

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-528405  
(P2021-528405A)

(43) 公表日 令和3年10月21日(2021.10.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 231/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 231/14 C S P	4 C O 6 3
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 4
<b>A61P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00 Z N A	4 C O 8 6
<b>A61P 1/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/04	4 H O 4 5
<b>A61P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00 1 O 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 360 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-570426 (P2020-570426)	(71) 出願人	397060175 ヤンセン ファーマシューティカ エヌ. ペー. ベルギー国 ペー. - 2 3 4 0 ペルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(86) (22) 出願日	令和1年6月17日 (2019.6.17)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(85) 翻訳文提出日	令和3年2月5日 (2021.2.5)	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(86) 国際出願番号	PCT/IB2019/055043	(74) 代理人	100093676 弁理士 小林 純子
(87) 国際公開番号	W02019/243999	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 国際公開日	令和1年12月26日 (2019.12.26)	(74) 代理人	100153693 弁理士 岩田 耕一
(31) 優先権主張番号	62/686, 308		
(32) 優先日	平成30年6月18日 (2018.6.18)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

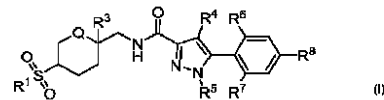
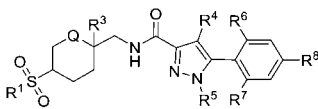
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ROR y t のモジュレータとしてのアミド置換チアゾール

(57) 【要約】

本発明は、式 ( I ) の化合物を含む。

【化 1】



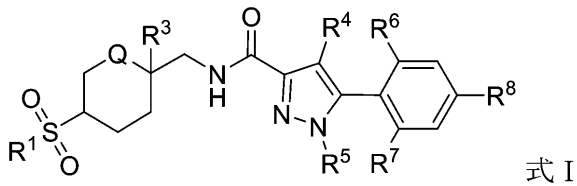
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、及びQは明細書内で定義されている通りである。) 本発明はまた、ROR - y - t 媒介症候群、疾患又は疾病を治療又は寛解させる方法であって、症候群、疾患又は疾病が、関節リウマチ、乾癬性関節炎、及び乾癬からなる群から選択される。本発明は、治療有効量の少なくとも1種の式I)の化合物を投与することにより哺乳動物においてROR t 活性を調節する方法も含む。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



〔式中、

R<sup>1</sup> は、-C<sub>(1~4)</sub> アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>(1~4)</sub> アルキル、-NHC(O)H、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHC<sub>(1~4)</sub> アルキル、-NHC(O)C<sub>(1~4)</sub> アルキル、又は -N(C<sub>(1~4)</sub> アルキル)<sub>2</sub> であり、

10

Q は、NC(O)C<sub>(1~3)</sub> アルキル、NCH<sub>2</sub>C(O)C<sub>(1~3)</sub> アルキル、NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH、O、又は CHR<sup>2</sup> であり、

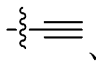
R<sup>2</sup> は、-H、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、又は -C(O)NH<sub>2</sub> であり、

20

R<sup>3</sup> は、-H、-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>(1~4)</sub> アルキル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-NHC<sub>(1~4)</sub> アルキル、又は -CONHC<sub>(1~4)</sub> アルキルであり、

R<sup>4</sup> は、-Cl、-C<sub>(1~4)</sub> アルキル、-F、-CN、C(O)NH<sub>2</sub>、

## 【化 2】



又は -H であり、前記 C<sub>(1~4)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で任意に置換され、

R<sup>5</sup> は、-C<sub>(1~4)</sub> アルキルであり、前記 -C<sub>(1~4)</sub> アルキルは、任意に、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、又は 6 個以下のフッ素原子で置換されており、

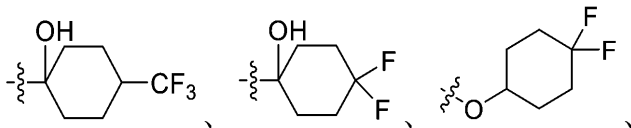
R<sup>6</sup> は、H、-Cl、-F、-C<sub>(1~3)</sub> アルキル、-OC<sub>(1~3)</sub> アルキル、-OCD<sub>3</sub>、又は -CN であり、前記 -C<sub>(1~3)</sub> アルキル及び前記 -OC<sub>(1~3)</sub> アルキルは、任意に 3 個以下のフッ素原子で置換されており、

30

R<sup>7</sup> は、H、-F、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、又は Cl であり、

R<sup>8</sup> が、

## 【化 3】



-C<sub>(1~6)</sub> アルキル、-OC<sub>(1~6)</sub> アルキル、又は -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> であり、前記 -C<sub>(1~6)</sub> アルキルは、-OH 又は オキソで任意に置換され、前記 -C<sub>(1~6)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子又は -C<sub>(3~6)</sub> シクロアルキルで更に置換されてよく、前記シクロアルキルは、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、又は 4 個以下のフッ素原子で任意に置換され、また、前記 -OC<sub>(1~6)</sub> アルキルは、3 個以下のフッ素原子で任意に置換され、前記 -OC<sub>(1~6)</sub> アルキルは、-C<sub>(3~6)</sub> シクロアルキルで更に置換されてもよく、前記シクロアルキルは、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、又は 4 個以下のフッ素原子で任意に置換され、

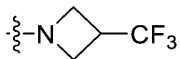
40

A<sup>1</sup> は、-C<sub>(1~3)</sub> アルキルであり、前記 -C<sub>(1~3)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で任意に置換され、

A<sup>2</sup> は、-H、又は -C<sub>(1~3)</sub> アルキルであり、前記 C<sub>(1~3)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で任意に置換され、又は A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は、それらの結合した窒素と共に、

50

## 【化 4】



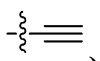
を形成する。]

の化合物、及びその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

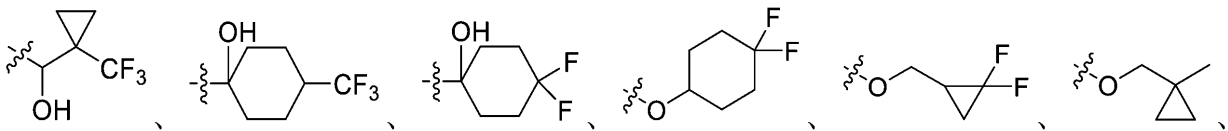
R<sup>1</sup> は、-C<sub>(1-3)</sub> アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>(1-2)</sub> アルキル、-NHC(O)H、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHC<sub>(1-2)</sub> アルキル、NHC(O)C<sub>(1-3)</sub> アルキル、又は -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり、Q は、NC(O)CH<sub>3</sub>、NCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH、O、又は CHR<sup>2</sup> であり、R<sup>2</sup> は、-H、-NH<sub>2</sub>、又は、-OH であり、R<sup>3</sup> は、-H、-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は -CH<sub>2</sub>OH であり、R<sup>4</sup> は、-Cl、-C<sub>(1-4)</sub> アルキル、-F、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、

## 【化 5】



又は -H であり、R<sup>5</sup> は、-C<sub>(1-4)</sub> アルキルであり、前記 -C<sub>(1-4)</sub> アルキルは、任意に、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、又は -OCF<sub>3</sub> で置換されており、R<sup>7</sup> は、H、-F、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、又は -OCF<sub>3</sub> であり、R<sup>8</sup> が、

## 【化 6】



-C<sub>(1-6)</sub> アルキル、-OC<sub>(1-6)</sub> アルキル、又は -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> であり、前記 -C<sub>(1-6)</sub> アルキルは、-OH 又は オキソで任意に置換され、前記 -C<sub>(1-6)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で更に置換されてもよく、前記 -OC<sub>(1-6)</sub> アルキルは、任意に 3 個以下のフッ素原子で置換される、請求項 1 に記載の化合物及びその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 3】

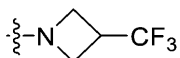
R<sup>1</sup> は、-C<sub>(1-3)</sub> アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>(1-2)</sub> アルキル、-NHC(O)H、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHC<sub>(1-2)</sub> アルキル、又は NHC(O)C<sub>(1-3)</sub> アルキルであり、R<sup>4</sup> は、-Cl、-C<sub>(1-4)</sub> アルキル、-F、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、又は

## 【化 7】



であり、R<sup>5</sup> は、-C<sub>(1-4)</sub> アルキルであり、前記 -C<sub>(1-4)</sub> アルキルは、任意に、-CN、-OH、又は OCH<sub>3</sub> で置換されており、R<sup>7</sup> は、H、-F、-OCH<sub>3</sub>、又は -CH<sub>3</sub> であり、A<sup>2</sup> は、-H、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、又は A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は、それらの結合した窒素と共に、

## 【化 8】

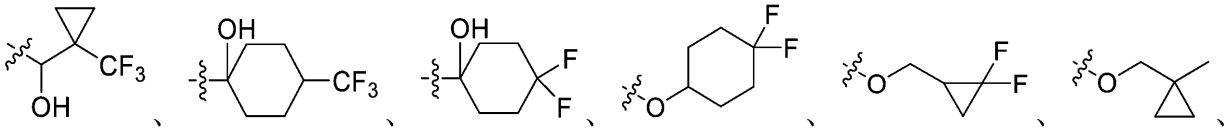


を形成する、請求項 2 に記載の化合物及びその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4】

R<sup>1</sup> は、-C<sub>(1-2)</sub> アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>(1-2)</sub> アルキル、-NHC(O)H、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHC<sub>(1-2)</sub> アルキル、又は -NHC(O)C<sub>(1-2)</sub> アルキルであり、R<sup>4</sup> は、-Cl、-C<sub>(1-4)</sub> アルキル、-F、-CN、又は -CF<sub>3</sub> であり、R<sup>7</sup> は、H、-F、又は -OCH<sub>3</sub> であり、R<sup>8</sup> が、

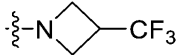
## 【化 9】



- C<sub>(3-6)</sub> アルキル、- OC<sub>(1-3)</sub> アルキル、又は - NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> であり、前記 - C<sub>(3-6)</sub> アルキルは、- OH 又はオキソで任意に置換され、前記 - C<sub>(3-6)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で更に置換されてもよく、前記 - OC<sub>(1-3)</sub> アルキルは、任意に 3 個以下のフッ素原子で置換され、A<sup>2</sup> は、- H、- CH<sub>3</sub>、又は A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は、それらの結合した窒素と共に、

10

## 【化 10】



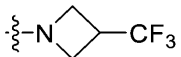
を形成する、請求項 3 に記載の化合物及びその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup> は、- C<sub>(1-2)</sub> アルキル、- NH<sub>2</sub>、- NHCH<sub>3</sub>、- NHC(O)H、- NHCH(O)NH<sub>2</sub>、- NHC(O)NHCH<sub>3</sub>、又は - NHC(O)C<sub>(1-2)</sub> アルキルであり、R<sup>4</sup> は、- Cl、- C<sub>(1-3)</sub> アルキル、- F、- CN、又は - CF<sub>3</sub> であり、R<sup>7</sup> は、H、又は - F であり、A<sup>1</sup> は、- C<sub>(2-3)</sub> アルキルであり、前記 - C<sub>(2-3)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で任意に置換され、A<sup>2</sup> は H であるか、又は A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は、それらの結合した窒素と共に

20

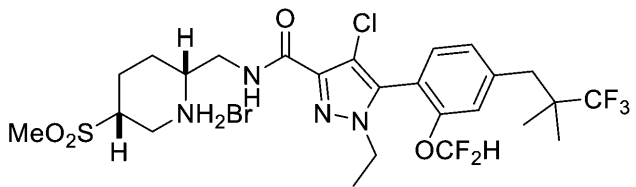
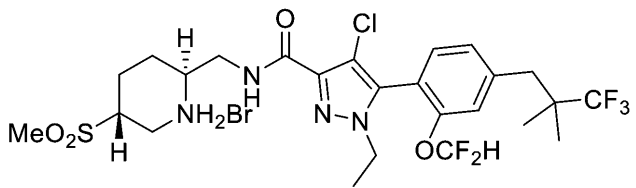
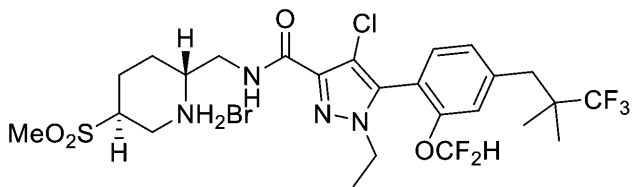
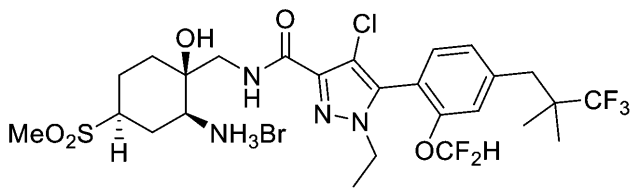
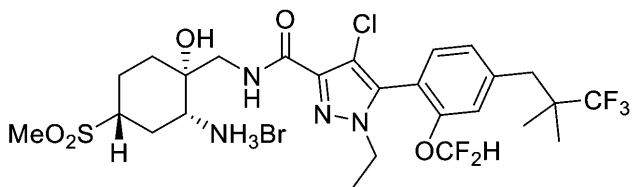
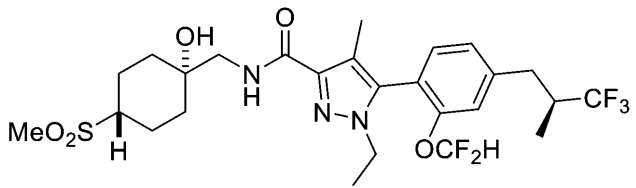
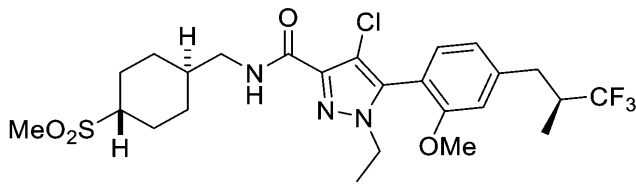
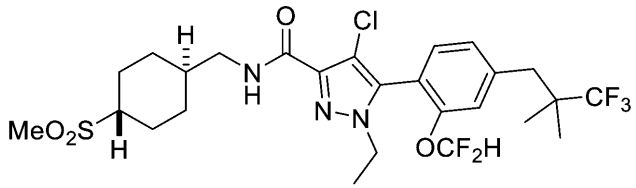
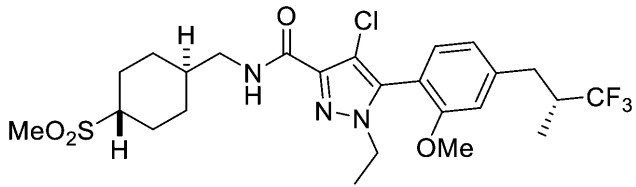
## 【化 11】



を形成する、請求項 4 に記載の化合物及びその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 6】

## 【化 1 2】



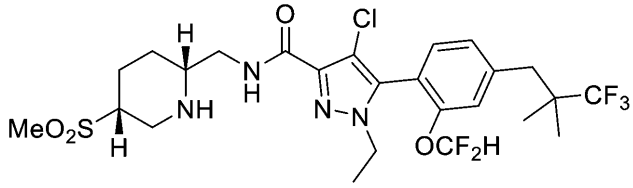
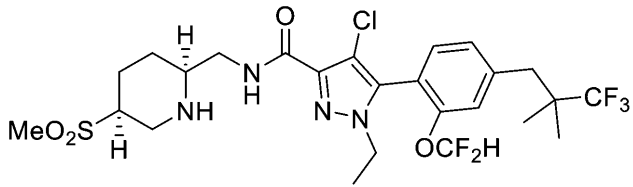
10

20

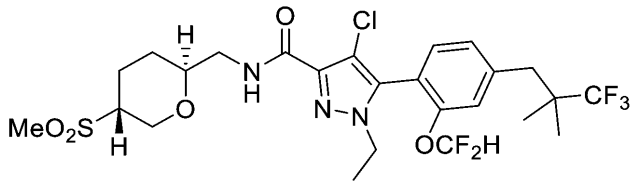
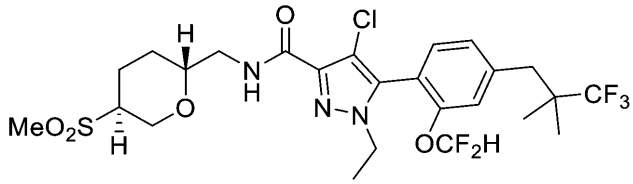
30

40

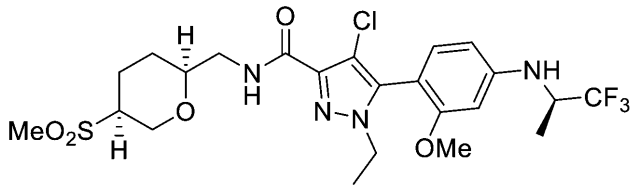
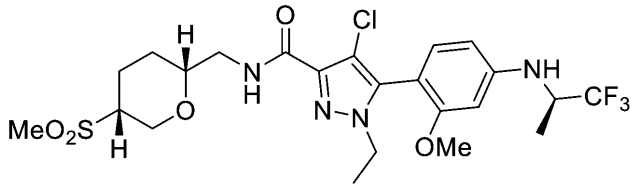
## 【化 1 3】



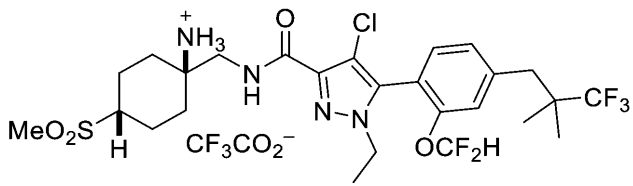
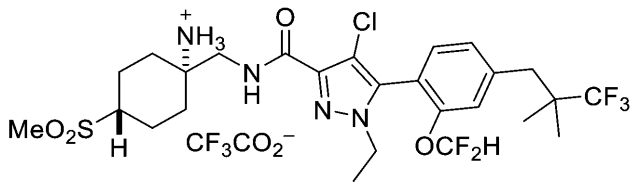
10



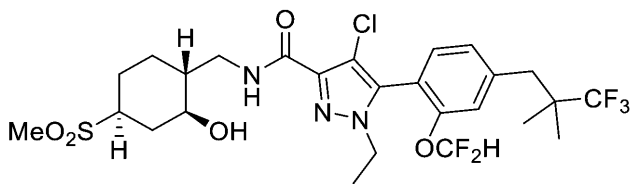
20



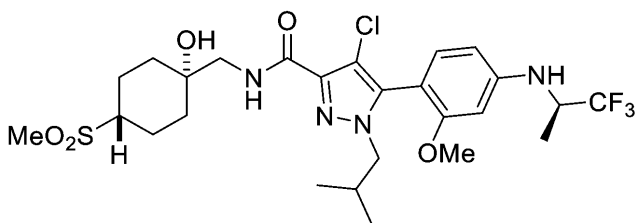
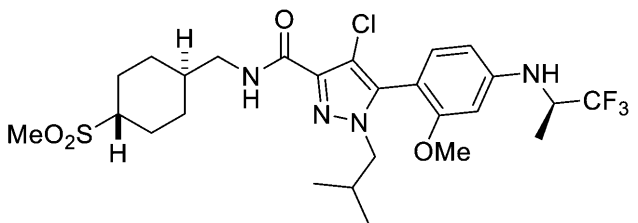
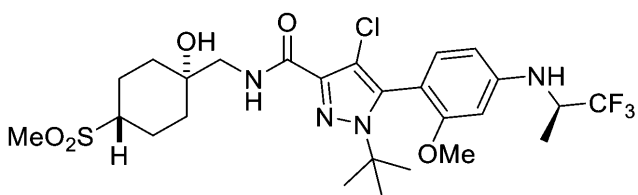
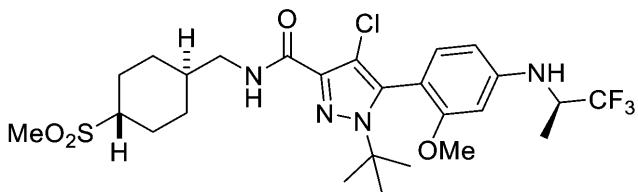
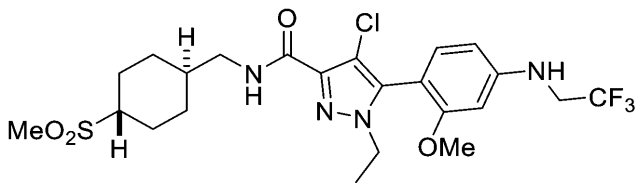
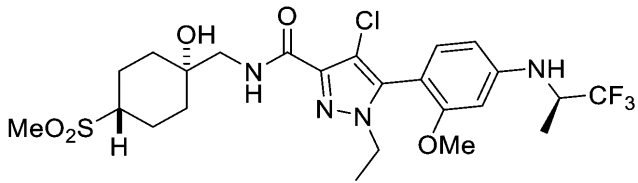
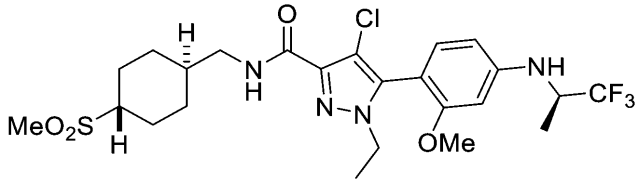
30



40



【化 1 4】



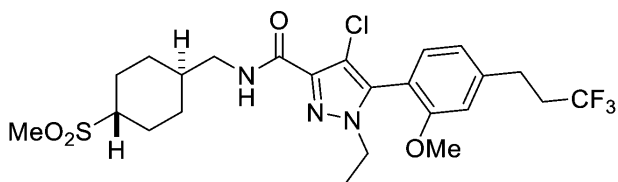
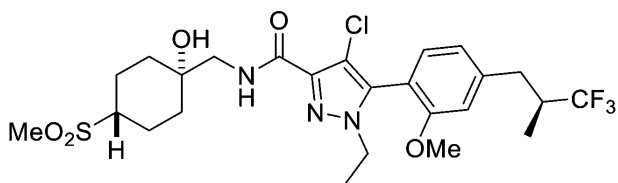
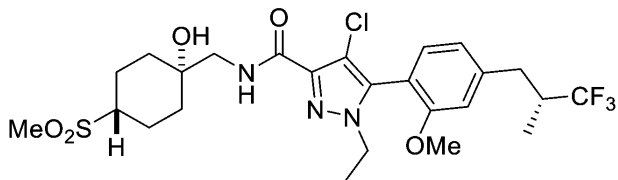
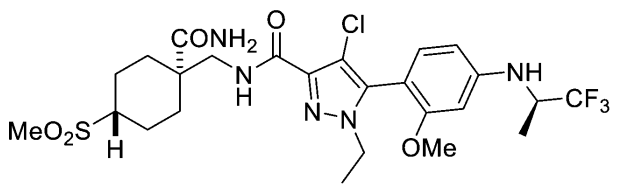
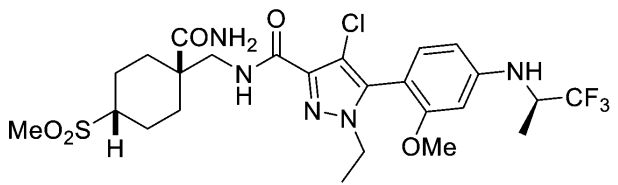
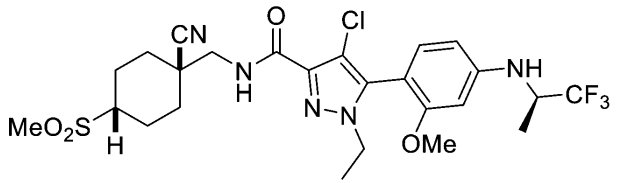
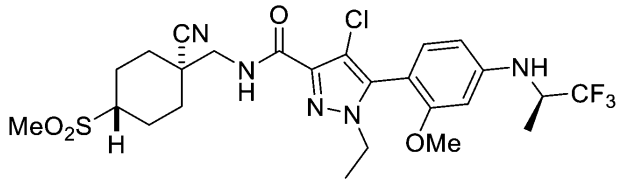
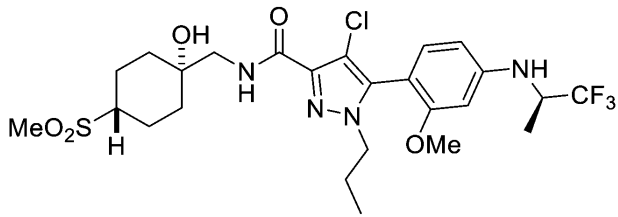
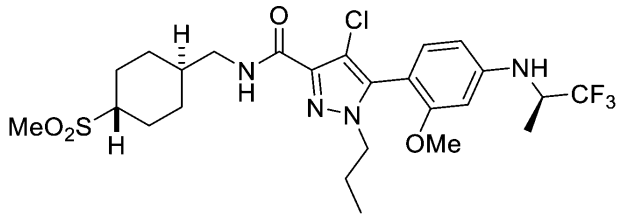
10

20

30

40

## 【化 1 5】



10

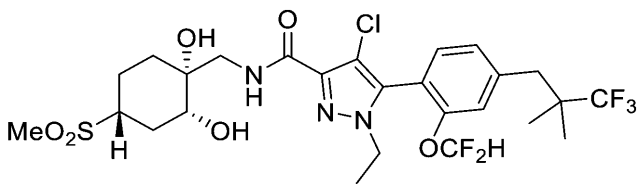
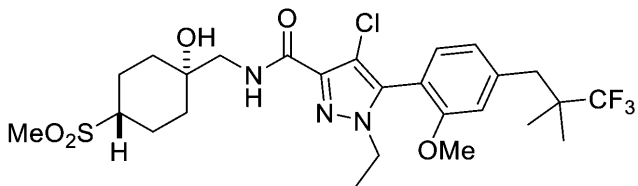
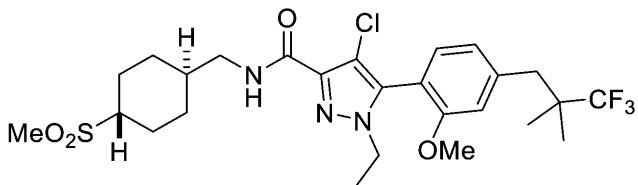
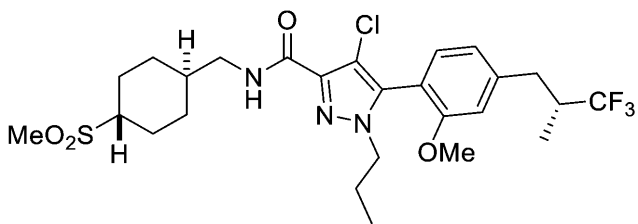
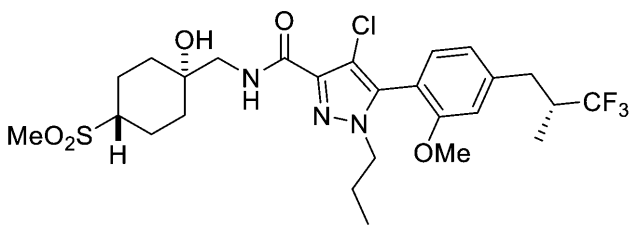
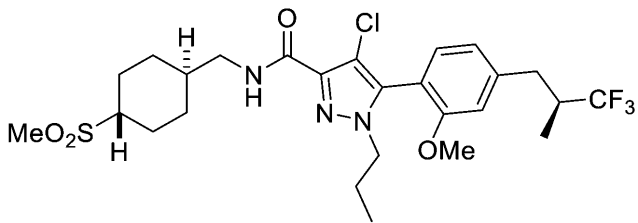
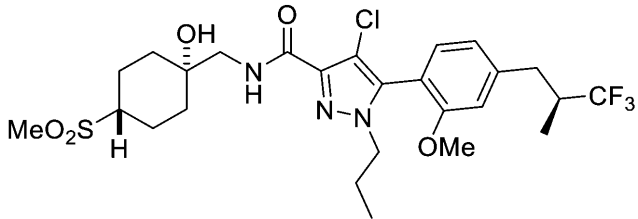
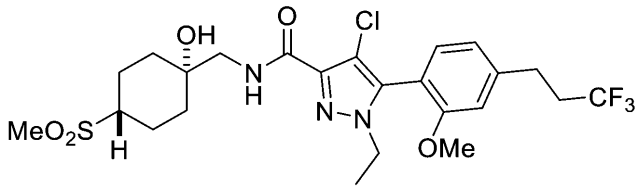
20

30

40



## 【化 1 6】



10

20

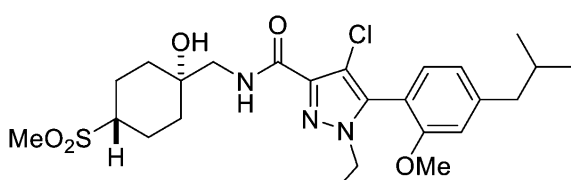
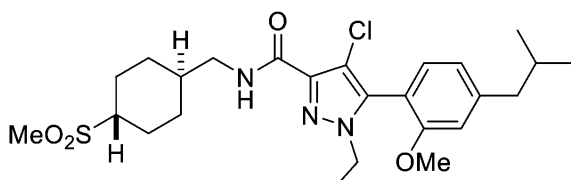
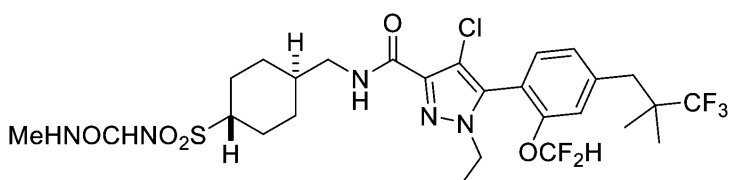
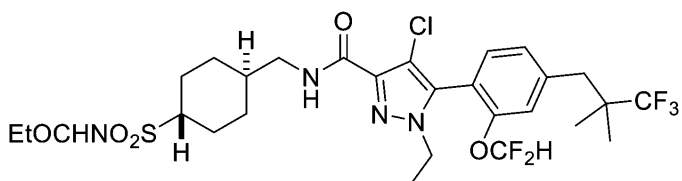
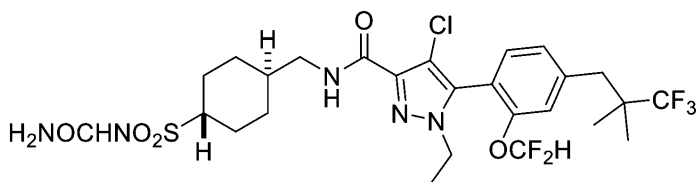
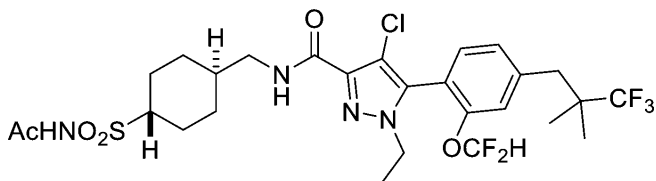
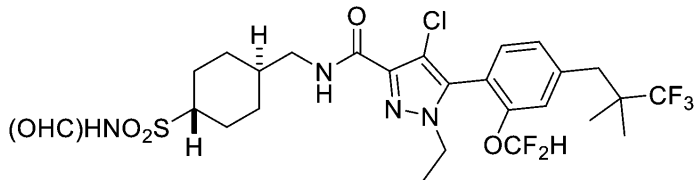
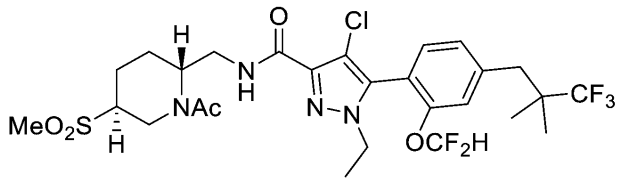
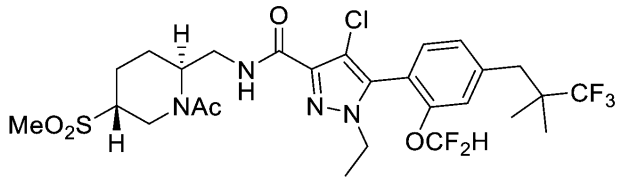
30

40





## 【化 19】



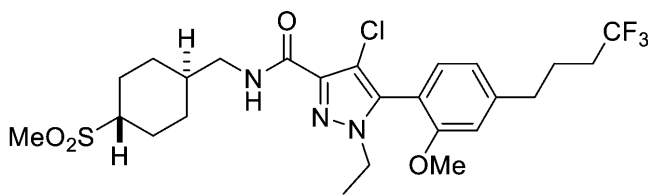
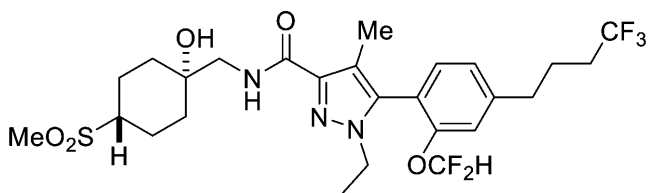
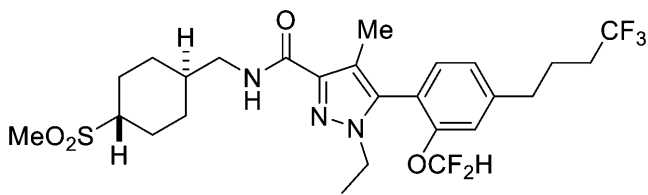
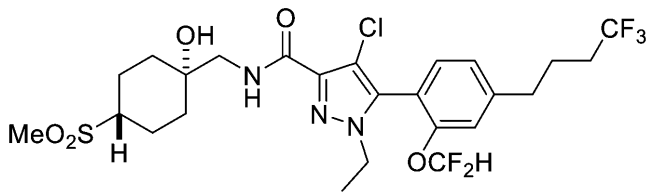
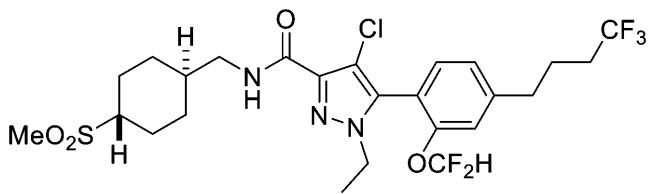
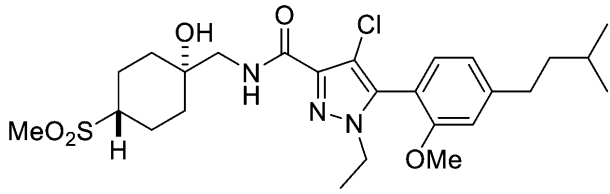
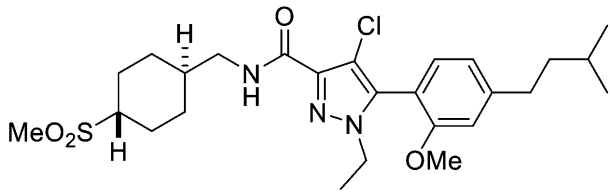
10

20

30

40

## 【化 2 0】



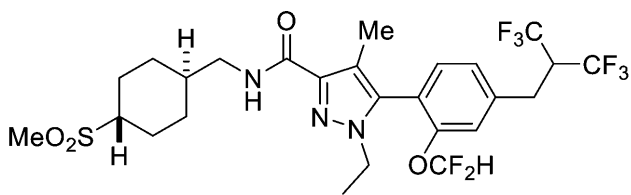
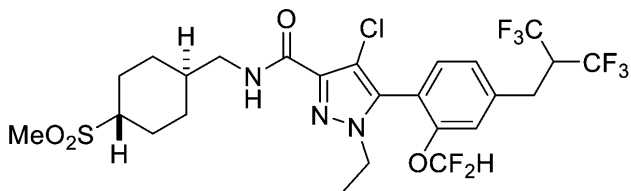
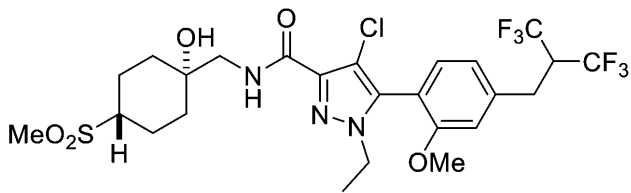
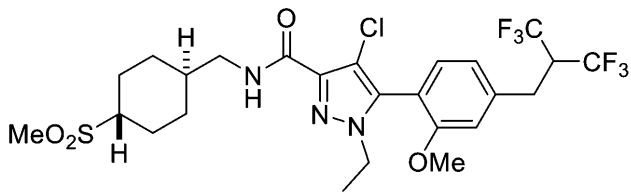
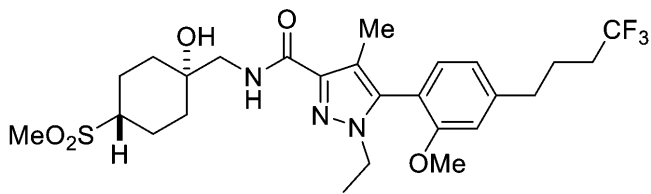
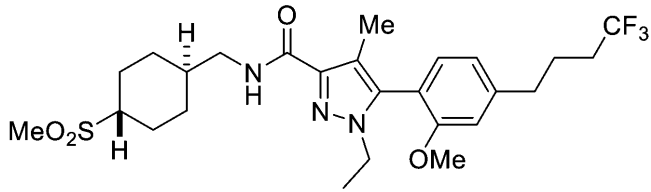
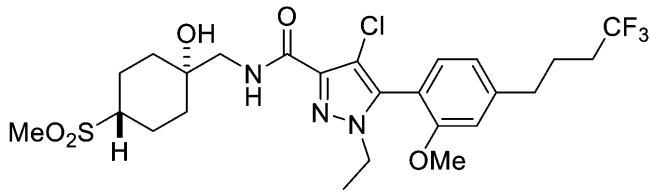
10

20

30

40

## 【化 2 1】



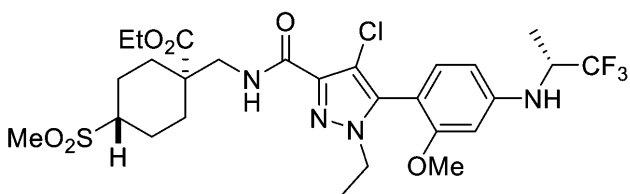
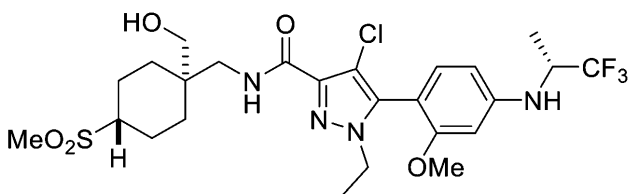
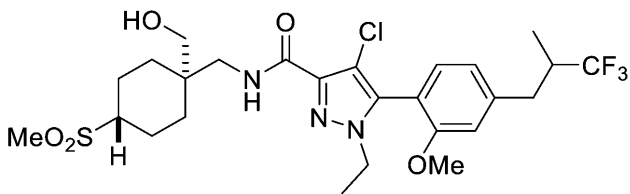
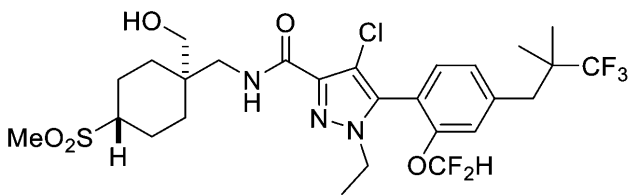
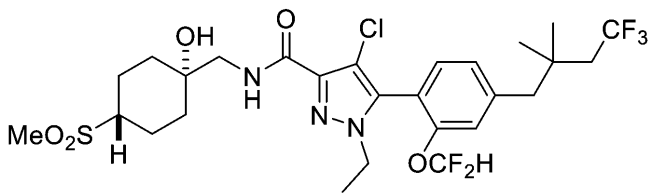
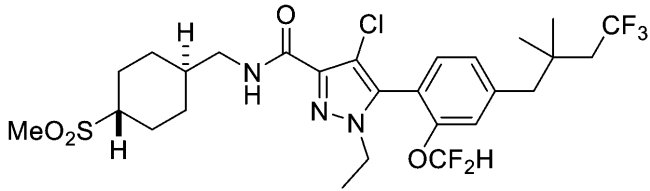
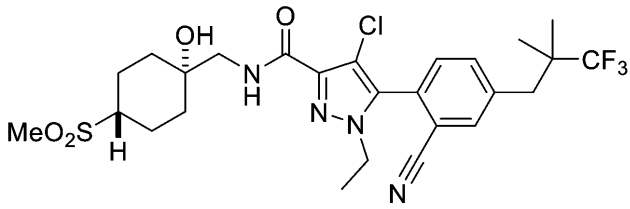
10

20

30

40

【化 2 2】



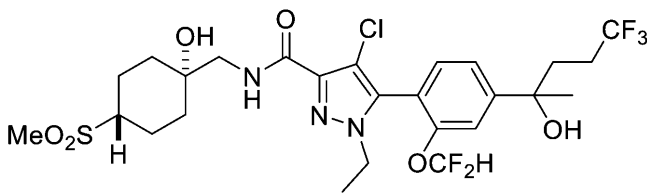
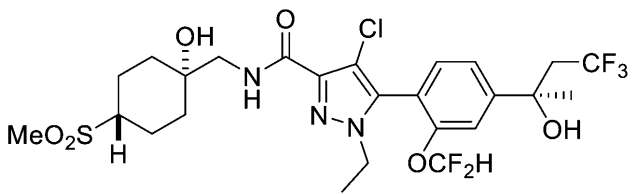
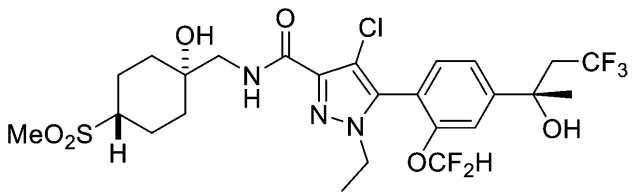
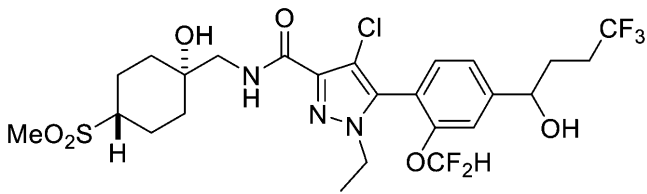
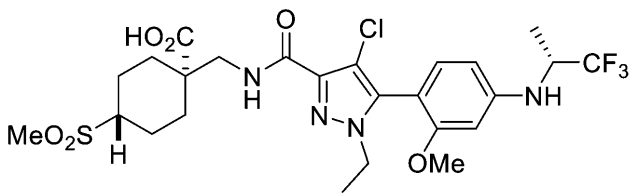
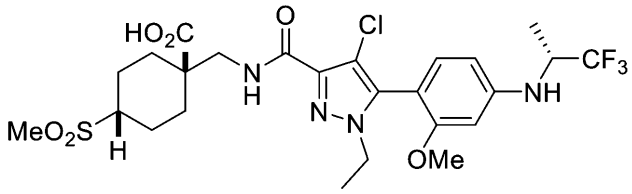
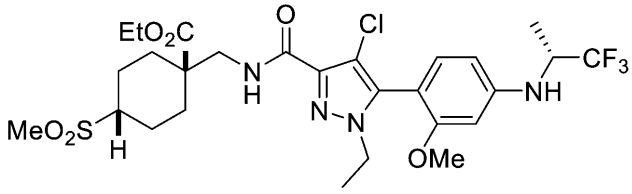
10

20

30

40

【化 2 3】



10

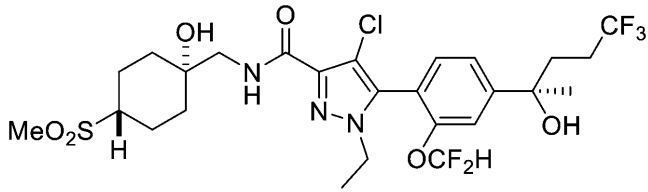
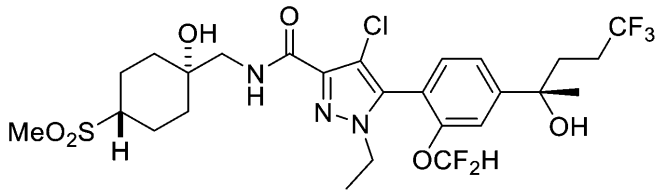
20

30

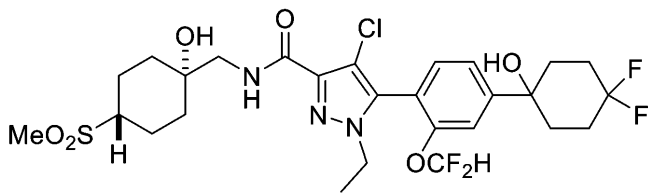
40



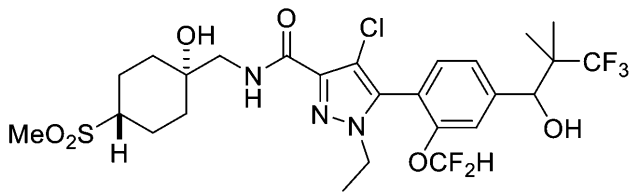
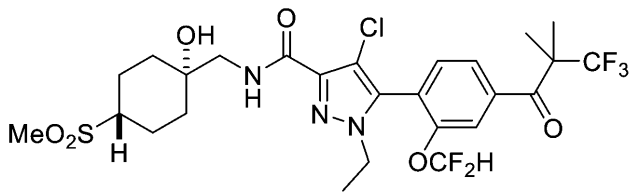
## 【化 2 4】



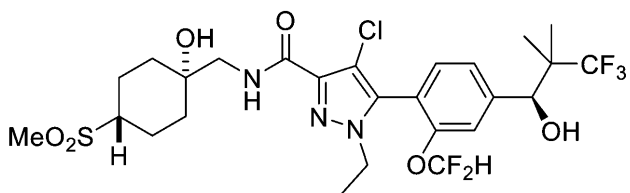
10



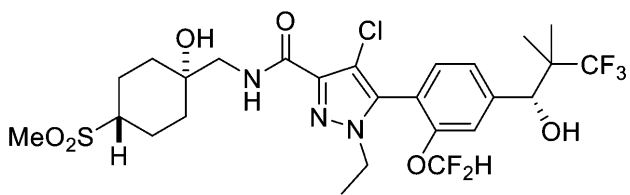
20



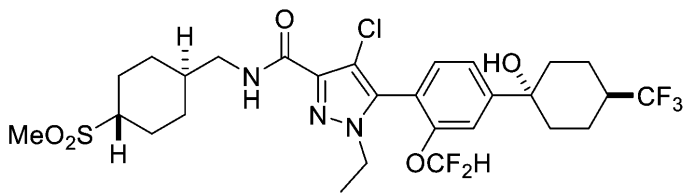
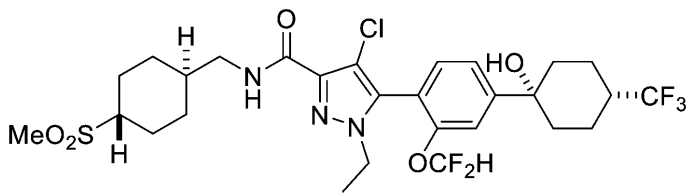
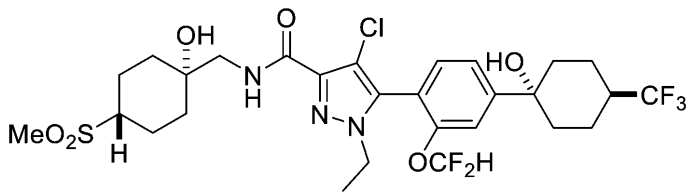
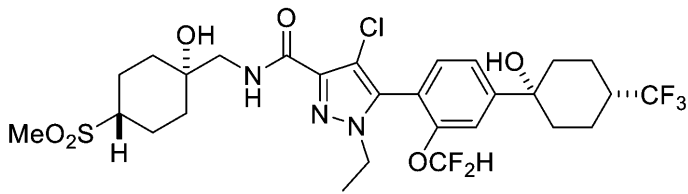
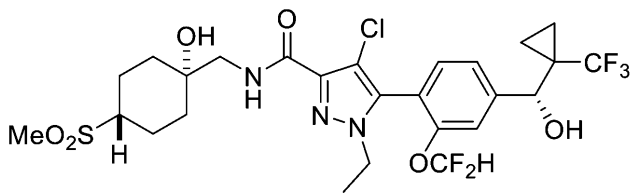
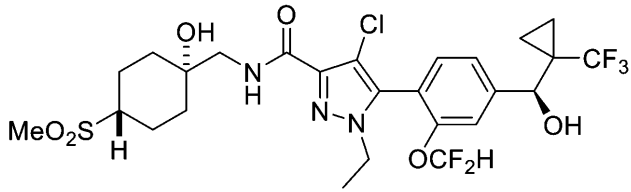
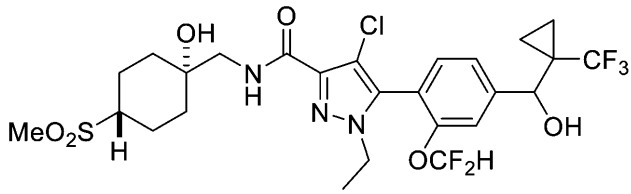
30



40



## 【化 2 5】



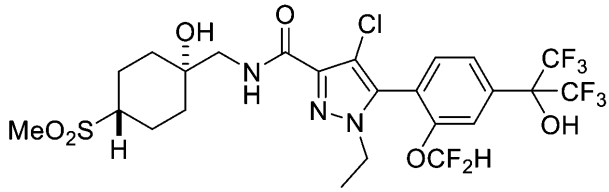
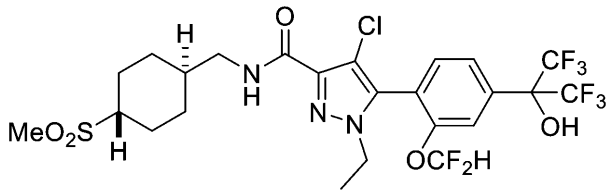
10

20

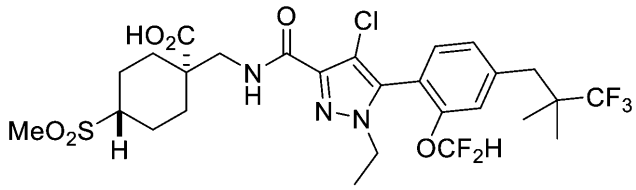
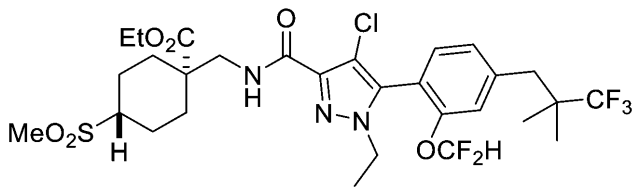
30

40

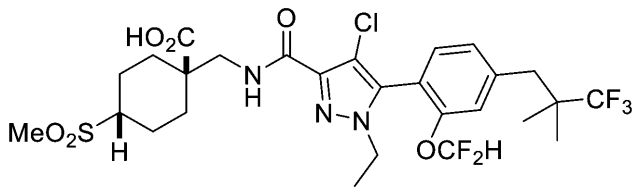
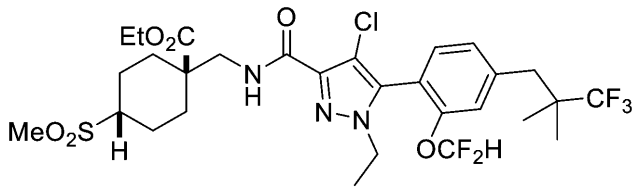
【化 2 6】



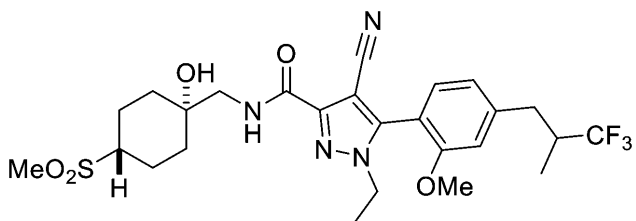
10



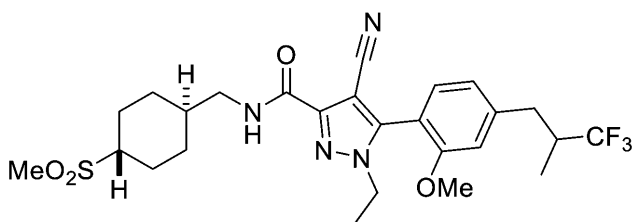
20



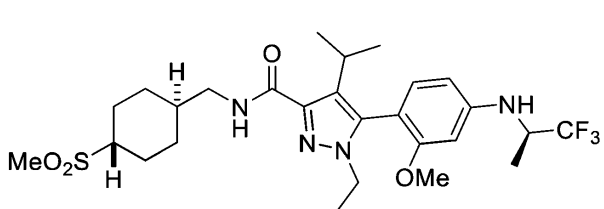
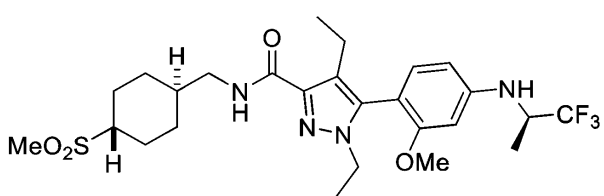
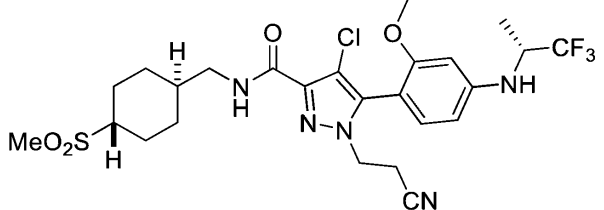
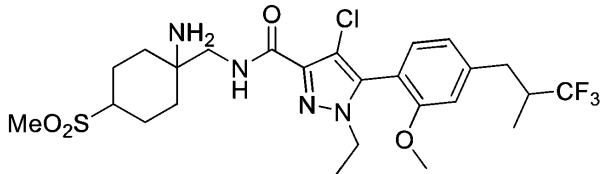
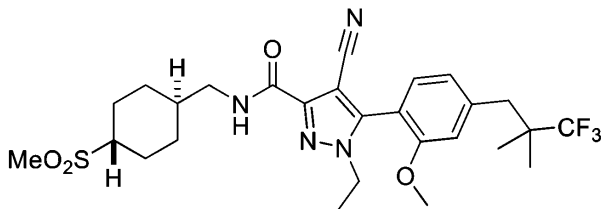
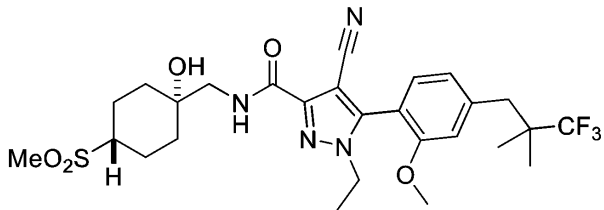
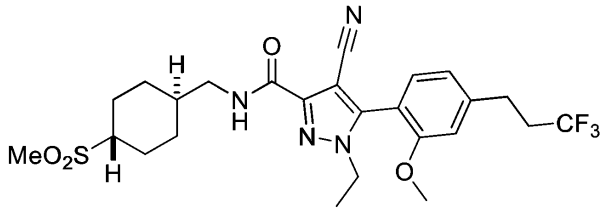
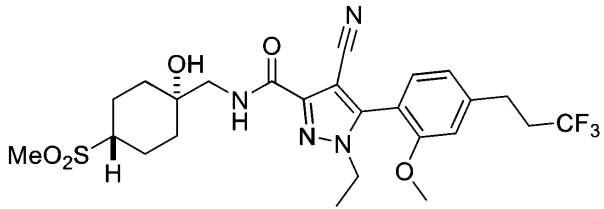
30



40



【化 2 7】



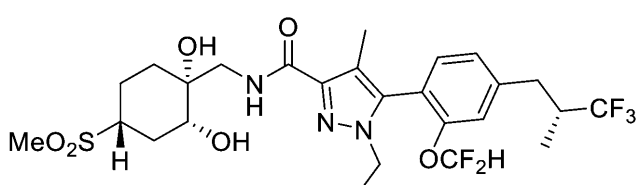
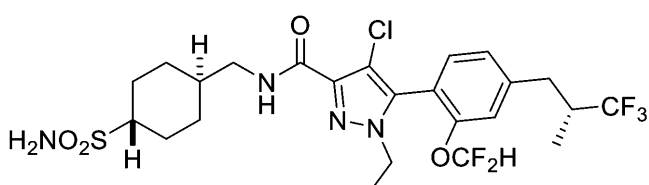
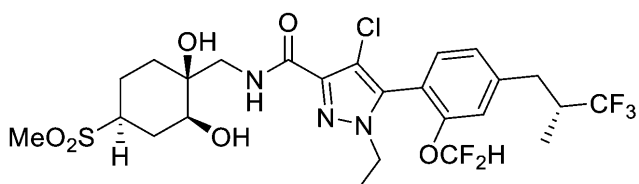
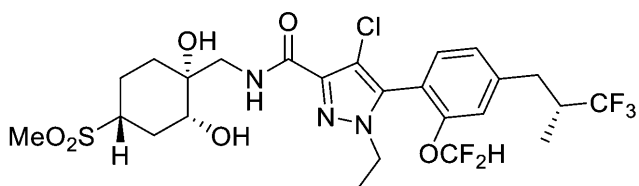
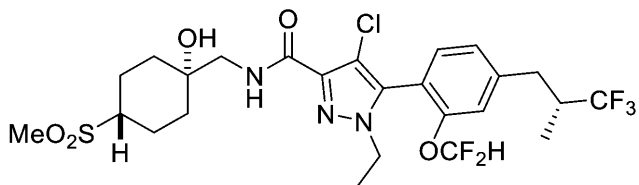
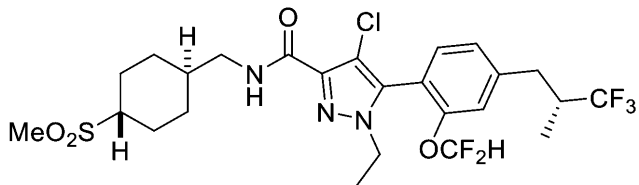
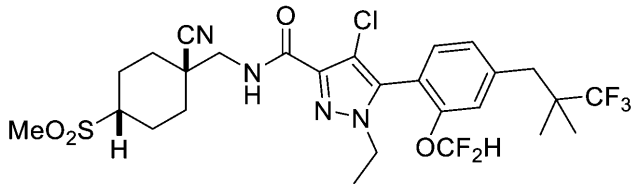
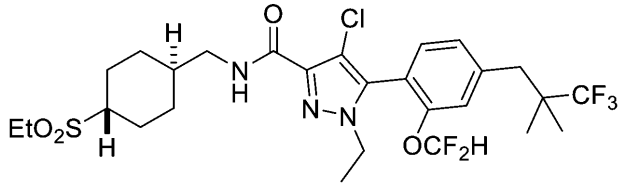
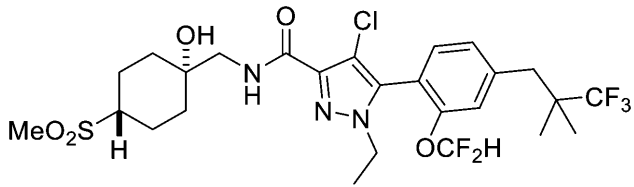
10

20

30

40

## 【化 2 8】



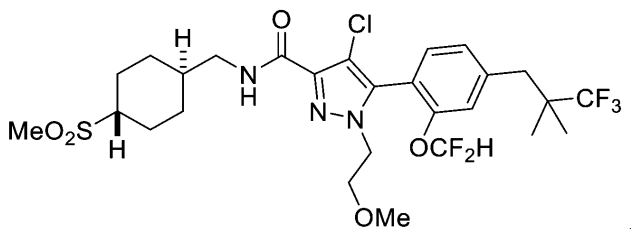
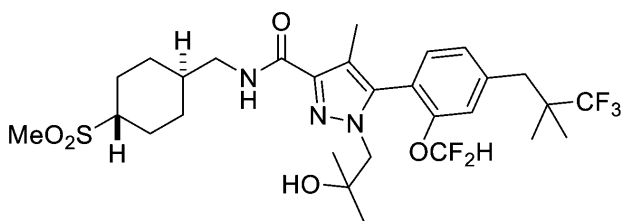
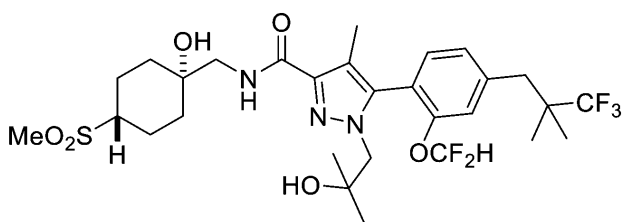
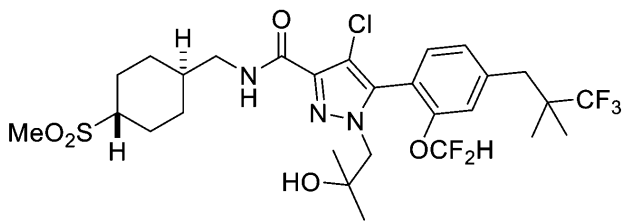
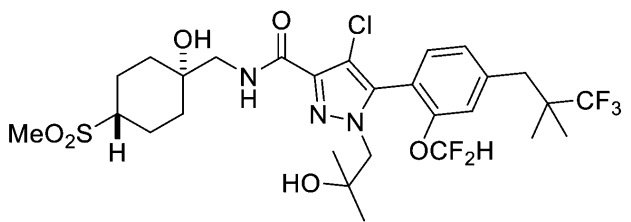
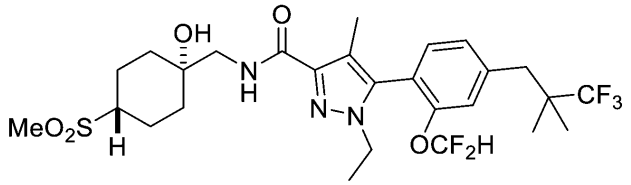
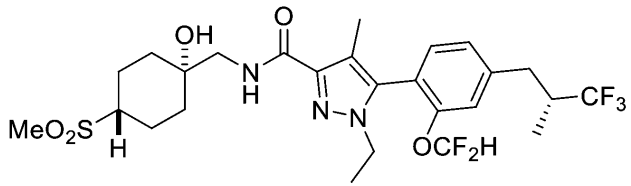
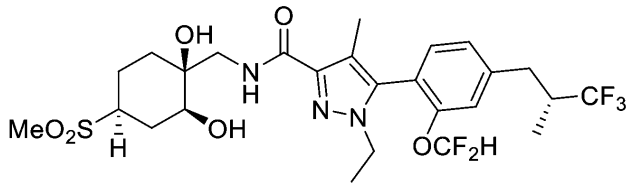
10

20

30

40

## 【化 2 9】



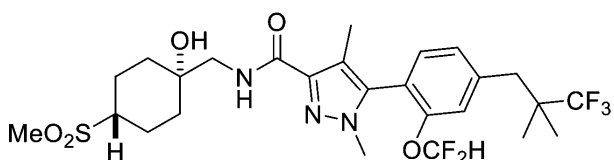
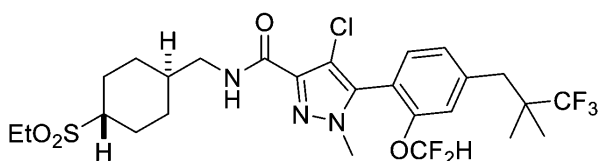
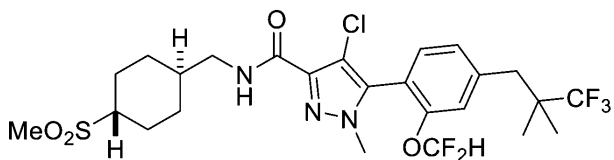
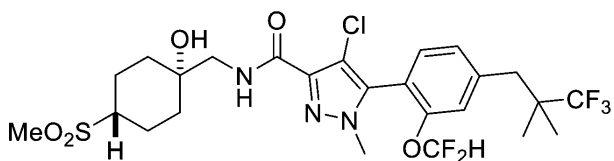
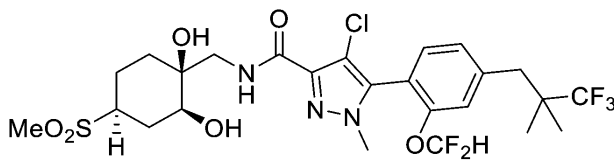
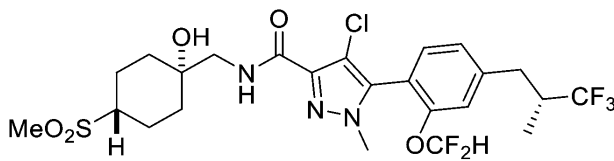
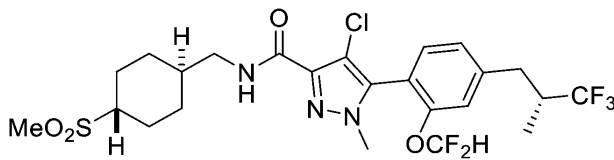
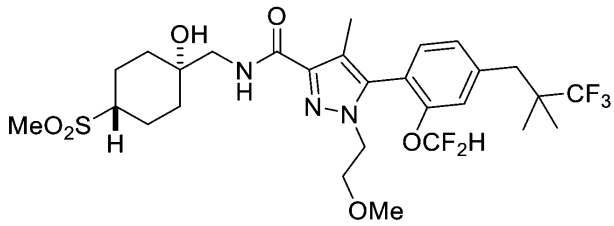
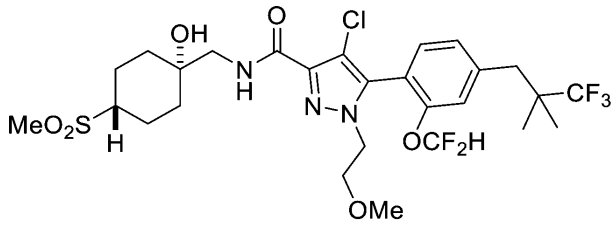
10

20

30

40

## 【化 3 0】



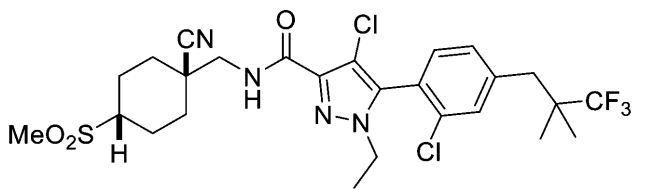
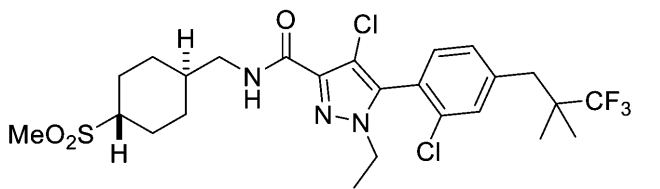
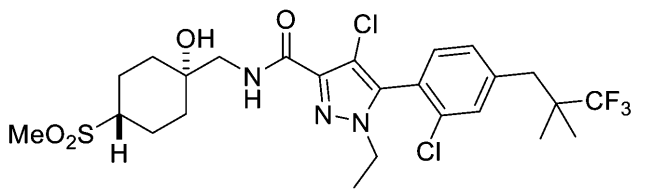
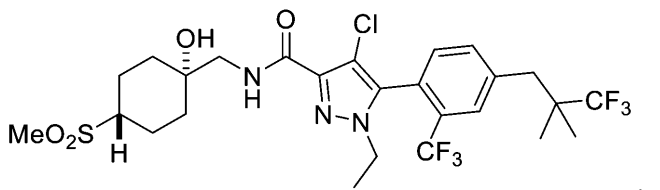
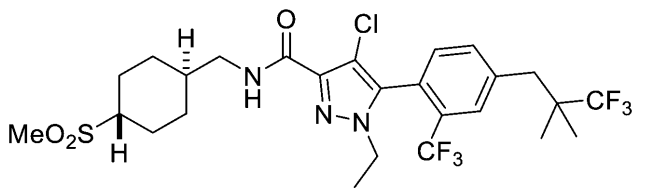
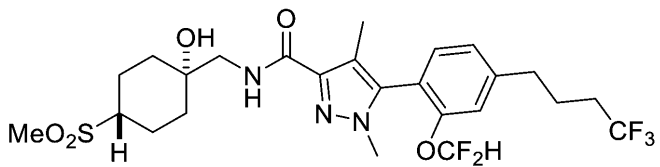
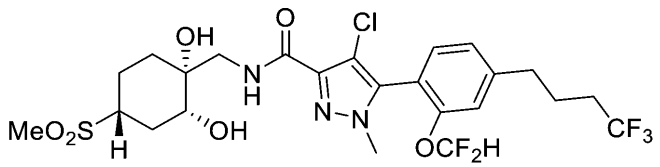
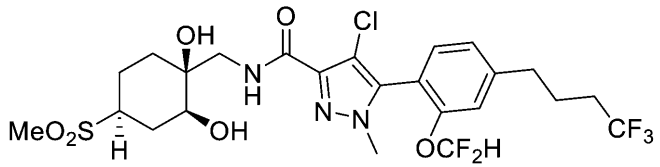
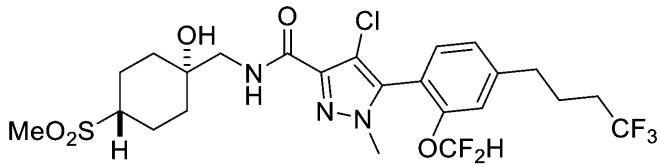
10

20

30

40

## 【化 3 1】



10

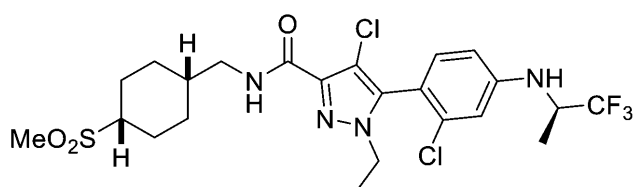
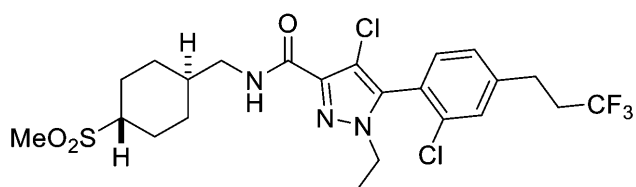
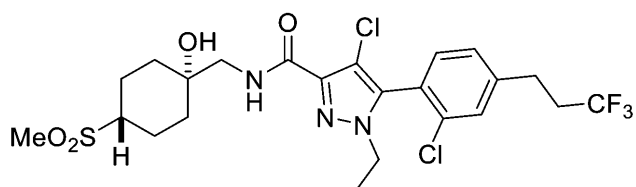
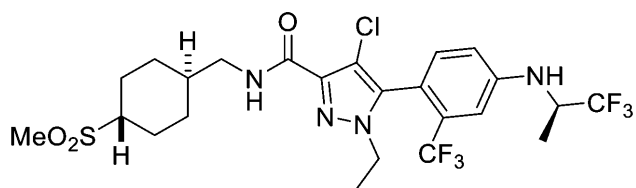
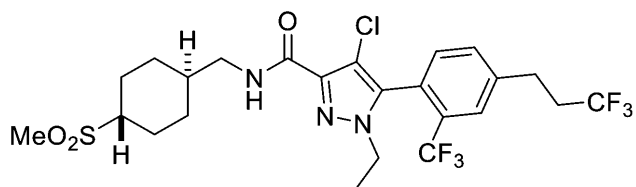
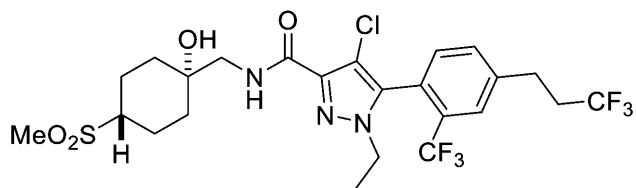
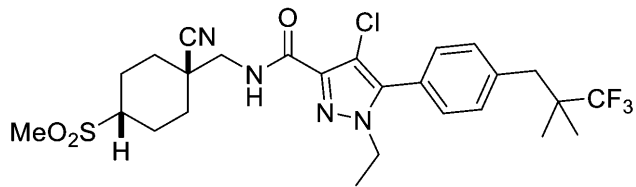
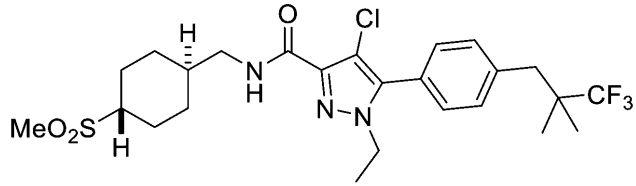
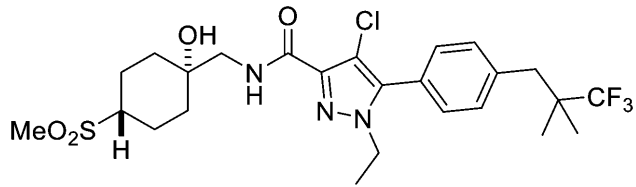
20

30

40



## 【化 3 2】



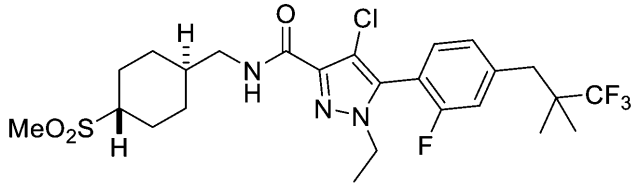
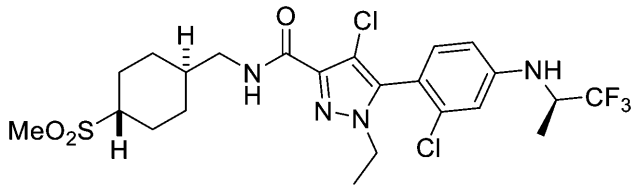
10

20

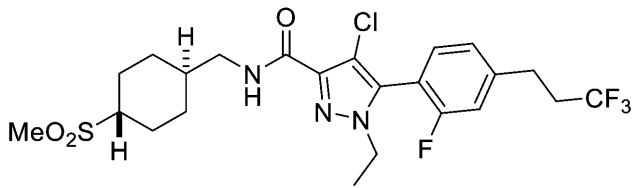
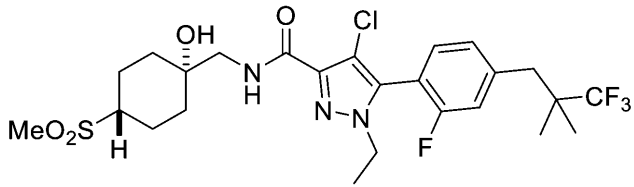
30

40

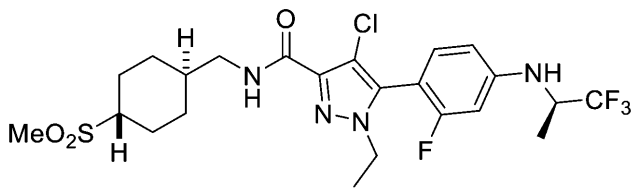
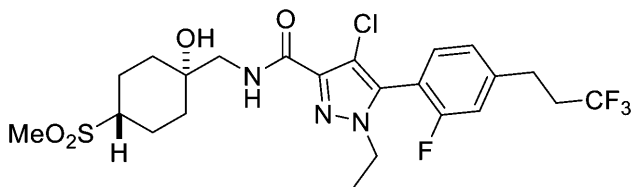
## 【化 3 3】



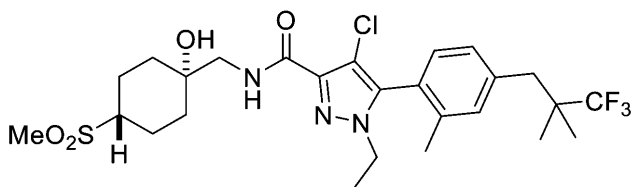
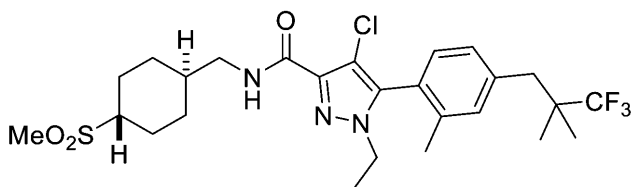
10



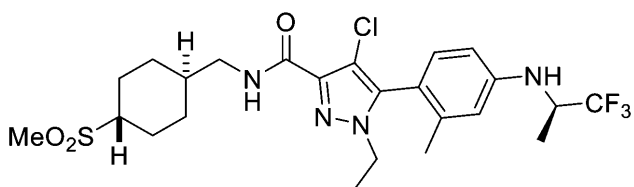
20



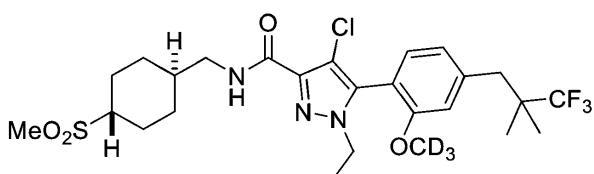
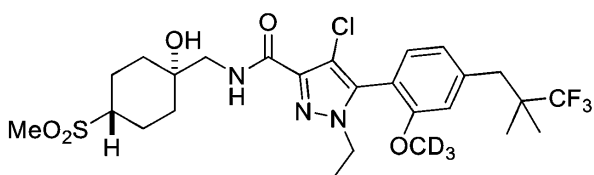
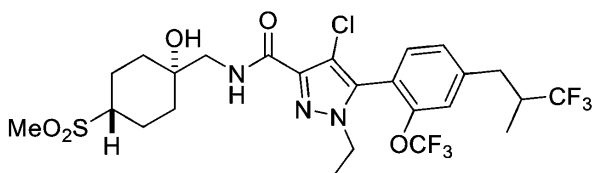
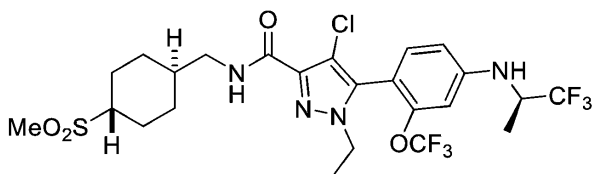
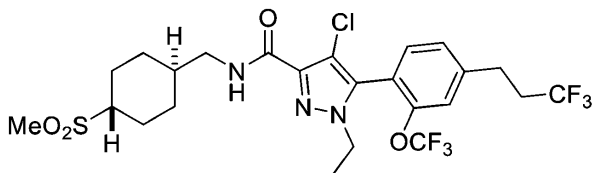
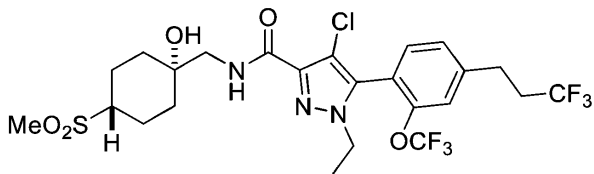
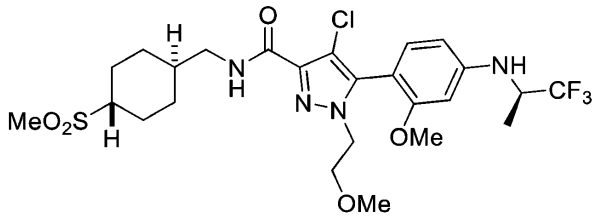
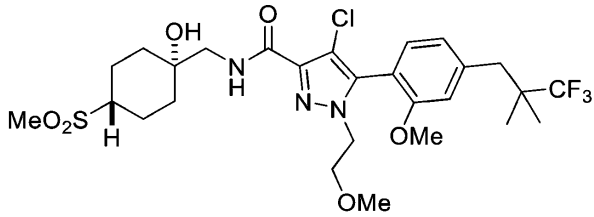
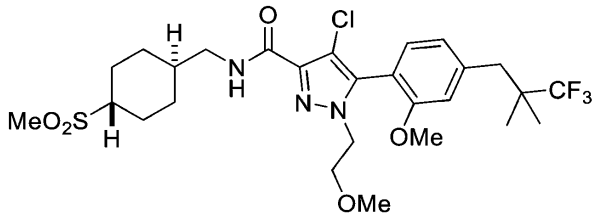
30



40



## 【化 3 4】



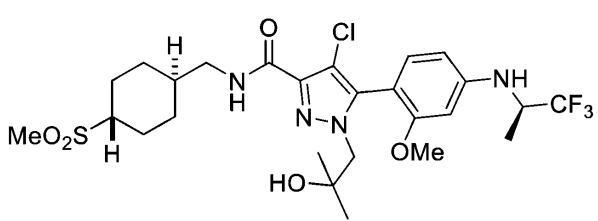
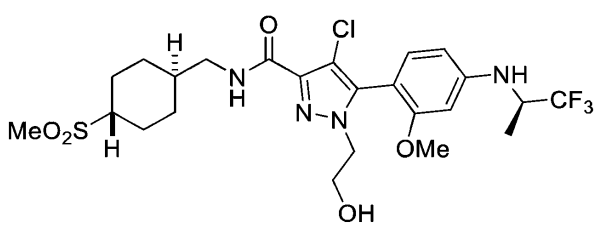
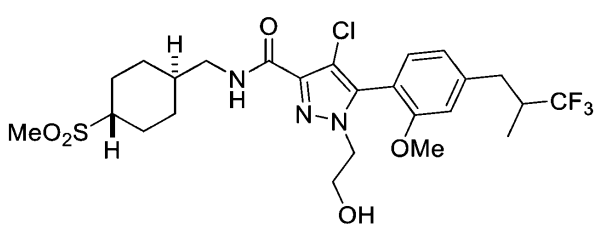
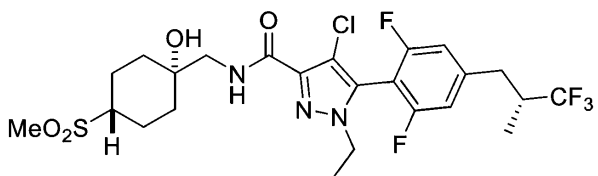
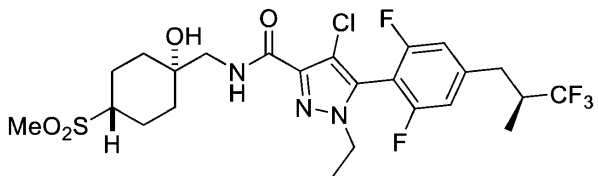
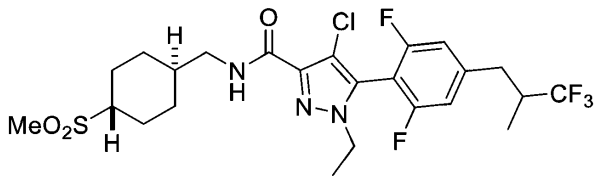
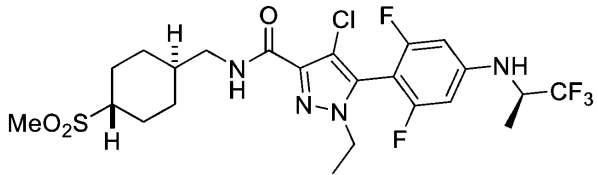
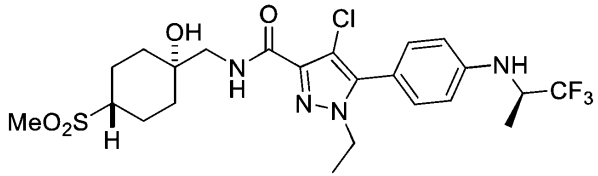
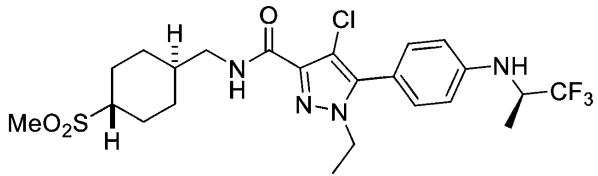
10

20

30

40

【化 3 5】



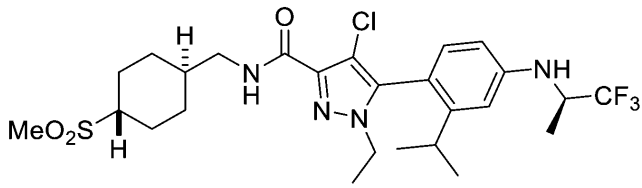
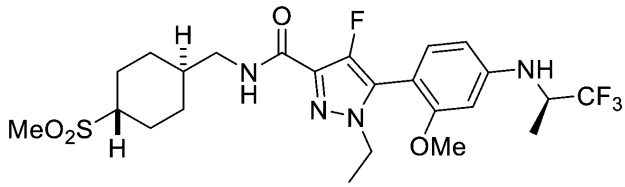
10

20

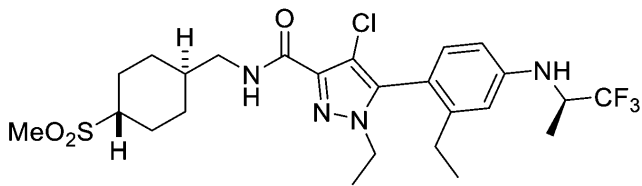
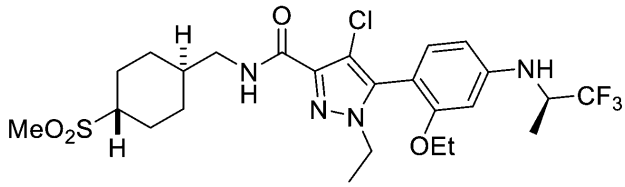
30

40

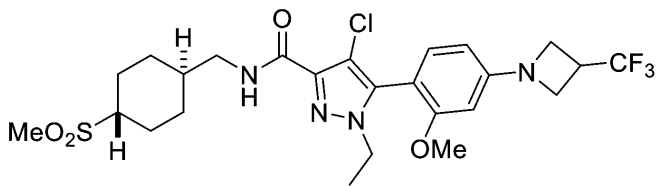
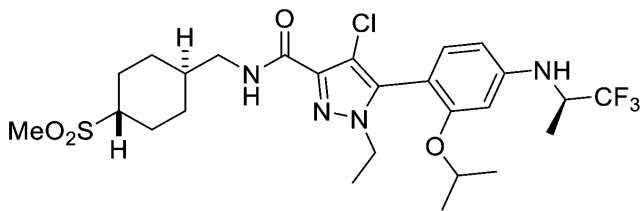
## 【化 3 6】



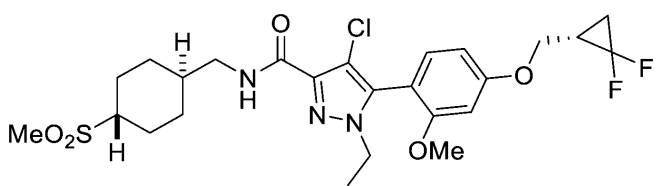
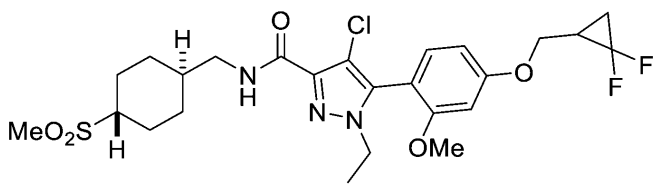
10



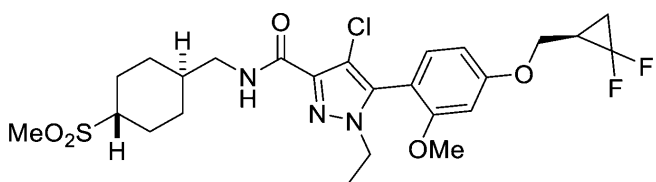
20



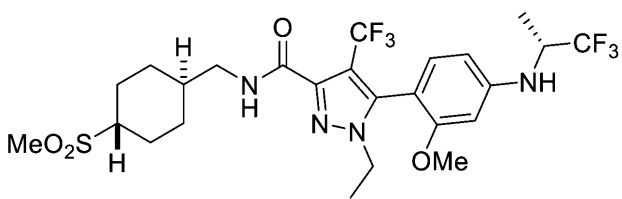
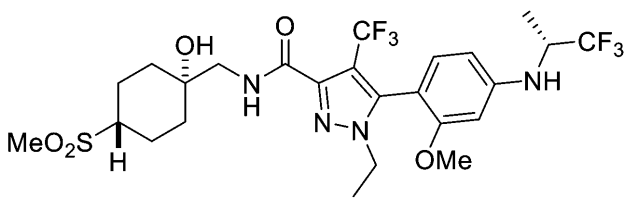
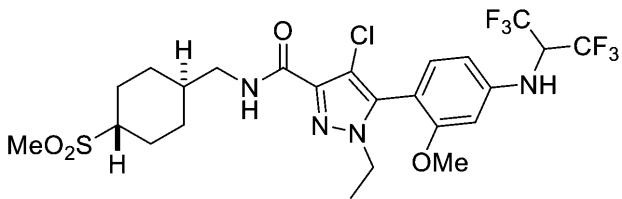
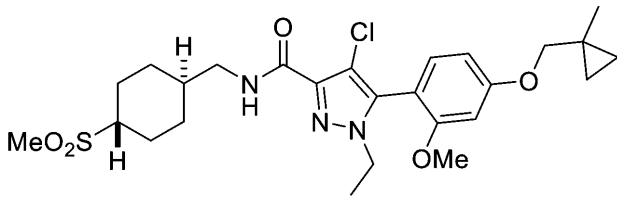
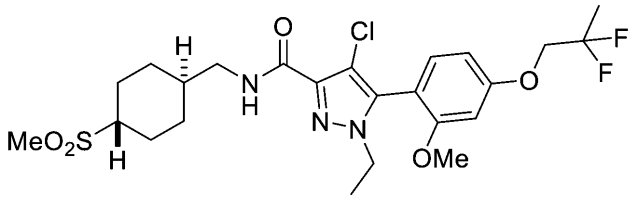
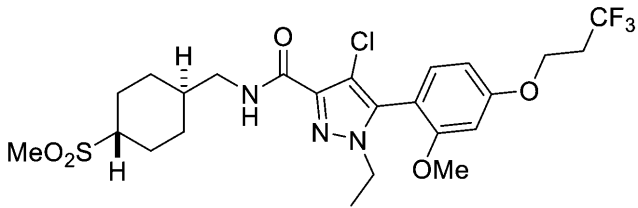
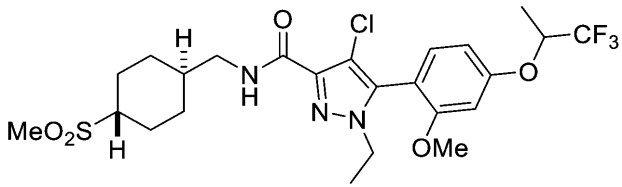
30



40



【化 3 7】



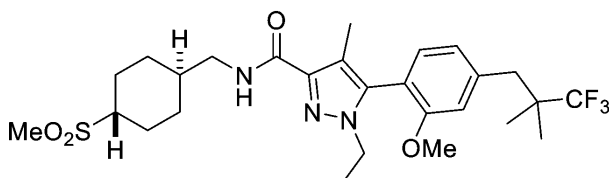
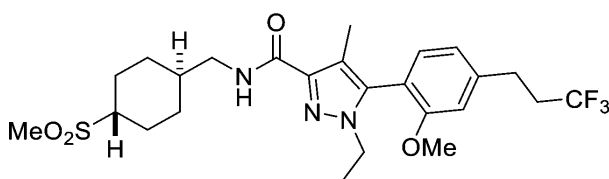
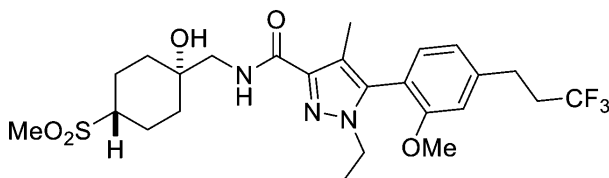
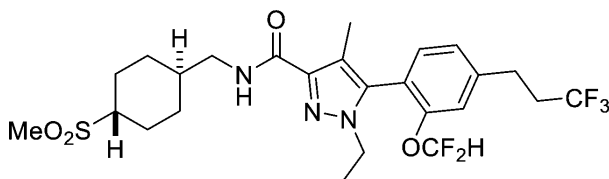
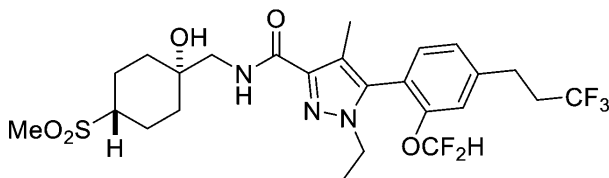
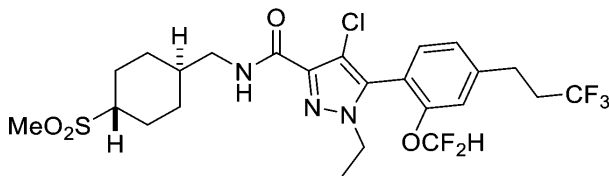
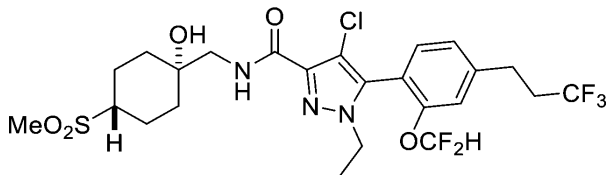
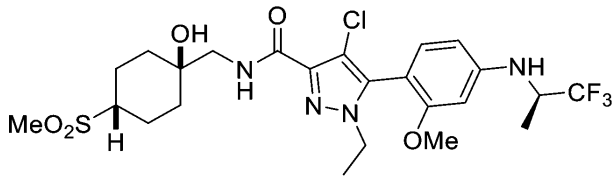
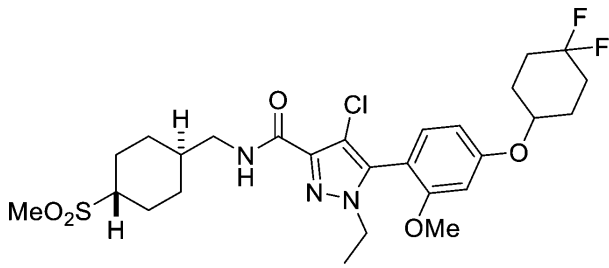
10

20

30

40

## 【化 3 8】



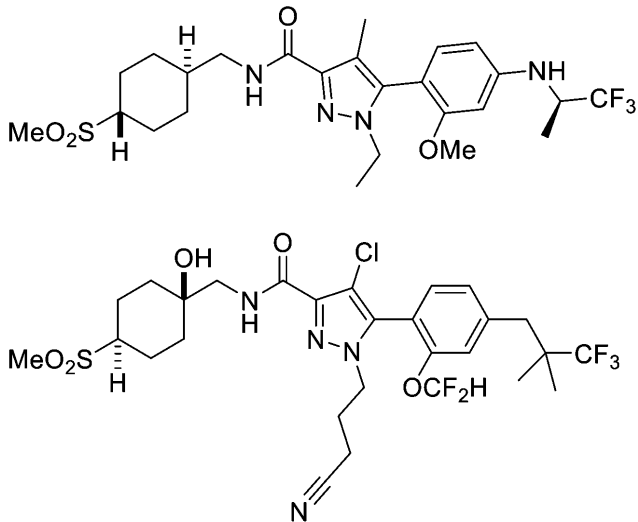
10

20

30

40

## 【化 3 9】



10

からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物及びその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物及び医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物と医薬的に許容される担体とを混合することにより製造される医薬組成物。

20

## 【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物と医薬的に許容される担体とを混合することを含む、医薬組成物を製造するためのプロセス。

## 【請求項 10】

ROR tにより介在される炎症性症候群、疾患、又は疾病を治療するか、又は寛解させるための方法であって、前記 ROR tにより介在される炎症性症候群、疾患、若しくは疾病を治療するか、又は寛解させる必要のある被験体に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

## 【請求項 11】

前記疾病は、炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、慢性閉塞性肺疾患、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、好中球性喘息、ステロイド抵抗性喘息、多発性硬化症、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

30

## 【請求項 12】

前記疾病は、鬱病及びメタボリックシンドロームからなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記疾病は、乾癬である、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記疾病は、関節リウマチである、請求項 11 に記載の方法。

40

## 【請求項 15】

前記炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎である、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記炎症性腸疾患は、クローン病である、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記疾病は、多発性硬化症である、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記疾病は、好中球性喘息である、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 19】

前記疾病は、ステロイド抵抗性喘息である、請求項 11 に記載の方法。

50



## 【請求項 20】

前記疾病は、乾癬性関節炎である、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 21】

前記疾病は、強直性脊椎炎である、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 22】

前記疾病は、全身性エリテマトーデスである、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 23】

前記疾病は、慢性閉塞性肺疾患である、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記疾病は、鬱病である、請求項 12 に記載の方法。

10

## 【請求項 25】

前記疾病は、メタボリックシンドロームである、請求項 12 に記載の方法。

## 【請求項 26】

症候群、疾患、若しくは疾病の治療又は寛解を必要としている被験体に、有効量の請求項 1 に記載の化合物、又はこれらの組成物若しくは薬剤を、1 種以上の抗炎症剤又は免疫抑制剤との併用療法において投与することを含む、前記治療又は寛解を必要としている被験体において、前記症候群、疾患、若しくは疾病を治療するか、又は寛解させる方法であって、前記症候群、疾患、又は疾病は、関節リウマチ及び乾癬からなる群から選択される、前記方法。

## 【請求項 27】

症候群、疾患、若しくは疾病の治療又は寛解を必要としている被験体に、有効量の請求項 1 に記載の化合物、又はこれらの組成物若しくは薬剤を、1 種以上の抗炎症剤又は免疫抑制剤との併用療法において投与することを含む、前記治療又は寛解を必要としている被験体において、前記症候群、疾患、若しくは疾病を治療するか、又は寛解させる方法であって、前記症候群、疾患、又は疾病は、乾癬性関節炎及び乾癬からなる群から選択される、前記方法。

20

## 【請求項 28】

請求項 1 に記載の化合物を投与することを必要としている被験体に、有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、インターロイキン 17 の産生を阻害する方法。

## 【発明の詳細な説明】

30

## 【技術分野】

## 【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、米国特許仮出願第 62 / 686 , 308 号 (2018 年 6 月 18 日出願) に対する優先権を主張し、その全体が参照により組み込まれる。

## 【0002】

(配列表)

本出願は、ASCII フォーマットで電子的に提出されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれている配列表を含む。当該 ASCII のコピーは、2019 年 6 月 11 日に作成され、ファイル名は PRD3477WOPCT1.txt であり、そのサイズは 8,211 バイトである。

40

## 【0003】

(発明の分野)

本発明は、核内受容体 ROR $\gamma$ t のモジュレータである置換されたピラゾール化合物、医薬組成物、及びその使用方法に関する。より詳細には、上記 ROR $\gamma$ t のモジュレータは、ROR $\gamma$ t により媒介される炎症性症候群、障害、又は疾病の予防、治療、又は寛解に有用である。

## 【背景技術】

## 【0004】

レチノイン酸受容体関連核内受容体 $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t) は、主に免疫系の細胞で発現さ

50

れる核内受容体であり、Th17細胞の分化を誘導する重要な転写因子である。Th17細胞は、炎症部位へのこの細胞の遊走を媒介するCCR6を細胞表面に発現している、CD4+T細胞のサブセットであり、維持及び増殖は、IL-23によるIL-23受容体を介した刺激に依存する。Th17細胞は、IL-17A、IL-17F、IL-21、及びIL-22などの数種類の炎症性サイトカインを産生し(Korn, T., E. Bettelliら(2009).「IL-17 and Th17 Cells.」*Annu Rev Immunol* 27:485-517.)、組織細胞を刺激し、一連の炎症性ケモカイン、サイトカイン及びメタロプロテアーゼを産生し、顆粒球の動員を促進する(Kolls, J.K.及びA. Linden(2004).「Interleukin-17 family members and inflammation.」*Immunology* 21(4):467-76; Stamp, L.K., M.J. Jamesら(2004).「Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis」*Immunol Cell Biol* 82(1):1-9)。Th17細胞は、コラーゲン誘発性関節炎(CIA)及び実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を含むいくつかの自己免疫性炎症モデルにおける主な病原体の集合であることが示されている。(Dong, C.(2006).「Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells.」*Nat Rev Immunol* 6(4):329-33; McKenzie, B.S., R.A. Kasteleinら(2006).「Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway.」*Trends Immunol* 27(1):17-23)。

ROR $\gamma$ 欠損マウスは健常であり、正常に繁殖するものの、インビトロではTh17細胞の分化不全が示され、インビボではTh17細胞集団の著しい減少が示され、EAEのかかりやすさの減少が示されている(Ivanov, I.I., B.S. McKenzieら(2006).「The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T Helper cells.」*Cell* 126(6):1121-33)。

Th17細胞の生存に必要なサイトカインであるIL-23が欠損したマウスは、Th17細胞を産生することができず、EAE、CIA及び炎症性腸疾患(IBD)に耐性がある(Cua, D.J., J. Sherlockら(2003).「Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain.」*Nature* 421(6924):744-8.; Langrish, C.L., Y. Chenら(2005).「IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation.」*J Exp Med* 201(2):233-40; Yen, D., J. Cheungら(2006).「IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6.」*J Clin Invest* 116(5):1310-6.)。これらの発見と一致して、抗IL-23特異的モノクローナル抗体は、マウス疾患モデルにおける乾癬様炎症の発症を阻害する(Tonel, G., C. Conrad, et al.「Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis.」*J Immunol* 185(10):5688-91)。

#### 【0005】

ROR $\gamma$ 欠損マウスは、学習性無力感への耐性を示した。ROR $\gamma$ T阻害剤のSR1 50

001、又は抗インターロイキン-17A抗体を用いる治療により、Th17依存性学習性無力感が低減した(Beurel, E., Harrington, L. E., Jope, R. S. (2013) 「Inflammatory THelper 17 cells promote depression-like behavior in mice」. *Biol Psychiatry* 73(7): 622-30)。主な鬱病疾患を有するヒト患者において、末梢血リンパ球ROR $\gamma$ TmRNA発現、及び末梢Th17細胞の両方が、対照群と比較して増加したことが発見された(Chen, Yら(2011)。「Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: A novel insight from Th17 cells」, *Psychiatry Research* 188(2): 224-230)。

10

## 【0006】

肥満した糖尿病マウスに、ROR $\gamma$  インバーサゴニストのSR1555を投与することにより、脂肪質量の著しい減少を伴う、食物摂取の適度な減少がもたらされ、体重の低下、及びインスリン感受性の改善がもたらされた(Chang, M. R. et al. (2015) 「Antiobesity Effect of a Small Molecule Repressor of ROR $\gamma$ 」, *Mol Pharmacol.* 88(1): 48-56。更に、Ror $\gamma$ -/-マウスは、肥満状態において高血糖及びインスリン抵抗性から保護される(Meissburger, B. et al. (2011) 「Adipogenesis and insulin sensitivity in obesity are regulated by retinoid-related orphan receptor gamma」, *EMBO Mol Med.* 3(11): 637-651)。

20

## 【0007】

ヒトにおいては、多数の観測結果が、炎症性疾患の発症におけるIL-23/Th17経路の役割を支持している。IL-17は、Th17細胞によって産生される重要なサイトカインであり、種々のアレルギー疾患及び自己免疫疾患において高レベルで発現する(Barczyk, A., W. Pierzchalaら(2003)。「Interleukin-17 in sputum correlates with airway Hyperresponsiveness to methacholine」, *Respir Med* 97(6): 726-33.; Fujino, S., A. Andohら(2003)。「Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease」, *Gut* 52(1): 65-70.; Lock, C., G. Hermansら(2002)。「Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis」, *Nat Med* 8(5): 500-8.; Krueger, J. G., S. Fretzinら、「IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis」, *J Allergy Clin Immunol* 130(1): 145-154 e9.)。更に、ヒト遺伝子の研究は、Th17細胞表面受容体IL-23R及びCCR6の遺伝子多形と、IBD、多発性硬化症(MS)、関節リウマチ(RA)及び乾癬へのかかりやすさとの関係を示している(Gazouli, M., I. Pachoulara、「NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease」, *World J Gastroenterol* 16(14): 1753-8., Nunez, C., B. Demara(2008)。「IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis

30

40

50

s?」Genes Immun 9(4):289-93.; Bowes, J. 及び A. Barton、「The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies.」Discov Med 10(52):177-83; Kochi, Y., Y. Okadaら、「A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.」Nat Genet 42(6):515-9.)。

【0008】

IL-12及びIL-23の両方を阻害する抗p40モノクローナル抗体であるウステキヌマブ(Stelara(登録商標))は、光線療法又は全身療法の対象となる、中程度から重度の尋常性乾癬に罹患している成人患者(18歳以上)の治療に対して認可されている。現在、モノクローナル抗体は、Th17サブセットをもっと選択的に阻害するために、IL-23のみを特異的に標的とし、乾癬についても、臨床的に開発段階にあり(Garber K.(2011).「Psoriasis: from bed to bench and back」Nat Biotech 29,563-566)、更に、この疾患におけるIL-23及びROR $\gamma$ tによって誘発されるTh17経路の重要な役割を暗示している。最近の第II相臨床試験の結果は、抗IL-17受容体及び抗IL-17治療抗体が両方とも慢性乾癬患者において高レベルの効能を示したため、この仮説を強く裏付けている(Papp, K.A.,「Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis.」N Engl J Med 2012 366(13):1181-9.;Leonardi, C., R.Mathesonら、「Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis.」N Engl J Med 366(13):1190-9.)。抗IL-17抗体はまた、RA及びブドウ膜炎における初期の治療で臨床的に関連した反応を実証している(Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F.(2010) Effects of AN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med 2, 5272.)。

【0009】

上記の全ての証拠は、ROR $\gamma$ t活性を制御することによりTh17経路を阻害することを、免疫媒介性炎症性疾患の治療に対する効果的な戦略として支持している。

【発明の概要】

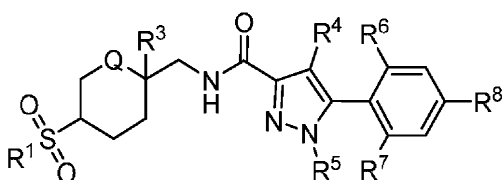
【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、式(I)の化合物を含み、

【0011】

【化1】



式 I

10

20

30

40

50

式中、

$R^1$  は、 $-C_{(1-4)}$  アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{(1-4)}$  アルキル、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHC_{(1-4)}$  アルキル、 $-NHC(O)C_{(1-4)}$  アルキル、又は  $-N(C_{(1-4)} \text{ アルキル})_2$  であり、

$Q$  は、 $NC(O)C_{(1-3)}$  アルキル、 $NCH_2C(O)C_{(1-3)}$  アルキル、 $NCH_2CO_2NH_2$ 、 $NH$ 、 $O$ 、又は  $CHR^2$  であり、

$R^2$  は、 $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は  $-C(O)NH_2$  であり、

$R^3$  は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{(1-4)}$  アルキル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NHC_{(1-4)}$  アルキル、又は  $-CONHC_{(1-4)}$  アルキルであり、

$R^4$  は、 $-Cl$ 、 $-C_{(1-4)}$  アルキル、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $C(O)NH_2$ 、

【0012】

【化2】



又は  $-H$  であり、当該  $C_{(1-4)}$  アルキルは、6個以下のフッ素原子で任意に置換され、

$R^5$  は、 $-C_{(1-4)}$  アルキルであり、当該  $-C_{(1-4)}$  アルキルは、任意に、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、又は6個以下のフッ素原子で置換されており、

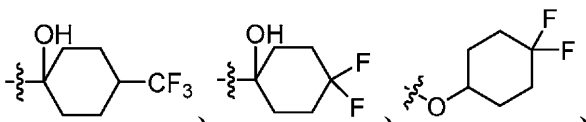
$R^6$  は、 $H$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-C_{(1-3)}$  アルキル、 $-OC_{(1-3)}$  アルキル、 $-OCD_3$ 、又は  $-CN$  であり、当該  $-C_{(1-3)}$  アルキル及び当該  $-OC_{(1-3)}$  アルキルは、任意に3個以下のフッ素原子で置換されており、

