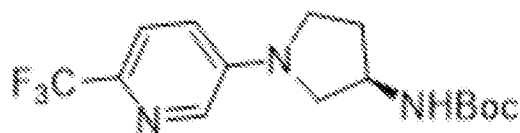
ナトリウムを含む表題化合物（淡黄色結晶，864 mg）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ = 3.85 (s, 2H), 7.60 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.15 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz), 8.86 (s, 1H). 1H分観測できず

参考例32-1

(R) - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

[0142] [化86]



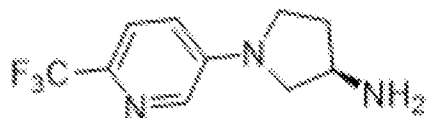
参考例4と同様の手法に従い、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (2.55 g, 11.3 mmol) 及び (R) - ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (1.50 g, 7.49 mmol) を用いて表題化合物（淡黄色アモルファス，2.20 g, 89%）を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H, J = 3, 9 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 3 Hz).

参考例32-2

(R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-アミン

[0143] [化87]



参考例1-2と同様の手法に従い、参考例32-1で合成した (R) - (1

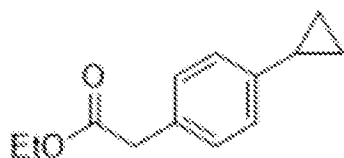
— (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (2.20 g, 6.64 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色結晶, 1.50 g, 97%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.40$ (br s, 2H), 1.8–2.0 (m, 1H), 2.2–2.3 (m, 1H), 3.0–3.1 (m, 1H), 3.3–3.5 (m, 1H), 3.5–3.6 (m, 2H), 3.7–3.9 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H, $J = 3, 9$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J = 3$ Hz).

参考例 33-1

2- (4-シクロプロピルフェニル) 酢酸エチル

[0144] [化88]



4-ブロモフェニル酢酸エチル (6.0 g, 24.7 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (2.76 g, 32.1 mmol)、酢酸パラジウム (276 mg, 1.23 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (0.6 M トルエン溶液, 4.2 mL, 2.46 mmol) 及びリン酸カリウム-水和物 (19.9 g, 86.4 mmol) をトルエン (60.0 mL) 及び水 (3.0 mL) に懸濁し、窒素気流下 100°C で 16 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液をセライトパッドでろ過後、ろ液の溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル) (濃度勾配 : 0–30%) により精製し表題化合物 (黄色油状物, 4.90 g, 97%) を得た。

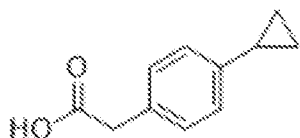
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 0.6–0.7$ (m, 2H)

), 0.9–1.0 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, $J=8\text{ Hz}$), 1.8–1.9 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 4.12 (q, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.01 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$).

参考例 33–2

2–(4–シクロプロピルフェニル) 酢酸

[0145] [化89]



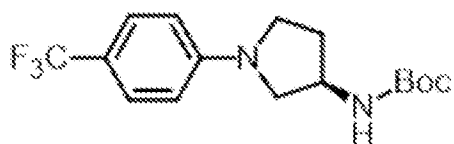
参考例 22–2 と同様の手法に従い、参考例 33–1 で合成した 2–(4–シクロプロピルフェニル) 酢酸エチル (4.90 g, 24.0 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 3.80 g, 90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta=0.6–0.7$ (m, 2H), 0.9–1.0 (m, 2H), 1.8–2.0 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 7.03 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.16 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$). 1H分観測できず

参考例 34

(R)–(1–(4–(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン–3–イル)カルバミン酸 tert–ブチル

[0146] [化90]



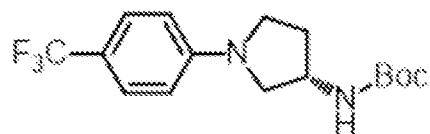
参考例 1–1 と同様の手法に従い、1–ブromo–4–(トリフルオロメチル)ベンゼン (260 mg, 1.61 mmol) 及び (R)–ピロリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル (200 mg, 1.07 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色シロップ, 273 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.45$ (s, 9H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H, $J = 3, 10\text{Hz}$), 3.3–3.5 (m, 2H), 3.62 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{Hz}$), 4.38 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 6.55 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$), 7.45 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$).

参考例35

(S) – (1 – (4 – (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン – 3 – イル) カルバミン酸 tert – ブチル

[0147] [化91]



参考例1 – 1と同様の手法に従い、1 – ブロモ – 4 – (トリフルオロメチル) ベンゼン (260mg, 1.61mmol) 及び (S) – ピロリジン – 3 – イルカルバミン酸 tert – ブチル (200mg, 1.07mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色固体, 236mg, 67%) を得た。

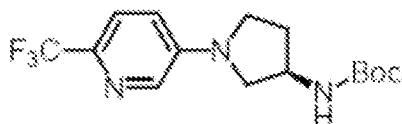
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.20 (dd, 1H, $J = 3, 10\text{Hz}$), 3.3–3.5 (m, 2H), 3.62 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{Hz}$), 4.37 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 6.55 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$), 7.45 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$).

参考例36

(R) – (1 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 3 – イル) ピロリジン – 3 – イル) カルバミン酸 tert – ブチル

[0148]

[化92]



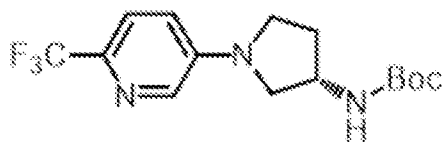
参考例 1-1 と同様の手法に従い、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (67 mg, 0.29 mmol) 及び (R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (50 mg, 0.27 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色固体, 53 mg, 59%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.45 (s, 9H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J=4, 10$ Hz), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H, $J=6, 10$ Hz), 4.40 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 6.82 (dd, 1H, $J=3, 9$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J=3$ Hz).

参考例 37

(S)-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0149] [化93]



参考例 1-1 と同様の手法に従い、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (67 mg, 0.29 mmol) 及び (S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (50 mg, 0.27 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色固体, 59 mg, 66%) を得た。

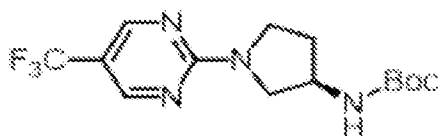
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.45 (s, 9H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H, $J=4, 10$ Hz), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.65 (

dd, 1H, J=6, 10Hz), 4.40 (br s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J=3, 9Hz), 7.47 (d, 1H, J=9Hz), 7.99 (d, 1H, J=3Hz).

参考例38-1

(R)-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0150] [化94]



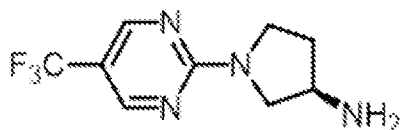
参考例9と同様の手法に従い、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(49mg, 0.27mmol)及び(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(50mg, 0.27mmol)を用いて表題化合物(白色固体, 86mg, 97%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ=1.45 (s, 9H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H, J=5, 12Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.88 (dd, 1H, J=6, 12Hz), 4.36 (br s, 1H), 4.73 (d, 1H, J=7Hz), 8.50 (s, 2H).

参考例38-2

(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-アミン

[0151] [化95]



参考例1-2と同様の手法に従い、参考例38-1で合成した(R)-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-

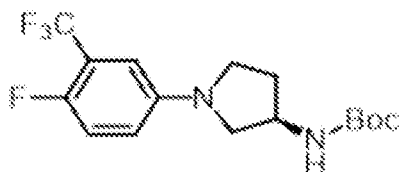
イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (86 mg, 0.26 mmol) を用いて表題化合物 (白色固体, 45 mg, 75%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8 - 1.9$ (m, 1H), 2.1 - 2.3 (m, 1H), 3.3 - 3.4 (m, 1H), 3.6 - 3.9 (m, 4H), 8.50 (s, 2H). 2H分観測できず

参考例 39

(R) - (1 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル

[0152] [化96]



参考例 1 - 1 と同様の手法に従い、4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (144 mg, 0.59 mmol) 及び (R) - ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (100 mg, 0.54 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色固体, 112 mg, 60%) を得た。

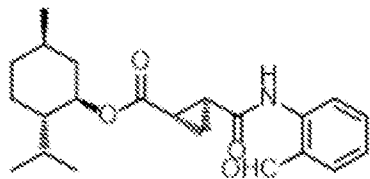
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.45$ (s, 9H), 1.9 - 2.1 (m, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, $J = 4, 9$ Hz), 3.2 - 3.5 (m, 2H), 3.55 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.37 (br s, 1H), 4.79 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.5 - 6.6 (m, 2H), 7.04 (t, 1H, $J = 10$ Hz).

参考例 40 - 1

(1S, 2S) - 2 - ((2 - ホルミルフェニル) カルバモイル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (1R, 2S, 5R) - 2 - イソプロピル - 5 - メチルシクロヘキシル

[0153]

[化97]

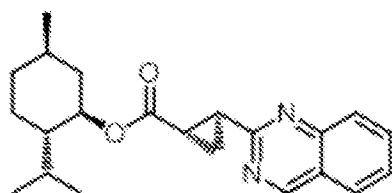


参考例28-1と同様の手法に従い、(1S, 2S)-2-(((1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル)オキシ)カルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1.17g, 4.35mmol)及び2-アミノベンズアルデヒド(988mg, 8.12mmol)を用いて表題化合物の粗体を得た。

参考例40-2

(1S, 2S)-2-(キナゾリン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル

[0154] [化98]



参考例40-1で合成した(1S, 2S)-2-(((2-ホルミルフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル)の粗体、酢酸アンモニウムをトルエン中120℃で10時間加熱還流した。室温まで放冷し反応液に炭酸水素ナトリウムを加えしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル)(濃度勾配:10-50%)により精製し表題化合物(277mg, 18%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta=0.76$ (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), 0.80 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$), $0.8-2.1$ (m, 12H), $2.1-2.3$ (m, 2H), $2.4-2.5$ (m, 1H), $2.9-3.0$ (m, 1H), $4.6-4.8$ (m, 1H), 7.58 (ddd, 1H, $J=1, 7, 7\text{Hz}$), $7.8-8.0$ (m, 3H), 9.27 (s, 1H).

参考例40-3

(1S, 2S)-2-(キナゾリン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

[0155] [化99]



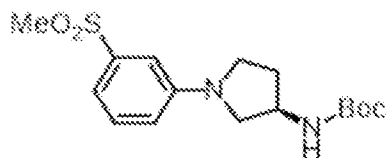
参考例40-2で合成した(1S, 2S)-2-(キナゾリン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル(277mg, 0.79mmol)をイソプロパノール(2.1mL)及び水(170 μL)に溶解し、水酸化ナトリウム(63mg, 1.57mmol)を加えて80 $^{\circ}\text{C}$ で25時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に3N塩酸及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、酢酸エチル及びヘキサンを用いて析出させた固体をろ取り表題化合物(淡黄色固体, 73mg, 43%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta=1.6-1.7$ (m, 1H), $1.7-1.9$ (m, 1H), $2.3-2.4$ (m, 1H), $2.8-2.9$ (m, 1H), 7.67 (ddd, 1H, $J=1, 7, 7\text{Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 7.97 (ddd, 1H, $J=1, 7, 7\text{Hz}$), 8.03 (dd, 1H, $J=1, 7\text{Hz}$), 9.39 (s, 1H). 1H分観測できず

参考例41-1

(R) - (1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

[0156] [化100]



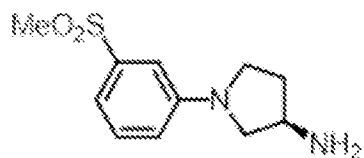
参考例 1 - 1 と同様の手法に従い、1 - ブロモ - 3 - (メチルスルホニル) ベンゼン (63 mg, 0.27 mmol) 及び (R) - ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (50 mg, 0.27 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色オイル, 57 mg, 62%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 1.9 - 2.1 (m, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.3 - 3.5 (m, 2H), 3.63 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 4.34 (br s, 1H), 4.78 (br s, 1H), 6.75 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz), 7.02 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 8 Hz).

参考例 41 - 2

(R) - 1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ピロリジン - 3 - アミン

[0157] [化101]



参考例 1 - 2 と同様の手法に従い、参考例 41 - 1 で合成した (R) - (1 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (57 mg, 0.17 mmol) を用いて表題化合物

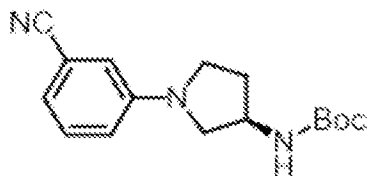
(淡黄色オイル, 12 mg, 30%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8 - 1.9$ (m, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 3.3 - 3.6 (m, 3H), 3.77 (quin, 1H, $J = 6$ Hz), 6.74 (dd, 1H, $J = 2, 8$ Hz), 7.02 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J = 8$ Hz). 2H分観測できず

参考例 42-1

(R) - (1 - (3 - シアノフェニル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

[0158] [化102]



参考例 1 - 1 と同様の手法に従い、3 - ブロモベンゾニトリル (54 mg, 0.30 mmol) 及び (R) - ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (50 mg, 0.27 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色アモルファス, 57 mg, 74%) を得た。

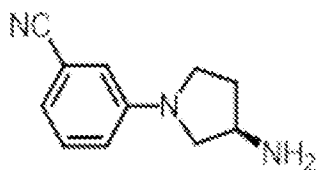
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.9 - 2.1 (m, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.3 - 3.5 (m, 2H), 3.57 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.37 (br s, 1H), 4.76 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6.7 - 6.8 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7.2 - 7.3 (m, 1H).

参考例 42-2

(R) - 3 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル

[0159]

[化103]



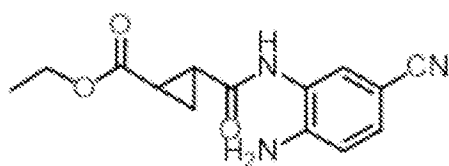
参考例1-2と同様の手法に従い、参考例42-1で合成した(R)-(1-(3-シアノフェニル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(57mg, 0.20mmol)を用いて表題化合物(淡黄色オイル, 32mg, 85%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.8-1.9$ (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H, $J = 5, 9$ Hz), 3.2-3.6 (m, 3H), 3.76 (quin, 1H, $J = 6$ Hz), 6.6-6.8 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7.2-7.3 (m, 1H). 2H分観測できず

参考例43-1

トランス-2-((2-アミノ-5-シアノフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル

[0160] [化104]



参考例7-1と同様の手法に従い、トランス-2-(エトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(100mg, 0.63mmol)及び3,4-ジアミノベンゾニトリル(101mg, 0.76mmol)を用いて表題化合物の粗体を得た。

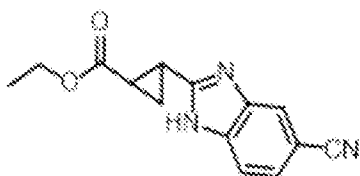
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.27$ (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.3-1.6 (m, 2H), 2.1-2.4 (m, 2H), 4.15 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 4.75 (br s, 2H), 6.72

(d, 1 H, J = 8 Hz), 6.72 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.22 (dd, 1 H, J = 2, 8 Hz), 7.57 (d, 1 H, J = 2 Hz).

参考例 43-2

トランス-2-(5-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル

[0161] [化105]



参考例 43-1 で合成したトランス-2-(2-アミノ-5-シアノフェニル)カルバモイル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチルの粗体を酢酸中 85℃で 5 時間加熱した後、室温まで放冷し減圧下溶媒を留去した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）（濃度勾配：40-80%）により精製し表題化合物（微褐色アモルファス，142 mg，88%）を得た。

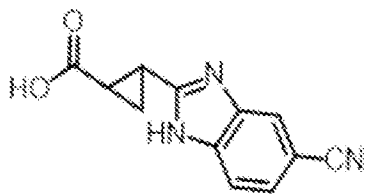
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.27 (t, 3 H, J = 7 Hz), 1.7-1.9 (m, 2 H), 2.4-2.6 (m, 1 H), 2.7-2.8 (m, 1 H), 4.15 (q, 2 H, J = 7 Hz), 7.4-8.0 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H, J = 7 Hz), 11.58 (br s, 1 H).

参考例 43-3

トランス-2-(5-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

[0162]

[化106]



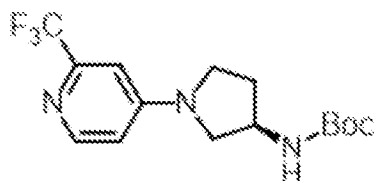
参考例43-2で合成したトランス-2-(5-シアノ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸エチル (142 mg, 0.56 mmol) をメタノール (6 mL) 及び水 (1 mL) に溶解し水酸化リチウム-水和物 (47 mg, 1.11 mmol) を加えて室温で攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に3 N塩酸を加えて減圧下溶媒を留去した。酢酸エチル及びヘキサンを用いて析出させた固体をろ取り表題化合物 (85 mg, 67%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ = 1.6-1.8 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H, J = 1, 8 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.87 (s, 1H). 2H分観測できず

参考例44

(R) - (1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0163] [化107]



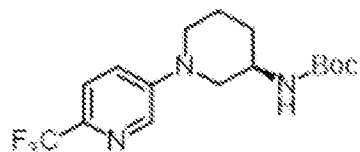
参考例9と同様の手法に従い、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (49 mg, 0.27 mmol) 及び (R) -ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (50 mg, 0.27 mmol) を用いて表題化合物 (白色アモルファス) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H, $J = 4, 10\text{Hz}$), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.66 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{Hz}$), 4.38 (br s, 1H), 4.8–5.1 (m, 1H), 6.46 (dd, 1H, $J = 2, 6\text{Hz}$), 6.72 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 8.28 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$).

参考例45-1

(R) - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

[0164] [化108]



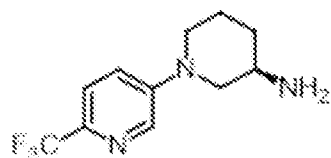
参考例1-1と同様の手法に従い、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (62mg, 0.27mmol) 及び (R)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (50mg, 0.25mmol) を用いて表題化合物 (微褐色固体, 72mg, 84%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.4-2.0$ (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 2.9–4.0 (m, 5H), 4.5–4.9 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$).

参考例45-2

(R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-アミン

[0165] [化109]



参考例 1 - 2 と同様の手法に従い、参考例 4 5 - 1 で合成した (R) - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (72 mg, 0.21 mmol) を用いて表題化合物 (微褐色シロップ, 50 mg, 97%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.2 - 1.4 (m, 1H), 1.6 - 1.8 (m, 1H), 1.8 - 2.1 (m, 2H), 2.68 (dd, 1H, J = 9, 12 Hz), 2.8 - 3.1 (m, 2H), 3.5 - 3.6 (m, 1H), 3.6 - 3.7 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 1 Hz), 8.45 (d, 1H, J = 3 Hz). 2H分観測できず

参考例 4 6 - 1

2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) チアゾール

[0166] [化110]



4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - アミン (100 mg, 0.60 mmol) 及び塩化銅 (II) (96 mg, 0.71 mmol) をアセトニトリル (8 mL) に懸濁させ、亜硝酸 tert - ブチル (92 mg, 0.89 mmol) を加えて室温 1 時間攪拌した。反応液を氷冷した 1 N 塩酸に加えジエチルエーテルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下 (700 mbar)、30°C で溶媒を留去し表題化合物の粗体を得た。

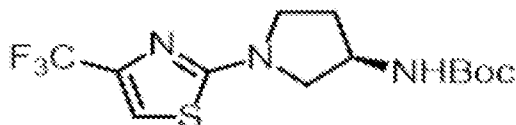
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 7.69 (s, 1H).

参考例 4 6 - 2

(R) - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

[0167]

[化111]



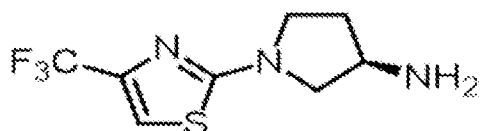
(R) -ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (111 mg, 0.60 mmol)、参考例46-1で合成した2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)チアゾールの粗体及び炭酸カリウム (99 mg, 0.72 mmol) をアセトニトリル (8 mL) に溶解した後、60°Cで17時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル) (濃度勾配：10-60%) により精製し表題化合物 (淡黄色固体, 147 mg, 73%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.45 (s, 9H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.35 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.75 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 4.38 (br s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H).

参考例46-3

(R) -1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-アミン

[0168] [化112]



参考例1-2と同様の手法に従い、参考例46-2で合成した(R) - (1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (147 mg, 0.44 mmol) を

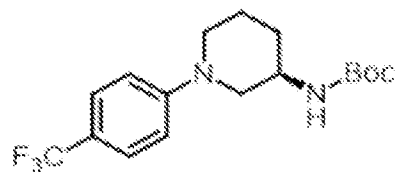
用いて表題化合物（淡黄色シロップ，94 mg，91%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8 - 2.0$ (m, 1H), $2.2 - 2.3$ (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), $3.4 - 3.6$ (m, 1H), $3.6 - 3.7$ (m, 2H), $3.7 - 3.9$ (m, 1H), 6.90 (d, 1H, $J = 1$ Hz). 2H分観測できず

参考例47-1

(R) - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

[0169] [化113]



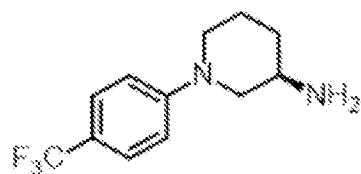
参考例1-1と同様の手法に従い、1-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(62 mg, 0.27 mmol)及び(R)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル(50 mg, 0.25 mmol)を用いて表題化合物(淡黄色固体, 59 mg, 68%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.4 - 1.9$ (m, 13H), $2.8 - 3.9$ (m, 5H), $4.4 - 4.9$ (m, 1H), 6.94 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J = 9$ Hz).

参考例47-2

(R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-3-アミン

[0170] [化114]



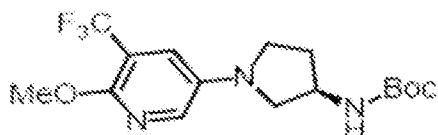
参考例 1-2 と同様の手法に従い、参考例 47-1 で合成した (R) - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (59 mg, 0.17 mmol) を用いて表題化合物 (微褐色シロップ, 42 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.2-1.4 (m, 1H), 1.6-1.9 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.67 (dd, 1H, J = 9, 12 Hz), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.54 (dt, 1H, J = 4, 12 Hz), 3.6-3.7 (m, 1H), 6.92 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 9 Hz). 2H 分観測できず

参考例 48-1

(R) - (1 - (6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

[0171] [化115]



参考例 1-1 と同様の手法に従い、5-ブロモ-2-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) ピリジン (151 mg, 0.59 mmol) 及び (R) - ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.54 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色固体, 26 mg, 13%) を得た。

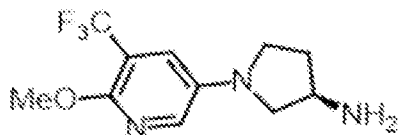
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, J = 4, 9 Hz), 3.29 (dt, 1H, J = 6, 9 Hz), 3.3-3.5 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 3.96 (s, 3H), 4.38 (br s, 1H), 4.75 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.62 (d, 1H

, $J = 3 \text{ Hz}$).

参考例 48-2

(R) - 1 - (6 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン

[0172] [化116]



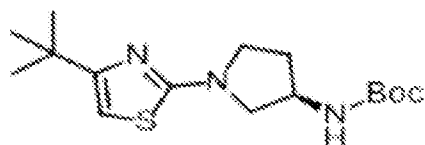
参考例 1-2 と同様の手法に従い、参考例 48-1 で合成した (R) - (1 - (6 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (26 mg, 0.07 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色シロップ, 18 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.7 - 1.9$ (m, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H, $J = 5, 9 \text{ Hz}$), 3.30 (dt, 1H, $J = 6, 8 \text{ Hz}$), 3.4 - 3.5 (m, 2H), 3.76 (quin, 1H, $J = 6 \text{ Hz}$), 3.96 (s, 3H), 7.11 (d, 1H, $J = 3 \text{ Hz}$), 7.62 (d, 1H, $J = 3 \text{ Hz}$). 2 H分観測できず

参考例 49-1

(R) - (1 - (4 - (tert - ブチル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

[0173] [化117]



参考例 9 と同様の手法に従い、2 - ブロモ - 4 - (tert - ブチル) チアゾール (100 mg, 0.45 mmol) 及び (R) - ピロリジン - 3 - イ

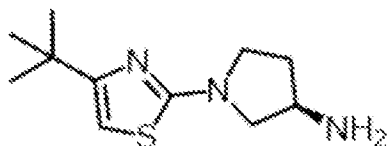
ルカルバミン酸 *tert*-ブチル (127 mg, 0.68 mmol) を用いて表題化合物 (無色オイル, 103 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.27$ (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.9–2.0 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.31 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.71 (dd, 1H, $J = 6, 11$ Hz), 4.35 (br s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 6.06 (s, 1H).

参考例 49–2

(R)–1–(4–(*tert*-ブチル)チアゾール–2–イル)ピロリジン–3–アミン

[0174] [化118]



参考例 1–2 と同様の手法に従い、参考例 49–1 で合成した (R)–(1–(4–(*tert*-ブチル)チアゾール–2–イル)ピロリジン–3–イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (103 mg, 0.32 mmol) を用いて表題化合物 (無色オイル, 65 mg, 91%) を得た。

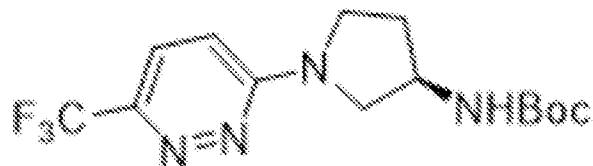
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.27$ (s, 9H), 1.7–1.9 (m, 1H), 2.1–2.3 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.4–3.8 (m, 4H), 6.04 (s, 1H). 2H分観測できず

参考例 50

(R)–(1–(6–(トリフルオロメチル)ピリダジン–3–イル)ピロリジン–3–イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル

[0175]

[化119]



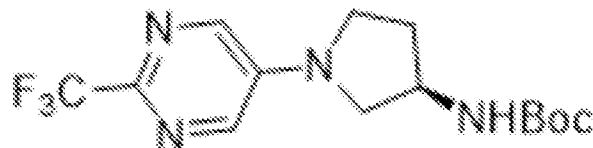
参考例9と同様の手法に従い、3-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリダジン(60mg, 0.322mmol)及び(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(59mg, 0.322mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 90mg, 84%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.4-4.0 (m, 4H), 4.41 (br s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 6.67 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 7.48 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$).

参考例51

(R)-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0176] [化120]



参考例1-1と同様の手法に従い、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン(134mg, 0.591mmol)及び(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(100mg, 0.537mmol)を用いて表題化合物(黄色粉末, 129mg, 72%)を得た。

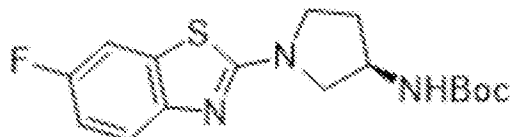
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, $J=4, 10\text{Hz}$), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.70 (dd, 1H, $J=6, 10\text{Hz}$), 4.42 (br s, 1H), 4.69 (

b r s, 1 H), 8. 1 0 (s, 2 H) .

参考例 5 2

(R) - (1 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル

[0177] [化121]



(R) - ピロリジン - 3 - イルカルバミン酸 t e r t - ブチル (5 0 m g, 0. 2 6 8 m m o l) 及び 2 - クロロ - 6 - フルオロベンゾチアゾール (5 8 m g, 0. 3 0 9 m m o l) を DMF (1 m L) に溶解した後、炭酸セシウム (1 0 1 m g, 0. 3 0 9 m m o l) を加えて 1 0 0 ° C で 2 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘプタン : 酢酸エチル) (濃度勾配 : 2 5 - 4 0 %) により精製し表題化合物 (淡黄色粉末, 8 5 m g, 9 4 %) を得た。

¹H NMR (C D C l ₃, 4 0 0 M H z) : δ = 1. 4 6 (s, 9 H), 2. 0 - 2. 1 (m, 1 H), 2. 3 - 2. 4 (m, 1 H), 3. 4 4 (d d, 1 H, J = 4, 1 0 H z), 3. 6 - 3. 8 (m, 2 H), 3. 8 3 (d d, 1 H, J = 6, 1 0 H z), 4. 4 1 (b r s, 1 H), 4. 7 0 (b r s, 1 H), 7. 0 2 (d d, 1 H, J = 3, 9 H z), 7. 3 2 (d d, 1 H, J = 3, 8 H z), 7. 5 0 (d d, 1 H, J = 5, 9 H z)

参考例 5 3

(R) - (1 - (6 - フルオロキノリン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチル

[0178]

[化122]



(R) -ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (50 mg, 0.268 mmol) 及び2-クロロ-6-フルオロキノリン (54 mg, 0.295 mmol) をトルエン (1.5 mL) 及び水 (150 μ L) に溶解した後、炭酸カリウム (44 mg, 0.322 mmol) を加えて窒素雰囲気下、終夜加熱還流した。室温まで放冷した反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン: 酢酸エチル) (濃度勾配: 20-32%) により精製し表題化合物 (白色粉末, 39 mg, 44%) を得た。

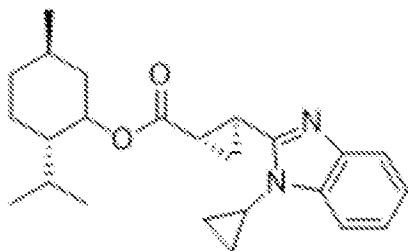
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.46 (s, 9H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H, J=4, 10 Hz), 3.6-3.8 (m, 2H), 3.87 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 4.39 (br s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 6.75 (d, 1H, J=9 Hz), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H, J=6, 9 Hz), 7.82 (d, 1H, J=9 Hz) .

参考例54-1

(1S, 2S) -2-(1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (1R, 2S, 5R) -2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル

[0179]

[化123]



(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸 (1R, 2S, 5R) - 2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル (408 mg, 1.1 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (184 mg, 2.1 mmol) 及び炭酸ナトリウム (227 mg, 2.1 mmol) をトルエン (4 mL) に溶解した後、トルエン (7 mL) に懸濁させた酢酸銅 (I) - 水和物 (214 mg, 1.1 mmol) 及び2, 2'-ビピリジル (167 mg, 1.1 mmol) を加えて70°Cで終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と水を加え、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル) (濃度勾配 : 10% - 25%) により精製し表題化合物 (無色油状物, 270 mg, 66%) を得た。

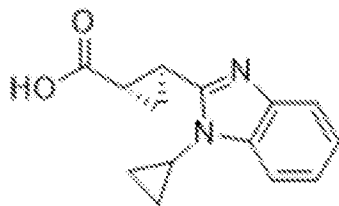
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0.80 (d, 3H, J = 7 Hz), 0.9 - 1.5 (m, 15H), 1.6 - 2.1 (m, 6H), 2.32 (ddd, 1H, J = 4, 6, 9 Hz), 2.87 (ddd, 1H, J = 4, 6, 9 Hz), 3.30 (ddd, 1H, J = 4, 7, 11 Hz), 4.73 (td, 1H, J = 4, 11 Hz), 7.2 - 7.3 (m, 2H), 7.4 - 7.7 (m, 2H).

参考例54-2

(1S, 2S) - 2 - (1-シクロプロピル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸

[0180]

[化124]



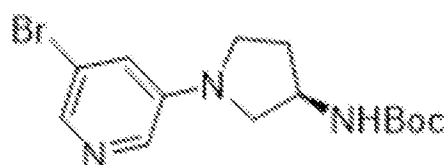
参考例54-1で合成した(1S, 2S)-2-(1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル(270mg, 0.709mmol)をイソプロパノール(2mL)及び水(150 μ L)に懸濁した後、水酸化ナトリウム(57mg, 1.42mmol)を加え80 $^{\circ}$ Cで5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣に0.2規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、ジエチルエーテルで2回洗浄した。水層に1規定塩酸(15mL)を加え酸性とした後、溶媒を留去することで得られた残渣にトルエン及び水を加え懸濁させた。得られた固体をろ取して室温で減圧乾燥し表題化合物(白色粉末, 48mg, 28%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 1.1-1.4 (m, 4H), 1.71 (quin, 1H, J = 5Hz), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.93 (ddd, 1H, J = 4, 6, 9Hz), 3.5-3.7 (m, 1H), 7.44 (quin, 2H, J = 8Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8Hz). 1H分観測できず

参考例55

(R)-(1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0181] [化125]



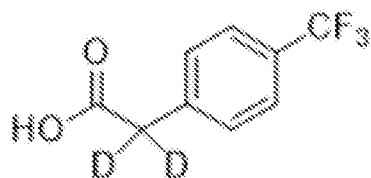
参考例 1-1 と同様の手法に従い、3, 5-ジブロモピリジン (178 mg, 0.751 mmol) 及び (R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (47 mg, 0.252 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 71 mg, 83%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.59 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.38 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 6.95 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.80 (d, 1H, $J = 2$ Hz).

参考例 56

2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸-2, 2- d_2

[0182] [化126]



4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (50 mg, 0.245 mmol) を重水 (1 mL) に溶解した後、40%重水酸化ナトリウム溶液 (0.5 mL, 7.00 mmol) を加えて窒素雰囲気下、終夜加熱還流した。室温まで放冷した反応液に重水を加えてジエチルエーテルで洗浄後、水層に3N塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルムに懸濁させ、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去し表題化合物 (白色粉末, 30 mg, 59%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : $\delta = 7.43$ (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.59 (d, 2H, $J = 8$ Hz). 1H分観測できず

参考例 57

(R)-2-(4-ブロモフェニル)-N-(1-(6-(トリフルオロメ

チル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド

[0183] [化127]



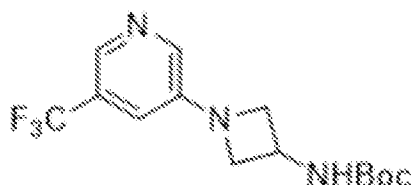
参考例 7-1 と同様の手法に従い、参考例 32-2 で合成した (R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (50 mg, 0.216 mmol) 及び 4-ブロモフェニル酢酸 (56 mg, 0.259 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色粉末, 88 mg, 95%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.9–2.0 (m, 1H), 2.3–2.4 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.3–3.5 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.68 (d, 1H, J = 6, 10 Hz), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.52 (br s, 1H), 6.80 (dd, 1H, J = 3, 9 Hz), 7.14 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.4–7.5 (m, 3H), 7.98 (d, 1H, J = 3 Hz).

参考例 58-1

(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0184] [化128]



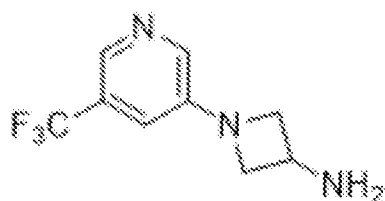
参考例 4 と同様の手法に従い、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (390 mg, 1.73 mmol) 及びアゼチジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル塩酸塩 (300 mg, 1.44 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色粉末, 112 mg, 25%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.46$ (s, 9H), 3.76 (dd, 2H, $J = 6, 8$ Hz), 4.32 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.69 (br s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.27 (s, 1H)

参考例 58-2

1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン

[0185] [化129]



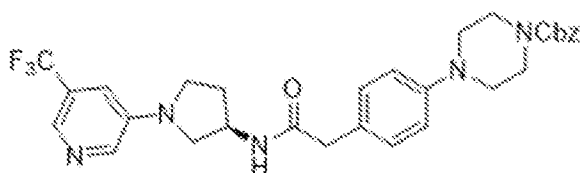
参考例 1-2 と同様の手法に従い、参考例 58-1 で合成した (1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (112 mg, 0.353 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 60 mg, 79%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 3.59$ (dd, 2H, $J = 6, 8$ Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.27 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 6.85 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.24 (s, 1H). 2H分観測できず

参考例 59

(R)-4-(4-(2-オキソ-2-((1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ)エチル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジル

[0186] [化130]



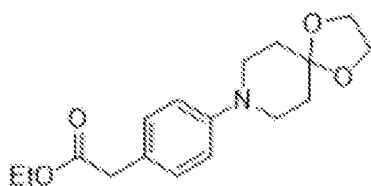
参考例 7-1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (80 mg, 0.346 mmol) 及び 2-(4-(4-(ベンジルオキシ)カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)酢酸 (135 mg, 0.381 mmol) を用いて表題化合物 (黄色粉末, 176 mg, 90%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.8-2.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 5H), 3.37 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.51 (s, 2H), 3.6-3.7 (m, 5H), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.53 (d, 1H, $J=7\text{ Hz}$), 6.8-6.9 (m, 3H), 7.14 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$), 7.3-7.4 (m, 5H), 8.07 (d, 1H, $J=3\text{ Hz}$), 8.20 (s, 1H).

参考例 60

2-(4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェニル)酢酸エチル

[0187] [化131]



参考例 23-1 と同様の手法に従い、2-(4-ブロモフェニル)酢酸エチル (300 mg, 1.23 mmol) 及び 4-ピペリドンエチレンケタール (317 μL , 2.46 mmol) を用いて表題化合物 (黄色油状物, 16 mg, 4%) を得た。

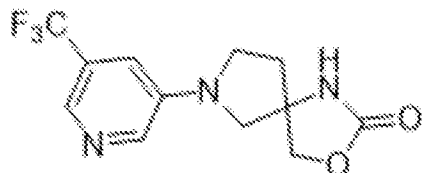
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.25 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$), 1.84 (t, 4H, $J=6\text{ Hz}$), 3.31 (t, 4H, $J=6\text{ Hz}$), 3.52 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 4.14 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 6.90 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$), 7.16 (d,

2 H, $J = 9 \text{ Hz}$).

参考例 6 1 - 1

7 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - オキサ - 1, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - オン

[0188] [化132]



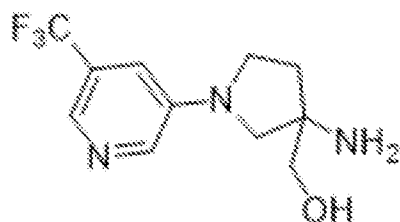
参考例 1 - 1 と同様の手法に従い、3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン (162 mg, 0.717 mmol) 及び N - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸ベンジル (189 mg, 0.753 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 106 mg, 51%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 2.2 - 2.5$ (m, 2 H), 3.4 - 3.6 (m, 4 H), 4.41 (d, 1 H, $J = 9 \text{ Hz}$), 4.45 (d, 1 H, $J = 9 \text{ Hz}$), 5.57 (s, 1 H), 6.97 (t, 1 H, $J = 2 \text{ Hz}$), 8.14 (d, 1 H, $J = 3 \text{ Hz}$), 8.29 (s, 1 H).

参考例 6 1 - 2

(3 - アミノ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メタノール

[0189] [化133]



参考例 6 1 - 1 で合成した 7 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - オキサ - 1, 7 - ジアザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - オン

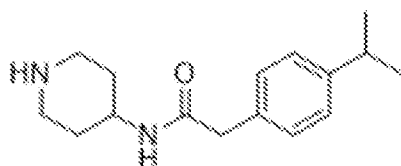
(95 mg, 0.331 mmol) をエタノール (4 mL) 及び水 (1 mL) に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (278 mg, 6.61 mmol) を加えて窒素雰囲気下、終夜加熱還流した。室温まで放冷した反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去し表題化合物 (黄色粉末, 86 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8 - 2.0$ (m, 1H), $2.1 - 2.2$ (m, 1H), 3.19 (d, 1H, $J = 10$ Hz), $3.4 - 3.7$ (m, 5H), 6.93 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.20 (s, 1H). 3H分観測できず

参考例62

2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド

[0190] [化134]



4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン (1.00 g, 4.54 mmol) 及び 2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸 (0.971 g, 5.45 mmol) を DMF (13 mL) に溶解した後、DIPEA (2.3 mL, 13.6 mmol) 及び HATU (2.42 g, 6.36 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去し 4-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの粗体 (茶褐色油状物, 2.45 g) を得た。参考例1-2と同様の手法に従い、得られた 4-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの粗体 (2.

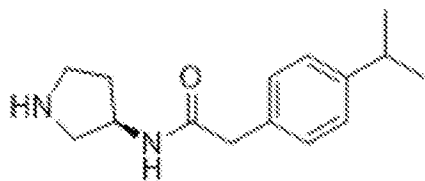
4.5 g) を用いて表題化合物 (黄土色結晶, 0.911 g, 77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.1 - 1.3$ (m, 9H), 1.8 - 1.9 (m, 2H), 2.65 (td, 2H, $J = 3, 12$ Hz), 2.8 - 3.0 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.8 - 4.0 (m, 1H), 5.24 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7.1 - 7.3 (m, 4H).

参考例 63

(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0191] [化135]



参考例 62 と同様の手法に従い、(3R) - (+) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 3 - アミノピロリジン (2.00 g, 10.7 mmol) 及び 2 - (4 - イソプロピルフェニル) 酢酸 (2.30 g, 12.9 mmol) を用いて (R) - 3 - (2 - (4 - イソプロピルフェニル) アセトアミド) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの粗体 (4.25 g) を合成後、表題化合物 (淡桃色結晶, 2.22 g, 84%) を得た。

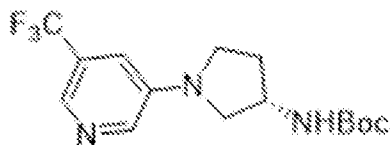
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.25$ (d, 6H, $J = 7$ Hz), 1.4 - 1.5 (m, 1H), 2.0 - 2.2 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H, $J = 4, 11$ Hz), 2.8 - 3.0 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, $J = 7, 11$ Hz), 3.51 (s, 2H), 4.3 - 4.4 (m, 1H), 5.55 (br s, 1H), 7.16 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 8$ Hz). 1H 分観測できず

参考例 64 - 1

(S) - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリ

ジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0192] [化136]



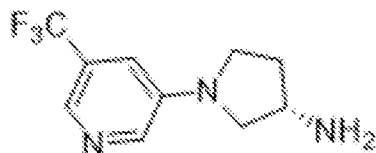
参考例4と同様の手法に従い、(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(500mg, 2.68mmol)及び5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(728mg, 3.22mmol)を用いて表題化合物(淡黄色結晶, 185mg, 20%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.3–2.4 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.3–3.6 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.40 (br s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.21 (s, 1H).

参考例64-2

(S)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン

[0193] [化137]



参考例1-2と同様の手法に従い、参考例64-1で合成した(S)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(184mg, 0.555mmol)を用いて表題化合物(淡黄色結晶, 100mg, 77%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.8$ –2.0 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, $J = 5, 10$ Hz)

z), 3.3–3.6 (m, 3H), 3.81 (quin, 1H, J=6 Hz), 6.92 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, J=3 Hz), 8.17 (s, 1H). 2H分観測できず

参考例65

3-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

[0194] [化138]



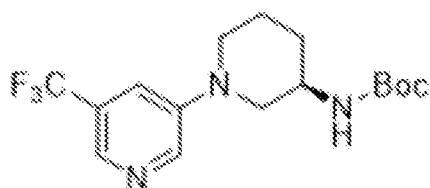
参考例7-1と同様の手法に従い、3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(500mg, 2.90mmol)及び2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸(624mg, 3.50mmol)を用いて表題化合物(淡黄色アモルファス, 964mg, 100%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ =1.26 (d, 6H, J=7 Hz), 2.8–3.0 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.5–3.7 (m, 2H), 4.2–4.4 (m, 2H), 4.5–4.7 (m, 1H), 6.6–6.8 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, J=8 Hz), 7.23 (d, 2H, J=8 Hz).

