明　細　書

発明の名称 ： シクロアルカン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用な、殊に鎮痛作用を有する、新規シクロアルカン誘導体、その薬理上許容される塩、またはそれらの水和物に関する。さらに本発明は、本発明の新規シクロアルカン誘導体を投与することによって、痛みを治療及び／又は予防する方法に関するものでもある。また本発明は、ナトリウムチャネルが介在する疾病の治療及び／又は発症を予防する該化合物、その薬理上許容される塩、またはそれらの水和物に関するものである。そして本発は、本発明の新規シクロアルカン誘導体を投与することによって、ナトリウムチャネルが介在する疾病を治療及び／又は予防する方法に関するものでもある。

背景技術

[0002] 病的な疼痛としては、炎症性疼痛及び侵害受容性疼痛等の急性痛、難治性の慢性痛である神経因性疼痛、筋原性疼痛や線維筋痛症、さらに心因性要因が考えられる幻肢痛等、多種多様な疼痛が知られている。疼痛は多くの場合、患者の生活の質（Quality of Life）を著しく損なうことから疼痛による社会的損失は計り知れない。

現在、疼痛の治療薬として非ステロイド性鎮痛薬、非麻薬性鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬、抗癲癇薬及び抗鬱薬等が用いられている。炎症性疼痛や侵害受容性疼痛は多くの場合、治療法が確立されているが、非ステロイド性抗炎症薬が無効で、かつ麻薬性鎮痛薬に抵抗性を示す神経因性疼痛等の慢性痛においては有効な治療薬は限られている。

現在、神経因性疼痛の治療薬として、プレガバリン等があるが、プレガバリンは、有痛性の糖尿病性神経障害における患者の自己評価による治療有効率は約50％（非特許文献１）と報告されており、治療満足度が必ずしも満たされているとはいえない。

[0003] 電位依存性ナトリウムチャネル（voltage-gated sodium channels, Navs）は、４つのドメインを有するαサブユニットと補助的に働くβサブユニットから構成されているイオンチャネルで、これまでに少なくとも９つのサブタイプが報告されており、それぞれ異なる発現分布や生理的作用を持つことで生体機能を調節している。

ナトリウムチャネルは神経活動の本体であり、その阻害剤として局所麻酔薬のリドカインや不整脈薬のメキシレチン、癲癇薬のカルマゼピン等の薬剤が知られている。しかしながら、これらの薬剤ではNavサブタイプ選択性が低く、表１に示したようにサブタイプの異なるナトリウムチャネルが筋肉や心筋細胞、中枢神経系に発現していることから全身投与による副作用が問題となっている。

[0004] [表1]

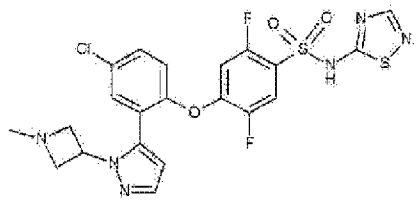
サブタイプ	主な発現部位
Nav1.1	中枢神経系
Nav1.2	中枢神経系
Nav1.3	中枢神経系
Nav1.4	骨格筋
Nav1.5	心筋細胞
Nav1.6	知覚、運動神経系
Nav1.7	知覚神経系
Nav1.8	知覚神経系
Nav1.9	知覚神経系

[0005] 一方、Nav1.7欠損はヒトにおいて無痛症を引き起こすことが知られており（非特許文献２）、同様の傾向がＫＯマウスでも観察されることから（非特許文献３）、Nav1.7選択的阻害剤は各種疼痛治療薬の有望な標的と考えられる。

[0006] 後記特許文献１はNav1.7モジュレーターに関するものであり、例えば下記（Ａ）式で表される化合物の具体的な記載がある（実施例８１１）。該特許文献に含まれる化合物は２個の芳香環が酸素原子を介して結合し、さらに一

方の芳香環（フェニル基）にＮ－置換スルホンアミドが結合しているのが特徴である。本発明化合物とはシクロアルカンと芳香環が酸素原子を介して結合している点において相違する。該特許文献１には本発明化合物の構造を示唆する記載は一切ない。

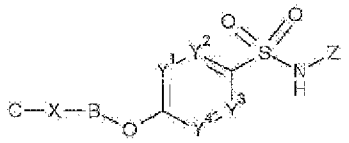
[0007] [化1]



(A)

[0008] すなわち、該特許文献１に開示された化合物は、特許請求の範囲において下記の式（Ｂ）で表される構造に包含されるものとして記載されている。この構造中のＢ部分は、「フェニル又はＨｅｔ^{2}と定義され、Ｈｅｔ^{2}は、（ａ）１～４の窒素原子、（ｂ）１の酸素又は１のイオウ原子、又は（ｃ）１の酸素原子又は１のイオウ原子と１又は２の窒素原子のいずれかを含んでなる、５若しくは６員の芳香族複素環式基」との定義を有する。したがって、Ｂ部分は芳香族置換基であって、この部分が飽和の置換基であることの記載は一切なく、したがってシクロアルカンとなる旨の記載は一切ない。

[0009] [化2]

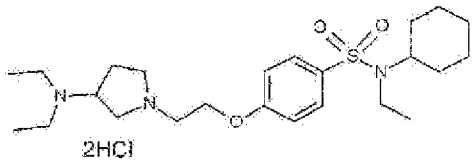


(B)

[0010] 後記特許文献２はＮ型カルシウムチャネル阻害薬に関するものであり、例えば下記（C）式で表される化合物の具体的な記載がある（実施例５（１１））。該特許文献に含まれる化合物は、芳香環と飽和ヘテロ環がポリメチレン（オキシ）鎖を介して結合する構造を有している。芳香環（フェニル基）にはＮ－置換スルホンアミドが結合し、さらにこのスルホンアミドの窒素原子には２個の置換基が導入されている。すなわち、スルホンアミドの窒素原子が２置換となっているのが特徴である。本発明化合物とは、飽和環が複素環ではない点、シクロアルカンと芳香環が酸素原子を介して結合し、ポリメチ

レン鎖の介在のない点、及びスルホンアミド部位の窒素原子がモノ置換である点において相違する。該特許文献２においても本発明化合物を示唆する記載は一切ない。

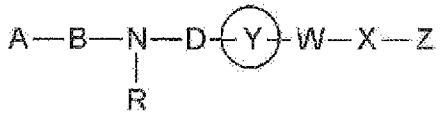
[0011] [化3]



(C)

[0012] 特許文献２における特許請求の範囲において記載された下記の式（Ｄ）で表される構造には本発明化合物は包含されることがないだけでなく、本発明化合物の構造がこの構造に係る記載から示唆されることもない。

[0013] [化4]



(D)

先行技術文献

特許文献

[0014] 特許文献1：WO2010/079443号パンフレット

特許文献2：WO2006/038594号パンフレット

非特許文献

[0015] 非特許文献1：Drugs 64(24):2813-2820, 2004.

非特許文献2：Cox, J. J. et al. Nature, 2006, 444(7121), 894-898.

非特許文献3：Nassar, M. A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci., 2004, 101(34), 12706-12711.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0016] 本発明は、従来の神経因性疼痛の治療薬の満足度が低いこと、さらに従来においてナトリウムチャネル阻害活性はその活性及び選択性が低いこと等に

対し、高い疼痛抑制活性を有し、さらには全身投与に際しての副作用の発現の改善を志向した、選択性の高いナトリウムチャネル阻害薬を提供しようとするものである。

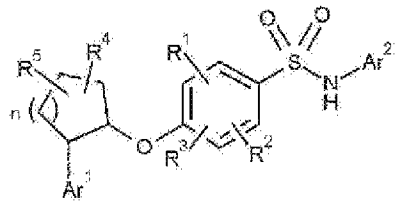
課題を解決するための手段

[0017] 本発明者らは鋭意検討を行った結果、フェニル基にＮ－芳香族基置換スルホンアミド基が結合し、そのスルホンアミド基のパラ位に、芳香族基を置換基として有する環状アルキル基が、酸素原子を介して結合した構造である下記の式（Ｉ）で表される化合物、またはその塩、あるいはそれらの水和物が、優れた疼痛抑制作用及び選択性の高いナトリウムチャネル阻害作用を示すことを見出して本発明を完成した。

[0018] すなわち本発明は、

（１） 式（Ｉ）で表される化合物、その薬理上許容される塩、またはそれらの水和物：

[0019] [化5]



(I)

[0020] [式中、

Ａｒ[1]及びＡｒ[2]は、各々独立に、ヘテロアリール基またはアリール基を示し、

Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＲ[3]は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、またはシアノ基を示し、

Ｒ[4]及びＲ[5]は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、水酸基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロア

ルキル基、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ基を示し、

ｎは、１から３の整数を示すが、

ここで、ヘテロアリール基及びアリール基は、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、水酸基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、カルボキシ基、シアノ基、アミノ基、Ｃ１－Ｃ３アルキルアミノ基及びジＣ１－Ｃ３アルキルアミノ基から独立に選択される基１または２を有していてもよく、２の場合は同一でも異なっていてもよい。］

に関するものである。さらに本願発明は、以下の各々にも関するものである。

（２）　式（Ｉ）において、

Ａｒ[1]及びＡｒ[2]が、各々独立に、ヘテロアリール基であり、

Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＲ[3]が、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、またはＣ３－Ｃ７シクロアルキル基であり、

Ｒ[4]及びＲ[5]が、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、またはハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、

ヘテロアリール基の置換基が、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、水酸基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、アミノ基、Ｃ１－Ｃ３アルキルアミノ基及びジＣ１－Ｃ３アルキルアミノ基からなる群の基から選択される１または２の基である（１）に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

（３）　ヘテロアリール基が、５員環または６員環の含窒素芳香族複素環基である（１）または（２）に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

（４）　Ａｒ[1]が、置換基を有していてもよいピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、またはイミダゾリル基である（１）から（３）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

（５）　Ａｒ[1]が、塩素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基、トリフルオ

ロメチル基、アミノ基、メチルアミノ基及びジメチルアミノ基からなる群の基から選択される１または２の基を置換基として有していてもよいピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、またはイミダゾリル基である（１）から（４）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

（６）　Ａｒ^{2}が、置換基を有していてもよいチアジアゾリル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、またはイソチアゾリル基である（１）から（５）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

（７）　Ａｒ^{2}が、塩素原子、フッ素原子、またはメチル基を置換基として有していてもよいチアジアゾリル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、またはイソチアゾリル基である（１）から（６）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

（８）　Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立に、水素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、またはシアノ基である（１）から（７）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

（９）　Ｒ^{4}及びＲ^{5}が、各々独立に、水素原子、フルオロ基、またはメチル基である（１）から（８）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

（１０）　式（Ｉ）で表される化合物が、

２，５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド；

３－クロロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル

）ベンゼンスルホンアミド；

２，５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－２，３－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，３－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－５，５－ジフルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２，５－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘプチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－３－メチル－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－３－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，６－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－５，５－ジフルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２，５－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－２，３－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－５，５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－

４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－４,４－ジフルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－５,５－ジフルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－５－メチル－４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－５,５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－５－メチル－４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－５,５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；または

２，６－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼ

ンスルホンアミド；

である（１）に記載の化合物、その薬理上許容される塩、またはそれらの水和物。

（１１）　式（Ｉ）で表される化合物が、

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２, ５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－２, ３－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－５, ５－ジフルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２, ５－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，６－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ, ２Ｒ）－５, ５－ジフルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２, ５－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ, ２Ｒ）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－２, ３－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－５，５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－５－メチル－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－５，５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－５－メチル－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；または

２，６－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

である（１）に記載の化合物、その薬理上許容される塩、またはそれらの水和物。

（１２）　式（Ｉ）で表される化合物が、

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾ

ールー５ーイル）シクロペンチル］オキシ｝ーＮー（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

４ー｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）ー２ー（１ーエチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロペンチル］オキシ｝ー２，３ージフルオローＮー（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

５ークロロー２ーフルオロー４ー｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）ー２ー（１ーメチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝ーＮー（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

２，６ージフルオロー４ー｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）ー２ー（１Ｈーピラゾールー４ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝ーＮー（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

４ー｛［（１Ｓ，２Ｒ）ー２ー（１ーエチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロペンチル］オキシ｝ー２，３ージフルオローＮー（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

５ークロロー２ーフルオロー４ー｛［（１Ｓ，２Ｒ）ー２ー（１ーメチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝ーＮー（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

２ーフルオロー４ー｛［（１Ｓ，２Ｒ）ー２ー（１ーメチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロペンチル］オキシ｝ーＮー（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

４ー｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）ー５，５ージフルオロー２ー（１Ｈーピラゾールー４ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝ー２ーフルオロー５ーメチルーＮー（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

４ー｛［（１Ｓ，２Ｒ）ー５，５ージフルオロー２ー（１Ｈーピラゾールー４ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝ー２ーフルオロー５ーメチルーＮー（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；または

２，６ージフルオロー４ー｛［（１Ｓ，２Ｒ）ー２ー（１Ｈーピラゾールー４ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝ーＮー（ピリミジンー４ーイル）ベンゼ

ンスルホンアミド；

である（１）に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

（１３）　（１）から（１２）のいずれかに記載の化合物、その薬理上許容される塩、またはそれらの水和物と、薬学的に許容し得る担体とを含有する医薬組成物。

（１４）　痛みを治療及び／又は予防するための（１３）に記載の医薬組成物。

（１５）　急性痛；慢性痛；軟組織または末梢損傷から生ずる痛み；帯状疱疹後神経痛；中枢神経性疼痛；神経障害性疼痛；片頭痛；変形性関節症または関節リウマチに関連する痛み；挫傷；捻挫または外傷に関連する痛み；脊椎痛；脊髄または脳幹損傷による痛み；腰部痛；坐骨神経痛；歯痛；筋・筋膜性疼痛症候群；会陰切開痛；痛風痛；心臓痛；筋肉痛；眼痛；炎症性疼痛；口顔痛；腹痛；月経困難症；陣痛または子宮内膜症に関連する痛み；体因性痛；神経または根性損傷に関連する痛み；切断；疼痛性チック；神経腫または血管炎に関連する痛み；糖尿病性神経障害から生ずる痛みまたは糖尿病性末梢神経障害性疼痛；化学療法誘導神経障害から生ずる痛み；非定型顔面痛；神経障害性腰部痛；三叉神経痛；後頭神経痛；髄節または肋間神経痛；HIV関連神経痛；AIDS関連神経痛；痛覚過敏；熱傷痛；特発性痛；化学療法による痛み；後頭神経痛；心因性疼痛；胆石に関連する痛み；癌に関連する神経因性または非神経因性疼痛；幻肢痛；機能性腹痛；頭痛；急性または慢性緊張性頭痛；洞頭痛；群発頭痛；側頭下顎骨痛；上顎洞痛；強直性脊椎関節炎から生ずる痛み；術後痛；瘢痕痛；慢性非神経因性疼痛；線維筋痛症；筋萎縮性側索硬化症；てんかん（特に、部分てんかん、成人てんかん部分発作、てんかん患者における部分発作）；及び、全般性不安障害及び下肢静止不能症候群；からなる群から選択される疾患または症状を治療及び／又は予防するための（１３）に記載の医薬組成物。

（１６）　糖尿病性神経障害から生ずる痛みを治療及び／又は予防するための（１３）に記載の医薬組成物。

（１７）　ナトリウムチャネルが介在する疾病の治療及び／又は予防のための（１３）に記載の医薬組成物。

（１８）　医薬組成物を製造するための、前記（１）から（１２）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩の使用。

（１９）　痛みを治療及び／又は予防するための医薬組成物である（１８）に記載の使用。

（２０）　糖尿病性神経障害から生ずる痛みを治療及び／又は予防するための医薬組成物である（１８）に記載の使用。

（２１）　ナトリウムチャネルが介在する疾病の治療及び／又は予防するための医薬組成物である（１８）に記載の使用。

（２２）　（１）から（１２）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩の有効量を含有する痛みを治療及び／又は予防するための哺乳動物投与用の製剤。

（２３）　痛みが糖尿病性神経障害から生ずる痛みである（２２）に記載の製剤。

（２４）　哺乳動物がヒトである（２３）に記載の製剤。

（２５）　（１）から（１２）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩の有効量を含有するナトリウムチャネル阻害剤。

（２６）　哺乳動物投与用である（２５）に記載のナトリウムチャネル阻害剤。

（２７）　哺乳動物がヒトである（２６）に記載のナトリウムチャネル阻害剤。

（２８）　（１）から（１２）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする痛みの治療及び／又は予防する方法。

（２９）　（１）から（１２）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする下記の群から選択される疾患または症状の治療及び／又は予防する方法；

急性痛；慢性痛；軟組織または末梢損傷から生ずる痛み；帯状疱疹後神経痛；中枢神経性疼痛；神経障害性疼痛；片頭痛；変形性関節症または関節リウマチに関連する痛み；挫傷；捻挫または外傷に関連する痛み；脊椎痛；脊髄または脳幹損傷による痛み；腰部痛；坐骨神経痛；歯痛；筋・筋膜性疼痛症候群；会陰切開痛；痛風痛；心臓痛；筋肉痛；眼痛；炎症性疼痛；口顔痛；腹痛；月経困難症；陣痛または子宮内膜症に関連する痛み；体因性痛；神経または根性損傷に関連する痛み；切断；疼痛性チック；神経腫または血管炎に関連する痛み；糖尿病性神経障害から生ずる痛みまたは糖尿病性末梢神経障害性疼痛；化学療法誘導神経障害から生ずる痛み；非定型顔面痛；神経障害性腰部痛；三叉神経痛；後頭神経痛；髄節または肋間神経痛；HIV関連神経痛；AIDS関連神経痛；痛覚過敏；熱傷痛；特発性痛；化学療法による痛み；後頭神経痛；心因性疼痛；胆石に関連する痛み；癌に関連する神経因性または非神経因性疼痛；幻肢痛；機能性腹痛；頭痛；急性または慢性緊張性頭痛；洞頭痛；群発頭痛；側頭下顎骨痛；上顎洞痛；強直性脊椎関節炎から生ずる痛み；術後痛；瘢痕痛；慢性非神経因性疼痛；線維筋痛症；筋萎縮性側索硬化症；てんかん（特に、部分てんかん、成人てんかん部分発作、てんかん患者における部分発作）；及び、全般性不安障害及び下肢静止不能症候群；

（３０）　（１）から（１２）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする糖尿病性神経障害から生ずる痛みを治療及び／又は予防する方法。

（３１）　（１）から（１２）のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とするナトリウムチャネルが介在する疾病を治療及び／又は予防する方法。

発明の効果

[0021] 本発明の式（Ｉ）で表される化合物、その薬理上許容される塩、またはそれらの水和物は、優れた電位依存性ナトリウムチャネル１．７（Nav1.7）阻害活性及び優れたサブタイプ選択性を有しており、温血動物（好ましくは哺乳動物であり、ヒトを含む）における優れた疼痛緩和作用を有するほか、優

れたナトリウムチャネル阻害活性を示す。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]4-{[(1R,2S)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの遊離体の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図2]4-{[(1S,2R)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの遊離体の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図3]5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの遊離体の無色結晶１の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図4]5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの遊離体の無色結晶２の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図5]2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの遊離体の粉末Ｘ線回折を示す図である。

発明を実施するための形態

[0023] 以下に本願発明について詳細に説明する。

本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子をいう。

[0024] 本明細書において、「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」とは、炭素数１から６個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基をいい、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、２－メチルブチル基、ネオペンチル基、１－エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、４－メチルペンチル基、３－メチルペンチル基、２－メチルペンチル基、１－メチルペンチル基、３,３－ジメチルブチル基、２,２－ジメチルブチル基

、１，１－ジメチルブチル基、１，２－ジメチルブチル基、１，３－ジメチルブチル基、２，３－ジメチルブチル基及び２－エチルブチル基等がある。

[0025] 本明細書において、「Ｃ１－Ｃ３アルキル基」は、炭素数１から３個の直鎖状または分枝鎖状アルキル基をいい、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基及びイソプロピル基等がある。

[0026] 本明細書において、「ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基」とは、前記「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」に前記「ハロゲン原子」が置換した基をいう。ハロゲン原子の置換数は特に限定されずモノ置換からパー置換まであってよい。また、置換の位置も特に限定はないが、モノ置換の場合にはアルキル基の末端の炭素原子に置換することがより好ましい。例えば、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、フルオロメチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基、２，２，２－トリクロロエチル基、２－ブロモエチル基、２－クロロエチル基、２－フルオロエチル基、２－ヨードエチル基、３－クロロプロピル基、４－フルオロブチル基及び６－ヨードヘキシル基等がある。

[0027] 本明細書において、「ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基」とは、前記「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」にヒドロキシ基が置換した基をいう。ヒドロキシ基の置換位置は限定されないが、アルキル基の末端の炭素原子に置換したものがより好ましい。例えば、ヒドロキシメチル基、２－ヒドロキシエチル基、３－ヒドロキシプロピル基、４－ヒドロキシブチル基、５－ヒドロキシペンチル基、６－ヒドロキシヘキシル基、１－ヒドロキシエチル基、１－ヒドロキシプロピル基及び２－ヒドロキシプロピル基等がある。

[0028] 本明細書において、「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」とは、前記「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」の末端に酸素原子が結合して形成される基をいい、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ｓｅｃ－ブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、２－メチルブトキシ基、ネオペントキシ基、ヘキシルオキシ基、４－メチルペントキシ基、３－メチルペントキシ基及び２－メチ

ルペントキシ基等がある。

[0029] 本明細書において、「Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル基」とは、前記「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」に前記「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」が置換した基をいう。アルコキシ基の置換位置は限定されないが、アルキル基の末端の炭素原子に置換したものがより好ましい。例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、ブトキシメチル基、３－メトキシプロピル基、３－エトキシプロピル基、４－メトキシブチル基、５－メトキシペンチル基及び６－メトキシヘキシル基等がある。

[0030] 本明細書において、「Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基」とは、炭素数３から７個の飽和環状炭化水素基をいい、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基がある。

[0031] 本明細書において、「Ｃ１－Ｃ３アルキルアミノ基」とは、前記「Ｃ１－Ｃ３アルキル基」１個が窒素原子に結合したアミノ基をいう。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基及びイソプロピルアミノ基等がある。

[0032] 本明細書において、「ジＣ１－Ｃ３アルキルアミノ基」とは、前記「Ｃ１－Ｃ３アルキル基」２個が窒素原子に結合したアミノ基をいう。２個のアルキル基は同一でも異なっていてもよい。例えば、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、イソプロピルメチルアミノ基、エチルイソプロピルアミノ基及びジイソプロピルアミノ基等がある。

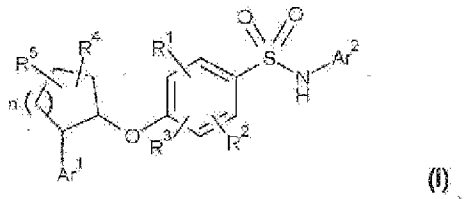
[0033] 本明細書において、「アリール基」とは、芳香族炭化水素基をいい、例えば、フェニル基及びナフチル基等があり、いずれの位置で結合していてもよい。

[0034] 本明細書において、「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から独立に選択される複素原子を１から４個含有する５員もしくは６員環の芳香族複素環基をいう。例えば、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、ピラゾリル基

、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、イソキサゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、チオフェニル基及びフラニル基等があり、いずれの位置で結合していてもよい（なお上記の各基名は、置換基を総括的に示す名称として使用したものであり、結合部位が特定されることはない。）。

[0035] 本願発明化合物は式（Ｉ）によって表される構造を有する。すなわち、フェニル基にＮ－モノ芳香族基置換スルホンアミド基が結合し（このスルホンアミド基の窒素原子上の芳香族基をＡｒ^{2}と称する。）、そのスルホンアミド基が結合した位置のパラ位にはシクロアルキル基が酸素原子を介して結合し、さらにそのシクロアルキル基が酸素原子に結合する部位の炭素原子に隣接した炭素原子には芳香族基（Ａｒ^{1}と称する。）が結合している。

[0036] [化6]



(I)

[0037] 式（Ｉ）の化合物において、Ａｒ^{1}とＡｒ^{2}の２個の芳香族基はアリール基（芳香族炭化水素基）であっても、ヘテロアリール基（芳香族複素環基）であってもいずれでもよい。これらの芳香族基はさらに置換基を有していてもよい。また、スルホンアミドが結合したフェニル基も１から３の置換基を有していてもよい。さらに、スルホンアミドが結合したフェニル基に酸素原子を介して結合しているシクロアルキル基は、５員環から７員環までの大きさのものであればよく、この環上には１または２の置換基を有していてもよく、２個の場合は同一でも異なっていてもよい。

[0038] 芳香族基のＡｒ^{1}は、アリール基であってもよいが、ヘテロアリール基であることがより好ましい。ヘテロアリール基としては、単環性の５または６員環であって、複素原子１から４を含むものでよく、複素原子としては窒素原子がよい。

５員環のヘテロアリール基としては先に挙げたものから選択すればよいが、好ましくは窒素原子のみを複素原子として含むものである。好ましくはピラゾリル基またはイミダゾリル基を挙げることができ、さらに好ましくはピラゾリル基である。

これらの５員環ヘテロアリール基の環状アルキル基への結合部位は特に限定されないが、ピラゾリル基またはイミダゾリル基の場合、ピラゾールー１ーイル、ピラゾールー３ーイル、ピラゾールー４ーイル、イミダゾールー１ーイル、イミダゾールー４ーイル等を挙げることができる。これらのうちではピラゾールー３ーイル、ピラゾールー４ーイル、イミダゾールー４ーイル等が好ましい。

６員環のヘテロアリール基としては、５員環と同じく窒素原子のみを複素原子として含むものがよい。ピリジル基、ピリダジニル基がよく、結合部位は限定されないが、ピリジンー４ーイル、ピリジンー３ーイル、ピリダジン－４ーイルが好ましい。

[0039] Ａｒ[1]は置換基を有していてもよく、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、水酸基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、アミノ基、Ｃ１－Ｃ３アルキルアミノ基及びジＣ１－Ｃ３アルキルアミノ基からなる群からから独立に選択される１または２の基を有していてもよい。これらのうちでは、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、アミノ基、Ｃ１－Ｃ３アルキルアミノ基、ジＣ１－Ｃ３アルキルアミノ基がより好ましい。このような置換基としては、塩素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、メチルアミノ基及びジメチルアミノ基を挙げることができる。Ａｒ[1]の置換基としてはアミノ基、アルキル基がよく、アルキル基としては、メチル基、エチル基が好ましい。アルキル基は窒素原子、炭素原子いずれに置換していてよい。

[0040] Ａｒ[1]としては、フェニル基、１Ｈ－ピラゾールー４ーイル基、１－メチルー１Ｈ－ピラゾールー５ーイル基、１－エチルー１Ｈ－ピラゾールー５ーイ

ル基、３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル基、１Ｈ－イミダゾール－１－イル基、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル基、ピリジン－３－イル基、２－アミノピリジン－３－イル基、２－メチルピリジン－３－イル基、２－ピリダジン－４－イル等を挙げることができる。これらのうちで好ましくは、フェニル基、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル基、１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル基、１Ｈ－ピラゾール－４－イル基、３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル基である。

[0041] 芳香族基のＡｒ^{2}もより好ましくはヘテロアリール基である。ヘテロアリール基としては複素原子２以上を含む５または６員環のものであればよい。５員環のヘテロアリール基としては、イミダゾリル基、トリアゾリル基、イソキサゾリル基、オキサゾリル基、イソチアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基を挙げることができる。６員環のヘテロアリール基としては、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基を挙げることができる。これらのうちでは、チアジアゾリル基、チアゾリル基、ピリミジニル基がより好ましい。

[0042] Ａｒ^{2}は置換基を有していてもよく、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、水酸基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、アミノ基、Ｃ１－Ｃ３アルキルアミノ基及びジＣ１－Ｃ３アルキルアミノ基からなる群からから独立に選択される１または２の基を有していてもよい。これらのうちでは、ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルキル基が好ましい。このような基としては、塩素原子、フッ素原子、またはメチル基である。

[0043] Ａｒ^{2}としては、例えば、１，２，４－チアジアゾール－５－イル基、１，３－チアゾール－４－イル基、ピリミジン－４－イル基、６－フルオロピリミジン－４－イル基、２－フルオロピリミジン－４－イルを挙げることができ、これらのうちではピリミジン－４－イル基がより好ましい。

[0044] ベンゼンスルホンアミドを構成するフェニル基は１から３の置換基を有していてもよい。このような置換基としてはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキ

ル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、またはシアノ基を挙げることができる。これらのうちでは、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基が好ましい。より好ましくは塩素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基及びシアノ基から選ばれる１から３の基であって、複数個の場合には同一でも異なっていてもいずれでもよい。

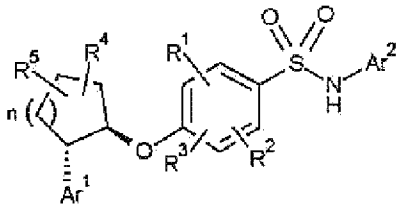
[0045] ベンゼンスルホンアミドを構成する置換されていてもよいフェニル基としては、３－メチルフェニル基、３－クロロフェニル基、３－フルオロフェニル基、２，３－ジフルオロフェニル基、２，５－ジフルオロフェニル基、２，６－ジフルオロフェニル基、２－クロロ－５－フルオロフェニル基、５－クロロ－２－フルオロフェニル基、３－トリフルオロメチルフェニル基、２－フルオロ－３－メチルフェニル基、２－フルオロ－５－メチルフェニル基、５－エチル－２－フルオロフェニル基、３－シアノフェニル基、５－シアノ－２－フルオロフェニル基等を挙げることができる。これらのうちで好ましくは、２－フルオロフェニル基、２，５－ジフルオロフェニル基、５－クロロ－２－フルオロフェニル基、２－フルオロ－３－メチルフェニル基である（ここでは、スルホンアミド基の結合する位置を１とするときの位置番号で示した。）。

[0046] シクロアルキル基部分は、５員環から７員環の環状アルキルでよいが、好ましくは５員環または６員環のものである。

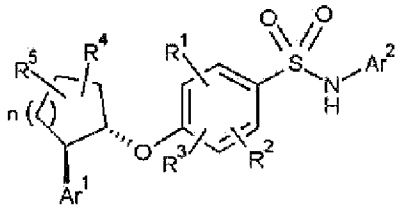
このシクロアルキル基にはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、水酸基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる１または２のの基を置換基として有していてもよい。これらのうちで好ましくは、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、またはハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基である。さらに好ましくは、フッ素原子またはメチル基である。

[0047] 本願発明の化合物においてシクロアルキル基上の芳香族基Ａｒ[1]とスルホンアミド基を有するフェニルオキシ基部分は隣接した炭素原子上に置換しており、次の４つのジアステレオマー関係の異性体が存在するが、いずれのものも本願発明に包含される。これらのうちでより好ましい配置のものは(1b)である。

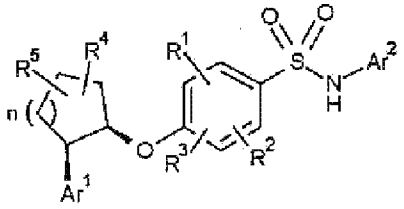
[0048] [化7]



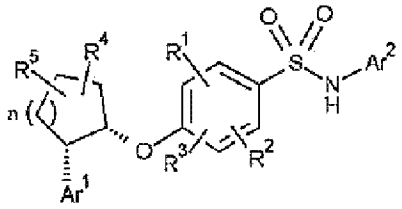
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

[0049] 本発明の式（Ｉ）で表される化合物は、所望により医薬的に許容される塩とすることができる。医薬的に許容される塩とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の式（Ｉ）で表される化合物は、塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより塩にすることができる。

[0050] 塩基性置換基及び塩基性ヘテロアリール基に基づく塩としては、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩及びヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；塩酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩及びリン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩及びエタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩及びｐ－トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩及びマレ

イン酸塩等の有機酸塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩及びアスパラギン酸塩等のアミノ酸塩等がある。これらのうちで好ましくは、無機酸塩またはアリールスルホン酸塩であり、より好ましくは、塩酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、またはｐ－トルエンスルホン酸塩である。

[0051] 酸性置換基に基づく塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩及びリチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ｔ－オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等の有機塩等のアミン塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩及びアスパラギン酸塩等のアミノ酸塩等がある。

[0052] 式（Ｉ）で表される化合物は、大気中に放置したり、または再晶析を行ったりすることにより、水分を吸収して吸着水が付き、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

式（Ｉ）で表される化合物またはその塩は、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0053] 式（Ｉ）で表される化合物は、その分子内に不斉炭素原子を有するので、光学異性体が存在する。これらの異性体、およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、すなわち式（Ｉ）で表されている。したがって、式（Ｉ）で表される化合物は単一の光学異性体および光学異性体の任意の割合の混合物も全て本発明の範囲に包含される。

[0054] 上記のような光学異性体は、光学活性な原料化合物を用いるか、または不

斉合成もしくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成することで得ることができる。この他、合成した本発明に係る化合物を通常の光学分割法または光学活性担体を利用した分離法等を用いて単離することにより得ることができる。

[0055] 本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の１以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－125（^{125}Ｉ）または炭素－14（^{14}Ｃ）等を挙げることができる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－125（^{125}Ｉ）または炭素－14（^{14}Ｃ）のような放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

[0056] 本発明の式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理上許容される塩は、優れた電位依存性ナトリウムチャネル１．７（Nav1.7）阻害活性及び優れたサブタイプ選択性（を有しており、温血動物（好ましくは哺乳動物であり、ヒトを含む）における優れた疼痛緩和作用を有するほか、優れたナトリウムチャネル阻害活性を示す。

したがって、次の疾患または症状に対して優れた治療効果及び／又は予防効果を有する：糖尿病性神経障害から生ずる痛み；急性痛；慢性痛；軟組織または末梢損傷から生ずる痛み；帯状疱疹後神経痛；中枢神経性疼痛；神経障害性疼痛；片頭痛；変形性関節症または関節リウマチに関連する痛み；挫傷；捻挫または外傷に関連する痛み；脊椎痛；脊髄または脳幹損傷による痛み；腰部痛；坐骨神経痛；歯痛；筋・筋膜性疼痛症候群；会陰切開痛；痛風痛；心臓痛；筋肉痛；眼痛；炎症性疼痛；口顔痛；腹痛；月経困難症；陣痛または子宮内膜症に関連する痛み；体因性痛；神経または根性損傷に関連する痛み；切断；疼痛性チック；神経腫または血管炎に関連する痛み；糖尿病性神経障害から生ずる痛みまたは糖尿病性末梢神経障害性疼痛；化学療法誘

導神経障害から生ずる痛み；非定型顔面痛；神経障害性腰部痛；三叉神経痛；後頭神経痛；髄節または肋間神経痛；HIV関連神経痛；AIDS関連神経痛；痛覚過敏；熱傷痛；特発性痛；化学療法による痛み；後頭神経痛；心因性疼痛；胆石に関連する痛み；癌に関連する神経因性または非神経因性疼痛；幻肢痛；機能性腹痛；頭痛；急性または慢性緊張性頭痛；洞頭痛；群発頭痛；側頭下顎骨痛；上顎洞痛；強直性脊椎関節炎から生ずる痛み；術後痛；瘢痕痛；慢性非神経因性疼痛及び線維筋痛症等。

さらに本発明化合物は、排尿障害、多発性硬化症、間質性膀胱炎、膀胱痛症候群、過敏性大腸症候群、排尿障害多発性硬化症、不整脈、ミオトニア、麻痺、脳梗塞等に対しても優れた治療効果及び／又は予防効果を期待することができる。

[0057] 本発明の化合物またはその薬理上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤（液剤）等による経口投与、あるいは注射剤（静脈内、筋肉内、皮下、または腹腔内投与）、点滴剤、坐剤（直腸投与）等による非経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、主薬に対して賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を適宜選択・添加して通常実施される方法に従って製剤化することができる。

[0058] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース及びケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム及びポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン及び乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター及び水素添加

油等の崩壊抑制剤；第四級アンモニウム塩類及びラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン及びデンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト及びコロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末及びポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠及びフィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

[0059] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン及びタルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン及びエタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

[0060] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン及び半合成グリセリド等を挙げることができる。

[0061] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤、または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤、または懸濁剤は、殺菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤、または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに充分な量の食塩、グルコース、またはグリセリンを製剤中に含んでいてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤及び無痛化剤等を含んでいてもよい。

[0062] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤及び甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。

[0063] 上記製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜

選択されるが、通常、全組成物中０．５から７０重量％、好ましくは１から３０重量％含む。

その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、１日あたり、上限として２０００ｍｇ（好ましくは１００ｍｇ）であり、下限として０．１ｍｇ（好ましくは１ｍｇ、さらに好ましくは１０ｍｇ）を成人に対して、１日当り１から６回症状に応じて投与することが望ましい。

[0064] 本発明の式（Ｉ）で表される化合物は、以下に記載するＡ法からＣ法に従って製造することができ、式（Ｖ）で表される化合物については、Ｄ法からＨ法に従って製造することができる。

[0065] 下記Ａ法からＫ法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、反応に関与する化合物をある程度以上溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。また，溶媒はこれ等の混合物であってもよい。溶媒群は、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロイン及びシクロヘキサン等の炭化水素類；ホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、Ｎ－メチル－２－ピロリジノン及びヘキサメチルリン酸トリアミド等のアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン及びジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノール、２－ブタノール、２－メチル－１－プロパノール、ｔ－ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール及びメチルセロソルブ等のアルコール類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；スルホラン等のスルホン類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル及びイソブチロニトリル等のニトリル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル及び炭酸ジエチル等のエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、４－メチル－２－ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホ

ロン及びシクロヘキサノン等のケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼン等のニトロ化合物類；ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロホルム及び四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン及びキシレン等の芳香族炭化水素類；酢酸、ギ酸、プロピオン酸、ブチリル酸及びトリフルオロ酢酸等のカルボン酸類；水。

[0066] 下記の反応において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム及び炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム及び炭酸水素リチウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム及び水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム及び水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物類；弗化ナトリウム及び弗化カリウム等のアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムｔ－ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムｔ－ブトキシド及びリチウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド及びリチウムトリメチルシロキシド等のアルカリ金属トリアルキルシロキシド類；メチルメルカプタンナトリウム及びエチルメルカプタンナトリウム等のメルカプタンアルカリ金属類；Ｎ－メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ－メチルピペリジン、ピリジン、４－ピロリジノピリジン、ピコリン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、２，６－ジ（ｔ－ブチル）－４－メチルピリジン、キノリン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアニリン、１，５－ジアザビシクロ［４．３．０］ノナ－５－エン（ＤＢＮ）、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）等の有機塩基類；または、ブチルリチウム及びリチウムジイソプロピルアミド、リチウム　ビス（ト

リメチルシリル）アミド等の有機金属塩基類である。

[0067] 下記の反応において使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、次亜塩素酸、リン酸、ホウ酸、フッ化水素酸、テトラフルオロホウ酸及びフルオロスルホン酸等の無機酸；ギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸及びトリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸；三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素・ジメチルスルフィド錯体、三フッ化ホウ素・ピリジン錯体、三フッ化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体、三塩化ホウ素、三ヨウ化ホウ素、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム及び四塩化チタン等のルイス酸である。

[0068] 下記の反応において使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、パラジウム－活性炭素、水酸化パラジウム－活性炭素、酢酸パラジウム（ＩＩ）、トリフルオロ酢酸パラジウム（ＩＩ）、パラジウム黒、臭化パラジウム（ＩＩ）、塩化パラジウム（ＩＩ）、ヨウ化パラジウム（ＩＩ）、シアン化パラジウム（ＩＩ）、硝酸パラジウム（ＩＩ）、酸化パラジウム（ＩＩ）、硫酸パラジウム（ＩＩ）、ジクロロビス（アセトニトリル）パラジウム（ＩＩ）、ジクロロビス（ベンゾニトリル）パラジウム（ＩＩ）、ジクロロ（１，５－シクロオクタジエン）パラジウム（ＩＩ）、アセチルアセトンパラジウム（ＩＩ）、硫化パラジウム（ＩＩ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、［１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム（ＩＩ）、ジクロリドトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）及びテトラキス（アセトニトリル）パラジウム（ＩＩ）テトラフルオロボレートまたは塩化アリールパラジウムダイマー等の２価のパラジウム触媒または０価のパラジウム触媒である。

[0069] 下記の反応において使用される銅触媒は、例えば、銅、塩化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、ヨウ化銅（Ｉ）、トリフルオロメタンスルホン酸銅（Ｉ）、臭

化銅（Ｉ）－硫化ジメチル錯体、臭化銅（ＩＩ）、酢酸銅（ＩＩ）、硫酸銅（ＩＩ）及び酢酸銅（ＩＩ）等の０価、１価、２価の銅触媒もしくはその錯体である。

[0070] 下記の反応において使用される銅触媒の配位子は、例えば、ジアミン配位子であり、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン、トランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン、２－（ジフェニルホスフィノ）－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル、１，１０－フェナンスロリン、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミンである。

[0071] 下記の反応において使用される脱水素化またはハロゲン金属交換試薬は、例えば、メチルリチウム、エチルリチウム、イソプロピルリチウム、ｎ－ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム及びｔｅｒｔ－ブチルリチウム等のアルキルアルカリ金属；メチルマグネシウムクロリド、メチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド及びイソプロピルマグネシウムブロミド等のアルキルマグネシウムハライド；リチウムジイソプロピルアミド、リチウムテトラメチルピペリジン及びリチウム　ビス（トリメチルシリル）アミド等の有機金属塩基類である。