$R^7$  は、 $H$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、又は  $Cl$  であり、

$R^8$  が、

【0013】

【化3】



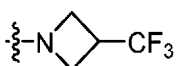
$-C_{(1-6)}$  アルキル、 $-OC_{(1-6)}$  アルキル、又は  $-NA^1A^2$  であり、当該  $-C_{(1-6)}$  アルキルは、 $-OH$  又は オキソで任意に置換され、 $-C_{(1-6)}$  アルキルは、6個以下のフッ素原子又は  $-C_{(3-6)}$  シクロアルキルで更に置換されてよく、当該シクロアルキルは、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、又は4個以下のフッ素原子で任意に置換され、また、当該  $-OC_{(1-6)}$  アルキルは、3個以下のフッ素原子で任意に置換され、 $-OC_{(1-6)}$  アルキルは、 $-C_{(3-6)}$  シクロアルキルで更に置換されてもよく、当該シクロアルキルは、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、又は4個以下のフッ素原子で任意に置換され、

$A^1$  は、 $-C_{(1-3)}$  アルキルであり、当該  $-C_{(1-3)}$  アルキルは、6個以下のフッ素原子で任意に置換され、

$A^2$  は、 $-H$ 、又は  $-C_{(1-3)}$  アルキルであり、当該  $-C_{(1-3)}$  アルキルは、6個以下のフッ素原子で任意に置換され、又は  $A^1$  及び  $A^2$  は、それらの結合した窒素と共に、

【0014】

【化4】



を形成し、

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

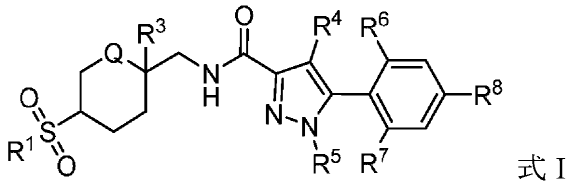
50

【0015】

本発明は、式 I の化合物を含み、

【0016】

【化5】



式中、

10

R<sup>1</sup> は、-C<sub>(1~4)</sub> アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NHC<sub>(1~4)</sub> アルキル、-NHC(O)H、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHC<sub>(1~4)</sub> アルキル、-NHC(O)C<sub>(1~4)</sub> アルキル、又は -N(C<sub>(1~4)</sub> アルキル)<sub>2</sub> であり、

Q は、NC(O)C<sub>(1~3)</sub> アルキル、NCH<sub>2</sub>C(O)C<sub>(1~3)</sub> アルキル、NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH、O、又は CHR<sup>2</sup> であり、

R<sup>2</sup> は、-H、-NH<sub>2</sub>、-OH、-CN、又は -C(O)NH<sub>2</sub> であり、

R<sup>3</sup> は、-H、-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>C<sub>(1~4)</sub> アルキル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-NHC<sub>(1~4)</sub> アルキル、又は -CONHC<sub>(1~4)</sub> アルキルであり、

R<sup>4</sup> は、-Cl、-C<sub>(1~4)</sub> アルキル、-F、-CN、C(O)NH<sub>2</sub>、

20

【0017】

【化6】



又は -H であり、当該 -C<sub>(1~4)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で任意に置換され、

R<sup>5</sup> は、-C<sub>(1~4)</sub> アルキルであり、当該 -C<sub>(1~4)</sub> アルキルは、任意に、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、又は 6 個以下のフッ素原子で置換されており、

R<sup>6</sup> は、H、-Cl、-F、-C<sub>(1~3)</sub> アルキル、-OC<sub>(1~3)</sub> アルキル、-OCD<sub>3</sub>、又は -CN であり、当該 -C<sub>(1~3)</sub> アルキル及び当該 -OC<sub>(1~3)</sub> アルキルは、任意に 3 個以下のフッ素原子で置換されており、

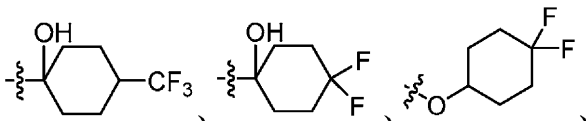
30

R<sup>7</sup> は、H、-F、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、又は Cl であり、

R<sup>8</sup> が、

【0018】

【化7】

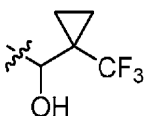


-C<sub>(1~6)</sub> アルキル、-OC<sub>(1~6)</sub> アルキル、又は -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> であり、当該 -C<sub>(1~6)</sub> アルキルは、-OH 又は オキソで任意に置換され、-C<sub>(1~6)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子又は -C<sub>(3~6)</sub> シクロアルキルで更に置換されてよく、当該シクロアルキルは、-CF<sub>3</sub> (

40

【0019】

【化8】



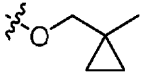
を含む)、-CH<sub>3</sub>、又は 4 個以下のフッ素原子で任意に置換され、また、当該 -OC

50

( 1 ~ 6 ) アルキルは、3 個以下のフッ素原子で任意に置換され、当該 - O C ( 1 ~ 6 )  
アルキルは、- C ( 3 ~ 6 ) シクロアルキルで更に置換されてもよく、当該シクロアルキ  
ルは、- C F <sub>3</sub>、- C H <sub>3</sub> (

【 0 0 2 0 】

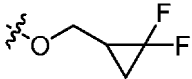
【化 9】



を含む)、又は 4 個以下のフッ素原子 (

【 0 0 2 1 】

【化 1 0】



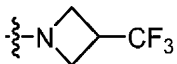
を含む) で任意に置換され、

A<sup>1</sup> は、- C ( 1 ~ 3 ) アルキルであり、当該 - C ( 1 ~ 3 ) アルキルは、6 個以下の  
フッ素原子で任意に置換され、

A<sup>2</sup> は、- H、又は - C ( 1 ~ 3 ) アルキルであり、当該 - C ( 1 ~ 3 ) アルキルは、  
6 個以下のフッ素原子で任意に置換され、又は A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は、それらの結合した窒素と  
共に、

【 0 0 2 2 】

【化 1 1】



を形成し、

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 0 2 3 】

本発明の別の実施形態では、

R<sup>1</sup> は、- C ( 1 ~ 3 ) アルキル、- N H <sub>2</sub>、- N H C ( 1 ~ 2 ) アルキル、- N H C  
( O ) H、- N H C ( O ) N H <sub>2</sub>、- N H C ( O ) N H C ( 1 ~ 2 ) アルキル、N H C ( 30  
O ) C ( 1 ~ 3 ) アルキル、又は - N ( C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> であり、

Q は、N C ( O ) C H <sub>3</sub>、N C H <sub>2</sub> C ( O ) C H <sub>3</sub>、N C H <sub>2</sub> C O <sub>2</sub> N H <sub>2</sub>、N H、O  
、又は C H R<sup>2</sup> であり、

R<sup>2</sup> は、- H、- N H <sub>2</sub>、又は、- O H であり、

R<sup>3</sup> は、- H、- O H、- C N、- N H <sub>2</sub>、- C O N H <sub>2</sub>、- C O <sub>2</sub> H、- C O <sub>2</sub> C H  
2 C H <sub>3</sub>、又は - C H <sub>2</sub> O H であり、

R<sup>4</sup> は、- C l、- C ( 1 ~ 4 ) アルキル、- F、- C N、- C F <sub>3</sub>、- C ( O ) N H  
2、

【 0 0 2 4 】

【化 1 2】



又は - H であり、

R<sup>5</sup> は、- C ( 1 ~ 4 ) アルキルであり、当該 - C ( 1 ~ 4 ) アルキルは、任意に、-  
C N、- O H、- O C H <sub>3</sub>、又は - O C F <sub>3</sub> で置換されており、

R<sup>6</sup> は、H、- C l、- F、- C ( 1 ~ 3 ) アルキル、- O C ( 1 ~ 3 ) アルキル、-  
O C D <sub>3</sub>、又は - C N であり、当該 - C ( 1 ~ 3 ) アルキル及び当該 - O C ( 1 ~ 3 ) ア  
ルキルは、任意に 3 個以下のフッ素原子で置換されており、

R<sup>7</sup> は、H、- F、- O C H <sub>3</sub>、- C H <sub>3</sub>、- C F <sub>3</sub>、又は - O C F <sub>3</sub> であり、

R<sup>8</sup> が、

10

20

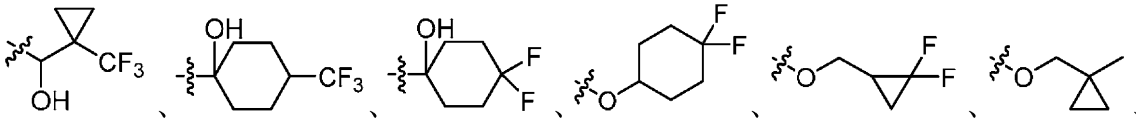
30

40

50

【0025】

【化13】



- C<sub>(1~6)</sub> アルキル、- OC<sub>(1~6)</sub> アルキル、又は - NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> であり、当該 - C<sub>(1~6)</sub> アルキルは、- OH 又はオキソで任意に置換され、- C<sub>(1~6)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で更に置換されてもよく、当該 - OC<sub>(1~6)</sub> アルキルは、任意に 3 個以下のフッ素原子で置換され、

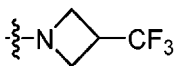
10

A<sup>1</sup> は、- C<sub>(1~3)</sub> アルキルであり、当該 - C<sub>(1~3)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で任意に置換され、

A<sup>2</sup> は、- H、又は - C<sub>(1~3)</sub> アルキルであり、当該 - C<sub>(1~3)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で任意に置換され、又は A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は、それらの結合した窒素と共に、

【0026】

【化14】



を形成し、

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

20

【0027】

本発明の別の実施形態では、

R<sup>1</sup> は、- C<sub>(1~3)</sub> アルキル、- NH<sub>2</sub>、- NHC<sub>(1~2)</sub> アルキル、- NHC(O)H、- NHC(O)NH<sub>2</sub>、- NHC(O)NHC<sub>(1~2)</sub> アルキル、又は NHC(O)C<sub>(1~3)</sub> アルキルであり、

Q は、NC(O)CH<sub>3</sub>、NCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH、O、又は CHR<sup>2</sup> であり、

R<sup>2</sup> は、- H、- NH<sub>2</sub>、又は、- OH であり、

R<sup>3</sup> は、- H、- OH、- CN、- NH<sub>2</sub>、- CONH<sub>2</sub>、- CO<sub>2</sub>H、- CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は - CH<sub>2</sub>OH であり、

30

R<sup>4</sup> は、- Cl、- C<sub>(1~4)</sub> アルキル、- F、- CN、- CF<sub>3</sub>、- C(O)NH<sub>2</sub>、又は

【0028】

【化15】



であり、

R<sup>5</sup> は、- C<sub>(1~4)</sub> アルキルであり、当該 - C<sub>(1~4)</sub> アルキルは、任意に、- CN、- OH、又は OCH<sub>3</sub> で置換されており、

40

R<sup>6</sup> は、H、- Cl、- F、- C<sub>(1~3)</sub> アルキル、- OC<sub>(1~3)</sub> アルキル、- OCD<sub>3</sub>、又は - CN であり、当該 - C<sub>(1~3)</sub> アルキル及び当該 - OC<sub>(1~3)</sub> アルキルは、任意に 3 個以下のフッ素原子で置換されており、

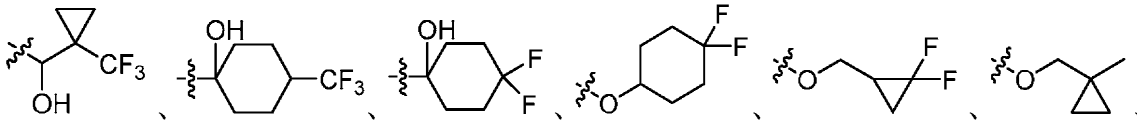
R<sup>7</sup> は、H、- F、- OCH<sub>3</sub>、又は - CH<sub>3</sub> であり、

R<sup>8</sup> が、

【0029】



## 【化16】



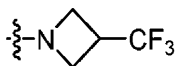
- C<sub>(1-6)</sub> アルキル、- OC<sub>(1-6)</sub> アルキル、又は - NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> であり、当該 - C<sub>(1-6)</sub> アルキルは、- OH 又はオキソで任意に置換され、- C<sub>(1-6)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で更に置換されてもよく、当該 - OC<sub>(1-6)</sub> アルキルは、任意に 3 個以下のフッ素原子で置換され、

A<sup>1</sup> は、- C<sub>(1-3)</sub> アルキルであり、当該 - C<sub>(1-3)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で任意に置換され、

A<sup>2</sup> は、- H、- CH<sub>3</sub>、- CF<sub>3</sub>、又は A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は、それらの結合した窒素と共に、

## 【0030】

## 【化17】



を形成し、

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

## 【0031】

本発明の別の実施形態では、

R<sup>1</sup> は、- C<sub>(1-2)</sub> アルキル、- NH<sub>2</sub>、- NHC<sub>(1-2)</sub> アルキル、- NHC(O)H、- NHC(O)NH<sub>2</sub>、- NHC(O)NHC<sub>(1-2)</sub> アルキル、又は - NHC(O)C<sub>(1-2)</sub> アルキルであり、

Q は、NC(O)CH<sub>3</sub>、NCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH、O、又は CHR<sup>2</sup> であり、

R<sup>2</sup> は、- H、- NH<sub>2</sub>、又は、- OH であり、

R<sup>3</sup> は、- H、- OH、- CN、- NH<sub>2</sub>、- CONH<sub>2</sub>、- CO<sub>2</sub>H、- CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は - CH<sub>2</sub>OH であり、

R<sup>4</sup> は、- Cl、- C<sub>(1-4)</sub> アルキル、- F、- CN、又は - CF<sub>3</sub> であり、

R<sup>5</sup> は、- C<sub>(1-4)</sub> アルキルであり、当該 - C<sub>(1-4)</sub> アルキルは、任意に、- CN、- OH、又は OCH<sub>3</sub> で置換されており、

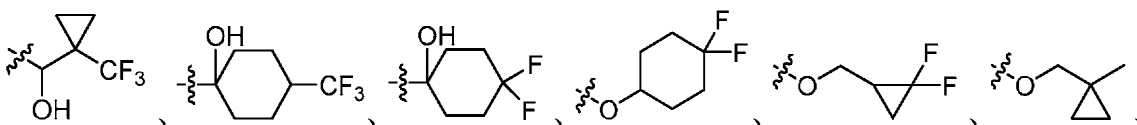
R<sup>6</sup> は、H、- Cl、- F、- C<sub>(1-3)</sub> アルキル、- OC<sub>(1-3)</sub> アルキル、- OCD<sub>3</sub>、又は - CN であり、当該 - C<sub>(1-3)</sub> アルキル及び当該 - OC<sub>(1-3)</sub> アルキルは、任意に 3 個以下のフッ素原子で置換されており、

R<sup>7</sup> は、H、- F、又は - OCH<sub>3</sub> であり、

R<sup>8</sup> が、

## 【0032】

## 【化18】



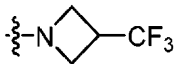
- C<sub>(3-6)</sub> アルキル、- OC<sub>(1-3)</sub> アルキル、又は - NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup> であり、当該 - C<sub>(3-6)</sub> アルキルは、- OH 又はオキソで任意に置換され、- C<sub>(3-6)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で更に置換されてもよく、当該 - OC<sub>(1-3)</sub> アルキルは、任意に 3 個以下のフッ素原子で置換され、

A<sup>1</sup> は、- C<sub>(1-3)</sub> アルキルであり、当該 - C<sub>(1-3)</sub> アルキルは、6 個以下のフッ素原子で任意に置換され、

A<sup>2</sup> は、- H、- CH<sub>3</sub>、又は A<sup>1</sup> 及び A<sup>2</sup> は、それらの結合した窒素と共に、

【0033】

【化19】



を形成し、

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【0034】

本発明の別の実施形態では、

R<sup>1</sup> は、-C<sub>(1-2)</sub> アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHC(O)H、-NH  
HC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(O)NHCH<sub>3</sub>、又は -NHC(O)C<sub>(1-2)</sub> アルキ  
ルであり、

Q は、NC(O)CH<sub>3</sub>、NCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、NCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH、O  
、又はCHR<sup>2</sup>であり、

R<sup>2</sup> は、-H、-NH<sub>2</sub>、又は、-OHであり、

R<sup>3</sup> は、-H、-OH、-CN、-NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH  
<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、又は -CH<sub>2</sub>OHであり、

R<sup>4</sup> は、-Cl、-C<sub>(1-3)</sub> アルキル、-F、-CN、又は -CF<sub>3</sub>であり、

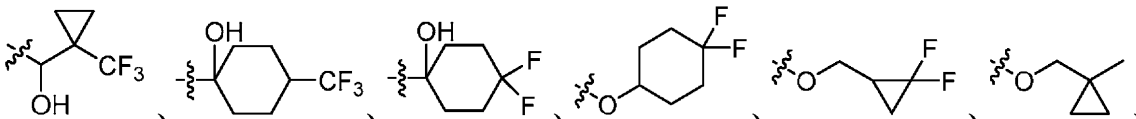
R<sup>5</sup> は、-C<sub>(1-4)</sub> アルキルであり、当該 -C<sub>(1-4)</sub> アルキルは、任意に、-  
CN、-OH、又はOCH<sub>3</sub>で置換されており、

R<sup>6</sup> は、H、-Cl、-F、-C<sub>(1-3)</sub> アルキル、-OC<sub>(1-3)</sub> アルキル、-  
OCD<sub>3</sub>、又は -CNであり、当該 -C<sub>(1-3)</sub> アルキル及び当該 -OC<sub>(1-3)</sub> ア  
ルキルは、任意に3個以下のフッ素原子で置換されており、

R<sup>7</sup> は、H、又は -Fであり、R<sup>8</sup> が、

【0035】

【化20】



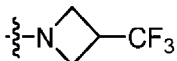
-C<sub>(3-6)</sub> アルキル、-OC<sub>(1-3)</sub> アルキル、又は -NA<sup>1</sup>A<sup>2</sup>であり、当該  
-C<sub>(3-6)</sub> アルキルは、-OH又はオキソで任意に置換され、-C<sub>(3-6)</sub> アルキ  
ルは、6個以下のフッ素原子で更に置換されてもよく、当該 -OC<sub>(1-3)</sub> アルキルは  
、任意に3個以下のフッ素原子で置換され、

A<sup>1</sup> は、-C<sub>(2-3)</sub> アルキルであり、当該 -C<sub>(2-3)</sub> アルキルは、6個以下の  
フッ素原子で任意に置換され、

A<sup>2</sup> はHであるか、又はA<sup>1</sup>及びA<sup>2</sup>は、それらの結合した窒素と共に

【0036】

【化21】



を形成し、

及びその薬学的に許容される塩から選択される。

【0037】

本発明の別の実施形態は、

【0038】

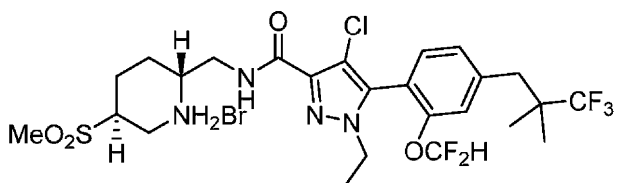
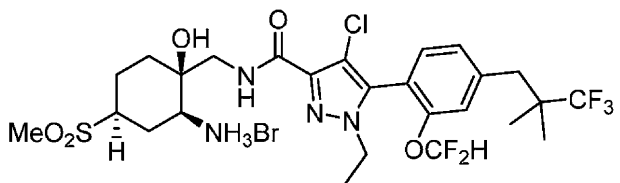
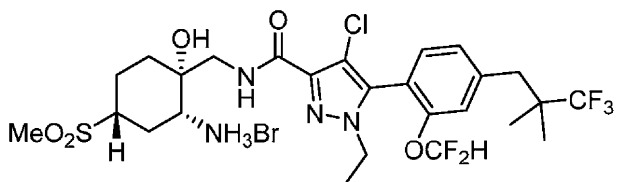
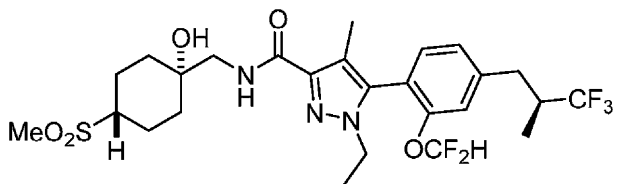
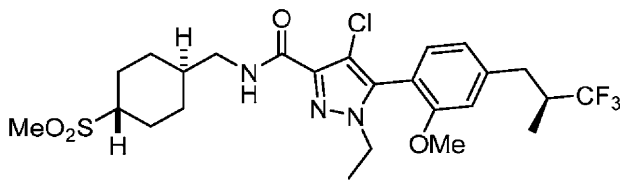
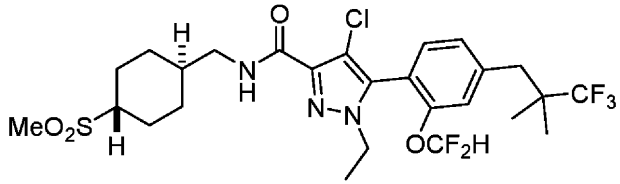
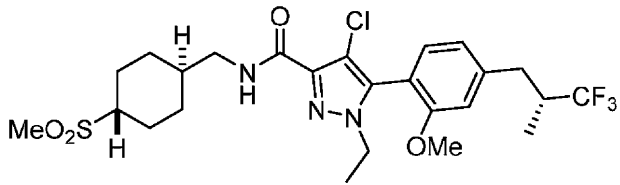
10

20

30

40

【化 2 2】



【 0 0 3 9】

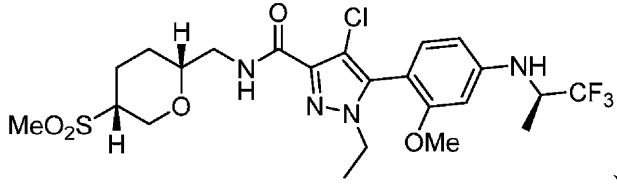
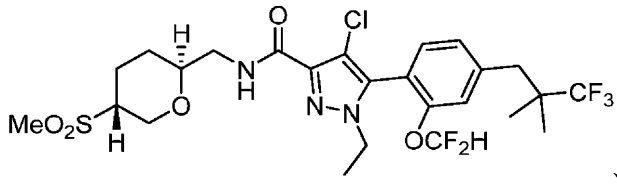
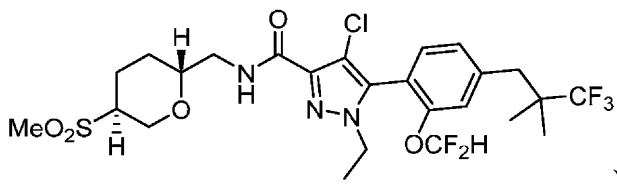
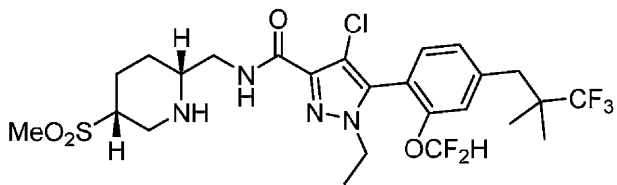
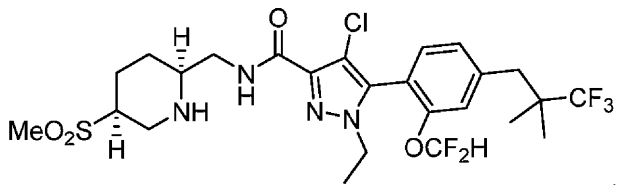
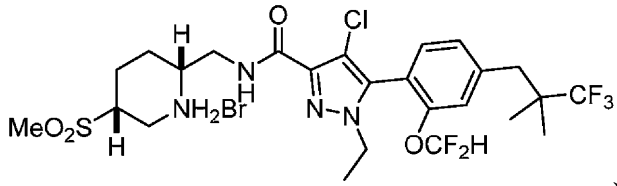
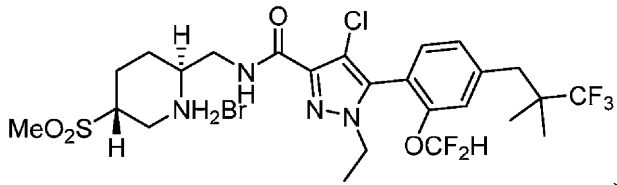
10

20

30

40

【化 2 3】



【 0 0 4 0】

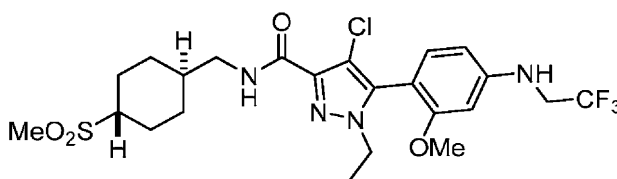
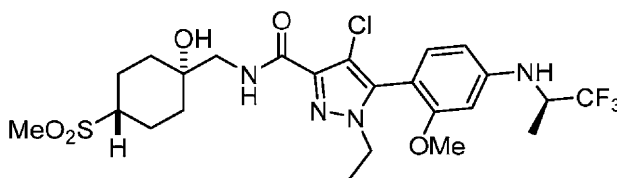
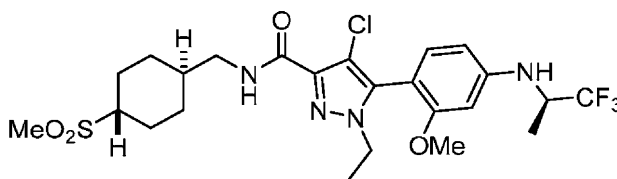
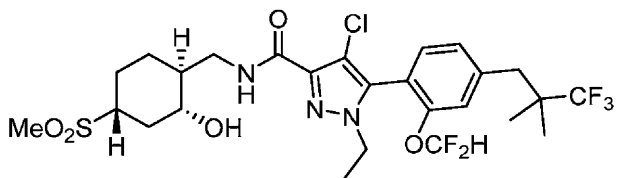
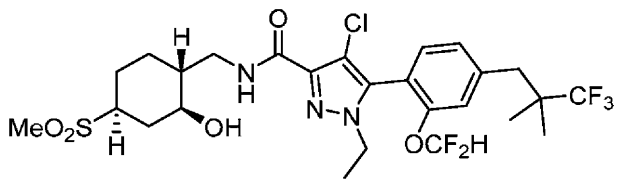
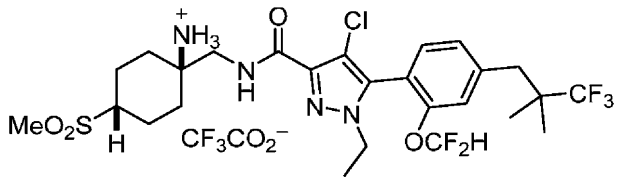
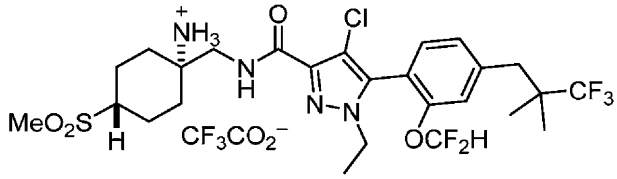
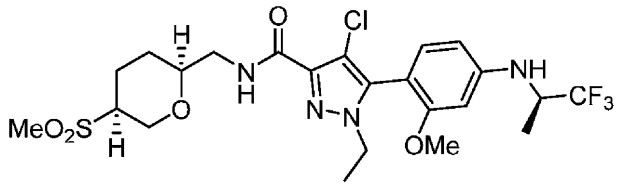
10

20

30

40

【化 2 4】



10

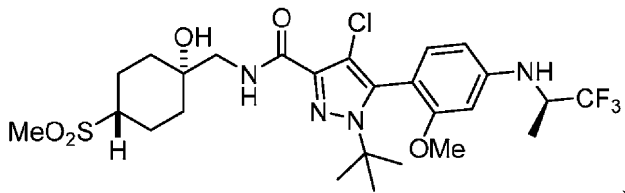
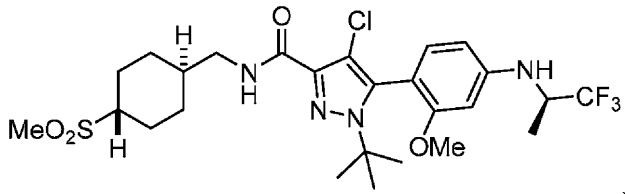
20

30

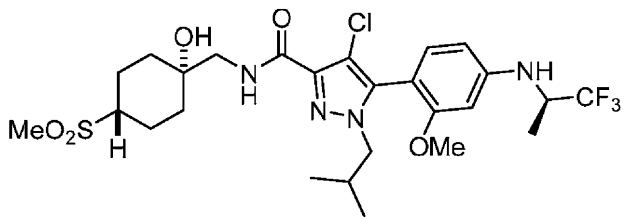
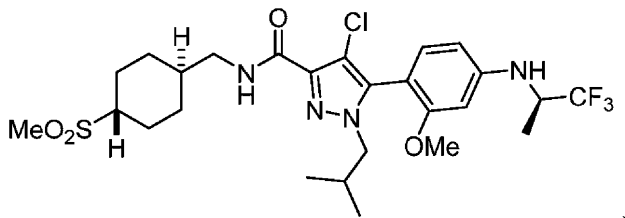
40

【 0 0 4 1 】

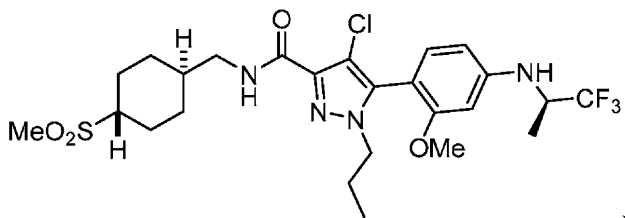
【化 2 5】



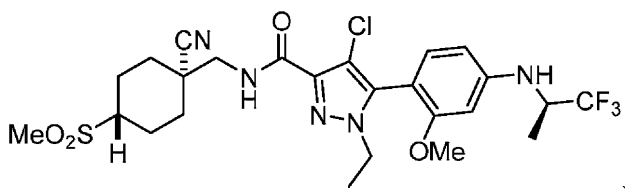
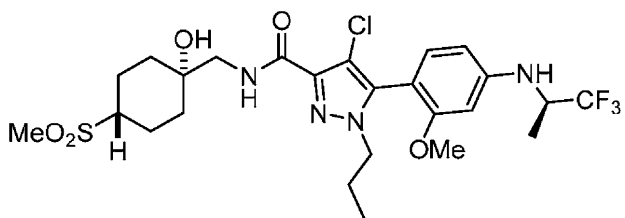
10



20



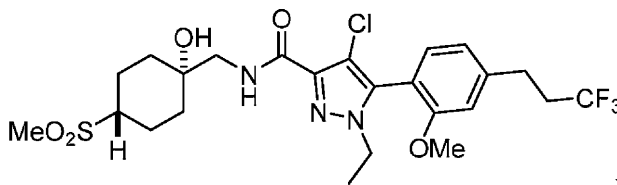
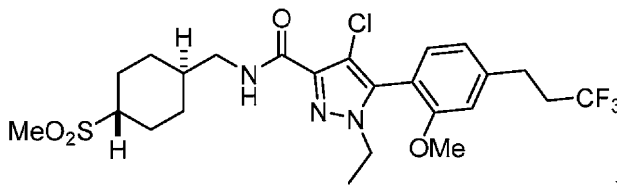
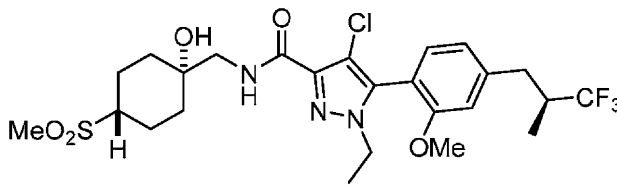
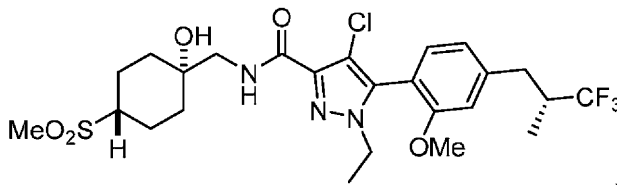
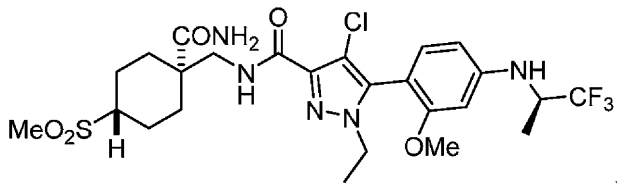
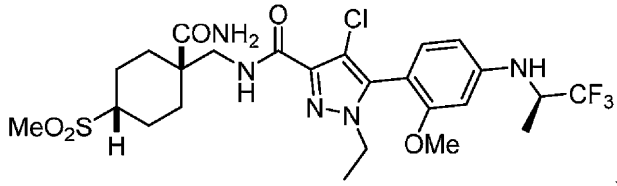
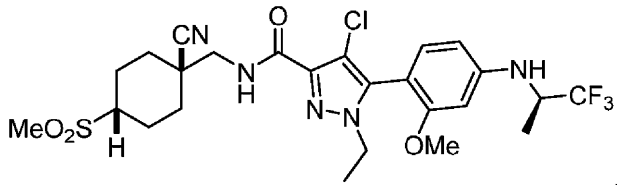
30



40

【 0 0 4 2】

【化 2 6】



【 0 0 4 3】

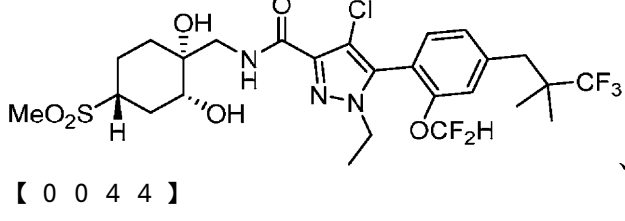
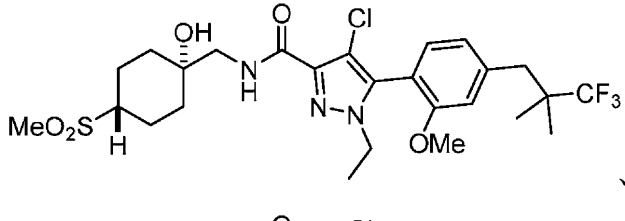
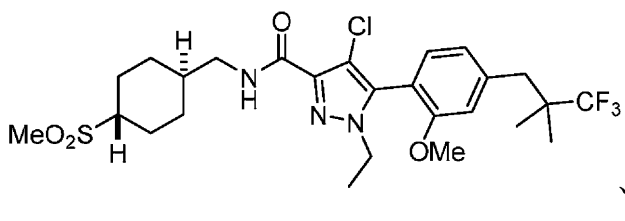
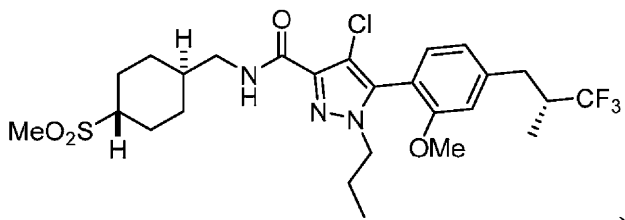
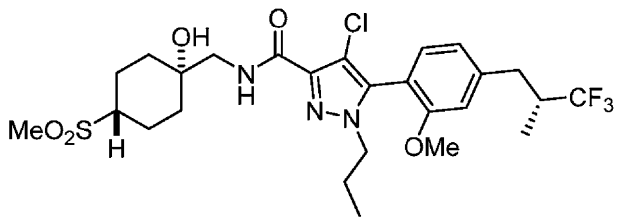
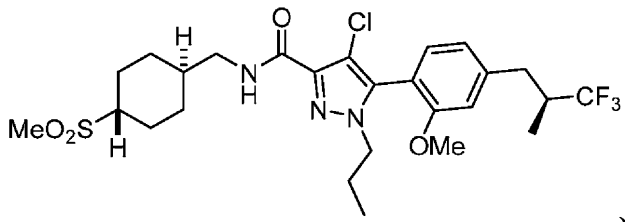
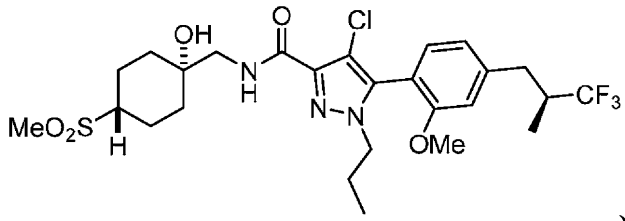
10

20

30

40

【化 2 7】



【 0 0 4 4 】

10

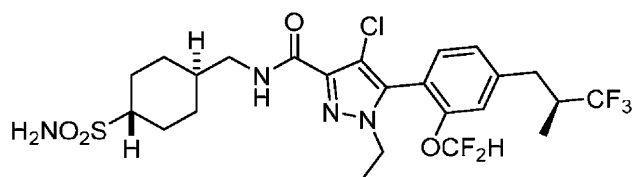
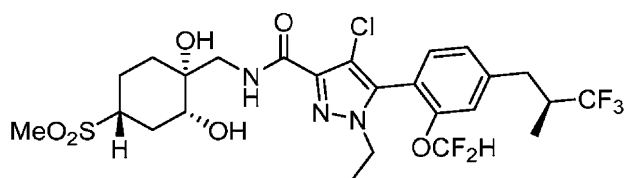
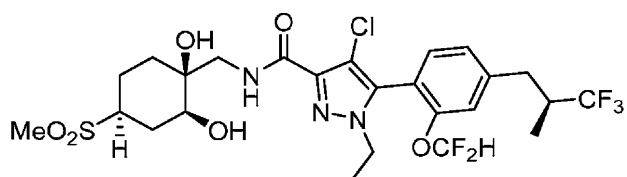
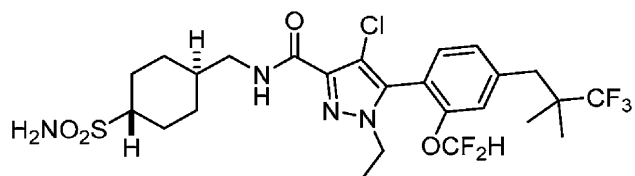
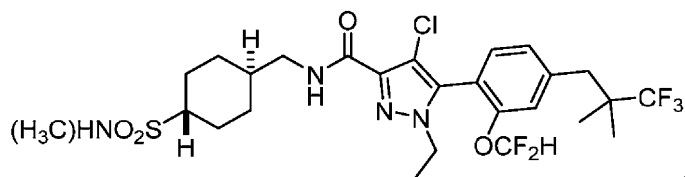
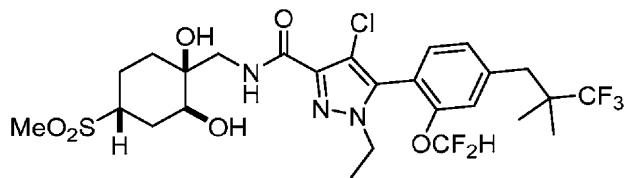
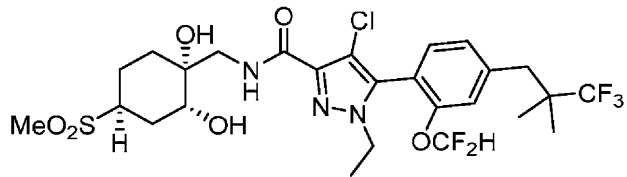
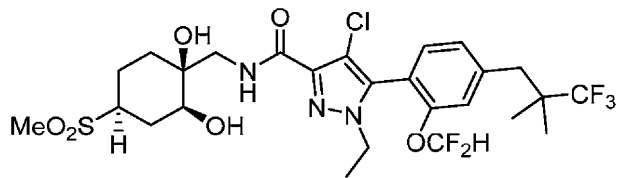
20

30

40



【化 2 8】



【 0 0 4 5】

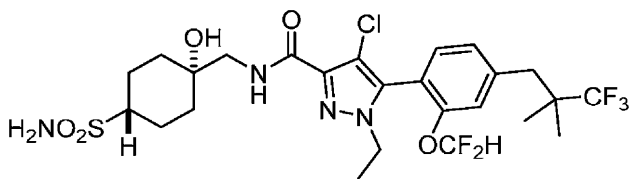
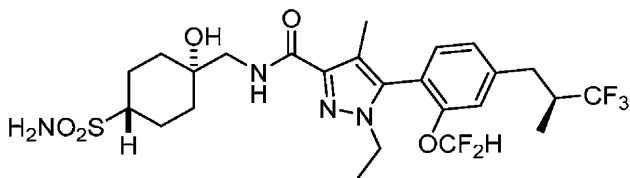
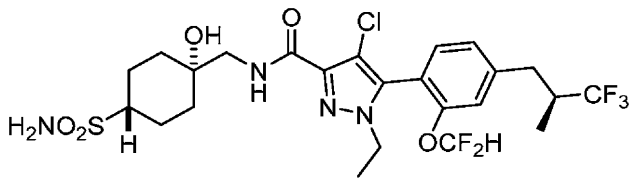
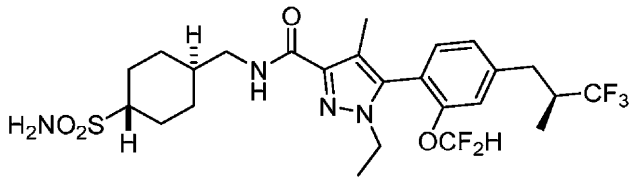
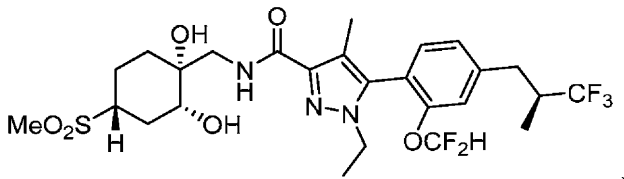
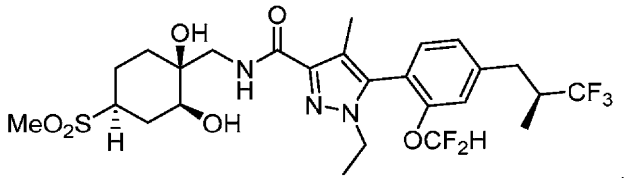
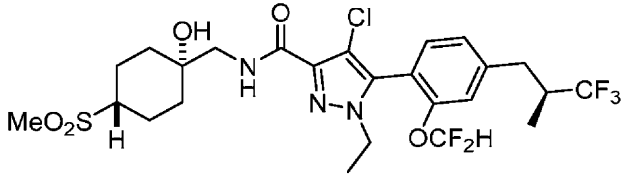
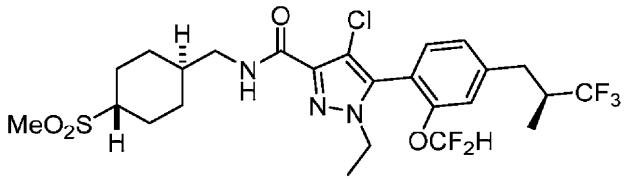
10

20

30

40

【化 2 9】



10

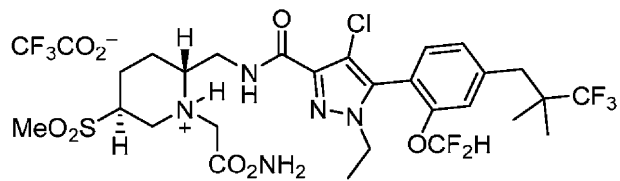
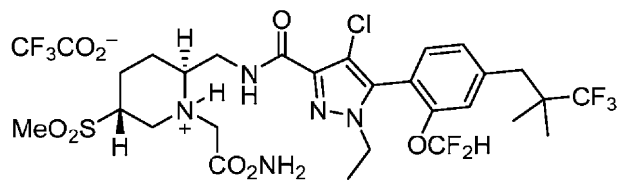
20

30

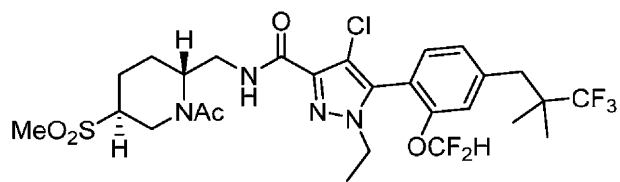
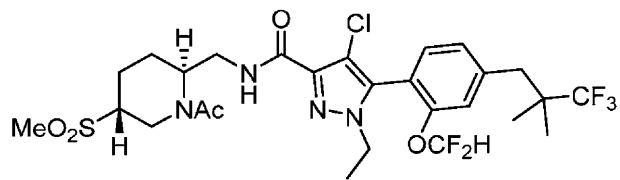
40

【 0 0 4 6 】

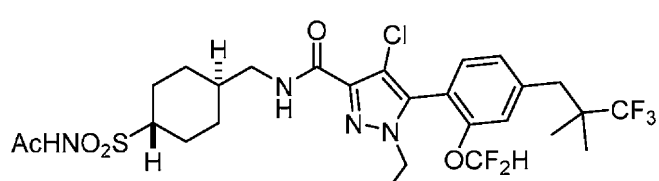
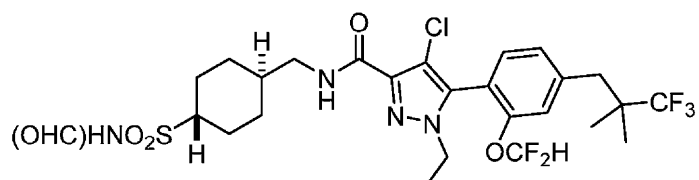
【化 3 0】



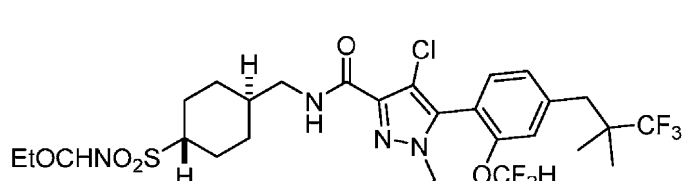
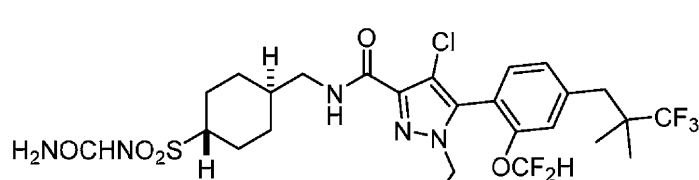
10



20



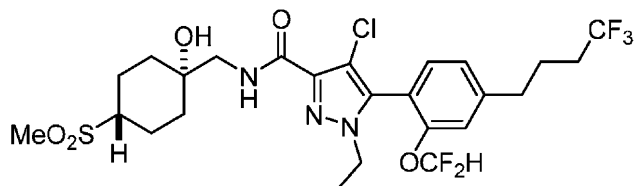
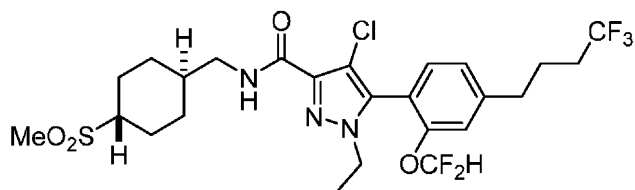
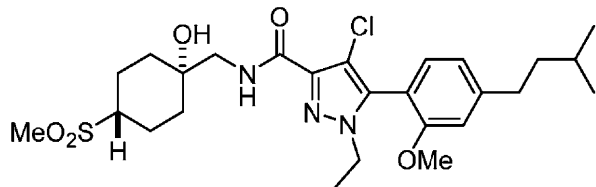
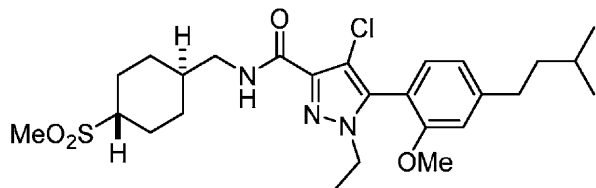
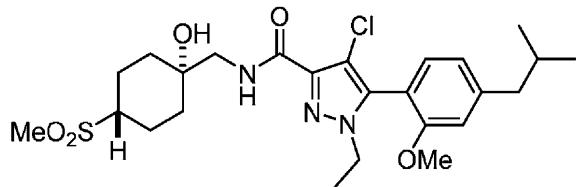
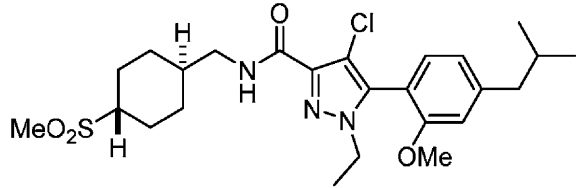
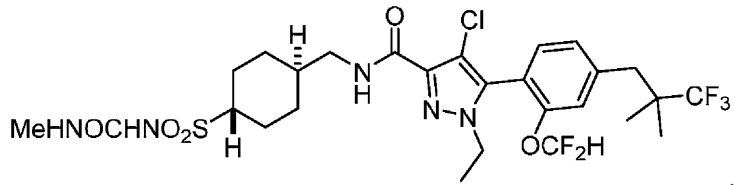
30



40

【 0 0 4 7 】

【化 3 1】



【 0 0 4 8 】

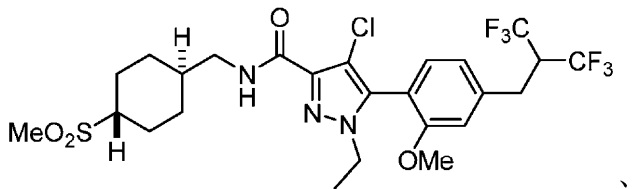
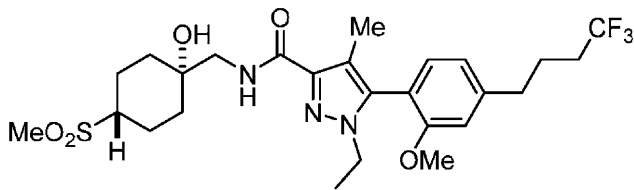
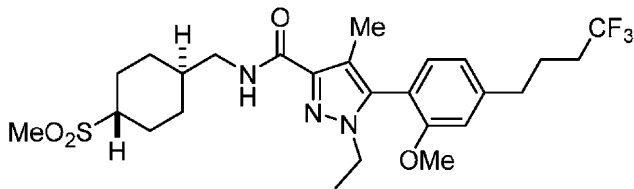
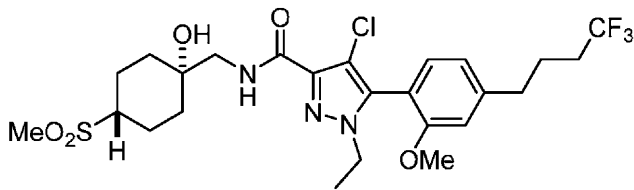
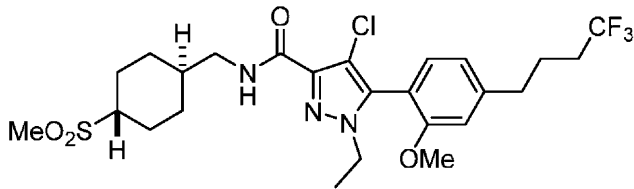
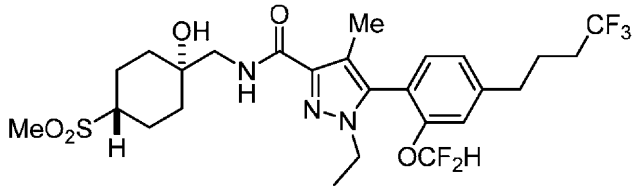
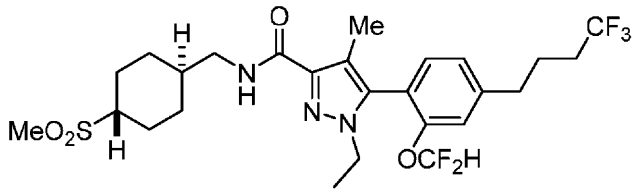
10

20

30

40

【化 3 2】



【 0 0 4 9 】

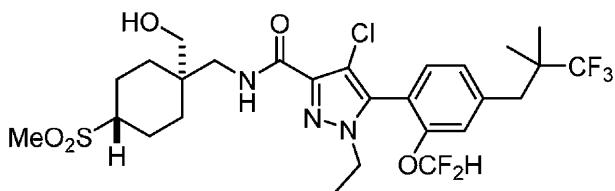
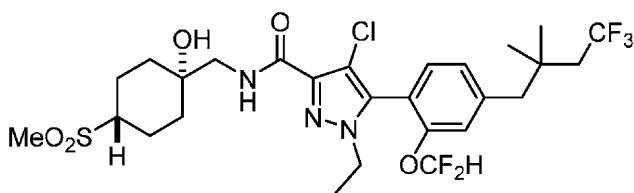
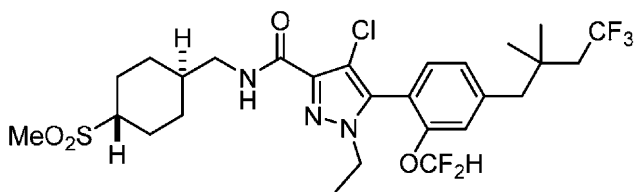
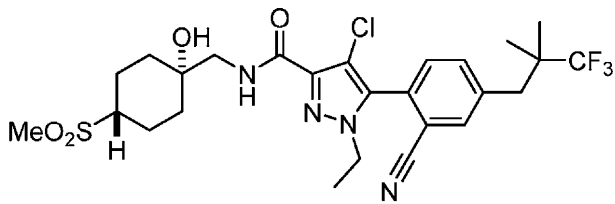
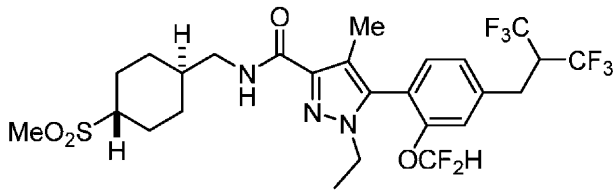
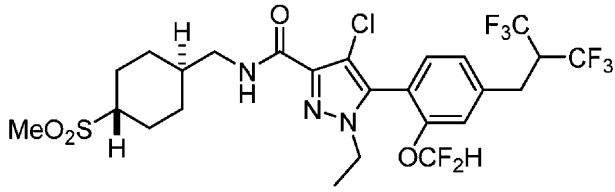
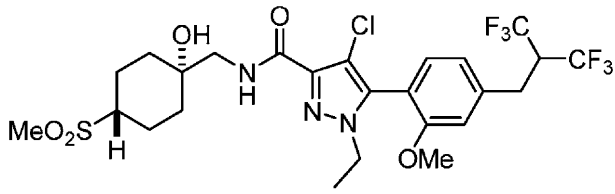
10

20

30

40

【化 3 3】



10

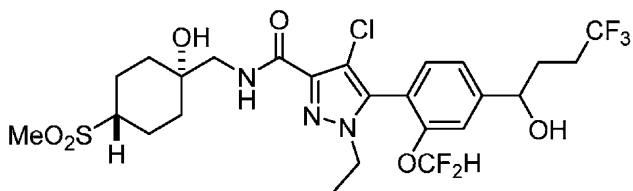
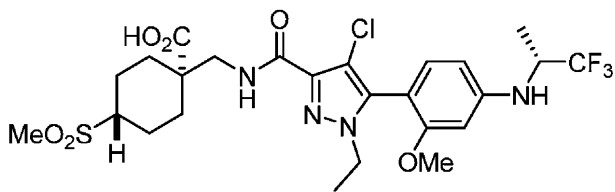
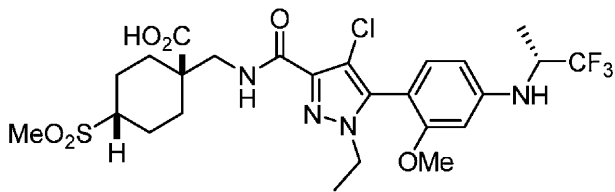
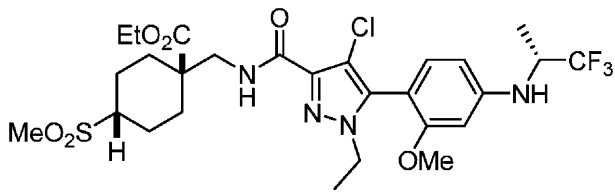
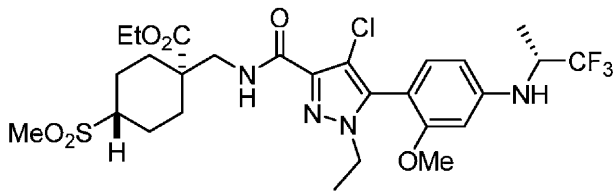
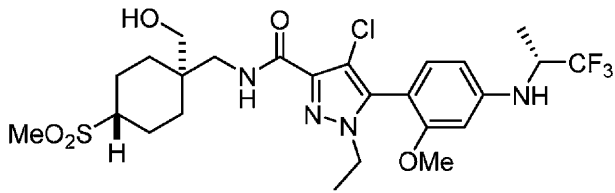
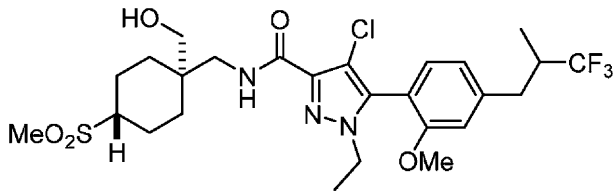
20

30

40

【 0 0 5 0 】

【化 3 4】



【 0 0 5 1 】

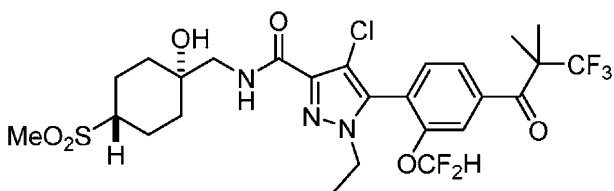
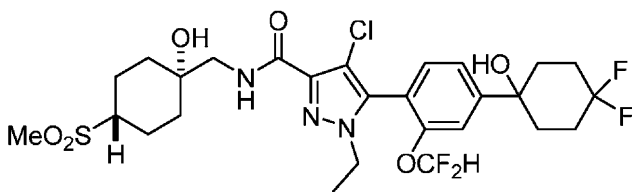
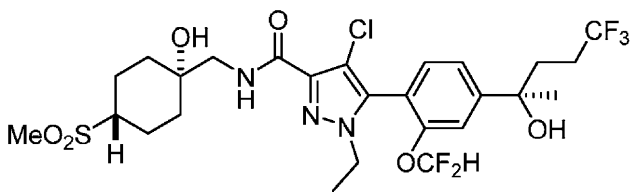
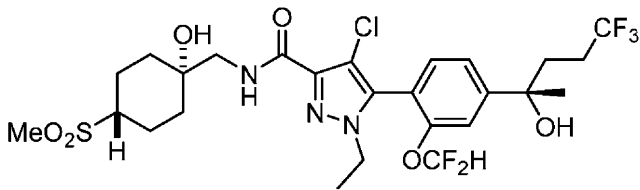
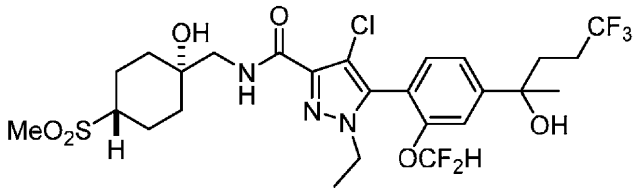
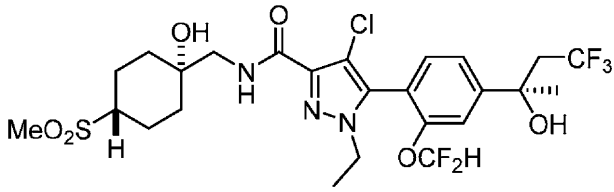
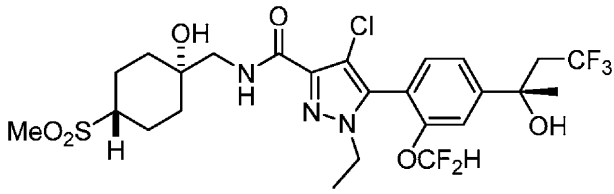
10

20

30

40

【化 3 5】



【 0 0 5 2 】

10

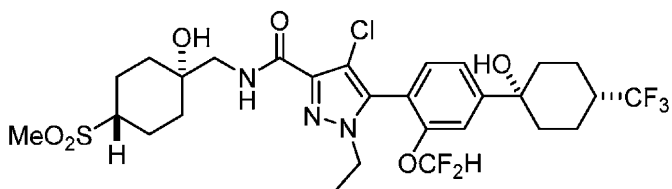
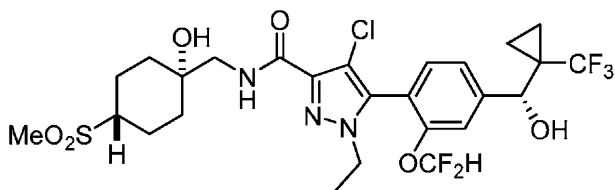
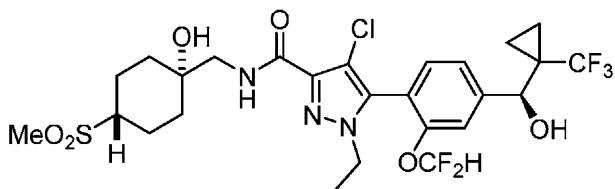
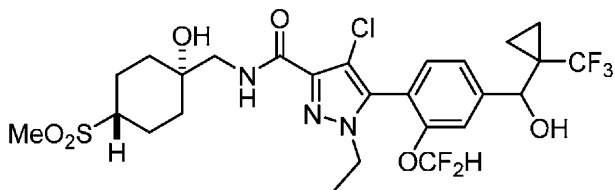
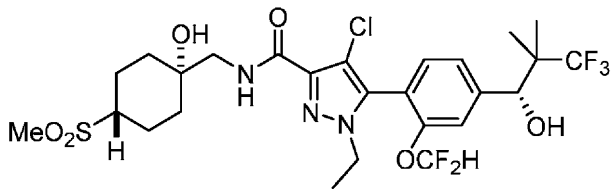
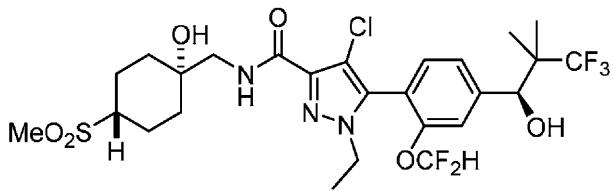
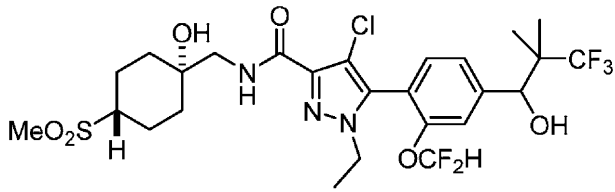
20

30

40



【化 3 6】



【 0 0 5 3 】

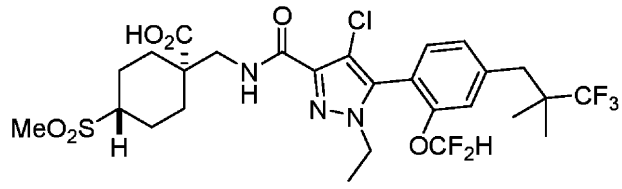
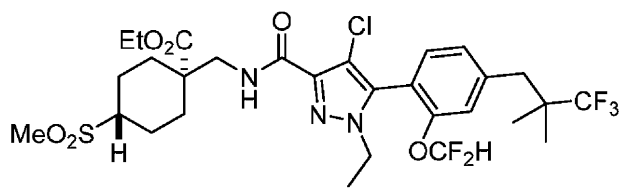
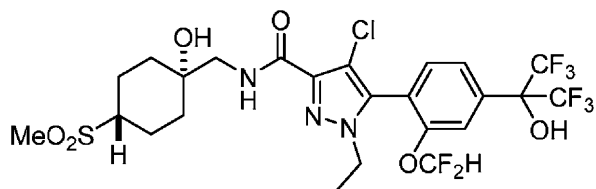
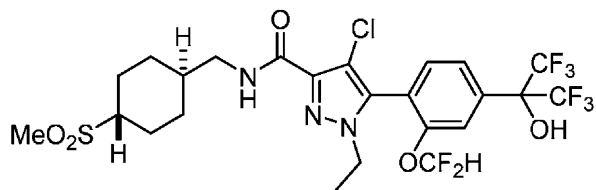
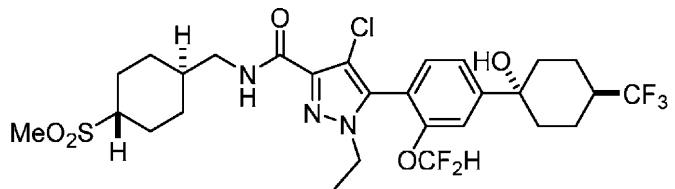
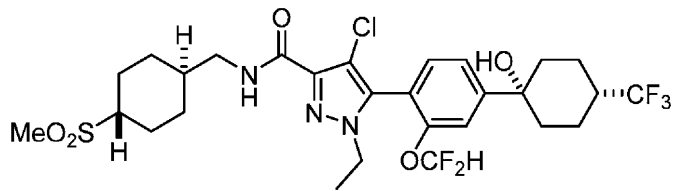
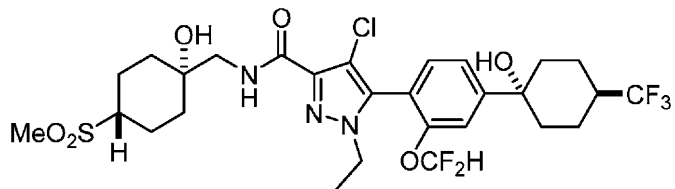
10

20

30

40

【化 3 7】



【 0 0 5 4 】

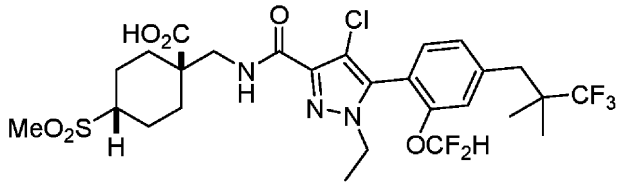
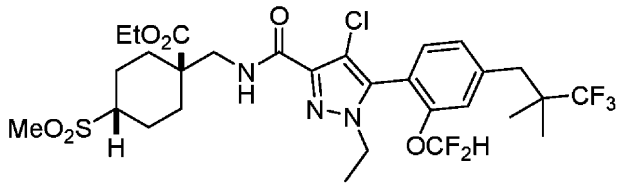
10

20

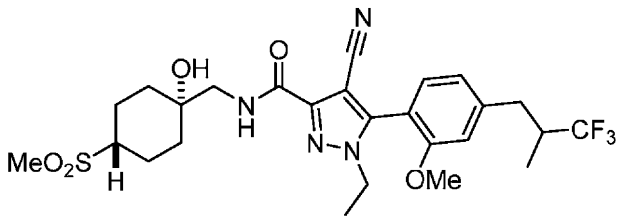
30

40

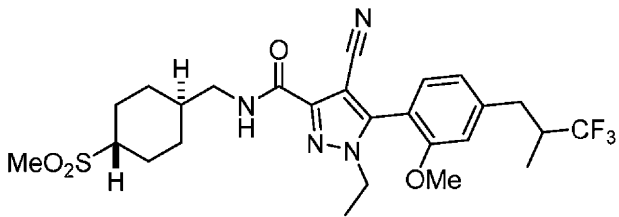
【化 3 8】



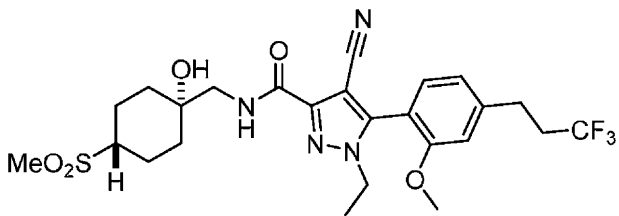
10



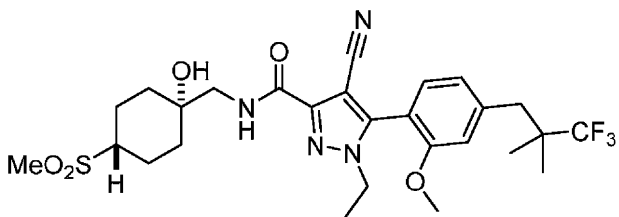
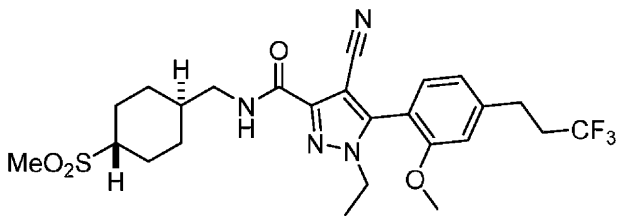
20



30

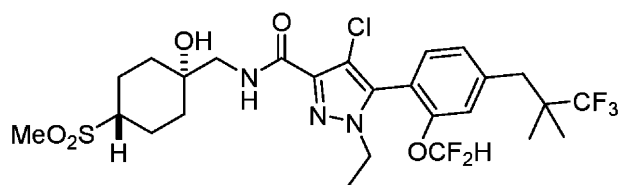
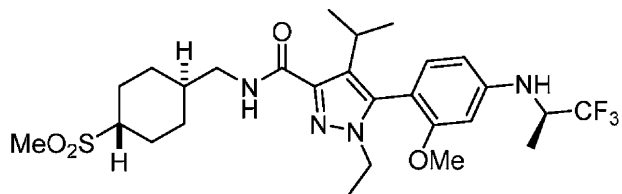
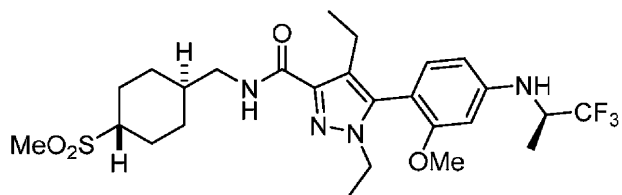
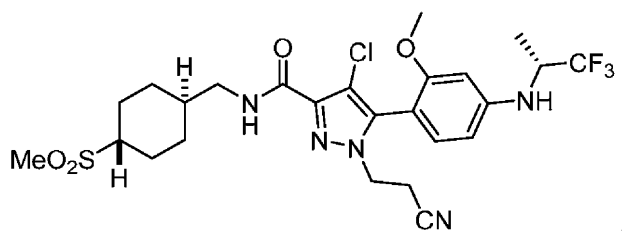
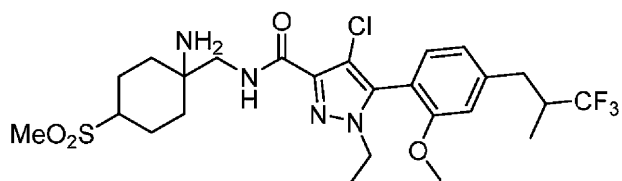
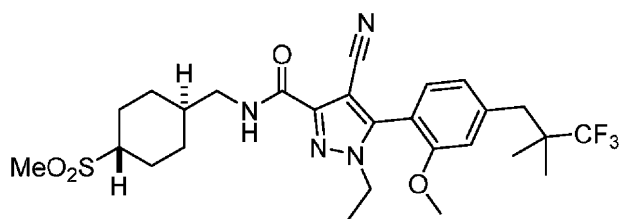


40



【 0 0 5 5 】

【化39】



【0056】

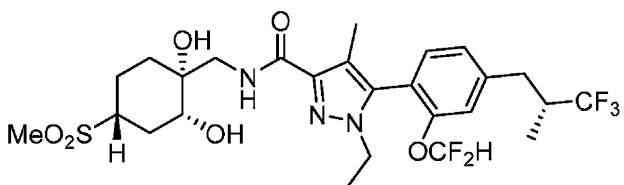
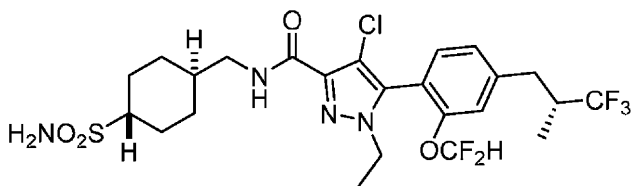
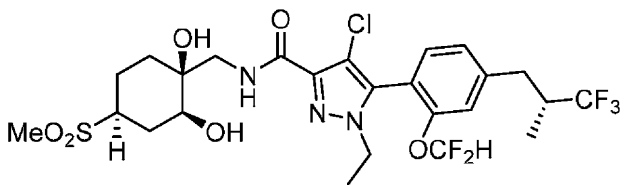
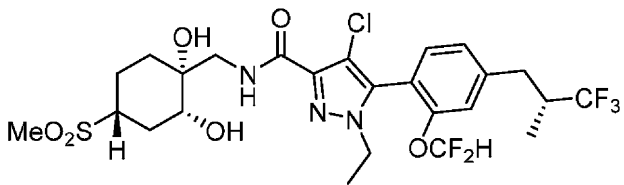
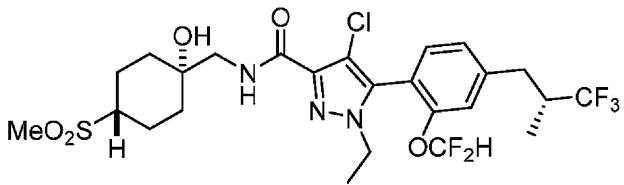
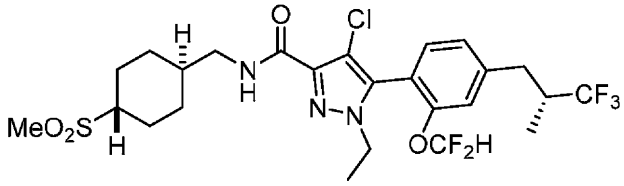
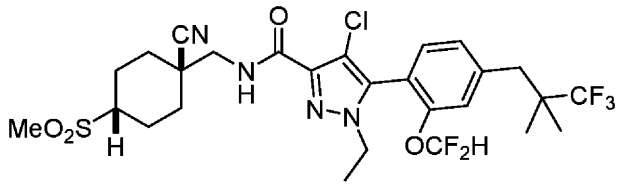
10

20

30

40

【化 4 0】



【 0 0 5 7】

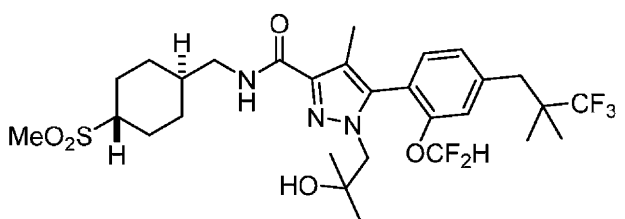
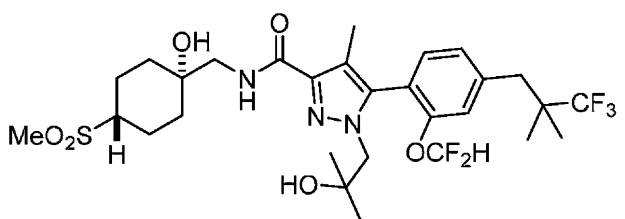
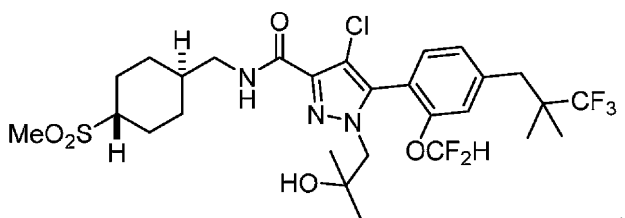
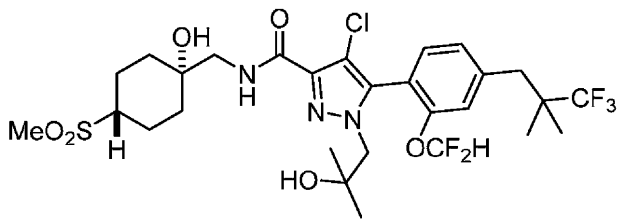
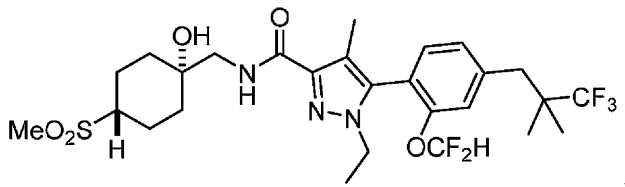
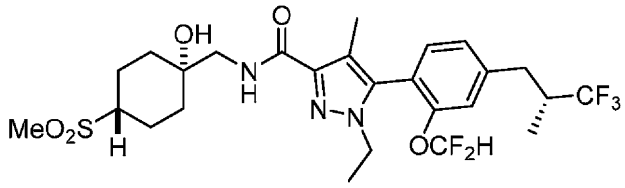
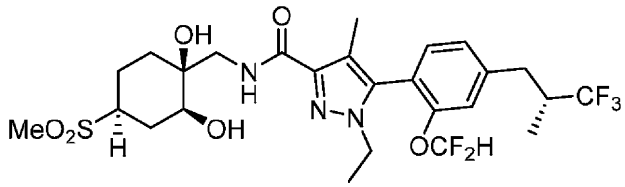
10

20

30

40

【化 4 1】



10

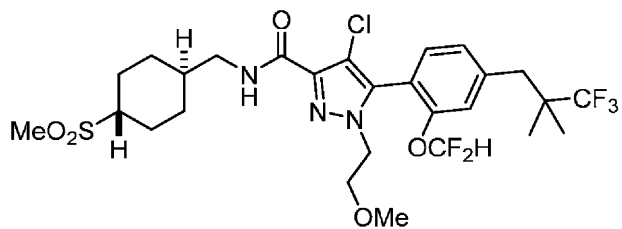
20

30

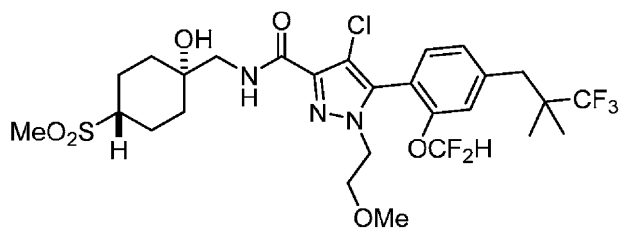
40

【 0 0 5 8 】

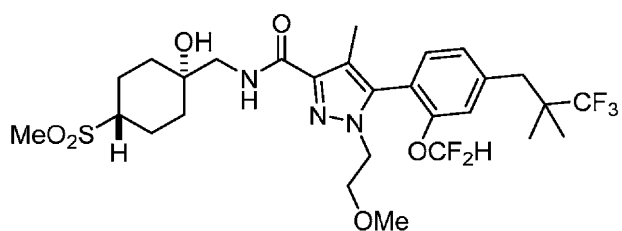
【化 4 2】



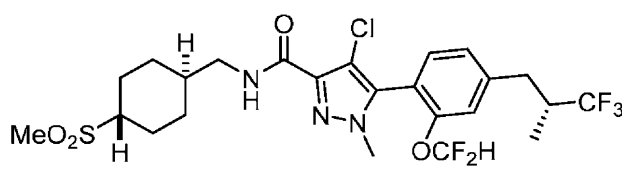
10



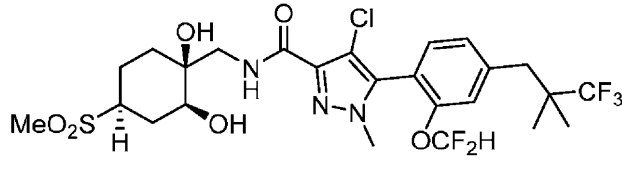
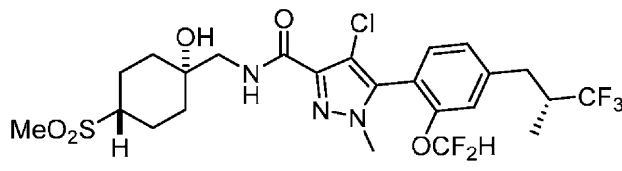
20



30

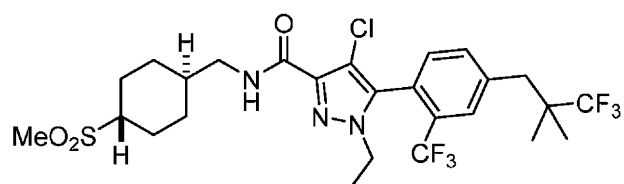
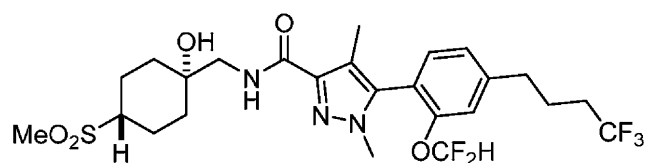
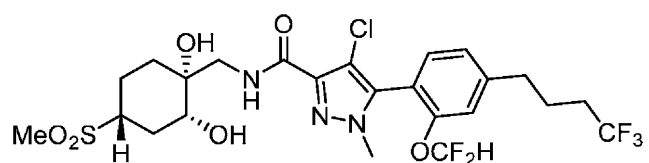
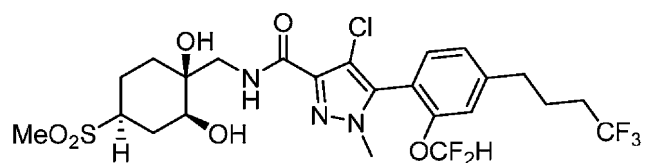
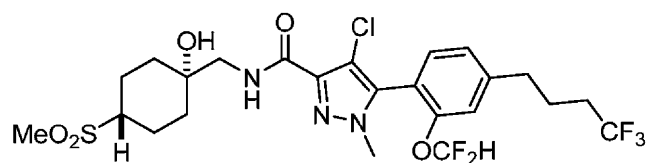
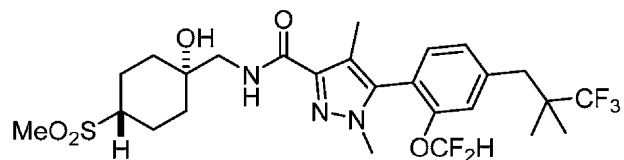
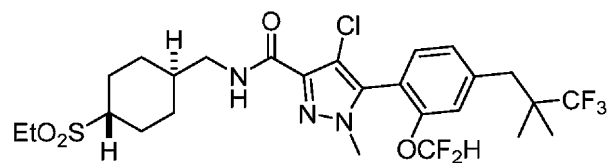
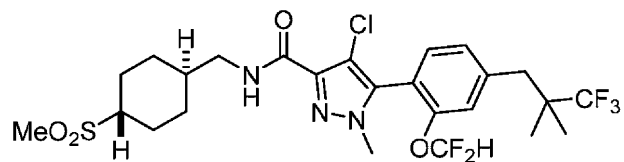


40



【 0 0 5 9 】

## 【化 4 3】



## 【 0 0 6 0 】

10

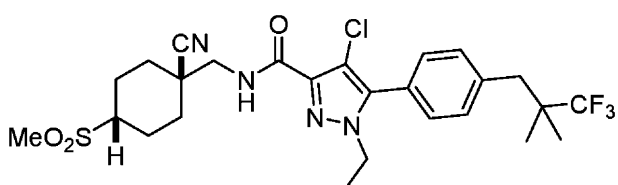
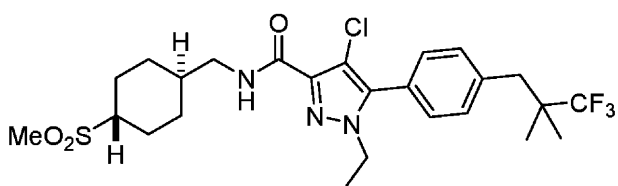
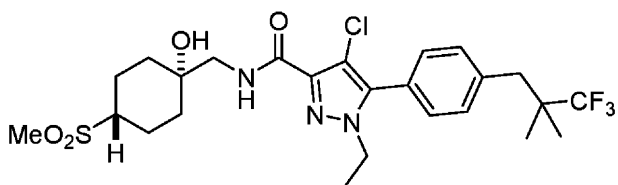
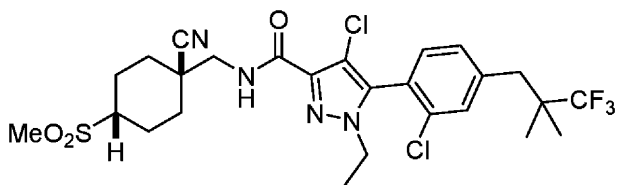
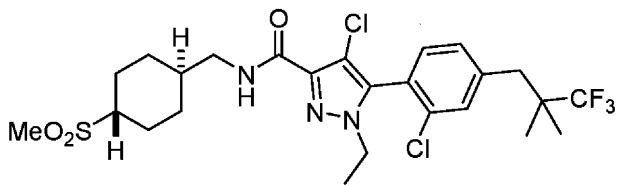
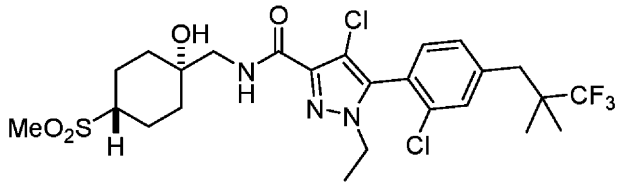
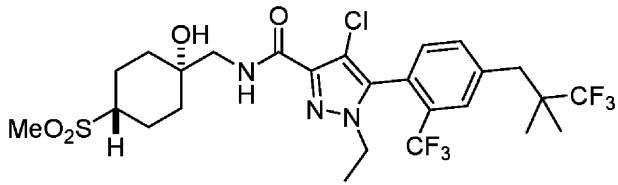
20

30

40



【化 4 4】



【 0 0 6 1 】

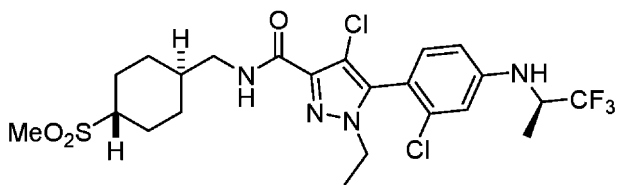
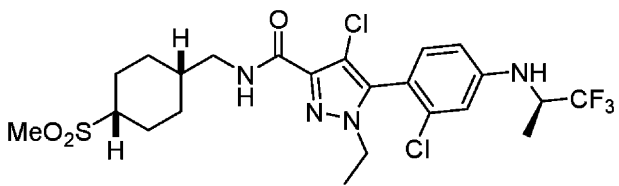
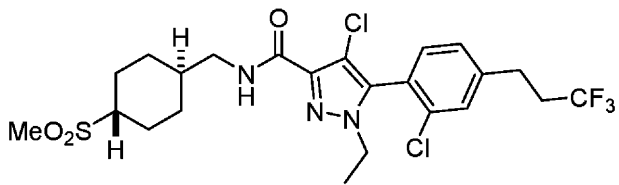
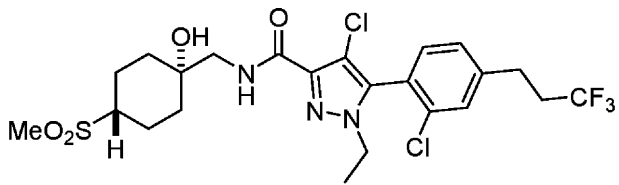
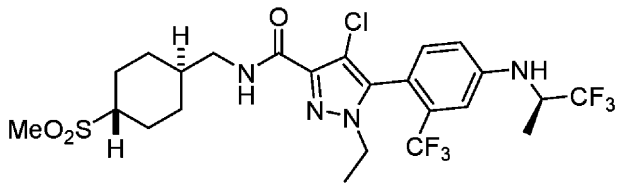
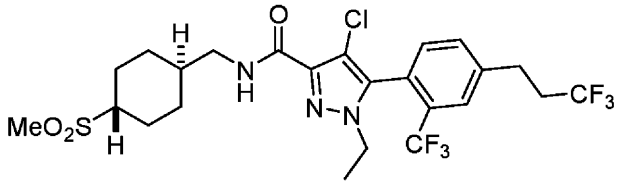
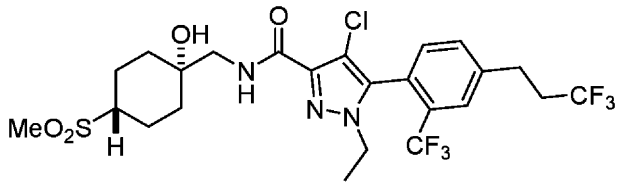
10

20

30

40

【化 4 5】



【 0 0 6 2】

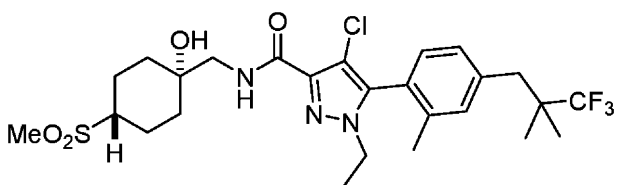
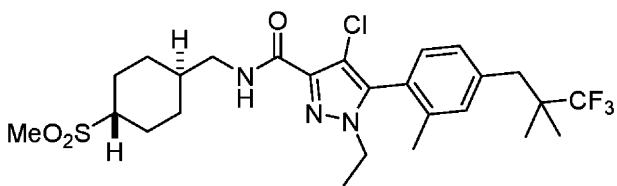
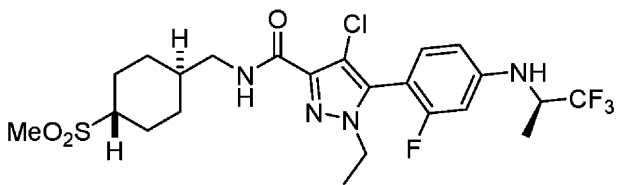
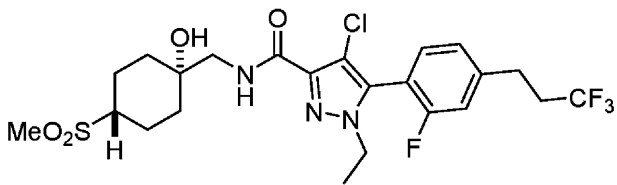
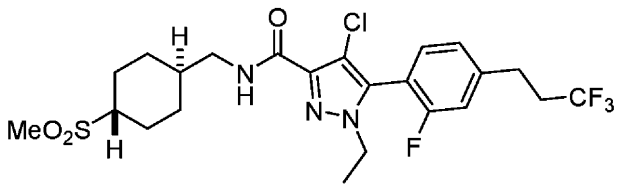
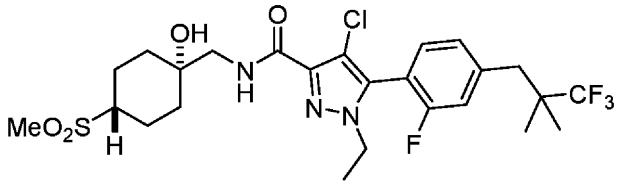
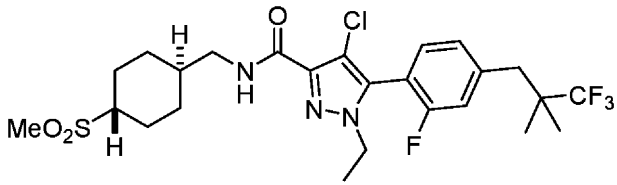
10

20

30

40

【化 4 6】



【 0 0 6 3 】

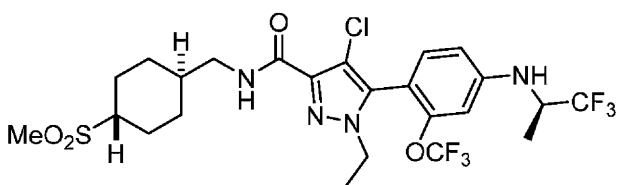
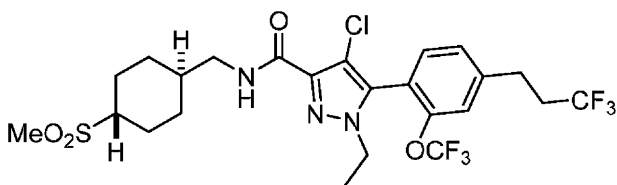
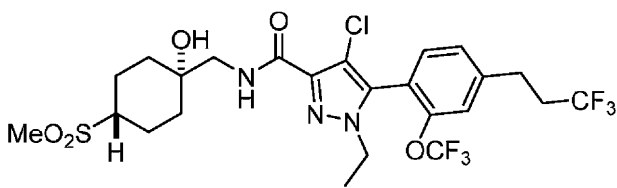
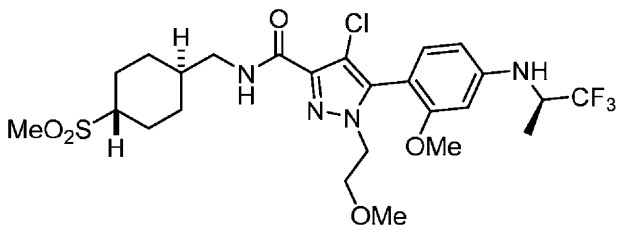
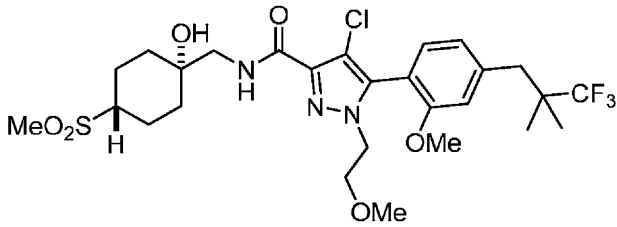
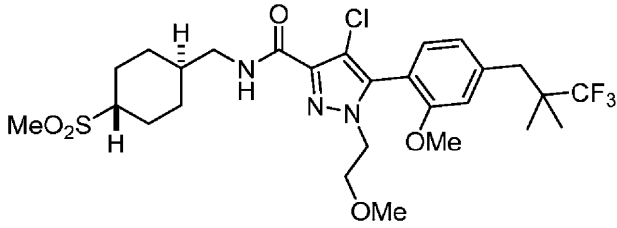
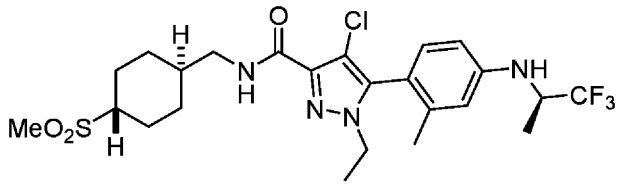
10

20

30

40

【化 4 7】



【 0 0 6 4 】

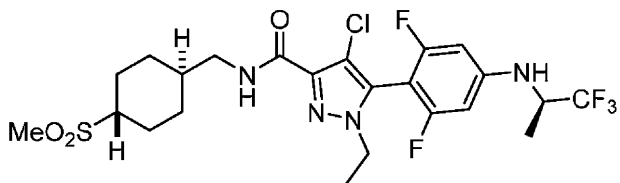
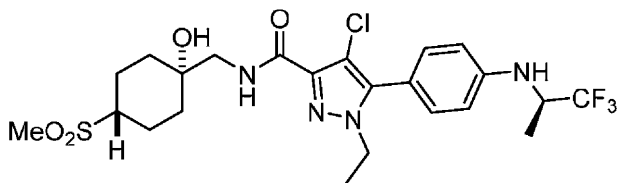
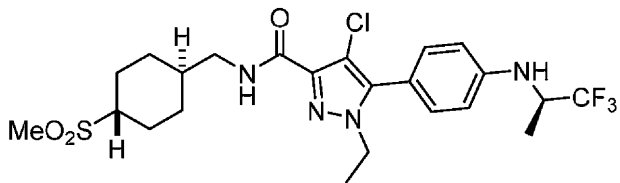
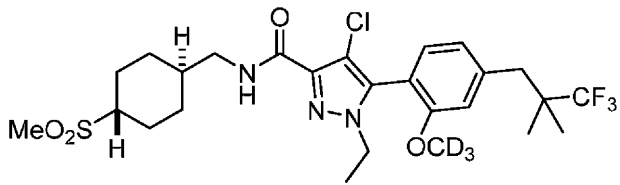
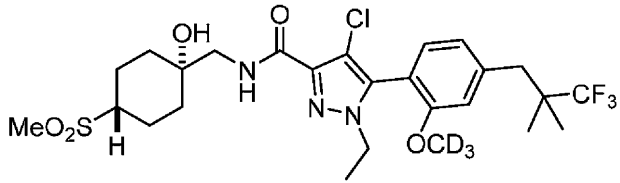
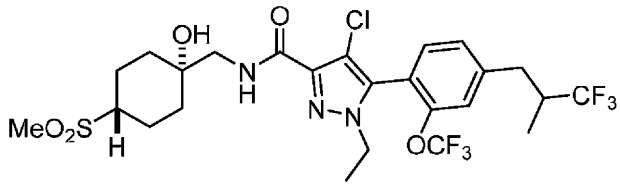
10

20

30

40

【化 4 8】



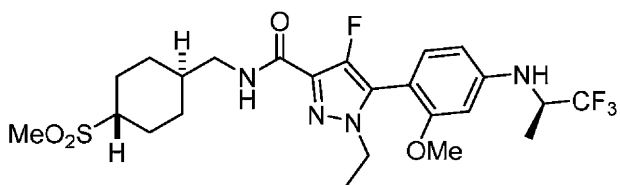
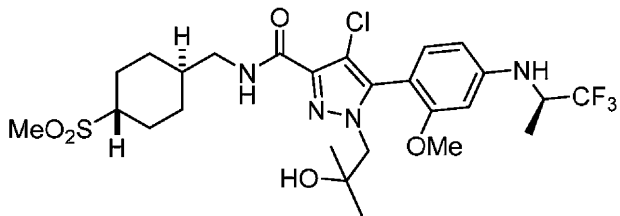
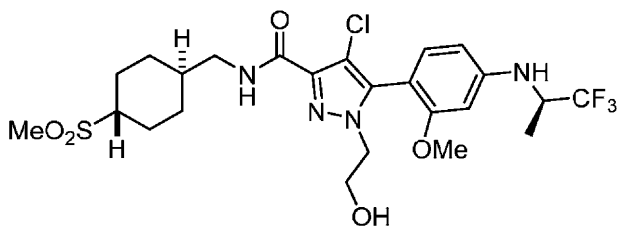
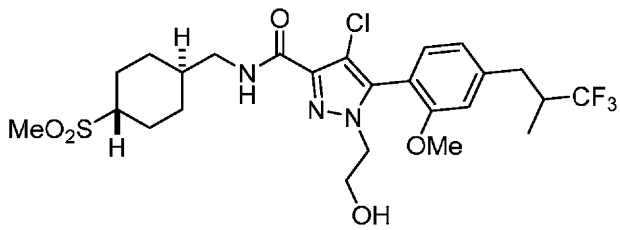
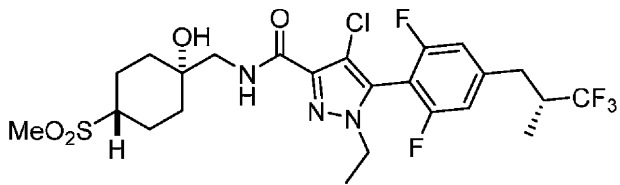
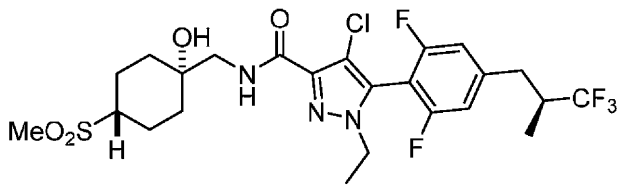
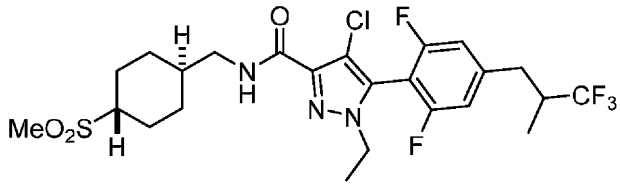
10

20

30

【 0 0 6 5 】

【化 4 9】



【 0 0 6 6 】

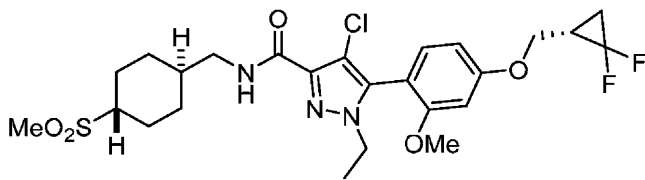
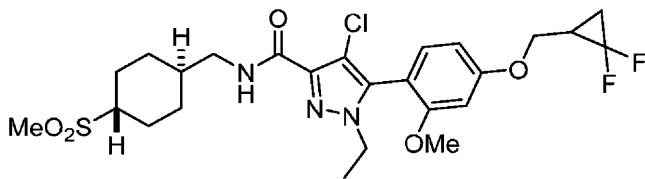
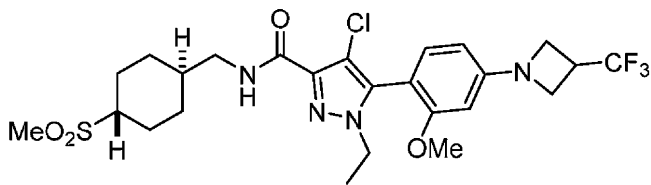
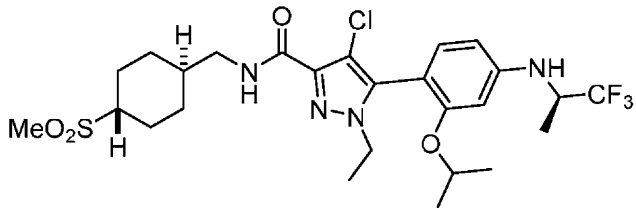
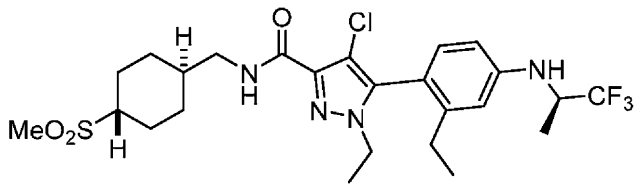
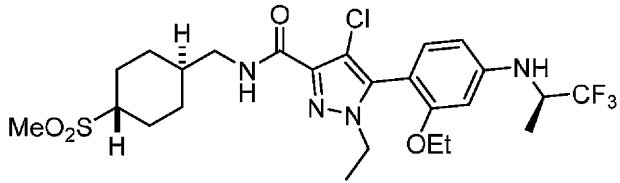
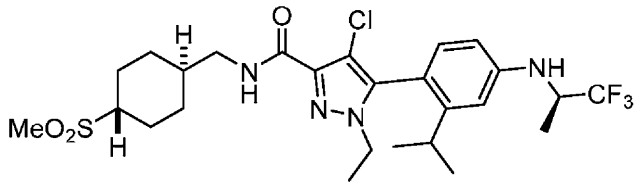
10

20

30

40

【化 5 0】



10

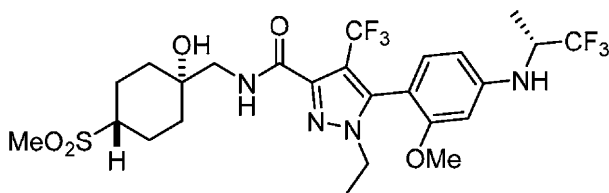
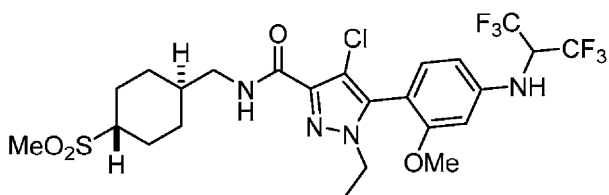
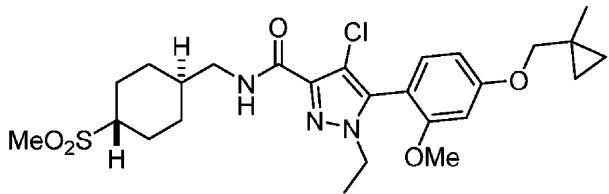
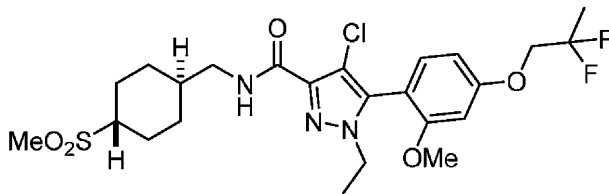
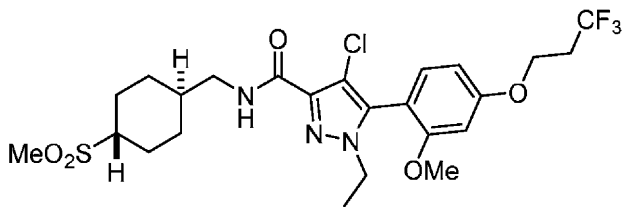
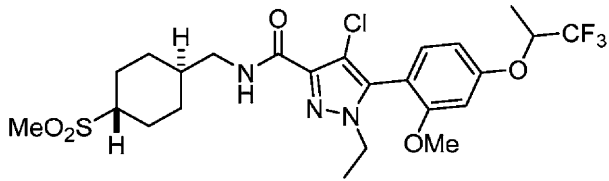
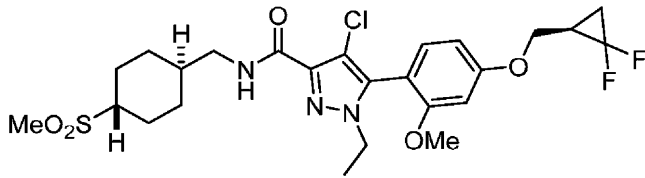
20

30

40

【 0 0 6 7 】

【化 5 1】



【 0 0 6 8 】

10

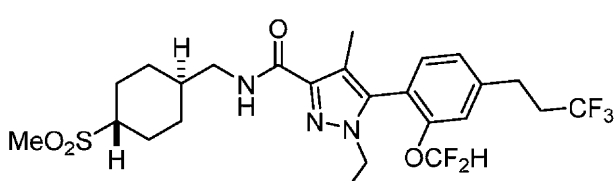
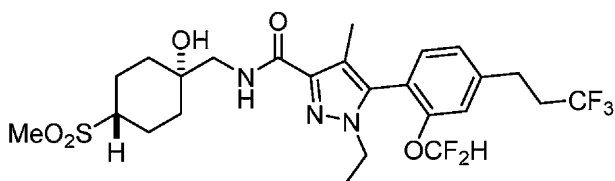
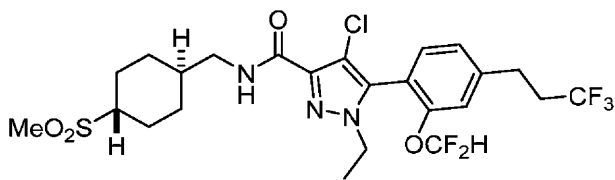
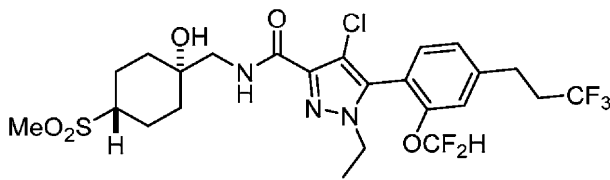
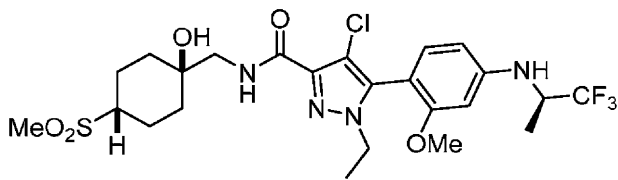
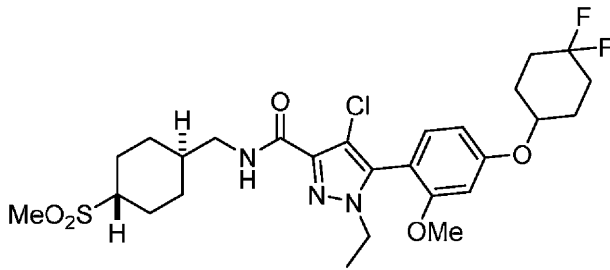
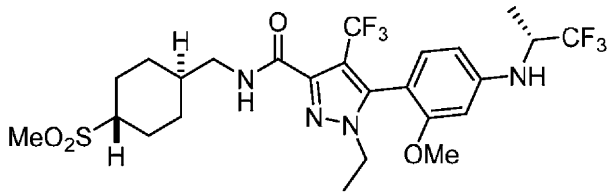
20