参考例66

(R)-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0195] [化139]



参考例4と同様の手法に従い、3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピ

リジン (407 mg, 1.80 mmol) 及び (R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン (300 mg, 1.50 mmol) を用いて表題化合物 (黄色アモルファス, 100 mg, 20%) を得た。

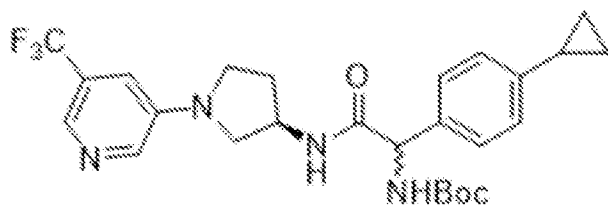
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.6–1.8 (m, 1H), 1.8–2.0 (m, 2H), 2.9–3.2 (m, 2H), 3.2–3.4 (m, 1H), 3.5–3.6 (m, 1H), 3.8–3.9 (m, 1H), 4.7–4.8 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J = 2$ Hz).

^1H 分観測できず

参考例 67

(1-(4-シクロプロピルフェニル)-2-オキソ-2-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0196] [化140]



参考例 7-1 と同様の手法に従い、(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (150 mg, 0.65 mmol) 及び 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸 (189 mg, 0.65 mmol) を用いて表題化合物をそれぞれ (ジアステレオマー A : TLC (酢酸エチル : ヘプタン = 1 : 1) において R_f 値 = 0.2, 黄色アモルファス, 15 mg, 5%, ジアステレオマー B : TLC (酢酸エチル : ヘプタン = 1 : 1) において R_f 値 = 0.18, 黄色アモルファス, 15 mg, 5%, ジアステレオマー混合物 : 290 mg, 88%) 得た。

ジアステレオマー A

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta=0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), 1.39 (s, 9H), $1.8-1.9$ (m, 1H), $2.0-2.1$ (m, 1H), $2.3-2.4$ (m, 1H), $3.0-3.1$ (m, 1H), $3.3-3.5$ (m, 2H), $3.5-3.6$ (m, 1H), $4.5-4.7$ (m, 1H), $5.0-5.1$ (m, 1H), $5.5-5.7$ (m, 1H), $6.2-6.3$ (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.00 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.19 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 8.00 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.14 (s, 1H).

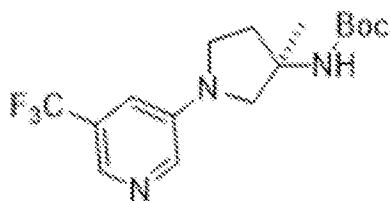
ジアステレオマーB

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta=0.6-0.8$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), 1.40 (s, 9H), $1.8-2.0$ (m, 2H), $2.2-2.3$ (m, 1H), $3.2-3.4$ (m, 3H), $3.6-3.7$ (m, 1H), $4.6-4.7$ (m, 1H), $5.0-5.1$ (m, 1H), $5.5-5.7$ (m, 1H), $6.2-6.3$ (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.04 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.22 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 8.01 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.12 (s, 1H).

参考例68

(R) - (3-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

[0197] [化141]



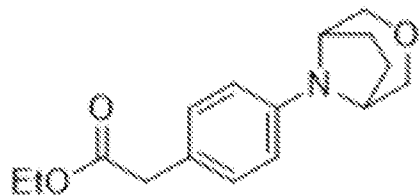
参考例4と同様の手法に従い、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (79mg, 0.23mmol) 及び (R) - (3-メチルピロリジ

ン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(47mg, 0.23mmol)を用いて表題化合物(黄色アモルファス, 50mg, 63%)を得た。
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ=1.45 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.66 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=3Hz), 8.19 (s, 1H).

参考例69

2-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)酢酸エチル

[0198] [化142]



参考例27と同様の手法に従い、4-ブロモフェニル酢酸エチル(109mg, 0.45mmol)及び3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩(100mg, 0.67mmol)を用いて表題化合物(淡黄色アモルファス, 87mg, 70%)を得た。

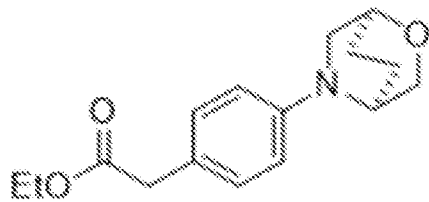
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ=1.25 (t, 3H, J=7Hz), 1.9-2.1 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.91 (d, 2H, J=10Hz), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.14 (q, 2H, J=7Hz), 6.74 (d, 2H, J=8Hz), 7.15 (d, 2H, J=8Hz).

参考例70

2-(4-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)フェニル)酢酸エチル

[0199]

[化143]



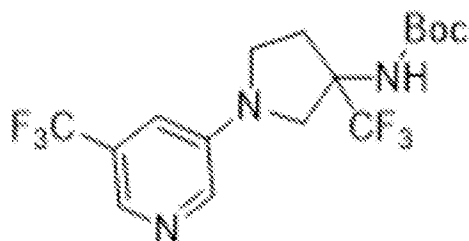
参考例 27 と同様の手法に従い、4-ブロモフェニル酢酸エチル (109 mg, 0.45 mmol) 及び (1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.2] オクタンシユウ酸塩 (106 mg, 0.67 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色アモルファス, 109 mg, 88%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.25$ (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.6–1.8 (m, 1H), 1.8–2.0 (m, 1H), 2.0–2.3 (m, 2H), 3.3–3.4 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.7–3.9 (m, 2H), 4.0–4.1 (m, 2H), 4.1–4.2 (m, 1H), 4.13 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 6.59 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8$ Hz).

参考例 71

3-(トリフルオロメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

[0200] [化144]



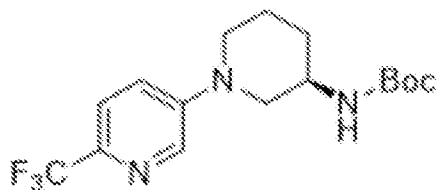
参考例 4 と同様の手法に従い、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (160 mg, 0.23 mmol) 及び 3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (150 mg, 0.59 mmol) を用いて表題化合物 (黄色アモルファス, 145 mg, 62%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.45$ (s, 9H), 2.5–2.8 (m, 2H), 3.5–3.7 (m, 2H), 3.8–3.9 (m, 1H), 3.9–4.0 (m, 1H), 4.85 (br s, 1H), 6.98 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$), 8.26 (s, 1H).

参考例 72

(R) – (1 – (6 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 3 – イル) ピペリジン – 3 – イル) カルバミン酸 tert – ブチル

[0201] [化145]



参考例 4 と同様の手法に従い、5 – ブロモ – 2 – (トリフルオロメチル) ピリジン (407 mg, 1.80 mmol) 及び (R) – 3 – (tert – ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン (300 mg, 1.50 mmol) を用いて表題化合物 (黄色結晶, 400 mg, 77%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.45$ (s, 9H), 1.6–2.0 (m, 4H), 2.9–3.1 (m, 1H), 3.1–3.2 (m, 1H), 3.3–3.5 (m, 1H), 3.6–3.7 (m, 1H), 3.7–3.8 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 7.17 (d, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 8.33 (s, 1H).

参考例 73 – 1

(R) – 3 – (2 – (4 – (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) ピロリジン – 1 – カルバミン酸 tert – ブチル

[0202]

[化146]



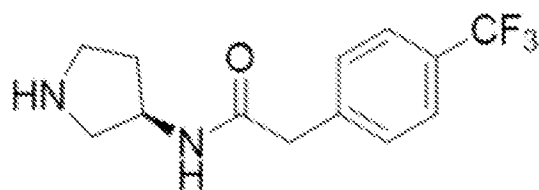
参考例7-1と同様の手法に従い、(R)-アミノピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチル(1.11g, 6.0mmol)及び2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(1.35g, 6.6mmol)を用いて表題化合物(白色固体, 1.96g, 88%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.45 (s, 9H), 1.6–1.9 (m, 1H), 2.0–2.2 (m, 1H), 3.0–3.5 (m, 3H), 3.5–3.7 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 4.3–4.5 (m, 1H), 5.53 (br s, 1H), 7.39 (d, 2H, J = 8Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8Hz).

参考例73-2

(R)-N-(ピロリジン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

[0203] [化147]



参考例1-2と同様の手法に従い、参考例73-1で合成した(R)-3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチル(1.12g, 3.0mmol)を用いて表題化合物(白色固体, 650mg, 80%)を得た。

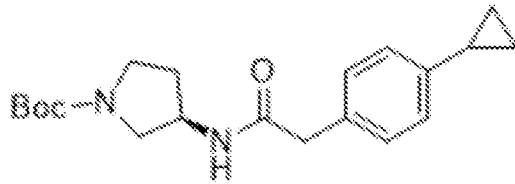
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.4–1.6 (m, 1H), 2.0–2.2 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H, J = 4, 11Hz), 2.8–3.1 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H, J = 7, 12

H z) , 3 . 5 7 (s , 2 H) , 4 . 3 - 4 . 4 (m , 1 H) , 5 . 6 9 (b r s , 1 H) , 7 . 3 9 (d , 2 H , J = 8 H z) , 7 . 6 0 (d , 2 H , J = 8 H z) . 1 H 分観測されず

参考例 7 4 - 1

(R) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

[0204] [化148]



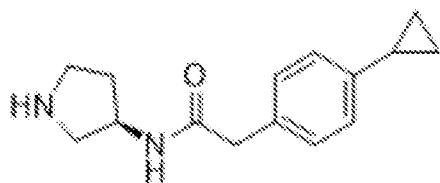
参考例 7 - 1 と同様の手法に従い、3 - アミノピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 . 5 m L , 8 . 2 9 m m o l) 及び参考例 3 3 - 2 で合成した 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) 酢酸 (1 . 8 g , 9 . 9 5 m m o l) を用いて表題化合物 (黄色結晶 , 2 . 0 g , 7 0 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : $\delta = 0 . 6 - 0 . 7$ (m , 2 H) , 0 . 9 - 1 . 0 (m , 2 H) , 1 . 4 3 (s , 9 H) , 1 . 5 - 1 . 7 (m , 1 H) , 1 . 8 - 1 . 9 (m , 1 H) , 2 . 0 - 2 . 1 (m , 1 H) , 2 . 9 - 3 . 1 (m , 1 H) , 3 . 2 - 3 . 5 (m , 2 H) , 3 . 5 1 (s , 2 H) , 3 . 5 - 3 . 6 (m , 1 H) , 4 . 3 - 4 . 5 (m , 1 H) , 5 . 3 - 5 . 5 (m , 1 H) , 7 . 0 4 (d , 2 H , J = 8 H z) , 7 . 1 0 (d , 2 H , J = 8 H z) .

参考例 7 4 - 2

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0205] [化149]



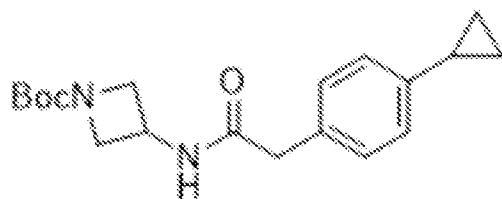
参考例 1-2 と同様の手法に従い、参考例 74-1 で合成した (R)-3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.0 g, 5.81 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色結晶, 1.1 g, 77%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 4.2-4.4 (br s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 7.03 (d, 2H, J=8 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8 Hz).

参考例 75-1

3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)アゼチジン-1-カルバミン酸 tert-ブチル

[0206] [化150]



参考例 7-1 と同様の手法に従い、3-アミノアゼチジン-1-カルバミン酸 tert-ブチル (276 mg, 1.6 mmol) 及び参考例 33-2 で合成した 2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸 (352 mg, 2.0 mmol) を用いて表題化合物 (白色固体, 434 mg, 82%) を得た。

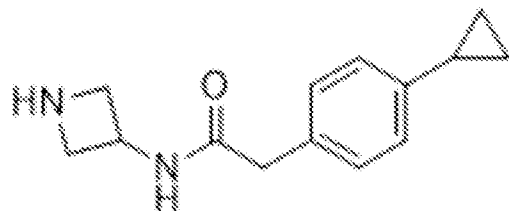
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0.6-0.8 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.8-2.0 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.58 (dd, 2H, J=5, 10 Hz), 4.28 (t, 2H, J=9 Hz), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.71 (d, 1H, J=7 Hz), 7.07 (d, 2H, J=8 Hz)

), 7.12 (d, 2H, J=8Hz).

参考例75-2

N-(アゼチジン-3-イル)-2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド

[0207] [化151]



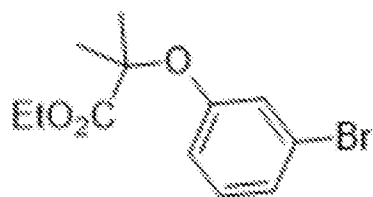
参考例1-2と同様の手法に従い、参考例75-1で合成した3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)アゼチジン-1-カルバミン酸tert-ブチル(431mg, 1.3mmol)を用いて表題化合物(白色固体, 83mg, 28%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ =0.6-0.8 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 1H), 5.71 (d, 1H, J=7Hz), 7.06 (d, 2H, J=8Hz), 7.13 (d, 2H, J=8Hz). 1H分観測できず

参考例76

2-(3-ブロモフェノキシ)-2-メチルプロパン酸エチル

[0208] [化152]



参考例52と同様の手法に従い、3-ブロモフェノール(173mg, 1.0mmol)及び2-ブロモ-2-メチルプロパン酸エチル(195mg,

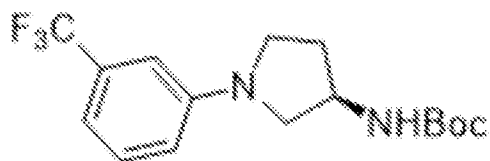
1. 0 mmol) を用いて表題化合物 (白色アモルファス, 149 mg, 86%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.26$ (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.60 (s, 6H), 4.24 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 6.7–6.8 (m, 1H), 7.0–7.2 (m, 3H).

参考例 77

(R) – (1 – (3 – (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン – 3 – イル) カルバミン酸 tert – ブチル

[0209] [化153]



参考例 1 – 1 と同様の手法に従い、3 – ブロモベンゾトリフルオリド (89 μL , 0.644 mmol) 及び (R) – ピロリジン – 3 – イルカルバミン酸 tert – ブチル (100 mg, 0.537 mmol) を用いて表題化合物 (黄色粉末, 105 mg, 59%) を得た。

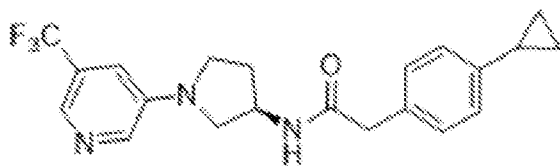
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.46$ (s, 9H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.3–3.5 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.38 (br s, 1H), 4.69 (br s, 1H), 6.68 (dd, 1H, $J = 2, 8$ Hz), 6.73 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.31 (t, 1H, $J = 8$ Hz).

実施例 1

(R) – 2 – (4 – シクロプロピルフェニル) – N – (1 – (5 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 3 – イル) ピロリジン – 3 – イル) アセトアミド

[0210]

[化154]



参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(20mg, 0.09mmol)及び参考例33-2で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(30mg, 0.09mmol)をDMF(2.0mL)に溶解した後、DIP EA(29 μ L, 0.17mmol)及びHATU(33mg, 0.09mmol)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル)(濃度勾配:0-100%)により精製し表題化合物(白色粉末, 18mg, 53%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H, J=4, 10Hz), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.64 (dd, 1H, J=6, 10Hz), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.60 (d, 1H, J=6Hz), 6.8-6.9 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, J=8Hz), 7.12 (d, 2H, J=8Hz), 8.06 (d, 1H, J=2Hz), 8.19 (s, 1H).

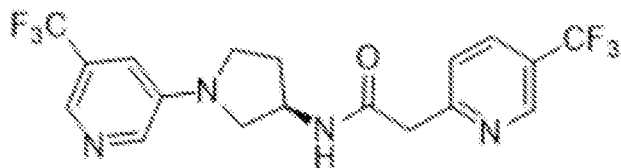
MS: 390.20 [M+H]⁺

実施例2

(R)-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0211]

[化155]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(20mg, 0.09mmol)及び参考例31-2で合成した2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)酢酸の粗体(26mg)を用いて表題化合物(白色結晶, 11mg, 31%)を得た。

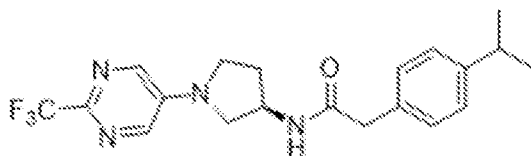
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.0-2.1 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H, $J=4, 10\text{Hz}$), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.68 (dd, 1H, $J=6, 10\text{Hz}$), 3.81 (s, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 8.12 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H).

MS : 419.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例3

(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0212] [化156]



参考例2で合成した(R)-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(41mg, 0.12mmol)に氷冷下でトリフルオロ酢酸(2.0mL)を加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び酢酸エチルを加えてしばらく攪拌した後、有機層を無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して (R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミンの粗体 (淡黄色油状物, 18 mg) を得た。実施例 1 と同様の手法に従い、得られた (R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) ピロリジン - 3 - アミンの粗体 (18 mg) 及び 2 - (4 - イソプロピルフェニル) 酢酸 (26 mg, 0.15 mmol) を用いて表題化合物 (象牙色粉末, 14 mg, 29%) を得た。

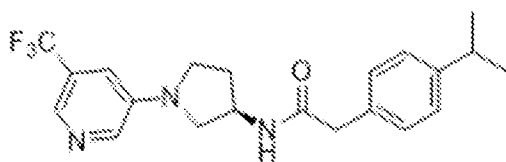
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.23 (d, 6H, J = 7 Hz), 1.9 - 2.0 (m, 1H), 2.3 - 2.4 (m, 1H), 2.8 - 2.9 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H, J = 5, 10 Hz), 3.4 - 3.5 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.71 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 4.6 - 4.7 (m, 1H), 5.50 (d, 1H, J = 6 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.21 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.06 (s, 2H).

MS : 391.26 [M - H]⁻

実施例 4

(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0213] [化157]



実施例 3 と同様の手法に従い、参考例 1 - 1 で合成した (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (130 mg, 0.39 mmol) から (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミンの粗体 (100 mg) を合成し、2 - (4 - イソプロピルフェニル) 酢酸 (85 mg, 0.48 mmol) を用いて表題化合物 (白色アモルファ

ス、90 mg, 58%) を得た。

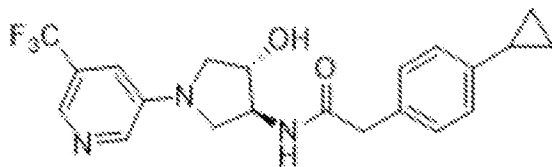
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.22 (d, 6H, J = 7 Hz), 1.9–2.0 (m, 1H), 2.3–2.4 (m, 1H), 2.8–2.9 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H, J = 4, 9 Hz), 3.3–3.4 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.6–3.7 (m, 1H), 4.6–4.7 (m, 1H), 5.7–5.8 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.1–7.3 (m, 4H), 8.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).

MS : 391.19 [M-H]⁻

実施例5

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((3S, 4S)-4-ヒドロキシー-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0214] [化158]



実施例3と同様の手法に従い、参考例3で合成した((3S, 4S)-4-ヒドロキシー-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(106 mg, 0.31 mmol)から((3S, 4S)-4-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-オール(白色結晶)を合成し、参考例33-2で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(54 mg, 0.31 mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 15 mg, 12%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0.6–0.7 (m, 2H), 0.9–1.0 (m, 2H), 1.8–1.9 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H, J = 5, 10 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 4, 10

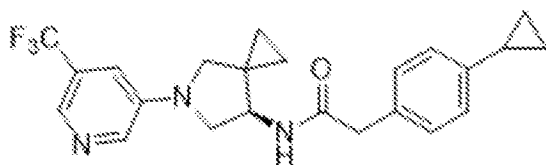
H z) , 3 . 5 6 (s , 2 H) , 3 . 6 1 (d d , 1 H , J = 6 , 1 0 H z) , 3 . 7 6 (d d , 1 H , J = 6 , 1 0 H z) , 4 . 0 9 (b r s , 1 H) , 4 . 3 - 4 . 4 (m , 2 H) , 5 . 9 7 (d , 1 H , J = 6 H z) , 6 . 8 - 6 . 9 (m , 1 H) , 7 . 0 - 7 . 1 (m , 2 H) , 7 . 1 - 7 . 2 (m , 2 H) , 8 . 0 2 (d , 1 H , J = 2 H z) , 8 . 1 7 (s , 1 H) .

MS : 4 0 6 . 1 4 [M + H] +

実施例6

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (5 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 7 - イル) アセトアミド

[0215] [化159]



実施例3と同様の手法に従い、参考例4で合成した(R) - (5 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 7 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (1 3 0 m g , 0 . 3 6 m m o l) から (R) - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 7 - アミン (白色結晶) を合成し、参考例33-2で合成した2 - (4 - シクロプロピルフェニル) 酢酸 (6 4 m g , 0 . 3 6 m m o l) を用いて表題化合物 (白色結晶 , 3 0 m g , 2 0 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : $\delta = 0 . 5 - 0 . 6$ (m , 1 H) , 0 . 6 - 0 . 7 (m , 4 H) , 0 . 8 - 0 . 9 (m , 1 H) , 0 . 9 - 1 . 0 (m , 2 H) , 1 . 8 - 1 . 9 (m , 1 H) , 3 . 0 9 (d , 1 H , J = 9 H z) , 3 . 3 9 (d d , 1 H , J = 2 , 1 0 H z) , 3 . 4 5 (d , 1 H , J = 1 0 H z) , 3 . 5 2 (d , 2 H , J = 3 H z) , 3 . 7 4 (

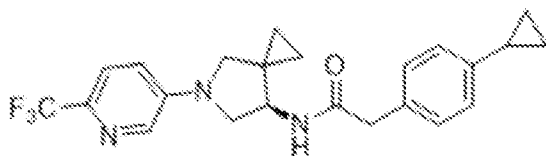
d d, 1 H, J = 6, 10 Hz), 4. 1–4. 2 (m, 1 H), 5. 6 2 (d, 1 H, J = 8 Hz), 6. 8–6. 9 (m, 1 H), 7. 0–7. 1 (m, 2 H), 7. 1–7. 2 (m, 2 H), 8. 0 4 (d, 1 H, J = 3 Hz), 8. 2 0 (s, 1 H).

MS : 4 1 6. 1 8 [M+H] +

実施例 7

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - イル) アセトアミド

[0216] [化160]



参考例 5 で合成した (R) - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (271 mg, 0. 76 mmol) に氷冷下で 2 N 塩酸メタノール溶液 (15 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去して (R) - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - アミン (187 mg) を得た。実施例 1 と同様の手法に従い、得られた (R) - 5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - アミン (187 mg) 及び参考例 33 - 2 で合成した 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) 酢酸 (154 mg, 0. 87 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 280 mg, 89%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0. 5–0. 7 (m, 5 H), 0. 8–0. 9 (m, 1 H), 0. 9–1. 0 (m, 2 H), 1. 8–1. 9 (m, 1 H), 3. 11 (d, 1 H, J = 10 Hz), 3. 40 (d, 1 H, J = 3, 10 Hz), 3. 45 (d, 1 H, J = 10 Hz), 3

. 53 (d, 2H, J=3 Hz), 3.75 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 4.1-4.2 (m, 1H), 5.56 (d, 1H, J=7 Hz), 6.77 (dd, 1H, J=3, 8 Hz), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, J=9 Hz), 7.93 (d, 1H, J=3 Hz).

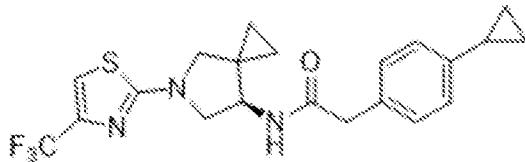
MS: 415.19 [M+H]⁺

実施例8

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(5-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)アセトアミ

ド

[0217] [化161]



実施例7と同様の手法に従い、参考例6で合成した(R)-(5-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)カルバミン酸tert-ブチル(192mg, 0.53mmol)から(R)-5-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-アミン(白色結晶)を合成し、参考例33-2で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(112mg, 0.64mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 177mg, 79%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ=0.5-0.6 (m, 1H), 0.6-0.7 (m, 4H), 0.7-0.8 (m, 1H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 1H), 3.32 (d, 1H, J=10 Hz), 3.44 (dd, 1H, J=2, 10 Hz), 3.52 (d, 2H, J=2 Hz), 3.56 (d, 1H, J=10 Hz), 3.83

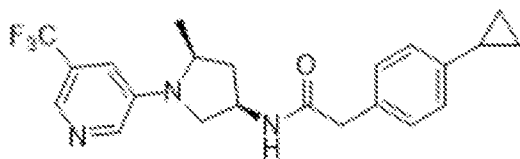
(d d, 1 H, J = 6, 10 Hz), 4. 1–4. 2 (m, 1 H), 5. 53 (d, 1 H, J = 7 Hz), 6. 93 (d, 1 H, J = 1 Hz), 7. 0–7. 1 (m, 2 H), 7. 1–7. 2 (m, 2 H).

MS : 421. 14 [M+H]⁺

実施例9

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((3R, 5S)-5-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0218] [化162]



参考例7-2で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド(150mg, 0.58mmol)、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(157mg, 0.70mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(53mg, 0.06mmol)、XantPhos(67mg, 0.12mmol)及びナトリウムtert-ブトキシド(112mg, 1.16mmol)をトルエン(5.8mL)に懸濁し、窒素気流下85℃で16時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル)(濃度勾配:0-100%)により精製し表題化合物(白色結晶, 45mg, 19%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.6–0.7 (m, 2H), 0.9–1.0 (m, 2H), 1.22 (d, 3H, J = 6 Hz), 1.8–2.0 (m, 2H), 2.0–2.1 (m, 1H), 2.93 (dd

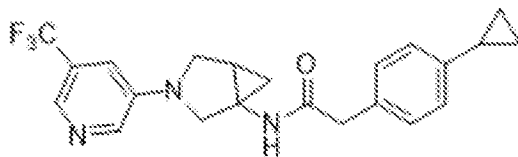
, 1 H, $J=7, 10$ Hz), 3.54 (s, 2 H), 3.80 (dd, 1 H, $J=8, 10$ Hz), 3.9–4.0 (m, 1 H), 4.7–4.8 (m, 1 H), 5.48 (d, 1 H, $J=8$ Hz), 6.88 (dd, 1 H, $J=2, 2$ Hz), 7.0–7.1 (m, 2 H), 7.1–7.2 (m, 2 H), 8.07 (d, 1 H, $J=3$ Hz), 8.17 (s, 1 H).

MS: 404.16 [M+H]⁺

実施例 10

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)アセトアミド

[0219] [化163]



実施例 7 と同様の手法に従い、参考例 8 で合成した (3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (103 mg, 0.30 mmol) から 3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-アミン (黄色油状物, 121 mg) を合成し、参考例 33-2 で合成した 2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸 (63 mg, 0.36 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色アモルファス, 73 mg, 61%) を得た。

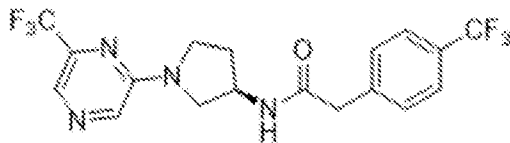
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta=0.6-0.7$ (m, 2 H), 0.8–0.9 (m, 1 H), 0.9–1.1 (m, 3 H), 1.8–2.0 (m, 2 H), 3.3–3.4 (m, 1 H), 3.5–3.6 (m, 4 H), 3.7–3.8 (m, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.07 (d, 2 H, $J=8$ Hz), 7.13 (d, 2 H, $J=8$ Hz), 8.06 (d, 1 H, $J=2$ Hz), 8.18 (s, 1 H).

MS : 402.16 [M+H]⁺

実施例 11

(R)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0220] [化164]



実施例 7 と同様の手法に従い、参考例 9 で合成した (R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (159 mg, 0.48 mmol) から (R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル)ピロリジン-3-アミンを合成し、2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (117 mg, 0.57 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 187 mg, 94%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.9–2.0 (m, 1H), 2.3–2.4 (m, 1H), 3.38 (dd, 1H, J = 4, 11 Hz), 3.6–3.7 (m, 4H), 3.87 (dd, 1H, J = 6, 12 Hz), 4.6–4.7 (m, 1H), 5.53 (d, 1H, J = 6 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).

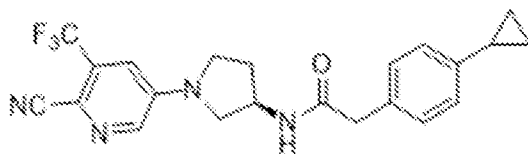
MS : 419.10 [M+H]⁺

実施例 12

(R)-N-(1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド

[0221]

[化165]



実施例3と同様の手法に従い、参考例10で合成した(R)-1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(139mg, 0.39mmol)から(R)-1-(6-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミンを合成し、参考例33-2で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(82mg, 0.47mmol)を用いて表題化合物(白色アモルファス, 52mg, 32%)を得た。

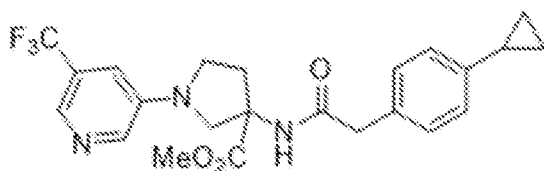
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), $1.8-1.9$ (m, 1H), $1.9-2.0$ (m, 1H), $2.3-2.4$ (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J = 8, 10\text{ Hz}$), $3.4-3.6$ (m, 4H), $3.7-3.8$ (m, 1H), $4.5-4.7$ (m, 1H), 5.80 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 6.88 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 7.02 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 8.00 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$).

MS : 413.15 [M-H]⁻

実施例13

3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル

[0222] [化166]



実施例9と同様の手法に従い、参考例11-2で合成した3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)ピロリジン-3-カルボン酸メチル(94mg, 0.31mmol)及び3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(84mg, 0.37mmol)を用いて表題化合物(白色アモルファス, 53mg, 38%)を得た。

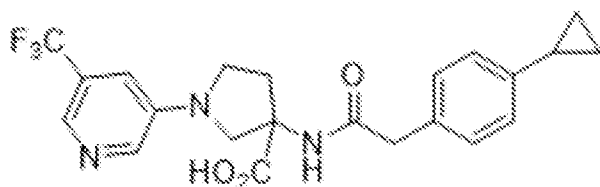
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.98 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$), 6.17 (s, 1H), 6.8-6.9 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.20 (s, 1H).

MS : 448.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例14

3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸

[0223] [化167]



実施例13で合成した3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル(50mg, 0.11mmol)をTHF(2.0mL)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液(2.0mL)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液を加えて中和した後、クロロホルム及びメタノールの混液で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール）（濃度勾配：0-90%）により精製した後、得られた粉末にメタノール及び水を加えてしばらく攪拌した。析出した粉末をろ過し、100℃で3時間減圧下乾燥して表題化合物（白色粉末，38mg，79%）を得た。

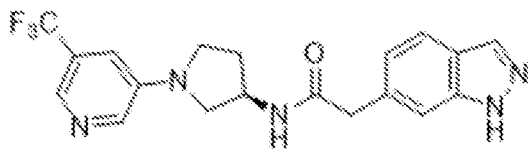
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) : $\delta = 0.5-0.6$ (m, 2H), $0.8-0.9$ (m, 2H), $1.8-1.9$ (m, 1H), $2.4-2.6$ (m, 2H), $3.4-3.6$ (m, 4H), $3.6-3.7$ (m, 1H), $3.9-4.0$ (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), $6.9-7.0$ (m, 2H), $7.0-7.2$ (m, 3H), $8.0-8.1$ (m, 2H). 1H分観測できず

MS : 434.16 [M+H]⁺

実施例15

(R)-2-(1H-インダゾール-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0224] [化168]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(66mg, 0.28mmol)及び2-(1H-インダゾール-6-イル)酢酸(50mg, 0.28mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 82mg, 74%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.8-2.0$ (m, 1H), $2.3-2.4$ (m, 1H), 3.13 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), $3.3-3.4$ (m, 2H), 3.63 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 3.70 (s, 2H), $4.6-4.7$ (m, 1H), 5.62 (

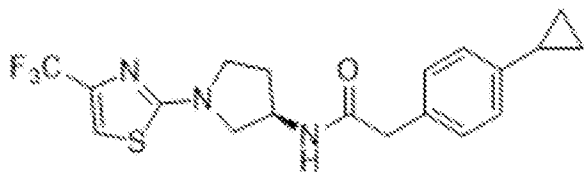
d, 1 H, J = 7 Hz), 6.8–6.9 (m, 1 H), 7.04 (dd, 1 H, J = 1, 8 Hz), 7.39 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8.0–8.1 (m, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 10.1 (br s, 1 H).

MS : 388.15 [M-H]⁻

実施例 16

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0225] [化169]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 12-2 で合成した (R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-アミン (33 mg, 0.14 mmol) 及び参考例 33-2 で合成した 2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸 (29 mg, 0.17 mmol) を用いて表題化合物 (黄緑色粉末, 30 mg, 55%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0.6–0.7 (m, 2 H), 0.9–1.0 (m, 2 H), 1.8–2.0 (m, 2 H), 2.2–2.4 (m, 1 H), 3.23 (dd, 1 H, J = 4, 10 Hz), 3.4–3.6 (m, 4 H), 3.74 (dd, 1 H, J = 6, 10 Hz), 4.5–4.7 (m, 1 H), 5.47 (d, 1 H, J = 6 Hz), 6.92 (s, 1 H), 7.04 (d, 2 H, J = 8 Hz), 7.10 (d, 2 H, J = 2 Hz).

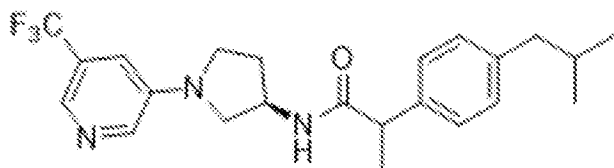
MS : 394.14 [M-H]⁻

実施例 17

2-(4-イソブチルフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオ

ロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) プロパンアミド

[0226] [化170]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(35mg, 0.15mmol)及び2-(4-イソブチルフェニル)プロパン酸(37mg, 0.18mmol)を用いて表題化合物(淡黄色アモルファス, 50mg, 79%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 0.8-0.9 (m, 6H), 1.51 (d, 1.5H, $J=8\text{Hz}$), 1.52 (d, 1.5H, $J=8\text{Hz}$), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.03 (dd, 0.5H, $J=4, 10\text{Hz}$), 3.12 (dd, 0.5H, $J=4, 10\text{Hz}$), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.67 (d, 0.5H, $J=7\text{Hz}$), 5.70 (d, 0.5H, $J=7\text{Hz}$), 6.8-6.9 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H, $J=2, 2\text{Hz}$), 8.15 (s, 1H).

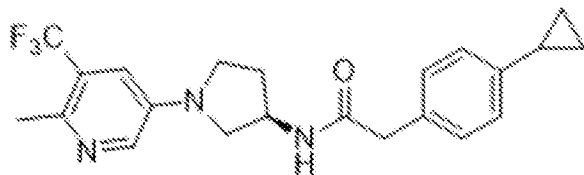
MS : 420.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例18

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0227]

[化171]



実施例7と同様の手法に従い、参考例13で合成した(R)-1-(6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(22mg, 0.06mmol)から(R)-1-(6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(白色粉末, 22mg)を合成し、参考例33-2で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(13mg, 0.07mmol)を用いて表題化合物(白色アモルファス, 5.9mg, 23%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), $1.8-1.9$ (m, 2H), $2.2-2.4$ (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, $J = 4, 10\text{Hz}$), $3.3-3.4$ (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.60 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{Hz}$), $4.5-4.7$ (m, 1H), 5.50 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 6.95 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 7.04 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.93 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$).

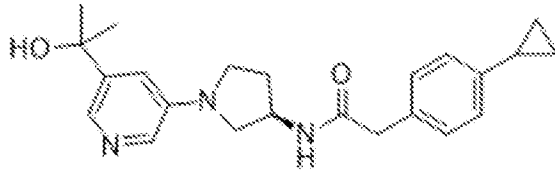
MS : 404.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例19

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0228]

[化172]



実施例1と同様の手法に従い、参考例14-2で合成した(R)-2-(5-(3-アミノピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール(55mg, 0.17mmol)及び参考例33-2で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(36mg, 0.20mmol)を用いて表題化合物(淡黄色アモルファス, 81mg, 86%)を得た。

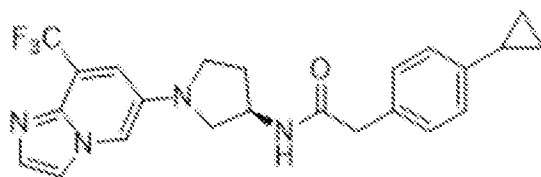
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): $\delta=0.6-0.7$ (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.60 (dd, 1H, $J=4, 10\text{Hz}$), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.61 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.12 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.82 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H).

MS: 380.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例20

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0229] [化173]



実施例7と同様の手法に従い、参考例15で合成した(R)-(1-(8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロ

リジン-3-イル)-カルバミン酸 tert-ブチル (90 mg, 0.24 mmol) から (R)-1-(8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ピロリジン-3-アミン (56 mg) を合成し、参考例 33-2 で合成した 2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸 (44 mg, 0.25 mmol) を用いて表題化合物 (黄色アモルファス, 58 mg, 56%) を得た。

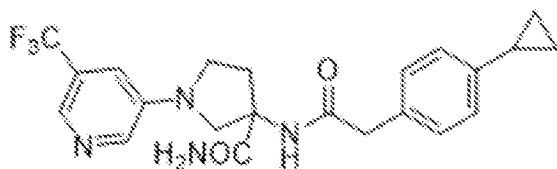
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), $1.8-2.0$ (m, 2H), $2.3-2.4$ (m, 1H), $3.0-3.1$ (m, 1H), $3.2-3.3$ (m, 1H), $3.3-3.4$ (m, 1H), $3.5-3.6$ (m, 1H), 3.56 (s, 2H), $4.6-4.7$ (m, 1H), 6.70 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 7.04 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.08 (s, 1H), 7.15 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.52 (s, 1H), 7.60 (s, 1H). 1H分観測できず

MS : 429.16 [M+H]⁺

実施例 21

3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボキシアミド

[0230] [化174]



実施例 1 と同様の手法に従い、実施例 14 で合成した 3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸 (15 mg, 0.04 mmol) 及び酢酸アンモニウム (5.3 mg, 0.07 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 11 mg, 73%) を得た。

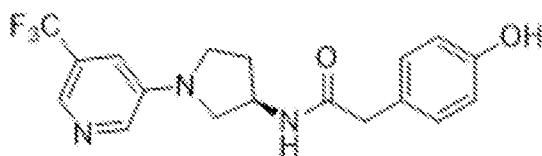
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 0.5–0.6 (m, 2H), 0.8–0.9 (m, 2H), 1.8–1.9 (m, 1H), 2.3–2.4 (m, 2H), 3.2–3.5 (m, 4H), 3.5–3.6 (m, 1H), 3.82 (d, 1H, J = 10Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8Hz), 6.9–7.1 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 8.1–8.2 (m, 2H), 8.54 (s, 1H).

MS : 431.20 [M-H]⁻

実施例22

(R)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0231] [化175]



実施例1と同様の手法に従い、実施例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(200mg, 0.86mmol)及び2-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸(158mg, 1.04mmol)を用いて表題化合物(白色アモルファス, 292mg, 92%)を得た。

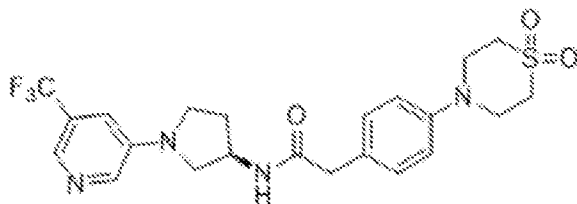
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.8–2.0 (m, 1H), 2.3–2.4 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H, J = 5, 10Hz), 3.3–3.4 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H, J = 6, 10Hz), 5.18 (s, 1H), 5.50 (d, 1H, J = 6Hz), 6.8–6.9 (m, 2H), 6.9–7.0 (m, 1H), 7.1–7.2 (m, 2H), 8.07 (d, 2H, J = 3Hz), 8.21 (s, 1H).

MS : 366.11 [M+H]⁺

実施例 23

(R) - 2 - (4 - (1, 1 - ジオキサイドチオモルホリノ) フェニル) -
N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン
- 3 - イル) アセトアミド

[0232] [化176]



参考例 16 で合成した 2 - (4 - (1, 1 - ジオキサイドチオモルホリノ) フェニル) 酢酸エチル (30 mg, 0.10 mmol) を THF (2.0 mL) に溶解した後、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を加えて 50 °C で 20 分間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水及び酢酸エチルを加えてしばらく攪拌した後、分離した水層に 1 N 塩酸水溶液を加えて中和し、クロロホルム及びメタノールの混液で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して 2 - (4 - (1, 1 - ジオキサイドチオモルホリノ) フェニル) 酢酸の粗体 (淡黄色結晶) を得た。実施例 1 と同様の手法に従い、得られた 2 - (4 - (1, 1 - ジオキサイドチオモルホリノ) フェニル) 酢酸の粗体及び参考例 1 - 2 で合成した (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン (23 mg, 0.10 mmol) を用いて表題化合物 (白色アモルファス, 30 mg, 61%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.9 - 2.0 (m, 1H), 2.3 - 2.4 (m, 1H), 3.0 - 3.1 (m, 4H), 3.16 (dd, 1H, J = 5, 10 Hz), 3.3 - 3.5 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.67 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 3.8 - 3.9 (m, 4H), 4.6 - 4.7 (m, 1H), 5.53 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.8 - 7.0 (m, 3H), 7.1 - 7.2 (m, 2H),

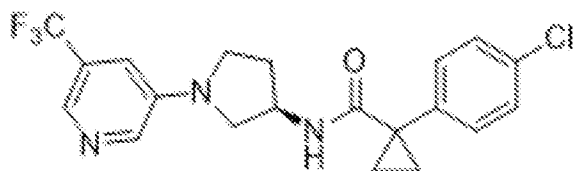
8.09 (d, 1H, J=2Hz), 8.21 (s, 1H).