[0072] 下記の反応において使用されるヒドロホウ素化試薬は、例えば、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体、ボランジメチルアミン錯体及びボランモルホリン錯体等のボラン錯体；イソピノカンフェニルボラン、ジシアミルボラン及び９－ボラビシクロ［３，３，１］ノナン等のジアルキルボランである。

[0073] 下記の反応において使用される酸化試薬は、例えば、過酸化水素水及びペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物である。

[0074] 下記第Ｆ１工程の反応において使用されるエポキシ化試薬は、例えば、３－クロロ過安息香酸、過安息香酸及び過酢酸等の過酸類；ｔ－ブチルヒドロパーオキシド（ＴＢＨＰ）及び過酸化水素等の過酸化物、あるいはペルオキシ一硫酸カリウムである。

[0075] 下記の反応において使用される還元剤は、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム及び水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素アルカリ金属類；ボランテトラヒドロフラン錯体及びボランジメチルスルフィド錯体等のボラン錯体類；水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムリチウム及び水素化リチウムエトキシドアルミニウム等の水素化アルミニウム化合物；水素化テルルナトリウム、ジイソブチルアルミニウムヒドリド及びビスメトキシエトキシアルミニウムナトリウムヒドリド等のアルカリ金属類である。

[0076] 下記Ａ法からＩ法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料及び試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬及び反応温度等により異なる。

[0077] 下記Ａ法からＩ法の各工程の反応において、反応終了後、各目的化合物はこの分野において通常実施される方法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチル等の混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥、ろ過後、溶剤を留去することによって得られる。

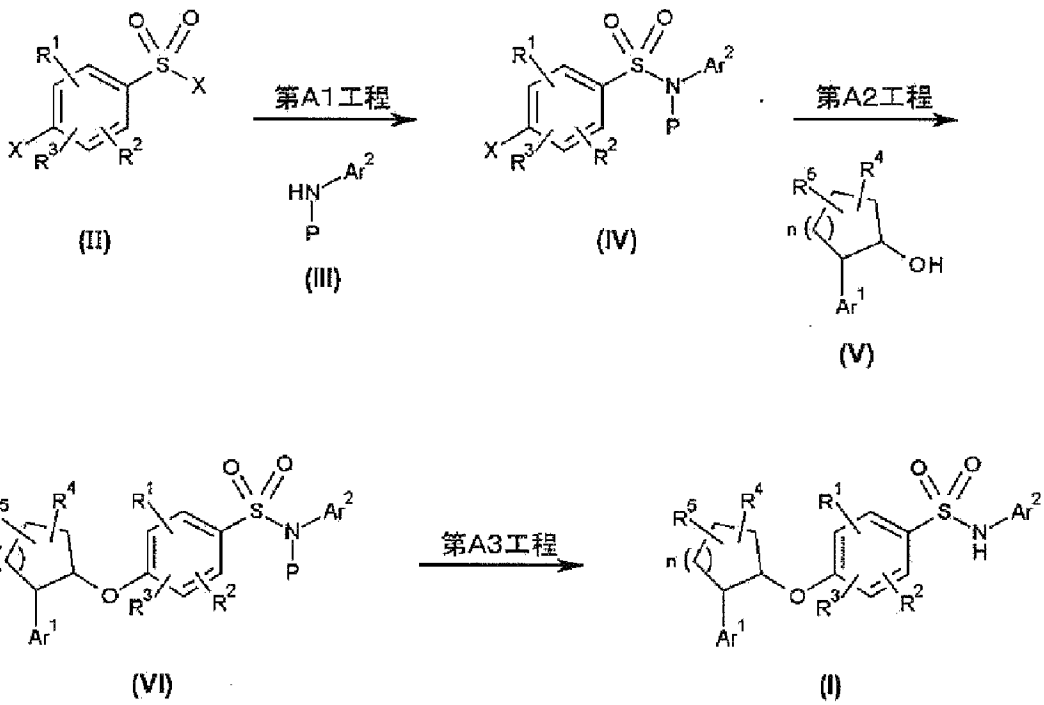
[0078] 得られた目的化合物は必要ならば、この分野において通常実施される方法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。溶媒に不溶の目的化合物では、得られた固体の粗生成物を溶媒で洗浄して、精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

[0079] 以下にＡ法からＫ法の各工程の反応を説明する。

Ａ法は、式（Ｉ）で表される化合物を製造する方法である。

[0080] ［Ａ法］

[0081] [化8]



[0082] 本明細書において、Ａｒ[1]、Ａｒ[2]、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、ｎは前述したものと同意義を示し、Ｐ、Ｐ[1]、Ｐ[2]、Ｐ[3]、Ｐ[4]は保護基、Ｘはハロゲン原子、Ｙは遷移金属触媒によるクロスカップリング反応の求核剤もしくは求電子剤となりうる置換基、例えば、ハロゲン原子、ホウ素原子を含む置換基及び錫原子を含む置換基を示す。

[0083] Ｐ、Ｐ[1]、Ｐ[2]としては、一般的にアミノ基の保護基として用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、ホルミル基、フェニルカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アダマンチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジルカルボニル基、ベンジル基、２，４－ジメトキシベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基及びフタロイル基等がある。

Ｐ[3]、Ｐ[4]としては、アセタールとして一般的にカルボニル基の保護基として用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、メチル基、エチル基であり、Ｐ[3]、Ｐ[4]が環構造となって１，３－ジオキサン、１，３－ジオキ

ソラン環を形成することもできる。

Ｙとしては、遷移金属触媒によるクロスカップリング反応の求核剤もしくは求電子剤となりうる置換基として用いられるものであれば特に限定されないが、例えば、ヨード基、ブロモ基、クロロ基、ボロニル基及びトリブチルスタニル基等がある。

[0084] 第Ａ１工程

本工程は、式（ＩＶ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、塩基の存在下、式（ＩＩ）で表される化合物を式（ＩＩＩ）で表される化合物と反応させることにより行われる。

本工程において使用される式（ＩＩ）で表される化合物及び式（ＩＩＩ）で表される化合物は、公知化合物であるか、あるいは公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って容易に製造される。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、ニトリル類、またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはジクロロメタンである。

本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類または有機塩基類であり、より好適には、炭酸カリウム、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）、ＬｉＨＭＤＳ、または１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）である。

本工程における反応温度は、通常、０℃から１００℃であり、好適には０℃から室温である。

本反応における反応時間は、０．５時間から４８時間程度であり、通常、１時間から２４時間程度で終了する。

[0085] 第Ａ２工程

本工程は、式（ＶＩ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、塩基の存在下、式（ＩＶ）で表される化合物を式（Ｖ）で表される化合物と反応させることにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類またはアミド類であり、より好適にはテトラヒドロフランまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属アルコキシド類、アルカリ金属水素化物類、またはアルカリ金属水酸化物類であり、より好適には、ナトリウムｔ－ブトキシド、カリウムｔ－ブトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである。

本工程における反応温度は、通常、０℃から２００℃であり、好適には０℃から室温である。

本反応における反応時間は、０．５時間から４８時間程度であり、通常、１時間から２４時間程度で終了する。

[0086] 第Ａ３工程

本工程は、式（Ｉ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、所望により捕捉剤の存在下、酸と式（ＶＩ）で表される化合物を反応させることにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、またはジクロロメタンである。

本工程において使用される捕捉剤は、好適には、トリアルキルシランまたはアリールエーテルであり、より好適には、トリエチルシランまたはアニソールである。

本工程において使用される酸は、好適には、有機酸または無機酸であり、より好適には、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、硫酸、または塩酸である。

本工程における反応温度は、通常、０℃から２００℃であり、好適には室温から１５０℃である。

本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時

間から２４時間程度で終了する。

また、本工程は溶媒中、パラジウム触媒の存在下、式（ＶＩ）で表される化合物を水素雰囲気下、脱保護させることによっても行われる。

この場合使用される溶媒は、好適には、エーテル類またはアルコール類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、メタノール、またはエタノールである。

さらに触媒は、好適には、０価のパラジウム触媒であり、より好適にはパラジウムー活性炭素または水酸化パラジウムー活性炭素である。

そして反応温度は、通常、－２０℃から１２０℃であり、好適には０℃から８０℃である。

本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

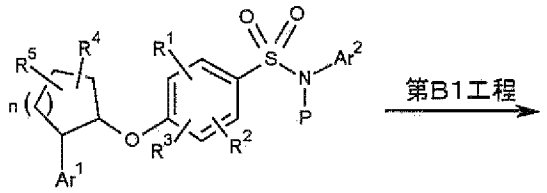
[0087] 式（Ｉａ）または（Ｉｂ）で表される化合物は、式（Ｉ）で表される化合物の光学異性体であり、上記Ａ法に下記Ｂ法を加えて製造される。

[0088] Ｂ法は、上記Ａ法におけるＡ２工程の後に、光学分割を行って化合物（ＶＩ）の光学異性体（ＶＩａ）および（ＶＩｂ）を製造する方法である。光学異性体（ＶＩａ）または（ＶＩｂ）からＡ３工程を経て式（Ｉａ）または（Ｉｂ）で表される化合物が製造される。

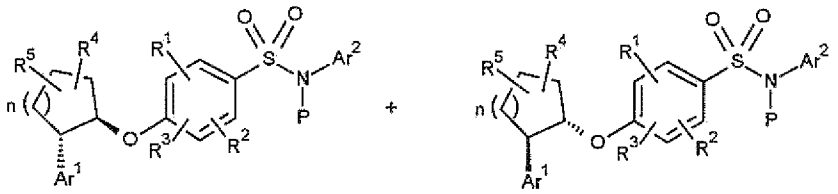
[0089] ［Ｂ法］

[0090]

[化9]



(VI)



(VIa) (VIb)

[0091] [式中、Ａｒ[1]、Ａｒ[2]、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｐ、ｎは、前述の通りである]

[0092] 第Ｂ１工程

本工程は、式（ＶＩａ）および（ＶＩｂ）で表される化合物を製造する工程である。本工程は、キラルカラムにより、式（ＶＩ）で表される化合物を式（ＶＩａ）および（ＶＩｂ）で表される化合物に光学分割することにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、炭化水素類、アルコール類またはその混合溶媒であり、より好適にはヘキサンとイソプロパノールの混合溶媒またはヘキサンとエタノールの混合溶媒である。

光学分割に使用されるカラムとしては、光学分割できるキラルカラムであれば特に限定されないが、好ましくは株式会社ダイセル製のCHIRALPAK（登録商標）AD-HまたはCHIRALPAK（登録商標）ICである。

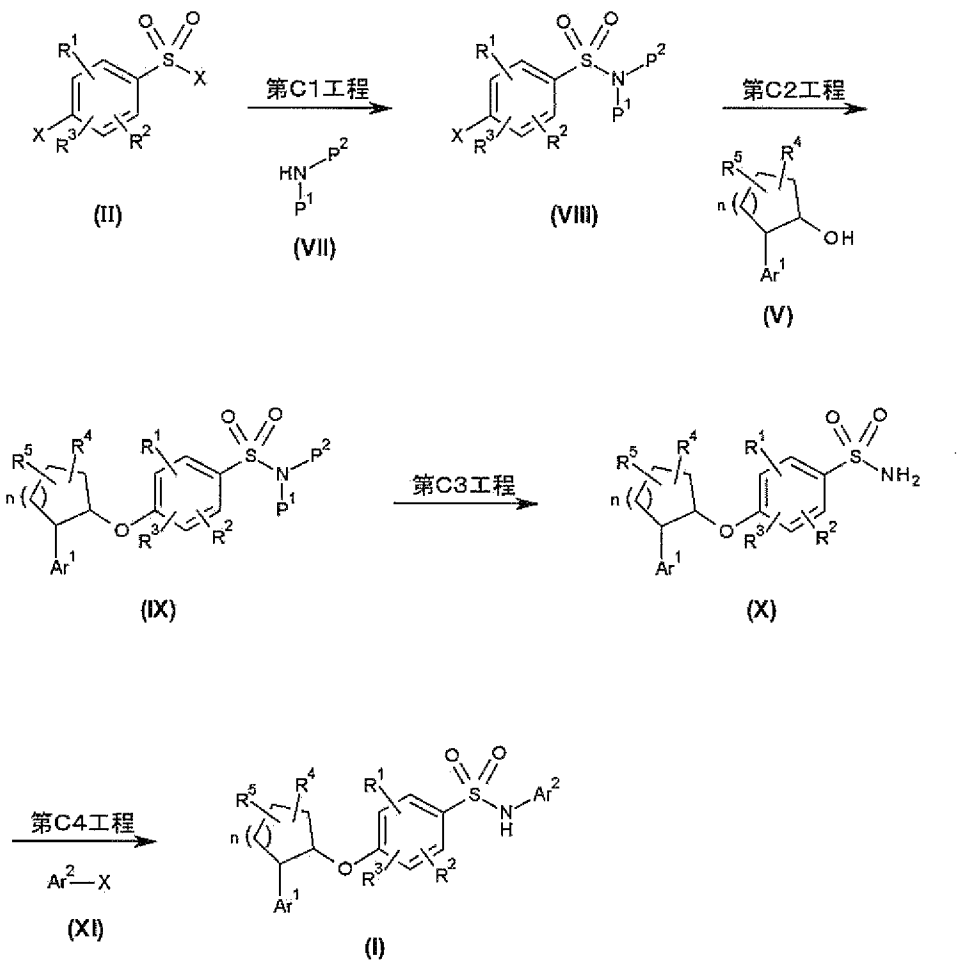
本工程における使用温度は、通常、０℃から４０℃であり、好適には０℃から室温である。

[0093] Ｃ法は、式（Ｉ）で表される化合物を製造する方法の別法である。

［Ｃ法］

[0094]

[化10]



[0095] [式中、Ａｒ[1]、Ａｒ[2]、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｐ[1]、Ｐ[2]、Ｘ、ｎは、前述の通りである]

[0096] 第Ｃ１工程

本工程は、式（ＶＩＩＩ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、塩基の存在下、式（ＩＩ）で表される化合物を式（ＶＩＩ）で表される化合物と反応させることにより行われる。

本工程において使用される式（ＩＩ）で表される化合物及び式（ＶＩＩ）で表される化合物は、公知化合物であるか、あるいは公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って容易に製造される。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、ニトリル類またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはジクロロメタンである。

本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類または有機塩基類であり、より好適には、炭酸カリウム、ピリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（ＤＡＢＣＯ）、ＬｉＨＭＤＳ、または１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）である。

本工程における反応温度は、通常、０℃から１００℃であり、好適には０℃から室温である。

本反応における反応時間は、０．５時間から４８時間程度であり、通常、１時間から２４時間程度で終了する。

[0097] 第Ｃ２工程

本工程は、式（ＩＸ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、塩基の存在下、式（Ｖ）で表される化合物を式（ＶＩＩ）で表される化合物と反応させることにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類またはアミド類であり、より好適にはテトラヒドロフランまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属アルコキシド類、アルカリ金属水素化物類、またはアルカリ金属水酸化物類であり、より好適には、ナトリウム－ｔ－ブトキシド、カリウム－ｔ－ブトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムである。

本工程における反応温度は、通常、０℃から２００℃であり、好適には０℃から室温である。

本反応における反応時間は、０．５時間から４８時間程度であり、通常、１時間から２４時間程度で終了する。

[0098] 第Ｃ３工程

本工程は、式（Ｘ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、所望により捕捉剤の存在下、酸と式（ＩＸ）で表され

る化合物を反応させることにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、またはジクロロメタンである。

本工程において使用される捕捉剤は、好適には、トリアルキルシランまたはアリールエーテルであり、より好適には、トリエチルシランまたはアニソールである。

本工程において使用される酸は、好適には、有機酸または無機酸であり、より好適には、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、硫酸または塩酸である。

本工程における反応温度は、通常、０℃から２００℃であり、好適には室温から１５０℃である。

本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

さらに本工程は溶媒中、パラジウム触媒の存在下、式（ＩＸ）で表される化合物を水素雰囲気下、脱保護させることによっても行われる。

この場合、使用される溶媒は、好適には、エーテル類またはアルコール類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、メタノール、またはエタノールである。

使用される触媒は、好適には、０価のパラジウム触媒であり、より好適にはパラジウム－活性炭素または水酸化パラジウム－活性炭素である。

反応温度は、通常、－２０℃から１２０℃であり、好適には０℃から８０℃である。

反応時間は、通常、１時間から４８時間であり、好適には２時間から２４時間である。

[0099] 第Ｃ４工程

本工程は、式（Ｉ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、塩基の存在下、式（Ｘ）で表される化合物を式（ＸＩ

）で表される化合物と反応させることにより行われる。本工程は銅触媒及びその配位子を存在させることもできる。

本工程において使用される式（ＸＩ）で表される化合物は、公知化合物であるか、あるいは公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って容易に製造される。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アミド類またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、またはジクロロメタンである。

本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類またはアルカリ金属炭酸塩であり、より好適には、トリエチルアミン、炭酸セシウム、または炭酸カリウムである。

本工程において使用される銅触媒は、好適には、塩化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、ヨウ化銅（Ｉ）、トリフルオロメタンスルホン酸銅（Ｉ）である。

本工程において使用される配位子は、好適には、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン、トランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－１，２－シクロヘキサンジアミンである。

本工程における反応温度は、通常、０℃から２００℃であり、好適には室温から１５０℃である。

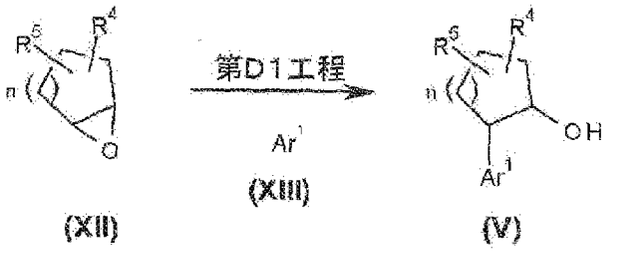
本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

[0100] 式（Ｖ）については、Ｄ法からＨ法に従って製造することができる。

[0101] Ｄ法は、式（Ｖ）で表される化合物を製造する方法である。

［Ｄ法］

[0102] [化11]



(XII) (XIII) (V)

[0103] ［式中、Ａｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、ｎは、前述の通りである］

[0104] 第Ｄ１工程

本工程は、式（Ｖ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、脱プロトン化またはハロゲン金属交換により式（ＸＩＩＩ）で表される化合物を金属塩とした後、式（ＸＩＩ）で表される化合物と反応させることにより行われる。

本工程において使用される式（ＸＩＩ）で表される化合物及び式（ＸＩＩＩ）で表される化合物は、公知化合物であるか、あるいは公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って容易に製造される。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、炭化水素類、またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、トルエン、またはジクロロメタンである。

本工程において使用される脱プロトン化またはハロゲン金属交換試薬は、好適には、アルキルマグネシウムハライドまたはアルキルアルカリ金属であり、より好適には、ｎ－ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリドである。

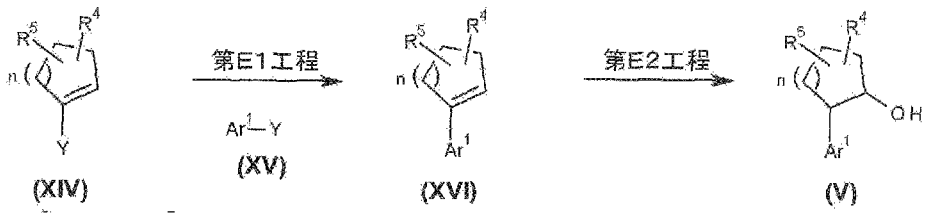
本工程における反応温度は、通常、－１００℃から１００℃であり、好適には－８０℃から室温である。

本反応における反応時間は、０．５時間から４８時間程度であり、通常、１時間から２４時間程度で終了する。

[0105] Ｅ法は、式（Ｖ）で表される化合物を製造する方法の別法である。

［Ｅ法］

[0106] [化12]



[0107] ［式中、Ａｒ^{1}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｙ、ｎは、前述の通りである］

[0108] 第Ｅ１工程

本工程は、式（ＸＶＩ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、触媒の存在下、式（ＸＩＶ）で表される化合物を式（ＸＶ）で表される化合物と反応させることにより行われる。

本工程において使用される式（ＸＩＶ）及び式（ＸＶ）で表される化合物は、公知化合物であるか、あるいは公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って容易に製造される。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アミド類、水もしくはそれらの混合溶媒であり、より好適には１，４－ジオキサンと水の混合溶媒、テトラヒドロフランまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

本工程において使用される触媒は、好適には０価のパラジウム触媒または２価のパラジウム触媒であり、より好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、［１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドである。

本工程における反応温度は、通常、０℃から１５０℃であり、好適には室温から１２０℃である。

本反応における反応時間は、０．５時間から６０時間程度であり、通常、１時間から４８時間程度で終了する。

[0109] 第Ｅ２工程

本工程は、式（Ｖ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、式（ＸＶＩ）で表される化合物をヒドロホウ素化の後、酸化することにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には１，４－ジオキサンまたはテトラヒドロフランである。

本工程において使用されるヒドロホウ素化剤は、好適には、ボランテトラヒドロフラン錯体、ボランジメチルスルフィド錯体である。

本工程において使用される酸化剤は、好適には、過酸化水素、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物である。

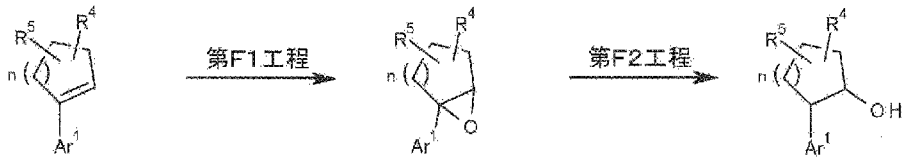
本工程における反応温度は、通常、０℃から１５０℃であり、好適には室温から１２０℃である。

本反応における反応時間は、０．５時間から６０時間程度であり、通常、１時間から４８時間程度で終了する。

[0110] Ｆ法は、式（Ｖ）で表される化合物を製造する方法の別法である。

［Ｆ法］

[0111] [化13]



(XVI) (XVII) (V)

[0112] ［式中、Ａｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、ｎは、前述の通りである］

[0113] 第Ｆ１工程

本工程は、式（ＸＶＩＩ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、式（ＸＶＩ）で表される化合物をエポキシ化することにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、ケトン類またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適にはクロロホルム、ジクロロメタンである。

本工程において使用されるエポキシ化試薬は、好適には３－クロロ過安息香酸またはペルオキシ一硫酸カリウムである。

本工程における反応温度は、通常、－２０℃から１２０℃であり、好適には０℃から８０℃である。

本工程における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

[0114] 第Ｆ２工程

本工程は、式（Ｖ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、式（ＸＶＩＩ）で表される化合物を還元することにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類またはアルコール類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、メタノールまたはエタノールである。

本工程において使用される還元剤は、好適には、水素化ホウ素アルカリ金属類、水素化アルミニウム化合物であり、より好適には、水素化ホウ素ナトリウム、リチウムアルミニウムヒドリドである。

本工程における反応温度は、通常、－２０℃から１２０℃であり、好適には０℃から８０℃である。

本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

本工程は溶媒中、触媒の存在下、式（ＸＶＩＩ）で表される化合物を水素雰囲気下、または窒素雰囲気下触媒を用いて還元させることによっても行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類またはアルコール類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、メタノールまたはエタノールである。

本工程において使用される触媒は、好適には、パラジウム触媒、ニッケル触媒であり、より好適にはパラジウムー活性炭素、水酸化パラジウムー活性炭素、ラネーニッケルである。

本工程における反応温度は、通常、０℃から２００℃であり、好適には室温から１２０℃である。

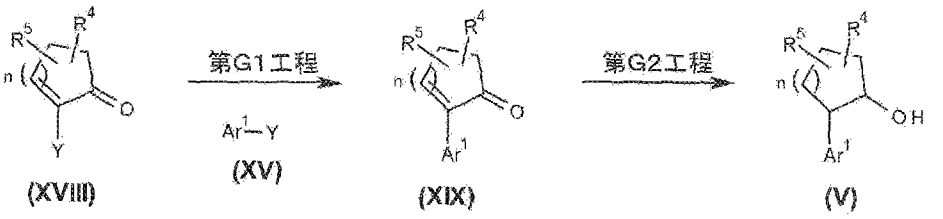
本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

[0115] Ｇ法は、式（Ｖ）で表される化合物を製造する方法の別法である。

［Ｇ法］

[0116]

[化14]



[0117] [式中、Ａｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｐ[1]、Ｐ[2]、Ｙ、ｎは、前述の通りである]

[0118] 第Ｇ１工程

本工程は、式（ＸＩＸ）で表される化合物で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、触媒の存在下、式（ＸＶＩＩＩ）で表される化合物を式（ＸＶ）で表される化合物と反応させることにより行われる。

本工程において使用される式（ＸＶＩＩＩ）及び式（ＸＶ）で表される化合物は、公知化合物であるか、あるいは公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って容易に製造される。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アミド類、水もしくはそれらの混合溶媒であり、より好適には１，４－ジオキサンと水の混合溶媒、テトラヒドロフランまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

本工程において使用される触媒は、好適には０価のパラジウム触媒または２価のパラジウム触媒であり、より好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、［１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドである。

本工程における反応温度は、通常、０℃から１５０℃であり、好適には室温から１２０℃である。

本反応における反応時間は、０．５時間から６０時間程度でであり、通常、１時間から４８時間程度で終了する。

[0119] 第Ｇ２工程

本工程は、一般式（Ｖ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、式（ＸＩＸ）で表される化合物を還元することにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類またはアルコール類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、エタノール、またはメタノールである。

本工程において使用される還元剤は、好適には、水素化ホウ素アルカリ金属類、水素化アルミニウム化合物であり、より好適には、水素化ホウ素ナトリウム、リチウムアルミニウムヒドリドである。

本工程における反応温度は、通常、－２０℃から１２０℃であり、好適には０℃から８０℃である。

本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

本工程は溶媒中、触媒の存在下、式（ＸＩＸ）で表される化合物を水素雰囲気下、または窒素雰囲気下触媒を用いて還元させることによっても行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類またはアルコール類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、メタノールまたはエタノールである。

本工程において使用される触媒は、好適には、パラジウム触媒、ニッケル触媒であり、より好適にはパラジウムー活性炭素、水酸化パラジウムー活性炭素、ラネーニッケルである。

本工程における反応温度は、通常、０℃から２００℃であり、好適には室温から１２０℃である。

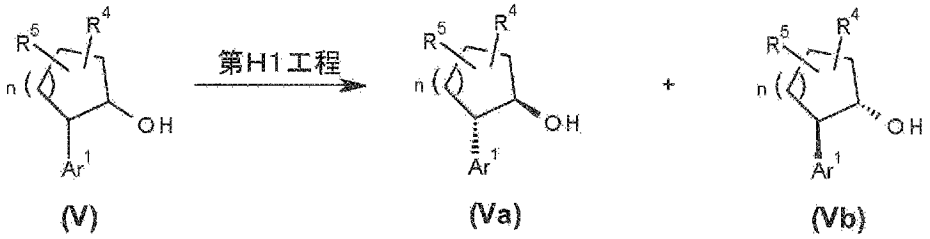
本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

[0120] 式（Ｖａ）または（Ｖｂ）で表される化合物は、式（Ｖ）で表される化合物の光学異性体であり、上記ＤからＧ法に下記Ｈ法を加えて製造される。

Ｈ法は、光学分割を行って化合物（Ｖ）の光学異性体（Ｖａ）および（Ｖｂ）を製造する方法である。光学異性体（Ｖａ）または（Ｖｂ）からＡ２工程及びＡ３工程を経て式（Ｉａ）または（Ｉｂ）で表される化合物が製造される。

[0121] ［Ｈ法］

[0122] [化15]



[0123] ［式中、Ａｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、ｎは、前述の通りである］

[0124] 第Ｈ１工程

本工程は、式（Ｖａ）および（Ｖｂ）で表される化合物を製造する工程である。本工程は、キラルカラムにより、式（Ｖ）で表される化合物を式（Ｖａ）および（Ｖｂ）で表される化合物に光学分割することにより行われる。

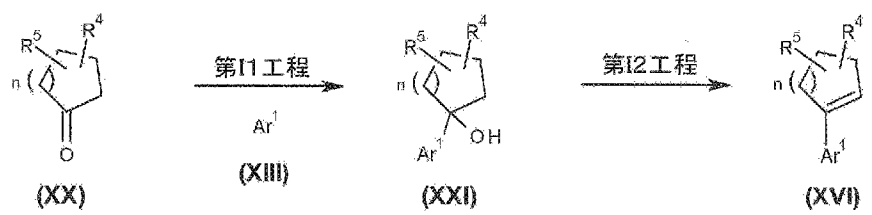
本工程において使用される溶媒は、好適には、炭化水素類、アルコール類またはその混合溶媒であり、より好適にはヘキサンとイソプロパノールの混合溶媒またはヘキサンとエタノールの混合溶媒である。

光学分割に使用されるカラムとしては、先に挙げたものを好適に使用することができる。

本工程における使用温度は、通常、０℃から４０℃であり、好適には０℃から室温である。

[0125] Ｉ法は、式（ＸＶＩ）で表される化合物を製造する方法の別法である。

[0126] [化16]



[0127] ［式中、Ａｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、ｎは、前述の通りである］

[0128] 第Ｉ１工程

本工程は、式（ＸＸＩ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、脱プロトン化またはハロゲン金属交換により式（ＸＩＩＩ）で表される化合物を金属塩とした後、式（ＸＸ）で表される化合物と反応させることにより行われる。

本工程において使用される式（ＸＩＩＩ）及び式（ＸＸ）で表される化合物は、公知化合物であるか、あるいは公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って容易に製造される。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、炭化水素類、またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適にはテトラヒドロフラン、トルエン、またはジクロロメタンである。

本工程において使用される脱プロトン化またはハロゲン金属交換試薬は、好適には、アルキルマグネシウムハライドまたはアルキルアルカリ金属であり、より好適には、ｎ－ブチルリチウム、ｓｅｃ－ブチルリチウム、イソプロピルマグネシウムクロリドである。

本工程における反応温度は、通常、－１００℃から１００℃であり、好適には－８０℃から室温である。

本反応における反応時間は、０．５時間から４８時間程度であり、通常、時間から２４時間程度で終了する。

[0129] 第Ｉ２工程

本工程は、式（ＸＶＩ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、酸と式（ＸＸＩ）で表される化合物を反応させることにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、アルコール類、芳香族炭化水素類、またはハロゲン化炭化水素類であり、より好適にはエタノール、トルエン、またはジクロロメタンである。

本工程において使用される酸は、好適には、有機酸または無機酸であり、

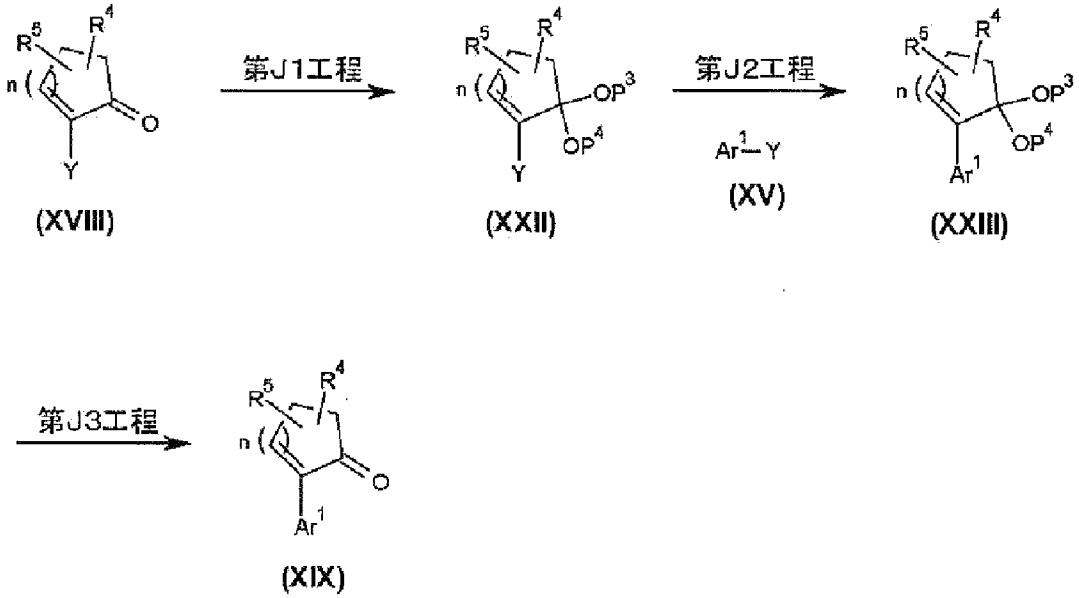
より好適には、塩酸、硫酸、酢酸またはｐ－トルエンスルホン酸である。

本工程における反応温度は、通常、０℃から２００℃であり、好適には室温から１５０℃である。

本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

[0130] ［Ｊ法］

[化17]



[0131] ［式中、Ａｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｐ[4]、Ｐ[5]、Ｙ、ｎは、前述の通りである］

[0132] 第Ｊ１工程

本工程は、式（ＸＸＩＩ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、脱水剤の存在下または脱水条件下、酸と式（ＸＶＩＩＩ）で表される化合物を反応させることにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適にはトルエンまたはベンゼンである。

本工程において使用される酸は、好適には、有機酸または無機酸であり、より好適には、塩酸、硫酸、またはｐ－トルエンスルホン酸である。

本工程において使用される脱水剤は、好適には、オルソエステルであり、より好適には、塩酸またはトリメトキシメタン、トリメトキシエタン、トリ

エトキシエタンである。

本工程における反応温度は、通常、０℃から２００℃であり、好適には室温から１５０℃である。

本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

[0133] 第Ｊ２工程

本工程は、式（ＸＸＩＩＩ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、触媒の存在下、式（ＸＸＩＩ）で表される化合物を式（ＸＶ）で表される化合物と反応させることにより行われる。

本工程において使用される式（ＸＶ）で表される化合物は、公知化合物であるか、あるいは公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って容易に製造される。

本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アミド類、水もしくはそれらの混合溶媒であり、より好適には１，４－ジオキサンと水の混合溶媒、テトラヒドロフランまたはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドである。

本工程において使用される触媒は、好適には０価のパラジウム触媒または２価のパラジウム触媒であり、より好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、［１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドである。

本工程における反応温度は、通常、０℃から１５０℃であり、好適には室温から１２０℃である。

本反応における反応時間は、０．５時間から６０時間程度であり、通常、１時間から４８時間程度で終了する。

[0134] 第Ｊ３工程

本工程は、式（ＸＩＸ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、含水溶媒中、酸と式（ＸＸＩＩＩ）で表される化合物を反応さ

せることにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、アルコール類またはエーテル類であり、より好適にはエタノール、１，４－ジオキサン、またはテトラヒドロフランである。

本工程において使用される酸は、好適には、有機酸または無機酸であり、より好適には、塩酸または硫酸である。

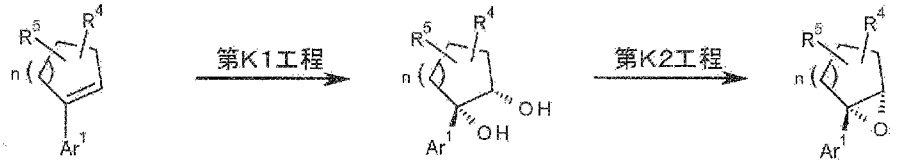
本工程における反応温度は、通常、０℃から２００℃であり、好適には室温から１５０℃である。

本反応における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

[0135] Ｋ法は、式（ＸＶＩＩ）で表される化合物の光学活性体（ＸＶＩＩｂ）で表される化合物を製造する方法の別法である。また、第Ｋ１工程での試薬を適宜選択することによりそのエナンチオマーを製造することも可能である。

［Ｋ法］

[0136] [化18]



(XVI) (XXIV) (XVIIb)

[0137] ［式中、Ａｒ[1]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、ｎ、は、前述の通りである］

[0138] 第Ｋ１工程

本工程は、式（ＸＸＩＶ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、式（ＸＶＩ）で表される化合物を光学活性ジオールへ変換することにより行われる。

本工程において使用される溶媒は、好適には、アルコール類、水もしくはそれらの混合溶媒であり、より好適にはｔ－ブタノールと水の混合溶媒である。

本工程において使用される不斉ジオール化試薬は、好適にはAD-mixα、AD-

mixβ（Aldrich社）である。

本工程における反応温度は、通常、－２０℃から１２０℃であり、好適には０℃から８０℃である。

本工程における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

[0139] 第Ｋ２工程

本工程は、式（ＸＶＩＩｂ）で表される化合物を製造する工程である。

本工程は、溶媒中、式（ＸＸＩＶ）で表される化合物を（Ｉ）酸の存在下、オルソエステルとの反応、（ＩＩ）塩基の存在下酸ハロゲン化物との反応、（ＩＩＩ）塩基処理することにより行われる。

（Ｉ）において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適にはジクロロメタンである。

（Ｉ）において使用される酸は、好適には、無機酸または有機酸であり、より好適には塩酸、硫酸、ｐ－トルエンスルホン酸である。

（Ｉ）において使用されるオルソエステルは、好適には、トリメトキシメタン、トリメトキシエタン、トリエトキシエタンである。

（Ｉ）における反応温度は、通常、－２０℃から１２０℃であり、好適には０℃から８０℃である。

（Ｉ）における反応時間は、１時間から９６時間程度であり、通常、２時間から４８時間程度で終了する。

（ＩＩ）において使用される溶媒は、好適には、ニトリル類であり、より好適にはアセトニトリルである。

（ＩＩ）において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属塩類であり、より好適には、臭化カリウム、臭化ナトリウムまたは臭化リチウムである。

（ＩＩ）において使用される酸ハロゲン化物は、好適には、酢酸ハロゲン化物、ギ酸ハロゲン化物、プロピオン酸ハロゲン化物であり、より好適にはプロピオニルブロミド、アセチルブロミである。

（ＩＩ）における反応温度は、通常、－２０℃から１２０℃であり、好適には０℃から室温である。

（ＩＩ）における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

（ＩＩＩ）において使用される溶媒は、好適には、アルコール類であり、より好適にはエタノール、メタノールである。

（ＩＩＩ）において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウムである。

（ＩＩＩ）における反応温度は、通常、－２０℃から１２０℃であり、好適には０℃から室温である。

（ＩＩＩ）における反応時間は、１時間から４８時間程度であり、通常、２時間から２４時間程度で終了する。

実施例

[0140] 以下、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はＴＬＣ（薄層クロマトグラフィー）による観察下に行われた。ＴＬＣ観察においては、ＴＬＣプレートとしてメルク社製のシリカゲル60F254を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてＵＶ検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲルSK-85（２３０－４００メッシュ）、もしくは富士シリシア化学ChromatorexNH（２００－３５０メッシュ）を用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、昭光サイエンティフィック社の自動クロマトグラフィー装置（Ｐｕｒｉｆ－α２もしくはＰｕｒｉｆ－ｅｓｐｏｉｒ２）を適宜使用した。溶出溶媒は各実施例で指定した溶媒を指定された比率で用いた。（もしくは適宜必要に応じて比率を変化させた。）尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg:ミリグラム，g:グラム，mL:ミリリットル，MHz:メガヘルツ。

以下の実施例において、核磁気共鳴（以下、^{1}H-NMR）スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値をδ値（ppm）にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、多重線をm、ブロードをbrで示した。

また、粉末X線回折データは下記の機器および測定条件にて測定した。

機器メーカー: (株)Rigaku

機種: RINT TTR-III

線源: Cu-Kα線

波長(オングストローム): 1.54

検出器:シンチレーション カウンター

光学系: 平行ビーム法

管電圧(kV): 50

管電流(mA): 300

走査範囲2θ(deg): 2～40

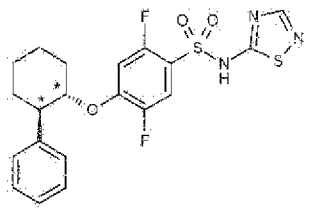
サンプリング ステップ(deg): 0.02

走査速度 (deg/min) : 2

試料ホルダー:無反射試料ホルダー

[0141] （実施例１） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0142] [化19]



[0143] (1a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(WO2010079443；600mg,1.35mmol)及び(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘキサノール(240mg,1.36mmol)のDMSO(6.0mL)溶液に水素化ナトリウム(63%；100mg,2.63mmol)を氷冷下加え、反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液に水(100mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を水(200mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；4:1)により精製し、標記化合物(270mg,33%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.40-1.68(4H,m),1.86-2.05(3H,m),2.17-2.21(1H,m),2.82-2.89(1H,m),3.65(3H,s),3.71(3H,s),4.25(1H,dt,d=3.9,10.6Hz),5.21(2H,s),6.18(1H,d,J=2.4Hz),6.30-6.34(2H,m),7.13-7.24(6H,m),7.34(1H,dd,J=6.7,10.2Hz),8.17(1H,s).

(1b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例1aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(270mg,0.449mmol)及びトリエチルシラン(0.30mL)のジクロロメタン(3.0mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(3.0mL)を加え、反応溶液を1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール；95:5)により精製し、標記化合物(186mg,92%)を無色固体として得た。

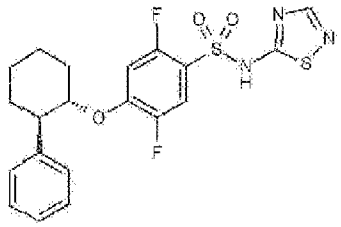
^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.39-1.70(4H,m),1.82-2.02(3H,m),2.20-2.23(1H,m),2.83-2.89(1H,m),4.27(1H,dt,d=4.33,10.6Hz),6.47(1H,dd,J=5.1,11.4Hz),7.10-7.21(5H,m),7.49(1H,dd,J=4.7,9.8Hz),8.05(1H,s).

MS(FAB)m/z:452[M+H]+.