30

40



【化 5 2】



【 0 0 6 9 】

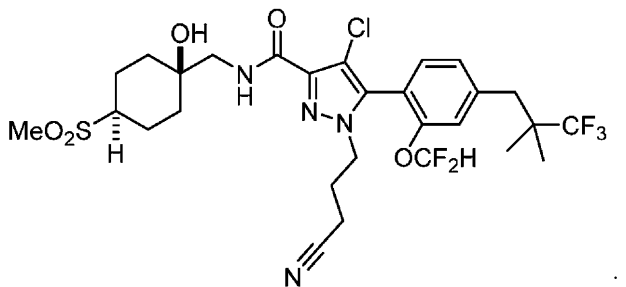
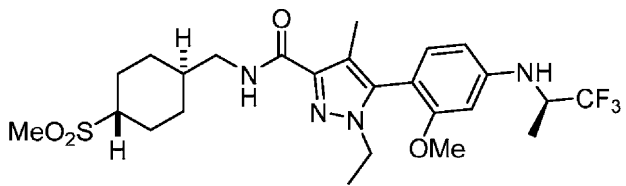
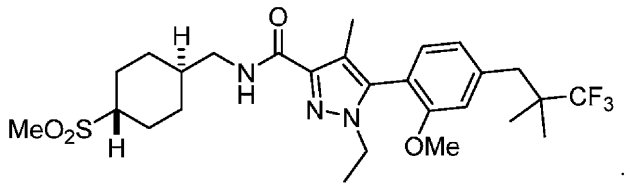
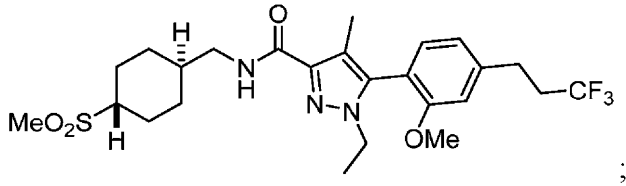
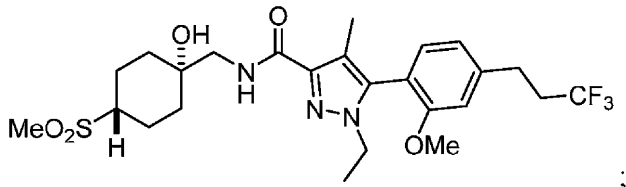
10

20

30

40

## 【化53】



10

20

30

からなる群から選択される化合物及びその薬学的に許容される塩から選択される。

## 【0070】

本発明の別の実施形態は、式Iの化合物と、医薬的に許容される担体とを含む。

## 【0071】

本発明はまた、ROR<sub>t</sub>により介在される炎症性症候群、疾患、又は疾病を予防、治療するか、又は寛解させるための方法であって、ROR<sub>t</sub>により介在される炎症性症候群、疾患、又は疾病の予防、治療するか、又は寛解させる必要のある被験体に、有効量の、式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

40

## 【0072】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の予防、治療するか、又は寛解させるための方法であって、前記症候群、疾患又は疾病は、眼疾患、ぶどう膜炎、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、腎炎、臓器同種異系移植片拒絶、肺線維症、嚢胞性線維症、腎不全、糖尿病及び糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性網膜炎、糖尿病性細小血管障害、結核、慢性閉塞性肺疾患、サルコイドーシス、侵襲性ブドウ球菌感染症、白内障手術後炎症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹、全身性エリテマトーデス、喘息、アレルギー性喘息、ステロイド抵抗性喘息、好中球性喘息、歯周病、歯周炎、歯肉炎、歯肉疾患、拡張型心筋症、心筋梗塞、心筋炎、慢性心不全、血管

50

狭窄、再狭窄、再還流障害、糸球体腎炎、充実性腫瘍及び癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、ホジキン病、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、前立腺癌、又は胃癌、鬱病、及びメタボリックシンドロームからなる群から選択され、当該症候群、疾患又は疾患の予防、治療、又は寛解を必要としている被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0073】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法を提供し、当該症候群、疾患又は疾病は、関節リウマチ、乾癬、慢性閉塞性肺疾患、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎からなる群から選択される。

10

【0074】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾病が、鬱病及びメタボリックシンドロームからなる群から選択される、方法を提供する。

【0075】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾病は、関節リウマチ、乾癬、慢性閉塞性肺疾患、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、クローン病、及び潰瘍性大腸炎からなる群から選択され、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0076】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾病は、炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、慢性閉塞性肺疾患、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、好中球性喘息、ステロイド抵抗性喘息、多発性硬化症、及び全身性エリテマトーデスからなる群から選択され、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0077】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾病が、炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬、慢性閉塞性肺疾患、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、好中球性喘息、ステロイド抵抗性喘息、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、鬱病及びメタボリックシンドロームからなる群から選択され、予防、治療又は寛解を必要とする被験体に有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

30

【0078】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾病は、関節リウマチ及び乾癬からなる群から選択され、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0079】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾病が乾癬性関節炎及び乾癬からなる群から選択され、予防、治療又は寛解を必要とする被験体に有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

40

【0080】

本発明は、症候群、疾患又は疾患の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾病が鬱病及びメタボリックシンドロームからなる群から選択され、予防、治療又は寛解を必要とする被験体に有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

【0081】

50

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体における、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該対象に、1種以上の抗炎症剤又は免疫抑制剤との併用療法で、有効量の式Iの化合物、又はその組成物若しくは薬剤を投与することを含み、当該症候群、疾患又は疾患は関節リウマチ及び乾癬からなる群から選択される方法を提供する。

【0082】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体における、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該対象に、1種以上の抗炎症剤又は免疫抑制剤との併用療法で、有効量の式Iの化合物、又はその組成物若しくは薬剤を投与することを含み、当該症候群、疾患又は疾患は乾癬性関節炎及び乾癬からなる群から選択される方法を提供する。

10

【0083】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体における、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該対象に、1種以上の抗炎症剤又は免疫抑制剤との併用療法で、有効量の式Iの化合物、又はその組成物若しくは薬剤を投与することを含み、当該症候群、疾患又は疾患は鬱病及びメタボリックシンドロームからなる群から選択される方法を提供する。

【0084】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解する方法であって、当該症候群、疾患又は疾患は関節リウマチであり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

20

【0085】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾患は乾癬であり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

【0086】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾患は慢性閉塞性肺疾患であり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

30

【0087】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾患は乾癬性関節炎であり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

【0088】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾患は強直性脊椎炎であり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

40

【0089】

本発明は、炎症性腸疾患の治療又は寛解方法であって、当該炎症性腸疾患はクローン病であり、炎症性腸疾患の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

【0090】

本発明は、炎症性腸疾患の治療又は寛解方法であって、当該炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎であり、炎症性腸疾患の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

50

## 【0091】

本発明は、症候群、疾患又は疾病を治療又は寛解する方法であって、当該症候群、疾患又は疾病は好中球性喘息であり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式 I の化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

## 【0092】

本発明は、症候群、疾患又は疾病を治療又は寛解する方法であって、当該症候群、疾患又は疾病はステロイド抵抗性喘息であり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式 I の化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

10

## 【0093】

本発明は、症候群、疾患又は疾病を治療又は寛解する方法であって、当該症候群、疾患又は疾病は多発性硬化症であり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式 I の化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

## 【0094】

本発明は、症候群、疾患又は疾病を治療又は寛解する方法であって、当該症候群、疾患又は疾病は全身性エリテマトーデスであり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式 I の化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法を提供する。

20

## 【0095】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾病は鬱病であり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式 I の化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

## 【0096】

本発明は、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解方法であって、当該症候群、疾患又は疾病はメタボリックシンドロームであり、症候群、疾患又は疾病の治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式 I の化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む方法を提供する。

30

## 【0097】

本発明はまた、有効量の、少なくとも1種の式 I の化合物を投与することによる、哺乳類における ROR $\gamma$ t 活性の制御方法に関する。

## 【0098】

本発明の別の実施形態は、インターロイキン - 17 の産生を阻害する方法であって、有効量の式 I の化合物を、インターロイキン - 17 の産生の阻害を必要とする被験体に投与することを含む方法である。

## 【0099】

## 定義

本発明の方法に関する用語「投与」は、式 I の化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を使用することにより、本明細書に記載の症候群、疾患又は疾患を、治療的又は予防的に、予防、治療又は寛解する方法を意味する。このような方法は、有効量の上記化合物、化合物形態、組成物又は薬剤を、治療過程の異なる時点で、又は併用形式で同時に、投与することを含む。本発明の方法は、既知の治療的処置レジメンを全て包含するものとして理解されるものである。

40

## 【0100】

用語「対象」とは、治療、観察若しくは実験の対象となっており、かつ異常な ROR $\gamma$ t 発現若しくは ROR $\gamma$ t の過剰発現と関係のある症候群、疾患又は疾病が進行する危険性がある（若しくはかかりやすい）動物、通常は哺乳類、通常はヒトであってよい患者、又は異常な ROR $\gamma$ t 発現若しくは ROR $\gamma$ t の過剰発現と関係のある症候群、障害若し

50

くは疾患を伴う炎症状態にある患者を意味する。

【0101】

用語「有効量」は、研究者、獣医、医師、又はその他の臨床医が探求している、組織系、動物又はヒトにおいて生物学的又は医学的反応（治療される症候群、疾患又は疾病の症状を予防する、治療する又は寛解させることを含む）を引き出す活性化合物又は医薬用製剤の量を意味する。

【0102】

本明細書で使用するとき、用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物、並びに、直接的又は間接的に特定の成分の特定の量の組み合わせから生じる任意の生成物を包含するものとする。

【0103】

用語「アルキル」とは、特に断りのない限り、12個以下の炭素原子、好ましくは6個以下の炭素原子からなる直鎖及び分岐鎖基の両方を意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、2,2,4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、及びドデシルが挙げられるが、これらに限定されない。任意のアルキル基は、任意選択で、1つの $\text{OCH}_3$ 、1つの $\text{OH}$ 、又は最大2つのフッ素原子で置換され得る。用語「 $\text{C}_{(a-b)}$ 」（式中、 $a$ 及び $b$ は炭素原子の所定の数を示す整数である）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシル又はシクロアルキルラジカルを指すか、又は、アルキルが、 $a \sim b$ 個の炭素原子を包括的に含む接頭語根として現れる、ラジカルアルキル部分を指す。例えば、 $\text{C}_{(1-4)}$ は、1、2、3又は4個の炭素原子を含むラジカルを意味する。

【0104】

用語「オキソ」は、アルキル基の置換基を指し、同じ炭素原子上の2個の水素原子は、単一の酸素原子で置換されている。当該酸素原子は、当該炭素原子に二重結合され、一对の単結合を水素原子に置換する。

【0105】

医薬的に許容される塩

医薬的に許容される酸性/アニオン性の塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩及びトリエチオジドが挙げられるが、これらに限定されない。また、有機酸又は無機酸としては、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、リン酸、プロピオン酸、グリコール酸、メタンカルボン酸、ヒドロキシエタンカルボン酸、シュウ酸、2-ナフタレンカルボン酸、p-トルエンカルボン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サッカリン酸又はトリフルオロ酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0106】

医薬的に許容される塩基/カチオン塩としては、アルミニウム、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、トロメタン若しくは「TRIS」としても知られている）、アンモニア、ベンザチン、t-ブチルアミン、カルシウム、グルコン酸カルシウム、水酸化カルシウム、クロロプロカイン、コリン、重炭酸コリン、塩化コリン、シクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、リチウム、LiOMe、L-リジン、マグネシウム、メグルミン

10

20

30

40

50

、 $\text{NH}_3$ 、 $\text{NH}_4\text{OH}$ 、 $\text{N}$ -メチル- $\text{D}$ -グルカミン、ピペリジン、カリウム、カリウム- $t$ -ブトキシド、水酸化カリウム（水溶液）、プロカイン、キニーネ、ナトリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウム-2-エチルヘキサノエート、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、又は亜鉛が挙げられるが、これらに限定されない。

【0107】

使用方法

本発明は、 $\text{ROR}$   $t$ により媒介される炎症性症候群、疾患又は疾病を予防、治療又は寛解するための方法であって、 $\text{ROR}$   $t$ により媒介される炎症性症候群、疾患又は疾病の予防、治療又は寛解を必要とする被験体に、有効量の式Iの化合物、又はその製剤、組成物若しくは薬剤を投与することを含む、方法に関する。

10

【0108】

$\text{ROR}$   $t$ は、 $\text{ROR}$  の $\text{N}$ 末端アイソフォームであるため、 $\text{ROR}$   $t$ のモジュレータである本発明の化合物は、同様に $\text{ROR}$  のモジュレータである可能性があるとして認識される。したがって、機械的な記述である「 $\text{ROR}$   $t$ モジュレータ」は、同様に $\text{ROR}$  モジュレータを包含することを目的としている。

【0109】

$\text{ROR}$   $t$ モジュレータとして用いた場合、本発明の化合物は、約0.5mg~約10g、好ましくは約0.5mg~約5gの範囲内での有効量にて、1日の摂取量を1回で又は分割して投与してよい。投与量は、投与経路、レシピエントの健康状態、体重及び年齢、治療頻度、並びに並行して行われる無関係な治療の存在等の要因に影響される。

20

【0110】

また、本発明の化合物又はその医薬組成物の治療的有効量が、所望の効果に応じて変動することも当業者に自明である。したがって、最適投与量は、当業者によって容易に決定することができ、使用される具体的な化合物、投与方法、調製物の力価、及び病状の進行度に応じて変動する。加えて、対象の年齢、体重、食事、及び投与時間を含む、治療される具体的な対象に関連する要因は、投与量を適切な治療的濃度に調節する必要性を生じさせるものである。したがって、上記の投与量は平均的な場合の例である。当然ながら、これよりも多いか又は少ない投与量範囲が有効である個々の例もあり得、かかる例も本発明の範囲内である。

【0111】

式Iの化合物は、いかなる公知の医薬的に許容される担体を含有する医薬組成物に処方してもよい。代表的な担体としては、あらゆる適切な溶媒、分散溶媒、コーティング、抗菌及び抗カビ剤、並びに等張剤が挙げられるが、これらに限定されない。製剤の構成成分ともなり得る代表的な賦形剤としては、充填剤、結合剤、崩壊剤及び潤滑剤が挙げられる。

30

【0112】

式Iの化合物の医薬的に許容される塩としては、無機又は有機の酸又は塩基から形成される、従来の非毒性の塩又は第四級アンモニウム塩が挙げられる。かかる酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、ドデシル硫酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンズルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩及び酒石酸塩が挙げられる。塩基性塩としては、アンモニウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミノ塩などの有機塩基との塩、並びにアルギニンなどのアミノ酸との塩が挙げられる。更に、塩基性の窒素含有基は、例えばハロゲン化アルキルによって四級化されてもよい。

40

【0113】

本発明の医薬組成物は、その使用目的を実現する任意の手段によって投与することができる。例としては、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮的、口内又は眼内投与が挙げられる。またその代替として、又はそれと同時に、経口経路により投与してもよい

50

。非経口投与に適する製剤としては、例えば、水溶性の塩、酸性溶液、アルカリ性溶液、デキストロス水溶液、等張炭水化物溶液、及びシクロデキストリン包接錯体などの水溶性形態の活性化合物の水溶液が挙げられる。

【0114】

本発明はまた、医薬的に許容される担体を本発明の化合物のいずれかと混合することを含む、医薬組成物の製造方法も包含する。加えて、本発明は、医薬的に許容される担体を本発明の化合物のいずれかと混合することによって製造される医薬組成物を包含する。

【0115】

結晶多形及び溶媒和物

更に、本発明の化合物は、1種以上の結晶多形又は非晶質結晶形を有してよく、したがって、これらの形態も本発明の範囲に包含されるものとする。加えて、化合物は、例えば水（すなわち水和物）又は一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成してよい。本明細書で使用する時、用語「溶媒和物」は、本発明の化合物と1つ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合など、イオン結合及び共有結合の度合いの変化を伴う。特定の場合において、例えば1つ又は2つ以上の溶媒分子が結晶質固体の結晶格子に組み込まれているとき、この溶媒和物は分離することができるようになる。用語「溶媒和物」は、溶液相溶媒和物と、単離可能な溶媒和物の両方を包含するものとする。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレート、メタノレートなどが挙げられる。

10

【0116】

本発明の範囲には、本発明の化合物の結晶多形及び溶媒和物が含まれるものとする。ゆえに、本発明の治療方法における用語「投与」には、本発明の化合物、あるいは具体的に開示されていなくとも、明らかに本発明の範囲内に含まれるであろう多形体又はその溶媒和物を用いて、本明細書に記載の症候群、疾患又は疾病を治療、寛解又は予防する手段が含まれる。

20

【0117】

別の実施形態では、本発明は、医薬品として使用される式Iに記載の化合物に関する。

【0118】

別の実施形態では、本発明は、上昇した、又は異常なROR<sub>t</sub>活性と関係のある疾病の治療用薬剤を調製するための、式Iに記載の化合物の使用に関する。

【0119】

本発明の範囲内には、本発明の化合物のプロドラッグが含まれる。一般に、かかるプロドラッグは、インビボで目的の化合物に容易に変換可能な、当該化合物の機能的誘導体である。したがって、本発明の治療方法における用語「投与」には、本明細書に記載される様々な障害の、具体的に開示された化合物による治療が、又は具体的に開示されていなくとも、患者への投与後にインビボで特定の化合物に変換される化合物による治療が含まれるものとする。好適なプロドラッグ誘導体の選択及び調製に関する従来の手順は、例えば、「Design of Prodrugs」(Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)に記載されている。

30

【0120】

更に、本発明の範囲内では、特に式Iの化合物に関連して述べる時のいずれかの元素は、天然に存在するか、又は合成生産された、天然存在比を有するか、又は同位体濃縮形態での、当該元素の全ての同位体及び同位体混合物を含むものとする。例えば、水素への言及には、その範囲内に<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H(D)、及び<sup>3</sup>H(T)が含まれる。同様に、炭素及び酸素への言及は、それらの範囲内に<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C及び<sup>14</sup>C、並びに<sup>16</sup>O及び<sup>18</sup>Oがそれぞれ含まれる。かかる同位体は、放射性同位体であってもよく、又は非放射性同位体であってもよい。式Iの放射性標識された化合物は、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>122</sup>I、<sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br及び<sup>82</sup>Brからなる群から選択される放射性同位元素を含んでもよい。好ましくは、放射性同位体は、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、及び<sup>18</sup>Fからなる群から選択される。

40

【0121】

50



本発明のいくつかの化合物は、アトロプ異性体として存在してもよい。アトロプ異性体は、回転に対する立体ひずみ障害が十分に高く、配座異性体の分離が可能となる、単結合に関する回転障害から生じる立体異性体である。かかる配座異性体及びその混合物は全て、本発明の範囲内に包含されると理解される。

**【0122】**

本発明による化合物が少なくとも1つの立体中心を有する場合、結果としてそれらはエナンチオマー又はジアステレオマーとして存在し得る。かかる異性体及びその混合物は全て、本発明の範囲内に包含されると理解される。

**【0123】**

本発明による化合物の調製プロセスにより立体異性体の混合物が生じる場合、これらの異性体は、分取クロマトグラフィーなどの従来法により分離することができる。化合物はラセミ体で調製されてもよく、又は個々のエナンチオマーをエナンチオ選択的合成若しくは分解のいずれかにより調製することもできる。化合物は、例えば(-)-ジ-p-トルオイル-D-酒石酸及び/又は(+)-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸のような光学的に活性な酸で塩を形成させることでジアステレオマー対を形成した後、分別結晶化及び遊離塩基の再生などの標準的方法により、その成分であるエナンチオマーに分解することができる。化合物はまた、ジアステレオマーのエステル又はアミドを形成した後、クロマトグラフィー分離を行い、キラル補助基を除去することにより、分解することもできる。あるいは、キラルカラムバイアルHPLC又はSFCを使用して、化合物を分解してよい。場合によっては、<sup>1</sup>H NMRスペクトルにおいて、複雑なマルチレット及びピークの一体化をもたらす、<sup>1</sup>H NMRにより観察可能な、化合物の回転異性体が存在し得る。

**【0124】**

絶対配置が既知のキラル中心は、標準的な配列規則操作により割り当てられる接頭辞R及びSにより標識され、必要に応じて適切な口カントにより優先される。絶対配置ではなく相対配置が既知のキラル中心は、接頭辞R\*及びS\*により恣意的に標識され、必要に応じて適切な口カントにより優先される。これらの接頭辞は、最も低次の口カントがキラリティRを有するという任意の仮定での標準的な一連の規則の手順によって割り当てられる。化合物が既知の絶対的配置を有するキラル中心と、既知の相対的構成を有する立体的に無関係なキラル中心のセットとを含有するが、未知の絶対的配置である場合、R\*及びS\*は、後者を指定するために使用される。(Pure & Appl. Chem. 45, 1976, 11-30)。単一のキラル中心を含有するラセミ体は、RSとラベル付けされるか、又は標識されていない。2つ以上のキラル中心を有するラセミ化合物については、最も低次の口カントを有するキラル中心をRSとしたとき、それらがRであるかSであるかに応じて、最も低次の口カントを有するキラル中心がRS、他方をRS又はSRと標識化する。疑似非対称の立体中心は、キラル中心と同じ方法で処理されるが、下部のケースの記号、r又はsが与えられる(Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1982, 21, 567-583)。

**【0125】**

本発明の化合物を調製するためのプロセスのいずれかにおいて、関連する分子のいずれかにおける感受性基又は反応性基を保護することが必要及び/又は望ましい場合がある。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973、及びT. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991などに記載されるような従来 of 保護基を用いることによって達成されるだろう。保護基は、その後の好都合な段階において、当該技術分野で周知の方法を用いて除去することができる。

**【0126】**

略語

本明細書及び本願を通して、以下の略語が使用され得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 7 】

【 表 1 - 1 】

Ac	アセチル	
AIBN	2, 2' -アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)	
9-BBN	9-ボラビシクロ[3, 3, 1]ノナン	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
br	ブロード	
Bu	ブチル	
CAN	硝酸セリウムアンモニウム	
Cbz	カルボキシベンジル	
$\delta$	標準からの百万分率のダウンフィールドにおけるNMR化学シフト	10
CSA	10-カンファースルホン酸	
d	ダブルット	
DABSO	1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタンビス(二酸化硫黄)付加物	
DAST	(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド	
dba	ジベンジリデンアセトン	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン	
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
Deoxo-Fluor(登録商標)	ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフッ化物	
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン(ヒューニツヒ塩基)	20
DMA	N, N-ジメチルアセトアミド	
DME	1, 2-ジメトキシエタン	
DMEN	N, N-ジメチルエチレンジアミン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
エスブ	$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha'$ -テトラメチル-1, 3-ベンゼンジプロピオン酸	
Et	エチル	
g	グラム(複数可)	30
h	時間	
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ホスフェート	
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
Hz	ヘルツ	
i	iso	
IPA	イソプロパノール	
J	カップリング定数(NMR分光法)	
L	リットル(複数可)	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	40
LAH	リチウムアルミニウム水素化物	
Lc	液体クロマトグラフィー	
m	ミリ又はマルチプレット	
m/z	質量電荷比	
M <sup>+</sup>	親分子イオン	
M	モル濃度(モル/L)又はメガ	
mCPBA	3-クロロ過安息香酸	
Me	メチル	
MeCN	アセトニトリル	

【 0 1 2 8 】

50

## 【表 1 - 2】

(上記表の続き)

min	分	
μ	マイクロ	
MS	質量分析	
MTBE	tert-ブチルメチルエーテル	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
N	通常	10
n	ナノ	
N	通常(等価濃度)	
NMO	4-N-メチルモルホリン-N-オキシド	
NMR	核磁気共鳴	
Pd/C	炭素触媒上のパラジウム	
PEPPSI-IPR	[1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン] (3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド	
Ph	フェニル	
Pr	プロピル	
Pt/C	炭素上の白金	
q	カルテット	20
rt	室温	
RuPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル	
RuPhos G1	クロロ-(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ- 1, 1'-ビフェニル)[2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)	
s	シングレット	
Selectfluor(登録商標)	1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ[2. 2. 2] オクタンビス(テトラフルオロボレート)	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
t	tert	
t	トリプレット	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBS	tert-ブチルジメチルシリル	30
t-Bu-XPhos	2-ジーtert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMP	2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン	
TMS	トリメチルシリル	
TosMIC	p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド	
Ts	p-トルエンスルホニル	
T3P	プロパンホスホン酸無水物	
XPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル	40
v/v	体積:体積比	
wt%	重量%	
w/w	重量対重量比	

## 【 0 1 2 9 】

一般スキーム:

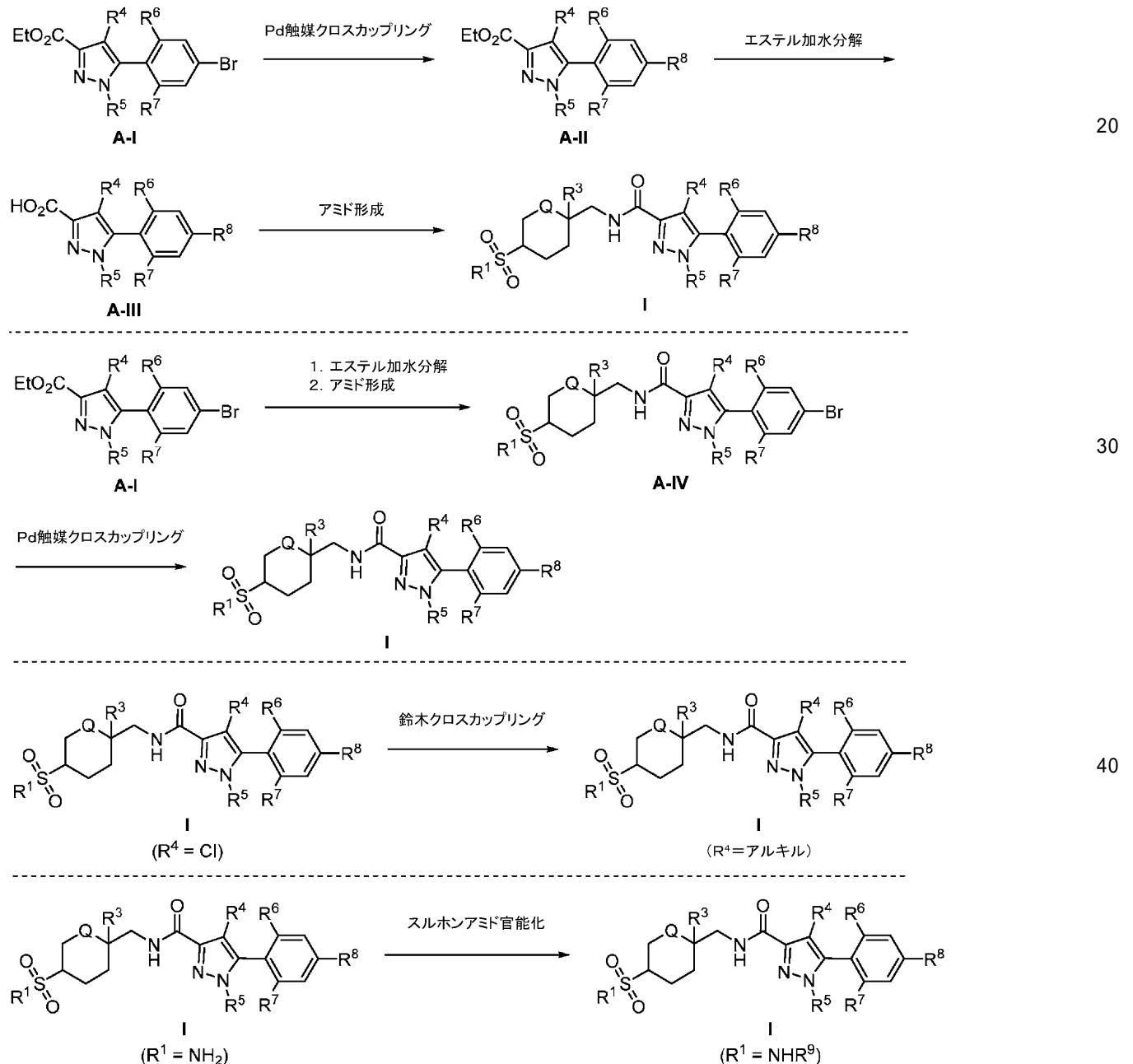
本発明の式 I の化合物は、スキーム 1 に従い調製することができる。プロモフェニルピラゾール A - I と、C - 、N - 、又は O - 求核試薬(例えば、有機ホウ素試薬、有機亜鉛試薬、アミン、アルコール)間のパラジウム触媒クロスカップリング反応により、フェニルピラゾール A - I I を得ることができる。水酸化水溶液及び 1, 4 - ジオキサン又は THF などの共溶媒を用いたエステル加水分解は、カルボン酸 A - I I I を得ることができる。式 I のアミドは、H A T U 又は E D C I などの試薬によって促進されるアミン又はア

ミン塩と、DMF、MeCN又はDCMなどの溶媒中のDIPEAなどの塩基とのA-Iの反応によって形成することができる。プロモフェニルピラゾールA-Iがエステル加水分解を起こし、次いでアミド結合形成を受けてプロモフェニルピラゾールアミドA-IVを得られるように、反応の連鎖を変更することができる。A-IVと求核剤との間のパラジウム触媒クロスカップリング反応により、式Iのアミドが得られる。式Iのアミド ( $R^4 = Cl$ ) は、パラジウムプレ触媒及びRuPhos G1/RuPhosなどの配位子の組み合わせ、並びに1,4-ジオキサンなどの溶媒中で $K_2CO_3$ などの炭酸塩基を使用して、トリメチルポロキシンの有機ホウ素試薬と鈴木架橋反応を経て、式Iのアミド ( $R^4 =$ アルキル) を得ることができる。式I ( $R^1 = NH_2$ ) のアミドは、ルイス酸、アルコキシド塩基、又はカーボネート塩基などの試薬によって促進される、ホルメートエステル、カルボン酸無水物、又はイソシアネートなどの求電子物質と反応させて、得ることができる ( $R^1 = NHR^9$ ) ;  $R^9 =$ ホルミル、アシル、又はカルバモイル)。

【0130】

【化54】

スキーム1



【0131】

50

式 I のベンジル - アルコール - 及びベンジル - ケトン含有化合物を調製するための方法をスキーム 2 に示す。プロモフェニルピラゾール A - I I と ( 2 , 4 , 6 トリイソプロピルフェニル ) リチウムなどの有機リチウム試薬との間のリチウム - 臭素交換反応、続いて得られた有機リチウム中間体をアルデヒド (  $R^{10}COR^{11}$  ;  $R^{10} = H$ 、 $R^{11} =$  アルキル ) 又はケトン (  $R^{10}COR^{11}$  ;  $R^{10} =$  アルキル、 $R^{11} =$  アルキル ) でトラッピングすることで、ベンジルアルコール A - I I (  $R^8 = C(OH)R^9R^{10}$  ) を得ることができる。スキーム 1 に記載されるように、ベンジルアルコール A - I I を式 I のアミドに変換することができる。上記 A - I の同じリチウム - 臭素交換反応、続いて酸塩化物 (  $R^{12}COCl$  ;  $R^{12} =$  アルキル ) でのトラッピングは、ベンジルケトン B - I を与えることができる。エステル加水分解、続いてアミド結合形成は、式 I のアミドを得ることができる (  $R^8 = COR^{12}$  )。  $NaBH_4$  などの試薬によって促進されるケトンの還元は、式 I のアミド (  $R^8 = CH(OH)R^{12}$  ) を与えることができる。

10

20

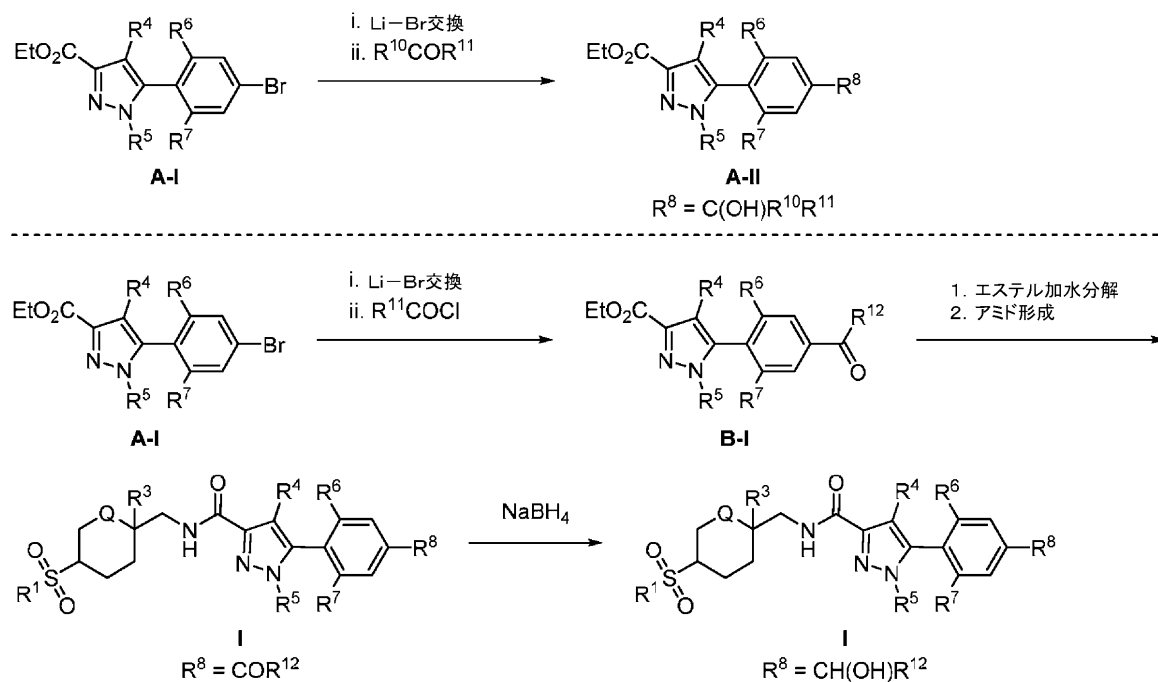
30

40

【 0 1 3 2 】

【 化 5 5 】

スキーム 2



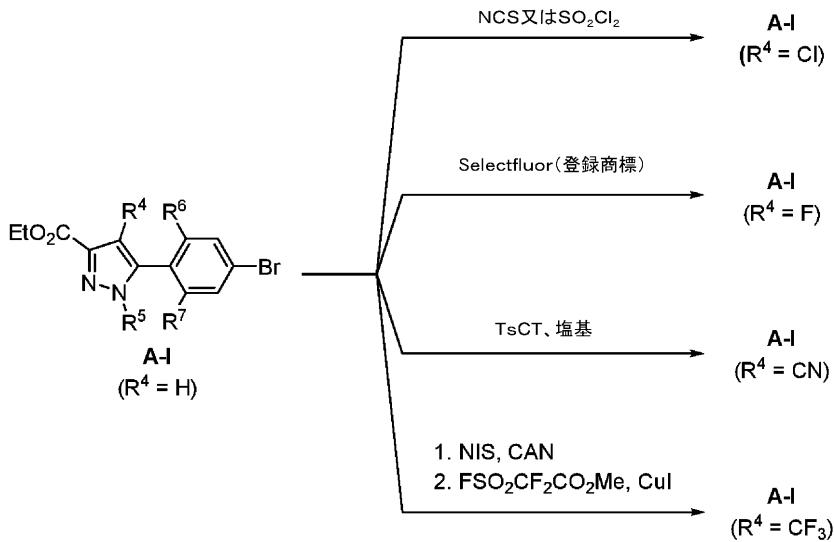
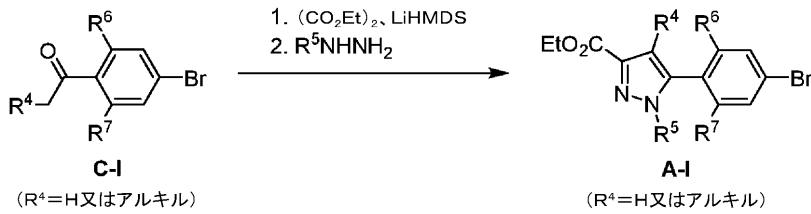
【 0 1 3 3 】

プロモフェニルピラゾール A - I は、スキーム 3 に従って調製することができる。4 - プロモフェニルケトン C - I (  $R^4 = H$  又はアルキル ) とジエチルオキサレートとの間の交差クライゼン縮合反応に続いて、得られたエチルジオキソブタノエートとアルキルヒドラジンとの縮合から、A - I を得ることができる。  $R^4 = H$  の場合、スキーム 3 の下部に従い、A - I のピラゾール環の 4 位に置換基を導入することができる。  $NCS$  又は塩化スルフルルなどの試薬を使用した A - I (  $R^4 = H$  ) の求電子塩素化により、4 - クロロピラゾール A - I (  $R^4 = Cl$  ) を得ることができる。 *Selectfluor* (登録商標) などの試薬を使用した A - I (  $R^4 = H$  ) の求電子フッ素化は、4 - フルオロピラゾール A - I (  $R^4 = F$  ) を与えることができる。  $TMPMgCl \cdot LiCl$  などの適切な塩基を使用した A - I (  $R^4 = H$  ) の脱プロトン化、続いて、  $TsCN$  などの求電子性シアノ化試薬と反応させると、4 - シアノピラゾール A - I (  $R^4 = CN$  ) を得ることができる。  $NIS$  や  $CAN$  を使用した A - I (  $R^4 = H$  ) の求電子性ヨウ素化、その後、メチルフルオロスルホニルジフルオロアセテートを用いた  $Cu$  - 触媒トリフルオロメチル化は、4 - (トリフルオロメチル)ピラゾール A - I (  $R^4 = CF_3$  ) を与えることができる。

【 0 1 3 4 】

## 【化56】

スキーム3



10

20

## 【0135】

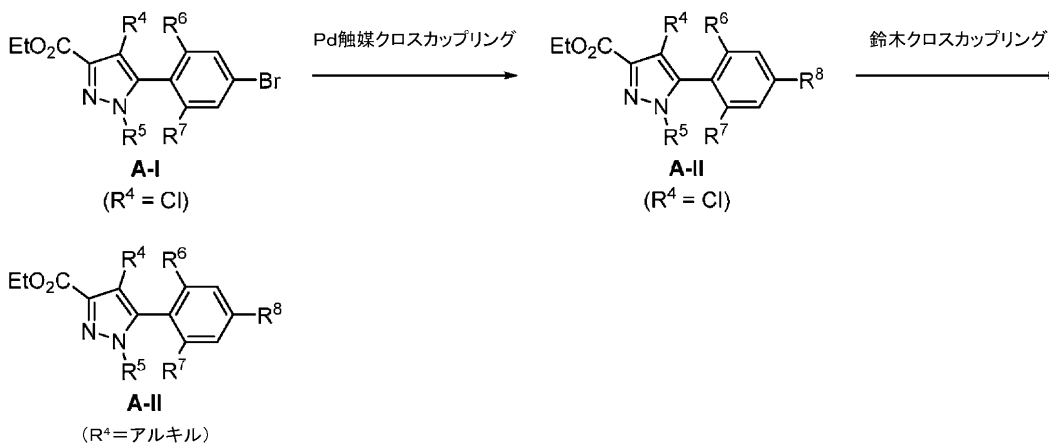
ピラゾール環の4位にアルキル置換基を含有するフェニルピラゾールA-I Iを調製するための代替的な順序をスキーム4に示す。A-I ( $\text{R}^4 = \text{Cl}$ )と求核剤との間のパラジウム触媒クロスカップリング反応は、A-I I ( $\text{R}^4 = \text{Cl}$ )を与えることができる。これらのピラゾールA-I I ( $\text{R}^4 = \text{Cl}$ )は、パラジウムプレ触媒及びRuPhos G1/RuPhosなどの配位子の組み合わせ、並びに1,4-ジオキサンなどの溶媒中で $\text{K}_2\text{CO}_3$ などの炭酸塩基を使用して、トリメチルボロキシンなどの有機ホウ素試薬との鈴木クロスカップリング反応を経て、A-I I ( $\text{R}^4 = \text{アルキル}$ )を得ることができる。

30

## 【0136】

## 【化57】

スキーム4



40

## 【0137】

フェニルピラゾールA-2 ( $\text{R}^6 = \text{Cl}$ )は、パラジウム触媒によるシアノ化を受けて、スキーム5に示すようにシアノフェニルピラゾールA-2 ( $\text{R}^6 = \text{CN}$ )を得ることが

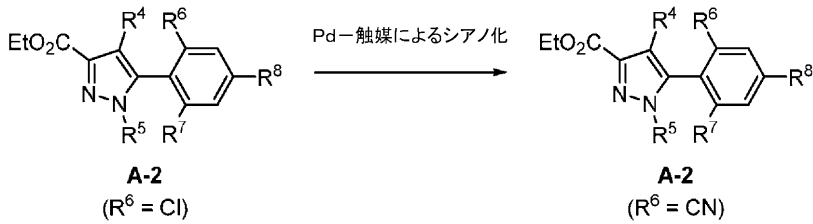
50

できる。

【0138】

【化58】

スキーム5



10

【0139】

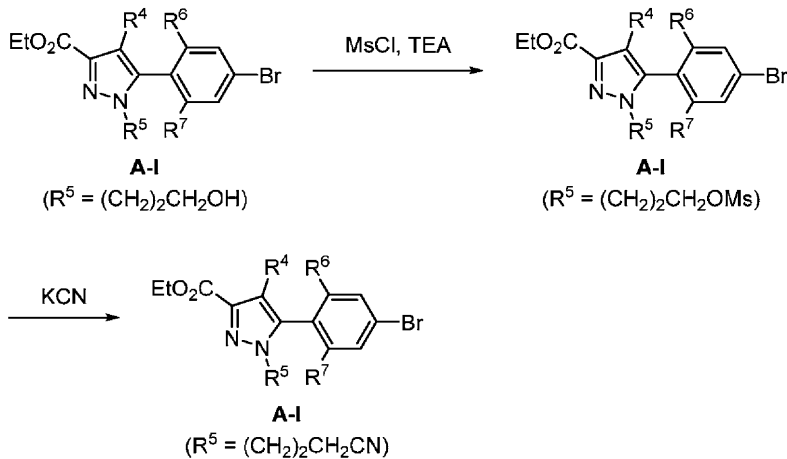
N-シアノアルキルピラゾールA-I ( $R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CN}$ )は、スキーム6に従って調製することができる。N-ヒドロキシアルキルピラゾールA-I ( $R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ )は、ヒドロキシアルキルヒドラジンを使用して、スキーム3の上部に従って調製することができる。MsCl及びTEAを使用したA-I ( $R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ )のO-メチル化は、メシレートA-I ( $R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OMs}$ )を与えることができる。A-I ( $R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OMs}$ )と、DMSOなどの極性非プロトン性溶媒中のKCNなどのシアニ化物塩との反応により、A-I ( $R^5 = (\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CN}$ )を得ることができる。

【0140】

20

【化59】

スキーム6



30

【0141】

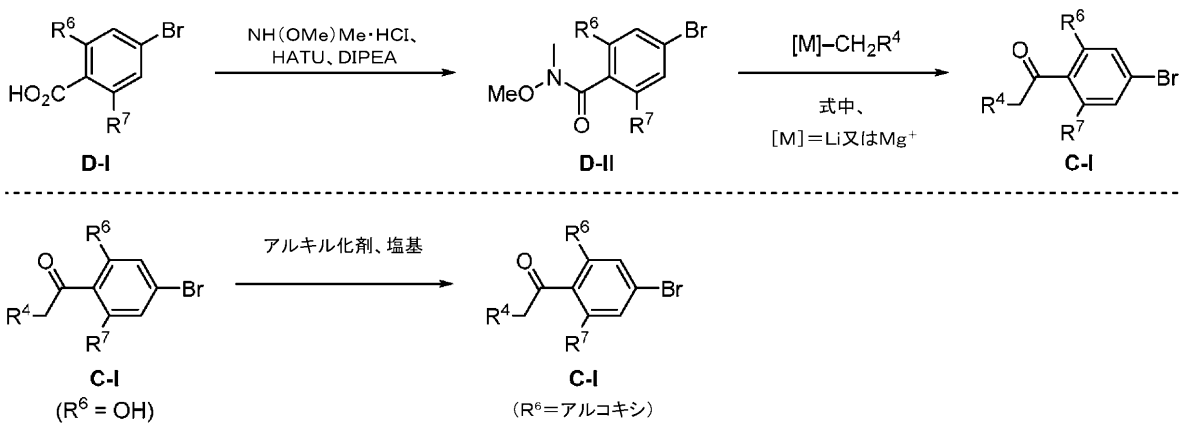
4-プロモフェニルケトンC-Iは、スキーム7に従って調製することができる。安息香酸D-Iは、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、HATUなどのペプチドカップリング試薬、及びDIPEAなどの塩基を使用して、対応するWeinrebアミド、D-IIに変換することができる。これらのアミド、D-IIは、有機リチウム又はグリニャール試薬と反応してC-Iを得ることができる。4-プロモフェニルケトンC-I ( $R^6 = \text{OH}$ )は、炭酸塩又は水酸化物塩基の存在下でアルキルハライド又はジフルオロメチル化試薬などの試薬でO-アルキル化して、C-I ( $R^6 = \text{アルコキシ}$ )を得ることができる。

40

【0142】

## 【化60】

## スキーム7



10

## 【0143】

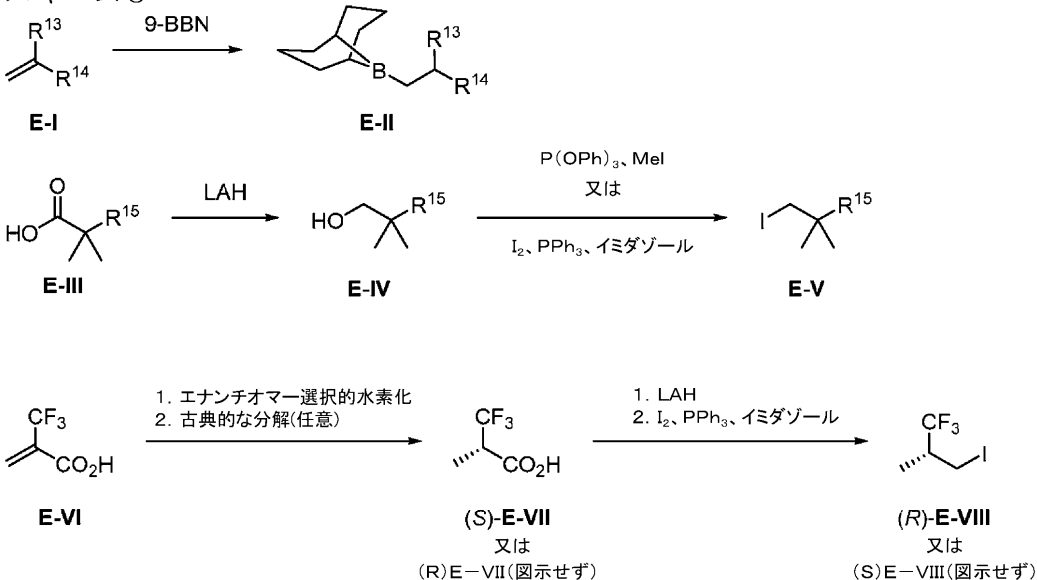
パラジウム触媒クロスカップリング反応で使用するための試薬又は試薬の前駆体は、スキーム8に従って調製することができる。アルケンE-I ( $R^{13}$  = アルキル、 $R^{14}$  = アルキル)は、9-BBNとの水素化反応を起こして、ボラン試薬E-IIを得ることができる。カルボン酸E-III ( $R^{15}$  = アルキル)は、エトキシレート溶媒中でLAHにより促進される還元を受けて、一級アルコールE-IVを得ることができる。これらのアルコールは、トリフェニルホスファイト及びヨードメタンでそれらを加熱することによって、又はこれらを、NMPなどの溶媒中でヨウ素、トリフェニルホスフィン、及びイミダゾールなどの試薬の組み合わせで加熱することによって、ヨウ化物E-Vに変換することができる。キラル、エナンチオ濃縮ヨウ化物は、アクリレートE-VIのエナンチオマー選択的水素化によって調製することができ、任意に、得られるカルボン酸E-VIIの古典的な分解によって任意に調製することができる。E-VIIを、エーテル中の溶媒中でLAHで還元し、続いて、得られたアルコール中間体を、ヨウ素、トリフェニルホスフィン、及びイミダゾールなどの試薬の組み合わせで処理することにより、エナンチオ濃縮ヨウ化物E-VIIIを得ることができる。

20

## 【0144】

## 【化61】

## スキーム8



40

## 【0145】

(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ((s, s) - F-VI)を、スキーム9に従って調製することができる。NaBH<sub>4</sub>などの試薬による1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - オン (

50

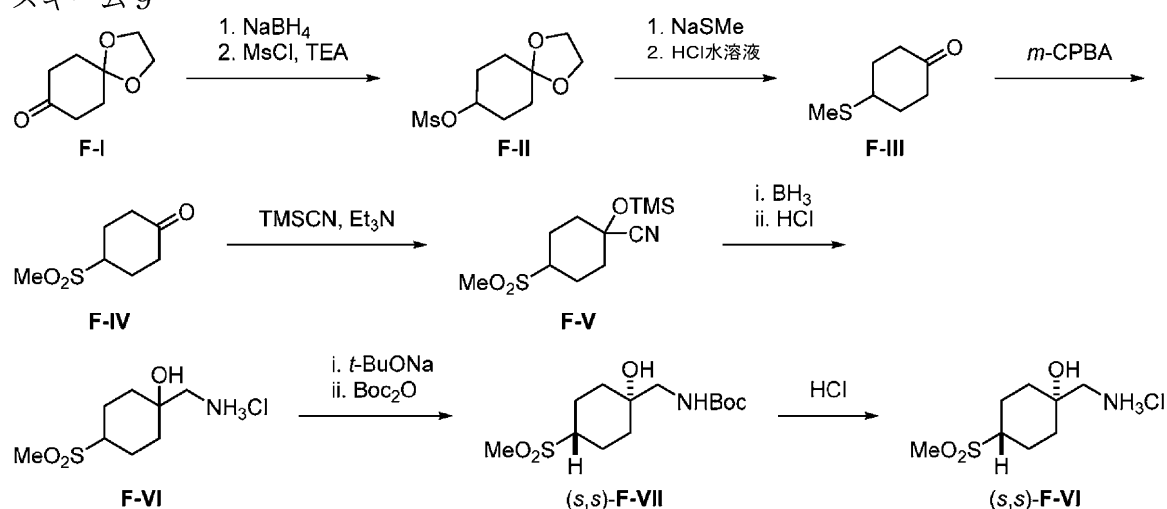


F - I ) の還元、続いて得られた二級アルコールのメシル化により、シクロヘキサンメシラート F - I I が得られる。極性非プロトン性溶媒中のチオメトキシドナトリウムとの F - I I の反応、続いて H C l などの水性酸により促進される 1 , 3 - ジオキソラン基の加水分解開裂により、シクロヘキサノンスルフィド F - I I I を得ることができる。m C P B A などの試薬による硫化物の酸化により、シクロヘキサノンスルホン F - I V を得ることができる。T M S C N 及び T E A を用いた F - I V のシアノシリル化により、ニトリル F - V を得ることができる。ボランによる F - V の還元、続いて H C l でのクエンチにより、アミノアルコール H C l 塩、F - V I のジアステレオマー混合物を得ることができる。異性体混合物の平衡化は、s , s 異性体中の混合物を富化するために、T H F / t - B u O H 中の t - B u O N a などのアルコキシド塩基で加熱することによって促進することができる。熱力学比に達すると、混合物を B o c <sub>2</sub> O と反応させることができ、得られた生成物を E t O A c / n - ヘプタンで粉砕して、立体化学的に純粋なヒドロキシカルバメート ( s , s ) - F - V I I を提供することができる。エタノール H C l などの酸性条件下での B o c 基の除去は、アミン塩 ( s , s ) - F - V I を得ることができる。

【 0 1 4 6 】

【 化 6 2 】

スキーム 9



【 0 1 4 7 】

( 1 r , 4 r ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( ( r , r ) - F - V I ) を、スキーム 10 に従って調製することができる。ベンゾイルシアニド及び D B U などの試薬の組み合わせを使用したシクロヘキサノンスルホン F - I V のケトンシアノ化により、ニトリル G - I を得ることができる。エーテル - 溶媒中の L A H を使用した G - I の還元により、アミノアルコール中間体を得ることができる。この中間体を B o c <sub>2</sub> O と反応させた後、ヒドロキシカルバメート生成物ジアステレオマーのクロマトグラフィー分離により、( r , r ) - F - V I I が得られる。D C M 中の T F A のような酸性条件下での B o c 基の除去、続いて H C l を用いた塩メタセシスにより、アミノアルコール塩 ( r , r ) - F - V I が得られる。

【 0 1 4 8 】

10

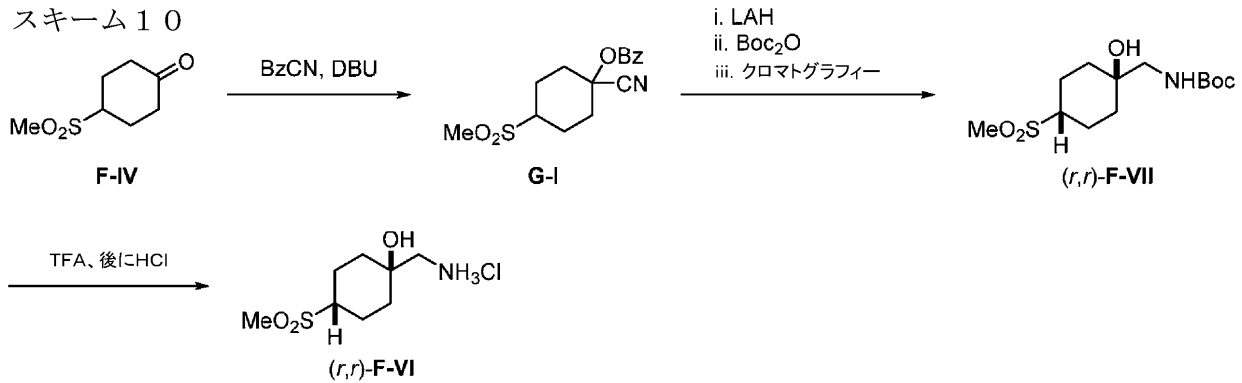
20

30

40

## 【化63】

スキーム10



10

## 【0149】

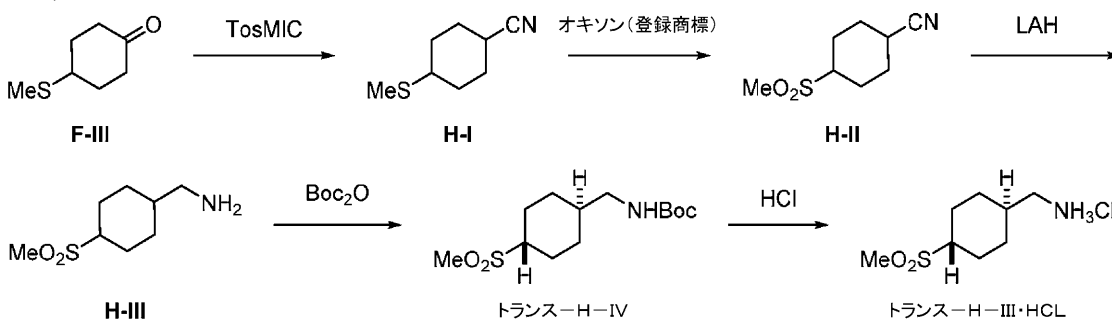
(1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩 (trans-H-III·HCl) を、スキーム11に従って調製することができる。エトキシレート溶媒中の t-BuONa などのアルコキシド塩基を用いた TosMIC を使用したシクロヘキサノン硫化物 F-III の還元的シアノ化により、シアノシクロヘキサンスルフィド H-I を得ることができる。アセトン/水中の Oxone (登録商標) などの試薬系による H-I の酸化により、シアノシクロヘキサンスルホン H-II を得ることができる。エーテル-溶媒中の LAH での H-II の還元により、シス異性体とトランス異性体との混合物としてアミン H-III を得ることができる。対応する Bocカルバメート中間体 H-IV は、H-III が単離されていない場合に調製することができるが、代わりに、Boc<sub>2</sub>O は、LAH還元反応混合物をクエンチ及び濾過した後に生成された溶液に添加する。H-IV の単離、続いて IPA/n-ヘプタンを使用して連続的な粉砕を行い、次いで、EtOAc/n-ヘプタンは、立体化学的に純粋なトランス-H-IV を提供することができる。エタノールHClなどの酸性条件下での Boc基の除去により、アミン塩トランス-H-III·HClを得ることができる。

20

## 【0150】

## 【化64】

スキーム11



30

## 【0151】

(1R\*, 2R\*, 4R\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 ((1R\*, 2R\*, 4R\*) - I - III) 及び (1S\*, 2S\*, 4S\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 ((1S\*, 2S\*, 4S\*) - I - III) を、スキーム12に従って調製することができる。シクロヘキサンスルホン F-IV と DMEN により触媒されるニトロメタンとの間の反応は、ニトロシクロヘキサン I-I を与えることができる。AcOH中の垂鉛金属を使用した I-I の還元、続いて得られたアミン塩中間体と Boc<sub>2</sub>O とを、THF及びNaHCO<sub>3</sub>水溶液を含有する溶媒混合物中で反応させると、シクロヘキセンカルバメート I-II が得られる。K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O などの触媒と、アセトン/水中の NMO などの末端還元剤とを使用して I-II をジヒドロキシ化すると、ジオール中間体を得られ、これに Boc基の TFA促進開裂を受け、続い

40

50

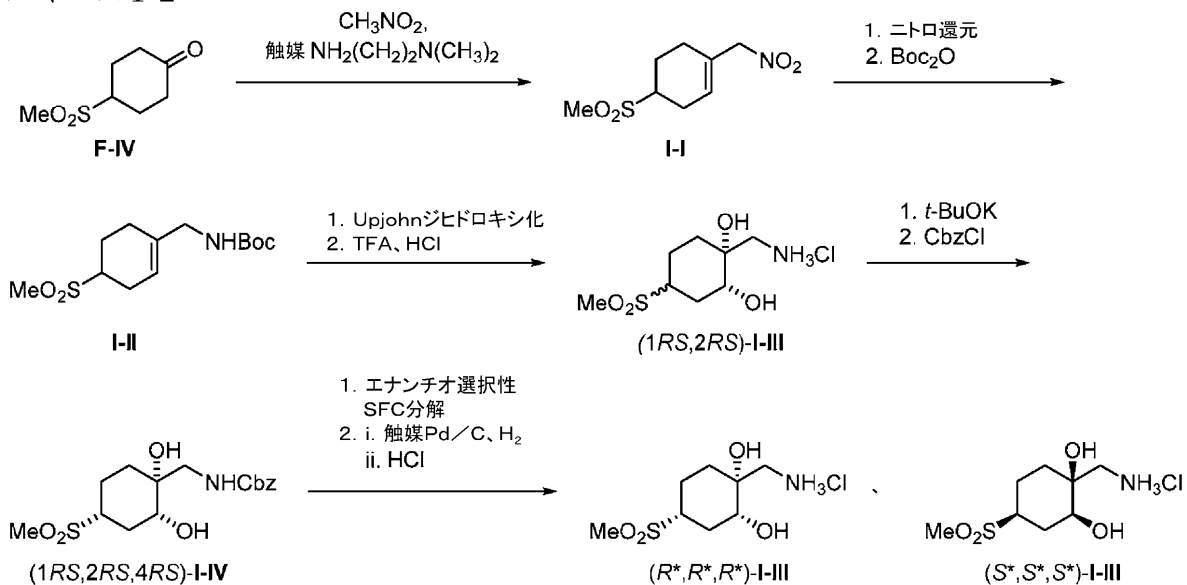
てHClで処理して、C4エピマーの混合物としてアミノジオールHCl塩(1RS, 2RS) - I - IIIを得ることができる。異性体混合物の平衡化は、t-BuOH中のt-BuOKなどのアルコキシド塩基で加熱することによって促進されて、1RS、2RS、4RS異性体中の混合物を濃縮することによって促進することができる。この平衡化された混合物をNaHCO<sub>3</sub>水溶液中でCbzClと反応させ、続いてEtOAc/ヘキサンで生成物を粉砕することにより、(1RS, 2RS, 4RS) - I - IVを単一ジアステレオマーとして得ることができる。キラル固定相を用いるSFCによる(1RS, 2RS, 4RS) - I - IVのSFCによる分解は、立体化学的に純粋な形態で(1R\*, 2R\*, 4R\*) - I - IV及び(1S\*, 2S\*, 4S\*) - I - IVを得ることができる。Pd/Cなどの触媒を使用して、Cbzカルバメートを水素ガスで水素化分解し、続いて得られたアミンをHClで処理すると、アミノジオール塩(1R\*, 2R\*, 4R\*) - I - III及び(1S\*, 2S\*, 4S\*) - I - IIIを得ることができる。

10

【0152】

【化65】

スキーム12



20

30

【0153】

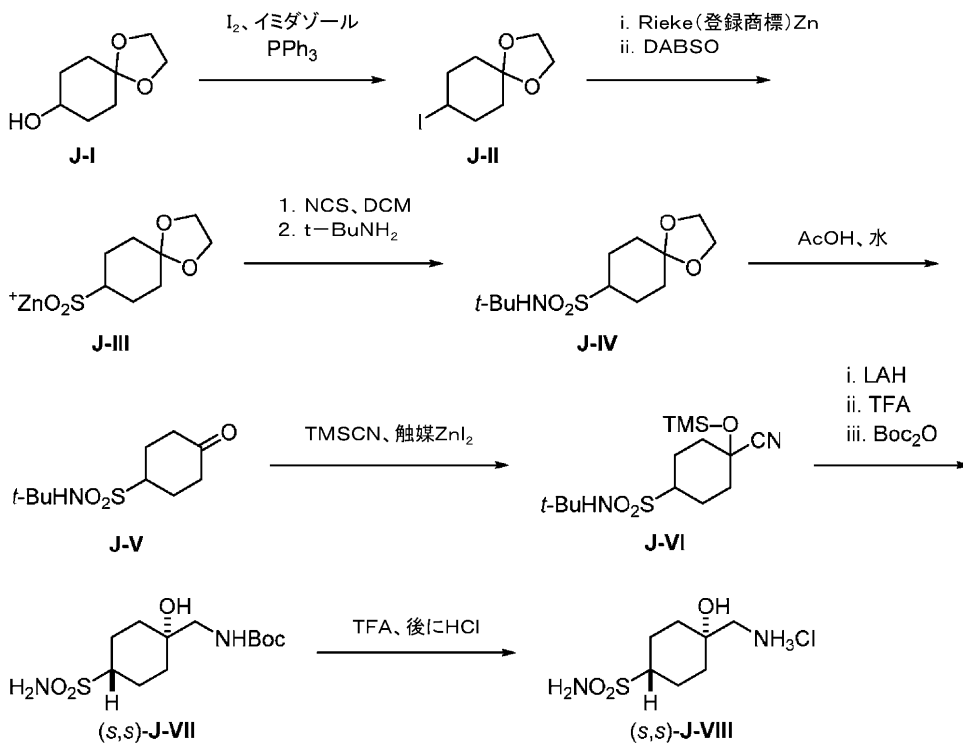
(1s, 4s) - 4 - (アミノメチル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - スルホンアミド塩酸塩((s, s) - J - VII)を、スキーム13に従って調製することができる。ヨウ素、PPh<sub>3</sub>、及びイミダゾールによるシクロヘキサノールJ - Iの処理は、ヨードシクロヘキサンJ - IIを与えることができる。Rieke(登録商標)亜鉛によるJ - IIの処理、続いて得られたDABSOとの有機亜鉛中間体の反応で、スルフィン酸亜鉛J - IIIを得ることができる。NCSによるJ - IIIのDCM懸濁液の処理、続いてtert-ブチルアミンの添加により、t-ブチルスルホンアミドJ - IVを得ることができる。AcOH/水/1, 4 - ジオキサン溶媒混合物のような弱酸条件下でのJ - IVの1, 3 - ジオキソラン基の加水分解開裂及び加熱により、シクロヘキサノンスルホンアミドJ - Vを得ることができる。TMSCN及び触媒量のZnI<sub>2</sub>を使用したJ - Vのシアノシリル化は、ニトリルJ - VIを得ることができる。LAHのエーテル溶液を使用してJ - VIを還元し、続いてTFAで次のアミン中間体を処理することにより、一級スルホンアミドアミン塩中間体を得ることができる。この塩は、対応する遊離塩基に変換することができ、次いで、Boc<sub>2</sub>Oと反応させて、ヒドロキシカルバメートJ - VIIを得ることができる。ジアステレオマーのクロマトグラフィー分離後、s, s異性体をTFAで処理し、次いでHClで処理して、アミノアルコールスルホンアミド(s, s) - J - VIIを得ることができる。

40

【0154】

## 【化 6 6】

## スキーム 1 3



10

20

30

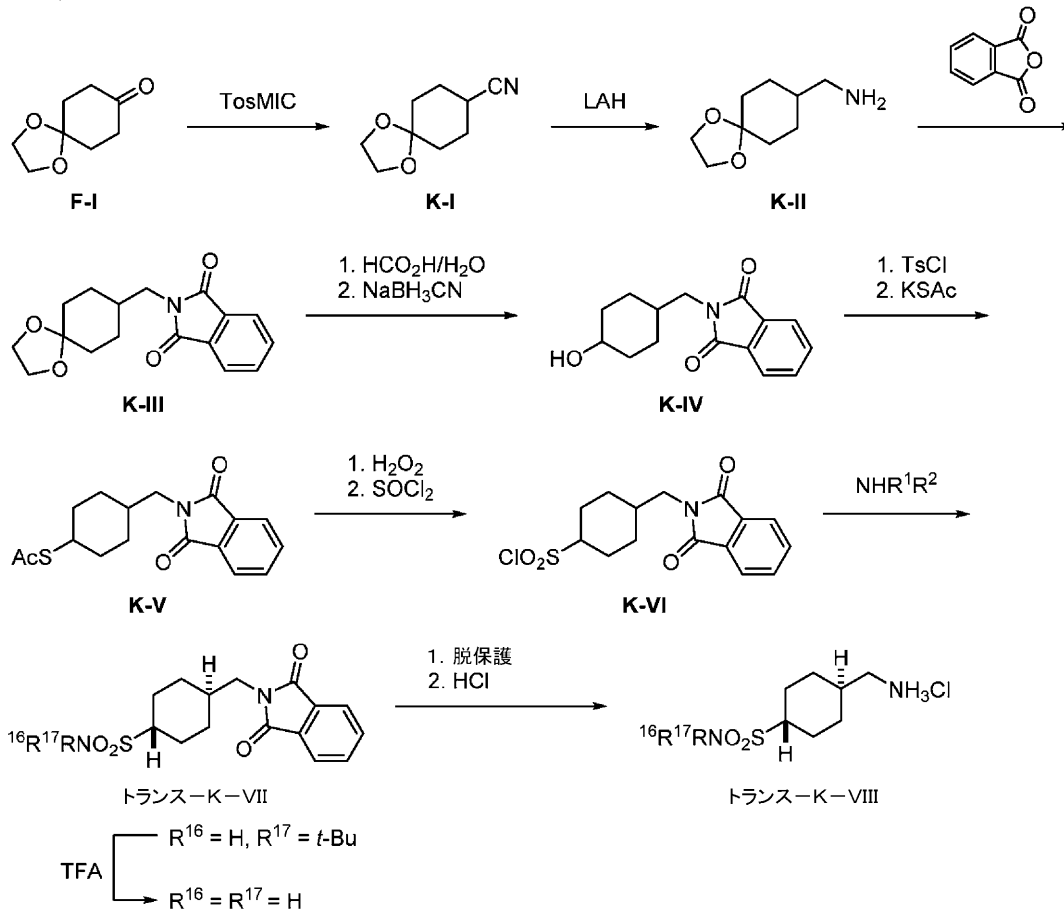
40

## 【 0 1 5 5】

スルホンアミドアミン塩トランス - K - V I I I は、スキーム 1 4 に従って調製することができる。DME / t - B u O H などの溶媒混合物中の t - B u O K などのアルコキシド塩基と T o s M I C を使用して、1, 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] ディケード K - 8 - オン ( F - I ) の還元的シアノ化は、シアノシクロヘキサノール K - I を与えることができる。エーテル溶媒中の L A H での K - I の還元は、アミン K - I I を与えることができる。T E A などのアミン塩基及びモレキュラーシーブなどの乾燥剤の存在下でのイソベンゾフラ K - 1, 3 - ジオン K - I I との反応により、フタルイミド K - I I I が得られる。水性ギ酸などの水性酸を用いた 1, 3 - ジオキソラン基の加水分解開裂、続いて得られたケトンに A c O H 中の N a B H <sub>3</sub> C N で還元すると、シクロヘキサノール K - I - V が得られる。C H C l <sub>3</sub> などの溶媒中で、ピリジンなどの塩基と T s C l を用いて K - I V をスルホン化した後、得られたトシレートとエタンチオエートとの反応は、シクロヘキシルエタンチオエートカリウム K - V を与えることができる。ギ酸中の過酸化水素水溶液で K - V を酸化し、続いて得られたスルホン酸を塩化チオニルで処理することにより、対応する塩化スルホン K - V I を得ることができる。K - V I 溶液とアミンの T H F 溶液との反応により、スルホンアミド K - V I I のジアステレオマー混合物が得られ、これを H P L C により精製して、立体化学的に純粋なスルホンアミド、トランス - K - V I I を提供することができる。これらスルホンアミドは、E t O H 中のヒドラジン水和物によってフタルイミド開裂促進し、続いて得られたアミンを H C l で処理してスルホンアミドアミン塩トランス - K - V I I I を得ることができる。トランス - K - V I I が t - プチルスルホンアミド ( R <sup>1 6</sup> = H、R <sup>1 7</sup> = t - B u ) である場合、T F A による処理は、一次スルホンアミド、トランス - K - V I I ( R <sup>1 6</sup> = H、R <sup>1 7</sup> = H ) を提供することができ、これは、同一のフタルイミド開裂を受け、続いて上述した H C l での処理を受けて、相関性一級スルホンアミドアミン塩トランス - K - V I I I ( R <sup>1 6</sup> = H、R <sup>1 7</sup> = H ) を提供することができる。

## 【 0 1 5 6】

【化 6 7】  
スキーム 1 4



【 0 1 5 7】

5 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 - Hピラン - 2 - イル)メタンアミンヒドロクロリド (L - L - V I) をスキーム 1 5 に従って調製することができる。ジヒドロピランアミン L - I は、B o c<sub>2</sub> O と反応させて、ジヒドロピラノカルバメート L - I I を得ることができる。第 1 の B H<sub>3</sub> · T H F 錯体を使用して、T H F 中のこのビニルエーテルの連続的な水素化及び酸化、次に過酸化水素水と水酸化ナトリウムは、生成物ジアステレオマーのクロマトグラフィー分離後に、アルコールシス - L - I I I を得ることができる。エーテル溶媒中の D I A D 及びトリフェニルホスフィンなどのアゾジカルボキシレート試薬を使用して、シス - L - I I I とチオ酢酸との光延反応により、シクロヘキシルエタンチオエートトランス - L - I V が得られる。水酸化水溶液を用いてこのチオエステルをオンポット加水分解した後、得られたチオールをヨードメタンでメチル化することにより、チオエーテルトランス - L - V を得ることができる。M C P B A などの酸化剤によるトランス - L - V の酸化、続いて得られたスルホンを T F A で処理した後、H C l はテトラヒドロピランアミン塩トランス - L - V I を与える。シス - ジアステレオマー、シス - L - V I は、L - I I と、A I B N などのラジカル開始剤によって促進されるチオ酢酸との反応によって調製して、シス - L - I V を得ることができる。トランス - L I V をトランス - L - V I に変換するための、上記の同一の加水分解 / メチル化 / 酸化 / B o c - 開裂配列を使用して、シス - L - I V をシス - L - V I に変換することができる。

【 0 1 5 8】

10

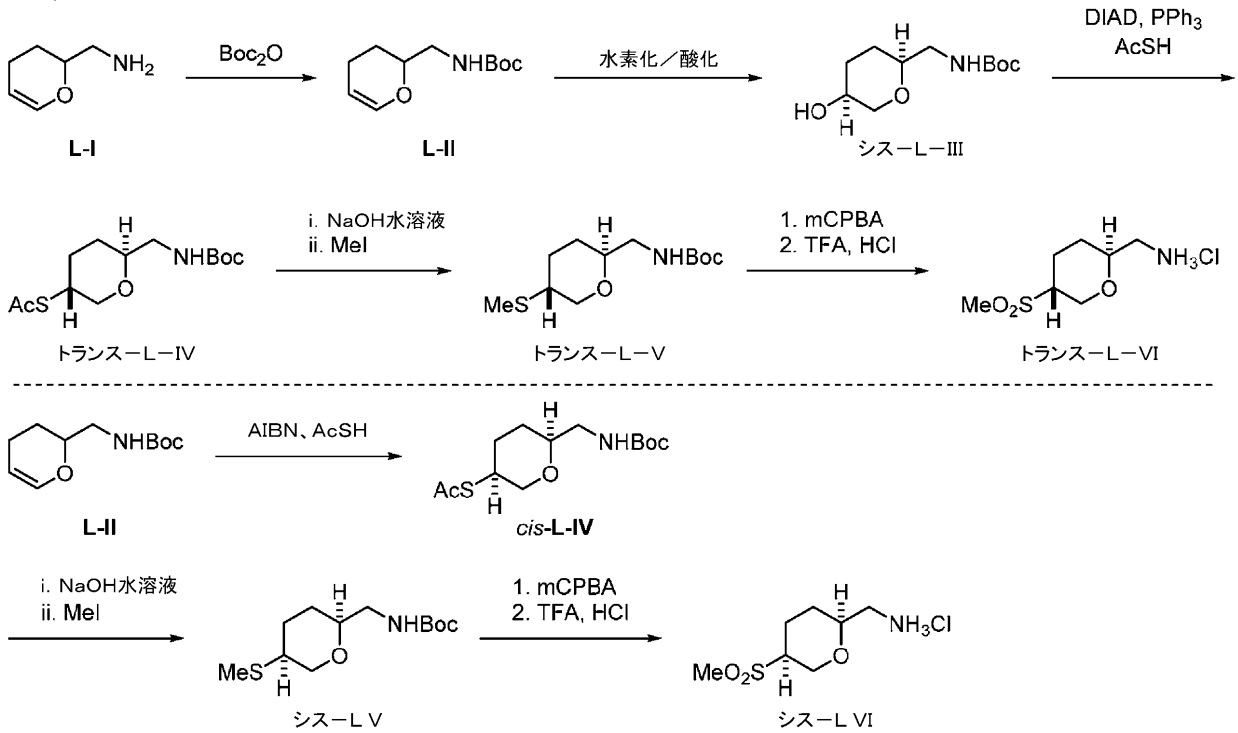
20

30

40

## 【化68】

## スキーム15



10

20

## 【0159】

スキーム16に従って、1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル塩酸塩M-VIIを、調製することができる。MeCN中のAcOHなどの有機酸によって促進される、5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン(M-I)へのメタンスルフィン酸ナトリウムの共役付加は、ラクトンスルホンM-IIを与えることができる。このラクトンを、エーテル溶媒中でLAHで還元し、続いて、得られたジオールをPBr<sub>3</sub>を使用して対応するジプロミドに変換することにより、M-IIIを得ることができる。DMF中のCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などの炭酸塩塩基によって促進されるシアノアセテートとのM-IIIの反応は、シクロヘキサンM-IV(R=アルキル)を得ることができる。エーテル溶媒中でLAHを用いたM-IVの処理、続いて得られたアミノアルコールとBoc<sub>2</sub>Oとの反応により、カルバメートアルコールM-Vを得ることができる。このアルコールをSwern酸化した後、シリカゲルクロマトグラフィーによるジアステレオマーの分離は、アルデヒド、(r\*, r\*)-M-VI及び(s\*, s\*)-M-VIの両方を得ることができる。DMF中のヒドロキシルアミン・HCl、TEA、及びT3Pなどの試薬の組み合わせで処理することにより、対応するニトリルへのアルデヒドの変換、続いて、ニトリル中間体をTFAで処理した後、HClを、アミノニトリル(r\*, r\*)-M-VII及び(s\*, s\*)-M-VIIを得ることができる。

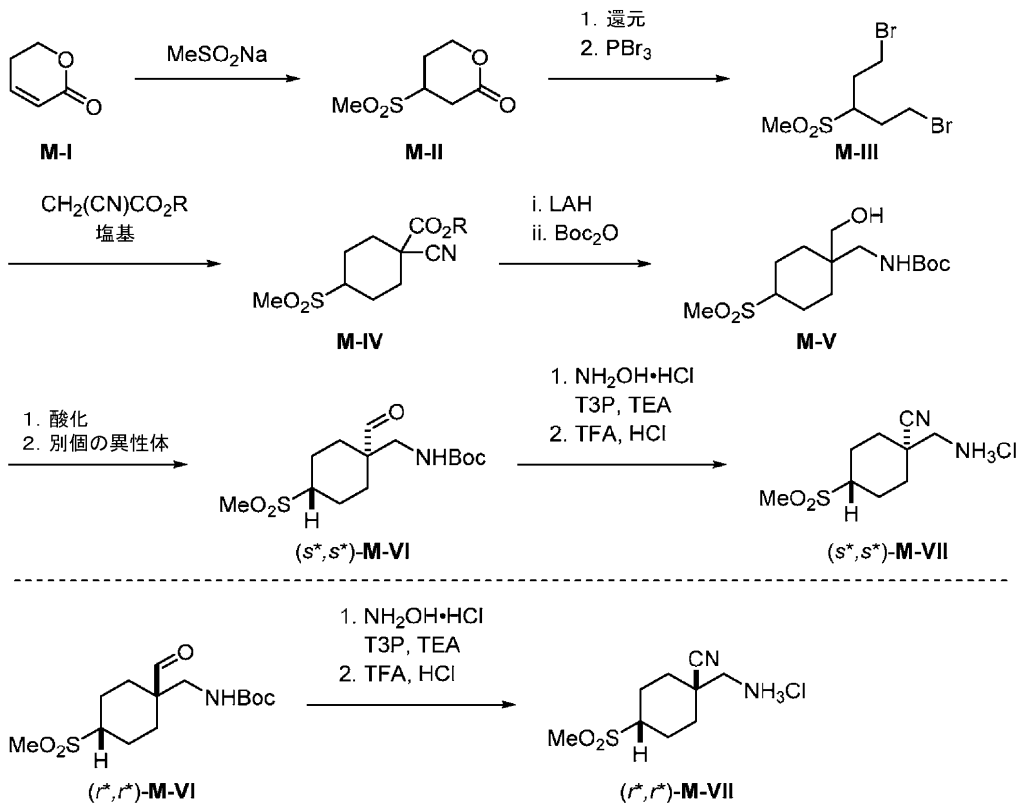
30

## 【0160】

40

## 【化69】

## スキーム16



10

20

30

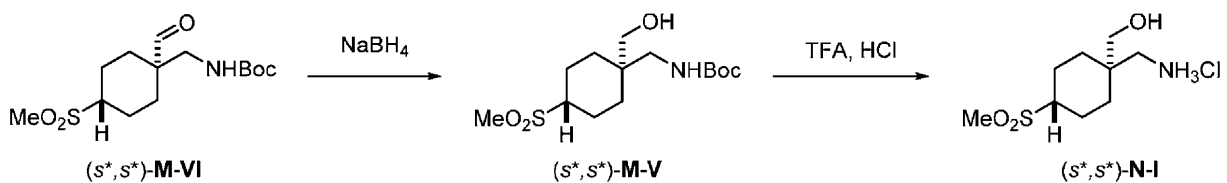
## 【0161】

(1s\*, 4s\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタノール塩酸塩((s\*, s\*) - N - I)を、スキーム17に従って調製することができる。アルデヒド(s\*, s\*) - M - VIをMeOH中NaBH<sub>4</sub>で還元して、カルバメートアルコール(s\*, s\*) - M - Vを得ることができる。TFAによる(s\*, s\*) - M - Vの処理により、HClは、アミノアルコール塩(s\*, s\*) - N - Iを与える。

## 【0162】

## 【化70】

## スキーム17



40

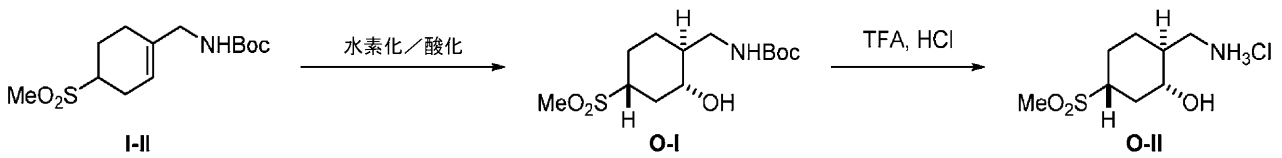
## 【0163】

(1RS, 2SR, 5RS) - 2 - (アミノメチル) - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩(O - II)は、スキーム18に従って調製することができる。第1のBH<sub>3</sub>·THF錯体を使用して、THF中のシクロヘキセンカルバメートI - IIの連続的な水素化及び酸化、次に過酸化水素水と水酸化ナトリウムは、生成物ジアステレオマーのクロマトグラフィー分離後に、二級アルコールO - Iを得ることができる。TFAによるO - Iの処理、次いでHClは、アミノアルコール塩O - IIを得ることができる。

## 【0164】

【化71】

スキーム18



【0165】

(1*r*, 4*r*)-4-(エチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩 (P-p-VI) を、スキーム19に従って調製することができる。シクロヘキサンメシラートF-IIは、DMF中のエタノチオン酸ナトリウムと反応させて、チオエーテルP-Iを得ることができる。水性媒体中のHCl又はTsOH, などの酸により促進されるP-Iの1, 3-ジオキソラン基の加水分解開裂により、シクロヘキサノンスルフィドP-IIが得られる。エーテル溶媒中で*t*-BuONa又は*t*-BuOKなどの塩基と共にTosMICを使用したP-IIの還元的シアノ化は、シリカゲルクロマトグラフィーによる生成物ジアステレオマーを分離した後に、トランスシアノシクロヘキサンスルフィドP-IIIを得ることができる。アセトン/水中のOxone (登録商標) などの試薬系を使用したP-IIIの酸化は、シアノシクロヘキサンスルホンP-IVを与えることができる。MeOH中のニッケルホウ化物によるP-IVの還元、及び得られたアミン中間体をBoc<sub>2</sub>Oによりその場で捕捉することにより、カルバメートP-Vを得ることができる。P-VをエタノールHClで処理すると、シクロヘキシルスルホンアミン塩P-VIを得ることができる。

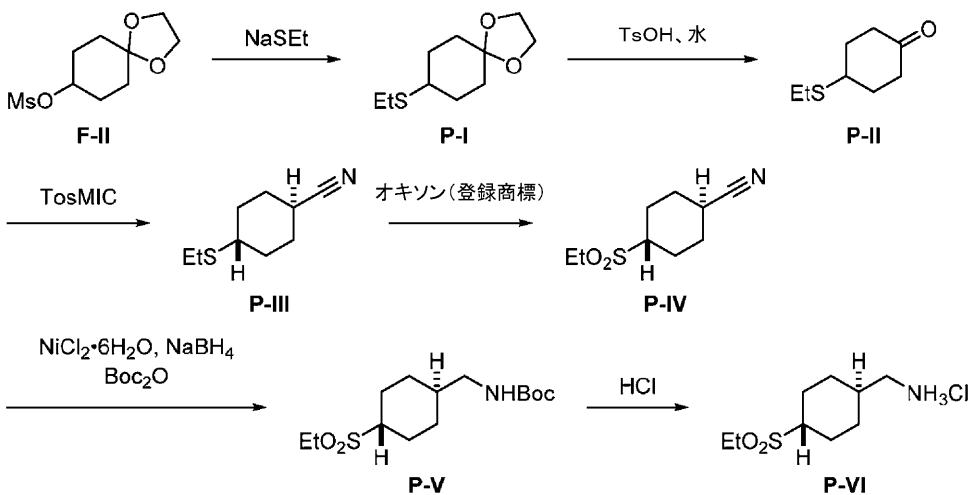
10

20

【0166】

【化72】

スキーム19



30

【0167】

(S)-N-(1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (Q-Q-IV) を、スキーム20に従って調製することができる。(S)-tert-ブチルスルフィンアミドとシクロヘキサノンスルホンF-IVとの縮合は、Ti(OiPr)<sub>4</sub> などの脱水剤によって促進され、スルフィンアミンQ-Iを得ることができる。Et<sub>2</sub>AlCNなどの試薬によるQ-Iのシアノ化は、シアノスルフィンアミドQ-IIを与えることができる。アルナンによるQ-IIの還元、続いて、得られたアミンを二相トルエン/NaOH水溶液混合物中でCbzClと反応させると、ジアステレオマーの混合物としてカルバメートQ-IIIを得ることができる。s, R及びr, S異性体は、シリカゲルクロマトグラフィーによって分離することができる。水素ガス及びPd/Cなどの触媒を用いたアルコール溶媒中の各Q-IIのジアステレオマーの水素化分解により、(s, R)-Q-IV及び(r, S)-Q-I

40

50

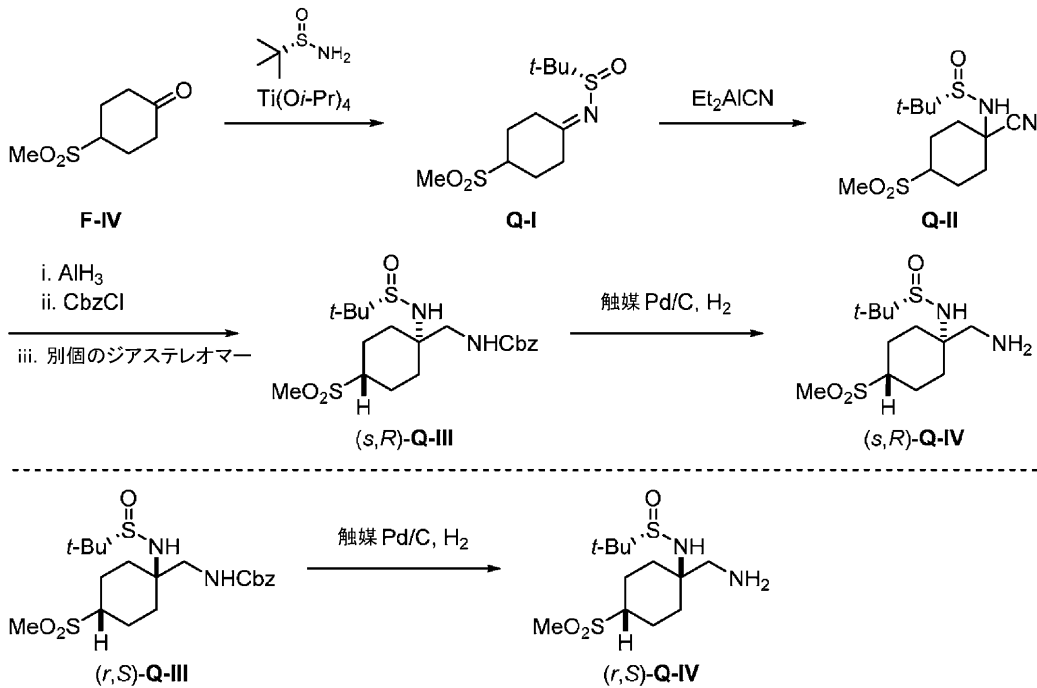


Vを得ることができる。

【0168】

【化73】

スキーム20



10

20

【0169】

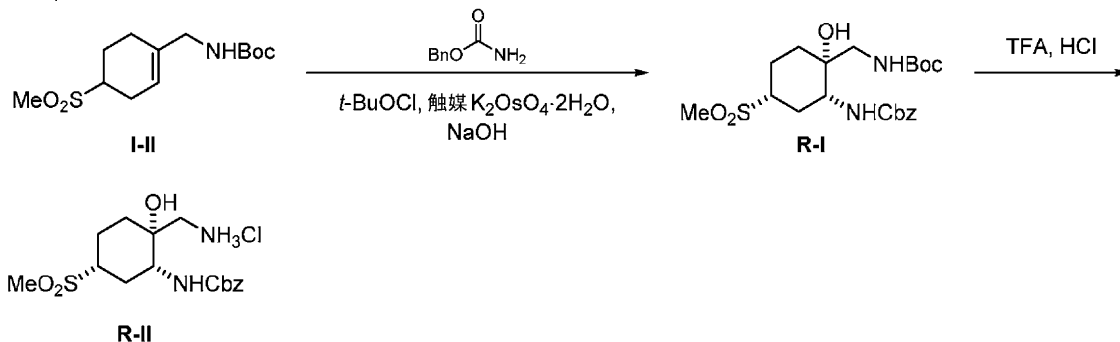
ベンジル((1RS, 2RS, 5RS)-2-(アミノメチル)-2-ヒドロキシ-5-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメート塩酸塩(R-I)を、スキーム21に従って調製することができる。シクロヘキセンカルバメートI-Iの堅固なアミノヒドロキシル化は、ベンジルカルバメート、 $t\text{-BuOCl}$ 、及び $t\text{-BuOH}$ /水の触媒量 $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を使用して実施することにより、シリカゲルクロマトグラフィー後にジカルバメートアルコールR-Iを単一のジアステレオマーとして得ることができる。TFA、次いでHClによるR-Iの処理は、アミノアルコール塩R-IIを得ることができる。

30

【0170】

【化74】

スキーム21



40

【0171】

本発明の式Iの化合物は、スキーム22に従い調製することができる。ピリジンカルバメートS-Iの流動水素化は、水素ガスの圧力下で、Pt/C触媒床上にS-IのEtOH溶液を通過させることによって達成することができる。得られたピペリジン中間体を二相トルエン/NaOH水溶液混合物中でCbzClと反応させると、ピペリジニカルバミン酸S-IIが得られ、これは、シリカゲルクロマトグラフィー後にトランスジアステレオマーとして単離され得る。TFA、次いでHClによるS-IIの処理は、ピペリジ

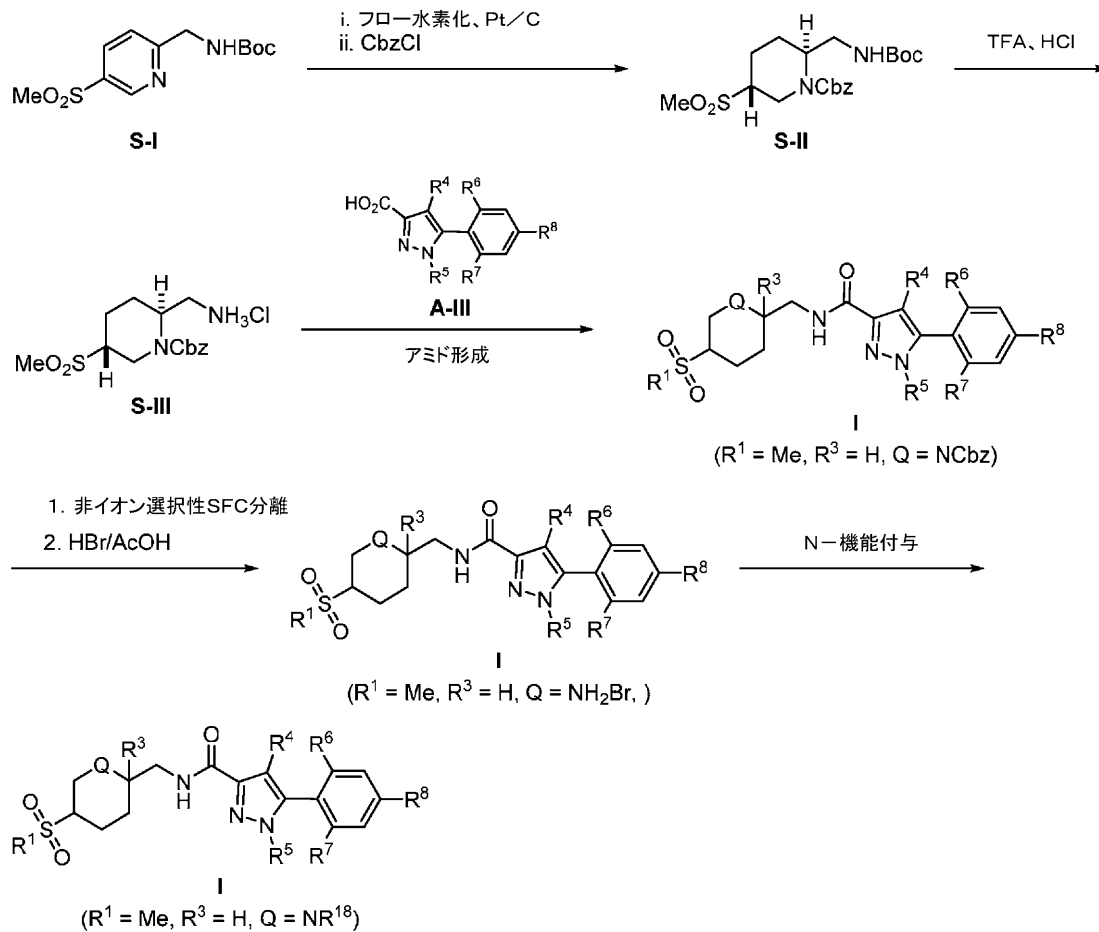
50

ンメチルアミン塩 S - I I を与えることができる。H A T U 又は E D C I などの試薬、及び D I P E A などの塩基によって促進されるアミン塩 S - I I I とカルボン酸 A - I I I との間のアミド結合反応は、式 I のアミド ( $R^1 = Me$ 、 $R^3 = H$ 、 $Q = NCbz$ ) を得ることができる。キラル固定相上での S F C によるこれらの異性体の分解、続いて A c O H 中の H B r を使用して C b z 基を開裂することにより、式 I のアミド ( $R^1 = Me$ 、 $R^3 = H$ 、 $Q = NH_2 Br$ ) を得ることができる。これらのアミン塩と酸無水物又はハロゲン化アルキルなどの求電子物質との反応は、式 I のアミドを得ることができる ( $R^1 = Me$ 、 $R^3 = H$ 、 $Q = NR^{18}$ ;  $R^{18} =$  アルキル又はアシル)。

【 0 1 7 2 】

【 化 7 5 】

スキーム 2 2



10

20

30

40

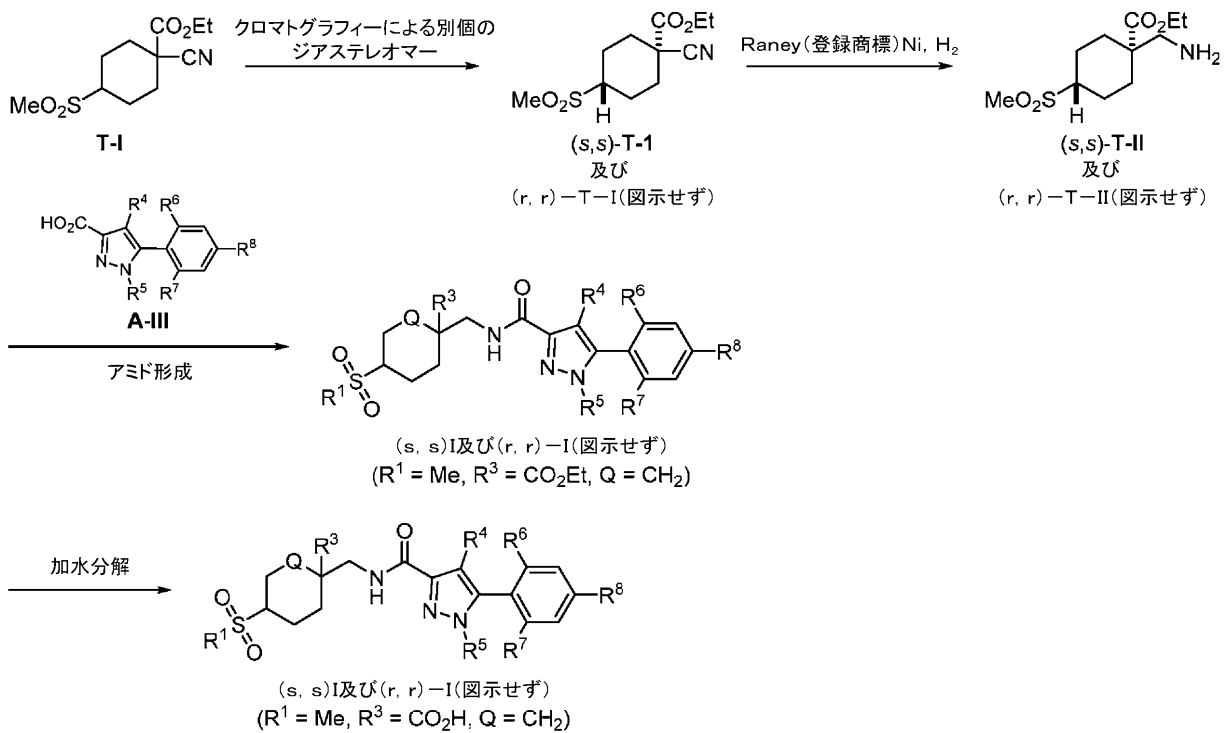
【 0 1 7 3 】

本発明の式 I の化合物は、スキーム 2 3 に従い調製することができる。ニトリルエステル T - I のジアステレオマー混合物をシリカゲルクロマトグラフィーによって分離して、( r , r ) - T - I 及び ( s , s ) - T - I を得て、これをそれぞれ別々に詳述することができる。水素ガス及びアルコール溶媒を用いた T - I の R a n e y (登録商標) ニッケル促進水素化は、アミン T - I I を与えることができる。H A T U 又は E D C I などの試薬、及び D I P E A などの塩基によって促進されるアミン T - I I とカルボン酸 A - I I I との間のアミド結合反応は、式 I のアミド ( $R^1 = Me$ 、 $R^3 = CO_2 Et$ 、 $Q = CH_2$ ) を与えることができる。エステルの加水分解により、式 I のアミド ( $R^1 = Me$ 、 $R^3 = CO_2 H$ 、 $Q = CH_2$ ) を与えることができる。

【 0 1 7 4 】

## 【化76】

## スキーム23



10

20

## 【0175】

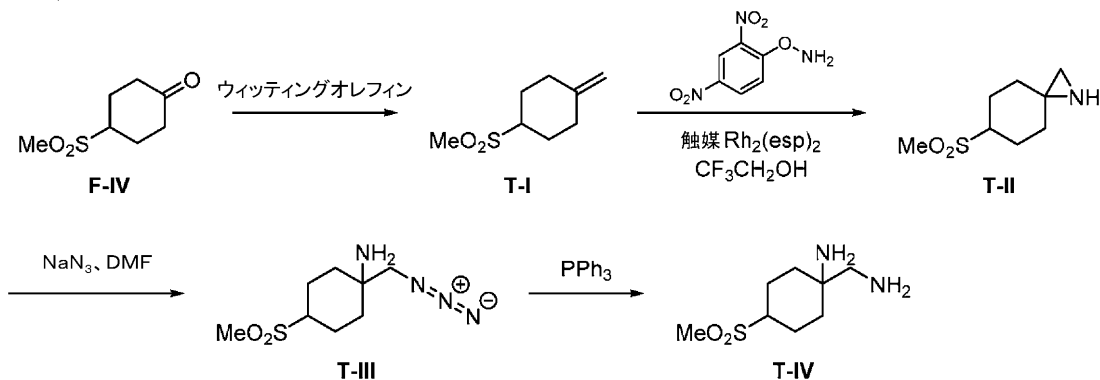
スキーム24に従って、1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-アミン(T-IV)を調製することができる。シクロヘキサノンサルホンF-IVは、メチルトリフェニルホスホニウムプロミドを使用してウィッティヒオレフィンを経て、エーテル系溶媒中のKOt-Buなどのアルコキシド塩基を使用して、メチリデンT-1を与えることができる。トリフルオロエタノール中のO-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミンを使用したT-Iのロジウム触媒アジリジンは、アジリジンT-IIを与えることができる。CSAにより促進されるT-II及びアジ化ナトリウムの反応は、アミノアジドT-IIIを与えることができる。トリフェニルホスフィンを用いたT-IIIの還元は、ジアミンT-IVを与えることができる。

30

## 【0176】

## 【化77】

## スキーム24



40

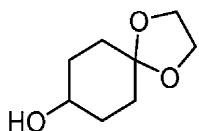
## 【0177】

## 中間体1

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール

## 【0178】

## 【化78】



## 【0179】

水素化ホウ素ナトリウム (83.4 g、2.21 mol) を、2 時間にわたって、内部温度を 5 未満に維持する速度で、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (1150 g、7.372 mol) 及び MeOH (7.0 L) の攪拌 0~5 溶液に 2 時間かけて添加した。反応が完了した後、水を加え、混合物を濃縮した。次いで、残渣を DCM 及び水で希釈し、層を分離し、水層を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮乾固させ、表題化合物を黄色固体として得た (65.9% w/w)。

10

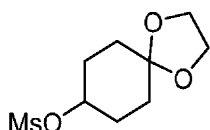
## 【0180】

中間体 2

(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メタンスルホンアミド

## 【0181】

## 【化79】



20

## 【0182】

メタンスルホニルクロリド (1000 g、8.790 mol) を、DCM (10 L) 中 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール (1722 g、65.9% w/w、7.17 mol、中間体 1) 及び TEA (2178 g、21.52 mol) の攪拌溶液に、内部温度を 10~20 に維持した速度で滴下した。反応が完了した後、同様の方法で調製した別の混合物と混合した。得られた混合物を水で洗浄し、次いで濃縮した。残留物を n-ヘプタン及び EtOH (10:1 v/v) 中で室温でスラリー化し、懸濁液を濾過した。フィルターケーキを真空下で乾燥させ、黄色固体として表題の化合物を得た。

30

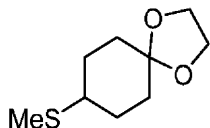
## 【0183】

中間体 3

8-(メチルチオ)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン

## 【0184】

## 【化80】



40

## 【0185】

ナトリウムチオメトキシド (249 g、3.56 mol) を、DMF (4.8 L) 中の 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルメタンスルホネート (800 g、3.39 mol、中間体 2) の攪拌 0~5 溶液に 5 箇所加え、次いで反応混合物を 24 時間かけて 15~20 まで温めた。NaSMe (23.7 g、0.339 mol) の追加の部分を加え、反応が完了するまで攪拌を続けた。次いで水及び EtOAc を加え、有機物を分離した。有機層を水で 3 回洗浄し、濃縮し、次いで真空下で乾燥させ、表題化合物を黄色油状物として得た。

## 【0186】

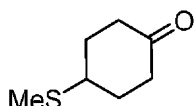
中間体 4

4-(メチルチオ)シクロヘキサン-1-オン

50

【0187】

【化81】



【0188】

8 - (メチルチオ) - 1, 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 6 8 0 g、 3 . 6 1 mol、 中間体 3 )、 i - Pr O A c ( 6 . 8 L )、 及び 3 N H C l 水溶液 ( 6 8 0 mL ) の混合物を 2 0 ~ 2 5 °C で 3 0 分間 攪拌した。この後、層を分離した。有機層を、更に 8 回の上のプロセスで説明したように、3 N H C l 水溶液 ( 6 8 0 mL ) で処理した。最終洗浄中、混合物を 1 時間 攪拌した。次いで、有機層を濃縮して、黄色油状物として表題化合物を得た。

10

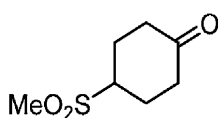
【0189】

中間体 5

4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オン

【0190】

【化82】



20

【0191】

m - クロロ過安息香酸 ( 1 1 5 1 g、 8 5 % w / w、 5 . 6 6 8 mol ) を、内部温度を 5 °C 未満に維持する速度で、DCM ( 1 1 L ) 中の 4 - (メチルチオ)シクロヘキサン - 1 - オン ( 5 4 5 g、 3 . 7 8 mol、 中間体 4 ) の - 5 ~ 5 °C の溶液に少しずつ添加し攪拌した。添加が完了した後、攪拌を 4 5 分間継続し、後に、m C P B A ( 2 3 1 g、 8 5 % w / w、 1 . 1 3 mol ) の追加の部分を加え、攪拌を 3 0 分間継続した。m C P B A ( 7 6 . 9 g、 8 5 % w / w、 0 . 3 7 8 mol ) の第 3 の部分を添加し、攪拌を - 5 ~ 5 °C で 3 0 分間継続した。次いで、反応混合物を濾過した。フィルターケーキを D C M ですすぎ、濾液及びすすぎを合わせ、次いで濃縮した。次いで、濃縮物を M T B E で希釈し、5 0 °C で 1 時間 攪拌した後、室温まで冷まし、1 6 時間 攪拌した。次いで、スラリーを濾過し、フィルターケーキを M T B E ですすぎ、真空下で乾燥させ、表題化合物を無色の固体として得た。

30

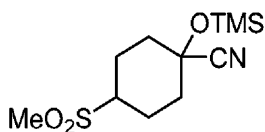
【0192】

中間体 6

4 - (メチルスルホニル) - 1 - ( (トリメチルシリル) オキシ) シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル

【0193】

【化83】



40

【0194】

D C M ( 5 . 6 L ) トリメチルシリルシアニド ( 4 1 0 g、 4 . 1 3 mol ) を、4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オン ( 5 6 0 g、 3 . 1 8 mol、 中間体 5 ) 及び T E A ( 1 1 3 g、 1 . 1 1 mol ) の攪拌溶液に、2 5 ~ 3 0 °C の内部温度を維持した速度で滴下し、得られた混合物を 3 0 分間 攪拌した。この後、飽和 N a H C O 3 水溶液を加え、層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、次いで濃縮した。次いで、残留 D C M を、n - ヘプタン及び濃度で連続希釈した 2 サイクルで除去した。次いで、濃縮物を

50

、*n*-ヘプタン中のスラリーとして室温で16時間攪拌した後、濾過した。フィルターケーキを*n*-ヘプタンですすぎ、次に真空下で乾燥させて、表題化合物を無色の固体として得た。

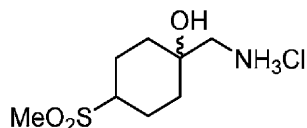
【0195】

中間体7

1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩

【0196】

【化84】



10

【0197】

ボラン(1.74 L、THF中1.0 M、1.74 mol)を、THF(1.6 L)中4-(メチルスルホニル)-1-(トリメチルシリル)オキシシクロヘキサン-1-カルボニトリル(400 g、1.45 mol、中間体6)の攪拌した60 の溶液に滴下し、反応が完了するまで溶液を攪拌した。次いで、溶液を氷水浴中で冷却し、MeOHを注意深く加えることによってクエンチした。クエンチが完了した後、混合物を33%エタノールHCl溶液(200 mL)で酸性化し、30分間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、フィルターケーキをMTBEですすぎ、次いで真空下で乾燥させて、無色の固体として表題の化合物を得た。