MS: 481.18 [M-H]⁻

実施例24

(R)-1-(4-クロロフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0233] [化177]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(50mg, 0.22mmol)及び1-(4-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(51mg, 0.26mmol)を用いて表題化合物(白色アモルファス, 70mg, 79%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ=1.0-1.1 (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 1H), 5.36 (d, 1H, J=5Hz), 6.89 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

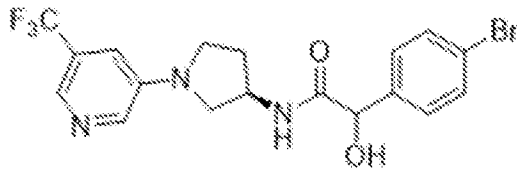
MS: 410.07 [M+H]⁺

実施例25

2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0234]

[化178]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(50mg, 0.22mmol)及び2-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ酢酸(60mg, 0.26mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 68mg, 71%)を得た。

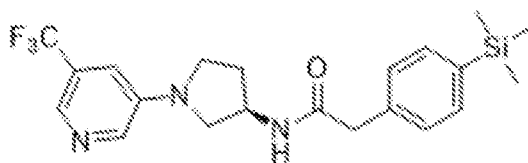
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.0-2.1 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.92 (s, 0.5H), 4.15 (s, 0.5H), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 2H), 7.31 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.49 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J=8$ Hz), 8.12 (d, 1H, $J=4$ Hz).

MS : 444.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例26

(R)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-(トリメチルシリル)フェニル)アセトアミド

[0235] [化179]



参考例17で合成した2-(4-(トリメチルシリル)フェニル)酢酸エチル(30mg, 0.13mmol)をメタノール(2.0mL)に溶解した後、2N水酸化ナトリウム水溶液(2.0mL)を加えて室温で4時間攪拌

し、減圧下溶媒を留去した。水を加えて水溶液とした後、酢酸エチルで洗浄し、1 N塩酸水溶液を加えて中和し、クロロホルム及びメタノールの混液で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して2-(4-(トリメチルシリル)フェニル)酢酸の粗体を得た。実施例1と同様の手法に従い、得られた2-(4-(トリメチルシリル)フェニル)酢酸の粗体及び参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(29 mg, 0.13 mmol)を用いて表題化合物(無色油状物, 6.8 mg, 13%)を得た。

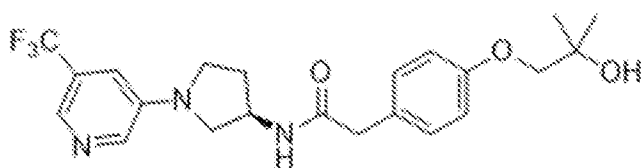
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 0.26$ (s, 9H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.66 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.65 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.89 (dd, 1H, $J = 2, 2$ Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.19 (s, 1H).

MS : 422.16 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例27

(R)-2-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0236] [化180]



実施例22で合成した(R)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(30 mg, 0.08 mmol)をDMF(1.0 mL)

に溶解した後、2, 2-ジメチルオキシラン (22 μ L, 0.25 mmol) 及び炭酸カリウム (34 mg, 0.25 mmol) を加えて110°Cで16時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、クロロホルム及びメタノールの混液で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール) (濃度勾配:0-40%) により精製し表題化合物 (無色油状物, 3.4 mg, 9.4%) を得た。

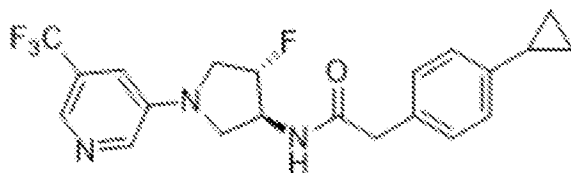
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.35 (s, 6H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H, J = 5, 10 Hz), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 3.78 (s, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.48 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.8-6.9 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.21 (s, 1H).

MS : 438.17 [M+H]⁺

実施例28

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((3S, 4S)-4-フルオロ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0237] [化181]



参考例18で合成した(3S, 4S)-3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(369 mg, 1.02 mmol)に氷冷下で2N塩酸メタノール溶液(12 mL)を加えて室温で2時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し

て (2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((3S, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-イルアセトアミド)の粗体 (230 mg) を得た。得られた 2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((3S, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-イルアセトアミド)の粗体 (230 mg)、3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (230 mg, 1.02 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (92 mg, 0.10 mmol)、Xantphos (118 mg, 0.20 mmol) 及び炭酸カリウム (281 mg, 2.04 mmol) をトルエン (5.8 mL) に懸濁し、窒素気流下 85°C で 16 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液をセライトでろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン:酢酸エチル) (濃度勾配:0-100%) により精製し表題化合物 (白色アモルファス, 28 mg, 6.7%) を得た。

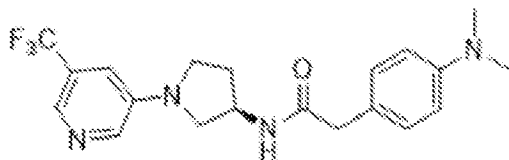
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 1H), 3.24 (d, 1H, J = 11 Hz), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.1-5.3 (m, 1H), 5.6-5.7 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H, J = 2, 2 Hz), 7.0-7.1 (m, 4H), 8.04 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.21 (s, 1H).

MS : 408.16 [M+H]⁺

実施例 29

(R)-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0238] [化182]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(46mg, 0.20mmol)及び2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)酢酸(43mg, 0.24mmol)を用いて表題化合物(白色アモルファス, 40mg, 51%)を得た。

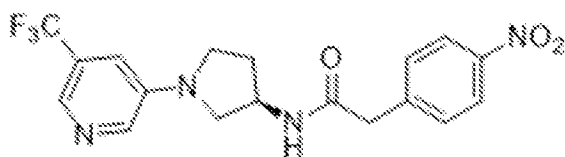
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.8-1.9$ (m, 1H), $2.3-2.4$ (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 3.09 (dd, 1H, $J = 5, 10$ Hz), $3.3-3.4$ (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.64 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), $4.6-4.7$ (m, 1H), 5.63 (d, 1H, $J = 7$ Hz), $6.6-6.7$ (m, 2H), 6.88 (dd, 1H, $J = 2, 2$ Hz), $7.0-7.1$ (m, 2H), 8.06 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.18 (s, 1H).

MS : 393.16 [M+H]⁺

実施例30

(R)-2-(4-ニトロフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0239] [化183]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(150mg, 0.65mmol)及び2-(4-ニトロフェニル)酢酸(141mg, 0.78mmol)を用いて表題化合物(淡黄色アモルファス, 219mg, 86%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 2.0-2.1$ (m, 1H), $2.3-2.4$ (m, 1H), 3.20 (dd, 1H, $J = 3, 10$ Hz), $3.3-3.4$ (m, 2H), 3.63 (dd, 1H, $J = 6, 10$

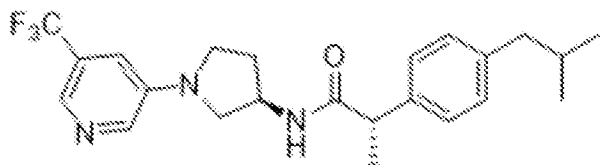
H z), 3.67 (s, 2H), 4.6–4.7 (m, 1H), 6.59 (d, 1H, J=7 Hz), 6.8–6.9 (m, 1H), 7.4–7.5 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J=3 Hz), 8.11 (br s, 1H), 8.1–8.2 (m, 2H).

MS: 395.09 [M+H]⁺

実施例31

(S)-2-(4-イソブチルフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド

[0240] [化184]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(15 mg, 0.06 mmol)及び(S)-2-(4-イソブチルフェニル)プロパン酸(16 mg, 0.08 mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 22 mg, 81%)を得た。

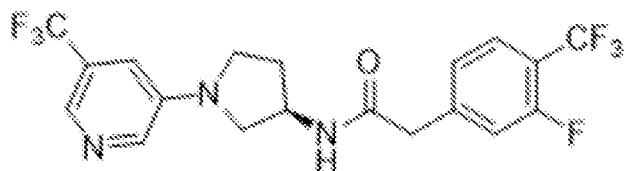
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=0.8–0.9 (m, 6H), 1.51 (d, 3H, J=7 Hz), 1.8–1.9 (m, 2H), 2.2–2.3 (m, 1H), 2.45 (d, 2H, J=7 Hz), 3.13 (dd, 1H, J=4, 10 Hz), 3.2–3.4 (m, 2H), 3.5–3.6 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.59 (d, 1H, J=7 Hz), 6.86 (dd, 1H, J=2, 2 Hz), 7.0–7.1 (m, 2H), 7.1–7.2 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, J=3 Hz), 8.16 (s, 1H).

MS: 418.25 [M-H]⁻

実施例 3 2

(R) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N -
 - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0241] [化185]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1 - 2 で合成した (R) - 1 - (5 -
 (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン (2
 0 mg, 0. 09 mmol) 及び 2 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロ
 メチル) フェニル) 酢酸 (23 mg, 0. 10 mmol) を用いて表題化合
 物 (白色アモルファス, 25 mg, 66%) を得た。

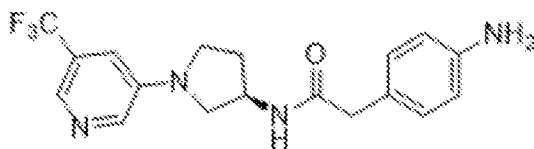
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 2. 0 - 2. 1 (m, 1 H)
), 2. 3 - 2. 4 (m, 1 H), 3. 20 (dd, 1 H, J = 4, 10 Hz),
 3. 3 - 3. 5 (m, 2 H), 3. 60 (s, 2 H), 3. 65 (d
 d, 1 H, J = 6, 10 Hz), 4. 6 - 4. 7 (m, 1 H), 6. 27 (d,
 1 H, J = 7 Hz), 6. 86 (dd, 1 H, J = 2, 2 Hz), 7.
 16 (s, 1 H), 7. 1 - 7. 2 (m, 1 H), 7. 57 (t, 1 H, J
 = 7 Hz), 8. 02 (d, 1 H, J = 3 Hz), 8. 14 (s, 1 H).

MS : 436. 08 [M+H]⁺

実施例 3 3

(R) - 2 - (4 - アミノフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメ
 チル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0242] [化186]



実施例30で合成した(R)-2-(4-ニトロフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(215mg, 0.55mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、パラジウム炭素(20mg)を加えて水素気流下6時間室温で攪拌した。不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール)(濃度勾配:0-30%)により精製し表題化合物(白色アモルファス, 195mg, 98%)を得た。

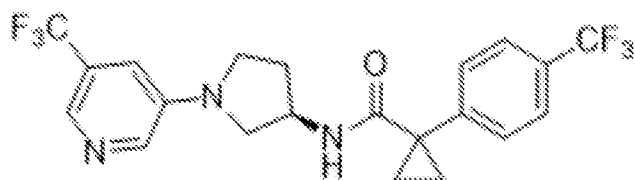
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1.8-1.9 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, J = 5, 10Hz), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.64 (dd, 1H, J = 6, 10Hz), 3.69 (br s, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.59 (d, 1H, J = 7Hz), 6.6-6.7 (m, 2H), 6.8-6.9 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, J = 3Hz), 8.19 (s, 1H).

MS: 365.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例34

(R)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0243] [化187]



2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトニトリル(1.00g, 5.40mmol)をTHF(8.0mL)に溶解して-50°Cでしばらく攪拌し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF溶液(1.3M)(4.15mL, 5.40mmol)を加えた後、1-ブromo-2-ク

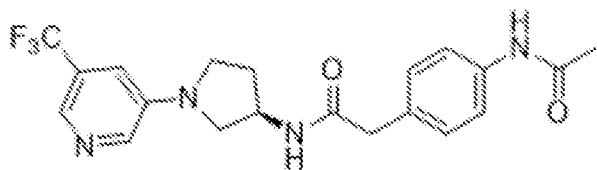
ロロエタンを加えた。その後、再びリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF溶液(1.3M)(4.15mL, 5.40mmol)を加えて30分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボニトリルの粗体(淡黄色粉末, 219mg)を得た。得られた1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボニトリルの粗体(219mg)をTHF(3.0mL)に溶解した後、4N水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL)を加えて100°Cで16時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。水を加えて水溶液とした後、酢酸エチルで洗浄し、2N塩酸水溶液を加えて中和し、クロロホルム及びメタノールの混液で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸の粗体(黄色結晶, 42mg)を得た。実施例1と同様の手法に従い、得られた1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸の粗体(42mg)及び参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(42mg, 0.18mmol)を用いて表題化合物(白色アモルファス, 43mg, 1.8%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.0-1.2$ (m, 2H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H, $J = 5, 10\text{Hz}$), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.64 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{Hz}$), 4.5-4.6 (m, 1H), 5.26 (d, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 6.8-6.9 (m, 1H), 7.53 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 8.0-8.1 (m, 1H), 8.20 (s, 1H).
MS : 444.07 [M+H]⁺

実施例35

(R) - 2 - (4 - アセトアミドフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0244] [化188]



実施例33で合成した (R) - 2 - (4 - アミノフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド (30 mg, 0.08 mmol) をクロロホルム (1.0 mL) に溶解した後、塩化アセチル (5.9 μ L, 0.08 mmol) 及び DIPEA (30 μ L, 0.16 mmol) を加えて室温で60時間攪拌した。反応液に水を加えてしばらく攪拌し、分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール) (濃度勾配 : 0 - 40%) により精製し表題化合物 (白色アモルファス, 6.0 mg, 18%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.9 - 2.0 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.3 - 2.4 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H, J = 5, 10 Hz), 3.3 - 3.4 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.64 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 4.6 - 4.7 (m, 1H), 5.66 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.8 - 6.9 (m, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.19 (s, 1H)

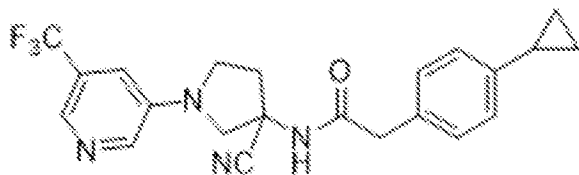
MS : 407.12 [M+H] $^+$

実施例36

N - (3 - シアノ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトア

ミド

[0245] [化189]



参考例 19 で合成した 3-シアノ-3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (454 mg, 1.23 mmol) に氷冷下でトリフルオロ酢酸 (15 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール) (濃度勾配:0-80%) により精製し N-(3-シアノピロリジン-3-イル)-2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド (茶色油状物, 367 mg) を得た。実施例 9 と同様の手法に従い、得られた N-(3-シアノピロリジン-3-イル)-2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド (367 mg) 及び 3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (278 mg, 1.23 mmol) を用いて表題化合物 (黄色粉末, 30 mg, 5.8%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 0.6-0.7$ (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.49 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$), 3.67 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$), 3.6-3.8 (m, 4H), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 8.00 (br s, 1H), 8.12 (d, 1H, $J=3\text{ Hz}$), 8.20 (s, 1H).

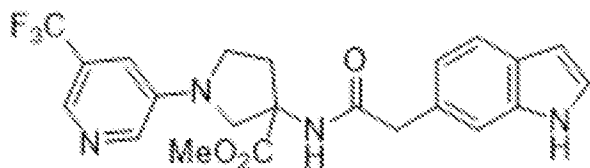
MS : 415.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 37

3-(2-(1H-インドール-6-イル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メ

チル

[0246] [化190]



実施例7と同様の手法に従い、参考例20-2で合成した3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル(34 mg, 0.09 mmol)から3-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチルを合成し、2-(1H-インドール-6-イル)酢酸(15 mg, 0.09 mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 26 mg, 67%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 2.2-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.61 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$), 3.71 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.00 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$), 5.94 (s, 1H), 6.5-6.6 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H, $J=2, 8\text{ Hz}$), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 8.06 (d, 1H, $J=3\text{ Hz}$), 8.16 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H).

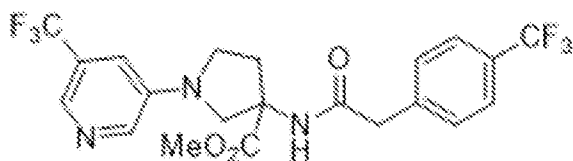
MS : 447.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例38

3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル

[0247]

[化191]



参考例 21-2 で合成した 3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ピロリジン-3-カルボン酸メチル (294 mg, 0.89 mmol)、3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (302 mg, 1.34 mmol)、酢酸パラジウム (20 mg, 0.09 mmol)、XPhos (85 mg, 0.18 mmol) 及び炭酸セシウム (628 mg, 1.78 mmol) をトルエン (9.0 mL) に懸濁し、窒素気流下 85℃ で 6 時間攪拌した。室温まで放冷した後セライトで不溶物をろ過し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン：酢酸エチル) (濃度勾配：0-100%) により精製し表題化合物 (白色アモルファス, 8.1 mg, 1.9%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 2.4-2.5$ (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.98 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 6.24 (s, 1H), 6.9-7.0 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.21 (s, 1H).

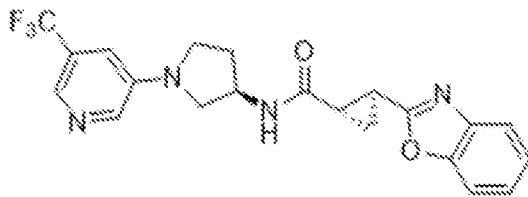
MS : 476.09 [M+H]⁺

実施例 39

(1S, 2S)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0248]

[化192]



実施例26と同様の手法に従い、参考例25-2で合成した(1S, 2S)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル(95mg, 0.44mmol)から(1S, 2S)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(白色粉末)を合成し、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(101mg, 0.44mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 72mg, 40%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.6-1.7$ (m, 1H), $1.8-1.9$ (m, 1H), $2.0-2.1$ (m, 1H), $2.1-2.2$ (m, 1H), $2.3-2.4$ (m, 1H), $2.7-2.8$ (m, 1H), $3.2-3.3$ (m, 1H), $3.4-3.5$ (m, 1H), $3.5-3.6$ (m, 1H), $3.6-3.7$ (m, 1H), $4.7-4.8$ (m, 1H), 6.18 (d, 1H, $J=6\text{Hz}$), 6.92 (s, 1H), $7.2-7.3$ (m, 2H), $7.4-7.5$ (m, 1H), $7.6-7.7$ (m, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 8.20 (s, 1H).

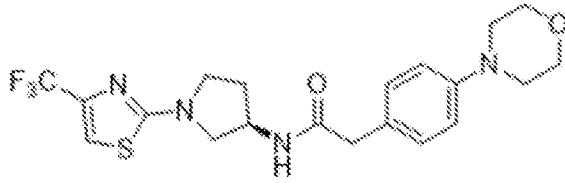
MS : 417.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例40

(R)-2-(4-モルホリノフェニル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0249]

[化193]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 12-2 で合成した (R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-アミン (70 mg, 0.30 mmol) 及び参考例 23-2 で合成した 2-(4-モルホリノフェニル)酢酸 (98 mg, 0.44 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 60 mg, 46%) を得た。

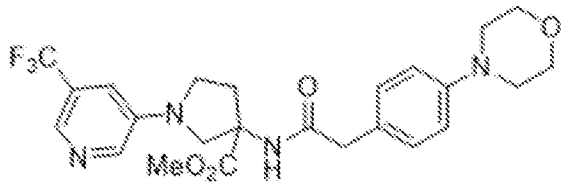
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.8-1.9 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 4H), 3.23 (dd, 1H, J=4, 10 Hz), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.75 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 3.8-3.9 (m, 4H), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.48 (d, 1H, J=7 Hz), 6.88 (d, 2H, J=9 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, J=8 Hz).

MS : 441.10 [M+H]⁺

実施例 41

3-(2-(4-モルホリノフェニル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル

[0250] [化194]



実施例 7 と同様の手法に従い、参考例 20-2 で合成した 3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチル (39 mg, 0.10

mmol) から3-アミノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-カルボン酸メチルを合成し、参考例23-2で合成した2-(4-モルホリノフェニル)酢酸(33mg, 0.15mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 21mg, 43%)を得た。

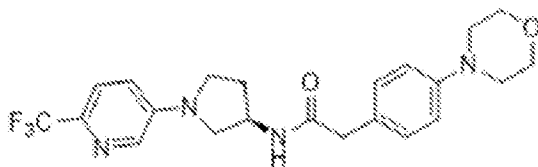
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 2.3-2.4 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.62 (d, 1H, $J=10$ Hz), 3.76 (s, 3H), 3.8-3.9 (m, 4H), 4.00 (d, 1H, $J=10$ Hz), 5.99 (s, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H, $J=2, 2$ Hz), 7.1-7.2 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, $J=3$ Hz), 8.22 (s, 1H).

MS : 493.16 [M+H]⁺

実施例42

(R)-2-(4-モルホリノフェニル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0251] [化195]



実施例1と同様の手法に従い、参考例32-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(70mg, 0.30mmol)及び参考例23-2で合成した2-(4-モルホリノフェニル)酢酸(100mg, 0.45mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 59mg, 45%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.8-1.9 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 5H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.66 (dd, 1H, $J=6, 10$ Hz), 3.8-3.9 (m, 4H), 4.6-4.7 (m, 1H)

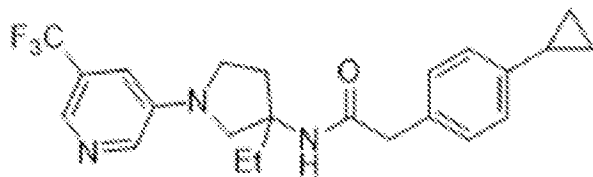
), 5.50 (d, 1H, J=7Hz), 6.79 (dd, 1H, J=3, 9Hz), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, J=9Hz), 7.97 (d, 1H, J=9Hz).

MS: 435.15 [M+H]⁺

実施例43

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(3-エチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0252] [化196]



実施例38と同様の手法に従い、参考例24で合成した3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-3-エチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(782mg, 2.10mmol)から2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(3-エチルピロリジン-3-イル)アセトアミド(黄色アモルファス, 578mg)を合成し、3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(575mg, 2.54mmol)を用いて表題化合物(橙色アモルファス, 400mg, 46%)を得た。

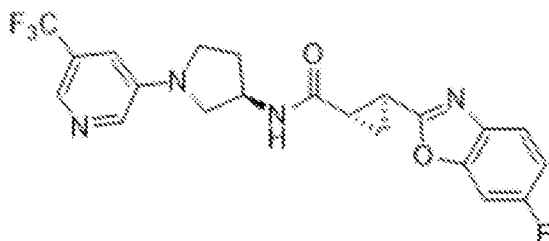
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ=0.6-0.7 (m, 2H), 0.84 (t, 3H, J=8Hz), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.65 (d, 1H, J=10Hz), 5.21 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H, J=2, 2Hz), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 8.05 (d, 1H, J=3Hz), 8.19 (s, 1H).

MS: 418.17 [M+H]⁺

実施例 4 4

(1 S, 2 S) - 2 - (6 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド

[0253] [化197]



実施例 2 6 と同様の手法に従い、参考例 2 2 - 4 で合成した (1 S, 2 S) - 2 - (6 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸メチル (1 0 5 m g , 0 . 4 5 m m o l) から (1 S, 2 S) - 2 - (6 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (白色粉末) を合成し、参考例 1 - 2 で合成した (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン (1 0 3 m g , 0 . 4 5 m m o l) を用いて表題化合物 (白色粉末 , 8 9 m g , 4 6 %) を得た。

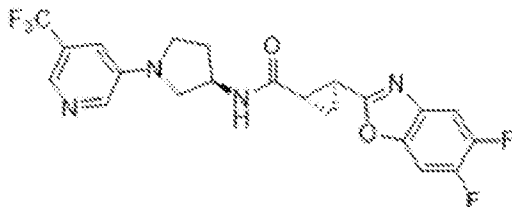
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 4 0 0 \text{MHz}) : δ = 1 . 6 - 1 . 7 (m , 1 \text{H}) , 1 . 7 - 1 . 8 (m , 1 \text{H}) , 2 . 0 - 2 . 1 (m , 1 \text{H}) , 2 . 1 - 2 . 2 (m , 1 \text{H}) , 2 . 3 - 2 . 4 (m , 1 \text{H}) , 2 . 7 - 2 . 8 (m , 1 \text{H}) , 3 . 2 7 (\text{d d} , 1 \text{H} , J = 3 , 1 0 \text{Hz}) , 3 . 3 - 3 . 5 (m , 2 \text{H}) , 3 . 6 5 (\text{d d} , 1 \text{H} , J = 6 , 1 0 \text{Hz}) , 4 . 7 - 4 . 8 (m , 1 \text{H}) , 6 . 7 1 (\text{d} , 1 \text{H} , J = 7 \text{Hz}) , 6 . 8 5 (\text{d d} , 1 \text{H} , J = 2 , 2 \text{Hz}) , 7 . 0 - 7 . 1 (m , 1 \text{H}) , 7 . 1 6 (\text{d d} , 1 \text{H} , J = 2 , 8 \text{Hz}) , 7 . 5 1 (\text{d d} , 1 \text{H} , J = 5 , 8 \text{Hz}) , 8 . 0 4 (\text{d} , 1 \text{H} , J = 3 \text{Hz}) , 8 . 1 5 (\text{d} , 1 \text{H} , J = 0 . 8 \text{Hz}) .

MS : 4 3 5 . 1 0 [M + H] +

実施例 4 5

(1S, 2S) - 2 - (5, 6 - ジフルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド

[0254] [化198]



実施例 26 と同様の手法に従い、参考例 26 - 2 で合成した (1S, 2S) - 2 - (5, 6 - ジフルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸メチル (68 mg, 0.27 mmol) から (1S, 2S) - 2 - (5, 6 - ジフルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (白色粉末) を合成し、参考例 1 - 2 で合成した (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン (62 mg, 0.27 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 35 mg, 29%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.6 - 1.7$ (m, 1H), 1.7 - 1.8 (m, 1H), 2.0 - 2.1 (m, 1H), 2.1 - 2.2 (m, 1H), 2.3 - 2.4 (m, 1H), 2.7 - 2.8 (m, 1H), 3.29 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.4 - 3.5 (m, 1H), 3.5 - 3.6 (m, 1H), 3.67 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.7 - 4.8 (m, 1H), 6.25 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J = 2, 2$ Hz), 7.30 (dd, 1H, $J = 7, 9$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $J = 8, 10$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz).

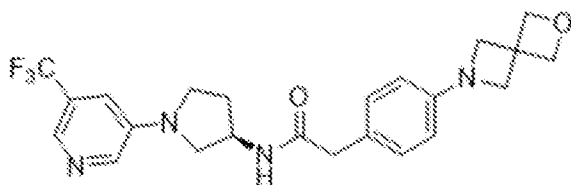
MS : 453.09 [M+H]⁺

実施例 46

(R) - 2 - (4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6

−イル) フェニル) −N− (1− (5− (トリフルオロメチル) ピリジン−3−イル) ピロリジン−3−イル) アセトアミド

[0255] [化199]



実施例 26 と同様の手法に従い、参考例 27 で合成した 2− (4− (2−オキサ−6−アザスピロ [3. 3] ヘプタン−6−イル) フェニル) 酢酸エチル (1. 26 g, 4. 82 mmol) から 2− (4− (2−オキサ−6−アザスピロ [3. 3] ヘプタン−6−イル) フェニル) 酢酸 (白色粉末, 1. 02 g) を合成し、参考例 1−2 で合成した (R) −1− (5− (トリフルオロメチル) ピリジン−3−イル) ピロリジン−3−アミン (60 mg, 0. 26 mmol) を用いて表題化合物 (象牙色粉末, 106 mg, 91%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1. 8−1. 9 (m, 1 H), 2. 3−2. 4 (m, 1 H), 3. 09 (dd, 1 H, J = 5, 10 Hz), 3. 3−3. 4 (m, 2 H), 3. 47 (s, 2 H), 3. 62 (dd, 1 H, J = 6, 10 Hz), 4. 00 (s, 4 H), 4. 6−4. 7 (m, 1 H), 4. 83 (s, 4 H), 5. 73 (d, 1 H, J = 7 Hz), 6. 4−6. 5 (m, 2 H), 6. 86 (dd, 1 H, J = 3, 9 Hz), 7. 0−7. 1 (m, 2 H), 8. 04 (d, 1 H, J = 3 Hz), 8. 17 (d, 1 H, J = 0. 8 Hz).

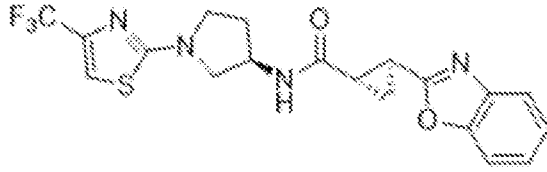
MS : 447. 19 [M+H]⁺

実施例 47

(1S, 2S) −2− (ベンゾ [d] オキサゾール−2−イル) −N− ((R) −1− (4− (トリフルオロメチル) チアゾール−2−イル) ピロリジン−3−イル) シクロプロパン−1−カルボキシアミド

[0256]

[化200]



実施例 26 と同様の手法に従い、参考例 25-2 で合成した (1S, 2S) -2- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸メチル (110 mg, 0.51 mmol) から (1S, 2S) -2- (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸を合成し、参考例 25-2 で合成した (R) -1- (4- (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-アミン (120 mg, 0.51 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 90 mg, 42%) を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.6-1.7 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.44 (dd, 1H, J=4, 10 Hz), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.95 (d, 1H, J=7 Hz), 6.95 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.6-7.7 (m, 1H).

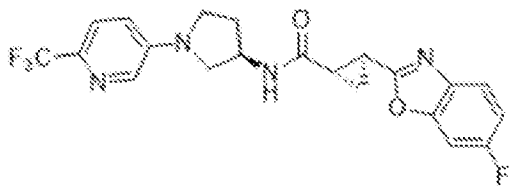
MS : 423.07 [M+H]⁺

実施例 48

(1S, 2S) -2- (6-フルオロベンゾ [d] オキサゾール-2-イル) -N- ((R) -1- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0257]

[化201]



実施例26と同様の手法に従い、参考例22-4で合成した(1S, 2S)-2-(6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル(121mg, 0.51mmol)から(1S, 2S)-2-(6-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(象牙色粉末)を合成し、参考例22-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(119mg, 0.51mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 118mg, 53%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.6-1.7 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 2H), 7.0-7.1 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, J=8Hz), 7.50 (dd, 1H, J=5, 8Hz), 7.90 (s, 1H).

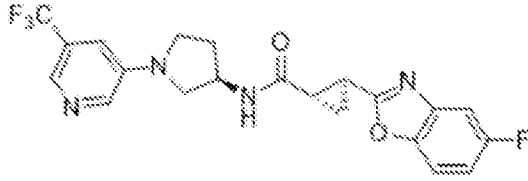
MS : 435.10 [M+H]⁺

実施例49

(1S, 2S)-2-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0258]

[化202]



実施例26と同様の手法に従い、参考例28-2で合成した(1S, 2S)-2-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル(47mg, 0.20mmol)から(1S, 2S)-2-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(象牙色粉末)を合成し、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(66mg, 0.29mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 51mg, 59%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.6-1.7$ (m, 1H), $1.7-1.8$ (m, 1H), $2.0-2.1$ (m, 1H), $2.1-2.2$ (m, 1H), $2.3-2.4$ (m, 1H), $2.7-2.8$ (m, 1H), 3.29 (dd, 1H, $J=4, 10\text{Hz}$), $3.4-3.5$ (m, 1H), $3.5-3.6$ (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, $J=6, 10\text{Hz}$), $4.7-4.8$ (m, 1H), 6.07 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), $6.9-7.0$ (m, 1H), $7.0-7.1$ (m, 1H), 7.29 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.37 (dd, 1H, $J=4, 9\text{Hz}$), 8.12 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.22 (s, 1H).

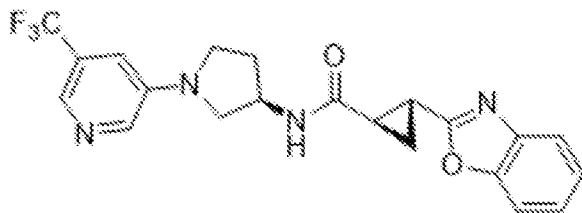
MS : 435.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例50

(1R, 2R)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0259]

[化203]



実施例26と同様の手法に従い、参考例29-3で合成したトランス-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(200mg, 0.86mmol)からトランス-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(象牙色粉末)を合成し、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(200mg, 0.86mmol)を用いて表題化合物(白色アモルファス, 7.3mg, 2.0%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.6-1.7$ (m, 1H), $1.7-1.8$ (m, 1H), $2.0-2.1$ (m, 1H), $2.1-2.2$ (m, 1H), $2.3-2.4$ (m, 1H), $2.7-2.8$ (m, 1H), 3.27 (dd, 1H, $J=4, 10\text{Hz}$), $3.4-3.5$ (m, 1H), $3.5-3.6$ (m, 1H), 3.67 (dd, 1H, $J=6, 10\text{Hz}$), $4.7-4.8$ (m, 1H), 6.07 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), $6.9-7.0$ (m, 1H), $7.2-7.3$ (m, 2H), $7.4-7.5$ (m, 1H), $7.6-7.7$ (m, 1H), 8.10 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 8.20 (s, 1H).

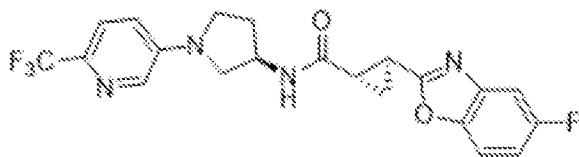
MS : 417.09 [M+H]⁺

実施例51

(1S, 2S)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0260]

[化204]



実施例26と同様の手法に従い、参考例30-3で合成した(1S, 2S)-2-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(141mg, 0.57mmol)から(1S, 2S)-2-(5-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(象牙色粉末)を合成し、参考例32-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(131mg, 0.57mmol)を用いて表題化合物(白色アモルファス, 60mg, 24%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.6-1.7 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H, J=4, 10Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J=6, 10Hz), 4.7-4.8 (m, 1H), 6.20 (d, 1H, J=7Hz), 6.80 (dd, 1H, J=2, 8Hz), 7.0-7.1 (m, 1H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H, J=4, 8Hz), 7.46 (d, 1H, J=8Hz), 7.98 (d, 1H, J=2Hz).

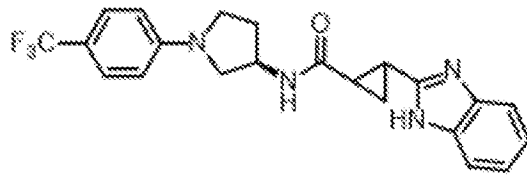
MS : 435.10 [M+H]⁺

実施例52

トランス-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-((R)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0261]

[化205]



実施例3と同様の手法に従い、参考例34で合成した(R)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(273mg, 0.83mmol)から(R)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-アミンの粗体(317mg)を合成し、トランス-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(40mg, 0.20mmol)を用いて表題化合物のジアステレオマーA(TLC(酢酸エチル)においてRf値=0.4, 淡黄色アモルファス, 16mg, 19%)を得た。

ジアステレオマーA

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 1.4-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, J = 4, 10Hz), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.55 (dd, 1H, J = 6, 10Hz), 4.3-4.5 (m, 1H), 6.63 (d, 2H, J = 9Hz), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.46 (d, 2H, J = 9Hz), 8.64 (d, 1H, J = 6Hz), 12.38 (s, 1H).

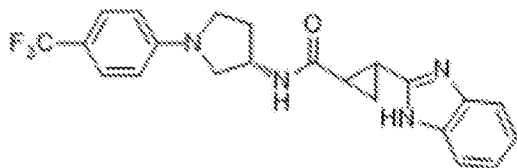
MS : 415.16 [M+H] $^+$

実施例53

トランス-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-((S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0262]

[化206]



実施例3と同様の手法に従い、参考例35で合成した(S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(236mg, 0.72mmol)から(S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-アミンの粗体(170mg)を合成し、トランス-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(40mg, 0.20mmol)を用いて表題化合物のジアステレオマーA(TLC(酢酸エチル)においてR_f値=0.5, 白色粉末, 14mg, 17%)を得た。

ジアステレオマーA

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ = 1.4-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H, J=4, 10Hz), 3.3-3.6 (m, 3H), 4.3-4.5 (m, 1H), 6.63 (d, 2H, J=9Hz), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.46 (d, 2H, J=9Hz), 8.64 (d, 1H, J=7Hz), 12.39 (s, 1H).

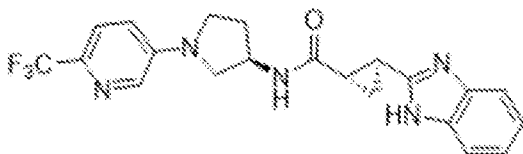
MS : 415.18 [M+H]⁺

実施例54

(1S, 2S)-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0263]

[化207]



実施例3と同様の手法に従い、参考例36で合成した(R)-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(429mg, 1.30mmol)から(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミンの粗体(300mg)を合成し、(1S,2S)-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(32mg, 0.16mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 32mg, 48%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 1.4-1.5 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.21 (dd, 1H, $J=4, 10\text{Hz}$), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H, $J=6, 10\text{Hz}$), 4.4-4.5 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, $J=3, 9\text{Hz}$), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.59 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.65 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 12.41 (s, 1H).

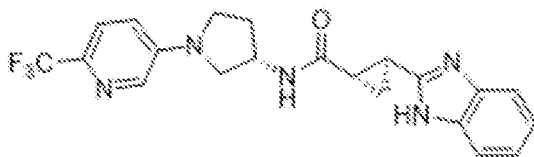
MS : 416.18 [M+H] $^+$

実施例55

(1S,2S)-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0264]

[化208]



実施例3と同様の手法に従い、参考例37で合成した(S)-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(59mg, 0.18mmol)から(S)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミンの粗体(37mg)を合成し、(1S, 2S)-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(32mg, 0.16mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 48mg, 73%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 1.4-1.5 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, J = 4, 10Hz), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H, J = 6, 10Hz), 4.4-4.6 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 3, 9Hz), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, J = 9Hz), 8.02 (d, 1H, J = 3Hz), 8.64 (d, 1H, J = 7Hz), 12.34 (s, 1H).

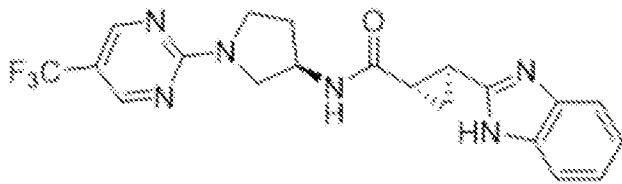
MS : 416.18 [M+H] $^+$

実施例56

(1S, 2S)-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0265]

[化209]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 38-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-アミン (45 mg, 0.20 mmol) 及び (1S, 2S)-2-(1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (20 mg, 0.10 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 28 mg, 68%) を得た。

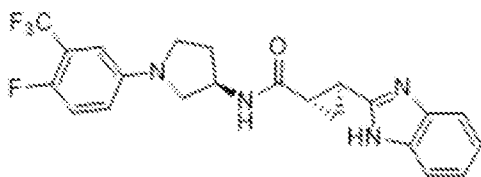
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ = 1.4-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J = 4, 8 Hz), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.75 (dd, 1H, J = 6, 12 Hz), 4.3-4.5 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H), 8.64 (d, 1H, J = 6 Hz), 8.71 (s, 2H), 12.39 (s, 1H).

MS : 417.20 [M+H] $^+$

実施例 57

(1S, 2S)-2-(1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-N-((R)-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0266] [化210]



実施例 3 と同様の手法に従い、参考例 39 で合成した (R)-1-(4-

フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(112mg, 0.32mmol)から(R)-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-アミンの粗体(80mg)を合成し、(1S, 2S)-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(21mg, 0.11mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 35mg, 77%)を得た。

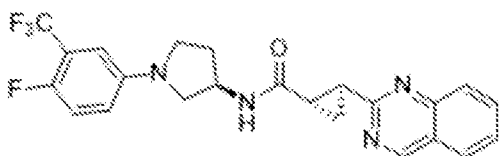
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.6-1.8$ (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.6-2.7 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J=4, 10\text{Hz}$), 3.30 (dt, 1H, $J=5, 9\text{Hz}$), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H, $J=6, 10\text{Hz}$), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.51 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.6-6.7 (m, 2H), 7.05 (t, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H). 1H分観測できず

MS : 433.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例58

(1S, 2S)-N-((R)-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-2-(キナゾリン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0267] [化211]



実施例3と同様の手法に従い、参考例39で合成した(R)-(1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(112mg, 0.32mmol)から(R)-1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジ

ン-3-アミンの粗体 (80 mg) を合成し、参考例40-3で合成した (1S, 2S)-2-(キナゾリン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (20 mg, 0.09 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 23 mg, 56%) を得た。

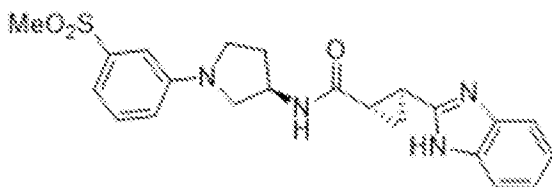
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.69$ (ddd, 1H, $J = 4, 6, 8$ Hz), 1.7-1.8 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.1-2.4 (m, 2H), 2.9-3.0 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.31 (dt, 1H, $J = 5, 9$ Hz), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.59 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.6-4.8 (m, 1H), 5.88 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.6-6.7 (m, 2H), 7.06 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.8-8.0 (m, 3H), 9.25 (s, 1H).