[0144] (実施例２) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0145]

[化20]



[0146] (2a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(WO2010079443；126mg,0.283mmol)、(1S,2R)-2-フェニルシクロヘキサノール(50.0mg,0.284mmol)、水素化ナトリウム(63%；21.6mg,0.567mol)及びDMSO(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(55.7mg,33%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.40-1.68(4H,m),1.86-2.05(3H,m),2.17-2.21(1H,m),2.82-2.89(1H,m),3.65(3H,s),3.71(3H,s),4.25(1H,dt,d=3.9,10.6Hz),5.21(2H,s),6.18(1H,d,J=2.4Hz),6.30-6.34(2H,m),7.13-7.24(6H,m),7.34(1H,dd,J=6.7,10.2Hz),8.17(1H,s).

(2b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例2aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(55.7mg,0.0926mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(31.0mg,74%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.39-1.70(4H,m),1.82-2.02(3H,m),2.20-2.23(1H,m),2.83-2.89(1H,m),4.27(1H,dt,d=4.33,10.6Hz),6.47(1H,dd,J=5.1,11.4Hz

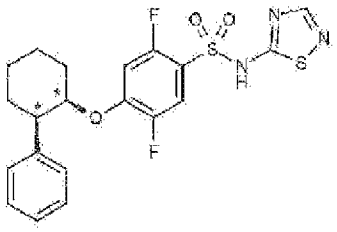
),7.10-7.21(5H,m),7.49(1H,dd,J=4.7,9.8Hz),8.05(1H,s).

MS(ESI)m/z:452[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=-53.24(c 0.216,DMSO).

[0147] (実施例３) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1R*,2R*)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0148] [化21]



[0149] (3a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1R*,2R*)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(WO2010079443；177mg,0.397mmol)、(1R*,2R*)-2-フェニルシクロヘキサノール(70.0mg,0.397mmol)、水素化ナトリウム(63%；30.3mg,0.794mol)及びDMSO(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(53.0mg,22%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.47-1.70(4H,m),1.78-1.81(1H,m),1.95-1.99(1H,m),2.07-2.10(1H,m),2.28(1H,dq,J=3.5,12.9Hz),2.87(1H,dt,J=3.5,11.7Hz),3.65(3H,s),3.72(3H,s),4.55(1H,s),5.20(1H,d,J=16.0Hz),5.25(1H,d,J=16.0Hz),6.17(1H,d,J=2.7Hz),6.24(1H,dd,J=2.7,11.7Hz),6.33(1H,dd,J=2.4,8.6Hz),7.13-7.28(6H,m),7.43(1H,dd,J=6.3,10.2Hz),8.16(1H,s).

(3b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1R*,2R*)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例3aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1R*,2R*)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)

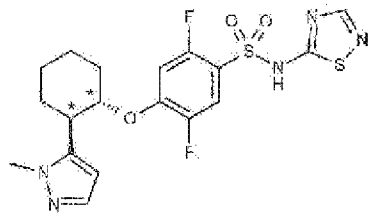
ベンゼンスルホンアミド(53.0mg,0.088mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(44.6mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.50-1.80(5H,m),1.95-1.98(1H,m),2.10-2.13(1H,m),2.29(1H,dq,J=3.5,12.5Hz),2.86(1H,d,J=12.1Hz),4.56(1H,s),6.39(1H,dd,J=6.3,11.3Hz),7.13-7.28(5H,m),7.58(1H,dd,J=6.7,9.8Hz),8.04(1H,s).

MS(ESI)m/z:452[M+H]+

[0150] (実施例４) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0151] [化22]



[0152] (4a) (1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

1-メチルピラゾール(9.34g,114mmol)及びN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(17.1mL,114mmol)のTHF(300mL)溶液に-78℃でブチルリチウム(1.63Mヘキサン溶液;81.7mL,133mmol)を加えた。反応溶液を-78℃で30分攪拌後、シクロヘキセンオキシド(13.9mL,137mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応溶液に水(1L)を加えて酢酸エチル(500mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(11.2g,55%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.30-1.48(4H,m),1.76-1.91(4H,m),2.09-2.15(1H,m),2.57-2.63(1H,m),3.59-3.65(1H,m),3.86(3H,s),6.08(1H,d,J=2.0Hz),7.44(1H,d,J=2.0Hz).

(4b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(WO2010079443；600mg,1.35mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(240mg,1.33mmol)、水素化ナトリウム(63%；100mg,2.63mmol)及びDMSO(6.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(340mg,42%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.39-1.70(4H,m),1.87-1.90(1H,m),1.94-1.98(1H,m),2.05-2.09(1H,m),2.17-2.21(1H,m),2.97-3.03(1H,m),3.65(3H,s),3.74(3H,s),3.90(3H,s),4.08(1H,dt,J=3.9,10.2Hz),5.21(1H,d,J=15.7Hz),5.28(1H,d,J=15.7Hz),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.19(1H,d,J=2.0Hz),6.34(1H,dd,J=2.4,8.6Hz),6.34-6.39(1H,m),7.15(1H,d,J=8.2Hz),7.36(1H,d,J=1.6Hz),7.41(1H,dd,J=6.7,10.2Hz),8.18(1H,s).

(4c) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

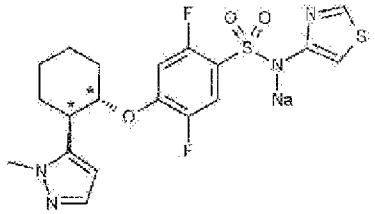
実施例4bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(340mg,0.561mmol)、トリエチルシラン(0.4mL)、トリフルオロ酢酸(4.0mL)及びジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(259mg,43%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.37-1.60(4H,m),1.71-1.81(2H,m),1.90-1.94(1H,m),2.16-2.19(1H,m),3.07-3.13(1H,m),3.79(3H,s),4.57(1H,dt,J=4.3,9.8Hz),6.09(1H,d,J=2.0Hz),7.22(1H,d,J=2.0Hz),7.34(1H,dd,J=6.7,11.7Hz),7.54(1H,dd,J=6.7,10.6Hz),8.53(1H,s).

MS(FAB)m/z:456[M+H]+.

[0153] （実施例５） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド Na塩

[0154] [化23]



[0155] (5a) tert-ブチル[(2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}フェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸

tert-ブチル(1,3-チアゾール-4-イル)[(2,4,5-トリフルオロフェニル)スルホニル]カルバミン酸(WO2010079443；219mg,0.555mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(100mg,0.555mmol)、水素化ナトリウム(63%；42.3mg,1.11mol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(177mg,57%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.35(9H,s),1.44-1.70(4H,m),1.88-1.91(1H,m),1.96-1.99(1H,m),2.06-2.10(1H,m),2.26-2.30(1H,m),3.00-3.06(1H,m),3.92(3H,s),4.18(1H,dt,J=3.9,10.2Hz),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.57(1H,dd,J=6.3,11.0Hz),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.49(1H,d,J=2.4Hz),7.76(1H,dd,J=6.3,10.2Hz),8.78(1H,d,J=2.4Hz).

(5b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例5aで製造したtert-ブチル[(2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}フェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸(177mg,0.319mmol)、トリフルオロ酢酸

(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(260mg,87%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.40-1.69(4H,m),1.85-1.88(1H,m),1.92-1.95(1H,m),2.03-2.07(1H,m),2.21-2.25(1H,m),2.95-3.01(1H,m),3.89(3H,s),4.09(1H,dt,J=3.9,10.6Hz),6.01(1H,d,J=2.0Hz),6.48(1H,dd,J=6.3,11.0Hz),6.89(1H,d,J=2.4Hz),7.33(1H,d,J=1.6Hz),7.51(1H,dd,J=7.0,10.2Hz),8.72(1H,d,J=2.4Hz).

(5c) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド Na塩

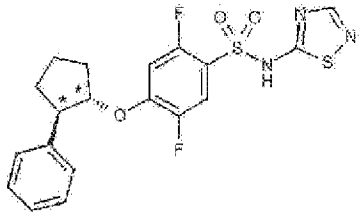
実施例5bで製造した2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(51.0mg,0.112mmol)のメタノール(5.0mL)溶液に1M水酸化ナトリウム溶液(0.112mL,0.112mol)を加えた。反応溶液を濃縮し、標記化合物(47.0mg,88%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.24-2.01(7H,m),2.24-2.26(1H,m),3.04-3.09(1H,m),3.86(3H,s),4.28-4.32(1H,m),6.14(1H,s),6.27(1H,s),6.74-6.78(1H,m),7.27(1H,s),7.43-7.46(1H,m),8.53(1H,s).

MS(ESI)m/z:455[M+H]+

[0156] (実施例６) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロペンチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0157] [化24]



[0158] (6a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロペンチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスル

ホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(WO2010079443；500mg,1.12mmol)、(1S*,2R*)-2-フェニルシクロペンタノール(200mg,1.23mmol)、水素化ナトリウム(63%；100mg,2.63mol)及びDMSO(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(220mg,33%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.76-1.85(1H,m),1.92-1.98(3H,m),2.14-2.21(1H,m),2.27-2.35(1H,m),3.30-3.35(1H,m),3.70(6H,s),4.59-4.63(1H,m),5.27(2H,s),6.22(1H,d,J=2.4Hz),6.32(1H,dd,J=2.4,8.2Hz),6.36-6.39(1H,m),7.15(1H,d,J=8.6Hz),7.21-7.24(3H,m),7.31-7.35(2H,m),7.48(1H,dd,J=6.7,10.2Hz),8.17(1H,s).

(6b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロペンチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例6aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロペンチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(220mg,374mmol)、トリエチルシラン(0.3mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(155mg,95%)を無色固体として得た。

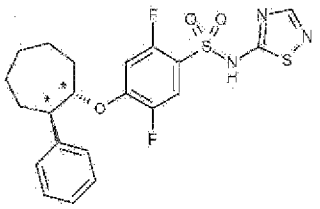
^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.75-1.83(1H,m),1.91-1.99(3H,m),2.13-2.22(1H,m),2.26-2.34(1H,m),3.31-3.37(1H,m),4.63-4.66(1H,m),6.53(1H,dd,J=6.3,11.3Hz),7.21-7.23(3H,m),7.28-7.32(2H,m),7.63(1H,dd,J=7.0,10.2Hz),8.07(1H,s).

MS(ESI)m/z:438[M+H]+.

[0159] (実施例７) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘプチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0160]

[化25]



[0161] (7a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘプチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(WO2010079443；350mg,0.786mmol)、(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘプタノール(150mg,0.788mmol)、水素化ナトリウム(63%；60mg,1.58mol)及びDMSO(4.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(140mg,29%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.49-1.68(4H,m),1.80-2.00(6H,m),3.04(1H,dt,J=2.4,9.4Hz),3.62(3H,s),3.73(3H,s),4.37-4.41(1H,m),5.20(1H,d,J=15.7Hz),5.25(1H,d,J=15.7Hz),6.16(1H,d,J=2.4Hz),6.22(1H,dd,J=6.3,11.4Hz),6.33(1H,dd,J=2.4,8.2Hz),7.13-7.25(6H,m),7.34(1H,dd,J=6.7,10.2Hz),8.16(1H,s).

(7b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘプチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例7aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘプチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(140mg,0.227mmol)、トリエチルシラン(0.3mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(84.4mg,80%)を無色固体として得た。

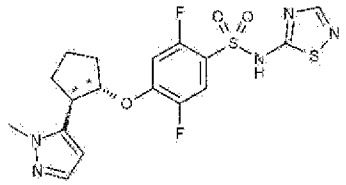
^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.53-1.64(4H,m),1.81-2.01(6H,m),3.05(1H,dt,J=1.6,9.8Hz),4.38-4.43(1H,m),6.35(1H,dd,J=6.3,11.7Hz),7.10-7.24(5H,m),

7.52(1H,dd,J=6.7,9.8Hz),8.04(1H,s).

MS(ESI)m/z:466[M+H]+.

[0162] （実施例８） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0163] [化26]



[0164] (8a) (1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

1-メチルピラゾール(13.4g,163mmol)のTHF(1L)溶液に、-78℃でn-ブチルリチウム(1.63Mヘキサン溶液；100mL,163mmol)を40分間滴下した。反応溶液にシクロペンテンオキシド(15.1g,179mmol)を-78℃で加え、反応溶液を室温で20時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加えて酢酸エチル(500mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール；97:3)により精製し、標記化合物(5.77g,21%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.63-1.91(4H,m),2.05-2.12(1H,m),2.17-2.24(1H,m),3.03(1H,q,J=8.3Hz),3.86(3H,s),4.24(1H,q,J=6.4Hz),6.03(1H,s),7.39(1H,s).

(8b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(WO2010079443；500mg,1.12mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(200mg,1.20mmol)、水素化ナトリウム(63%；100mg,2.63mol)及びDMSO(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化

合物(340mg,51%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.76-1.99(4H,m),2.17-2.24(1H,m),2.27-2.35(1H,m),3.44-3.50(1H,m),3.71(6H,s),3.87(3H,s),4.57-4.61(1H,m),5.29(2H,s),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.24(1H,d,J=2.4Hz),6.34(1H,dd,J=2.4,8.2Hz),6.45(1H,dd,J=6.3,11.0Hz),7.16(1H,d,J=8.3Hz),8.41(1H,d,J=2.0Hz),7.53(1H,dd,J=6.7,10.2Hz),8.18(1H,s).

(8c) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

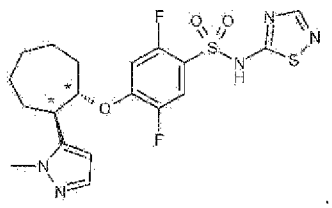
実施例8bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(340mg,0.574mmol)、トリエチルシラン(0.4mL)、トリフルオロ酢酸(4.0mL)及びジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(211mg,83%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.76-2.00(4H,m),2.18-2.35(2H,m),3.34-3.50(1H,m),3.87(3H,s),4.60-4.64(1H,m),6.07(1H,d,J=1.6Hz),6.59(1H,dd,J=6.3,11.0Hz),7.43(1H,d,J=2.0Hz),7.66(1H,dd,J=6.7,9.8Hz),8.07(1H,s).

MS(ESI)m/z:442[M+H]+.

[0165] (実施例９) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0166] [化27]



[0167] (9a) (1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプタノール

1-メチルピラゾール(3.66g,44.6mmol)、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(6.68mL,44.6mmol)、n-ブチルリチウム(1.63Mヘキサン溶液；32mL,52.2mmol)、1,2-エポキシシクロヘプタン(5.0g,44.6mmol)及びTHF(60mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.13g,13%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.56-1.89(9H,m),1.98-2.05(1H,m),2.76-2.82(1H,m),3.80-3.86(1H,m),3.84(3H,s),6.06(1H,d,J=2.0Hz),7.41(1H,d,J=2.4Hz).

(9b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(WO2010079443；450mg,1.01mmol)、実施例9aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプタノール(200mg,1.03mmol)、水素化ナトリウム(63%；100mg,2.63mol)及びDMSO(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(146mg,23%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.58-1.97(10H,m),3.22(1H,dt,J=2.7,9.4Hz),3.65(3H,s),3.74(3H,s),3.89(3H,s),4.30-4.35(1H,m),5.23(1H,d,J=16.0Hz),5.29(1H,d,J=16.0Hz),6.01(1H,d,J=2.0Hz),6.19(1H,d,J=2.4Hz),6.31-6.35(2H,m),7.16(1H,d,J=8.6Hz),7.35(1H,d,J=1.6Hz),7.41(1H,dd,J=6.7,10.2Hz),8.18(1H,s).

(9c) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例9bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(146mg,0.236mmol)、トリエチルシラン(0.3mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)

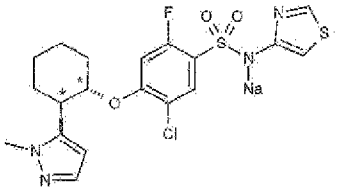
を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(86.0mg,78%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.54-1.91(10H,m),3.26-3.29(1H,m),3.77(3H,s),4.78-4.82(1H,m),6.12(1H,s),7.20(1H,s),7.28(1H,dd,J=6.3,11.7Hz),7.54(1H,dd,J=6.7,10.2Hz),8.52(1H,s).

MS(ESI)m/z:470[M+H]+.

[0168] (実施例１０) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド Na塩

[0169] [化28]



[0170] (10a) tert-ブチル[(5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}フェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸

tert-ブチル[(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸(WO2010079443；479mg,1.17mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(200mg,1.11mmol)、水素化ナトリウム(63%；84.5mg,2.22mol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(367mg,58%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.34(9H,s),1.40-1.67(4H,m),1.86-1.89(1H,m),1.94-1.96(1H,m),2.05-2.08(1H,m),2.21-2.25(1H,m),3.02-3.09(1H,m),3.93(3H,s),4.21(1H,dt,J=3.9,10.2Hz),6.03(1H,d,J=2.0Hz),6.55(1H,d,J=11.7Hz),7.34(1H,d,J=1.6Hz),7.48(1H,d,J=2.0Hz),8.00(1H,d,J=7.4Hz),8.77(1H,d,J=2.4Hz).

(10b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-

イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例10aで製造したtert-ブチル[(5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}フェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸(367mg,0.643mmol)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(304mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38-1.69(4H,m),1.85-1.89(1H,m),1.92-1.95(1H,m),2.05-2.07(1H,m),2.18-2.21(1H,m),3.00-3.06(1H,m),3.92(3H,s),4.10-4.16(1H,m),6.02(1H,d,J=2.0Hz),6.48(1H,d,J=11.7Hz),6.89(1H,d,J=2.4Hz),7.34(1H,d,J=2.0Hz),7.80(1H,d,J=2.4Hz),8.74(1H,d,J=2.4Hz),11.36(1H,brs).

(10c) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド Na塩

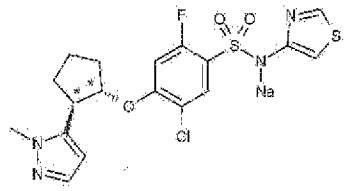
実施例10bで製造した5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(303mg,0.643mmol)、1M水酸化ナトリウム溶液(0.643mL,0.643mol)を用い、実施例5cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(300mg,95%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.44-1.60(3H,m),1.66-1.77(1H,m),1.85-1.90(2H,m),1.97-2.01(1H,m),2.21-2.24(1H,m),3.07-3.14(1H,m),3.89(3H,s),4.36-4.42(1H,m),6.15(1H,d,J=2.0Hz),6.28-6.30(1H,m),6.80(1H,d,J=11.7Hz),7.28(1H,s),7.71(1H,d,J=7.4Hz),8.54(1H,d,J=2.4Hz).

MS(ESI)m/z:471[M+H]+

[0171] (実施例１１) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド Na塩

[0172] [化29]



[0173] (11a) tert-ブチル[(5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}フェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸

tert-ブチル[(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸(WO2010079443；600mg,1.46mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(270mg,1.62mmol)、水素化ナトリウム(63%；110mg,2.89mmol)及びDMF(6.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(520mg,64%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.38(9H,s),1.80-2.01(4H,m),2.24-2.36(2H,m),3.50-3.55(1H,m),3.91(3H,s),4.67-4.70(1H,m),6.08(1H,d,J=2.0Hz),6.60(1H,d,J=11.2Hz),7.42(1H,d,J=1.5Hz),7.51(1H,d,J=2.4Hz),8.11(1H,d,J=7.3Hz),8.79(1H,d,J=2.4Hz).

(11b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例11aで製造したtert-ブチル[(5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}フェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸(520mg,0.934mmol)、トリフルオロ酢酸(5.0mL)及びジクロロメタン(5.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(427mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.78-1.95(4H,m),2.18-2.33(2H,m),3.46-3.50(1H,m),3.87(3H,s),4.58-4.61(1H,m),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.51(1H,d,J=11.2Hz),6.92(1H,s),7.39(1H,s),7.87(1H,d,J=7.3Hz),7.84(1H,d,J=2.4Hz),11.2(1H,

brs).

(11c) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド Na塩

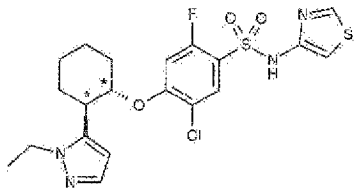
実施例11bで製造した5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(427g,0.934mmol)、2M水酸化ナトリウム水溶液(0.467mL,0.934mol)を用い、実施例5cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(412mg,92%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.59-1.71(2H,m),1.78-1.84(2H,m),2.18-2.25(2H,m),3.42-3.46(1H,m),3.77(3H,s),4.84-4.87(1H,m),5.96-5.98(1H,m),6.16(1H,d,J=2.0Hz),6.97(1H,d,J=11.2Hz),7.29(1H,d,J=2.0Hz),7.66(1H,d,J=7.3Hz),7.55(1H,d,J=2.0Hz).

MS(ESI)m/z:457[M+H]+.

[0174] (実施例１２) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0175] [化30]



[0176] (12a) (1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

1-エチルピラゾール(2.50g,26.0mmol)、ブチルリチウム(1.63Mヘキサン溶液；18.1mL,29.5mmol)、シクロヘキセンオキシド(2.97g,30.3mmol)及びTHF(60mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(2.86g,57%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.30-1.47(4H,m),1.43(3H,t,J=7.4Hz),1.66(1H,brs),1.76-1.79(1H,m),1.87-1.90(2H,m),2.10-2.13(1H,m),2.56-2.62(1H,m),3

.61-3.66(1H,m),4.10-4.26(2H,m),6.07(1H,d,J=2.0Hz),7.47(1H,d,J=1.6Hz).

(12b) tert-ブチル[(5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}フェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸

tert-ブチル[(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸(WO2010079443；222mg,0.540mmol)、実施例12aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(100mg,0.515mmol)、水素化ナトリウム(63%；39.2mg,1.03mmol)及びDMF(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(125mg,41%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.35(9H,s),1.44(3H,t,J=7.4Hz),1.44-1.70(4H,m),1.87-1.90(1H,m),1.96-1.98(1H,m),2.05-2.09(1H,m),2.24-2.27(1H,m),3.04-3.10(1H,m),4.12-4.34(3H,m),6.04(1H,s),6.59(1H,d,J=11.7Hz),7.38(1H,s),7.50(1H,s),8.01(1H,d,J=8.6Hz),8.79(1H,s).

(12c) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

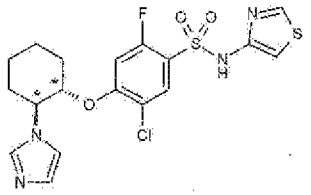
実施例12bで製造したtert-ブチル[(5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}フェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸(125mg,0.213mmol)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(70.0mg,68%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.41(3H,t,J=7.0Hz),1.46-1.67(4H,m),1.84-1.87(1H,m),1.91-1.94(1H,m),2.03-2.06(1H,m),2.19-2.22(1H,m),3.00-3.06(1H,m),4.10-4.21(2H,m),4.28-4.37(1H,m),6.00(1H,d,J=2.0Hz),6.49(1H,d,J=11.7Hz),6.88(1H,d,J=2.0Hz),7.37(1H,d,J=2.0Hz),7.80(1H,d,J=7.4Hz),8.75(1H,d,J=2.0Hz),11.40(1H,brs).

MS(ESI)m/z:485[M+H]+.

[0177] （実施例１３） 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2S*)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0178] [化31]



[0179] (13a) tert-ブチル[(5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}フェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸

tert-ブチル[(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸(WO2010079443；390mg,0.949mmol)、(1S*,2R*)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロヘキサノール(Heterocycles, 31(3), 537-48, 1990；160mg,0.963mmol)、水素化ナトリウム(63%；75.0mg,1.97mmol)及びDMF(4.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(340mg,64%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.36(9H,s),1.50-1.65(3H,m),1.87-2.00(3H,m),2.30-2.35(2H,m),4.21-4.28(2H,m),6.46(1H,d,J=11.0Hz),7.01(2H,d,J=1.2Hz),7.49(1H,d,J=2.0Hz),7.63(1H,s),8.03(1H,d,J=7.4Hz),8.78(1H,d,J=2.4Hz).

(13b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2S*)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例13aで製造したtert-ブチル[(5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}フェニル)スルホニル](1,3-チアゾール-4-イル)カルバミン酸(340mg,0.610mmol)、トリフルオロ酢酸(5.0mL)及びジクロロメタン(5.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(292mg,67%)を無色固体として得た。

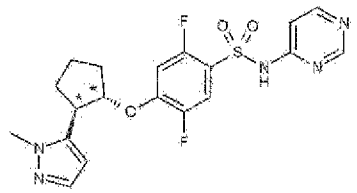
^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.48-1.60(4H,m),1.90-1.95(1H,m),2.03-2.05(1H

,m),2.25-2.37(2H,m),4.30-4.37(1H,m),4.65-4.72(1H,m),6.70(1H,d,J=11.0Hz),6.93(1H,d,J=2.4Hz),7.25-7.28(2H,m),7.84(1H,d,J=7.4Hz),8.71(1H,d,J=2.4Hz),9.25(1H,brs).

MS(ESI)m/z:457[M+H]+.

[0180] （実施例１４） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0181] [化32]



[0182] (14a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン

4-アミノピリミジン(20.0g,210mmol)、2,4-ジメトキシベンズアルデヒド(69.9g,421mmol)及びピペリジン(2.08mL,21.0mmol)のトルエン(1L)溶液を還流下、７時間攪拌し水を共沸留去した。放冷後、反応溶液をエタノール(500mL)で希釈し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(7.96g,210mmol)を加え、16時間室温で攪拌した。反応溶液に水(500mL)を加えて有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール；95:5)により精製し、標記化合物(27.0g,52%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:3.80(3H,s),3.84(3H,s),4.44(2H,brs),5.33(1H,brs),6.34(1H,d,J=5.9Hz),6.44(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),6.48(1H,d,J=2.0Hz),7.18(1H,d,J=8.3Hz),8.15(1H,d,J=5.4Hz),8.55(1H,s).

(14b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(0.76g,3.10mmol)及び1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.70g,6.20mmol)の

アセトニトリル(20mL)溶液に氷冷下、2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.43g,6.20mmol)を加え、反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液をろ過、ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；67:33)により精製し、標記化合物(0.72g,53%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:3.78(3H,s),3.80(3H,s),5.23(2H,s),6.42-6.43(2H,m),6.99-7.04(1H,m),7.13(1H,d,J=5.9Hz),7.22(1H,d,J=9.3Hz),7.91-7.96(1H,m),8.48(1H,d,J=6.4Hz),8.78(1H,s).

(14c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.76g,1.73mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.29g,1.73mmol)、水素化ナトリウム(63%；100mg,2.59mmol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.89g,88%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.78-1.97(4H,m),2.20-2.33(2H,m),3.45-3.49(1H,m),3.77(3H,s),3.79(3H,s),3.86(3H,s),4.60-4.64(1H,m),5.23(2H,s),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.40-6.42(2H,m),6.52(1H,dd,J=5.9,10.7Hz),7.18-7.20(2H,m),7.40(1H,d,J=2.0Hz),7.76(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(14d) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチルl]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.54g,1.24mmol)、トリエチルシラン(1.98mL,12.4mmol)、トリフルオロ酢酸(0.96mL,12.4mmol)及びジクロロ

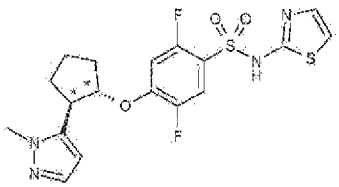
メタン(20mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.54g,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.66-1.83(4H,m),2.19-2.27(2H,m),3.47-3.51(1H,m),3.76(3H,s),4.92-4.95(1H,m),6.17(1H,s),6.97(1H,brs),7.20-7.24(1H,m),7.30(1H,s),7.68-7.71(1H,m),8.25(1H,brs),8.57(1H,s).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+.

[0183] (実施例１５) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0184] [化33]



[0185] (15a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,3-チアゾール)-2-アミン(WO2010035166;1.00g,4.00mmol)のTHF(12mL)溶液に-78℃でLiHMDS(1.0MinTHF,4.8mL,4.8mmol)を加えた。反応溶液を-78℃で5分間攪拌後、2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.05g,4.42mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に水(100mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を水(200mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル;4:1)により精製し、標記化合物(960mg,54%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:3.73(3H,s),3.77(3H,s),5.19(2H,s),6.36-6.39(2H,m),7.01-7.07(2H,m),7.19(1H,d,J=8.2Hz),7.42(1H,d,J=3.5Hz),7.70-7.76(1H,m).

(15b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-2-

イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例15aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(184mg,0.414mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(68.7mg,0.414mmol)、水素化ナトリウム(63%;31.6mg,0.830mol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(180mg,73%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.76-1.83(1H,m),1.88-1.98(3H,m),2.19-2.25(1H,m),2.27-2.33(1H,m),3.44-3.49(1H,m),3.73(3H,s),3.75(3H,s),3.86(3H,s),4.61-4.64(1H,m),5.18(2H,s),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.36-6.38(2H,m),6.56(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),6.98(1H,d,J=3.4Hz),7.19(1H,d,J=8.3Hz),7.38-7.41(2H,m),7.58(1H,dd,J=6.4,10.3Hz).

(15c) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

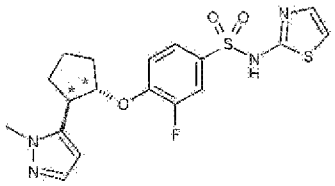
実施例15bで製造した2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(180mg,0.305mmol)、トリエチルシラン(0.1mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(110mg,82%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.77-1.96(4H,m),2.19-2.23(1H,m),2.27-2.32(1H,m),3.44-3.48(1H,m),3.86(3H,s),4.59-4.62(1H,m),6.05(1H,s),6.54-6.57(2H,m),7.17(1H,d,J=4.4Hz),7.40(1H,s),7.71(1H,dd,J=6.4,9.8Hz).

MS(ESI)m/z:441[M+H]+.

[0186] (実施例１６) 3-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0187] [化34]



[0188] (16a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

2,4-ジメトキシベンジルアミン(3.35mL,22.3mmol)及びピリジン(9.02mL,111.5mmol)のジクロロメタン(75mL)溶液に氷冷下、3,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(3.04mL,22.3mmol)を加え、反応溶液を16時間室温で攪拌した。反応溶液に2M塩酸(100mL)を加えて有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し標記化合物(7.66g,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.72(3H,s),3.77(3H,s),4.14(2H,d,J=6.3Hz),5.13(1H,t,J=5.9Hz),6.29(1H,d,J=2.4Hz),6.33(1H,dd,J=2.4,8.2Hz),6.94(1H,d,J=8.2Hz),7.13-7.19(1H,m),7.47-7.53(2H,m).

(16b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

実施例16aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(1.00g,2.91mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.73g,4.37mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.55g,14.6mmol)及びDMF(15mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(920mg,65%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.78-1.99(4H,m),2.16-2.34(2H,m),3.43-3.49(1H,m),3.69(3H,s),3.72(3H,s),3.87(3H,s),4.08(2H,d,J=6.3Hz),4.64-4.68(1H,m),5.24(1H,t,J=6.3Hz),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.26(1H,d,J=2.0Hz),6.30(1H,dd,J=2.0,8.2Hz),6.73(1H,t,J=8.6Hz),6.95(1H,d,J=8.2Hz),7.40-7.43(3H,m).

MS(ESI)m/z:490[M+H]+.

(16c) 3-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シク

ロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

実施例16bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド(0.92g,1.88mmol)、トリエチルシラン(1.5mL)、トリフルオロ酢酸(15mL)及びジクロロメタン(15mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.60g,94%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.77-1.97(4H,m),2.18-2.36(2H,m),3.44-3.50(1H,m),3.86(3H,s),4.70-4.74(1H,m),6.07(1H,d,J=1.6Hz),6.86(1H,t,J=8.2Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz),7.60-7.64(2H,m).

(16d) 3-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例16cで製造した3-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド(0.07g,0.21mmol)、2-ブロモチアゾール(0.07g,0.41mmol)、ヨウ化銅(0.01g,0.04mmol)、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(0.01g,0.09mmol)及び炭酸セシウム(0.20g,0.62mmol)のDMF(2.0mL)溶液を窒素雰囲気下120℃で20時間攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧濃縮し、残留物をHPLCにより精製し、標記化合物(75mg,86%)を無色固体として得た。

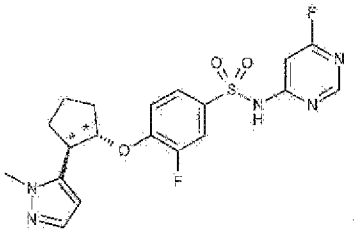
^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.78-1.98(4H,m),2.20-2.36(2H,m),3.42-3.49(1H,m),3.90(3H,s),4.66-4.69(1H,m),6.11(1H,s),6.54(1H,d,J=6.7Hz),6.83(1H,t,J=8.2Hz),7.14(1H,d,J=4.7Hz),7.48(1H,s),7.58-7.63(2H,m).

MS(ESI)m/z:423[M+H]+.

[0189] (実施例１７) 3-フルオロ-N-(6-フルオロピリミジン-4-イル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

[0190]

[化35]



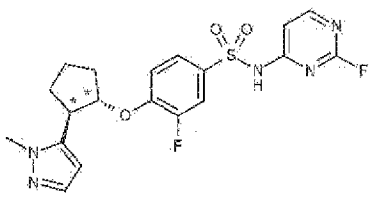
[0191] 実施例16cで製造した3-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド(0.07g,0.21mmol)、4,6-ジフルオロピリミジン(0.07g,0.62mmol)、炭酸カリウム(0.11g,0.83mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例16dに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(56mg,63%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.76-1.98(4H,m),2.23-2.36(2H,m),3.44-3.49(1H,m),3.85(3H,s),4.69-4.72(1H,m),6.06(1H,d,J=1.6Hz),6.85(1H,s),6.88(1H,t,J=8.2Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz),7.61-7.67(2H,m),8.63(1H,s).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+.

[0192] (実施例１８) 3-フルオロ-N-(2-フルオロピリミジン-4-イル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

[0193] [化36]



[0194] 実施例16cで製造した3-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド(0.10g,0.29mmol)、2,4-ジフルオロピリミジン(0.10g,0.88mmol)、炭酸カリウム(0.16g,1.18mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例16dに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(56mg,63%)を無色固体として得た。

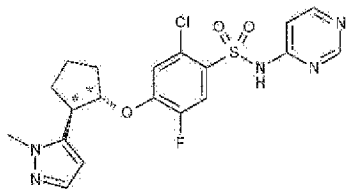
^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.77-1.96(4H,m),2.21-2.32(2H,m),3.42-3.47(1H

,m),3.84(3H,s),4.68-4.71(1H,m),6.06(1H,d,J=1.6Hz),6.84(1H,t,J=8.6Hz),7.05(1H,t,J=3.5Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz),7.64-7.68(2H,m),8.34(1H,d,J=7.0Hz).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+.

[0195] （実施例１９） 2-クロロ-5-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0196] [化37]



[0197] (19a) 2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(150mg,0.611mmol)、2-クロロ-4,5-ジフルオロベンゼンスルニルクロリド(302mg,1.22mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(137mg,1.22mmol)及びアセトニトリル(5.0mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(58.8mg,21%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.78(3H,s),3.85(3H,s),5.29(2H,s),6.43-6.46(2H,m),6.95(1H,d,J=7.3Hz),7.26-7.31(2H,m),8.23(1H,t,J=8.3Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.69(1H,s).

(19b) 2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例19aで製造した2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(58.8mg,0.129mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペン

タノール(25.7mg,0.155mmol)、水素化ナトリウム(63%；5.9mg,0.155mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(50.6mg,64%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.64-1.99(4H,m),2.17-2.34(2H,m),3.44-3.49(1H,m),3.77(3H,s),3.83(3H,s),3.85(3H,s),4.64-4.67(1H,m),5.27(1H,d,J=17.1Hz),5.32(1H,d,J=17.1Hz),6.05(1H,s),6.41-6.45(2H,m),6.79(1H,d,J=6.8Hz),7.01(1H,d,J=5.9Hz),7.25(1H,d,J=8.3Hz),8.05(1H,d,J=10.3Hz),8.39(1H,d,J=6.4Hz),8.70(1H,s).

(19c) 2-クロロ-5-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例19bで製造した2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(50.6mg,0.0840mmol)、トリエチルシラン(0.05mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(15.0mg,39%)を無色固体として得た。

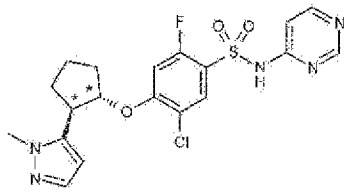
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.78-1.99(4H,m),2.23-2.32(2H,m),3.42-3.48(1H,m),3.85(3H,s),4.64-4.67(1H,m),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.85(1H,d,J=7.3Hz),7.05(1H,d,J=7.3Hz),7.39(1H,s),7.98(1H,d,J=10.7Hz),8.34(1H,J=5.9Hz),8.65(1H,s).

MS(ESI)m/z:452[M+H]+.

[0198] (実施例２０) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0199]

[化38]



[0200] (20a) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(150mg,0.611mmol)、5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(302mg,1.22mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(137mg,1.22mmol)及びアセトニトリル(5.0mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(71.7mg,26%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.78(3H,s),3.79(3H,s),5.23(2H,s),6.41-6.43(2H,m),6.98(1H,d,J=9.3Hz),7.16(1H,d,J=7.3Hz),7.22(1H,d,J=8.8Hz),8.13(1H,t,J=7.3Hz),8.49(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(20b) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(71.7mg,0.157mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(31.1mg,0.187mmol)、水素化ナトリウム(63%;7.1mg,0.186mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(79.1mg,84%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.73-1.98(4H,m),2.17-2.35(2H,m),3.48-3.52(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.88(3H,s),4.60-4.63(1H,m),5.22(1H,d,J=17.1Hz),5.26(1H,d,J=17.1Hz),6.06(1H,d,J=1.5Hz),6.39-6.41(2H,m),6.48(1H,d,J=11.7Hz),7.18-7.21(2H,m),7.40(1H,s),8.02(1H,d,J=7.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(20c) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

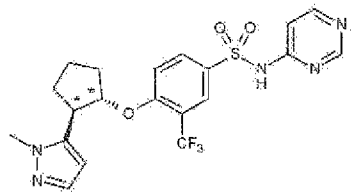
実施例20bで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(79.1mg,0.131mmol)、トリエチルシラン(0.05mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(30.0mg,51%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.79-1.96(4H,m),2.20-2.33(2H,m),3.48-3.52(1H,m),3.89(3H,s),4.60-4.63(1H,m),6.05(1H,s),6.54(1H,d,J=11.7Hz),7.26-7.27(1H,m),7.39(1H,s),8.02(1H,d,J=7.3Hz),8.39(1H,J=4.9Hz),8.81(1H,s).

MS(ESI)m/z:452[M+H]+.

[0201] (実施例２１) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[0202] [化39]



[0203] (21a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(150mg,0.611mmol)、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(321mg,1.22mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(137mg,1.22mmol)及びアセトニトリル(5.0mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(94.7mg,33%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.65(3H,s),3.78(3H,s),5.16(2H,s),6.36(1H,s),

6.40(1H,d,J=8.3Hz),7.12-7.14(2H,m),7.27-7.30(1H,m),8.14-8.16(2H,m),8.53(1H,d,J=5.9Hz),8.55(1H,s).

(21b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

実施例21aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(94.7mg,0.201mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(40.1mg,0.241mmol)、水素化ナトリウム(63%;9.2mg,0.241mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(123mg,99%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.62-1.94(4H,m),2.10-2.35(2H,m),3.44-3.47(1H,m),3.70(3H,s),3.76(3H,s),3.80(3H,s),4.80-4.82(1H,m),5.17(2H,s),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.37-6.39(2H,m),6.84(1H,d,J=8.8Hz),7.10(1H,d,J=9.3Hz),7.16(1H,d,J=6.8Hz),7.38(1H,d,J=2.0Hz),7.99(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.08(1H,d,J=2.0Hz),8.47(1H,d,J=5.9Hz),8.82(1H,s).

(21c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

実施例21bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(123mg,0.199mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(50.0mg,54%)を無色固体として得た。

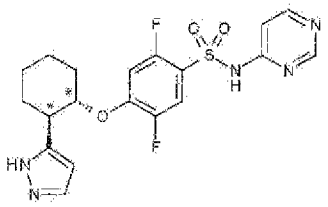
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.76-1.97(4H,m),2.15-2.36(2H,m),3.43-3.47(1H,m),3.80(3H,s),4.80-4.82(1H,m),6.07(1H,s),6.90(1H,d,J=8.8Hz),7.20(1H,d,J=5.9Hz),7.42(1H,s),8.04(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.16(1H,J=2.0Hz),8.44(1

H,d,J=5.4Hz),8.82(1H,s).

MS(ESI)m/z:468[M+H]+.

[0204] （実施例２２） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0205] [化40]



[0206] (22a) (1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロヘキサノール

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(5.50g,36.1mmol)、n-ブチルリチウム(1.63Mヘキサン溶液；24mL,39.1mmol)、シクロヘキセンオキシド(3.80g,38.7mmol)及びTHF(100mL)を用い、実施例8aに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(270mg,3.0%)を無色オイルとして得た。

(22b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(360mg,0.819mmol)、実施例22aで製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロヘキサノール(202mg,0.807mmol)、水素化ナトリウム(63%；50mg,1.32mmol)及びDMF(4.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(366mg,68%)を無色オイルとして得た。

(22c) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

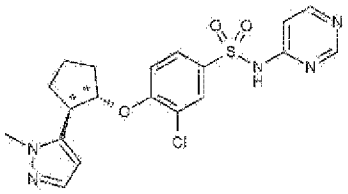
実施例22bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(366mg,0.547mmol)及びトリエチルシラン(0.40mL)のジクロロメタン(4.0mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(4.0mL)を加え、反応溶液を1時間攪拌した。反応溶液にメタノール(4.0mL)を加え室温でさらに1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール；95:5)により精製し、標記化合物(182mg,61%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.32-1.77(6H,m),1.90-1.92(1H,m),2.10-2.23(1H,m),2.91-2.96(1H,m),4.64-4.68(1H,m),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.96(1H,brs),7.22-7.26(1H,m),7.38(1H,s),7.57-7.60(1H,m),8.25(1H,brs),8.58(1H,s).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+.