20

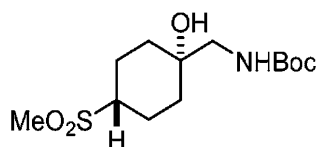
【0198】

中間体8

tert-ブチル((1*s*, 4*s*)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0199】

【化85】



30

【0200】

ナトリウムtert-ブトキシド(118 g、1.05 mol)を、t-BuOH(850 mL)及びTHF(850 mL)中の1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(170 g、0.70 mol、中間体7)の攪拌溶液に部分的に添加した。次いで、得られた混合物を60 に加熱し、HPLC分析によって判断されるようにシス及びトランス異性体が平衡に達するまで攪拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却させた後、3 N HCl水溶液(70 mL、0.21 mol)を添加した。次いで、Boc<sub>2</sub>O(159 g、0.728 mol)のTHF(510 mL)溶液を室温で滴下し、反応が完了するまで混合物を攪拌した。得られた混合物を同様のスケールで同様の方法で調製した別の混合物と組み合わせた。混合物を濾過して、フィルターケーキをイソプロパノールで洗浄した。濾液及び洗浄を合わせ、次いで濃縮してオフホワイト色の固体を得て、これをEtOAc/*n*-ヘプタン(0.8 L、1:1 v/v)中のスラリーとして60 で1時間攪拌した。懸濁液を冷却し、次いで濾過した。フィルターケーキをEtOAc/*n*-ヘプタン(1:1 v/v)ですすぎ、次いで真空下で乾燥させて、無色の固体として表題の化合物を得た。

40

【0201】

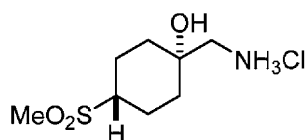
中間体9

(1*s*, 4*s*)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩

50

【0202】

【化86】



【0203】

エタノールHCl(0.9L、33重量%)を、tert-ブチル((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(290g,0.94mol、中間体8)のEtOH(0.9L)溶液に滴下し、混合物を室温で攪拌した。反応が完了した後、懸濁液を濾過し、フィルターケーキをEtOHですすいだ。次いで、フィルターケーキをEtOH中のスラリーとして還流温度で2時間攪拌した後、室温に冷却した。次に、懸濁液を濾過し、フィルターケーキをEtOHで3回洗浄した。次いで、フィルターケーキを真空下で50℃で乾燥させ、表題化合物を無色の固体として得た。

10

【0204】

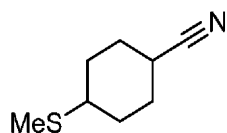
中間体10

4-(メチルチオ)シクロヘキサン-1-カルボニトリル

【0205】

【化87】

20



【0206】

ナトリウムtert-ブトキシド(655g、5.82mol)を、内部温度を-40~-35℃に維持する速度で、MTBE(7.0L)中の4-(メチルチオ)シクロヘキサン-1-オン(350g、2.43mol、中間体4)、TosMIC(616g、3.15mol)及びEtOH(263mL、4.50mol)の混合物を-38℃に部分的に添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。この時間の後、混合物は3℃に加温され、次いで濾過した。フィルターケーキを水で洗浄し、濾液の層を分離した。次いで、フィルターケーキを水層に懸濁し、得られた混合物を濾過した。フィルターケーキをMTBEで洗浄した。次いで、組み合わせた濾液の層と洗浄を分離し、水層をMTBEで抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、食塩水で洗浄し、次いで濃縮した。残渣を真空蒸留により精製し、表題化合物を黄色油状物として得た。

30

【0207】

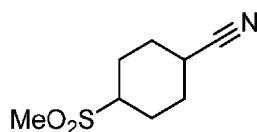
中間体11

4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル

【0208】

【化88】

40



【0209】

オキサゾン(2238g、3.640mol)を、4-(メチルチオ)シクロヘキサン-1-カルボニトリル(255g、1.64mol、中間体10)、アセトン(2.5L)、及び水(2.5L)の攪拌-10℃の混合物に、2℃未満の内部温度を維持した速度で45分かけて添加し、得られた混合物を40分間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過し、フィルターケーキをアセトンで洗浄した。濾液を濃縮してアセトンの大部分を除去し

50

、残渣をEtOAcで5回抽出した。有機層を合わせ、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水させ、濾過し、無色の固体を得た。この固体をn-ヘプタン中のスラリーとして室温で一晩攪拌した後、懸濁液を濾過した。フィルターケーキを真空下で乾燥させ、無色の固体として表題の化合物を得た。

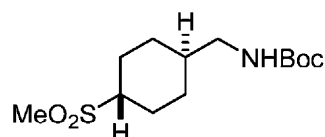
【0210】

中間体12

tert-ブチル((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0211】

【化89】



【0212】

THF(3.0L)中の4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル(200g、1.07mol、中間体11)の溶液を、-10~-10の内部温度を維持した速度で、THF(1.0L)中のLAH(123g、3.24mol)の攪拌-10~5の懸濁液に3時間滴加した。得られた混合物を2時間攪拌した。反応が完了した後、THF及び水(246g、1:1w/w)、15%NaOH水溶液(123g)、及び水(369g)の溶液を順次添加した。混合物を次に濾過し、フィルターケーキをMTBE(250mL)で洗浄した。次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル(245g、3.40mol)を、合わせた濾液及びすすぎに加え、混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を凍結乾燥した。混合物を水で希釈し、混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、その後濃縮した。この濃縮物を同様のスケールで同様の方法で調製した追加の濃縮物と組み合わせ、i-PrOH(0.6L)で希釈し、85で30分間攪拌した。n-ヘプタン(1.2L)を滴下し、得られた混合物を30分間攪拌した。混合物を25に冷却し、攪拌を2時間継続した。次いで混合物を濾過し、フィルターケーキをn-ヘプタンで洗浄し、真空下45で乾燥させて無色の固体を得た。この固体を同様の方法で調製した別のバッチと組み合わせたが、1/4スケールで、EtOAc(0.6L)に溶解し、次いで60で約2h拡販した。n-ヘプタン(2.4L)をその後2時間滴下し、攪拌を60で1時間継続した。次いで、得られた混合物を25に冷却し、2時間攪拌した。次いで混合物を濾過し、フィルターケーキをn-ヘプタンで洗浄し、真空下40で乾燥させて、無色の固体として表題の化合物を得た。

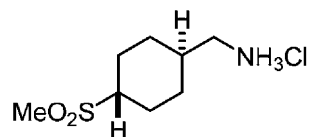
【0213】

中間体13

((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩

【0214】

【化90】



【0215】

エタノールHCl(684g、33重量%、6.27mol)を、tert-ブチル((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(180g、0.62mol、中間体12)のEtOH(0.6L)中の溶液に滴下し、得られた混合物を室温で攪拌した。反応が完了した後、MTBE(2.5L)を加え、懸濁液を濾過した。フィルターケーキをMTBEで濾過し、次に真空下で乾燥させて、50に

10

20

30

40

50



達し、表題化合物を無色の固体として得た。

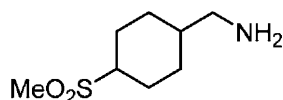
【0216】

中間体14

(4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン

【0217】

【化91】



【0218】

4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル(5.29g、97% w/w、27.3mmol、中間体11)を、LAH(82mL、THF中1.0M、82mmolTHF中)の0~5の溶液に5分間部分に添加し、ニトリル含有フラスコの壁上の残留固体をTHF(20mL)と反応溶液に洗浄した。得られた溶液を0~5で10分間攪拌した後、16時間かけて室温まで温めた。この時間の後、得られた不均質な混合物をTHF(100mL)で希釈し、氷浴中で冷却した。水(3.3mL)、15% NaOH水溶液(3.3mL)、及びより多くの水(9.9mL)を、内部温度を30未満に維持した速度で連続的に添加した後、20分かけて攪拌しながら混合物を室温まで加温した。Celite(登録商標)を添加し、混合物を濾過し、次いで濃縮して、最終的に固化した無色油状物として表題化合物を得た(トランス:シス=7.7:1.0)。

10

20

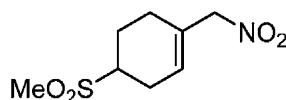
【0219】

中間体15

4-(メチルスルホニル)-1-(ニトロメチル)シクロヘキサ-1-エン

【0220】

【化92】



【0221】

ベンゼン(220mL)中の4-(メチルスルホニル)シクロヘキサノン(15.27g、86.65mmol、中間体5)、ニトロメタン(15mL、350mmol)、及びDMEN(2.8mL、26mmol)の溶液を、還流温度で16時間、ディーンスタークトラップを適合させた原子炉内攪拌した。この時間の後、溶液を冷却し、次いで1N HCl水溶液(200mL)で希釈した。得られた混合物の層を混合し、次いで分離し、水層を抽出した(EtOAc)。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水MgSO4で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮乾固させ、表題化合物を無色の固体として得た。

30

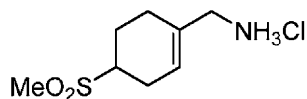
【0222】

中間体16

(4-(メチルスルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メタンアミン塩酸塩

【0223】

【化93】



【0224】

AcOH(80mL)中の4-(メチルスルホニル)-1-(ニトロメチル)シクロヘキサ-1-エン(15.52g、70.78mmol、中間体15)の温かい溶液を、AcOH(100mL)中の亜鉛(50g、760mmol)の攪拌懸濁液に1.5時間かけて滴下し、70の槽に沈められた。滴下速度を周期的に調整して、内部反応温度を85未満に維持した。添加が完了した後、反応混合物を冷却させる前に、攪拌を70で

40

50

4時間継続した。続いて、混合物を同量のEtOAcで希釈し、Celite（登録商標）で濾過した。濾液を濃縮し、IPA（300mL）で希釈し、濾過した。次いで、濾液を、HClの1,4-ジオキサン溶液（18mL、4.0M、72mmol）を添加する前に、その元の体積の半分に濃縮した。得られた混合物を濃縮し、MeOH（200mL）で希釈し、固体が十分に分散するまで撹拌した。得られた懸濁液を、元の体積の半分に濃縮し、等量のEtOAcで希釈し、濾過した。フィルターケーキを吸引により真空下で乾燥させ、無色の固体として表題の化合物を得た。

【0225】

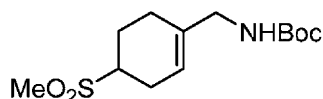
中間体17

tert-ブチル（（4-（メチルスルホニル）シクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）カルバメート

10

【0226】

【化94】



【0227】

THF（100mL）中の（4-（メチルスルホニル）シクロヘキサ-1-エン-1-イル）メタンアミン塩酸塩（22.0g、97.5mmol、中間体16）溶液を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で希釈し、Boc<sub>2</sub>O（20.9mL、97.5mmol）を加え、次いで混合物を室温で16時間撹拌した。この時間の後、混合物をEtOAcで希釈し、濾過した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮乾固させ、表題化合物を黄褐色固体として得た。

20

【0228】

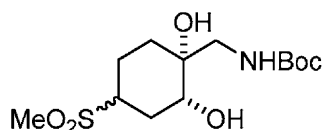
中間体18

tert-ブチル（（（1RS,2RS））-1,2-ジヒドロキシ-4-（（メチルスルホニル）シクロヘキシル）メチル）カルバメート

【0229】

【化95】

30



【0230】

カリウム酸カリウム（VI）二水和物（470mg、1.3mmol）を、tert-ブチル（（4-（メチルスルホニル）シクロヘキサ-1-エン-1-イル）メチル）カルバメート（17.55g、94%w/w、57.01mmol、中間体17）及びNMO一水和物（8.7g、61mmol）のアセトン/水（250mL、4:1v/v）中溶液に加え、混合物を室温で20時間撹拌した。この時間の後、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>（3.1g、15mmol）の水（15mL）溶液を添加し、混合物を30分間撹拌した。この時間の後、混合物をその元の体積の1/3に濃縮した。濃縮物をEtOAcで希釈し、十分なヘキサンで希釈して、混合物を二相にした。水層のpHを10MのH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>水溶液でpH<4に調整し、層を混合し、次いで分離した。水性層EtOAcで4回抽出し、次いで有機層を合わせて無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過、濃縮して紫色の固体として表題化合物を得た。

40

【0231】

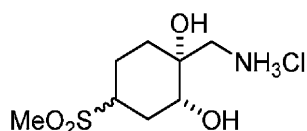
中間体19

（1RS,2RS）-1-（アミノメチル）-4-（メチルスルホニル）シクロヘキサン-1,2-ジオール塩酸塩

50

【0232】

【化96】



【0233】

トリフルオロ酢酸(48 mL、0.63 mol)を、tert-ブチル((1RS,2RS)-1,2-ジヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(17.77 g、94% w/w、51.65 mmol、中間体18)のDCM(180 mL)溶液に添加し、得られた溶液を室温で2時間維持した。この時間の後、溶液を濃縮し、MeOHを加え、溶液を再度濃縮した。濃縮物をMeOH(50 mL)に溶解し、1,4-ジオキサン(14.2 mL、4 M、56.8 mmol)中のHClの溶液を添加し、溶液を濃縮して黄褐色油状物を得た。この油をMeOH(50 mL)に溶解し、次いでEtOAc(200 mL)を30分かけて添加して結晶化を誘導した。得られたスラリーを濾過し、固体をEtOAcで洗浄し、次いで吸引により乾燥させて、表題化合物を黄褐色固体として得た(NMR分析によるとdr = 1.6 : 1.0)。

10

【0234】

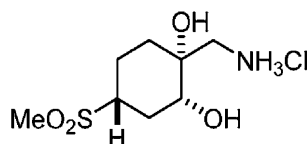
中間体20

(1RS,2RS,4RS)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1,2-ジオール塩酸塩

20

【0235】

【化97】



【0236】

カリウムtert-ブトキシド(7.7 g、68 mmol)を、t-BuOH(120 mL)中の(1RS,2RS)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1,2-ジオール塩酸塩(11.84 g、45.58 mmol、中間体19)の懸濁液に添加し、得られた厚さ、不均質な混合物を60°Cで65時間攪拌した。この時間の後、混合物を冷却させ、後に、1,4-ジオキサン(18.2 mL、4 M、72.9 mmol)中のHClの溶液を添加した。次いで、混合物を濃縮して、表題化合物を黄褐色固体として得た(NMR分析によると、dr = 1.0 : 1.0)。

30

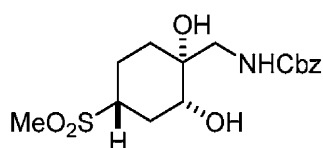
【0237】

中間体21

ベンジル((1RS,2RS,4RS)-1,2-ジヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0238】

【化98】



【0239】

ベンジルクロホルム(16.6 mL、112 mmol)を、(1RS,2RS,4RS)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1,2-ジオール塩酸塩(19.81 g、56.05 mmol、中間体20)及びNaHCO<sub>3</sub>(14.1 g、168 mmol)の水(160 mL)中の0~5°Cの混合物に添加した。得

50

られた混合物を激しく攪拌し、徐々に室温まで24時間かけて温めた。この時間の後、得られた懸濁液を濾過し、フィルターケーキを水で洗浄し、次いで吸引によって乾燥させた。固体をヘキサンで希釈し、EtOAc(100mL、3:1v/v)3時間攪拌した。スラリーを濾過し、フィルターケーキをヘキサンで洗浄し、次いで吸引により乾燥させて、表題化合物を淡褐色固体として得た(NMR分析によると $dr > 100:1$ )。

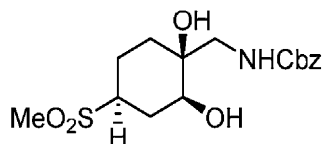
【0240】

中間体22

ベンジル((1S\*, 2S\*, 4S\*)-1,2-ジヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0241】

【化99】



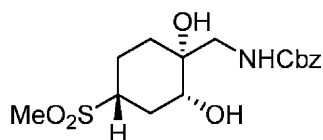
【0242】

中間体23

ベンジル((1R\*, 2R\*, 4R\*)-1,2-ジヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0243】

【化100】



【0244】

中間体21を、キラル固定相(Chiralpak IA、60%CO<sub>2</sub>、40%EtOH/i-PrOH(1:1v/v))を使用してSFCによって精製して、一对のエナンチオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは中間体22であり、2番目に溶出するエナンチオマーは、中間体23であった。

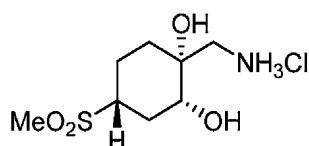
【0245】

中間体24

(1R, 2R, 4R\*)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1,2-ジオール塩酸塩

【0246】

【化101】



【0247】

ベンジル((1R\*, 2R\*, 4R\*)-1,2-ジヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(4.22g、11.8mmol、中間体23)及びPd/C(10%Pd、50%水、Degussa E101 NE/W)(2.5g、1.2mmol Pd)を含有する容器を排気し、EtOH(130mL)を加える前に窒素で3回バックフィルした。混合物を水素雰囲気下で室温で16時間攪拌した。この時間の後、懸濁液を十分な水で希釈して、新たに形成された沈殿物を溶解し、Celite(登録商標)で濾過し、次いで濃縮した。この濃縮物をMeOH及び水(30mL、1:1v/v)に溶解させた後、1,4-ジオキサン(3.0mL、4M、12mmol)中のHClの溶液を添加し、得られた混合物を濃縮した。油状残渣をEtOH

10

20

30

40

50

で希釈し、再度濃縮して無色の固体を得た。この固体をEtOAcに懸濁し、次いで濾過により単離した。湿っているフィルターケーキを真空下で乾燥させ、無色の固体として表題の化合物を得た。

【0248】

【数1】

$[\alpha]_{589}^{20} + 1.9, [\alpha]_{436}^{20} + 5.2, [\alpha]_{365}^{20} + 10$  (*c* 1.1, MeOH)

【0249】

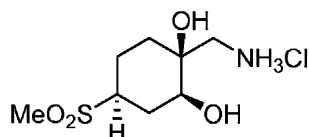
中間体25

(1RS, 2RS, 4S\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩

10

【0250】

【化102】



【0251】

ベンジルを用いた中間体24の合成に対して、記載した通り、表題化合物を調製した。中間体24((1S\*, 2S\*, 4S\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体22)を、ベンジル((1R\*, 2R\*, 4R\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりにした。

20

【0252】

【数2】

$[\alpha]_{589}^{20} - 1.7, [\alpha]_{436}^{20} - 5.1, [\alpha]_{365}^{20} - 10$  (*c* 1.7, MeOH)

【0253】

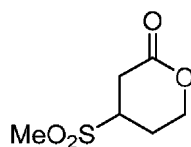
中間体26

4 - (メチルスルホニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

30

【0254】

【化103】



【0255】

酢酸(11.2 mL、196 mmol)及び次いで5, 6 - ジヒドロ - 2h - ピラン - 2 - オン(15.0 mL、157 mmol)を、メタンサルフィン酸ナトリウム(23.1 g、204 mmol)のMeCN(200 mL)懸濁液に添加し、得られた懸濁液を70で48時間攪拌した。この時間の後、温かい混合物を濾過した。フィルターケーキをMeCNですすぎ、合わせた濾液及びすすぎ液を濃縮して、オフホワイト色の固体を得た。この固体を20 mLの煮沸DCMで短時間粉碎し、0に1時間冷却し、次いで濾過した。フィルターケーキをDCMで洗浄し、次いで真空下で乾燥させて、表題化合物をオフホワイト色の固体として得た。

40

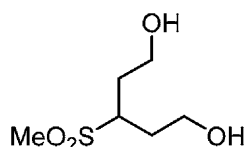
【0256】

中間体27

3 - (メチルスルホニル) ペンタン - 1, 5 - ジオール

【0257】

【化104】



【0258】

4 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (10 g、0.056 mol、中間体26) を、内部温度を20 未満に維持する速度で、5分かけて、THF (170 ml) 中 LAH (6.4 g、0.17 mol) の0~5 の懸濁液に、少量ずつ加えた。得られた混合物を室温に加温し、16時間にわたって攪拌した。この時間の後、混合物をTHF (170 mL) で希釈し、氷浴中で冷却した。水 (6.4 mL)、15% NaOH水溶液 (6.4 mL)、次いでより多くの水 (19 mL) を滴下し、得られた混合物を15分かけて室温まで温めた。次いで、Celite (登録商標) 及び無水MgSO<sub>4</sub> を添加し、混合物を濾過し、次いで濃縮して、無色の油状物として表題化合物を得た。

10

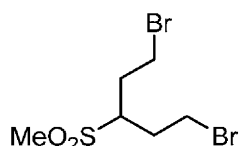
【0259】

中間体28

1,5 - ジブロモ - 3 - (メチルスルホニル) ペンタン

【0260】

【化105】



【0261】

三臭化リン (6.8 mL、72 mmol) をベンゼン (11 mL) 中 3 - (メチルスルホニル) ペンタン - 1,5 - ジオール (6.25 g、34.3 mmol、中間体27) の混合物に添加し、得られた混合物を60 で20時間攪拌した。この時間の後、混合物を冷却させ、次いで攪拌DCM及び氷混合物に注いだ。層を混合し、その後分離し、水層をDCMで抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮乾固させ、表題化合物を無色の固体として得た。

30

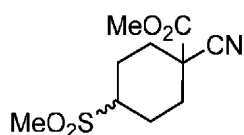
【0262】

中間体29

メチル1 - シアノ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【0263】

【化106】



40

【0264】

メチルシアノアセテート (14 g、0.14 mol) 及び次いで1,5 - ジブロモ - 3 - (メチルスルホニル) ペンタン (36 g、0.12 mol、中間体28) をDMF (800 mL) 中Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115 g、353 mmol) の懸濁液に添加し、得られた混合物を室温で20時間攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、フィルターケーキをDMFですすぎ洗いした。次いで、合わせた濾液及びすすぎ液を濃縮して、油状固体を得た。この残留物をDCMで希釈し、粉碎し、次いで濾過した。濾液を濃縮し、乾燥して、表題化合物を黄色固体として得た。

【0265】

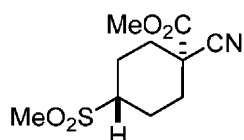
中間体30

50

メチル ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - シアノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【 0 2 6 6 】

【 化 1 0 7 】



【 0 2 6 7 】

ジアステレオマー混合物、中間体 29 をシリカクロマトグラフィー ( 6 0 - 8 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製し、表題化合物を得、これは主なジアステレオマーであった。

10

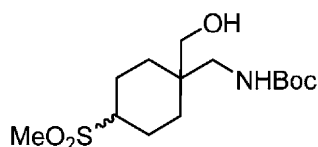
【 0 2 6 8 】

中間体 3 1

tert - ブチル ( ( 1 - ヒドロキシメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) カルバメート

【 0 2 6 9 】

【 化 1 0 8 】



20

【 0 2 7 0 】

T H F ( 2 0 0 m L ) 中のメチル 1 - シアノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサンカルボン酸メチル ( 8 6 g 、 0 . 3 5 m o l 、 中間体 2 9 ) を T H F ( 8 0 0 m L ) 中の L A H ( 5 3 . 2 g 、 1 . 4 0 m o l ) の 0 懸濁液に添加し、得られた懸濁液を 1 6 時間かけて室温まで加温した。この時間の後、混合物を氷浴中で冷却し、T H F ( 5 0 0 m L ) で希釈した。水 ( 5 3 m L ) 、 1 5 % N a O H 水溶液 ( 5 3 m L ) 、次いで、より多くの水 ( 1 6 0 m L ) を滴下し、混合物を 2 0 分間攪拌した。次いで、混合物を C e l l i t e ( 登録商標 ) 、 B o c 2 O ( 7 6 . 5 g 、 3 5 1 m m o l ) を濾液に添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。次いで層を分離し、水層を E t O A c で抽出した。有機層を合わせて、無水 M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮乾固させ、表題化合物を無色の固体として得た。

30

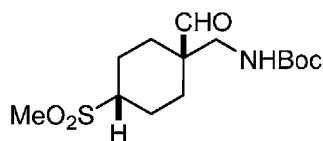
【 0 2 7 1 】

中間体 3 2

tert - ブチル ( ( ( 1 r , 4 r ) - 1 - ホルミル - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) カルバメート

【 0 2 7 2 】

【 化 1 0 9 】



40

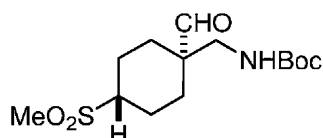
【 0 2 7 3 】

中間体 3 3

tert - ブチル ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ホルミル - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) カルバメート

【 0 2 7 4 】

## 【化110】



## 【0275】

DCM (5 mL) 中の DMSO (2.2 mL、31 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (1.3 mL、15 mmol) の -78 °C での DCM (25 mL) 溶液に滴下し、この溶液を -78 °C で 15 分間維持した。この時間の後、tert-ブチル((1-(ヒドロキシメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート (3.95 g、12.3 mmol、中間体 31) の DCM (10 mL) 溶液を添加し、得られた不透明混合物を更に 15 分間撹拌した。この時間の後、TEA (8.5 mL、61 mmol) を添加し、混合物を撹拌しながら 30 分間かけて室温に加温した。次いで、懸濁液を DCM で希釈し、1 N の HCl 水溶液で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (50 : 100 % EtOAc / ヘキサン) により精製し、分離可能な対のジアステレオマーを得た。

10

## 【0276】

主ジアステレオマーは、中間体 32 : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.54 (s, 1H), 4.63 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 1.57 (qd, J = 13.0, 3.7 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (td, J = 14.0, 4.2 Hz, 2H) であった。

20

## 【0277】

副生成物は、中間体 33 : <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.36 (s, 1H), 4.85 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.90 (qd, J = 12.5, 3.8 Hz, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.62 (td, J = 13.4, 4.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H) であった。

30

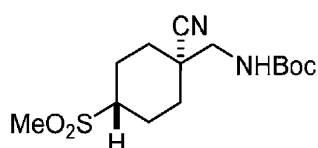
## 【0278】

中間体 34

tert-ブチル((1s\*, 4s\*)-1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

## 【0279】

## 【化111】



40

## 【0280】

トリエチルアミン (1.5 mL、11 mmol) を、tert-ブチル((1s\*, 4s\*)-1-ホルミル-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート (1.06 g、3.32 mmol、中間体 32) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (254 mg、3.65 mmol) の DMF (5.3 mL) 混合物に添加し、混合物を 5 分間撹拌した。この後、T3P (2.2 mL、3.7 mmol) を添加し、混合物を 100 °C で 4 時間撹拌した。次いで、更なる T3P (1.0 mL、1.7 mmol) を添加し、20 時間撹拌を続けた。この後、混合物を 0 °C に冷却し、次いで濾過した。フィルターケーキを EtOAc ですすぎ、合わせた濾液及びすすぎ液を濃縮した。濃縮物を EtOAc 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で希釈し、層を混合し、次いで分離した。水層を EtOAc で

50



抽出し、合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（50 : 100 % EtOAc / ヘキサン）により精製し、表題化合物を無色の固体として得た。

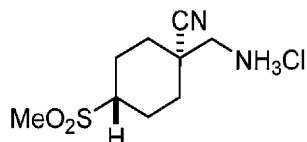
【0281】

中間体35

(1s\*, 4s\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル塩酸塩

【0282】

【化112】



10

【0283】

DCM (1.6 mL) 及び TFA (0.41 mL、5.4 mmol) 中の tert - ブチル ( ( (1s\*, 4s\*) - 1 - シアノ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート (150 mg、0.474 mmol、中間体34) の溶液を室温で2時間維持した。この時間の後、溶液を濃縮し、次いで十分な DCM 及び MeOH (1 : 1 v / v) に溶解して溶液を作製した。次いで、HCl の 1, 4 - ジオキサン溶液 (0.13 mL、4 M、0.52 mmol) を加え、得られた懸濁液を濃縮した。固体残渣を EtOAc で懸濁し、濾過し、追加の EtOAc ですすいだ後、真空下で乾燥させて、無色の固体として表題の化合物を得た。

20

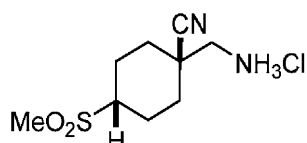
【0284】

中間体36

(1r\*, 4r\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル塩酸塩

【0285】

【化113】



30

【0286】

tert - ブチル ( ( (1r\*, 4r\*) - 1 - ホルミル - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート (中間体33) を、tert - ブチル ( ( (1s\*, 4s\*) - 1 - ホルミル - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに使用して、中間体35の合成について、記載したように、表題化合物を調製した。

【0287】

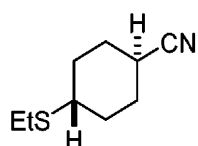
中間体37

(1r, 4r) - 4 - (エチルチオ)シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル

40

【0288】

【化114】



【0289】

チオメトキシドナトリウムの代わりに、エタンチオレートナトリウムを使用して、中間体10の合成について、記載したように、表題化合物を調製した。真空蒸留の代わりに、

50

表題化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー（0 10% EtOAc / ヘキサン）によって、配列の終了時単離した。

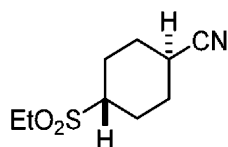
【0290】

中間体38

(1r, 4r) - 4 - (エチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル

【0291】

【化115】



10

【0292】

4 - (メチルチオ)シクロヘキサン - 1 - カルボニトリルの代わりに (1r, 4r) - 4 - (エチルチオ)シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル (中間体37) を用いて、中間体11の合成について、記載したように、表題化合物を調製した。

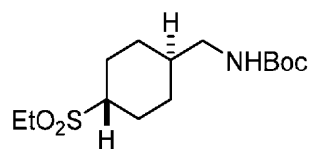
【0293】

中間体39

tert - ブチル ( (1r, 4r) - 4 - (エチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0294】

【化116】



20

【0295】

水素化ホウ素ナトリウム (79.4 g, 2.08 mol) を、部分的に、(1r, 4r) - 4 - (エチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル (35 g, 0.17 mol, 中間体38)、Boc<sub>2</sub>O (152 g, 0.696 mol)、及び NiCl<sub>2</sub> · 6H<sub>2</sub>O (41 g, 0.17 mol) のメタノール (400 mL) 中 0 ~ 5 の溶液を添加し、得られた混合物を 0 で短時間攪拌した後、4時間かけて室温まで温めた。この時間の後、氷水を添加し、混合物を Celite (登録商標) で濾過した。フィルターケーキを EtOAc で洗浄し、濾液及び洗浄を組み合わせ、水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 30% / EtOAc / ヘキサン) で精製して表題化合物を無色の固体として得た。

30

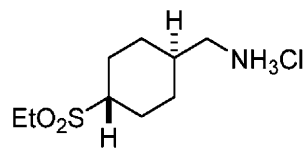
【0296】

中間体40

( (1r, 4r) - 4 - (エチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩

【0297】

【化117】



40

【0298】

tert - ブチル ( (1r\*, 4r\*) - 4 - エチルスルホニル)メチル)カルバメート (中間体39) を、tert - ブチル ( (1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに、また 1, 4 - ジオキサン中 4.0 M の HCl を、エタン HCl の代わりに使用して、中間体13の合成について、記載したように、表題化合物を調製した。

50

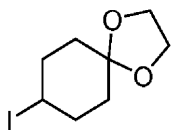
【 0 2 9 9 】

中間体 4 1

8 ヨード - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン

【 0 3 0 0 】

【 化 1 1 8 】



【 0 3 0 1 】

10

THF ( 7 5 m L ) 中のヨウ素 ( 3 1 . 6 g 、 1 2 5 m m o l ) の溶液を、 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - オール ( 1 6 . 4 g 、 1 0 4 m m o l 、 中間体 1 ) 、 イミダゾール ( 8 . 5 g 、 1 3 0 m m o l ) 、 及びトリフェニルホスフィン ( 3 2 . 7 g 、 1 2 5 m m o l ) の THF ( 1 1 5 m L ) 中の攪拌用 0 ~ 5 の溶液に、 1 時間かけて滴加した。得られた混合物を室温まで 1 6 時間かけて温めた。この時間の後、反応混合物を濾過し、濃縮し、次いで D C M で希釈した。得られた溶液を水で洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサンを添加し、得られた混合物を 3 2 で 3 0 分間攪拌した。次いで混合物を濾過し、濾液を濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 5 1 5 % / E t O A c / ヘキサン ) で精製して表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

20

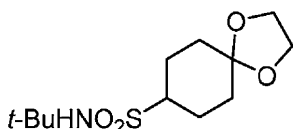
【 0 3 0 2 】

中間体 4 2

N - ( t e r t - ブチル ) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン - 8 - スルホンアミド

【 0 3 0 3 】

【 化 1 1 9 】



30

【 0 3 0 4 】

8 ヨード - 1 , 4 - ジオキサスピロ [ 4 . 5 ] デカン ( 2 1 . 5 g 、 9 8 % w / w 、 7 8 . 6 m m o l 、 中間体 4 1 ) を、 THF ( 1 1 3 m L 、 0 . 0 5 g / m L 、 8 6 . 5 m m o l ) 中の R i e k e ( 登録商標 ) 亜鉛の懸濁液に 5 分かけて添加し、 1 0 m L の THF を使用して、反応混合物中への移動容器内の残留物を洗浄した。混合物を 6 5 で 3 時間攪拌した。この時間の後、懸濁液を冷却させ、その後、D A B S O ( 1 1 . 3 g 、 4 7 . 2 m m o l ) を添加し、混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。この時間の後、混合物を C e l i t e ( 登録商標 ) で濾過し、フィルターケーキを THF で洗浄した。濾液及び洗浄を合わせ、次いで濃縮して、粗亜鉛スルフィネートをベージュ色の泡として得た。

40

【 0 3 0 5 】

N - クロロスクシンイミド ( 7 . 4 g 、 5 6 m m o l ) を、 D C M ( 2 8 0 m L ) 中の上記粗亜鉛スルフィネート ( 2 9 . 9 g 、 7 4 % w / w 、 5 5 . 7 m m o l ) の懸濁液に添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。この時間の後、C e l i t e ( 登録商標 ) を添加し、混合物を濾過した。フィルターケーキを D C M で洗浄し、次いで濾液及び洗浄を合わせ、濃縮した。濃縮物を THF ( 1 1 5 m L ) で希釈し、溶液を 0 ~ 5 に冷却した。次いで、t e r t - ブチルアミン ( 2 3 m L 、 2 2 0 m m o l ) を一度に添加し、得られた混合物を攪拌し、 1 8 時間かけて室温まで温めた。この時間の後、混合物を水及び E t O A c で希釈した。層を混合してから分離し、水層を E t O A c で 3 回抽出した。有機層を合わせ、生理食塩水で洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、次いで濃縮した。次いで濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 2 0 6 0 % / E t O A c /

50

ヘキサン)で精製して表題化合物を無色の固体として得た。

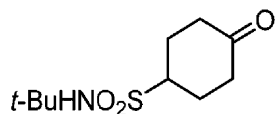
【0306】

中間体43

N-(tert-ブチル)-4-オキシシクロヘキサン-1-スルホンアミド

【0307】

【化120】



10

【0308】

N-(tert-ブチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-スルホンアミド(8.2g、30mmol、中間体42)をAcOH、1,4-ジオキサン、及び水(175mL、2:2:1v/v/v)の混合物に溶解し、溶液を105で18時間維持した。この時間の後、溶液を冷却し、次いで濃縮してオフホワイト色の固体を得た。この固体を高温トルエン/ヘプタン溶液から結晶化させて、無色の固体として表題の化合物を得た。

【0309】

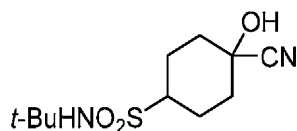
中間体44

N-(tert-ブチル)-4-シアノ-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-スルホンアミド

20

【0310】

【化121】



【0311】

トリメチルシリルシアニド(0.77mL、6.1mmol)をN-(tert-ブチル)-4-オキシシクロヘキサン-1-スルホンアミド(1.1g、4.7mmol、中間体43)及びヨウ化亜鉛(30mg、0.094mmol)のDCM(9.5mL)中の混合物に添加し、混合物を室温で72時間撹拌した。この時間の後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で希釈し、濾過した。濾液の層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。濃縮物をDCM(9mL)に溶解し、次いでトリメチルシリルシアニド(0.77mL、6.1mmol)及びヨウ化亜鉛(30mg、0.094mmol)を添加し、混合物を室温で20時間撹拌した。次いで混合物をヘキサンで希釈し、濾過し、濃縮して、表題化合物を黄褐色固体として得た。

30

【0312】

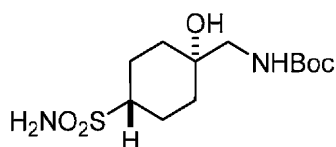
中間体45

tert-ブチル(((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-スルファモイルシクロヘキシル)メチル)カルバメート

40

【0313】

【化122】



【0314】

N-(tert-ブチル)-4-シアノ-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-スルホ

50

ンアミド (1.28 g、3.85 mmol、中間体 44) を THF (12.3 mL、1.0 M、12.3 mmol) 中の LAH の 0 ~ 5 溶液に少しずつ添加し、得られた溶液を 3 時間かけて室温まで加温した。次いで、溶液を 0 ~ 5 まで冷却した後、水 (0.50 mL)、15% NaOH 水溶液 (0.50 mL)、及びより多くの水 (1.5 mL) を連続的に添加した。次いで、混合物を 15 分かけて室温まで加温した後、無水 MgSO<sub>4</sub> を加え、混合物を Celite (登録商標) で濾過した。フィルターケーキを THF で洗浄し、濾液及び洗浄を合わせ、濃縮した。次いで、濃縮物を 6 mL の TFA で希釈し、溶液を室温で 15 時間維持した。この時間の後、溶液を濃縮し、次いで THF (12 mL) 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 mL) で希釈した。ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.83 mL、3.9 mmol) を添加し、混合物を室温で 40 時間撹拌した。この時間の後、混合物を EtOAc 及び水で希釈し、層を分離し、水層を EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、次いで濃縮して、粗生成物をジアステレオマーの混合物として得た。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィ (80 ~ 100% EtOAc / ヘキサン) により精製して、無色のフィルムとして、最初に溶出するジアステレオマー中に濃縮された画分を得た。この残留物を CHCl<sub>3</sub> で希釈し、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。この時間の後、懸濁液が形成された。混合物を濾過し、フィルターケーキを冷 CHCl<sub>3</sub> で洗浄し、次いで吸引により乾燥させて、無色の固体として表題の化合物を得た。

10

【0315】

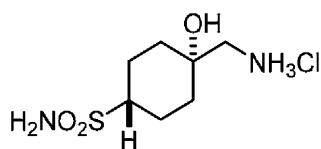
中間体 46

20

(1s, 4s) - 4 - (アミノメチル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - スルホンアミド塩酸塩

【0316】

【化123】



【0317】

tert-ブチル((1s, 4s)-1-ヒドロキシ-4-スルファモイルシクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体 45)を、tert-ブチル((1s\*, 4s\*)-1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに使用して、中間体 35 の合成について、記載したように、表題化合物を調製した。

30

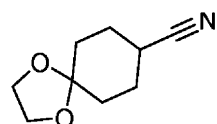
【0318】

中間体 47

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル

【0319】

【化124】



40

【0320】

t-BuOH 及び DME (2.0 L、1:1 v/v) 中 t-BuOK (147 g、1.31 mol) の溶液を、DME (2.0 L) 中の 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (100 g、640 mmol) 及び TosMIC (131 g、672 mmol) の 0 ~ 5 溶液に滴下し、得られた混合物を 0 ~ 5 で 1 時間撹拌した後、12 時間かけて室温まで温めた。この時間の後、混合物を水に注ぎ、次いで MTBE で 3 回抽出した。有機層を生理食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過して、次いで濃

50

縮し、表題化合物を得、それを更に精製せずに次の工程に用いた。

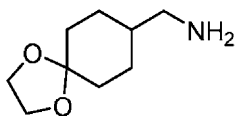
【0321】

中間体48

(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)メタンアミン

【0322】

【化125】



10

【0323】

1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボニトリル(130g、0.777mol、中間体47)のTHF(500mL)溶液を、LAH(44.3g、1.17mol)のTHF(2.0L)中の0~5の懸濁液に滴下し、得られた混合物を65で12時間撹拌した。この時間の後、混合物を室温まで冷却し、更に12時間撹拌した。次いで、混合物を0~5に冷却した後、水(45mL)及び15%NaOH水溶液(135mL)を連続的に滴下した。得られた混合物を、1時間かけて撹拌しながら室温まで温め、無水MgSO<sub>4</sub>を添加し、懸濁液を更なる1時間、室温で撹拌した。その後、混合物をCelite(登録商標)のパッドで濾過し、パッドEtOAcで洗浄した。濾液及び洗浄を合わせ、濃縮し、次いで蒸留により精製し、表題化合物を無色油状物として得た。

20

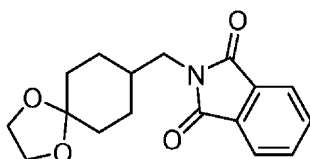
【0324】

中間体49

2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン

【0325】

【化126】



30

【0326】

イソベンゾフラン-1,3-ジオン(64.2g、433mmol)、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルメタンアミン(90.0g、433mmol、中間体48)、TEA(52.6g、0.519mol)、及び4モレキュラーシーブ(90g)のトルエンとDMF(990mL、10:1v/v)中の混合物を110で12時間撹拌した。この時間の後、懸濁液を室温まで冷却し、次いで、Celite(登録商標)パッドで濾過した。パッドをEtOAcで洗浄し、濾液及び洗浄を組み合わせ、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(10~50%EtOAc/石油エーテル)により精製し、無色の固体として表題の化合物を得た。

40

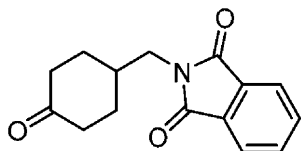
【0327】

中間体50

2-(4-オキソシクロヘキシル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン

【0328】

## 【化127】



## 【0329】

水(11.0 mL、611 mmol)を、ギ酸(900 mL)中の2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン(122 g、405 mmol、中間体49)の溶液に添加し、得られた溶液を室温で16時間維持した。この時間の後、溶液を濃縮し、次いでEtOAcで希釈した。得られた溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で2回洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、無色の固体として表題の化合物を得た。

10

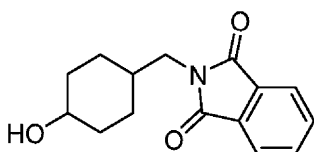
## 【0330】

中間体51

2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン

## 【0331】

## 【化128】



20

## 【0332】

シアノ水素化ホウ素ナトリウム(48.5 g、772 mmol)を、2-(4-オキソシクロヘキシル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン(100 g、389 mmol、中間体50)のAcOH(1.0 L)溶液に少しずつ添加し、得られた混合物を室温で16時間撹拌した。この時間の後、混合物を濃縮し、濃縮物をEtOAcに溶解した。得られた溶液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で2回洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題化合物を無色の固体として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

30

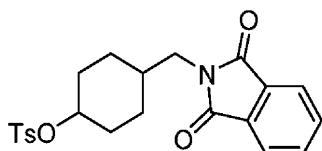
## 【0333】

中間体52

4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)シクロヘキシル4-メチルベンゼンスルホネート

## 【0334】

## 【化129】



40

## 【0335】

4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(199 g、1.04 mol)を、2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル)イソインドリン-1,3-ジオン(135 g、0.521 mol、中間体51)、及びピリジン(165 g、2.08 mol)のCHCl<sub>3</sub>(800 mL)中の0~5の溶液に加え、得られた混合物を、撹拌しながら12時間かけて室温に温めた。この時間の後、混合物を濃縮し、濃縮物を2NのHCl水溶液で洗浄したEtOAcに溶解し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(5.25% EtOAc / 石油エーテル)に

50

より精製し、無色の固体として表題化合物を得た。

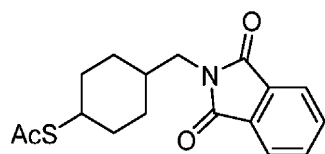
【0336】

中間体53

S - ( 4 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキシル ) エタンチオエート

【0337】

【化130】



10

【0338】

エチルキサントゲン酸カリウム ( 27.6 g、242 mmol ) を、DMF ( 600 mL ) 中 4 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキシル 4 - メチルベンゼンスルホネート ( 40.0 g、96.7 mmol、中間体52 ) 溶液に添加し、得られた混合物を 75 で 12 時間攪拌した。この時間の後、混合物を室温まで冷却し、次いで濃縮した。濃縮物を EtOAc で溶解し、食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー ( 5 25 % EtOAc / 石油エーテル ) により精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

20

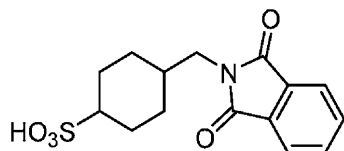
【0339】

中間体54

4 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキサン - 1 - スルホン酸

【0340】

【化131】



30

【0341】

水 ( 20 mL、30 ~ 34 % w / w、19 mmol ) 中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液をギ酸 ( 200 mL ) に 0 ~ 5 で添加し、溶液を 0 ~ 5 で 1 h 維持した。次いで、S - ( 4 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキシル ) エタンチオエート ( 10.0 g、31.5 mmol、中間体53 ) のギ酸及び DCM ( 100 mL、1 : 1 v / v ) 溶液を添加し、混合物を攪拌しながら 12 時間かけて室温まで加温した。この時間の後、混合物を 0 ~ 5 に冷却した後、固体 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> を添加した。得られた混合物を濾過し、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー ( 5 25 % MeOH / DCM ) により精製して、無色の固体として表題の化合物を得た。

40

【0342】

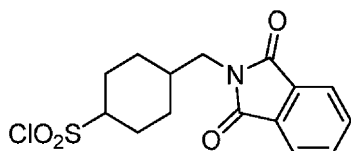
中間体55

4 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキサン - 1 - スルホニルクロリド

【0343】



## 【化 1 3 2】



## 【0 3 4 4】

塩化チオニル (44.2 g、371 mmol) 及び DMF (1.0 mL、13 mmol) を、CHCl<sub>3</sub> (300 mL) 中の 4 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキサン - 1 - スルホン酸 (24.0 g、74.2 mmol、中間体 54) の溶液に添加し、得られた混合物を 75 で 12 時間攪拌した。この時間の後、混合物を室温まで冷却し、次いで濃縮した。濃縮物を、トルエン及び濃縮で連続希釈する 2 サイクルを行い、無色の固体として表題の化合物を得た。

10

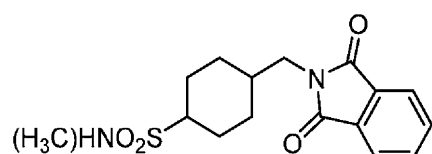
## 【0 3 4 5】

中間体 56

4 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) - N - メチルシクロヘキサン - 1 - スルホンアミド

## 【0 3 4 6】

## 【化 1 3 3】



20

## 【0 3 4 7】

メチルアミン (205 mL、THF 中 2.0 M、410 mmol) を、4 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) シクロヘキサン - 1 - スルホニルクロリド (11 g、32 mmol、中間体 55) 及び 4 モレキュラーシーブ (70 g) の THF (300 mL) の中の 0 ~ 5 の混合物に加え、得られた混合物を攪拌しながら 48 時間かけて室温まで加温した。この時間の後、混合物を Celite (登録商標) で濾過し、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (3 : 25 % MeOH / DCM) により精製した。生成物を分取 HPLC (Phenomenex Synergi Max - RP、20 : 60 % MeCN / H<sub>2</sub>O、10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) により再精製し、表題化合物を無色の固体として得た。

30

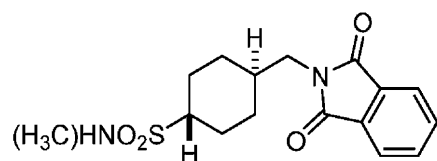
## 【0 3 4 8】

中間体 57

(1r, 4r) - 4 - ( ( 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ) メチル ) - N - メチルシクロヘキサン - 1 - スルホンアミド

## 【0 3 4 9】

## 【化 1 3 4】



40

## 【0 3 5 0】

中間体 56 を SFC (Chiralpak IA、70 % CO<sub>2</sub>、30 % MeOH) により精製し、無色の固体として表題化合物を得た。

## 【0 3 5 1】

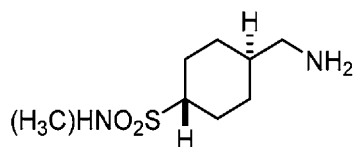
中間体 58

50

(1r, 4r) - 4 - (アミノメチル) - N - メチルシクロヘキサン - 1 - スルホンアミド

【0352】

【化135】



【0353】

(1r, 4r) - 4 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル) - N - メチルシクロヘキサン - 1 - スルホンアミド (200 mg、0.595 mmol、中間体57) 及びヒドラジン水和物 (0.089 mL、65% w/w、1.2 mmol) を EtOH (4.8 mL) 中で混合し、得られた濃い混合物を 80 で 14 時間攪拌した。この時間の後、高温混合物を濾過し、フィルターケーキを沸騰 EtOH で洗浄した。濾液及び洗浄を合わせ、冷却し、再濾過した。フィルターケーキを EtOH で洗浄し、濾液及び洗浄を組み合わせ、次いで濃縮して、無色の固体として表題の化合物を得た。

10

【0354】

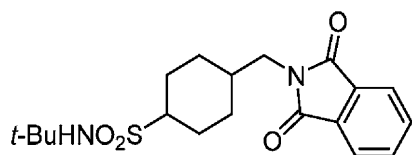
中間体59

N - (tert - ブチル) - 4 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル)シクロヘキサン - 1 - スルホンアミド

20

【0355】

【化136】



【0356】

メタンアミンの代わりに適切な (tert - ブチルアミン) を用いて、中間体56の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

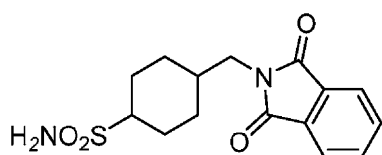
【0357】

中間体60

4 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル)シクロヘキサン - 1 - スルホンアミド

【0358】

【化137】



40

【0359】

トリフルオロ酢酸 (10 mL、130 mmol) を、N - (tert - ブチル) - 4 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル)シクロヘキサン - 1 - スルホンアミド (2.0 g、5.3 mmol、中間体59) の DCM (10 mL) 中の 0 ~ 5 溶液に滴下し、得られた混合物を 0 ~ 5 で 12 時間攪拌した後、濃縮した。濃縮物を分取 HPLC (Phenomenex Synergi Max - RP、12.52% MeCN/H<sub>2</sub>O、10 mM の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) により精製し、表題化合物を無色の固体として得た。

【0360】

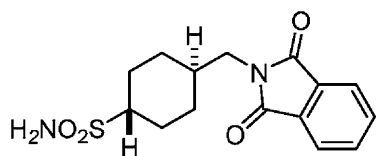
50

## 中間体 6 1

(1r, 4r) - 4 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル)シクロヘキサン - 1 - スルホンアミド

【0361】

【化138】



10

【0362】

中間体 6 0 を SFC (Chiralcel OJ - H、80% の CO<sub>2</sub>、20% の MeOH) により精製し、無色の固体として表題化合物を得た。

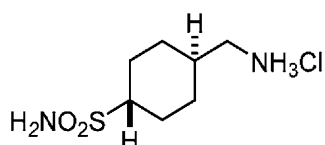
【0363】

## 中間体 6 2

(1r, 4r) - 4 - (アミノメチル)シクロヘキサン - 1 - スルホンアミド塩酸塩

【0364】

【化139】



20

【0365】

(1r, 4r) - 4 - ((1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)メチル)シクロヘキサン - 1 - スルホンアミド (1.1 g、3.4 mmol、中間体 6 1) を EtOH (20 mL) に懸濁し、ヒドラジン水和物 (0.51 mL、65% w/w、6.9 mmol) を添加し、得られた混合物を 80 で 16 時間攪拌した。この時間の後、濃い懸濁液を室温まで冷却し、次いで濃縮して無色の固体を得た。この固体を THF (20 mL) に懸濁し、Boc<sub>2</sub>O (3.7 mL、17 mmol) 及び十分な水に固体を溶解させ、混合物を室温で一晩攪拌した。次に、この混合物を濃縮して、無色の固体を得た。この固体をアセトン (15 mL) で希釈し、混合し、次いで濾過した。フィルターケーキを廃棄した。濾液を十分なヘキサンで希釈して沈殿物の形成を促進し、得られた懸濁液を 10 分間攪拌した後、濾過した。フィルターケーキをヘキサンで洗浄し、吸引により乾燥させて、無色固体として tert - ブチル ((1r, 4r) - 4 - スルファモイルシクロヘキシル)メチル)カルバメートを得た。この固体を DCM (10 mL) で希釈し、TFA (2.6 mL、34 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 2 時間維持した。この時間の後、溶液を濃縮して無色の固体を得た。この固体を MeOH に溶かし、HCl のジオキサン溶液 (0.77 mL、4.0 M、3.1 mmol) を添加し、次いで溶液を濃縮した。得られた固体残渣を EtOAc に懸濁し、固体を濾過により回収し、EtOAc で洗浄し、吸引により乾燥させて、無色の固体として表題の化合物を得た。

30

40

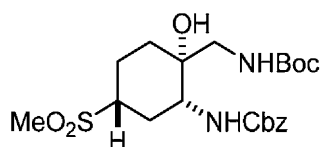
【0366】

## 中間体 6 3

tert - ブチル ((1RS, 2RS, 4RS) - 2 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0367】

## 【化140】



## 【0368】

t - B u O H ( 4 . 0 m L ) 中の t e r t - ブチルハイポクロナイト ( 7 5 0 m g 、 6 . 9 1 m m o l ) を、 N a O H 水溶液 ( 7 . 0 m L 、 1 . 0 M 、 7 . 0 m m o l ) 中のベンジルカルバメート ( 1 . 5 7 g 、 1 0 . 4 m m o l ) の急速攪拌懸濁液に滴加した。得られた溶液を室温で 2 . 5 時間維持した。この時間の後、二水和物オスミウム酸塩カリウム ( V I ) ( 6 4 m g 、 0 . 1 7 m m o l ) を添加し、得られた混合物を 1 5 分間攪拌し、この時点で混合物が均質となった。次いで、 t e r t - ブチル ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル ) メチル ) カルバメート ( 1 . 0 g 、 3 . 5 m m o l 、 中間体 1 7 ) 及び追加の t - B u O H ( 3 m L ) を加え、得られた懸濁液を室温で 1 . 5 時間攪拌した。この時間の後、反応混合物を E t O A c 及び水で希釈し、層を分離し、水層を E t O A c で 2 回抽出した。有機層を合わせ、 N a <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 6 0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製し、表題化合物を無色の固体として得た。

10

## 【0369】

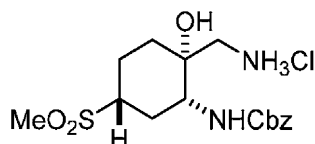
中間体 6 4

ベンジル ( ( 1 R S , 2 R S , 5 R S ) - 2 - ( アミノメチル ) - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) カルバメート塩酸塩

20

## 【0370】

## 【化141】



## 【0371】

t e r t - ブチル ( ( ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - シアノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) カルバメートの代わりに t e r t - ブチル ( ( ( 1 R S , 2 R S , 4 R S ) - 2 - ( ( ベンジルオキシ ) カルボニル ) アミノ ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) カルバメート ( 中間体 6 3 ) を使用して、中間体 3 5 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

## 【0372】

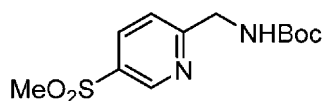
中間体 6 5

t e r t - ブチル ( ( 5 - ( メチルスルホニル ) ピリミジン - 2 - イル ) メチル ) カルバメート

40

## 【0373】

## 【化142】



## 【0374】

ジ - t e r t - ブチルジカーボネート ( 0 . 8 7 m L 、 4 . 1 m m o l ) を T H F 及び飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 2 m L 、 2 : 1 v / v ) 中の ( 5 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 2 - イル ) メタンアミン ( 7 4 0 m g 、 3 . 9 7 m m o l ) の混合物に添加し、混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。この時間の後、混合物を E t O A c で希釈し、層を分離し、水層を E t O A c で 2 回抽出した。有機層を合わせ、生理食塩水で洗浄し、無水 M

50

g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、次いで濃縮して黄色固体を得た。残余物をシリカゲルクロマトグラフィーで F C C ( P E / E t O A c / ヘキサン ) により精製し、無色の固体として表題化合物を得た。

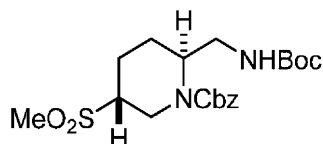
【 0 3 7 5 】

中間体 6 6

ベンジル ( 2 R S , 5 S R ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) メチル ) - 5 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 7 6 】

【 化 1 4 3 】



10

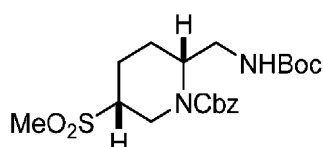
【 0 3 7 7 】

中間体 6 7

ベンジル ( 2 R S , 5 R S ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) メチル ) - 5 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 7 8 】

【 化 1 4 4 】



20

【 0 3 7 9 】

1, 4 - ジオキサン ( 0 . 5 0 m L , 4 . 0 M , 2 . 0 m m o l ) 中の H C l の溶液を、 t e r t - ブチル ( ( 5 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 2 - イル ) メチル ) カルバメート ( 5 7 0 m g , 1 . 9 9 m m o l , 中間体 6 5 ) の E t O H ( 2 0 m L ) 溶液に加え、水数滴を加えて塩混合物を均質にした。次いで、この溶液を、80 パールの水素下で 5 0 で加熱した 1 0 % の P t / C カートリッジを通して、連続サイクル 2 5 時間にわたって、H キューブのフロー反応器を用いて 1 m L / 分で流した。この時間の後、溶液を濃縮し、次いでトルエン及び 1 N の N a O H 水溶液 ( 2 0 m L , 1 : 1 v / v ) で希釈した。ベンジルククロホルメート ( 0 . 3 4 m L , 2 . 4 m m o l ) を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。この時間の後、反応混合物の層を分離し、水層を E t O A c で 2 回抽出した。有機層を混ぜて食塩水で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 7 0 - 8 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、両方とも無色フィルムとして一対のジアステレオマーを得た。

30

【 0 3 8 0 】

副生成物は、中間体 6 6 : <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 7 . 4 1 - 7 . 2 9 ( m , 5 H ) , 5 . 1 9 ( d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H ) , 5 . 1 1 ( d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 7 6 ( b r s , 1 H ) , 4 . 5 7 ( a p p a r d , J = 1 5 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 3 1 - 4 . 2 2 ( m , 1 H ) , 3 . 6 1 - 3 . 4 7 ( m , 2 H ) , 3 . 1 6 ( d t , J = 1 4 . 0 , 5 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 0 6 - 2 . 9 8 ( m , 1 H ) , 2 . 8 3 ( s , 3 H ) , 2 . 2 6 - 2 . 0 7 ( m , 3 H ) , 1 . 5 4 - 1 . 3 7 ( m , 1 0 H ) であった。

40

【 0 3 8 1 】

主ジアステレオマーは、中間体 6 7 : <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 7 . 4 0 - 7 . 2 9 ( m , 5 H ) , 5 . 2 0 - 5 . 0 1 ( m , 2 H ) , 4 . 8 4 - 4 . 3 0 ( m , 3 H ) , 3 . 4 4 ( b r s , 1 H ) , 3 . 3 0 - 3 . 0 8 ( m , 2 H ) , 3 . 0 5 - 2 . 7 8 ( m , 4 H ) , 2 . 2 0 - 2 . 0 8 ( m , 1 H ) , 2 . 0 0 - 1 . 6 1 ( m , 3 H ) , 1 . 5 4 - 1 . 3 2 ( m , 9 H ) であった。

50

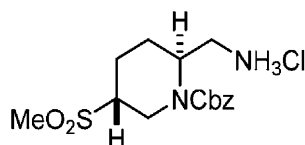
【0382】

中間体68

ベンジル(2RS, 5SR) - 2 - (アミノメチル) - 5 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートヒドロクロリド

【0383】

【化145】



10

【0384】

tert - ブチル( ( 1s\*, 4s\* ) - 1 - シアノ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりにベンジル(2RS, 5SR) - 2 - ( ( tert - ブトキシカルボニル)アミノ)メチル) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート(中間体66)を使用して、中間体35の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【0385】

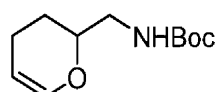
中間体69

tert - ブチル(3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)(メチル)カルバメート

20

【0386】

【化146】



【0387】

ジ - tert - ブチルジカーボネート(3.4 mL、16 mmol)を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10 mL)を添加する前に、THF(20 mL)中の(3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)メタンアミン(1.8 g、16 mmol)の溶液に添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この後、混合物をEtOAc及び水で希釈し、層を分離した後、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮させ、表題化合物を無色油状物として得た。

30

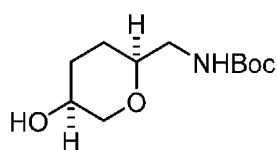
【0388】

中間体70

tert - ブチル( ( 2RS, 5RS ) - 5 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)メチル)カルバメート

【0389】

【化147】



40

【0390】

THF(6.0 mL)中のtert - ブチル(3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)メチル)カルバメート(3.10 g、14.5 mmol、中間体69)の溶液を、THF(30 mL、1.0 M、30 mmol)中のBH<sub>3</sub>・THFの0 ~ 5 溶液に添加した。得られた溶液を室温まで2時間かけて温めた。この時間の後、溶液を0 ~ 5 に冷却し、次いで、水(12 mL)、NaOH水溶液(5 mL、10 M、50 mmol)、及びH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(3.9 mL、50% w/w、68 mmol)をゆっくり順に加えた。得ら

50

れた混合物を 50 で 3 時間攪拌した後、飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液で 0 ~ 5 に希釈した。混合物を濃縮して THF の大部分を除去した。次いで、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  のさじを水性混合物に添加した後、EtOAc で 3 回抽出した。有機層を合わせ、生理食塩水で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過して、次いで濃縮し、無色油状物を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (50 : 100 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、両方とも無色フィルムとして一対のジアステレオマー ( $d_r = 3 : 1$ ) を得た。表題化合物は、2 番目に溶出した副ジアステレオマーであった。

【0391】

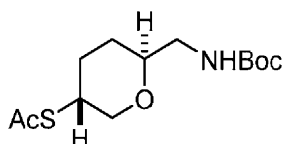
中間体 71

S - ((3RS, 6SR) - 6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル) エタンチオエート

10

【0392】

【化148】



【0393】

ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.48 mL、2.4 mmol) を、THF (6 mL) 中の  $\text{PPh}_3$  (621 mg、2.37 mmol) の 0 ~ 5 溶液に添加し、得られた溶液を 0 ~ 5 で 30 分間維持した。この時間の後、tert - ブチル ((2RS, 5RS) - 5 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メチル) カルバメート (274 mg、1.19 mmol、中間体 70) 及びチオ酢酸 (0.19 mL、2.7 mmol) の THF (3 mL) 溶液を滴下した。得られた混合物を 0 ~ 5 で 30 分間攪拌した後、2 時間かけて室温まで温めた。この時間の後、得られた溶液を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (0 : 60 % EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題化合物を淡黄色のフィルムとして得た。

20

【0394】

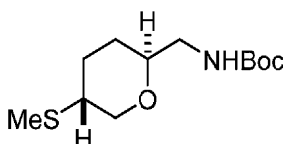
中間体 72

tert - ブチル ((2RS, 5SR) - 5 - (メチルチオ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メチル) カルバメート

30

【0395】

【化149】



【0396】

$\text{NaOH}$  水溶液 (0.4 mL、15 % w/w、1.8 mmol) を、0.4 mL の MeOH 中の S - ((3RS, 6SR) - 6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル) エタンチオエート (129 mg、0.446 mmol、中間体 71) の溶液に添加し、得られた溶液を 70 で 1 時間維持した。この時間の後、MeI (0.031 mL、0.49 mmol) を加え、得られた二相混合物を 70 で更に 1 時間攪拌した。この時間の後、混合物を冷却し、水で希釈し、次いで、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、表題化合物を褐色がかった黄色固体として得た。

40

【0397】

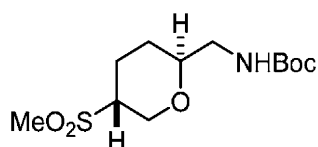
中間体 73

tert - ブチル ((2RS, 5SR) - 5 - (メチルスルホニル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) メチル) カルバメート

50

【0398】

【化150】



【0399】

M-クロロ過安息香酸(196mg、77%w/w、0.876mmol)を、DCM及びMeOH(1.8mL、5:1v/v)中のtert-ブチル((2RS,5SR)-5-(メチルチオ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)カルバメート(109mg、0.417mmol、中間体72)の0~5溶液に添加し、得られた混合物を2時間かけて室温まで加温した。この時間の後、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液を加えた。層を混合し、次いで分離し、水層をDCMで抽出し、次いでEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(50:100%EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物を淡黄色のフィルムとして得た。

10

【0400】

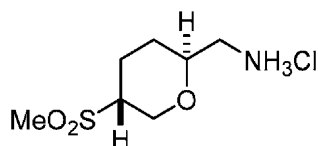
中間体74

((2RS,5SR)-5-(メチルスルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メタンアミン塩酸塩

20

【0401】

【化151】



【0402】

tert-ブチル((1s\*,4s\*)-1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりにtert-ブチル((2RS,5SR)-5-(メチルスルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)カルバメート(中間体73)を使用して、中間体35の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

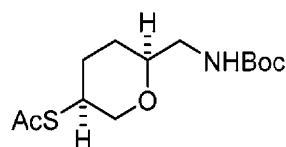
【0403】

中間体75

S-((3RS,6RS)-6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)エタンチオエート

【0404】

【化152】



40

【0405】

2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル(62mg、0.375mmol)を、tert-ブチル(3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)カルバメート(800mg、3.75mmol、中間体69)及びチオ酢酸(0.30mL、4.1mmol)の溶液に添加した。得られた溶液を室温で17時間維持した。この時間の後、混合物を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(0:40%EtOAc/ヘキサン)により精製して、無色油状物として表題化合物を得た。

【0406】

50

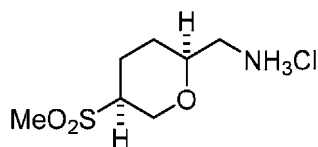


## 中間体 7 6

( ( 2 R S , 5 R S ) - 5 - ( メチルスルホニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) メタンアミン塩酸塩

【 0 4 0 7 】

【 化 1 5 3 】



【 0 4 0 8 】

S - ( ( 3 R S , 6 S R ) - 6 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) メチル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) エタンチオエート ( 中間体 7 5 ) を S - ( ( 3 R S , 6 S R ) - 6 - ( ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ) メチル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ) エタンチオエートを用いて、中間体 7 4 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

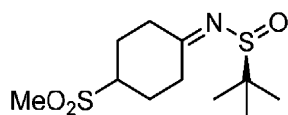
【 0 4 0 9 】

## 中間体 7 7

( S ) - 2 - メチル - N - ( 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシリデン ) プロパン - 2 - スルフィンアミド

【 0 4 1 0 】

【 化 1 5 4 】



【 0 4 1 1 】

チタンイソプロポキシド ( 7 . 0 m L 、 2 4 m m o l ) 及び次に ( S ) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド ( 1 . 4 5 g 、 1 2 . 0 m m o l ) を、4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オン ( 2 . 1 1 g 、 1 2 . 0 m m o l 、 中間体 5 ) の T H F ( 2 4 m L ) 中の溶液に添加し、得られた溶液を室温で 6 5 時間維持した。次いで、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液の等量を添加し、混合物を C e l i t e ( 登録商標 ) で濾過した。フィルターケーキを T H F で洗浄し、次いで濾液及び洗浄を合わせ、C e l i t e ( 登録商標 ) を通して再度濾過した。濾液層を分離し、水層を E t O A c で抽出した。有機層を合わせ、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、褐色の残差を得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで 2 回精製し ( 第 1 : 3 0 - 8 0 % アセトン / ヘキサン ; 第 2 : 1 0 0 % E t O A c ) 、無色の固体として表題の化合物を得た。

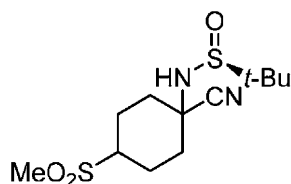
【 0 4 1 2 】

## 中間体 7 8

( S ) - N - ( 1 - シアノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【 0 4 1 3 】

【 化 1 5 5 】



【 0 4 1 4 】

E t <sub>2</sub> A l C N ( 6 . 7 m L 、 トルエン中 1 . 0 M 、 6 . 7 m m o l ) の溶液を、T H F ( 1 5 m L ) 中の ( S ) - 2 - メチル - N - ( 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル

10

20

30

40

50

リデン)プロパン-2-スルフィンアミド(930mg、3.33mmol、中間体77)の0~5 溶液に加えた。得られた溶液を0~5 で10分間維持した後、15時間かけて室温まで温めた。この時間の後、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、得られた混合物をEtOAcで希釈した。層を混ぜた後分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して、表題化合物を黄色の発泡体として得た(dr=3:1)。

【0415】

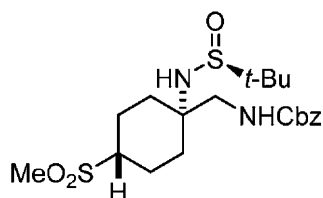
中間体79

ベンジル((1*S*\*, 4*R*\*)-1-((*S*)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

10

【0416】

【化156】



【0417】

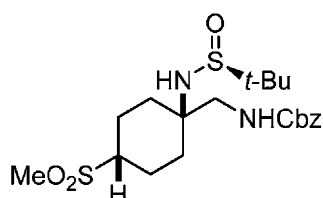
中間体80

ベンジル((1*R*\*, 4*S*\*)-1-((*S*)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

20

【0418】

【化157】



30

【0419】

AlH<sub>3</sub>(6.0mL、THF中1.0M、6.0mmol)の溶液を、固体(*S*)-N-(1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(737mg、2.41mmol、中間体78)を含有する0~5 反応器に添加した。得られた溶液を室温まで2時間かけて温めた。この時間の後、溶液をTHF(15mL)で希釈し、次に水(0.23mL)、15% NaOH水溶液(0.23mL)、及びより多くの水(0.75mL)を順次添加した。得られた混合物を20分間攪拌した後、Cellite(登録商標)を添加し、混合物を濾過し、次いで濃縮した。濃縮物をトルエンで希釈し、1.0NのNaOH水溶液(6mL、1:1v/v)で希釈し、次いでCbzCl(0.35mL、2.4mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この時間の後、EtOAc及び水を加え、層を混合し、次いで分離した。水層をEtOAcで抽出し、有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで濃縮して黄色のフィルムを得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(100%EtOAc)により精製して、両方とも無色フィルムとして一対のジアステレオマーを得た。最初に溶出するジアステレオマーは中間体79bであり、2番目に溶出するジアステレオマーは、中間体80であった。

40

【0420】

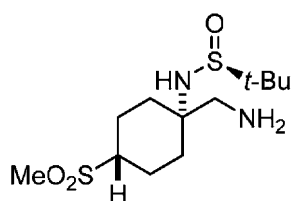
中間体81

(*S*)-N-((1*S*\*, 4*R*\*)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

50

【0421】

【化158】



【0422】

ベンジル((1*s*\*, 4*r*\*)-1-(*(S)*-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(105 mg、0.236 mmol、中間体79)及びPd/C(250 mg、0.12 mmol、10% Pd乾燥基準、50%水w/w、Degussa type E101 NE/W)を容器内で組み合わせ、容器を排気し、次いで窒素で3回埋めた。エタノール(2.6 mL)を添加し、次いで、混合物を水素雰囲気下で16時間攪拌した。この時間の後、混合物をCelite(登録商標)で濾過し、フィルターケーキをEtOH洗浄した。濾液及び洗浄を合わせ、次いで濃縮して、無色のフィルムとして表題化合物を得た。

10

【0423】

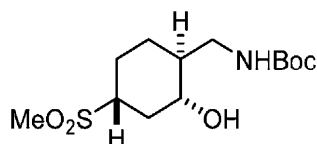
中間体82

tert-ブチル((1*RS*, 2*SR*, 4*SR*)-2-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

20

【0424】

【化159】



【0425】

THF(30 mL、1.0 M、30 mmol)中のBH<sub>3</sub>·THF溶液を、tert-ブチル(4-(メチルスルホニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル)メチル)カルバメート(2.9 g、10 mmol、中間体17)のTHF(30 mL)中の0~5溶液に添加し、得られた溶液を攪拌しながら16時間かけて室温まで加温した。この時間の後、得られた混合物を0~5に冷却し、その後、水滴でクエンチした。泡立ちが止まった時点で、10% NaOH水溶液(8.0 mL、22 mmol)、次いでH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(2.5 mL、50% w/w、43 mmol)を加え、混合物を室温で5時間攪拌した。この時間の後、混合物を食塩水で希釈し、層を混合し、次いで分離した。水層をEtOAcで2回抽出し、有機層を合わせて無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過、次いで濃縮して無色のガムを得た。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(75/100% EtOAc/ヘキサン)により精製して、無色の固体として、最初に溶出するジアステレオマーを得た。この固体を、沸騰しているi-PrOAc(12 mL)から結晶化することで更に精製して、無色の固体として表題の化合物を得た。

30

40

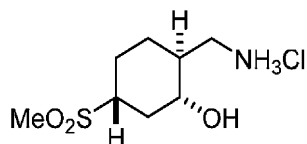
【0426】

中間体83

(1*RS*, 2*SR*, 5*RS*)-2-(アミノメチル)-5-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩

【0427】

【化160】



【0428】

tert-ブチル((1s\*, 4s\*)-1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりにtert-ブチル((1RS, 2SR, 4SR)-2-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体82)を使用して、中間体35の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

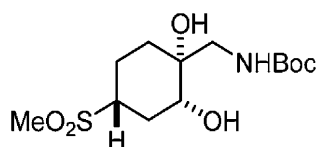
【0429】

中間体84

tert-ブチル((1RS, 2RS, 4RS)-1,2-ジヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0430】

【化161】



20

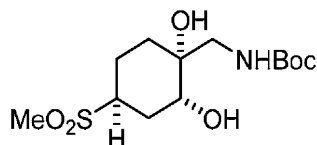
【0431】

中間体85

tert-ブチル((1RS, 2RS, 4SR)-1,2-ジヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【0432】

【化162】



30

【0433】

中間体18をシリカゲルクロマトグラフィー(80/100%EtOAc/ヘキサン)により精製し、対のジアステレオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは中間体84であり、2番目に溶出するエナンチオマーは、中間体85であった。

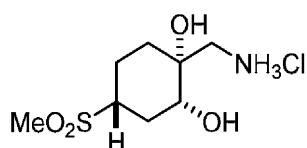
【0434】

中間体86

(1RS, 2RS, 4RS)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1,2-ジオール塩酸塩

【0435】

【化163】



【0436】

tert-ブチル((1s\*, 4s\*)-1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりにtert-ブチル((1RS, 2RS, 4RS)-1,2-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート(中間体84)を使用して、中間体35の合成について記載したように表題

50

化合物を調製した。

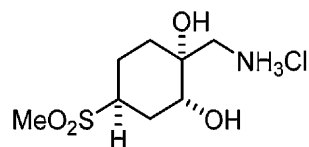
【0437】

中間体 87

(1RS, 2RS, 4SR) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩

【0438】

【化164】



10

【0439】

tert - ブチル ( ( 1s\* , 4s\* ) - 1 - シアノ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりに tert - ブチル ( ( 1RS , 2RS , 4SR ) - 1 , 2 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル)メチル)カルバメート (中間体 85) を使用して、中間体 35 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【0440】

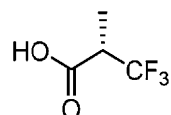
中間体 88

(S\*) - (+) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン酸

20

【0441】

【化165】



【0442】

2 - (トリフルオロメチル)アクリル酸 (60.0 g、0.429 mol)、ジシクロヘキシルアミン (77.6 g、0.428 mol)、及び (R) - RuCl [ (p - シメン (BINAP) ] Cl (3.96 g、4.26 mmol) の MeOH (1.2 L) 中の溶液を、35 ~ 40 で水素雰囲気下 (4 ~ 5 MPa) 下で 48 時間攪拌した。この時間の後、混合物を濾過し、次いで濾液を濃縮した。濃縮物を MTBE 及び EtOAc (600 mL、1 : 1 v/v) で希釈し、溶液を 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (300 mL x 3) で洗浄した。水相を合わせ、pH を HCl 水溶液で pH 2 ~ 4 に調整した。得られた混合物を濾過し、濾液を MTBE で抽出した。有機層を合わせ、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、次いで濃縮して黄色の液体 (82.6% ee) を得た。

30

【0443】

(S) - (+) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン (14.6 g、99.2 mmol) を、前の工程 (17.6 g、0.124 mol) の MTBE (210 mL) 中の (S\*) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン酸の 30 溶液に滴下し、次いで混合物を 20 に冷却し、16 時間攪拌した。この時間の後、懸濁液を濾過し、フィルターケーキを乾燥させて、(S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン (S\*) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン酸塩を無色の固体として得た (dr = 97.4 : 2.6)。

40

【0444】

前の工程の 5% 水性 KHSO<sub>4</sub> 溶液 (400 mL) を、(S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン (S\*) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン酸塩 (26.7 g、92.4 mmol) の MTBE (260 mL) 中の懸濁液に加え、固体が溶解するまで混合物を攪拌した。層を次いで分離し、水層を MTBE で 3 回抽出した。有機層を合わせ、5% KHSO<sub>4</sub> 水溶液で 2 回洗浄し、水で洗浄し、次いで濃縮し

50

て、表題化合物を黄色の液体として得た ( 95 . 0 % e e ) 。

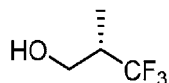
【 0 4 4 5 】

中間体 8 9

( S \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

【 0 4 4 6 】

【 化 1 6 6 】



【 0 4 4 7 】

リチウムアルミニウム水素化物 ( 15 . 0 g 、 0 . 369 mol ) を、 ( S \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン酸 ( 34 . 6 g 、 0 . 244 mol 、 中間体 88 ) の Et<sub>2</sub>O ( 350 mL ) 中の攪拌溶液に部分的に添加し、これを氷浴中で冷却し、内部温度を 15 未満に維持する速度で添加した。次いで、混合物を 20 に加温し、攪拌を 2 時間継続した。この時間の後、水 ( 25 mL ) を注意深く添加し、次いで、混合物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、次いで大気圧下で濃縮して、無色液体として表題化合物を得た ( 95 . 8 % e e ) 。

10

【 0 4 4 8 】

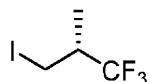
中間体 9 0

( R \* ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルプロパン

20

【 0 4 4 9 】

【 化 1 6 7 】



【 0 4 5 0 】

ヨウ素 ( 44 . 58 g 、 175 . 6 mmol ) を、 ( S \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オール ( 15 . 0 g 、 117 mmol 、 中間体 89 ) 、 PPh<sub>3</sub> ( 46 . 07 g 、 175 . 6 mmol ) 及びイミダゾール ( 11 . 96 g 、 175 . 7 mmol ) の NMP ( 75 mL ) 中の攪拌溶液に、 40 ~ 50 の内部温度を維持した速度で 5 つの部分に添加した。次いで、混合物を 55 - 60 に加温し、反応が完了するまで攪拌した。次いで、反応混合物を直接蒸留して、NMP 溶液として表題化合物を得た ( 50 . 5 % w / w 、 b p 50 - 65 、 1 - 2 mmHg ) 。

30

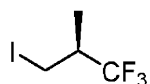
【 0 4 5 1 】

中間体 9 1

( S \* ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルプロパン

【 0 4 5 2 】

【 化 1 6 8 】



40

【 0 4 5 3 】

中間体 9 0 の合成について記載した通り、 ( S ) - RuCl [ ( p - シメン ( B I N A P ) ] Cl 及び ( S ) - ( - ) - フェニルエチルアミンを ( R ) - RuCl [ ( p - シメン ( B I N A P ) ] Cl 及び ( S ) - ( + ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - アミン各々の代わりに用いて、表題化合物を調製した。

【 0 4 5 4 】

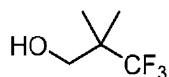
中間体 9 2

3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール

【 0 4 5 5 】

50

## 【化169】



## 【0456】

Et<sub>2</sub>O (340 mL) 中 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (340 g、2.18 mol) の Et<sub>2</sub>O (3.1 L) 中の - 15 ~ - 5 の LAH 懸濁液 (108 g、2.83 mol) に滴下し、混合物を 15 分間攪拌した。この時間の後、水 (108 mL)、15% NaOH 水溶液 (108 mL)、及びより多くの水 (324 mL) を、0 - 10 で内部温度を維持する速度で添加した。次いで、無水 MgSO<sub>4</sub> を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、フィルターケーキを Et<sub>2</sub>O で洗浄した。濾液及び洗浄を合わせ、次いで濃縮して、無色のフィルムとして薄紫の液体を得た。

10

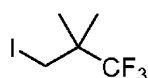
## 【0457】

中間体 93

1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2, 2 - ジメチルプロパン

## 【0458】

## 【化170】



20

## 【0459】

ヨウ素 (536 g、2.11 mol) を、内部温度を 45 ~ 50 に維持する速度で、PPh<sub>3</sub> (554 g、2.11 mol)、3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール (200 g、1.41 mol、中間体 92)、及びイミダゾール (144 g、2.11 mol) の NMP (1.0 L) 攪拌溶液に、5 つの部分に添加した。次いで、混合物を 95 - 100 に加温し、反応が完了するまで攪拌した。次いで、反応混合物を 50 - 65 に冷却し、蒸留により精製して、NMP (58% w/w、bp 50 - 65、1 - 2 mmHg) 溶液として表題化合物を得た。

30

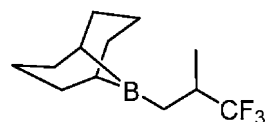
## 【0460】

中間体 94

9 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) - 9 - ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (THF 中 0.5 M)

## 【0461】

## 【化171】



40

## 【0462】

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパ - 1 - エン (6.5 g、59 mmol) を、THF 中 9 - BBN (100 mL、0.5 M、50 mmol) の溶液をゆっくりと添加する前に - 78 で圧力容器に凝縮された。次いで、容器を密封し、懸濁液を室温まで 2 時間かけて温めた。次いで、得られた溶液を 65 で 18 時間維持した後、室温まで冷却し、アルゴンでスパージし、次いで保管用シュレンクフラスコに移した。

## 【0463】

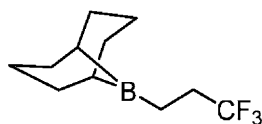
中間体 95

9 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 9 - ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (THF 中 0.5 M)

## 【0464】

50

## 【化 1 7 2】



## 【0 4 6 5】

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパ - 1 - エンの代わりに 3, 3, 3 - トリフルオロプロパ - 1 - エンを用いて、中間体 9 4 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

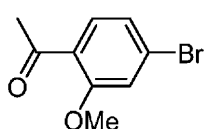
## 【0 4 6 6】

中間体 9 6

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) エタン - 1 - オン

## 【0 4 6 7】

## 【化 1 7 3】



## 【0 4 6 8】

ヨードメタン ( 1 5 0 m L、2 . 2 0 モル ) を、DMF ( 1 . 0 L ) 中 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシフェニル ) エタノン ( 3 1 8 g、1 . 4 8 m o l ) 及び  $K_2CO_3$  ( 4 0 7 g、2 . 9 5 m o l ) の混合物に滴下し、反応混合物を室温で 1 4 時間攪拌した。この時間の後、反応混合物を水で希釈し、得られた混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮させ、表題化合物を黄色固体 3 2 0 g 得た。この固体を石油エーテル及び EtOAc ( 5 0 0 m L、1 0 : 1 v / v ) 中に懸濁し、3 0 分間攪拌し、濾過し、次いで乾燥させて、無色の固体として表題の化合物を得た。

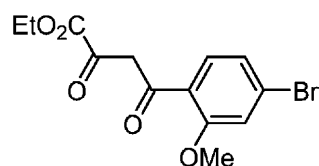
## 【0 4 6 9】

中間体 9 7 : 工程 a

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノエート

## 【0 4 7 0】

## 【化 1 7 4】



## 【0 4 7 1】

リチウムビス(トリメチルシリル)アミド ( 3 0 1 m L、THF 中 1 M、3 0 1 m m o l ) を、窒素下、無水 THF ( 1 L ) 中、1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) エタン - 1 - オン ( 6 0 . 0 g、2 6 2 m m o l、中間体 9 6 ) の - 7 8 溶液に滴下し、得られた混合物を - 7 8 で更に 3 0 分間攪拌した。次いで、シュウ酸ジエチル ( 3 8 . 2 g、2 6 2 m m o l ) の THF ( 2 0 0 m L ) 溶液を、得られた濃い懸濁液に滴下した。添加が完了した後、攪拌反応混合物を 1 8 時間かけて室温まで加温した。この時間の後、反応混合物を濃 HCl 水溶液及び氷水 ( 5 0 0 m L、1 : 1 0 v / v ) に注ぎ、得られた混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮させ、黄色固体を得た。

## 【0 4 7 2】

上記の手順は、更に 3 回実施した。各運転からの粗固体を合わせ、石油エーテル及び EtOAc ( 1 L、5 : 1 v / v ) 中に懸濁し、3 0 分間攪拌し、濾過し、次いで乾燥させ

10

20

30

40

50



て、黄色固体として表題化合物を得た。

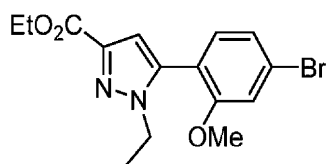
【0473】

中間体97：工程b

エチル5-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0474】

【化175】



10

【0475】

エチル4-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2,4-ジオキソブタノエート(120g、364mmol、中間体97工程a)及びエチルヒドラジン塩酸塩(34.9g、364mmol)のEtOH(800mL)中混合物を還流温度で3時間加熱した。この時間の後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー(5:1EtOAc/石油エーテル)により精製し、表題化合物を橙色固体として得た。

【0476】

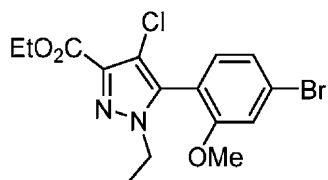
20

中間体97：工程c

エチル5-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0477】

【化176】



30

【0478】

N-クロロスクシンイミド(34.8g、260mmol)を、エチル5-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(92.0g、260mmol、中間体97工程b)及びTFA(20mL、260mmol)のMeCN(550mL)溶液に添加し、反応混合物を60℃で3時間撹拌した。次いで、NCS(3.48g、26.0mmol)の追加の部分を添加し、撹拌を1時間継続した。この時間の後、反応混合物を冷却し、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(5:1EtOAc/石油エーテル)により精製して、無色の固体として表題の化合物を得た。

【0479】

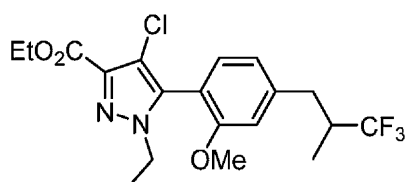
40

中間体98

エチル4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0480】

【化177】



50

## 【0481】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 510 mg、1.32 mmol、中間体 97 工程 c )、 $K_2CO_3$  ( 360 mg、2.63 mmol )、及び Pd ( dppf )  $Cl_2 \cdot DCM$  ( 53 mg、65 mmol ) を容器内で組み合わせ、容器を排気し、窒素で 3 回バックフィルした。次いで、9 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3.3.1 ] ノナン ( 3.2 mL、THF 中 0.5 M、1.6 mmol、中間体 94 ) 及び DMF ( 3.2 mL ) の溶液を加え、得られた混合物を 65 で 2 時間撹拌した。この時間の後、混合物を冷却させ、次いで、EtOAc 及び水で希釈した。層を分離し、有機層を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 10/40% EtOAc / ヘキサン ) により精製して、表題化合物を淡黄色の油状物として得た。

10

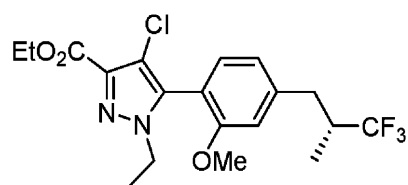
## 【0482】

中間体 99

エチル ( R\* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0483】

【化 178】



20

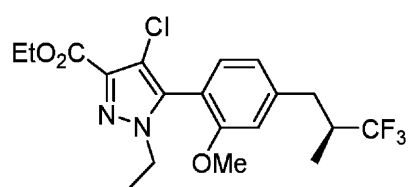
## 【0484】

中間体 100

エチル ( S\* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0485】

【化 179】



30

## 【0486】

中間体 98 を、キラル固定相 ( Chiralpak AD-H、98.24%  $CO_2$ 、1.76% *i*-PrOH ) を使用して SFC によって精製して、一対のエナンチオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは中間体 99 であり、2 番目に溶出するエナンチオマーは、中間体 100 であった。

40

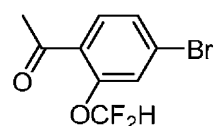
## 【0487】

中間体 101

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) エタン - 1 - オン

## 【0488】

【化 180】



50

## 【0489】

MeCN (3.0 L) 中の 1-(4-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)エタノン (152 g、0.707 mol) の溶液を、水 (3.0 L) 中の KOH (793 g、14.1 mol) の攪拌した -10 溶液に滴下した。次いで、混合物を -30 に冷却した後、ジエチル(ジフルオロメチル)ホスホン酸塩 (377 g、1.41 mol) を一度に添加し、得られた混合物を -30 で 20 分間攪拌した。次いで、混合物を 10 まで温め、1 時間攪拌した。この時間の後、反応混合物を MTBE で 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。濃縮物を n-ヘプタン中でスラリー化し、次いで濾過した。フィルターケーキを n-ヘプタンですすぎ、次に乾燥させて、表題化合物を無色の固体として得た。

10

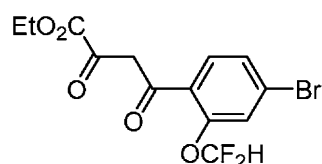
## 【0490】

中間体 102 : 工程 a

エチル 4-(4-ブromo-2-ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,4-ジオキソプロタノエート

## 【0491】

## 【化181】



20

## 【0492】

THF (484 mL、1.0 M、484 mmol) 中の LiHMDS 溶液を THF (1100 mL) で希釈し、-60 に冷却した。次いで、THF (550 mL) 中の 1-(4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-オン (110 g、0.415 mol、中間体 101) を、-60 で内部温度を維持する速度で滴加した。次に、この混合物を -70 ~ -78 に加熱し、1 時間攪拌した。この時間の後、THF (110 mL) 中のジエチルオキサレート (71 g、490 mmol) の溶液を添加し、反応混合物を 30 分かけて攪拌しながら 10 に加温した。次いで、反応混合物を飽和 NF<sub>4</sub>Cl 水溶液及び EtOAc で希釈した。層を混合し、その後分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた 1 N HCl 水溶液で洗浄し、濾過し、次いで濃縮した。濃縮物を、15 で 0.5 時間、n-ヘプタン/EtOAc (6:1 v/v) でスラリー化した。この時間の後、混合物を濾過し、フィルターケーキを n-ヘプタン/EtOAc (6:1 v/v) で洗浄し、次いで乾燥させて表題化合物を得た。

30

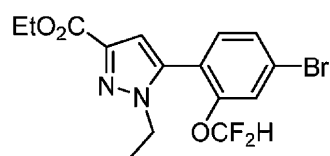
## 【0493】

中間体 102 : 工程 b

エチル 5-(4-ブromo-2-ジフルオロメトキシ)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【0494】

## 【化182】



40

## 【0495】

濃 HCl 水溶液 (1.1 mL、37% w/w、13 mmol) を、エチル 4-(4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2,4-ジオキソプロタノエート (50 g、140 mmol、中間体 102、工程 a) 及びヒドラジンシュウ酸エチル (22.6 g

50

、151 mmol)のEtOH(500 mL)溶液に添加し、反応混合物を60 で2時間攪拌した。この時間の後、混合物を濃縮し、次にDCM及び水で希釈した。層を混合し、その後分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を、次いで無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。濃縮物を同様の方法で調製した別のバッチを組み合わせ、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/DCM、100:1 v/v)により精製し、表題化合物を得た。

【0496】

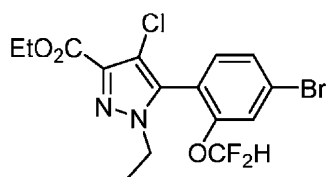
中間体102:工程c

エチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

10

【0497】

【化183】



【0498】

塩化スルフリル(40.4 g、299 mmol)を、DCM(1.1 L)中のエチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(106 g、0.272 mol、中間体102、工程b)の攪拌させた0 溶液に添加し、次いで、混合物を16時間かけて20 に温めた。この時間の後、混合物を濃縮し、次いでEtOAc及び10%のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で希釈した。層を混合し、その後分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、次いで濃縮して、表題の化合物を得た。

20

【0499】

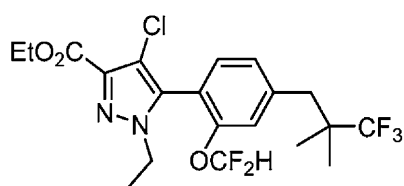
中間体103

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロプロポ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

30

【0500】

【化184】



【0501】

1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2,2-ジメチルプロパン(0.14 mL、1.71 g/mL、0.94 mmol、中間体93)を、THF(1.2 mL、0.05 g/mL、0.89 mmol)中のRieke(登録商標)亜鉛の懸濁液に添加し、得られた懸濁液を65 で1時間攪拌した。エチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(250 mg、0.590 mmol、中間体102、工程c)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(7 mg、0.03 mmol)、及びX-Phos(28 mg、0.059 mmol)を別個の容器内で組み合わせ、容器を排気し、窒素で3回バックフィルした。有機亜鉛懸濁液を、カニューレ移動を介して臭化アリールを含有する容器に添加し、得られた懸濁液を65 で30分間攪拌した。この時間の後、混合物を冷却し、次いで飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液及びEtOAcで希釈した。水を加え、層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過して次いで濃縮した。残渣をシ

40

50

リカゲルクロマトグラフィー（10 30 % EtOAc / ヘキサン）により精製して、表題化合物を淡黄色のフィルムとして得た。

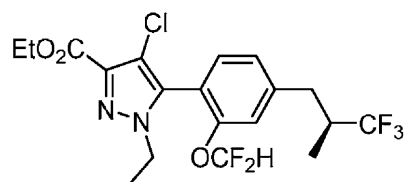
【0502】

中間体104

エチル（S\*）-4-クロロ-5-（2-（ジフルオロメトキシ）-4-（3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル）フェニル）-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0503】

【化185】



10

【0504】

THF（39 mL、0.05 g/mL、30 mmol）中のRieke（登録商標）亜鉛の懸濁液を（R\*）-1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2-メチルプロパン（12.8 g、NMP中50.5% w/w、27.1 mmol、中間体90）に添加し、得られた混合物を60-65 で1時間撹拌した。この時間の後、混合物を室温まで冷却した後、LiBr（3.02 g、34.8 mmol）、PEPPSI-IPR（0.37 g、5.5 mmol）、及びエチル5-（4-プロモ-2-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（4.60 g、0.109 mol、中間体102、工程c）を加えた。得られた混合物を25-30 で16時間撹拌した。この時間の後、混合物を5%クエン酸水溶液に注いだ。得られた混合物をMTBEで希釈した後、濾過した。フィルターケーキをMTBEで洗浄した。組み合わせた濾液の層と洗浄を混ぜて、次いで分離し、水層をMTBEで抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、次いで濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィー（15 30 % / EtOAc / ヘキサン）で精製して表題化合物を淡黄色の固体として得た。

20

【0505】

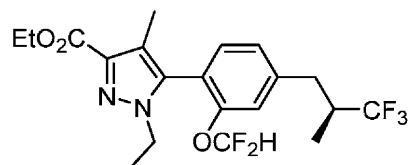
中間体105

エチル（S\*）-5-（2-（ジフルオロメトキシ）-4-（3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル）フェニル）-1-エチル-4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

30

【0506】

【化186】



40

【0507】

エチル（S\*）-4-クロロ-5-（2-（ジフルオロメトキシ）-4-（3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル）フェニル）-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（732 mg、1.60 mmol、中間体104）、RuPhos G1プレ触媒（65 mg、0.079 mmol）、RuPhos（37 mg、0.079 mmol）、及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（872 mg、6.31 mmol）を容器内で混合し、容器を排気し、窒素で3回バックフィルした。1,4-ジオキサン（9 mL）及び次いで2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボラン（0.44 mL、3.2 mmol）を添加し、混合物を100 で14時間撹拌した。この時間の後、混合物を冷却させ、次いでEtOAc及び水で希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出

50

した。合わせた有機層を、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（15 30% EtOAc / ヘキサン）により精製して、表題化合物を無色の油状物として得た。

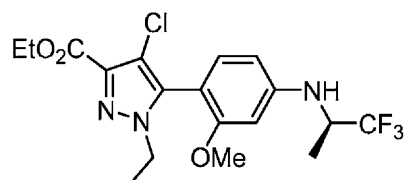
【0508】

中間体106

エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0509】

【化187】



10

【0510】

エチル5-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.69g、4.36mmol、中間体97、工程c)、RuPhos G1プレ触媒(178mg、0.218mmol)、RuPhos(102mg、0.218mmol)、及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.26g、13.0mmol)を容器内で組み合わせ、容器を排気し、窒素で3回バックフィルした。(R)次いで、-1,1,1-トリフルオロ-2-プロピルアミン(0.62mL、17mmol)及び1,4-ジオキサン(8.8mL)を加え、混合物を110で1時間撹拌した。この時間の後、反応混合物を室温まで冷却させ、次いでEtOAc及び水で希釈した。層を混ぜた後分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（15 50% EtOAc / ヘキサン）により精製して、表題化合物を無色のフォームとして得た。

20

【0511】

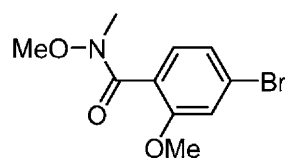
中間体107

4-ブロモ-N,2-ジメトキシ-N-メチルベンズアミド

30

【0512】

【化188】



【0513】

N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(13.9g、72.7mmol)、次いでTEA(12.2g、121mmol)を、DCM(300mL)中4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸(14.0g、60.6mmol)及びN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(6.5g、67mmol)の0溶液に添加した。得られた混合物を室温で14時間撹拌した。この時間の後、反応混合物を水で洗浄し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液、食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮して表題化合物を黄色油状物として得た。

40

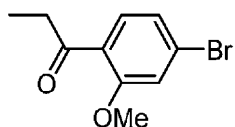
【0514】

中間体108

1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン

【0515】

## 【化 1 8 9】



## 【0 5 1 6】

Et<sub>2</sub>O中のエチルマグネシウムクロリド(3.3 mL、3.0 M、1.0 mmol)を、THF(20 mL)中の4-ブロモ-N,2-ジメトキシ-N-メチルベンズアミド(1.37 g、5.00 mmol、中間体107)の0 溶液に添加し、反応混合物を撹拌しながら3時間かけて室温まで加温した。この後、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を添加し、次いで混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、表題化合物を褐色がかった黄色油状物として得た。

10

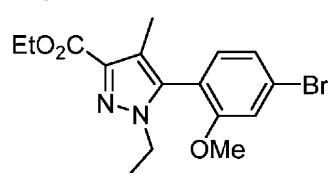
## 【0 5 1 7】

中間体109

エチル5-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【0 5 1 8】

## 【化 1 9 0】



20

## 【0 5 1 9】

1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)エタン-1-オンの代わりに工程aの1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)プロパン-1-オン(中間体108)を用いて、工程bの中間体97の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0 5 2 0】

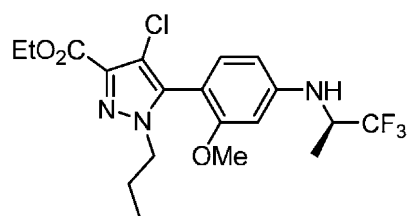
中間体110

エチル(R\*)-4-クロロ-5-(2-メトキシ-4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

30

## 【0 5 2 1】

## 【化 1 9 1】



40

## 【0 5 2 2】

エチルヒドラジン塩酸塩の代わりにプロピルヒドラジン塩酸塩を用いて、中間体106の合成について記載したように表題化合物を調製した。

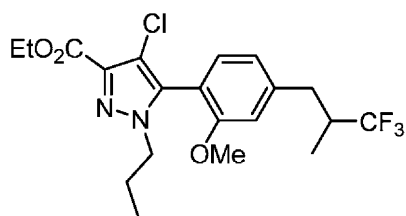
## 【0 5 2 3】

中間体111

エチル4-クロロ-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【0 5 2 4】

## 【化192】



## 【0525】

エチルヒドラジン塩酸塩の代わりにプロピルヒドラジン塩酸塩を用いて、中間体98の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

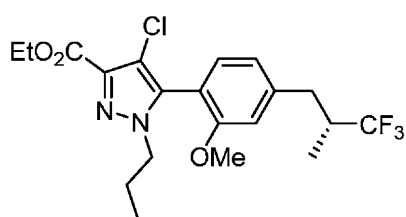
## 【0526】

中間体112

エチル(R\*)-4-クロロ-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【0527】

## 【化193】



20

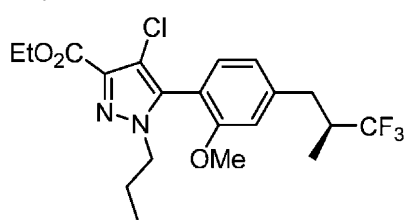
## 【0528】

中間体113

エチル(S\*)-4-クロロ-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【0529】

## 【化194】



30

## 【0530】

中間体111を、キラル固定相(Chiralpak AD-H、98.5% CO<sub>2</sub>、1.5% i-PrOH、0.3% i-PrNH<sub>2</sub>)を使用してSFCによって精製して、一对のエナンチオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは、

40

中間体112、及び2番目に溶出するエナンチオマーは、中間体113であった。

## 【0531】

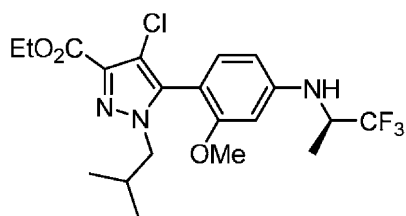
中間体114

エチル(R\*)-4-クロロ-1-イソブチル-5-(2-メトキシ-4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【0532】



## 【化 1 9 5】



## 【0 5 3 3】

エチルヒドラジン塩酸塩の代わりにイソブチルヒドラジン塩酸塩を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

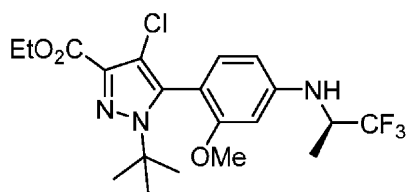
## 【0 5 3 4】

中間体 1 1 5

エチル ( R ) - 1 - ( tert - ブチル ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 5 3 5】

## 【化 1 9 6】



20

## 【0 5 3 6】

エチルヒドラジン塩酸塩の代わりに tert - ブチルヒドラジン塩酸塩を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0 5 3 7】

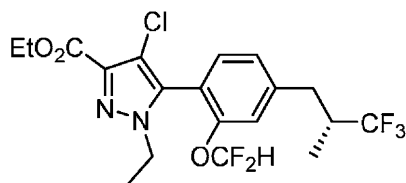
中間体 1 1 6

エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

30

## 【0 5 3 8】

## 【化 1 9 7】



## 【0 5 3 9】

( S \* ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルプロパン ( 0 . 6 7 g 、 2 . 8 m m o l 、 中間体 9 1 ) を、 T H F ( 3 . 7 m L 、 0 . 0 5 g / m L 、 2 . 8 m m o l ) 中の R i e k e ( 登録商標 ) 亜鉛の懸濁液に添加し、得られた懸濁液を 6 0 で 2 時間攪拌した。エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 1 . 0 0 g 、 2 . 3 6 m m o l 、 中間体 1 0 2 、 工程 c ) 及び P d ( t - B u <sub>3</sub> P ) <sub>2</sub> ( 6 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) を別個の容器内で組み合わせ、容器を排気し、窒素で 3 回バックフィルした。次いで、有機亜鉛懸濁液を、カニューレ移動によって臭化アリールを含有する容器に添加し、得られた懸濁液を 6 5 で 3 0 分間攪拌した後、室温に冷却した。次いで、混合物を E t O A c 及び飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液で希釈し、 C e l i t e ( 登録商標 ) のパッドで濾過した。パッドを E t O A c 及び水で洗浄し、合わせた濾液及び洗浄の層を分離した。水

40

50

層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（15/30% EtOAc/ヘキサン）により精製して、表題化合物を無色の油状物として得た。

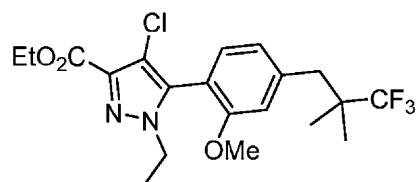
【0540】

中間体117

エチル4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0541】

【化198】



10

【0542】

エチル5-(4-プロモ-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体97、工程c)、-1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2,2-ジメチルプロパン(中間体93)をエチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート及び(S\*)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2-メチルプロパンの代わりに用いて、中間体116の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

20

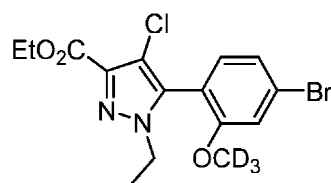
【0543】

中間体118

エチル5-(4-プロモ-2-(メトキシ-d<sub>3</sub>)フェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0544】

【化199】



30

【0545】

ヨードメタンの代わりにヨードメタンd<sub>3</sub>を使用して、中間体97、ステップcの合成について、記載したように、表題化合物を調製した。

【0546】

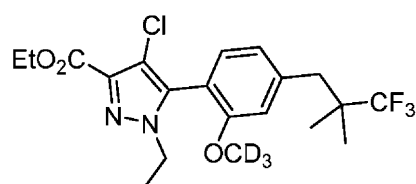
中間体119

エチル4-クロロ-1-エチル-5-(2-(メトキシ-d<sub>3</sub>)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

40

【0547】

【化200】



【0548】

エチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-クロロ-1-

50

エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりにエチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - ( メトキシ - d<sub>3</sub> ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 1 8 ) を用いて、中間体 1 1 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

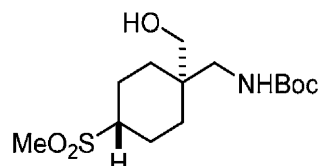
【 0 5 4 9 】

中間体 1 2 0

tert - ブチル ( ( ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - ヒドロキシメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) カルバメート

【 0 5 5 0 】

【 化 2 0 1 】



10

【 0 5 5 1 】

水素化ホウ素ナトリウムを、0 の MeOH ( 4 . 5 mL ) 中の tert - ブチル ( ( ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - ホルミル - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) カルバメート ( 2 2 0 mg 、 0 . 6 9 mmol 、 中間体 3 3 ) の攪拌溶液に添加した。30 分後、混合物を冷浴から取り出し、室温に加温した。1 時間の後、メタノールを添加し、次いで混合物を濃縮した。残留物を THF で希釈し、THF 洗浄しながらシリカゲルで濾過した。濾液及び洗浄を合わせ、濃縮して、表題化合物を得た。

20

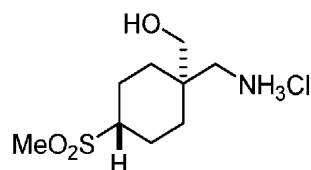
【 0 5 5 2 】

中間体 1 2 1

( ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタノール塩酸塩

【 0 5 5 3 】

【 化 2 0 2 】



30

【 0 5 5 4 】

tert - ブチル ( ( ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) カルバメート ( 1 9 7 mg 、 0 . 6 1 3 mmol 、 中間体 1 2 0 ) 、 TFA ( 0 . 5 6 mL 、 7 . 3 mmol ) 、 4 M HCl のジオキサン ( 0 . 1 8 mL 、 0 . 7 2 mmol ) 及び DCM ( 3 mL ) 中の溶液を含有する混合物を、室温で攪拌した。10 時間の後、混合物を濃縮した。ヘプタンを残渣に加え、混合物を濃縮して、表題化合物を油として得た。