MS : 445.19 [M+H]⁺

実施例59

(1S, 2S)-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-((R)-1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0268] [化212]



実施例1と同様の手法に従い、参考例41-2で合成した (R)-1-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピロリジン-3-アミン (6 mg, 0.02 mmol) 及び (1S, 2S)-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (5 mg, 0.02 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色粉末, 7 mg, 65%) を得た。

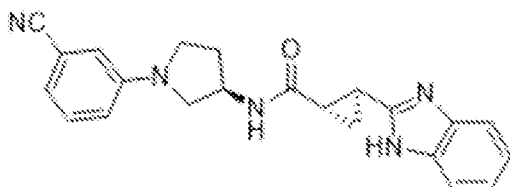
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.5 - 1.8$ (m, 2H), 2.0 - 2.1 (m, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 2H), 2.6 - 2.7 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H, $J = 4, 10\text{Hz}$), 3.3 - 3.5 (m, 2H), 3.62 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{Hz}$), 4.5 - 4.7 (m, 1H), 6.53 (d, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 6.72 (dd, 1H, $J = 2, 8\text{Hz}$), 7.00 (t, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 7.1 - 7.3 (m, 3H), 7.36 (t, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 7.4 - 7.6 (m, 2H). 1H分観測できず

MS : 425.19 [M+H]⁺

実施例60

(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (3 - シアノフェニル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド

[0269] [化213]



実施例1と同様の手法に従い、参考例42-2で合成した(R) - 3 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) ベンゾニトリル (5mg, 0.02mmol) 及び (1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (5mg, 0.02mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色粉末, 9mg, 96%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.6 - 1.8$ (m, 2H), 1.9 - 2.1 (m, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 2H), 2.6 - 2.8 (m, 1H), 3.2 - 3.5 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H, $J = 4, 10\text{Hz}$), 3.60 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{Hz}$), 4.5 - 4.7 (m, 1H), 6.61 (d, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 6.7 - 6

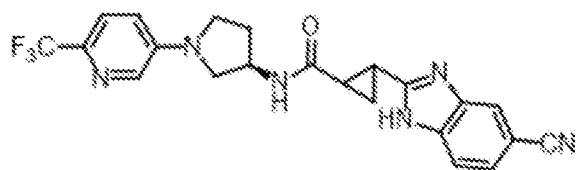
. 8 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J=7Hz), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.4-7.6 (m, 2H). 1H分観測できず

MS: 372.21 [M+H]⁺

実施例61

トランス-2-(5-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0270] [化214]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(31mg, 0.14mmol)及び参考例43-3で合成したトランス-2-(5-シアノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(31mg, 0.14mmol)を用いて表題化合物のジアステレオマーA(TLC(メタノール/酢酸エチル=1/9))において上のスポット, 白色粉末, 22mg, 37%)及び表題化合物のジアステレオマーB(TLC(メタノール/酢酸エチル=1/9))において下のスポット, 白色粉末, 19mg, 32%)を得た。

ジアステレオマーA

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ=1.6-1.8(m, 2H), 2.0-2.1(m, 1H), 2.3-2.5(m, 2H), 2.6-2.7(m, 1H), 3.31(dd, 1H, J=4, 10Hz), 3.4-3.6(m, 2H), 3.72(dd, 1H, J=6, 10Hz), 4.6-4.8(m, 1H), 6.16(d, 1H, J=7Hz), 6.85(dd, 1H, J=3, 9Hz), 7.4-7.6(m, 3H), 7.8-7.9(m, 1H), 8.03(d, 1H, J=3Hz), 9.78(br

s, 1 H) .

MS : 439.28 [M-H] -

ジアステレオマーB

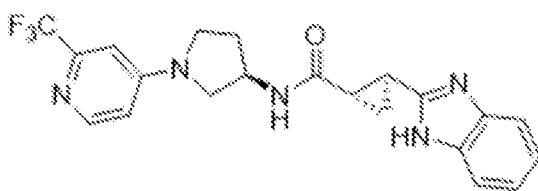
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.7-1.9 (m, 2H), 2.0-2.5 (m, 3H), 2.6-2.7 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, J=4, 10Hz), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.58 (dd, 1H, J=6, 10Hz), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.35 (d, 1H, J=7Hz), 6.77 (dd, 1H, J=3, 9Hz), 7.4-8.0 (m, 4H), 7.94 (d, 1H, J=3Hz), 10.05 (br s, 1H) .

MS : 439.28 [M-H] -

実施例62

(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0271] [化215]



実施例3と同様の手法に従い、参考例44で合成した(R) - (1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) ピロリジン-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルから(R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) ピロリジン-3-アミンの粗体(30mg)を合成し、(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸(20mg, 0.10mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 31mg, 76%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.6-1.8 (m, 2H)

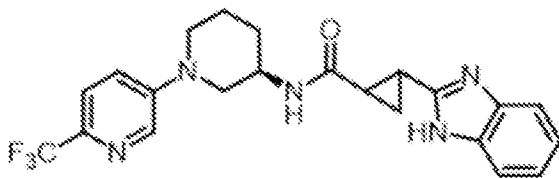
), 2.0–2.2 (m, 1H), 2.2–2.5 (m, 2H), 2.5–2.7 (m, 1H), 3.30 (dd, 1H, J=4, 10 Hz), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.73 (dd, 1H, J=6, 11 Hz), 4.6–4.7 (m, 1H), 6.19 (d, 1H, J=7 Hz), 6.49 (dd, 1H, J=2, 9 Hz), 6.74 (d, 1H, J=2 Hz), 7.2–7.3 (m, 2H), 7.4–7.5 (m, 2H), 8.31 (d, 1H, J=6 Hz). 1H観測できず

MS : 416.17 [M+H]⁺

実施例63

トランス-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0272] [化216]



実施例1と同様の手法に従い、参考例45-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-アミン(50mg, 0.20mmol)及びトランス-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(41mg, 0.20mmol)を用いて表題化合物のジアステレオマーA(TLC(酢酸エチル)において上のスポット, 白色粉末, 14mg, 16%)及び表題化合物のジアステレオマーB(TLC(酢酸エチル)において下のスポット, 白色粉末, 5mg, 6%)を得た。

ジアステレオマーA

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ=1.6–2.0 (m, 6H), 2.2–2.4 (m, 1H), 2.5–2.7 (m, 1H), 3.08

(d d, 1 H, J = 7, 12 Hz), 3. 1–3. 4 (m, 2 H), 3. 5–3. 5 (d d, 1 H, J = 3, 12 Hz), 4. 1–4. 3 (m, 1 H), 6. 1–6. 4 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7. 2–7. 3 (m, 2 H), 7. 3–7. 4 (m, 1 H), 7. 4–7. 6 (m, 2 H), 8. 3–8. 5 (s, 1 H), 8. 4–8. 9 (d, 1 H, J = 3 Hz). 1 H分観測できず

MS : 430. 17 [M+H]⁺

ジアステレオマーB

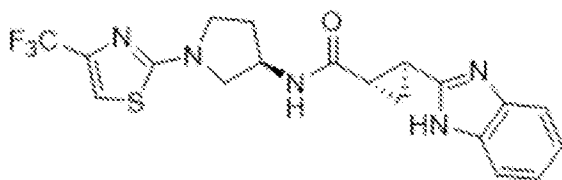
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1. 6–2. 0 (m, 6 H), 2. 2–2. 3 (m, 1 H), 2. 6–2. 7 (m, 1 H), 3. 1–3. 3 (m, 4 H), 4. 1–4. 3 (m, 1 H), 6. 4–6. 6 (d, 1 H, J = 7 Hz), 7. 1–7. 3 (m, 3 H), 7. 4–7. 6 (m, 2 H), 8. 2–8. 3 (s, 1 H), 8. 2–8. 8 (d, 1 H, J = 3 Hz). 1 H分観測できず

MS : 430. 18 [M+H]⁺

実施例64

(1S, 2S)–2–(1H–ベンゾ[d]イミダゾール–2–イル)–N–((R)–1–(4–(トリフルオロメチル)チアゾール–2–イル)ピロリジン–3–イル)シクロプロパン–1–カルボキシアミド

[0273] [化217]



実施例1と同様の手法に従い、参考例46–3で合成した(R)–1–(4–(トリフルオロメチル)チアゾール–2–イル)ピロリジン–3–アミン(24 mg, 0. 10 mmol)及び(1S, 2S)–2–(1H–ベンゾ[d]イミダゾール–2–イル)シクロプロパン–1–カルボン酸(20 mg, 0. 10 mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 20 mg, 47%)

)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.5 - 1.8$ (m, 2H), 2.0 - 2.1 (m, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 2H), 2.5 - 2.7 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, $J = 4, 10\text{Hz}$), 3.5 - 3.7 (m, 2H), 3.80 (dd, 1H, $J = 6, 11\text{Hz}$), 4.6 - 4.7 (m, 1H), 6.29 (d, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 6.94 (s, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 2H), 7.4 - 7.6 (m, 2H).

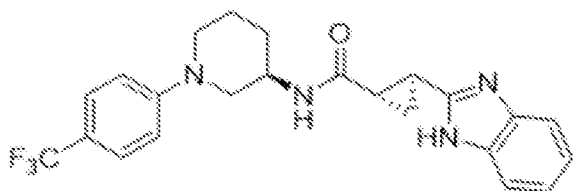
^1H 分観測できず

MS : 422.13 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例65

(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0274] [化218]



実施例1と同様の手法に従い、参考例47-2で合成した(R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-3-アミン(22mg, 0.10mmol)及び(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(20mg, 0.10mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 30mg, 70%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.6 - 1.9$ (m, 6H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 2.6 - 2.7 (m, 1H), 3.1 - 3.4 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H, $J = 7, 12\text{Hz}$), 3.57 (dd, 1H, $J = 3, 12\text{Hz}$), 4.1 - 4.3 (m, 1H), 6.16 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 6.97 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$), 7.

1-7.3 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.49 (d, 2H, $J=9$ Hz), 9.60 (br s, 1H).

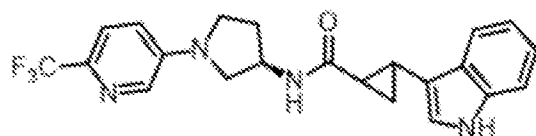
MS: 429.19 [M+H]⁺

実施例66

トランス-2-(1H-インドール-3-イル)-N-((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボ

キシアミド

[0275] [化219]



実施例3と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した (R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (17 mg, 0.07 mmol) 及びトランス-2-(1H-インドール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (15 mg, 0.07 mmol) を用いて表題化合物のジアステレオマーA (TLC (酢酸エチル)においてR_f値=0.9, 淡黄色粉末, 6 mg, 19%) を得た。

ジアステレオマーA

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ =1.3-1.4 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, $J=4, 10$ Hz), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.72 (dd, 1H, $J=6, 10$ Hz), 4.7-4.8 (m, 1H), 5.85 (d, 1H, $J=7$ Hz), 6.84 (dd, 1H, $J=3, 9$ Hz), 6.94 (dd, 1H, $J=1, 2$ Hz), 7.14 (dt, 1H, $J=1, 7$ Hz), 7.22 (dt, 1H, $J=1, 7$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7.65 (d, 1H, $J=8$

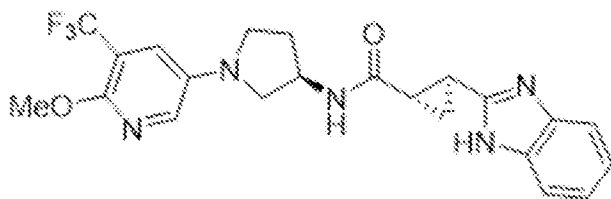
H z) , 7. 97 (b r s, 1H) , 8. 02 (d, 1H, J=3 Hz)

MS : 415. 18 [M+H] +

実施例67

(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N
- ((R) - 1 - (6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0276] [化220]



実施例1と同様の手法に従い、参考例48-2で合成した(R) - 1 - (6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(18mg, 0.07mmol)及び(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(14mg, 0.07mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 21mg, 65%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.6-1.8 (m, 2H) , 1.9-2.1 (m, 1H) , 2.2-2.4 (m, 2H) , 2.6-2.7 (m, 1H) , 3.2-3.5 (m, 3H) , 3.57 (dd, 1H, J=6, 10Hz) , 3.96 (s, 3H) , 4.6-4.8 (m, 1H) , 6.1-6.3 (m, 1H) , 7.14 (d, 1H, J=3Hz) , 7.2-7.3 (m, 2H) , 7.3-7.7 (m, 2H) , 7.65 (d, 1H, J=3Hz) , 9.39 (b r s, 1H) .

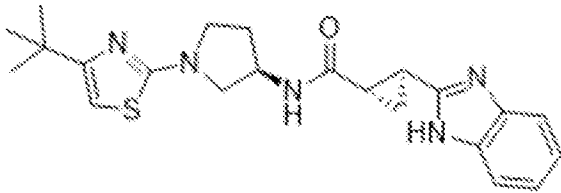
MS : 444. 17 [M-H] -

実施例68

(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N

– ((R)–1–(4–(tert–ブチル)チアゾール–2–イル)ピロリジン–3–イル)シクロプロパン–1–カルボキシアミド

[0277] [化221]



実施例1と同様の手法に従い、参考例49–2で合成した((R)–1–(4–(tert–ブチル)チアゾール–2–イル)ピロリジン–3–アミン(22mg, 0.10mmol)及び(1S, 2S)–2–(1H–ベンゾ[d]イミダゾール–2–イル)シクロプロパン–1–カルボン酸(20mg, 0.10mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 23mg, 57%)を得た。

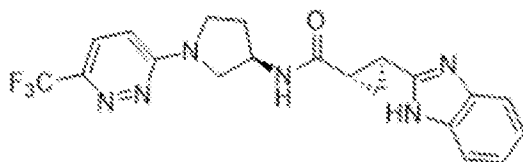
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.27$ (s, 9H), 1.6–1.8 (m, 2H), 2.0–2.2 (m, 1H), 2.2–2.5 (m, 2H), 2.5–2.7 (m, 1H), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.41 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.77 (dd, 1H, $J = 6, 11$ Hz), 4.5–4.7 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.1–6.3 (m, 1H), 7.1–7.3 (m, 2H), 7.3–7.7 (m, 2H), 9.68 (br s, 1H).

MS : 410.21 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例69

((1S, 2S)–2–(1H–ベンゾ[d]イミダゾール–2–イル)–N–((R)–1–(6–(トリフルオロメチル)ピリダジン–3–イル)ピロリジン–3–イル)シクロプロパン–1–カルボキシアミド

[0278] [化222]



実施例3と同様の手法に従い、参考例50で合成した(R) - (1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(90mg, 0.271mmol)から(R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル)ピロリジン-3-アミンの粗体(91mg)を合成し、(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(110mg, 0.542mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 67mg, 60%)を得た。

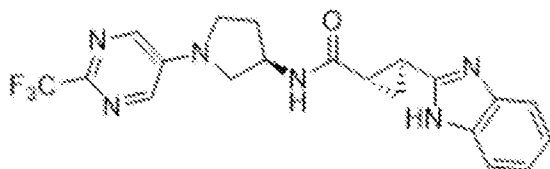
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 1.4 - 1.5 (m, 2H), 1.9 - 2.0 (m, 1H), 2.1 - 2.3 (m, 2H), 2.4 - 2.5 (m, 1H), 3.3 - 3.4 (m, 2H), 3.5 - 3.8 (m, 2H), 4.4 - 4.5 (m, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.10 (dd, 2H, J = 2, 6 Hz), 7.44 (br s, 2H), 7.77 (d, 1H, J = 10 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 7 Hz), 12.4 (br s, 1H).

MS : 417.20 [M+H] $^+$

実施例70

(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0279] [化223]



実施例3と同様の手法に従い、参考例51で合成した(R) - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(129mg, 0.388mmol)から(R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ピロリジン

−3−アミンの粗体（101 mg）を合成し、（1S, 2S）−2−（1H−ベンゾ[d]イミダゾール−2−イル）シクロプロパン−1−カルボン酸（157 mg, 0.776 mmol）を用いて表題化合物（白色粉末, 145 mg, 90%）を得た。

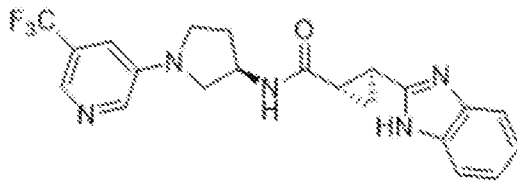
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ = 1.4–1.5 (m, 2H), 1.9–2.0 (m, 1H), 2.1–2.3 (m, 2H), 2.4–2.5 (m, 1H), 3.26 (dd, 1H, J = 4, 11 Hz), 3.3–3.5 (m, 2H), 3.64 (dd, 1H, J = 6, 11 Hz), 4.4–4.5 (m, 1H), 7.0–7.2 (m, 2H), 7.3–7.5 (m, 2H), 8.25 (s, 2H), 8.64 (d, 1H, J = 7 Hz), 12.4 (br s, 1H).

MS : 415.27 [M−H][−]

実施例 71

（1S, 2S）−2−（1H−ベンゾ[d]イミダゾール−2−イル）−N−（（R）−1−（5−（トリフルオロメチル）ピリジン−3−イル）ピロリジン−3−イル）シクロプロパン−1−カルボキシアミド

[0280] [化224]



実施例 3 と同様の手法に従い、参考例 1−1 で合成した（R）−（1−（5−（トリフルオロメチル）ピリジン−3−イル）ピロリジン−3−イル）カルバミン酸 tert−ブチル（102 mg, 0.308 mmol）から（R）−1−（5−（トリフルオロメチル）ピリジン−3−イル）ピロリジン−3−アミンの粗体（79 mg）を合成し、（1S, 2S）−2−（1H−ベンゾ[d]イミダゾール−2−イル）シクロプロパン−1−カルボン酸（125 mg, 0.616 mmol）を用いて表題化合物（白色粉末, 73 mg, 57%）を得た。

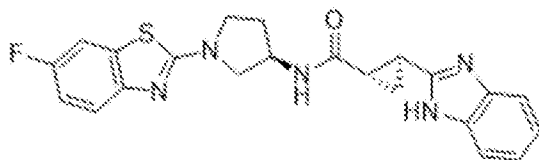
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.5 - 1.8$ (m, 3H), 2.0 - 2.1 (m, 1H), 2.3 - 2.4 (m, 2H), 2.6 - 2.7 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.3 - 3.6 (m, 2H), 3.67 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.6 - 4.8 (m, 1H), 6.66 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.92 (s, 1H), 7.1 - 7.3 (m, 2H), 7.49 (br s, 2H), 8.09 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.20 (s, 1H).

MS : 416.18 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 72

(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (6-フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド

[0281] [化225]



実施例 3 と同様の手法に従い、参考例 52 で合成した (R) - (1 - (6-フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert-ブチル (85 mg, 0.253 mmol) から (R) - 1 - (6-フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - アミンの粗体 (93 mg) を合成し、(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (90 mg, 0.380 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 50 mg, 47%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : $\delta = 1.4 - 1.5$ (m, 2H), 1.9 - 2.0 (m, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 2H), 2.4 - 2.5 (m, 1H), 3.3 - 3.4 (m, 1H), 3.5 - 3.7 (m, 2H), 3.73 (dd, 1H, $J = 6, 11$ Hz), 4.4 - 4.5

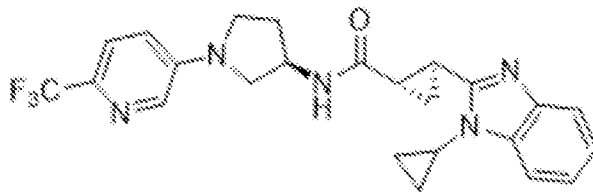
(m, 1H), 7.0–7.2 (m, 3H), 7.3–7.5 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H, J=3, 9 Hz), 8.70 (d, 1H, J=6 Hz), 12.4 (br s, 1H).

MS: 422.14 [M+H]⁺

実施例 73

(1S, 2S)–2–(1–シクロプロピル–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–2–イル)–N–((R)–1–(6–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピロリジン–3–イル)シクロプロパン–1–カルボキシアミド

[0282] [化226]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 32–2 で合成した (R)–1–(6–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピロリジン–3–アミン (21 mg, 0.090 mmol) 及び参考例 54–2 で合成した (1S, 2S)–2–(1–シクロプロピル–1H–ベンゾ[d]イミダゾール–2–イル)シクロプロパン–1–カルボン酸 (33 mg, 0.135 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 15 mg, 35%) を得た。

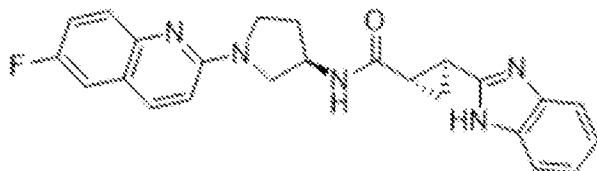
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ = 1.0–1.2 (m, 2H), 1.2–1.4 (m, 2H), 1.6–1.7 (m, 2H), 2.0–2.3 (m, 2H), 2.3–2.5 (m, 1H), 2.8–3.0 (m, 1H), 3.3–3.6 (m, 4H), 3.71 (dd, 1H, J=6, 11 Hz), 4.5–4.7 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H, J=3, 9 Hz), 7.1–7.3 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, J=7 Hz), 7.5–7.6 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, J=3 Hz). 1H 分観測できず

MS: 456.20 [M+H]⁺

実施例 74

(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N -
 - ((R) - 1 - (6-フルオロキノリン-2-イル) ピロリジン-3-イル)
 シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0283] [化227]



実施例 3 と同様の手法に従い、参考例 53 で合成した (R) - (1 - (6-フルオロキノリン-2-イル) ピロリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (39 mg, 0.118 mmol) から (R) - 1 - (6-フルオロキノリン-2-イル) ピロリジン-3-アミンの粗体 (81 mg) を合成し、(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸 (42 mg, 0.177 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色粉末, 10 mg, 21%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ = 1.4 - 1.5 (m, 2H), 1.8 - 2.0 (m, 1H), 2.1 - 2.5 (m, 3H), 3.4 - 3.5 (m, 1H), 3.5 - 3.7 (m, 2H), 3.76 (dd, 1H, J = 6, 11 Hz), 4.3 - 4.5 (m, 1H), 6.95 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.0 - 7.2 (m, 2H), 7.3 - 7.6 (m, 5H), 8.01 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.64 (d, 1H, J = 7 Hz), 12.4 (br s, 1H).

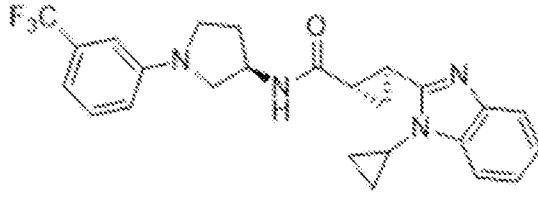
MS : 416.18 [M+H] $^+$

実施例 75

(1S, 2S) - 2 - (1-シクロプロピル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (3-(トリフルオロメチル)フェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0284]

[化228]



実施例3と同様の手法に従い、参考例77で合成した(R) - (1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(105 mg, 0.319 mmol)から(R) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-アミンの粗体(99 mg)を合成し、参考例54-2で合成した(1S, 2S) - 2 - (1-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(52 mg, 0.213 mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 27 mg, 28%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ = 0.9 - 1.3 (m, 4H), 1.4 - 1.6 (m, 2H), 1.9 - 2.0 (m, 1H), 2.1 - 2.3 (m, 2H), 2.6 - 2.8 (m, 1H), 3.1 - 3.2 (m, 1H), 3.3 - 3.5 (m, 3H), 3.56 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 4.4 - 4.5 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.1 - 7.3 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7 Hz), 8.62 (d, 1H, 7 Hz).

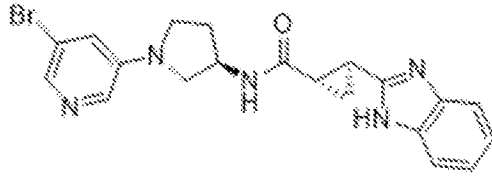
MS : 455.20 [M+H] $^+$

実施例76

(1S, 2S) - 2 - (1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0285]

[化229]



実施例3と同様の手法に従い、参考例55で合成した(R)-(1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(71mg, 0.209mmol)から(R)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミンの粗体(138mg)を合成し、(1S,2S)-2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸(63mg, 0.314mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 56mg, 62%)を得た。

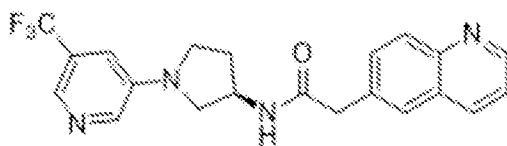
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 1.4-1.5 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.1-2.5 (m, 3H), 3.14 (dd, 1H, $J=4, 10\text{Hz}$), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H, $J=6, 10\text{Hz}$), 4.3-4.5 (m, 1H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.89 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 8.60 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 12.4 (br s, 1H).

MS : 426.09 [M+H] $^+$

実施例77

(R)-2-(キノリン-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0286] [化230]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(5

0 mg, 0.216 mmol) 及び6-キノリン酢酸 (49 mg, 0.259 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色アモルファス, 88 mg, 100%) を得た。

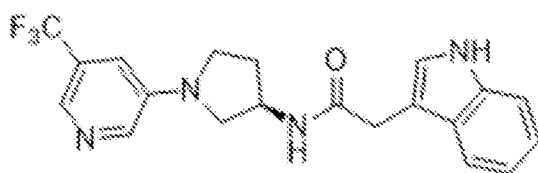
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.9–2.1 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.2–3.4 (m, 2H), 3.57 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 3.78 (s, 2H), 4.6–4.7 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 4, 8 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.0–8.1 (m, 3H), 8.86 (d, 1H, J = 3 Hz).

MS : 401.19 [M+H]⁺

実施例 78

(R)-2-(1H-インドール-3-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0287] [化231]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1–2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (50 mg, 0.216 mmol) 及び3-インドール酢酸 (45 mg, 0.259 mmol) を用いて表題化合物 (白色アモルファス, 87 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.7–1.9 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.1–3.4 (m, 2H), 3.59 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 3.76 (s, 2H), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.79 (

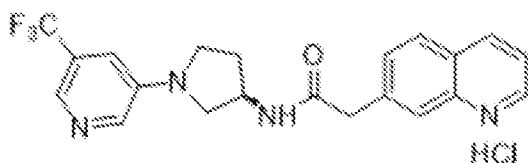
d, 1 H, J = 6 Hz), 6.82 (s, 1 H), 7.0–7.3 (m, 3 H), 7.39 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.49 (d, 1 H, J = 7 Hz), 8.00 (d, 1 H, J = 3 Hz), 8.18 (s, 2 H).

MS: 389.19 [M+H]⁺

実施例 79

(R)-2-(キノリン-7-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド塩酸塩

[0288] [化232]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (99 mg, 0.427 mmol) 及び 7-キノリン酢酸 (80 mg, 0.427 mmol) を用いて (R)-2-(キノリン-7-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド (無色油状物, 56 mg) を得た。得られた (R)-2-(キノリン-7-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド (56 mg) を酢酸エチル (2 mL) に溶解し、2 M 塩化水素の酢酸エチル溶液 (2 mL) を加えてしばらく攪拌した後、減圧下溶媒を留去し表題化合物 (黄色粉末, 52 mg, 28%) を得た。

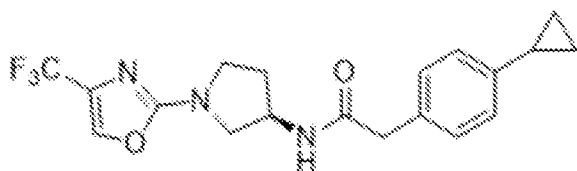
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.9–2.1 (m, 1 H), 2.1–2.3 (m, 1 H), 3.2–3.9 (m, 6 H), 4.4–4.5 (m, 1 H), 7.2–7.3 (m, 1 H), 7.84 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.9–8.1 (m, 1 H), 8.1–8.3 (m, 4 H), 8.7–8.8 (m, 1 H), 9.0–9.1 (m, 1 H), 9.24 (d, 1 H, J = 4 Hz). 1 H 分観測できず

MS : 401.16 [M+H]⁺

実施例 80

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)オキサゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0289] [化233]



実施例 27 と同様の手法に従い、参考例 33-2 で合成した 2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸 (43 mg, 0.176 mmol) 及び 2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール (38 mg, 0.176 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 61 mg, 92%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 0.6-0.8 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.28 (dd, 1H, J=5, 11 Hz), 3.4-3.6 (m, 4H), 3.77 (dd, 1H, J=6, 11 Hz), 4.5-4.6 (m, 1H), 5.44 (d, 1H, J=7 Hz), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.49 (dd, 1H, J=1, 3 Hz).

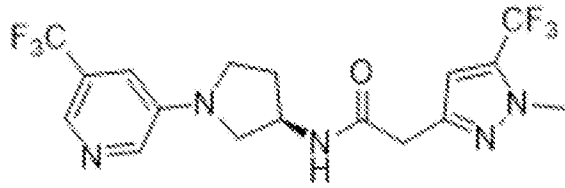
MS : 402.12 [M+Na]⁺

実施例 81

(R)-2-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0290]

[化234]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (35 mg, 0.151 mmol) 及び 2-(1-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)酢酸 (33 mg, 0.159 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 62 mg, 98%) を得た。

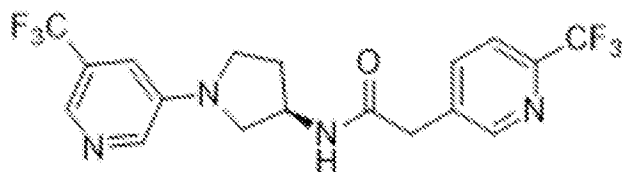
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 2.0-2.1 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.3-3.6 (m, 4H), 3.68 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 3.91 (s, 3H), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 6 Hz), 6.94 (t, 1H, J = 2 Hz), 8.12 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 1 Hz).

MS : 444.09 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

実施例 82

(R)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0291] [化235]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (2

0 mg, 0.0865 mmol) 及び 2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)酢酸 (20 mg, 0.0952 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 27 mg, 74%) を得た。

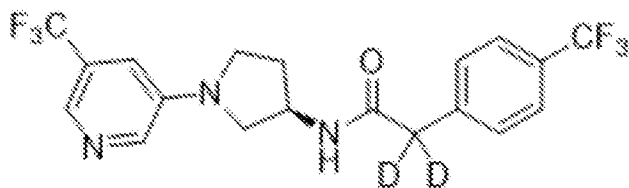
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 2.0-2.1$ (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.67 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.02 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.92 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.90 (dd, 1H, $J = 1, 8$ Hz), 8.08 (d, 1H, 3Hz), 8.20 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, $J = 2$ Hz)

MS : 419.09 [M+H]⁺

実施例 83

(R)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド-2, 2-d₂

[0292] [化236]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (34 mg, 0.145 mmol) 及び参考例 56 で合成した 2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸-2, 2-d₂ (30 mg, 0.145 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 34 mg, 57%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.9-2.1$ (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H, $J = 5, 10$ Hz), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.67 (dd, 1H, $J = 6, 10$

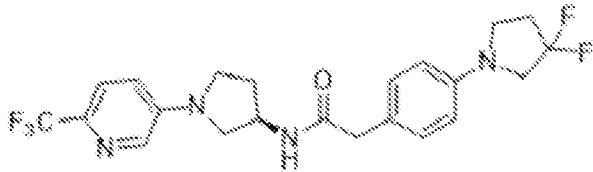
H z), 4.6–4.7 (m, 1H), 5.62 (d, 1H, J=6 Hz), 6.9–7.0 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, J=8 Hz), 7.61 (d, 2H, J=8 Hz), 8.10 (d, 1H, J=3 Hz), 8.21 (s, 1H).

MS: 420.10 [M+H]⁺

実施例84

(R)-2-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)フェニル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0293] [化237]



実施例9と同様の手法に従い、参考例57で合成した(R)-2-(4-ブロモフェニル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(88mg, 0.205mmol)及び3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩(35mg, 0.247mmol)を用いて表題化合物(淡黄色粉末, 22mg, 24%)を得た。

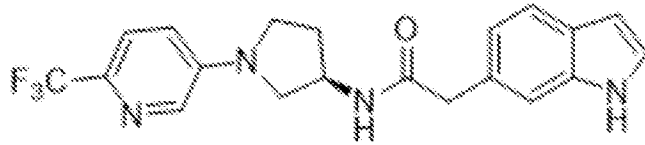
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ=1.8–2.0 (m, 1H), 2.2–2.6 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J=5, 10 Hz), 3.38 (t, 2H, J=7 Hz), 3.4–3.6 (m, 4H), 3.6–3.7 (m, 3H), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.49 (d, 1H, J=7 Hz), 6.4–6.6 (m, 2H), 6.79 (dd, 1H, J=3, 8 Hz), 7.0–7.2 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J=9 Hz), 7.97 (d, 1H, J=3 Hz).

MS: 477.12 [M+Na]⁺

実施例85

(R)-2-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-(6-(トリフ

ルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド
 [0294] [化238]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 3 2-2 で合成した (R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (25 mg, 0.108 mmol) 及び 2-(1H-インドール-6-イル)酢酸 (23 mg, 0.130 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色アモルフラス, 35 mg, 84%) を得た。

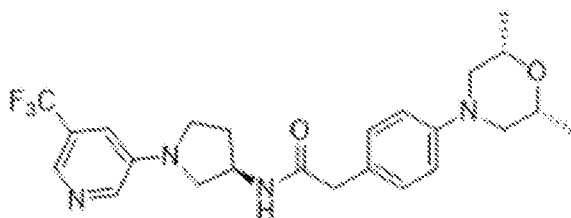
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8-1.9$ (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, $J = 5, 10$ Hz), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 3.70 (s, 2H), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.45 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.5-6.6 (m, 1H), 6.75 (dd, 1H, $J = 3, 8$ Hz), 6.96 (dd, 1H, $J = 1, 8$ Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.17 (br s, 1H).

MS : 389.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 86

2-(4-((2R, 6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)フェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0295] [化239]



実施例9と同様の手法に従い、実施例171で合成した(R)-2-(4-ブロモフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(50mg, 0.117mmol)及びシス-2,6-ジメチルモルホリン(16mg, 0.140mmol)を用いて表題化合物(白色粉末, 12mg, 22%)を得た。

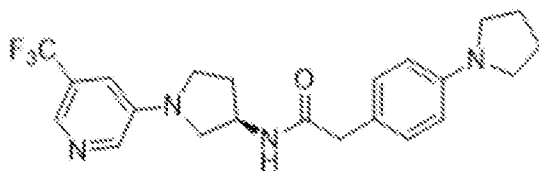
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.26 (d, 6H, J = 6Hz), 1.8–2.0 (m, 1H), 2.2–2.5 (m, 3H), 3.11 (dd, 1H, J = 5, 10Hz), 3.37 (t, 2H, J = 7Hz), 3.4–3.5 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H, J = 6, 10Hz), 3.7–3.9 (m, 2H), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.52 (d, 1H, J = 7Hz), 6.8–7.0 (m, 3H), 7.12 (d, 2H, J = 9Hz), 8.07 (d, 1H, J = 3Hz), 8.20 (s, 1H).

MS : 463.18 [M+H]⁺

実施例87

(R)-2-(4-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0296] [化240]



実施例9と同様の手法に従い、実施例171で合成した(R)-2-(4-ブロモフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(50mg, 0.117mmol)及びピロリジン(12 μ L, 0.140mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 8mg, 16%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.8–2.1 (m, 5H)

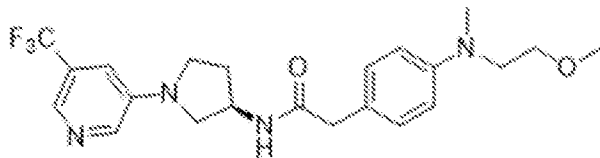
), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J=5, 10 Hz), 3.2–3.3 (m, 4H), 3.35 (t, 2H, J=7 Hz), 3.49 (s, 2H), 3.64 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.55 (d, 1H, J=7 Hz), 6.52 (d, 2H, J=9 Hz), 6.8–6.9 (m, 1H), 7.05 (d, 2H, J=9 Hz), 8.06 (d, 1H, J=3 Hz), 8.19 (s, 1H).

MS: 419.17 [M+H]⁺

実施例 88

(R)-2-(4-((2-メトキシエチル)メチル)アミノ)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0297] [化241]



実施例 9 と同様の手法に従い、実施例 171 で合成した (R)-2-(4-ブロモフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド (50 mg, 0.117 mmol) 及び N-(2-メトキシエチル)メチルアミン (15 μ L, 0.140 mmol) を用いて表題化合物 (白色アモルファス, 2.5 mg, 5%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.8–2.0 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H, J=5, 10 Hz), 3.3–3.4 (m, 5H), 3.4–3.6 (m, 6H), 3.65 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.54 (d, 1H, J=7 Hz), 6.69 (d, 2H, J=9 Hz), 6.8–7.0 (m, 1H), 7.06 (d, 2H, J

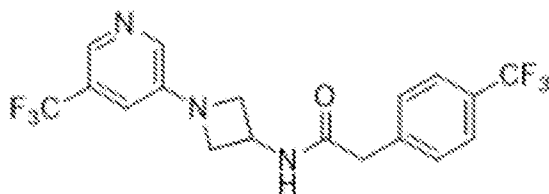
= 9 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.20 (s, 1H).

MS: 437.17 [M+H]⁺

実施例 89

2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)アセトアミド

[0298] [化242]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 58-2 で合成した 1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン (15 mg, 0.06691 mmol) 及び 4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (17 mg, 0.0829 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 22 mg, 80%) を得た。

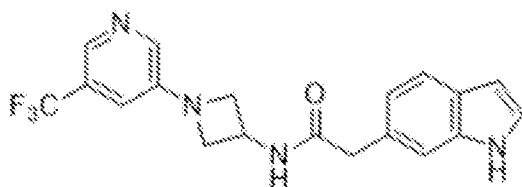
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 3.56 (s, 2H), 3.77 (dd, 2H, J = 5, 8 Hz), 4.26 (t, 2H, J = 8 Hz), 4.5-4.7 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.49 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.11 (t, 1H, J = 2 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, J = 7 Hz).

MS: 404.06 [M+H]⁺

実施例 90

2-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)アセトアミド

[0299] [化243]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 58-2 で合成した 1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン (15 mg, 0.0691 mmol) 及び 2-(1H-インドール-6-イル)酢酸 (15 mg, 0.0829 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 20 mg, 75%) を得た。

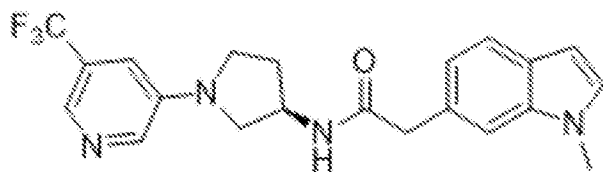
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ = 3.48 (s, 2H), 3.76 (dd, 2H, J = 6, 8 Hz), 4.25 (t, 2H, J = 8 Hz), 4.5-4.7 (m, 1H), 6.37 (t, 1H, J = 2 Hz), 6.90 (dd, 1H, J = 1, 8 Hz), 7.13 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.44 (t, 1H, J = 8 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, J = 7 Hz), 11.0 (s, 1H).

MS : 375.09 [M+H] $^+$

実施例 91

(R)-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0300] [化244]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (12 mg, 0.0529 mmol) 及び 2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)酢酸 (10 mg, 0.0529 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 14 mg, 63%) を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) : δ = 1.8-1.9 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H, J = 5, 10H

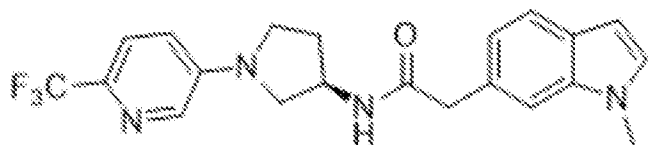
z), 3. 2–3. 4 (m, 2H), 3. 64 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 3. 73 (s, 2H), 3. 77 (s, 3H), 4. 5–4. 7 (m, 1H), 5. 57 (d, 1H, J=7 Hz), 6. 48 (d, 1H, J=2 Hz), 6. 8–6. 9 (m, 1H), 6. 95 (dd, 1H, J=1, 8 Hz), 7. 07 (d, 1H, J=3 Hz), 7. 19 (s, 1H), 7. 60 (d, 1H, J=8 Hz), 8. 05 (d, 1H, J=3 Hz), 8. 19 (s, 1H).

MS: 403. 11 [M+H]⁺

実施例92

(R)-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0301] [化245]



実施例1と同様の手法に従い、参考例32-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(12mg, 0.0529mmol)及び2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)酢酸(10mg, 0.0529mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 9mg, 41%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ=1. 8–1. 9 (m, 1H), 2. 2–2. 4 (m, 1H), 3. 09 (dd, 1H, J=5, 10 Hz), 3. 2–3. 4 (m, 2H), 3. 65 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 3. 73 (s, 2H), 3. 76 (s, 3H), 4. 5–4. 7 (m, 1H), 5. 56 (d, 1H, J=7 Hz), 6. 48 (d, 1H, J=3 Hz), 6. 75 (dd, 1H, J=3, 9 Hz), 6. 94 (dd, 1H, J=1, 8 Hz), 7. 07 (d, 1H, J=3 Hz), 7. 19 (

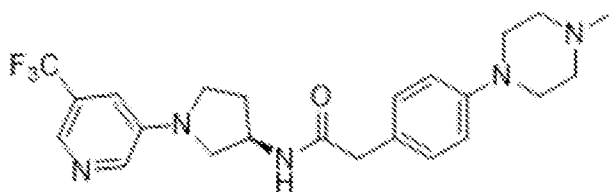
s, 1 H), 7.45 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7.59 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.93 (d, 1 H, J = 3 Hz).

MS: 403.11 [M+H]⁺

実施例 93

(R)-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0302] [化246]



2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)酢酸エチル (95 mg, 0.362 mmol) をメタノール (2 mL) 及び水 (2 mL) に溶解し、水酸化リチウム水和物 (46 mg, 1.09 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで洗浄した後、水層に 6 M 塩酸 (190 μL) を加え、再度酢酸エチルで洗浄した。水層を減圧下留去し 2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)酢酸の粗体 (無色油状物、192 mg) を得た。得られた 2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)酢酸の粗体 (96 mg) 及び参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (38 mg, 0.163 mmol) をメタノール (1.5 mL) に溶解した後、DMT-MM (90 mg, 0.326 mmol) 及び DIPEA (166 μL, 0.978 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン: 酢酸エチル) (濃度勾配: 50-100%) により精製し表題化合物 (白色粉末、51 mg, 69%) を得た。

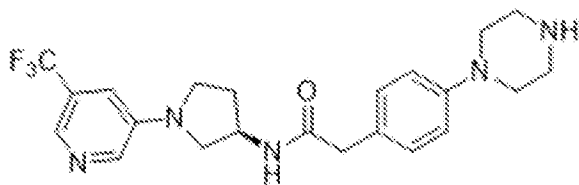
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.8 - 2.0$ (m, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 4H), 2.58 (t, 4H, $J = 5\text{ Hz}$), 3.11 (dd, 1H, $J = 5, 10\text{ Hz}$), 3.21 (t, 4H, $J = 5\text{ Hz}$), 3.37 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 3.51 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{ Hz}$), 4.5 - 4.7 (m, 1H), 5.52 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 6.8 - 7.0 (m, 3H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 8.20 (s, 1H).

MS : 448.17 [M+H]⁺

実施例94

(R) - 2 - (4 - (ピペラジン-1-イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド

[0303] [化247]



実施例33と同様の手法に従い、参考例59で合成した(R) - 4 - (4 - (2 - オキソ - 2 - ((1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) エチル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジル (176 mg, 0.310 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 122 mg, 91%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.8 - 2.0$ (m, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 3.0 - 3.2 (m, 9H), 3.37 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 3.51 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{ Hz}$), 4.5 - 4.7 (m, 1H), 5.51 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 6.8 - 7.0 (m, 3H), 7.1 - 7.2 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 8.20 (s, 1H). ^1H 分観

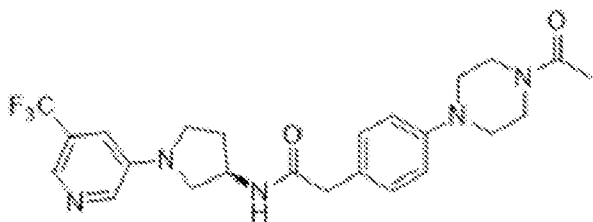
測できず

MS : 434.15 [M+Na]⁺

実施例95

(R)-2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0304] [化248]



実施例94で合成した(R)-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(45mg, 0.104mmol)及びトリエチルアミン(36 μ L, 0.104mmol)をクロロホルム(2mL)に溶解した後、氷冷下で無水酢酸(12 μ L, 0.125mmol)を加えて室温で攪拌した。18時間後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル)(濃度勾配:90-100%)により精製し表題化合物(白色粉末, 43mg, 86%)を得た。

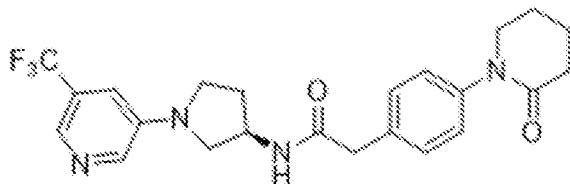
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.8-2.0 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 5H), 3.38 (t, 2H, J=7Hz), 3.51 (s, 2H), 3.6-3.7 (m, 3H), 3.77 (t, 2H, J=5Hz), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.52 (d, 1H, J=7Hz), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.1-7.2 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, J=3Hz), 8.20 (s, 1H).