[0207] （実施例２３） 3-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0208] [化41]



[0209] (23a) 3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(150mg,0.611mmol)、3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(280mg,1.22mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(137mg,1.22mmol)及びアセトニトリル(5.0mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(127mg,47%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.68(3H,s),3.78(3H,s),5.18(2H,s),6.39(1H,s),6.41(1H,d,J=10.3Hz),7.13-7.27(3H,m),7.80-7.83(1H,m),7.87(1H,d,J=8.8Hz),8.51(1H,d,J=5.9Hz),8.86(1H,s).

(23b) 3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例23aで製造した3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(127mg,0.290mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(50.6mg,0.304mmol)、水素化ナトリウム(63%;16.6mg,0.435mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(123mg,73%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.78-1.99(4H,m),2.20-2.34(2H,m),3.47-3.51(1H,m),3.72(3H,s),3.76(3H,s),3.88(3H,s),4.68-4.71(1H,m),5.19(2H,s),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.40(2H,m),6.76(1H,d,J=9.3Hz),7.13(1H,d,J=8.3Hz),7.23(1H,dd,J=2.0,5.9Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz),7.70(1H,dd,J=2.0,8.8Hz),7.80(1H,d,J=2.4Hz),8.47(1H,d,J=5.9Hz),8.83(1H,s).

(23c) 3-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例23bで製造した3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(123mg,0.211mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(85.0mg,54%)を無色固体として得た。

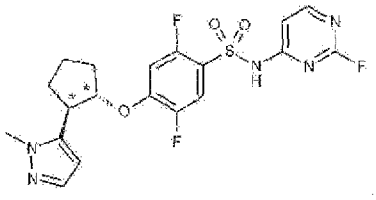
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.79-1.97(4H,m),2.20-2.32(2H,m),3.46-3.50(1H,m),3.86(3H,s),4.70-4.72(1H,m),6.07(1H,s),6.80(1H,d,J=8.8Hz),7.17(1H,d,J=5.4Hz),7.40(1H,s),7.79(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),7.97(1H,J=2.4Hz),8.41(1H,brs),8.77(1H,s).

MS(ESI)m/z:434[M+H]+.

[0210] (実施例２４) 2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロピリミジン-4-イル)-4-{[(1

S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

[0211] [化42]



[0212] (24a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロピリミジン-4-アミン

2,4-ジフルオロピリミジン(600mg,5.17mmol)及び2,4-ジメトキシベンジルアミン(860mg,5.17mmol)のTHF(17mL)溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル;1:2)により精製し、標記化合物(594mg,43%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm:3.74(3H,s),3.80(3H,s),4.36(2H,d,J=5.5Hz),6.47-6.50(2H,m),6.58(1H,d,J=2.4Hz),7.13(1H,d,J=8.6Hz),7.89-7.91(1H,m),8.19(1H,brs).

(24b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(2-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例24aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロピリミジン-4-アミン(0.20g,0.76mmol)、LiHMDS(1.0MinTHF,0.91mL,0.91mmol)、2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(0.19g,0.84mmol)及びTHF(3.0mL)を用い、実施例15aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.22g,63%)を無色個体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.79(3H,s),3.81(3H,s),5.23(2H,s),6.43-6.45(2H,m),7.01-7.06(2H,m),7.23(1H,d,J=7.8Hz),7.97(1H,q,J=8.3Hz),7.34(1H,dd,J=2.0,5.9Hz).

(24c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロピリミジン4-イル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

実施例24bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-

(2-フルオロピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.10g,0.23mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.04g,0.23mmol)、水素化ナトリウム(63%；0.01g,0.28mmol)及びDMF(1.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(648mg,46%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.76-1.98(4H,m),2.21-2.36(2H,m),3.45-3.50(1H,m),3.77(3H,s),3.80(3H,s),3.86(3H,s),4.61-4.65(1H,m),5.22(2H,s),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.42-6.44(2H,m),6.54(1H,dd,J=6.3,11.0Hz),7.09(1H,dd,J=3.5,5.9Hz),7.21(1H,d,J=9.0Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz),7.78(1H,dd,J=6.7,10.2Hz),8.31(1H,dd,J=2.0,5.5Hz).

(24d) 2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロピリミジン-4-イル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

実施例24cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(2-フルオロピリミジン4-イル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド(648mg,0.13mmol)、トリエチルシラン(0.11mL)、トリフルオロ酢酸(0.13g)及びジクロロメタン(1.3mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.06g,78%)を無色固体として得た。

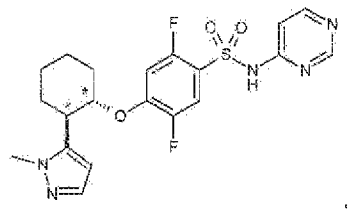
^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.75-1.98(4H,m),2.26-2.35(2H,m),3.50-3.55(1H,m),3.80(3H,s),4.83-4.88(1H,m),6.19(1H,d,J=2.0Hz),6.87(1H,dd,J=3.9,5.9Hz),6.94(1H,dd,J=6.7,11.3Hz),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.78(1H,dd,J=6.7,10.6Hz),8.24(1H,dd,J=2.4,5.9Hz).

MS(ESI)m/z:454[M+H]+.

[0213] (実施例２５) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0214]

[化43]



[0215] (25a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(244mg,0.555mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(100mg,0.555mmol)、水素化ナトリウム(63%;31.7mg,0.793mmol)及びDMF(3mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(268mg,80%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.39-1.68(4H,m),1.86-1.96(2H,m),2.04-2.07(1H,m),2.22-2.25(1H,m),2.98-3.03(1H,m),3.76(3H,s),3.77(3H,s),3.91(3H,s),4.08-4.14(1H,m),5.19(1H,d,J=17.1Hz),5.23(1H,d,J=16.6Hz),6.02(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.40(2H,m),6.47(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.17-7.19(2H,m),7.33(1H,d,J=1.5Hz),7.67(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(25b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例25aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(268mg,0.447mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(130mg,65%)を無色固体として得た。

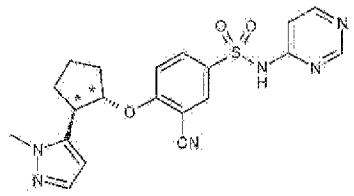
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.38-1.68(4H,m),1.86-1.89(1H,m),1.93-1.95(1H

,m),2.05-2.07(1H,m),2.22-2.25(1H,m),2.97-3.02(1H,m),3.90(3H,s),4.07-4.12(1H,m),6.02(1H,d,J=2.0Hz),6.50(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.24(1H,d,J=6.4Hz),7.33(1H,d,J=2.0Hz),7.66(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.38(1H,d,J=6.4Hz),8.80(1H,s).

MS(ESI)m/z:450[M+H]+.

[0216] （実施例２６） 3-シアノ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0217] [化44]



[0218] (26a) 3-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(600mg,2.44mmol)、3-シアノ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.07g,4.87mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(549mg,4.89mmol)及びアセトニトリル(12mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(200mg,19%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.60(3H,s),3.80(3H,s),5.15(2H,s),6.36(1H,d,J=2.4Hz),6.45(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),7.11(1H,dd,J=1.0,5.9Hz),7.16(1H,d,J=8.3Hz),7.30(1H,t,J=8.8Hz),8.01(1H,dd,J=2.0,5.4Hz),8.20-8.23(1H,m),8.55(1H,d,J=5.9Hz),8.87(1H,s).

(26b) 3-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例26aで製造した3-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(200mg,0.47mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノー

ル(81.5mg,0.49mmol)、水素化ナトリウム(63%；26.7mg,0.70mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(91.0mg,34%)を無色個体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.79-2.01(4H,m),2.24-2.36(2H,m),3.50-3.54(1H,m),3.67(3H,s),3.78(3H,s),3.89(3H,s),4.75-4.78(1H,m),5.15(2H,s),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.42(2H,m),6.82(1H,d,J=9.3Hz),7.11-7.13(2H,m),7.42(1H,d,J=1.5Hz),7.97(1H,d,J=2.4Hz),8.03(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.50(1H,d,J=5.9Hz),8.84(1H,s).

(26c) 3-シアノ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

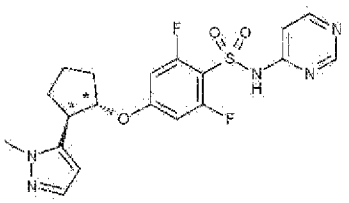
実施例26bで製造した3-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(91.0mg,0.16mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(53.3mg,79%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.80-1.99(4H,m),2.25-2.36(2H,m),3.50-3.54(1H,m),3.89(3H,s),4.76-4.79(1H,m),6.08(1H,s),6.89(1H,d,J=9.3Hz),7.14(1H,d,J=5.4Hz),7.42(1H,s),8.09(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.17(1H,d,J=2.4Hz),8.39(1H,s),8.75(1H,s).

MS(ESI)m/z:425[M+H]+.

[0219] (実施例２７) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0220] [化45]



[0221] (27a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(600mg,2.44mmol)、2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.50g,6.51mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(549mg,4.89mmol)及びアセトニトリル(12mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(192mg,18%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.78(3H,s),3.73(3H,s),5.26(2H,s),6.42-6.46(2H,m),6.78(2H,t,J=8.3Hz),7.07(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.24(1H,d,J=8.8Hz),8.46(1H,d,J=6.4Hz),8.78(1H,s).

(27b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(192mg,0.44mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(76.3mg,0.46mmol)、水素化ナトリウム(63%;25.0mg,0.66mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(192mg,75%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.72-1.95(4H,m),2.17-2.32(2H,m),3.35-3.39(1H,m),3.77(3H,s),3.82(6H,s),4.62-4.65(1H,m),5.27(2H,s),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.44(4H,m),7.16(1H,d,J=7.3Hz),7.22(1H,d,J=7.3Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(27c) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(192mg,0.33mmol)、トリエチルシ

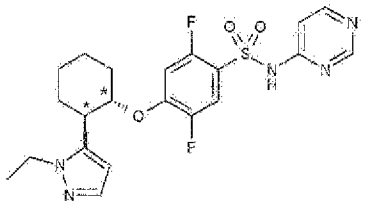
ラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(106mg,74%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.72-1.95(4H,m),2.17-2.31(2H,m),3.35-3.39(1H,m),3.82(3H,s),4.61-4.64(1H,m),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.41(2H,d,J=10.7Hz),7.40-7.42(2H,m),8.42(1H,d,J=5.9Hz),8.87(1H,s).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+.

[0222] (実施例２８) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0223] [化46]



[0224] (28a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(270mg,0.615mmol)、実施例12aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(120mg,0.618mmol)、水素化ナトリウム(63%;50mg,1.31mmol)及びDMF(3mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(220mg,58%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.39-1.66(4H,m),1.43(3H,t,J=7.3Hz),1.85-1.88(1H,m),1.94-1.96(1H,m),2.03-2.06(1H,m),2.22-2.25(1H,m),2.97-3.03(1H,m),3.76(3H,s),3.77(3H,s),4.12-4.32(3H,m),5.19(1H,d,J=16.6Hz),5.23(1H,d,J=17.1Hz),6.00(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.40(2H,m),6.47(1H,dd,J=6.4,11.2Hz

),7.17-7.19(2H,m),7.36(1H,d,J=1.5Hz),7.66(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(28b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

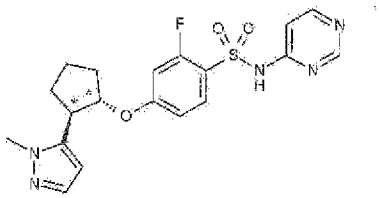
実施例28aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(220mg,0.359mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(160mg,96%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.37(3H,t,J=7.3Hz),1.43-1.73(4H,m),1.81-1.83(1H,m),1.89-1.91(1H,m),1.96-1.99(1H,m),2.23-2.25(1H,m),3.06-3.11(1H,m),4.11-4.18(1H,m),4.26-4.33(1H,m),4.46-4.50(1H,m),6.14(1H,d,J=2.0Hz),6.97(1H,dd,J=6.8,11.7Hz),7.01(1H,d,J=7.3Hz),7.27(1H,d,J=2.0Hz),7.64(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),8.26(1H,d,J=6.4Hz),8.54(1H,s).

MS(ESI)m/z:464[M+H]+.

[0225] (実施例２９) 2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0226] [化47]



[0227] (29a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(0.40g,1.63mmol)、2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(0.69g,3.26mmo

l)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.37g,3.26mmol)及びアセトニトリル(11mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(403.8mg,59%)を無色個体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:3.77(3H,s),3.80(3H,s),5.26(2H,s),6.41-6.44(2H,m),6.87-6.92(1H,m),7.01-7.06(1H,m),7.16(1H,dd,J=1.6,5.9Hz),7.22(1H,d,J=8.2Hz),8.12(1H,dt,J=5.9,8.6Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.75(1H,d,J=1.2Hz).

(29b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.40g,0.95mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.16g,0.95mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.040g,1.14mmol)及びDMF(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(268.5mg,50%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.59-1.99(4H,m),2.17-2.33(2H,m),3.35-3.40(1H,m),3.76(3H,s),3.80(3H,s),3.82(3H,s),4.65-4.69(1H,m),5.26(2H,s),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.43(2H,m),6.53(1H,dd,J=2.4,12.1Hz),6.67(1H,dd,J=2.4,9.0Hz),7.17-7.23(2H,m),7.37-7.41(1H,m),7.94(1H,t,J=8.6Hz),8.41(1H,d,J=5.5Hz),8.75(1H,d,J=0.8Hz).

(29c) 2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.27g,0.47mmol)、トリエチルシラン(0.38mL,2.36mmol)、トリフルオロ酢酸(0.47g,0.44mmol)及びジクロロメタン(5.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合

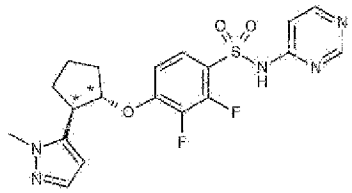
物(0.21g,22%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.76-1.95(4H,m),2.26-2.33(2H,m),3.45-3.49(1H,m),3.80(3H,s),4.86-4.91(1H,m),6.24(1H,d,J=2.4Hz),6.77-6.86(2H,m),7.15(1H,d,J=7.4Hz),7.43(1H,d,J=2.0Hz),7.95(1H,t,J=8.6Hz),8.40(1H,d,J=5.9Hz),8.68(1H,s).

MS(ESI)m/z:418[M+H]+.

[0228] (実施例３０) 2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0229] [化48]



[0230] (30a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(400mg,1.63mmol)、2,3,4-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(752mg,3.26mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(366mg,3.26mmol)及びアセトニトリル(8.0mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(221mg,31%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:3.78(3H,s),3.80(3H,s),5.24(2H,s),6.42-6.44(2H,m),7.11-7.16(2H,m),7.22(1H,d,J=7.8Hz),7.84-7.89(1H,m),8.48(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(30b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例30aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(190mg,0.43mmol)、実施例8aで

製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(75.5mg,0.45mmol)、水素化ナトリウム(63%；24.7mg,0.65mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(190mg,75%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.77-1.97(4H,m),2.22-2.34(2H,m),3.44-3.48(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.85(3H,s),4.72-4.75(1H,m),5.24(1H,d,J=17.1Hz),5.28(1H,d,J=16.6Hz),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.42(2H,m),6.64(1H,t,J=8.8Hz),7.19-7.21(2H,m),7.41(1H,d,J=2.0Hz),7.71(1H,t,J=8.8Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(30c) 2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例30bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(190mg,0.32mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(58.5mg,41%)を無色固体として得た。

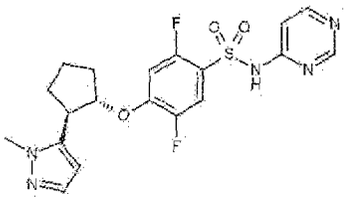
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.77-1.96(4H,m),2.20-2.34(2H,m),3.44-3.48(1H,m),3.84(3H,s),4.71-4.74(1H,m),6.06(1H,d,J=1.5Hz),6.66(1H,t,J=7.8Hz),7.24-7.25(1H,m),7.41(1H,s),7.70(1H,t,J=9.3Hz),8.37(1H,d,J=6.4Hz),8.81(1H,s).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+.

[0231] (実施例３１) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0232]

[化49]



[0233] (31a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドをCHIRALPAK AD(株式会社ダイセル;ヘキサン/イソプロパノール;4:1)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

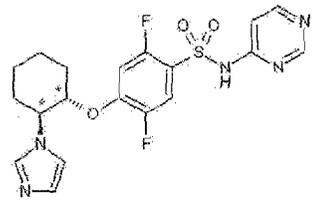
(31b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチルl]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例31aで製造した-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(411mg,0.70mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(241mg,79%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=58.9(c 1.02,DMSO).

[0234] (実施例３２) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0235] [化50]



[0236] (32a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2S*)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(260mg,0.592mmol)、(1S*,2S*)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロヘキサノール(Tetrahedron,2007,63,469-473；100mg,0.602mmol)、水素化ナトリウム(63%；50mg,1.31mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(315mg,91%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.43-1.63(3H,m),1.82-1.97(3H,m),2.26-2.31(2H,m),3.77(3H,s),3.78(3H,s),4.14-4.17(2H,m),5.19(1H,d,J=16.6Hz),5.23(1H,d,J=17.1Hz),6.35(1H,dd,J=5.9,10.7Hz),6.39-6.41(2H,m),6.96(2H,s),7.16-7.19(2H,m),7.58(1H,s),7.68(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(32b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例32aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2S*)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(315mg,0.538mmol)、トリエチルシラン(0.40mL)、トリフルオロ酢酸(4.0mL)及びジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(220mg,94%)を無色固体として得た。

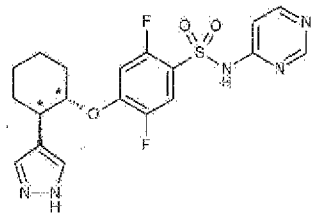
^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.55-1.62(3H,m),1.91-1.96(2H,m),2.05-2.13(1H,m),2.26-2.28(1H,m),2.36-2.38(1H,m),4.60-4.71(2H,m),6.99(1H,d,J=6.4Hz),7.06(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.48(1H,s),7.69(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),7.76(1H,s),8.23(1H,d,J=6.4Hz),8.52(1H,s),9.03(1H,s).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+.

[0237] (実施例３３) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)

シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0238] [化51]



[0239] (33a) 4-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

4-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(J. Org. Chem. 2007, 72, 3589-3591；2.00g,7.19mmol)、2-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.50g,7.21mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(300mg,0.41mmol)、炭酸カリウム(3.00g,21.7mmol)のDMF(13mL)溶液をマイクロウェーブ照射下、90℃で3時間攪拌した。放冷後、反応溶液に水(50mL)を加えて、酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を水(100mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、濃縮残留物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；9:1)により精製し、標記化合物(637mg,38%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.58-1.76(8H,m),2.03-2.05(2H,m),2.08-2.16(2H,m),2.25-2.28(2H,m),3.69(1H,dt,J=2.4,11.2Hz),4.04-4.07(1H,m),5.34(1H,dd,J=2.4,9.8Hz),6.00-6.02(1H,m),6.96(1H,brs),7.52(1H,s),7.61(1H,s).

(33b) (1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

実施例33aで製造した4-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(775mg,3.34mmol)のTHF(4mL)溶液に氷冷下、ボラン-THF錯体(0.95M；3.4mL,3.23mmol)を加え、反応溶液を氷冷下30分間攪拌した。反応溶液に再びボラン-THF錯体(0.95M；3.4mL,3.23mmol)を加え、室温で90分間攪拌した。反応溶液に水(5mL)、引き続きペルオキソホウ酸ナトリ

ウム四水和物(1.00g,6.50mmol)を加え、5時間攪拌した。反応溶液にチオ硫酸ナトリウム(2.0g)を加えて、酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、濃縮残留物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール；97:3)により精製し、標記化合物(590mg,71%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.24-1.94(10H,m),2.05-2.14(4H,m),2.37-2.43(1H,m),3.38-3.44(1H,m),3.67-3.73(1H,m),4.07(1H,dd,J=3.9,11.7Hz),5.34(1H,dd,J=2.7,9.8Hz),7.49(1H,s),7.50(1H,s).

(33c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(340mg,0.774mmol)、実施例33bで製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(198mg,0.791mmol)、水素化ナトリウム(63%；50mg,1.31mmol)及びDMF(4.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(302mg,58%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.40-1.67(8H,m),1.82-2.17(6H,m),2.85-2.90(1H,m),3.63-3.67(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.97-4.01(2H,m),5.22(2H,s),5.25-5.29(1H,m),6.39-6.41(2H,m),6.46-6.50(1H,m),7.17-7.20(2H,m),7.43-7.46(2H,m),7.69(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(33d) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例33cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-(N-ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(302mg,0.451mmol)、トリエチルシラン(0.40mL)、トリフルオロ酢酸(4.0mL)、ジクロロメタン(4.0mL)及びメタノール(4.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及

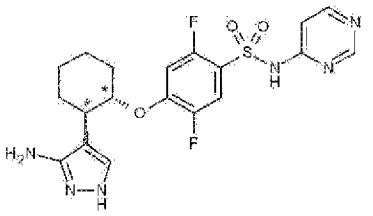
び後処理を行うことにより、標記化合物(246mg,55%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.37-1.57(3H,m),1.65-1.72(1H,m),1.78-1.81(1H,m),1.85-1.87(1H,m),2.03-2.05(1H,m),2.15-2.19(1H,m),2.82-2.88(1H,m),4.26-4.31(1H,m),6.94(1H,dd,J=6.8,12.2Hz),7.02(1H,d,J=5.4Hz),7.45(2H,s),7.66(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.26(1H,d,J=6.4Hz),8.54(1H,s).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+.

[0240] (実施例３４) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0241] [化52]



[0242] (34a) 4-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

4-ブロモ-3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(WO2010079443;1.20g,4.35mmol)、2-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.20g,5.77mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(250mg,0.342mmol)、炭酸カリウム(2.00g,14.5mmol)及びDMF(13mL)を用い、実施例33aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(950mg,79%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.64-1.76(8H,m),1.99-2.06(2H,m),2.14-2.18(2H,m),2.21-2.24(2H,m),3.69-3.74(1H,m),4.05-4.08(1H,m),5.40(1H,dd,J=2.9,9.3Hz),5.84-5.86(1H,m),7.52(1H,s).

(34b) (1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

実施例34aで製造した4-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(950mg,3.43mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M；8.0mL,7.60mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(1.10g,7.15mmol)、THF(5.0mL)及び水(7.0mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(320mg,32%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.31-1.86(8H,m),2.01-2.17(6H,m),3.11-3.16(1H,m),3.50-3.55(1H,m),3.68-3.73(1H,m),4.04-4.09(1H,m),5.38-5.42(1H,m),7.62(1H,s).

(34c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(240mg,0.546mmol)、実施例34bで製造した(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(160mg,0.542mmol)、水素化ナトリウム(63%；50mg,1.31mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(310mg,80%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.45-1.69(8H,m),1.81-2.23(6H,m),3.54-3.59(1H,m),3.61-3.70(1H,m),3.77(3H,s),3.79(3H,s),3.95-4.01(1H,m),4.28-4.33(1H,m),5.22(2H,s),5.30-5.36(1H,m),6.40-6.41(2H,m),6.56-6.51(1H,m),7.18-7.20(2H,m),7.49(1H,d,J=12.2Hz),7.64-7.69(1H,m),7.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(34d) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例34cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(310mg,0.434mmol)、鉄粉(300mg,5.37mol)及び飽和塩化アンモニウム水溶

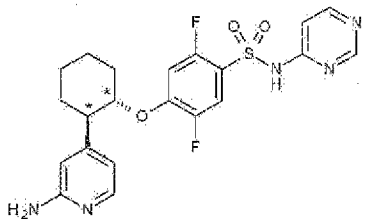
液(5.0mL)のエタノール(10mL)溶液を加熱還流下1時間攪拌した。放冷後、反応溶液をセライトでろ過し、ろ液をジクロロメタン(100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、粗製のアミンを得た。粗製のアミン及びトリエチルシラン(0.30mL)のジクロロメタン(3.0mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(3.0mL)を加え、反応溶液を1時間攪拌した。反応溶液にメタノール(3.0mL)を加え室温でさらに1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール；90:10)により精製し、標記化合物(41.1mg,21%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD) δ ppm:1.41-1.56(3H,m),1.64-1.73(1H,m),1.81-1.84(1H,m),1.87-1.89(1H,m),1.96-1.99(1H,m),2.21-2.23(1H,m),2.80-2.85(1H,m),4.34-4.39(1H,m),7.00-7.03(2H,m),7.58(1H,brs),7.69(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),8.26(1H,d,J=5.9Hz),8.53(1H,s).

MS(ESI)m/z:451[M+H]+.

[0243] (実施例３５) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0244] [化53]



[0245] (35a) 4-シクロヘキサ-1-エン-1-イルピリジン-2-アミン

2-アミノ-4-クロロピリジン(927mg,7.21mmol)、2-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.50g,7.21mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(416mg,0.360mmol)、炭酸カリウム(3.98g,14.5mmol)及びDMF(13mL)を用い、実施例33aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(180mg,14%)を無色個体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.63-1.68(2H,m),1.74-1.79(2H,m),2.17-2.22(2H,m),2.31-2.34(2H,m),4.39(2H,brs),6.27-6.29(1H,m),6.46(1H,s),6.68(1H,d

d,J=1.5,5.4Hz),7.98(1H,d,J=5.9Hz).

(35b) (1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロヘキサノール

実施例35aで製造した4-シクロヘキサ-1-エン-1-イルピリジン-2-アミン(180mg,1.03mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M；5.17mL,4.91mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(159mg,1.03mmol)、THF(5.0mL)及び水(5.0mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(27.0mg,14%)を褐色個体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.25-1.84(4H,m),1.95-2.21(4H,m),2.30-2.36(1H,m),3.62-3.69(1H,m),4.62(2H,brs),6.40(1H,s),6.56(1H,d,J=4.4Hz),7.92(1H,brs).

(35c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(64.8mg,0.147mmol)、実施例35bで製造した(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロヘキサノール(27.0mg,0.140mmol)、水素化ナトリウム(63%；8.0mg,0.210mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(42.7mg,50%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.37-1.69(4H,m),1.82-1.85(1H,m),1.92-1.98(2H,m),2.23(1H,d,J=12.3Hz),2.73-2.79(1H,m),3.76(3H,s),3.77(3H,s),4.25(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),4.36(2H,brs),5.21(2H,s),6.36-6.40(3H,m),6.52-6.54(2H,m),7.17-7.20(2H,m),7.64(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),7.93(1H,d,J=4.9Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(35d) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例35cで製造した4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジ

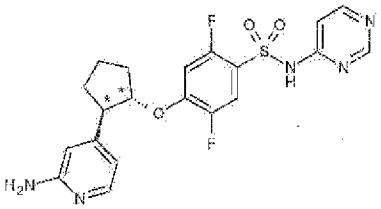
ン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(42.7mg,0.0698mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(18.6mg,58%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.42-1.70(4H,m),1.82-1.94(3H,m),2.27-2.29(1H,m),2.90-2.96(1H,m),4.64(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),6.84-6.86(2H,m),6.96(1H,d,J=6.4Hz),7.09(1H,dd,J=6.8,11.2Hz),7.64(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),7.72(1H,d,J=6.4Hz),8.18(1H,d,J=6.4Hz),8.49(1H,s).

MS(ESI)m/z:462[M+H]+.

[0246] (実施例３６) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0247] [化54]



[0248] (36a) 4-シクロペンタ-1-エン-1-イルピリジン-2-アミン

2-アミノ-4-クロロピリジン(1.07g,8.32mmol)、2-シクロペンタ-1-エン-1-イル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.61g,8.29mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(303mg,0.414mmol)、炭酸カリウム(4.59g,33.2mmol)及びDMF(15mL)を用い、実施例33aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(552mg,41%)を無色個体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.00-2.04(2H,m),2.51-2.55(2H,m),2.62-2.66(2H,m),4.39(2H,brs),6.34(1H,t,J=2.0Hz),6.46(1H,s),6.74(1H,d,J=5.4Hz),7.99(1H,d,J=5.4Hz).

(36b) (1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロペンタノール

実施例36aで製造した4-シクロペンタ-1-エン-1-イルピリジン-2-アミン(55

2mg,3.44mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M；18.1mL,17.2mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(531mg,3.44mmol)、THF(18mL)及び水(18mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(110mg,18%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.50-1.59(2H,m),1.75-1.82(2H,m),2.00-2.05(2H,m),2.83-2.90(1H,m),3.66-3.68(1H,m),4.47(2H,brs),6.37(1H,s),6.54(1H,d,J=6.4Hz),7.90(1H,d,J=5.4Hz).

(36c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(285mg,0.649mmol)、実施例36bで製造した(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロペンタノール(110mg,0.617mmol)、水素化ナトリウム(63%；35.3mg,0.927mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(185mg,50%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.70-1.79(2H,m),1.91-1.97(2H,m),2.11-2.19(1H,m),2.24-2.30(1H,m),3.23(1H,dt,J=4.9,8.8Hz),3.76(3H,s),3.79(3H,s),4.45(2H,brs),4.61-4.64(1H,m),5.23(2H,s),6.35(1H,s),6.40-6.41(2H,m),6.49-6.52(2H,m),7.18-7.20(2H,m),7.74(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.00(1H,d,J=5.4Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(36d) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例36cで製造した4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-4-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(185mg,0.310mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(122mg,88%)を無

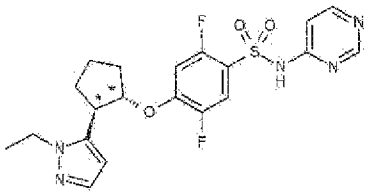
色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.77-1.97(4H,m),2.25-2.37(2H,m),3.35-3.40(1H,m),4.89-4.92(1H,m),6.84-6.86(2H,m),6.96-7.00(2H,m),7.74(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),7.77(1H,d,J=6.4Hz),8.23(1H,d,J=6.4Hz),8.52(1H,s).

MS(ESI)m/z:448[M+H]+.

[0249] （実施例３７） 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0250] [化55]



[0251] (37a) (1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

1-エチルピラゾール(97%,2.53g,25.5mmol)、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(3.83mL,25.5mmol)、ブチルリチウム(1.63Mヘキサン溶液；18.3mL,29.8mmol)、シクロペンテンオキシド(2.66g,31.6mmol)及びTHF(60mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(750mg,16%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.42(3H,t,J=7.3Hz),1.63-1.91(4H,m),2.04-2.23(2H,m),3.02(1H,q,J=8.3Hz),4.01-4.23(3H,m),6.01(1H,d,J=1.5Hz),7.41(1H,s).

(37b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(200mg,0.455mmol)、実施例37aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノー

ル(78.0mg,0.432mmol)、水素化ナトリウム(63%；24.7mg,0.648mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(210mg,81%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38(3H,t,J=7.3Hz),1.75-1.97(4H,m),2.19-2.34(2H,m),3.47(1H,dt,J=4.9,8.3Hz),3.76(3H,s),3.79(3H,s),4.11-4.23(2H,m),4.63-4.66(1H,m),5.23(2H,s),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.42(2H,m),6.52(1H,dd,J=6.4,10.7Hz),7.17-7.20(2H,m),7.43(1H,d,J=2.0Hz),7.76(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,s).

(37c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

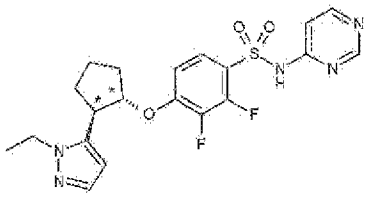
実施例37bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(210mg,0.350mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(113mg,72%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38(3H,t,J=7.3Hz),1.75-1.83(1H,m),1.88-1.98(3H,m),2.19-2.34(2H,m),3.44-3.48(1H,m),4.10-4.24(2H,m),4.63-4.66(1H,m),6.04(1H,s),6.58(1H,dd,J=6.4,10.7Hz),7.25-7.27(1H,m),7.43(1H,m),7.74(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.39(1H,d,J=5.9Hz),8.82(1H,s).

MS(ESI)m/z:450[M+H]+.

[0252] (実施例３８) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0253] [化56]



[0254] (38a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例30aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(76.8mg,0.175mmol)、実施例37aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(30.0mg,0.166mmol)、水素化ナトリウム(63%;9.5mg,0.249mmol)及びDMF(1.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(80.0mg,80%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.39(3H,t,J=7.3Hz),1.74-1.83(2H,m),1.92-1.98(2H,m),2.22-2.35(2H,m),3.46(1H,dt,J=4.9,8.8Hz),3.76(3H,s),3.79(3H,s),4.12-4.21(2H,m),4.74-4.76(1H,m),5.23(1H,d,J=16.6Hz),5.28(1H,d,J=16.6.Hz),6.05(1H,d,J=1.5Hz),6.39-6.42(2H,m),6.64(1H,t,J=8.3Hz),7.19-7.20(2H,m),7.45(1H,d,J=1.5Hz),7.70(1H,dt,J=1.5,7.3Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(38b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

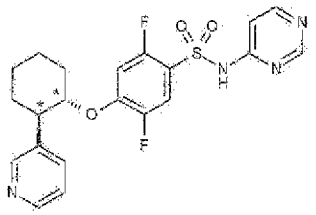
実施例38aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(80.0mg,0.133mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(30.0mg,50%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38(3H,t,J=7.3Hz),1.75-1.83(1H,m),1.93-1.96(3H,m),2.22-2.34(2H,m),3.46(1H,dt,J=4.6,8.3Hz),4.10-4.22(2H,m),4.73-4.76(1H,m),6.05(1H,d,J=1.5Hz),6.65(1H,t,J=8.8Hz),7.20(1H,d,J=6.4Hz),7.44(1H,d,J=1.5Hz),7.68-7.72(1H,m),8.35(1H,d,J=6.4Hz),8.73(1H,s).

MS(ESI)m/z:450[M+H]+.

[0255] （実施例３９） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(ピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0256] [化57]



[0257] (39a) 3-シクロヘキサ-1-エン-1-イルピリジン

3-ブロモピリジン(0.38g,2.40mmol)、2-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.50g,2.40mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.14g,0.12mmol)及び炭酸セシウム(1.72g,5.29mmol)の1,4-ジオキサン(8.0mL)及び水(4.0mL)溶液を90℃で4時間攪拌した。放冷後、反応溶液を酢酸エチル(50mL)で抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、濃縮残留物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；2:1)により精製し、標記化合物(347.3mg,99%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.65-1.83(4H,m),2.20-2.25(2H,m),2.37-2.42(2H,m),6.16-6.18(1H,m),7.22(1H,dd,J=4.7,7.8Hz),7.64(1H,dt,J=2.0,9.8Hz),8.45(1H,dd,J=1.2,6.3Hz),8.64(1H,d,J=2.4Hz).

(39b) (1S*,2R*)-2-(ピリジン-3-イル)シクロヘキサノール

実施例39aで製造した3-シクロヘキサ-1-エン-1-イルピリジン(0.34g,2.14mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M；5.62mL,5.34mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(0.85g,5.55mmol)、THF(2.1mL)及び水(3.2mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.12g,32%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.32-1.56(4H,m),1.75-1.88(3H,m),2.12-2.16(1H,m),2.43-2.49(1H,m),3.64-3.71(1H,m),7.22(1H,dd,J=4.7,7.8Hz),7.56(1H,dt,J=2.0,5.9Hz),8.37(1H,dd,J=1.6,4.7Hz),8.44(1H,d,J=2.4Hz).

(39c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(ピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.12g,0.27mmol)、実施例39bで製造した(1S*,2R*)-2-ピリジン-3-イルシクロヘキサノール(0.05g,0.27mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.02g,0.41mmol)及びDMF(1.4mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(112.8mg,69%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.42-1.74(4H,m),1.86-1.87(1H,m),1.96-2.01(2H,m),2.25-2.28(1H,m),2.89-2.95(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),4.26(1H,dt,J=4.3,10.6Hz),5.18(1H,d,J=17.6Hz),5.22(1H,d,J=17.6Hz),6.38-6.40(2H,m),6.49(1H,dd,J=6.3,11.3Hz),7.15-7.18(3H,m),7.53(1H,dt,J=2.0,9.4Hz),7.62(1H,dd,J=6.7,9.8Hz),8.41(1H,dd,J=1.2,4.7Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.53(1H,d,J=2.4Hz),8.77(1H,s).

(39d) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(ピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

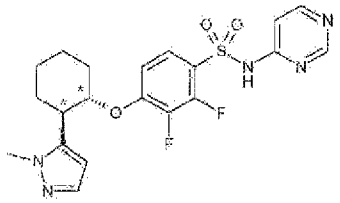
実施例39cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-ピリジン-3-イルシクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.11g,0.19mmol)、トリエチルシラン(0.15mL)、トリフルオロ酢酸(0.19g)及びジクロロメタン(1.9mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(77mg,92%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.47-1.65(3H,m),1.77-1.94(3H,m),2.00-2.04(1H,m),2.29-2.33(1H,m),3.10-3.16(1H,m),4.64(1H,dt,J=3.9,10.2Hz),6.99(1H,dd,J=0.8,6.3Hz),7.05(1H,dd,J=6.7,11.7Hz),7.62(1H,dd,J=6.7,10.6Hz),7.73(1H,dd,J=5.5,8.2Hz),8.24(1H,dd,J=0.8,6.7Hz),8.33(1H,dt,J=1.6,8.2Hz),6.53-8.54(2H,m),8.77(1H,d,J=1.6Hz).

MS(ESI)m/z:447[M+H]+.

[0258] （実施例４０） 2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0259] [化58]



[0260] (40a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例30aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.40g,0.91mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.16g,0.91mmol)、水素化ナトリウム(63%；0.050g,1.37mmol)及びDMF(4.6mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(373mg,68%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.34-1.71(4H,m),1.86-1.97(2H,m),2.04-2.08(1H,m),2.25-2.28(1H,m),2.98-3.04(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.90(3H,s),4.19-4.25(1H,m),5.20(1H,d,J=16.8Hz),5.25(1H,d,J=17.2Hz),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.41(2H,m),6.59(1H,t,J=8.6Hz),7.17-7.20(2H,m),7.34(1H,d,J=1.6Hz),7.62-7.66(1H,m),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(40b) 2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例40aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.050g,0.09mmol)、トリエチルシ

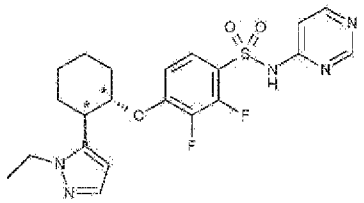
ラン(0.07mL)、トリフルオロ酢酸(0.09mL)及びジクロロメタン(0.9mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.040g,86%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.45-1.61(3H,m),1.67-1.78(1H,m),1.83-1.86(1H,m),1.91-1.93(1H,m),1.99-2.03(1H,m),2.27-2.30(1H,m),3.09-3.15(1H,m),3.86(3H,s),4.44-4.50(1H,m),6.14(1H,d,J=2.0Hz),6.91-6.96(1H,m),7.02(1H,d,J=6.3Hz),7.25(1H,d,J=2.0Hz),7.62-7.67(1H,m),8.25(1H,d,J=6.3Hz),8.52(1H,s).

MS(ESI)m/z:450[M+H]+.

[0261] (実施例４１) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0262] [化59]



[0263] (41a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例30aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.050g,0.11mmol)、実施例12aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.020g,0.11mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.010g,0.17mmol)及びDMF(0.6mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(55.4mg,81%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.35-1.68(4H,m),1.42(3H,t,J=7.4Hz),1.86-1.89(1H,m),1.94-1.96(1H,m),2.03-2.07(1H,m),2.25-2.28(1H,m),2.98-3.04(1H,m

),3.76(3H,s),3.78(3H,s),4.09-4.31(3H,m),5.19(1H,d,J=16.8Hz),5.25(1H,d,J=16.8Hz),6.02(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.41(2H,m),6.58-6.62(1H,m),7.17-7.20(2H,m),7.37(1H,d,J=2.0Hz),7.62-7.66(1H,m),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,d,J=1.2Hz).

(41b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

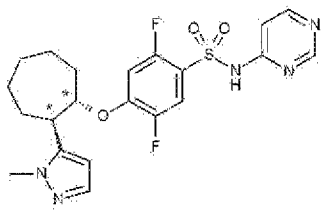
実施例41aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.060g,0.09mmol)、トリエチルシラン(0.07mL)、トリフルオロ酢酸(0.09mL)及びジクロロメタン(0.9mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(34.9mg,82%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD) δ ppm:1.36(3H,t,J=7.4Hz),1.45-1.75(4H,m),1.82-1.85(1H,m),1.90-1.93(1H,m),1.97-2.02(1H,m),2.25-2.32(1H,m),3.07-3.14(1H,m),4.11-4.19(1H,m),4.25-4.34(1H,m),4.49-4.55(1H,m),6.14(1H,d,J=2.0Hz),6.94-6.98(1H,m),7.02(1H,d,J=6.3Hz),7.29(1H,d,J=2.0Hz),7.63-7.68(1H,m),8.26(1H,d,J=6.3Hz),8.53(1H,s).

MS(ESI)m/z:462[M-H]-.