40

【 0 5 5 5 】

( ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタノール ( 遊離塩基 ) の合成のための代替手順 :

THF ( 2 . 8 mL 、 1 . 0 M 、 2 . 8 mmol ) 中の LAH の溶液を、0 の THF ( 0 . 9 mL ) 中のメチル ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - シアノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ( 2 0 5 mg 、 0 . 8 3 6 mmol 、 中間体 3 0 ) の攪拌懸濁液に添加した。次いで混合物を室温まで加温した。1 時間の後、混合物を 0 に冷却し、水 ( 0 . 1 mL ) 、 1 5 % NaOH 水溶液 ( 0 . 1 mL ) 、 次いでより多くの水 ( 0 . 3 mL ) を順次添加した。スラリーを 1 5 分間攪拌した後、Celite ( 登録商標 ) を添加した。10 分後、混合物を濾過し、次いで濃縮して、対応する遊離塩基

50

として表題の化合物を得た。

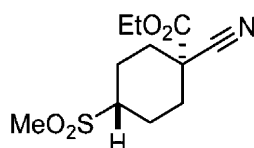
【0556】

中間体122

エチル(1s\*, 4s\*)-1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【0557】

【化203】



10

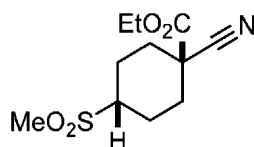
【0558】

中間体123

エチル(1r\*, 4r\*)-1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【0559】

【化204】



20

【0560】

DMF(25mL)中の1,5-ジブromo-3-(メチルスルホニル)ペンタン(10g、32mmol、中間体28)、酢酸エチル(4.5g、40mmol)、及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(26.5g、81.3mmol)を含有する混合物を、室温で撹拌した。24時間混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタンを濃縮物に添加し、混合物を粉碎し、濾過し、次いで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0-80%EtOAc/石油エーテル)による精製により、表題化合物、中間体122及び中間体123を無色の固体として得た。

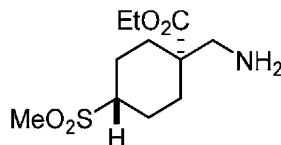
【0561】

中間体124

エチル(1s\*, 4s\*)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

【0562】

【化205】



30

【0563】

エタノール(50mL)中のエチル(1s\*, 4s\*)-1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(900mg、中間体122)及びRaney(登録商標)-ニッケル(200mg)の混合物を、水素ガス雰囲気下で還流させた。24時間後、混合物を室温に冷却し、濾過し、次に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM/メタノール)による精製により、表題化合物を黄色のゴムとして得た。

40

【0564】

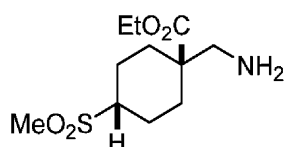
中間体125

エチル(1r\*, 4r\*)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート

50

【0565】

【化206】



【0566】

エチル(1s\*, 4s\*)-1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(中間体123)を用いて、中間体124について記載したように表題化合物を調製した。

10

【0567】

中間体126

4,4,4-トリフルオロ-2,2-ジメチルブタン-1-オール

【0568】

【化207】



【0569】

エーテル(29 mL、1.0 M、29 mmol)中のLAHの溶液を、エチル4,4,4-トリフルオロ-2,2-ジメチルブタノエート(2.78 g、14.0 mmol)のエーテル(50 mL)中の攪拌している溶液に0 で滴下した。混合物を室温に2時間加温し、次いで0 に冷却した。水(1.1 mL)、15重量%のNaOH水溶液(1.1 mL)、及び水(3 mL)を順に滴下した。得られた懸濁液を室温で30分間攪拌した。無水MgSO<sub>4</sub>を加え、混合物をCelite(登録商標)で濾過し、濾液を濃縮し(20 mmHg、室温)、表題化合物を無色液体として得た。

20

【0570】

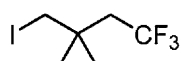
中間体127

1,1,1-トリフルオロ-4-ヨード-3,3-ジメチルブタン

【0571】

30

【化208】



【0572】

4,4,4-トリフルオロ-2,2-ジメチルブタン-1-オール(1.43 g、9.16 mmol、中間体126)、ヨウ化メチル(1.1 mL、18 mmol)、及びトリフェニルホスファイト(2.9 mL、11 mmol)を含有する混合物を、密封容器内で80 に加温した。50時間の後、容器を室温まで冷却させた後、溶液をペンタンで希釈し、次いで混合物を1 M NaOH水溶液で洗浄した。有機層を、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し濃縮した(200 mmHg、室温)。濃縮物を真空下(50 で300 mmHg、次いで95 で20 mmHg)下で蒸留することによって更に精製し、表題化合物を無色液体として得た。

40

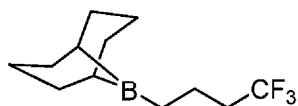
【0573】

中間体128

9-(4,4,4-トリフルオロブチル)-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(THF中0.5 M)

【0574】

## 【化209】



## 【0575】

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパ - 1 - エンの代わりに 4, 4, 4 - トリフルオロブタ - 1 - エンを用いて、中間体 94 について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0576】

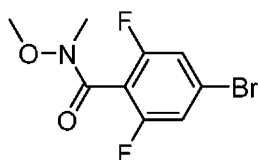
中間体 129 : 工程 a

4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド

10

## 【0577】

## 【化210】



## 【0578】

4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロ安息香酸 (5.0 g、21 mmol)、HATU (9.63 g、25.3 mmol) N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.06 g、21.1 mmol)、及び DIPEA (5.45 g、42.2 mmol) の DMF (30 mL) 中混合物を室温で 16 時間撹拌した。この時間の後、飽和 NH<sub>4</sub> 水溶液を加え、得られた混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (石油エーテル : EtOAc = 2 : 1)、表題化合物を無色のガムとして得た。

20

## 【0579】

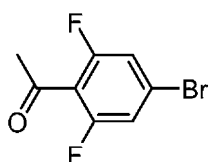
中間体 129 : 工程 b

1 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オン

## 【0580】

30

## 【化211】



## 【0581】

THF (50 mL) 中の 4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロ - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド (5.0 g、18 mmol、中間体 129 工程 a) の撹拌 0 溶液に、メチルマグネシウムブロミドのエーテル (12 mL、3.0 M、36 mmol) 溶液を滴下した。反応混合物を室温まで加温し、18 時間撹拌した。この時間の後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を添加した。層を分離し、水層を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 10 : 1) によって精製し、表題化合物を無色のガムとして得た。

40

## 【0582】

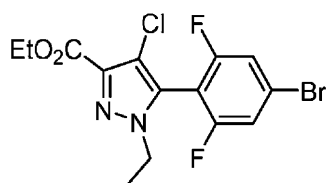
中間体 130

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0583】

50

## 【化 2 1 2】



## 【0 5 8 4】

1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エタン - 1 - オンの代わりに工程 a の 1 - (4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) エタン - 1 - オン (中間体 1 2 9、工程 b) を用いて、また工程 b で添加剤として酢酸を使用して、中間体 9 7 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

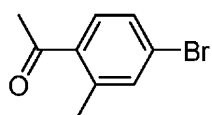
## 【0 5 8 5】

中間体 1 3 1

1 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) エタン - 1 - オン

## 【0 5 8 6】

## 【化 2 1 3】



20

## 【0 5 8 7】

工程 a で 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ安息香酸の代わりに 4 - ブロモ - 2 - メチル安息香酸を用いて、中間体 1 2 9 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

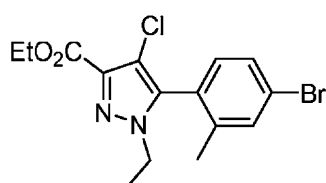
## 【0 5 8 8】

中間体 1 3 2

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 5 8 9】

## 【化 2 1 4】



30

## 【0 5 9 0】

工程 a で 1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エタン - 1 - オンの代わりに 1 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) エタン - 1 - オン (中間体 1 3 1) を用い、工程 b において溶媒としてエタノールの代わりに酢酸を使用して、中間体 9 7 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0 5 9 1】

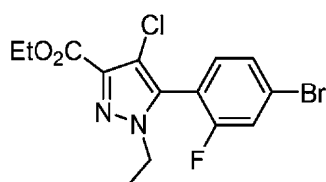
中間体 1 3 3

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

40

## 【0 5 9 2】

## 【化 2 1 5】



50

## 【0593】

1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エタン - 1 - オンの代わりに工程 a の 1 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オンを用いて、また工程 b で添加剤として酢酸を使用して、中間体 97 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

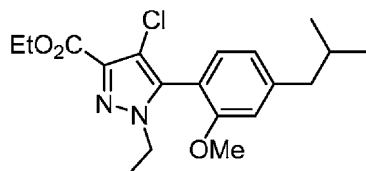
## 【0594】

中間体 134

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (4 - イソブチル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0595】

## 【化216】



10

## 【0596】

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (700 mg、1.80 mmol、中間体 97、工程 c)、イソブチルボロン酸 (385 mg、3.78 mmol)、 $K_2CO_3$  (859 mg、6.22 mmol)、及び  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$  (155 mg、0.19 mmol) を含有するトルエン (6 mL) 中の混合物を、密閉管内で 100 に加温した。1 時間の後、混合物を室温まで冷却し、EtOAc を添加し、混合物を Celite (登録商標) のプラグで濾過した。濾液を Celite (登録商標) 上に吸収し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc) により精製し、表題化合物を無色油状物として得た。

20

## 【0597】

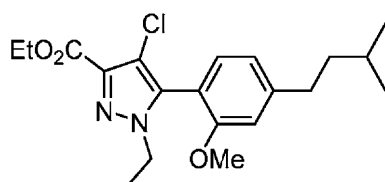
中間体 135

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (4 - イソペンチル - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

30

## 【0598】

## 【化217】



## 【0599】

イソブチルボロン酸の代わりに 3 - メチル - 1 - ブチルボロン酸を使用して、中間体 134 に記載の通りに表題化合物を調製した。

40

## 【0600】

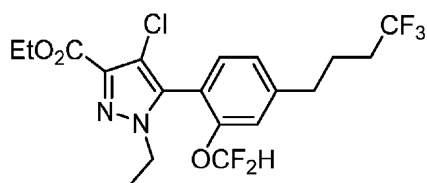
中間体 136

エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4,4,4 - トリフルオロブチル) フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0601】



## 【化 2 1 8】



## 【0602】

5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 中間体 1 0 2 、ステップ c ) を、また ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンの代わりに 9 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ( 中間体 1 2 8 ) を使用して、中間体 9 8 の合成について説明したように、表題化合物を調製した。

10

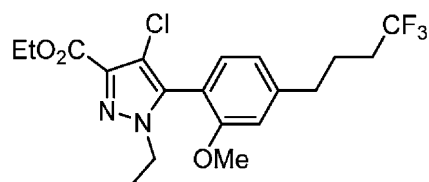
## 【0603】

中間体 1 3 7

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0604】

## 【化 2 1 9】



20

## 【0605】

( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3 , 3 , 1 ] ノナンの代わりに 9 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ( 中間体 1 2 8 ) を用いて、中間体 9 8 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

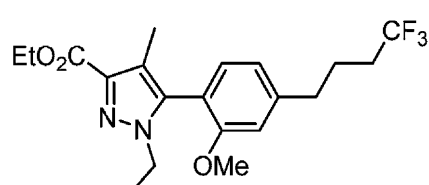
## 【0606】

中間体 1 3 8

エチル 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0607】

## 【化 2 2 0】



40

## 【0608】

1 , 4 - ジオキサンを、窒素を 2 0 分間バブリングすることによって脱気した。マイクロ波管に、RuPhos G1 ( 3 1 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l ) 、 RuPhos ( 1 9 m g 、 0 . 0 4 1 m m o l ) 、 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 4 0 2 m g 、 2 . 9 1 m m o l ) を充填し、ヘッドスペースを窒素ガスでパージした。次いで、エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 0 . 3 0 0 g 、 0 . 7 1 6 m m o l 、 中間体 1 3 7 ) 及びトリメチルボロキシン ( 0 . 2 0 m L 、 1 . 4 m m o l ) の脱気 1 , 4 - ジオキサン ( 4 m L ) 溶液を添加した。管を封止し、金属加熱ブロック内で 1 1 0 に加温した。1 時

50

間の後、混合物を室温まで冷却した後、半飽和NaCl水溶液とEtOAc及びヘキサン溶液（6：1 v/v）との間で分画した。各層を分離した。水層を、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した後、Celite（登録商標）に吸収した。シリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）による精製により、表題化合物を油として得た。

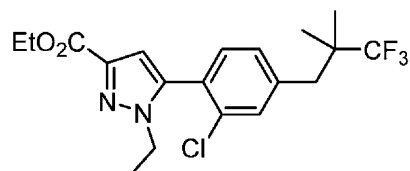
【0609】

中間体139

エチル5-(2-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0610】

【化221】



【0611】

1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2,2-ジメチルプロパン（0.3 mL、2 mmol、中間体93）を、Rieke（登録商標）亜鉛のTHF（2.5 mL、0.05 g/mL、1.9 mmol）中の攪拌懸濁液に室温で滴下した。懸濁液を60 に加温した。30分後、混合物を室温まで冷却した後、エチル5-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（0.5 g、1.3 mmol、中間体162、工程b）、Pd(OAc)<sub>2</sub>（17 mg、0.076 mmol）及びXPhos（60 mg、0.13 mmol）の混合物に添加した。得られた混合物を60 で攪拌した。1時間後、得られた溶液を室温に冷却し、次いでEtOAcで希釈した。混合物をCelite（登録商標）を通して濾過した。濾液をCelite（登録商標）上に吸収し、シリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）により精製し、表題化合物を得た。

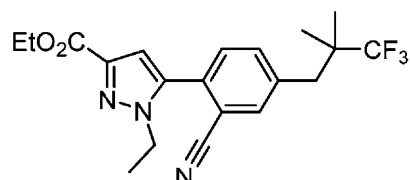
【0612】

中間体140

エチル5-(2-シアノ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0613】

【化222】



【0614】

DMAを、窒素を10分間バブリングすることによって脱気した。ガラス管に、エチル5-(2-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（300 mg、0.7 mmol、中間体139）、Zn(CN)<sub>2</sub>（195 mg、1.66 mmol）、XPhos（115 mg、0.241 mmol）、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>（140 mg、0.15 mmol）、Znダスト（5 mg、0.08 mmol）及び窒素ガスでバージしたヘッドスペースを充填した。脱気したDMA（12 mL）を加え、管に蓋をした。混合物を110 に加温した。12時間の後、混合物を室温まで冷ました後、Celite（登録商標）のプラグで濾過した。濾液を、水とEtOAcで分画した。各層を分離した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濾液をCelite（登録商標）上に蒸発させた。シリ

10

20

30

40

50

カゲルクロマトグラフィー（EtOAc / ヘキサン）による精製により、淡黄色油状物として表題化合物を得た。

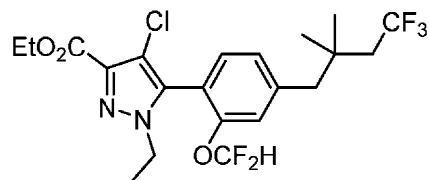
【0615】

中間体 141

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【0616】

【化223】



10

【0617】

1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2, 2 - ジメチルプロパンの代わりに 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - ヨード - 3, 3 - ジメチルブタン（中間体 127）を用いて、中間体 103 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

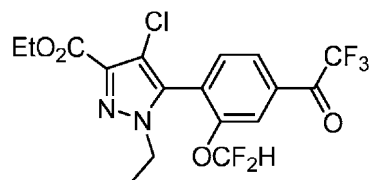
【0618】

中間体 142

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【0619】

【化224】



20

【0620】

4, 4, 4 - トリフルオロブタナルの代わりにエチル - 2, 2, 2 - トリフルオロアセテートを用いて、中間体 255 の合成について、記載したように表題化合物を調製した。

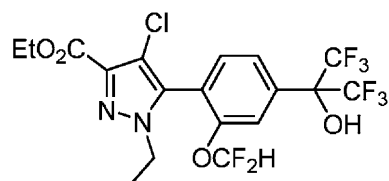
【0621】

中間体 143

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【0622】

【化225】



40

【0623】

TBAF（0.725 mL、THF 中 1.0 M、0.725 mmol）の溶液を、エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロアセチル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート（218 mg、0.475 mmol、中間体 142）及びトリメチル（トリフルオロメチル）シラン（0.35 mL、2.4 mmol）の THF（3 mL）中の攪拌している混合物に、 - 3

50

0 で滴下した。混合物をゆっくりと室温まで15分かけて温め、次いで半飽和NaCl水溶液及びEtOAcを添加した。各層を分離した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、Celite（登録商標）で吸収した。シリカゲルクロマトグラフィーを介して精製して表題化合物を得た。

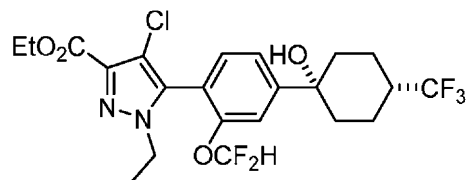
【0624】

中間体144

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1*s*\*, 4*s*\*)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0625】

【化226】



10

【0626】

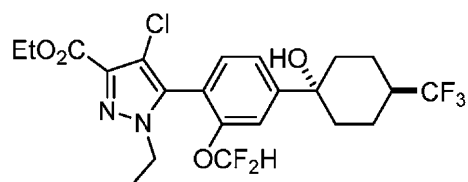
中間体145

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-((1*r*\*, 4*r*\*)-1-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート

20

【0627】

【化227】



【0628】

4,4,4-トリフルオロブタナルの代わりに4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサノンを用いて、中間体255の合成について記載したような分離異性体として表題化合物を調製した。ジアステレオマーをシリカゲルクロマトグラフィーにより分離した。異性体の相対的立体化学は確立されなかった。

30

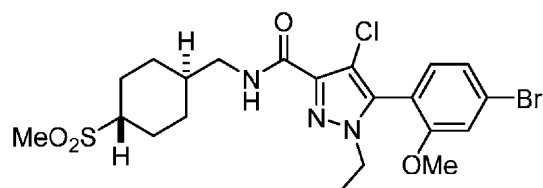
【0629】

中間体146

5-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-N-((1*r*, 4*r*)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0630】

【化228】



40

【0631】

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル5-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-4-クロ

50

ロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 97、工程 c) を、またアミド結合形成工程において溶媒として MeCN の代わりに DCM を用いて、表題化合物を実施例 2 の合成について記載したように調製した。

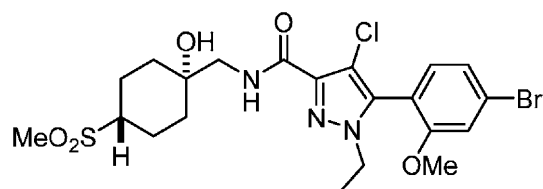
【0632】

中間体 147

5 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【0633】

【化229】



10

【0634】

実施例 2 の合成について記載した通り、エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 97、工程 c)、及び (1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を、エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに用いて、表題化合物を調製した。アミド結合形成工程において溶媒として MeCN の代わりにジクロロメタンを使用した。

20

【0635】

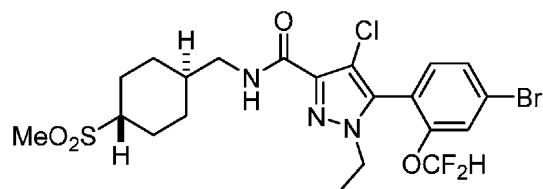
中間体 148

5 - (4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

30

【0636】

【化230】



40

【0637】

エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 103) を、またアミド結合形成工程において溶媒として MeCN の代わりに DCM を用いて、表題化合物を実施例 2 の合成について記載したように調製した。

【0638】

中間体 149

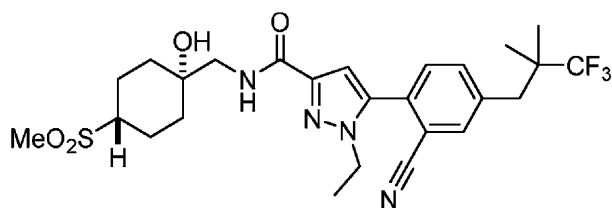
5 - (2 - シアノ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホ

50

ニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【0639】

【化231】



【0640】

実施例2の合成について記載した通り、エチル5-(2-シアノ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(中間体140)及び(1s,4s)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体9)を、エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート及び((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに用いて、表題化合物を調製した。アミド結合形成工程において溶媒としてMeCNの代わりにジクロロメタンを使用した。

10

【0641】

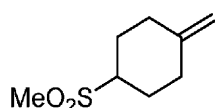
中間体150:工程a

1-エチレン-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1

20

【0642】

【化232】



【0643】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド(40.1g、112mmol)及びKOt-Bu(12.6g、112mmol)のTHF(548mL)溶液を室温で1時間攪拌した。4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オン(9.88g、56.1mmol、中間体5)のTHF(50mL)溶液を反応物に添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチし、DCMを加え、層を分離した。水層をDCMで抽出した。合わせた有機層を、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(25-75%EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物を得た。

30

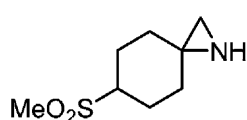
【0644】

中間体150:工程b

6-(メチルスルホニル)-1-アザスピロ[2.5]オクタン

【0645】

【化233】



【0646】

1-メチレン-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン(3.52g、19.0mmol、中間体150、工程a)、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(4.54g、22.8mmol)、及びRh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub>(147mg、0.193mmol)の2,2,2-トリフルオロエタノール(95mL)混合物を室温でアルゴン

50

雰囲気下で3時間撹拌した。反応混合物を $\text{CHCl}_3$ で希釈し、次いで15重量%の $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を加えた。層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0.5%  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ )により精製して、表題化合物を得た。

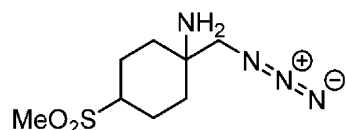
【0647】

中間体150：工程c

1-(アジドメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-アミン

【0648】

【化234】



10

【0649】

6-(メチルスルホニル)-1-アザスピロ[2.5]オクタン(0.941g、4.97mmol、中間体150、工程b)を $\text{MeCN}$ (50mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下で氷浴で冷却した。(1s)-(+)-10-カンファースルホン酸(1.39g、5.96mmol)を溶液に添加し、反応物を35分間撹拌した。この時間の後、アジ化ナトリウム(0.983g、15.1mmol)を添加し、反応混合物を50℃に5時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却させ、 $\text{DCM}$ 及び水で希釈した。飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を添加して、水層のpHを9に調整した。層を分離し、水層を $\text{DCM}$ で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過して、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(2.10%  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ )により精製して、表題化合物を得た。

20

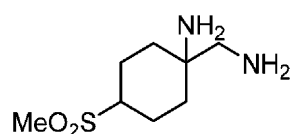
【0650】

中間体150：工程d

1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-アミン

【0651】

【化235】



30

【0652】

1-(アジドメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-アミン(650mg、2.8mmol、中間体150、工程c)及びトリフェニルホスフィン(2.208g、8.419mmol)の $\text{THF}$ (2.8mL)中の溶液を室温で3時間撹拌した。水(3.5mL)を添加し、得られた懸濁液を50℃で一晩撹拌した。反応混合物を窒素流下で濃縮し、 $\text{EtOAc}$ 及び水に溶解した。層を分離し、有機層を水で2回抽出した。合わせた水層を $\text{EtOAc}$ で洗浄した後、水層を凍結乾燥して、橙色固体として表題の化合物を得た。

40

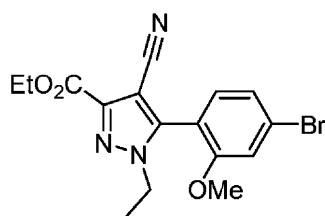
【0653】

中間体151

エチル5-(4-プロモ-2-メトキシフェニル)-4-シアノ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0654】

## 【化 2 3 6】



## 【0 6 5 5】

TMPMgCl・LiCl (6.5 mL、THF/トルエン中1.0 M、6.5 mmol)の溶液を、エチル5-(4-プロモ-2-メトキシフェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.50 g、4.25 mmol、中間体97、工程b)のTHF(14 mL)中の溶液に添加し、氷浴で冷却した。得られた溶液を6時間攪拌した後、p-トルエンスルホニルシアニド(1.16 g、6.39 mmol)を添加し、攪拌溶液を一晩室温に温めた。反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液及びEtOAcで希釈した。層を分離し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物を無色の油状物として得た。

10

## 【0 6 5 6】

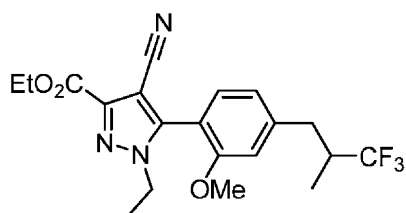
中間体 1 5 2

エチル4-シアノ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

20

## 【0 6 5 7】

## 【化 2 3 7】



## 【0 6 5 8】

エチル5-(4-プロモ-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル5-(4-プロモ-2-メトキシフェニル)-4-シアノ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体151)を用いて、中間体98の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

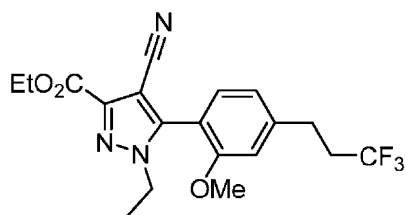
## 【0 6 5 9】

中間体 1 5 3

エチル4-シアノ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【0 6 6 0】

## 【化 2 3 8】



## 【0 6 6 1】

エチル5-(4-プロモ-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに5-(4-プロモ-2-メトキシフェニル)-4-シアノ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(中間体151

50



)を、また9-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの代わりに9-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(中間体95)を使用して、中間体98の合成について説明したように、表題化合物を調製した。

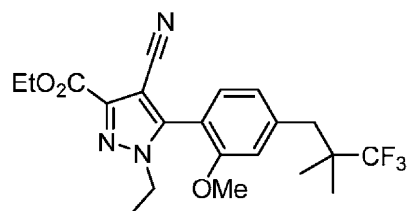
【0662】

中間体154

エチル4-シアノ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0663】

【化239】



10

【0664】

エチル5-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-4-シアノ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体151)を、エチル5-(4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート、また(S\*)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2-メチルプロパンの代わりに1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2,2-ジメチルプロパン(中間体93)を用いて、中間体116の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

20

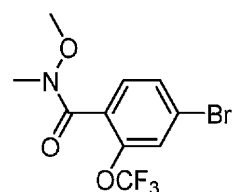
【0665】

中間体159

4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【0666】

【化240】



30

【0667】

4-ブロモ-2-メトキシ安息香酸及びDMFの代わりに4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)安息香酸を溶媒として用いて、中間体107の合成について記載したように表題化合物を調製した。

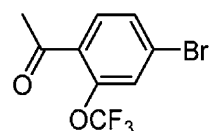
【0668】

中間体160

1-(4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1-オン

【0669】

【化241】



40

【0670】

エチルマグネシウムクロリドの代わりにメチルマグネシウムブロミドを用い、4-ブロ

50

モ - N , 2 - ジメトキシ - N - メチルベンズアミドの代わりに 4 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチル - 2 - (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (中間体 159) を用いて、中間体 108 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

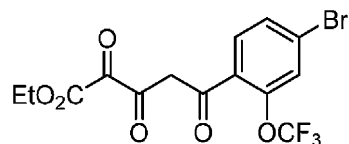
【0671】

中間体 161 : 工程 a

エチル 4 - (4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2 , 4 - ジオキソブタノエート

【0672】

【化242】



10

【0673】

1 - (4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン - 1 - オン (中間体 160) を 1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル)エタン - 1 - オンの代わりに用いて、工程 a の中間体 97 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【0674】

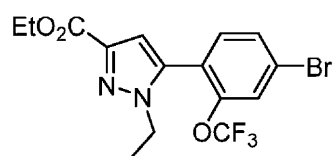
中間体 161 : 工程 b

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

20

【0675】

【化243】



【0676】

エチル 4 - (4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2 , 4 - ジオキソブタノエート (2.80 g、7.31 mmol、中間体 161、工程 a) 及びエチルヒドラジン塩酸塩 (1.28 g、8.54 mmol) の AcOH (26.9 mL) 中の混合物を 60 に 18 時間加熱した。この時間の後、反応混合物を室温まで冷却し、次いで濃縮した。濃縮物を EtOAc 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で希釈し、層を混合し、分離した。有機層を、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10 - 25% EtOAc / ヘキサン) により精製して、表題化合物を得た。

30

【0677】

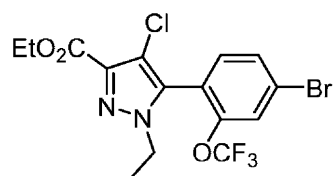
中間体 161 : 工程 c

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

40

【0678】

【化244】



【0679】

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - エチル - 1 H

50

- ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 161、工程 b) を用いて、中間体 102、工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

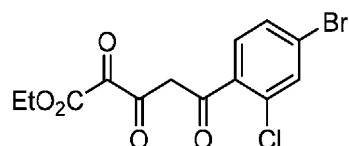
【0680】

中間体 162 : 工程 a

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 5 - トリオキソペンタノエート

【0681】

【化245】



【0682】

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル)エタン - 1 - オンを 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル)エタン - 1 - オンの代わりに用いて、工程 a の中間体 97 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

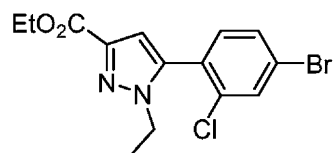
【0683】

中間体 162 : 工程 b

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロシフェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【0684】

【化246】



【0685】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2 , 4 - ジオキソブタノエートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 5 - トリオキソペンタノエート (中間体 162、工程 a) を用いて、中間体 161 工程 b の合成について記載したように表題化合物を調製した。

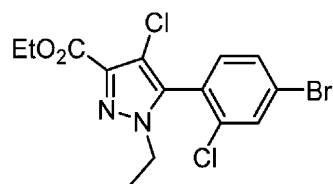
【0686】

中間体 162、工程 c

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【0687】

【化247】



【0688】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 162、工程 b) を用い、中間体 102 工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

20

30

40

50

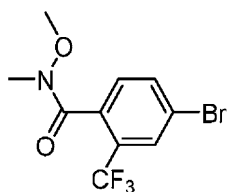
【0689】

中間体 163

4 - ブロモ - N - メチル - N - メチル - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアミド

【0690】

【化248】



10

【0691】

4 - ブロモ - 2 - メトキシ安息香酸及びDMFの代わりに4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル)安息香酸を溶媒として用いて、中間体107の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【0692】

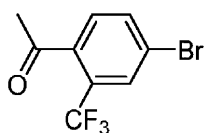
中間体 164

1 - (4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)エタン - 1 - オン

【0693】

【化249】

20



【0694】

エチルマグネシウムクロリドの代わりにメチルマグネシウムブロミドを用い、4 - ブロモ - N , 2 - ジメトキシ - N - メチルベンズアミドの代わりに4 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド(中間体163)を用いて、中間体108の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【0695】

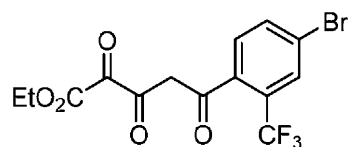
中間体 165 : 工程 a

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 2 , 3 , 5 - トリオキロペンタノエート

30

【0696】

【化250】



【0697】

1 - (4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)エタン - 1 - オン(中間体164)を1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル)エタン - 1 - オンの代わりに用いて、工程aの中間体97の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

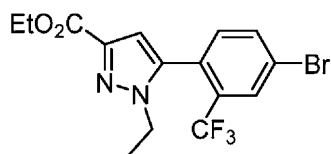
【0698】

中間体 165 : 工程 b

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【0699】

## 【化 2 5 1】



## 【0700】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 4 - ジオキソピリダノエートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 2 , 3 , 5 - トリオキソペンタノエート ( 中間体 1 6 5 、 工程 a ) を用いて、中間体 1 6 1 工程 b の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

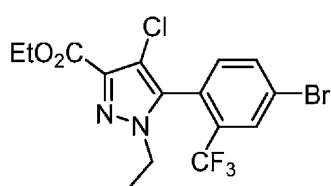
## 【0701】

中間体 1 6 5 : 工程 c

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0702】

## 【化 2 5 2】



20

## 【0703】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 5 、 工程 b ) を用いて、中間体 1 0 2 、 工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0704】

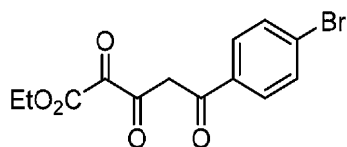
中間体 1 6 6 : 工程 a

エチル 5 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 , 3 , 5 - トリオキソペンタノエート

30

## 【0705】

## 【化 2 5 3】



## 【0706】

1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) エタンオンを 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) エタン - 1 - オンの代わりに用いて、工程 a の中間体 9 7 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

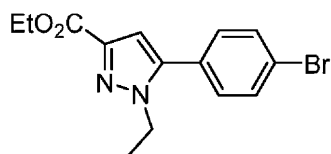
## 【0707】

中間体 1 6 6 : 工程 b

エチル 5 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0708】

## 【化 2 5 4】



## 【0 7 0 9】

中間体 9 7 工程 b の合成について記載した通り、1 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) エタン - 1 - オンの代わりにエチル 5 - ( 4 - プロモフェニル ) - 2 , 3 , 5 - トリオキソペンタノエート ( 中間体 1 6 6 、 工程 a ) を用いて、表題化合物を調製した。

10

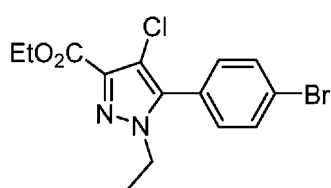
## 【0 7 1 0】

中間体 1 6 6 : 工程 c

エチル 5 - ( 4 - プロモフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 7 1 1】

## 【化 2 5 5】



20

## 【0 7 1 2】

エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - プロモフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 6 、 工程 b ) を用いて、中間体 9 7 工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0 7 1 3】

中間体 1 6 7 : 工程 a

エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

30

## 【0 7 1 4】

## 【化 2 5 6】



## 【0 7 1 5】

表題化合物は、シュウ酸エチルヒドラジンの代わりにメチルヒドラジンを使用して、中間体 1 0 2 、 工程 b の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0 7 1 6】

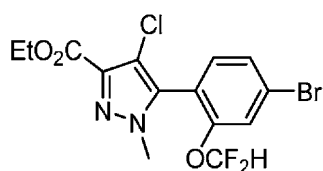
中間体 1 6 7 : 工程 b

エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

40

## 【0 7 1 7】

## 【化 2 5 7】



50

## 【0718】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 167 工程 a ) を用い、中間体 97 工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0719】

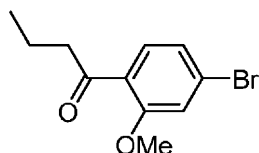
中間体 168

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) ブタン - 1 - オン

## 【0720】

## 【化258】

10



## 【0721】

中間体 108 の合成について記載した通り、塩化エチルマグネシウムの代わりに臭化 n - プロピルマグネシウムを用い、表題化合物を調製した。

## 【0722】

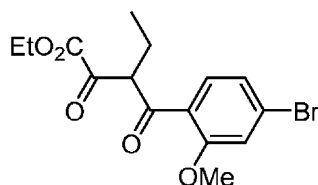
中間体 169 : 工程 a

エチル 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシベンゾイル ) - 2 - オキソペンタノエート

20

## 【0723】

## 【化259】



## 【0724】

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) エタン - 1 - オンの代わりに 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) ブタン - 1 - オン ( 中間体 168 ) を用いて、工程 a の中間体 97 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

## 【0725】

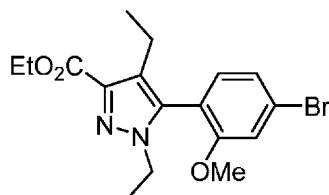
中間体 169 : 工程 b

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 , 4 - ジエチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0726】

## 【化260】

40



## 【0727】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノエートの代わりにエチル 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシベンゾイル ) - 2 - オキソペンタノエート ( 中間体 169 工程 a ) を用いて、中間体 97、工程 b の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0728】

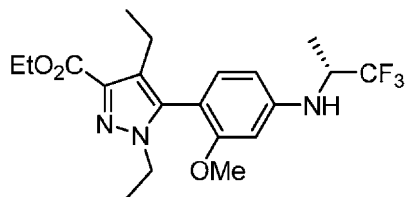
50

中間体 170

エチル (R) - 1, 4 - ジエチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0729 】

【 化 261 】



10

【 0730 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1, 4 - ジエチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 169、工程 b ) を用いて、中間体 106 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【 0731 】

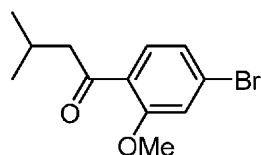
中間体 171

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オン

20

【 0732 】

【 化 262 】



【 0733 】

塩化エチルマグネシウムの代わりに臭化イソプロピルマグネシウムを使用して、中間体 108 の合成について記載されたように、表題化合物を調製した。

30

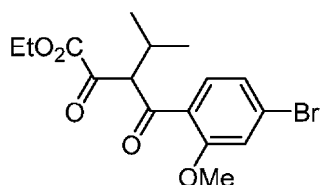
【 0734 】

中間体 172 : 工程 a

エチル 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシベンゾイル ) - 4 - メチル - 2 - オキソペンタノエート

【 0735 】

【 化 263 】



40

【 0736 】

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) エタン - 1 - オンの代わりに 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 3 - メチルブタン - 1 - オン ( 中間体 171 ) を用いて、また LiOt-Bu を LiHMDS の代わりに用いて、中間体 97 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【 0737 】

中間体 172 : 工程 b

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 4 - イソプロピル -

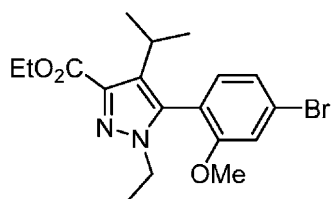
50



1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 7 3 8 】

【 化 2 6 4 】



【 0 7 3 9 】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノエートの代わりにエチル 3 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシベンゾイル ) - 4 - メチル - 2 - オキソペンタノエート ( 中間体 1 7 2 、 工程 a ) を用いて、中間体 9 7 、 工程 b の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

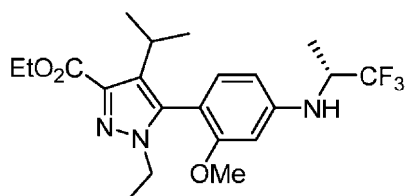
【 0 7 4 0 】

中間体 1 7 3

エチル ( R ) - 1 - エチル - 4 - イソプロピル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 7 4 1 】

【 化 2 6 5 】



20

【 0 7 4 2 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 4 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 7 2 、 工程 b ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

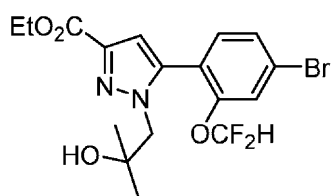
【 0 7 4 3 】

中間体 1 7 4

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 7 4 4 】

【 化 2 6 6 】



40

【 0 7 4 5 】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノエートの代わりにエチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノエート ( 中間体 1 0 2 工程 a ) 、 また 1 - ヒドラジニル - 2 - メチルプロパン - 2 - オールをエチルヒドラジン塩酸塩の代わりに用いて、中間体表

50

題 161 の合成について記載したように化合物を調製した。

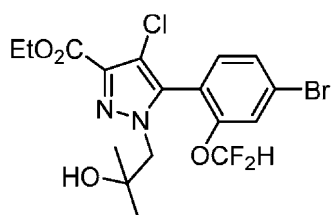
【0746】

中間体 175

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【0747】

【化267】



10

【0748】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 174) を用い、TFA を使用せずに、中間体 97、工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【0749】

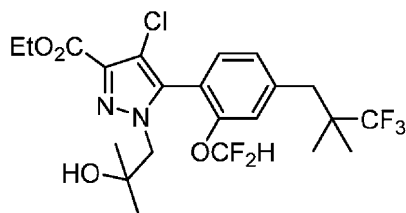
20

中間体 176

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【0750】

【化268】



30

【0751】

(S\*) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルプロパンの代わりに 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2, 2 - ジメチルプロパンを、またエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 175) を用いて、中間体 116 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

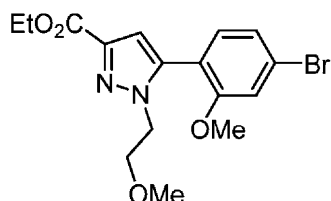
【0752】

中間体 177 : 工程 a

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 1 - ( 2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【0753】

## 【化 2 6 9】



## 【0754】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2 , 4 - ジオキソ  
ソブタノエートの代わりにエチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 2 , 4 -  
ジオキソブタノエート ( 中間体 9 7、工程 a ) を、またエチルヒドラジン塩酸塩の代わり  
に ( 2 - メトキシエチル ) ヒドラジン塩酸塩を用いて、中間体 1 6 1 工程 b の合成につい  
て記載したように表題化合物を調製した。

10

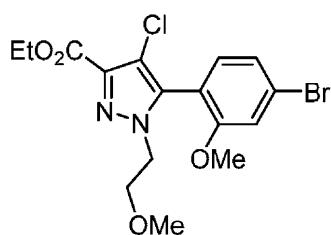
## 【0755】

中間体 1 7 7 : 工程 b

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - メトキシ  
エチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0756】

## 【化 2 7 0】



20

## 【0757】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ジフルオロメトキシフェニル) - 1 - エチル - 1 - ピラ  
ゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - (メトキシフェ  
ニル) - 1 - ( 2 - メトキシエチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体  
1 7 7 工程 a ) ) を用い、中間体 1 0 2 工程 c の合成について記載したように表題化合物を  
調製した。

30

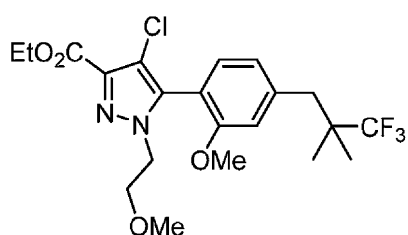
## 【0758】

中間体 1 7 8

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 -  
ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - ( 2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 -  
カルボキシレート

## 【0759】

## 【化 2 7 1】



40

## 【0760】

( S \* ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルプロパンの代わりに 1  
, 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 , 2 - ジメチルプロパンを、またエチル 5 - ( 4 -  
ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H -

50

ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 177、工程 b ) を用いて、中間体 116 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

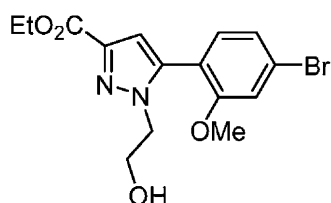
【 0761 】

中間体 179 : 工程 a

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0762 】

【 化 272 】



10

【 0763 】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノエートの代わりにエチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノエート ( 中間体 97、工程 a )、また 2 - ヒドラジニルエタン - 1 - オールをエチルヒドラジン塩酸塩の代わりに用いて、中間体表題 161 の合成について記載したように化合物を調製した。

20

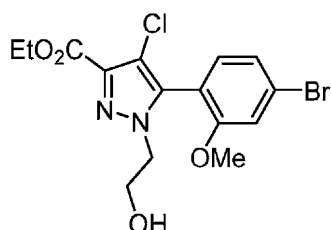
【 0764 】

中間体 179 : 工程 b

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - ヒドロエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0765 】

【 化 273 】



30

【 0766 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 179、工程 a ) ) を用い、中間体 97 工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

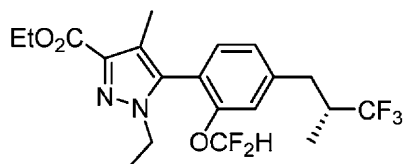
【 0767 】

中間体 180

エチル ( R \* ) - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 4 - メトキシ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0768 】

## 【化 2 7 4】



## 【0 7 6 9】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 1 6 ) を用いて、中間体 1 0 5 の合成について記載したように、表題化合物を調製した。

10

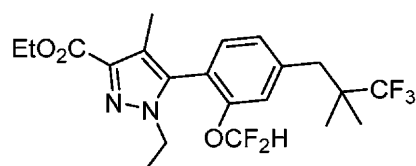
## 【0 7 7 0】

中間体 1 8 1

エチル 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 7 7 1】

## 【化 2 7 5】



20

## 【0 7 7 2】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 0 3 ) を用いて、中間体 1 0 5 の合成について記載したように、表題化合物を調製した。

30

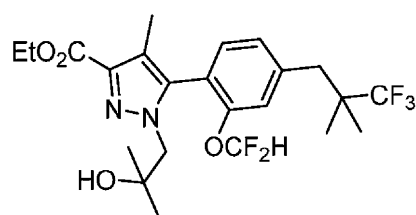
## 【0 7 7 3】

中間体 1 8 2

エチル - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 7 7 4】

## 【化 2 7 6】



40

## 【0 7 7 5】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 7 6 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2

50

-メチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート  
の代わりに使用して、中間体105の合成について記載したように、表題化合物を調製した。

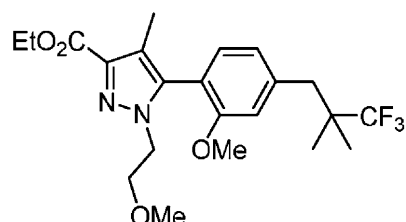
【0776】

中間体183

エチル5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0777】

【化277】



10

【0778】

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(S\*)-3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル4-クロロ-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体178)を用いて、中間体105の合成について記載したように表題化合物を調製した。

20

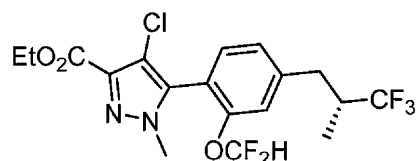
【0779】

中間体184

エチル(R\*)-4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0780】

【化278】



30

【0781】

エチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体167、工程b)を用いて、中間体116の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

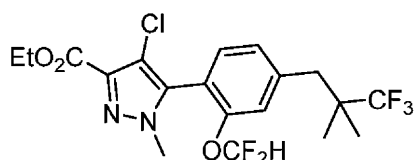
【0782】

中間体185

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0783】

## 【化 2 7 9】



## 【0 7 8 4】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 7、工程 b ) の代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 7、工程 b ) を、また ( S \* ) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルプロパンの代わりに 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2, 2 - ジメチルプロパン ( 中間体 9 3 ) を用いて、中間体 1 1 6 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

10

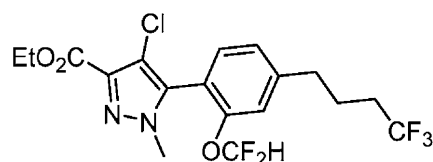
## 【0 7 8 5】

中間体 1 8 6

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 7 8 6】

## 【化 2 8 0】



20

## 【0 7 8 7】

5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 中間体 1 6 7、工程 b ) を、また 9 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンの代わりに 9 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ( 中間体 1 2 8 ) を使用して、中間体 9 8 の合成について説明したように、表題化合物を調製した。

30

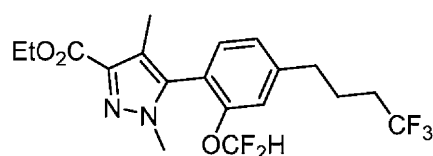
## 【0 7 8 8】

中間体 1 8 7

エチル 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 7 8 9】

## 【化 2 8 1】



40

## 【0 7 9 0】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル ) フェニル ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 8 6 ) を用いて、中間体 1 0 5 の合成につ

50

いて記載したように、表題化合物を調製した。

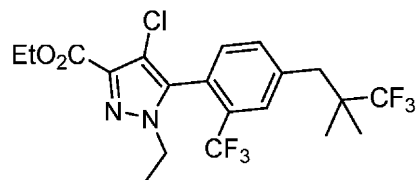
【0791】

中間体188

エチル4-クロロ-1-エチル-5-(4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0792】

【化282】



10

【0793】

エチル5-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル5-(4-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体165、工程c)を、また(S\*)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2-メチルプロパンの代わりに1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2,2-ジメチルプロパン(中間体93)を用いて、中間体116の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

20

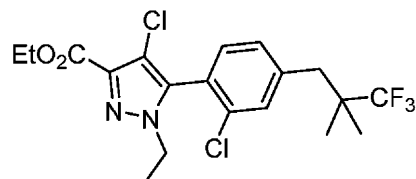
【0794】

中間体189

エチル4-クロロ-5-(2-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0795】

【化283】



30

【0796】

エチル5-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル5-(4-ブromo-2-(クロロフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体162、工程c)を、また(S\*)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2-メチルプロパンの代わりに1,1,1-トリフルオロ-3-ヨード-2,2-ジメチルプロパン(中間体93)を用いて、中間体116の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

40

【0797】

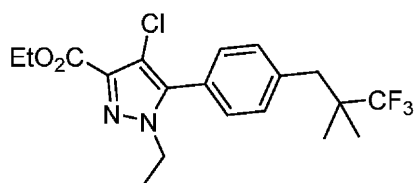
中間体190

エチル4-クロロ-1-エチル-5-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0798】



## 【化 2 8 4】



## 【0 7 9 9】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 6 、 工程 c ) を、また ( S \* ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルプロパンの代わりに 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 , 2 - ジメチルプロパン ( 中間体 9 3 ) を用いて、中間体 1 1 6 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

10

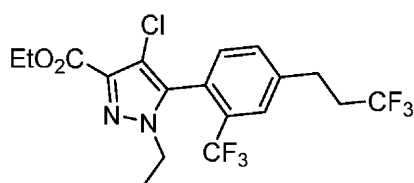
## 【0 8 0 0】

中間体 1 9 1

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 8 0 1】

## 【化 2 8 5】



20

## 【0 8 0 2】

9 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンの代わりに 9 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 9 - ボラン [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ( 中間体 9 5 ) を、またエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 5 、 工程 c ) を用いて、中間体 9 8 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

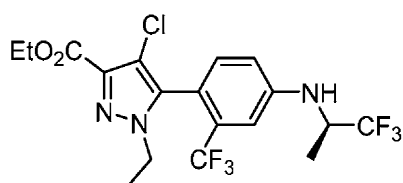
## 【0 8 0 3】

中間体 1 9 2

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 8 0 4】

## 【化 2 8 6】



40

## 【0 8 0 5】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 5 、 工程 c ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

50

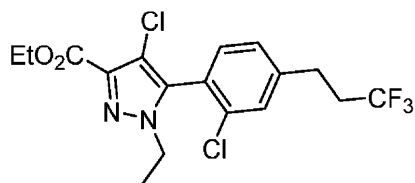
【 0 8 0 6 】

中間体 1 9 3

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 8 0 7 】

【 化 2 8 7 】



10

【 0 8 0 8 】

9 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンの代わりに 9 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 9 - ボラン [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ( 中間体 9 5 ) を、またエチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - ( クロロフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 2 、 工程 c ) を用いて、中間体 9 8 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【 0 8 0 9 】

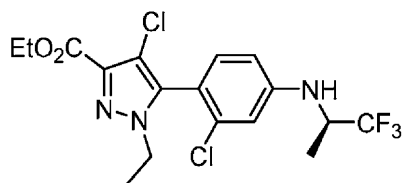
20

中間体 1 9 4

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 8 1 0 】

【 化 2 8 8 】



30

【 0 8 1 1 】

エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - クロロフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 2 、 工程 c ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【 0 8 1 2 】

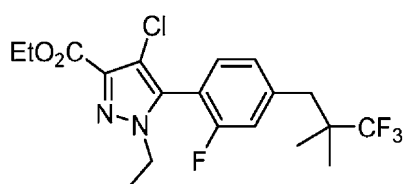
中間体 1 9 5

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

40

【 0 8 1 3 】

【 化 2 8 9 】



【 0 8 1 4 】

エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H -

50

ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 133 ) を、また ( S\* ) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルプロパンの代わりに 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2, 2 - ジメチルプロパン ( 中間体 93 ) を用いて、中間体 116 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

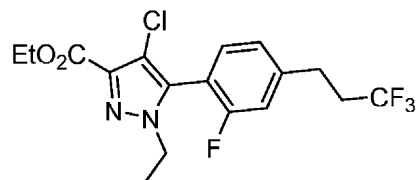
【 0815 】

中間体 196

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0816 】

【 化 290 】



【 0817 】

9 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3.3.1 ] ノナンの代わりに 9 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3.3.1 ] ノナン ( 中間体 95 ) を、またエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( フルオロフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 133、工程 c ) を用いて、中間体 98 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

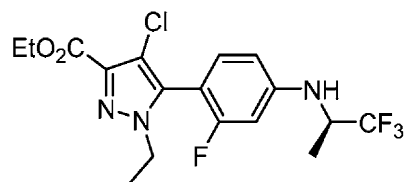
【 0818 】

中間体 197

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - フルオロ - 4 - ( ( 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0819 】

【 化 291 】



【 0820 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 133 ) を用いて、中間体 106 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【 0821 】

中間体 198

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メチル - 4 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0822 】

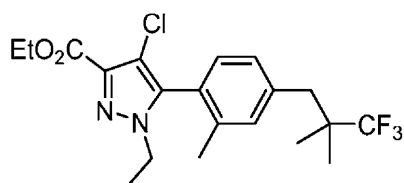
10

20

30

40

## 【化 2 9 2】



## 【0 8 2 3】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 3 2 ) を、また ( S \* ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルプロパンの代わりに 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 , 2 - ジメチルプロパン ( 中間体 9 3 ) を用いて、中間体 1 1 6 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

10

## 【0 8 2 4】

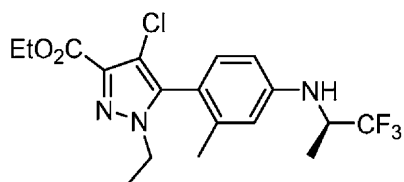
中間体 1 9 9

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メチル - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 8 2 5】

20

## 【化 2 9 3】



## 【0 8 2 6】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 3 2 ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

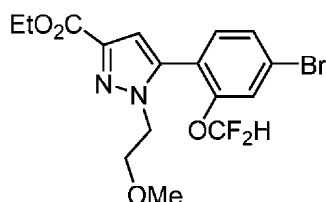
## 【0 8 2 7】

中間体 2 0 0 : 工程 a

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 8 2 8】

## 【化 2 9 4】



40

## 【0 8 2 9】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノエートの代わりにエチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノエート ( 中間体 1 0 2 、 工程 a ) を、またエチルヒドラジン塩酸塩の代わりに ( 2 - メトキシエチル ) ヒドラジン塩酸塩を用いて、中間体 1 6 1 工程 b の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0 8 3 0】

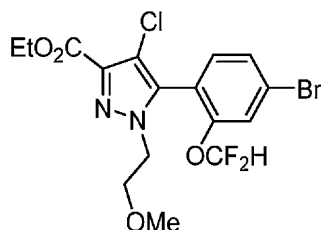
50

中間体 200 : 工程 b

エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 8 3 1 】

【 化 2 9 5 】



10

【 0 8 3 2 】

エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - ジフルオロメトキシフェニル ) - 1 - H - 1 - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - ( メトキシフェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 200 工程 a ) ) を用い、中間体 102 工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【 0 8 3 3 】

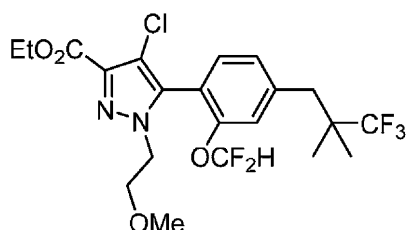
中間体 201

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

20

【 0 8 3 4 】

【 化 2 9 6 】



30

【 0 8 3 5 】

( S \* ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 - メチルプロパンの代わりに 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2 , 2 - ジメチルプロパンを、またエチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 200 、 工程 b ) を用いて、中間体 116 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

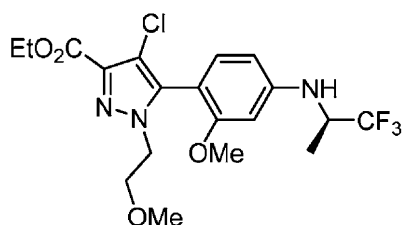
【 0 8 3 6 】

中間体 202

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 8 3 7 】

## 【化 2 9 7】



## 【0 8 3 8】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 7 7、工程 b ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

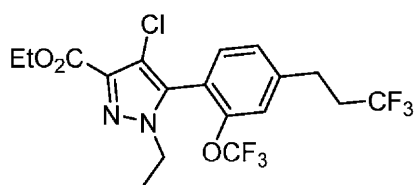
## 【0 8 3 9】

中間体 2 0 3

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 8 4 0】

## 【化 2 9 8】



20

## 【0 8 4 1】

9 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 9 - ボラビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナンの代わりに 9 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) - 9 - ボラン [ 3 . 3 . 1 ] ノナン ( 中間体 9 5 ) を、またエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 1、工程 c ) を用いて、中間体 9 8 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

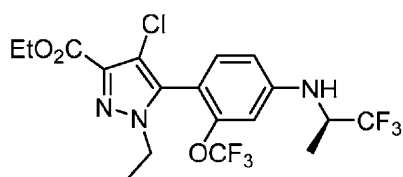
## 【0 8 4 2】

中間体 2 0 4

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 8 4 3】

## 【化 2 9 9】



40

## 【0 8 4 4】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 9 7、工程 c ) の代わりに、エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 6 1、工程 c ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

50

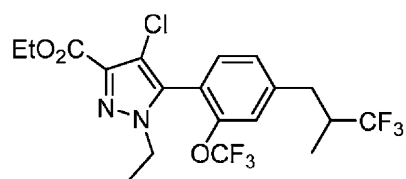
【 0 8 4 5 】

中間体 2 0 5

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチル  
プロピル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボ  
キシレート

【 0 8 4 6 】

【 化 3 0 0 】



10

【 0 8 4 7 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H -  
ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフル  
オロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキ  
シレート ( 中間体 1 6 1、工程 c ) を用いて、中間体 9 8 の合成について記載したように  
表題化合物を調製した。

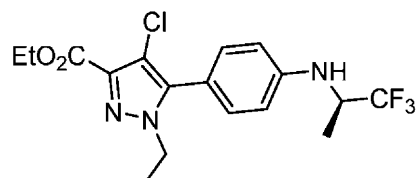
【 0 8 4 8 】

中間体 2 0 6

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロ  
パン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 8 4 9 】

【 化 3 0 1 】



20

【 0 8 5 0 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H -  
ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 9 7、工程 c ) の代わりに、エチル 5 - ( 4  
- ブロモフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレ  
ート ( 中間体 1 6 6、工程 c ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表  
題化合物を調製した。

30

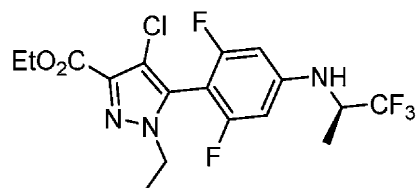
【 0 8 5 1 】

中間体 2 0 7

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフ  
ルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 -  
カルボキシレート

【 0 8 5 2 】

【 化 3 0 2 】



40

【 0 8 5 3 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H -

50

ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 130 ) を用いて、中間体 106 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【 0854 】

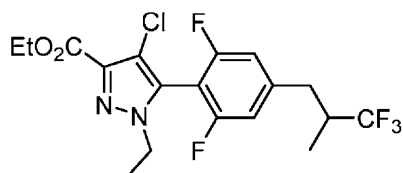
中間体 208

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0855 】

【 化 303 】

10



【 0856 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 130 ) を用いて、中間体 98 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

20

【 0857 】

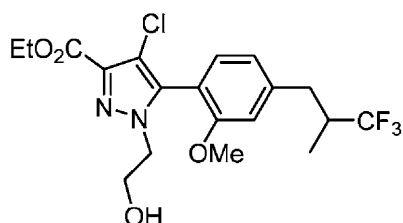
中間体 209

エチル 4 - クロロ - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0858 】

【 化 304 】

30



【 0859 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 179 工程 b ) を用いて、中間体 98 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

【 0860 】

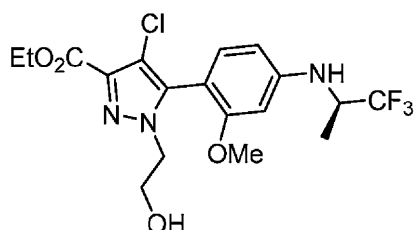
中間体 210

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0861 】



## 【化305】



## 【0862】

エチル5-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル5-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体179工程b)を用いて、中間体106の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

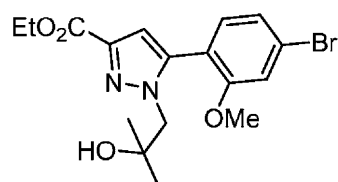
## 【0863】

中間体211:工程a

エチル5-(4-ブromo-2-(メトキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【0864】

## 【化306】



20

## 【0865】

エチル4-(4-ブromo-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2,4-ジオキソブタノエートの代わりにエチル4-(4-ブromo-2-(メトキシフェニル)-2,4-ジオキソブタノエート(中間体97、工程a)、また1-ヒドラジニル-2-メチルプロパン-2-オールをエチルヒドラジン塩酸塩の代わりに用いて、中間体表題161の合成について記載したように化合物を調製した。

30

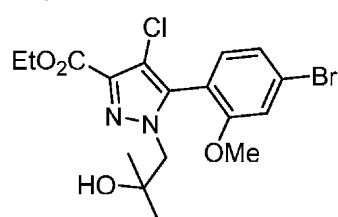
## 【0866】

中間体211:工程b

エチル5-(4-ブromo-2-(メトキシフェニル)-4-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【0867】

## 【化307】



40

## 【0868】

エチル5-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル5-(4-ブromo-2-(メトキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体211、工程a)を用い、TFAを使用せずに、中間体97、工程cの合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0869】

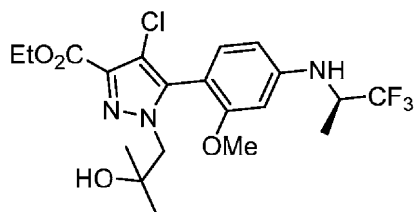
50

## 中間体 2 1 2

エチル (R) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 8 7 0 】

【 化 3 0 8 】



10

【 0 8 7 1 】

エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 1 1 、 工程 b ) ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

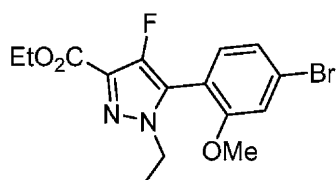
【 0 8 7 2 】

## 中間体 2 1 3

エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 8 7 3 】

【 化 3 0 9 】



20

30

【 0 8 7 4 】

Select fluor (登録商標) ( 5 3 5 m g 、 1 . 5 1 m m o l ) をエチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 5 1 0 m g 、 1 . 4 4 4 m m o l 、 中間体 9 7 、 工程 b ) に Me C N ( 7 . 5 m L ) 中に加え、この混合物を 6 5 で 2 6 時間攪拌した。この時間の後、混合物を冷却させ、次いで、DCM 及び 1 N の H C l 水溶液で希釈した。層を分離し、有機層を無水 M g S O 4 で乾燥させ、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 0 5 0 % E t O A c / ヘキサン ) 、次いで S F C ( L u x C e l l u l o s e - 5 、 9 2 % C O 2 、 8 % I P A 、 0 . 2 % 、 i - P r N H 2 ) により精製し、表題化合物を得た。

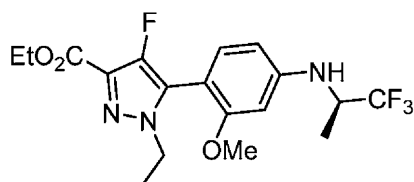
【 0 8 7 5 】

## 中間体 2 1 4

エチル ( R ) - 1 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 8 7 6 】

【 化 3 1 0 】



40

50

## 【0877】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 4 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 213 ) を用いて、中間体 106 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0878】

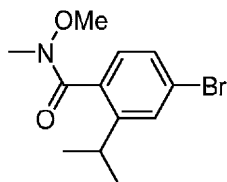
中間体 215

4 - ブロモ - 2 - イソプロピル - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド

## 【0879】

10

## 【化311】



## 【0880】

4 - ブロモ - 2 - メトキシ安息香酸及び DMF の代わりに 4 - ブロモ - 2 - イソプロピル安息香酸を溶媒として用いて、中間体 107 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

20

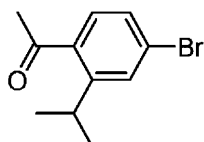
## 【0881】

中間体 216

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - イソプロピルフェニル ) エタン - 1 - オン

## 【0882】

## 【化312】



## 【0883】

30

エチルマグネシウムクロリドの代わりにメチルマグネシウムブロミドを用い、4 - ブロモ - N , 2 - ジメトキシ - N - メチルベンズアミドの代わりに 4 - ブロモ - 2 - イソプロピル - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド ( 中間体 205 ) を用いて、中間体 108 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0884】

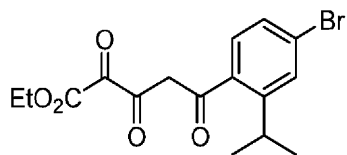
中間体 217 : 工程 a

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - イソプロピルフェニル ) - 2 , 3 , 5 - トリオキソペンタノエート

## 【0885】

40

## 【化313】



## 【0886】

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( イソプロピルフェニル ) エタン - 1 - オン ( 中間体 216 ) を 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) エタン - 1 - オンの代わりに用いて、工程 a の中間体 97 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0887】

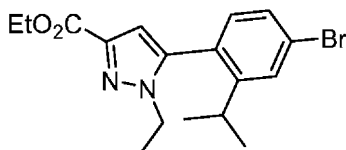
50

中間体 2 1 7 : 工程 b

エチル 5 - ( 4 - メチルイソキノリン - 2 - イル ) - 1 - ( トリフルオロメチル ) - 1  
H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 8 8 8 】

【 化 3 1 4 】



10

【 0 8 8 9 】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 4 - ジオキソ  
ソブタノエートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - イソプロピルフェニル ) - 2 ,  
3 , 5 - トリオキソペンタノエート ( 中間体 2 1 7 、 工程 a ) を用いて、中間体 1 6 1 工  
程 b の合成について記載したように表題化合物を調製した。

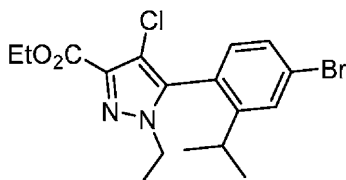
【 0 8 9 0 】

中間体 2 1 7 : 工程 c

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - イソプロピルフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1  
H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 8 9 1 】

【 化 3 1 5 】



20

【 0 8 9 2 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H  
- ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - イソプロ  
ピルフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 1 7  
、 工程 b ) を用い、中間体 1 0 2 工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製  
した。

30

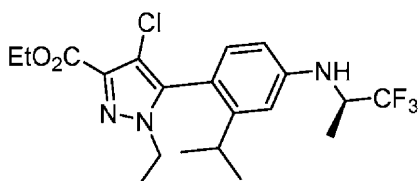
【 0 8 9 3 】

中間体 2 1 8

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - イソプロピル - 4 - ( ( 1 , 1 ,  
1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カ  
ルボキシレート

【 0 8 9 4 】

【 化 3 1 6 】



40

【 0 8 9 5 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H -  
ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - イソプロ  
ピルフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中  
間体 2 1 7 、 工程 c ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物  
を調製した。

50

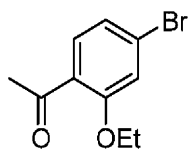
【 0 8 9 6 】

中間体 2 1 9

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル ) エタン - 1 - オン

【 0 8 9 7 】

【 化 3 1 7 】



【 0 8 9 8 】

ヨードメタンの代わりにヨードエタンを使用し、1時間の反応時間を用いて、中間体 9 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

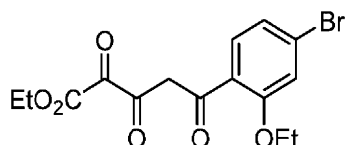
【 0 8 9 9 】

中間体 2 2 0

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル ) - 2 , 3 , 5 - トリオキソペンタノエート

【 0 9 0 0 】

【 化 3 1 8 】



20

【 0 9 0 1 】

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( エトキシフェニル ) エタン - 1 - オン ( 中間体 2 1 9 ) を 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) エタン - 1 - オンの代わりに用いて、工程 a の中間体 9 7 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【 0 9 0 2 】

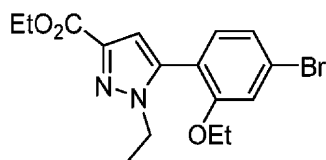
中間体 2 2 1

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

30

【 0 9 0 3 】

【 化 3 1 9 】



【 0 9 0 4 】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 4 - ジオキソプタノエートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル ) - 2 , 3 , 5 - トリオキソペンタノエート ( 中間体 2 2 0 ) を用いて、中間体 1 6 1 工程 b の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

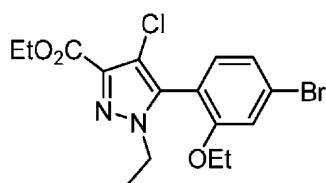
【 0 9 0 5 】

中間体 2 2 2

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - エトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 9 0 6 】

【化320】



【0907】

エチル5-(4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル5-(4-ブromo-2-エトキシフェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体221)を用い、中間体102工程cの合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

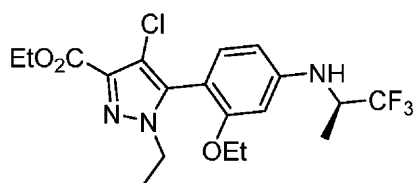
【0908】

中間体223

エチル(R)-4-クロロ-5-(2-エトキシ-4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0909】

【化321】



20

【0910】

エチル5-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル5-(4-ブromo-2-エトキシフェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体222)を用いて、中間体106の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【0911】

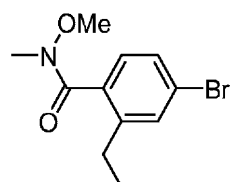
中間体224

4-ブromo-2-エチル-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

30

【0912】

【化322】



【0913】

4-ブromo-2-メトキシ安息香酸及びDMFの代わりに4-ブromo-2-安息香酸エチルを溶媒として用いて、中間体107の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

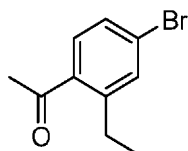
【0914】

中間体225

1-(4-ブromo-2-エチルフェニル)エタン-1-オン

【0915】

## 【化 3 2 3】



## 【0 9 1 6】

エチルマグネシウムクロリドの代わりにメチルマグネシウムブロミドを用い、4 - ブロモ - N , 2 - ジメトキシ - N - メチルベンズアミドの代わりに4 - ブロモ - 2 - エチル - N - メトキシ - N - メチルベンズアミド ( 中間体 2 2 4 ) を用いて、中間体 1 0 8 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

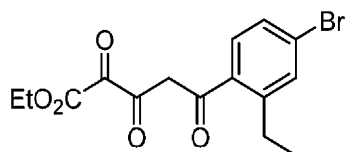
## 【0 9 1 7】

中間体 2 2 6

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - エチルフェニル ) - 2 , 3 , 5 - トリフルオロエタノン

## 【0 9 1 8】

## 【化 3 2 4】



20

## 【0 9 1 9】

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( エトキシフェニル ) エタン - 1 - オン ( 中間体 2 2 5 ) を 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル ) エタン - 1 - オンの代わりに用いて、工程 a の中間体 9 7 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0 9 2 0】

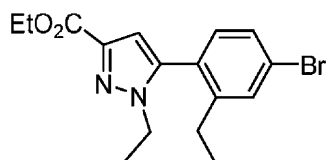
中間体 2 2 7

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - エチルフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 9 2 1】

30

## 【化 3 2 5】



## 【0 9 2 2】

エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 2 , 4 - ジオキソブタノエートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - エチルフェニル ) - 2 , 3 , 5 - トリオキソペンタノエート ( 中間体 2 2 6 ) を用いて、中間体 1 6 1 工程 b の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

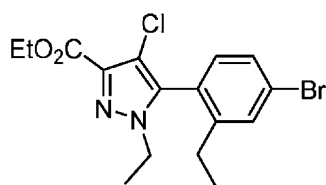
## 【0 9 2 3】

中間体 2 2 8

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - エチルフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 9 2 4】

## 【化 3 2 6】



## 【0 9 2 5】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(中間体 2 2 7)を用い、反応は 0 で開始する代わりに室温で実行され、中間体 1 0 2、工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

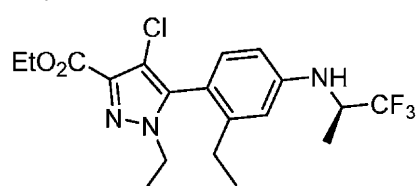
## 【0 9 2 6】

中間体 2 2 9

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - エチル - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 9 2 7】

## 【化 3 2 7】



20

## 【0 9 2 8】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - エチルフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(中間体 2 2 8)を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

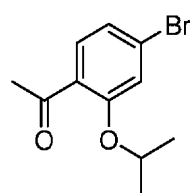
## 【0 9 2 9】

中間体 2 3 0

1 - ( 4 - ブロモ - 2 - イソプロポキシフェニル)エタン - 1 - オン

## 【0 9 3 0】

## 【化 3 2 8】



40

## 【0 9 3 1】

ヨードメタンの代わりに 2 - ヨードプロパンを使用し、1 時間の反応時間を用いて、中間体 9 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0 9 3 2】

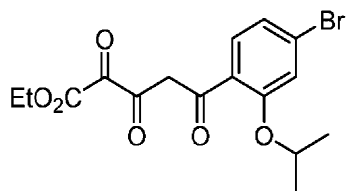
中間体 2 3 1

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 2 , 3 , 5 - トリオキソペントノエート

## 【0 9 3 3】



## 【化 3 2 9】



## 【0 9 3 4】

1 - (4 - ブロモ - 2 - (イソプロポキシフェニル)エタン - 1 - オン (中間体 2 3 0) を 1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル)エタン - 1 - オンの代わりに用いて、工程 a の中間体 9 7 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

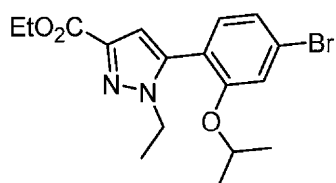
## 【0 9 3 5】

中間体 2 3 2

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 9 3 6】

## 【化 3 3 0】



20

## 【0 9 3 7】

エチル 4 - (4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 2, 4 - ジオキソブタノエートの代わりにエチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 2, 3, 5 - トリオキソペンタノエート (中間体 2 3 1) を用いて、中間体 1 6 1 工程 b の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0 9 3 8】

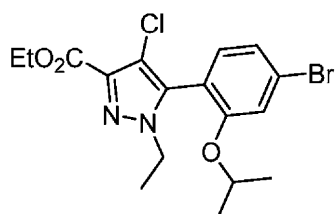
中間体 2 3 3

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

30

## 【0 9 3 9】

## 【化 3 3 1】



40

## 【0 9 4 0】

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 2 3 2) を用い、反応は、0 で開始する代わりに室温で実行され、中間体 1 0 2、工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【0 9 4 1】

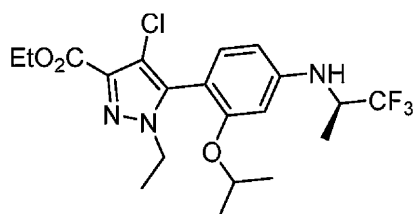
中間体 2 3 4

エチル (R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - イソプロポキシ - 4 - ((1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

50

【 0 9 4 2 】

【 化 3 3 2 】



【 0 9 4 3 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 3 3 ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

【 0 9 4 4 】

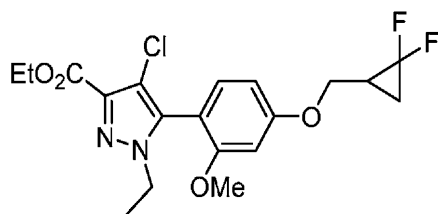
中間体 2 3 5

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 4 - ( ( 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル ) メトキシ ) - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【 0 9 4 5 】

【 化 3 3 3 】

20



【 0 9 4 6 】

トルエン ( 1 m L ) 中の ( 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル ) メタノール ( 2 2 5 m g 、 2 . 0 8 m m o l ) の溶液を、エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 5 0 0 m g 、 1 . 2 9 m m o l 、 中間体 9 7 、 工程 c ) 、  $K_3PO_4$  ( 5 7 0 m g 、 2 . 6 9 m m o l ) 、 *t* - B u - X P h o s ( 4 8 m g 、 0 . 1 1 m m o l ) 、 及び  $Pd_2(dba)_3$  ( 6 7 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l ) の乾燥トルエン ( 2 0 m L ) 中の混合物に添加した。反応器を排気し、次いで窒素で 3 回バックフィルし、次いで、1 0 0 で攪拌した。2 4 時間の後、混合物を室温まで冷却し、C e l i t e ( 登録商標 ) で濾過した。パッドを E t O A c ですすぎ、濾液及びすすぎ液を合わせ、濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー ( 5 5 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製し、表題化合物を淡琥珀色のガムとして得た。

30

【 0 9 4 7 】

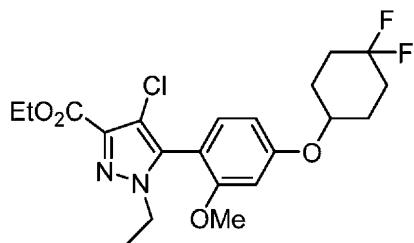
中間体 2 3 6

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 4 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) オキシ ) - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

40

【 0 9 4 8 】

## 【化 3 3 4】



## 【0 9 4 9】

中間体 2 3 5 の合成について記載した通り、(2, 2 - ジフルオロシクロプロピル)メタノール及び  $K_3PO_4$  の代わりに 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - オール及び  $Cs_2CO_3$  を用いて、表題化合物を調製した。

10

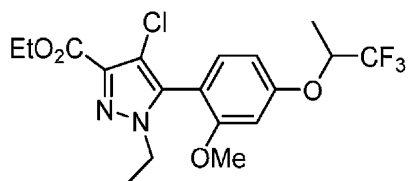
## 【0 9 5 0】

中間体 2 3 7

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)オキシ)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 9 5 1】

## 【化 3 3 5】



20

## 【0 9 5 2】

(2, 2 - ジフルオロシクロプロピル)メタノールの代わりに 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オールを使用して、中間体 2 3 5 の合成について記載されたように、表題化合物を調製した。

## 【0 9 5 3】

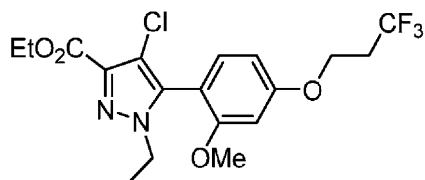
中間体 2 3 8

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロポキシ)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

30

## 【0 9 5 4】

## 【化 3 3 6】



## 【0 9 5 5】

(2, 2 - ジフルオロシクロプロピル)メタノールの代わりに 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オールを使用して、中間体 2 3 5 の合成について記載されたように、表題化合物を調製した。

40

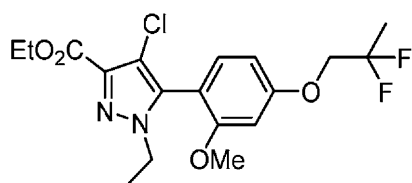
## 【0 9 5 6】

中間体 2 3 9

エチル 4 - クロロ - 5 - (4 - (2, 2 - ジフルオロプロポキシ) - 2 - メトキシフェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【0 9 5 7】

【化 3 3 7】



【0 9 5 8】

(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノールの代わりに2,2-ジフルオロプロパン-1-オールを使用して、中間体235の合成について記載されたように、表題化合物を調製した。

10

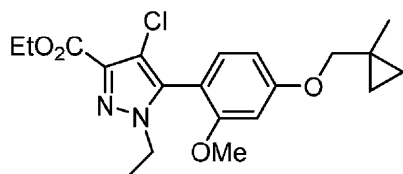
【0 9 5 9】

中間体 2 4 0

エチル4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(1-メチルシクロプロピル)メトキシ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0 9 6 0】

【化 3 3 8】



20

【0 9 6 1】

(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノールの代わりに(1-メチルシクロプロピル)メタノールを使用して、中間体235の合成について記載したように、表題化合物を調製した。

【0 9 6 2】

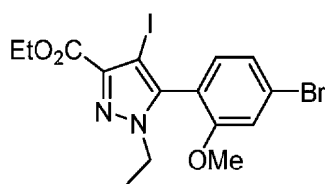
中間体 2 4 1

エチル5-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-エチル-4-ヨード-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【0 9 6 3】

30

【化 3 3 9】



【0 9 6 4】

N-ヨードスクシンイミド(1.91g、8.49mmol)及びその後CAN(900mg、1.64mmol)を、エチル5-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(2.2g、6.2mmol、中間体97、工程b)のMeCN(190mL)溶液に添加した。混合物を50℃で4時間攪拌し、この時点で反応が完了したと判断された。反応混合物を濃縮し、残留物をEtOAc及び飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで2度抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0-5%EtOAc/DCM)により精製して、表題化合物を淡黄色の固体として得た。

40

【0 9 6 5】

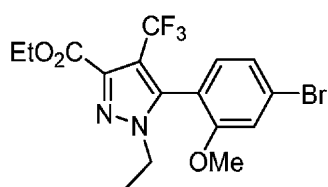
中間体 2 4 2

エチル5-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-エチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

50

【 0 9 6 6 】

【 化 3 4 0 】



【 0 9 6 7 】

メチル 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - ( フルオロスルホニル ) アセテート ( 0 . 8 6 0 m L 、 6 . 7 1 m m o l ) を、エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 4 - ヨード - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 6 4 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l 、 中間体 2 4 1 ) 及び C u I ( 3 5 0 m g 、 1 . 8 4 m m o l ) の D M F ( 2 5 m L ) 中の混合物に添加し、混合物を 1 0 0 で 3 時間 攪拌 した。この時間の後、混合物を室温に冷却し、C e l l i t e ( 登録商標 ) で濾過した。パッドを E t O A c ですすいだ後、濾液及びすすぎ液を合わせ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( 1 0 0 % D C M ) により精製し、表題化合物を琥珀色のガムとして得た。

10

【 0 9 6 8 】

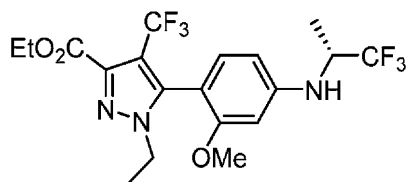
中間体 2 4 3

エチル ( R ) - 1 - エチル - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

20

【 0 9 6 9 】

【 化 3 4 1 】



【 0 9 7 0 】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 9 7 、 工程 c ) の代わりに、エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( メトキシフェニル ) - 1 - エチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 4 2 ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

【 0 9 7 1 】

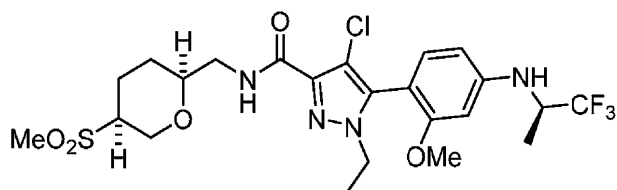
中間体 2 4 4

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - N - ( ( ( 2 R S \* , 5 R S \* ) - 5 - ( メチルスルホニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【 0 9 7 2 】

【 化 3 4 2 】



【 0 9 7 3 】

エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 -

50

トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに、エチル(R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(中間体106)、及び((2RS), 5RS) - 5 - (メチルスルホニル)テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)メタンアミン塩酸塩(中間体76)を使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

【0974】

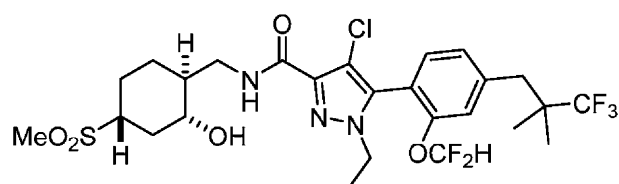
中間体245

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1RS, 2SR, 4SR) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【0975】

【化343】



20

【0976】

エチル(R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに、エチル4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩(中間体103)及び(1RS, 2SR, 5R) - 2 - (アミノメチル) - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩(中間体83)を使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

30

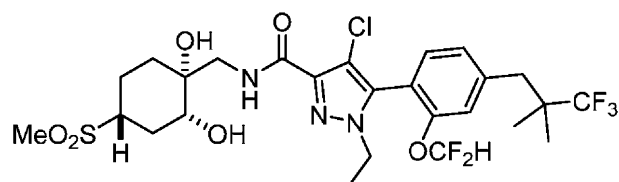
【0977】

中間体246

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1RS, 2RS, 4RS) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【0978】

【化344】



40

【0979】

エチル(R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに、エチル4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩(中間体103)及び(1RS, 2RS, 4RS) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩(中

50

間体 86) を使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

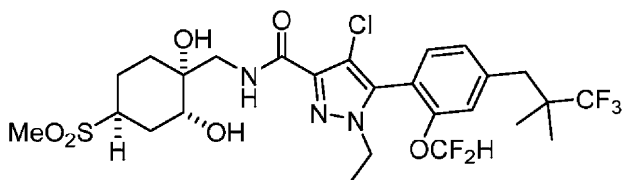
【0980】

中間体 247

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 R S , 2 R S , 4 S R ) - 1 , 2 - ジヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【0981】

【化345】



10

【0982】

エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに、エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 103 ) 及び ( 1 R S , 2 R S , 4 S R ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 , 2 - ジオール塩酸塩 ( 中間体 87 ) を使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

20

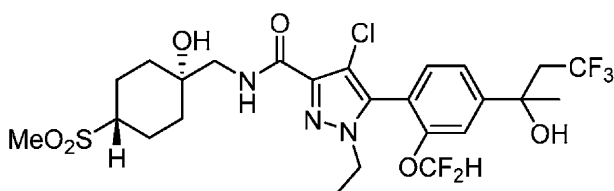
【0983】

中間体 248

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【0984】

【化346】



30

【0985】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに、エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシブタン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 256 ) 、 ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに ( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) 、アミド結合形成ステップの溶媒として MeCN の代わりに DCM を用い、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

【0986】

中間体 249

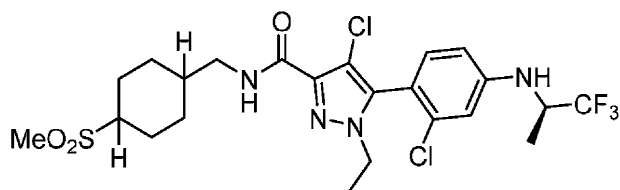
( R ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン

50

- 2 - イル) アミノ) フェニル) - 1 - エチル - N - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 0 9 8 7 】

【 化 3 4 7 】



10

【 0 9 8 8 】

エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル ( R ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 9 4 )、また ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに ( 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン ( 中間体 1 4 ) を使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

【 0 9 8 9 】

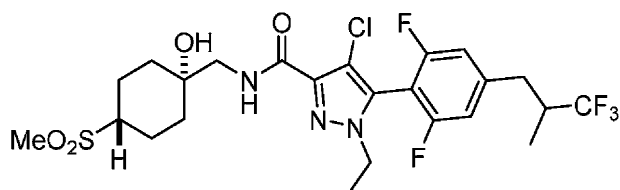
20

中間体 2 5 0

4 - クロロ - 5 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 0 9 9 0 】

【 化 3 4 8 】



30

【 0 9 9 1 】

エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに 4 - クロロ - 5 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 中間体 2 0 8 )、( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) 塩酸メタンアミン ( 中間体 1 3 ) の代わりに ( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

40

【 0 9 9 2 】

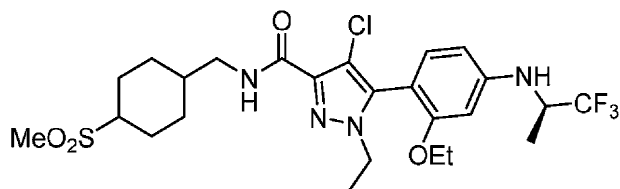
中間体 2 5 1

( R ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - エトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 0 9 9 3 】



## 【化 3 4 9】



## 【 0 9 9 4】

エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル (R) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - エトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 2 3 )、また ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに ( 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン ( 中間体 1 4 ) を使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

10

## 【 0 9 9 5】

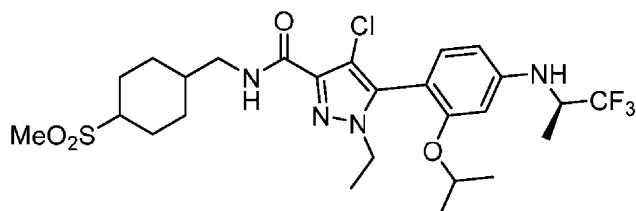
中間体 2 5 2

(R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - イソプロポキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - N - ( ( 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

## 【 0 9 9 6】

## 【化 3 5 0】



## 【 0 9 9 7】

エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル (R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - 2 - イソプロポキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 3 4 )、また ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに ( 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン ( 中間体 1 4 ) を使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

30

## 【 0 9 9 8】

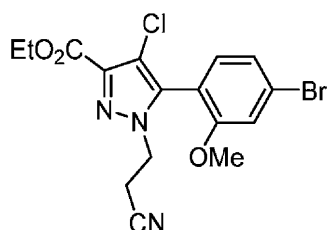
中間体 2 5 3

エチル 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - シアノエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

40

## 【 0 9 9 9】

## 【化 3 5 1】



## 【1 0 0 0】

中間体 1 6 1 工程 c の合成について記載した通り、エチル 4 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソプタノエート ( 中間体 9 7 工程 a ) 及び 2 - シアノエチルヒドラジンを、1 - ( 4 - ブロモ - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) エタン - 1 - オン及びエチルヒドラジン塩酸塩の代わりに用いて、表題化合物を調製した。

10

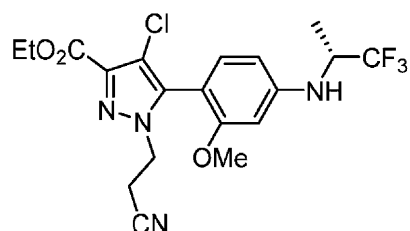
## 【1 0 0 1】

中間体 2 5 4

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - シアノエチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【1 0 0 2】

## 【化 3 5 2】



20

## 【1 0 0 3】

エチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - ( 2 - シアノエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 5 3 ) を用いて、中間体 1 0 6 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

30

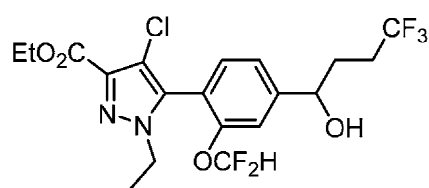
## 【1 0 0 4】

中間体 2 5 5

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【1 0 0 5】

## 【化 3 5 3】



40

## 【1 0 0 6】

n - BuLi ( ヘキサン中 2 . 5 M 、 0 . 4 1 4 m L 、 1 . 0 3 m m o l ) の溶液を、2 - ブロモ - 1 , 3 , 5 - トリイソプロピルベンゼン ( 9 6 0 m g 、 3 . 4 m m o l ) の THF ( 6 m L ) 中の攪拌している溶液に、- 7 8 で添加した。1 分後、溶液を冷却浴から取り出し、フラスコを室温の水浴に入れた。新たに調製した ( 2 , 4 , 6 トリイソブ

50

ロピルフェニル)リチウム(2.5 mL)の溶液を、エチル5-(4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(300 mg、0.71 mmol、中間体102、工程c)及び4,4,4-トリフルオロブタナル(166 mg、1.32 mmol)のTHF(3 mL)中の78で攪拌している溶液に滴下した。30分後、EtOAcを加え、混合物を室温まで温めた。二相混合物を飽和NaCl水溶液とEtOAcとの間で分画した。各層を分離した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いでCelite(登録商標)に吸収させた。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)による精製により表題化合物を得た。

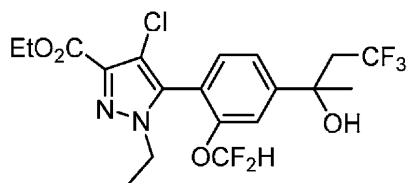
【1007】

中間体256

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4,4,4-トリフルオロオロ-2-ヒドロキシブタン-2-イル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【1008】

【化354】



10

20

【1009】

4,4,4-トリフルオロブタナルの代わりに4,4,4-トリフルオロブタン-2-オンを用いて、中間体255の合成について、記載したように表題化合物を調製した。

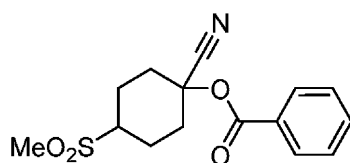
【1010】

中間体257

1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシルベンゾエート

【1011】

【化355】



30

【1012】

1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン(0.17 mL、1.1 mmol)を4-スルホニルシクロヘキサノン(2.0 g、11 mmol、中間体5)及びシアン化ベンゾイル(1.9 g、14 mmol)のトルエン(10 mL)中の懸濁液に加えた。トルエン(10 mL)中で、混合物を室温で15時間攪拌した。この後、EtOH(0.2 mL)を加え、混合物を30分間攪拌してから、上澄みをデカントした。残りの不溶性物質を濾過し、固体をトルエン(100 mL)で洗浄し、吸引により乾燥させて、茶色の粉末として表題の化合物を得た。

40

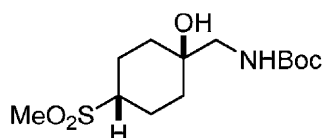
【1013】

中間体258

tert-ブチル(((1r,4r)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート

【1014】

## 【化356】



## 【1015】

1 - シアノ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシルベンゾエート (2.95 g、9.60 mmol、中間体257)を、THF (32 mL、1.0 M、32 mmol)中のLAHの0 溶液に2分かけて部分的に添加し、移送容器内の残渣をTHF (15 mL)と反応溶液に洗浄した。溶液を室温で5時間攪拌し、その間、それは不均質になった。得られた懸濁液をTHF (40 mL)で希釈し、0 に冷却し、次いで水 (1.1 mL)、15% NaOH水溶液 (1.1 mL)、及び水 (3.3 mL)を順次添加した。次いで、混合物を20分間かけて室温まで温めてから、Celite (登録商標)で濾過した。濾液を濃縮し、次いで残渣をTHF (20 mL)及び30%水性ロッシェル塩 (10 mL)で希釈した。ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.5 mL、11 mmol)を添加し、混合物を室温で60時間攪拌した。この時間の後、次いで溶液をEtOAcで希釈し、層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (70 100% EtOAc / ヘキサン)により精製して、無色の固体として表題の化合物を得た。表題化合物は、2番目に溶出するジアステレオマーであった。

10

20

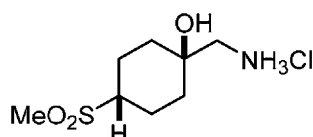
## 【1016】

中間体259

(1r, 4r) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩

## 【1017】

## 【化357】



30

## 【1018】

tert-ブチル ((1s\*, 4s\*) - 1 - シアノ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメートの代わりにtert-ブチル ((1r, 4r) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)カルバメート (中間体258)を使用して、中間体35の合成について記載したように表題化合物を調製した。

## 【1019】

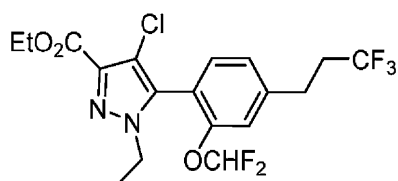
中間体260

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

40

## 【1020】

## 【化358】



## 【1021】

5-(4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに5-(4-ブロモ-2-(ジフル

50

オロメトキシ)フェニル)-4-クロロ-1-エチル-1H}-ピラゾール-3-カルボ  
ン酸エチル(中間体102、ステップc)を、また9-(3,3,3-トリフルオロ-2  
-メチルプロピル)-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンの代わりに9-(3,3,  
3-トリフルオロプロピル)-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(中間体95)  
を使用して、中間体98の合成について説明したように、表題化合物を調製した。

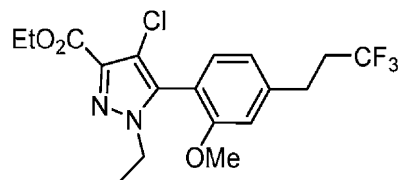
【1022】

中間体261

エチル4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオ  
ロプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【1023】

【化359】



10

【1024】

9-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)-9-ボラン[3,3,1]  
-ノナン)の代わりに9-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-9-ボラン[3.3  
.1]ノナン(中間体95)を用いて、中間体98の合成について記載したように表題化  
合物を調製した。

20

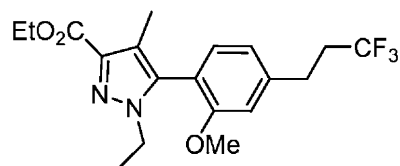
【1025】

中間体262

エチル1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)  
フェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【1026】

【化360】



30

【1027】

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(S\*)-3,3,3  
-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3  
-カルボキシレートの代わりにエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メ  
トキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3  
-カルボキシレート(中間体261)を用いて、中間体105の合成について記載したよ  
うに、表題化合物を調製した。

【1028】

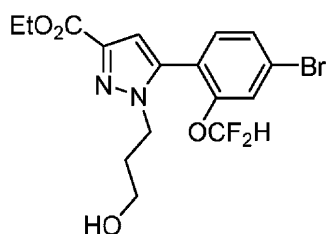
中間体263

エチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(3-ヒドロ  
キシプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

【1029】

40

## 【化 3 6 1】



## 【1 0 3 0】

表題化合物は、シュウ酸エチルヒドラジンの代わりに3-ヒドラジニルプロパン-1-オール塩酸塩を使用して、中間体102、工程bの合成について記載したように表題化合物を調製した。

10

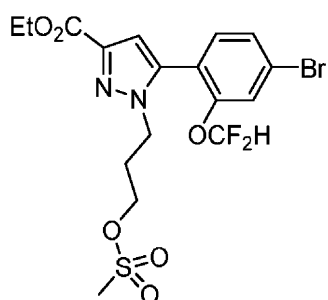
## 【1 0 3 1】

中間体264

エチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(3-(メチルスルホニル)オキシ)プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【1 0 3 2】

## 【化 3 6 2】



20

## 【1 0 3 3】

メタンスルホニルクロリド(1.5g、13mmol)を、DCM(50mL)中のエチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(3.6g、8.6mmol、中間体263)及びTEA(1.7g、17mmol)の0 混合物に添加した。2時間の後、水を加え、層を分離した。水層をDCMで抽出した。有機層を合わせ、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、次いで濃縮して、表題の化合物を得た。

30

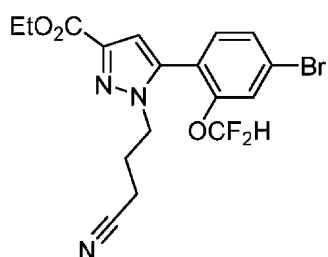
## 【1 0 3 4】

中間体265

エチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(3-シアノプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

## 【1 0 3 5】

## 【化 3 6 3】



40

## 【1 0 3 6】

エチル5-(4-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1-(3-(メチルスルホニル)オキシ)プロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(4.3g、8.6mmol、中間体264)及びKCN(676mg、10.4mmol)の

50

DMSO (50 mL) 中の溶液を 60 で撹拌した。16 時間の後、EtOAc 及び飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を添加した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 : 1 石油エーテル / EtOAc) によって精製して、無色の油状物として表題化合物 (1.0 g、32%) を得た。

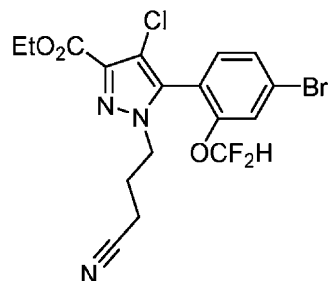
【1037】

中間体 266

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - クロロ - 1 - (3 - シアノプロピル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【1038】

【化364】



10

【1039】

エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 - (3 - シアノプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 265) を用いて、中間体 102、工程 c の合成について記載したように表題化合物を調製した。

20

【1040】

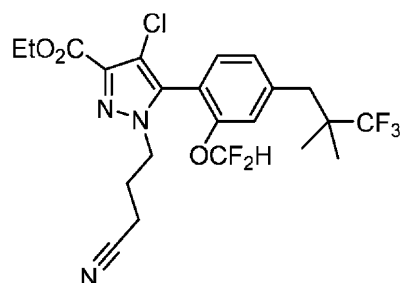
中間体 267

エチル 4 - クロロ - 1 - (3 - シアノプロピル) - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

30

【1041】

【化365】



40

【1042】

1, 2 - ジブromoエタン (0.066 mL、0.56 mmol) を、THF (20 mL) 中の亜鉛 (294 mg、4.5 mmol) の撹拌懸濁液に添加した。懸濁液を 80 に加温した。10 分後、フラスコを室温まで冷却させ、次に TMSCl (0.066 mL、0.52 mmol) を添加した。1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヨード - 2, 2 - ジメチルプロパン (1.0 g、4.0 mmol、中間体 93) の THF (10 mL) 中の溶液を、上記の活性化亜鉛溶液に 40 分かけて滴下した。2 時間の後、Pd (t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (250 mg、0.490 mmol) を加え、続いて、エチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 4 - クロロ - 1 - (3 - シアノプロピル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (1.6 g、3.5 mmol、中間体 266) の TH

50

F ( 2 0 m L ) 中の溶液を加えた。混合物を 6 5 で撹拌した。1 6 時間混合物をシリカのパッドで濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取 H P L C ( P h e n o m e n e x S y n e r g i M a x - R P 、 3 5 7 5 % M e C N / 水 ) により精製し、凍結乾燥後に表題化合物を白色固体として得た。

【 1 0 4 3 】

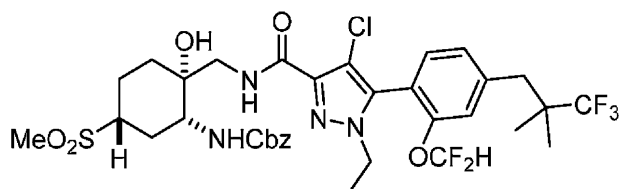
中間体 2 6 8

ベンジル ( ( 1 R S , 2 R S , 5 R S ) - 2 - ( ( 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ) メチル ) - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) カルバメート

10

【 1 0 4 4 】

【 化 3 6 6 】



【 1 0 4 5 】

( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸及び ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 実施例 2 、 ステップ a ) 及びベンジル ( ( 1 R S , 2 R S , 5 R S ) - 2 - ( アミノメチル ) - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) カルバメート塩酸塩 ( 中間体 6 4 ) を使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

20

【 1 0 4 6 】

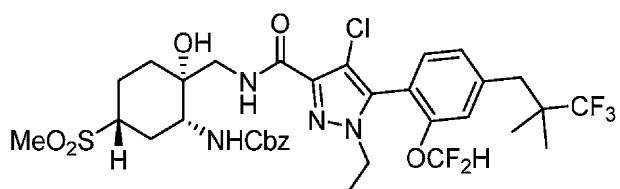
中間体 2 6 9

ベンジル ( ( 1 R , 2 R , 5 R ) - 2 - ( ( 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ) メチル ) - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) カルバメート

30

【 1 0 4 7 】

【 化 3 6 7 】



40

【 1 0 4 8 】

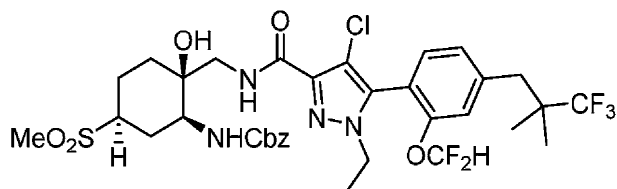
中間体 2 7 0

ベンジル ( ( 1 S , 2 S , 5 S ) - 2 - ( ( 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ) メチル ) - 2 - ヒドロキシ - 5 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) カルバメート

【 1 0 4 9 】



## 【化368】



## 【1050】

中間体268を、キラル固定相(Chiralpak IC、80% CO<sub>2</sub>、20% EtOH)を使用してSFCにより精製して、一対のエナンチオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは中間体269であり、2番目に溶出するエナンチオマーは、中間体270であった。

10

## 【1051】

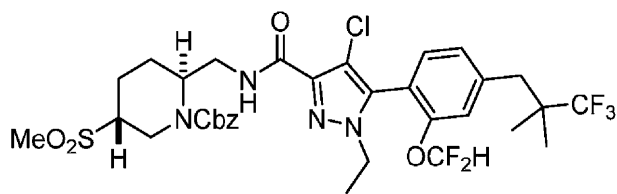
中間体271

ベンジル(2RS, 5SR)-2-(4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【1052】

## 【化369】

20



## 【1053】

(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸及び((1r, 4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(実施例2、ステップa)及びベンジル((1RS, 5SR)-2-(アミノメチル)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(中間体68))を使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

30

## 【1054】

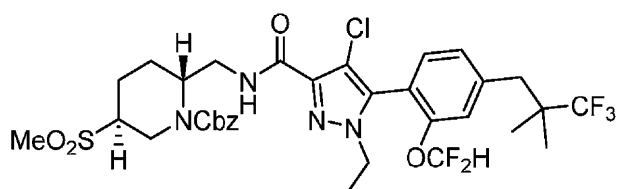
中間体272

ベンジル(2R, 5S)-2-(4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

## 【1055】

## 【化370】



## 【1056】

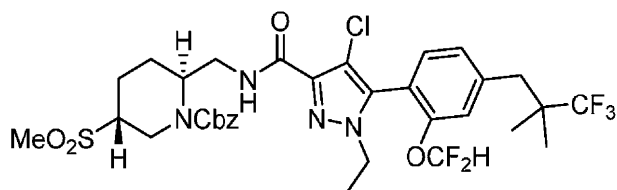
50

## 中間体 273

ベンジル(2*S*, 5*R*)-2-((4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1057】

【化371】



10

【1058】

中間体 271、工程 a を、キラル固定相 (Chiralpak IC、60% CO<sub>2</sub>、40% EtOH) を使用して SFC により精製して、一対のエナンチオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは中間体 272 であり、2 番目に溶出するエナンチオマーは、中間体 273 であった。

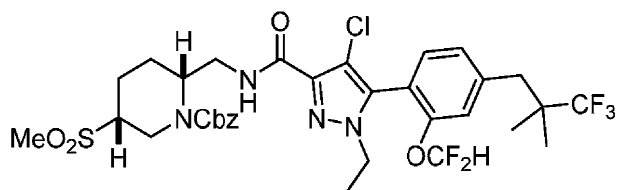
【1059】

## 中間体 274

ベンジル(2*RS*, 5*RS*)-2-((4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1060】

【化372】



30

【1061】

ベンジル(2*RS*, 5*SR*)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレートの代わりにベンジル(2*RS*, 5*RS*)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体 67) を使用して、中間体 271 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【1062】

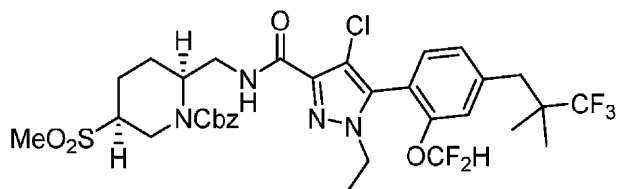
## 中間体 275

ベンジル(2*S*, 5*S*)-2-((4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1063】

40

## 【化 3 7 3】



## 【1064】

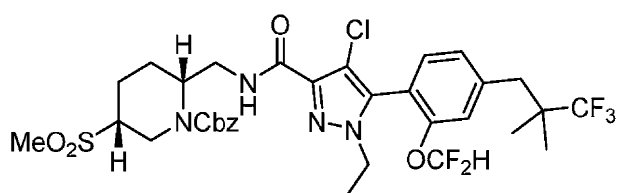
中間体 276

ベンジル(2R, 5R) - 2 - ((4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

## 【1065】

## 【化 3 7 4】



20

## 【1066】

中間体 274、工程 a を、キラル固定相 (Chiralpak IC、65% CO<sub>2</sub>、35% EtOH) を使用して SFC により精製して、一対のエナンチオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは中間体 275 であり、2 番目に溶出するエナンチオマーは、中間体 276 であった。