MS : 498.14 [M+Na]⁺

実施例 96

(R) - 2 - (4 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0305] [化249]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1 - 2 で合成した (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン (50 mg, 0.215 mmol) 及び 2 - (4 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) フェニル) 酢酸 (55 mg, 0.236 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 45 mg, 47%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8 - 2.1$ (m, 5H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 2.53 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 3.18 (dd, 1H, $J = 5, 10$ Hz), 3.3 - 3.7 (m, 7H), 4.5 - 4.7 (m, 1H), 5.88 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.8 - 7.0 (m, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 4H), 8.08 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.20 (s, 1H).

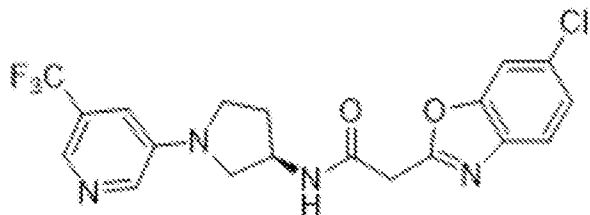
MS : 469.11 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 97

(R) - 2 - (6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0306]

[化250]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1 - 2 で合成した (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン (44 mg, 0.189 mmol) 及び 2 - (6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) 酢酸 (40 mg, 0.189 mmol) を用いて表題化合物 (黄色粉末, 57 mg, 71%) を得た。

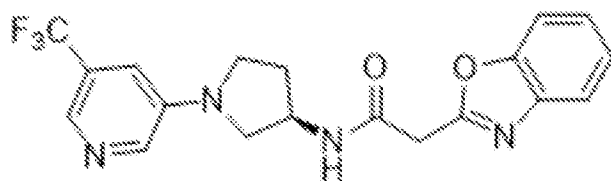
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 2.1 - 2.2 (m, 1H), 2.3 - 2.5 (m, 1H), 3.33 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.4 - 3.6 (m, 2H), 3.73 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 3.69 (s, 2H), 4.6 - 4.8 (m, 1H), 6.9 - 7.0 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H, J = 2, 9 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.99 (d, 1H, J = 6 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.22 (s, 1H).

MS : 425.06 [M+H]⁺

実施例 98

(R) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0307] [化251]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1 - 2 で合成した (R) - 1 - (5 -

(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (40 mg, 0.173 mmol) 及び 2-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)酢酸ナトリウム-水和物 (41 mg, 0.190 mmol) を用いて表題化合物 (黄色粉末, 51 mg, 76%) を得た。

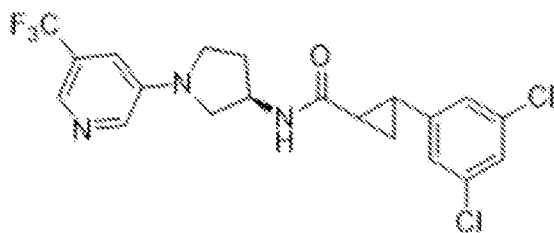
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 2.1–2.2 (m, 1H), 2.3–2.5 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.73 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 3.97 (s, 2H), 4.6–4.8 (m, 1H), 6.9–7.0 (m, 1H), 7.3–7.4 (m, 2H), 7.5–7.6 (m, 1H), 7.6–7.7 (m, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.21 (s, 2H).

MS : 391.10 [M+H]⁺

実施例 99

トランス-2-(3,5-ジクロロフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0308] [化252]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1–2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (30 mg, 0.130 mmol) 及び トランス-2-(3,5-ジクロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (33 mg, 0.143 mmol) を用いて表題化合物のジアステレオマー A (TLC (酢酸エチル) において上のスポット, 白色粉末, 25 mg, 42%) 及びジアステレオマー B (TLC (酢酸エチル) において下のスポット, 白色粉末, 19 mg, 32%)

を得た。

ジアステレオマーA

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.2 - 1.3$ (m, 1H), 1.5 - 1.7 (m, 2H), 2.0 - 2.2 (m, 1H), 2.3 - 2.6 (m, 2H), 3.28 (dd, 1H, $J = 4, 10\text{Hz}$), 3.4 - 3.6 (m, 2H), 3.69 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{Hz}$), 4.6 - 4.8 (m, 1H), 5.87 (d, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 6.9 - 7.0 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 8.13 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$), 8.22 (s, 1H).

MS : 444.02 [M+H]⁺

ジアステレオマーB

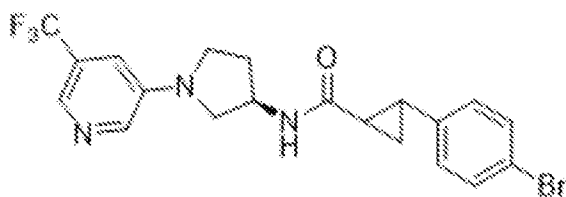
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.2 - 1.3$ (m, 1H), 1.5 - 1.7 (m, 2H), 2.0 - 2.2 (m, 1H), 2.3 - 2.5 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H, $J = 4, 10\text{Hz}$), 3.4 - 3.6 (m, 2H), 3.68 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{Hz}$), 4.6 - 4.8 (m, 1H), 5.88 (d, 1H, $J = 7\text{Hz}$), 6.9 - 7.0 (m, 3H), 7.18 (t, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 8.12 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$), 8.21 (s, 1H).

MS : 444.01 [M+H]⁺

実施例100

トランス-2-(4-ブロモフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0309] [化253]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した (R)-1-(5-

(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (30 mg, 0.130 mmol) 及びトランス-2-(4-ブロモフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (34 mg, 0.143 mmol) を用いて表題化合物のジアステレオマーA (TLC (酢酸エチル)において上のスポット, 白色粉末, 26 mg, 43%) 及びジアステレオマーB (TLC (酢酸エチル)において下のスポット, 白色粉末, 23 mg, 39%) を得た。

ジアステレオマーA

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.2-1.3$ (m, 1H), $1.5-1.7$ (m, 2H), $2.0-2.2$ (m, 1H), $2.3-2.6$ (m, 2H), 3.27 (dd, 1H, $J = 5, 10$ Hz), $3.4-3.6$ (m, 2H), 3.69 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), $4.6-4.8$ (m, 1H), 5.80 (d, 1H, $J = 7$ Hz), $6.9-7.0$ (m, 3H), $7.3-7.5$ (m, 2H), 8.13 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.22 (s, 1H).

MS : 454.00 [M+H]⁺

ジアステレオマーB

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.2-1.3$ (m, 1H), $1.5-1.7$ (m, 2H), $2.0-2.2$ (m, 1H), $2.3-2.6$ (m, 2H), 3.26 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), $3.4-3.6$ (m, 2H), 3.68 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), $4.6-4.8$ (m, 1H), 5.84 (d, 1H, $J = 7$ Hz), $6.9-7.0$ (m, 3H), $7.3-7.4$ (m, 2H), 8.12 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.21 (s, 1H).

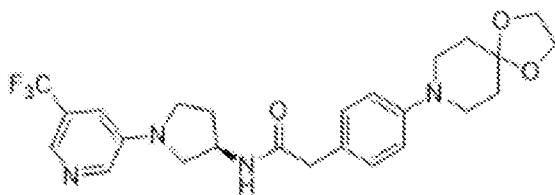
MS : 454.01 [M+H]⁺

実施例101

(R)-2-(4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジ

ン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0310] [化254]



参考例60で合成した2-(4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェニル)酢酸エチル(16mg, 0.0524mmol)をメタノール(1mL)及び水(1mL)に溶解し、水酸化リチウム-水和物(7mg, 0.176mmol)を加えて室温で終夜撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで洗浄した後、水層に2M塩酸(88 μ L)を加えて中和し、クロロホルム及びメタノールの混液で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去し2-(4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェニル)酢酸の粗体(白色粉末、28mg)を得た。実施例1と同様の手法に従い、得られた2-(4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)フェニル)酢酸の粗体(28mg)及び参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(28mg, 0.0524mmol)を用いて表題化合物(白色粉末、18mg, 70%)を得た。

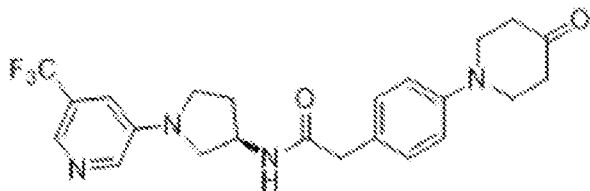
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.8-2.0 (m, 5H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H, J = 5, 10Hz), 3.3-3.4 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H, J = 6, 10Hz), 4.00 (s, 4H), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.50 (d, 1H, J = 7Hz), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.0-7.2 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, J = 3Hz), 8.20 (s, 1H) .

MS : 491.18 [M+H] $^+$

実施例102

(R) - 2 - (4 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0311] [化255]



実施例101で合成した(R) - 2 - (4 - (1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド (17 mg, 0.032 mmol) をエタノール (1.0 mL) に溶解し、2 N 塩酸 (1.0 mL) を加えて窒素雰囲気下、終夜加熱還流した。室温まで放冷した反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール) (濃度勾配 : 0 - 5%) により精製し表題化合物 (白色粉末, 2 mg, 14%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8 - 2.0$ (m, 1H), 2.3 - 2.4 (m, 1H), 2.56 (t, 4H, 6 Hz), 3.14 (dd, 1H, $J = 5, 10$ Hz), 3.3 - 3.5 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.60 (t, 4H, $J = 6$ Hz), 3.66 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.5 - 4.7 (m, 1H), 5.52 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6.8 - 7.0 (m, 3H), 7.16 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.21 (s, 1H).

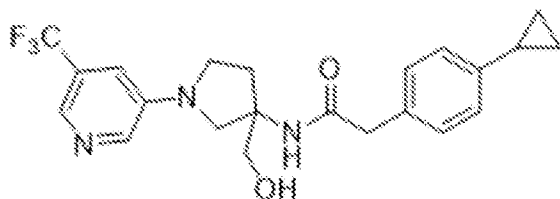
MS : 469.13 [M + Na]⁺

実施例103

2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (ヒドロキシメチル) -

1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0312] [化256]



参考例 6 1 - 2 で合成した (3 - アミノ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) メタノール (51 mg, 0.195 mmol) 及び参考例 3 3 - 2 で合成した 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) 酢酸 (34 mg, 0.195 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解した後、DMT-MM (81 mg, 0.293 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール) (濃度勾配 : 0 - 5%) により精製し表題化合物 (白色粉末, 50 mg, 61%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 0.6 - 0.7 (m, 2H), 0.9 - 1.0 (m, 2H), 1.8 - 1.9 (m, 1H), 2.1 - 2.3 (m, 2H), 3.2 - 3.5 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.59 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 3.82 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 4.03 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 5.62 (s, 1H), 6.8 - 7.1 (m, 5H), 8.06 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.22 (s, 1H).

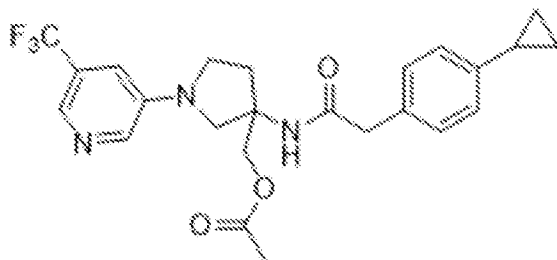
MS : 420.14 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 104

酢酸 (3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル)

メチル

[0313] [化257]



実施例95と同様の手法に従い、実施例103で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(3-(ヒドロキシメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(10mg, 0.0238mmol)を用いて表題化合物(無色油状物, 10mg, 91%)を得た。

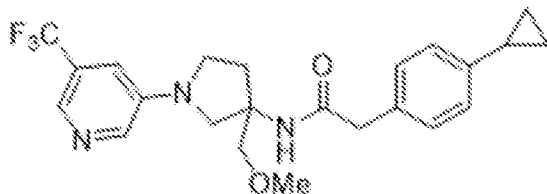
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.1-2.4 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.55 (d, 1H, J=11Hz), 3.63 (d, 1H, J=11Hz), 4.35 (dd, 2H, J=12, 16Hz), 5.49 (s, 1H), 6.8-7.2 (m, 5H), 8.08 (d, 1H, J=2Hz), 8.22 (s, 1H).

MS : 484.14 [M+Na]⁺

実施例105

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(3-(メトキシメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0314] [化258]



実施例103で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(3-(ヒドロキシメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(37mg, 0.0882mmol)をTHF(1mL)に溶解し、氷冷下で60%水素化ナトリウム(4mg, 0.0926mmol)及びヨードメタン(6 μ L, 0.0926mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル)(濃度勾配:60-80%)により精製し表題化合物(白色粉末, 16mg, 42%)を得た。

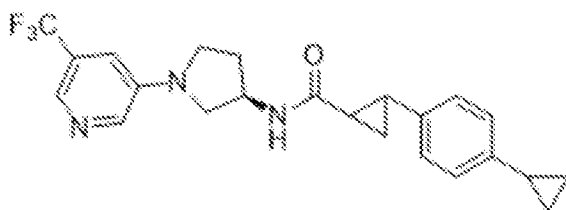
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.1-2.5 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.39 (t, 2H, J=7 Hz), 3.4-3.7 (m, 6H), 5.58 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 1H), 7.03 (d, 2H, J=8 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8 Hz), 8.08 (d, 1H, J=3 Hz), 8.20 (s, 1H).

MS: 434.15 [M+Na]⁺

実施例106

トランス-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0315] [化259]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(62 mg, 0.218 mmol)及びトランス-2-(4-シクロプロピルフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(59 mg, 0.294 mmol)を用いて表題化合物のジアステレオマーA(TLC(酢酸エチル)において上のスポット, 白色粉末, 37 mg, 33%)及びジアステレオマーB(TLC(酢酸エチル)において下のスポット, 白色粉末, 35 mg, 31%)を得た。

ジアステレオマーA

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), $1.2-1.3$ (m, 1H), $1.5-1.7$ (m, 2H), $1.8-1.9$ (m, 1H), $2.0-2.1$ (m, 1H), $2.3-2.5$ (m, 2H), 3.26 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), $3.3-3.6$ (m, 2H), 3.68 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), $4.6-4.8$ (m, 1H), 5.78 (d, 1H, $J = 7$ Hz), $6.9-7.0$ (m, 5H), 8.13 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.21 (s, 1H).

MS : 416.14 [M+H]⁺

ジアステレオマーB

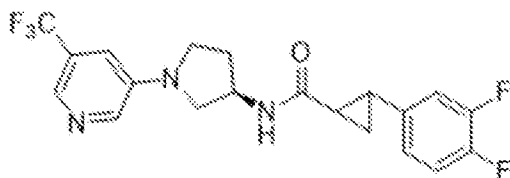
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), $1.2-1.3$ (m, 1H), $1.5-1.7$ (m, 2H), $1.8-1.9$ (m, 1H), $2.0-2.1$ (m, 1H), $2.3-2.5$ (m, 2H), 3.24 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), $3.3-3.6$ (m, 2H), 3.68 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), $4.6-4.8$ (m, 1H), 5.78 (d, 1H, $J = 7$ Hz), $6.9-7.0$ (m, 5H), 8.12 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8.21 (s, 1H).

MS : 416.14 [M+H]⁺

実施例 107

トランス-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド

[0316] [化260]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (62 mg, 0.218 mmol) 及びトランス-2-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (58 mg, 0.294 mmol) を用いて表題化合物のジアステレオマー A (TLC (酢酸エチル) において上のスポット, 白色粉末, 42 mg, 38%) 及びジアステレオマー B (TLC (酢酸エチル) において下のスポット, 白色粉末, 36 mg, 33%) を得た。

ジアステレオマー A

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.1-1.3$ (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.3-2.6 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.69 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.6-4.8 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.8-7.1 (m, 4H), 8.12 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.21 (s, 1H).

MS : 412.10 $[\text{M} + \text{H}]^+$

ジアステレオマー B

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.1-1.3$ (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.3-

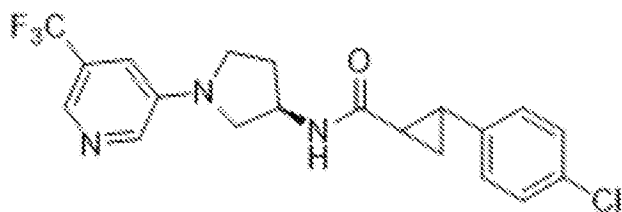
2. 6 (m, 2H), 3. 27 (dd, 1H, J=4, 10Hz), 3. 4-3. 6 (m, 2H), 3. 68 (dd, 1H, J=6, 10Hz), 4. 6-4. 8 (m, 1H), 5. 87 (d, 1H, J=7Hz), 6. 7-7. 1 (m, 4H), 8. 12 (d, 1H, J=2Hz), 8. 21 (s, 1H).

MS : 412. 10 [M+H]⁺

実施例108

トランス-2-(4-クロロフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0317] [化261]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (62 mg, 0. 218 mmol) 及びトランス-2-(4-クロロフェニル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (58 mg, 0. 294 mmol) を用いて表題化合物のジアステレオマーA (TLC (酢酸エチル) において上のスポット, 白色粉末, 39 mg, 35%) 及びジアステレオマーB (TLC (酢酸エチル) において下のスポット, 白色粉末, 33 mg, 30%) を得た。

ジアステレオマーA

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ=1. 2-1. 3 (m, 1H), 1. 5-1. 7 (m, 2H), 2. 0-2. 1 (m, 1H), 2. 3-2. 6 (m, 2H), 3. 27 (dd, 1H, J=4, 10Hz), 3. 3-3. 6 (m, 2H), 3. 68 (dd, 1H, J=6, 10Hz), 4.

6-4.8 (m, 1H), 5.90 (d, 1H, J=7 Hz), 6.9-7.1 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H), 8.12 (d, 1H, J=3 Hz), 8.21 (s, 1H).

MS: 410.07 [M+H]⁺

ジアステレオマーB

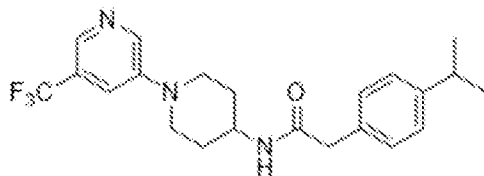
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.2-1.3 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.3-2.6 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H, J=4, 10 Hz), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.68 (dd, 1H, J=6, 10 Hz), 4.6-4.8 (m, 1H), 5.87 (d, 1H, J=7 Hz), 6.9-7.1 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H), 8.11 (d, 1H, J=3 Hz), 8.21 (s, 1H).

MS: 410.07 [M+H]⁺

実施例109

2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

[0318] [化262]



実施例9と同様の手法に従い、参考例62で合成した2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(100 mg, 0.384 mmol)及び3-ブromo-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(104 mg, 0.461 mmol)を用いて表題化合物(淡黄色結晶, 62 mg, 39%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.1-1.5 (m, 8H), 2.02 (d, 2H, J=11 Hz), 2.8-3.1 (m, 3H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.9-4.1 (m, 1H), 5.32 (d

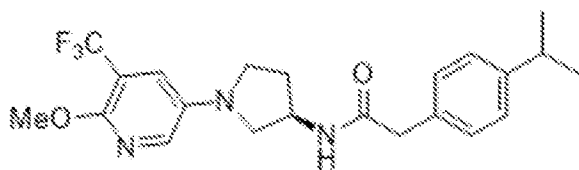
, 1 H, J = 6 Hz), 7. 1 – 7. 3 (m, 5 H), 8. 29 (s, 1 H), 8. 41 (s, 1 H).

MS : 404. 25 [M – H] –

実施例 110

(R) – 2 – (4 – イソプロピルフェニル) – N – (1 – (6 – メトキシ – 5 – (トリフルオロメチル) ピリジン – 3 – イル) ピロリジン – 3 – イル) アセトアミド

[0319] [化263]



実施例 9 と同様の手法に従い、参考例 63 で合成した (R) – 2 – (4 – イソプロピルフェニル) – N – (ピロリジン – 3 – イル) アセトアミド (296 mg, 1. 20 mmol) 及び 5 – ブロモ – 2 – メトキシ – 3 – (トリフルオロメチル) ピリジン (369 mg, 1. 44 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色結晶, 292 mg, 57%) を得た。

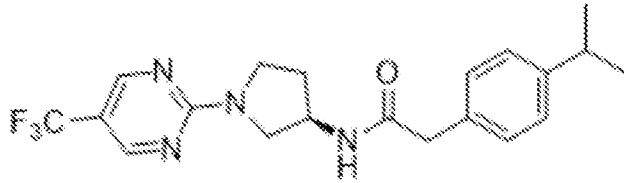
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1. 23 (d, 6 H, J = 7 Hz), 1. 8 – 1. 9 (m, 1 H), 2. 2 – 2. 4 (m, 1 H), 2. 8 – 3. 0 (m, 1 H), 3. 06 (dd, 1 H, J = 5, 10 Hz), 3. 2 – 3. 4 (m, 2 H), 3. 5 – 3. 6 (m, 3 H), 3. 95 (s, 3 H), 4. 5 – 4. 7 (m, 1 H), 5. 53 (d, 1 H, J = 7 Hz), 7. 09 (d, 1 H, J = 3 Hz), 7. 16 (d, 2 H, J = 8 Hz), 7. 20 (d, 2 H, J = 8 Hz), 7. 59 (d, 1 H, J = 3 Hz).

MS : 420. 26 [M – H] –

実施例 111

(R) – 2 – (4 – イソプロピルフェニル) – N – (1 – (5 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 2 – イル) ピロリジン – 3 – イル) アセトアミド

[0320] [化264]



実施例27と同様の手法に従い、参考例63で合成した(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(95mg, 0.386mmol)及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(77mg, 0.424mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 125mg, 82%)を得た。

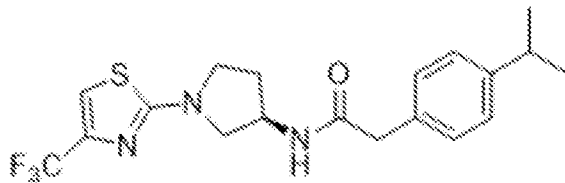
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.23 (d, 6H, J = 7Hz), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H, J = 5, 12Hz), 3.55 (s, 2H), 3.63 (t, 2H, J = 7Hz), 3.88 (dd, 1H, J = 6, 12Hz), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.50 (d, 1H, J = 6Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8Hz), 8.48 (s, 2H).

MS : 391.23 [M-H]⁻

実施例112

(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0321] [化265]



実施例9と同様の手法に従い、参考例63で合成した(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(100mg, 0.406mmol)及び2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)

) チアゾール (113 mg, 0.487 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色結晶, 77 mg, 47%) を得た。

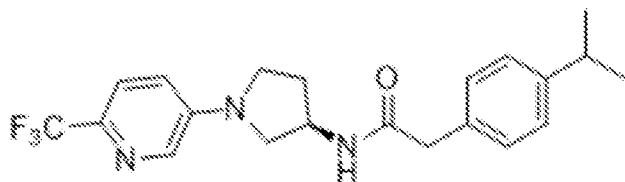
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.24$ (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$), 1.8–2.0 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 2.8–3.0 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H, $J = 5, 11\text{ Hz}$), 3.4–3.6 (m, 4H), 3.75 (dd, 1H, $J = 6, 11\text{ Hz}$), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.52 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 6.92 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.21 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$).

MS : 396.19 [M–H][–]

実施例 113

(R)–2–(4–イソプロピルフェニル)–N–(1–(6–(トリフルオロメチル)ピリジン–3–イル)ピロリジン–3–イル)アセトアミド

[0322] [化266]



実施例 9 と同様の手法に従い、参考例 63 で合成した (R)–2–(4–イソプロピルフェニル)–N–(ピロリジン–3–イル)アセトアミド (100 mg, 0.406 mmol) 及び 5–ブロモ–2–(トリフルオロメチル)ピリジン (110 mg, 0.487 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 93 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.23$ (d, 6H, $J = 7\text{ Hz}$), 1.8–2.0 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 2.8–3.0 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H, $J = 5, 10\text{ Hz}$), 3.38 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 3.55 (s, 2H), 3.66 (dd, 1H, $J = 6, 10\text{ Hz}$), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.57 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$), 6.78 (dd, 1H, $J = 2, 9\text{ Hz}$), 7.

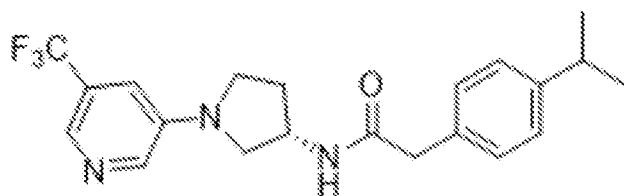
1.6 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 2 Hz).

MS: 390.23 [M-H]⁻

実施例 114

(S)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0323] [化267]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 64-2 で合成した (S)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (99 mg, 0.428 mmol) 及び 2-(4-イソプロピルフェニル)酢酸 (92 mg, 0.514 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 144 mg, 86%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.23 (d, 6H, J = 7 Hz), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H, J = 5, 10 Hz), 3.36 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H, J = 6, 10 Hz), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.61 (d, 1H, J = 6 Hz), 6.89 (s, 1H), 7.16 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.19 (s, 1H).

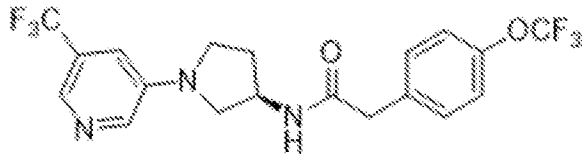
MS: 390.19 [M-H]⁻

実施例 115

(R)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ア

セトアミド

[0324] [化268]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1 - 2 で合成した (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン (10 mg, 0.0432 mmol) 及び 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) 酢酸 (11 mg, 0.0519 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 9 mg, 46%) を得た。

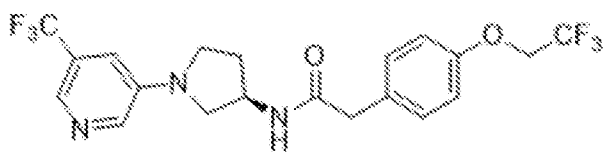
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.9 - 2.1 (m, 1H), 2.3 - 2.4 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.3 - 3.5 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.67 (dd, 1H, J = 7, 10 Hz), 4.6 - 4.7 (m, 1H), 5.65 (d, 1H, J = 5 Hz), 6.91 (s, 1H), 7.1 - 7.4 (m, 4H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H).

MS : 432.14 [M - H]⁻

実施例 116

(R) - 2 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0325] [化269]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1 - 2 で合成した (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン (10 mg, 0.0432 mmol) 及び 2 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオ

ロエトキシ)フェニル)酢酸(12mg, 0.0519mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 21mg, 99%)を得た。

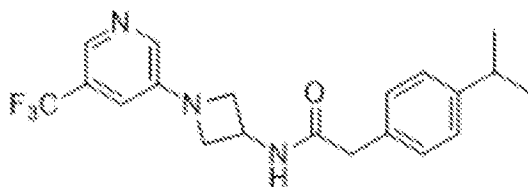
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.8-2.0$ (m, 1H), $2.2-2.4$ (m, 1H), 3.14 (dd, 1H, $J = 5, 10$ Hz), $3.3-3.5$ (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 4.34 (q, 2H, $J = 8$ Hz), $4.5-4.7$ (m, 1H), 5.59 (d, 1H, $J = 6$ Hz), $6.8-7.0$ (m, 3H), 7.21 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 8.20 (s, 1H).

MS : 446.14 [M-H]⁻

実施例117

2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)アセトアミド

[0326] [化270]



実施例36と同様の手法に従い、参考例65で合成した3-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(964mg, 2.90mmol)からN-(アゼチジン-3-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミドの粗体(600mg)を合成し、得られた粗体の一部(100mg)及び3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン(118mg, 0.52mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 57mg, 43%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : $\delta = 1.18$ (d, 6H, $J = 7$ Hz), $2.7-2.9$ (m, 1H), 3.38 (s, 2H), $3.7-3.8$ (m, 2H), $4.2-4.3$ (m, 2H), $4.5-4.7$ (m, 1H), $7.1-7.2$ (m, 5H), 8.10 (d, 1H, $J = 2$ H

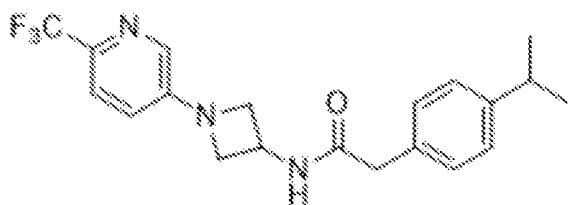
z), 8.23 (s, 1H), 8.7–8.8 (m, 1H).

MS: 378.21 [M+H]⁺

実施例118

2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)アセトアミド

[0327] [化271]



実施例36と同様の手法に従い、実施例117で3-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミド)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルから合成したN-(アゼチジン-3-イル)-2-(4-イソプロピルフェニル)アセトアミドの粗体(100mg)及び5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(118mg, 0.52mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 55mg, 34%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ=1.17 (d, 6H, J=7Hz), 2.7–2.9 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.7–3.9 (m, 2H), 4.2–4.3 (m, 2H), 4.5–4.7 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H, J=3, 8Hz), 7.17 (s, 4H), 7.61 (d, 1H, J=8Hz), 7.93 (d, 1H, J=3Hz), 8.7–8.8 (m, 1H).

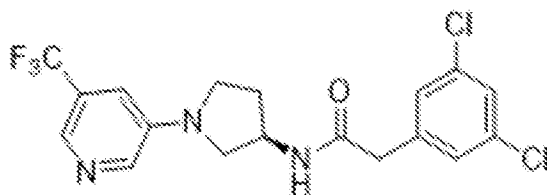
MS: 378.21 [M+H]⁺

実施例119

(R)-2-(3,5-ジクロロフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0328]

[化272]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(60mg, 0.26mmol)及び2-(3,5-ジクロロフェニル)酢酸(64mg, 0.31mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 83mg, 76%)を得た。

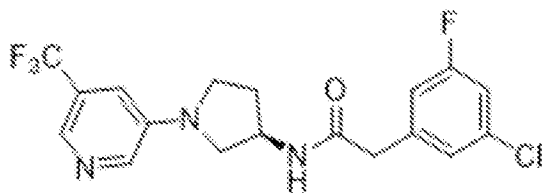
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 1.8-2.0 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 1H), 3.1-3.7 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 4.3-4.5 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.30 (d, 2H, $J=2\text{Hz}$), 7.47 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$), 8.14 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 8.4-8.5 (m, 1H).

MS : 416.13 [M-H]⁻

実施例120

(R)-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0329] [化273]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(60mg, 0.26mmol)及び2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル

) 酢酸 (58 mg, 0.31 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 70 mg, 67%) を得た。

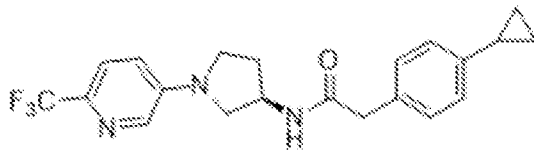
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ = 1.8–2.0 (m, 1H), 2.1–2.3 (m, 1H), 3.1–3.2 (m, 1H), 3.2–3.6 (m, 3H), 3.45 (s, 2H), 4.3–4.5 (m, 1H), 7.0–7.1 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.28 (dt, 1H, J = 3, 8 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 3 Hz), 8.4–8.5 (m, 1H).

MS : 400.16 [M-H] $^-$

実施例 121

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0330] [化274]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 32-2 で合成した (R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (60 mg, 0.18 mmol) 及び参考例 33-2 で合成した 2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸 (51 mg, 0.29 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 89 mg, 100%) を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) : δ = 0.6–0.7 (m, 2H), 0.9–1.0 (m, 2H), 1.8–2.0 (m, 2H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.0–3.2 (m, 1H), 3.3–3.4 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.6–3.7 (m, 1H), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.5–5.7 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H, J = 3, 8 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.94 (d, 1

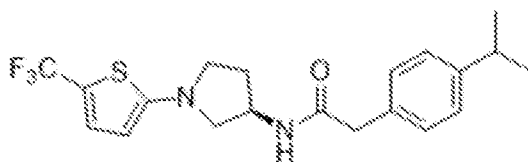
H, $J = 3 \text{ Hz}$).

MS : 388.22 [M-H]⁻

実施例122

(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0331] [化275]



実施例9と同様の手法に従い、参考例63で合成した(R)-2-(4-イソプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(100mg, 0.41mmol)及び2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)チオフェン(114mg, 0.49mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 49mg, 30%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : $\delta = 1.23$ (d, 6H, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.8-3.0 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H), 5.63 (d, 1H, $J = 4 \text{ Hz}$), 7.0-7.2 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.20 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$).

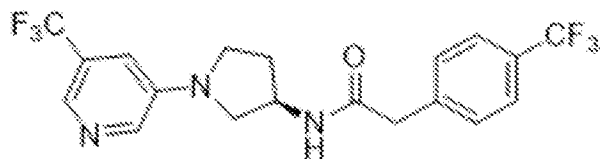
MS : 395.21 [M-H]⁻

実施例123

(R)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0332]

[化276]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(50mg, 0.22mmol)及び2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸(53mg, 0.26mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 85mg, 92%)を得た。

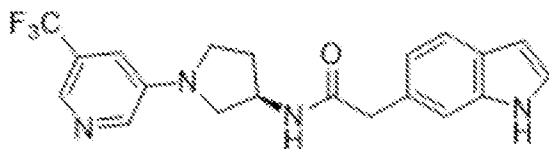
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.9-2.1 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.4-6.6 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.59 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.95 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 8.09 (s, 1H).

MS : 416.19 [M-H]⁻

実施例124

(R)-2-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0333] [化277]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(50mg, 0.22mmol)及び2-(1H-インドール-6-イル)酢酸(53mg, 0.26mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 89mg, 100%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 0.6 - 0.7$ (m, 2H), $0.9 - 1.0$ (m, 2H), $1.7 - 2.0$ (m, 2H), $2.2 - 2.4$ (m, 1H), $2.9 - 3.1$ (m, 1H), $3.1 - 3.4$ (m, 2H), $3.4 - 3.6$ (m, 1H), 3.52 (s, 2H), $4.5 - 4.7$ (m, 1H), 4.67 (q, 2H, $J = 9\text{Hz}$), $5.5 - 5.6$ (m, 1H), 6.75 (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$), 6.92 (dd, 1H, $J = 3, 9\text{Hz}$), 7.03 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.39 (d, 1H, $J = 3\text{Hz}$).

MS : 387.22 [M-H]⁻

実施例125

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0334] [化278]



実施例9と同様の手法に従い、参考例74-2で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(50mg, 0.20mmol)及び5-ブromo-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン(61mg, 0.24mmol)を用いて表題化合物(黄色アモルファス, 40mg, 45%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 0.6 - 0.7$ (m, 2H), $0.9 - 1.0$ (m, 2H), $1.7 - 2.0$ (m, 2H), $2.2 - 2.4$ (m, 1H), $2.9 - 3.1$ (m, 1H), $3.1 - 3.4$ (m, 2H), $3.4 - 3.6$ (m, 1H), 3.52 (s, 2H), $4.5 - 4.7$ (m, 1H), 4.67 (q, 2H, $J = 9\text{Hz}$), $5.5 - 5.6$ (m, 1H), 6.75 (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$), 6.92 (dd, 1

H, J = 3, 9 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 3 Hz).

MS : 420.16 [M+H]⁺

実施例126

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0335] [化279]



実施例9と同様の手法に従い、参考例74-2で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(50mg, 0.20mmol)及び3-ブromo-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン(61mg, 0.24mmol)を用いて表題化合物(黄色結晶, 36mg, 40%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.31 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.53 (s, 2H), 3.5-3.7 (m, 1H), 4.37 (q, 2H, J = 8 Hz), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.5-5.7 (m, 1H), 6.33 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.6-7.7 (m, 2H).

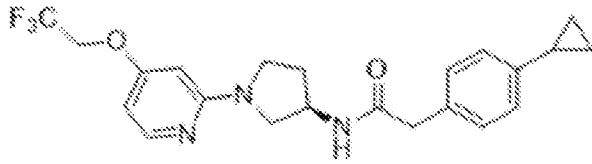
MS : 420.16 [M+H]⁺

実施例127

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)

) アセトアミド

[0336] [化280]



実施例27と同様の手法に従い、参考例74-2で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(50mg, 0.20mmol)及び2-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン(51mg, 0.24mmol)を用いて表題化合物(黄色アモルファス, 7mg, 6%)を得た。

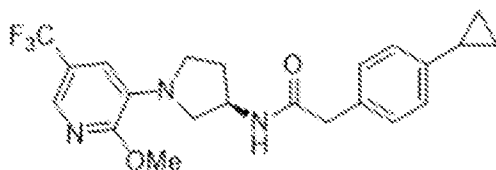
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.6-3.8 (m, 1H), 4.35 (q, 2H, J=8Hz), 4.5-4.6 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H), 5.79 (d, 1H, J=2Hz), 6.20 (dd, 1H, J=2, 6Hz), 7.03 (d, 2H, J=8Hz), 7.10 (d, 2H, J=8Hz), 8.02 (d, 1H, J=6Hz).

MS : 420.16 [M+H]⁺

実施例128

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0337] [化281]



実施例9と同様の手法に従い、参考例74-2で合成した(R)-2-(4-

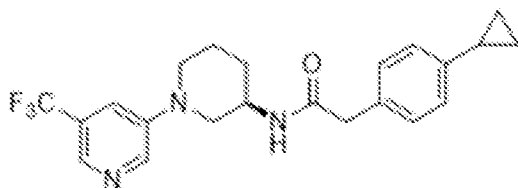
−シクロプロピルフェニル) −N− (ピロリジン−3−イル) アセトアミド (100 mg, 0.40 mmol) 及び 3−ブromo−2−メトキシ−5− (トリフルオロメチル) ピリジン (123 mg, 0.48 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 46 mg, 27%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 0.6 - 0.7$ (m, 2H), $0.9 - 1.0$ (m, 2H), $1.7 - 2.0$ (m, 2H), $2.2 - 2.3$ (m, 1H), $3.2 - 3.3$ (m, 2H), $3.4 - 3.5$ (m, 1H), 3.52 (s, 2H), $3.5 - 3.6$ (m, 1H), 3.96 (s, 3H), $4.4 - 4.6$ (m, 1H), $5.5 - 5.6$ (m, 1H), 6.81 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$), 7.03 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.86 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$).
MS : 420.16 [M+H]⁺

実施例 129

(R) − 2 − (4 − シクロプロピルフェニル) − N − (1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピペリジン − 3 − イル) アセトアミド

[0338] [化282]



実施例 3 と同様の手法に従い、参考例 66 で合成した (R) − (1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピペリジン − 3 − イル) カルバミン酸 tert − ブチル (100 mg, 0.29 mmol) から (R) − 1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピペリジン − 3 − アミンの粗体 (70 mg) を合成し、得られた (R) − 1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピペリジン − 3 − アミンの粗体 (70 mg) 及び参考例 33 − 2 で合成した 2 − (4 − シクロプロピルフェニル) 酢酸 (78 mg, 0.44 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 80 mg, 58%) を得た。

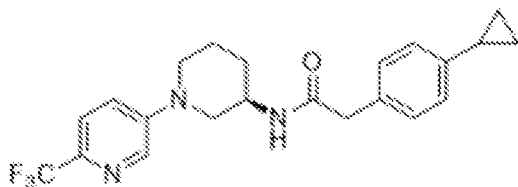
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 0.5–0.7 (m, 2H), 0.8–1.0 (m, 2H), 1.4–1.6 (m, 2H), 1.7–2.0 (m, 3H), 2.7–2.9 (m, 1H), 2.9–3.1 (m, 1H), 3.2–3.5 (m, 2H), 3.6–3.8 (m, 3H), 6.97 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.12 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.52 (s, 1H), 8.0–8.2 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 3 Hz).

MS : 404.17 [M+H] $^+$

実施例130

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド

[0339] [化283]



実施例3と同様の手法に従い、参考例72で合成した(R)-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(400mg, 1.16mmol)から(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-アミンの粗体(280mg)を合成し、得られた(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-アミンの粗体の一部(70mg)及び参考例33-2で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(78mg, 0.44mmol)を用いて表題化合物(淡黄色結晶, 65mg, 54%)を得た。

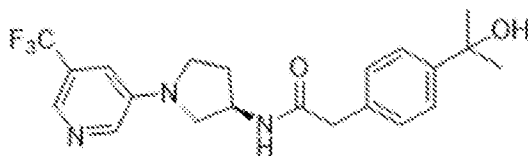
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ = 0.5–0.7 (m, 2H), 0.8–1.0 (m, 2H), 1.4–1.6 (m, 2H), 1.7–1.9 (m, 3H), 2.8–3.0 (m, 1H), 3.0–3.1 (m, 1H), 3.2–3.5 (m, 2H), 3.6–3.8 (m, 3H),

6.97 (d, 2H, J=8 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8 Hz),
 7.37 (dd, 1H, J=3, 7 Hz), 7.58 (d, 1H, J=8 Hz),
 8.0–8.2 (m, 1H), 8.37 (d, 1H, J=3 Hz).
 MS: 404.17 [M+H]⁺

実施例131

(R)-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0340] [化284]



参考例76-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(39 mg, 0.20 mmol)、2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)酢酸(27 mg, 0.24 mmol)及びDMT-MM(46 mg, 0.19 mmol)をイソプロパノール(0.80 mL)に溶解した後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えてしばらく攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)(濃度勾配:0-40%)により精製し表題化合物(白色アモルファス, 57 mg, 99%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.58 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.7–1.9 (br s, 1H), 1.9–2.0 (m, 1H), 2.3–2.4 (m, 1H), 3.1–3.2 (m, 2H), 3.3–3.5 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.6–3.7 (m, 1H), 4.6–4.7 (m, 1H), 5.5–5.6 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, J=8 Hz), 7.47 (d

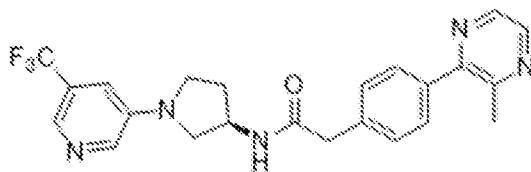
, 2 H, J = 8 Hz), 8.0–8.1 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H).