[0264] (実施例４２) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0265] [化60]



[0266] (42a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル

)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(100mg,0.228mmol)、実施例9aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプタノール(30mg,0.154mmol)、水素化ナトリウム(63%;40mg,1.05mmol)及びDMF(2mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(50mg,53%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.57-1.99(10H,m),3.23(1H,dt,J=3.4,9.8Hz),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.89(3H,s),4.34-4.38(1H,m),5.19(1H,d,J=16.6Hz),5.23(1H,d,J=17.1Hz),6.00(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.42(3H,m),7.17-7.19(2H,m),7.33(1H,d,J=2.0Hz),7.67(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(42b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

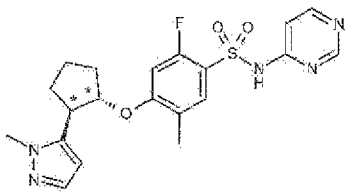
実施例42aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(50mg,0.0815mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(32mg,85%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.61-1.98(10H,m),3.22(1H,dt,J=2.9,9.3Hz),3.89(3H,s),4.32-4.36(1H,m),6.00(1H,d,J=2.0Hz),6.45(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.21(1H,brs),7.32(1H,d,J=2.0Hz),7.66(1H,dd,J=6.8,9.8Hz),8.40(1H,d,J=6.4Hz),8.78(1H,s).

MS(ESI)m/z:464[M+H]+.

[0267] (実施例４３) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0268] [化61]



[0269] (43a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(1.0g,4.08mmol)、2,4-ジフルオロ-5-メチルベンゼンスルホニルクロリド(WO2010079443；1.85g,8.15mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.91g,8.15mmol)及びTHF(20mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.41g,79%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:2.31(3H,s),3.77(3H,s),3.79(3H,s),5.25(2H,s),6.40-6.42(2H,m),6.83(1H,t,J=9.3Hz),7.20-7.23(2H,m),7.89(1H,t,J=7.8Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,s).

(43b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.30g,0.69mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.12g,0.72mmol)、水素化ナトリウム(63%；0.040g,1.05mmol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.20g,50%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.74-1.95(4H,m),2.16-2.34(2H,m),2.20(3H,s),3.41(1H,dt,J=4.9,8.3Hz),3.76(3H,s),3.80(3H,s),3.84(3H,s),4.62-4.65(1H,m),5.26(2H,s),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.37-6.42(3H,m),7.20(1H,d,J=8.3Hz),7.26-7.28(1H,m),7.40(1H,d,J=1.5Hz),7.76(1H,d,J=7.8Hz),8.42(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(43c) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

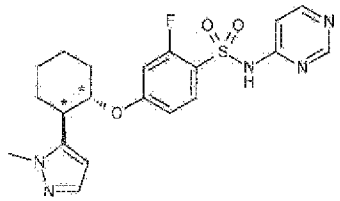
実施例43bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20g,0.34mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.50mL)及びジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.16g,98%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.73-1.93(4H,m),2.18-2.34(2H,m),2.21(3H,s),3.41(1H,dt,J=4.4,7.8Hz),3.84(3H,s),4.62-4.65(1H,m),6.04(1H,d,J=1.5Hz),6.44(1H,d,J=11.7Hz),7.24-7.25(1H,m),7.39(1H,d,J=2.0Hz),7.75(1H,d,J=7.8Hz),8.41(1H,d,J=5.9Hz),8.86(1H,brs).

MS(ESI)m/z:432[M+H]+.

[0270] (実施例４４) 2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0271] [化62]



[0272] (44a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.40g,0.95mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.

17g,0.95mmol)、水素化ナトリウム(63%；0.040g,1.14mmol)及びDMF(4.8mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(489mg,89%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.25-1.63(4H,m),1.86-1.88(1H,m),1.93-1.95(1H,m),2.03-2.06(1H,m),2.24-2.26(1H,m),2.91-2.96(1H,m),3.77(3H,s),3.79(3H,s),3.88(3H,s),4.13-4.18(1H,m),5.23(2H,s),5.99(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.44(3H,m),6.58(1H,dd,J=2.0,8.8Hz),7.20(2H,dd,J=8.3,11.2Hz),7.34(1H,d,J=2.0Hz),7.86(1H,t,J=8.3Hz),8.42(1H,d,J=5.9Hz),8.75(1H,s).

(44b) 2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例44aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.49g,0.84mmol)、トリエチルシラン(0.67mL)、トリフルオロ酢酸(0.84mL)及びジクロロメタン(8.4mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(318mg,88%)を無色固体として得た。

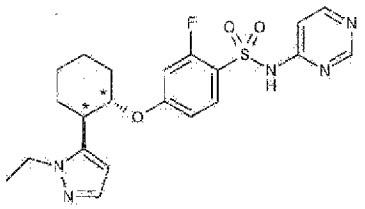
^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.25-1.74(4H,m),1.81-1.90(2H,m),1.97-2.02(1H,m),2.21-2.24(1H,m),3.02-3.08(1H,m),3.84(3H,s),4.42(1H,dt,J=3.9,10.2Hz),6.12(1H,d,J=2.4Hz),6.69(1H,dd,J=2.4,12.5Hz),6.74(1H,dd,J=2.7,9.0Hz),7.03(1H,dd,J=1.2,6.3Hz),7.24(1H,d,J=1.6Hz),7.84(1H,t,J=8.6Hz),8.30(1H,d,J=6.3Hz),8.85(1H,d,J=2.0Hz).

MS(ESI)m/z:432[M+H]+.

[0273] (実施例４５) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0274]

[化63]



[0275] (45a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.40g,0.95mmol)、実施例12aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.18g,0.95mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.040g,1.14mmol)及びDMF(4.8mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(506.4mg,90%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.36-1.50(3H,m),1.44(3H,t,J=6.8Hz),1.57-1.62(1H,m),1.85-1.88(1H,m),1.93-1.94(1H,m),2.02-2.05(1H,m),2.22-2.28(1H,m),2.91-2.96(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),4.10-4.28(3H,m),5.23(2H,s),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.44(3H,m),6.58(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),7.21(2H,dd,J=8.3,13.2Hz),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.86(1H,t,J=8.3Hz),8.42(1H,d,J=5.9Hz),8.75(1H,s).

(45b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

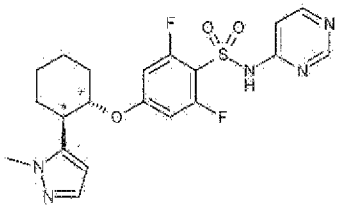
実施例45aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.51g,0.85mmol)、トリエチルシラン(0.68mL)、トリフルオロ酢酸(0.85mL)及びジクロロメタン(8.5mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(333.4mg,88%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.29-1.73(4H,m),1.37(3H,t,J=7.4Hz),1.81-1.90(2H,m),1.97-2.01(1H,m),2.22-2.26(1H,m),3.00-3.07(1H,m),4.07-4.18(1H,m),4.23-4.31(1H,m),4.46(1H,dt,J=3.9,10.2Hz),6.12(1H,d,J=2.0Hz),6.67(1H,dd,J=2.4,12.5Hz),6.73(1H,dd,J=2.4,9.0Hz),7.04(1H,dd,J=1.2,6.3Hz),7.28(1H,d,J=2.4Hz),7.84(1H,t,J=8.6Hz),8.30(1H,d,J=6.3Hz),8.55(1H,s).

MS(ESI)m/z:446[M+H]+.

[0276] （実施例４６） 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0277] [化64]



[0278] (46a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.19g,0.43mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.080g,0.45mmol)、水素化ナトリウム(63%；0.030g,0.79mmol)及びDMF(5mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.12g,48%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38-1.67(4H,m),1.86-1.88(1H,m),1.94-1.95(1H,m),2.03-2.06(1H,m),2.22-2.24(1H,m),2.90-2.95(1H,m),3.77(3H,s),3.81(3H,s),3.86(3H,s),4.10-4.15(1H,m),5.24(2H,s),5.99(1H,d,J=2.0Hz),6.29(2H,d,J=10.7Hz),6.40-6.44(2H,m),7.14(1H,dd,J=1.0,5.9Hz),7.21(1H,d,J=8.3Hz),7.34(1H,d,J=2.0Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(46b) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

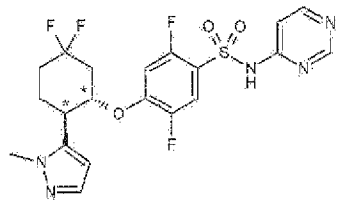
実施例46aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.12g,0.21mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.50mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.030g,30%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38-1.65(4H,m),1.85-1.88(1H,m),1.93-1.95(1H,m),2.03-2.08(1H,m),2.22-2.24(1H,m),2.89-2.96(1H,m),3.86(3H,s),4.09-4.15(1H,m),6.00(1H,d,J=2.0Hz),6.32(2H,d,J=10.6Hz),7.34(1H,d,J=2.0Hz),7.41(1H,d,J=6.7Hz),8.41(1H,d,J=6.3Hz),8.80(1H,s).

MS(ESI)m/z:450[M+H]+.

[0279] (実施例４７) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0280] [化65]



[0281] (47a) 5-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール

5-ヨード-1-メチル-1H-ピラゾール(1.90g,9.14mmol)、2-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.00g,4.10mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(240mg,0.208mmol)、炭酸セシウム(2.70g,8.29mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)及び水(5mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(767mg,94%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.13-2.22(2H,m),2.56-2.60(2H,m),2.73(2H,t,J=14.2Hz),3.86(3H,s),5.73(1H,brs),6.14(1H,d,J=2.0Hz),7.42(1H,d,J=2.0Hz).

(47b) (1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例47aで製造した5-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(767mg,3.87mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M;12.2mL,11.6mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(1.20g,7.80mmol)、THF(4.0mL)及び水(8.0mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(148mg,18%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.68-1.95(4H,m),2.16-2.21(1H,m),2.51-2.57(1H,m),2.61-2.66(1H,m),3.76-3.83(1H,m),3.80(3H,s),3.89(1H,brs),6.02(1H,d,J=2.0Hz),7.26(1H,d,J=1.5Hz).

(47c) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(160mg,0.364mmol)、実施例47bで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(76mg,0.351mmol)、水素化ナトリウム(63%;40mg,1.05mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(212mg,92%)を無色個体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.92-2.12(4H,m),2.29-2.33(1H,m),2.71-2.77(1H,m),3.07-3.12(1H,m),3.77(3H,s),3.78(3H,s),3.92(3H,s),4.32(1H,dt,J=4.9,10.7Hz),5.19(1H,d,J=17.1Hz),5.23(1H,d,J=17.1Hz),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.44(3H,m),7.15-7.19(2H,m),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.71(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(47d) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)

シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

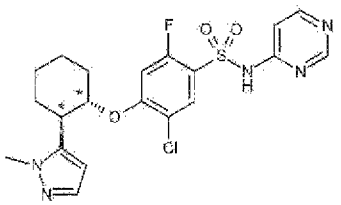
実施例47cで製造した4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(212mg,0.334mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(153mg,95%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.36-1.77(1H,m),1.96-2.28(4H,m),2.64-2.71(1H,m),3.35-3.40(1H,m),3.79(3H,s),4.71(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),6.19(1H,d,J=1.5Hz),6.94(1H,brs),7.12-7.16(1H,m),7.18(1H,d,J=2.0Hz),7.61-7.64(1H,m),8.24(1H,brs),8.56(1H,s).

MS(ESI)m/z:486[M+H]+.

[0282] (実施例４８) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0283] [化66]



[0284] (48a) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.234g,0.513mmol)、4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.116g,0.644mmol)水素化ナトリウム(63%;0.023g,0.600mmol)及びDMF(2m

L)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.273g,86%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.40-1.68(4H,m),1.85-1.97(2H,m),2.04-2.10(1H,m),2.18-2.23(1H,m),3.02-3.09(1H,m),3.76(3H,s),3.76(3H,s),3.93(3H,s),4.09-4.17(1H,m),5.21(2H,s),6.03(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.45(3H,m),7.17-7.22(2H,m),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.92(1H,d,J=7.4Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,d,J=1.2Hz).

(48b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

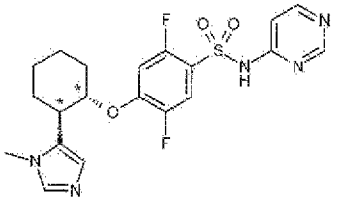
実施例48aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.27g,0.438mmol)、トリエチルシラン(0.168mL,1.05mmol)、トリフルオロ酢酸(3.4mL)及びジクロロメタン(3.4mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.148g,72%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.36-1.70(4H,m),1.85-1.96(2H,m),2.03-2.11(1H,m),2.18-2.23(1H,m),3.01-3.09(1H,m),3.93(3H,s),4.09-4.17(1H,m),6.03(1H,d,J=2.0Hz),6.47(1H,d,J=11.7Hz),7.23-7.27(1H,m),7.34(1H,d,J=2.0Hz),7.94(1H,d,J=7.8Hz),8.39(1H,d,J=6.3Hz),8.81(1H,s).

MS(ESI)m/z:466[M+H]+.

[0285] (実施例４９) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0286] [化67]



[0287] (49a) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン

(6-オキソシクロヘキサ-1-エン-1-イル)ホウ酸(J. Org. Chem. 2011, 76, 3946-3959；790mg,5.65mmol)、5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール(910mg,5.65mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(326mg,0.282mmol)、炭酸セシウム(4.00g,12.3mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)及び水(5mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(80mg,8%)を褐色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.10-2.17(2H,m),2.54-2.60(4H,m),3.46(3H,s),6.92(1H,d,J=1.0Hz),7.10(1H,t,J=4.4Hz),7.44(1H,s).

(49b) 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例49aで製造した2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン(80mg,0.454mmol)のメタノール(2.0mL)溶液に室温で水素化ホウ素ナトリウム(50mg,1.32mmol)を加え、反応溶液を室温で30分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加えて、ジクロロメタン(50mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し無色オイルの標記化合物(50mg,61%)をtrans/cis=2:1の混合物として得た。

(49c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(120mg,0.273mmol)、実施例49bで製造した2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)シクロヘキサノール(50mg,0.277mmol)、水素化ナトリウム(63%；40mg,1.05mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(46mg,28%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38-1.53(3H,m),1.68-1.77(1H,m),1.88-1.95(2H,m),2.06-2.24(2H,m),2.85-2.90(1H,m),3.66(3H,s),3.77(3H,s),3.78(3H,s),4.03-4.08(1H,m),5.19(1H,d,J=16.6Hz),5.24(1H,d,J=16.6Hz),6.39-6.41(2H,

m),6.47(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),6.85(1H,s),7.16-7.20(2H,m),7.29(1H,s),7.68(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(49d) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

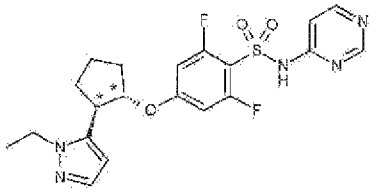
実施例49cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(46mg,0.0767mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)、ジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(33mg,96%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.34-1.83(6H,m),1.95-1.99(1H,m),2.19-2.22(1H,m),3.11-3.16(1H,m),3.84(3H,s),4.49(1H,dt,J=3.5,10.2Hz),6.94(1H,d,J=6.3Hz),7.32(1H,dd,J=3.1,11.7Hz),7.45(1H,s),7.65(1H,dd,J=6.7,10.6Hz),8.23(1H,d,J=6.6Hz),8.56(1H,s),8.71(1H,brs).

MS(ESI)m/z:448[M-H]-.

[0288] (実施例５０) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0289] [化68]



[0290] (50a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(311mg,0.703mmol)、実施例37a

で製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(127mg,0.703mmol)、水素化ナトリウム(63%；35.1mg,0.921mmol)及びDMF(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(231mg,55%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38(3H,t,J=7.3Hz),1.73-1.95(4H,m),2.18-2.31(2H,m),3.36(1H,dt,J=4.9,8.3Hz),3.77(3H,s),3.82(3H,s),4.09-4.15(2H,m),4.62-4.65(1H,m),5.26(2H,s),6.03(1H,d,J=2.0Hz),6.37-6.44(4H,m),7.16(1H,dd,J=1.0,5.9Hz),7.22(1H,d,J=8.3Hz),7.44(1H,d,J=2.0Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(50b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例50aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(231mg,0.385mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(151mg,87%)を無色アモルファスとして得た。

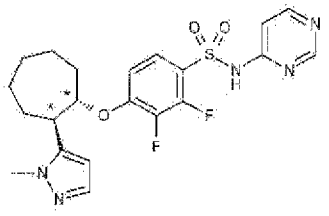
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38(3H,t,J=7.3Hz),1.71-1.77(1H,m),1.84-1.95(3H,m),2.17-2.32(2H,m),3.37(1H,dt,J=4.9,8.3Hz),4.09-4.18(2H,m),4.61-4.64(1H,m),6.02(1H,d,J=2.0Hz),6.41(2H,d,J=10.7Hz),7.40(1H,d,J=5.9Hz),7.43(1H,d,J=2.0Hz),8.42(1H,d,J=6.4Hz),8.86(1H,s).

MS(ESI)m/z:450[M+H]+.

[0291] (実施例５１) 2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0292]

[化69]



[0293] (51a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例30aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(201mg,0.457mmol)、実施例9aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプタノール(84.5mg,0.585mmol)、水素化ナトリウム(63%;24.9mg,0.654mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(190mg,72%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.60-2.00(10H,m),3.23(1H,dt,J=2.9,9.3Hz),3.77(3H,s),3.78(3H,s),3.89(3H,s),4.45-4.49(1H,m),5.20(1H,d,J=17.1Hz),5.25(1H,d,J=16.6Hz),6.02(1H,d,J=2.0Hz),6.40-6.41(2H,m),6.53(1H,t,J=8.3Hz),7.19(2H,d,J=8.3Hz),7.33(1H,d,J=1.5Hz),7.66(1H,t,J=9.3Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(51b) 2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

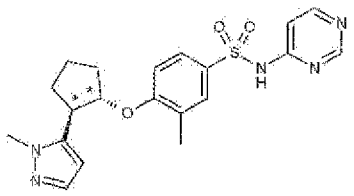
実施例51aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(190mg,0.310mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(102mg,71%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.59-2.00(10H,m),3.23(1H,dt,J=2.9,9.3Hz),3.8

8(3H,s),4.44-4.48(1H,m),6.03(1H,s),6.55(1H,t,J=7.3Hz),7.27(1H,d,J=6.4Hz),7.34(1H,brs),7.65(1H,t,J=7.3Hz),8.35(1H,d,J=6.4Hz),8.83(1H,s).
MS(ESI)m/z:464[M+H]+.

[0294] （実施例５２） 3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0295] [化70]



[0296] (52a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(590mg,2.40mmol)、4-フルオロ-3-メチルベンゼンスルホニルクロリド(WO2010079443；1000mg,4.79mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(537mg,4.79mmol)及びTHF(20mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(598mg,50%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:2.28(3H,s),3.73(3H,s),3.78(3H,s),5.22(2H,s),6.39-6.41(2H,m),7.08(1H,t,J=8.8Hz),7.14(1H,d,J=7.8Hz),7.26-7.29(1H,m),7.64(1H,dd,J=2.0,6.8Hz),7.70-7.73(1H,m),8.48(1H,d,J=5.9Hz),8.83(1H,s).

(52b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例52aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(500mg,1.20mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(209mg,1.26mmol)、水素化ナトリウム(60%；71.9mg,1.80mmol)及びDMF(15m

L)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(356mg,53%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.62-1.96(4H,m),2.18-2.32(2H,m),2.18(3H,s),3.40(1H,dt,J=4.9,8.3Hz),3.75(3H,s),3.76(3H,s),3.82(3H,s),4.71-4.74(1H,m),5.23(2H,s),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.39(1H,dd,J=2.4,10.7Hz),6.42(1H,d,J=2.0Hz),6.66(1H,d,J=8.8Hz),7.13(1H,d,J=8.8Hz),7.33(1H,dd,J=1.0,5.9Hz),7.37-7.39(1H,m),7.53(1H,dd,J=1.0,2.4Hz),7.65(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.42(1H,d,J=6.4Hz),8.78(1H,s).

(52c) 3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

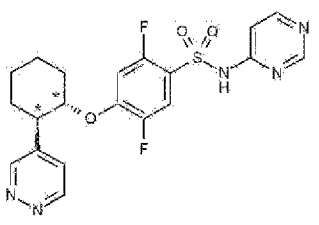
実施例52bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(356mg,0.632mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(202mg,68%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.75-1.93(4H,m),2.17-2.32(2H,m),2.22(3H,s),3.40(1H,dt,J=4.0,7.8Hz),3.81(3H,s),4.71-4.74(1H,m),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.69(1H,d,J=8.8Hz),7.23(1H,d,J=4.4Hz),7.40(1H,d,J=2.0Hz),7.69-7.73(2H,m),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.81(1H,s).

MS(ESI)m/z:413[M+H]+.

[0297] (実施例５３) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(ピリダジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0298] [化71]



[0299] (53a) 4-シクロヘキサ-1-エン-1-イルピリダジン

4-ブロモピリダジン臭化水素酸塩(0.50g,2.09mmol)、2-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.43g,2.09mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.12g,0.10mmol)、炭酸セシウム(1.50g,4.59mmol)、1,4-ジオキサン(7.0mL)及び水(3.5mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(301mg,99%)を無色個体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.67-1.85(4H,m),2.27-2.30(2H,m),2.36-2.40(2H,m),6.54-6.56(1H,m),7.35(1H,dd,J=2.4,5.5Hz),9.07(1H,dd,J=1.2,5.5Hz),9.25(1H,dd,J=1.2,2.7Hz).

(53b) (1S*,2R*)-2-ピリダジン-4-イルシクロヘキサノール

実施例53aで製造した4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ピリダジン(0.15g,0.94mmol)のジクロロメタン(9.4mL)溶液に3-クロロ過安息香酸(0.76g,3.09mmol)を氷冷下加え、反応溶液を室温で4時間攪拌した。シリカゲルパッド(ジクロロメタン)にて高極性化合物を取り除き、粗製のエポキシドを得た。粗製のエポキシド及びラネーニッケルのエタノール(3.0mL)溶液を水素雰囲気下、70℃で3時間攪拌した。反応溶液をろ過後、濃縮残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(35mg,31%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.31-1.55(4H,m),1.80-1.90(3H,m),2.15-2.17(1H,m),2.46-2.52(1H,m),3.71(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),7.35(1H,dd,J=2.4,5.4Hz),8.96(1H,d,J=5.4Hz),9.01(1H,s).

(53c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(ピリダジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.04g,0.08mmol)、実施例53bで製造した(1S*,2R*)-2-ピリダジン-4-イルシクロヘキサノール(0.01g,0.08mm

ol)、水素化ナトリウム(63%；5mg,0.12mmol)及びDMF(0.40mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(44mg,93%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.46-1.70(4H,m),1.90-1.92(1H,m),1.96-2.05(2H,m),2.28-2.31(1H,m),2.91-2.97(1H,m),3.76(3H,s),3.77(3H,s),4.28(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),5.18(1H,d,J=17.1Hz),5.22(1H,d,J=17.1Hz),6.38-6.42(2H,m),6.57(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.17-7.18(2H,m),7.35(1H,dd,J=2.0,5.4Hz),7.66(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,s),9.08(1H,d,J=5.4Hz),9.15(1H,s).

(53d)　2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(ピリダジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

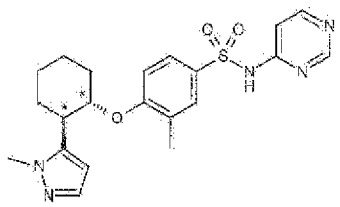
実施例53cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(ピリダジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.04g,0.07mmol)、トリエチルシラン(0.06mL)、トリフルオロ酢酸(0.07mL)及びジクロロメタン(0.74mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(30mg,94%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.36-1.63(4H,m),1.74-1.88(3H,m),2.20-2.23(1H,m),2.94-2.98(1H,m),4.86(1H,dt,J=3.9,10.7Hz),6.84-7.03(1H,m),7.33(1H,brs),7.56(1H,brs),7.61(1H,dd,J=2.4,5.4Hz),8.23(1H,brs),8.55(1H,s),9.06(1H,d,J=5.4Hz),9.21(1H,s).

MS(ESI)m/z:448[M+H]+.

[0300]　(実施例５４)　3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0301] [化72]



[0302] (54a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例52aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.25g,0.60mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.11g,0.63mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.040g,0.90mmol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(79mg,23%)を無色アモルファスとして得た。

(54b) 3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

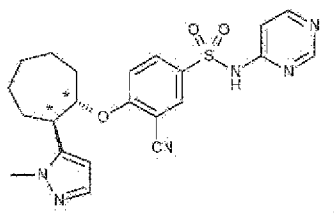
実施例54aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(79mg,0.14mmol)、トリエチルシラン(0.1mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(49mg,84%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38-1.65(4H,m),1.85-1.93(2H,m),2.05(3H,s),2.05-2.07(1H,m),2.24-2.29(1H,m),3.00(1H,dt,J=3.4,9.8Hz),3.88(3H,s),4.21-4.26(1H,m),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.71(1H,d,J=8.8Hz),7.21(1H,brs),7.33(1H,s),7.62(1H,brs),7.67(1H,d,J=8.3Hz),8.47(1H,d,J=5.9Hz),8.84(1H,s).

MS(ESI)m/z:427[M+H]+.

[0303] (実施例５５) 3-シアノ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0304] [化73]



[0305] (55a) 3-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例26aで製造した3-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(198mg,0.46mmol)、実施例9aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプタノール(94.1mg,0.48mmol)、水素化ナトリウム(60%;27.7mg,0.69mmol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(195mg,70%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.58-1.72(3H,m),1.75-1.95(5H,m),1.97-2.02(1H,m),1.99(1H,d,J=4.7Hz),3.30(1H,dt,J=2.4,9.0Hz),3.62(3H,s),3.79(3H,s),3.94(3H,s),4.58(1H,dd,J=5.5,9.4Hz),5.11(1H,d,J=16.8Hz),5.16(1H,d,J=16.8Hz),6.02(1H,d,J=2.0Hz),6.41(1H,dd,J=2.4,8.2Hz),6.35(1H,d,J=2.4Hz),6.74(1H,d,J=9.4Hz),7.12(1H,d,J=6.3Hz),7.11(1H,d,J=4.3Hz),7.32(1H,s),7.87(1H,d,J=2.4Hz),8.00(1H,dd,J=2.4,9.0Hz),8.50(1H,d,J=5.9Hz),8.85(1H,s).

(55b) 3-シアノ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

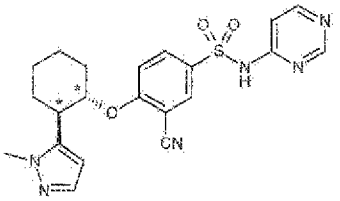
実施例55aで製造した3-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(195mg,0.32mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(102mg,70%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.55-1.74(3H,m),1.76-1.95(5H,m),1.96-2.14(2H,m),3.30(1H,dt,J=2.7,9.2Hz),3.94(3H,s),4.58(1H,dd,J=6.4,13.2Hz),6.02(1H,d,J=2.0Hz),6.81(1H,d,J=9.3Hz),7.16(1H,d,J=5.9Hz),7.32(1H,d,J=2.0Hz),7.98(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.07(1H,s),8.41(1H,d,J=6.4Hz),8.78(1H,brs).

MS(ESI)m/z:452[M+H]+.

[0306] （実施例５６） 3-シアノ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0307] [化74]



[0308] (56a) 3-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例26aで製造した3-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20g,0.466mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.084g,0.466mmol)、水素化ナトリウム(63%；0.027g,0.699mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.090g,34%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.36-1.68(4H,m),1.87-1.90(1H,m),1.97-1.99(1H,m),2.05-2.10(1H,m),2.20-2.24(1H,m),3.04-3.11(1H,m),3.63(3H,s),3.79(3H,s),3.95(3H,s),4.34(1H,dt,J=3.9,10.2Hz),5.10(1H,d,J=16.8Hz),5.15(1H,d,J=16.0Hz),6.04(1H,d,J=1.6Hz),6.36(1H,d,J=2.4Hz),6.41(1H,dd,J=2.4,8.2Hz),6.79(1H,d,J=9.0Hz),7.09-7.13(2H,m),7.34(1H,d,J=1.6Hz),7.85(1H,d,J=2.4Hz),7.98(1H,dd,J=2.4,9.0Hz),8.50(1H,d,J=5.9Hz),8.84(1H,d,J=0.8Hz).

(56b) 3-シアノ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例56aで製造した3-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジ

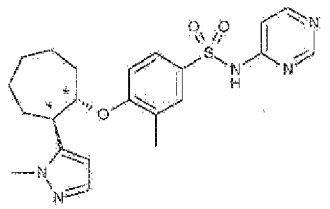
ン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.090g,0.15mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(43mg,64%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.38-1.63(4H,m),1.72-1.74(1H,m),1.80-1.82(1H,m),1.90-1.93(1H,m),2.16-2.18(1H,m),3.11-3.16(1H,m),3.84(3H,s),4.67(1H,t,J=3.9,9.8Hz),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.93(1H,brs),7.17(1H,d,J=1.5Hz),7.38(1H,d,J=9.3Hz),8.00(1H,dd,J=2.0,9.3Hz),8.10(1H,s),8.25(1H,brs),8.60(1H,s).

MS(ESI)m/z:439[M+H]+.

[0309] (実施例５７) 3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0310] [化75]



[0311] (57a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例52aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(258mg,0.62mmol)、実施例9aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプタノール(120mg,0.62mmol)、水素化ナトリウム(63%;35.3mg,2.33mmol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(182mg,50%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.61-1.99(10H,m),2.01(3H,s),3.21(1H,dt,J=3.5,9.0Hz),3.73(3H,s),3.77(3H,s),3.86(3H,s),4.47-4.51(1H,m),5.22(2H,s),5

.98(1H,d,J=2.0Hz),6.37-6.40(2H,m),6.61(1H,d,J=9.0Hz),7.13(1H,d,J=8.2Hz),7.32-7.34(2H,m),7.45(1H,s),7.63(1H,dd,J=2.0,9.0Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.80(1H,s).

(57b) 3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

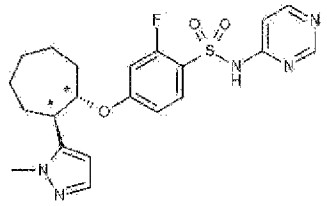
実施例57aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(182mg,0.31mmol)、トリエチルシラン(0.15mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(100mg,74%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.58-2.04(10H,m),2.04(3H,s),3.19-3.23(1H,m),3.87(3H,s),4.47-4.51(1H,m),5.98(1H,s),6.64(1H,d,J=8.8Hz),7.26-7.33(2H,m),7.61(1H,s),7.68(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),8.49(1H,brs),8.97(1H,brs).

MS(ESI)m/z:442[M+H]+.

[0312] (実施例５８) 2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0313] [化76]



[0314] (58a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.30g,0.71mmol)、実施例9aで製

造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプタノール(0.14g,0.71mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.040g,1.07mmol)及びDMF(3.6mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(260.2mg,61%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.25-1.38(4H,m),1.60-1.98(6H,m),3.16(1H,dt,J=2.9,8.8Hz),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.86(3H,s),4.39-4.43(1H,m),5.24(2H,s),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.41(3H,m),6.55(1H,dd,J=2.0,8.8Hz),7.19(1H,d,J=8.3Hz),7.23(1H,dd,J=1.0,5.9Hz),7.33(1H,d,J=1.5Hz),7.88(1H,t,J=8.3Hz),8.42(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(58b) 2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例58aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.26g,0.44mmol)、トリエチルシラン(0.35mL)、トリフルオロ酢酸(0.44mL)及びジクロロメタン(4.4mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.15g,77%)を無色固体として得た。

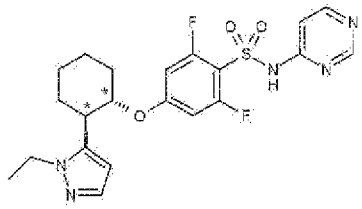
^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.51-1.92(10H,m),3.20-3.23(1H,m),3.77(3H,s),4.69-4.73(1H,m),6.08(1H,d,J=2.0Hz),6.77(1H,d,J=9.3Hz),6.87(1H,d,J=11.7Hz),6.99(1H,brs),7.17(1H,d,J=1.5Hz),7.76(1H,t,J=5.9Hz),8.31(1H,brs),8.56(1H,s).

MS(ESI)m/z:446[M+H]+.

[0315] (実施例５９) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0316]

[化77]



[0317] (59a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20g,0.45mmol)、実施例12aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.088g,0.45mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.027g,0.67mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.085g,55%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.39-1.64(4H,m),1.44(3H,t,J=7.3Hz),1.86-1.88(1H,m),1.94-1.95(1H,m),2.02-2.05(1H,m),2.23-2.26(1H,m),2.90-2.95(1H,m),3.77(3H,s),3.81(3H,s),4.01-4.25(3H,m),5.24(2H,s),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.29(2H,d,J=10.7Hz),6.41(1H,dd,J=2.4,10.7Hz),6.43-6.44(1H,m),7.16(1H,d,J=7.3Hz),7.21(1H,d,J=8.3Hz),8.38(1H,d,J=2.0Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(59b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

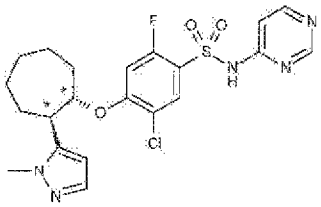
実施例59aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.080g,0.13mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(25mg,42%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δppm:1.24-1.56(4H,m),1.29(3H,t,J=7.0Hz),1.69-1.79(2H,m),1.86-1.89(1H,m),2.10-2.13(1H,m),2.97-3.04(1H,m),4.03-4.16(2H,m),4.57(1H,dt,J=3.5,9.8Hz),6.06(1H,s),6.73(2H,d,J=11.7Hz),6.92(1H,brs),7.22(1H,s),8.29(1H,brs),8.58(1H,s).

MS(ESI)m/z:464[M+H]+.

[0318] (実施例６０) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0319] [化78]



[0320] (60a) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(300mg,0.66mmol)、実施例9aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプタノール(134mg,0.69mmol)、水素化ナトリウム(60%;39.5mg,0.99mmol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(202mg,49%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δppm:1.55-1.71(1H,m),1.61(3H,dd,J=4.4,8.8Hz),1.77-1.86(2H,m),1.87-1.98(4H,m),3.27(1H,t,J=9.3Hz),3.76(6H,s),3.91(3H,s),4.40(1H,dd,J=6.1,12.9Hz),5.19(1H,d,J=16.6Hz),5.23(1H,d,J=16.6Hz),6.01(1H,s),6.37-6.42(3H,m),7.19(1H,d,J=8.8Hz),7.22(1H,d,J=5.9Hz),7.34(1H,s),7.94(1H,d,J=7.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.80(1H,s).

(60b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-

イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

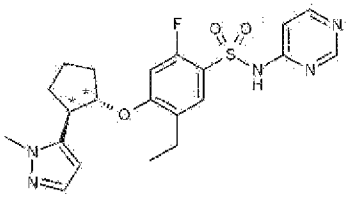
実施例60aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(202mg,0.32mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.5mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(135mg,88%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.56-2.00(10H,m),3.26(1H,dt,J=2.9,9.0Hz),3.90(3H,s),4.34-4.45(1H,m),6.00(1H,d,J=2.0Hz),6.43(1H,d,J=11.7Hz),7.18(1H,brs),7.33(1H,d,J=2.0Hz),7.94(1H,d,J=7.3Hz),8.40(1H,d,J=6.4Hz),8.74(1H,brs).

MS(ESI)m/z:479[M+H]+.

[0321] (実施例６１) 5-エチル-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0322] [化79]



[0323] (61a) 5-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(0.50g,2.06mmol)、5-ブロモ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(0.90g,3.08mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.46g,4.11mmol)及びTHF(10mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.60g,58%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:3.78(3H,s),3.79(3H,s),5.23(2H,s),6.41-6.43(2

H,m),6.95(1H,dd,J=7.8,9.3Hz),7.16(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.22(1H,d,J=8.3Hz),8.27(1H,t,J=7.3Hz),8.49(1H,d,J=5.9Hz),8.80(1H,s).

(61b) 5-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例61aで製造した5-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.0g,2.00mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.35g,2.10mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.12g,3.00mmol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(771mg,60%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.77-1.98(4H,m),2.18-2.38(2H,m),3.51(1H,dt,J=5.1,8.6Hz),3.77(3H,s),3.79(3H,s),3.89(3H,s),4.60-4.64(1H,m),5.23(2H,s),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.41(2H,m),6.46(1H,d,J=11.3Hz),7.19-7.21(2H,m),7.41(1H,d,J=1.6Hz),8.19(1H,d,J=7.4Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(61c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)-5-ビニルベンゼンスルホンアミド

実施例61bで製造した5-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20g,0.31mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.11mL,0.62mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン混合物(0.04g,0.03mmol)、炭酸ナトリウム(0.07g,0.62mmol)、DMF(8.0mL)及び水(2.0mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(113mg,63%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.74-1.82(1H,m),1.91-1.96(3H,m),2.16-2.36(2H

,m),3.42(1H,dt,J=4.4,8.3Hz),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.82(3H,s),4.65-4.68(1H,m),5.25(2H,s),5.38(1H,d,J=11.2Hz),5.80(1H,d,J=17.6Hz),6.04(1H,d,J=1.5Hz),6.39-6.43(3H,m),6.88(1H,d,J=11.2,18.1Hz),7.20(1H,d,J=8.3Hz),7.25-7.26(1H,m),7.40(1H,d,J=2.0Hz),8.08(1H,d,J=8.3Hz),8.44(1H,d,J=6.4Hz),8.77(1H,s).

(61d) 5-エチル-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例61cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)-5-ビニルベンゼンスルホンアミド(29mg,0.05mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)のジクロロメタン(4.0mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、1時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、標記化合物とビニル誘導体の混合物を得た。

この混合物のメタノール(0.5mL)及び酢酸エチル(0.5mL)溶液にパラジウム炭素(10%;5mg)を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応溶液をろ過(セライト)し、濃縮残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(8.5mg,38%)を無色固体として得た。

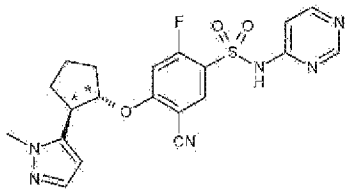
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.19(3H,t,J=7.8Hz),1.72-1.81(1H,m),1.86-1.95(3H,m),2.15-2.34(2H,m),2.58-2.66(2H,m),3.38-3.42(1H,m),3.83(3H,s),4.64-4.67(1H,m),6.03(1H,d,J=1.5Hz),6.45(1H,d,J=12.2Hz),7.22(1H,brs),7.39(1H,d,J=1.5Hz),7.75(1H,d,J=8.3Hz),8.40(1H,d,J=6.4Hz),8.84(1H,brs).

MS(ESI)m/z:446[M+H]+.

[0324] (実施例６２) 5-シアノ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0325]

[化80]



[0326] (62a) 5-{[(2,4-ジメトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)アミノ]スルホニル}-2,4-ジフルオロ安息香酸メチル

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(378mg,1.54mmol)、5-(クロロスルホニル)-2,4-ジフルオロ安息香酸メチル(500mg,1.85mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(208mg,1.85mmol)及びTHF(15.0mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(332mg,45%)を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:3.77(3H,s),3.79(3H,s),3.98(3H,s),5.30(2H,s),6.40-6.44(2H,m),6.96(1H,t,J=9.4Hz),7.17(1H,d,J=6.8Hz),7.22(1H,d,J=8.8Hz),8.48(1H,d,J=5.9Hz),8.70(1H,t,J=7.8Hz),8.78(1H,s).

(62b) 5-{[(2,4-ジメトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)アミノ]スルホニル}-4-フルオロ-2-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}安息香酸 メチル

実施例62aで製造したメチル5-{[(2,4-ジメトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)アミノ]スルホニル}-2,4-ジフルオロ安息香酸 メチル(332mg,0.692mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(115mg,0.692mmol)、水素化ナトリウム(63%;32.1mg,0.830mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(83.3mg,19%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.63-1.99(4H,m),2.15-2.39(2H,m),3.48-3.54(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.87(3H,s),3.91(3H,s),4.63-4.68(1H,m),5.23(2H,s),6.05(1H,s),6.37-6.43(2H,m),6.50(1H,d,J=12.2Hz),7.17-7.22(2H,m),7.40(1H,s),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.55(1H,d,J=8.3Hz),8.77(1H,s).

(62c) 5-{[(2,4-ジメトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)アミノ]スルホニ

ル}-4-フルオロ-2-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンズアミド

実施例62bで製造した5-{[(2,4-ジメトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)アミノ]スルホニル}-4-フルオロ-2-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}安息香酸メチル(83.3mg,0.133mmol)のTHF(2.0mL)溶液に5M水酸化ナトリウム水溶液(2.0mL)を加え、反応溶液を室温で15時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に1M塩酸(10mL)を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残留物にTHF(2.0mL)を加えた。氷冷下、反応溶液に4-メチルモルホリン(20.0μL,0.183mmol)及びクロロギ酸イソブチル(23.0μL,0.183mmol)を順次加え、氷冷下で1時間攪拌した後、28%アンモニア水(2.0mL)を加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール;85:15)により精製し、標記化合物(64.2mg,86%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.62-2.08(4H,m),2.16-2.42(2H,m),3.37-3.44(1H,m),3.77(3H,s),3.79(3H,s),3.80(3H,s),4.87-4.91(1H,m),5.30(2H,s),6.06(1H,s),6.38-6.43(2H,m),6.54(1H,d,J=11.7Hz),7.17-7.23(3H,m),7.29(1H,d,J=6.8Hz),7.43(1H,s),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s),8.87(1H,d,J=8.8Hz).