## 【1067】

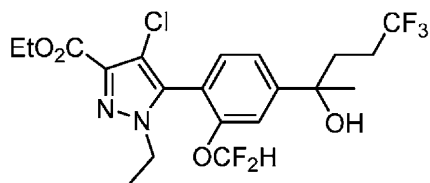
中間体 277

エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (5, 5, 5 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシペンタン - 2 - イル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

30

## 【1068】

## 【化 3 7 5】



## 【1069】

4, 4, 4 - トリフルオロブタナルの代わりに (S) 5, 5, 5 - トリフルオロブタン - 2 - オンを用いて、中間体 255 の合成について、記載したように表題化合物を調製した。

40

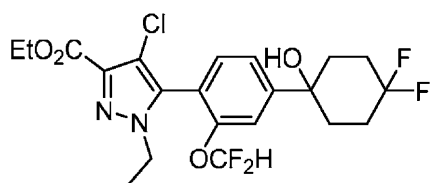
## 【1070】

中間体 278

エチル 4 - クロロ - 5 - (4 - (4, 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 2 - (ジフルオロメトキシ)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

## 【1071】

【化 3 7 6】



【1 0 7 2】

4, 4, 4 - トリフルオロブタナルの代わりに 4, 4 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - オンを用いて、中間体 2 5 5 の合成について、記載したように表題化合物を調製した。

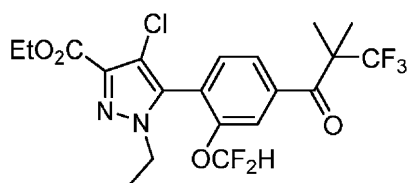
【1 0 7 3】

中間体 2 7 9

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノイル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【1 0 7 4】

【化 3 7 7】



【1 0 7 5】

4, 4, 4 - トリフルオロブタナルの代わりに 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノイルクロリドを用いて、中間体 2 5 5 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

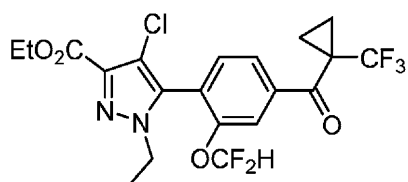
【1 0 7 6】

中間体 2 8 0

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 1 - (トリフルオロメチル)シクロプロパン - 1 - カルボニル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート

【1 0 7 7】

【化 3 7 8】



【1 0 7 8】

3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノイルクロリドの代わりに 1 - (トリフルオロメチル)シクロプロパン - 1 - カルボニルクロリドを使用して、中間体 2 5 5 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

【1 0 7 9】

中間体 2 8 1

4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 1 - (トリフルオロメチル)シクロプロパン - 1 - カルボニル)フェニル) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s, 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1 0 8 0】

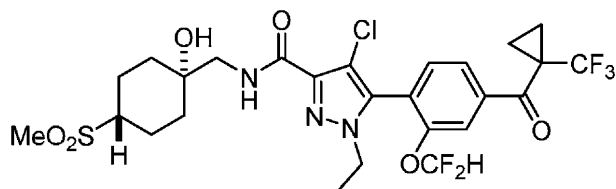
10

20

30

40

## 【化379】



## 【1081】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフル  
 オロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カ  
 ルボン酸塩の代わりに、エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 10  
 1 - ( トリフルオロメチル ) シクロプロパン - 1 - カルボニル ) フェニル ) - 1 - エチル  
 - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 280 )、( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メ  
 チルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに ( 1 s , 4 s ) - 1 -  
 ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間  
 体 9 )、アミド結合形成ステップの溶媒として MeCN の代わりに DCM を使い、実施例  
 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

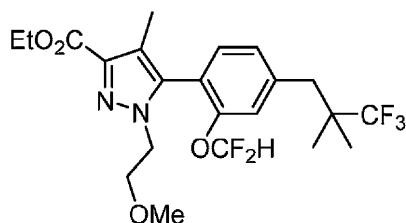
## 【1082】

中間体 282

エチル 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2  
 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 1 H - ピ  
 ラゾール - 3 - カルボキシレート 20

## 【1083】

## 【化380】



30

## 【1084】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) - 3 , 3 , 3  
 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - カルボキシレートの代わりにエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) -  
 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 -  
 メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 201 ) を用いて  
 、中間体 105 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

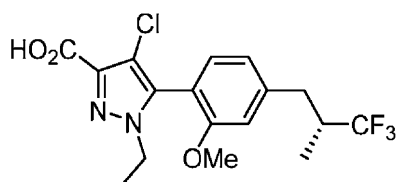
## 【1085】

実施例 1 : 工程 a

( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフ  
 ルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 40

## 【1086】

## 【化381】



## 【1087】

NaOH 水溶液 ( 1 . 8 mL、1 . 8 mmol、1 . 0 N ) をエチル ( R \* ) - 4 - ク 50

口口 - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 188 mg、0.449 mmol、中間体99 ) の 1 , 4 - ジオキサソ ( 1.8 mL ) 中の溶液に添加し、混合物を 65 で 14 時間撹拌した。この時間の後、得られた溶液を冷却し、EtOAc で希釈し、混合物の pH を 1 N HCl 水溶液で pH 4 に調整した。層を分離し、水層を EtOAc で 2 度抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮させ、表題化合物を無色の固体として得た。

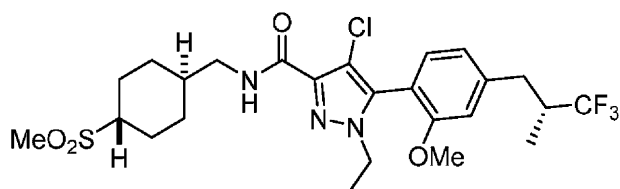
【 1088 】

実施例 1 : 工程 b

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( R \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1089 】

【 化 382 】



【 1090 】

HATU ( 72 mg、0.19 mmol ) を、( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 ( 74 mg、0.19 mmol、実施例 1、工程 a )、( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩 ( 43 mg、0.19 mmol、中間体 13 )、及び DIPEA ( 0.069 mL、0.40 mmol ) の DMF 中の ( 0.8 mL ) の懸濁液に添加し、混合物を室温で 2 時間撹拌した。得られた溶液を MeOH で希釈し、次いで分取 HPLC ( XBridge C18, 10 100% MeCN / 水、0.05% TFA ) により精製し、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.19 ( dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H ), 6.95 ( t, J = 6.4 Hz, 1H ), 6.91 ( dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H ), 6.83 - 6.80 ( m, 1H ), 4.04 - 3.87 ( m, 2H ), 3.81 ( s, 3H ), 3.41 - 3.28 ( m, 2H ), 3.22 - 3.11 ( m, 1H ), 2.88 - 2.79 ( m, 1H ), 2.83 ( s, 3H ), 2.59 - 2.43 ( m, 2H ), 2.33 - 2.23 ( m, 2H ), 2.12 - 2.03 ( m, 2H ), 1.75 - 1.60 ( m, 1H ), 1.64 - 1.52 ( m, 2H ), 1.34 ( t, J = 7.2 Hz, 3H ), 1.20 - 1.07 ( m, 2H ), 1.10 ( d, J = 6.4 Hz, 3H )。MS ( ESI ) m / z : 実測値 [ M + H ] = 563.8。

【 1091 】

実施例 2 : 工程 a

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【 1092 】

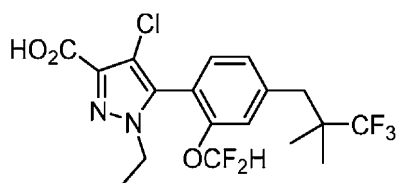
10

20

30

40

## 【化383】



## 【1093】

NaOH水溶液(2.9 mL、1.8 mmol、1.0 N)をエチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-THF(3.2 mL)中の3-カルボン酸塩(450 mg、0.960 mmol、中間体103)の溶液に添加し、混合物を60 で1.5時間撹拌した。この時間の後、得られた溶液を冷却し、EtOAcで希釈し、次いで混合物のpHを1N HCl水溶液でpH4に調整した。層を分離し、次いで水層をEtOAcで2度抽出した。合わせた有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮させ、表題化合物を無色の固体として得た。

10

## 【1094】

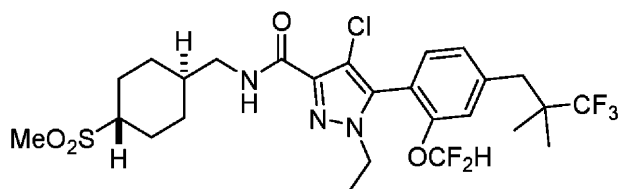
## 実施例2：工程b

4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-N-((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20

## 【1095】

## 【化384】



## 【1096】

((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩(124 mg、0.544 mmol、中間体13)及び次いで、DIPEA(0.26 mL、1.5 mmol)を、4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(200 mg、0.454 mmol、実施例2、工程a)、HOBt(81 mg、0.60 mmol)、及びEDCL(145 mg、0.758 mmol)のMeCN(1.0 mL)中の混合物に添加し、反応物を室温で16時間撹拌した。この時間の後、反応混合物をEtOAc及び飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で希釈し、層を混合し、分離した。有機層を水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過、次いで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(30-80% EtOAc/ヘキサン)により精製し、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32-7.27(m, 1H), 7.22-7.15(dd, J=7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.16-7.11(s, 1H), 6.99-6.91(t, J=6.3 Hz, 1H), 6.57-6.17(dd, J=75.2, 70.8 Hz, 1H), 4.06-3.88(m, 2H), 3.38-3.31(t, J=6.5 Hz, 2H), 2.90-2.77(m, 6H), 2.35-2.23(m, 2H), 2.14-2.03(m, 2H), 1.77-1.56(m, 3H), 1.41-1.32(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.22-1.07(m, 8H)。MS(ESI)m/z: 実測値[M+H]<sup>+</sup>=613.8。

30

40

## 【1097】

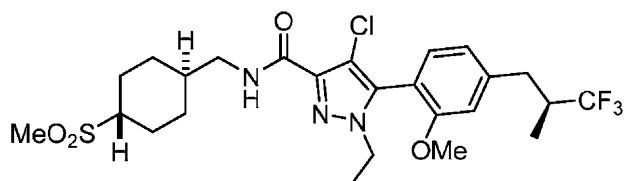
## 実施例3

50

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( S \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 0 9 8 】

【 化 3 8 5 】



10

【 1 0 9 9 】

エチル ( S \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 0 0 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 9 ( d , J = 7 . 7 , 1 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 9 5 ( t , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 9 1 ( d t , J = 7 . 7 , 1 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 8 3 - 6 . 8 0 ( m , 1 H ) , 4 . 0 4 - 3 . 8 7 ( m , 2 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) , 3 . 4 1 - 3 . 2 8 ( m , 2 H ) , 3 . 2 2 - 3 . 1 1 ( m , 1 H ) , 2 . 8 8 - 2 . 7 9 ( m , 1 H ) , 2 . 8 3 ( s , 3 H ) , 2 . 5 9 - 2 . 4 3 ( m , 2 H ) , 2 . 3 3 - 2 . 2 3 ( m , 2 H ) , 2 . 1 2 - 2 . 0 3 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 6 0 ( m , 1 H ) , 1 . 6 4 - 1 . 5 2 ( m , 2 H ) , 1 . 3 4 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 1 . 2 0 - 1 . 0 7 ( m , 2 H ) . 1 . 1 0 ( d , J = 6 . 4 H z , 3 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : 実測値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 5 6 3 . 8 。

20

【 1 1 0 0 】

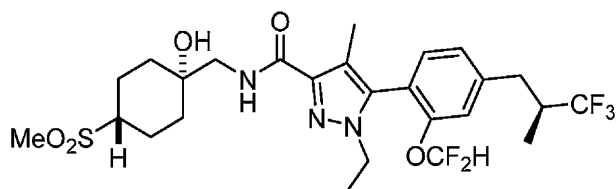
実施例 4

5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 R ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

30

【 1 1 0 1 】

【 化 3 8 6 】



40

【 1 1 0 2 】

エチル ( S \* ) - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 0 5 ) 及び ( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - 塩酸オール ( 中間体 9 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 4 ( t , J = 6 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d

50



, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.59 - 6.21 (m, 1 H), 5.18 (br s, 1 H, OH), 4.06 - 3.89 (m, 2 H), 3.51 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.20 (dd, J = 13.4, 3.8 Hz, 1 H), 2.92 - 2.82 (m, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.64 (dd, J = 13.4, 10.1 Hz, 1 H), 2.60 - 2.49 (m, 1 H), 2.23 - 2.14 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 - 1.96 (m, 4 H), 1.48 (td, J = 14.0, 4.3 Hz, 2 H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)。MS (ESI) m/z : 実測値 [M + H]<sup>+</sup> = 596.2。

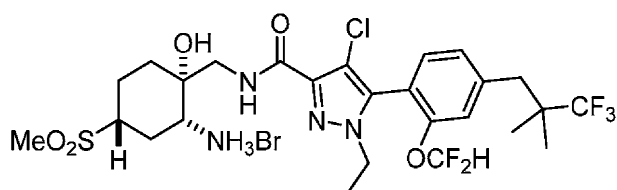
【1103】

実施例 5

N - ( ( ( 1 R S , 2 R S , 4 R S ) - 2 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素化物

【1104】

【化387】



10

20

【1105】

ベンジル ( ( 1 R S , 2 R S , 5 R S ) - 2 - ( ( 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメート ( 22 mg、0.028 mmol、中間体 268 ) を、HBr の AcOH 中の溶液 ( 1.7 mL、33% w/w、9.4 mmol ) で希釈し、溶液を室温で 30 分間維持した。この時間の後、溶液を濃縮し、MeOH で希釈し、次いで分取 HPLC ( X Bridge C18 , 10 : 100% MeCN / 水、0.05% TFA ) により精製して、無色の固体として表題の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 8.66 ( t , J = 6.6 Hz , 1 H、一回転異性体 ) , 8.61 ( t , J = 6.6 Hz , 1 H、一回転異性体 ) , 7.87 ( s , 3 H ) , 7.46 - 7.13 ( m , 4 H ) , 5.60 ( s , 1 H ) , 4.05 - 3.91 ( m , 2 H ) , 3.59 - 3.13 ( m , 4 H ) , 2.92 ( s , 2 H ) , 2.91 ( s , 3 H ) , 2.13 - 2.07 ( m , 1 H ) , 1.93 - 1.86 ( m , 1 H ) , 1.84 - 1.59 ( m , 4 H ) , 1.28 ( t , J = 7.2 Hz , 3 H ) , 1.09 ( s , 6 H )。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 644.7。

30

【1106】

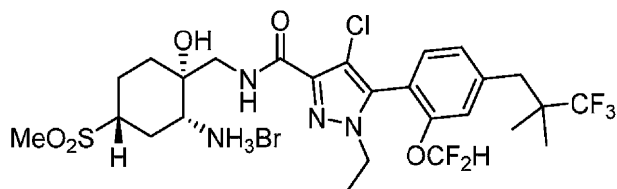
実施例 6

N - ( ( ( 1 R , 2 R , 4 R ) - 2 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素化物

【1107】

40

## 【化 3 8 8】



## 【1108】

ベンジル( (1R\*, 2R\*, 5R\*) - 2 - ( (4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメート(中間体269)を、ベンジル( (1RS, 2SR, 5SR) - 2 - ( (4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメートの代わりに使用して、実施例5の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 8.66 (t, J = 6.6 Hz, 1H、一回転異性体), 8.61 (t, J = 6.6 Hz, 1H、一回転異性体), 7.88 (s, 3H), 7.46 - 7.13 (m, 4H), 5.61 (s, 1H、一回転異性体), 5.60 (s, 1H、一回転異性体), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.53 (ddd, J = 27.8, 14.1, 6.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.14 (m, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 644.7。

10

20

## 【1109】

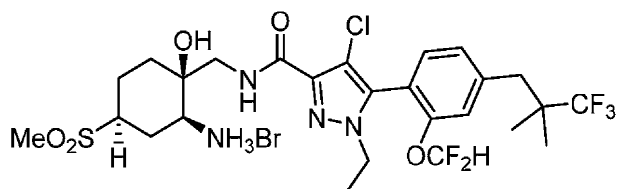
## 実施例7

N - ( (1S, 2S, 4S) - 2 - アミノ - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素化物

30

## 【1110】

## 【化 3 8 9】



40

## 【1111】

ベンジル( (1S\*, 2S\*, 5S\*) - 2 - ( (4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメート(中間体270)を、ベンジル( (1RS, 2SR, 5SR) - 2 - ( (4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメートの代わりに使用して、実施例5の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d

50

6) 8.66 (t, J = 6.6 Hz, 1H、一回転異性体), 8.61 (t, J = 6.6 Hz, 1H、一回転異性体), 7.88 (s, 3H), 7.46 - 7.13 (m, 4H), 5.61 (s, 1H、一回転異性体), 5.59 (s, 1H、一回転異性体), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.53 (ddd, J = 27.8, 14.1, 6.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.14 (m, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 644.7。

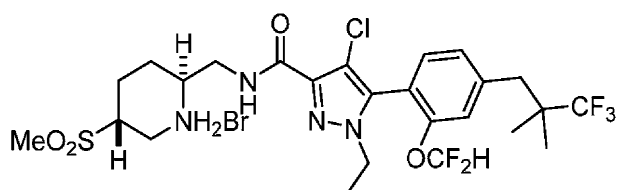
【1112】

実施例 8

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((2RS, 5SR) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素酸

【1113】

【化390】



20

【1114】

ベンジル((2RS, 5SR) - 2 - (4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート(中間体271)を、ベンジル((1RS, 2RS, 5RS) - 2 - (4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメートの代わりに使用して、実施例5の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.21 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 8.76 - 8.61 (m, 1H), 8.55 (apparent q, J = 5.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.45 - 7.14 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, J = 7.4 Hz, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.46 (s, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.73 (qd, J = 12.8, 3.8 Hz, 1H), 1.55 (qt, J = 13.1, 4.0 Hz, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 614.7。

30

40

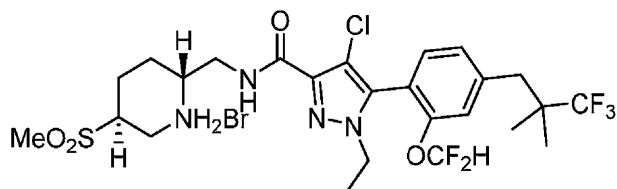
【1115】

実施例 9

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((2R\*, 5S\*) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素酸

【1116】

## 【化391】



## 【1117】

ベンジル( (2R<sup>\*</sup>、5S<sup>\*</sup>) - 2 - ( (4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート(中間体272)を、ベンジル( (1RS, 2RS, 5RS) - 2 - ( (4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメートの代わりに使用して、実施例5の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.17 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.55 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.14 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 3.08 (s, 3H)、2.91 (s, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.73 (qd, J = 12.9, 6.1 Hz, 1H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 614.5。

10

20

## 【1118】

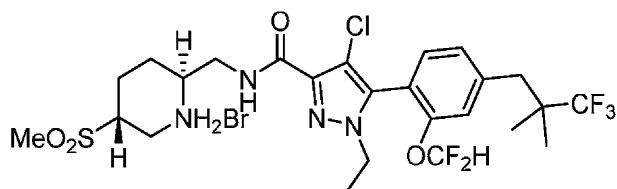
## 実施例10

4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ( (2S, 5R) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素酸

30

## 【1119】

## 【化392】



40

## 【1120】

ベンジル( (2S<sup>\*</sup>、5R<sup>\*</sup>) - 2 - ( (4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート(中間体273)を、ベンジル( (1RS, 2RS, 5RS) - 2 - ( (4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメートの代わりに使用して、実施例5の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) 9.17 (b

50

r s, 1 H), 8.62 (br s, 1 H), 8.55 (q, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.45 - 7.14 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.34 - 7.30 (m, 2 H), 4.04 - 3.90 (m, 2 H), 3.68 - 3.61 (m, 1 H), 3.58 - 3.49 (m, 1 H), 3.47 - 3.37 (m, 3 H), 3.11 - 2.98 (m, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 2.91 (s, 2 H), 2.26 - 2.18 (m, 1 H), 2.06 - 1.98 (m, 1 H), 1.73 (qd, J = 12.9, 6.1 Hz, 1 H), 1.61 - 1.49 (m, 1 H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.09 (s, 6 H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 614.5。

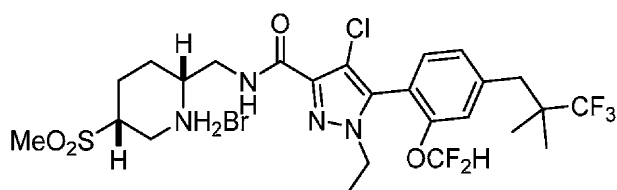
【1121】

実施例 11

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((2RS, 5RS) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素酸

【1122】

【化393】



20

【1123】

ベンジル((2RS, 5RS) - 2 - ((4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート(中間体274)を、ベンジル((1RS, 2RS, 5RS) - 2 - ((4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメートの代わりに使用して、実施例5の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 9.39 (s, 1 H), 8.53 - 8.46 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.45 - 7.12 (m, 4 H), 4.04 - 3.89 (m, 2 H), 3.68 - 3.49 (m, 6 H), 3.16 (s, 3 H), 2.91 (s, 2 H), 2.17 - 2.00 (m, 2 H), 1.92 - 1.79 (m, 2 H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.09 (s, 6 H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 614.7。

30

【1124】

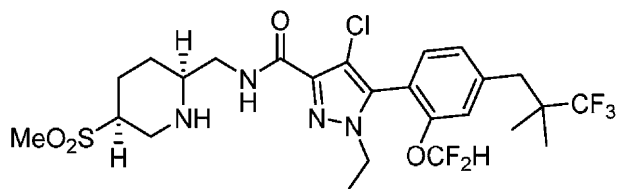
実施例 12

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((2S\*, 5S\*) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 2 - イル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素酸

40

【1125】

## 【化394】



## 【1126】

ベンジル((2*S*<sup>\*</sup>、5*S*<sup>\*</sup>)-2-(4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体275)を、ベンジル((1*RS*、2*RS*、5*RS*)-2-(4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-2-ヒドロキシ-5-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)カルバメートの代わりに使用して、実施例5の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。分取HPLCにより精製する代わりに、粗アミン塩を遊離塩基に変換し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH溶液/DCM中0-10% 2M NH<sub>3</sub>)により精製した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.28(dd, *J*=7.8, 5.5Hz, 1H), 7.25-7.20(m, 1H), 7.18(dt, *J*=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.15-7.12(m, 1H), 6.37(dd, *J*=75.2, 70.8Hz, 1H), 4.05-3.88(m, 2H), 3.70-3.58(m, 2H), 3.35-3.26(m, 1H), 3.17(ddd, *J*=14.2, 4.2, 2.0Hz, 1H), 3.01-2.90(m, 2H), 2.98(s, 3H), 2.87(s, 2H), 2.47(dq, *J*=14.4, 4.5Hz, 1H), 2.07-1.98(m, 1H), 1.75-1.64(m, 3H), 1.38-1.34(m, 3H), 1.13(s, 6H)。MS(ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>=実測値615.1。

10

20

## 【1127】

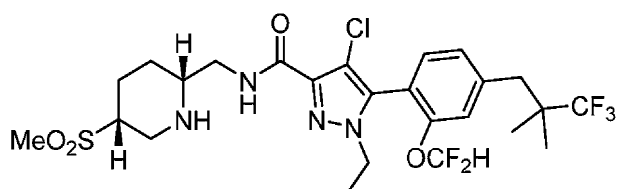
## 実施例13

4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-N-((2*R*<sup>\*</sup>、5*R*<sup>\*</sup>)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-2-イル)メチル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド

30

## 【1128】

## 【化395】



40

## 【1129】

ベンジル((2*R*<sup>\*</sup>、5*R*<sup>\*</sup>)-2-(4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-5-(メチルスルホニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(中間体276)を、ベンジル((1*RS*、2*RS*、5*RS*)-2-(4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-2-ヒドロキシ-5-(メチルスルホニル)シクロ

50

ヘキシル)カルバメートの代わりに使用して、実施例5の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。分取HPLCにより精製する代わりに、粗アミン塩を遊離塩基に変換し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM中0-10% 2M NH<sub>3</sub>)により精製した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29(dd, J=7.8, 5.5Hz, 1H), 7.25-7.20(m, 1H), 7.18(dt, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.15-7.12(m, 1H), 6.37(dd, J=7.5, 2.7Hz, 1H), 4.04-3.89(m, 2H), 3.70-3.58(m, 2H), 3.35-3.25(m, 1H), 3.16(ddd, J=14.2, 4.1, 2.0Hz, 1H), 3.00-2.91(m, 2H), 2.98(s, 3H), 2.87(s, 2H), 2.50-2.43(m, 1H), 2.07-1.98(m, 1H), 1.74-1.68(m, 2H), 1.63(s, 1H), 1.38-1.34(m, 3H), 1.13(s, 6H)。MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>=実測値615.1。

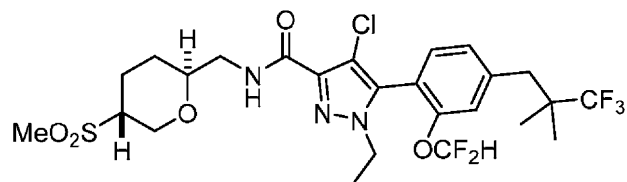
【1130】

実施例14

4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-N-((2RS,5SR)-5-(メチルスルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1131】

【化396】



【1132】

4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(実施例2、ステップa)及び((2RS,5SR)-5-(メチルスルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(中間体74)を、(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸及び((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29(d, J=7.8Hz, 1H), 7.21-7.15(m, 2H), 7.14(s, 1H), 6.38(dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 4.45-4.37(m, 1H), 4.07-3.89(m, 2H), 3.79-3.70(m, 1H), 3.66(t, J=11.2Hz, 1H), 3.61-3.51(m, 1H), 3.40-3.29(m, 1H), 3.21-3.10(m, 1H), 2.87(s, 2H), 2.859(s, 3H、一回転異性体), 2.857(s, 3H、一回転異性体), 2.38-2.29(m, 1H), 1.99-1.84(m, 2H), 1.57-1.44(m, 1H), 1.37(t, J=7.2Hz, 3H), 1.13(s, 6H)。MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>=実測値615.8。

【1133】

実施例15

4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-N-((2R,5S)-5-(メチルスルホニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

10

20

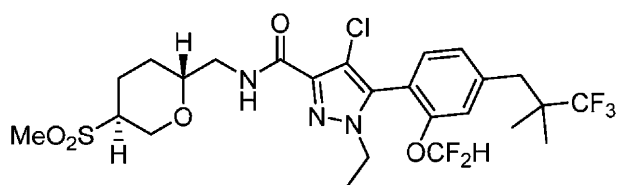
30

40

50

【 1 1 3 4 】

【 化 3 9 7 】



【 1 1 3 5 】

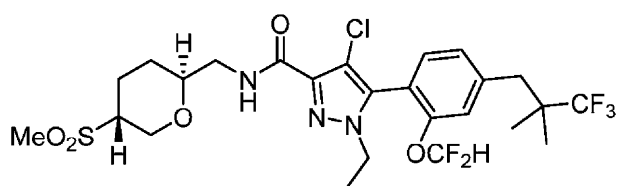
実施例 1 6

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 2 S , 5 R ) - 5 - ( メチルスルホニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【 1 1 3 6 】

【 化 3 9 8 】



20

【 1 1 3 7 】

実施例 1 4 を、キラル固定相 ( Chiralpak IC、75% CO<sub>2</sub>、25% EtOH ) を使用して SFC により精製して、一対のエナンチオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは実施例 1 5 であり、2 番目に溶出するエナンチオマーは実施例 1 6 であった。実施例 1 5 : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.29 ( d, J = 7.8 Hz, 1 H ), 7.21 - 7.15 ( m, 2 H ), 7.14 ( s, 1 H ), 6.38 ( dd, J = 75.1, 70.9 Hz, 1 H ), 4.45 - 4.37 ( m, 1 H ), 4.07 - 3.89 ( m, 2 H ), 3.79 - 3.70 ( m, 1 H ), 3.66 ( t, J = 11.2 Hz, 1 H ), 3.61 - 3.51 ( m, 1 H ), 3.40 - 3.29 ( m, 1 H ), 3.21 - 3.10 ( m, 1 H ), 2.87 ( s, 2 H ), 2.859 ( s, 3 H、一回転異性体 ), 2.857 ( s, 3 H、一回転異性体 ), 2.38 - 2.29 ( m, 1 H ), 1.99 - 1.84 ( m, 2 H ), 1.57 - 1.44 ( m, 1 H ), 1.37 ( t, J = 7.2 Hz, 3 H ), 1.13 ( s, 6 H )。MS ( ESI ) m/z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 実測値 615.5。実施例 1 6 : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.29 ( d, J = 7.8 Hz, 1 H ), 7.21 - 7.15 ( m, 2 H ), 7.14 ( s, 1 H ), 6.38 ( dd, J = 75.1, 70.9 Hz, 1 H ), 4.45 - 4.37 ( m, 1 H ), 4.07 - 3.89 ( m, 2 H ), 3.79 - 3.70 ( m, 1 H ), 3.66 ( t, J = 11.2 Hz, 1 H ), 3.61 - 3.51 ( m, 1 H ), 3.40 - 3.29 ( m, 1 H ), 3.21 - 3.10 ( m, 1 H ), 2.87 ( s, 2 H ), 2.859 ( s, 3 H、一回転異性体 ), 2.857 ( s, 3 H、一回転異性体 ), 2.38 - 2.29 ( m, 1 H ), 1.99 - 1.84 ( m, 2 H ), 1.57 - 1.44 ( m, 1 H ), 1.37 ( t, J = 7.2 Hz, 3 H ), 1.13 ( s, 6 H )。MS ( ESI ) m/z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 実測値 615.5。

30

40

【 1 1 3 8 】

実施例 1 7

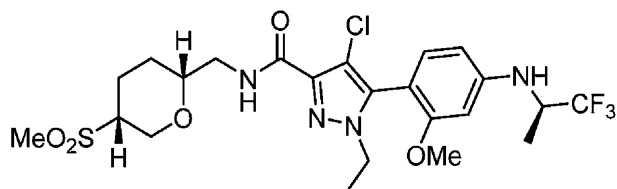
4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - N - ( ( ( 2 R<sup>\*</sup>, 5 R<sup>\*</sup> ) - 5 - ( メチルスルホニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 1 3 9 】

50



## 【化 3 9 9】



## 【 1 1 4 0】

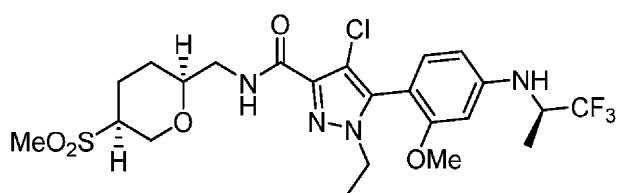
## 実施例 1 8

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - N - ( ( ( 2 S \* , 5 S \* ) - 5 - ( メチルスルホニル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

## 【 1 1 4 1】

## 【化 4 0 0】



20

## 【 1 1 4 2】

中間体 2 4 4 を、キラル固定相 ( L u x セルロース - 4 、 6 0 % C O <sub>2</sub> 、 4 0 % M e O H ) を使用して S F C により精製して、一対のジアステレオマーを得た。最初に溶出するジアステレオマーは実施例 1 7 であり、2 番目に溶出するジアステレオマーは実施例 1 8 であった。実施例 1 7 : <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 2 - 7 . 1 6 ( m , 1 H ) , 7 . 0 8 - 7 . 0 1 ( m , 1 H ) , 6 . 3 8 - 6 . 3 3 ( m , 1 H ) , 6 . 2 9 - 6 . 2 5 ( m , 1 H ) , 4 . 6 3 ( a p p a r d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H ) , 4 . 1 3 - 4 . 0 3 ( m , 1 H ) , 4 . 0 0 - 3 . 8 4 ( m , 4 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 7 0 ( m , 1 H ) , 3 . 7 6 2 ( s , 3 H 、 一 回 転 異 性 体 ) 、 3 . 7 5 5 ( S , 3 H 、 一 回 転 異 性 体 ) 、 3 . 6 9 - 3 . 6 1 ( m , 1 H ) 、 3 . 4 2 - 3 . 3 1 ( m , 1 H ) , 3 . 0 0 ( s , 3 H ) , 2 . 9 4 - 2 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 5 9 - 2 . 5 2 ( m , 1 H ) , 2 . 1 5 - 2 . 0 4 ( m , 1 H ) , 1 . 8 4 - 1 . 7 3 ( m , 1 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 6 6 ( m , 1 H ) , 1 . 4 6 ( d , J = 6 . 7 H z , 3 H ) , 1 . 3 6 - 1 . 3 0 ( m , 3 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実 測 値 5 6 7 . 0 。 実施例 1 8 : <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 2 - 7 . 1 6 ( m , 1 H ) , 7 . 0 7 - 7 . 0 2 ( m , 1 H ) , 6 . 3 8 - 6 . 3 3 ( m , 1 H ) , 6 . 2 9 - 6 . 2 5 ( m , 1 H ) , 4 . 6 3 ( d , J = 1 3 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 1 4 - 4 . 0 3 ( m , 1 H ) , 4 . 0 1 - 3 . 8 4 ( m , 4 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 7 0 ( m , 1 H ) , 3 . 7 6 1 ( s , 3 H 、 一 回 転 異 性 体 ) 、 3 . 7 5 5 ( S , 3 H 、 一 回 転 異 性 体 ) 、 3 . 6 9 - 3 . 6 1 ( m , 1 H ) 、 3 . 4 2 - 3 . 3 2 ( m , 1 H ) , 3 . 0 0 ( s , 3 H ) , 2 . 9 3 - 2 . 8 8 ( m , 1 H ) , 2 . 6 0 - 2 . 5 2 ( m , 1 H ) , 2 . 1 5 - 2 . 0 5 ( m , 1 H ) , 1 . 8 4 - 1 . 7 3 ( m , 1 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 6 6 ( m , 1 H ) , 1 . 4 6 ( d , J = 6 . 7 H z , 3 H ) , 1 . 3 5 - 1 . 3 0 ( m , 3 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実 測 値 5 6 7 . 2 。

30

40

## 【 1 1 4 3】

## 実施例 1 9

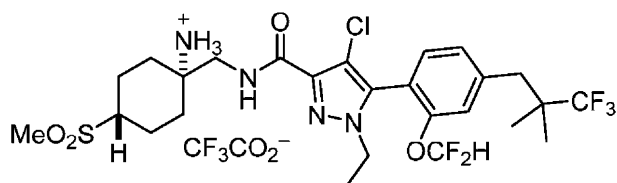
N - ( ( ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - アミノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3

50

- カルボキサミド 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩

【 1 1 4 4 】

【 化 4 0 1 】



【 1 1 4 5 】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフル  
 オロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カ  
 ルボン酸塩 ( 中間体 1 0 3 ) 及び ( S ) - N - ( ( 1 s \* , 4 R \* ) - 1 - ( アミノメチ  
 ル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィ  
 ンアミド ( 中間体 8 1 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メト  
 キシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラ  
 ゴール - 3 - カルボキシレート及び ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロ  
 ヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通  
 り、表題化合物を調製した。アミド形成反応は、室温の代わりに 5 0 で実施し、スルフィ  
 ンアミドをこれらの条件下で開裂した。<sup>1</sup> H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ( 7 . 9 8 ( s , 3 H ) , 7 . 7 5 ( t , J = 6 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 2 7 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 6 . 4 2 ( d d , J = 7 4 . 2 , 7 1 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 0 6 - 3 . 9 0 ( m , 2 H ) , 3 . 8 1 - 3 . 6 3 ( m , 2 H ) , 3 . 0 8 - 2 . 9 9 ( m , 1 H ) , 2 . 9 2 ( s , 3 H ) , 2 . 8 7 ( s , 2 H ) , 2 . 4 3 - 2 . 1 8 ( m , 4 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 1 ( m , 2 H ) , 1 . 7 6 ( t , 1 2 . 7 H z , 2 H ) , 1 . 3 1 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 1 . 1 3 ( s , 6 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 2 9 . 2 。

10

20

【 1 1 4 6 】

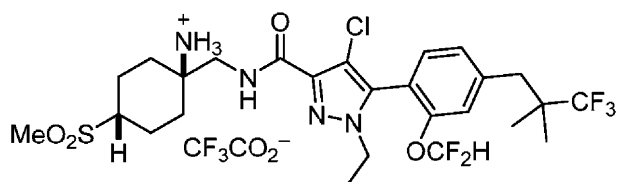
実施例 2 0

N - ( ( ( 1 r \* , 4 r \* ) - 1 - アミノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル )  
 メチル ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリ  
 フルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3  
 - カルボキサミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩

30

【 1 1 4 7 】

【 化 4 0 2 】



40

【 1 1 4 8 】

ベンジル ( ( ( 1 S \* , 4 R \* ) - 1 - ( ( S ) - tert - ブチルスルフィニル )  
 アミノ ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) カルバメート ( 中間体 8  
 0 ) を使用して、ベンジル ( ( ( 1 S \* , 4 R \* ) - 1 - ( ( S ) - tert - ブチル  
 スルフィニル ) アミノ ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) カルバメ  
 ートを用い、実施例 1 9 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup> H N  
 MR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 3 2 ( s , 3 H ) , 7 . 7 2 ( t , J = 6 .  
 2 H z , 1 H ) , 7 . 2 6 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d d , J = 7 . 9  
 , 1 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 1 3 ( s , 1 H ) , 6 . 4 0 ( d d , J = 7 4 . 4 , 7 1 .  
 1 H z , 1 H ) , 4 . 0 3 - 3 . 8 9 ( m , 2 H ) , 3 . 7 9 ( d , J = 6 . 2 H z , 2

50

H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 4H), 1.98 - 1.79 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 629.2。

【1149】

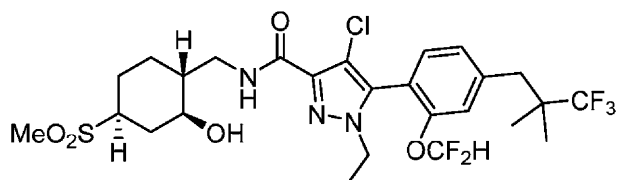
実施例 2 1

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 R , 2 S \* , 4 S \* ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1150】

【化403】



【1151】

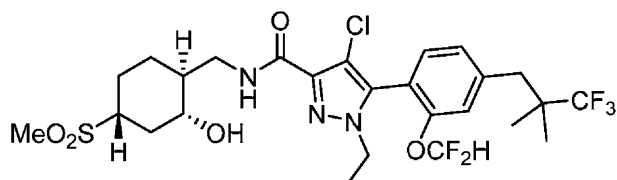
実施例 2 2

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 S , 2 R \* , 4 R \* ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【1152】

【化404】



30

【1153】

中間体 2 4 5 を、キラル固定相 ( ( S , S ) W h e l k - O 1 、 5 0 % C O <sub>2</sub> 、 5 0 % i - P r O H 、 0 . 3 % i P r N H <sub>2</sub> ) を使用して S F C によって精製して、一対のエナンチオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは実施例 2 1 であり、2 番目に溶出するエナンチオマーは実施例 2 2 であった。2 番目に溶出するエナンチオマー、実施例 2 2 を、キラル固定相 ( C h i r a l p a k A D - H 、 8 0 % C O <sub>2</sub> 、 2 0 % i - P r O H 、 0 . 3 % i P r N H <sub>2</sub> ) を使用して S F C によって再度精製した。実施例 2 1 : <sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 9 ( d d , J = 7 . 8 , 2 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 2 2 - 7 . 1 6 ( m , 2 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 6 . 5 6 - 6 . 2 2 ( m , 1 H ) , 4 . 7 3 ( d d , J = 1 3 . 3 , 4 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 2 6 - 4 . 1 8 ( m , 1 H ) , 4 . 0 6 - 3 . 9 0 ( m , 2 H ) , 3 . 4 5 - 3 . 3 6 ( m , 1 H ) , 3 . 0 9 - 3 . 0 2 ( m , 1 H ) , 2 . 9 7 - 2 . 8 9 ( m , 1 H ) , 2 . 8 8 ( s , 2 H ) , 2 . 8 3 ( s , 3 H 、 一 回 転 異 性 体 ) , 2 . 8 3 ( s , 3 H 、 一 回 転 異 性 体 ) , 2 . 5 0 - 2 . 4 4 ( m , 1 H ) , 2 . 3 0 - 2 . 2 4 ( m , 1 H ) , 1 . 9 7 - 1 . 9 1 ( m , 1 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 5 2 ( m , 3 H ) , 1 . 4 3 - 1 . 3 2 ( m , 4 H ) , 1 . 1 4 ( s , 6 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 629.8。実施例 2 2 : <sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 9 ( d d , J = 7 . 8 , 2 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 2 2 - 7 . 1 6 ( m , 2 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 6 . 5 6 - 6 . 2 2 ( m , 1 H ) , 4 . 7 3 ( d d , J = 1 3 . 3 , 4 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 2 6 - 4 . 1 8 ( m , 1 H ) , 4 . 0 6 - 3 . 9 0 ( m , 2 H ) , 3 . 4 5 - 3 . 3 6

40

50

(m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.83 (s, 3H、一回転異性体), 2.83 (s, 3H、一回転異性体), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.73 - 1.52 (m, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 4H), 1.14 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 629.8。

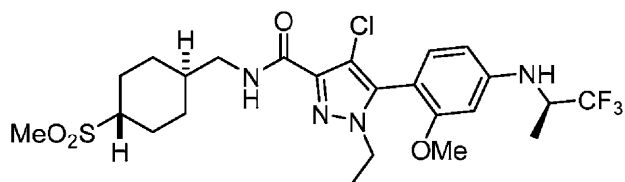
## 【1154】

## 実施例 23

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1155】

## 【化405】



## 【1156】

エチル(R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート  
の代わりにエチル(R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(中間体106)を用いて、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.94 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.38 - 6.33 (m, 1H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 3H), 3.76 (s, 3H of、一回転異性体), 3.75 (s, 3H、一回転異性体), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (qd, J = 12.9, 3.6 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (qd, J = 13.1, 3.5 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 565.0。

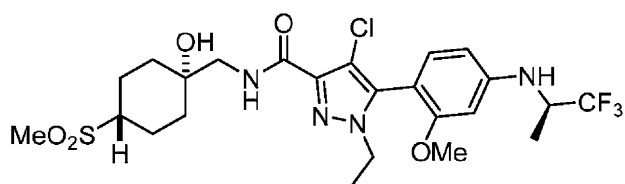
## 【1157】

## 実施例 24

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ((1s, 4S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1158】

## 【化406】



## 【1159】

エチル(R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボ

キシレート (中間体 106) 及び (1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.44 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.39 - 6.33 (m, 1H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 5.22 (br s, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 4.04 - 3.89 (m, J = 7.1 Hz, 2H), 3.765 (s, 3H、一回転異性体), 3.760 (s, 3H、一回転異性体), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.52 - 1.41 (m, 5H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 581.2。

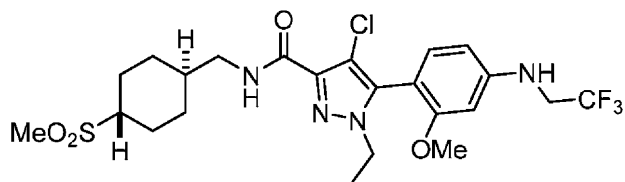
【1160】

実施例 25

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アミノ)フェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1161】

【化407】



【1162】

アミノ化の段階で、2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - アミンを、(R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - アミンの代わりに使用して、実施例 23 の合成について、記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.11 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.03 - 3.88 (m, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 1H), 1.59 (qd, J = 13.1, 3.6 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (qd, J = 13.1, 3.5 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 550.9。

【1163】

実施例 26

1 - (tert - ブチル) - 4 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1164】

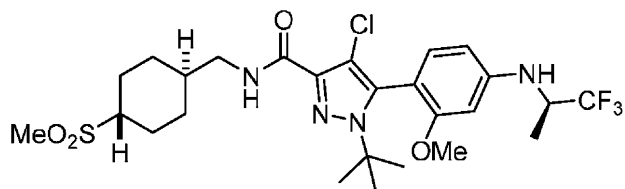
10

20

30

40

## 【化408】



## 【1165】

エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル(R)-1-(tert-ブチル)-4-クロロ-5-(2-メトキシ-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体115)を用いて、実施例1の合成について、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.02(t, J=6.4Hz, 1H), 6.96-6.90(m, 1H), 6.35-6.29(m, 1H), 6.26-6.21(m, 1H), 4.13-4.02(m, 1H), 3.73(s, 3H、一回転異性体), 3.72(s, 3H、一回転異性体), 3.40-3.28(m, 2H), 3.18(s, 1H), 2.88-2.78(m, 1H), 2.83(s, 3H), 2.32-2.23(m, 2H), 2.11-2.02(m, 2H), 1.74-1.62(m, 1H), 1.57(td, J=12.8, 3.6Hz, 2H), 1.46(d, J=6.8Hz, 3H), 1.45(s, 9H), 1.13(qd, J=13.0, 3.5Hz, 2H)。MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>=実測値593.3。

10

20

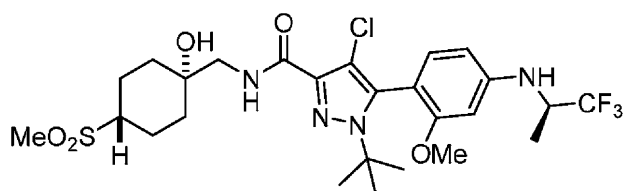
## 【1166】

## 実施例27

1-(tert-ブチル)-4-クロロ-N-((1s, 4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-5-(2-メトキシ-4-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

## 【1167】

## 【化409】



## 【1168】

エチル(R)-1-(tert-ブチル)-4-クロロ-5-(2-メトキシ-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体115)及び(1s, 4s)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体9)を、エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート及び((1r, 4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について、記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33(t, J=6.4Hz, 1H), 6.96-6.90(m, 1H), 6.36-6.30(m, 1H), 6.26-6.22(m, 1H), 4.14-4.02(m, 1H), 3.73(s, 3H、一回転異性体), 3.72(s, 3H、一回転異性体), 3.53-3.41(m, 2H), 3.24(b

40

50

r s, 2 H), 2.87 - 2.75 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 2.17 - 2.08 (m, 2 H), 2.04 - 1.90 (m, 4 H), 1.50 - 1.37 (m, 14 H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 609.2。

【1169】

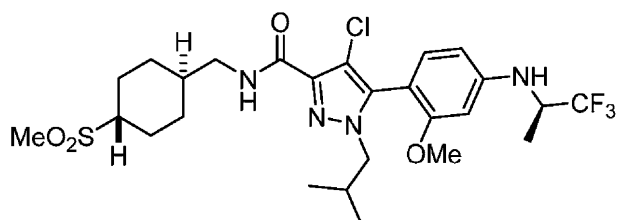
実施例 28

4 - クロロ - 1 - イソブチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1170】

【化410】

10



【1171】

エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - イソブチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル (R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 114) を用いて、実施例 1 の合成について表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.07 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.03 - 6.98 (m, 1 H), 6.38 - 6.32 (m, 1 H), 6.28 - 6.25 (m, 1 H), 4.14 - 4.03 (m, 1 H), 3.78 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 1 H), 3.78 (br s, アニリン NH は過剰水と一致), 3.752 (s, 3 H、一回転異性体), 3.747 (s, 3 H、一回転異性体), 3.64 (dd, J = 13.4, 8.0 Hz, 1 H), 3.43 - 3.27 (m, 2 H), 2.88 - 2.78 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 2.32 - 2.24 (m, 2 H), 2.18 - 2.08 (m, 1 H), 2.10 - 2.02 (m, 2 H), 1.74 - 1.62 (m, 1 H), 1.57 (td, J = 12.9, 3.6 Hz, 2 H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.13 (qd, J = 13.1, 3.5 Hz, 3 H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 593.3。

20

30

【1172】

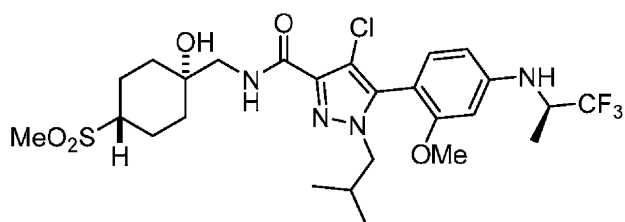
実施例 29

4 - クロロ - N - ((1s, 4S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 1 - イソブチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1173】

【化411】



【1174】

エチル (R) - 4 - クロロ - 1 - イソブチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1

50

1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 114) 及び (1 s, 4 s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び (1 r, 4 r) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.38 - 6.32 (m, 1H), 6.29 - 6.25 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.754 (s, 3H、一回転異性体), 3.749 (s, 3H、一回転異性体), 3.65 (dd, J = 13.4, 8.1 Hz, 1H)、3.51 (dd, J = 14.2, 6.4 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 14.2, 6.2 Hz, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 4H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 609.2。

10

【1175】

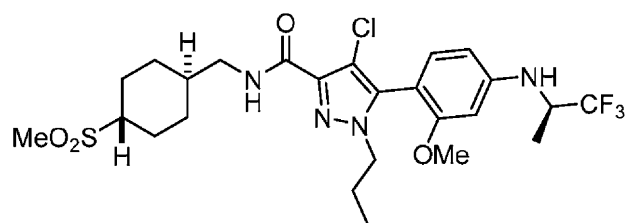
実施例 30

20

4 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - N - ((1 r, 4 R) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1176】

【化 412】



30

【1177】

エチル (R) - 4 - クロロ - 1 - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) フェニル) - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 110) を用いて、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.38 - 6.33 (m, 1H), 6.29 - 6.25 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.95 - 3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H、一回転異性体), 3.75 (s, 3H、一回転異性体), 3.72 (br s, 1H), 3.42 - 3.28 (m, 2H)、2.88 - 2.78 (m, 1H)、2.83 (s, 3H)、2.32 - 2.24 (m, 2H)、2.10 - 2.02 (m, 2H)、1.82 - 1.63 (m, 3H)、1.59 (qd, J = 12.9, 3.6 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.13 (qd, J = 13.2, 3.5 Hz, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 579.2。

40

【1178】

実施例 31

4 - クロロ - N - ((1 s, 4 S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) シ

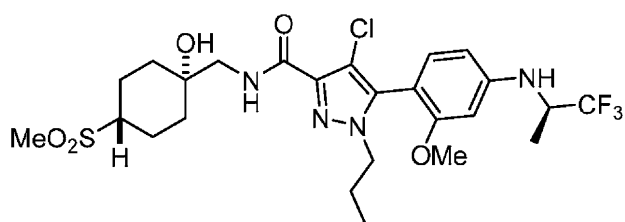
50



クロヘキシル)メチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフル  
 オロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1 - プロピル - 1H - ピラゾール - 3 -  
 カルボキサミド

【1179】

【化413】



10

【1180】

エチル(R) - 4 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロ  
 プロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1 - プロピル - 1H - ピラゾール - 3 - カル  
 ボキシレート(中間体110)及び(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチ  
 ルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩(中間体9)を、エチル(R\*) - 4  
 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メ  
 チルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び((1r, 4  
 r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用し  
 て、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(40  
 0 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.34(t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.06 - 6.99  
 (m, 1H), 6.40 - 6.33(m, 1H), 6.30 - 6.25(m, 1H), 4  
 .14 - 4.03(m, 1H), 3.96 - 3.78(m, 2H), 3.83(br s  
 , 2H), 3.76(s, 3H、一回転異性体), 3.75(s, 3H、一回転異性体)  
 , 3.55 - 3.41(m, 2H), 2.87 - 2.76(m, 1H), 2.84(s,  
 3H), 2.17 - 2.08(m, 2H), 2.03 - 1.90(m, 4H), 1.82  
 - 1.69(m, 2H), 1.50 - 1.38(m, 2H), 1.46(d, J = 6.8  
 Hz, 3H), 0.79(t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS(ESI)m/z: [M +  
 H]<sup>+</sup> = 実測値595.2。

20

【1181】

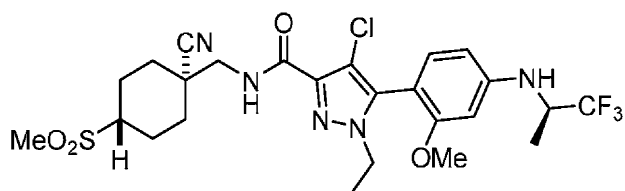
実施例32

4 - クロロ - N - ((1s, 4S) - 1 - シアノ - 4 - (メチルスルホニル)シクロ  
 ヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 -  
 トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボ  
 キキサミド

30

【1182】

【化414】



40

【1183】

エチル(R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1 -  
 トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カル  
 ボキシレート(中間体106)及び(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチ  
 ルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル塩酸塩(中間体36)を、エチル(R  
 \*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ  
 - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び((

50

1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.38 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.89 (bs s, 1H), 3.77 (s, 3H、一回転異性体), 3.77 (s, 3H、一回転異性体)、3.73 - 3.63 (m, 2H)、2.89 - 2.80 (m, 1H)、2.87 (s, 3H)、2.38 - 2.31 (m, 2H)、2.30 - 2.23 (m, 2H)、1.96 - 1.85 (m, 2H)、1.58 (td, J = 13.8, 3.5 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。MS (ESI) : m/z [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 590.2。

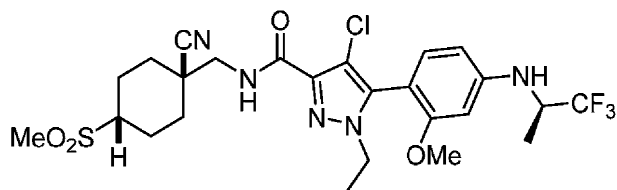
【1184】

実施例 33

4 - クロロ - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 1 - シアノ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1185】

【化415】



【1186】

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 106 ) 及び ( 1 r \* , 4 r \* ) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 ( 中間体 35 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.77 (s, 3H、一回転異性体), 3.76 (s, 3H、一回転異性体), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.33 (br s, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 590.0。

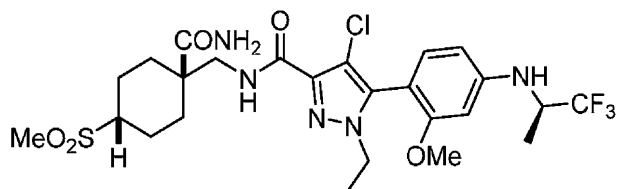
【1187】

実施例 34

N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 1 - カルバモイル - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1188】

## 【化 4 1 6】



## 【1189】

4 - クロロ - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 1 - シアノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 40 mg、0.068 mmol、実施例 33 ) を  $H_2SO_4$  ( 0.60 mL、11 mmol ) に溶解し、得られた溶液を室温で 30 分間維持した。次いで、反応溶液を 5 g の氷に添加し、得られた懸濁液を濾過して無色の固体を得た。次に混合物を MeOH で希釈して濾過し、次いで分取 HPLC ( XBridge C18、10 100% MeCN / 水、0.05% TFA ) で精製して無色の固体として表題化合物を得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) 7.30 ( t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H ), 7.06 - 7.01 ( m, 1 H ), 6.98 ( br s, 1 H ), 6.38 - 6.34 ( m, 1 H ), 6.32 ( br s, 1 H ), 6.29 - 6.26 ( m, 1 H ), 4.14 - 4.04 ( m, 1 H ), 4.03 - 3.88 ( m, 2 H ), 3.87 - 3.73 ( m, 2 H ), 3.766 ( s, 3 H、一回転異性体 ), 3.759 ( s, 3 H、一回転異性体 ), 3.25 ( br s, 1 H ), 2.95 - 2.86 ( m, 1 H ), 2.89 ( s, 3 H ), 2.29 - 2.19 ( m, 2 H ), 2.13 - 2.05 ( m, 2 H ), 2.03 - 1.79 ( m, 4 H ), 1.46 ( d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H ), 1.32 ( t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H )。MS ( ESI )  $m/z$  :  $[M + H]^+ =$  実測値 608.0。

10

20

## 【1190】

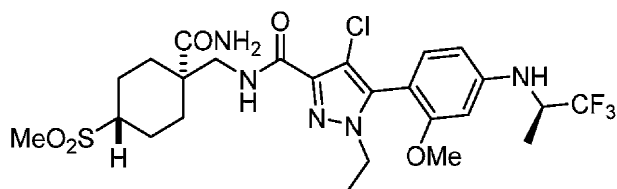
## 実施例 35

N - ( ( ( 1 s , 4 S ) - 1 - カルバモイル - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

30

## 【1191】

## 【化 4 1 7】



## 【1192】

4 - クロロ - N - ( ( ( 1 s , 4 S ) - 1 - シアノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 実施例 32 ) を、4 - クロロ - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 1 - シアノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの代わりに使用して、実施例 34 の合成について記載したように表題化合物を調製した。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ) 7.19 ( t,  $J = 6.5$  Hz, 1 H ), 7.06 - 7.01 ( m, 1 H ), 6.39 - 6.33 ( m, 1 H ), 6.29 - 6.26 ( m, 1 H ), 6.24 ( br s, 1 H ), 5

40

50

. 77 (br s, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 2H), 3.764 (s, 3H、一回転異性体), 3.759 (s, 3H、一回転異性体)、3.63 - 3.51 (m, 2H)、2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 2.05 (br s, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 608.2。

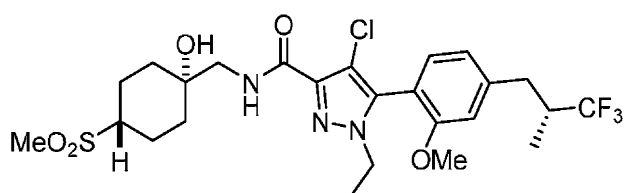
【1193】

実施例 36

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( (1s, 4S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (R<sup>\*</sup>) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1194】

【化 418】



【1195】

実施例 1 の合成について記載した通り、( (1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに (1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を用いて、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 3.09 (br s, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 4H), 1.45 (td, J = 14.2, 3.7 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 580.2。

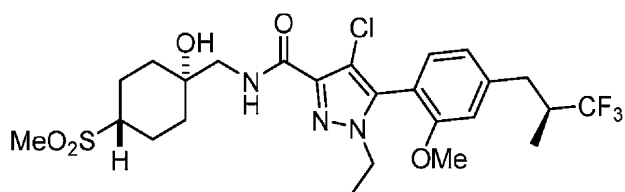
【1196】

実施例 37

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( (1s, 4R) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (S<sup>\*</sup>) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1197】

【化 419】



【1198】

エチル (S<sup>\*</sup>) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 -

10

20

30

40

50

トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 100) 及び (1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 4.04 - 3.88 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.22 (br s, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 4H), 1.45 (td, J = 14.2, 3.7 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 580.2。

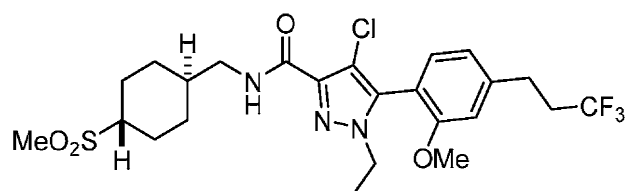
【1199】

実施例 38

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル)フェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1200】

【化 420】



【1201】

エチル - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 261) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.40 - 3.28 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.59 (qd, J = 13.0, 3.7 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (qd, J = 13.1, 3.6 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 550.2。

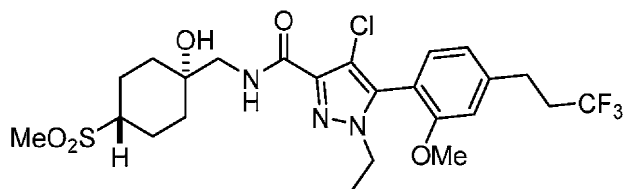
【1202】

実施例 39

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1203】

## 【化421】



## 【1204】

エチル4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体261)及び(1s、4s)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体9)を、エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート及び((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35(t, J=6.2Hz, 1H), 7.18(d, J=7.7Hz, 1H), 6.94(d, J=7.5Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 4.03-3.89(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.54(s, 1H), 3.54-3.43(m, 2H), 2.98-2.92(m, 2H), 2.86-2.78(m, 1H), 2.84(s, 3H), 2.52-2.41(m, 2H), 2.17-2.09(m, 2H), 2.03-1.92(m, 4H), 1.45(td, J=14.2, 4.3Hz, 2H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H)。MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>=実測値566.2。

10

20

## 【1205】

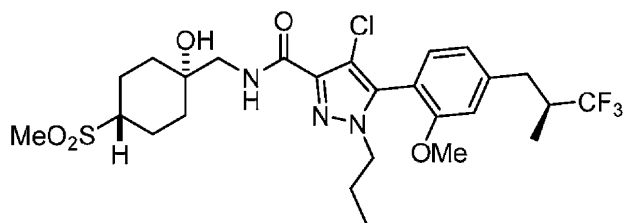
## 実施例40

4-クロロ-N-(((1s,4R)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-5-(2-メトキシ-4-(S\*)-3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

30

## 【1206】

## 【化422】



## 【1207】

エチル(S\*)-4-クロロ-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1-プロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体113)及び(1s、4s)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体9)を、エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート及び((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31(t, J=6.4Hz, 1H), 7.19-7.15(m, 1H), 6.93-6.89(m, 1H), 6.82(s, 1H), 3.97-3.88(m, 1H), 3.87-3.80(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.48(m, 1H)

40

50

q d , J = 14.2 , 6.3 Hz , 2 H ) , 3.21 - 3.12 ( m , 1 H ) , 2.84 ( s , 3 H ) , 2.84 - 2.77 ( m , 1 H ) , 2.77 ( b r s , 1 H ) , 2.59 - 2.45 ( m , 2 H ) , 2.17 - 2.09 ( m , 2 H ) , 2.03 - 1.91 ( m , 4 H ) , 1.81 - 1.69 ( m , 2 H ) , 1.44 ( t d , J = 14.2 , 4.0 Hz , 2 H ) , 1.10 ( d , J = 6.2 Hz , 3 H ) , 0.78 ( t , J = 7.4 Hz , 3 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 594.2 。

【 1208 】

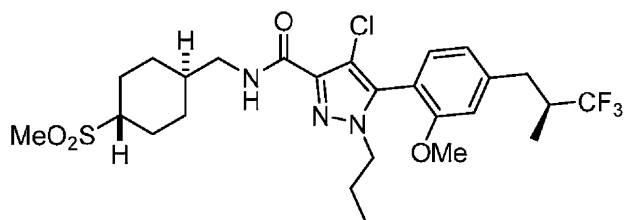
実施例 4 1

4 - クロロ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( S \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r , 4 S ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【 1209 】

【 化 4 2 3 】



【 1210 】

エチル ( S \* ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - プロピル H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 113 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup> H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.19 - 7.16 ( m , 1 H ) , 6.98 ( t , J = 6.4 Hz , 1 H ) , 6.92 - 6.89 ( m , 1 H ) , 6.81 ( s , 1 H ) , 3.95 - 3.87 ( m , 1 H ) , 3.86 - 3.79 ( m , 1 H ) , 3.81 ( s , 3 H ) , 3.41 - 3.28 ( m , 2 H ) , 3.20 - 3.12 ( m , 1 H ) , 2.87 - 2.78 ( m , 1 H ) , 2.83 ( s , 3 H ) , 2.58 - 2.46 ( m , 2 H ) , 2.32 - 2.24 ( m , 2 H ) , 2.11 - 2.03 ( m , 2 H ) 1.81 - 1.64 ( m , 3 H ) , 1.59 ( q d , J = 13.0 , 3.7 Hz , 2 H ) , 1.19 - 1.07 ( m , 5 H ) , 0.78 ( t , J = 7.4 Hz , 3 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 578.2 。

20

30

【 1211 】

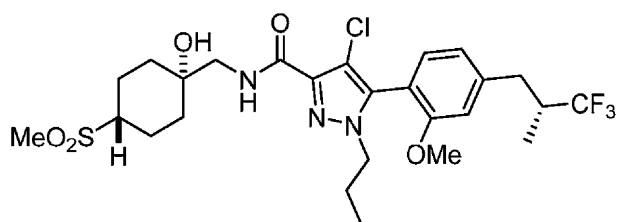
実施例 4 2

4 - クロロ - N - ( ( ( 1 s , 4 S ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( R \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【 1212 】

【 化 4 2 4 】



【 1213 】

エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ

50

- 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 112) 及び (1 s、4 s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ((1 r, 4 r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (qd, J = 14.2, 6.3 Hz, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.84 (s, 3H)、2.84 - 2.77 (m, 1H)、2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 4H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.44 (td, J = 14.2, 4.0 Hz, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 594.2。

10

【1214】

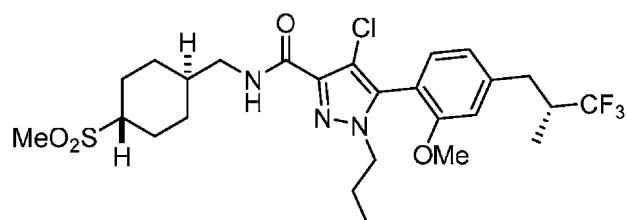
実施例 43

4 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (R\*) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - N - ((1 r, 4 R) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - プロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【1215】

【化 425】



【1216】

エチル (R\*) - 4 - クロロ - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - プロピル H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 112) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.19 - 7.16 (m, 1H), 6.97 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 3H), 1.59 (qd, J = 13.0, 3.7 Hz, 2H), 1.19 - 1.07 (m, 5H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 578.2。

30

40

【1217】

実施例 44

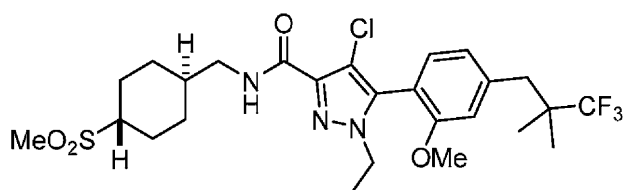
4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1 r, 4 r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

50



【 1 2 1 8 】

【 化 4 2 6 】



【 1 2 1 9 】

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 1 7 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに用い、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 7 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 0 6 ( t , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 9 2 - 6 . 8 7 ( m , 1 H ) , 6 . 8 0 ( s , 1 H ) , 4 . 0 4 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 3 . 4 2 - 3 . 3 0 ( m , 2 H ) , 2 . 8 8 - 2 . 7 9 ( m , 1 H ) , 2 . 8 5 ( s , 2 H ) , 2 . 8 3 ( s , 3 H ) , 2 . 3 2 - 2 . 2 4 ( m , 2 H ) , 2 . 1 1 - 2 . 0 3 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 6 3 ( m , 1 H ) , 1 . 5 9 ( q d , J = 1 3 . 1 , 3 . 8 H z , 2 H ) , 1 . 3 4 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 1 . 2 1 - 1 . 0 8 ( q d , J = 1 3 . 2 , 3 . 6 H z , 2 H ) , 1 . 1 3 ( s , 6 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 7 8 . 2 。

10

20

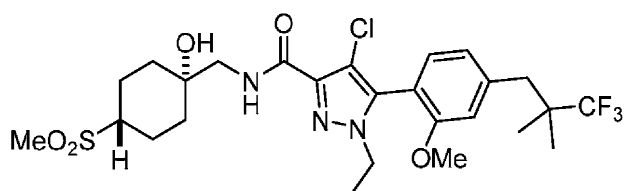
【 1 2 2 0 】

実施例 4 5

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 2 2 1 】

【 化 4 2 7 】



30

【 1 2 2 2 】

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 1 7 ) 及び ( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 8 ( b r s , 1 H ) , 7 . 1 6 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 9 0 ( d d , J = 7 . 8 , 1 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 8 1 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 0 4 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) , 3 . 6 2 ( b r s , 1 H ) , 3 . 5 4 - 3 . 4 4 ( m , 2 H ) , 2 . 8 6 - 2 . 7 8 ( m , 1 H ) , 2 . 8 5 2

40

50

(s, 2H), 2.845 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.46 (td, J = 14.2, 4.4 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 594.3。

【1223】

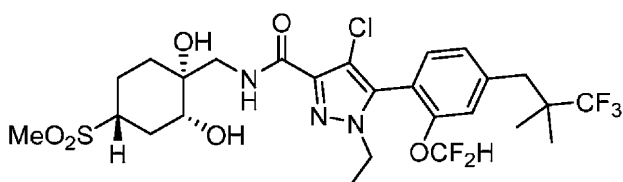
実施例 46

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1R\*, 2R\*, 4R\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1224】

【化428】



【1225】

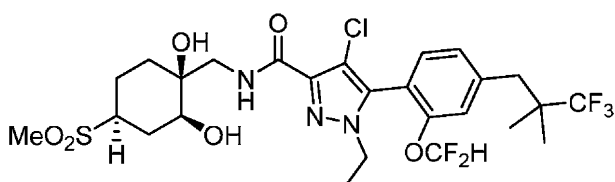
実施例 47

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1S\*, 2S\*, 4S\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【1226】

【化429】



30

【1227】

中間体 246 を、キラル固定相 (Chiralpak AD-H、80% CO<sub>2</sub>、20% i-PrOH) を使用して SFC によって精製して、一対のエナンチオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは実施例 46 であり、2 番目に溶出するエナンチオマーは実施例 47 であった。実施例 46: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.20 (dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.57 - 6.22 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.89 (ddd, J = 14.2, ) 8.1, 3.7 Hz、1H)、3.60 (tt, J = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 3.07 (dt, J = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 7H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.38 (appr td, J = 7.3, 2.5 Hz, 3H), 1.14 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 645.9。実施例 47: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.20 (dt, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.57 - 6.22 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.89 (ddd, J = 14.2, ) 8.1, 3.7 Hz、1H)、3.60 (tt, J = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 3.07 (dt, J = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 2.90 - 2.78 (

40

50

m, 7 H), 2.30 - 2.24 (m, 1 H), 2.11 - 2.04 (m, 1 H), 2.02 - 1.86 (m, 3 H), 1.61 - 1.50 (m, 1 H), 1.38 (app r t d, J = 7.3, 2.5 Hz, 3 H), 1.14 (s, 6 H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 645.9。

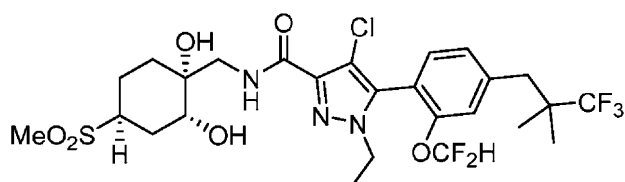
【1228】

実施例 48

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1R\*, 2R\*, 4S\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1229】

【化430】



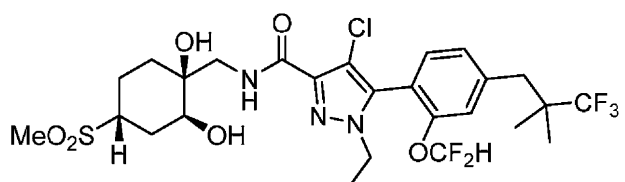
【1230】

実施例 49

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1S\*, 2S\*, 4R\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1231】

【化431】



【1232】

中間体 247 を、キラル固定相 (Lux cellulose 2、70% CO<sub>2</sub>、70% EtOH) を使用して SFC により精製して、一对のエナンチオマーを得た。最初に溶出するエナンチオマーは実施例 48 であり、2 番目に溶出するエナンチオマーは実施例 49 であった。実施例 48: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33 - 7.24 (m, 2 H), 7.22 - 7.17 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.56 - 6.22 (m, 1 H), 4.28 (s, 1 H、一回転異性体), 4.14 (s, 1 H、一回転異性体), 4.07 - 3.90 (m, 3 H), 3.74 - 3.66 (m, 1 H), 3.52 - 3.29 (m, 3 H), 2.89 (d, J = 14.1 Hz, 5 H), 2.33 - 2.25 (m, 1 H), 2.23 - 2.16 (m, 1 H), 2.12 - 2.02 (m, 1 H), 1.99 - 1.78 (m, 3 H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.13 (s, 6 H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 645.8。実施例 49: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33 - 7.24 (m, 2 H), 7.22 - 7.17 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.56 - 6.22 (m, 1 H), 4.28 (s, 1 H、一回転異性体), 4.14 (s, 1 H、一回転異性体), 4.07 - 3.90 (m, 3 H), 3.74 - 3.66 (m, 1 H), 3.52 - 3.29 (m, 3 H), 2.89 (d, J = 14.1 Hz, 5 H), 2.33 - 2.25 (m, 1 H), 2.23 - 2.16 (m, 1 H), 2.12 - 2.02 (m, 1 H), 1.99 - 1.78 (m, 3 H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.13 (s, 6 H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> =

10

20

30

40

50

実測値 645.9。

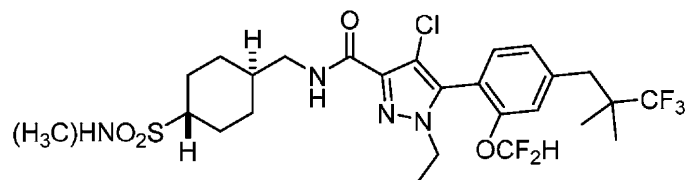
【1233】

実施例 50

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( N - メチルスルファモイル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1234】

【化432】



10

【1235】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 103 ) 及び ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( アミノメチル ) - N - メチルシクロヘキサン - 1 - スルホンアミド塩酸塩 ( 中間体 58 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.29 ( d , J = 7.8 Hz , 1 H ) , 7.18 ( dd , J = 7.9 , 1.6 Hz , 1 H ) , 7.14 ( s , 1 H ) , 6.96 ( t , J = 6.4 Hz , 1 H ) , 6.37 ( dd , J = 75.2 , 70.9 Hz , 1 H ) , 4.05 - 3.89 ( m , 3 H ) , 3.39 - 3.27 ( m , 2 H ) , 2.95 - 2.88 ( m , 1 H ) , 2.87 ( s , 2 H ) , 2.83 ( s , 3 H 、一回転異性体 ) , 2.82 ( s , 3 H 、一回転異性体 ) , 2.28 - 2.20 ( m , 2 H ) , 2.07 - 2.00 ( m , 2 H ) , 1.77 - 1.55 ( m , 3 H ) , 1.36 ( t , J = 7.3 Hz , 3 H ) , 1.18 - 1.07 ( m , 2 H ) , 1.13 ( s , 6 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 628.8。

20

30

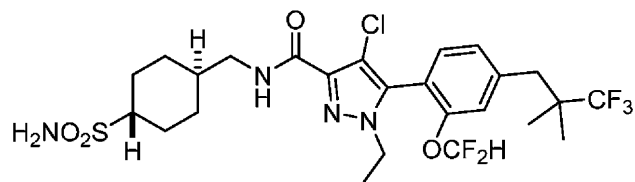
【1236】

実施例 51

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - スルファモイルシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1237】

【化433】



40

【1238】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 103 ) 及び ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキサン - 1 - スルホンアミド塩酸塩 ( 中間体 62 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェ

50

ニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 75.2, 70.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 2.93 (tt, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.74 - 1.52 (m, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 - 1.09 (m, 8H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 615.3。

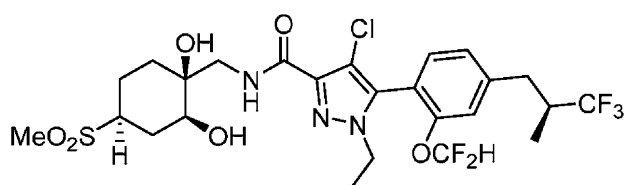
【1239】

実施例52

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((S\*)<sub>3,3,3</sub>-トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1S\*, 2S\*, 4S\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1240】

【化434】



【1241】

エチル(S\*) - 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3,3,3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(中間体104)及び(1S\*, 2S\*, 4S\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩(中間体25)を、エチル(R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3,3,3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.60 - 6.27 (m, 1H), 4.22 (br s, 2H), 4.08 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.65 (td, J = 11.6, 4.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 4H), 2.63 (dd, J = 13.6, 10.1 Hz, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.39 (appartd, J = 7.3, 2.7 Hz, 3H), 1.14 (appardd, J = 6.8, 1.7 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 632.2。

【1242】

実施例53

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((S\*)<sub>3,3,3</sub>-トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1R\*, 2R\*, 4R\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1243】

10

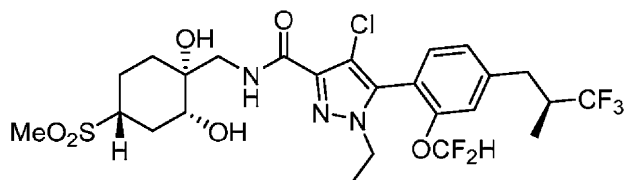
20

30

40

50

## 【化 4 3 5】



## 【 1 2 4 4 】

エチル (S\*) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 104) 及び (1R\*, 2R\*, 4R\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 (中間体 24) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( (1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.60 - 6.27 (m, 1H), 4.50 (br s, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 2H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.66 (td, J = 11.6, 4.7 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H)、2.94 - 2.83 (m, 4H)、2.63 (dd, J = 13.6, 10.1 Hz, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.33 - 2.27 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.39 (td, J = 7.3, 1.9 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 6.8, 2.7 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 632.0。

10

20

## 【 1 2 4 5 】

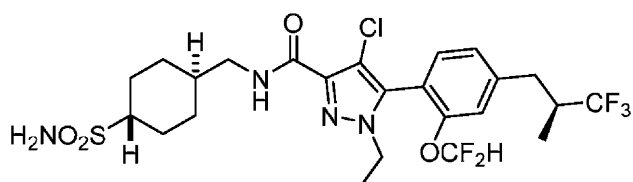
## 実施例 5 4

4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( (S\*) 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ( ( (1r, 4r) - 4 - スルファモイルシクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

30

## 【 1 2 4 6 】

## 【化 4 3 6】



## 【 1 2 4 7 】

エチル (S\*) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 104) 及び (1r, 4r) - 4 - (アミノメチル)シクロヘキサン - 1 - スルホンアミド塩酸塩 (中間体 62) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( (1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 75.2, 70.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (dd

40

50

, J = 13.4, 3.8 Hz, 1 H), 2.93 (tt, J = 12.3, 3.6 Hz, 1 H), 2.60 (dd, J = 13.4, 10.1 Hz, 1 H), 2.55 - 2.43 (m, 1 H), 2.37 - 2.28 (m, 2 H), 2.09 - 2.00 (m, 2 H), 1.75 - 1.52 (m, 3 H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.20 - 1.06 (m, 5 H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 601.2。

【1248】

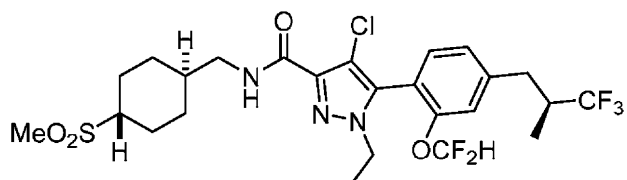
実施例 55

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((S\*)<sub>3,3,3</sub>-トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1r, 4S) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1249】

【化437】



【1250】

エチル (S\*) - 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3,3,3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 104) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3,3,3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20

7.32 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.22 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.07 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J = 75.0, 70.8 Hz, 1 H), 4.07 - 3.91 (m, 2 H), 3.42 - 3.33 (m, 2 H), 3.18 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1 H)、2.90 - 2.82 (m, 1 H)、2.85 (s, 3 H)、2.62 (dd, J = 13.6, 10.2 Hz, 1 H), 2.58 - 2.48 (m, 1 H), 2.34 - 2.27 (m, 2 H), 2.12 - 2.06 (m, 2 H), 1.76 - 1.67 (m, 1 H), 1.62 (qd, J = 13.0, 3.7 Hz, 2 H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.21 - 1.11 (m, 5 H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 600.1。

30

【1251】

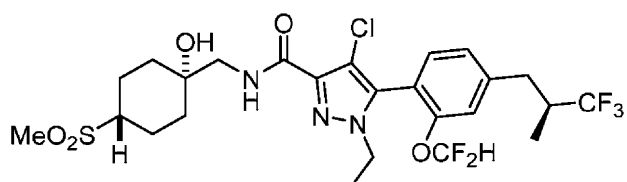
実施例 56

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((S\*)<sub>3,3,3</sub>-トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4R) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1252】

【化438】



【1253】

エチル (S\*) - 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3,3,3

50

- トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 104) 及び (1 s, 4 s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び (1 r, 4 r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (dt, J 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.62 (dd, J = 13.6, 10.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 4H), 1.48 (td, J = 14.1, 4.5 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (dd, J = 6.9, 2.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 616.2。

10

【1254】

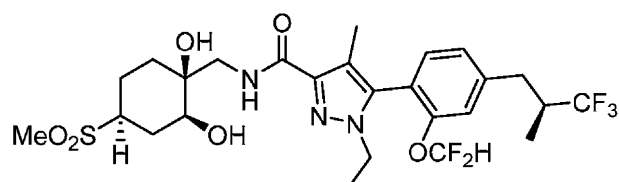
実施例 57

5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((S\*)<sub>3</sub>, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1S\*, 2S\*, 4S\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【1255】

【化439】



30

【1256】

エチル (S\*) - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 105) 及び (1S\*, 2S\*, 4S\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 (中間体 25) を、エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び (1 r, 4 r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.23 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.22 (m, 1H), 4.25 (br s, 2H), 4.03 - 3.83 (m, 3H), 3.64 (ddd, J = 15.5, 11.5, 4.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 4H), 2.62 (dd, J = 13.6, 10.1 Hz, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.58 (qd, J = 14.5, 14.0, 4.7 Hz, 1H), 1.35 (td, J = 7.2, 3.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 612.3。

40

50



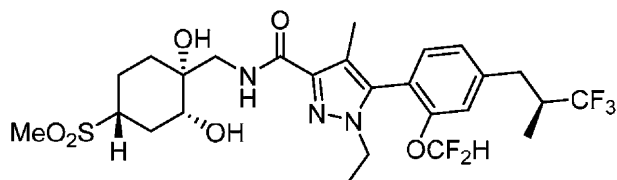
【 1 2 5 7 】

実施例 5 8

5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 R \* , 2 R \* , 4 R \* ) - 1 , 2 - ジヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 2 5 8 】

【 化 4 4 0 】



10

【 1 2 5 9 】

エチル ( S \* ) - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 0 5 ) 及び ( 1 S \* , 2 S \* , 4 S \* ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 , 2 - ジオール塩酸塩 ( 中間体 2 5 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 3 - 7 . 2 6 ( m , 1 H ) , 7 . 1 4 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 1 2 - 7 . 0 8 ( m , 1 H ) , 7 . 0 6 ( s , 1 H ) , 6 . 5 0 - 6 . 0 8 ( m , 1 H ) , 3 . 9 4 - 3 . 7 3 ( m , 3 H ) , 3 . 5 3 ( t d , J = 1 1 . 8 , 4 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 0 8 ( d d , J = 1 3 . 4 , 4 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 0 4 ( b r s , 2 H ) , 3 . 0 4 - 2 . 9 8 ( m , 1 H ) , 2 . 8 4 - 2 . 7 0 ( m , 4 H ) 、 2 . 5 2 ( d d , J = 1 3 . 4 , 1 0 . 1 H z , 1 H ) , 2 . 4 8 - 2 . 3 6 ( m , 1 H ) , 2 . 2 4 - 2 . 1 6 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 ( s , 3 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 4 ( m , 1 H ) , 1 . 9 4 - 1 . 7 9 ( m , 3 H ) , 1 . 5 4 - 1 . 4 2 ( m , 1 H ) , 1 . 2 6 ( a p p a r t d , J = 7 . 3 , 1 . 9 H z , 3 H ) , 1 . 0 4 ( a p p a r d d , J = 6 . 7 , 1 . 1 H z , 3 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 1 2 . 3 。

20

30

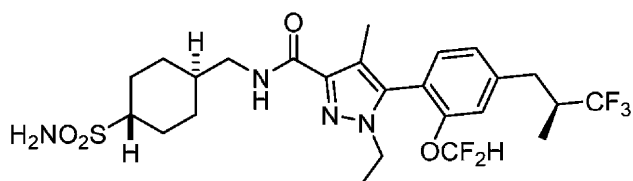
【 1 2 6 0 】

実施例 5 9

5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 4 - メチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - スルファモイルシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 2 6 1 】

【 化 4 4 1 】



40

【 1 2 6 2 】

エチル ( S \* ) - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 0 5 ) 及び ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( アミノメチル ) シクロヘキサン - 1 - スルホンアミド塩酸塩 ( 中間体 6 2 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ -

50

1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 14 ( d , J = 7 . 7 Hz , 1 H ) , 7 . 08 ( d , J = 8 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 06 - 6 . 99 ( m , 2 H ) , 6 . 26 ( dd , J = 7 . 4 , 7 . 1 , 8 Hz , 1 H ) , 4 . 30 ( s , 2 H ) , 3 . 93 - 3 . 75 ( m , 2 H ) , 3 . 24 ( t , J = 6 . 6 Hz , 2 H ) , 3 . 08 ( dd , J = 13 . 4 , 3 . 7 Hz , 1 H ) , 2 . 86 ( tt , J = 12 . 3 , 3 . 4 Hz , 1 H ) , 2 . 51 ( dd , J = 13 . 4 , 10 . 2 Hz , 1 H ) , 2 . 47 - 2 . 36 ( m , 1 H ) , 2 . 29 - 2 . 21 ( m , 2 H ) , 2 . 06 ( s , 3 H ) , 2 . 02 - 1 . 94 ( m , 2 H ) , 1 . 66 - 1 . 45 ( m , 3 H ) , 1 . 25 ( t , J = 7 . 2 Hz , 3 H ) , 1 . 12 - 0 . 99 ( m , 5 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] + = 実測値 581 . 2 。

10

【 1263 】

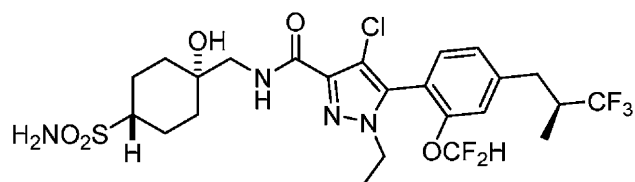
実施例 60

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 R ) 1 - ヒドロキシ - 4 - スルファモイルシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【 1264 】

【 化 442 】



【 1265 】

エチル ( S \* ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 104 ) 及び ( 1 s , 4 s ) - 4 - ( アミノメチル ) - 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - スルホンアミド塩酸塩 ( 中間体 46 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 35 ( t , J = 6 . 3 Hz , 1 H ) , 7 . 30 ( dd , J = 7 . 8 , 1 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 20 ( dt , J = 7 . 9 , 1 . 7 Hz , 1 H ) , 7 . 15 ( s , 1 H ) , 6 . 41 ( dd , J = 7 . 4 , 7 . 0 , 9 Hz , 1 H ) , 4 . 71 ( s , 2 H ) , 4 . 05 - 3 . 90 ( m , 2 H ) , 3 . 48 ( d , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 3 . 17 ( dd , J = 13 . 6 , 4 . 0 Hz , 1 H ) , 3 . 05 ( br s , 1 H ) , 2 . 95 ( tt , J = 12 . 4 , 3 . 6 Hz , 1 H ) , 2 . 60 ( dd , J = 13 . 6 , 10 . 2 Hz , 1 H ) , 2 . 56 - 2 . 46 ( m , 1 H ) , 2 . 18 - 2 . 11 ( m , 2 H ) , 2 . 03 - 1 . 92 ( m , 4 H ) , 1 . 46 ( td , J = 14 . 2 , 4 . 3 Hz , 2 H ) , 1 . 36 ( t , J = 7 . 2 Hz , 3 H ) , 1 . 12 ( dd , J = 6 . 9 , 2 . 1 Hz , 3 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] + = 実測値 617 . 2 。

30

40

【 1266 】

実施例 61

5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 R ) 1 - ヒドロキシ - 4 - スルファモイルシクロヘキシル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カル

50



7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.06 - 3.91 (m, 2H), 3.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.80 (br s, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 4H), 1.46 (td, J = 14.3, 4.4 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 631.2。

【1272】

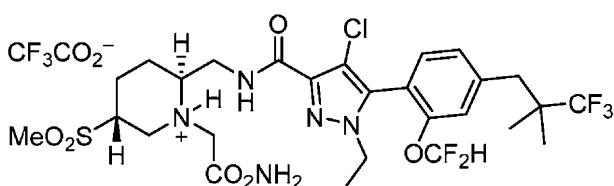
実施例 63

N - ( ( ( 2 s \* , 5 R \* ) - 1 - ( 2 - ( アミノオキシ ) - 2 - オキシエチル ) - 5 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 2 - イルメチル ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

10

【1273】

【化445】



20

【1274】

炭酸カリウム (6 mg、0.04 mmol) 及び KI (4 mg、0.02 mmol) を 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 2 S \* , 5 R \* ) - 5 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素 (15 mg、0.022 mmol、実施例 10) 及び 2 - プロモアセトアミド (3.3 mg、0.024 mmol) の MeCN (0.2 mL) 中の溶液に添加し、反応混合物を 50 で 14 時間撹拌した。この後、追加の 2 - プロモアセトアミド (1.5 mg、0.011 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 mg、0.02 mmol) を加え、撹拌を 50 で更に 24 時間継続した。この時間の後、反応混合物を冷却し、MeCN で希釈し、濾過し、次いで分取 HPLC (XBridge C18, 30 100% MeCN/water, 0.05% TFA) により精製し、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.36 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.41 - 7.02 (m, 4H), 4.17 (br s, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.07 (m, 8H), 2.98 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.75 - 1.54 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 672.3。

30

【1275】

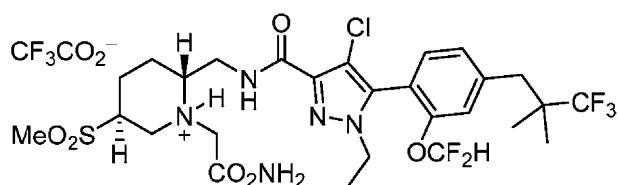
実施例 64

N - ( ( ( 2 R \* , 5 S \* ) - 1 - ( 2 - ( アミノオキシ ) - 2 - オキシエチル ) - 5 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 2 - イルメチル ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

40

【1276】

## 【化446】



## 【1277】

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 2 R \* , 5 S \* ) - 5 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素酸塩 ( 実施例 9 ) を、4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 2 S \* , 5 R \* ) - 5 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素酸塩の代わりに使用して、実施例 63 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - D<sub>6</sub> ) 8 . 36 ( br s , 1 H ) , 7 . 87 ( br s , 1 H ) , 7 . 64 ( br s , 1 H ) , 7 . 41 - 7 . 02 ( m , 4 H ) , 4 . 17 ( br s , 1 H ) , 3 . 98 - 3 . 82 ( m , 2 H ) , 3 . 81 - 3 . 07 ( m , 8 H ) , 2 . 98 ( s , 3 H ) , 2 . 84 ( s , 2 H ) , 2 . 18 - 2 . 09 ( m , 1 H ) , 2 . 05 - 1 . 95 ( m , 1 H ) , 1 . 75 - 1 . 54 ( m , 2 H ) , 1 . 21 ( t , J = 7 . 2 Hz , 3 H ) , 1 . 02 ( s , 6 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 672 . 3 。

10

20

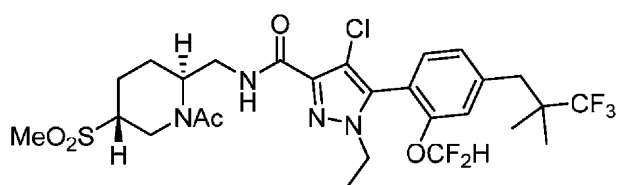
## 【1278】

## 実施例 65

N - ( ( ( 2 S \* , 5 R \* ) - 1 - アセチル - 5 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 2 - イル ) メチル ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1279】

## 【化447】



30

## 【1280】

無水酢酸 ( 3 . 5 μ L , 0 . 037 mmol ) を、4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 2 S \* , 5 R \* ) - 5 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 2 - イル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素 ( 13 mg , 0 . 019 mmol , 実施例 10 ) 及び DIPEA ( 8 . 0 μ L , 0 . 047 mmol ) の THF ( 0 . 2 mL ) 中の溶液に添加し、得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。この時間の後、得られた混合物を窒素流で濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー ( 50 : 100 % アセトン / ヘキサン ) により精製して、無色の固体として表題の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> , 2 つの回転異性体 ) 7 . 29 ( d , J = 7 . 8 Hz , 1 H , 両方の回転異性体 ) , 7 . 22 ( s , 1 H , 一回転異性体 ) , 7 . 18 ( d , J = 7 . 8 Hz , 1 H , 両方の回転異性体 ) , 7 . 15 - 7 . 13 ( m , 1 H , 両方の回転異性体 ) , 7 . 04 - 6 . 96 ( m , 1 H , 一回転異性体 ) , 6 . 54 - 6 . 22 ( m , 1 H , 両方の回転異性体 ) , 5 . 33 - 5 . 19 ( m , 1 H , 一回転異性体 ) , 4 . 88 - 4 . 77 ( m , 1 H , 一回転異性体 ) , 4 . 45 - 4 . 35 ( m , 1 H , 一回

40

50

転異性体)、4.35 - 4.22 (m, 1H、一回転異性体)、4.05 - 3.88 (m, 2H、両方の回転異性体)、3.87 - 3.69 (m, 1H、両方の回転異性体及び1H、一回転異性体)、3.69 - 3.49 (m, 1H、両方の回転異性体)、3.34 - 3.19 (m, 1H、一回転異性体)、3.17 - 2.82 (m, 6H、両方の回転異性体)、2.53 - 2.04 (m, 6H、両方の回転異性体)、1.69 - 1.60 (m, 1H、両方の回転異性体)、1.36 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H、両方の回転異性体)、1.13 (s, 6H、両方の回転異性体)。MS (ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  = 実測値 657.1。

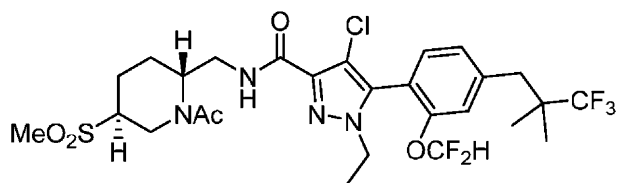
【1281】

実施例 66

N - ( ( ( 2 R \* , 5 S \* ) - 1 - アセチル - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 2 - イル)メチル) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1282】

【化448】



【1283】

4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ( ( ( 2 R \* , 5 S \* ) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 2 - イル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素酸塩(実施例9)を、4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ( ( ( 2 S \* , 5 R \* ) - 5 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 2 - イル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド臭化水素酸塩の代わりに使用して、実施例65の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2つの回転異性体) 7.29 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H、両方の回転異性体)、7.22 (s, 1H、一回転異性体)、7.18 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H、両方の回転異性体)、7.15 - 7.13 (m, 1H、両方の回転異性体)、7.04 - 6.96 (m, 1H、一回転異性体)、6.54 - 6.22 (m, 1H、両方の回転異性体)、5.33 - 5.19 (m, 1H、一回転異性体)、4.88 - 4.77 (m, 1H、一回転異性体)、4.45 - 4.35 (m, 1H、一回転異性体)、4.35 - 4.22 (m, 1H、一回転異性体)、4.05 - 3.88 (m, 2H、両方の回転異性体)、3.87 - 3.69 (m, 1H、両方の回転異性体及び1H、一回転異性体)、3.69 - 3.49 (m, 1H、両方の回転異性体)、3.34 - 3.19 (m, 1H、一回転異性体)、3.17 - 2.82 (m, 6H、両方の回転異性体)、2.53 - 2.04 (m, 6H、両方の回転異性体)、1.69 - 1.60 (m, 1H、両方の回転異性体)、1.36 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H、両方の回転異性体)、1.13 (s, 6H、両方の回転異性体)。MS (ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  = 実測値 657.3。

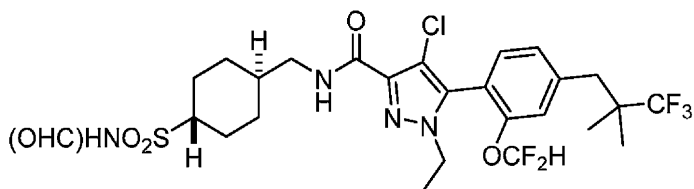
【1284】

実施例 67

4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (N - フォルミルスルファモイル)シクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1285】

## 【化449】



## 【1286】

MeOH (0.010 mL、25% w/w、0.043 mmol) 及び次いでギ酸エチル (0.015 mL、0.18 mmol) 中の NaOMe 溶液を、4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-N-((1r,4r)-4-スルファモイルシクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (22 mg、0.036 mmol、実施例 51) の MeOH (0.15 mL) 中の溶液に添加し、得られた溶液を 45 で 2.5 時間維持した。この時間の後、MeOH (0.010 mL、25% w/w、0.043 mmol) 中の追加の NaOMe を添加し、溶液を 45 で更に 15 時間維持した。この時間の後、MeOH 中の追加の NaOMe (0.010 mL、25% w/w、0.043 mmol) を添加した。溶液を 45 で更に 6 時間維持した。この時間の後、溶液を冷却させ、TFA の滴を加えてプロモクレゾールグリーン指示薬に従って酸性にした。得られた溶液を MeOH で希釈し、濾過し、次いで分取 HPLC (XBridge C18, 30 100% MeCN/水、0.05% TFA) により精製して、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.53 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.11 (app t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.53 (m, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 8H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 643.2。

10

20

30

## 【1287】

## 実施例 68

N-((1r,4r)-4-(N-アセチルスルファモイル)シクロヘキシル)メチル)-4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

## 【1288】

## 【化450】



40

## 【1289】

無水酢酸 (0.051 mL、0.54 mmol) 及び次いで ZnCl<sub>2</sub> (1 mg、0.005 mmol) を、4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-N-((1r,4r)-4-スルファモイルシクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (33 mg、0.054 mmol、実施例 51) の DCM (0.05 mL)

50

溶液に添加し、溶液を室温で14時間維持した。この後、Ac<sub>2</sub>O (0.1 mL、1 mmol) の追加の部分に添加し、溶液を80 で4時間維持した。次いで、溶液を冷却し、MeOHで希釈し、分取HPLC (XBridge C18, 30 100% MeCN/water, 0.05% TFA) により精製し、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.17 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.5, 1, 70.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.51 (tt, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 14.1, 3.7 Hz, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 8H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 656.8。

10

【1290】

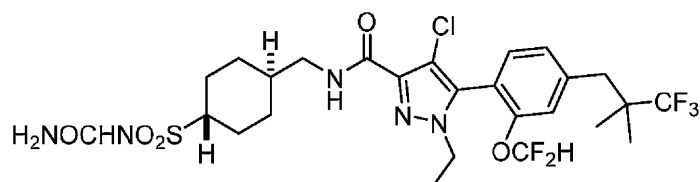
実施例69

N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( N - カルバモイルスルファモイル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【1291】

【化451】



【1292】

4 - メトキシベンジルイソシアネート ( 0 . 0 0 8 0 m L , 0 . 0 5 4 m m o l ) を、4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - スルファモイルシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 3 0 m g , 0 . 0 4 9 m m o l , 実施例 5 1 ) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 4 m g , 0 . 1 0 m m o l ) のアセトン ( 0 . 2 5 m L ) 中混合物に添加した。得られた混合物を65 で2時間撹拌した。この時間の後、追加の4 - メトキシベンジルイソシアネート ( 0 . 0 0 5 0 m L , 0 . 0 3 4 m m o l ) を添加し、65 で65時間撹拌を続けた。次いで、反応混合物を冷却し、AcOHの滴で中和し、濃縮した。濃縮物を0.5 TFA ( 0 . 5 0 m L , 6 . 5 m m o l ) で希釈し、65 で2時間撹拌した。この時間の後、溶液を濃縮し、MeOHで希釈し、濾過し、次いで分取HPLC (XBridge C18, 30 100% MeCN/水、0.05% TFA) により精製し、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.50 (br s, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.5, 1, 70.9 Hz, 1H), 5.89 (br s, 2H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.19 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.84 - 1.58 (m, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 - 1.08 (m, 2H) 1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 657.8。

30

40

【1293】

実施例70

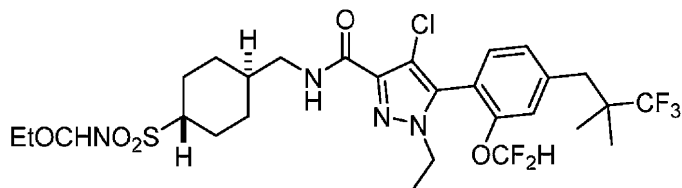
50



4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( N - プロピオニルスルファモイル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 2 9 4 】

【 化 4 5 2 】



10

【 1 2 9 5 】

実施例 6 8 の合成について記載した通り、無水酢酸の代わりに無水プロピオン酸を用い、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 1 3 ( s , 1 H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 1 9 ( d d , J = 7 . 8 , 1 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 7 . 0 7 ( t , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 3 8 ( d d , J = 7 5 . 0 , 7 0 . 9 H z , 1 H ) , 3 . 9 8 ( d d t , J = 2 6 . 0 , 1 3 . 8 , 7 . 0 H z , 2 H ) 、 3 . 5 4 ( t t , J = 1 2 . 4 , 3 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 3 4 ( t , J = 6 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 8 7 ( s , 2 H ) , 2 . 4 0 ( q , J = 7 . 4 H z , 2 H ) , 2 . 2 9 - 2 . 2 0 ( m , 2 H ) , 2 . 0 8 - 2 . 0 0 ( m , 2 H ) , 1 . 7 4 - 1 . 6 1 ( m , 3 H ) , 1 . 3 7 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 1 . 2 1 - 1 . 1 0 ( m , 1 1 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 7 0 . 9 。

20

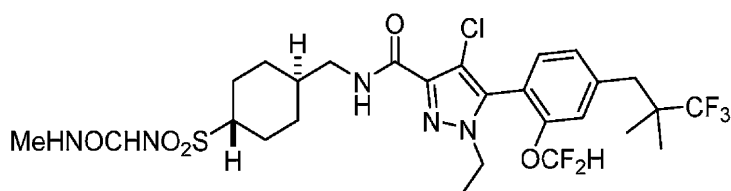
【 1 2 9 6 】

実施例 7 1

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( N - ( メチルカルバモイル ) スルファモイル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 2 9 7 】

【 化 4 5 3 】



30

【 1 2 9 8 】

( メチルイミノ ) ( オキソ ) メタン ( 0 . 0 0 6 0 m L 、 0 . 0 9 8 m m o l ) を、 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - スルファモイルシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 3 0 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l 、 実施例 5 1 ) 及び K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 4 m g 、 0 . 1 0 m m o l ) の アセトン ( 0 . 2 5 m L ) 中の混合物に添加し、得られた混合物を 6 5 °C で 1 時間 攪拌した。この時間の後、反応混合物を冷却し、MeOHで希釈し、次いで分取HPLC ( X B r i d g e C 1 8 , 3 0 : 1 0 0 % M e C N / 水 、 0 . 0 5 % T F A ) により精製し、表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> )

40

7 . 4 1 ( b r s , 1 H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 7 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d d , J = 7 . 9 , 1 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 7 . 0 1 ( t , J = 6 . 1 H z , 1 H ) , 6 . 5 5 - 6 . 4 9 ( m , 1 H ) , 6 . 3 8 ( d d , J = 7 0 . 9 , 7

50

5.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.34 (appart, J = 6.6 Hz, 2H), 3.18 (tt, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.85 (s, 3H、一回転異性体), 2.84 (s, 3H一回転異性体), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 - 1.07 (m, 2H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 671.8。

【1299】

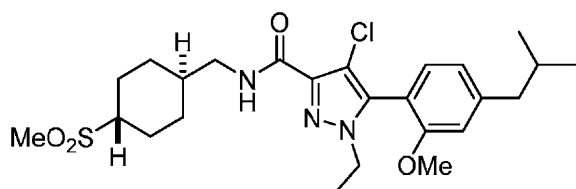
実施例 7 2

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - イソブチル - 2 - メトキシフェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1300】

【化 4 5 4】



20

【1301】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - イソブチル - 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 3 4 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7.15 - 7.09 ( m , 1 H ) , 6.97 ( t , J = 6.7 H z , 1 H ) , 6.87 ( d , J = 7.3 H z , 1 H ) , 6.79 ( s , 1 H ) , 4.03 - 3.88 ( m , 2 H ) , 3.83 - 3.76 ( m , 3 H ) , 3.40 - 3.28 ( m , 2 H ) , 2.88 - 2.78 ( m , 4 H ) , 2.54 ( d , J = 7.1 H z , 2 H ) , 2.28 ( d , J = 12.6 H z , 2 H ) , 2.07 ( d , J = 13.0 H z , 2 H ) , 1.99 - 1.88 ( m , 1 H ) , 1.73 - 1.64 ( m , 1 H , 水と一致する ) , 1.64 - 1.52 ( m , 2 H ) , 1.37 - 1.28 ( m , 3 H ) , 1.19 - 1.07 ( m , 2 H ) , 0.99 - 0.92 ( m , 6 H ) ; MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 510.0。

30

【1302】

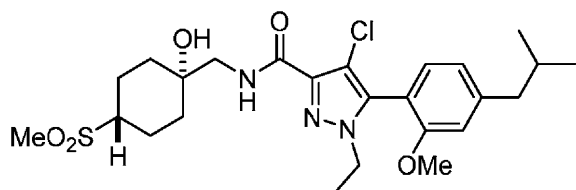
実施例 7 3

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 4 - イソブチル - 2 - メトキシフェニル ) 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1303】

【化 4 5 5】



【1304】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - イソブチル - 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピ

50

ラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 134) をエチル (R<sup>\*</sup>) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、また (1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩中間体 9) を ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 6.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 4H), 2.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 6H は水と一致する), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.36 - 1.31 (m, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 6H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 526.0。

10

【1305】

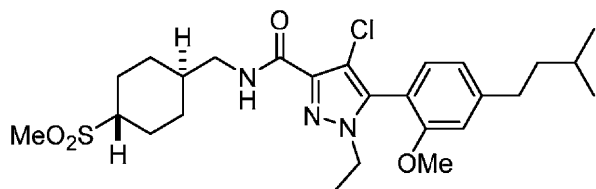
実施例 74

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (4 - イソペンチル - 2 - メトキシフェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1306】

20

【化 456】



【1307】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (4 - イソペンチル - 2 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 135) を、エチル (R<sup>\*</sup>) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.84 - 6.81 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 4H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.27 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 6H, 水と一致する), 1.36 - 1.30 (m, 3H), 1.18 - 1.09 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 6H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 524.3。

30

40

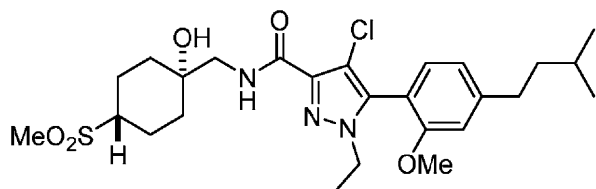
【1308】

実施例 75

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 5 - (4 - イソペンチル - 2 - メトキシフェニル) 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1309】

## 【化 4 5 7】



## 【 1 3 1 0 】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - イソペンチル - 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 3 5 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用し、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩、中間体 9 ) を、( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 6 - 7 . 2 2 ( m , 1 H ) , 7 . 1 3 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 9 3 - 6 . 8 9 ( m , 1 H ) , 6 . 8 5 - 6 . 8 2 ( m , 1 H ) , 4 . 0 6 - 3 . 8 6 ( m , 2 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 3 . 5 3 - 3 . 3 8 ( m , 2 H ) , 3 . 2 2 ( s , 1 H ) , 2 . 8 5 - 2 . 7 4 ( m , 4 H ) , 2 . 7 3 - 2 . 6 3 ( m , 2 H ) , 2 . 1 9 - 2 . 0 8 ( m , 2 H ) , 2 . 0 6 - 1 . 9 2 ( m , 4 H ) , 1 . 7 1 - 1 . 6 1 ( m , 1 H ) , 1 . 6 1 - 1 . 5 2 ( m , 2 H は水と一致する ) , 1 . 4 8 - 1 . 3 8 ( m , 2 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 3 0 ( m , 3 H ) , 1 . 0 0 - 0 . 9 5 ( m , 6 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 4 0 . 3 .