MS : 430.14 [M+Na]⁺

実施例 132

(R)-2-(4-(3-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0341] [化285]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1–2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (10 mg, 0.048 mmol) 及び 2-(4-(3-メチルピラジン-2-イル)フェニル)酢酸 (10 mg, 0.044 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 14 mg, 62%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 1.9–2.1 (m, 1 H), 2.3–2.4 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 3.1–3.2 (m, 1 H), 3.3–3.5 (m, 2 H), 3.6–3.7 (m, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 4.6–4.7 (m, 1 H), 5.7–5.9 (m, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.39 (d, 2 H, J = 8 Hz), 7.59 (d, 2 H, J = 8 Hz), 8.07 (d, 1 H, J = 3 Hz), 8.19 (s, 1 H), 8.46 (d, 1 H, J = 2 Hz), 8.48 (d, 1 H, J = 2 Hz).

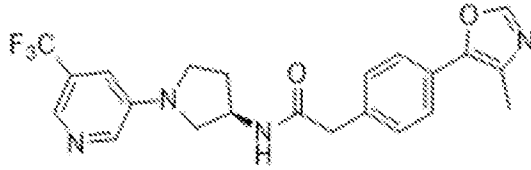
MS : 442.15 [M+H]⁺

実施例 133

(R)-2-(4-(4-メチルオキサゾール-5-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-

3-イル) アセトアミド

[0342] [化286]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (6 mg, 0.024 mmol) 及び 2-(4-(4-メチルオキサゾール-5-イル)フェニル)酢酸 (4 mg, 0.020 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 8.6 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.9-2.0$ (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$) 7.59 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.83 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

MS : 429.17 [M-H]⁻

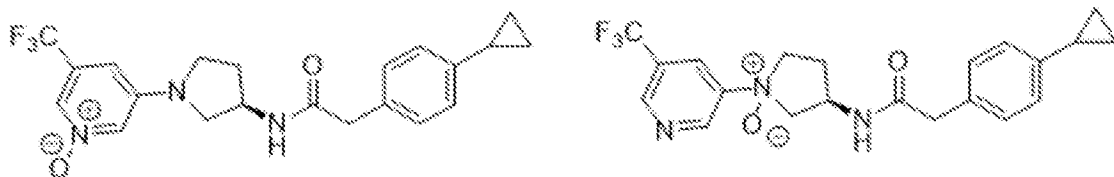
実施例 134

(R)-3-(3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン 1-オキシド

(3R)-3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン 1-オキシド

[0343]

[化287]



実施例1で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(85mg, 0.22mmol)をジクロロメタン(3.0mL)に溶解し、m-CPBA(純度65%, 58mg, 0.22mmol)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)(濃度勾配:0-20%)により精製し、(R)-3-(3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-1-オキシド(TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1))においてRf値=0.4, 淡黄色アモルファス, 12mg, 13%)及び(3R)-3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-オキシド(TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1))においてRf値=0.2, 白色アモルファス, 42mg, 47%)を得た。

(R)-3-(3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-1-オキシド

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ =0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.31 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.54 (s, 2H), 3.5-3.7 (m, 1H), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.7-5.9 (m, 1H), 6.54 (s, 1

H), 7.04 (d, 2H, J=8 Hz), 7.12 (d, 2H, J=8 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

MS: 406.14 [M+H]⁺

(3R)-3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン 1-オキシド

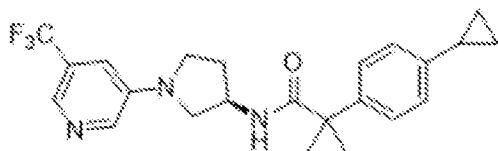
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=0.6-0.7 (m, 2H), 0.9-1.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.4-2.6 (m, 1H), 2.7-2.9 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.5-3.7 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 5.1-5.3 (m, 1H), 7.03 (d, 2H, J=8 Hz), 7.18 (d, 2H, J=8 Hz), 7.7-7.8 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

MS: 406.14 [M+H]⁺

実施例 135

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-2-メチル-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド

[0344] [化288]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (25 mg, 0.11 mmol) 及び 2-(4-シクロプロピルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (23 mg, 0.11 mmol) を用いて表題化合物 (白色アモルファス, 45 mg, 94%) を得た。

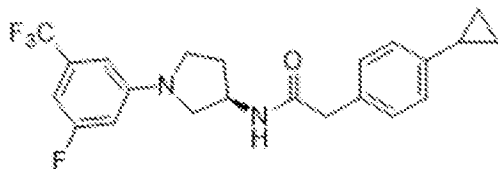
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta=0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), $1.7-1.9$ (m, 2H), $2.2-2.4$ (m, 1H), $3.0-3.1$ (m, 1H), $3.2-3.4$ (m, 2H), $3.6-3.7$ (m, 1H), $4.5-4.6$ (m, 1H), $5.2-5.3$ (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.02 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.21 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 8.05 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

MS : 416.21 [M-H]⁻

実施例136

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0345] [化289]



実施例9と同様の手法に従い、参考例74-2で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(42mg, 0.17mmol)及び1-フルオロ-3-ヨード-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン(50mg, 0.17mmol)を用いて表題化合物(淡黄色アモルファス, 34mg, 49%)を得た。

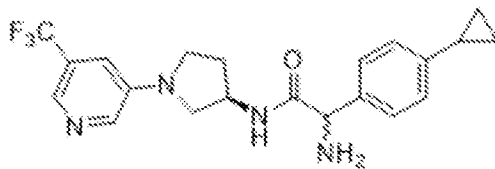
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta=0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), $1.8-2.0$ (m, 2H), $2.2-2.4$ (m, 1H), $3.0-3.1$ (m, 1H), $3.2-3.4$ (m, 2H), 3.53 (s, 2H), $3.5-3.7$ (m, 1H), $4.5-4.7$ (m, 1H), $5.4-5.6$ (m, 1H), $6.2-6.4$ (m, 1H), 6.47 (s, 1H), $6.5-6.7$ (m, 1H), 7.04 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

MS : 407.15 [M+H]⁺

実施例137

2-アミノ-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0346] [化290]



参考例67で合成した(1-(4-シクロプロピルフェニル)-2-オキソ-2-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ)エチル)カルバミン酸tert-ブチルのジアステレオマーA(15mg, 0.030mmol)に氷冷下でトリフルオロ酢酸(0.50mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール)(濃度勾配:0-20%)により精製し、2-アミノ-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミドのジアステレオマーA(淡黄色アモルファス, 3.8mg, 9%)を得た。上記と同様の手法に従い、参考例67で合成した(1-(4-シクロプロピルフェニル)-2-オキソ-2-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ)エチル)カルバミン酸tert-ブチルのジアステレオマーB(15mg, 0.030mmol)を用いて2-アミノ-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミドのジアステレオマーB(淡黄色アモルファス, 3.4mg, 8%)を得た。

ジアステレオマーA

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta=0.6-0.8$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), $1.2-1.3$ (br s, 2H), $1.8-2.0$ (m, 1H), $2.0-2.1$ (m, 1H), $2.3-2.5$ (m, 1H), $3.1-3.3$ (m, 1H), $3.3-3.6$ (m, 2H), $3.6-3.7$ (m, 1H), 4.49 (s, 1H), $4.5-4.7$ (m, 1H), 6.94 (s, 1H) 7.01 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.21 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), $7.4-7.5$ (m, 1H), 8.11 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.22 (s, 1H).

MS : 405.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ジアステレオマーB

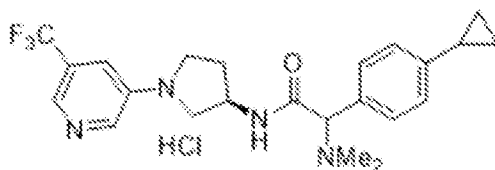
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta=0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), $1.2-1.3$ (m, 2H), $1.8-1.9$ (m, 1H), $2.0-2.1$ (m, 1H), $2.3-2.4$ (m, 1H), $3.2-3.3$ (m, 1H), $3.3-3.6$ (m, 2H), $3.6-3.7$ (m, 1H), 4.50 (s, 1H), $4.6-4.7$ (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.25 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), $7.4-7.5$ (m, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.22 (s, 1H).

MS : 405.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例138

2-(4-シクロプロピルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-N-(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド塩酸塩

[0347] [化291]



実施例137と同様の手法に従い、参考例67で合成した(1-(4-シク

ロプロピルフェニル) - 2 - オキソ - 2 - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) エチル) カルバミン酸 *t e r t* - ブチル (290 mg, 0.57 mmol) を用いて 2 - アミノ - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミドの粗体 (200 mg) を得た。得られた 2 - アミノ - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミドの粗体の一部 (50 mg) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、パラホルムアルデヒド (11 mg, 0.36 mmol)、酢酸 (14 μ L, 0.24 mmol) 及びトリアセトキシボロハイドライド (127 mg, 0.6 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄後、分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン : 酢酸エチル) (濃度勾配 : 10 - 70%) により精製し、2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミドを得た。得られた 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミドをメタノール (0.5 mL) に溶解後、1 N 塩酸水溶液 (0.5 mL) を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に蒸留水 (0.1 mL) を加え、凍結乾燥し、表題化合物 (黄色結晶, 10 mg, 19%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ = 0.6 - 0.8 (m, 2H), 0.9 - 1.1 (m, 2H), 1.7 - 2.3 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.0 - 3.8 (m, 4H), 4.3 - 4.5 (m, 1H), 4.8 - 5.0 (m, 1H), 7.12 (d

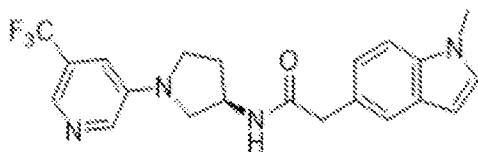
, 1 H, J = 8 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.2–7.4 (m, 1 H), 7.4–7.5 (m, 2 H), 8.1–8.3 (m, 2 H), 9.3–9.6 (m, 1 H), 10.3–10.5 (m, 1 H).

MS : 433.18 [M+H]⁺

実施例139

(R)-2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0348] [化292]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(13mg, 0.058mmol)及び2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)酢酸(10mg, 0.053mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 6mg, 26%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.7–1.9 (m, 1 H), 2.2–2.4 (m, 1 H), 3.0–3.1 (m, 1 H), 3.2–3.4 (m, 2 H), 3.6–3.7 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.5–4.7 (m, 1 H), 5.5–5.6 (m, 1 H), 6.44 (d, 1 H, J = 6 Hz), 6.86 (s, 1 H), 7.0–7.1 (m, 2 H), 7.29 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7.46 (d, 1 H, J = 1 Hz), 8.03 (d, 1 H, J = 3 Hz), 8.17 (s, 1 H).

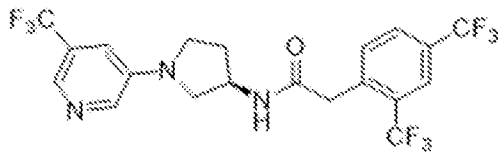
MS : 403.13 [M+H]⁺

実施例140

(R)-2-(2,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1

－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド

[0349] [化293]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1－2 で合成した（R）－1－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ピロリジン－３－アミン（30 mg, 0.13 mmol）及び 2－（２，４－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸（44 mg, 0.16 mmol）を用いて表題化合物（白色結晶，56 mg, 89%）を得た。

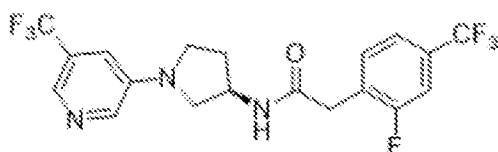
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ = 2.0－2.2 (m, 1H), 2.2－2.4 (m, 1H), 3.1－3.3 (m, 1H), 3.3－3.5 (m, 2H), 3.6－3.7 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 4.6－4.8 (m, 1H), 6.5－6.6 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.91 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, J = 2 Hz), 8.12 (s, 1H).

MS : 484.11 [M－H]⁻

実施例 141

（R）－2－（２－フルオロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－N－（１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド

[0350] [化294]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1－2 で合成した（R）－1－（５－

(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (30 mg, 0.13 mmol) 及び 2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸 (36 mg, 0.16 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 59 mg, 100%) を得た。

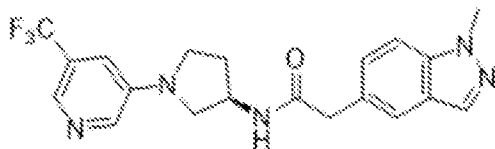
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 2.0-2.1$ (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 4.6-4.8 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, $J=10\text{ Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.49 (t, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.99 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 8.12 (s, 1H).

MS : 434.12 [M-H]⁻

実施例 142

(R)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0351] [化295]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (30 mg, 0.13 mmol) 及び 2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸 (32 mg, 0.16 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 36 mg, 56%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8-2.0$ (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.35 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.69 (s,

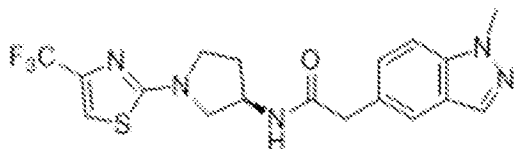
2 H), 4.08 (s, 3H), 4.6–4.7 (m, 1H), 5.5–5.6 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.2–7.3 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, J=9 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=2 Hz), 8.18 (s, 1H).

MS: 404.10 [M+H]⁺

実施例143

(R)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0352] [化296]



実施例1と同様の手法に従い、参考例12-2で合成した(R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-アミン(31 mg, 0.13 mmol)及び2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸(32 mg, 0.16 mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 35 mg, 66%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.8–2.0 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.1–3.3 (m, 1H), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.7–3.8 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.4–5.6 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.2–7.3 (m, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

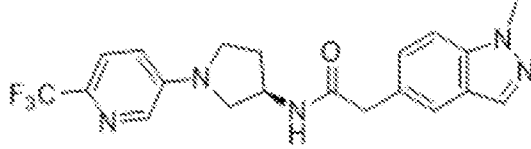
MS: 410.06 [M+H]⁺

実施例144

(R)-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-N-(1-

(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)
アセトアミド

[0353] [化297]



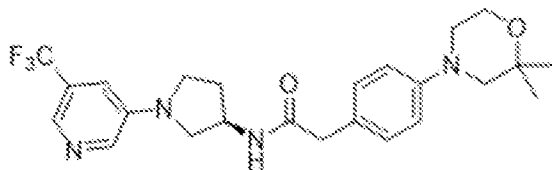
実施例1と同様の手法に従い、参考例32-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(30mg, 0.13mmol)及び2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)酢酸(32mg, 0.16mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 35mg, 67%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.8-2.0$ (m, 1H), $2.2-2.4$ (m, 1H), $3.0-3.2$ (m, 1H), 3.36 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), $3.6-3.7$ (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), $4.5-4.7$ (m, 1H), $5.4-5.6$ (m, 1H), 6.76 (dd, 1H, $J=3, 9\text{Hz}$), $7.2-7.3$ (m, 1H), 7.37 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 7.45 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.59 (s, 1H), $7.9-8.0$ (m, 2H).
MS : 404.10 [M+H] $^+$

実施例145

(R)-2-(4-(2,2-ジメチルモルホリノ)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0354] [化298]



実施例9と同様の手法に従い、実施例171で合成した(R)-2-(4-

ブロモフェニル) -N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド (40 mg, 0.093 mmol) 及び 2,2-ジメチルモルホリン (21 mg, 0.19 mmol) を用いて表題化合物 (黄色アモルファス, 2.1 mg, 5%) を得た。

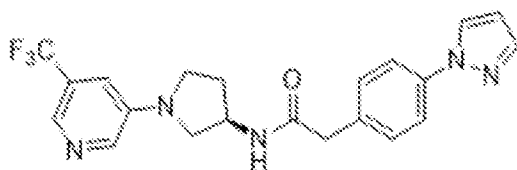
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.32$ (s, 6H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 3.0-3.2 (m, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.4-5.6 (m, 1H), 6.85 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 6.94 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 8.0-8.4 (m, 2H).

MS : 463.15 [M+H]⁺

実施例 146

(R)-2-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0355] [化299]



実施例 171 で合成した (R)-2-(4-ブロモフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド (40 mg, 0.093 mmol)、ピラゾール (13 mg, 0.19 mmol)、ヨウ化銅 (I) (2 mg, 9.3 μmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (2 μL , 18.6 μmol) 及び炭酸セシウム (91 mg, 0.30 mmol) を DMF (1.0 mL) に懸濁し、200°C (マイクロウェーブ) で 2 時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に酢酸エチルを加えて、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した。分離し

た有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル）（濃度勾配：0－100%）により精製し表題化合物（白色結晶，22mg，57%）を得た。

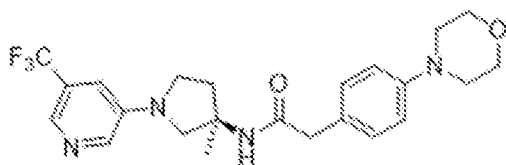
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.9－2.0 (m, 1H), 2.3－2.4 (m, 1H), 3.1－3.2 (m, 1H), 3.3－3.5 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.6－3.7 (m, 1H), 4.6－4.7 (m, 1H), 5.5－5.6 (m, 1H), 6.4－6.5 (m, 1H), 6.9－7.0 (m, 1H), 7.35 (d, 2H, J = 9Hz), 7.69 (d, 2H, J = 9Hz), 7.73 (d, 1H, J = 1Hz), 7.92 (d, 1H, J = 1Hz), 8.0－8.1 (m, 1H), 8.20 (s, 1H).

MS : 416.11 [M+H]⁺

実施例147

(R)－N－(3－メチル－1－(5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)ピロリジン－3－イル)－2－(4－モルホリノフェニル)アセトアミド

[0356] [化300]



実施例3と同様の手法に従い、参考例68で合成した(R)－(3－メチル－1－(5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)ピロリジン－3－イル)カルバミン酸tert－ブチル(47mg, 0.23mmol)から(R)－3－メチル－1－(5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)ピロリジン－3－アミンの粗体(50mg)を合成し、得られた(R)－3－メチル－1－(5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)ピロリジン－3－アミンの粗体の一部(20mg)及び参考例23－2で合

成した2-(4-モルホリノフェニル)酢酸(30mg, 0.12mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 22mg, 61%)を得た。

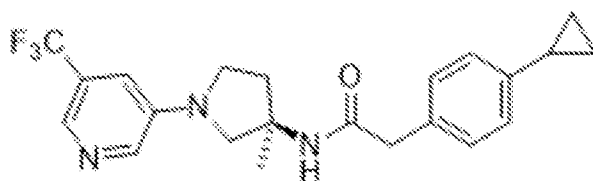
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.53$ (s, 3H), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.13 (t, 4H, $J = 4\text{ Hz}$), 3.2–3.4 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.6–3.7 (m, 1H), 3.86 (t, 4H, $J = 4\text{ Hz}$), 5.37 (br s, 1H), 6.84 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 6.89 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$), 8.06 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

MS : 449.15 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例148

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(3-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0357] [化301]



実施例3と同様の手法に従い、参考例68で合成した(R)-(3-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(47mg, 0.23mmol)から(R)-3-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミンの粗体(20mg)を合成し、得られた(R)-3-メチル-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミンの粗体の一部(7mg)及び参考例33-2で合成した2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸(8mg, 0.044mmol)を用いて表題化合物(白色アモルファス, 12mg, 100%)を得た。

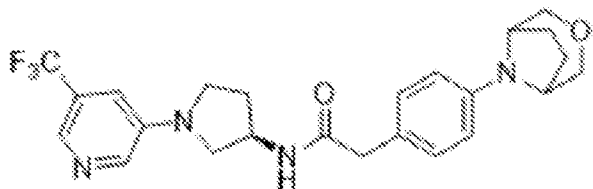
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 0.6 - 0.7$ (m, 2H), 0.9 - 1.0 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.8 - 1.9 (m, 1H), 1.9 - 2.1 (m, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 3.2 - 3.4 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.62 (d, 1H, $J = 10\text{Hz}$), 5.36 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.00 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.07 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$), 8.19 (s, 1H).

MS : 404.12 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例149

2 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) フェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0358] [化302]



参考例69で合成した2 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) フェニル) 酢酸エチル (87 mg, 0.32 mmol) をエタノール (1.6 mL) に溶解し、8 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.20 mL, 1.6 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。氷浴下で反応液に1 N塩酸水溶液 (1.6 mL, 1.6 mmol) を加えた後、減圧留去した。得られた残渣にクロロホルム : メタノール = 10 : 1の混液 (5 mL) を加え、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して2 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) フェニル) 酢酸の粗体 (白色結晶) を得た。続いて、実施例1と同様の手法に従い、参考例1 - 2で合成した (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン (35 mg, 0.15 mmol) 及び上記で合成した2 - (4 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1

] オクタン-8-イル) フェニル) 酢酸の粗体の半分を用いて表題化合物 (淡黄色結晶, 50 mg, 71%) を得た。

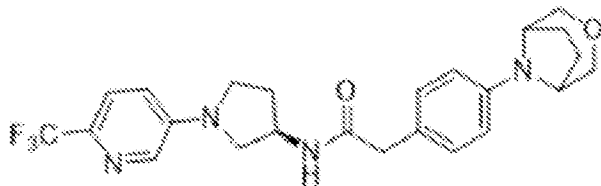
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8-2.2$ (m, 5H), $2.2-2.4$ (m, 1H), $3.0-3.2$ (m, 1H), 3.37 (t, 2H, $J=7$ Hz), $3.4-3.6$ (m, 2H), 3.49 (s, 2H), $3.6-3.7$ (m, 1H), $3.8-3.9$ (m, 2H), $4.0-4.1$ (m, 2H), $4.5-4.7$ (m, 1H), $5.5-5.6$ (m, 1H), 6.76 (d, 2H, $J=9$ Hz), 6.90 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, $J=9$ Hz) 8.08 (d, 1H, $J=3$ Hz), 8.20 (s, 1H) .

MS : 461.17 [M+H]⁺

実施例150

2-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)-N-((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0359] [化303]



実施例149と同様の手法に従い、参考例69で合成した2-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)酢酸エチル(87 mg, 0.32 mmol)から2-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)酢酸の粗体(白色結晶)を得た。参考例32-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(35 mg, 0.15 mmol)及び上記で合成した2-(4-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)フェニル)酢酸の粗体の半分を用いて表題化合物(淡黄色結晶, 51 mg, 73%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.8–2.2 (m, 5H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.0–3.2 (m, 1H), 3.3–3.4 (m, 2H), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.6–3.8 (m, 1H), 3.8–3.9 (m, 2H), 4.0–4.1 (m, 2H), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.5–5.6 (m, 1H), 6.7–6.8 (m, 3H), 7.08 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.46 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.96 (d, 1H, $J=3\text{ Hz}$).
MS : 461.17 [M+H]⁺

実施例151

(R)-2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0360] [化304]



実施例1と同様の手法に従い、参考例32-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(30mg, 0.13mmol)及び2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)酢酸(35mg, 0.16mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 26mg, 52%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.8–2.0 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.1–3.3 (m, 1H), 3.3–3.5 (m, 2H), 3.6–3.7 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.6–3.7 (m, 1H), 5.5–5.7 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H, $J=3, 9\text{ Hz}$), 7.30 (dd, 1H, $J=1, 8\text{ Hz}$), 7.45 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$), 7.56 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.67 (d, 1H, $J=1\text{ Hz}$), 7.94 (d, 1H, $J=3\text{ Hz}$),

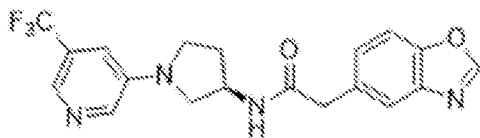
8. 11 (s, 1H).

MS : 391. 10 [M+H] +

実施例152

(R) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0361] [化305]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(30mg, 0.13mmol)及び2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)酢酸(35mg, 0.16mmol)を用いて表題化合物(淡黄色結晶, 33mg, 65%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.8-2.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 5.6-5.8 (m, 1H) 6.88 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H, J=2, 8Hz), 7.57 (d, 1H, J=8Hz), 7.68 (d, 1H, J=2Hz), 8.0-8.3 (m, 2H), 8.12 (s, 1H).

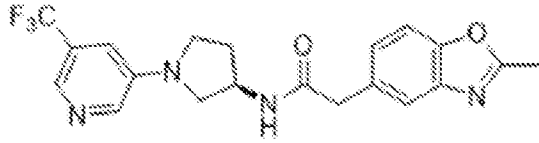
MS : 391. 10 [M+H] +

実施例153

(R) - 2 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0362]

[化306]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (30 mg, 0.13 mmol) 及び上記で合成した 2-(2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) 酢酸 (35 mg, 0.16 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色結晶, 48 mg, 89%) を得た。

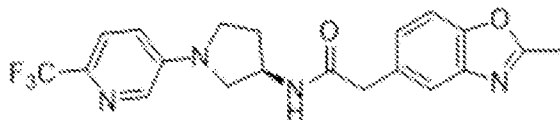
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 1.8-2.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.36 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 5.5-5.7 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H, $J=2, 8\text{ Hz}$), 7.44 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 8.05 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 8.19 (s, 1H).

MS : 405.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 154

(R)-2-(2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0363] [化307]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 32-2 で合成した (R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (30 mg, 0.13 mmol) 及び 2-(2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) 酢酸 (31 mg, 0.16 mmol) を用いて表題化合物

(白色結晶, 53 mg, 100%) を得た。

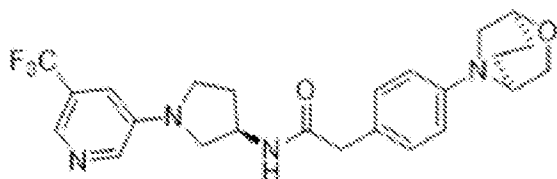
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8 - 2.0$ (m, 1H), $2.2 - 2.4$ (m, 1H), 2.64 (s, 3H), $3.0 - 3.2$ (m, 1H), 3.37 (t, 2H, $J = 7$ Hz), $3.6 - 3.7$ (m, 1H), 3.68 (s, 2H), $4.6 - 4.7$ (m, 1H), $5.6 - 5.8$ (m, 1H), 6.75 (dd, 1H, $J = 3, 9$ Hz), 7.19 (dd, 1H, $J = 2, 8$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 3$ Hz) .

MS : 405.11 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 155

2-(4-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)フェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0364] [化308]



参考例 70 で合成した 2-(4-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)フェニル)酢酸エチル (112 mg, 0.41 mmol) をエタノール (2.0 mL) に溶解し、8 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.30 mL, 2.4 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。氷浴下で反応液に 1 N 塩酸水溶液 (2.4 mL, 2.4 mmol) を加えた後、減圧留去した。得られた残渣にクロロホルム : メタノール = 10 : 1 の混液 (5 mL) を加え、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して 2-(4-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)フェニル)酢酸の粗体 (白色結晶, 84 mg) を得た。続いて、実施例 131 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成し

た (R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - アミン (4 2 m g , 0 . 1 8 m m o l) 及び上記で合成した 2 - (4 - ((1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 5 - イル) フェニル) 酢酸の粗体の一部 (4 1 m g) を用いて表題化合物 (淡黄色結晶 , 4 0 m g , 4 7 %) を得た。

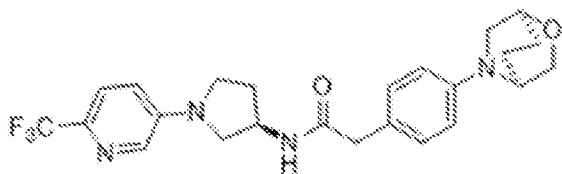
^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 \text{MHz}) : δ = 1 . 6 - 1 . 8 (m , 1 \text{H}) , 1 . 8 - 2 . 0 (m , 2 \text{H}) , 2 . 0 - 2 . 3 (m , 2 \text{H}) , 2 . 3 - 2 . 4 (m , 1 \text{H}) , 3 . 0 - 3 . 2 (m , 1 \text{H}) , 3 . 2 - 3 . 4 (m , 3 \text{H}) , 3 . 4 9 (s , 2 \text{H}) , 3 . 6 - 3 . 7 (m , 1 \text{H}) , 3 . 7 - 3 . 9 (m , 2 \text{H}) , 4 . 0 - 4 . 1 (m , 2 \text{H}) , 4 . 1 - 4 . 2 (m , 1 \text{H}) , 4 . 5 - 4 . 7 (m , 1 \text{H}) , 5 . 5 - 5 . 6 (m , 1 \text{H}) , 6 . 6 0 (d , 2 \text{H} , J = 8 \text{Hz}) , 6 . 9 1 (s , 1 \text{H}) , 7 . 0 9 (d , 2 \text{H} , J = 8 \text{Hz}) , 8 . 0 8 (s , 1 \text{H}) , 8 . 2 0 (s , 1 \text{H}) .

MS : 4 6 1 . 1 7 [M + H] +

実施例 1 5 6

2 - (4 - ((1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 5 - イル) フェニル) - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0365] [化309]



実施例 1 5 5 と同様の手法に従い、参考例 7 0 で合成した 2 - (4 - ((1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 5 - イル) フェニル) 酢酸エチルの粗体 (1 1 2 m g , 0 . 4 1 m m o l) から 2 - (4 - ((1 S , 4 S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 5 - イル) フェニル) 酢酸の粗体 (白色結晶 , 8 4 m g) を得た。続いて、参考例 3 2 - 2 で合成した (R) - 1 - (6 - (トリフルオロ

メチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-アミン (42 mg, 0.18 mmol) 及び上記で合成した 2-(4-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)フェニル)酢酸の粗体の一部 (41 mg) を用いて表題化合物 (白色結晶, 16 mg, 18%) を得た。

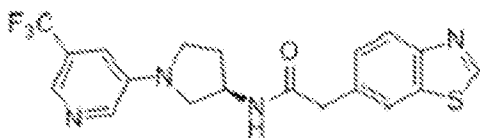
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.6-1.8$ (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.5-5.6 (m, 1H), 6.59 (d, 2H, $J=8$ Hz), 6.78 (dd, 1H, $J=3, 9$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7.99 (s, 1H).

MS : 461.17 [M+H]⁺

実施例 157

(R)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0366] [化310]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (30 mg, 0.13 mmol) 及び 2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸 (31 mg, 0.16 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色アモルファス, 33 mg, 61%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.9 - 2.0$ (m, 1H), $2.3 - 2.4$ (m, 1H), $3.1 - 3.2$ (m, 1H), $3.3 - 3.5$ (m, 2H), $3.6 - 3.7$ (m, 1H), 3.74 (s, 2H), $4.6 - 4.7$ (m, 1H), $5.6 - 5.8$ (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, $J = 2, 8\text{ Hz}$), 7.89 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$), $8.0 - 8.1$ (m, 1H), 8.11 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 8.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

MS : 407.08 [M+H]⁺

実施例158

(R)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0367] [化311]



実施例1と同様の手法に従い、参考例32-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(30mg, 0.13mmol)及び2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)酢酸(31mg, 0.16mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 20mg, 36%)を得た。

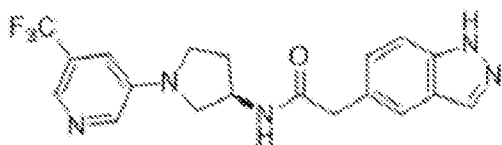
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.9 - 2.0$ (m, 1H), $2.3 - 2.4$ (m, 1H), $3.1 - 3.2$ (m, 1H), $3.3 - 3.5$ (m, 2H), $3.6 - 3.7$ (m, 1H), 3.73 (s, 2H), $4.6 - 4.7$ (m, 1H), $5.7 - 5.8$ (m, 1H), 6.76 (dd, 1H, $J = 2, 8\text{ Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$), 7.45 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 7.88 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J = 8\text{ Hz}$), 9.00 (s, 1H).

MS : 429.05 [M+Na]⁺

実施例159

(R)-2-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0368] [化312]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(60mg, 0.26mmol)及び2-(1H-インダゾール-5-イル)酢酸(56mg, 0.32mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 59mg, 57%)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ = 1.8-2.0 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.3-3.7 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 4.39 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, J=8Hz), 7.45 (d, 1H, J=8Hz), 7.59 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.3-8.5 (m, 1H).

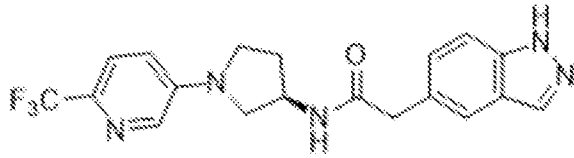
MS : 390.12 [M+H]⁺

実施例160

(R)-2-(1H-インダゾール-5-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0369]

[化313]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 3 2-2 で合成した (R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (60 mg, 0.26 mmol) 及び 2-(1H-インダゾール-5-イル)酢酸 (56 mg, 0.32 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 55 mg, 53%) を得た。

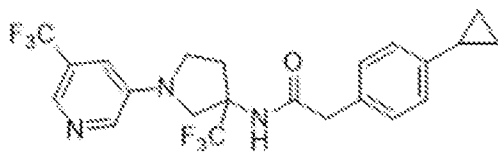
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ = 1.8-2.0 (m, 1H), 2.1-2.3 (m, 1H), 3.1-3.5 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.5-3.7 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 3, 8 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.5-7.7 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.04 (d, 2H, J = 3 Hz), 8.3-8.5 (m, 1H).

MS : 390.12 [M+H] $^+$

実施例 161

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(3-(トリフルオロメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0370] [化314]



実施例 3 と同様の手法に従い、参考例 7 1 で合成した (3-(トリフルオロメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (145 mg, 0.36 m

mol) から 3-(トリフルオロメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミンの粗体 (58 mg) を合成し、得られた 3-(トリフルオロメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミンの粗体の一部 (29 mg) 及び参考例 33-2 で合成した 2-(4-シクロプロピルフェニル)酢酸 (26 mg, 0.15 mmol) を用いて表題化合物 (白色アモルファス, 11 mg, 25%) を得た。

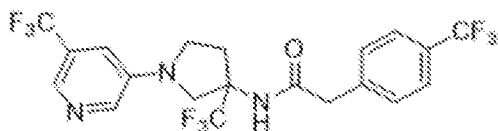
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 0.6-0.7$ (m, 2H), $0.9-1.0$ (m, 2H), $1.8-1.9$ (m, 1H), $2.5-2.6$ (m, 2H), $3.4-3.6$ (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.86 (d, 1H, $J=11$ Hz), 3.96 (d, 1H, $J=11$ Hz), 5.45 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.90 (d, 2H, $J=8$ Hz), $8.0-8.2$ (m, 1H), $8.2-8.3$ (m, 1H).

MS : 458.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 162

N-(3-(トリフルオロメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

[0371] [化315]



実施例 3 と同様の手法に従い、参考例 71 で合成した (3-(トリフルオロメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (145 mg, 0.36 mmol) から 3-(トリフルオロメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミンの粗体 (58 mg) を合成し、得られた 3-(トリフルオロメチル)-1-(5-(トリフルオロメ

チル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-アミンの粗体の一部 (29 mg) 及び 2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) 酢酸 (30 mg, 0.15 mmol) を用いて表題化合物 (白色アモルファス, 25 mg, 51%) を得た。

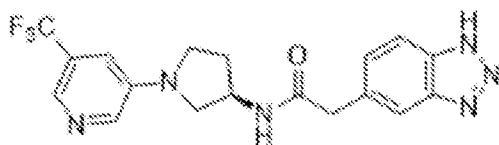
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 2.5-2.7$ (m, 2H), 3.4-3.6 (t, 2H, $J=7$ Hz), 3.66 (s, 2H), 3.91 (d, 1H, $J=11$ Hz), 3.95 (d, 1H, $J=11$ Hz), 5.52 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8$ Hz), 8.1-8.2 (m, 1H), 8.2-8.3 (m, 1H).

MS : 486.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 163

(R)-2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0372] [化316]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (30 mg, 0.13 mmol) 及び 2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)酢酸 (28 mg, 0.16 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 30 mg, 57%) を得た。

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) : $\delta = 2.0-2.1$ (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 4.4-4.6 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.38 (d, 1

H, J = 9 Hz), 7.7–7.8 (m, 2H), 8.04 (s, 1H),
8.07 (d, 1H, J = 3 Hz). 2H分観測できず

MS : 391.11 [M+H]⁺

実施例164

(R)-2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)
-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリ
ジン-3-イル)アセトアミド

[0373] [化317]



実施例1と同様の手法に従い、参考例32-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(30mg, 0.13mmol)及び2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)酢酸(28mg, 0.16mmol)を用いて表題化合物(白色結晶, 20mg, 37%)を得た。

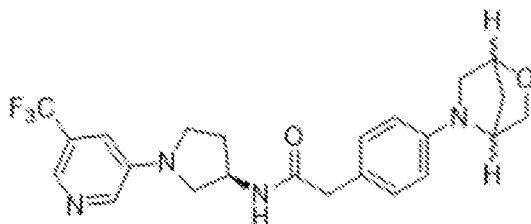
¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) : δ = 2.0–2.1 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.2–3.3 (m, 1H), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.6–3.7 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 4.4–4.6 (m, 1H), 7.01 (dd, 1H, J = 3, 9 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.7–7.8 (m, 2H), 7.93 (d, 1H, J = 3 Hz). 2H分観測できず

MS : 391.11 [M+H]⁺

実施例165

2-(4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0374] [化318]



実施例38と同様の手法に従い、4-ブロモフェニル酢酸エチル（109 mg, 0.45 mmol）及び2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩（91 mg, 0.67 mmol）を用いて、2-(4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)酢酸エチルの粗体（106 mg）を合成し、続いて、実施例155と同様の手法に従い、上記で得た2-(4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)酢酸エチルの粗体（106 mg）から2-(4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)酢酸の粗体（白色結晶, 88 mg）を得た。続いて、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン（44 mg, 0.19 mmol）及び上記で合成した2-(4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)酢酸の粗体の一部（44 mg）を用いて表題化合物のジアステレオマーA（淡黄色アモルファス, 41 mg, 47%）を得た。

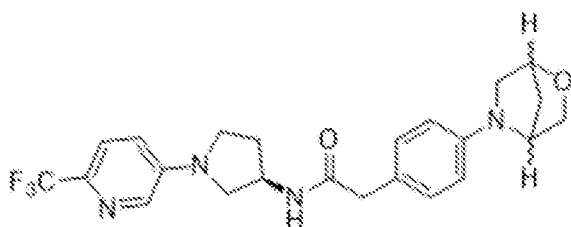
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8 - 2.1$ (m, 3H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 3.0 - 3.2 (m, 2H), 3.36 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.49 (s, 2H), 3.54 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3.6 - 3.7 (m, 1H), 3.8 - 3.9 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.5 - 4.7 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.5 - 5.7 (m, 1H), 6.54 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 6.90 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8.07 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

MS : 447.17 [M+H]⁺

実施例166

2-(4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)-N-((R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0375] [化319]



実施例165と同様の手法に従い、参考例32-2で合成した(R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(44mg, 0.19mmol)及び実施例165で合成した2-(4-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)フェニル)酢酸の粗体の一部(44mg)を用いて表題化合物のジアステレオマーA(淡黄色結晶, 41mg, 47%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ = 1.8-2.1 (m, 3H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.38 (t, 2H, J=7Hz), 3.49 (s, 2H), 3.55 (d, 1H, J=9Hz), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.5-4.7 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.5-5.7 (m, 1H), 6.54 (d, 2H, J=8Hz), 6.7-6.9 (m, 1H), 7.07 (d, 2H, J=8Hz), 7.47 (d, 1H, J=8Hz), 7.9-8.0 (m, 1H).

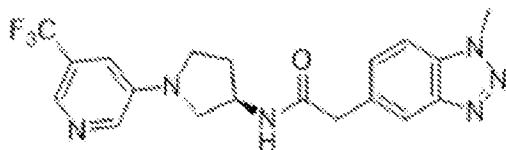
MS : 447.15 [M+H]⁺

実施例167

(R)-2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-

イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド

[0376] [化320]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 1-2 で合成した (R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (35 mg, 0.15 mmol) 及び 2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)酢酸 (30 mg, 0.16 mmol) を用いて表題化合物 (黄色アモルファス, 39 mg, 64%) を得た。

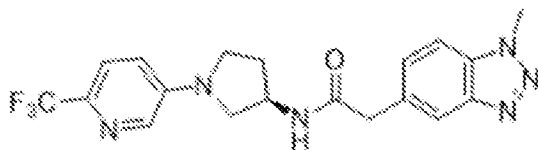
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.9-2.1$ (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7.88 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=3$ Hz), 8.10 (s, 1H).

MS : 405.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 168

(R)-2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0377] [化321]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 32-2 で合成した (R)-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン (

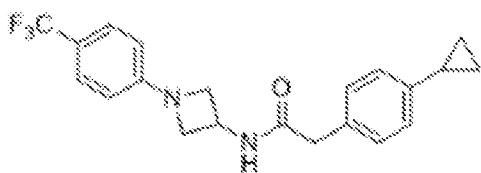
35 mg, 0.15 mmol) 及び 2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル) 酢酸 (30 mg, 0.16 mmol) を用いて表題化合物 (白色結晶, 8 mg, 13%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) : δ = 2.0–2.2 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.2–3.4 (m, 1H), 3.4–3.6 (m, 2H), 3.6–3.7 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 4.32 (s, 3H), 4.4–4.6 (m, 1H), 7.04 (dd, 1H, J = 3, 9 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 1, 8 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.88 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 3 Hz). 1H分観測できず
MS : 405.12 [M+H]⁺

実施例 169

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-3-イル)アセトアミド

[0378] [化322]



実施例 9 と同様の手法に従い、参考例 75-2 で合成した N-(アゼチジン-3-イル)-2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド (40 mg, 0.17 mmol) 及び 1-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (29 μL , 0.21 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色固体, 33 mg, 50%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 0.6–0.8 (m, 2H), 0.9–1.1 (m, 2H), 1.8–2.0 (m, 1H), 3.5–3.7 (m, 4H), 4.23 (t, 2H, J = 8 Hz), 4.7–4.9 (m, 1H), 5.78 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.39 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.13 (d, 2H,

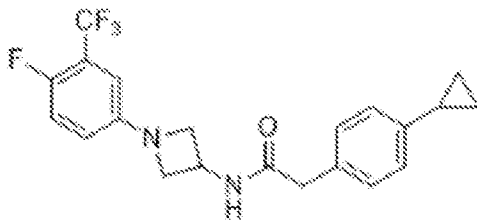
$J = 8 \text{ Hz}$), 7.42 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$).