(62d) 5-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例62cで製造したメチル5-{[(2,4-ジメトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)アミノ]スルホニル}-4-フルオロ-2-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンズアミド(64.3mg,0.107mmol)のジクロロメタン(2.0mL)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(41.0μL,0.300mmol)及びトリフルオロ酢酸(21.0μL,0.150mmol)を加え、反応溶液を室温で2時間

攪拌した。反応溶液にトリエチルアミン(41.0μL,0.300mmol)及びトリフルオロ酢酸(21.0μL,0.150mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(32.3mg,53%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.76-2.04(4H,m),2.21-2.41(2H,m),3.50-3.58(1H,m),3.77(6H,s),3.90(3H,s),4.64-4.72(1H,m),5.21(2H,s),6.06(1H,s),6.38-6.44(2H,m),6.52(1H,d,J=11.2Hz),7.12(1H,d,J=5.9Hz),7.19(1H,d,J=8.8Hz),7.41(1H,s),8.26(1H,d,J=7.8Hz),8.48(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(62e) 5-シアノ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-(N-ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

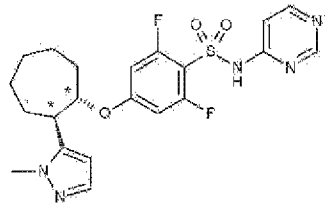
実施例62dで製造した5-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(32.3mg,0.0545mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(21.5mg,89%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.65-1.77(2H,m),1.79-1.89(2H,m),2.19-2.34(2H,m),3.48-3.57(1H,m),3.80(3H,s),4.96-5.07(1H,m),6.17(1H,s),6.90-7.05(1H,m),7.25-7.36(2H,m),8.07-7.31(2H,m),8.56(1H,s).

MS(ESI)m/z:443[M+H]+.

[0327] (実施例６３) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0328] [化81]



[0329] (63a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20g,0.455mmol)、実施例9aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプタノール(0.08g,0.409mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.027g,0.682mmol)及びDMF(5mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.14g,52%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.60-1.98(10H,m),3.15(1H,dt,J=2.9,9.3Hz),3.77(3H,s),3.81(3H,s),3.85(3H,s),4.36-4.40(1H,m),5.25(2H,s),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.27(2H,d,J=10.7Hz),6.41(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),6.44(1H,d,J=2.0Hz),7.16(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.21(1H,d,J=8.3Hz),7.33(1H,d,J=2.0Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(63b) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例63aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘプチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.14g,0.23mmol)、トリエチルシラン(0.15mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(60mg,40%)を無色固体として得た。

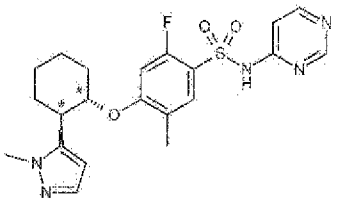
^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.52-1.92(10H,m),3.18-3.21(1H,m),3.76(3H,s),4.73-4.77(1H,m),6.10(1H,d,J=2.0Hz),6.72(2H,d,J=11.2Hz),6.94(1H,brs),7.19(1H,d,J=1.5Hz),8.29(1H,brs),8.58(1H,s).

MS(ESI)m/z:464[M+H]+.

[0330] (実施例６４) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンス

ルホンアミド

[0331] [化82]



[0332] (64a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.30g,0.69mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.21g,1.15mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.070g,1.65mmol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.17g,42%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.40-1.64(4H,m),1.86-1.88(1H,m),1.92-1.93(1H,m),2.02-2.06(1H,m),2.02(3H,s),2.23-2.26(1H,m),2.97-3.02(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.89(3H,s),4.01-4.14(1H,m),5.24(2H,s),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.36-6.40(3H,m),7.19(1H,d,J=8.8Hz),7.28(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.66(1H,d,J=7.8Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,d,J=1.0Hz).

(64b) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例64aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.17g,0.29mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(4.0mL)を

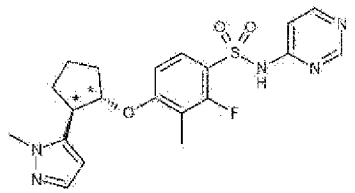
用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(129mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.40-1.60(4H,m),1.85-1.87(1H,m),1.91-1.92(1H,m),2.04-2.06(1H,m),2.05(3H,s),2.23-2.25(1H,m),2.96-3.02(1H,m),3.88(3H,s),4.10-4.14(1H,m),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.42(1H,d,J=12.2Hz),7.23(1H,d,J=5.4Hz),7.34(1H,d,J=1.5Hz),7.67(1H,d,J=8.3Hz),8.40(1H,d,J=6.4Hz),8.86(1H,brs).

MS(ESI)m/z:446[M+H]+.

[0333] (実施例６５) 2-フルオロ-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0334] [化83]



[0335] (65a) 2,4-ジフルオロ-3-メチルベンゼンスルホニルクロリド

1,3-ジフルオロ-2-メチルベンゼン(5.00g,39.0mmol)にクロロ硫酸(10.5mL,158mmol)を氷冷下加え、室温で5時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に水(100mL)を加え、ジクロロメタン(100mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(8.65g,98%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.32(3H,s),7.05(1H,dt,d=1.5,8.8Hz),7.82-7.87(1H,m).

(65b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(1.00g,4.08mmol)、実施例65aで製造した2,4-ジフルオロ-3-メチルベンゼンスルホニルクロリド(1.85g,8.15mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.9

1g,8.15mmol)及びTHF(20mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.75g,99%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.05(3H,s),3.78(3H,s),3.81(3H,s),5.28(2H,s),6.41-6.44(2H,m),6.99(1H,dt,J=1.5,9.3Hz),7.20(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.22(1H,d,J=8.3Hz),7.92-7.96(1H,m),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.75(1H,d,J=1.0Hz).

(65c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例65bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.30g,0.69mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.12g,0.72mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.040g,1.05mmol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(181mg,45%)を無色アモルファスとして得た。

(65d) 2-フルオロ-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

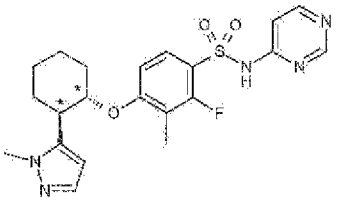
実施例65cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.18g,0.31mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.50mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(134mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.74-1.95(4H,m),2.18(3H,s),2.21-2.33(2H,m),3.40(1H,dt,J=4.4,8.3Hz),3.82(3H,s),4.74-4.77(1H,m),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.54(1H,d,J=8.8Hz),7.24-7.25(1H,m),7.42(1H,d,J=2.0Hz),7.79(1H,t,J=8.8Hz),8.40(1H,d,J=6.0Hz),8.88(1H,brs).

MS(ESI)m/z:432[M+H]+.

[0336] （実施例６６） 2-フルオロ-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0337] [化84]



[0338] (66a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例65bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.30g,0.70mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.10g,0.70mmol)、水素化ナトリウム(63%；0.070g,1.65mmol)及びDMF(10mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(175.6mg,40%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.43-1.64(4H,m),1.86-1.94(2H,m),1.89(3H,s),2.03-2.07(1H,m),2.27-2.29(1H,m),2.97-3.02(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.87(3H,s),4.27(1H,dt,J=3.9,9.8Hz),5.26(2H,s),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.42(2H,m),6.55(1H,d,J=9.3Hz),7.19(1H,d,J=8.3Hz),7.25(1H,dd,J=1.5,6.4Hz),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.77(1H,t,J=8.3Hz),8.41(1H,d,J=6.4Hz),8.75(1H,s).

(66b) 2-フルオロ-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例66aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-3-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N

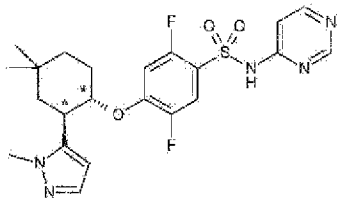
-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(175.6m0.29mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.5mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(122mg,93%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.40-1.65(4H,m),1.86-1.93(2H,m),2.05-2.10(1H,m),2.18(3H,s),2.26-2.28(1H,m),2.97-3.02(1H,m),3.86(3H,s),4.26(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),5.99(1H,d,J=2.0Hz),6.54(1H,d,J=9.3Hz),7.20(1H,brs),7.34(1H,d,J=1.5Hz),7.74(1H,t,J=8.3Hz),8.39(1H,d,J=6.4Hz),8.86(1H,brs).

MS(ESI)m/z:446[M+H]+.

[0339] (実施例６７) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0340] [化85]



[0341] (67a) 6-ヨード-8,8-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン

2-ヨード-4,4-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(Synlett, 2005, 1263-1266；5.46g,21.8mmol)、エチレングリコール(3.00g,48.3mmol)、p-トルエンスルホン酸水和物(100mg)のベンゼン(100mL)溶液を還流下、7時間攪拌し水を共沸留去した。放冷後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加えて有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；95:5)により精製し、標記化合物(5.78g,90%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.03(6H,s),1.65-1.68(2H,m),1.95-1.98(2H,m),3.96-3.99(2H,m),4.19-4.22(2H,m),6.39(1H,s).

(67b) 5-(8,8-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-6-イル)-1-

メチル-1H-ピラゾール

実施例67aで製造した6-ヨード-8,8-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン(1.5g,5.10mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.00g,4.81mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(240mg,0.208mmol)、炭酸セシウム(3.40g,10.4mmol)、ジオキサン(7.0mL)及び水(3.0mL)を用い、実施例33aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(580mg,49%)を褐色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.11(6H,s),1.71-1.74(2H,m),1.91-1.93(2H,m),3.51-3.54(2H,m),3.78(3H,s),3.79-3.82(2H,m),5.65(1H,s),6.16(1H,d,J=2.0Hz),7.40(1H,d,J=2.0Hz).

(67c) 4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン

実施例67bで製造した5-(8,8-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(580mg,2.34mmol)、2M塩酸(2.0mL)のTHF(5.0mL)溶液を還流下、1時間攪拌した。放冷後、反応溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液(5.0mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル;1:1)により精製し、標記化合物(432mg,91%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.27(6H,s),1.99(2H,t,J=6.7Hz),2.63(2H,t,J=7.0Hz),3.68(3H,s),6.13(1H,d,J=2.0Hz),6.78(1H,s),7.44(1H,d,J=2.0Hz).

(67d) 4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例67cで製造した4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン(432mg,2.12mmol)のメタノール(6.0mL)溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(200mg,5.29mmol)を加え、反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加えて、ジク

ロロメタン(50mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮後し標記化合物とアリルアルコール誘導体の混合物を得た。

この混合物及び水酸化パラジウム炭素(10%；300mg)のエタノール(6.0mL)溶液を水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応用液をろ過(セライト)し、濃縮残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール；97:3)により精製し、標記化合物(347mg,79%)をtrans/cis=3:1の混合物として得た。

(67e) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(337mg,0.767mmol)、実施例67dで製造した4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(160mg,0.768mmol)、水素化ナトリウム(63%；80mg,2.10mmol)及びDMF(4.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(293mg,61%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.04(3H,s),1.12(3H,s),1.41-1.47(1H,m),1.57-1.62(2H,m),1.68-1.81(2H,m),2.04-2.08(1H,m),3.21-3.26(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.91(3H,s),4.08(1H,dt,J=4.4,11.2Hz),5.19(1H,d,J=17.1Hz),5.23(1H,d,J=17.1Hz),6.01(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.41(2H,m),6.45(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.17-7.18(2H,m),7.33(1H,d,J=2.0Hz),7.67(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,d,J=1.0Hz).

(67f) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例67eで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(293mg,0.467mmol)、

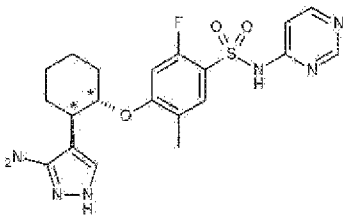
トリエチルシラン(0.40mL)、トリフルオロ酢酸(4.0mL)及びジクロロメタン(4.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(198mg,89%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:0.97(3H,s),1.08(3H,s),1.44-1.69(5H,m),1.98-2.02(1H,m),3.26(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),3.79(3H,s),4.52(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.94(1H,brs),7.18(1H,d,J=2.0Hz),7.26(1H,brs),7.61(1H,brs),8.24(1H,brs),8.56(1H,s).

MS(ESI)m/z:478[M+H]+.

[0342] (実施例６８) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0343] [化86]



[0344] (68a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(243mg,0.559mmol)、実施例34bで製造した(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(165mg,0.559mmol)、水素化ナトリウム(63%;64.4mg,0.671mmol)及びDMF(8.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(291mg,73%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.45-1.68(8H,m),1.79-2.26(6H,m),2.05(3H,s),3.62-3.69(2H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.89-4.01(1H,m),4.10-4.18(1H,m),

5.25(2H,s),5.30-5.34(1H,m),6.38-6.47(3H,m),7.19(1H,d,J=8.3Hz),7.29(1H,dt,J=1.5,6.4Hz),7.43(1H,d,J=22.9Hz),7.65(1H,dd,J=3.4,8.3Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,s).

(68b) 2-フルオロ-5-メチル-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例68aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(291mg,0.409mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)、ジクロロメタン(2.0mL)及びメタノール(1.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(172mg,88%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.43-1.52(3H,m),1.70-1.72(1H,m),1.84-1.97(2H,m),1.97(3H,s),2.09-2.21(2H,m),3.64-3.69(1H,m),4.15-4.17(1H,m),6.37(1H,d,J=12.2Hz),7.49(1H,brs),7.59(1H,d,J=8.3Hz),7.74(1H,s),8.49(1H,d,J=6.4Hz),8.98(1H,s).

(68c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例68bで製造した2-フルオロ-5-メチル-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(40mg,0.0840mmol)及びパラジウム炭素(10%;30mg)のメタノール(1.0mL)及び酢酸エチル(1.0mL)溶液を水素雰囲気下、60℃で5時間攪拌した。反応溶液をろ過(セライト)し、濃縮残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)により精製し、標記化合物(10.8mg,29%)を無色固体として得た。

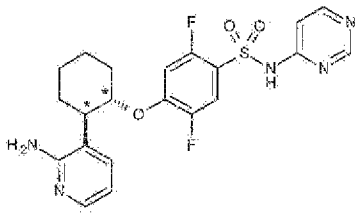
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.25-1.61(4H,m),1.79-1.91(2H,m),2.05-2.17(2H,m),2.16(3H,s),2.67-2.72(1H,m),4.00(1H,dt,J=3.9,9.8Hz),6.40(1H,d,J=12

.2Hz),7.16(1H,s),7.29(1H,brs),7.66(1H,d,J=8.8Hz),8.41(1H,d,J=6.4Hz),8.77(1H,brs).

MS(ESI)m/z:447[M+H]+.

[0345] （実施例６９） 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0346] [化87]



[0347] (69a) 3-シクロヘキサ-1-エン-1-イルピリジン-2-アミン

3-ブロモピリジン-2-アミン(0.42g,2.40mmol)、2-シクロヘキサ-1-エン-1-イル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.50g,2.40mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.14g,0.12mmol)、炭酸セシウム(1.72g,5.29mmol)、1,4-ジオキサン(8.0mL)及び水(4.0mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(403.3mg,96%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.67-1.71(2H,m),1.74-1.79(2H,m),2.15-2.19(2H,m),2.20-2.24(2H,m),4.55(2H,brs),5.82-5.84(1H,m),6.64(1H,dd,J=4.9,6.8Hz),7.21(1H,dd,J=2.0,7.3Hz),7.95(1H,dd,J=1.0,6.4Hz).

(69b) (1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)シクロヘキサノール

実施例69aで製造した3-シクロヘキサ-1-エン-1-イルピリジン-2-アミン(0.40g,2.31mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M；7.30mL,6.94mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(0.93g,6.01mmol)、THF(2.3mL)及び水(3.5mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(45.4mg,10%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.27-1.51(4H,m),1.77-1.86(3H,m),2.08-2.10(1H,m),2.47(1H,t,J=10.3Hz),3.55-3.59(1H,m),6.62-6.65(1H,m),7.37(1H,d,J=7

.3Hz),7.73(1H,d,J=3.9Hz).

(69c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.11g,0.25mmol)、実施例69bで製造した(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)シクロヘキサノール(0.05g,0.25mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.01g,0.38mmol)及びDMF(1.3mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(34mg,22%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.41-1.76(4H,m),1.88-1.97(3H,m),2.27-2.29(1H,m),2.91-2.96(1H,m),3.76(6H,s),4.19(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),4.72(2H,brs),5.19(2H,s),6.38-6.41(2H,m),6.51(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),6.66(1H,dd,J=4.9,7.8Hz),7.17-7.19(2H,m),7.37(1H,dd,J=1.5,7.3Hz),7.66(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),7.92(1H,dd,J=2.0,4.9Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,d,J=1.5Hz).

(69d) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

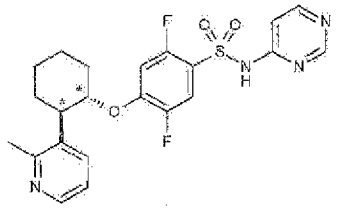
実施例69cで製造した4-{[(1S*,2R*)-2-(2-アミノピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.06g,0.09mmol)、トリエチルシラン(0.07mL)、トリフルオロ酢酸(0.09mL)及びジクロロメタン(0.90mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(34.2mg,82%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.47-1.69(4H,m),1.82-1.92(3H,m),2.27-2.30(1H,m),3.04-3.09(1H,m),4.58(1H,dt,J=4.4,9.8Hz),6.66(1H,dd,J=6.8,7.8Hz),6.88(1H,dd,J=1.0,6.4Hz),6.99(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.60(1H,dd,J=6.8,10.7Hz),7.69-7.73(2H,m),8.14(1H,d,J=6.4Hz),8.44(1H,s).

MS(ESI)m/z:462[M+H]+.

[0348] （実施例７０） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0349] [化88]



[0350] (70a) 3-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-2-メチルピリジン

3-ブロモ-2-メチルピリジン(0.41g,2.40mmol)、2-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.50g,2.40mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.14g,0.12mmol)、炭酸セシウム(1.72g,5.29mmol)、1,4-ジオキサン(8.0mL)及び水(4.0mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(353.2mg,85%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.67-1.78(4H,m),2.17-2.19(4H,m),2.51(3H,s),5.59-5.61(1H,m),7.06(1H,dd,J=4.9,7.8Hz),7.34(1H,dd,J=2.0,7.8Hz),8.37(1H,dd,J=2.0,4.9Hz).

(70b) (1S*,2R*)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキサノール

実施例70aで製造した3-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-2-メチルピリジン(0.35g,2.03mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M；6.40mL,6.08mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(0.81g,5.27mmol)、THF(2.0mL)及び水(3.0mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(106.3mg,27%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.24-1.47(4H,m),1.76-1.87(3H,m),2.13-2.15(1H,m),2.56(3H,s),2.71-2.76(1H,m),3.72-3.77(1H,m),7.10(1H,dd,J=4.9,7.8Hz),7.55(1H,dd,J=1.5,7.8Hz),8.24(1H,dd,J=1.5,4.9Hz).

(70c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベン

ゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.25g,0.57mmol)、実施例70bで製造した(1S*,2R*)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキサノール(0.11g,0.57mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.03g,0.85mmol)及びDMF(2.8mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(45.7mg,13%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.43-1.60(4H,m),1.88-1.98(3H,m),2.27-2.30(1H,m),2.67(3H,s),3.15-3.20(1H,m),3.76(3H,s),3.77(3H,s),4.29(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),5.20(2H,s),6.38-6.43(2H,m),6.50(1H,dd,J=5.9,10.7Hz),7.03(1H,dd,J=4.9,7.8Hz),7.16-7.22(2H,m),7.44(1H,dd,J=2.0,8.3Hz),7.61(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.29(1H,dd,J=1.5,3.4Hz),8.44(1H,d,J=5.4Hz),8.77(1H,s).

(70d) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例70cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(2-メチルピリジン-3-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.05g,0.08mmol)、トリエチルシラン(0.06mL)、トリフルオロ酢酸(0.08mL)及びジクロロメタン(0.75mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(34mg,98%)を無色固体として得た。

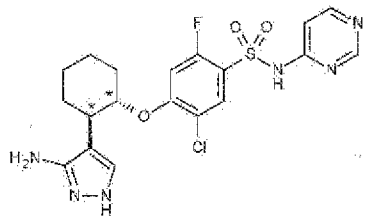
^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.45-1.75(4H,m),1.84-1.94(3H,m),2.29-2.31(1H,m),2.65(3H,s),3.18-3.24(1H,m),4.61(1H,dt,J=3.9,9.8Hz),6.95(1H,dd,J=1.0,6.4Hz),6.99(1H,dd,J=6.8,11.7Hz),7.16(1H,dd,J=4.9,7.8Hz),7.57(1H,dd,J=6.8,10.7Hz),7.82(1H,dd,J=2.0,7.8Hz),8.14(1H,dd,J=1.5,4.9Hz),8.21(1H,d,J=6.4Hz),8.49(1H,s).

MS(ESI)m/z:461[M+H]+.

[0351] (実施例７１) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンス

ルホンアミド

[0352] [化89]



[0353] (71a) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(196mg,0.430mmol)、実施例34bで製造した(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(127mg,0.430mmol)、水素化ナトリウム(63%;49.5mg,0.516mmol)及びDMF(6.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(264mg,84%)を淡黄色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.45-1.69(8H,m),1.81-2.24(6H,m),3.61-3.70(2H,m),3.77(3H,s),3.78(3H,s),3.92-4.00(1H,m),4.27-4.32(1H,m),5.22(2H,s),5.32-5.36(1H,m),6.38-6.41(2H,m),6.56(1H,t,J=12.2Hz),7.18(1H,d,J=9.3Hz),7.20-7.23(1H,m),7.47(1H,d,J=29.8Hz),7.91(1H,dd,J=5.4,7.3Hz),7.47(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(71b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例71aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(264mg,0.362mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.5mL)、ジクロロメタン(2.0mL)及びメタノール(1.0mL)を用い、実施例22c

に準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(162mg,90%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.31-1.57(4H,m),1.71-1.80(2H,m),1.96-1.99(1H,m),2.17-2.19(1H,m),3.48-3.53(1H,m),4.56-4.61(1H,m),7.24-7.31(2H,m),7.73-7.76(2H,m),7.90-7.91(1H,m),8.56(1H,s).

(71c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

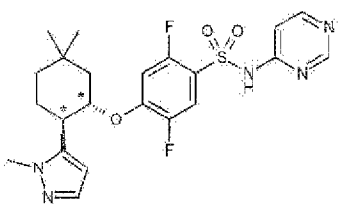
実施例71bで製造した5-クロロ-2-フルオロ-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.05g,0.101mmol)、鉄粉(56mg,1.01mol)及び飽和塩化アンモニウム水溶液(2.0mL)のエタノール(2.0mL)溶液を加熱還流下15時間攪拌した。放冷後、反応溶液をセライトでろ過、ろ液を酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、濃縮残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)により精製し、標記化合物(29.9mg,64%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.38-1.54(3H,m),1.66-1.75(1H,m),1.80-1.88(2H,m),1.97-2.01(2H,m),2.72-2.77(1H,m),4.38(1H,dt,J=3.9,5.9Hz),6.95-6.99(3H,m),7.92(1H,d,J=7.8Hz),8.24(1H,d,J=5.9Hz),8.52(1H,s).

MS(ESI)m/z:467[M+H]+.

[0354] (実施例７２) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0355] [化90]



[0356] (72a) 6-ヨード-9,9-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン

2-ヨード-5,5-ジメチルシクロヘキサ-2-エン-1-オン(J. Org. Chem., 1994, 59, 5393-5396；6.10g,24.4mmol)、エチレングリコール(3.00g,48.3mmol)、p-トルエンスルホン酸水和物(230mg,1.22mmol)及びベンゼン(70mL)を用い、実施例67aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(3.33g,46%)を褐色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.01(6H,s),1.84(2H,s),1.96(2H,d,J=3.9Hz),3.95-3.98(2H,m),4.18-4.21(2H,m),6.59(1H,t,J=4.4Hz).

(72b) 5-(9,9-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール

実施例72aで製造した6-ヨード-9,9-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン(1.4g,4.76mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.00g,4.81mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(240mg,0.208mmol)、炭酸セシウム(3.40g,10.4mmol)、1,4-ジオキサン(10mL)及び水(5.0mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(758mg,64%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.09(6H,s),1.80(2H,s),2.07(2H,d,J=3.9Hz),3.44-3.47(2H,m),3.77-3.79(2H,m),3.80(3H,s),5.88(1H,t,J=3.9Hz),6.17(1H,d,J=1.5Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz).

(72c) 5,5-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン

実施例72bで製造した5-(9,9-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(758mg,3.05mmol)、2M塩酸(2.0mL)及びTHF(5.0mL)を用い、実施例67cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(581mg,93%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.14(6H,s),1.58(2H,s),2.46(2H,d,J=2.9Hz),3.70(3H,s),6.14(1H,d,J=1.5Hz),6.98(1H,t,J=3.9Hz),7.44(1H,d,J=1.5Hz).

(72d) (1S*,2R*)-5,5-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例72cで製造した5,5-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン(581mg,2.84mmol)のメタノール(6.0mL)溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(200mg,5.29mmol)を加え、反応溶液を室温で30分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加えて、酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール;98:2)により精製し、標記化合物(40mg,6.8%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.01(3H,s),1.02(3H,s),1.29-1.34(2H,m),1.44-1.48(1H,m),1.55-1.64(1H,m),1.72-1.83(2H,m),2.47-2.52(1H,m),3.81(1H,dt,J=4.4,11.2Hz),3.84(3H,s),6.08(1H,d,J=1.5Hz),7.42(1H,d,J=1.5Hz).

(72e) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(85mg,0.193mmol)、実施例72dで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(40mg,0.192mmol)、水素化ナトリウム(63%;30mg,0.788mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(100mg,83%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.06(3H,s),1.10(3H,s),1.39-1.48(2H,m),1.55-1.62(1H,m),1.81-1.96(3H,m),2.91-2.96(1H,m),3.77(3H,s),3.78(3H,s),3.90(3H,s),4.30(1H,dt,J=3.9,11.2Hz),5.19(1H,d,J=16.6Hz),5.24(1H,d,J=17.1Hz),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.42(3H,m),7.18-7.20(2H,m),7.36(1H,d,J=1.5Hz),7.67(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,d,J=1.0Hz).

(72f) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスル

ホンアミド

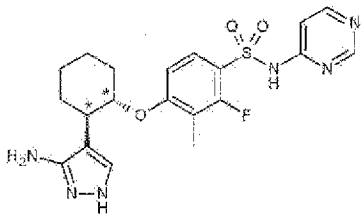
実施例72eで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(100mg,0.159mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(70mg,92%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:0.98(3H,s),1.09(3H,s),1.36-1.43(3H,m),1.68-1.90(3H,m),3.01(1H,dt,J=4.4,11.7Hz),3.77(3H,s),4.68(1H,dt,J=3.9,10.7Hz),6.21(1H,d,J=2.0Hz),6.98(1H,brs),7.08(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.19(1H,d,J=2.0Hz),7.60-7.63(1H,m),8.24(1H,brs),8.57(1H,s).

MS(ESI)m/z:478[M+H]+.

[0357] (実施例７３) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0358] [化91]



[0359] (73a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-3-メチル-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例65bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(155mg,0.356mmol)、実施例34bで製造した(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(105mg,0.356mmol)、水素化ナトリウム(63%;41.0mg,0.427mmol)及びDMF(6.0mL)を用い、実施例1aに準じて反

応及び後処理を行うことにより、標記化合物(209mg,83%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.48-1.65(8H,m),1.82-2.28(6H,m),2.05(3H,s),3.58-3.68(2H,m),3.77(3H,s),3.80(3H,s),3.87-4.00(1H,m),4.29-4.35(1H,m),5.27(2H,s),5.30-5.33(1H,m),6.39-6.43(2H,m),6.65(1H,dd,J=8.8,15.1Hz),7.19(1H,d,J=8.8Hz),7.22-7.24(1H,m),7.43(1H,d,J=24.4Hz),7.81(1H,dd,J=8.8,17.6Hz),7.41(1H,d,J=5.9Hz),8.74(1H,s).

(73b) 2-フルオロ-3-メチル-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例73aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-3-メチル-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(209mg,0.294mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.5mL)、ジクロロメタン(2.0mL)及びメタノール(1.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(139mg,99%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.46-1.71(4H,m),1.82-1.93(2H,m),1.83(3H,s),2.06-2.09(1H,m),2.26-2.29(1H,m),3.57-3.63(1H,m),4.55(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),6.85(1H,d,J=8.8Hz),7.08(1H,d,J=6.4Hz),7.69(1H,s),7.77(1H,t,J=8.8Hz),8.35(1H,d,J=6.4Hz),8.62(1H,s).

(73c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

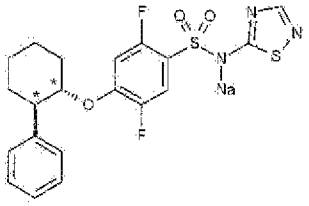
実施例73bで製造した2-フルオロ-3-メチル-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(139mg,0.292mmol)、パラジウム炭素(10%;18mg)、メタノール(1.0mL)及び酢酸エチル(1.0mL)を用い、実施例68cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(34mg,26%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.42-1.66(3H,m),1.78-1.82(1H,m),1.85-1.89(1H,m),1.98-2.02(2H,m),2.15(3H,s),2.19-2.23(1H,m),2.73-2.78(1H,m),4.40(1H,dt,J=3.9,9.8Hz),6.83(1H,d,J=8.8Hz),7.04(1H,d,J=6.4Hz),7.17(1H,s),7.74(1H,t,J=8.3Hz),8.30(1H,d,J=6.4Hz),8.55(1H,s).

MS(ESI)m/z:447[M+H]+.

[0360] （実施例７４） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド Na塩

[0361] [化92]

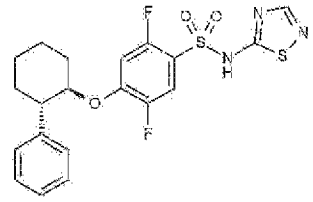


[0362] 実施例1bで製造した2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(114mg,0.252mmol)、1M水酸化ナトリウム溶液(0.252mL,0.252mol)及びメタノール(3.0mL)を用い、実施例5cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(119mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.31-1.61(4H,m),1.70-1.83(3H,m),2.14-2.17(1H,m),2.76-2.83(1H,m),4.74(1H,dt,J=3.9,10.1Hz),7.07-7.34(7H,m),7.87(1H,s).

[0363] （実施例７５） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1R,2S)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0364] [化93]



[0365] (75a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1R,2S)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスル

ホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(WO2010079443；126mg,0.283mmol)、(1R,2S)-2-フェニルシクロヘキサノール(50.0mg,0.284mmol)、水素化ナトリウム(63%；21.6mg,0.567mol)及びDMSO(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(53.6mg,31%)を無色オイルとして得た。

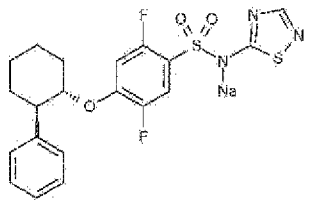
(75b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1R,2S)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例75aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1R,2S)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(53.6mg,0.0891mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(40.2mg,99%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=56.9(c 0.232,DMSO).

[0366] (実施例７６) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド Na塩

[0367] [化94]

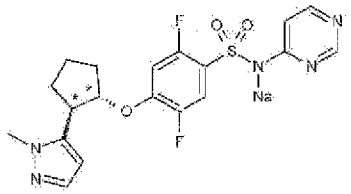


[0368] 実施例2bで製造した2,5-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-フェニルシクロヘキシル]オキシ}-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(386mg,0.855mmol)、1M水酸化ナトリウム溶液(0.855mL,0.855mol)を用い、実施例5cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(386mg,99%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-44.1(c 1.06,DMSO).

[0369] (実施例７７) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド Na塩

[0370] [化95]

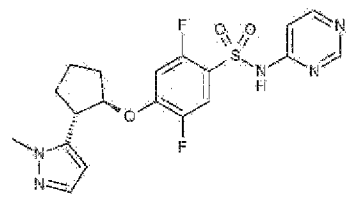


[0371] 実施例14dで製造した2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(15.3mg,0.035mmol)、1M水酸化ナトリウム溶液(0.035mL,0.035mol)を用い、実施例5cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(11.0mg,68%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD) δ ppm:1.75-1.99(4H,m),2.24-2.32(2H,m),3.48-3.52(1H,m),3.81(3H,s),4.78-4.82(1H,m),6.19(1H,d,J=2.0Hz),6.71(1H,d,J=7.3Hz),6.81(1H,dd,J=6.4,10.7Hz),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.65(1H,dd,J=6.4,10.7Hz),8.00(1H,d,J=6.4Hz),8.31(1H,s).

[0372] (実施例７８) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0373] [化96]



[0374] (78a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドをCHIRALPAK AD(株式会社ダイセル;ヘキサン/イソプロパノール;4:1)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

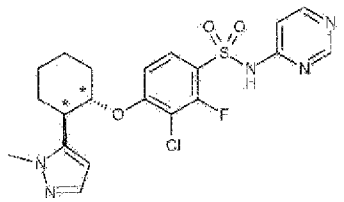
(78b) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチルl]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例78aで製造した-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(436mg,0.74mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(239mg,74%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-72.7(c 1.04,DMSO).

[0375] (実施例７９) 3-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0376] [化97]



[0377] (79a) 3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(1.00g,4.07mmol)、3-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.51g,6.11mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.69g,6.11mmol)及びTHF(20mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化

合物(0.983g,53%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:3.78(3H,s),3.81(3H,s),5.25(2H,s),6.41-6.43(2H,m),7.11-7.15(2H,m),7.22(1H,d,J=8.8Hz),8.01-8.05(1H,m),8.47(1H,d,J=5.9Hz),8.75(1H,d,J=1.0Hz).

(79b) 3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例79aで製造した3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.30g,0.69mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.12g,0.66mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.050g,1.31mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(314mg,77%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.41-1.63(4H,m),1.88-1.97(2H,m),2.07-2.09(1H,m),2.23-2.26(1H,m),3.03-3.08(1H,m),3.77(3H,s),3.78(3H,s),3.92(3H,s),4.29(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),5.21(1H,d,J=17.1Hz),5.26(1H,d,J=17.1Hz),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.41(2H,m),6.60(1H,d,J=9.3Hz),7.16(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.19(1H,d,J=9.3Hz),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.81(1H,dd,J=7.8,8.8Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(79c) 3-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

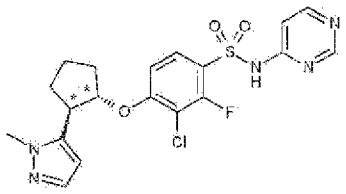
実施例79bで製造した3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(314mg,0.51mmol)、トリエチルシラン(0.50mL)、トリフルオロ酢酸(5.0mL)及びジクロロメタン(5.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(183mg,77%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.38-1.70(4H,m),1.87-1.95(2H,m),2.06-2.10(1H,m),2.22-2.25(1H,m),3.03-3.08(1H,m),3.92(3H,s),4.28(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.61(1H,dd,J=1.0,9.3Hz),7.20-7.21(1H,m),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.78(1H,t,J=7.8Hz),8.35(1H,d,J=6.4Hz),8.81(1H,s).

MS(ESI)m/z:466[M+H]+.

[0378] （実施例８０） 3-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0379] [化98]



[0380] (80a) 3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例79aで製造した3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(463mg,1.02mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(169mg,1.02mmol)、水素化ナトリウム(63%；50mg,1.31mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(347mg,57%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.80-1.98(4H,m),2.22-2.35(2H,m),3.50(1H,dt,J=4.9,8.8Hz),3.76(3H,s),3.80(3H,s),3.87(3H,s),4.73-4.76(1H,m),5.24(1H,d,J=17.1Hz),5.29(1H,d,J=17.1Hz),6.08(1H,d,J=2.0Hz),6.40-6.42(2H,m),6.63(1H,dd,J=1.0,8.8Hz),7.18(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.20(1H,d,J=7.8Hz),7.42(1H,d,J=1.5Hz),7.88(1H,dd,J=7.8,8.8Hz),8.44(1H,d,J=6.4Hz),8.76(1H,d,J=1.0Hz).

(80b) 3-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-

イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

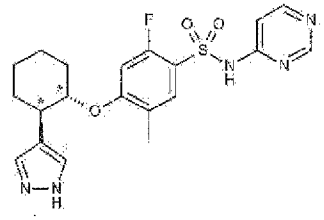
実施例80aで製造した3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(344mg,0.31mmol)、トリエチルシラン(0.50mL)、トリフルオロ酢酸(5.0mL)及びジクロロメタン(5.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(227mg,88%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.78-1.98(4H,m),2.22-2.35(2H,m),3.49(1H,dt,J=4.9,8.3Hz),3.86(3H,s),4.72-4.75(1H,m),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.64(1H,d,J=7.8Hz),7.24-7.25(1H,m),7.42(1H,d,J=2.0Hz),7.86(1H,dd,J=7.8,8.8Hz),8.37(1H,d,J=6.4Hz),8.84(1H,brs).

MS(ESI)m/z:452[M+H]+.

[0381] (実施例８１) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0382] [化99]



[0383] (81a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(200mg,0.459mmol)、実施例33bで製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(114mg,0.459mmol)、水素化ナトリウム(6

3%；27mg,0.680mmol)及びDMF(7.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(170mg,56%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.41-1.69(8H,m),1.80-2.18(6H,m),2.15(3H,s),2.85-2.90(1H,m),3.62-3.67(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.98-4.02(2H,m),5.25(2H,s),5.26-5.28(1H,m),6.37-6.42(3H,m),7.19(1H,d,J=8.3Hz),7.30(1H,dt,J=1.5,5.9Hz),7.38(1H,d,J=6.4Hz),7.41(1H,s),7.68(1H,d,J=8.3Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,s).

(81b) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

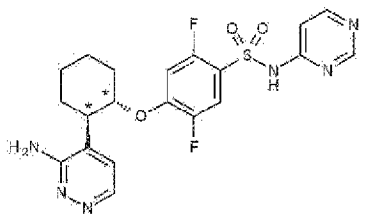
実施例81aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(150mg,0.22mmol)、トリエチルシラン(0.15mL)、トリフルオロ酢酸(1.5mL)、ジクロロメタン(1.5mL)及びメタノール(1.5mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(70mg,72%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.30-1.37(2H,m),1.45-1.75(4H,m),1.92-1.94(1H,m),2.06(3H,s),2.06-2.10(1H,m),2.75-2.80(1H,m),4.35(1H,dt,J=3.9,9.8Hz),6.97(1H,d,J=12.7Hz),6.99(1H,brs),7.41(2H,s),7.62(1H,d,J=8.3Hz),8.31(1H,brs),8.58(1H,s).

MS(ESI)m/z:432[M+H]+.

[0384] (実施例８２) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノピリダジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0385] [化100]



[0386] (82a) 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン

6-ヨード-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン(Synlett, 2008, 1086-1090；2.70g,10.2mmol)のTHF(30mL)溶液に-78℃でブチルリチウム(1.65Mヘキサン溶液；6.7mL,11.1mmol)を加えた。反応溶液を-78℃で1時間攪拌後、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパン-2-イルオキシ)-1,3,2-ジオキサボロラン(4.0mL,19.8mmol)を加え、-78℃で2時間攪拌した。反応溶液に水(50mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；9:1)により精製し、標記化合物(1.52g,56%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.26(12H,s),1.72-1.80(4H,m),2.07-2.10(2H,m),3.93-3.95(2H,m),4.16-4.18(2H,m),6.71(1H,t,J=3.4Hz).

(82b) 6-クロロ-4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-6-イル)ピリダジン-3-アミン

実施例82aで製造した6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン(0.64g,2.40mmol)、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(0.50g,2.40mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.14g,0.12mmol)、炭酸セシウム(1.72g,5.29mmol)、ジオキサン(8.0mL)及び水(4.0mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(275.7mg,43%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.85-1.89(4H,m),2.20-2.23(2H,m),3.70-3.73(2H,m),3.89-3.92(2H,m),5.72(2H,brs),6.03(1H,t,J=3.9Hz),7.05(1H,s).

(82c) 4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-6-イル)ピリダジン-3-アミン

実施例82bで製造した6-クロロ-4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-6-イル)ピリダジン-3-アミン(0.10g,0.37mmol)、ギ酸アンモニウム(0.14g,2.24mmol)及びパラジウム炭素(10%；0.10g)のエタノール(3.7mL)溶液を80℃で4時間攪拌した。放冷後、反応溶液をろ過(セライト)、濃縮し、粗製の標記化

合物を得た。

(82d) 2-(3-アミノピリダジン-4-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン

実施例82cで製造した粗製の4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-6-イル)ピリダジン-3-アミン、2M塩酸(0.37mL)及びTHF(0.92mL)を用い、実施例67cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(69mg,99%,2 steps)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.13-2.18(2H,m),2.58-2.64(4H,m),4.97(2H,brs),6.99(1H,d,J=4.9Hz),7.19(1H,t,J=4.4Hz),8.61(1H,d,J=4.4Hz).

(82e) (1S*,2R*)-2-(3-アミノピリダジン-4-イル)シクロヘキサノール

実施例82dで製造した2-(3-アミノピリダジン-4-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン(40mg,0.20mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(20mg,0.59mmol)及びメタノール(2.0mL)を用い、実施例72dに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(39mg,99%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.23-1.95(7H,m),2.10-2.14(1H,m),2.52-2.57(1H,m),3.58-3.63(1H,m),5.43(2H,brs),7.07(1H,d,J=4.9Hz),8.33(1H,d,J=4.9Hz).