10

20

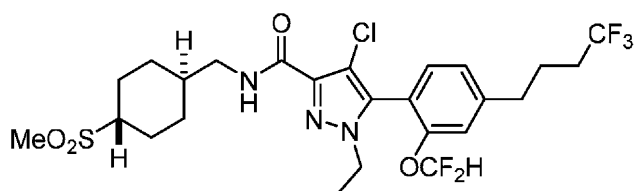
## 【 1 3 1 1 】

## 実施例 7 6

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【 1 3 1 2 】

## 【化 4 5 8】



## 【 1 3 1 3 】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 中間体 1 3 6 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用し、DCMをMeCNの代わりにアミド結合形成ステップの溶媒として使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 1 - 7 . 2 7 ( m , 1 H ) , 7 . 2 3 - 7 . 1 7 ( m , 1 H ) , 7 . 1 6 - 7 . 1 2 ( s , 1 H ) , 6 . 9 8 - 6 . 9 2 ( m , 1 H ) , 6 . 5 4 - 6 . 2 2 ( m , 1 H ) , 4 . 0 6 - 3 . 8 9 ( m , 2 H ) , 3 . 3 9 - 3 . 3 0 ( m , 2 H ) , 2 . 8 9 - 2 . 7 4 ( m , 6 H ) , 2 . 3 3 - 2 . 2 4 ( m , 2 H ) , 2 . 2 3 - 2 . 1 1 ( m , 2 H ) , 2 . 1 1 - 2 . 0 5 ( m , 2 H ) , 2 . 0 1 - 1 . 9 2 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 6 5 ( m , 1 H ) , 1 . 6 5 - 1 .

40

50

5.6 (m, 2H), 1.39 - 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 2H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 600.2。

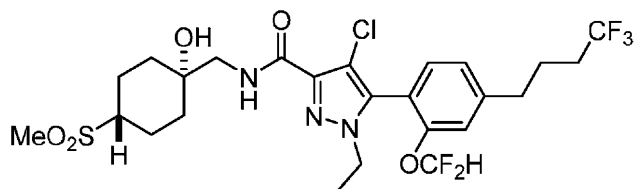
【1314】

実施例 77

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1315】

【化459】



10

【1316】

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 中間体 137 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用し、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用し、DCM を MeCN の代わりにアミド結合形成ステップとして使用し、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.30 - 7.22 ( m , 2 H ) , 7.22 - 7.19 ( m , 1 H ) , 7.15 ( s , 1 H ) , 6.55 - 6.24 ( m , 1 H ) , 4.06 - 3.90 ( m , 2 H ) , 3.47 ( d , J = 6.3 Hz , 2 H ) , 3.08 ( s , 1 H ) , 2.83 ( s , 3 H ) , 2.82 - 2.77 ( m , 3 H ) , 2.23 - 2.09 ( m , 4 H ) , 2.04 - 1.93 ( m , 6 H ) , 1.49 - 1.40 ( m , 2 H ) , 1.40 - 1.34 ( m , 3 H ) ; MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 616.0。

20

30

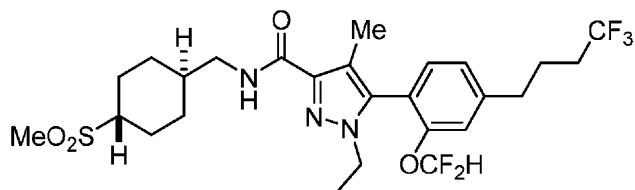
【1317】

実施例 78

5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - 4 - メチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1318】

【化460】



40

【1319】

マイクロ波管に、4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 119 mg 、 0.198 mmol 、 実施例 76 ) 、 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 110 mg 、 0.796 mmol ) 、 RuPhos G1 ( 9 mg 、 0.01 mmol ) 、 及び RuPhos ( 5 m

50

g、0.01 mmol)を充填し、次いで、管に窒素ガス流をスパージした。ジオキサン(1.2 mL、窒素ガスを15分間バブリングすることにより脱気した)を加え、続いてトリメチルボロキシン(0.055 mL、0.39 mmol)を加えた。管にキャップをし、金属加熱ブロック内で110に加熱した。3時間後、管を室温まで冷却させた。EtOAcを加え、混合物をCelite(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOAcですすいだ。濾液をCelite(登録商標)上に吸収し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)により精製し、表題化合物を無色油状物として得た。油を最小量のMeCN-水に溶解し、ドライアイス-アセトン浴で凍結し、次に凍結乾燥して、表題化合物を無色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.56 - 6.12 (m, 1H), 4.02 - 3.81 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 2.89 - 2.74 (m, 6H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.05 (m, 7H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.75 - 1.53 (m, 3Hは水と一致する), 1.37 - 1.30 (m, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 2H)。MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値580.2。

10

【1320】

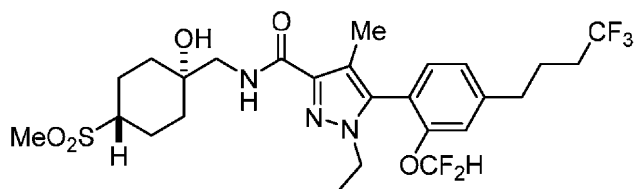
実施例79

5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4,4,4-トリフルオロ-ブチル)フェニル)-1-エチル-N-((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20

【1321】

【化461】



【1322】

4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4,4,4-トリフルオロブチル)フェニル)-1-エチル-N-((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(実施例77)を4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4,4,4-トリフルオロブチル)フェニル)-1-エチル-N-((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの代わりに使用し、実施例78の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.55 - 6.15 (m, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.44 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 3H), 2.24 - 2.09 (m, 7H), 2.06 - 1.91 (m, 6H), 1.47 - 1.30 (m, 5H); MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値596.1。

30

40

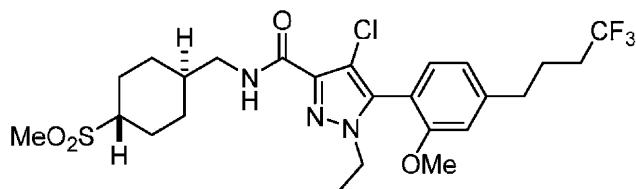
【1323】

実施例80

4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(4,4,4-トリフルオロブチル)フェニル)-N-((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1324】

## 【化 4 6 2】



## 【 1 3 2 5 】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 3 7 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用し、DCMをMeCNの代わりにアミド結合形成ステップの溶媒として使用し、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 7 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 9 7 - 6 . 9 2 ( m , 1 H ) , 6 . 9 1 ( d d , J = 7 . 7 , 1 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 8 3 ( d , J = 1 . 4 H z , 1 H ) , 4 . 0 3 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) , 3 . 4 0 - 3 . 2 8 ( m , 2 H ) , 2 . 8 7 - 2 . 7 9 ( m , 4 H ) , 2 . 7 9 - 2 . 7 4 ( m , 2 H ) , 2 . 3 1 - 2 . 2 5 ( m , 2 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 1 1 ( m , 2 H ) , 2 . 1 1 - 2 . 0 5 ( m , 2 H ) , 2 . 0 0 - 1 . 9 3 ( m , 2 H ) , 1 . 7 4 - 1 . 6 4 ( m , 1 H ) , 1 . 6 4 - 1 . 5 4 ( m , 2 H は水と一致 ) , 1 . 3 6 - 1 . 3 1 ( m , 3 H ) , 1 . 1 9 - 1 . 0 9 ( m , 2 H ) ; MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 6 4 . 2 .

10

20

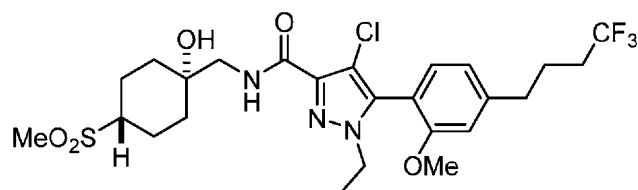
## 【 1 3 2 6 】

## 実施例 8 1

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【 1 3 2 7 】

## 【化 4 6 3】



30

## 【 1 3 2 8 】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 3 7 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用し、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用し、DCMをMeCNの代わりにアミド結合形成ステップの溶媒として使用し、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 6 - 7 . 2 1 ( m , 1 H は残留 C H C l <sub>3</sub> と一致 ) , 7 . 1 7 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 9 1 ( d d , J = 7 . 7 , 1 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 8 3 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 0 4 - 3 . 8 9 ( m , 2 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) , 3 . 5 3 - 3 . 4 0 ( m , 2 H ) , 3 . 1 9 ( s , 1 H ) , 2 . 8 3 ( s , 3 H ) , 2 . 8 1 - 2 . 7 4 ( m

40

50

, 3 H), 2.22 - 2.09 (m, 4 H), 2.03 - 1.93 (m, 6 H), 1.47 - 1.38 (m, 2 H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 580.2。

【1329】

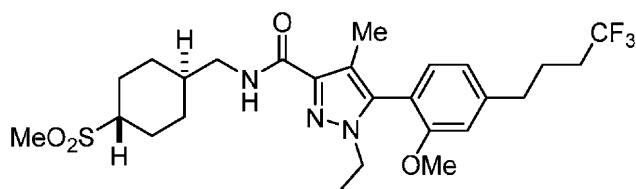
実施例 8 2

1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) フェニル) - 4 - メチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1330】

【化 4 6 4】

10



【1331】

1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 138) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル) フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用し、DCMをMeCNの代わりにアミド結合形成ステップの溶媒として使用し、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.09 - 7.03 (m, 2 H), 6.89 - 6.86 (m, 1 H), 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 3.99 - 3.84 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.37 - 3.25 (m, 2 H), 2.87 - 2.79 (m, 4 H), 2.79 - 2.73 (m, 2 H), 2.31 - 2.25 (m, 2 H), 2.22 - 2.12 (m, 2 H), 2.12 - 2.06 (m, 2 H), 2.01 - 1.93 (m, 2 H), 1.72 - 1.64 (m, 1 H), 1.64 - 1.54 (m, 2 Hは水と一致する), 1.34 - 1.30 (m, 3 H), 1.18 - 1.07 (m, 2 H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 544.2。

20

30

【1332】

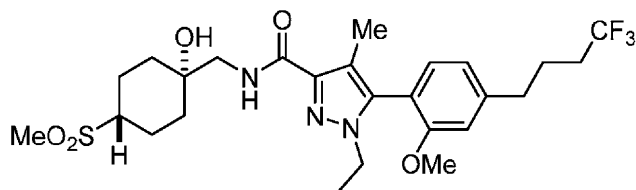
実施例 8 3

1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1333】

【化 4 6 5】

40



【1334】

1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) フェニル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 138) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル) フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用し、(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)

50



シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用、DCMをMeCNの代わりにアミド結合形成ステップの溶媒として使用して、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 5 - 7 . 3 0 ( m , 1 H ) , 7 . 0 7 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 6 . 8 8 ( d d , J = 7 . 6 , 1 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 8 1 ( d , J = 1 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 9 8 - 3 . 8 4 ( m , 2 H ) , 3 . 7 9 ( s , 3 H ) , 3 . 7 1 ( s , 1 H ) , 3 . 4 8 - 3 . 3 8 ( m , 2 H ) , 2 . 8 2 ( s , 3 H ) , 2 . 8 0 - 2 . 7 3 ( m , 3 H ) , 2 . 2 1 - 2 . 0 9 ( m , 7 H ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 2 ( m , 6 H ) , 1 . 4 4 - 1 . 3 5 ( m , 2 H ) , 1 . 3 4 - 1 . 2 9 ( m , 3 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 6 0 . 1 。

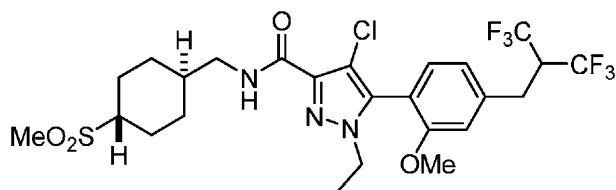
【 1 3 3 5 】

実施例 8 4

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)プロピル)フェニル) - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 3 3 6 】

【 化 4 6 6 】



【 1 3 3 7 】

THF ( 1 . 0 m L , 0 . 0 5 g / m L , 0 . 7 6 m m o l ) 中の R i e k e ( 登録商標) 亜鉛の懸濁液を、THF ( 1 . 5 m L ) 中 2 - (プロモメチル) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン ( 0 . 1 1 m L , 0 . 7 6 m m o l ) の 0 ~ 5 攪拌溶液に滴下した。1 時間の後、5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 1 0 0 m g , 0 . 1 8 8 m m o l , 中間体 1 4 6 ) の THF ( 0 . 5 m L ) 中の溶液、続いて Pd ( t - B u <sub>3</sub> P ) <sub>2</sub> ( 1 1 m g , 0 . 0 2 2 m m o l ) を添加した。反応管を密封し、冷却浴から取り出し、その後、予熱した 6 0 の金属加熱ブロックに入れた。1 8 時間の後、混合物を室温まで冷ました後、EtOAc を添加した。混合物を C e l i t e ( 登録商標) を通して濾過した。濾液を濃縮し、次いで分取 H P L C ( 0 . 0 5 % T F A を含有する Me C N / 水) により精製し、無色の固体として表題の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 2 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 0 0 - 6 . 9 4 ( m , 2 H ) , 6 . 8 6 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 0 3 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 8 2 ( s , 3 H ) , 3 . 4 1 - 3 . 2 2 ( m , 3 H ) , 3 . 2 2 - 3 . 1 6 ( m , 2 H ) , 2 . 8 8 - 2 . 7 8 ( m , 4 H ) , 2 . 3 3 - 2 . 2 4 ( m , 2 H ) , 2 . 1 2 - 2 . 0 4 ( m , 2 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 6 4 ( m , 1 H ) , 1 . 6 4 - 1 . 5 4 ( m , 2 H ) , 1 . 3 6 - 1 . 3 1 ( m , 3 H ) , 1 . 1 9 - 1 . 0 8 ( m , 2 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 1 8 . 2 。

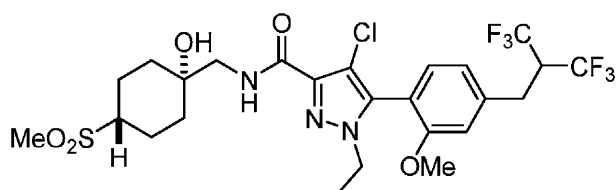
【 1 3 3 8 】

実施例 8 5

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)プロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 3 3 9 】

【 化 4 6 7 】



【 1 3 4 0 】

5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 中間体 1 4 7 ) を 5 - ( 4 - プロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド の代わりに使用して、実施例 8 4 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 7 - 7 . 2 3 ( m , 1 H ) , 7 . 2 1 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 9 7 ( d d , J = 7 . 7 , 1 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 8 6 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 0 2 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) , 3 . 5 2 - 3 . 4 2 ( m , 2 H ) , 3 . 3 3 - 3 . 2 1 ( m , 1 H ) , 3 . 1 9 - 3 . 1 4 ( m , 2 H ) , 2 . 8 6 - 2 . 7 5 ( m , 4 H ) , 2 . 1 7 - 1 . 9 1 ( m , 7 H ) , 1 . 4 7 - 1 . 3 9 ( m , 2 H ) , 1 . 3 8 - 1 . 3 1 ( m , 3 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 3 4 . 0 。

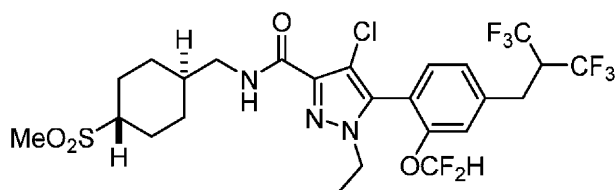
【 1 3 4 1 】

実施例 8 6

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ( トリフルオロメチル ) プロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 3 4 2 】

【 化 4 6 8 】



【 1 3 4 3 】

2 - ( プロモメチル ) - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン ( 0 . 7 m L , 4 . 9 m m o l ) を、0 の THF ( 5 . 8 m L , 0 . 0 5 g / m L , 4 . 4 m m o l ) 中の R i e k e ( 登録商標 ) 亜鉛の攪拌懸濁液に添加した。混合物を 0 ~ 5 で 1 時間攪拌した後、冷却浴から取り出した。5 分後、5 - ( 4 - プロモ - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 4 3 1 m g , 0 . 7 5 8 m m o l , 中間体 1 4 8 ) の THF 中溶液を加え、続いて P d ( t - B u <sub>3</sub> P ) <sub>2</sub> ( 9 2 m g , 0 . 1 8 m m o l ) を添加した。混合物を 5 5 に加温した。1 時間の後、反応物を室温まで冷却させ、E t O A c を添加した。混合物を C e l i t e ( 登録商標 ) のパッドで濾過し、溶液を C e l i t e ( 登録商標 ) 上に吸収した。シリカゲルクロマトグラフィーを介して精製して表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - D 6 ) 8 . 2 3 ( t , J = 6 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 4 9 - 7 . 0 5 ( m , 4 H ) , 4 . 7 1 - 4 . 5 3 ( m , 1 H ) , 4 . 0 1 - 3 . 8 5

(m, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.11 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 3H), 1.09 - 0.96 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 654.2。

【1344】

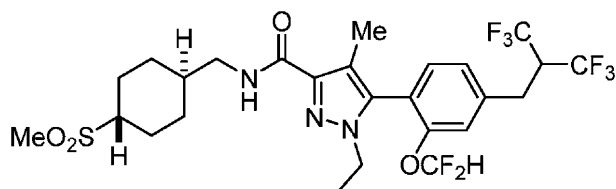
実施例 87

5 - (2 - ジフルオロメトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)プロピル)フェニル) - 1 - エチル - 4 - メチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1345】

【化469】



【1346】

20

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)プロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 86) を 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの代わりに使用して、実施例 78 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.53 - 6.13 (m, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 2H), 3.38 - 3.17 (m, 5H), 2.91 - 2.78 (m, 4H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.76 - 1.52 (m, 3H は水と一致)、1.37 - 1.27 (m, 3H)、1.22 - 1.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 634.1。

30

【1347】

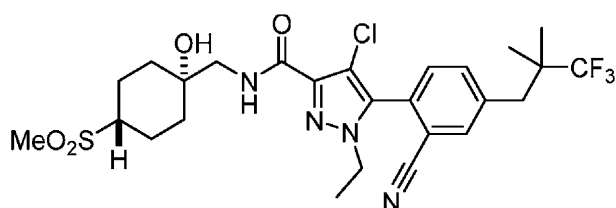
実施例 88

4 - クロロ - 5 - (2 - シアノ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1348】

【化470】



【1349】

DMF (2 mL) 中に 5 - (2 - シアノ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ

50

- 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (65 mg、0.12 mmol、中間体 149) 及び NCS (22 mg) を含有する混合物を撹拌した。18 時間の後、追加の NCS (32 mg) を添加し、混合物を 55 に加温した。5 時間の後、混合物を水と EtOAc とに分画した。各層を分離した。水層を、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濾液を Celite (登録商標) 上に吸収した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc) による精製により、凍結乾燥後にタイトルの化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.91 (s, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 4H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 4H), 1.51 - 1.37 (m, 5H), 1.15 (s, 6H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 589.0。

10

【1350】

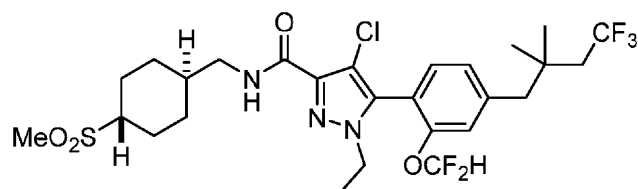
実施例 89

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルブチル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【1351】

【化 471】



【1352】

エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルブチル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 (中間体 141) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、DCM を MeCN の代わりに溶剤として使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 - 7.24 (m, 1H は残留クロロホルムと一致)、7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.57 - 6.17 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 4H), 1.76 - 1.55 (m, 3H は水と一致)、1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.21 - 1.07 (m, 8H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 628.0。

30

40

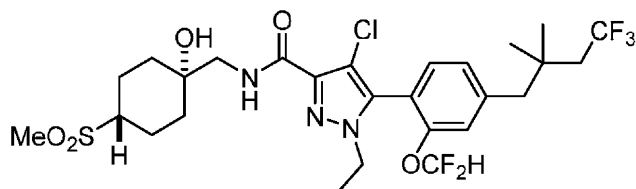
【1353】

実施例 90

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルブチル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1354】

## 【化 4 7 2】



## 【 1 3 5 5 】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフル  
 オロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カル  
 ボン酸塩 ( 中間体 1 4 1 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4  
 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル -  
 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミ  
 ノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 )  
 を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の  
 代わりに使用して、DCMをMeCNの代わりにアミド結合形成ステップの溶媒として使  
 用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (   
 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 0 - 7 . 2 2 ( m , 2 H は残留クロロホルムと一  
 致 ) , 7 . 1 8 - 7 . 1 4 ( m , 1 H ) , 7 . 1 2 ( s , 1 H ) , 6 . 5 9 - 6 . 1 7 (   
 m , 1 H ) , 4 . 0 8 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 4 7 ( d , J = 6 . 3 H z , 2 H )   
 , 3 . 0 6 ( s , 1 H ) , 2 . 8 6 - 2 . 7 6 ( m , 4 H ) , 2 . 7 4 ( s , 2 H ) , 2  
 . 1 8 - 1 . 9 2 ( m , 8 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 3 5 ( m , 5 H ) , 1 . 1 1 ( s , 6 H  
 ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 4 4 . 1 .

10

20

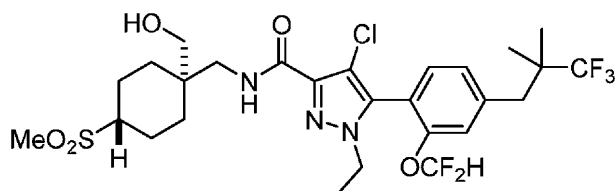
## 【 1 3 5 6 】

## 実施例 9 1

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ -  
 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s <sup>\*</sup> , 4 s <sup>\*</sup> ) - 1  
 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H -  
 ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【 1 3 5 7 】

## 【化 4 7 3】



## 【 1 3 5 8 】

実施例 2 の合成について記載した通り、( 1 s <sup>\*</sup> , 4 s <sup>\*</sup> ) - ( 1 - ( アミノメチル )  
 - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタノール塩酸塩 ( 中間体 1 2 1 ) を ( (   
 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに  
 使用して、DCMを溶媒としてMeCNの代わりに使用して、表題化合物を調製した。  
<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 9 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H )  
 , 7 . 2 1 - 7 . 1 3 ( m , 3 H ) , 6 . 3 9 ( d d , J = 7 5 . 0 , 7 0 . 9 H z , 1  
 H ) , 4 . 0 8 - 3 . 9 1 ( m , 3 H ) , 3 . 5 1 ( d , J = 7 . 4 H z , 2 H ) , 3 .  
 2 9 ( d , J = 7 . 0 H z , 2 H ) , 2 . 8 8 ( s , 2 H ) , 2 . 8 6 - 2 . 7 8 ( m ,  
 4 H ) , 2 . 1 5 - 2 . 0 3 ( m , 4 H ) , 1 . 8 0 - 1 . 6 7 ( m , 2 H ) , 1 . 3 7  
 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) , 1 . 2 4 - 1 . 1 6 ( m , 2 H ) , 1 . 1 3 ( s , 6 H  
 ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 4 4 . 1 .

40

## 【 1 3 5 9 】

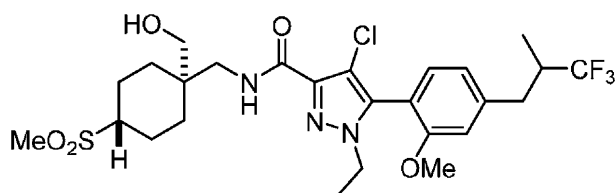
50

## 実施例 9 2

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 3 6 0 】

【 化 4 7 4 】



10

【 1 3 6 1 】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 9 8 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、( 1 s \* , 4 s \* ) - ( 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタノール ( 中間体 1 2 1 、遊離塩基 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 9 ( d d , J = 7 . 7 , 2 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 1 5 - 7 . 0 7 ( m , 1 H ) , 6 . 9 6 - 6 . 8 7 ( m , 1 H ) , 6 . 8 2 ( s , 1 H ) , 4 . 2 2 - 4 . 1 2 ( m , 1 H ) , 4 . 0 4 - 3 . 8 9 ( m , 2 H ) , 3 . 8 2 ( s , 3 H ) , 3 . 6 0 - 3 . 4 7 ( m , 2 H ) , 3 . 3 3 - 3 . 2 2 ( m , 2 H ) , 3 . 2 2 - 3 . 1 1 ( m , 1 H ) , 2 . 8 8 ( s , 3 H ) , 2 . 6 1 - 2 . 4 6 ( m , 2 H ) , 2 . 2 1 - 1 . 7 6 ( m , 6 H ) , 1 . 4 0 - 1 . 3 1 ( m , 3 H ) , 1 . 3 0 - 1 . 1 7 ( m , 3 H ) , 1 . 1 1 ( d , J = 6 . 2 H z , 3 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 9 4 . 2 。

20

30

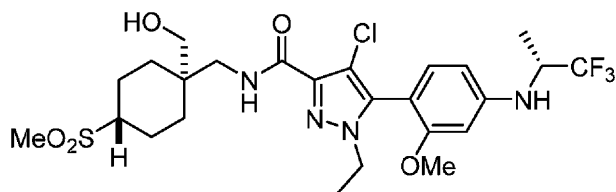
【 1 3 6 2 】

## 実施例 9 3

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s \* , 4 S \* ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 3 6 3 】

【 化 4 7 5 】



40

【 1 3 6 4 】

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 0 6 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、( 1 s \* , 4 s \* ) - ( 1

50

- (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタノール塩酸塩(中間体121)を((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、DCMをMeCNの代わりにアミド結合形成ステップの溶媒として使用して、実施例2の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.06 - 8.01 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.54 - 6.51 (m, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 2H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H)、1.26 - 1.18 (m, 5H); MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値595.1。

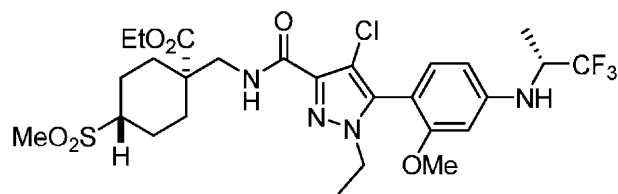
【1365】

実施例94

エチル(1s\*, 4S\*) - 1 - ((4-クロロ - 1 - エチル - 5 - (2-メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン - 2-イル)アミノ)フェニル) - 1H-ピラゾール - 3-カルボキサミド)メチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1-カルボキシレート

【1366】

【化476】



【1367】

エチル(R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート(中間体106)をエチル(R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、エチル(1s\*, 4s\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート(中間体124)を((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.12 - 7.07 (m, 1H)、7.06 - 7.01 (m, 1H)、6.39 - 6.33 (m, 1H)、6.29 - 6.25 (m, 1H)、4.29 - 4.22 (m, 2H)、4.12 - 4.05 (m, 1H)、4.00 - 3.89 (m, 2H)、3.76 (d, J = 2.5 Hz, 3H)、1.48 - 1.44 (m, 3H)、3.62 - 3.51 (m, 2H)、2.88 - 2.79 (m, 4H)、2.50 - 2.43 (m, 2H)、2.22 - 2.15 (m, 2H)、1.77 - 1.64 (m, 2H)、1.44 - 1.35 (m, 2H)、1.35 - 1.30 (m, 6H); MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値637.2。

【1368】

実施例95

エチル(1r\*, 4R\*) - 1 - ((4-クロロ - 1 - エチル - 5 - (2-メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン - 2-イル)アミノ)フェニル) - 1H-ピラゾール - 3-カルボキサミド)メチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1-カルボキシレート

【1369】

10

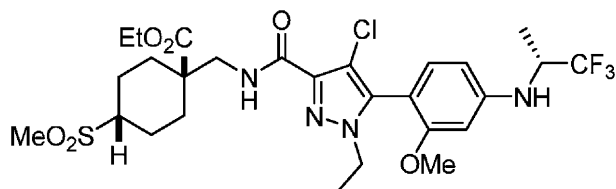
20

30

40

50

## 【化 4 7 7】



## 【1370】

エチル(R)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体106)を(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の代わりに使用して、エチル(1r\*, 4r\*)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(中間体125)を((1r, 4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39(t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.06-7.02(m, 1H), 6.38-6.34(m, 1H), 6.27(dd, J = 4.8, 2.2 Hz, 1H), 4.25-4.20(m, 2H), 4.12-4.05(m, 1H), 4.01-3.88(m, 2H), 3.83-3.74(m, 5H), 2.87(s, 3H), 2.86-2.80(m, 1H), 2.23-2.17(m, 2H), 2.06-1.91(m, 4H), 1.88-1.81(m, 2H), 1.46(d, J = 6.7 Hz, 3H)、1.35-1.30(m, 6H); MS(ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 637.2。

10

20

## 【1371】

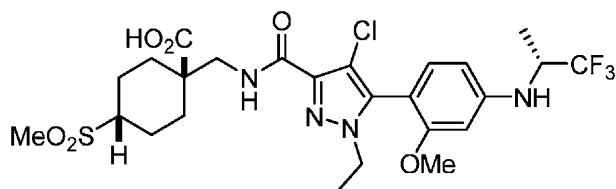
## 実施例96

(1r\*, 4R\*)-1-((4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸

30

## 【1372】

## 【化 4 7 8】



## 【1373】

エチル(1r\*, 4r\*)-1-((4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)メチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(28 mg、0.44 mmol、実施例95)、1.0 M NaOH水溶液(0.22 mL)、及びジオキサン(0.5 mL)を含有する混合物を、室温で攪拌した。3時間の後、水を加え、続いてpHが3~4に達するまで1 M HCl水溶液を加えた。次いで、反応混合物をEtOAcで抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して、凍結乾燥後に表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.71(s, 1H), 7.62-7.53(m, 1H), 6.96(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.54-6.51(m, 1H), 6.48-6.43(m, 2H), 4.55-4.45(m, 1H), 3.96-3.81(m, 2H)

40

50



, 3.71 (s, 3H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.66 (m, 6H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 - 1.20 (m, 3H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 609.0。

【1374】

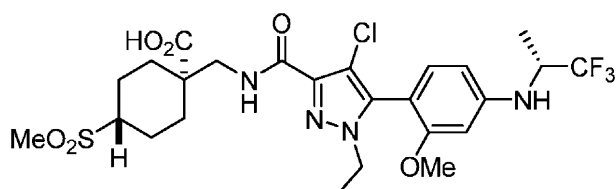
実施例 97

(1s\*, 4S\*) - 1 - ((4-クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド) メチル) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

10

【1375】

【化479】



【1376】

エチル (1s\*, 4S\*) - 1 - ((4-クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド) メチル) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸塩 (実施例 94) をエチル (1r\*, 4R\*) - 1 - ((4-クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド) メチル) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸塩の代わりに使用して、実施例 96 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (12.59 (s, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.54 - 6.51 (m, 1H), 6.48 - 6.43 (m, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.17 (d, = 12.9 Hz, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.47 - 1.36 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 5H), 1.26 - 1.22 (m, 3H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 609.2。

20

30

【1377】

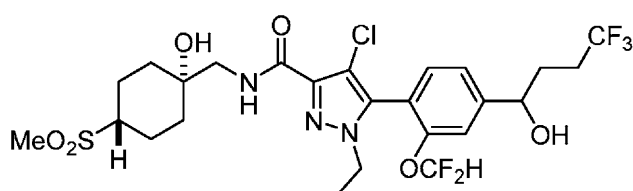
実施例 98

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシブチル) フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1378】

【化480】



【1379】

50

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 中級 2 5 5 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、DCM をアミド結合形成ステップの溶媒として MeCN の代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 41 - 7 . 33 ( m , 3 H ) , 7 . 30 - 7 . 27 ( m , 1 H ) , 6 . 60 - 6 . 28 ( m , 1 H ) , 4 . 91 - 4 . 86 ( m , 1 H ) , 4 . 07 - 3 . 90 ( m , 2 H ) , 3 . 48 ( d , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 2 . 87 - 2 . 76 ( m , 4 H ) , 2 . 42 - 1 . 91 ( m , 12 H ) , 1 . 49 - 1 . 40 ( m , 2 H ) , 1 . 40 - 1 . 34 ( m , 3 H ) ; MS ( ESI ) m / z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 実測値 632 . 1。

10

【 1380 】

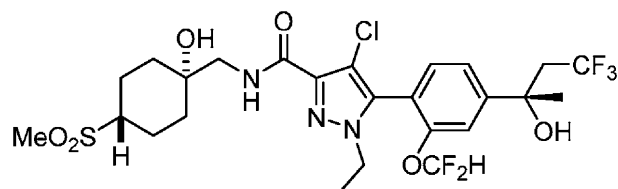
実施例 99

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 ヒドロキシブタン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 R ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【 1381 】

【 化 481 】



【 1382 】

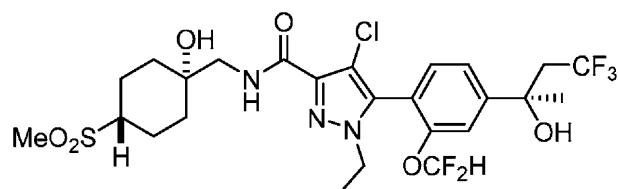
実施例 100

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( R \* ) ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 ヒドロキシブタン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 S ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

30

【 1383 】

【 化 482 】



40

【 1384 】

中間体 248 を、キラル固定相 ( シアノ、75% CO<sub>2</sub>、25% MeOH、0.3% i-PrNH<sub>2</sub> ) を使用して SFC によって精製して、2つの異性体を得た。最初に溶出する異性体は、実施例 99 : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 57 - 7 . 32 ( m , 3 H ) , 7 . 26 - 7 . 20 ( m , 1 H ) , 6 . 65 - 6 . 22 ( m , 1 H ) , 4 . 09 - 3 . 88 ( m , 2 H ) , 3 . 47 ( d , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 3 . 02 ( s , 1 H ) , 2 . 88 - 2 . 62 ( m , 6 H ) , 2 . 32 ( s , 1 H ) , 2 . 1

50

9 - 2 . 0 9 ( m , 2 H ) , 2 . 0 6 - 1 . 9 1 ( m , 4 H ) , 1 . 7 8 ( s , 3 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 3 3 ( m , 5 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 3 2 . 2 。 2 番目に溶出する異性体は、実施例 1 0 0 : <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 7 - 7 . 3 3 ( m , 3 H ) , 7 . 2 5 - 7 . 2 1 ( m , 1 H ) , 6 . 6 5 - 6 . 2 2 ( m , 1 H ) , 4 . 0 8 - 3 . 8 9 ( m , 2 H ) , 3 . 4 7 ( d , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 3 . 0 2 ( s , 1 H ) , 2 . 8 9 - 2 . 6 0 ( m , 6 H ) , 2 . 3 1 ( s , 1 H ) , 2 . 2 0 - 2 . 0 7 ( m , 2 H ) , 2 . 0 6 - 1 . 9 1 ( m , 4 H ) , 1 . 7 8 ( s , 3 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 3 2 ( m , 5 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 3 2 . 2 。

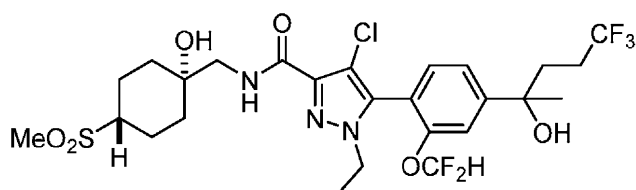
【 1 3 8 5 】

実施例 1 0 1

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 5 , 5 , 5 - トリフルオロ - 2 ヒドロキシペンタン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 3 8 6 】

【 化 4 8 3 】



20

【 1 3 8 7 】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 5 , 5 , 5 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシペンタン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 2 7 7 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、DCMをMeCNの代わりにアミド結合形成ステップの溶媒として使用して、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 0 - 7 . 3 2 ( m , 3 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 2 1 ( m , 1 H ) , 6 . 6 4 - 6 . 2 3 ( m , 1 H ) , 4 . 0 7 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 4 7 ( d , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 3 . 0 5 ( d , J = 1 . 7 H z , 1 H ) , 2 . 9 0 - 2 . 7 3 ( m , 4 H ) , 2 . 3 8 - 2 . 2 1 ( m , 1 H ) , 2 . 1 8 - 1 . 8 9 ( m , 9 H ) , 1 . 8 1 ( d , J = 3 . 1 H z , 1 H ) , 1 . 6 7 ( d , J = 2 . 7 H z , 3 H ) , 1 . 4 9 - 1 . 3 4 ( m , 5 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 4 6 . 0 。

30

40

【 1 3 8 8 】

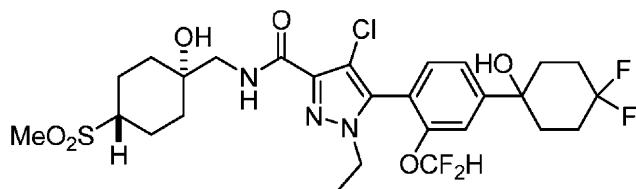
実施例 1 0 2

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S \* ) ( 5 , 5 , 5 - トリフルオロ - 2 ヒドロキシペンタン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 R ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 3 8 9 】



## 【化 4 8 6】



## 【 1 3 9 5】

4 - クロロ - 5 - ( 4 - ( 4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ヒドロキシシクロヘキシル ) - 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシルレート ( 中間体 2 7 8 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、DCMをMeCNの代わりにアミド結合形成ステップの溶媒として使用して、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 1 ( s , 1 H ) , 7 . 4 9 - 7 . 4 4 ( m , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 2 0 ( m , 1 H ) , 6 . 6 2 - 6 . 2 2 ( m , 1 H ) , 4 . 1 0 - 3 . 8 7 ( m , 2 H ) , 3 . 4 7 ( d , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 3 . 0 3 ( s , 1 H ) , 2 . 8 8 - 2 . 7 5 ( m , 4 H ) , 2 . 4 2 - 1 . 8 8 ( m , 1 4 H ) , 1 . 7 1 ( s , 1 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 3 4 ( m , 5 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 4 0 . 0 .

10

20

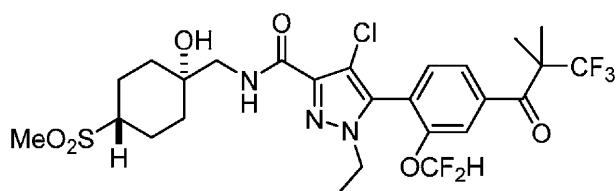
## 【 1 3 9 6】

## 実施例 1 0 5

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【 1 3 9 7】

## 【化 4 8 7】



## 【 1 3 9 8】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 2 7 9 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、DCMをアミド結合形成ステップの溶媒としてのMeCNの代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 6 6 - 7 . 6 3 ( m , 1 H ) , 7 . 6 0 ( s , 1 H ) , 7 . 4 3 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 2 1 ( m , 1 H ) , 6 . 4 5 ( d d , J = 7 4 . 1 , 7 0 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 0 8 - 3 . 9 1 ( m ,

40

50

2 H), 3.47 (d, = 6.4 Hz, 2 H), 2.94 (s, 1 H), 2.85 - 2.77 (m, 4 H), 2.17 - 2.10 (m, 2 H), 2.04 - 1.93 (m, 4 H), 1.63 - 1.59 (m, 6 H), 1.49 - 1.41 (m, 2 H), 1.38 (t, = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 644.1。

【1399】

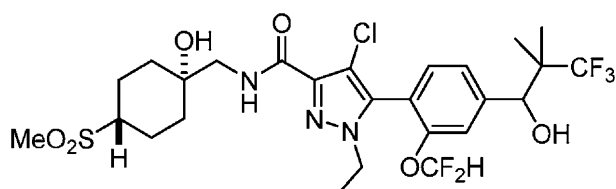
実施例 106

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1400】

【化488】



【1401】

水素化ホウ素ナトリウム ( 30 mg、0.79 mmol ) を、メタノール ( 2 mL ) 中 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 90 mg、0.14 mmol、実施例 105 ) の攪拌する溶液に添加した。10分後、水及び EtOAc を添加した。二相の混合物を分離した。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、分取 HPLC により精製して、凍結乾燥後に表題化合物を無色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.40 - 7.31 (m, 3 H), 6.57 - 6.24 (m, 1 H), 5.00 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.08 - 3.89 (m, 2 H), 3.48 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.88 - 2.75 (m, 4 H), 2.13 (d, J = 11.1 Hz, 2 H), 2.04 - 1.93 (m, 5 H は水と一致)、1.49 - 1.40 (m, 2 H)、1.40 - 1.34 (m, 3 H)、1.26 (d, J = 4.4 Hz, 3 H)、1.03 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 646.0。

20

30

【1402】

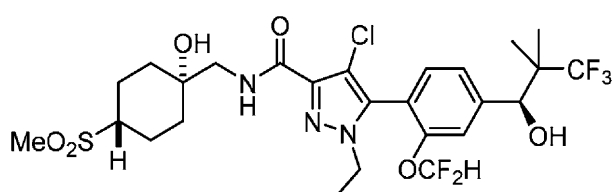
実施例 107

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( S\* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1403】

【化489】



【1404】

実施例 108

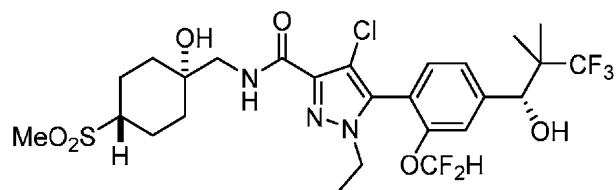
4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( R\* ) - 3 , 3 , 3 - トリ

50

フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) フェニル) - 1 - エチル - N -  
 ( ( ( 1 s , 4 S ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチ  
 ル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 4 0 5 】

【 化 4 9 0 】



10

【 1 4 0 6 】

実施例 106 を、キラル固定相 ( L u x セルローズ、65% C O<sub>2</sub>、35% E t O  
 H、0.3%、i P r N H<sub>2</sub> ) を使用して S F C により精製して、2つの異性体を得た。  
 最初に溶出する異性体は、実施例 107 : <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> )

7 . 4 1 - 7 . 3 0 ( m , 3 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 2 1 ( m , 1 H ) , 6 . 6 1 - 6 .  
 2 0 ( m , 1 H ) , 4 . 9 9 ( s , 1 H ) , 4 . 1 1 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 4 7  
 ( d , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 3 . 0 1 ( s , 1 H ) , 2 . 8 7 - 2 . 7 5 ( m , 4 H ) ,  
 2 . 3 0 ( s , 1 H ) , 2 . 1 4 ( d , J = 1 0 . 6 H z , 2 H ) , 1 . 9 8 ( d ,  
 J = 1 2 . 1 H z , 4 H ) , 1 . 4 9 - 1 . 4 0 ( m , 2 H ) , 1 . 3 9 - 1 . 3 4 ( m  
 , 3 H ) , 1 . 3 1 - 1 . 2 2 ( m , 3 H ) , 1 . 0 4 ( s , 3 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 実測値 6 4 6 . 0 。 2 番目に溶出する異性体は、実施例 108 : <sup>1</sup>  
 H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) 7 . 4 0 - 7 . 3 0 ( m , 3 H ) , 7 . 2  
 5 - 7 . 2 0 ( m , 1 H ) , 6 . 6 1 - 6 . 2 2 ( m , 1 H ) , 5 . 0 0 ( s , 1 H ) ,  
 4 . 0 8 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 4 7 ( d , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 3 . 0 6 ( s , 1 H ) ,  
 2 . 8 7 - 2 . 7 5 ( m , 4 H ) , 2 . 3 1 ( s , 1 H ) , 2 . 1 4 ( d ,  
 J = 1 1 . 0 H z , 2 H ) , 1 . 9 8 ( d , J = 1 1 . 9 H z , 4 H ) , 1 . 4 8 - 1 .  
 3 0 ( m , 5 H ) , 1 . 3 0 - 1 . 2 3 ( m , 3 H ) , 1 . 0 4 ( s , 3 H ) ; M S ( E  
 S I ) m / z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 実測値 6 4 6 . 0 。

20

【 1 4 0 7 】

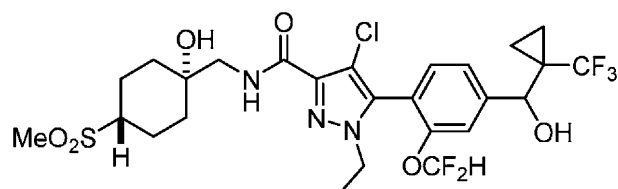
30

実施例 109

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ヒドロキシ ( 1 - ( トリフル  
 オロメチル ) シクロプロピル ) メチル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s )  
 ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラ  
 ゴール - 3 - カルボキサミド

【 1 4 0 8 】

【 化 4 9 1 】



40

【 1 4 0 9 】

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 1 - ( トリフルオロメチル )  
 シクロプロパン - 1 - カルボニル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) -  
 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾ  
 ール - 3 - カルボキサミド ( 中間体 281 ) を 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキ  
 シ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロパノイル ) フェニル ) -  
 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シク

50

口ヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの代わりに使用して、実施例106の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.22 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.63 - 6.21 (m, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 4H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 3H), 1.15 - 0.99 (m, 3H), 0.66 - 0.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 644.1。

10

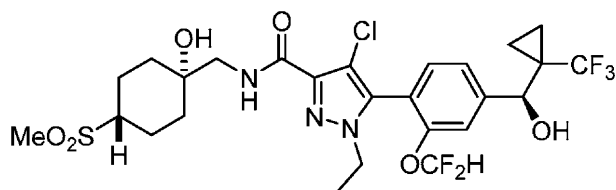
## 【1410】

## 実施例110

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((S<sup>\*</sup>)) - ヒドロキシ(1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4R) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1411】

## 【化492】



20

## 【1412】

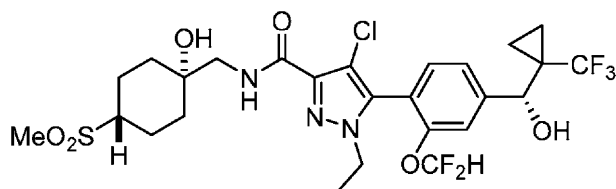
## 実施例111

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((R<sup>\*</sup>)) - ヒドロキシ(1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

30

## 【1413】

## 【化493】



## 【1414】

実施例109を、キラル固定相(Luxセルロース、70% CO<sub>2</sub>、30% EtOH)を使用してSFCにより精製して異性体を得た。最初に溶出する異性体は、実施例110:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 6.62 - 6.22 (m, 1H), 5.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.87 (m, 2H), 3.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.88 - 2.75 (m, 4H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 3H), 1.15 - 0.98 (m, 3H), 0.68 - 0.57 (m, 1H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 644.3。2番目に溶出する異性体は、実施例111:<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 6.61 - 6.22 (m, 1H), 5.22

40

50



(d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.87 (m, 2H), 3.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.89 - 2.74 (m, 4H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.31 (m, 3H), 1.14 - 0.98 (m, 3H), 0.69 - 0.57 (m, 1H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 644.3。

【1415】

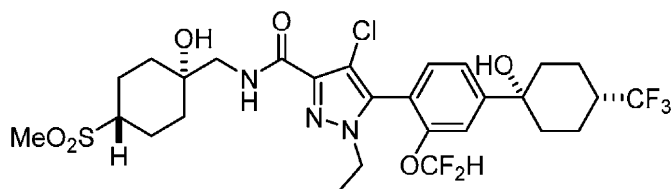
実施例 112

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((1s<sup>\*</sup>, 4s<sup>\*</sup> - 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1416】

【化494】



【1417】

20

エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((1s<sup>\*</sup>, 4s<sup>\*</sup>) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 144) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3,3,3 - トリフルオロ - 2,2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサ - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、アミド結合形成ステップの溶媒として MeCN の代わりに DCM を使用して、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.50 (s, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.61 - 6.22 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 2H), 3.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 4H), 2.21 - 2.08 (m, 3H), 2.06 - 1.82 (m, 12H), 1.72 (s, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 5H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 672.1。

30

【1418】

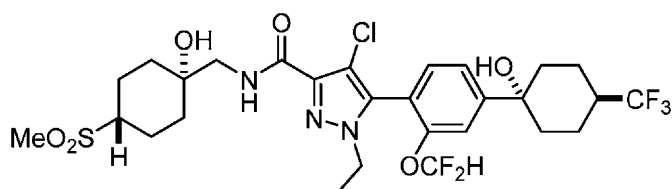
実施例 113

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((1r<sup>\*</sup>, 4r<sup>\*</sup>) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1419】

【化495】



50

## 【1420】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 1 r \* , 4 r \* ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 4 5 4 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、アミド結合形成ステップの溶媒として MeCN の代わりに DCM を使用して、実施例 2 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.51 - 7.45 ( m , 2 H ) , 7.36 ( d , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 7.26 - 7.22 ( m , 1 H ) , 6.62 - 6.20 ( m , 1 H ) , 4.08 - 3.88 ( m , 2 H ) , 3.47 ( d , J = 6.3 Hz , 2 H ) , 3.06 ( s , 1 H ) , 2.87 - 2.75 ( m , 4 H ) , 2.42 - 2.26 ( m , 3 H ) , 2.17 - 1.91 ( m , 8 H ) , 1.83 - 1.71 ( m , 5 H ) , 1.49 - 1.35 ( m , 5 H ) ; MS ( ESI ) m / z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 実測値 672.0。

10

## 【1421】

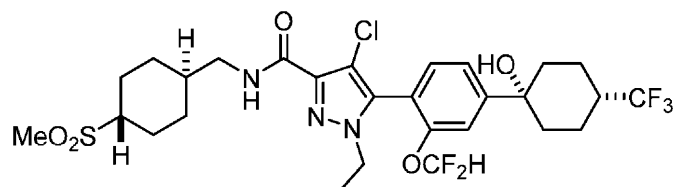
## 実施例 114

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

## 【1422】

## 【化 496】



30

## 【1423】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 1 S \* , 4 S \* ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 4 4 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、アミド結合形成ステップで溶媒として MeCN の代わりに DCM を使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.50 ( s , 1 H ) , 7.48 - 7.43 ( m , 1 H ) , 7.35 - 7.32 ( m , 1 H ) , 6.99 - 6.91 ( m , 1 H ) , 6.41 ( dd , J = 7.5 , 3.7 Hz , 1 H ) , 4.08 - 3.87 ( m , 2 H ) , 3.39 - 3.29 ( m , 2 H ) , 2.89 - 2.76 ( m , 4 H ) , 2.34 - 2.23 ( m , 2 H ) , 2.23 - 2.03 ( m , 3 H ) , 2.02 - 1.81 ( m , 8 H ) , 1.75 - 1.55 ( m , 4 H ) , 1.41 - 1.32 ( m , 3 H ) , 1.22 - 1.07 ( m , 2 H ) ; MS ( ESI ) m / z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 実測値 656.1。

40

## 【1424】

## 実施例 115

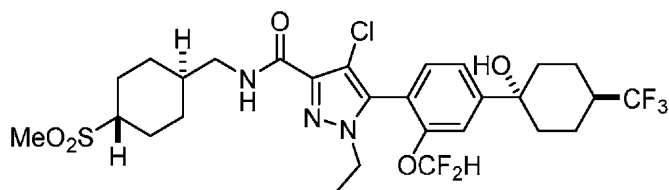
4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 1 r \* , 4 r \* ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) フェニル ) - 1 - エチル - N -

50

( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 4 2 5 】

【 化 4 9 7 】



10

【 1 4 2 6 】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 1 r \* , 4 r \* ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 中間体 1 4 5 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、アミド結合形成ステップで溶媒として Me c n の代わりに D C M を使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 1 - 7 . 4 5 ( m , 2 H ) , 7 . 3 6 ( d , J = 7 . 9 H z 、 1 H ) , 6 . 9 8 - 6 . 9 2 ( m , 1 H ) , 6 . 6 0 - 6 . 2 0 ( m , 1 H ) , 4 . 0 8 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 3 9 - 3 . 3 0 ( m , 2 H ) , 2 . 8 9 - 2 . 7 7 ( m , 4 H ) , 2 . 4 2 - 2 . 2 4 ( m , 5 H ) , 2 . 1 6 - 2 . 0 3 ( m , 4 H ) , 1 . 8 5 - 1 . 5 6 ( m , 8 H ) , 1 . 4 1 - 1 . 3 3 ( m , 3 H ) , 1 . 2 1 - 1 . 0 8 ( m , 2 H ) ; M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 5 6 . 1 。

20

【 1 4 2 7 】

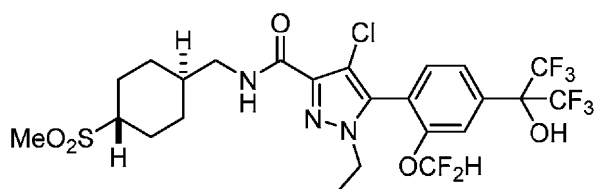
実施例 1 1 6

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

30

【 1 4 2 8 】

【 化 4 9 8 】



【 1 4 2 9 】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 中間体 1 4 3 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩の代わりに使用して、M e C N を D C M アミド結合形成ステップの溶媒として使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 7 7 - 7 . 6 8 ( m , 2 H ) , 7 . 4 8 - 7 . 4 2 ( m , 1 H ) , 7 . 0 1 - 6 . 9 3 ( m , 1 H ) , 6 . 4 3 ( d d , J = 7 4 . 6 , 7 0 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 2 4 ( s , 1 H ) , 4 . 1 0 - 3 . 8 7 ( m , 2 H ) , 3 . 3 5 ( t , J = 6 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 9 2 - 2 . 7 5 ( m , 4 H ) , 2 . 3 5 - 2 . 2 3 ( m , 2 H ) , 2 . 1 4 - 2

40

50

. 02 (m, 2H), 1.77 - 1.53 (m, 3Hは水と一致), 1.43 - 1.36 (m, 3H), 1.23 - 1.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 656.1。

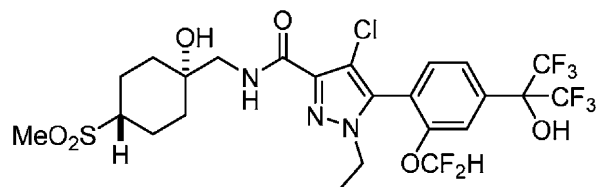
【1430】

実施例 117

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1431】

【化499】



10

【1432】

エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 143) をエチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 7.4, 7.0 Hz, 1H), 4.20 - 3.89 (m, 3H), 3.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 4H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 4H), 1.51 - 1.36 (m, 5H); MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 672.0。

20

30

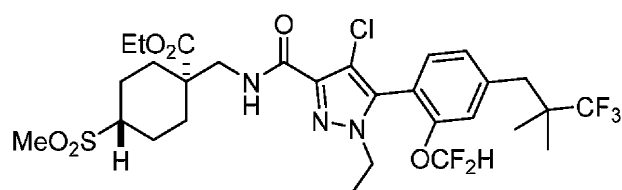
【1433】

実施例 118

エチル (1s, 4s) - 1 - ((4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド)メチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【1434】

【化500】



40

【1435】

エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カ

50

ルボキシレート（中間体103）をエチル（R\*）-4-クロロ-1-エチル-5-（2-メトキシ-4-（3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル）フェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、エチル（1s\*, 4s\*）-1-（アミノメチル）-4-（メチルスルホニル）シクロヘキサン-1-カルボキシレート（中間体124）を（1r, 4r）-4-（メチルスルホニル）シクロヘキシル）メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.28（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.18（dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H）, 7.14（s, 1H）, 7.07（t, J = 6.4 Hz, 1H）, 6.38（dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H）, 4.26（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 4.06 - 3.89（m, 2H）, 3.57（d, J = 6.5 Hz, 2H）, 2.91 - 2.79（m, 6H）, 2.51 - 2.44（m, 2H）, 2.24 - 2.15（m, 2H）, 1.78 - 1.65（m, 2H）, 1.45 - 1.30（m, 8H）, 1.13（s, 6H）。MS（ESI）m/z：[M+H]<sup>+</sup> = 実測値 686.2。

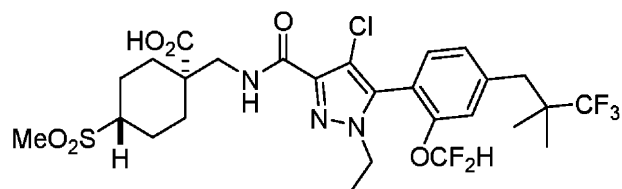
【1436】

実施例119

（1s, 4s）-1-（4-クロロ-5-（2-（ジフルオロメトキシ）-4-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）フェニル）-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド）メチル）-4-（メチルスルホニル）シクロヘキサン-1-カルボン酸

【1437】

【化501】



【1438】

NaOH水溶液（0.62 mL、1.0 M、0.62 mmol）を、1,4-ジオキサン（1.3 mL）中の（1s\*, 4s\*）-1-（4-クロロ-5-（2-（ジフルオロメトキシ）-4-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）フェニル）-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド）メチル）-4-（メチルスルホニル）シクロヘキサン-1-カルボキシレート（83.9 mg、0.122 mmol、実施例118）の溶液に添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。この時間の後、1 N HClを反応に添加して、混合物をpH 2に酸性化した。酢酸エチルを加え、層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層に無水硫酸ナトリウムを入れて乾燥させ、濾過し、濃縮して乾燥させて、更なる精製なしで表題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.36 - 7.31（m, 1H）, 7.29 - 7.27（m, 1H）, 7.18（dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H）, 7.14（s, 1H）, 6.53 - 6.23（m, 1H）, 4.04 - 3.90（m, 2H）, 3.81（d, J = 6.7 Hz, 2H）, 2.91 - 2.81（m, 6H）, 2.22（d, J = 12.6 Hz, 2H）, 2.09（d, J = 13.7 Hz, 2H）, 2.06 - 1.95（m, 2H）, 1.95 - 1.86（m, 2H）, 1.36 - 1.32（m, 3H）, 1.13（s, 6H）。MS（ESI）m/z：[M+H]<sup>+</sup> = 実測値 657.8。

【1439】

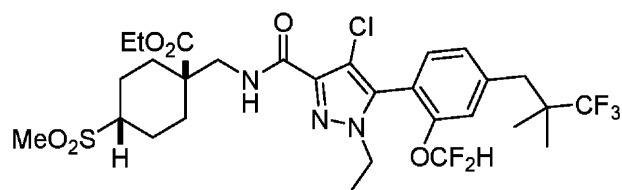
実施例120

エチル（1r, 4r）-1-（4-クロロ-5-（2-（ジフルオロメトキシ）-4-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）フェニル）-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド）メチル）-4-（メチルスルホニル）シクロヘ

キサン - 1 - カルボキシレート

【 1 4 4 0 】

【 化 5 0 2 】



【 1 4 4 1 】

エチル ( 1 r \* , 4 r \* ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ( 中間体 1 2 5 ) を ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸エチルの代わりに使用して、実施例 1 1 8 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 8 ( d , J = 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 1 8 ( d d , J = 7 . 8 , 1 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 7 . 0 7 ( t , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 3 8 ( d d , J = 7 5 . 1 , 7 0 . 9 H z , 1 H ) , 4 . 2 6 ( q , J = 7 . 1 H z , 2 H ) , 4 . 0 6 - 3 . 8 9 ( m , 2 H ) , 3 . 5 7 ( d , J = 6 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 9 1 - 2 . 7 9 ( m , 6 H ) , 2 . 4 8 ( d t , J = 1 4 . 1 , 3 . 2 H z , 2 H ) , 2 . 2 4 - 2 . 1 5 ( m , 2 H ) , 1 . 7 8 - 1 . 6 5 ( m , 2 H ) , 1 . 4 5 - 1 . 3 0 ( m , 8 H ) , 1 . 1 3 ( s , 6 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 8 6 . 2 。

10

20

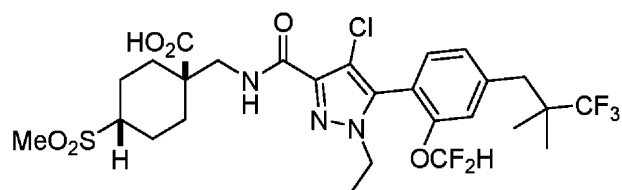
【 1 4 4 2 】

実施例 1 2 1

( 1 r , 4 r ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ) メチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

【 1 4 4 3 】

【 化 5 0 3 】



30

【 1 4 4 4 】

エチル ( 1 r \* , 4 r \* ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ ) - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ) メチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ( 実施例 1 2 0 ) を、( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - ( ( 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ) メチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 1 9 の合成について記載したように表題化合物を調製した。

40

<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 6 - 7 . 2 4 ( m , 2 H ) , 7 . 2 4 - 7 . 1 6 ( m , 1 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 6 . 3 9 ( d d , J = 7 4 . 9 , 7 0 . 9 H z , 1 H ) , 4 . 0 5 - 3 . 9 0 ( m , 2 H ) , 3 . 6 9 - 3 . 6 0 ( m , 2 H ) , 2 . 9 3 - 2 . 7 5 ( m , 6 H ) , 2 . 4 9 ( d , J = 1 3 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 2 7 - 2 . 1 7 ( m , 2 H ) , 1 . 8 5 - 1 . 7 2 ( m , 2 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 3 9 (

50

m, 2 H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.13 (s, 6 H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 658.2。

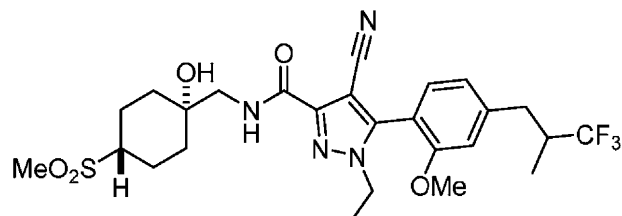
【1445】

実施例 122

4 - シアノ - 1 - エチル - N - ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1446】

【化504】



10

【1447】

4 - シアノ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 152 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.21 - 7.15 (m, 1 H), 6.93 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.49 (d, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.16 (d, J = 11.6 Hz, 1 H), 2.83 - 2.76 (m, 4 H), 2.60 - 2.43 (m, 2 H), 2.13 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 2.05 - 1.91 (m, 4 H), 1.52 - 1.37 (m, 5 H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3 H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 571.2。

20

30

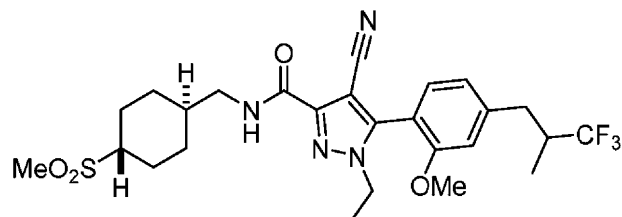
【1448】

実施例 123

4 - シアノ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1449】

【化505】



40

【1450】

エチル 4 - シアノ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 152 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合

50

物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 4H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 - 1.05 (m, 5H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 555.3。

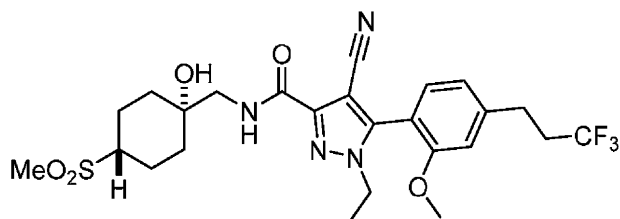
【1451】

実施例 124

4 - シアノ - 1 - エチル - N - ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1452】

【化506】



【1453】

4 - シアノ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 153 ) を、エチル ( R\* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.50 - 1.42 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 556.9。

【1454】

実施例 125

4 - シアノ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1455】

10

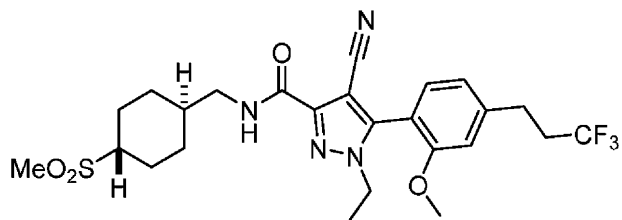
20

30

40



## 【化507】



## 【1456】

エチル4-シアノ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体153)を、エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.23(m, 1H), 6.95(dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 6.90-6.86(m, 2H), 4.00(q, J=7.1Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.36(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98-2.92(m, 2H), 2.87-2.80(m, 4H), 2.52-2.39(m, 2H), 2.29(d, J=12.4Hz, 2H), 2.07(d, J=12.8Hz, 2H), 1.75-1.65(m, 1H), 1.65-1.57(m, 2H), 1.40(t, J=7.3Hz, 3H), 1.14(qd, J=13.1, 3.3Hz, 2H)。MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>=実測値540.9。

10

20

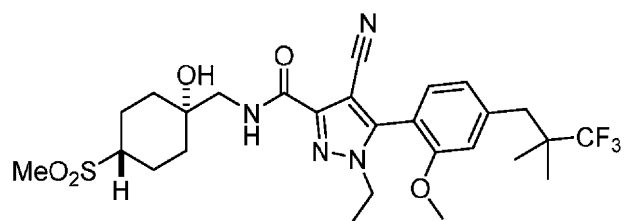
## 【1457】

## 実施例126

4-シアノ-1-エチル-N-((1s, 4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

## 【1458】

## 【化508】



30

## 【1459】

4-シアノ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体154)を、エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、(1s, 4s)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体9)を((1r, 4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.23(d, J=7.7Hz, 1H), 7.18(t, J=6.2Hz, 1H), 6.92(dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 6.82(d, J=1.5Hz, 1H), 4.01(q, J=7.2Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.49(d, J=6.3Hz, 2H), 2.86-2.80(m, 6H), 2.70(s, 1H), 2.14(d, J=10.9Hz, 2H), 2.03-1.93(m, 4H), 1.50-1.43(m, 2H), 1.41(t, J=7.2Hz, 3H), 1.

40

50

13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z : [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 585.3。

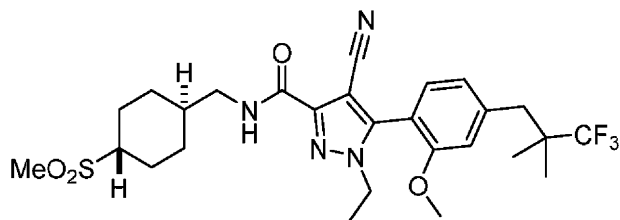
【1460】

実施例 127

4 - シアノ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1461】

【化509】



10

【1462】

エチル 4 - シアノ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 154 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.23 ( d , J = 7.7 Hz , 1H ) , 6.91 ( dd , J = 7.7 , 1.5 Hz , 1H ) , 6.88 ( t , J = 6.4 Hz , 1H ) , 6.82 ( d , J = 1.5 Hz , 1H ) , 4.04 - 3.97 ( m , 2H ) , 3.84 ( s , 3H ) , 3.36 ( t , J = 6.6 Hz , 2H ) , 2.87 - 2.79 ( m , 6H ) , 2.29 ( d , J = 12.6 Hz , 2H ) , 2.07 ( d , J = 13.0 Hz , 2H ) , 1.74 - 1.66 ( m , 1H ) , 1.65 - 1.56 ( m , 2H ) , 1.41 ( t , J = 7.2 Hz , 3H ) , 1.19 - 1.09 ( m , 8H ) 。 MS ( ESI ) m/z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 569.2 。

20

【1463】

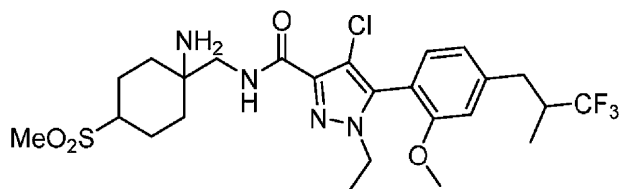
実施例 128

N - ( ( 1 - アミノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

30

【1464】

【化510】



40

【1465】

エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 98 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - アミン ( 中間体 150 、 ステップ d ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CD<sub>3</sub>OD )

50

) 7.11 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 - 6.88 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 13.1, 3.6 Hz, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.64 - 2.48 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 579.2。

【1466】

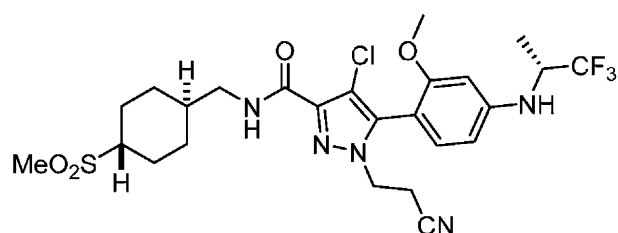
実施例 129

4 - クロロ - 1 - (2 - シアノエチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1467】

【化511】



20

【1468】

エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - (2 - シアノエチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル (R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 254) を用いて、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

30

7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.51 - 6.42 (m, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.78 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.07 - 2.91 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.24 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.22 - 1.09 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 590.2。

【1469】

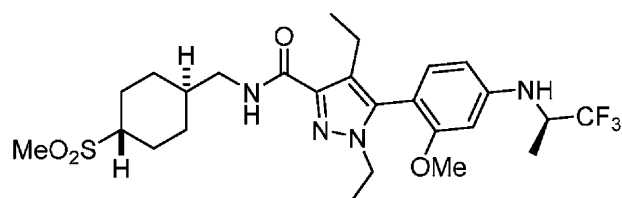
実施例 130

1, 4 - ジエチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1470】

【化512】



【1471】

50

エチル(R)-1,4-ジエチル-5-(2-メトキシ-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体170)を、(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.10-7.06(m, 1H), 6.95(dd, J=8.2, 3.8 Hz, 1H), 6.35-6.31(m, 1H), 6.28-6.25(m, 1H), 4.13-4.04(m, 1H), 3.94-3.79(m, 3H), 3.77-3.71(m, 3H), 3.38-3.25(m, 2H), 2.89-2.77(m, 4H), 2.63-2.52(m, 2H), 2.32-2.23(m, 2H), 2.14-2.03(m, 2H), 1.71-1.56(m, 3H), 1.46(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.30(t, J=7.3 Hz, 3H), 1.19-1.08(m, 2H), 1.05(t, J=7.4 Hz, 3H)。MS(ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>=実測値559.3。

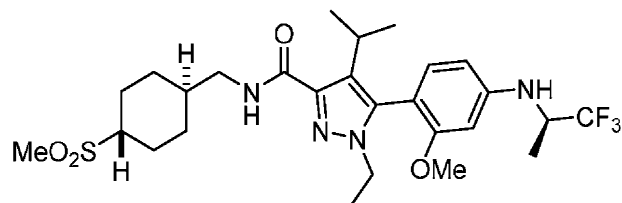
【1472】

実施例131

1-エチル-4-イソプロピル-5-(2-メトキシ-4-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-N-((1r,4R)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1473】

【化513】



【1474】

エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル(R)-1-エチル-4-イソプロピル-5-(2-メトキシ-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体173)を用いて、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.14(t, J=6.2 Hz, 1H), 6.94(dd, J=8.2, 3.1 Hz, 1H), 6.32(dt, J=8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.28-6.23(m, 1H), 4.16-4.02(m, 1H), 3.89-3.76(m, 3H), 3.76-3.70(m, 3H), 3.38-3.22(m, 3H), 2.89-2.76(m, 4H), 2.34-2.22(m, 2H), 2.15-2.03(m, 2H), 1.74-1.51(m, 3H), 1.46(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.28(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.16(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.15-1.05(m, 5H)。MS(ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup>=実測値573.3。

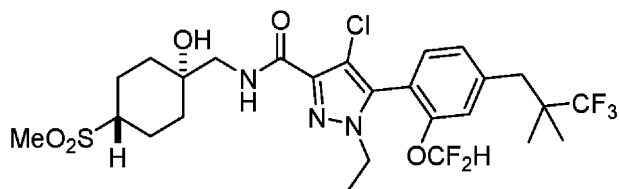
【1475】

実施例132

4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-N-((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1476】

## 【化514】



## 【1477】

(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体9) を ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例2の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.54 - 6.22 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 4H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 629.9。

10

## 【1478】

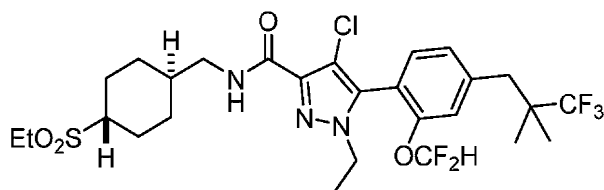
## 実施例133

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (エチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

## 【1479】

## 【化515】



30

## 【1480】

((1r, 4r) - 4 - (エチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩 (中間体40) を ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例2の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.56 - 6.17 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 6H), 1.20 - 1.07 (m, 8H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 628.2。

40

## 【1481】

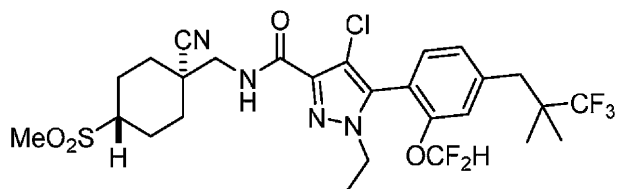
## 実施例134

4 - クロロ - N - ((1s\*, 4s\*) - 1 - シアノ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1482】

50

## 【化 5 1 6】



## 【 1 4 8 3】

(1 s<sup>\*</sup>, 4 s<sup>\*</sup>) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサ  
ン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 (中間体 35) を ((1 r, 4 r) - 4 - (メチルスルホ  
ニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、4 - クロロ - 5 - (2  
- (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピ  
ル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (実施例 2、ステップ  
a) を (R<sup>\*</sup>) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - ト  
リフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の代  
わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H  
NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31 - 7.27 (m, 2 H), 7.19 (d  
d, J = 7.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.16 - 7.14 (m, 1 H), 6.55 -  
6.23 (m, 1 H), 4.07 - 3.91 (m, 2 H), 3.68 (d, J = 7.0 Hz,  
2 H), 2.91 - 2.78 (m, 6 H), 2.40 - 2.32 (m, 2 H), 2.  
32 - 2.25 (m, 2 H), 1.97 - 1.86 (m, 2 H), 1.63 - 1.55 (m,  
2 H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.13 (s, 6 H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 638.9。

10

20

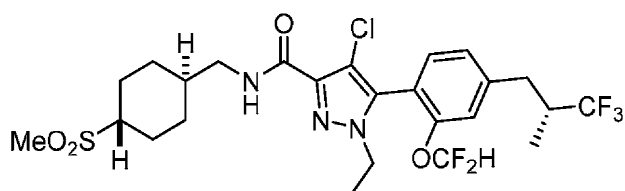
## 【 1 4 8 4】

## 実施例 135

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((R<sup>\*</sup>)<sub>3</sub>, 3, 3 - トリフ  
ルオロ - 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1 r, 4 R) - 4  
- (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサ  
ミド

## 【 1 4 8 5】

## 【化 5 1 7】



30

## 【 1 4 8 6】

エチル (R<sup>\*</sup>) - 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3  
- トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3  
- カルボキシレート (中間体 116) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメト  
キシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1  
- エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートを用いて、実施例 2 の合成について  
記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
7.33 - 7.28 (m, 1 H), 7.23 - 7.17 (m, 1 H), 7.14 (s, 1  
H), 6.98 - 6.91 (m, 1 H), 6.59 - 6.18 (m, 1 H), 4.07 -  
3.87 (m, 2 H), 3.35 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.21 - 3.12 (m,  
1 H), 2.90 - 2.77 (m, 4 H), 2.66 - 2.42 (m, 2 H), 2.  
33 - 2.23 (m, 2 H), 2.13 - 2.02 (m, 2 H), 1.77 - 1.54 (m,  
3 H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.21 - 1.07 (m, 5 H)

40

50

。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 600.2。

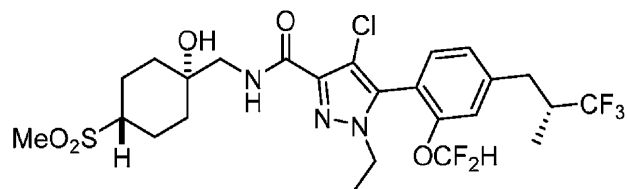
【1487】

実施例 136

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((R<sup>\*</sup>)) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1488】

【化518】



10

【1489】

(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を、((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル(R<sup>\*</sup>) - 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 116) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.58 - 6.20 (m, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.47 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.50 - 1.33 (m, 5H), 1.14 - 1.10 (m, 3H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 616.2。

20

30

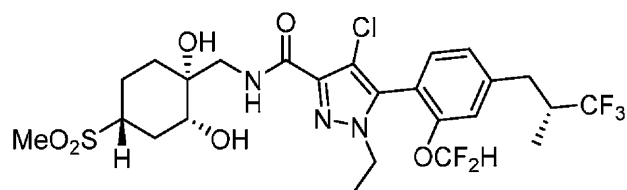
【1490】

実施例 137

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((R<sup>\*</sup>))<sub>3</sub>, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1R<sup>\*</sup>, 2R<sup>\*</sup>, 4R<sup>\*</sup>) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1491】

【化519】



40

【1492】

((1R<sup>\*</sup>, 2R<sup>\*</sup>, 4R<sup>\*</sup>) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 (中間体 24) を、((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル(R<sup>\*</sup>

50

) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 1 6 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H - NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 7 . 3 3 - 7 . 2 7 ( m , 2 H ) , 7 . 2 4 - 7 . 1 9 ( m , 1 H ) , 7 . 1 5 ( s , 1 H ) , 6 . 6 3 - 6 . 2 1 ( m , 1 H ) , 4 . 0 8 - 3 . 8 4 ( m , 3 H ) , 3 . 6 8 - 3 . 5 8 ( m , 1 H ) , 3 . 4 8 ( b r s , 2 O H + 過剰水 ) , 3 . 2 1 - 3 . 0 6 ( m , 2 H ) , 2 . 9 2 - 2 . 7 7 ( m , 4 H ) , 2 . 6 6 - 2 . 4 4 ( m , 2 H ) , 2 . 3 3 - 2 . 2 2 ( m , 1 H ) , 2 . 1 4 - 2 . 0 3 ( m , 1 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 8 6 ( m , 3 H ) , 1 . 6 3 - 1 . 4 7 ( m , 1 H ) , 1 . 4 1 - 1 . 3 3 ( m , 3 H ) , 1 . 1 6 - 1 . 0 8 ( m , 3 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 3 2 . 2 。

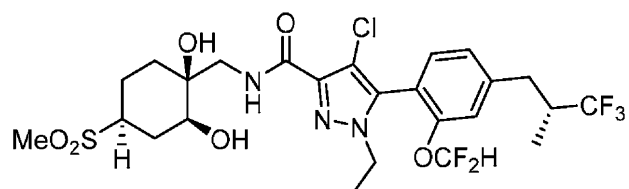
【 1 4 9 3 】

実施例 1 3 8

4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( ( R \* ) 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ( ( ( 1 S \* , 2 S \* , 4 S \* ) - 1 , 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 4 9 4 】

【 化 5 2 0 】



【 1 4 9 5 】

( 1 S \* , 2 S \* , 4 S \* ) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 , 2 - ジオール塩酸塩 ( 中間体 2 5 ) を、( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 1 6 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 3 - 7 . 2 8 ( m , 1 H ) , 7 . 2 5 - 7 . 1 9 ( m , 2 H ) , 7 . 1 5 ( s , 1 H ) , 6 . 5 9 - 6 . 2 4 ( m , 1 H ) , 4 . 0 8 - 3 . 8 5 ( m , 3 H ) , 3 . 6 6 - 3 . 5 6 ( m , 1 H ) , 3 . 2 0 - 3 . 1 3 ( m , 1 H ) , 3 . 1 2 - 3 . 0 3 ( m , 1 H ) , 2 . 9 2 - 2 . 7 7 ( m , 4 H ) , 2 . 6 5 - 2 . 5 7 ( m , 1 H ) , 2 . 5 7 - 2 . 4 5 ( m , 1 H ) , 2 . 3 2 - 2 . 2 3 ( m , 1 H ) , 2 . 1 3 - 2 . 0 3 ( m , 1 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 8 6 ( m , 3 H ) , 1 . 6 1 - 1 . 4 8 ( m , 1 H ) , 1 . 4 1 - 1 . 3 4 ( m , 3 H ) , 1 . 1 6 - 1 . 0 8 ( m , 3 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 3 2 . 2 。

【 1 4 9 6 】

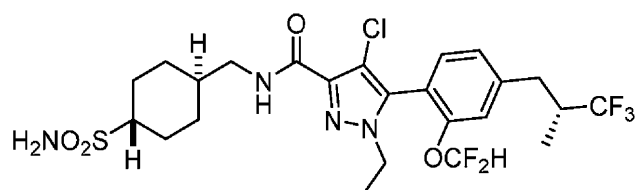
実施例 1 3 9

4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( ( R \* ) 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - スルファモイルシクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド



【 1 4 9 7 】

【 化 5 2 1 】



【 1 4 9 8 】

(1r, 4r) - 4 - (アミノメチル)シクロヘキサン - 1 - スルホンアミド塩酸塩 (中間体 62) を、((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル(R\*) - 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 116) をエチル(R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 75.2, 70.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 2.93 (tt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.42 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.77 - 1.56 (m, 3H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.20 - 1.06 (m, 5H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 601.3。

10

20

【 1 4 9 9 】

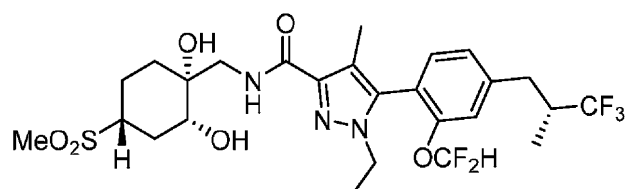
実施例 140

5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((R\*)<sub>3</sub>, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1R\*, 2R\*, 4R\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

30

【 1 5 0 0 】

【 化 5 2 2 】



40

【 1 5 0 1 】

((1R\*, 2R\*, 4R\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 (中間体 24) を、((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル(R\*) - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 180) をエチル(R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35 - 7.

50

2.8 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.37 (ddd, J = 7.4, 1.7, 1.9 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 3H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 13.4, 3.8 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 14.2, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 5H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 3H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.34 (td, J = 7.2, 2.7 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 612.3。

10

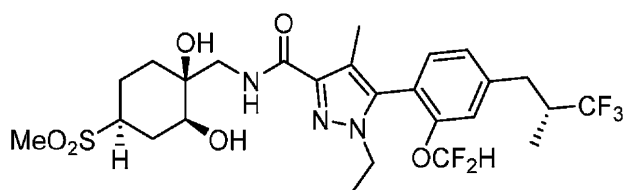
## 【1502】

## 実施例 141

5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((R<sup>\*</sup>)<sub>3,3,3</sub>-トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1S<sup>\*</sup>, 2S<sup>\*</sup>, 4S<sup>\*</sup>) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1503】

## 【化523】



20

## 【1504】

((1S<sup>\*</sup>, 2S<sup>\*</sup>, 4S<sup>\*</sup>) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 (中間体 25) を、((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル(R<sup>\*</sup>) - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 180) をエチル(R<sup>\*</sup>) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.59 - 6.15 (m, 1H), 4.03 - 3.79 (m, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.34 (s, 2OH + 水), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.92 - 2.77 (m, 4H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 4H), 2.02 - 1.86 (m, 3H), 1.64 - 1.48 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 3H), 1.16 - 1.08 (m, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 612.2。

30

40

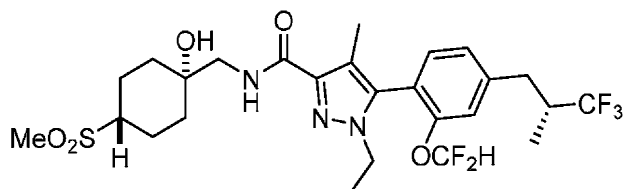
## 【1505】

## 実施例 142

5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (R) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4S) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1506】

## 【化524】



## 【1507】

(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体9) を、((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル(R\*) - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体180) をエチル(R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 6.55 - 6.14 (m, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 2H), 3.45 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 4H), 2.64 - 2.42 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 5H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 596.3。

10

20

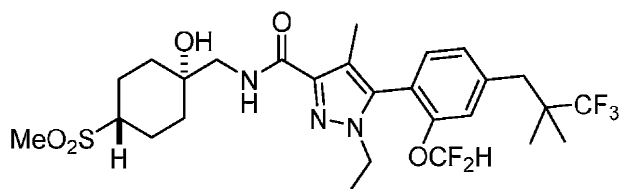
## 【1508】

## 実施例143

5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1509】

## 【化525】



## 【1510】

エチル5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体181) をエチル4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体9) を((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例2の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 6.54 - 6.12 (m, 1H), 4.01 - 3.83 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 4H), 2.19 - 2.09 (m, 5H)

40

50

), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.46 - 1.29 (m, 5H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 610.3。

【1511】

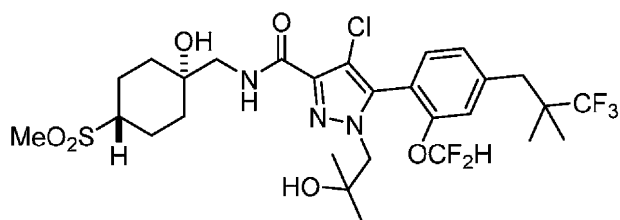
実施例 144

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1512】

【化526】

10



【1513】

エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 176) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を (1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20

7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 6.64 - 6.25 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 674.2。

30

【1514】

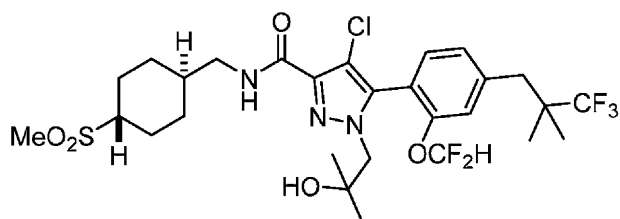
実施例 145

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1515】

【化527】

40



【1516】

エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 176) をエチル 4 - クロロ

50

- 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートを用いて、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 1 - 7 . 2 7 ( m , 1 H ) , 7 . 2 1 - 7 . 1 6 ( m , 1 H ) , 7 . 1 4 ( s , 1 H ) , 6 . 8 7 - 6 . 7 8 ( m , 1 H ) , 6 . 6 0 - 6 . 1 9 ( m , 1 H ) , 4 . 0 3 - 3 . 9 6 ( m , 1 H ) , 3 . 8 8 - 3 . 7 9 ( m , 1 H ) , 3 . 4 2 - 3 . 2 7 ( m , 2 H ) , 2 . 9 0 - 2 . 7 6 ( m , 6 H ) , 2 . 3 4 - 2 . 2 4 ( m , 2 H ) , 2 . 1 1 - 2 . 0 2 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 6 5 ( m , 1 H ) , 1 . 6 5 - 1 . 5 7 ( m , 2 H ) , 1 . 2 0 - 1 . 0 5 ( m , 1 1 H ) , 0 . 9 7 ( s , 3 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 5 8 . 3 。

10

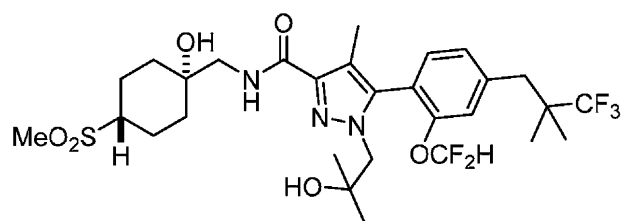
【 1 5 1 7 】

実施例 1 4 6

5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 5 1 8 】

【 化 5 2 8 】



20

【 1 5 1 9 】

エチル 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル) - フェニル) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 8 2 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> )

30

7 . 2 0 - 7 . 1 1 ( m , 4 H ) , 6 . 5 6 - 6 . 1 6 ( m , 1 H ) , 3 . 9 9 - 3 . 7 2 ( m , 3 H ) , 3 . 5 3 - 3 . 3 5 ( m , 3 H ) , 2 . 8 7 ( s , 2 H ) , 2 . 8 5 - 2 . 7 4 ( m , 4 H ) , 2 . 2 1 - 2 . 0 9 ( m , 5 H ) , 2 . 0 5 - 1 . 9 1 ( m , 4 H ) , 1 . 4 8 - 1 . 3 3 ( m , 2 H ) , 1 . 1 8 - 1 . 0 8 ( m , 9 H ) , 0 . 9 5 ( s , 3 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 5 4 . 3 。

【 1 5 2 0 】

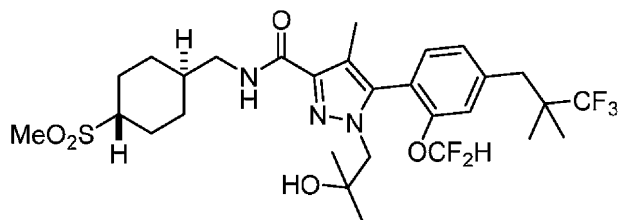
実施例 1 4 7

5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - メチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【 1 5 2 1 】

## 【化529】



## 【1522】

エチル 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 4 - 10  
 メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 182 ) をエチル 4 - クロロ  
 - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメ  
 チルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートを用  
 いて、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4  
 00 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) 7.22 - 7.11 ( m , 3 H ) , 6.93 - 6.83 ( m , 1 H ) , 6.56 - 6.13 ( m , 1 H ) , 4.10 ( s , 1 H ) , 3.98 - 3.  
 72 ( m , 2 H ) , 3.37 - 3.26 ( m , 2 H ) , 2.87 ( s , 2 H ) , 2.84  
 - 2.78 ( m , 4 H ) , 2.32 - 2.24 ( m , 2 H ) , 2.18 ( s , 3 H ) , 2  
 . 11 - 2.02 ( m , 2 H ) , 1.74 - 1.56 ( m , 3 H ) , 1.19 - 1.06  
 ( m , 11 H ) , 0.94 ( s , 3 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 20  
 638.3。

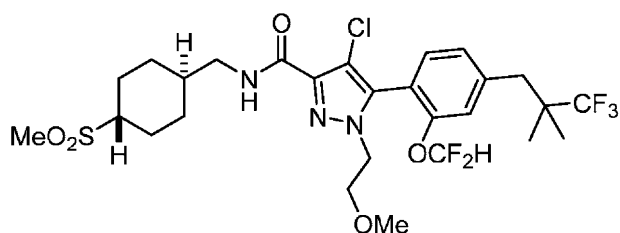
## 【1523】

## 実施例 148

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1524】

## 【化530】



## 【1525】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフル  
 オロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピ  
 ラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 201 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - 40  
 エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル )  
 フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の  
 合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、CD  
 Cl<sub>3</sub> ) 7.36 - 7.31 ( m , 1 H ) , 7.21 - 7.16 ( m , 1 H ) , 7.  
 13 ( s , 1 H ) , 7.01 ( t , J = 6.3 Hz , 1 H ) , 6.58 - 6.18 ( m ,  
 1 H ) , 4.17 - 4.05 ( m , 2 H ) , 3.82 - 3.71 ( m , 1 H ) , 3.67  
 - 3.57 ( m , 1 H ) , 3.43 - 3.29 ( m , 2 H ) , 3.20 ( s , 3 H ) , 2  
 . 92 - 2.79 ( m , 6 H ) , 2.34 - 2.23 ( m , 2 H ) , 2.12 - 2.03  
 ( m , 2 H ) , 1.77 - 1.51 ( m , 3 H ) , 1.23 - 1.06 ( m , 8 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 50  
 643.9。

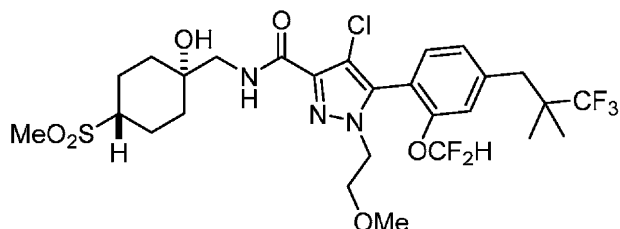
## 【 1 5 2 6 】

## 実施例 1 4 9

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【 1 5 2 7 】

## 【 化 5 3 1 】



10

## 【 1 5 2 8 】

( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を、 ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 0 1 ) をエチル ( R \* ) 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup> H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 5 - 7 . 3 1 ( m , 1 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 2 7 ( m , 1 H ) , 7 . 2 1 - 7 . 1 6 ( m , 1 H ) , 7 . 1 3 ( s , 1 H ) , 6 . 5 6 - 6 . 2 2 ( m , 1 H ) , 4 . 1 8 - 4 . 0 5 ( m , 2 H ) , 3 . 8 0 - 3 . 7 2 ( m , 1 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 5 7 ( m , 1 H ) , 3 . 5 5 - 3 . 4 1 ( m , 2 H ) , 3 . 2 0 ( s , 3 H ) , 2 . 8 7 ( s , 2 H ) , 2 . 8 6 - 2 . 7 6 ( m , 4 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 0 8 ( m , 2 H ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 1 ( m , 4 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 3 9 ( m , 2 H ) , 1 . 1 3 ( s , 6 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 5 9 . 9 。

20

30

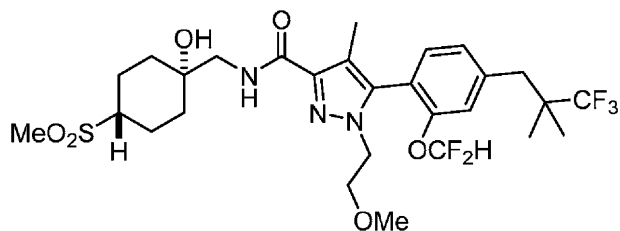
## 【 1 5 2 9 】

## 実施例 1 5 0

5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【 1 5 3 0 】

## 【 化 5 3 2 】



40

## 【 1 5 3 1 】

エチル 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - メチル - 1 H - ピ

50

ラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 282) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.53 - 6.11 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.43 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 4H), 2.18 - 2.08 (m, 5H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.12 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 639.9。

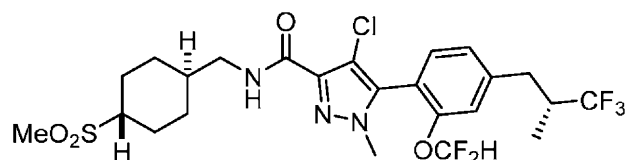
【1532】

実施例 151

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((R)3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - メチル - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1533】

【化533】



【1534】

エチル (R\*) - 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 184) をエチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 99) の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.59 - 6.20 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 4H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.53 (m, 3H), 1.21 - 1.07 (m, 5H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 586.2。

【1535】

実施例 152

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ((R\*) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - N - ((1s, 4S) - 1 - ヒドロキシル - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1536】

10

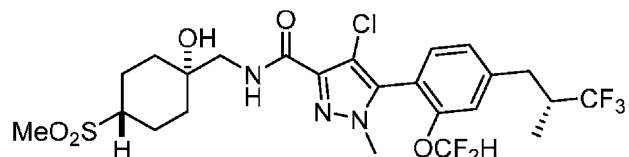
20

30

40



## 【化534】



## 【1537】

(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体9) を、((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル(R) - 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体184) をエチル(R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.61 - 6.20 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.05 (br s, OH + 水), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.57 - 2.43 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.17 - 1.07 (m, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 602.2。

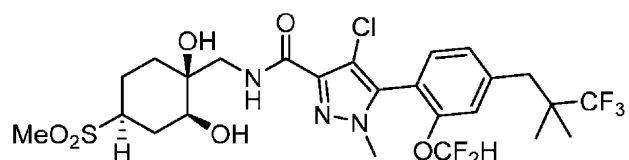
## 【1538】

## 実施例153

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1S\*, 2S\*, 4S\*) - 1, 2 - ジヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1539】

## 【化535】



## 【1540】

((1S\*, 2S\*, 4S\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 (中級25) を、((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体185) をエチル4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例2の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.61 - 6.19 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 5H), 2.34

- 2.20 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 3H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.14 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 632.2。

【1541】

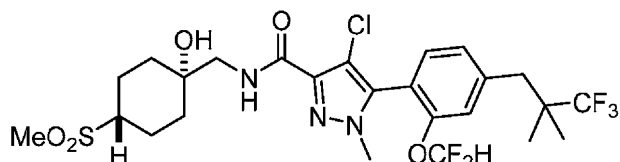
実施例 154

4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-N-((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1542】

【化536】

10



【1543】

(1s,4s)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体9)を((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸塩(中間体185)をエチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体185)の代わりに使用して、実施例2の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.54 - 6.23 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 616.2。

20

30

【1544】

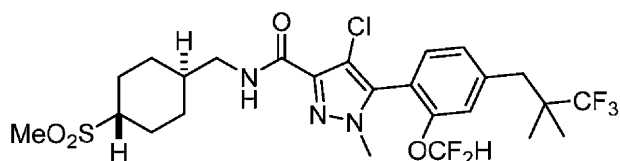
実施例 155

4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-メチル-N-((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1545】

【化537】

40



【1546】

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体185)をエチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートを用いて、実施例2の合成について記載

50

した通り、表題化合物を調製した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.53 - 6.21 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.92 - 2.77 (m, 7H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 8H)。MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+ =$  実測値 600.2。

【1547】

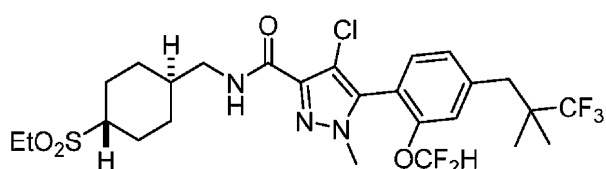
実施例 156

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - (エチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1548】

【化538】



【1549】

20

((1r, 4r) - 4 - (エチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩 (中間体 40) を ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 (中間体 185) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.58 - 6.16 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.20 - 1.06 (m, 8H)。MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+ =$  実測値 614.2。

30

【1550】

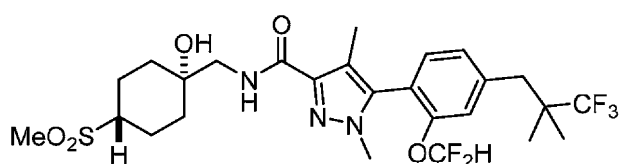
実施例 157

5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1, 4 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1551】

【化539】



【1552】

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ -

50

2, 2 - ジメチルプロピル) フェニル) - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 154) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( ( S \* ) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりに使用して、中間体 105 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.28 - 7.22 ( m , 1 H ) , 7.18 - 7.06 ( m , 3 H ) , 6.49 - 6.08 ( m , 1 H ) , 3.63 ( s , 3 H ) , 3.38 ( d , J = 6.4 Hz , 2 H ) , 2.82 ( s , 2 H ) , 2.80 - 2.69 ( m , 4 H ) , 2.14 - 2.03 ( m , 5 H ) , 2.00 - 1.88 ( m , 4 H ) , 1.41 - 1.30 ( m , 2 H ) , 1.08 ( s , 6 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 596.2。

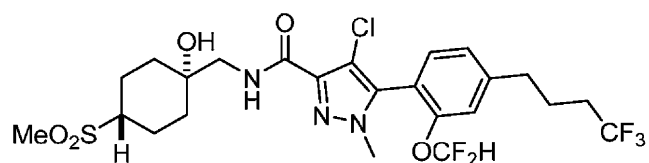
【 1553 】

実施例 158

4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル)フェニル) - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1554 】

【 化 540 】



【 1555 】

( 1 s , 4 s ) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 (中間体 186) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロブチル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.34 - 7.28 ( m , 1 H ) , 7.24 - 7.13 ( m , 3 H ) , 6.61 - 6.19 ( m , 1 H ) , 3.74 ( s , 3 H ) , 3.51 - 3.43 ( m , 2 H ) , 2.95 ( s , 1 H ) , 2.87 - 2.74 ( m , 6 H ) , 2.25 - 2.08 ( m , 4 H ) , 2.04 - 1.91 ( m , 6 H ) , 1.50 - 1.38 ( m , 2 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 602.2。

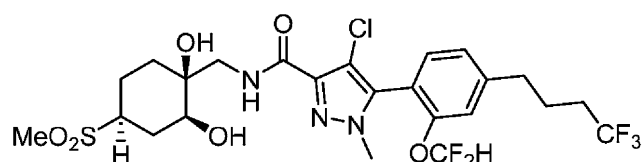
【 1556 】

実施例 159

4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル)フェニル) - N - ( ( ( 1 S \* , 2 S \* , 4 S \* ) - 1, 2 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1557 】

【 化 541 】



## 【1558】

(1S\*, 2S\*, 4S\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 (中間体 25) を ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 (中間体 186) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.64 - 6.20 (m, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 7H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 5H), 1.62 - 1.46 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 618.1。

10

## 【1559】

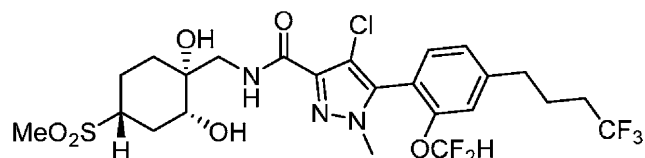
## 実施例 160

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル)フェニル) - N - ((1R\*, 2SR\*, 4R\*) - 1 - 2 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

## 【1560】

## 【化542】



30

## 【1561】

(1R\*, 2R\*, 4R\*) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1, 2 - ジオール塩酸塩 (中間体 24) を ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 (中間体 186) をエチル 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル)フェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 6.63 - 6.20 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 7H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 5H), 1.61 - 1.47 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 618.2。

40

## 【1562】

## 実施例 161

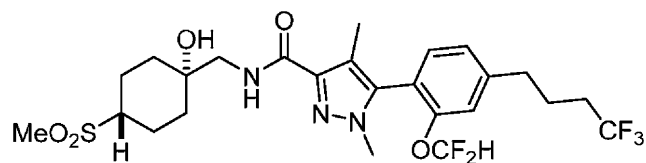
5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブチル)フェ

50

ニル) - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 5 6 3 】

【 化 5 4 3 】



【 1 5 6 4 】

( 1 s , 4 s ) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 (中間体 1 8 7) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 1 8 7) の代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 3 - 7 . 2 8 ( m , 1 H ) , 7 . 2 4 - 7 . 1 0 ( m , 3 H ) , 6 . 5 6 - 6 . 1 3 ( m , 1 H ) , 3 . 6 7 ( s , 3 H ) , 3 . 4 9 ( s , 1 H ) , 3 . 4 3 ( d , J = 6 . 3 H z , 2 H ) , 2 . 8 7 - 2 . 7 3 ( m , 6 H ) , 2 . 2 4 - 2 . 0 8 ( m , 7 H ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 0 ( m , 6 H ) , 1 . 4 7 - 1 . 3 3 ( m , 2 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 8 2 . 2 。

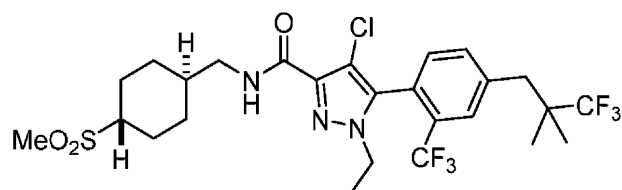
【 1 5 6 5 】

実施例 1 6 2

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 5 - ( 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 5 6 6 】

【 化 5 4 4 】



【 1 5 6 7 】

エチル 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル)フェニル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 1 8 7) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートを用いて、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 6 6 - 7 . 6 2 ( m , 1 H ) , 7 . 5 3 - 7 . 4 8 ( m , 1 H ) , 7 . 3 0 - 7 . 2 7 ( m , 1 H ) , 6 . 9 8 - 6 . 9 0 ( m , 1 H ) , 3 . 9 5 - 3 . 8 6 ( m , 1 H ) , 3 . 8 3 - 3 . 7 3 ( m , 1 H ) , 3 . 3 5 ( t , J = 6 . 5 H z , 2 H ) , 2 . 9 3 ( s , 2 H ) , 2 . 8 8 - 2 . 7 9 ( m , 4 H ) , 2 . 3 4 - 2 . 2 5 ( m , 2 H ) , 2 . 1 3 - 2 . 0 5 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 6 6 ( m , 1 H ) , 1 . 6 6 - 1 . 5 5 ( m , 2 H ) , 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) , 1 . 2 0 - 1 . 0 9 ( m , 8 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 1 5 . 9 。

10

20

30

40

50

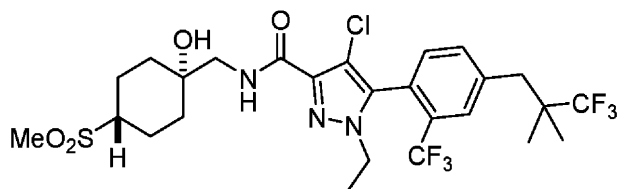
## 【 1 5 6 8 】

## 実施例 1 6 3

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【 1 5 6 9 】

## 【 化 5 4 5 】



10

## 【 1 5 7 0 】

( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 8 7 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 6 6 - 7 . 6 3 ( m , 1 H ) , 7 . 5 3 - 7 . 4 8 ( m , 1 H ) , 7 . 2 9 - 7 . 2 7 ( m , 1 H ) , 7 . 2 5 - 7 . 2 1 ( m , 1 H ) , 3 . 9 6 - 3 . 8 6 ( m , 1 H ) , 3 . 8 4 - 3 . 7 5 ( m , 1 H ) , 3 . 5 2 - 3 . 4 2 ( m , 2 H ) , 3 . 0 2 ( s , 1 H ) , 2 . 9 4 ( s , 2 H ) , 2 . 8 6 - 2 . 7 6 ( m , 4 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 0 9 ( m , 2 H ) , 2 . 0 3 - 1 . 9 3 ( m , 4 H ) , 1 . 5 0 - 1 . 3 9 ( m , 2 H ) , 1 . 3 6 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) , 1 . 1 7 - 1 . 1 1 ( s , 6 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 3 1 . 9 。

20

30

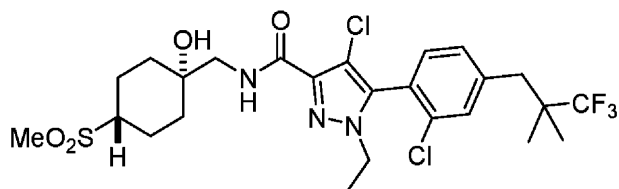
## 【 1 5 7 1 】

## 実施例 1 6 4

4 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【 1 5 7 2 】

## 【 化 5 4 6 】



40

## 【 1 5 7 3 】

( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 8 9 ) をエチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロ

50

ピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例2の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.36 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.08-3.88 (m, 2H), 3.49 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.90-2.74 (m, 6H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 597.8。

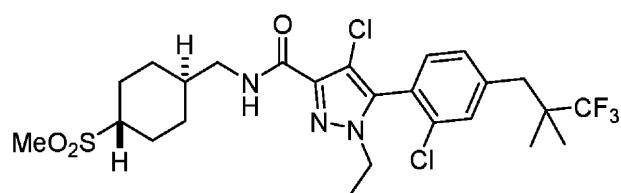
【1574】

実施例165

4-クロロ-5-(2-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-N-((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1575】

【化547】



【1576】

エチル4-クロロ-5-(2-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体189)をエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.36 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.08-3.87 (m, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.91-2.79 (m, 6H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.77-1.53 (m, 3H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.13 (s, 8H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 581.8。