MS: 397.12 [M+Na]⁺

実施例170

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-3-イル)アセトアミド

[0379] [化323]



実施例9と同様の手法に従い、参考例75-2で合成したN-(アゼチジン-3-イル)-2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド(40mg, 0.17mmol)及び4-ブromo-1-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(29 μ L, 0.21mmol)を用いて表題化合物(淡黄色固体, 27mg, 38%)を得た。

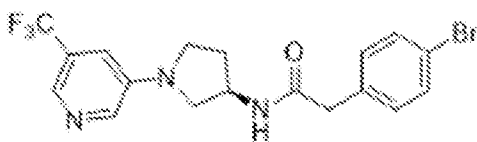
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): $\delta = 0.6-0.8$ (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 1H), 3.4-3.7 (m, 4H), 4.16 (t, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$), 4.7-4.9 (m, 1H), 5.78 (d, 1H, $J = 6 \text{ Hz}$), 6.3-6.6 (m, 2H), 6.9-7.2 (m, 5H).

MS: 415.11 [M+Na]⁺

実施例171

(R)-2-(4-ブromoフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0380] [化324]



実施例1と同様の手法に従い、参考例1-2で合成した(R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン(52mg, 0.22mmol)及び2-(4-ブロモフェニル)酢酸(60mg, 0.28mmol)を用いて表題化合物(白色固体, 100mg, 100%)を得た。

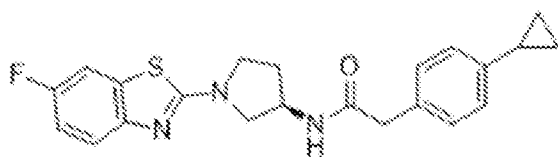
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 1.9-2.1 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.14 (dd, 1H, J = 4, 10Hz), 3.36 (t, 2H, J = 7Hz), 3.52 (s, 2H), 3.62 (dd, 1H, J = 6, 10Hz), 4.6-4.7 (m, 1H), 6.22 (d, 1H, J = 7Hz), 6.8-6.9 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, J = 8Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8Hz), 7.98 (d, 1H, J = 3Hz), 8.13 (s, 1H).

MS : 428.02 [M+H]⁺

実施例172

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0381] [化325]



参考例74-2で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(49mg, 0.20mmol)をDMF(1.0mL)に溶解した後、2-クロロ-6-フルオロベンゾ[d]チアゾール(45mg, 0.24mmol)及び炭酸セシウム(78mg, 0.24mmol)を加えて100℃で2時間攪拌した。室温まで放冷した反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加えた後、クロロホルムで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(

ヘプタン：酢酸エチル）（濃度勾配：50－100%）により精製し表題化合物（白色固体，60mg，71%）を得た。

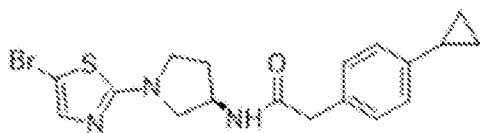
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 0.6－0.7 (m, 2H), 0.9－1.0 (m, 2H), 1.8－2.0 (m, 2H), 2.2－2.4 (m, 1H), 3.31 (dd, 1H, J = 5, 11Hz), 3.5－3.7 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.82 (dd, 1H, J = 7, 11Hz), 4.5－4.7 (m, 1H), 5.48 (d, 1H, J = 7Hz), 6.9－7.1 (m, 3H), 7.11 (d, 2H, J = 8Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 3, 8Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 5, 9Hz) .

MS : 396.13 [M+H]⁺

実施例173

(R)－N－(1－(5－ブロモチアゾール－2－イル)ピロリジン－3－イル)－2－(4－シクロプロピルフェニル)アセトアミド

[0382] [化326]



実施例172と同様の手法に従い、参考例74－2で合成した(R)－2－(4－シクロプロピルフェニル)－N－(ピロリジン－3－イル)アセトアミド(49mg, 0.20mmol)及び2,5－ジブロモチアゾール(58mg, 0.24mmol)を用いて表題化合物(淡黄色固体, 26mg, 32%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ = 0.6－0.8 (m, 2H), 0.9－1.0 (m, 2H), 1.8－2.0 (m, 2H), 2.2－2.4 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, J = 5, 11Hz), 3.3－3.5 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.67 (dd, 1H, J = 6, 10Hz), 4.5－4.7 (m, 1H), 5.46 (d, 1H, J

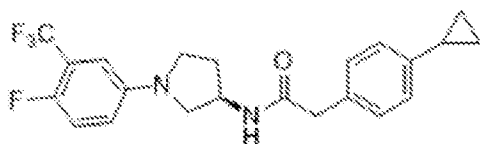
= 7 Hz), 7.0–7.1 (m, 3H), 7.11 (d, 2H, J = 8 Hz).

MS: 428.02 [M+Na]⁺

実施例174

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0383] [化327]



実施例9と同様の手法に従い、参考例74-2で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(73 mg, 0.30 mmol)及び4-ブromo-1-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(51 μL, 0.36 mmol)を用いて表題化合物(白色固体, 102 mg, 84%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.6–0.8 (m, 2H), 0.9–1.1 (m, 2H), 1.8–2.0 (m, 2H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.04 (dd, 1H, J = 4, 9 Hz), 3.2–3.4 (m, 2H), 3.4–3.6 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.50 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.5–6.7 (m, 2H), 6.9–7.2 (m, 5H).

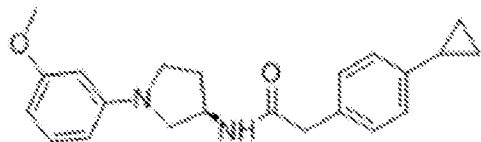
MS: 407.16 [M+H]⁺

実施例175

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0384]

[化328]



実施例9と同様の手法に従い、参考例74-2で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(244 mg, 1.0 mmol)及び1-ブロモ-3-メトキシベンゼン(152 μ L, 1.2 mmol)を用いて表題化合物(白色固体, 203 mg, 58%)を得た。

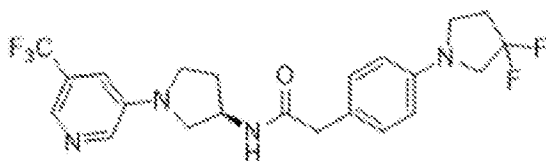
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 0.6–0.7 (m, 2H), 0.9–1.0 (m, 2H), 1.7–1.9 (m, 2H), 2.1–2.3 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H, J = 4, 10 Hz), 3.2–3.4 (m, 2H), 3.5–3.6 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.53 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.07 (t, 1H, J = 2 Hz), 6.15 (dd, 1H, J = 1, 8 Hz), 6.28 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.0–7.2 (m, 3H).

MS : 351.19 [M+H]⁺

実施例176

(R)-2-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0385] [化329]



実施例9と同様の手法に従い、実施例171で合成した(R)-2-(4-ブロモフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3

−イル) ピロリジン−3−イル) アセトアミド (43 mg, 0.10 mmol) 及び3, 3−ジフルオロピロリジン塩酸塩 (17 mg, 0.12 mmol) を用いて表題化合物 (白色固体, 11 mg, 24%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8 - 2.0$ (m, 1H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 2.4 - 2.6 (m, 2H), 3.10 (dd, 1H, $J = 5, 10$ Hz), 3.36 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.4 - 3.6 (m, 4H), 3.6 - 3.8 (m, 3H), 4.5 - 4.7 (m, 1H), 5.52 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 6.52 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6.90 (s, 1H), 7.11 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 8.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

MS : 455.15 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例177

(R)−2−(3−(3−(2−(4−シクロプロピルフェニル)アセトアミド)ピロリジン−1−イル)フェノキシ)−2−メチルプロパン酸エチル

[0386] [化330]



実施例9と同様の手法に従い、参考例74−2で合成した(R)−2−(4−シクロプロピルフェニル)−N−(ピロリジン−3−イル)アセトアミド (98 mg, 0.40 mmol) 及び参考例76で合成した2−(3−ブromoフェノキシ)−2−メチルプロパン酸エチル (138 mg, 0.48 mmol) を用いて表題化合物 (白色固体, 43 mg, 24%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 0.6 - 0.8$ (m, 2H), 0.9 - 1.0 (m, 2H), 1.25 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.59 (s, 6H), 1.7 - 2.0 (m, 2H), 2.1 - 2.3 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.1 - 3.4 (m, 2H), 3.4 - 3.6 (m, 3H), 4.22 (dd, 2H, $J = 7,$

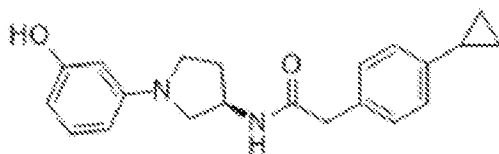
1.5 Hz), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.55 (d, 1H, J=7 Hz), 6.0–6.1 (m, 1H), 6.1–6.2 (m, 2H), 7.0–7.1 (m, 3H), 7.11 (d, 2H, J=8 Hz).

MS: 451.22 [M+H]⁺

実施例178

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(3-ヒドロキシフェニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0387] [化331]



実施例175で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(3-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(35mg, 0.10mmol)にピロリジン塩酸塩(500mg)を加えて150°Cで3時間加熱した。室温まで放冷した反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン:酢酸エチル)(濃度勾配:50-100%)により精製し表題化合物(白色固体, 26mg, 77%)を得た。

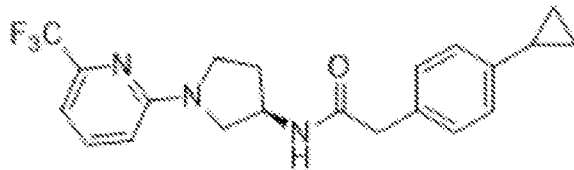
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ=1.5–2.0 (m, 5H), 2.1–2.3 (m, 1H), 3.04 (dd, 1H, J=4, 10 Hz), 3.1–3.4 (m, 2H), 3.4–3.6 (m, 3H), 4.5–4.7 (m, 1H), 4.8–5.0 (m, 1H), 5.54 (d, 1H, J=7 Hz), 6.0–6.4 (m, 4H), 7.0–7.2 (m, 3H), 7.29 (d, 2H, J=8 Hz).

MS: 337.17 [M+H]⁺

実施例179

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0388] [化332]



実施例 172 と同様の手法に従い、参考例 74 - 2 で合成した (R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド (49 mg, 0.20 mmol) 及び 2 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン (44 mg, 0.24 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色固体, 21 mg, 26%) を得た。

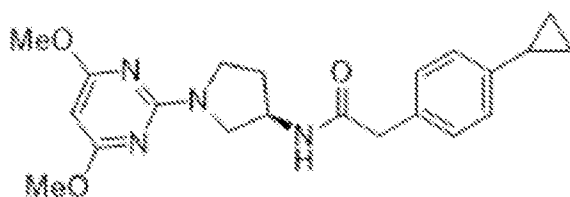
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ = 0.6 - 0.7 (m, 2H), 0.9 - 1.0 (m, 2H), 1.8 - 2.0 (m, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H, J = 5, 11 Hz), 3.4 - 3.6 (m, 4H), 3.76 (dd, 1H, J = 6, 11 Hz), 4.5 - 4.7 (m, 1H), 5.60 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.45 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.10 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 8 Hz).

MS : 412.13 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

実施例 180

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (4, 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

[0389] [化333]



実施例172と同様の手法に従い、参考例74-2で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(49mg, 0.20mmol)及び2-クロロ-4,6-ジメトキシピリジン(44mg, 0.24mmol)を用いて表題化合物(白色固体, 56mg, 73%)を得た。

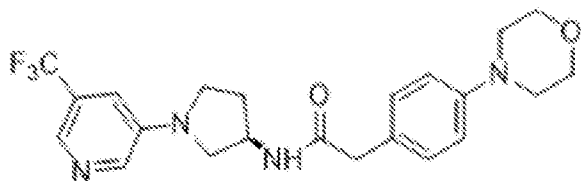
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 0.6-0.8$ (m, 2H), $0.9-1.1$ (m, 2H), $1.7-2.0$ (m, 2H), $2.1-2.3$ (m, 1H), $3.2-3.4$ (m, 1H), $3.5-3.7$ (m, 4H), $3.7-3.9$ (m, 1H), 3.84 (s, 6H), $4.4-4.6$ (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.51 (d, 1H, $J=5\text{Hz}$), 7.03 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$).

MS : 405.16 [M+Na]⁺

実施例181

(R)-2-(4-モルホリノフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0390] [化334]



実施例9と同様の手法に従い、実施例171で合成した(R)-2-(4-ブロモフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド(86mg, 0.20mmol)及びモルホリン(35 μL , 0.40mmol)を用いて表題化合物(白色固体, 12mg, 13%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.8-2.0$ (m, 1H), $2.2-2.4$ (m, 1H), $3.0-3.2$ (m, 5H), 3.37 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.51 (s, 2H), 3.65 (dd, 1H

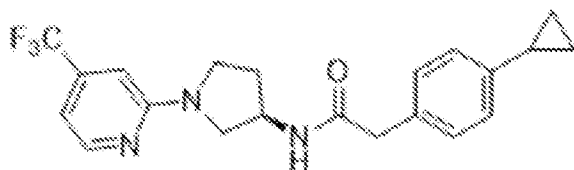
, $J=7, 10\text{ Hz}$), 3.8–3.9 (m, 4H), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.4–5.6 (m, 1H), 6.8–7.0 (m, 3H), 7.14 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 8.07 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 8.20 (s, 1H).

MS : 435.17 [M+H]⁺

実施例182

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0391] [化335]



実施例172と同様の手法に従い、参考例74-2で合成した(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(49mg, 0.20mmol)及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(44mg, 0.24mmol)を用いて表題化合物(白色固体, 40mg, 51%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : $\delta=0.6-0.7$ (m, 2H), 0.9–1.0 (m, 2H), 1.8–2.0 (m, 2H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J=5, 11\text{ Hz}$), 3.4–3.6 (m, 4H), 3.76 (dd, 1H, $J=6, 10\text{ Hz}$), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.49 (d, 1H, $J=6\text{ Hz}$), 6.48 (s, 1H), 6.73 (d, 1H, $J=5\text{ Hz}$), 7.03 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 8.25 (d, 1H, $J=5\text{ Hz}$).

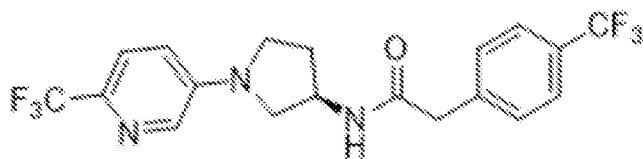
MS : 390.14 [M+H]⁺

実施例183

(R)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(6-

(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0392] [化336]



実施例9と同様の手法に従い、参考例73-2で合成した(R)-N-(ピロリジン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド(55mg, 0.20mmol)及び5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(54mg, 0.24mmol)を用いて表題化合物(淡黄色固体, 24mg, 29%)を得た。

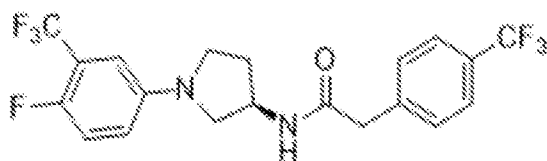
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : $\delta = 1.9-2.1$ (m, 1H), $2.3-2.5$ (m, 1H), 3.19 (dd, 1H, $J = 4, 11$ Hz), $3.3-3.5$ (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.67 (dd, 1H, $J = 6, 8$ Hz), $4.6-4.7$ (m, 1H), 5.70 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6.79 (dd, 1H, $J = 3, 9$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 2$ Hz).

MS : 418.11 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例184

(R)-N-(1-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

[0393] [化337]



実施例9と同様の手法に従い、参考例73-2で合成した(R)-N-(ピ

ロリジン-3-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (55 mg, 0.20 mmol) 及び 4-ブロモ-1-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (58 mg, 0.24 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色固体, 22 mg, 25%) を得た。

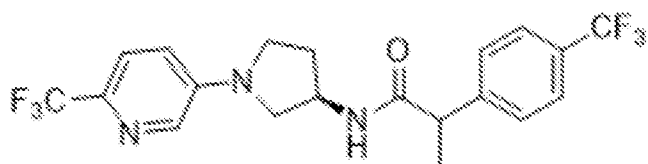
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.8-2.0$ (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.2-3.5 (m, 2H), 3.57 (dd, 1H, $J = 6, 10$ Hz), 3.61 (s, 2H), 4.5-4.7 (m, 1H), 5.56 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6.5-6.7 (m, 2H), 7.05 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8$ Hz).

MS : 435.11 $[\text{M} + \text{H}]^+$

実施例 185

2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(*(R)*-1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド

[0394] [化338]



参考例 73-1 で合成した (*(R)*-3-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)ピロリジン-1-カルバミン酸 *tert*-ブチル (149 mg, 0.40 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60% オイル, 24 mg, 0.60 mmol) 及び ヨウ化メチル (37 μL , 0.60 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。得られた残渣に氷冷化で飽和炭酸水素ナトリウムを加えた後にクロロホルムで抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過後、減圧下溶媒を留去して (*(3R)*-3-(2-(4-トリフルオロメチル)フェ

ニル) プロパンアミド) ピロリジン-1-カルバミン酸 tert-ブチルの粗体を得た。その後、実施例36と同様の手法に従い、得られた (3R) 3-(2-(4-トリフルオロメチル) フェニル) プロパンアミド) ピロリジン-1-カルバミン酸 tert-ブチルの粗体及び5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル) ピリジン (92 mg, 0.41 mmol) を用いて表題化合物 (白色固体, 25 mg, 3段階15%) を得た。

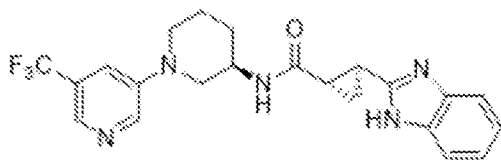
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : $\delta = 1.53$ (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1.9–2.1 (m, 1H), 2.3–2.5 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H, $J = 4, 10$ Hz), 3.3–3.5 (m, 2H), 3.5–3.7 (m, 2H), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.69 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6.75 (dd, 1H, $J = 3, 7$ Hz), 7.3–7.5 (m, 3H), 7.57 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 3$ Hz) .

MS : 454.09 [M+Na]⁺

実施例186

(1S, 2S) -2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) -N-((R) -1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド

[0395] [化339]



実施例3と同様の手法に従い、参考例66で合成した (R) - (1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (76 mg, 0.219 mmol) から (R) -1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピペリジン-3-アミンの粗体 (166 mg) を合成し、(1S, 2S) -2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸 (66

mg, 0.329 mmol) を用いて表題化合物 (白色粉末, 70 mg, 74%) を得た。

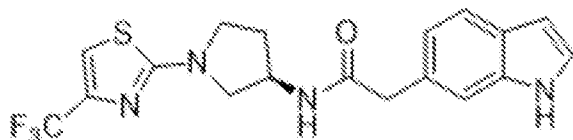
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ = 1.4–1.6 (m, 4H), 1.7–1.9 (m, 2H), 2.2–2.5 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H, J = 9, 12 Hz), 2.9–3.1 (m, 1H), 3.6–3.9 (m, 3H), 7.0–7.2 (m, 2H), 7.3–7.6 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, J = 7 Hz), 8.56 (d, 1H, J = 3 Hz), 12.4 (br s, 1H).

MS : 430.18 [M+H] $^+$

実施例 187

(R)-2-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド

[0396] [化340]



実施例 1 と同様の手法に従い、参考例 12-2 で合成した (R)-1-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-3-アミン (38 mg, 0.160 mmol) 及び 2-(1H-インドール-6-イル)酢酸 (34 mg, 0.192 mmol) を用いて表題化合物 (淡黄色粉末, 36 mg, 58%) を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$, 400 MHz) : δ = 1.7–1.9 (m, 1H), 2.2–2.4 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H, J = 5, 11 Hz), 3.3–3.6 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.72 (dd, 1H, J = 6, 11 Hz), 4.5–4.7 (m, 1H), 5.59 (d, 1H, J = 6 Hz), 6.5–6.6 (m, 1H), 6.89 (d, 1H, J = 1 Hz), 6.95 (dd, 1H, J = 1, 8 Hz) 7.2–7.

3 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, J=8 Hz), 8.25 (br s, 1H).

MS: 417.07 [M+Na]⁺

[0397] 実施例188

薬理試験1

T型カルシウム阻害作用

(試験方法)

(1) ヒトCav3.2チャンネル定常発現細胞の構築

ヒトCav3.2チャンネルORF (Open Reading Frame) 遺伝子の5'側にHindIIIサイト及びkozak配列(GCCACC)、3'側にKpnIサイトを付与した配列をpcDNA3.1(+)(Thermo Fisher Scientific#V790-20)に組み込み、FuGENE(登録商標)HD Transfection Reagent(Promega#E2311)のプロトコールに従いHEK293細胞(ATCC No. CRL-1573)に導入した。

(2) 細胞内カルシウム濃度測定方法

試験方法(1)により作製したヒトCav3.2チャンネル定常発現細胞株を、10%FBSを含む、DMEMを用いて96穴プレートに播種し、37℃, 5%CO₂条件下で48時間培養した。その後、培地を除去し、Aバッファで洗浄した各ウェルを、22μgのカルシウム蛍光指示薬Fluo-4AM(同仁化学研究所#F311), 20μLのDimethyl sulfoxide(DMSO), 1μLの10%Pluronic F-127(Thermo Fisher Scientific#P6866)及び4mLのAバッファの混合液を含む蛍光色素溶液80μLで処理した。室温、遮光下で45分間静置後、細胞をBバッファで洗浄した。陰性対照のDMSO及びDMSOに溶解した試験化合物を、評価濃度の10倍濃度となるようにBバッファに溶解した各試験化合物溶液を各ウェルに添加した。尚、DMSOの終濃度は0.1%とした。細胞は室温、遮光下でさら

に15分間静置し、マイクロプレートリーダーEnVision（パーキンエルマー社）を用いて以下の方法を用いて測定した。まず、各ウェルでバックグラウンドの蛍光を測定後、イオノフォアを添加し、ベースラインの蛍光を測定した。その後、83.8mMのKClを加えたBバッファーを添加し、その刺激により生じたカルシウム流入による蛍光上昇を10秒間測定した。ベースラインからの最大蛍光上昇値から阻害百分率を算出し、さらに試験化合物濃度の対数値と阻害活性をプロットすることでIC₅₀値を算出した。測定は485nmの励起光を細胞に照射した際に発する510nmの蛍光を観測することにより行った。

（バッファー組成）

Aバッファー：140mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgCl₂, 0.5mM CaCl₂, 10mM Glucose, 10mM HEPES, pH7.3

Bバッファー：137.9mM Choline-Cl, 4.1mM KCl, 1mM MgCl₂, 0.5mM CaCl₂, 10mM Glucose, 10mM HEPES, pH7.3、カリウムの平衡電位：-92mV

（試験結果）

試験結果を表1～4に示す。

[0398]

[表1]

試験化合物	IC ₅₀ (μM)	試験化合物	IC ₅₀ (μM)	試験化合物	IC ₅₀ (μM)
実施例1	0.013	実施例65	8.9	実施例126	0.83
実施例2	1.3	実施例66	0.069	実施例127	1.1
実施例3	0.85	実施例67	0.029	実施例128	>10
実施例4	0.014	実施例68	0.075	実施例129	0.55
実施例5	0.29	実施例69	1.2	実施例130	>10
実施例6	0.13	実施例70	0.21	実施例131	0.20
実施例7	0.097	実施例71	0.0079	実施例132	0.19
実施例8	0.20	実施例72	0.21	実施例133	0.055
実施例9	0.48	実施例73	1.0	実施例134A	0.93
実施例10	0.41	実施例74	0.13	実施例134B	1.0
実施例11	0.18	実施例75	0.31	実施例135	0.23
実施例12	0.28	実施例76	0.067	実施例136	1.5
実施例13	0.018	実施例77	0.20	実施例137A	0.10
実施例14	5.2	実施例78	0.27	実施例137B	0.82
実施例15	0.37	実施例79	0.15	実施例138	0.69
実施例16	0.32	実施例80	0.72	実施例139	0.0054

[0399]

[表2]

実施例17	0.38	実施例81	0.55	実施例140	1.1
実施例18	0.090	実施例82	0.75	実施例141	0.18
実施例19	3.5	実施例83	0.082	実施例142	0.0094
実施例20	>10	実施例84	0.18	実施例143	0.12
実施例21	1.2	実施例85	0.11	実施例144	0.022
実施例22	1.6	実施例86	0.37	実施例145	0.13
実施例23	0.15	実施例87	0.0054	実施例146	0.023
実施例24	0.72	実施例88	0.019	実施例147	0.17
実施例25	2.0	実施例89	0.43	実施例148	0.20
実施例26	0.15	実施例90	0.13	実施例149	0.069
実施例27	0.70	実施例91	0.032	実施例150	0.40
実施例28	0.20	実施例92	0.073	実施例151	2.7
実施例29	0.040	実施例93	0.34	実施例152	1.3
実施例30	0.65	実施例94	0.91	実施例153	0.57
実施例31	0.21	実施例95	0.23	実施例154	1.0
実施例32	0.15	実施例96	0.41	実施例155	0.075

[0400]

[表3]

実施例33	1.0	実施例97	0.25	実施例156	1.3
実施例34	0.24	実施例98	1.1	実施例157	0.28
実施例35	0.63	実施例99A	0.090	実施例158	1.1
実施例36	0.98	実施例99B	0.48	実施例159	0.51
実施例37	0.027	実施例100A	0.0093	実施例160	6.4
実施例38	0.035	実施例100B	0.46	実施例161	0.26
実施例39	0.022	実施例101	0.10	実施例162	0.56
実施例40	0.30	実施例102	0.15	実施例163	1.4
実施例41	0.025	実施例103	0.14	実施例164	2.9
実施例42	0.25	実施例104	0.46	実施例165	0.030
実施例43	0.19	実施例105	0.24	実施例166	0.22
実施例44	0.014	実施例106A	0.011	実施例167	0.16
実施例45	0.011	実施例106B	0.4	実施例168	0.17
実施例46	0.26	実施例107A	0.0047	実施例169	>10
実施例47	0.35	実施例107B	0.56	実施例170	0.88
実施例48	0.24	実施例108A	0.0057	実施例171	0.11
実施例49	0.0071	実施例108B	0.2	実施例172	0.55

[0401]

[表4]

実施例50	0.68	実施例109	0.24	実施例173	1.1
実施例51	0.12	実施例110	0.29	実施例174	0.20
実施例52	0.11	実施例111	9.9	実施例175	0.49
実施例53	1.0	実施例112	0.11	実施例176	0.0073
実施例54	0.087	実施例113	0.10	実施例177	0.30
実施例55	0.47	実施例114	1.2	実施例178	0.59
実施例56	0.29	実施例115	0.091	実施例179	0.24
実施例57	0.020	実施例116	0.040	実施例180	2.1
実施例58	4.4	実施例117	0.071	実施例181	0.025
実施例59	1.8	実施例118	2.1	実施例182	0.72
実施例60	0.47	実施例119	2.3	実施例183	0.20
実施例61A	1.1	実施例120	0.82	実施例184	3.0
実施例61B	2.2	実施例121	0.12	実施例185	1.4
実施例62	0.41	実施例122	1.5	実施例186	0.19
実施例63A	0.19	実施例123	0.044	実施例187	0.51
実施例63B	>10	実施例124	0.062		
実施例64	0.037	実施例125	>10		

[0402] 実施例189

薬理試験2

ラットホルマリンテスト

(試験方法)

SDラットに媒体または被験物質30mg/kgを単回経口投与し、Mc Namara C. R., Mandel-Brehm J., Bautista D. M., Siemens J., Deranian K. L., Zhao M., Hayward N. J., Chong J. A., Julius D., Moran M. M., Fanger C. M.: TRPA1 mediates formalin-induced pain. Proc. Natl. Acad. Sci.

U. S. A. 104, 2007, 13525-13530.に記載されている方法に従い、ラットの右後肢足底部皮下に疼痛誘発物質として2.0%ホルマリン溶液を50 μ L皮下投与した。

解析は、ホルマリン投与後45分間以内に見られるラットのホルマリン投与部位を舐める (licking) または噛み付く (biting) といった疼痛行動を5分間毎に秒単位で積算計測し、疼痛行動時間を算出した。評価は投与後15分から30分までの15分間における媒体投与群の疼痛行動時間に対する各被験物質投与群の疼痛行動時間から疼痛行動抑制率を求めた。

(試験結果)

試験結果を表5に示す。

[0403] [表5]

試験化合物	抑制率	試験化合物	抑制率	試験化合物	抑制率
実施例1	+++	実施例57	+	実施例113	++
実施例4	+++	実施例70	+	実施例117	+++
実施例5	+++	実施例71	+	実施例121	+
実施例8	+	実施例77	+	実施例123	+++
実施例11	+++	実施例79	+	実施例124	+++
実施例12	++	実施例84	+	実施例131	+
実施例23	+	実施例85	+	実施例135	+
実施例36	+	実施例99A	+	実施例137	+++
実施例37	+	実施例100A	+++	実施例141	+
実施例39	+++	実施例109	+++	実施例144	+++
実施例49	+++	実施例110	+++	実施例181	+++
実施例54	+	実施例112	+++		

[0404] ※抑制率 \geq 20% ; +++、20% $>$ 抑制率 \geq 10% ; ++、10% $>$ 抑制率 ; +

実施例190

薬理試験3

マウス坐骨神経部分結紮 (PSNL) モデルにおける機械的アロディニア

(試験方法)

マウスPSNLモデルの作製はSeitzerらの方法に従った。マウスをイソフルランで吸入麻酔した。マウスの大腿部を剪毛し、イソジンで消毒した。マウスの大腿骨上の皮膚を切開し、直下の筋膜を切り、大腿二頭筋の筋頭間を割った。直下の坐骨神経を確認後、坐骨神経を傷害しないように剥離した。坐骨神経を貫くように針付き8-0絹糸の針を通し、坐骨神経を1/2から1/3程度結紮した。皮膚を縫合し、約7日間飼育した。Shamコントロールマウスの手術は、坐骨神経の確認のみを行い、皮膚を縫合した。疼痛閾値の測定はマウスを計測用ケージに移動し、探索行動が消失するのを待って行った。疼痛閾値(paw withdrawal filament (g))は刺激強度の異なるvon Frey filament (Stoelting Co. : TOUCH-TEST SENSORY EVALUATOR)でマウスの足底を刺激し、逃避反応の有無を観察した。50%閾値はChaplanら(Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J Neurosci Methods, 53, 1994, 55-63)の方法を参考にup down法により算出した。薬効評価は、PSNLに実施例4または実施例144記載の化合物を経口投与し、von Frey filament testによる疼痛閾値に及ぼす影響を観察した。

(試験結果)

結果を図1または図2に示す。

図1から明らかなように、実施例4記載の化合物は30mg/kgを経口投与することにより、vehicle群と比較して統計学的有意に機械的アロディニアを抑制した。また、図2から明らかなように、実施例144記載の化合物は30mg/kgを経口投与することにより、vehicle群と比較して統計学的有意に機械的アロディニアを抑制した。

産業上の利用可能性

[0405] 本発明化合物は、疼痛治療薬として使用できる。

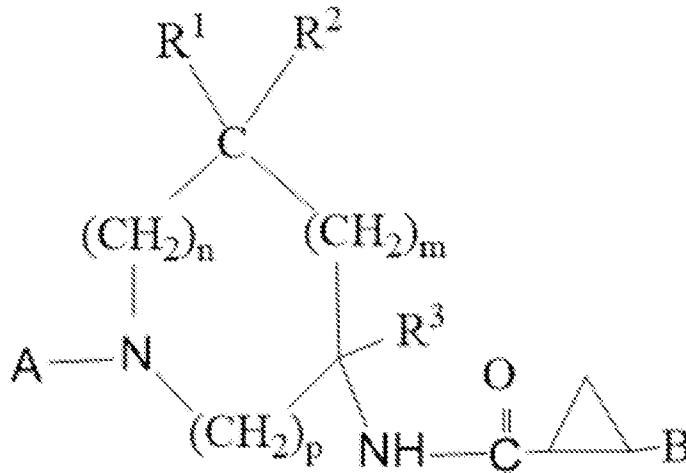
符号の説明

- [0406] 図1において、○ はSham+Vehicleを表す。
- 図1において、▲ はPSNL+Vehicleを表す。
- 図1において、■ はPSNL+実施例4 10mg/kgを表す。
- 図1において、▼ はPSNL+実施例4 30mg/kgを表す。
- 図2において、○ はSham+Vehicleを表す。
- 図2において、▲ はPSNL+Vehicleを表す。
- 図2において、■ はPSNL+実施例144 10mg/kgを表す。
- 図2において、▼ はPSNL+実施例144 30mg/kgを表す。

請求の範囲

[請求項1] 次の一般式（1）で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[化1]



(1)

（式中、Aは、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は、置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接する環状アミンの窒素原子と結合し、

Bは、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は置換基を

有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するシクロプロパン環と結合し、

R^1 及び R^2 は、同一又は異なっていても良く、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基を表すか、

又は、 R^1 、 R^2 及び R^1 と R^2 が結合する炭素原子が一緒になって、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良く、

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基、 C_{1-8} アルコキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、アシルオキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基を表すか、

または、 R^2 及び R^3 が一緒になって、メチレン又はエチレンを形成しても良く、

n 及び m は、同一又は異なっていても良く、0または1で、 p は1、2を表す。

そして、上記Aのフェニル、上記Aのヘテロアリール環及び上記Aのヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択されるものであり、

上記Bのフェニル、上記Bのヘテロアリール環及び上記Bのヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基

、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₈アルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルコキシ置換のC₁₋₈アルキル)アミノ基、トリ(C₁₋₈アルキル)シリル基、アシルアミノ基、(N-アシル)(N-C₁₋₈アルキル)アミノ基、3～6員の環状エーテル、環状アミノ基、又は置換基としてハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択される置換基で置換されていても良い、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環から選択されるものであり、

ここで、上記Bのフェニル、上記Bのヘテロアリアル環及び上記Bのヘテロ縮合環が有しても良い置換基の環状アミノ基は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、2又は3-オキソピロリジノ、2、3又は4-オキソピペリジノ、モルホルリノ、1, 1-ジオキサイドチオモルホルリノ、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルから選択され、かかる環状アミノ基は、更にC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、アシル基で置換されていても良い。))

[請求項2]

Aが置換基を有しても良いフェニルである請求項1に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

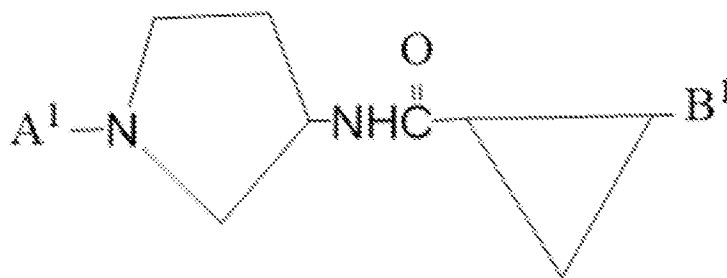
[請求項3] Aが置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環である請求項1に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項4] 前記ヘテロアリアル環部分が、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンである請求項3に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項5] Aが置換基を有してもヘテロ縮合環であって、前記ヘテロ縮合環部分が、キノリン、ベンゾ[d]チアゾールである請求項1に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項6] 次の一般式(II)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[化2]



(II)

(式中、A¹は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は、置換

基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するピロリジンの窒素原子と結合し、

B¹は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するシクロプロパン環と結合する。

そして、上記A¹のフェニル、上記A¹のヘテロアリアル環及び上記A¹のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₈アルキルスルホニル基、C₁₋₈アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択されるものであり、

上記B¹のフェニル、上記B¹のヘテロアリアル環及び上記B¹のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₈アルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルコキシ置換のC₁₋₈アルキル)アミノ基、トリ(C₁₋₈アルキル)シリル基、アシルアミノ基、(N-アシル)(N-C₁₋₈アルキル)アミノ基、3～6員の環状エー

テル、環状アミノ基、又は置換基としてハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択される置換基で置換されていても良い、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環から選択されるものであり、

ここで、上記B¹のフェニル、上記B¹のヘテロアリアル環及び上記B¹のヘテロ縮合環が有しても良い置換基の環状アミノ基は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、2又は3-オキソピロリジノ、2、3又は4-オキソピペリジノ、モルホルリノ、1, 1-ジオキサイドチオモルホリノ、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルから選択され、かかる環状アミノ基は、更に C_{1-8} アルキル基、ハロゲン原子、アシル基で置換されていても良い。))

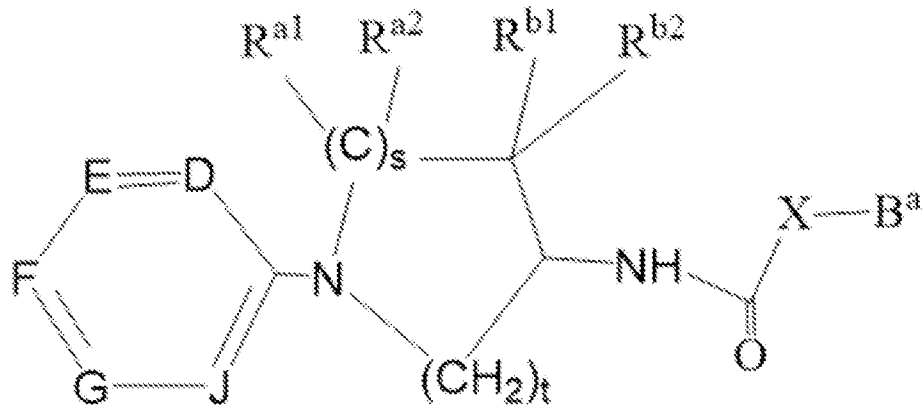
[請求項7] B¹が置換基を有しても良いフェニルである請求項6に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項8] B¹が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環とベンゼン環とのヘテロ縮合環である請求項6に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項9] 次の一般式 (III) で表される化合物、該化合物の互変異性体、立

体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[化3]



(III)

(式中、D、E、F、G及びJは、何れか2つがNで他が同一又は異なっても良いCRか、或いは何れか1つがNで他が同一又は異なっても良いCRか、全てが同一又は異なっても良いCRである。

ここで、Rは、水素原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₈アルキルスルホニル基、C₁₋₈アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基を表す。

R^{a1}、R^{a2}、R^{b1}及びR^{b2}は、同一又は異なっても良い水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基を表すか、

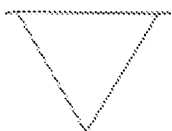
又は、R^{a1}、R^{a2}及びR^{a1}とR^{a2}が結合する炭素原子が一緒になって、或いはR^{b1}、R^{b2}及びR^{b1}とR^{b2}が結合する炭素原子が一緒になって、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良く、sは0、

1、2を表し、tは1、2を表す。

B^aは、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するXと結合し、

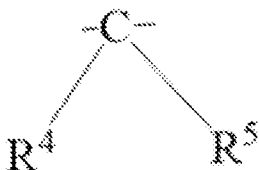
Xは、

[化4]



又は

[化5]



を表し、

ここで、一は、結合手を表し、

R⁴及びR⁵は、同一又は異なっていても良く、水素原子、重水素、ヒドロキシ基、C₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、アミノ基、C₁₋₈アルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基を表すか、

又はR⁴、R⁵とR⁴とR⁵が結合する炭素原子と一緒にあって、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良い。

そして 上記B^aのフェニル、上記B^aのヘテロアリアル環及び上

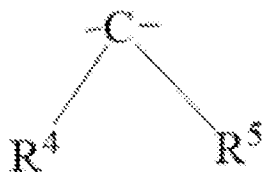
記B^aのヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₈アルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルコキシ置換のC₁₋₈アルキル)アミノ基、トリ(C₁₋₈アルキル)シリル基、アシルアミノ基、(N-アシル)(N-C₁₋₈アルキル)アミノ基、3~6員の環状エーテル、環状アミノ基、又は置換基としてハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1~3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択される置換基で置換されていても良い、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1~3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4~6員のヘテロアリール環から選択されるものであり、

ここで、上記B^aのフェニル、上記B^aのヘテロアリール環及び上記B^aのヘテロ縮合環が有しても良い置換基の環状アミノ基は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、2又は3-オキソピロリジノ、2、3又は4-オキソピペリジノ、モルホルリノ、1,1-ジオキサイドチオモルホリノ、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、3-オキサ-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2-オキサ-5-アザビスクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、2-オキサ-5-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルから選択され、かかる環状アミノ基は、更にC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、アシル基で置換されていても良い。

但し、D~Jからなる6員環が、置換基を有していても良いフェニ

ル又は置換基を有していても良いピリダジンで、Xが、

[化6]



の時、B^aは、前記の置換基を有していてもよいヘテロ縮合環である。
。)

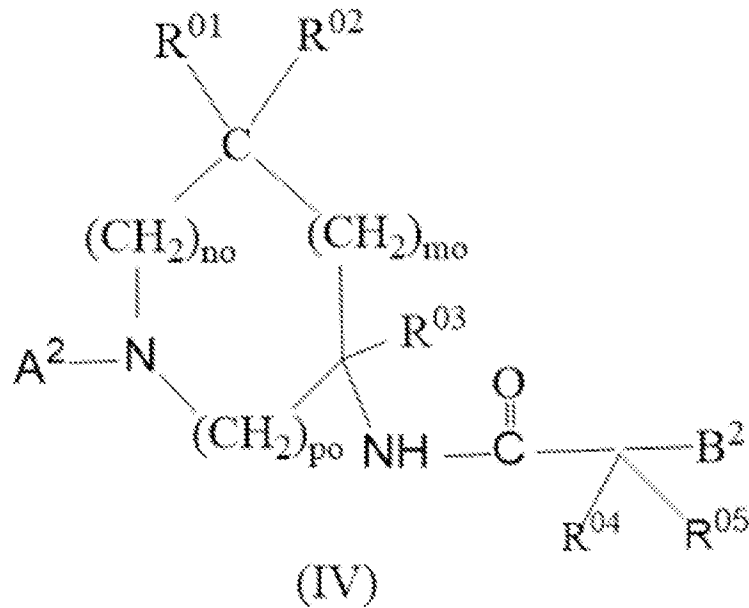
[請求項10] B^aが置換基を有しても良いフェニルである請求項9に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項11] B^aが置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環であって、前記ヘテロアリアル環部分が、ピリジンである請求項9に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項12] B^aが置換基を有しても良いヘテロ縮合環であって、前記ヘテロ縮合環部分が、インドール、ベンゾイミダゾール、インダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール、キノリンである請求項9に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項13] 次の一般式(IV)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。
。

[化7]



(式中、 A^2 は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリール環、又は該ヘテロアリール環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリール環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリール環、該ヘテロ縮合環は、置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接する環状アミンの窒素原子と結合し、

B^2 は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリール環、又は該ヘテロアリール環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリール環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリール環、該ヘテロ縮合環は置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するC (R^{04}) (R^{05}) と結合し、

R^{01} 及び R^{02} は、同一又は異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基を表すか、

又は、 R^{01} 、 R^{02} 及び R^{01} と R^{02} が結合する炭素原子が一緒になって、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良く、

R^{03} は、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基、 C_{1-8} アルコキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、アシルオキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基を表すか、

または、 R^{02} 及び R^{03} が一緒になって、メチレン又はエチレンを形成しても良く、

R^{04} 及び R^{05} は、同一又は異なっても良く、水素原子、重水素、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基を表すか、