(82f) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノピリダジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(90mg,0.20mmol)、実施例82eで製造した(1S*,2R*)-2-(3-アミノピリダジン-4-イル)シクロヘキサノール(40mg,0.20mmol)、水素化ナトリウム(63%;10mg,0.31mmol)及びDMF(1.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(45.6mg,36%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.39-1.59(3H,m),1.68-1.76(1H,m),1.91-1.98(3H,m),2.30-2.33(1H,m),2.91-2.97(1H,m),3.76(3H,s),3.76(3H,s),4.16-4.23(1H,m),5.03(2H,brs),5.18(1H,d,J=17.1Hz),5.22(1H,d,J=16.6Hz),6.38-6.43(2

H,m),6.57(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.10(1H,d,J=4.9Hz),7.15-7.20(2H,m),7.71(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.59(1H,d,J=4.9Hz),8.77(1H,s).

(82g) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノピリダジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

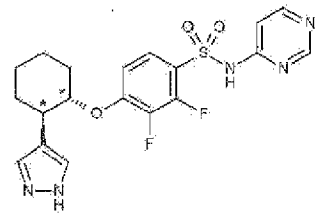
実施例82fで製造した4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノピリダジン-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(45mg,0.073mmol)、トリエチルシラン(0.06mL)、トリフルオロ酢酸(0.08mL)、ジクロロメタン(0.76mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(25mg,74%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.48-1.60(4H,m),1.82-1.98(3H,m),2.29-2.31(1H,m),3.06-3.11(1H,m),4.66-4.71(1H,m),6.96(1H,dd,J=1.0,6.4Hz),7.10(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.36(1H,d,J=4.9Hz),7.65(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.21(1H,d,J=6.4Hz),8.28(1H,d,J=4.9Hz),8.49(1H,s).

MS(ESI)m/z:463[M+H]+.

[0387] (実施例８３) 2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0388] [化101]



[0389] (83a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例30aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(200mg,0.45mmol)、実施例33b

で製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(110mg,0.45mmol)、水素化ナトリウム(63%；27mg,0.680mmol)及びDMF(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(80mg,26%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.36-1.66(8H,m),1.81-2.24(6H,m),2.85-2.90(1H,m),3.62-3.67(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.98-4.01(1H,m),4.06-4.11(1H,m),5.24(2H,s),5.24-5.28(1H,m),6.39-6.41(2H,m),6.60-6.64(1H,m),7.17-7.21(2H,m),7.43-7.46(2H,m),7.63(1H,t,J=8.8Hz),8.44(1H,d,J=6.4Hz),8.77(1H,s).

(83b) 2,3-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例83aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(70mg,0.10mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)、ジクロロメタン(1.0mL)及びメタノール(1.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(15mg,33%)を無色固体として得た。

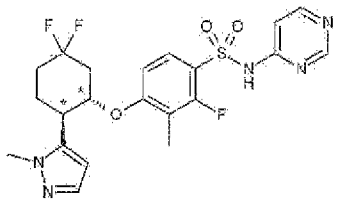
^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.33-1.79(6H,m),1.94-1.96(1H,m),2.11-2.13(1H,m),2.77-2.82(1H,m),4.42(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.96(1H,d,J=6.9Hz),7.10(1H,t,J=8.3Hz),7.42(2H,s),7.56(1H,t,J=8.8Hz),8.24(1H,d,J=5.9Hz),8.55(1H,s),12.8(1H,brs).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+.

[0390] （実施例８４） 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0391]

[化102]



[0392] (84a) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例65bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(60mg,0.14mmol)、実施例47bで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(30mg,0.14mmol)、水素化ナトリウム(63%;20mg,0.21mmol)及びDMF(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(51mg,59%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.90-2.17(4H,m),1.90(3H,s),2.30-2.31(1H,m),2.73-2.80(1H,m),3.07-3.12(1H,m),3.77(3H,s),3.79(3H,s),3.88(3H,s),4.51(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),5.26(2H,s),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.42(2H,m),6.54(1H,d,J=8.8Hz),7.20(1H,d,J=7.8Hz),7.25(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.38(1H,d,J=2.0Hz),7.80(1H,t,J=8.3Hz),8.42(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,d,J=1.0Hz).

(84b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

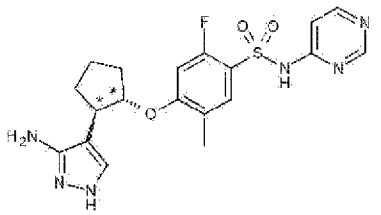
実施例84aで製造した4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-3-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(51mg,0.081mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.5mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(31mg,79%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.90-2.12(4H,m),1.93(3H,s),2.31-2.35(1H,m),2.73-2.78(1H,m),3.07-3.12(1H,m),3.89(3H,s),4.50(1H,dt,J=3.9,10.7Hz),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.55(1H,d,J=8.8Hz),7.20(1H,brs),7.40(1H,d,J=2.0Hz),7.76(1H,t,J=8.8Hz),8.42(1H,brs),8.78(1H,brs).

MS(ESI)m/z:482[M+H]+.

[0393] （実施例８５） 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0394] [化103]



[0395] (85a) 4-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

4-ブロモ-3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(WO2010079443；1.20g,4.35mmol)、2-シクロペンタ-1-エン-1-イル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.20g,6.18mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(250mg,0.342mmol)、炭酸カリウム(2.00g,14.5mmol)及びDMF(13mL)を用い、実施例33aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.02g,89%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.63-1.73(3H,m),1.96-2.05(4H,m),2.13-2.18(1H,m),2.51-2.55(2H,m),2.60-2.65(2H,m),3.69-3.74(1H,m),4.05-4.08(1H,m),5.41(1H,dd,J=2.9,8.8Hz),6.31-6.33(1H,m),7.60(1H,s).

(85b) (1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロペンタノール

実施例85aで製造した4-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-3-ニトロ-1-(テト

ラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.02g,3.87mmol)、ボラン-THF錯体(0.95MTHF溶液；10mL,9.50mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(1.20g,7.80mmol)、THF(4.0mL)及び水(4.0mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物を副生物との混合物として得た。

(85c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロペンチル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.19g,0.43mmol)、実施例85bで製造した(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロペンタノール(0.12g,0.43mmol)、水素化ナトリウム(63%；61mg,0.64mmol)及びDMF(8.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(129mg,43%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.66-2.05(10H,m),2.16(3H,s),2.16-2.23(1H,m),2.34-2.35(1H,m),3.68-3.71(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.85-3.86(1H,m),4.04-4.06(1H,m),4.66-4.67(1H,m),5.26(2H,s),5.38-5.40(1H,m),6.39-6.47(3H,m),7.20(1H,d,J=7.8Hz),7.30(1H,d,J=5.9Hz),7.55(1H,s),7.72(1H,d,J=7.8Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,s).

(85d) 2-フルオロ-5-メチル-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例85cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロペンチル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(101mg,0.185mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.5mL)、ジクロロメタン(2.0mL)及びメタノール(1.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(65mg,76%)を無色固

体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.70-1.99(4H,m),2.18(3H,s),2.23-2.35(3H,m),3.83-3.86(1H,m),6.75(1H,d,J=12.2Hz),7.10(1H,d,J=6.4Hz),7.76(1H,d,J=8.3Hz),7.80(1H,s),8.35(1H,d,J=6.4Hz),8.62(1H,s).

(85e) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

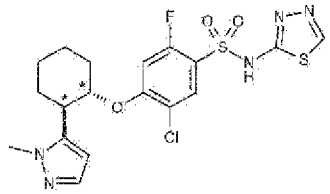
実施例85dで製造した2-フルオロ-5-メチル-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(65mg,0.141mmol)、鉄粉(78.5mg,1.41mol)、飽和塩化アンモニウム水溶液(1.0mL)及びエタノール(2.0mL)を用い、実施例71cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(30.6mg,50%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.44-1.88(5H,m),1.98(3H,s),2.20-2.22(1H,m),2.74-2.78(1H,m),4.38-4.42(1H,m),6.83(1H,d,J=8.8Hz),7.06(1H,d,J=7.3Hz),7.19(1H,d,J=2.9Hz),7.75(1H,t,J=8.8Hz),8.31(1H,d,J=6.4Hz),8.56(1H,s).

MS(ESI)m/z:432[M+H]+.

[0396] (実施例８６) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0397] [化104]



[0398] (86a) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(WO20100794

43；5.00g,19.9mmol)のTHF(60mL)溶液に-78℃でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0M THF溶液；24.0mL,24.0mmol)を加えた。反応溶液を室温で10分攪拌後、-78℃で5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(5.41g,21.9mmol)のTHF(15mL)溶液を加えた。反応溶液を室温で2時間攪拌後、反応溶液に水(100mL)を加えて酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を飽和食塩水(100mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；9:1)により精製し、標記化合物(5.31g,58%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.70(3H,s),3.76(3H,s),5.33(2H,s),6.26(1H,d,J=2.4Hz),6.35(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),6.96(1H,t,J=8.3Hz),7.25-7.26(1H,m),7.81(1H,t,J=8.3Hz),8.84(1H,s).

(86b) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例86aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.80g,1.73mmol)、実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.311g,1.73mmol)、水素化ナトリウム(63%；0.078g,2.05mmol)及びDMF(6.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.466g,43%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.40-1.67(4H,m),1.87-1.98(2H,m),2.05-2.08(1H,m),2.17-2.20(1H,m),3.02-3.07(1H,m),3.67(3H,s),3.73(3H,s),3.93(3H,s),4.10-4.15(1H,m),5.25(1H,d,J=15.1Hz),5.31(1H,d,J=15.1Hz),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.24(1H,d,J=2.4Hz),6.33(1H,dd,J=2.4,5.9Hz),6.41(1H,d,J=11.7Hz),7.23(1H,d,J=8.8Hz),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.68(1H,d,J=7.3Hz),8.79(1H,s).

(86c) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

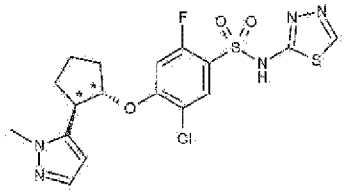
実施例86bで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.466g,0.749mmol)、トリエチルシラン(0.50mL)、トリフルオロ酢酸(5.0mL)及びジクロロメタン(5.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.191g,54%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.43-1.64(3H,m),1.68-1.76(1H,m),1.82-1.85(1H,m),1.90-1.92(1H,m),1.99-2.02(1H,m),2.22-2.24(1H,m),3.11-3.16(1H,m),3.88(3H,s),4.49(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.16(1H,d,J=2.0Hz),6.95(1H,d,J=11.7Hz),7.28(1H,d,J=2.0Hz),7.75(1H,d,J=7.3Hz),8.54(1H,s).

MS(ESI)m/z:472[M+H]+.

[0399] (実施例８７) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0400] [化105]



[0401] (87a) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例86aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.870g,1.88mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.313mg,1.88mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.085g,2.23mmol)及びDMF(8.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.377g,33%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.80-1.98(4H,m),2.17-2.34(2H,m),3.51(1H,dt,J

=4.9,8.3Hz),3.72(3H,s),3.72(3H,s),3.89(3H,s),4.59-4.62(1H,m),5.30(2H,s),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.27(1H,d,J=2.4Hz),6.34(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),6.47(1H,d,J=11.7Hz),7.25(1H,d,J=8.3Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz),7.78(1H,d,J=6.8Hz),8.80(1H,s).

(87b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

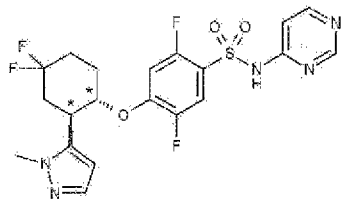
実施例87aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.377g,0.620mmol)、トリエチルシラン(0.50mL)、トリフルオロ酢酸(5.0mL)及びジクロロメタン(5.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.212g,75%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.79-1.98(4H,m),2.29-2.36(2H,m),3.54(1H,dt,J=5.9,7.8Hz),3.84(3H,s),4.85-4.90(1H,m),6.21(1H,d,J=2.0Hz),6.94(1H,d,J=11.7Hz),7.37(1H,d,J=2.0Hz),7.85(1H,d,J=7.3Hz),8.55(1H,s).

MS(ESI)m/z:458[M+H]+.

[0402] (実施例８８) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0403] [化106]



[0404] (88a) [(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)オキシ](トリメチル)シラン

N,N-ジイソプロピアミン(3.30g,32.6mmol)のTHF(50mL)溶液に氷冷下、n-ブ

チルリチウム(1.65Mヘキサン溶液；18.0mL,29.7mmol)を滴下した。反応溶液を0℃で30分間攪拌後、4,4-ジフルオロシクロヘキサノン(3.60g,26.8mmol)を-78℃で加え、反応溶液を-78℃で1時間攪拌した。反応溶液にクロロトリメチルシラン(4.4mL,34.8mmol)、トリエチルアミン(8.0mL,57.4mmol)を加え、-78℃で2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加えて酢酸エチル(20mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；98:2)により精製し、標記化合物(2.10g,56%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:0.20(9H,s),2.04-2.12(2H,m),2.25-2.28(2H,m),2.50-2.56(2H,m),4.68-4.71(1H,m).

(88b) 4,4-ジフルオロシクロヘキサ-2-エン-1-オン

実施例88aで製造した[(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)オキシ](トリメチル)シラン(3.1g,15.0mmol)のアセトニトリル(25mL)溶液に酢酸パラジウム(4.0g,17.8mmol)を加え室温で45分間攪拌した。反応溶液をろ過、ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；9:1)により精製し、標記化合物(1.0g,50%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:2.47-2.56(2H,m),2.68(2H,t,J=6.7Hz),6.19(1H,d,^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:2.47-2.56(2H,m), 2.68(2H,t,J=6.7Hz),6.19(1H,d,J=10.6Hz),6.76-6.82(1H,m).

(88c) 4,4-ジフルオロ-2-ヨードシクロヘキサ-2-エン-1-オン

実施例88bで製造した4,4-ジフルオロシクロヘキサ-2-エン-1-オン(1.0g,7.57mmol)のTHF及び水混合溶媒(1:1；20mL)に炭酸カリウム(1.30g,9.41mmol)、ヨウ素(2.9g,11.4mmol)及びDMAP(0.56g,4.58mmol)を加え、反応溶液を室温で30分間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(20mL)で抽出後、有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液(20mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；9:1)により精製し、標記化合物(1.46g,75%)を淡褐色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.51-2.59(2H,m),2.87(2H,t,J=6.8Hz),7.56-7.58(1H,m).

(88d) 8,8-ジフルオロ-6-ヨード-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン

実施例88cで製造した4,4-ジフルオロ-2-ヨードシクロヘキサ-2-エン-1-オン(1.46g,5.66mmol)、エチレングリコール(750mg,12.1mmol)、p-トルエンスルホン酸水和物(60mg,0.31mmol)及びベンゼン(30mL)を用い、実施例67aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物を副生物との混合物として得た。

(88e) 5-(8,8-ジフルオロ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール

実施例88dで製造した8,8-ジフルオロ-6-ヨード-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン(1.34g,4.44mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.40g,6.73mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(250mg,0.216mmol)、炭酸セシウム(3.40g,10.4mmol)、ジオキサン(10mL)及び水(5.0mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物を副生物との混合物として得た。

(88f) 4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン

実施例88eで製造した5-(8,8-ジフルオロ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-6-エン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(758mg,2.96mmol)、5M塩酸(10mL)及びTHF(10mL)を用い、実施例67cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(170mg,14%,3 steps)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.59-2.57(2H,m),2.85(2H,t,J=6.8Hz),3.74(3H,s),6.29(1H,d,J=2.0Hz),6.84(1H,t,J=5.9Hz),7.48(1H,d,J=2.0Hz).

(88g) (1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例88fで製造した4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)

シクロヘキサ-2-エン-1-オン(170mg,0.80mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(60mg,1.59mmol)、メタノール(3.0mL)、水酸化パラジウム炭素(10%;150mg)、エタノール(4.0mL)を用い、実施例67dに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(50mg,29%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.80-2.00(3H,m),2.10-2.13(1H,m),2.24-2.31(2H,m),2.98-3.03(1H,m),3.73(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),3.86(3H,s),6.08(1H,d,J=2.0Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz).

(88h) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(110mg,0.250mmol)、実施例88gで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(50mg,0.231mmol)、水素化ナトリウム(63%;20mg,0.525mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、粗製の標記化合物を無色固体として得た。

(88i) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例88hで製造した粗製の4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(150mg,0.236mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(98mg,80%,2steps)を無色固体として得た。

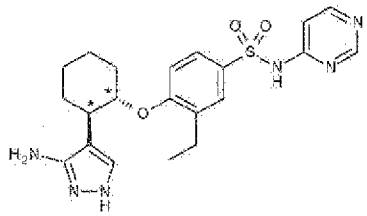
^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.83-1.90(1H,m),2.19-2.38(5H,m),3.43-3.48(1H,m),3.88(3H,s),4.62(1H,dt,J=3.9,6.4Hz),6.22(1H,d,J=2.0Hz),6.97-7.01(2H,m),7.27(1H,d,J=2.0Hz),7.69(1H,dd,J=6.8,10.7Hz),8.25(1H,d,J=6.4Hz),8

.54(1H,s).

MS(ESI)m/z:486[M+H]+.

[0405] （実施例８９） 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-3-エチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0406] [化107]



[0407] (89a) 3-エチル-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド

1-エチル-2-フルオロベンゼン(2.30g,19.0mmol)及びクロロ硫酸(4.9mL,74.0mmol)用い、実施例65aに準じて反応及び後処理を行うことにより、粗製の標記化合物を得た。

(89b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-エチル-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(0.80g,3.30mmol)、実施例89aで製造した粗製の3-エチル-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.50g,6.50mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(0.73g,6.50mmol)及びTHF(20mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.35g,96%)を無色オイルとして得た。

(89c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-エチル-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例89bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-エチル-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.50g,3.50mmol)、実施例34bで製造した(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(1.00g,3.50mmol)、水素化ナトリウム(63%；0.50g,5.20mmol)及びDMF(30mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び

後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(1.45g,59%)を淡黄色固体として得た。

(89d) 3-エチル-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例89cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-3-エチル-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(70mg,0.0990mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.5mL)、ジクロロメタン(2.0mL)及びメタノール(1.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(47mg,99%)を白色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:0.92(3H,t,J=7.3Hz),1.43-1.67(4H,m),1.81-1.91(2H,m),2.05-2.09(1H,m),2.27-2.30(1H,m),2.39(2H,q,J=7.3Hz),3.58-3.63(1H,m),4.53-4.58(1H,m),7.03(1H,d,J=8.8Hz),7.19(1H,d,J=6.4Hz),7.68-7.69(2H,m),7.78(1H,dd,J=2.9,8.8Hz),8.42(1H,d,J=6.4Hz),8.74(1H,s).

(89e) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-3-エチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

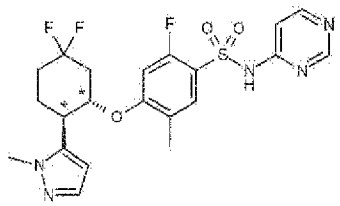
実施例89dで製造した3-エチル-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(67mg,0.142mmol)、鉄粉(79mg,1.42mol)、飽和塩化アンモニウム水溶液(1.0mL)及びエタノール(2.0mL)を用い、実施例71cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(9.1mg,15%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.03(3H,t,J=7.8Hz),1.41-1.63(4H,m),1.77-1.86(2H,m),1.99-2.01(1H,m),2.20-2.23(1H,m),2.52-2.56(2H,m),2.74-2.77(1H,m),4.37-4.41(1H,m),6.98(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),7.07-7.09(1H,m),7.16(1H,d,J=2.4Hz),7.69(1H,s),7.73-7.75(1H,m),8.32(1H,dd,J=2.9,6.4Hz),8.60(1H,s).

MS(ESI)m/z:443[M+H]+.

[0408] （実施例９０） 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0409] [化108]



[0410] (90a) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(180mg,0.413mmol)、実施例47bで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(89mg,0.413mmol)、水素化ナトリウム(63%；60mg,0.620mmol)及びDMF(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(172mg,66%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.89-2.30(5H,m),2.05(3H,s),2.67-2.74(1H,m),3.07-3.12(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.89(3H,s),4.36(1H,dt,J=4.9,10.7Hz),5.23(2H,s),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.35-6.41(3H,m),7.19(1H,d,J=8.3Hz),7.25(1H,dd,J=1.0,6.8Hz),7.38(1H,d,J=1.0Hz),7.70(1H,d,J=7.8Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,s).

(90b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例90aで製造した4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(172mg,0.2

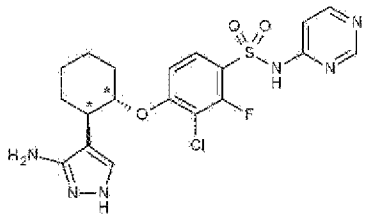
72mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.5mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(131mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.91-2.33(5H,m),2.05(3H,s),2.70-2.74(1H,m),3.07-3.12(1H,m),3.88(3H,s),4.38(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.42(1H,d,J=11.7Hz),6.15(1H,d,J=5.9Hz),7.36(1H,s),7.71(1H,d,J=8.3Hz),8.36(1H,d,J=6.4Hz),8.70(1H,s).

MS(ESI)m/z:482[M+H]+.

[0411] (実施例９１) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-3-クロロ-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0412] [化109]



[0413] (91a) 3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例79aで製造した3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(239mg,0.525mmol)、実施例34bで製造した(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(155mg,0.525mmol)、水素化ナトリウム(63%;60.5mg,0.630mmol)及びDMF(6.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(249mg,65%)を無色アモルファスとして得た。

(91b) 3-クロロ-2-フルオロ-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例91aで製造した3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(198mg,0.341mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.5mL)、ジクロロメタン(2.0mL)及びメタノール(1.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(16mg,9.4%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.46-1.63(4H,m),1.79-2.09(3H,m),2.31-2.35(1H,m),3.72-3.76(1H,m),4.23-4.30(1H,m),6.69(1H,d,J=8.8Hz),7.48-7.52(1H,m),7.73-7.76(2H,m),8.43(1H,d,J=6.9Hz),8.92(1H,s).

(91c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-3-クロロ-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例91bで製造した3-クロロ-2-フルオロ-4-{(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(16mg,0.0322mmol)、鉄粉(18.0mg,0.322mol)、飽和塩化アンモニウム水溶液(1.0mL)及びエタノール(2.0mL)を用い、実施例71cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(9.7mg,65%)を無色固体として得た。

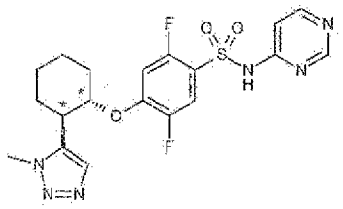
^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.42-1.56(3H,m),1.68-1.89(3H,m),1.98-2.01(1H,m),2.15-2.20(1H,m),2.75-2.79(1H,m),4.44-4.49(1H,m),6.97-6.99(2H,m),7.30(1H,brs),7.82(1H,t,J=8.3Hz),8.23(1H,brs),8.52(1H,brs).

MS(ESI)m/z:467[M+H]+.

[0414] (実施例９２) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0415]

[化110]



[0416] (92a) (1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)シクロヘキサノール

1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール(2.00g,24.1mmol)、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；9.0mL,24.2mmol)、シクロヘキセンオキシド(2.40g,24.5mmol)及びTHF(70mL)を用い、実施例8aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(197mg,4.5%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.25-1.53(4H,m),1.78-1.89(3H,m),2.11-2.12(1H,m),2.55-2.60(1H,m),3.55-3.60(2H,m),4.01(3H,s),7.29(1H,s).

(92b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(240mg,0.546mmol)、実施例92aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)シクロヘキサノール(100mg,0.552mmol)、水素化ナトリウム(63%；50mg,1.31mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(270mg,82%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.41-1.54(3H,m),1.69-1.77(1H,m),1.91-1.99(2H,m),2.09-2.12(1H,m),2.28-2.30(1H,m),3.01-3.06(1H,m),3.77(3H,s),3.78(3H,s),4.06-4.12(1H,m),4.12(3H,s),5.18(1H,d,J=17.1Hz),5.24(1H,d,J=17.1Hz),6.39-6.41(2H,m),6.50(1H,dd,J=6.4,10.7Hz),7.16(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.18(1H,d,J=8.8Hz),7.50(1H,s),7.71(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(92c) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

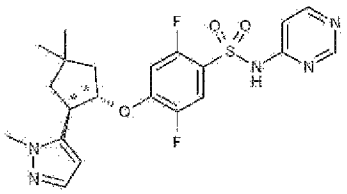
実施例92bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(270mg,0.450mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(168mg,83%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.46-1.64(3H,m),1.73-1.92(3H,m),2.02-2.05(1H,m),2.26-2.28(1H,m),3.16-3.21(1H,m),4.09(3H,s),4.44(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.98-7.02(2H,m),7.57(1H,s),7.68(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),8.25(1H,d,J=6.4Hz),8.53(1H,s).

MS(ESI)m/z:451[M+H]+.

[0417] (実施例９３) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0418] [化111]



[0419] (93a) 6-ヨード-8,8-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-6-エン

2-ヨード-4,4-ジメチルシクロペンタ-2-エン-1-オン(US6222048;3.77g,16.0mmol)、エチレングリコール(2.0mL,32.2mmol)、p-トルエンスルホン酸水和物(100mg,0.526mmol)及びベンゼン(60mL)を用い、実施例67aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(3.30g,74%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.13(6H,s),1.95(2H,s),3.95-3.98(2H,m),4.18-4.20(2H,m),6.23(1H,s).

(93b) 5-(8,8-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-6-エン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール

実施例93aで製造した6-ヨード-8,8-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-6-エン(1.30g,4.64mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.30g,6.25mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(200mg,0.245mmol)、炭酸セシウム(3.30g,10.1mmol)、ジオキサン(10mL)及び水(5.0mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.07g,98%)をオレンジオイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.23(6H,s),2.03(2H,s),3.77-3.79(2H,m),3.85-3.90(2H,m),3.86(3H,s),5.95(1H,s),6.27(1H,d,J=2.0Hz),7.43(1H,d,J=2.0Hz).

(93c) 4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン

実施例93bで製造した5-(8,8-ジメチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-6-エン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(1.07g,4.56mmol)、2M塩酸(5.0mL)及びTHF(5.0mL)を用い、実施例67cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(780mg,90%)を淡褐色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.33(6H,s),2.46(2H,s),3.90(3H,s),6.55(1H,d,J=2.0Hz),7.47(1H,d,J=2.0Hz),7.50(1H,s).

(93d) 4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノン

実施例93cで製造した4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタ-2-エン-1-オン(780mg,4.10mmol)及びパラジウム炭素(5%;700mg)のエタノール(8.0mL)溶液を水素雰囲気下、6時間攪拌した。反応溶液をろ過(セライト)し、粗製の標記化合物(750mg,95%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.19(3H,s),1.28(3H,s),2.02(1H,t,J=12.2Hz),2.

20-2.32(3H,m),3.68(1H,dd,J=9.3,12.2Hz),6.01(1H,d,J=2.0Hz),7.40(1H,d,J=2.0Hz).

(93e) (1S*,2R*)-4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

実施例93dで製造した4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノン(750mg,3.90mmol)のメタノール(8.0mL)溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(150mg,3.97mmol)を加え、反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液に水(50mL)を加えて、酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール;97:3)により精製し、標記化合物(390mg,52%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.10(3H,s),1.18(3H,s),1.54(1H,dd,J=11.2,13.2Hz),1.59(1H,dd,J=7.8,12.7Hz),1.93(1H,dd,J=7.8,12.7Hz),1.99(1H,dd,J=7.8,13.2Hz),3.11-3.16(2H,m),3.78(3H,s),4.21-4.27 (1H,m),6.04 (1H,d,J = 2.0 Hz),7.32 (1H,d,J=2.0Hz).

(93f) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(290mg,0.660mmol)、実施例93eで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(130mg,0.669mmol)、水素化ナトリウム(63%;60mg,1.58mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(309mg,76%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.19(3H,s),1.24(3H,s),1.71-1.77(2H,m),2.07(1H,ddd,J=1.5,7.8,13.2Hz),2.14(1H,dd,J=7.8,13.7Hz),3.69-3.75(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.88(3H,s),4.58-4.62(1H,m),5.21(1H,d,J=17.1Hz),5.25(1H,d,J=17.1Hz),6.08(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.42(2H,m),6.47(1H,dd,J=6.4,1

0.7Hz),7.17-7.20(2H,m),7.40(1H,d,J=2.0Hz),7.75(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,d,J=1.0Hz).

(93g) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

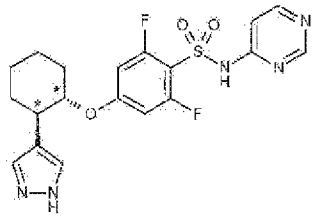
実施例93fで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(309mg,0.504mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(212mg,91%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.18(3H,s),1.23(3H,s),1.69(1H,dd,J=4.9,13.7Hz),1.74(1H,t,J=12.2Hz),2.07(1H,dd,J=8.3,13.2Hz),2.24(1H,dd,J=7.8,13.7Hz),3.73-3.78(1H,m),3.81(3H,s),4.83-4.91(1H,m),6.23(1H,d,J=2.0Hz),6.88(1H,dd,J=6.8,11.7Hz),7.03(1H,d,J=6.4Hz),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.75(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.27(1H,d,J=6.4Hz),8.56(1H,s).

MS(ESI)m/z:464[M+H]+.

[0420] (実施例９４) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0421] [化112]



[0422] (94a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-

(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20g,0.45mmol)、実施例33bで製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(0.10g,0.40mmol)、水素化ナトリウム(63%;27mg,0.68mmol)、DMF(6.0mL)及び水(0.008mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(100mg,33%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.36-1.67(8H,m),1.80-2.17(6H,m),2.77-2.82(1H,m),3.62-3.67(1H,m),3.77(3H,s),3.82(3H,s),3.97-4.02(2H,m),5.26(2H,s),5.25-5.28(1H,m),6.37(2H,dd,J=2.0,11.2Hz),6.41(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),6.44(1H,d,J=2.4Hz),7.18(1H,dt,J=1.5,6.4Hz),7.21(1H,d,J=8.3Hz),7.39(2H,d,J=11.7Hz),8.44(1H,d,J=6.4Hz),8.78(1H,s).

(94b) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例94aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(100mg,0.171mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)、ジクロロメタン(1.0mL)及びメタノール(1.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(40mg,54%)を無色固体として得た。

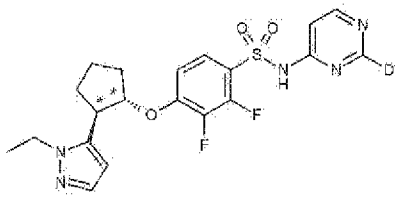
^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.24-1.36(2H,m),1.44-1.59(2H,m),1.68-1.75(2H,m),1.92-1.95(1H,m),2.07-2.09(1H,m),2.68-2.74(1H,m),4.36(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.78(2H,d,J=11.7Hz),6.95(1H,brs),7.42(2H,s),8.29(1H,brs),8.58(1H,s).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+

[0423] (実施例９５) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(2-^{2}H)(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0424]

[化113]



[0425] (95a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロピリミジン-4-アミン

2,4-ジフルオロピリミジン(1.00g,8.62mmol)及び2,4-ジメトキシベンジルアミン(1.44g,8.62mmol)のTHF(28mL)溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(2.27g,62%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:3.81(3H,s),3.83(3H,s),4.55(2H,brs),5.74(1H,brs),6.28(1H,brs),6.44(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),6.48(1H,d,J=8.3Hz),7.23(1H,brs),7.92(1H,brs).

(95b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)(2-^{2}H)ピリミジン-4-アミン

実施例95aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロピリミジン-4-アミン(0.700g,2.68mmol)のTHF(9.0mL)溶液に重水素化リチウムアルミニウムヒドリド(0.220g,5.35mmol)を加え、反応溶液を1時間40℃で攪拌した。反応溶液に水(10mL)を加え、混合物をセライトろ過し、ろ液を酢酸エチル(20mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(75mg,11%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:3.82(3H,s),3.85(3H,s),4.45(2H,brs),5.56(1H,brs),6.36(1H,d,J=5.9Hz),6.46(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),6.50(1H,d,J=2.4Hz),7.20(1H,d,J=7.8Hz),8.15(1H,d,J=5.4Hz).

(95c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(2-^{2}H)(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例95bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)(2-^{2}H)ピリミジン-4-アミン(100mg,0.39mmol)、2,3,4-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(180mg,0.77mmol)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(50mg,0.46mmol)及びTHF(

0.77mL)を用い、実施例14bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(68mg,40%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:3.80(3H,s),3.82(3H,s),5.27(2H,s),6.44-6.46(2H,m),7.13-7.17(2H,m),7.24(1H,d,J=7.8Hz),7.87-7.91(1H,m),8.50(1H,d,J=5.9Hz).

(95d) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(2-^{2}H)(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例95cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(2-^{2}H)(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(68mg,0.15mmol)、実施例37aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(30mg,0.17mmol)、水素化ナトリウム(63%;10mg,0.25mmol)、DMF(0.77mL)及び水(0.003mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(59.2mg,64%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.41(3H,t,J=7.3Hz),1.77-1.84(2H,m),1.94-2.00(2H,m),2.20-2.37(2H,m),3.48(1H,dt,J=4.9,8.38Hz),3.78(3H,s),3.81(3H,s),4.12-4.25(2H,m),4.75-4.78(1H,m),5.25(1H,d,J=17.1Hz),5.30(1H,d,J=17.1Hz),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.41-6.44(2H,m),6.66(1H,t,J=8.8Hz),7.20-7.23(2H,m),7.46(1H,d,J=2.0Hz),7.73(1H,dt,J=2.0,7.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz).

(95e) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(2-^{2}H)(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

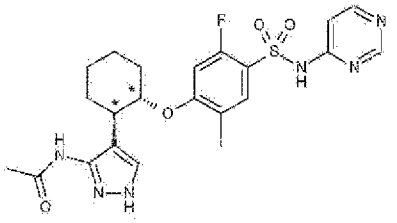
実施例95dで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(2-^{2}H)(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(59.2mg,0.098mmol)、トリエチルシラン(0.080mL)、トリフルオロ酢酸(0.10mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(34.0mg,77%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.31(3H,t,J=6.8Hz),1.78-1.97(4H,m),2.27-2.37(2H,m),3.52(1H,dt,J=5.9,8.3Hz),4.12-4.21(2H,m),4.90-4.93(1H,m),6.20(1H,d,J=2.0Hz),6.92(1H,t,J=7.3Hz),7.20(1H,d,J=6.4Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz),7.68-7.72(1H,m),8.24(1H,d,J=6.8Hz).

MS(ESI)m/z:451[M+H]+.

[0426] (実施例９６) N-(4-{(1R*,2S*)-2-[5-フルオロ-2-メチル-4-((ピリミジン-4-イル)スルファモイル)フェノキシ]シクロヘキシル}-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド

[0427] [化114]



[0428] (96a) 4-({(1S*,2R*)-2-[3-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例68aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(193mg,0.272mmol)及びビス(アセチルアセトナト)銅(II)(21.3mg,0.0815mmol)のTHF(4.0mL)及びエタノール(4.0mL)混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム(101mg,2.66mmol)を加え、反応溶液を室温で20分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)及び酢酸エチル(10mL)を加え、混合物をセライトろ過し、ろ液を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(78mg,42%)を淡褐色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38-2.15(14H,m),2.15(3H,s),2.66-2.71(1H,m),3.59-3.62(1H,m),3.73(2H,brs),3.77(3H,s),3.78(3H,s),4.00-4.03(2H,m),5.

04(1H,dt,J=2.0,9.82Hz),5.25(2H,s),6.39-6.44(3H,m),7.16(1H,d,J=2.4Hz),7.20(1H,d,J=7.8Hz),7.29(1H,dt,J=1.5,5.9Hz),7.68(1H,d,J=7.8Hz),8.43(1H,d,J=6.4Hz),8.77(1H,s).

(96b) N-{4-[(1R*,2S*)-2-{4-[(2,4-ジメトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)スルファモイル]-5-フルオロ-2-メチルフェノキシ}シクロヘキシル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}アセトアミド

実施例96aで製造した4-({(1S*,2R*)-2-[3-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(78mg,0.115mmol)のピリジン(0.50mL)溶液に無水酢酸(0.021mL,0.229mmol)を加え、反応溶液を12時間室温で攪拌した。反応溶液に水(10mL)及び酢酸エチル(10mL)を加え、有機層を水(10mL)次に飽和食塩水(10mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(37.2mg,45%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.38-2.16(14H,m),2.10(3H,s),2.16(3H,s),2.73-2.93(1H,m),3.62(2H,brs),3.77(3H,s),3.78(3H,s),3.93-4.01(2H,m),4.10-4.13(1H,m),5.17-5.20(1H,m),5.24(2H,s),6.35-6.48(3H,m),7.18-7.20(1H,m),7.30-7.35(2H,m),7.67(1H,d,J=6.8Hz),8.43(1H,d,J=5.8Hz),8.77(1H,s).

(96c) N-(4-{(1R*,2S*)-2-[5-フルオロ-2-メチル-4-(ピリミジン-4-イルスルファモイル)フェノキシ]シクロヘキシル}-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド

実施例96bで製造したN-{4-[(1R*,2S*)-2-{4-[(2,4-ジメトキシベンジル)(ピリミジン-4-イル)スルファモイル]-5-フルオロ-2-メチルフェノキシ}シクロヘキシル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル}アセトアミド(78mg,0.108mmol)、、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.50mL)、ジクロロメタン(2.0mL)及びメタノール(1.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(33.1mg,63%)を無

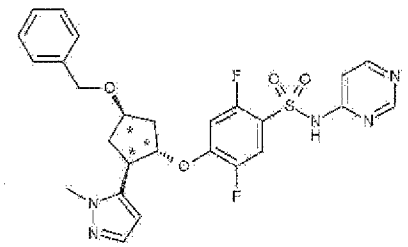
色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.38-1.62(4H,m),1.76-1.86(2H,m),2.04(3H,s),2.11-2.24(2H,m),2.14(3H,s),2.87-2.91(1H,m),4.38(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.78(1H,d,J=12.7Hz),7.06(1H,dd,J=1.0,6.8Hz),7.42(1H,s),7.67(1H,d,J=8.3Hz),8.32(1H,d,J=5.9Hz),8.57(1H,s).

MS(ESI)m/z:489[M+H]+.

[0429] （実施例９７） 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0430] [化115]



[0431] (97a) (1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

1-メチルピラゾール(2.40g,29.2mmol)、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；10.9mL,29.3mmol)、(1R*,3s*,5S*)-3-ベンジルオキシ-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(Tetrahedron,2002,58,4675-4689；5.38g,28.3mmol)及びTHF(90mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.71g,22%)を褐色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.81-1.87(1H,m),1.92-1.98(1H,m),2.23-2.28(1H,m),2.55-2.60(1H,m),2.99-3.04(1H,m),3.88(3H,s),4.17-4.22(1H,m),4.38-4.43(1H,m),4.50(2H,s),6.14(1H,d,J=2.0Hz),7.26-7.41(6H,m).

(97b) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-

(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(100mg,0.228mmol)、実施例97aで製造した(1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(60mg,0.220mmol)、水素化ナトリウム(63%;40mg,1.05mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(88mg,58%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.97-2.03(1H,m),2.06-2.14(1H,m),2.38-2.43(1H,m),2.62-2.68(1H,m),3.46-3.51(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.86(3H,s),4.26-4.31(1H,m),4.52(1H,d,J=11.7Hz),4.57(1H,d,J=11.7Hz),4.69-4.73(1H,m),5.20(1H,d,J=17.1Hz),5.24(1H,d,J=17.1Hz),6.16(1H,d,J=2.0Hz),6.40-6.42(2H,m),6.47(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.16(1H,d,J=6.8Hz),7.20(1H,d,J=7.8Hz),7.30-7.42(6H,m),7.75(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(97c) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例97bで製造した4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(88mg,0.127mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(60mg,87%)を無色固体として得た。

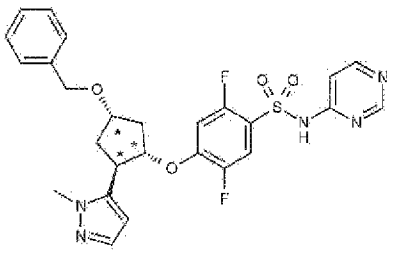
^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.90-1.96(1H,m),2.08-2.15(1H,m),2.41-2.46(1H,m),2.64-2.70(1H,m),3.55-3.60(1H,m),3.79(3H,s),4.29-4.33(1H,m),4.52(1H,d,J=11.7Hz),4.55(1H,d,J=11.7Hz),4.93(1H,q,J=6.8Hz),6.27(1H,d,J=2.0Hz),6.88(1H,dd,J=6.8,11.2Hz),7.03(1H,dd,J=1.0,6.4Hz),7.25-7.36(6H,m),7.74(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.26(1H,d,J=6.4Hz),8.55(1H,s).

MS(ESI)m/z:542[M+H]+.

[0432] (実施例９８) 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピ

ラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0433] [化116]



[0434] (98a) (1S*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

1-メチルピラゾール(3.40g,41.4mmol)、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液;15.4mL,41.4mmol)、(1R*,3r*,5S*)-3-ベンジルオキシ-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン(Tetrahedron, 2002, 58, 4675-4689;7.77g,40.8mmol)及びTHF(120mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(2.58g,23%)を褐色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.83-1.89(1H,m),2.01-2.05(1H,m),2.14-2.19(1H,m),2.46-2.50(1H,m),2.73(1H,d,J=8.3Hz),3.38-3.42(1H,m),3.89(3H,s),4.11-4.15(1H,m),4.19-4.21(1H,m),4.54(2H,s),5.94(1H,d,J=2.0Hz),7.29-7.41(6H,m).