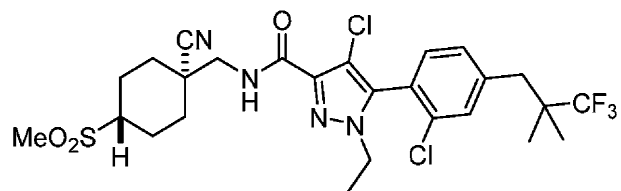
【1577】

実施例166

4-クロロ-5-(2-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-N-((1s\*,4s\*)-1-シアノ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1578】

【化548】



【1579】

4-クロロ-5-(2-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(中間体189)をエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,

10

20

30

40

50



3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、(1s\*, 4s\*)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル塩酸塩(中間体35)を((1r, 4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.68 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90-2.78 (m, 6H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 606.8。

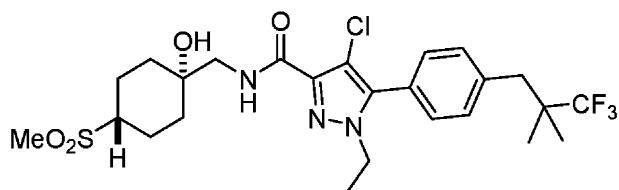
【1580】

実施例167

4-クロロ-1-エチル-N-((1s, 4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-5-(4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1581】

【化549】



【1582】

4-クロロ-1-エチル-5-(4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体190)をエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、(1s, 4s)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体9)を((1r, 4r)-4-の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.35-7.30 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.88-2.77 (m, 6H), 2.26 (br s, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.48-1.36 (m, 5H), 1.11 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 563.9。

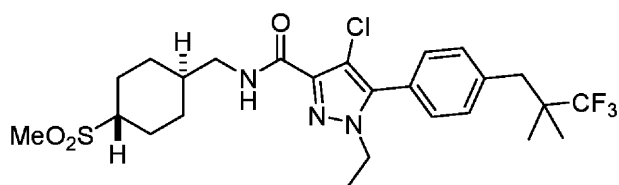
【1583】

実施例168

4-クロロ-1-エチル-N-((1r, 4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-5-(4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1584】

【化550】



【1585】

10

20

30

40

50

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 190 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.33 - 7.31 ( m , 4 H ) , 7.05 - 7.01 ( m , 1 H ) , 4.14 - 4.07 ( m , 2 H ) , 3.36 ( t , J = 6.6 Hz , 2 H ) 2.89 - 2.79 ( m , 6 H ) , 2.33 - 2.24 ( m 2 H ) , 2.11 - 2.03 ( m , 2 H ) , 1.76 - 1.65 ( m , 1 H ) , 1.65 - 1.54 ( m , 2 H ) , 1.38 ( t , J = 7.2 Hz , 3 H ) , 1.20 - 1.08 ( m , 8 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 548.0。

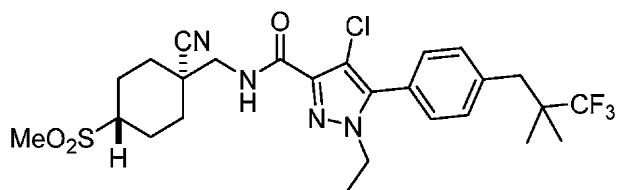
【 1586 】

実施例 169

4 - クロロ - N - ( ( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - シアノ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 - エチル - 5 - ( 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1587 】

【 化 551 】



【 1588 】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 中間体 190 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、( 1 s \* , 4 s \* ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル塩酸塩 ( 中間体 35 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.34 - 7.27 ( m , 5 H ) , 4.15 - 4.08 ( m , 2 H ) , 3.68 ( d , J = 6.9 Hz , 2 H ) , 2.90 - 2.78 ( m , 6 H ) , 2.41 - 2.23 ( m , 4 H ) , 1.91 ( qd , J = 13.5 , 3.3 Hz , 2 H ) , 1.65 - 1.52 ( m , 2 ) , 1.39 ( t , J = 7.2 Hz , 3 H ) , 1.11 ( s , 6 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 572.9。

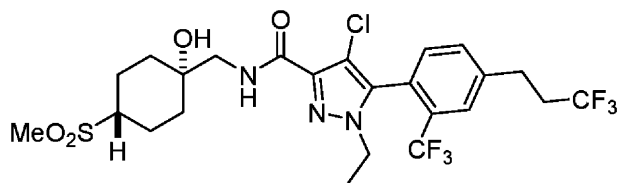
【 1589 】

実施例 170

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - トリフルオロメチル - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1590 】

【 化 552 】



## 【1591】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 191 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 99 ) の代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , DMSO - D6 ) 7 . 96 ( s , 1 H ) , 7 . 87 ( t , J = 6 . 3 Hz , 1 H ) , 7 . 84 - 7 . 79 ( m , 1 H ) , 7 . 59 - 7 . 52 ( m , 1 H ) , 4 . 61 ( s , 1 H ) , 3 . 95 - 3 . 84 ( m , 1 H ) , 3 . 84 - 3 . 72 ( m , 1 H ) , 3 . 28 - 3 . 23 ( m , 2 H ) , 3 . 09 - 2 . 95 ( m , 3 H ) , 2 . 89 ( s , 3 H ) , 2 . 82 - 2 . 68 ( m , 2 H ) , 1 . 93 - 1 . 81 ( m , 2 H ) , 1 . 81 - 1 . 64 ( m , 4 H ) , 1 . 45 - 1 . 32 ( m , 2 H ) , 1 . 26 ( t , J = 7 . 2 Hz , 3 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 603 . 3 。

10

## 【1592】

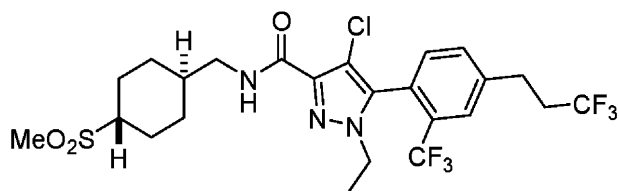
## 実施例 171

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - トリフルオロメチル - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

## 【1593】

## 【化553】



## 【1594】

エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 191 ) を使い、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 69 ( s , 1 H ) , 7 . 55 ( d , J = 8 . 0 Hz , 1 H ) , 7 . 30 ( d , J = 7 . 9 Hz , 1 H ) , 6 . 98 - 6 . 89 ( m , 1 H ) , 3 . 90 ( dt , J = 14 . 6 , 7 . 3 Hz , 1 H ) , 3 . 78 ( dt , J = 13 . 8 , 7 . 2 Hz , 1 H ) , 3 . 35 ( t , J = 6 . 6 Hz , 2 H ) , 3 . 09 - 3 . 00 ( m , 2 H ) , 2 . 89 - 2 . 77 ( m , 4 H ) , 2 . 58 - 2 . 44 ( m , 2 H ) , 2 . 32 - 2 . 24 ( m , 2 H ) , 2 . 12 - 2 . 05 ( m , 2 H ) , 1 . 75 - 1 . 65 ( m , 1 H ) , 1 . 67 - 1 . 56 ( m , 2 H ) , 1 . 34 ( t , J = 7 . 3 Hz , 3 H ) , 1 . 21 - 1 . 07 ( m , 2 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 588 . 1 。

30

40

## 【1595】

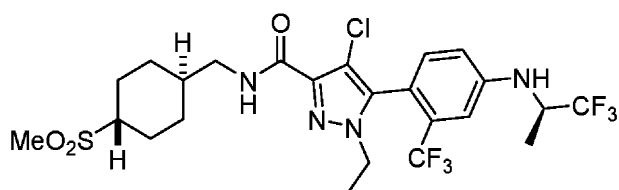
## 実施例 172

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) - 4 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

50

【 1 5 9 6 】

【 化 5 5 4 】



【 1 5 9 7 】

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメチル ) - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 9 2 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように、表題化合物を調製した。  $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 \text{MHz} , \text{CDCl}\_3 ) 7 . 1 5 - 7 . 0 9 ( m , 1 \text{H} ) , 7 . 0 7 - 7 . 0 4 ( m , 1 \text{H} ) , 6 . 9 7 - 6 . 8 6 ( m , 2 \text{H} ) , 4 . 1 8 - 4 . 0 7 ( m , 2 \text{H} ) , 3 . 9 0 ( d t , J = 1 4 . 5 , 7 . 3 \text{Hz} , 1 \text{H} ) , 3 . 8 6 - 3 . 7 6 ( m , 1 \text{H} ) , 3 . 3 4 ( t , J = 6 . 6 \text{Hz} , 2 \text{H} ) , 2 . 8 8 - 2 . 7 7 ( m , 4 \text{H} ) , 2 . 3 3 - 2 . 2 3 ( m , 2 \text{H} ) , 2 . 1 3 - 2 . 0 3 ( m , 2 \text{H} ) , 1 . 7 6 - 1 . 5 6 ( m , 3 \text{H} ) , 1 . 4 9 ( d , J = 6 . 0 \text{Hz} , 3 \text{H} ) , 1 . 3 8 - 1 . 2 9 ( m , 3 \text{H} ) , 1 . 2 1 - 1 . 0 7 ( m , 2 \text{H} ) 。 \text{MS} ( \text{ESI} ) m / z : [ \text{M} + \text{H} ] ^ + = \text{実測値} 6 0 3 . 2 。

10

20

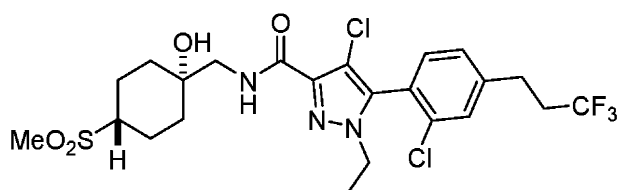
【 1 5 9 8 】

実施例 1 7 3

4 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 5 9 9 】

【 化 5 5 5 】



30

【 1 6 0 0 】

4 - クロロ - 5 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 9 3 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。  $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 \text{MHz} , \text{CDCl}\_3 ) 7 . 4 2 ( s , 1 \text{H} ) , 7 . 2 9 - 7 . 2 1 ( m , 3 \text{H} ) , 4 . 0 7 - 3 . 8 7 ( m , 2 \text{H} ) , 3 . 4 7 ( d , J = 6 . 5 \text{Hz} , 2 \text{H} ) , 3 . 0 8 ( s , 1 \text{H} ) , 3 . 0 0 - 2 . 9 0 ( m , 2 \text{H} ) , 2 . 8 7 - 2 . 7 4 ( m , 4 \text{H} ) , 2 . 5 5 - 2 . 3 9 ( m , 2 \text{H} ) , 2 . 1 8 - 2 . 0 8 ( m , 2 \text{H} ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 1 ( m , 4 \text{H} ) , 1 . 5 1 - 1 . 3 8 ( m , 2 \text{H} ) , 1 . 3 4 ( t , J = 7 . 3 \text{Hz} , 3 \text{H} ) 。 \text{MS} ( \text{ESI} ) m / z : [ \text{M} + \text{H} ] ^ + = \text{実測値} 5 7 0 . 1 。

40

50

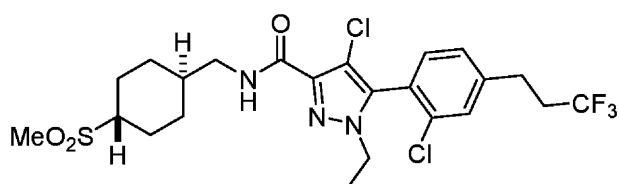
【1601】

実施例174

4-クロロ-5-(2-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1-エチル-N-((1*r*,4*r*)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1602】

【化556】



10

【1603】

4-クロロ-5-(2-クロロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1-エチル-1*H*-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(中間体193)をエチル(*R*<sup>\*</sup>)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキシレート代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.42(s, 1H), 7.29-7.24(m, 2H), 6.94(t, J=6.3Hz, 1H), 4.02-3.85(m, 2H), 3.35(td, J=6.6, 2.3Hz, 2H), 2.99-2.91(m, 2H), 2.88-2.81(m, 4H), 2.53-2.41(m, 2H), 2.33-2.24(m, 2H), 2.12-2.05(m, 2H), 1.75-1.65(m, 1H), 1.65-1.54(m, 2H), 1.34(t, J=7.3Hz, 3H), 1.20-1.09(m, 2H)。MS(ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値554.1。

20

【1604】

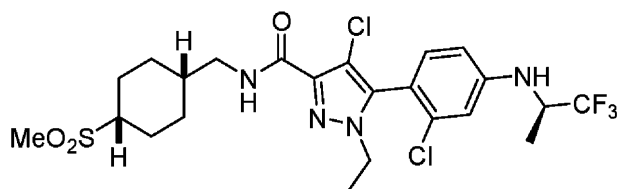
実施例175

4-クロロ-5-(2-クロロ-4-((*R*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-エチル-N-((1*s*,4*S*)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド

30

【1605】

【化557】



【1606】

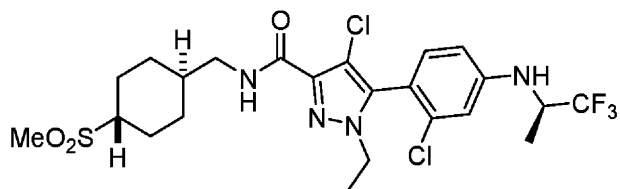
実施例176

4-クロロ-5-(2-クロロ-4-((*R*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-エチル-N-((1*r*,4*R*)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボキサミド

40

【1607】

## 【化558】



## 【1608】

中間体249を、キラル固定相(Chiralpak IC、60% CO<sub>2</sub>、40% MeOH)を使用してSFCにより精製して、一对のジアステレオマーを得た。最初に

溶出するジアステレオマーは実施例175であり、2番目に溶出するジアステレオマーは実施例176であった。実施例175：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.12-7.06(m, 1H), 6.97-6.90(m, 1H), 6.83-6.80(m, 1H), 6.69-6.63(m, 1H), 4.11-3.87(m, 4H), 3.39-3.30(m, 2H), 2.85-2.80(m, 1H), 2.82(s, 3H), 2.34-2.23(m, 2H), 2.14-2.02(m, 2H), 1.76-1.57(m, 3H), 1.46(d, J=6.6Hz, 3H), 1.34(t, 3H), 1.22-1.06(m, 2H)。MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>=実測値569.2。実施例176：<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.12-7.06(m, 1H), 6.96-6.91(m, 1H), 6.82(d, J=2.3Hz, 1H), 6.69-6.62(m, 1H), 4.12-3.88(m, 4H), 3.40-3.28(m, 2H), 2.88-2.78(m, 4H), 2.33-2.23(m, 2H), 2.13-2.02(m, 2H), 1.75-1.52(m, 3H), 1.46(d, J=6.6Hz, 3H), 1.34(t, J=7.3Hz, 3H), 1.20-1.07(m, 2H)。MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>=実測値569.1。

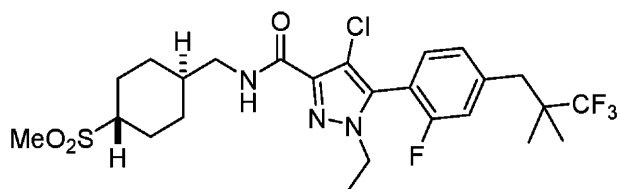
## 【1609】

## 実施例177

4-クロロ-1-エチル-5-(2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-N-((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

## 【1610】

## 【化559】



## 【1611】

4-クロロ-1-エチル-5-(2-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(中級195)をエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

の代わりに使用して、実施例1の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29(t, J=7.6Hz, 1H), 7.11(dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.08-7.03(m, 1H), 6.97(t, J=6.5Hz, 1H), 4.09-3.97(m, 2H), 3.35(t, J=6.4Hz, 2H), 2.89-2.79(m, 6H), 2.33-2.25(m, 2H), 2.12-2.04(m, 2H), 1.75-1.65(m, 1H), 1.65-1.53(m, 2H), 1.38(t, J=7.2Hz, 3H), 1

. 20 - 1.08 (m, 8H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 565.9。

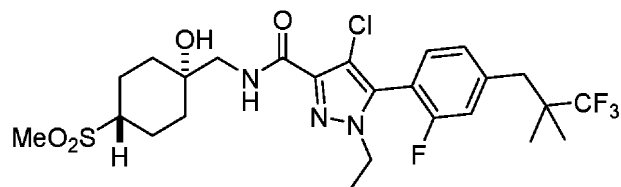
【1612】

実施例 178

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1613】

【化560】



10

【1614】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 195) をエチル (R<sup>\*</sup>) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を ((1r, 4r) - 4 - の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31 - 7.27 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 2H), 3.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 6H), 2.64 (b, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 1.50 - 1.35 (m, 5H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 581.8。

20

30

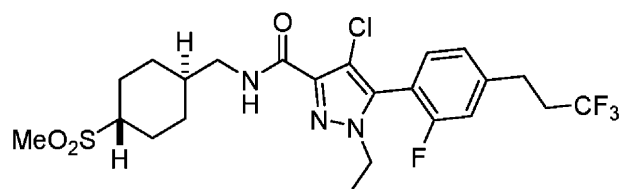
【1615】

実施例 179

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル)フェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1616】

【化561】



40

【1617】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 196) をエチル (R<sup>\*</sup>) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.

50

1.6 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.93 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 2H), 3.35 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 4H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.21 - 1.07 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 538.2。

【1618】

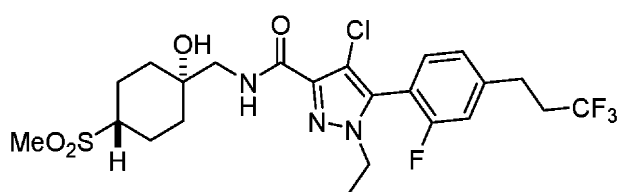
実施例 180

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル)フェニル) - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1619】

【化562】



20

【1620】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 196) をエチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を ((1r, 4r) - 4 - の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H) 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.47 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 3H), 2.86 - 2.74 (m, 4H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 4H), 1.50 - 1.34 (m, 5H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 554.1。

30

【1621】

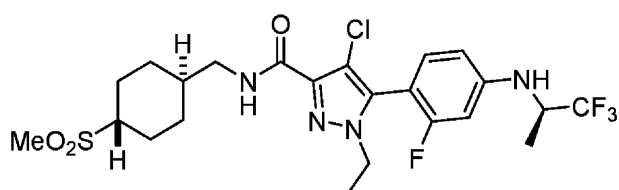
実施例 181

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1622】

【化563】



【1623】

エチル (R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボ

50



キシレート（中間体 197）をエチル（R\*）-4-クロロ-1-エチル-5-（2-メトキシ-4-（3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル）フェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.13（t, J = 8.2 Hz, 1H）, 6.99 - 6.88（m, 1H）, 6.55（dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H）, 6.49（dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H）, 4.10 - 3.96（m, 4H）, 3.40 - 3.28（m, 2H）, 2.89 - 2.76（m, 4H）, 2.34 - 2.21（m, 2H）, 2.14 - 2.04（m, 2H）, 1.77 - 1.56（m, 3H）, 1.46（d, J = 6.1 Hz, 3H）, 1.37（t, J = 7.2 Hz, 3H）, 1.22 - 1.06（m, 2H）。MS（ESI）m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 553.2。

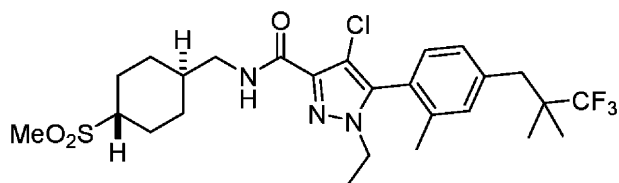
【1624】

実施例 182

4-クロロ-1-エチル-5-（2-メチル-4-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）フェニル）-N-（（（1r, 4r）-4-（メチルスルホニル）シクロヘキシル）メチル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1625】

【化564】



【1626】

4-クロロ-1-エチル-5-（2-メチル-4-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）フェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート（中間体 198）をエチル（R\*）-4-クロロ-1-エチル-5-（2-メトキシ-4-（3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル）フェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz, CDCl<sub>3</sub>） 7.15（s, 1H）, 7.13 - 7.08（m, 2H）, 7.01（t, J = 6.3 Hz, 1H）, 4.02 - 3.83（m, 2H）, 3.36（t, J = 6.6 Hz, 2H）, 2.90 - 2.79（m, 6H）, 2.33 - 2.25（m, 2H）, 2.15（s, 3H）, 2.12 - 2.04（m, 2H）, 1.76 - 1.66（m, 1H）, 1.66 - 1.55（m, 2H）, 1.31（t, J = 7.3 Hz, 3H）, 1.20 - 1.07（m, 8H）。MS（ESI）m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 561.9。

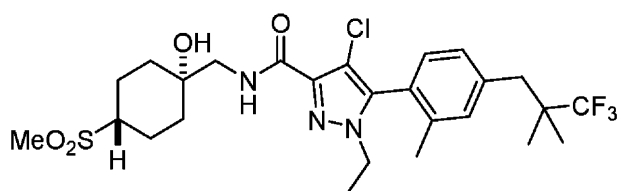
【1627】

実施例 183

4-クロロ-1-エチル-N-（（（1s, 4s）-1-ヒドロキシ-4-（メチルスルホニル）シクロヘキシル）メチル）-5-（2-メチル-4-（3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル）フェニル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1628】

【化565】



【1629】

10

20

30

40

50

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メチル - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 198 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。  
<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.30 ( t , J = 6.2 Hz , 1 H ) , 7.15 ( s , 1 H ) , 7.14 - 7.08 ( m , 2 H ) , 4.01 - 3.85 ( m , 2 H ) , 3.54 - 3.45 ( m , 2 H ) , 2.87 - 2.78 ( m , 7 H ) , 2.18 - 2.09 ( m , 5 H ) , 2.04 - 1.92 ( m , 4 H ) , 1.50 - 1.40 ( m , 2 H ) , 1.31 ( t , J = 7.3 Hz , 3 H ) , 1.11 ( s , 6 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 577.9 。

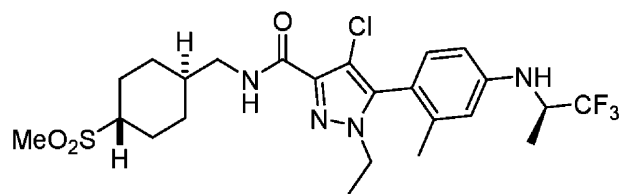
【 1630 】

実施例 184

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メチル - 4 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1631 】

【 化 566 】



【 1632 】

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メチル - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 199 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.02 - 6.94 ( m , 2 H ) , 6.63 - 6.55 ( m , 2 H ) , 4.14 - 4.02 ( m , 1 H ) , 4.02 - 3.84 ( m , 2 H ) , 3.37 - 3.33 ( m , 2 H ) , 2.83 ( s , 3 H ) , 2.84 - 2.81 ( m , 1 H ) , 2.33 - 2.24 ( m , 2 H ) , 2.12 - 2.04 ( m , 5 H ) , 1.75 - 1.52 ( m , 3 H ) , 1.44 ( d , J = 6.7 Hz , 3 H ) , 1.32 - 1.27 ( m , 3 H ) , 1.21 - 1.07 ( m , 2 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 549.2 。

【 1633 】

実施例 185

4 - クロロ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシアethyl ) - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1634 】

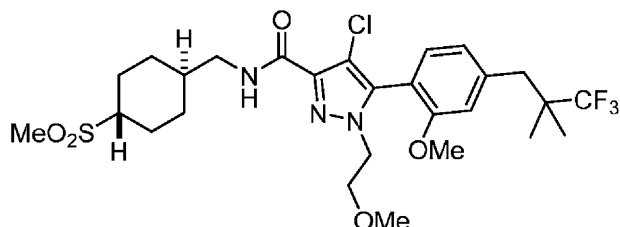
10

20

30

40

## 【化 5 6 7】



## 【 1 6 3 5】

4 - クロロ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸塩 ( 中間体 1 7 8 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 2 1 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 0 9 - 6 . 9 9 ( m , 1 H ) , 6 . 9 0 ( d d , J = 7 . 7 , 1 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 8 2 - 6 . 7 8 ( m , 1 H ) , 4 . 1 1 ( t , J = 5 . 9 H z , 2 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 3 . 7 7 - 3 . 6 9 ( m , 1 H ) , 3 . 6 4 - 3 . 5 7 ( m , 1 H ) , 3 . 4 3 - 3 . 2 8 ( m , 2 H ) , 3 . 2 1 ( s , 3 H ) , 2 . 8 9 - 2 . 7 8 ( m , 6 H ) , 2 . 3 5 - 2 . 2 3 ( m , 2 H ) , 2 . 1 4 - 2 . 0 2 ( m , 2 H ) , 1 . 7 6 - 1 . 5 3 ( m , 3 H ) , 1 . 2 1 - 1 . 0 7 ( m , 8 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 0 8 . 2 。

10

20

## 【 1 6 3 6】

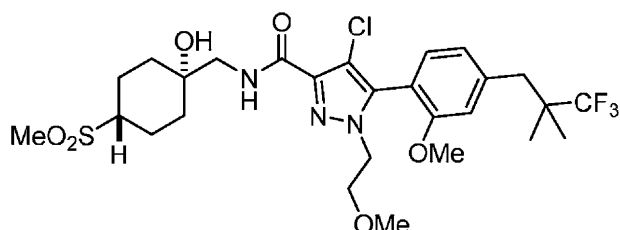
## 実施例 1 8 6

4 - クロロ - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【 1 6 3 7】

## 【化 5 6 8】

30



## 【 1 6 3 8】

( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、4 - クロロ - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 1 7 8 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりに使用して、実施例 2 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 6 - 7 . 3 0 ( m , 1 H ) , 7 . 2 1 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 9 0 ( d d , J = 7 . 7 , 1 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 8 2 - 6 . 7 8 ( m , 1 H ) , 4 . 1 2 ( t , J = 5 . 9 H z , 2 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) , 3 . 7 9 - 3 . 6 9 ( m , 1 H ) , 3 . 6 6 - 3 . 5 7 ( m , 1 H ) , 3 . 5 6 -

40

50

3.41 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.88 - 2.76 (m, 6H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.13 (s, 6H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 624.1。

【1639】

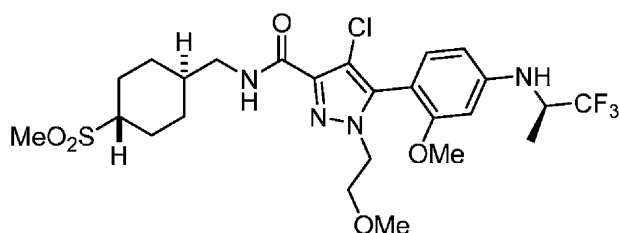
実施例 187

4-クロロ-5-(2-メトキシ-4-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-N-((1r,4R)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

10

【1640】

【化569】



【1641】

20

エチル(R)-4-クロロ-5-(2-メトキシ-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体202)をエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.08 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.39 - 6.33 (m, 1H), 6.29 - 6.24 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 3H), 2.88 - 2.78 (m, 4H), 2.33 - 2.24 (m, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.20 - 1.07 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 595.0。

30

【1642】

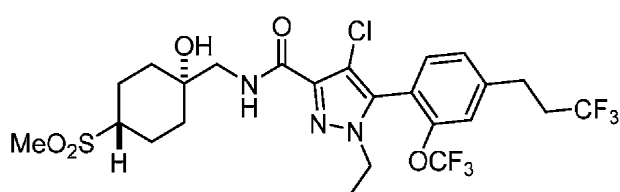
実施例 188

4-クロロ-1-エチル-N-((1s,4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-5-(2-トリフルオロメトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1643】

40

【化570】



【1644】

((1s,4s)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体9)を((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘ

50

キシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル4-クロロ-1-エチル-5-(2-(トリフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体203)をエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.21(m, 4H), 4.04-3.89(m, 2H), 3.47(d, J=6.7 Hz, 2H), 3.05-2.96(m, 3H), 2.87-2.74(m, 4H), 2.56-2.40(m, 2H), 2.19-2.08(m, 2H), 2.05-1.91(m, 4H), 1.50-1.33(m, 5H)。MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>=実測値620.1。

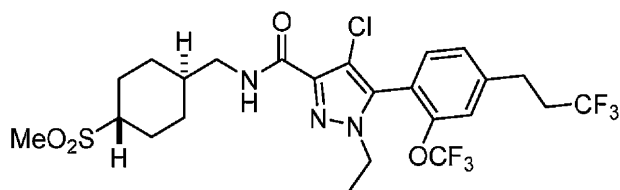
【1645】

実施例189

4-クロロ-1-エチル-N-((1r,4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-5-(2-トリフルオロメトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1646】

【化571】



【1647】

エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりにエチル4-クロロ-1-エチル-5-(2-(トリフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体203)を用い、実施例1の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.27(m, 3H), 6.98-6.91(m, 1H), 4.05-3.86(m, 2H), 3.35(t, J=6.6 Hz, 2H), 3.00(dd, J=9.8, 6.8 Hz, 2H), 2.90-2.77(m, 4H), 2.55-2.40(m, 2H), 2.34-2.23(m, 2H), 2.13-2.05(m, 2H), 1.77-1.65(m, 1H), 1.65-1.56(m, 2H), 1.37(t, J=7.3 Hz, 3H), 1.20-1.09(m, 2H)。MS(ESI)m/z:[M+H]<sup>+</sup>=実測値604.2。

【1648】

実施例190

4-クロロ-1-エチル-N-((1r,4R)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-5-(2-(トリフルオロメトキシ)-4-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1649】

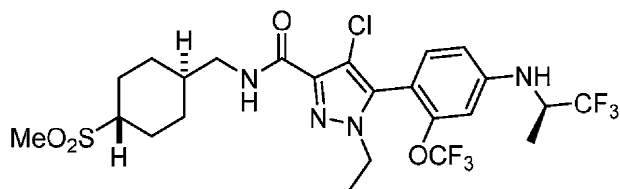
10

20

30

40

## 【化572】



## 【1650】

エチル(R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - ( トリフルオロメトキシ ) - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 204 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 16 ( dd , J = 8 . 4 , 5 . 3 Hz , 1 H ) , 6 . 97 - 6 . 91 ( m , 1 H ) , 6 . 73 - 6 . 64 ( m , 2 H ) , 4 . 13 - 4 . 02 ( m , 2 H ) , 4 . 02 - 3 . 89 ( m , 2 H ) , 3 . 34 ( t , J = 6 . 6 Hz , 2 H ) , 2 . 89 - 2 . 78 ( m , 4 H ) , 2 . 33 - 2 . 23 ( m , 2 H ) , 2 . 12 - 2 . 04 ( m , 2 H ) , 1 . 76 - 1 . 56 ( m , 3 H ) , 1 . 48 ( d , J = 6 . 0 Hz , 3 H ) , 1 . 36 ( t , J = 7 . 3 Hz , 3 H ) , 1 . 21 - 1 . 08 ( m , 2 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 619 . 2 。

10

20

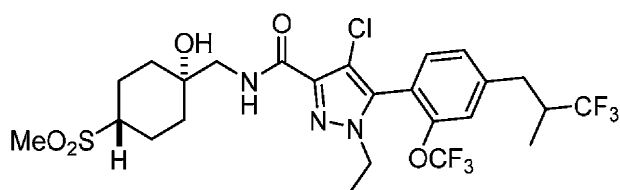
## 【1651】

## 実施例 191

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシー - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1652】

## 【化573】



30

## 【1653】

( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、エチル 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 205 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 36 - 7 . 21 ( m , 4 H ) , 4 . 06 - 3 . 87 ( m , 2 H ) , 3 . 47 ( d , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 3 . 18 ( dd , J = 13 . 7 , 4 . 2 Hz , 1 H ) , 2 . 99 ( s , 1 H ) , 2 . 87 - 2 . 75 ( m , 4 H ) , 2 . 69 - 2 . 58 ( m , 1 H ) , 2 . 58 - 2 . 43 ( m , 1 H ) , 2 . 19 - 2 . 09 ( m , 2 H ) , 2 . 04 - 1 . 91 ( m , 4 H ) , 1 . 48 - 1 . 34 ( m , 5 H ) , 1 . 12 ( dd , J = 6 . 8 , 2 . 0 Hz , 3 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H

40

50

] + = 実測値 634.2。

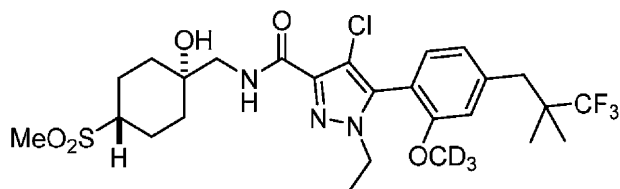
【1654】

実施例 192

4-クロロ-1-エチル-N-((1s, 4s)-1-ヒドロキシ-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-5-(2-(メトキシ-d3)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1655】

【化574】



10

【1656】

(1s, 4s)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体9)を((1r, 4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)塩酸メタンアミンの代わりに使用して、エチル4-クロロ-1-エチル-5-(2-(メトキシ-d3)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体119)をエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.22(m, 1H), 7.17(d, J=7.7 Hz, 1H), 6.90(dd, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.80(d, J=1.4 Hz, 1H), 4.03-3.89(m, 2H), 3.52-3.42(m, 2H), 3.17(s, 1H), 2.87-2.76(m, 6H), 2.17-2.10(m, 2H), 2.03-1.93(m, 4H), 1.47-1.38(m, 2H), 1.35(t, J=7.3 Hz, 3H), 1.13(s, 6H)。MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 596.9。

20

30

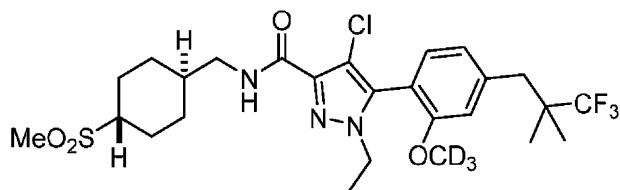
【1657】

実施例 193

4-クロロ-1-エチル-5-(2-(メトキシ-d3)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-N-((1r, 4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1658】

【化575】



40

【1659】

4-クロロ-1-エチル-5-(2-(メトキシ-d3)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体119)をエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載したように

50

表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 6H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.59 (qd, J = 13.0, 3.6 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.21 - 1.09 (m, 8H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 580.9。

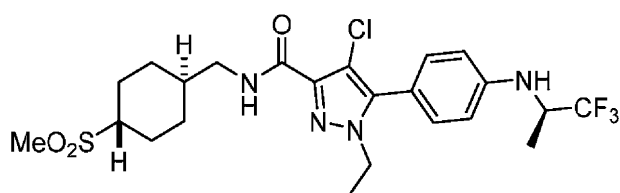
【1660】

実施例 194

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 4 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1661】

【化576】



10

20

【1662】

エチル ( R ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 206 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 3H), 3.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.78 (m, 5H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 - 1.07 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 534.9。

30

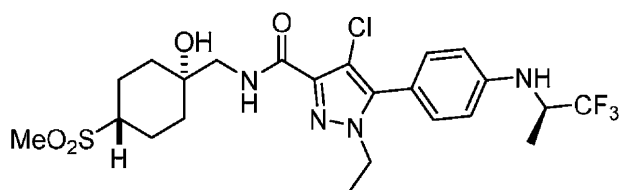
【1663】

実施例 195

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 S ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 4 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1664】

【化577】



40

【1665】

( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘ

50



キシル) 塩酸メタンアミンの代わりに使用して、エチル(R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 H エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - ) を - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 0 6 ) トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 2 5 - 7 . 1 7 ( m , 3 H ) , 6 . 7 7 ( d , J = 8 . 7 Hz , 2 H ) , 4 . 0 9 ( q , J = 7 . 3 Hz , 3 H ) , 3 . 8 7 ( d , J = 8 . 9 Hz , 1 H ) , 3 . 4 6 ( d , J = 6 . 3 Hz , 2 H ) , 3 . 1 1 ( s , 1 H ) , 2 . 8 3 ( s , 3 H ) , 2 . 8 2 - 2 . 7 5 ( m , 1 H ) , 2 . 1 8 - 2 . 0 9 ( m , 2 H ) , 2 . 0 6 - 1 . 9 0 ( m , 4 H ) , 1 . 4 9 - 1 . 3 4 ( m , 8 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 5 0 . 9 。

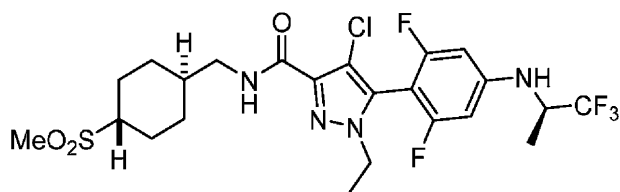
【 1 6 6 6 】

実施例 1 9 6

4 - クロロ - 5 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 6 6 7 】

【 化 5 7 8 】



【 1 6 6 8 】

エチル(R) - 4 - クロロ - 5 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 0 7 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 6 . 9 5 - 6 . 8 9 ( m , 1 H ) , 6 . 3 2 ( dd , J = 9 . 7 , 2 . 0 Hz , 2 H ) , 4 . 1 8 - 4 . 0 9 ( m , 1 H ) , 4 . 0 7 - 3 . 9 5 ( m , 3 H ) , 3 . 3 4 ( t , J = 6 . 5 Hz , 2 H ) , 2 . 9 0 - 2 . 7 7 ( m , 4 H ) , 2 . 3 3 - 2 . 2 3 ( m , 2 H ) , 2 . 1 3 - 2 . 0 2 ( m , 2 H ) , 1 . 7 5 - 1 . 5 6 ( m , 3 H ) , 1 . 4 7 ( d , J = 6 . 7 Hz , 3 H ) , 1 . 3 8 ( t , J = 7 . 3 Hz , 3 H ) , 1 . 2 0 - 1 . 0 7 ( m , 2 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 7 1 . 0 。

【 1 6 6 9 】

実施例 1 9 7

4 - クロロ - 5 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 6 7 0 】

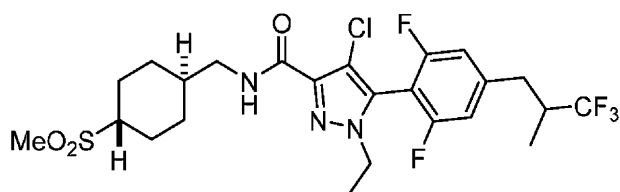
10

20

30

40

## 【化579】



## 【1671】

エチル 4 - クロロ - 5 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 208 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7.03 ( t , J = 6.3 Hz , 1 H ) , 6.96 - 6.89 ( m , 2 H ) , 4.01 ( q , J = 7.3 Hz , 2 H ) , 3.36 ( t , J = 6.6 Hz , 2 H ) , 3.14 ( dd , J = 13.4 , 3.8 Hz , 1 H ) , 2.90 - 2.78 ( m , 4 H ) , 2.64 - 2.44 ( m , 2 H ) , 2.34 - 2.23 ( m , 2 H ) , 2.13 - 2.01 ( m , 2 H ) , 1.76 - 1.51 ( m , 3 H ) , 1.39 ( t , J = 7.3 Hz , 3 H ) , 1.22 - 1.06 ( m , 5 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 570.2。

10

20

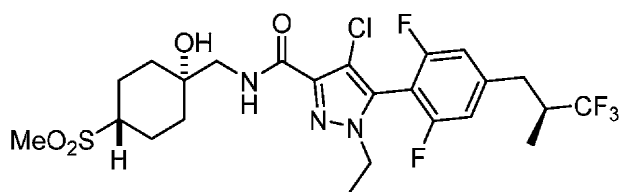
## 【1672】

## 実施例 198

4 - クロロ - 5 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( S \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 S , 4 R ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1673】

## 【化580】



30

## 【1674】

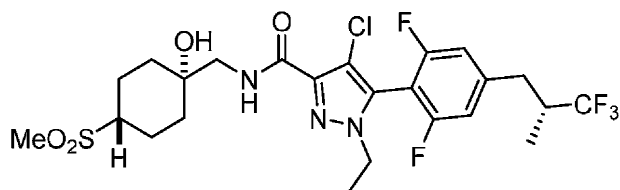
## 実施例 199

4 - クロロ - 5 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ( R \* ) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 S , 4 S ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

## 【1675】

## 【化581】



## 【1676】

中間体 250 を、キラル固定相 ( Lux アミロース 2 , 60 % CO<sub>2</sub> , 40 % i -

50

PrOH) を使用してSFCにより精製して、一対のエナンチオマーを得た。最初に溶出したエナンチオマーが実施例199であり、2番目に溶出したエナンチオマーが実施例198であった。実施例198:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.24 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 4.01 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.47 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.14 (dd,  $J = 13.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 4H), 2.65 - 2.46 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.49 - 1.37 (m, 5H), 1.13 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H)。MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  実測値 586.2、実施例199:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.24 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 4.01 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.47 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.14 (dd,  $J = 13.6, 4.0$  Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 4H), 2.65 - 2.45 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 1.51 - 1.36 (m, 5H), 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  = 実測値 586.1。

10

【1677】

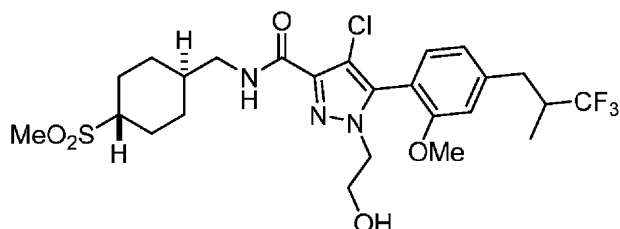
実施例200

4 - クロロ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【1678】

【化582】



30

【1679】

エチル - 4 - クロロ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体209) を、エチル ( $\text{R}^*$ ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.21 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.11 - 3.90 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (dt,  $J = 14.5, 6.8$  Hz, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.89 - 2.77 (m, 4H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.10 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H)。MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  = 実測値 580.2。

40

【1680】

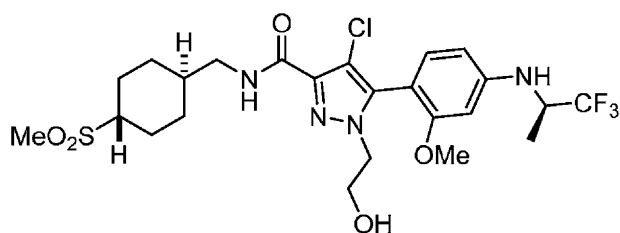
実施例201

4 - クロロ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

50

【 1 6 8 1 】

【 化 5 8 3 】



【 1 6 8 2 】

10

エチル(R)-4-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-5-(2-メトキシ-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体210)をエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について説明したように、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.06(dd, J=8.2, 4.3Hz, 1H), 6.98-6.90(m, 1H), 6.41-6.33(m, 1H), 6.30-6.24(m, 1H), 4.15-3.88(m, 5H), 3.80-3.74(m, 3H), 3.43-3.29(m, 2H), 2.88-2.78(m, 4H), 2.33-2.24(m, 2H), 2.11-2.02(m, 2H), 1.73-1.65(m, 1H), 1.64-1.53(m, 2H), 1.46(d, J=6.7Hz, 3H), 1.20-1.08(m, 2H)。MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>=実測値581.1。

20

【 1 6 8 3 】

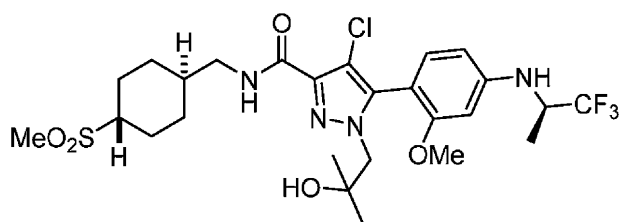
実施例202

4-クロロ-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-N-((1r,4R)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【 1 6 8 4 】

30

【 化 5 8 4 】



【 1 6 8 5 】

40

エチル(R)-4-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-(2-メトキシ-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体212)をエチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例1の合成について説明したように、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.06-7.00(m, 1H), 6.80(t, J=6.5Hz, 1H), 6.39-6.33(m, 1H), 6.29-6.24(m, 1H), 4.12-4.03(m, 1H), 3.98-3.89(m, 2H), 3.85-3.79(m, 2H), 3.79-3.72(m, 3H), 3.40-3.26(m, 2H), 2.88-2.76(m, 2H), 2.33-2.22(m, 4H), 2.09-2.00(m, 2H), 1.72-1.63(m, 1H), 1.63-1.56(m, 2H),

50

1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 5H), 0.94 (s, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 609.3。

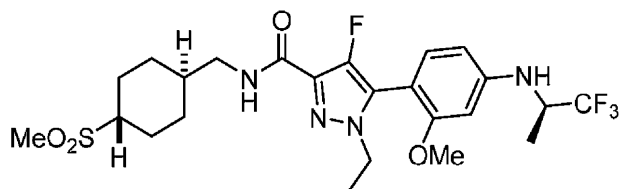
【1686】

実施例 203

1 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1687】

【化585】



10

【1688】

エチル(R\*) - 1 - エチル - 4 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル(R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 214) を用いて、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 6.34 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 3.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.87 - 2.71 (m, 9H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.19 - 1.07 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 549.0。

20

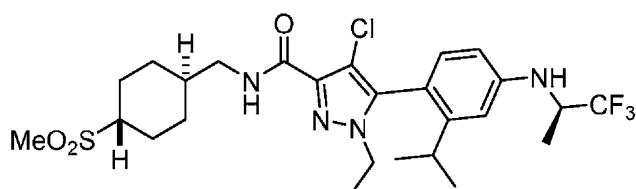
【1689】

実施例 204

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - イソプロピル - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1690】

【化586】



40

【1691】

エチル(R) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - イソプロピル - 4 - ((1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) アミノ) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 218) をエチル(R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.69 - 6.66 (m, 1H), 6.61 - 6.56 (

50

m, 1 H), 4.14 - 4.03 (m, 1 H), 3.98 - 3.81 (m, 3 H), 3.35 (td, J = 6.6, 2.3 Hz, 2 H), 2.89 - 2.78 (m, 4 H), 2.61 - 2.51 (m, 1 H), 2.33 - 2.23 (m, 2 H), 2.13 - 2.06 (m, 2 H), 1.76 - 1.65 (m, 1 H), 1.65 - 1.57 (m, 2 H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.21 - 1.07 (m, 8 H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 577.2。

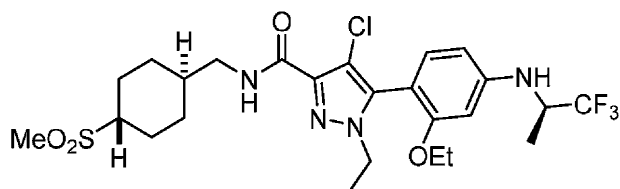
【1692】

実施例 205

4-クロロ-5-(2-エトキシ-4-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-エチル-N-((1r,4R)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1693】

【化587】



【1694】

キラル固定相 (CHIRALPAK IC、60% CO<sub>2</sub>、40% MeOH) を使用して、SFCによって中間体 251 を精製し、表題化合物を 2 番目の溶出異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.03 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1 H), 6.96 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 6.38 - 6.32 (m, 1 H), 6.29 - 6.25 (m, 1 H), 4.13 - 3.89 (m, 6 H), 3.34 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.88 - 2.78 (m, 4 H), 2.32 - 2.23 (m, 2 H), 2.12 - 2.03 (m, 2 H), 1.73 - 1.63 (m, 1 H), 1.58 (qd, J = 12.9, 3.6 Hz, 2 H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.37 - 1.24 (m, 6 H), 1.19 - 1.07 (m, 2 H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 579.0。

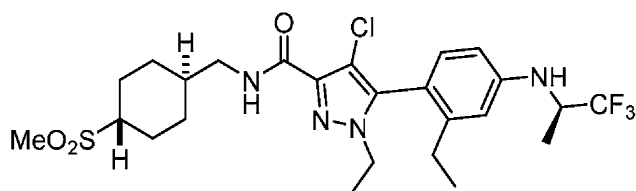
【1695】

実施例 206

4-クロロ-1-エチル-5-(2-エチル-4-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-N-((1r,4R)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【1696】

【化588】



【1697】

エチル (R)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-エチル-4-((1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート (中間体 229) をエチル (R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.04 -

10

20

30

40

50

6.93 (m, 2H), 6.64 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.55 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 3.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 4H), 2.40 - 2.25 (m, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 - 1.10 (m, 2H), 1.10 - 1.04 (m, 3H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 563.2。

【1698】

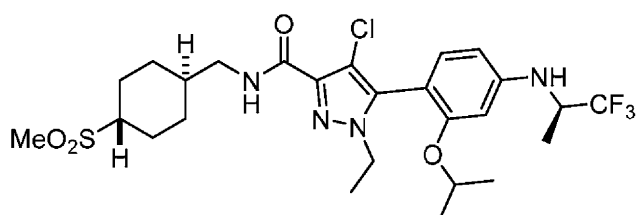
実施例 207

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - イソプロポキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1699】

【化589】



20

【1700】

キラル固定相 (CHIRALPAK IC、60% CO<sub>2</sub>、40% MeOH) を使用して、SFC によって中間体 252 を精製し、表題化合物を 2 番目の溶出異性体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.03 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.31 (m, 1H), 6.28 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 4.41 (dq, J = 11.9, 5.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.91 (m, 3H), 3.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 6.6, 2.4 Hz, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 4H), 2.33 - 2.23 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.36 - 1.29 (m, 3H), 1.26 (dd, J = 6.1, 1.5 Hz, 3H), 1.19 - 1.08 (m, 5H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 593.2。

30

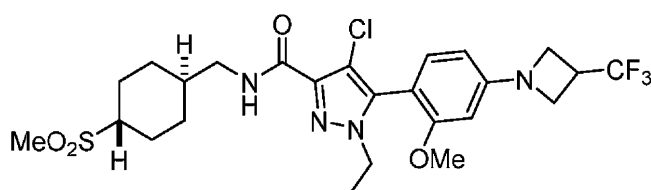
【1701】

実施例 208

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル)アゼチジン - 1 - イル)フェニル) - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1702】

【化590】



【1703】

5 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール -

50

3 - カルボキサミド (中間体 146) をエチル 5 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン塩酸塩を R - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンの代わりに使用して、中間体 106 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.13 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 2H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.51 - 3.28 (m, 3H), 2.89 - 2.77 (m, 4H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.76 - 1.51 (m, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 577.2。

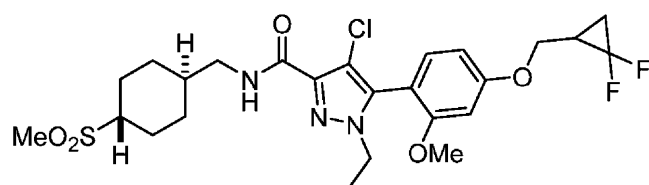
【1704】

実施例 209

4 - クロロ - 5 - (4 - ((2, 2 - ジフルオロシクロプロピル)メトキシ) - 2 - メトキシフェニル) - 1 - エチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1705】

【化591】



【1706】

4 - クロロ - 5 - (4 - ((2, 2 - ジフルオロシクロプロピル)メトキシ) - 2 - メトキシフェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 235) をエチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.94 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.64 - 6.54 (m, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 4.04 - 3.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.43 - 3.23 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.28 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.19 - 1.99 (m, 3H), 1.77 - 1.52 (m, 6H), 1.37 - 1.27 (m, 3H), 1.12 - 1.14 (m, 2H)。

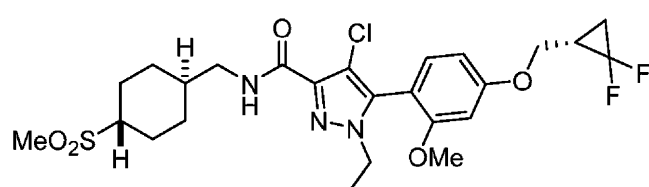
【1707】

実施例 210

4 - クロロ - 5 - (4 - ((S\*) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピル)メトキシ) - 2 - メトキシフェニル) - 1 - エチル - N - ((1r, 4R) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1708】

【化592】



【1709】

実施例 211

10

20

30

40

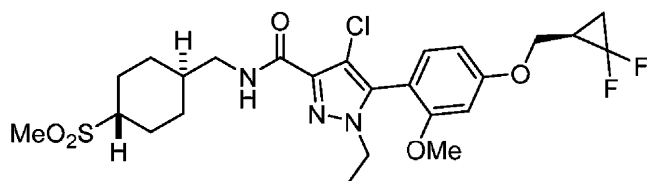
50



4 - クロロ - 5 - ( 4 - ( ( R \* ) - 2 , 2 - ジフルオロシクロプロピル ) メトキシ ) - 2 - メトキシフェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 7 1 0 】

【 化 5 9 3 】



10

【 1 7 1 1 】

実施例 209 を、キラル固定相 ( CHIRALCEL OD - H 、 85 % CO<sub>2</sub> 、 15 % MeOH ) を使用して SFC により精製して、一対のエナンチオマーを得た。最初に溶出したエナンチオマーが実施例 210 であり、2 番目に溶出したエナンチオマーが実施例 211 であった。実施例 210 : MS (ESI) m/z : [ M + H ]<sup>+</sup> 実測値 560 . 2 . 実施例 211 : MS (ESI) m/z : [ M + H ]<sup>+</sup> 実測値 560 . 2 .

【 1 7 1 2 】

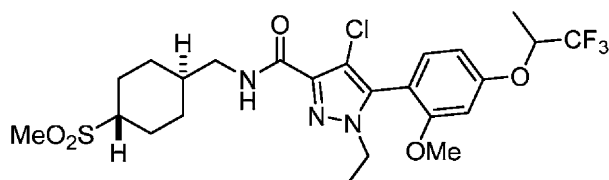
実施例 212

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【 1 7 1 3 】

【 化 5 9 4 】



【 1 7 1 4 】

エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) オキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 237 ) を用いて、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 18 ( d , J = 8 . 3 Hz , 1 H ) , 6 . 94 ( t , J = 6 . 2 Hz , 1 H ) , 6 . 68 - 6 . 53 ( m , 2 H ) , 4 . 80 - 4 . 67 ( m , 1 H ) , 4 . 04 - 3 . 86 ( m , 2 H ) , 3 . 82 - 3 . 75 ( m , 3 H ) , 3 . 41 - 3 . 26 ( m , 2 H ) , 2 . 82 ( s , 3 H ) , 2 . 28 ( d , J = 10 . 7 Hz , 2 H ) , 2 . 07 ( d , J = 11 . 1 Hz , 2 H ) , 1 . 74 - 1 . 52 ( m , 4 H ) , 1 . 51 - 1 . 40 ( m , 3 H ) , 1 . 37 - 1 . 28 ( m , 3 H ) , 1 . 22 - 1 . 05 ( m , 2 H ) 。 MS (ESI) m/z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 実測値 565 . 9 .

30

40

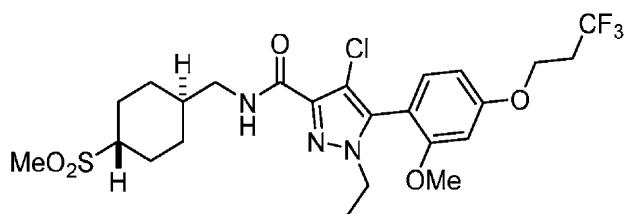
【 1 7 1 5 】

実施例 213

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 7 1 6 】

## 【化595】



## 【1717】

エチル - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフル  
 オロプロポキシ ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 3 8  
 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 ,  
 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキ  
 シレートの代わりに使用して、表題化合物を調製した。 <sup>1</sup> H NMR ( 5 0 0 M H z , C  
 D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 7 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 6 . 9 5 ( t , J = 6 . 3 H z  
 , 1 H ) , 6 . 6 7 - 6 . 4 7 ( m , 2 H ) , 4 . 2 6 ( t , J = 6 . 5 H z , 2 H ) ,  
 4 . 0 8 - 3 . 8 5 ( m , 2 H ) , 3 . 7 9 ( s , 3 H ) , 3 . 4 3 - 3 . 2 0 ( m , 2  
 H ) , 2 . 8 2 ( s , 3 H ) , 2 . 7 4 - 2 . 5 9 ( m , 2 H ) , 2 . 2 7 ( d , J = 1  
 1 . 0 H z , 2 H ) , 2 . 0 7 ( d , J = 1 1 . 1 H z , 2 H ) , 1 . 8 1 - 1 . 5 1 ( m , 4 H ) ,  
 1 . 3 3 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 1 . 2 2 - 1 . 0 4 ( m , 2 H )  
 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 6 5 . 9 。

10

20

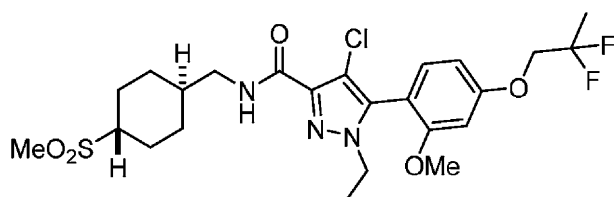
## 【1718】

## 実施例 2 1 4

4 - クロロ - 5 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロポキシ ) - 2 - メトキシフェニル )  
 - 1 - エチル - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メ  
 チル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1719】

## 【化596】



30

## 【1720】

4 - クロロ - 5 - ( 4 - ( 2 , 2 - ジフルオロプロポキシ ) - 2 - メトキシフェニル )  
 - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 3 9 ) をエチル ( R  
 \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ  
 - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わり  
 に使用して、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。 <sup>1</sup> H NMR  
 ( 5 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) 7 . 1 8 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 8 0  
 - 6 . 7 0 ( m , 2 H ) , 4 . 2 7 ( t , J = 1 1 . 7 H z , 2 H ) , 3 . 9 6 ( b s ,  
 1 H ) , 3 . 8 1 ( s , 3 H ) , 3 . 2 5 ( d , J = 6 . 0 H z , 2 H ) , 3 . 0 1 ( m  
 , 2 H ) , 2 . 8 9 ( s , 3 H ) , 2 . 2 4 ( d , J = 1 0 . 9 H z , 2 H ) , 2 . 0 2  
 ( d , J = 1 1 . 1 H z , 2 H ) , 1 . 7 8 ( t , J = 1 8 . 9 H z , 3 H ) , 1 . 7 1  
 - 1 . 4 6 ( m , 4 H ) , 1 . 3 0 ( t , J = 6 . 6 H z , 3 H ) , 1 . 2 2 - 1 . 0 9  
 ( m , 2 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 4 7 . 9 。

40

## 【1721】

## 実施例 2 1 5

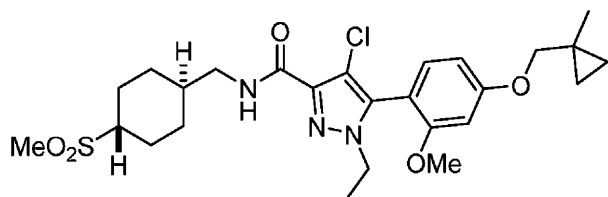
4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 - メチルシクロプロピル )  
 メトキシ ) フェニル ) - N - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキ

50

シル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1722】

【化597】



【1723】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1 - メチルシクロプロピル )  
メトキシ ) フェニル ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 240 ) をエ  
チル ( R\* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリ  
フルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート  
の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。 <sup>1</sup>  
H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 13 ( d , J = 8 . 4 Hz , 1 H ) ,  
6 . 94 ( t , J = 6 . 2 Hz , 1 H ) , 6 . 66 - 6 . 38 ( m , 2 H ) , 4 . 09 -  
3 . 85 ( m , 2 H ) , 3 . 78 ( s , 5 H ) , 3 . 49 - 3 . 29 ( m , 2 H ) , 2 .  
91 - 2 . 73 ( m , 4 H ) , 2 . 28 ( d , J = 11 . 3 Hz , 2 H ) , 2 . 07 ( d  
, J = 11 . 2 Hz , 2 H ) , 1 . 74 - 1 . 48 ( m , 3 H ) , 1 . 32 ( t , J = 7  
. 2 Hz , 3 H ) , 1 . 26 ( s , 3 H ) , 1 . 20 - 1 . 05 ( m , 2 H ) , 0 . 62  
- 0 . 55 ( m , 2 H ) , 0 . 51 - 0 . 43 ( m , 2 H ) 。 MS ( ESI ) m / z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 実測値 538 . 2 。

10

20

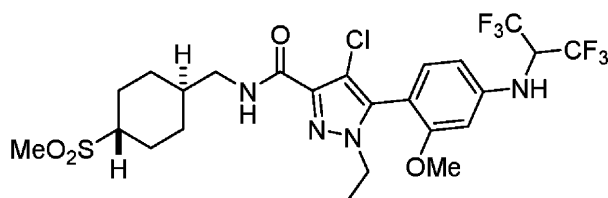
【1724】

実施例 216

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 4 - ( ( 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロ  
パン - 2 - イル ) アミノ ) - 2 - メトキシフェニル ) - N - ( ( ( 1r , 4r ) - 4 -  
( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミ  
ド

【1725】

【化598】



【1726】

5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - N - ( ( ( 1  
r , 4r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1H - ピラゾール -  
3 - カルボキサミド ( 中間体 146 ) をエチル 5 - ( 4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル )  
- 4 - クロロ - 1 - エチル - 1 の代わりに使用して、1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサ  
フルオロプロパン - 2 - アミン H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 97、ス  
テップ c ) を ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - プロピルアミンの代わりに使用し  
て、中間体 106 の合成について記載したように表題化合物を調製した。 <sup>1</sup> H NMR (   
400 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) 7 . 03 ( d , J = 8 . 3 Hz , 1 H ) , 6 . 67 ( d  
, J = 2 . 1 Hz , 1 H ) , 6 . 60 ( dd , J = 8 . 4 , 2 . 1 Hz , 1 H ) , 5 . 6  
1 - 5 . 42 ( m , 1 H ) , 4 . 10 - 3 . 88 ( m , 3 H ) , 3 . 78 ( s , 3 H ) ,  
3 . 26 ( d , J = 6 . 5 Hz , 2 H ) , 3 . 13 - 2 . 95 ( m , 2 H ) , 2 . 89 (   
s , 3 H ) , 2 . 24 ( d , J = 11 . 1 Hz , 2 H ) , 2 . 02 ( d , J = 11 . 1 H

40

50

z, 2H), 1.76 - 1.42 (m, 3H), 1.39 - 1.26 (m, 3H), 1.24 - 1.05 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 実測値 619.2

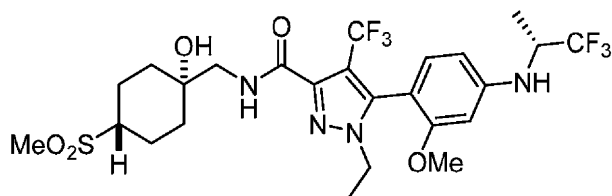
【1727】

実施例 217

1 - エチル - N - ( ( ( 1 s、4 S ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( R ) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 4 - ( トリフルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1728】

【化599】



10

【1729】

エチル ( R ) - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 4 - ( トリフルオロフェニル ) 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 243 ) 及び ( 1 s, 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を、エチル ( R\* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( ( 1 r, 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。

20

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CD<sub>3</sub>OD ) 6.93 ( dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H ), 6.46 ( s, 1H ), 6.41 ( d, J = 8.3 Hz, 1H ), 4.34 - 4.23 ( m, 1H ), 4.03 - 3.86 ( m, 2H ), 3.74 ( d, J = 2.1 Hz, 3H ), 3.44 - 3.35 ( m, 2H ), 3.09 - 2.96 ( m, 1H ), 2.90 ( s, 3H ), 2.09 - 1.81 ( m, 6H ), 1.61 - 1.47 ( m, 2H ), 1.40 ( d, J = 6.8 Hz, 3H ), 1.31 ( dt, J = 7.2, 1.7 Hz, 3H )。MS ( ESI ) m/z: [ M + H ]<sup>+</sup> = 実測値 615.2。

30

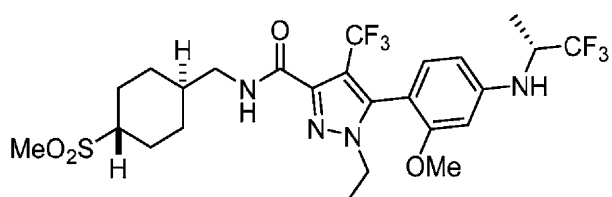
【1730】

実施例 218

1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( R ) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r, 4 R ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド。

【1731】

【化600】



40

【1732】

エチル ( R ) - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾ

50

ール - 3 - カルボキシレート (中間体 243) をエチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.08 (br s, 1H), 6.96 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.39 - 6.21 (m, 2H), 5.08 (br s, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 2.83 (appars, 4H), 2.27 (d, J = 12.6 Hz, 2H) 2.05 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.51 - 1.75 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 599.2。

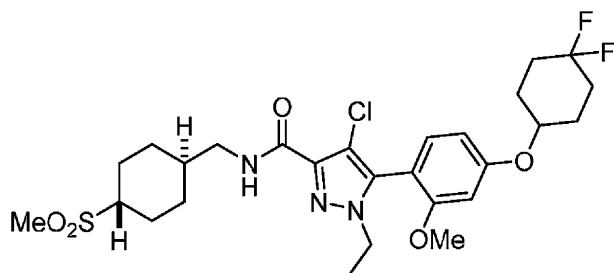
【1733】

実施例 219

4 - クロロ - 5 - (4 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)オキシ) - 2 - メトキシフェニル) - 1 - エチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1734】

【化601】



【1735】

エチル (R\*) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりにエチル 4 - クロロ - 5 - (4 - ((4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル)オキシ) - 2 - メトキシフェニル) - 1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 236) を用い、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.63 - 6.54 (m, 2H), 4.57 (br s, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 3.70 - 3.80 (m, 4H), 3.41 - 3.25 (m, 2H), 2.80 - 2.84 (m, 4H), 2.34 - 1.88 (m, 8H), 1.77 - 1.49 (m, 8H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 - 1.04 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 587.9。

【1736】

実施例 220

4 - クロロ - 1 - エチル - N - ((1r, 4R) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル)アミノ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1737】

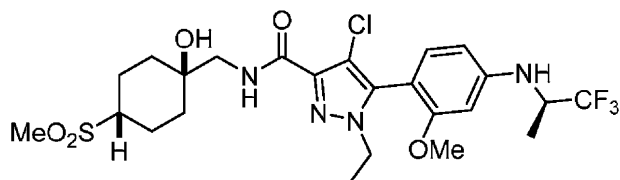
10

20

30

40

## 【化602】



## 【1738】

エチル(R)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)アミノ)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体106)及び(1r, 4r)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体259)を、エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート及び(1r, 4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.42(t, J=6.1Hz, 1H), 7.06-7.01(m, 1H), 6.39-6.34(m, 1H), 6.30-6.26(m, 1H), 4.32(br s, 2H), 4.14-4.04(m, 1H), 4.04-3.89(m, 2H), 3.77(s, 3H、一回転異性体), 3.76(s, 3H、一回転異性体)、3.66-3.55(m, 2H), 2.95(tt, J=10.8, 4.2Hz, 1H), 2.89(s, 3H), 2.27-2.18(m, 2H), 2.12-2.03(m, 2H), 1.89-1.77(m, 2H), 1.62(td, J=12.8, 4.1Hz, 2H), 1.46(d, J=6.7Hz, 3H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H)。MS(ESI)m/z: [M+H]<sup>+</sup>=実測値581.2。

10

20

## 【1739】

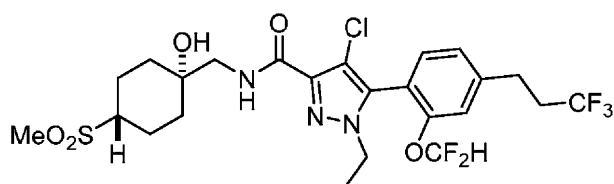
## 実施例221

4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1-エチル-N-((1s, 4s)-1-ヒドロキシー-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

## 【1740】

30

## 【化603】



## 【1741】

エチル4-クロロ-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(3,3,3-トリフルオロプロピル)フェニル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(中間体260)及び(1s, 4s)-1-(アミノメチル)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキサン-1-オール塩酸塩(中間体9)を、エチル(R\*)-4-クロロ-1-エチル-5-(2-メトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロピル)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート及び(1r, 4r)-4-(メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例1の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-7.29(m, 2H), 7.26-7.21(m, 1H), 7.18(s, 1H), 6.43(dd, J=74.9, 71.0Hz, 1H), 4.06-3.88(m, 2H), 3.48(d, J=6.3Hz, 2H), 3.36(s, 1H), 3.03-2.94(m, 2H), 2.89-2.77(m, 4H), 2.56-2.41(m, 2H), 2.15-2.06(m, 2H), 2.04-1.93(m, 4H), 1

40

50

. 5 1 - 1 . 4 1 ( m , 2 H ) , 1 . 3 5 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 6 0 2 . 2 。

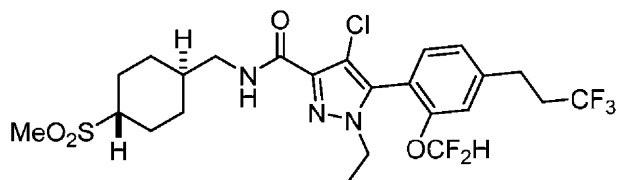
【 1 7 4 2 】

実施例 2 2 2

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 7 4 3 】

【 化 6 0 4 】



10

【 1 7 4 4 】

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル ( 中間体 2 6 0 ) をエチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載したように表題化合物を調製した。 <sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 2 - 7 . 2 9 ( m , 1 H ) , 7 . 2 3 ( d d , J = 1 . 5 , 7 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 1 8 ( s , 1 H ) , 6 . 9 9 ( t , J = 6 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 5 9 - 6 . 2 6 ( m , 1 H ) , 4 . 0 4 - 3 . 9 2 ( m , 2 H ) , 3 . 3 4 ( t , J = 6 . 6 H z , 2 H ) , 3 . 0 1 - 2 . 9 6 ( m , 2 H ) , 2 . 8 4 - 2 . 8 2 ( m , 3 H ) , 2 . 5 3 - 2 . 4 3 ( m , 2 H ) , 2 . 3 1 - 2 . 2 5 ( m , 2 H ) , 2 . 1 0 - 2 . 0 4 ( m , 2 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 6 6 ( m , 2 H ) , 1 . 6 4 - 1 . 5 3 ( m , 2 H ) , 1 . 3 6 ( t , J = 7 . 3 H z , 3 H ) , 1 . 1 9 - 1 . 1 3 ( m , 2 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 8 6 . 2 。

20

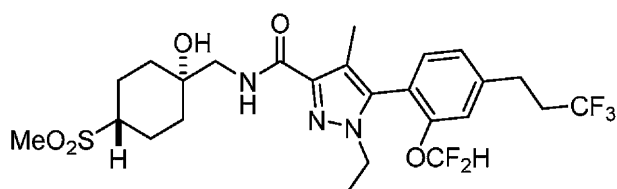
【 1 7 4 5 】

実施例 2 2 3

5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 7 4 6 】

【 化 6 0 5 】



40

【 1 7 4 7 】

4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 s , 4 s ) - 1 - ヒドロキシ - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 実施例 2 2 1 ) を 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド の代わりに使用して、実施例 7 8 の合成について記載したように表題化合物を調製した。 <sup>1</sup> H

50

NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.39 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.54 - 6.21 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.45 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 4H), 2.04 - 1.96 (m, 4H), 1.47 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 3H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 582.2。

【1748】

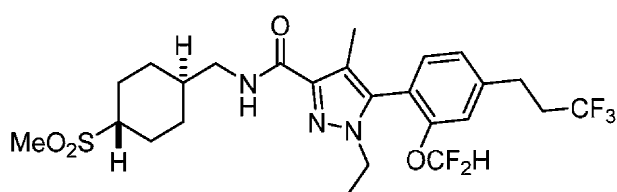
実施例 224

5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) フェニル) - 1 - エチル - 4 - メチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

10

【1749】

【化606】



20

【1750】

4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) フェニル) - 1 - エチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド (実施例 222) を 4 - クロロ - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチル) フェニル) - 1 - エチル - N - ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの代わりに使用して、実施例 78 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.29 (s, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.52 - 6.20 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.35 - 3.30 (m, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 2H), 2.84 - 2.81 (m, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 3H), 1.33 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 566.2。

30

【1751】

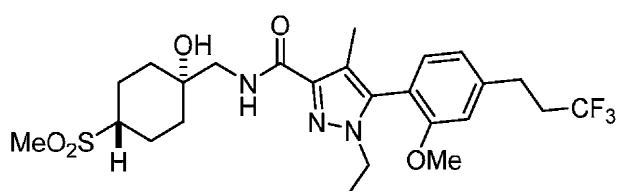
実施例 225

1 - エチル - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル) シクロヘキシル) メチル) - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) フェニル) - 4 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

40

【1752】

【化607】



【1753】

50



エチル - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 6 2 ) 及び ( 1 s , 4 s ) - 1 - ( アミノメチル ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 ( 中間体 9 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート及び ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 3 6 ( t , J = 6 . 3 H z , 1 H ) , 7 . 0 9 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 6 . 9 0 ( d d , J = 7 . 7 , 1 . 6 H z , 1 H ) , 6 . 8 4 ( d , J = 1 . 5 H z , 1 H ) , 3 . 9 9 - 3 . 8 3 ( m , 2 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 3 . 5 0 - 3 . 3 7 ( m , 2 H ) , 2 . 9 8 - 2 . 9 1 ( m , 2 H ) , 2 . 8 6 - 2 . 7 5 ( m , 4 H ) , 2 . 5 3 - 2 . 4 1 ( m , 2 H ) , 2 . 1 3 ( s , 5 H ) , 2 . 0 5 - 1 . 9 3 ( m , 5 H ) , 1 . 4 6 - 1 . 3 5 ( m , 2 H ) , 1 . 3 1 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 4 6 . 0 。

10

【 1 7 5 4 】

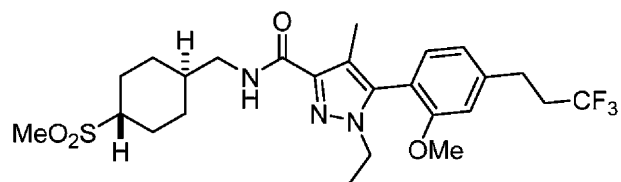
実施例 2 2 6

1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 4 - メチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

20

【 1 7 5 5 】

【 化 6 0 8 】



【 1 7 5 6 】

エチル - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル ) フェニル ) - 4 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート ( 中間体 2 6 2 ) を、エチル ( R \* ) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル ) フェニル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 1 - 7 . 0 3 ( m , 2 H ) , 6 . 9 0 ( d d , J = 7 . 7 , 1 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 8 3 ( d , J = 1 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 9 8 - 3 . 8 3 ( m , 2 H ) , 3 . 8 0 ( s , 3 H ) , 3 . 3 7 - 3 . 2 5 ( m , 2 H ) , 2 . 9 8 - 2 . 9 0 ( m , 2 H ) , 2 . 8 7 - 2 . 7 8 ( m , 4 H ) , 2 . 5 3 - 2 . 4 1 ( m , 2 H ) , 2 . 3 2 - 2 . 2 4 ( m , 2 H ) , 2 . 1 5 ( s , 3 H ) , 2 . 1 2 - 2 . 0 5 ( m , 3 H ) , 1 . 7 3 - 1 . 5 2 ( m , 3 H ) , 1 . 3 1 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 1 . 1 9 - 1 . 0 7 ( m , 2 H ) 。 M S ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 3 0 . 0 。

30

40

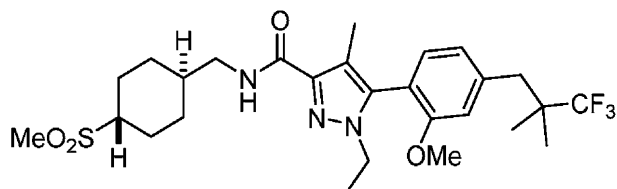
【 1 7 5 7 】

実施例 2 2 7

1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) 4 - メチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 1 7 5 8 】

## 【化609】



## 【1759】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 実施例 4 4 ) を 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの代わりに使用して、実施例 7 8 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 1 2 - 7 . 0 5 ( m , 2 H ) , 6 . 8 6 ( d d , J = 7 . 7 , 1 . 5 Hz , 1 H ) , 6 . 7 9 ( d , J = 1 . 5 Hz , 1 H ) , 3 . 9 9 - 3 . 8 4 ( m , 2 H ) , 3 . 7 9 ( s , 3 H ) , 3 . 3 7 - 3 . 2 6 ( m , 2 H ) , 2 . 8 8 - 2 . 7 8 ( m , 6 H ) , 2 . 3 2 - 2 . 2 4 ( m , 2 H ) , 2 . 1 6 ( s , 3 H ) , 2 . 1 2 - 2 . 0 5 ( m , 2 H ) , 1 . 7 0 - 1 . 5 3 ( m , 3 H ) , 1 . 3 2 ( t , J = 7 . 2 Hz , 3 H ) , 1 . 1 6 - 1 . 1 0 ( m , 8 H ) 。 MS ( E S I ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 実測値 5 5 8 . 0 。

10

20

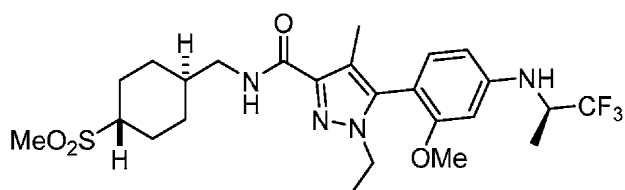
## 【1760】

## 実施例 2 2 8

1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - 4 - メチル - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

## 【1761】

## 【化610】



30

## 【1762】

4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - ( 2 - メトキシ - 4 - ( ( R ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル ) アミノ ) フェニル ) - N - ( ( ( 1 r , 4 R ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド ( 実施例 2 3 ) を 4 - クロロ - 5 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ( 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル ) フェニル ) - 1 - エチル - N - ( ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( メチルスルホニル ) シクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの代わりに使用して、実施例 7 8 の合成について記載したように表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 0 9 ( t , J = 6 . 4 Hz , 1 H ) , 6 . 9 4 ( d d , J = 8 . 2 , 2 . 5 Hz , 1 H ) , 6 . 3 6 - 6 . 3 2 ( m , 1 H ) , 6 . 2 8 ( t , J = 2 . 3 Hz , 1 H ) , 4 . 1 5 - 4 . 0 4 ( m , 1 H ) , 3 . 9 9 - 3 . 8 4 ( m , 3 H ) , 3 . 7 6 - 3 . 7 3 ( m , 3 H ) , 3 . 3 7 - 3 . 2 4 ( m , 2 H ) , 2 . 8 2 ( s , 3 H ) , 2 . 3 1 - 2 . 2 3 ( m , 2 H ) , 2 . 1 4 ( s , 3 H ) , 2 . 1 1 - 2 . 0 3 ( m , 3 H ) , 1 . 7 2 - 1 . 5 2 ( m , 3 H ) , 1 . 4 6 ( d , J = 6 . 7 Hz , 3 H ) , 1 . 3 1 ( t , J = 7 . 2 Hz , 3 H ) , 1 . 1 7 - 1 . 0 7 ( m , 2

40

50

H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 545.0。

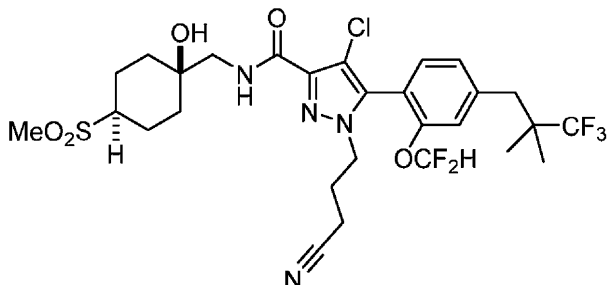
【1763】

実施例 229

4 - クロロ - 1 - (3 - シアノプロピル) - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - N - ((1s, 4s) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【1764】

【化611】



10

【1765】

エチル 4 - クロロ - 1 - (3 - シアノプロピル) - 5 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレート (中間体 267) をエチル (R<sup>\*</sup>) - 4 - クロロ - 1 - エチル - 5 - (2 - メトキシ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル)フェニル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキシレートの代わりに使用して、(1s, 4s) - 1 - (アミノメチル) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (中間体 9) を ((1r, 4r) - 4 - (メチルスルホニル)シクロヘキシル)メタンアミン塩酸塩の代わりに使用して、実施例 1 の合成について記載した通り、表題化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.50 - 7.08 (m, 4H), 4.62 (s, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 5H), 2.49 - 2.42 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 4H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.08 (m, 6H)。MS (ESI) m/z : [M + H]<sup>+</sup> = 実測値 669.1。

20

30

【1766】

インビトロでの生物学的データ

ThermoFluor (登録商標) アッセイ

ThermoFluor (登録商標) は、タンパク質の熱安定性に対するリガンドの作用を測定することによってリガンドの結合親和性を推定する蛍光に基づいたアッセイである (Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P. 及び Salemm, F. R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J Biomol Screen* 6, 429 - 40、及び Matulis, D., Kranz, J. K., Salemm, F. R. 及び Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurement of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. *Biochemistry* 44, 5258 - 66)。この手法は広範な系に適用することができ、かつ平衡結合定数 (K<sub>D</sub>) による理論的

40

50

な解釈に基づく厳密なものである。

【1767】

ThermoFluor (登録商標) 試験では、温度を低速で上昇させたときの、タンパク質の安定性をモニターするが、その際、平衡結合するリガンドにより、アンフォールディング変性温度 ( $T_m$ ) の中点がより高温にシフトする。  $T_m$  として記載する、融点のシフトは、リガンドの濃度及び親和性に比例する。化合物の効力は、一定の化合物濃度での  $T_m$  値の、又は用量反応曲線から推定される  $K_D$  値のいずれかのランク付けとして比較することもできる。

【1768】

ROR t ThermoFluor (登録商標) アッセイの構築

ThermoFluor (登録商標) アッセイで使用する ROR t 構築物について、ヌクレオチド配列は、ヒト ROR t の転写物変異体 2 (NCBI アクセッション: NM\_001001523.1 (配列番号 1)) の参照配列に基づいていた。pET 大腸菌 (E. coli) 発現ベクター (Accelagen 社製、San Diego) を改変した pHIS1 ベクターに、野生型ヒト ROR t リガンド結合ドメイン (ROR t LBD) をコードするヌクレオチド 850 - 1635 (配列番号 2) をクローニングした。pHIS1 ベクターは、N 末端にインフレームで His - tag を有し、クローニングした挿入配列の上流に TurboTEV プロテアーゼ切断部位 (ENLYFQG、配列番号 3) を有する。ThermoFluor (登録商標) アッセイに使用した ROR t コンストラクトのアミノ酸配列を配列番号 4 として示す。

【1769】

3 - Dimensional Pharmaceuticals, Inc. を買収した Janssen Research and Development, L.L.C. の所有している装置を使用して、ThermoFluor (登録商標) 試験を実施した。1, 8 - ANS (Invitrogen) を蛍光染料として使用した。タンパク質及び化合物の溶液を 384 ウェルポリプロピレン製黒色 PCR マイクロプレート (Abgene 社製) に分注し、シリコン油 (1  $\mu$ L、Fluka 社製、DC200 タイプ) を積層し、蒸発を防いだ。

【1770】

バーコードを付与したアッセイプレートを、自動装置を用いて、一定温度に制御した PCR タイプのサーマルブロックに搭載し、次に、全ての実験において、通常 1 / 分のランプ速度で加熱した。蛍光は光ファイバーを介して供給され、バンドパスフィルタ (380 ~ 400 nm; > 6 OD カットオフ) でフィルターされた UV ライト (Hamamatsu 社製、LC6) による連続的な照明により蛍光を測定した。384 ウェルプレート全体の蛍光発光は、500  $\pm$  25 nm 検出用フィルター設置した CCD カメラ (Sensys, Roper Scientific 社製) を用いて光強度を測定することによって検出し、これにより、384 ウェル全てを同時に、かつ独立に読み取りした。各温度でイメージを収集し、アッセイプレートの所定の領域における、温度に対するピクセル強度の合計を記録した。参照ウェルには、化合物を添加せずに ROR t を添加した。アッセイ条件は以下の通りとした：

0.065 mg / mL ROR t  
60  $\mu$ M 1, 8 - ANS  
100 mM Hepes (pH 7.0)  
10 mM NaCl  
2.5 mM GSH  
0.002 % Tween - 20

【1771】

対象化合物を pre - dosed mother plate (Greiner Bio - one 社製) に配置した。このとき、化合物は、10 mM の高濃度から開始し、一連の 12 カラムにわたって 100 % DMSO により 1 : 2 で連続希釈した (カラム 12 は

、化合物を含有せず、DMSOを含有する参照ウェルとした)。Hummingbirdキャピラリー液体処理装置(Digilab社製)を用いて、アッセイプレートに直接、自動操作により化合物を分注した(1x = 46 nL)。化合物を分注した後、タンパク質及び色素を含むバッファーを添加して最終アッセイ量を3 µLとし、続いて1 µLのシリコーン油を添加した。

#### 【1772】

結合親和性は、次のタンパク質のアンフォールディングに関する熱力学的パラメータを用い、既報の通りに評価した(Matulis, D., Kranz, J. K., Salemmme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor (登録商標) Biochemistry 44, 5258-66)。

10

参照 ROR t T<sub>m</sub> : 47.8

$$H(T_m) = 115 \text{ kcal/mol}$$

$$C_p(T_m) = 3 \text{ kcal/mol}$$

#### 【1773】

細胞ベースの生物学的データ

ROR t (ヒト全長型) レポーターアッセイ:

2つの類似するレポーターアッセイプロトコル(以下に示す)を用いて、全長ヒトROR tにより誘導される転写活性化に対する、ROR t調節化合物の機能的活性を試験した。両者はいずれも、同様のデータを提供し、交換可能に使用することができる。

20

#### 【1774】

条件 A

このアッセイで使用する細胞に、3種類の異なるプラスミドを一時的に同時トランスフェクトした。CMVプロモーター(NH2-Gal4-DBD: pCMV-BD中、RORC-COOH、Stratagene 211342番)制御下でGAL4-DNA結合ドメイン(DBD)-ROR t融合タンパク質を発現するプラスミドと、GAL4プロモーター(pFR-Luc2xGAL4)制御下のホタルシフェラーゼレポーター及びCMVプロモーター制御下のウミシイタケルシフェラーゼレポーター(pRL-CMV、Promega E2261番)を発現する2種類のレポータープラスミドである。ヒトROR tの完全長のコード配列、すなわち、ヒトROR t、転写物変異体2、NCBI受託番号: NM\_001001523.1(配列番号1)のヌクレオチド142-1635を用いた。96ウェルプレートに入れたDMEM培地(10% FBS)に、1ウェルあたり35000個のHEK293T細胞を播種した。18~22時間インキュベート後、170.5 ngの総DNA/ウェルでPEI溶液[ウェルあたり、50 ngのpCMV-BD-ROR+20 ngのpFR-Lucレポーター、及び0.5 ngのpRL-CMVレポーター+100 ngのCarrier DNA(Clontech社製#630440)]を用いて、遺伝子導入を実施した。遺伝子導入の4~6時間後、細胞を、FBS 1.3%及びDMSO 0.1%(最終濃度)を添加した培地中で、化合物で一晩処理した。一晩(16~20時間)インキュベートした後、培地を除去し、細胞を50 µLのGlo Lysis Buffer(Promega社製)により10~15分溶解し、続いて50 µLのDual Glo試薬(Promega社製)で、室温で10分間インキュベートした。ホタルシフェラーゼの蛍光を、BMG Pherastarプレートリーダーを用いて測定した。各ウェルに、50 µLのStop及びGlo試薬を添加し、室温で10分間インキュベートした。ウミシイタケルシフェラーゼの蛍光を、BMG Pherastarプレートリーダーを用いて測定した。ROR t活性に対する化合物の影響度を算出するため、ホタルの値を、DMSOのみの場合の値と、飽和濃度の参照化合物の値と、に対して正規化し、更にはウミシイタケのシグナルに対して正規化した。最終的なウミシイタケの正規化データを化合物濃度に対しプロットすることによりIC5

30

40

50

0を求め、DMSOの対照と比較して阻害率を算出した。

#### 【1775】

##### 条件B

このアッセイで使用する細胞に、3種類の異なるプラスミドを一時的に同時トランスフェクトした。CMVプロモーター(NH2-Gal4-DBD:pCMV-BD中、RORC-COOH、Stratagene 211342番)制御下でGal4-DNA結合ドメイン(DBD)-ROR<sub>t</sub>融合タンパク質を発現するプラスミドと、Gal4プロモーター(pFR-Luc2xGal4)制御下のホタルルシフェラーゼレポーター及びCMVプロモーター制御下のウミシイタケルシフェラーゼレポーター(pRL-CMV、Promega E2261番)を発現する2種類のレポータープラスミドである。ヒトROR<sub>t</sub>の完全長のコード配列、すなわち、ヒトROR<sub>t</sub>、転写物変異体2、NCBIアクセッション:NM\_001001523.1(配列番号1)のヌクレオチド142-1635を用いた。384ウェルプレートに入れたDMEM培地(10% FBS)に、1ウェルあたり8750個のHEK293T細胞を播種した。18~22時間インキュベート後、42.6ngの総DNA/ウェルでPEI溶液[ウェルあたり、12.5ngのpCMV-BD-ROR、5ngのpFR-Lucレポーター、及び0.125ngのpRL-CMVレポーター25ngのCarrier DNA(Clontech社製#630440)]を用いて、遺伝子導入を実施した。遺伝子導入の4~6時間後、細胞を、FBS1.3%及びDMSO 0.1%(最終濃度)を添加した培地中で、化合物で一晩処理した。一晩(16~20時間)インキュベートした後、培地を除去し、細胞を20

μLのGlo Lysis Buffer(Promega社製)により10~15分溶解し、続いて20μLのDual Glo試薬(Promega社製)で、室温で10分間インキュベートした。ホタルルシフェラーゼの蛍光を、BMG Pherastarプレートリーダーを用いて測定した。各ウェルに、20μLのStop及びGlo試薬を添加し、室温で10分間インキュベートした。ウミシイタケルシフェラーゼの蛍光を、BMG Pherastarプレートリーダーを用いて測定した。ROR<sub>t</sub>活性に対する化合物の影響度を算出するため、ホタルの値を、DMSOのみの場合の値と、飽和濃度の参照化合物の値と、に対して正規化し、更にはウミシイタケのシグナルに対して正規化した。最終的なウミシイタケの正規化データを化合物濃度に対しプロットすることによりIC<sub>50</sub>を求め、DMSOの対照と比較して阻害率を算出した。

10

20

30

#### 【1776】

##### ヒトTh17アッセイ

ヒトTh17アッセイでは、Th17の分化に望ましい条件下、ROR<sub>t</sub>制御化合物がCD4<sup>+</sup>T細胞によるIL-17産生に対して及ぼす影響を試験する。CD4<sup>+</sup>T細胞単離キットIIを使用し、製造元(Miltenyi Biotec社)の使用説明書に従い、健常なドナーの末梢血単核球(PBMC)から全CD4<sup>+</sup>T細胞を単離した。10%のウシ胎児血清、ペニシリン、ストレプトマイシン、グルタミン酸塩、及びβ-メルカプトエタノールを加えたRPMI-1640培地中に細胞を再懸濁し、1ウェルあたり1.5x10<sup>5</sup>/100μLで96ウェルプレートに添加した。DMSOの最終濃度を0.2%として、DMSO中、滴定濃度の50μLの化合物を、各ウェルに添加した。細胞を1時間インキュベートした後、50μLのTh17細胞分化培地を各ウェルに加えた。分化培地中の抗体及びサイトカイン(R&D Systems社製)の最終濃度は以下の通りとした:3x10<sup>6</sup>/mLの抗CD3/CD28ビーズ(ヒトT細胞活性化/増殖キット(Miltenyi Biotec社製)を用いて調製)、10μg/mLの抗IL4、10μg/mLの抗IFN $\gamma$ 、10ng/mLのIL1 $\beta$ 、10ng/mLのIL23、50ng/mLのIL6、3ng/mLのTGF $\beta$ 、及び20U/mLのIL2。細胞を37℃及び5%CO<sub>2</sub>で3日間培養した。上清を回収し、MULTI-SPOT(登録商標)Cytokine Plateを用い、製造元(Meso Scale Discovery社)の使用説明書に従い、培地中に蓄積したIL-17を測定した。Sector Imager 6000を使用してプレートを読み取り、標準曲線からIL

40

50

- 17濃度を推定した。GraphPadによりIC50を求めた。

【1777】

【表2-1】

表1

実施例番号	ThermoFluor (登録商標)アッセイ、 Kd(μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 IC <sub>50</sub> (μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 %阻害@6μM	ヒトTh17 アッセイ、 IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.00060	0.0060	99****	ND
2	0.00016	0.0044	94*****	ND
3	0.00063	0.0090	98****	0.015
4	0.0020	0.027	98*****	ND
5	0.0017	0.12	103*	ND
6	0.0024	0.029	117*	ND
7	0.0021	0.068	103***	ND
8	0.00073	0.013	92*	ND
9	0.0016	0.0091	104***	ND
10	0.0026	0.025	103*	ND
11	0.035	0.19	100*	ND
12	0.074	0.091	92*	ND
13	0.11	0.19	90*	ND
14	0.00014	0.0016	99*****	ND
15	0.00013	0.0054	113****	ND
16	0.00019	0.0048	105****	ND
17	1.3	2.2	67	ND
18	0.24	0.83	102	ND
19	0.0022	0.10	122*	0.014
20	0.095	>3	15*	ND
21	0.00037	0.0036	103*****	ND
22	0.00044	0.0042	100***	ND
23	0.0046	0.028	104**	0.038
24	0.021	0.052	104**	ND
25	0.031	0.12	105	ND
26	0.0039	0.029	108	ND
27	0.0074	0.060	105	ND
28	0.0025	0.023	103**	ND
29	0.0083	0.061	108	ND
30	0.0021	0.027	104**	ND
31	0.0072	0.041	105	ND
32	0.0076	0.053	96**	0.062
33	0.45	1.1	88	ND
34	3.0	>6	6	ND
35	0.034	0.73	102	ND
36	0.0010	0.012	101**	ND
37	0.0020	0.017	97****	ND
38	0.0033	0.012	84****	ND
39	0.010	0.038	85	ND
40	0.00071	0.013	99**	ND
41	0.00028	0.0080	98****	ND
42	0.00042	0.0090	101**	ND
43	0.00021	0.0070	99****	ND

10

20

30

40

【1778】

50

【表 2 - 2】

(表 1 の続き)

実施例番号	ThermoFluor (登録商標)アッセイ、 Kd(μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 IC <sub>50</sub> (μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 %阻害@6μM	ヒトTh17 アッセイ、 IC <sub>50</sub> (μM)
44	0.00033	0.0060	96****	0.0052
45	0.00057	0.0080	88**	ND
46	0.00042	0.0050	92****	0.013
47	0.00037	0.0017	103**	ND
48	0.031	0.061	95**	ND
49	0.026	0.061	96**	ND
50	0.00010	0.0030	89*****	ND
51	0.00025	0.0046	113***	ND
52	0.0035	0.026	103*	ND
53	0.0016	0.0063	99***	0.013
54	0.00069	0.0098	102*****	ND
55	0.00035	0.010	94*****	ND
56	0.0010	0.0087	94*****	ND
57	0.0057	0.035	95*	ND
58	0.0026	0.0097	100*	0.019
59	0.0012	0.019	93*****	ND
60	0.0019	0.038	114*	ND
61	0.0065	0.068	130***	ND
62	0.00078	0.012	120*	0.036
63	0.0010	0.0080	109*	ND
64	0.0032	0.051	119*	ND
65	0.0057	0.018	106*	ND
66	0.037	0.38	89*	ND
67	0.000039	0.056	118*	ND
68	0.00070	0.039	97*	ND
69	0.00029	0.051	100*	ND
70	0.00072	0.023	103*	ND
71	0.00023	0.013	114*	ND
72	0.00029	0.010	67**	ND
73	0.00063	0.011	61**	ND
74	0.00033	0.038	50****	ND
75	0.00088	0.025	62**	ND
76	0.00028	0.0021	103*****	ND
77	0.0012	0.0056	96**	ND
78	0.00059	0.012	93*****	ND
79	0.0020	0.0087	99****	0.058
80	0.0023	0.0060	89**	ND
81	0.0051	0.013	89**	ND
82	0.0041	0.014	87****	ND
83	0.011	0.033	87****	ND
84	0.00070	0.010	87****	ND
85	0.00043	0.0026	103****	0.0093
86	0.00017	0.0056	103****	ND

10

20

30

40

【 1 7 7 9 】



【表 2 - 3】

(表 1 の続き)

実施例番号	ThermoFluor (登録商標)アッセイ、 Kd(μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 IC <sub>50</sub> (μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 %阻害@6μM	ヒトTh17 アッセイ、 IC <sub>50</sub> (μM)
87	0.00014	0.0030	100*****	ND
88	0.015	0.13	88*	ND
89	0.00024	0.0054	98*****	ND
90	0.00051	0.0096	91*****	ND
91	0.00024	0.0037	99***	ND
92	0.039	0.066	87****	0.27
93	0.011	0.030	96**	ND
94	0.00022	0.0060	101	ND
95	0.11	0.38	76**	ND
96	25	>6	-10	ND
97	0.18	0.73	94	ND
98	0.31	0.071	89*	ND
99	0.23	2.6	-21*	ND
100	0.069	0.22	49*	ND
101	0.033	0.099	115*	ND
102	0.12	0.36	85*	ND
103	0.02	0.052	107*	ND
104	0.047	0.22	98*	ND
105	0.0033	0.013	28*	ND
106	0.0099	0.024	115***	ND
107	0.0053	0.019	104*	ND
108	0.017	0.26	92*	ND
109	0.015	0.060	88*	ND
110	0.028	0.17	75***	ND
111	0.031	0.23	95***	ND
112	3.0	>1	44***	ND
113	0.12	0.061	88*	ND
114	0.98	0.41	82***	ND
115	0.032	0.016	89*	ND
116	0.00015	0.0034	106*	ND
117	0.00027	0.0042	102*	ND
118	ND	0.0024	103**	ND
119	1.5	>6	14	ND
120	0.010	0.028	92*****	ND
121	0.043	0.83	106	ND
122	0.027	0.15	104	ND
123	0.0096	0.035	85**	ND
124	0.17	0.77	83	ND
125	0.044	0.23	85	ND
126	0.012	0.084	101	ND
127	0.0037	0.020	94****	ND
128	0.14	0.85	63**	ND
129	0.072	0.81	102	2.3
130	0.0099	0.061	100**	ND

10

20

30

40

【 1 7 8 0 】

【表 2 - 4】  
(表 1 の続き)

実施例番号	ThermoFluor (登録商標)アッセイ、 Kd(μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 IC <sub>50</sub> (μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 %阻害@6μM	ヒトTh17 アッセイ、 IC <sub>50</sub> (μM)
131	0.033	0.14	100**	ND
132	0.00045	0.0081	99**	0.0060
133	0.00020	0.0046	107*****	ND
134	0.00020	0.0013	102*****	ND
135	0.00046	0.011	83*****	ND
136	0.0011	0.0036	89*****	ND
137	0.0020	0.0048	102*	ND
138	0.0037	0.012	101***	ND
139	0.00058	0.0027	122***	ND
140	0.0024	0.015	109*	ND
141	0.0058	0.085	84*	ND
142	0.0023	0.011	87*****	ND
143	0.00037	0.0073	101*****	0.010
144	0.011	0.031	112	ND
145	0.0025	0.013	105**	ND
146	0.015	0.015	106*	ND
147	0.0031	0.018	108*	ND
148	0.00016	0.0020	91****	ND
149	0.00083	0.0060	99**	ND
150	0.0019	0.013	95**	ND
151	0.0016	0.023	92***	ND
152	0.0079	0.037	72*****	ND
153	0.0090	0.049	85*	ND
154	0.00079	0.0045	91****	ND
155	0.00033	0.0042	105*****	ND
156	0.0015	0.020	89*****	ND
157	0.00080	0.013	101*****	ND
158	0.016	0.0034	111*	ND
159	0.041	0.039	73*	ND
160	0.039	0.027	96*	ND
161	0.032	0.0078	81*	0.20
162	0.00048	0.0059	72*****	ND
163	0.00063	0.0033	78*****	ND
164	0.00050	0.0066	78*****	ND
165	0.00045	0.0080	52*****	0.013
166	0.00071	0.00092	88*****	ND
167	0.0086	0.024	83****	ND
168	0.0040	0.018	71*****	ND
169	0.0034	0.041	85*****	ND
170	0.028	>2	5**	ND
171	0.014	0.44	24**	ND
172	0.0038	0.028	100**	ND

10

20

30

40

【 1 7 8 1 】

【表 2 - 5】

(表 1 の続き)

実施例番号	ThermoFluor (登録商標)アッセイ、 Kd(μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 IC <sub>50</sub> (μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 %阻害@6μM	ヒトTh17 アッセイ、 IC <sub>50</sub> (μM)
173	0.012	0.028	36****	ND
174	0.0059	0.038	40****	ND
175	0.23	0.51	88**	ND
176	0.0038	0.018	102****	ND
177	0.0022	0.0072	77*****	ND
178	0.0024	0.030	89****	ND
179	0.015	0.069	52**	ND
180	0.046	0.066	41**	ND
181	0.0070	0.045	101**	ND
182	0.0010	0.019	81*****	ND
183	0.0030	0.0039	70*****	ND
184	0.013	0.052	101**	ND
185	0.0024	0.030	92**	ND
186	0.0077	0.034	96	ND
187	0.018	0.11	104	0.054
188	0.011	>2	34**	ND
189	0.0048	>2	47**	ND
190	0.0012	0.021	104**	ND
191	0.0015	0.022	69****	0.063
192	0.00043	0.0070	96**	ND
193	0.00028	0.0070	93****	ND
194	0.029	0.12	93**	ND
195	0.052	0.30	96	ND
196	0.0054	0.020	101**	ND
197	0.0020	0.021	70****	ND
198	0.016	0.079	69**	ND
199	0.014	0.058	75**	ND
200	0.013	0.078	96**	ND
201	0.20	1.6	82	2.8
202	0.18	0.85	93	ND
203	0.017	0.13	105	0.039
204	0.013	0.053	102**	ND
205	0.0054	0.029	104**	ND
206	0.0070	0.031	100**	ND
207	0.010	0.040	101	ND
208	0.040	0.15	87**	ND
209	0.034	0.076	82**	ND
210	0.024	0.087	77**	ND
211	0.026	0.11	66**	ND
212	0.0074	0.033	81**	ND
213	0.034	0.077	77**	ND
214	0.039	0.084	79**	ND

10

20

30

40

【 1 7 8 2 】

【表 2 - 6】

(表 1 の続き)

実施例番号	ThermoFluor (登録商標)アッセイ、 Kd(μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 IC <sub>50</sub> (μM)	RORγt(FL) レポーター アッセイA又はB、 %阻害@6μM	ヒトTh17 アッセイ、 IC <sub>50</sub> (μM)
215	0.0066	0.056	80**	ND
216	0.00097	0.028	107**	ND
217	0.017	0.013	104***	ND
218	0.0063	0.061	105	ND
219	0.0099	0.030	98****	ND
220	0.43	1.1	90	ND
221	0.0025	0.0093	90*	ND
222	0.00075	0.0062	101*	0.011
223	0.010	0.0023	68*****	ND
224	0.0024	0.00044	95*****	ND
225	0.026	0.093	76**	ND
226	0.012	0.038	71****	ND
227	0.0011	0.0090	92****	0.014
228	0.012	0.029	99	ND
229	0.0031	0.0090	78*	ND

10

20

ND：値は決定されていない。\* 阻害率(%)を3μM化合物濃度で示し、\*\*%阻害を2μM化合物濃度で示し、\*\*\*%阻害を1μM化合物濃度で示し、\*\*\*\*%阻害を0.67μM化合物濃度で示し、\*\*\*\*\*%阻害を0.33μM化合物濃度で示す。化合物濃度0.3μMで\*\*\*\*\*%阻害を示し、\*\*\*\*\*%阻害を0.22μM化合物濃度で示し、\*\*\*\*\*%阻害を0.11μM化合物濃度で示し、\*\*\*\*\*%阻害を0.07μM化合物濃度で示す。

## 【配列表】

[2021528405000001.app](#)

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2019/055043
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D231/14 C07D405/12 A61P29/00 A61K31/415 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/023367 A1 (PHENEX PHARMACEUTICALS AG [DE]) 13 February 2014 (2014-02-13) pages 105-119; examples -----	1-28
A	WO 2012/174362 A1 (RES TRIANGLE INST [US]; FULP ALAN BRADLEY [US] ET AL.) 20 December 2012 (2012-12-20) pages 1-4; tables 1-5 -----	1-28
A,P	WO 2018/123918 A1 (KAKEN PHARMA CO LTD [JP]; MEIJI SEIKA PHARMA CO LTD [JP]) 5 July 2018 (2018-07-05) examples -----	1-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  13 September 2019		Date of mailing of the international search report  30/09/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Lauro, Paola

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/055043

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014023367	A1	13-02-2014	
		AR 091193 A1	21-01-2015
		AU 2013301914 A1	05-02-2015
		BR 112015002738 A2	22-05-2018
		CA 2879478 A1	13-02-2014
		CL 2015000300 A1	10-07-2015
		CN 104603105 A	06-05-2015
		CO 7310529 A2	30-06-2015
		EA 201590092 A1	31-08-2015
		EP 2882710 A1	17-06-2015
		EP 3118189 A1	18-01-2017
		GT 201500024 A	24-08-2017
		HK 1211584 A1	27-05-2016
		IL 236695 A	31-07-2017
		JO 3215 B1	08-03-2018
		JP 6097829 B2	15-03-2017
		JP 2015524449 A	24-08-2015
		KR 20150040354 A	14-04-2015
		MX 364453 B	26-04-2019
		NO 344067 B1	26-08-2019
		NZ 704512 A	30-09-2016
		PE 04632015 A1	23-04-2015
		PH 12015500142 A1	16-03-2015
		SG 11201500955R A	30-03-2015
		TW 201406723 A	16-02-2014
		TW 201527278 A	16-07-2015
		UA 115145 C2	25-09-2017
		US 2015344423 A1	03-12-2015
		UY 34833 A	31-12-2013
		WO 2014023367 A1	13-02-2014
		ZA 201500534 B	26-10-2016
-----			
WO 2012174362	A1	20-12-2012	
		US 2014107157 A1	17-04-2014
		WO 2012174362 A1	20-12-2012
-----			
WO 2018123918	A1	05-07-2018	NONE
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 K 14/705 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
	C 0 7 D 405/12	
	C 0 7 K 14/705	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

- (74)代理人 100104282  
弁理士 鈴木 康仁
- (72)発明者 ゴールドバーグ, スティーブン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, メリーフィールド ロウ 3  
2 1 0
- (72)発明者 マーティン, コナー エル.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, メリーフィールド ロウ 3  
2 1 0
- (72)発明者 フェネマ, エリザベス ジー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, メリーフィールド ロウ 3  
2 1 0
- (72)発明者 クマール, デイヴィッド エー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, メリーフィールド ロウ 3  
2 1 0
- (72)発明者 ニシムラ, レイチェル ティー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, メリーフィールド ロウ 3  
2 1 0
- (72)発明者 ウッズ, クレイグ アール.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1, サン ディエゴ, メリーフィールド ロウ 3

2 1 0

(72)発明者 ウォリン,ロナルド エル.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 ,サン ディエゴ,メリーフィールド ロウ 3  
 2 1 0

(72)発明者 ジョーンズ,ウィリアム エム.  
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 4 7 7 ,スプリング ハウス,マッキーニ ロード 1  
 4 0 0

(72)発明者 フーリエ,アンヌ エム.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 ,サン ディエゴ,メリーフィールド ロウ 3  
 2 1 0

(72)発明者 シュー,シャオファ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 ,サン ディエゴ,メリーフィールド ロウ 3  
 2 1 0

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC22 CC78 DD10 DD22 EE01  
 4C084 AA19 ZB082 ZB111 ZB112 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 GA02 GA07 GA13 GA16 MA02 MA05  
 NA14 ZA02 ZA12 ZA59 ZA66 ZA89 ZA96 ZB11 ZB15 ZC21  
 ZC75  
 4H045 DA50