又は R^{04} 、 R^{05} 及び R^{04} と R^{05} が結合する炭素原子と一緒に、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良く、

n_0 及び m_0 は、同一又は異なっても良く、0または1で、 p_0 は1、2を表す。

そして、上記 A^2 のフェニル、上記 A^2 のヘテロアリーール環及び上記 A^2 のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル

基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択されるものであり、

上記B²のフェニル、上記B²のヘテロアリール環及び上記B²のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルキル基、ヒドロキシ基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₈アルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₈アルキル)(C₁₋₈アルコキシ置換のC₁₋₈アルキル)アミノ基、トリ(C₁₋₈アルキル)シリル基、アシルアミノ基、(N-アシル)(N-C₁₋₈アルキル)アミノ基、3～6員の環状エーテル、環状アミノ基、又は置換基としてハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基から選択される置換基で置換されていても良い、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリール環から選択されるものであり、

ここで、上記B²のフェニル、上記B²のヘテロアリール環及び上記B²のヘテロ縮合環が有しても良い置換基の環状アミノ基は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、2又は3-オキソピロリジノ、2、3又は4-オキソピペリジノ、モルホルリノ、1, 1-ジオキサイドチオモルホリノ、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルから選択され、かかる環状アミノ基は、更にC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、アシル

基で置換されていても良い。

但し、 A^2 が、置換基を有していても良いフェニル、置換基を有していても良いピリダジン及び置換基を有していても良いキナゾリンの時、 B^2 は、前記の置換基を有していても良いヘテロ縮合環である。
)

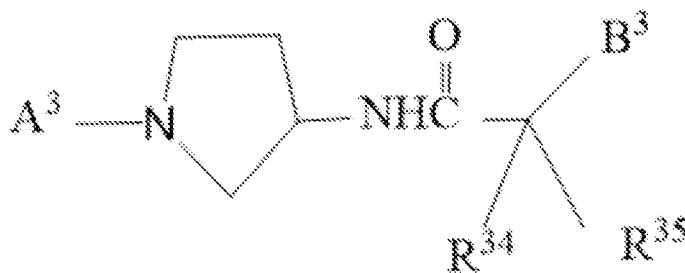
[請求項14] A^2 が置換基を有していても良いフェニルである請求項13に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項15] A^2 が置換基を有していても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環であって、前記ヘテロアリアル環部分が、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンである請求項13に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項16] A^2 が置換基を有していても良いヘテロ縮合環であって、前記ヘテロ縮合環部分が、キノリン、ベンゾ[d]チアゾールである請求項13に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項17] 次の一般式(V)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[化8]



(V)

(式中、A³は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は、置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するピロリジンの窒素原子と結合し、

B³は、置換基を有していても良いフェニル、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる5若しくは6員のヘテロアリアル環、又は該ヘテロアリアル環とベンゼン環若しくは1～2個の窒素原子と炭素原子からなる6員のヘテロアリアル環からなるヘテロ縮合環を表し、ここで、該ヘテロアリアル環、該ヘテロ縮合環は置換基を有していても良く、そしてこれらの環を構成する炭素原子を介して隣接するC(R³⁴)(R³⁵)と結合する。

R³⁴及びR³⁵は、同一又は異なっても良く、水素原子、重水素、ヒドロキシ基、C₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、アミノ基、C₁₋₈アルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基を表すか、

又は R^{34} 、 R^{35} と及び R^{34} と R^{35} が結合する炭素原子と一緒にあって、3～5員のシクロアルキル基を形成しても良く、

そして、上記 A^3 のフェニル、上記 A^3 のヘテロアリアル環及び上記 A^3 のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-8} アルキルスルホニル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択されるものであり、

上記 B^3 のフェニル、上記 B^3 のヘテロアリアル環及び上記 B^3 のヘテロ縮合環が有しても良い置換基としては、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ基で置換された C_{1-8} アルコキシ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-8} アルキルアミノ基、 C_{2-12} ジアルキルアミノ基、(C_{1-8} アルキル)(C_{1-8} アルコキシ置換の C_{1-8} アルキル)アミノ基、トリ(C_{1-8} アルキル)シリル基、アシルアミノ基、(N-アシル)(N- C_{1-8} アルキル)アミノ基、3～6員の環状エーテル、環状アミノ基、又は置換基としてハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された C_{1-8} アルコキシ基から選択される置換基で置換されていても良い、環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1～3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4～6員のヘテロアリアル環から選択されるものであり、

ここで、上記 B^3 のフェニル、上記 B^3 のヘテロアリアル環及び上

記B³のヘテロ縮合環が有しても良い置換基の環状アミノ基は、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、2又は3-オキソピロリジノ、2、3又は4-オキソピペリジノ、モルホルリノ、1, 1-ジオキサイドチオモルホリノ、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルから選択され、かかる環状アミノ基は、更にC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、アシル基で置換されていても良い。

但し、A³が、置換基を有していても良いフェニル、置換基を有していても良いピリダジン及び置換基を有していても良いキナゾリンの時、B³は、前記の置換基を有していても良いヘテロ縮合環である。

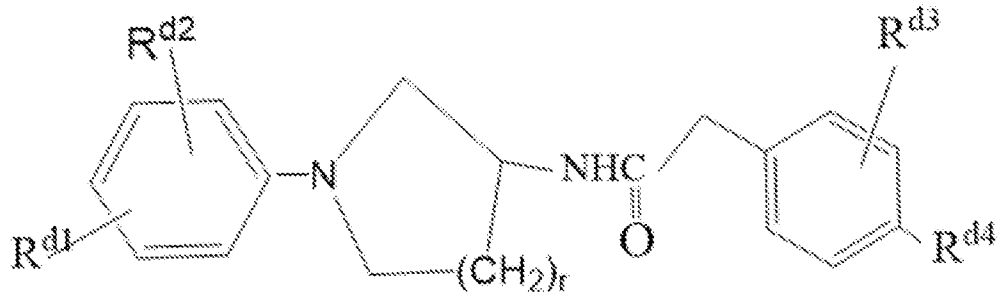
)

[請求項18] A³が置換基を有しても良い環構成原子として酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される同一若しくは異なる1~3個のヘテロ原子と炭素原子からなる4~6員のヘテロアリアル環であって、前記ヘテロアリアル環部分が、チオフエン、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンである請求項17に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項19] A³が置換基を有しても良いヘテロ縮合環であって、前記ヘテロ縮合環部分が、キノリン、ベンゾ[d]チアゾールである請求項17に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項20] 次の一般式(VI)で表される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[化9]



(VI)

(式中、R^{d1}、R^{d2}及びR^{d3}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₈アルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルコキシ基、ヒドロキシ基、C₁₋₈アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₈アルコキシ基を表し、

R^{d4}は、1～3個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₈アルキル、tert-ブチル又はシクロプロピルを表し、

そして、rは0、1、2を表す。)

[請求項21]

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、

(R) - 2 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (2 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 5 - イル)ピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、

2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((3 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (5 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (5 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (5 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - イル) アセトアミド、

2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((3 R, 5 S) - 5 - メチル - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((1 S, 5 R) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - イル) アセトアミド、

2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((1 R, 5 S) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - N - (1 - (6 - シアノ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド、

(R) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド)

− 1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン− 3 − イル) ピロリジン− 3 − カルボン酸メチル、

(S) − 3 − (2 − (4 − シクロプロピルフェニル) アセトアミド) − 1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン− 3 − イル) ピロリジン− 3 − カルボン酸メチル、

(R) − 3 − (2 − (4 − シクロプロピルフェニル) アセトアミド) − 1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン− 3 − イル) ピロリジン− 3 − カルボン酸、

(S) − 3 − (2 − (4 − シクロプロピルフェニル) アセトアミド) − 1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン− 3 − イル) ピロリジン− 3 − カルボン酸、

(R) − 2 − (1 H − インダゾール− 6 − イル) − N − (1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン− 3 − イル) ピロリジン− 3 − イル) アセトアミド、

(R) − 2 − (4 − シクロプロピルフェニル) − N − (1 − (4 − (トリフルオロメチル) チアゾール− 2 − イル) ピロリジン− 3 − イル) アセトアミド、 (R) − 2 − (4 − イソブチルフェニル) − N − (R) − 1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン− 3 − イル) ピロリジン− 3 − イル) プロパンアミド、

(S) − 2 − (4 − イソブチルフェニル) − N − (R) − 1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン− 3 − イル) ピロリジン− 3 − イル) プロパンアミド、

(R) − 2 − (4 − シクロプロピルフェニル) − N − (1 − (6 − メチル− 5 − (トリフルオロメチル) ピリジン− 3 − イル) ピロリジン− 3 − イル) アセトアミド、

(R) − 2 − (4 − シクロプロピルフェニル) − N − (1 − (5 − (2 − ヒドロキシプロパン− 2 − イル) ピリジン− 3 − イル) ピロリジン− 3 − イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (8 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキシアミド、

(S) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボキシアミド、

(R) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (1, 1 - ジオキサイドチオモルホリノ) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 1 - (4 - クロロフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(R) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - (トリメチルシリル) フェニル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェ

ニル) -N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-((3S, 4S)-4-フルオロ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-ニトロフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(S)-2-(4-イソブチルフェニル)-N-((R)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)プロパンアミド、

(R)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-アミノフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(R)-2-(4-アセトアミドフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-N-(3-シアノ-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)-2-(4-シクロプロピ

ルフェニル) アセトアミド、

(S) - N - (3 - シアノ - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド、

(R) - 3 - (2 - (1 H - インドール - 6 - イル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル、

(S) - 3 - (2 - (1 H - インドール - 6 - イル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル、

(R) - 3 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル、

(S) - 3 - (2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル、

(1 S, 2 S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(R) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - N - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

3 - (2 - (4 - モルホリノフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル、

(R) - 2 - (4 - モルホリノフェニル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (3 - エチル - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (3 - エチル - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (6 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (5, 6 - ジフルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(R) - 2 - (4 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (6 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (5 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボ

キシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((S) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((S) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - N - ((R) - 1 - (4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-3-イル) - 2 - (キナゾリン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (3-(メチルスルホニル)フェニル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (3-シアノフェニル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (5-シアノ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (5-シアノ-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)シクロプロパン-1-カルボキシア

ミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)
)-N-((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3
-イル) ピペリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシア

ミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)
)-N-((R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール-
2-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシ

アミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)
)-N-((R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピ
ペリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-インドール-3-イル) -N-((R)
)- 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリ
ジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (1 H-インドール-3-イル) -N-((R)
)- 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリ
ジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)
)-N-((R) - 1 - (6-メトキシ-5 - (トリフルオロメチル)
) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1
-カルボキシアミド、 (1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イ
ミダゾール-2-イル) -N-((R) - 1 - (4 - (tert-ブ
チル) チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパ
ン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)
)-N-((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリダジン-
3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシ

アミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 - シクロプロピル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (6 - フルオロキノリン-2-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 - シクロプロピル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) - N - ((R) - 1 - (5 - ブロモピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(R) - 2 - (キノリン-6-イル) - N - (1 - (5 - (トリフル

オロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1H-インドール-3-イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (キノリン-7-イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4-シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) オキサゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1-メチル-5 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド-2, 2-d₂、

(R) - 2 - (4 - (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) フェニル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1H-インドール-6-イル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2 - (4 - ((2R, 6S) - 2, 6-ジメチルモルホリノ) フェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-

3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R)-2-(4-(ピロリジン-1-イル) フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R)-2-(4-(2-メトキシエチル) (メチル) アミノ) フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2-(4-(トリフルオロメチル) フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) アセトアミド、

2-(1H-インドール-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) アセトアミド、

(R)-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R)-2-(1-メチル-1H-インドール-6-イル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R)-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R)-2-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R)-2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (2 - オキソピペリジン - 1 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (6 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (4 - ブロモフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキシアミド、

(R) - 2 - (4 - (1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (ヒドロ

キシメチル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4-シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 酢酸 (3 - (2 - (4-シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) メチル、

(S) - 酢酸 (3 - (2 - (4-シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) メチル、

(R) - 2 - (4-シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (メトキシメチル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4-シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (メトキシメチル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (4-シクロプロピルフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (4-シクロプロピルフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリ

ジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 S, 2 S) - 2 - (4-クロロフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

(1 R, 2 R) - 2 - (4-クロロフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキシアミド、

2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピペリジン-4-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (6-メトキシ-5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、 (R) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4-イソプロピルフェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル

) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2 - (4 - イソプロピルフェニル) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) アセトアミド、

2 - (4 - イソプロピルフェニル) -N- (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) アゼチジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (3, 5 - ジクロロフェニル) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) -N- (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - イソプロピルフェニル) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) チオフェン-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1H-インドール-6-イル) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) -N- (1 - (6 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリジン-3-イル) ピロリジ

ン-3-イル) アセトアミド、

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-(3-メチルピラジン-2-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(4-(4-メチルオキサゾール-5-イル)フェニル)-N-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-3-(3-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセトアミド)ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-1-オキシド、

(3R) - 3 - (2 - (4 - シクロプロピルフェニル) アセトアミド) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン 1 - オキシド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - メチル - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) プロパンアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - (1 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - アミノ - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (2, 4 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル

) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (1 -メチル-1H-インダゾール-5-イル) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (1 -メチル-1H-インダゾール-5-イル) -N- (1 - (4 - (トリフルオロメチル) チアゾール-2-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (1 -メチル-1H-インダゾール-5-イル) -N- (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (4 - (2, 2-ジメチルモルホリノ) フェニル) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -2- (4 - (1H-ピラゾール-1-イル) フェニル) -N- (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) -N- (3-メチル-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) -2- (4-モルホリノフェニル) アセトアミド、

(R) -2- (4-シクロプロピルフェニル) -N- (3-メチル-1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2- (4 - (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) フェニル) -N- ((R) -1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

、

2- (4 - (3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン

− 8 − イル) フェニル) − N − ((R) − 1 − (6 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピロリジン − 3 − イル) アセトアミド

、

(R) − 2 − (ベンゾ [d] オキサゾール − 5 − イル) − N − (1 − (6 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピロリジン − 3 − イル) アセトアミド、

(R) − 2 − (ベンゾ [d] オキサゾール − 5 − イル) − N − (1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピロリジン − 3 − イル) アセトアミド、

(R) − 2 − (2 − メチルベンゾ [d] オキサゾール − 5 − イル) − N − (1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピロリジン − 3 − イル) アセトアミド、

(R) − 2 − (2 − メチルベンゾ [d] オキサゾール − 5 − イル) − N − (1 − (6 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピロリジン − 3 − イル) アセトアミド、

2 − (4 − ((1 S , 4 S) − 2 − オキサ − 5 − アザビシクロ [2 . 2] オクタン − 5 − イル) フェニル) − N − ((R) − 1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピロリジン − 3 − イル) アセトアミド、

2 − (4 − ((1 S , 4 S) − 2 − オキサ − 5 − アザビシクロ [2 . 2] オクタン − 5 − イル) フェニル) − N − ((R) − 1 − (6 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピロリジン − 3 − イル) アセトアミド、

(R) − 2 − (ベンゾ [d] チアゾール − 6 − イル) − N − (1 − (5 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピロリジン − 3 − イル) アセトアミド、

(R) − 2 − (ベンゾ [d] チアゾール − 6 − イル) − N − (1 − (6 − (トリフルオロメチル) ピリジン − 3 − イル) ピロリジン − 3 −

イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1H-インダゾール-5-イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル

) アセトアミド、

(R) - 2 - (1H-インダゾール-5-イル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル

) アセトアミド、

2 - (4-シクロプロピルフェニル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - N - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド、

(S) - N - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - N - (1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - N - (1 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2 - (4 - ((1R, 4R) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) フェニル) - N - ((R) - 1 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) ピロリジン-3-イル) アセトアミド、

2 - (4 - ((1S, 4S) - 2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) フェニル) - N - ((R) - 1 - (5

－ (トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

2－ (4－ ((1 R, 4 R) －2－オキサ－5－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン－5－イル) フェニル) －N－ ((R) －1－ (6－ (トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

2－ (4－ ((1 S, 4 S) －2－オキサ－5－アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン－5－イル) フェニル) －N－ ((R) －1－ (6－ (トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

(R) －2－ (1－メチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －N－ (1－ (5－ (トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

(R) －2－ (1－メチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －N－ (1－ (6－ (トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

2－ (4－シクロプロピルフェニル) －N－ (1－ (4－ (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン－3－イル) アセトアミド、

2－ (4－シクロプロピルフェニル) －N－ (1－ (4－フルオロ－3－ (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン－3－イル) アセトアミド、

(R) －2－ (4－ブロモフェニル) －N－ (1－ (5－ (トリフルオロメチル) ピリジン－3－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

(R) －2－ (4－シクロプロピルフェニル) －N－ (1－ (6－フルオロベンゾ [d] チアゾール－2－イル) ピロリジン－3－イル) アセトアミド、

(R) －N－ (1－ (5－ブロモチアゾール－2－イル) ピロリジン

−3−イル) −2− (4−シクロプロピルフェニル) アセトアミド、
(R) −2− (4−シクロプロピルフェニル) −N− (1− (4−フル
オロ−3− (トリフルオロメチル) フェニル) ピロリジン−3−イ
ル) アセトアミド、

(R) −2− (4−シクロプロピルフェニル) −N− (1− (3−メ
トキシフェニル) ピロリジン−3−イル) アセトアミド、

(R) −2− (4− (3, 3−ジフルオロピロリジン−1−イル) フ
ェニル) −N− (1− (5− (トリフルオロメチル) ピリジン−3−
イル) ピロリジン−3−イル) アセトアミド、

(R) −2− (3− (3− (2− (4−シクロプロピルフェニル) ア
セトアミド) ピロリジン−1−イル) フェノキシ) −2−メチルプロ
パン酸エチル、

(R) −2− (4−シクロプロピルフェニル) −N− (1− (3−ヒ
ドロキシフェニル) ピロリジン−3−イル) アセトアミド、

(R) −2− (4−シクロプロピルフェニル) −N− (1− (6− (ト
リフルオロメチル) ピリジン−2−イル) ピロリジン−3−イル)
アセトアミド、

(R) −2− (4−シクロプロピルフェニル) −N− (1− (4, 6
−ジメトキシピリミジン−2−イル) ピロリジン−3−イル) アセト
アミド、

(R) −2− (4−モルホリノフェニル) −N− (1− (5− (トリ
フルオロメチル) ピリジン−3−イル) ピロリジン−3−イル) アセ
トアミド、

(R) −2− (4−シクロプロピルフェニル) −N− (1− (4− (ト
リフルオロメチル) ピリジン−2−イル) ピロリジン−3−イル)
アセトアミド、

(R) −2− (4− (トリフルオロメチル) フェニル) −N− (1−
(6− (トリフルオロメチル) ピリジン−3−イル) ピロリジン−3

－イル) アセトアミド、

(R)－N－(1－(4－フルオロ－3－(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン－3－イル)－2－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド、

(R)－2－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)－N－((R)－1－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)ピロリジン－3－イル)プロパンアミド、

(S)－2－(4－(トリフルオロメチル)フェニル)－N－((R)－1－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)ピロリジン－3－イル)プロパンアミド、

(1S, 2S)－2－(1H－ベンゾ[d]イミダゾール－2－イル)－N－((R)－1－(5－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)ピペリジン－3－イル)シクロプロパン－1－カルボキシアミド、

(R)－2－(1H－インドール－6－イル)－N－(1－(4－(トリフルオロメチル)チアゾール－2－イル)ピロリジン－3－イル)アセトアミド及び

(R)－2－(1－メチル－1H－インドール－5－イル)－N－(1－(6－(トリフルオロメチル)ピリジン－3－イル)ピロリジン－3－イル)アセトアミド

から選択される化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項22] 請求項1～21の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項23] 請求項1～21の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するT型カルシウムチャネル阻害剤。

- [請求項24] 請求項1～21の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する脳卒中、アトピー性皮膚炎、高血圧症、高アルドステロン血症、浮腫、虚血性心疾患、加齢黄斑変性症、癌、糖尿病、不妊、性的不全、不整脈、腎臓病、てんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病、躁うつ病、双極性障害、うつ病、不安、認知症、薬物依存、ハンチントン病、睡眠障害又は過活動性膀胱の治療又は予防剤。
- [請求項25] 請求項1～21の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する急性疼痛又は慢性疼痛、好ましくは神経障害性疼痛の予防又は治療剤。
- [請求項26] 脳卒中、アトピー性皮膚炎、高血圧症、高アルドステロン血症、浮腫、虚血性心疾患、加齢黄斑変性症、癌、糖尿病、不妊、性的不全、不整脈、腎臓病、てんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病、躁うつ病、双極性障害、うつ病、不安、認知症、薬物依存、ハンチントン病、睡眠障害又は過活動性膀胱の予防又は治療のための、請求項1～21の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。
- [請求項27] 急性疼痛又は慢性疼痛、好ましくは神経障害性疼痛の予防又は治療のための、請求項1～21の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。
- [請求項28] ヒトにおける急性疼痛又は慢性疼痛、好ましくは神経障害性疼痛を処置する方法であって、前記方法が有効量の請求項1～21の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物をヒトに投与する工

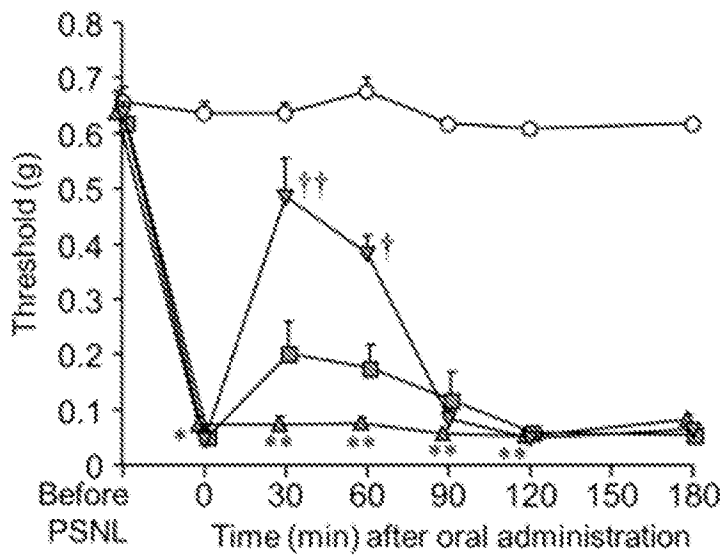
程を含む方法。

[請求項29] T型カルシウムチャネル阻害剤の製造のための、請求項1～21の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。

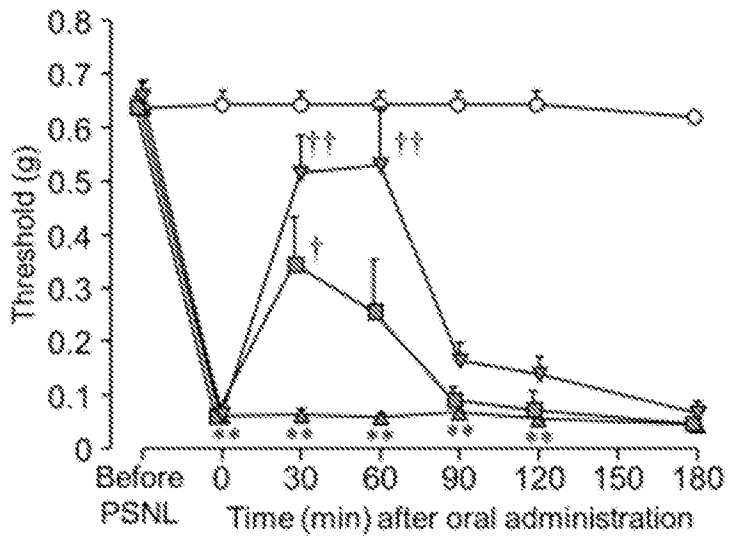
[請求項30] 脳卒中、アトピー性皮膚炎、高血圧症、高アルドステロン血症、浮腫、虚血性心疾患、加齢黄斑変性症、癌、糖尿病、不妊、性的不全、不整脈、腎臓病、てんかん、本態性振戦、統合失調症、パーキンソン病、躁うつ病、双極性障害、うつ病、不安、認知症、薬物依存、ハンチントン病、睡眠障害又は過活動性膀胱の予防剤又は治療剤の製造のための、請求項1～21の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。

[請求項31] 急性疼痛又は慢性疼痛、好ましくは神経障害性疼痛の予防剤又は治療剤の製造のための、請求項1～21の何れかの項に記載の化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/028168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet 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) See extra sheet Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019 Registered utility model specifications of Japan 1996-2019 Published registered utility model applications of Japan 1994-2019				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPlus/REGISTRY (STN)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X A	REGISTRY [online], US: American Chemical Society [retrieved on 07 August 2019], Retrieved from: SIN, CAS RN 2223498-81-3, 2223217-08-9, 2178080-68-5, 2109102-63-6, 2109054-78-4, 2108975-19-3, 2108529-07-1, 2094021-58-4, 2093969-04-9, 2093965-66-1, 2093957-75-4, 2093487-59-1, 2093486-15-6, 1957884-60-4, 1957584-01-8, 1957305-7 4-6, 1956172-43-2, 1955865-88-9, 1955158-73-2, 1954506-43-4, 1954430-02-4, 1954305-02-2, 1954067-96-9, 1953262-91-3, 1952948-53-6, 1951649-61-8, 1951568-53-8, 1951270-80-6, 1950785-37-1,	1-4 5, 21-31		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td style="width:50%; border:none;"> * 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 </td> <td style="width:50%; border:none;"> "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 </td> </tr> </table>			* 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
* 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 02 October 2019 (02.10.2019)		Date of mailing of the international search report 15 October 2019 (15.10.2019)		
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/028168

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	1950760-13-0, 1950543-49-3, 1950517-37-9, 1950449-94-1, 1950156-37-2, 1949869-16-2, 1948705-14-3, 1948582-85-1, 1948538-73-5, 1947874-45-4, 1947738-84-2, 1947376-80-8, 1946735-61-0, 1946555-19-6, 1945916-39-1, 1945307-50-5, 1945110-30-4, 1825287-03-3, 1797153-64-0, 1783107-70-9, 1626941-73-8, 1626612-75-6, 1626565-79-4, 1626477-75-5, 1626280-62-3, 1626155-93-8, 1625962-04-0, 1625878-4 7-8, 1625493-38-0, 1625444-20-3, 1625016-68-3, 1427735-47-4, 1424083-75-9, 1389254-50-5, 1389254-40-3, 1389146-40-0, 1389105-16-1, 1388903-88-5, 1387034-51-6, 1385385-65-8, 1385361-52-3, 1385277-52-0, 1385226-22-1, 1385142-06-2, 1385067-00-4, 1376272-82-0, 1373051-15-0, 1373051-01-4, 1355841-10-9, 1319389-24-6, 1318200-70-2, 1316675-79-2, 13164 75-36-1, 1316352-06-3, 1311801-00-9, 1299790-03-6, 1290368-78-3, 1289814-73-8, 1288766-65-3, 1288371-35-6, 1278797-92-4	
P, X	WO 2018/135659 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) 26 July 2018, examples 19, 23, 33, etc. (Family: none)	1-5, 21-31
A	WO 2011/058932 A1 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) 19 May 2011, entire text & JP 2013-28537 A	1-5, 21-31
A	REGISTRY [online], US: American Chemical Society [retrieved on 08 August 2019], Retrieved from: SIN	1-5, 21-31
A	WO 2006/135636 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.) 21 December 2006, entire text & JP 2008-545785 A & US 2006/0281771 A1 & EP 1893206 A2 & KR 10-2008-0019695 A & CN 101242838 A	1-5, 21-31
A	WO 2006/135649 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.) 21 December 2006, entire text & JP 2008-543762 A & US 2007/0004763 A1 & EP 1899319 A2 & KR 10-2008-0028913 A & CN 101300249 A	1-5, 21-31
A	WO 2012/080735 A1 (CONVERGENCE PHARMACEUTICALS LIMITED) 21 December 2006, entire text & JP 2014-505037 A & US 9045485 B2 & US 2016/0067251 A1 & US 2017/0210748 A1 & EP 2651417 A1	1-5, 21-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/028168

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/057655 A1 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 23 April 2015, entire text & JP 2016-539079 A & US 2016/0176841 A1 & EP 3057948 A1 & CN 105636945 A & KR 10-2016-0068775 A & CN 107935988 A	1-5, 21-31
A	WO 2017/106607 A1 (MERCK PATENT GMBH) 22 June 2017, entire text & JP 2018-537501 A & US 2017/0174653 A1 & EP 3390389 A1 & KR 10-2018-0094939 A & CN 108699032 A	1-5, 21-31
A	CN 105837577 A (SICHUAN UNIVERSITY) 10 August 2016, entire text (Family: none)	1-5, 21-31
A	CN 107556318 A (SHANDONG UNIVERSITY) 09 January 2018, entire text (Family: none)	1-5, 21-31
P, A	WO 2019/125849 A1 (MERCK PATENT GMBH) 27 June 2019, entire text (Family: none)	1-5, 21-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/028168

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. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. 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. Claims Nos.:
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:
See extra sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. 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.:

Invention in claim 1 and claims 2-5 and 22-31 referring to the same claim and part regarding a compound of the invention in claim 1 in compounds described in claim 21

4. 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

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- 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.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/028168

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D205/04 (2006.01) i,	A61K31/397 (2006.01) i,	A61K31/402 (2006.01) i,
A61K31/4025 (2006.01) i,	A61K31/404 (2006.01) i,	A61K31/4184 (2006.01) i,
A61K31/422 (2006.01) i,	A61K31/427 (2006.01) i,	A61K31/428 (2006.01) i,
A61K31/437 (2006.01) i,	A61K31/4427 (2006.01) i,	A61K31/4439 (2006.01) i,
A61K31/444 (2006.01) i,	A61K31/454 (2006.01) i,	A61K31/4545 (2006.01) i,
A61K31/4709 (2006.01) i,	A61K31/496 (2006.01) i,	A61K31/497 (2006.01) i,
A61K31/501 (2006.01) i,	A61K31/506 (2006.01) i,	A61K31/517 (2006.01) i,
A61K31/5377 (2006.01) i,	A61K31/5386 (2006.01) i,	A61K31/541 (2006.01) i,
A61P25/04 (2006.01) i,	A61P43/00 (2006.01) i,	C07D207/14 (2006.01) i,
C07D401/04 (2006.01) i,	C07D401/12 (2006.01) i,	C07D401/14 (2006.01) i,
C07D403/04 (2006.01) i,	C07D403/12 (2006.01) i,	C07D403/14 (2006.01) i,
C07D409/04 (2006.01) i,	C07D413/04 (2006.01) i,	C07D413/14 (2006.01) i,
C07D417/04 (2006.01) i,	C07D417/14 (2006.01) i,	C07D471/04 (2006.01) i,
C07D491/08 (2006.01) i,	C07D491/107 (2006.01) i,	C07D491/113 (2006.01) i,
C07D498/08 (2006.01) i		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/028168

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D205/04, A61K31/397, A61K31/402, A61K31/4025, A61K31/404, A61K31/4184,
A61K31/422, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/437, A61K31/4427, A61K31/4439,
A61K31/444, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/497,
A61K31/501, A61K31/506, A61K31/517, A61K31/5377, A61K31/5386, A61K31/541,
A61P25/04, A61P43/00, C07D207/14, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14,
C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D409/04, C07D413/04, C07D413/14,
C07D417/04, C07D417/14, C07D471/04, C07D491/08, C07D491/107, C07D491/113,
C07D498/08

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/028168

<Continuation of Box No. III>

Since a compound represented by general formula (I) in claim 1 is extremely well known as specifically described in document 1, etc. referred in the international search report at the priority date of the present application, the technical feature of the compound represented by general formula (I) does not make a contribution over the prior art, and thus cannot be considered a special technical feature. Moreover, seeing the chemical structure of compounds as described in general formula (I) in claim 1 which is independent claim; general formula (II) in claim 6 which is independent claim; general formula (III) in claim 9 which is independent claim; general formula (IV) in claim 13 which is independent claim; general formula (V) in claim 17 which is independent claim; general formula (VI) in claim 20 which is independent claim; and claim 21 which is independent claim, the invention regarding compounds in claims 1, 6, 9, 13, 17, 20, and 21, and claims referring to said claims share the common technical feature of only having a chemical structure of [ring A]-[nitrogen-containing saturated 4-7 membered heterocyclic ring]-[NH-C(=O)]-[X(see claim 9)]-[ring B]. However, in light of the fact that the compounds having said chemical structure is also extremely well known as specifically described in document 1, etc. referred in the international search report at the priority date of the present application, said technical feature also does not make a contribution over the prior art, and thus cannot be considered a special technical feature. In addition, there are no other identical or corresponding special technical features in claim 1 and the invention in claims 1-21. Therefore, the invention described in claims 1, 6, 9, 13, 17, 20, and 21 and claims 2-5, 7-8, 10-12, 14-16, 18-19, 22-31 referring to said claims is classified into six inventions below.

<Invention 1> invention regarding a compound of the invention in claim 1

That is, invention in claim 1 and claims 2-5 and 22-31 referring to the same claim and part regarding a compound of the invention in claim 1 in compounds described in claim 21

<Invention 2> invention regarding a compound of the invention in claim 6

That is, invention in claim 6 and claims 7-8 and 22-31 referring to the same claim and part regarding a compound of the invention in claim 6 in compounds described in claim 21

<Invention 3> invention regarding a compound of the invention in claim 9

That is, invention in claim 9 and claims 10-12 and 22-31 referring to the same claim and part regarding a compound of the invention in claim 9 in compounds described in claim 21

<Invention 4> invention regarding a compound of the invention in claim 13

That is, invention in claim 13 and claims 14-16 and 22-31 referring to the same claim and part regarding a compound of the invention in claim 13 in compounds described in claim 21

<Invention 5> invention regarding a compound of the invention in claim 17

That is, invention in claim 17 and claims 18-19 and 22-31 referring to the same claim and part regarding a compound of the invention in claim 17 in compounds described in claim 21

<Invention 6> invention regarding a compound of the invention in claim 20

That is, invention in claim 20 and claims 22-31 referring to the same claim and part regarding a compound of the invention in claim 20 in compounds described in claim 21

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. 特別ページ参照			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2019年 日本国実用新案登録公報 1996-2019年 日本国登録実用新案公報 1994-2019年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CPlus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X	REGISTRY [online], US: American Chemical Society [retrieved on 2019.08.07], Retrieved from: STN, CAS RN 2223498-81-3,	1-4	
A	2223217-08-9, 2178080-68-5, 2109102-63-6, 2109054-78-4, 2108975-19-3, 2108529-07-1, 2094021-58-4, 2093969-04-9, 2093965-66-1, 2093957-75-4, 2093487-59-1, 2093486-15-6, 1957884-60-4, 1957584-01-8, 1957305-74-6, 1956172-43-2, 1955865-88-9, 1955158-73-2, 1954506-43-4, 1954430-02-4, 1954305-02-2, 1954067-96-9, 1953262-91-3, 1952948-53-6, 1951649-61-8, 1951568-53-8, 1951270-80-6, 1950785-37-1,	5, 21-31	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 02.10.2019		国際調査報告の発送日 15.10.2019	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 早川 裕之	4 P 4500 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	1950760-13-0, 1950543-49-3, 1950517-37-9, 1950449-94-1, 1950156-37-2, 1949869-16-2, 1948705-14-3, 1948582-85-1, 1948538-73-5, 1947874-45-4, 1947738-84-2, 1947376-80-8, 1946735-61-0, 1946555-19-6, 1945916-39-1, 1945307-50-5, 1945110-30-4, 1825287-03-3, 1797153-64-0, 1783107-70-9, 1626941-73-8, 1626612-75-6, 1626565-79-4, 1626477-75-5, 1626280-62-3, 1626155-93-8, 1625962-04-0, 1625878-47-8, 1625493-38-0, 1625444-20-3, 1625016-68-3, 1427735-47-4, 1424083-75-9, 1389254-50-5, 1389254-40-3, 1389146-40-0, 1389105-16-1, 1388903-88-5, 1387034-51-6, 1385385-65-8, 1385361-52-3, 1385277-52-0, 1385226-22-1, 1385142-06-2, 1385067-00-4, 1376272-82-0, 1373051-15-0, 1373051-01-4, 1355841-10-9, 1319389-24-6, 1318200-70-2, 1316675-79-2, 1316475-36-1, 1316352-06-3, 1311801-00-9, 1299790-03-6, 1290368-78-3, 1289814-73-8, 1288766-65-3, 1288371-35-6, 1278797-92-4	
PX	WO 2018/135659 A1 (日本ケミファ株式会社) 2018.07.26, 実施例 1 9, 23, 33等 (ファミリーなし)	1-5, 21-31
A	WO 2011/058932 A1 (大日本住友製薬株式会社) 2011.05.19, 全文 & JP 2013-28537 A	1-5, 21-31
A	REGISTRY [online], US: American Chemical Society [retrieved on 2019.08.08], Retrieved from: STN	1-5, 21-31
A	WO 2006/135636 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2006.12.21, 全 文 & JP 2008-545785 A & US 2006/0281771 A1 & EP 1893206 A2 & KR 10-2008-0019695 A & CN 101242838 A	1-5, 21-31
A	WO 2006/135649 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2006.12.21, 全 文 & JP 2008-543762 A & US 2007/0004763 A1 & EP 1899319 A2 & KR 10-2008-0028913 A & CN 101300249 A	1-5, 21-31
A	WO 2012/080735 A1 (CONVERGENCE PHARMACEUTICALS LIMITED) 2012.06.21, 全文 & JP 2014-505037 A & US 9045485 B2 & US 2016/0067251 A1 & US 2017/0210748 A1 & EP 2651417 A1	1-5, 21-31

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2015/057655 A1 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 2015. 04. 23, 全文 & JP 2016-539079 A & US 2016/0176841 A1 & EP 3057948 A1 & CN 105636945 A & KR 10-2016-0068775 A & CN 107935988 A	1-5, 21-31
A	WO 2017/106607 A1 (MERCK PATENT GMBH) 2017. 06. 22, 全文 & JP 2018-537501 A & US 2017/0174653 A1 & EP 3390389 A1 & KR 10-2018-0094939 A & CN 108699032 A	1-5, 21-31
A	CN 105837577 A (四川大学) 2016. 08. 10, 全文 (ファミリーなし)	1-5, 21-31
A	CN 107556318 A (山东大学) 2018. 01. 09, 全文 (ファミリーなし)	1-5, 21-31
PA	WO 2019/125849 A1 (MERCK PATENT GMBH) 2019. 06. 27, 全文 (ファミリーなし)	1-5, 21-31

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

(特別ページ参照)

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

請求項1および同項を引用する請求項2-5, 22-31に係る発明、ならびに、請求項21に記載の化合物のうち請求項1に係る発明の化合物に関する部分

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D205/04(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i, A61K31/402(2006.01)i,
A61K31/4025(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i,
A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/444(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i,
A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/5386(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i,
A61P25/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D207/14(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/04(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i,
C07D409/04(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i,
C07D491/08(2006.01)i, C07D491/107(2006.01)i, C07D491/113(2006.01)i,
C07D498/08(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D205/04, A61K31/397, A61K31/402, A61K31/4025, A61K31/404, A61K31/4184, A61K31/422, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/437, A61K31/4427, A61K31/4439, A61K31/444, A61K31/454, A61K31/4545, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/517, A61K31/5377, A61K31/5386, A61K31/541, A61P25/04, A61P43/00, C07D207/14, C07D401/04, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/04, C07D403/12, C07D403/14, C07D409/04, C07D413/04, C07D413/14, C07D417/04, C07D417/14, C07D471/04, C07D491/08, C07D491/107, C07D491/113, C07D498/08

(第 III 欄の続き)

請求項 1 の一般式 (I) で表される化合物は、本願優先日当時、国際調査報告で引用された文献 1 などに具体的に記載されているように極めて多数公知であるから、一般式 (I) で表される化合物という技術的特徴は、先行技術に対する貢献をもたらすものではなく特別な技術的特徴であるとはいえない。さらに、独立請求項である請求項 1 の一般式 (I)；独立請求項である請求項 6 の一般式 (I I)；独立請求項である請求項 9 の一般式 (I I I)；独立請求項である請求項 13 の一般式 (I V)；独立請求項である請求項 17 の一般式 (V)；独立請求項である請求項 20 の一般式 (V I)；および独立請求項である請求項 21 に記載された化合物の化学構造を見るに、請求項 1, 6, 9, 13, 17, 20, 21 および当該請求項を引用する請求項に係る化合物の発明は、[環 A] - [含窒素飽和 4 ~ 7 員複素環] - [NH-C (=O)] - [X (請求項 9 を参照)] - [環 B] なる化学構造を有するという点でのみ共通する技術的特徴を有しているといえる。しかし、国際調査報告で引用された文献 1 などに具体的に記載されているように、本願優先日当時、当該化学構造を有する化合物も極めて多数公知であったという事実に照らせば、当該技術的特徴も先行技術に対する貢献をもたらすものではなく特別な技術的特徴であるとはいえない。そして、請求項 1 内および請求項 1 - 21 に係る発明には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。よって、請求項 1, 6, 9, 13, 17, 20, 21 および当該請求項を引用する請求項 2 - 5, 7 - 8, 10 - 12, 14 - 16, 18 - 19, 22 - 31 に記載された発明を、下記の通りの 6 つの発明に区分する。

<発明 1> 請求項 1 に係る発明の化合物に関する発明

すなわち、請求項 1 および同項を引用する請求項 2 - 5, 22 - 31 に係る発明、ならびに、請求項 21 に記載の化合物のうち請求項 1 に係る発明の化合物に関する部分

<発明 2> 請求項 6 に係る発明の化合物に関する発明

すなわち、請求項 6 および同項を引用する請求項 7 - 8, 22 - 31 に係る発明、ならびに、請求項 21 に記載の化合物のうち請求項 6 に係る発明の化合物に関する部分

<発明 3> 請求項 9 に係る発明の化合物に関する発明

すなわち、請求項 9 および同項を引用する請求項 10 - 12, 22 - 31 に係る発明、ならびに、請求項 21 に記載の化合物のうち請求項 9 に係る発明の化合物に関する部分

<発明 4> 請求項 13 に係る発明の化合物に関する発明

すなわち、請求項 13 および同項を引用する請求項 14 - 16, 22 - 31 に係る発明、ならびに、請求項 21 に記載の化合物のうち請求項 13 に係る発明の化合物に関する部分

<発明 5> 請求項 17 に係る発明の化合物に関する発明

すなわち、請求項 17 および同項を引用する請求項 18 - 19, 22 - 31 に係る発明、ならびに、請求項 21 に記載の化合物のうち請求項 17 に係る発明の化合物に関する部分

<発明 6> 請求項 20 に係る発明の化合物に関する発明

すなわち、請求項 20 および同項を引用する請求項 22 - 31 に係る発明、ならびに、請求項 21 に記載の化合物のうち請求項 20 に係る発明の化合物に関する部分