(98b) 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(100mg,0.228mmol)、実施例98aで製造した(1S*,2R*,4S*)-4-ベンジルオキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(60mg,0.220mmol)、水素化ナトリウム(63%;40mg,1.05mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(143mg,94%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.92-1.99(1H,m),2.03-2.07(1H,m),2.41-2.46(1H

,m),2.57-2.63(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.86-3.90(1H,m),3.89(3H,s),4.18-4.20(1H,m),4.52(2H,s),4.53-4.57(1H,m),5.21(1H,d,J=17.1Hz),5.25(1H,d,J=17.1Hz),6.04(1H,d,J=1.5Hz),6.39-6.42(2H,m),6.46(1H,dd,J=6.4,10.7Hz),7.17-7.20(2H,m),7.28-7.38(5H,m),7.40(1H,d,J=2.0Hz),7.76(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(98c) 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

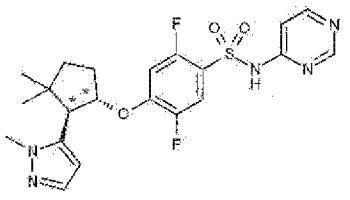
実施例98bで製造した4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(143mg,0.207mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(91mg,81%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.94-2.03(2H,m),2.37-2.41(1H,m),2.66-2.72(1H,m),3.81(3H,s),3.81-3.86(1H,m),4.20-4.22(1H,m),4.51(2H,s),4.79-4.83(1H,m),6.20(1H,d,J=1.5Hz),6.90(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.03(1H,d,J=6.4Hz),7.23-7.36(6H,m),7.76(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),8.26(1H,d,J=6.4Hz),8.55(1H,s).

MS(ESI)m/z:542[M+H]+.

[0435] (実施例９９) 4-{[(1S*,2R*)-3,3-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0436] [化117]



[0437] (99a) 2,2-ジメチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

ピラゾール(3.70g,45.1mmol)、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；17mL,45.7mmol)、2,2-ジメチルシクロペンタノン(5.00g,44.6mmol)及びTHF(100mL)を用い、実施例8aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(630mg,7.3%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:0.77(3H,s),1.14(3H,s),1.57-1.61(2H,m),1.75-1.96(4H,m),2.53-2.59(1H,m),4.11(3H,s),6.07(1H,d,J=2.0Hz),7.36(1H,d,J=2.0Hz).

(99b) 5-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール

実施例99aで製造した2,2-ジメチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(630mg,3.24mmol)及びp-トルエンスルホン酸水和物(2.00g,10.5mmol)のトルエン(20mL)溶液を還流下、8時間攪拌し水を共沸留去した。放冷後、反応溶液に水(50mL)を加えて有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；3:1)により精製し、標記化合物(512mg,90%)を褐色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.11(6H,s),1.86(2H,t,J=6.8Hz),2.47(2H,dt,J=2.4,7.3Hz),3.81(3H,s),5.73(1H,t,J=2.4Hz),6.13(1H,d,J=2.0Hz),7.45(1H,d,J=2.0Hz).

(99c) (1S*,2R*)-3,3-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

実施例99bで製造した5-(5,5-ジメチルシクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(500mg,2.84mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M THF溶液；12.0mL,11.4mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(2.00g,13.0mmol)、THF(2.0mL)及び水(6.0mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(120mg,22%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.76(3H,s),1.05(3H,s),1.60-1.86(3H,m),2.18-2.25(1H,m),2.78(1H,d,J=8.8Hz),2.81(1H,brs),3.78(3H,s),4.44(1H,dt,J=6.4,8.8Hz),6.06(1H,d,J=2.0Hz),7.39(1H,d,J=2.0Hz).

(99d) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-3,3-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(270mg,0.615mmol)、実施例99cで製造した(1S*,2R*)-3,3-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(120mg,0.618mmol)、水素化ナトリウム(63%;40mg,1.05mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(263mg,70%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.89(3H,s),1.13(3H,s),1.76-1.94(3H,m),2.38-2.45(1H,m),3.24(1H,d,J=6.8Hz),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.87(3H,s),4.79-4.83(1H,m),5.20(1H,d,J=17.1Hz),5.24(1H,d,J=17.1Hz),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.41(2H,m),6.48(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.17-7.20(2H,m),7.43(1H,d,J=2.0Hz),7.71(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,d,J=1.0Hz).

(99e) 4-{[(1S*,2R*)-3,3-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例99dで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-3,3-ジメチル-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(263mg,0.429mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(178mg,90%)を無色固体として得た。

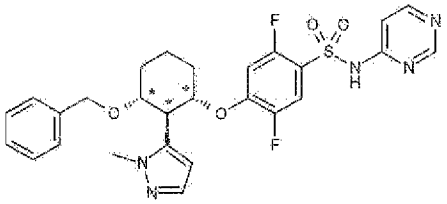
^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:0.88(3H,s),1.11(3H,s),1.73-1.82(2H,m),1.91-1.98(1H,m),2.48-2,56(1H,m),3.30-3.33(1H,m),3.82(3H,s),5.10(1H,dt,J=4.4

,7.8Hz),6.24(1H,d,J=2.0Hz),6.94(1H,dd,J=6.8,11.7Hz),7.02(1H,d,J=6.4Hz),7.39(1H,d,J=2.0Hz),7.70(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),8.27(1H,d,J=6.4Hz),8.54(1H,s).

MS(FAB) m/z: 464[M+H]+.

[0438] （実施例１００） 4-{[(1S*,2S*,3R*)-3-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0439] [化118]



[0440] (100a) (1R*,2R*,6S*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オール

シクロヘキサ-2-エン-1-オール(14.9g,152mmol)のジクロロメタン(200mL)溶液に3-クロロ過安息香酸(70%；42.0g,170mmol)を氷冷下加え、氷冷下反応溶液を1時間攪拌した。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム(100mL)及び飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)を加え、有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；2:3)により精製し、標記化合物(3.10g,18%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.23-1.32(1H,m),1.43-1.59(3H,m),1.76-1.91(3H,m),3.32(1H,t,J=3.9Hz),3.35(1H,t,J=3.9Hz),3.99-4.04(1H,m).

(100b) (1R*,2R*,6S*)-2-(ベンジルオキシ)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オール

水素化ナトリウム(63%；1.20g,31.5mmol)のTHF(20mL)溶液に実施例100aで製造した(1R*,2R*,6S*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オール(3.10g,27.2mmol)のTHF(20mL)溶液を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液にベンジルブロミド(4.0mL,33.4mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液

に水(50mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；4:1)により精製し、標記化合物(2.85g,51%)を淡褐色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.18-1.25(1H,m),1.52-1.67(3H,m),1.80-1.84(2H,m),3.26-3.27(1H,m),3.31-3.32(1H,m),3.79-3.81(1H,m),4.68(1H,d,J=12.2Hz),4.71(1H,d,J=12.2Hz),7.26-7.41(5H,m).

(100c) (1S*,2R*,3R*)-3-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

1-メチルピラゾール(2.30g,28.0mmol)、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；10.0mL,26.9mmol)、実施例100bで製造した(1R*,2R*,6S*)-2-(ベンジルオキシ)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オール(5.60g,27.4mmol)及びTHF(80mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.71g,22%)を褐色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.32-1.45(2H,m),1.81-1.91(2H,m),2.08-2.21(2H,m),2.75(1H,t,J=10.3Hz),3.25-3.29(1H,m),3.73-3.78(1H,m),3.85(3H,s),4.12(1H,d,J=11.7Hz),4.37(1H,d,J=11.7Hz),6.10(1H,d,J=2.0Hz),6.95(1H,dd,J=1.5,7.3Hz),7.22-7.26(4H,m),7.51(1H,d,J=2.0Hz).

また、副生した(1R*,2S*,6R*)-2-(ベンジルオキシ)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(3.93g,50%)を褐色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.35-1.47(2H,m),1.53-1.58(1H,m),1.64-1.72(1H,m),1.86-1.90(1H,m),2.15-2.20(1H,m),2.38(1H,d,J=8.8Hz),3.04-3.09(1H,m),3.58-3.62(1H,m),3.82(3H,s),3.89-3.91(1H,m),4.53(1H,d,J=11.7Hz),4.73(1H,d,J=11.7Hz),6.07(1H,d,J=2.0Hz),7.30-7.41(6H,m).

(100d) 4-{[(1S*,2S*,3R*)-3-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-

(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(200mg,0.455mmol)、実施例100cで製造した(1S*,2R*,3R*)-3-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(130mg,0.454mmol)、水素化ナトリウム(63%;50mg,1.31mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(185mg,58%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.36-1.57(3H,m),1.95-1.98(1H,m),2.20-2.29(2H,m),3.11(1H,t,J=10.3Hz),3.43-3.48(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.89(3H,s),4.20(1H,d,J=11.2Hz),4.21-4.26(1H,m),4.42(1H,d,J=11.7Hz),5.21(2H,s),5.95(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.41(2H,m),6.48(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),6.96-6.97(2H,m),7.16-7.19(2H,m),7.23-7.26(3H,m),7.35(1H,d,J=1.5Hz),7.66(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.45(1H,d,J=6.4Hz),8.78(1H,d,J=1.0Hz).

(100e) 4-{[(1S*,2S*,3R*)-3-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例100dで製造した4-{[(1S*,2S*,3R*)-3-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(185mg,0.262mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(141mg,97%)を無色固体として得た。

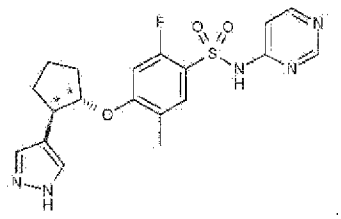
^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.37-1.56(3H,m),1.91-1.94(1H,m),2.23-2.33(2H,m),3.15(1H,t,J=10.7Hz),3.57-3.62(1H,m),3.83(3H,s),4.18(1H,d,J=11.2Hz),4.49(1H,d,J=11.7Hz),4.58-4.63(1H,m),6.15(1H,d,J=2.0Hz),6.94-6.96(2H,m),7.01-7.05(2H,m),7.19-7.22(3H,m),7.28(1H,d,J=2.0Hz),7.64(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),7.27(1H,d,J=6.4Hz),8.55(1H,s).

MS(ESI)m/z:556[M+H]+.

[0441] (実施例１０１) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンア

ミド

[0442] [化119]



[0443] (101a) 4-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

4-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(J. Org. Chem., 2007, 72(9), 3589-3591；1.51g,5.42mmol)、2-シクロペンタ-1-エン-1-イル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.37g,7.05mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(317mg,0.434mmol)、炭酸セシウム(6.01g,18.4mmol)のジオキサン(27mL)及び水(5.0mL)を用い、実施例39aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.00g,85%)を無色オイルとして得た。

(101b) (1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロペンタノール

実施例101aで製造した4-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.00g,4.60mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M THF溶液；10.6mL,10.1mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(1.49g,9.67mmol)、THF(5.0mL)及び水(10mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(421mg,38%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.57-1.87(6H,m),2.03-2.15(6H,m),2.81(1H,q,J=7.3Hz),3.66-3.71(1H,m),4.01-4.07(2H,m),5.32(1H,dd,J=2.0,8.3Hz),7.44(1H,s),7.47(1H,d,J=2.9Hz).

(101c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.28g,0.63mmol)、実施例101bで製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロペンタノール(0.15g,0.63mmol)、水素化ナトリウム(63%;91mg,0.95mmol)及びDMF(6.4mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(403mg,97%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.57-1.92(8H,m),2.03-2.26(4H,m),2.20(3H,s),3.25-3.30(1H,m),3.66-3.71(1H,m),3.76(3H,s),3.80(3H,s),4.04-4.06(1H,m),4.46-4.50(1H,m),5.27(2H,s),5.30-5.34(1H,m),6.39-6.45(3H,m),7.20(1H,d,J=8.3Hz),7.31(1H,dd,J=1.5,6.4Hz),7.43(2H,d,J=2.9Hz),7.73(1H,d,J=8.3Hz),8.43(1H,d,J=6.4Hz),8.77(1H,s).

(101d) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例101cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(0.12g,0.184mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(0.50mL)、ジクロロメタン(1.0mL)及びメタノール(1.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(45mg,59%)を無色固体として得た。

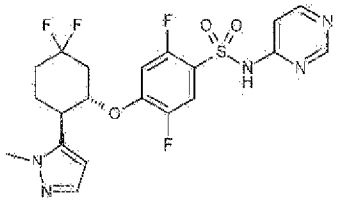
^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:1.70-1.91(4H,m),2.19-2.27(2H,m),2.20(3H,s),3.26-3.30(1H,m),4.64-4.68(1H,m),6.72(1H,d,J=12.5Hz),7.09(1H,d,J=6.3Hz),7.51(2H,s),7.76(1H,d,J=8.2Hz),8.32(1H,d,J=6.3Hz),8.59(1H,s).

MS(ESI)m/z:418[M+H]+

[0444] (実施例１０２) 4-{[(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0445]

[化120]



[0446] (102a) (1S,2R)-4,4-ジフルオロ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1,2-ジオール

メタンスルホンアミド(480mg,5.05mmol)のt-ブタノール(10mL)及び水(10mL)混合溶媒にAD-mixα(Aldrich社；7.10g)を加え、反応溶液を室温で10分攪拌した。氷冷下、反応溶液に実施例47aで製造した5-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(1.0g,5.05mmol)のt-ブタノール(5mL)溶液を加え、反応溶液を室温で16時間激しく攪拌した。反応溶液に亜硫酸ナトリウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、粗製の標記化合物を得た。

(102b) 5-[(1S,6S)-4,4-ジフルオロ-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプト-1-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール

実施例102aで製造した粗製の(1S,2R)-4,4-ジフルオロ-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1,2-ジオール、オルト酢酸トリメチル(1.60mL,12.6mmol)及びp-トルエンスルホン酸(48mg,0.25mmol)のジクロロメタン(25mL)溶液を45時間攪拌した。反応溶液を濃縮、アセトニトリル(15mL)に希釈し、氷冷下、臭化リチウム(220mg,2.53mmol)及びアセチルブロミド(0.93mL,12.6mmol)を加え、氷冷下、反応溶液を6時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、メタノール(20mL)に希釈し、炭酸カリウム(1.75g,12.7mmol)を加え、反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液に水(50mL)を加えて酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(752mg,70%,2 steps)を無色固体として得た。

(102c) (1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シク

ロヘキサノール

実施例102bで製造した5-[(1S,6S)-4,4-ジフルオロ-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプト-1-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール(50mg,0.233mmol)及びラネーニッケル(500mg)のイソプロパノール(20mL)溶液を水素雰囲気下、3時間攪拌した。反応溶液をろ過し、濾液を濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(21.2mg,42%)を無色オイルとして得た。

(102d) 4-{[(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(145mg,0.33mmol)、実施例102cで製造した(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(50mg,0.23mmol)、水素化ナトリウム(63%;12mg,0.33mmol)、DMF(1.6mL)及び水(0.006mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(130mg,62%)を無色オイルとして得た。

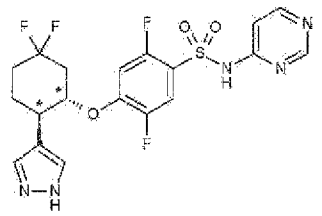
(102e) 4-{[(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例102dで製造した4-{[(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(130mg,0.20mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(70mg,99%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-7.62(c 1.03,DMSO).

[0447] (実施例１０３) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0448] [化121]



[0449] (103a) 4,4-ジフルオロ-1-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

4-ヨード-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(J. Org. Chem., 2007, 72(9), 3589-3591 ; 10.0g,35.9mmol)、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(5.38mL,35.9mmol)、t-ブチルリチウム(1.60Mペンタン溶液 ; 26.2mL,43.2mmol)、4,4-ジフルオロシクロヘキサノン(4.82g,35.9mmol)及びTHF(100mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.10g,11%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.61-1.75(4H,m),1.95-2.29(10H,m),3.70(1H,dt,J=2.9,11.2Hz),4.06-4.09(1H,m),5.35(1H,dd,J=3.4,8.8Hz),7.54(1H,s),7.59(1H,s).

(103b) 4-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

実施例103aで製造した4,4-ジフルオロ-1-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(1.10g,3.84mmol)、p-トルエンスルホン酸(0.33g,1.92mmol)及びトルエン(20mL)を用い、実施例99bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.55g,70%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.61-1.72(2H,m),2.02-2.18(6H,m),2.56-2.57(2H,m),2.65(2H,t,J=14.7Hz),3.70(1H,dt,J=2.4,11.2Hz),4.04-4.07(1H,m),5.35(1H,dd,J=2.9,9.3Hz),5.80-5.83(1H,m),7.57(1H,s),7.61(1H,s).

(103c) (1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

実施例103bで製造した4-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.54g,2.01mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M THF溶液；4.70mL,4.42mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(0.61g,4.02mmol)、THF(20mL)及び水(20mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.40g,70%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.57-2.20(11H,m),2.46-2.58(2H,m),3.64-3.73(2H,m),4.06-4.09(1H,m),5.35(1H,dd,J=2.9,9.3Hz),7.49(1H,s),7.53(1H,s).

(103d) 4-({(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(184mg,0.42mmol)、実施例103cで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(100mg,0.35mmol)、水素化ナトリウム(63%；21mg,0.52mmol)、DMF(5.0mL)及び水(0.0063mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(180mg,75%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.57-1.67(3H,m),1.89-2.08(6H,m),2.15-2.17(1H,m),2.24-2.28(1H,m),2.63-2.68(1H,m),2.93-2.98(1H,m),3.62-3.68(1H,m),3.77(3H,s),3.78(3H,s),4.00(1H,d,J=10.7Hz),4.16-4.22(1H,m),5.21(2H,s),5.25-5.30(1H,m),6.39-6.41(2H,m),6.48(1H,dd,J=5.9,10.7Hz),7.16-7.19(2H,m),7.46-7.48(2H,m),7.73(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,d,J=2.4Hz).

(103e) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例103dで製造した4-({(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-

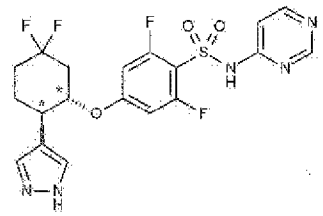
2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(170mg,0.24mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)、ジクロロメタン(2.0mL)及びメタノール(2.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(80mg,72%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.72-1.81(1H,m),1.97-2.20(4H,m),2.59-2.63(1H,m),2.98-3.02(1H,m),4.63(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),6.96(1H,brs),7.14-7.18(1H,m),7.50(2H,s),7.62-7.65(1H,m),8.24(1H,brs),8.57(1H,s).

MS(ESI)m/z:472[M+H]+.

[0450] （実施例１０４） 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0451] [化122]



[0452] (104a) 4-({(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(184mg,0.42mmol)、実施例103cで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(100mg,0.35mmol)、水素化ナトリウム(63%；20mg,0.52mmol)、DMF(6.0mL)及び水(0.0060mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(120mg,49%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.59-1.67(3H,m),1.86-2.04(6H,m),2.14-2.17(1H,m),2.22-2.27(1H,m),2.64-2.65(1H,m),2.86-2.91(1H,m),3.63-3.68(1H,m),3.77(3H,s),3.82(3H,s),3.98-4.02(1H,m),4.20-4.25(1H,m),5.25(2H,s),5.25-5.29(1H,m),6.36-6.44(4H,m),7.14-7.16(1H,m),7.21(1H,d,J=8.3Hz),7.41-7.42(2H,m),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(104b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

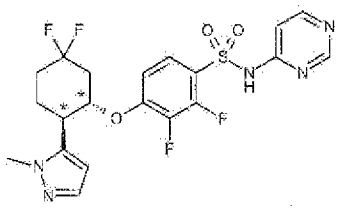
実施例104aで製造した4-({(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(120mg,0.24mmol)、トリエチルシラン(0.15mL)、トリフルオロ酢酸(1.5mL)、ジクロロメタン(1.5mL)及びメタノール(1.5mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(45mg,56%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.75-1.80(1H,m),1.97-2.13(4H,m),2.55-2.57(1H,m),2.91-2.96(1H,m),4.58(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),6.75(2H,d,J=11.2Hz),6.89-6.99(1H,m),7.44(1H,brs),7.51(1H,s),8.28(1H,s),8.58(1H,s).

MS(ESI)m/z:472[M+H]+.

[0453] (実施例１０５) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0454] [化123]



[0455] (105a) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)

シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例30aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(145mg,0.33mmol)、実施例47bで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(50mg,0.23mmol)、水素化ナトリウム(63%;12.6mg,0.33mmol)、DMF(1.6mL)及び水(0.0059mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(113mg,62%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.92-2.13(4H,m),2.30-2.35(1H,m),2.73-2.79(1H,m),3.08-3.13(1H,m),3.77(6H,s),3.91(3H,s),4.43(1H,dt,J=4.9,11.2Hz),5.20(1H,d,J=16.6Hz),5.25(1H,dd,J=16.6Hz),6.08(1H,d,J=2.4Hz),6.40-6.41(2H,m),6.55-6.58(1H,m),7.17-7.20(2H,m),7.37(1H,d,J=2.0Hz),7.64-7.68(1H,m),8.45(1H,d,J=6.4Hz),8.77(1H,s).

(105b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例105aで製造した4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(130mg,0.20mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(80mg,81%)を無色固体として得た。

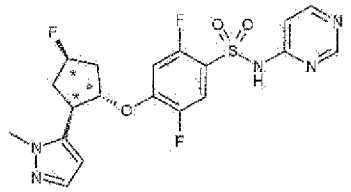
^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.93-2.27(5H,m),2.72-2.76(1H,m),3.35-3.41(1H,m),3.89(3H,s),4.68(1H,dt,J=4.9,10.7Hz),6.23(1H,d,J=2.0Hz),6.92(1H,t,J=7.3Hz),7.09(1H,d,J=6.8Hz),7.32(1H,d,J=2.0Hz),7.68-7.72(1H,m),7.33(1H,d,J=6.8Hz),8.63(1H,brs).

MS(ESI)m/z:486[M+H]+.

[0456] (実施例１０６) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-フルオロ-2-(1-メチ

ル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0457] [化124]



[0458] (106a) 5-[(1R*,2S*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(メトキシメトキシ)シクロペンチル]-1-メチル-1H-ピラゾール

実施例98aで製造した(1S*,2R*,4S*)-4-ベンジルオキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(350mg,1.29mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.3mL,7.64mmol)のジクロロメタン(5.0mL)溶液にクロロメチルメチルエーテル(0.48mL,6.32mmol)を加え、反応溶液を40℃で5時間攪拌した。放冷後、反応溶液に水(10mL)を加えて有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル;1:2)により精製し、標記化合物(250mg,62%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.81-1.91(2H,m),2.25-2.29(1H,m),2.49-2.53(1H,m),3.22(3H,s),3.42-3.47(1H,m),3.87(3H,s),4.00-4.05(1H,m),4.05-4.10(1H,m),4.49-4.55(3H,m),4.61(1H,d,J=6.8Hz),6.03(1H,d,J=2.0Hz),7.28-7.36(5H,m),7.39(1H,d,J=1.5Hz).

(106b) (1S*,3R*,4S*)-3-(メトキシメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

実施例106aで製造した5-[(1R*,2S*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(メトキシメトキシ)シクロペンチル]-1-メチル-1H-ピラゾール(250mg,0.790mmol)及びパラジウム炭素(5%;200mg)のエタノール(3.0mL)溶液を水素雰囲気下、5時間攪拌した。反応溶液をろ過(セライト)し、濾液を濃縮して残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール;96:4)により精製し、標記

化合物(150mg,84%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.84-1.88(1H,m),1.93-1.99(1H,m),2.21-2.26(1H,m),2.32-2.38(1H,m),2.48(1H,brs),3.28(3H,s),3.53-3.57(1H,m),3.89(3H,s),4.10-4.13(1H,m),4.46(1H,brs),4.59(1H,d,J=6.8Hz),4.65(1H,d,J=6.8Hz),5.99(1H,d,J=2.0Hz),7.39(1H,d,J=2.0Hz).

(106c) 5-[(1R*,2S*,4S*)-4-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)シクロペンチル]-1-メチル-1H-ピラゾール

実施例106bで製造した(1S*,3R*,4S*)-3-(メトキシメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(150mg,0.663mmol)のジクロロメタン(2.0mL)溶液にビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(0.26mL,1.33mmol)を氷冷下加え、反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加えて有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；2:3)により精製し、標記化合物(132mg,87%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.88-2.08(2H,m),2.41-2.50(1H,m),2.60-2.71(1H,m),3.18-3.23(1H,m),3.23(3H,s),3.87(3H,s),4.26-4.32(1H,m),4.55(1H,d,J=6.8Hz),4.60(1H,d,J=6.8Hz),5.17-5.31(1H,m),6.17(1H,d,J=2.0Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz).

(106d) 5-[(1S*,2R*,4R*)-4-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

実施例106cで製造した5-[(1R*,2S*,4S*)-4-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)シクロペンチル]-1-メチル-1H-ピラゾール(132mg,0.579mmol)の2M塩酸メタノール(3.0mL)溶液を室温で1間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加えて有機層を酢酸エチル(10mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物を逆相クロマトグラフィー(30%メタノール/水)により精製し、標記化合物(90mg,85%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.87-2.06(2H,m),2.36-2.45(1H,m),2.62-2.74(1H,m),3.04(1H,q,J=8.8Hz),3.37(1H,brs),3.74(3H,s),4.42-4.46(1H,m),5.14-5.27(1H,m),6.12(1H,d,J=2.0Hz),7.32(1H,d,J=2.0Hz).

(106e) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(215mg,0.489mmol)、実施例106dで製造した5-[(1S*,2R*,4R*)-4-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(90mg,0.489mmol)、水素化ナトリウム(63%;50mg,1.31mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(235mg,80%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.07-2.26(2H,m),2.62-2.84(2H,m),3.53-3.58(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.85(3H,s),4.83(1H,q,J=6.8Hz),5.20(1H,d,J=17.1Hz),5.24(1H,d,J=17.1Hz),5.27-5.40(1H,m),6.19(1H,d,J=2.0Hz),6.40-6.42(2H,m),6.52(1H,dd,J=6.4,10.7Hz),7.15(1H,d,J=1.0,5.9Hz),7.20(1H,d,J=8.8Hz),7.42(1H,d,J=2.0Hz),7.77(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(106f) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチルl]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例106eで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-フルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(235mg,0.389mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(162mg,92%)を無色固体として得た。

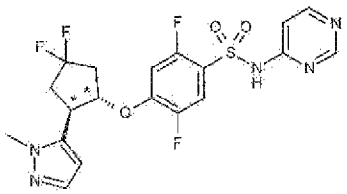
^{1}H-NMR(500MHz,$DMSO-d_6$)δppm:1.90-2.18(2H,m),2.58-2.79(2H,m),3.62(1H,q,

J=8.8Hz),3.75(3H,s),5.13(1H,q,J=6.9Hz),5.27-5.42(1H,m),6.24(1H,d,J=2.4Hz),6.96(1H,brs),7.21-7.23(1H,m),7.31(1H,d,J=2.0Hz),7.68-7.72(1H,m),8.24(1H,brs),8.58(1H,s).

MS(ESI)m/z:454[M+H]+.

[0459] （実施例１０７） 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0460] [化125]



[0461] (107a) (1S*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル ベンゾエート

実施例98aで製造した(1S*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(234mg,0.859mmol)及びトリエチルアミン(0.40mL,2.87mmol)のジクロロメタン(4.0mL)溶液にベンゾイルクロリド(0.260mL,2.24mmol)を加え、反応溶液を5時間攪拌した。反応溶液に水(50mL)を加え有機層を抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；3:2)により精製し、標記化合物(297mg,92%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.97-2.08(2H,m),2.41-2.46(1H,m),2.62-2.68(1H,m),3.72-3.77(1H,m),3.89(3H,s),4.22-4.25(1H,m),4.51(1H,d,J=11.7Hz),4.56(1H,d,J=11.7Hz),5.33(1H,dt,J=4.9,7.3Hz),6.06(1H,d,J=1.5Hz),7.28-7.44(8H,m),7.54-7.58(1H,m),8.02(2H,d,J=8.3Hz).

(107b) (1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル ベンゾエート

実施例107aで製造した(1S*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル ベンゾエート(297mg,0.789mmol)、パラ

ジウム炭素(5%；300mg)及びエタノール(3.0mL)を用い、実施例106bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(205mg,91%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.88-1.92(1H,m),2.03-2.09(1H,m),2.28-2.33(1H,m),2.66-2.71(1H,m),3.79-3.84(1H,m),3.91(3H,s),4.58-4.60(1H,m),5.31-5.35(1H,m),6.06(1H,d,J=2.0Hz),7.39(1H,d,J=2.0Hz),7.43-7.46(2H,m),7.56-7.59(1H,m),8.01-8.03(2H,m).

(107c) (1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-オキソシクロペンチル ベンゾエート

実施例107bで製造した(1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル ベンゾエート(205mg,0.716mmol)のジクロロメタン(3.0mL)溶液にデスマーチン試薬(610mg,1.44mmol)を加え、反応溶液を2時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加えてジクロロメタン(10mL)で有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；2:3)により精製し、標記化合物(140mg,69%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.47-2.59(2H,m),2.81-2.98(2H,m),3.88-3.89(1H,m),4.09(3H,s),5.57-5.59(1H,m),6.03(1H,d,J=2.0Hz),7.43-7.49(3H,m),7.60-7.63(1H,m),8.02-8.04(2H,m).

(107d) (1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル ベンゾエート

実施例107cで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-オキソシクロペンチル ベンゾエート(140mg,0.716mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(0.80mL,4.10mmol)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例106cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(90mg,60%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.35-2.47(2H,m),2.76-2.93(2H,m),3.68-3.72(1H,m),3.97(3H,s),5.38-5.41(1H,m),6.19(1H,d,J=2.0Hz),7.43-7.48(3H,m),7.5

8-7.62(1H,m),8.01-8.03(2H,m).

(107e) (1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

実施例107dで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチルベンゾエート(90mg,0.294mmol)のメタノール(3.0mL)溶液に炭酸カリウム(60mg,0.434mmol)を加え、反応溶液を30分攪拌した。反応溶液に水(10mL)を加えて酢酸エチル(20mL)で有機層抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール；96:4)により精製し、標記化合物(48mg,81%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.14-2.38(2H,m),2.60-2.71(2H,m),3.24-3.30(1H,m),3.68(1H,brs),3.79(3H,s),4.26-4.31(1H,m),6.08(1H,d,J=1.5Hz),7.33(1H,d,J=1.5Hz).

(107f) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(105mg,0.239mmol)、実施例107eで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(48mg,0.237mmol)、水素化ナトリウム(63%；30mg,0.788mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(118mg,79%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.33-2.45(2H,m),2.74-2.92(2H,m),3.75-3.80(1H,m),3.77(3H,s),3.79(3H,s),3.90(3H,s),4.67(1H,q,J=6.8Hz),5.20(1H,d,J=16.6Hz),5.24(1H,d,J=16.6Hz),6.14(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.47(3H,m),7.15(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.19(1H,d,J=8.3Hz),7.43(1H,d,J=2.0Hz),7.79(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,d,J=1.0Hz).

(107g) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)

シクロペンチル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

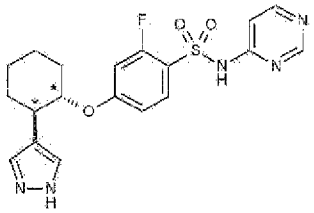
実施例107fで製造した4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(118mg,0.190mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(50mg,56%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:2.29-2.43(2H,m),2.73-2.80(1H,m),2.99-3.01(1H,m),3.79-3.84(1H,m),3.79(3H,s),5.04-5.08(1H,m),6.29(1H,s),6.98(1H,brs),7.20-7.23(1H,m),7.33(1H,s),7.71(1H,brs),8.21(1H,brs),8.57(1H,s).

MS(ESI)m/z:472[M+H]+.

[0462] (実施例１０８) 2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0463] [化126]



[0464] (108a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.303g,0.719mmol)、実施例33bで製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(0.15g,0.599mmol)、水素化ナトリウム(63%;35mg,0.898mmol)、DMF(5.0mL)及び水(0.010mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.14g,35%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.37-1.69(8H,m),1.80-2.20(6H,m),2.79-2.83(1H,m),3.62-3.67(1H,m),3.77(3H,s),3.80(3H,s),3.97-4.06(2H,m),5.25(2H,s),5.25-5.27(1H,m),6.39-6.43(2H,m),6.50(1H,dt,J=2.4,12.2Hz),6.64-6.67(1H,m),7.20(1H,d,J=8.3Hz),7.24(1H,dt,J=2.0,5.9Hz),7.38(1H,d,J=2.0Hz),7.42(1H,s),7.88(1H,dt,J=1.0,8.3Hz),8.42(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(108b) 2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

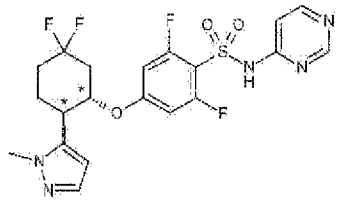
実施例108aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(0.12g,0.171mmol)、トリエチルシラン(0.15mL)、トリフルオロ酢酸(1.5mL)、ジクロロメタン(1.5mL)及びメタノール(1.5mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(60mg,76%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.24-1.38(2H,m),1.44-1.60(2H,m),1.69-1.76(2H,m),1.91-1.96(1H,m),2.09-2.12(1H,m),2.71-2.76(1H,m),4.34(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.84(1H,dd,J=2.0,8.8Hz),6.94(1H,d,J=12.2Hz),6.99(1H,brs),7.42(2H,s),7.76(1H,t,J=8.8Hz),8.30(1H,brs),8.57(1H,s).

MS(ESI)m/z:418[M+H]+.

[0465] (実施例１０９) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0466] [化127]



[0467] (109a) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(

ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(243mg,0.55mmol)、実施例47bで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(100mg,0.46mmol)、水素化ナトリウム(63%;27mg,0.69mmol)、DMF(4.0mL)及び水(0.008mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(140mg,48%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.90-2.11(4H,m),2.29-2.33(1H,m),2.69-2.74(1H,m),3.00-3.05(1H,m),3.77(3H,s),3.81(3H,s),3.87(3H,s),4.36(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),5.24(2H,s),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.30(2H,d,J=10.7Hz),6.40-6.44(2H,m),7.13(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.21(1H,d,J=8.3Hz),7.37(1H,d,J=2.0Hz),8.45(1H,d,J=5.8Hz),8.78(1H,d,J=1.0Hz).

(109b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例109aで製造した4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(120mg,0.188mmol)、トリエチルシラン(0.15mL)、トリフルオロ酢酸(1.5mL)及びジクロロメタン(1.5mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(45mg,49%)を無色固体として得た。

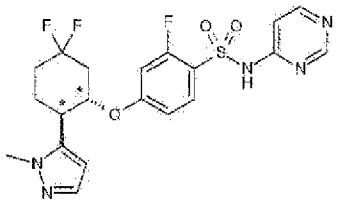
^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.24-1.29(1H,m),1.67-1.76(1H,m),1.91-2.22(3H,m),2.64-2.66(1H,m),3.27-3.33(1H,m),3.77(3H,s),4.70(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),6.19(1H,d,J=2.0Hz),6.70-6.73(2H,m),6.91(1H,brs),7.20(1H,d,J=2.0Hz),8.27(1H,brs),8.57(1H,s).

MS(ESI)m/z:486[M+H]+.

[0468] (実施例１１０) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベン

ゼンスルホンアミド

[0469] [化128]



[0470] (110a) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.23g,0.55mmol)、実施例47bで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.10g,0.46mmol)、水素化ナトリウム(63%;27mg,0.69mmol)、DMF(4.0mL)及び水(0.008mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.18g,64%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.90-2.11(4H,m),2.26-2.32(1H,m),2.70-2.75(1H,m),3.01-3.06(1H,m),3.77(3H,s),3.78(3H,s),3.89(3H,s),4.40(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),5.23(2H,s),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.45(3H,m),6.59(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),7.18-7.20(2H,m),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.89(1H,t,J=8.3Hz),7.43(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(110b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例110aで製造した4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.18g,0.29mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合

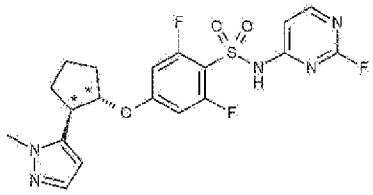
物(100mg,73%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.68-1.77(1H,m),1.96-2.24(4H,m),2.62-2.67(1H,m),3.30-3.35(1H,m),3.80(3H,s),4.64(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),6.17(1H,d,J=1.5Hz),6.79(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),6.85(1H,dd,J=2.4,12.2Hz),6.96(1H,brs),7.20(1H,d,J=2.0Hz),7.76(1H,t,J=8.3Hz),8.29(1H,brs),8.57(1H,s).

MS(ESI)m/z:468[M+H]+.

[0471] (実施例１１１)　2,6-ジフルオロ-N-(2-フルオロピリミジン-4-イル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

[0472] [化129]



[0473] (111a)　t-ブチル (2,4-ジメトキシベンジル)[(2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル]カルバメート

2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.45mL,2.99mmol)及びピリジン(1.21mL,15.0mmol)のジクロロメタン(15mL)溶液に0℃で2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(0.69g,2.99mmol)を加え、1時間室温で攪拌した。反応溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(2.94g,13.5mmol)及びジメチルアミノピリジン(0.15g,1.20mmol)を加え、6時間室温で攪拌した。水(50mL)を加えて有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、標記化合物(0.783g,57%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.31(9H,s),3.79(3H,s),3.81(3H,s),4.98(2H,s),6.44(1H,d,J=2.4Hz),6.47(1H,dd,J=2.4,8.2Hz),6.80(2H,t,J=8.2Hz),7.23(1H,d,J=8.2Hz).

(111b)　t-ブチル [(2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}フェニル)スルホニル](2,4-ジメトキシ

ベンジル)カルバメート

実施例111aで製造したt-ブチル (2,4-ジメトキシベンジル)[(2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル]カルバメート(0.78g,1.70mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.31g,1.70mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.08g,2.04mmol)、DMF(8.5mL)及び水(0.05mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(740.3mg,70%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.31(9H,s),1.73-1.96(4H,m),2.20-2.32(2H,m),3.37-3.41(1H,m),3.79(3H,s),3.81(3H,s),3.84(3H,s),4.66-4.69(1H,m),4.97(2H,s),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.42-6.49(4H,m),7.24(1H,d,J=8.8Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz).

(111c) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

実施例111bで製造したt-ブチル [(2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}フェニル)スルホニル](2,4-ジメトキシベンジル)カルバメート(0.74g,1.22mmol)、トリエチルシラン(0.97mL)、トリフルオロ酢酸(1.2mL)及びジクロロメタン(12mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(232.9mg,54%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.72-1.95(4H,m),2.19-2.33(2H,m),3.35-3.39(1H,m),3.82(3H,s),4.63-4.66(1H,m),5.76(2H,brs),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.41(2H,d,J=10.7Hz),7.39(1H,d,J=1.5Hz).

(111d) 2,6-ジフルオロ-N-(2-フルオロピリミジン-4-イル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

実施例111cで製造した2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド(0.23g,0.65mmol)、2,4-ジフルオロピリミジン(0.23g,1.96mmol)及び炭酸カリウム(0.36g

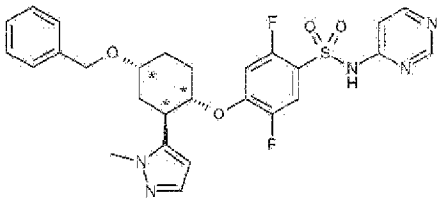
,2.61mmol)のDMF(6.5mL)溶液を120℃で3時間攪拌した。放冷後、反応溶液に水(50mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を水(50mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール；6:1)により精製し、標記化合物(150mg,51%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.72-1.96(4H,m),2.20-2.36(2H,m),3.35-3.40(1H,m),3.85(3H,s),4.63-4.66(1H,m),6.05(1H,d,J=1.6Hz),6.44(2H,d,J=13.3Hz),7.19(1H,dd,J=3.5,5.9Hz),7.46(1H,d,J=1.6Hz),8.40(1H,dd,J=2.0,5.5Hz).

MS(ESI)m/z:454[M+H]+.

[0474] (実施例１１２) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0475] [化130]



[0476] (112a) (1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

1-メチルピラゾール(650mg,7.92mmol)、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；3.08mL,8.28mmol)、(1R*,3R*,6S*)-3-(ベンジルオキシ)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 1459；1.54g,7.54mmol)及びTHF(45mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(790mg,37%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.50-1.56(2H,m),1.84-1.91(2H,m),2.09-2.15(2H,m),2.25(1H,brs),3.09-3.15(1H,m),3.61-3.67(1H,m),3.73-3.74(1H,m),3.81(3H,s),4.50(1H,d,J=11.7Hz),4.58(1H,d,J=12.2Hz),6.05(1H,d,J=2.0Hz),7.26-7.40(6H,m).

また、副生した(1S*,2R*,5S*)-5-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(106mg,4.9%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.33-1.58(3H,m),1.91-1.95(1H,m),2.15-2.19(1H,m),2.48-2.52(1H,m),2.60-2.65(1H,m),3.49-3.54(1H,m),3.60-3.65(1H,m),3.86(3H,s),4.60(2H,s),6.02(1H,d,J=2.0Hz),7.29-7.42(6H,m).

(112b) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(135mg,0.307mmol)、実施例112aで製造した(1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(80mg,0.279mmol)、水素化ナトリウム(63%;16.0mg,0.420mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(137mg,70%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.55-1.61(1H,m),1.73-1.79(1H,m),1.87-2.04(2H,m),2.17-2.21(1H,m),2.27-2.30(1H,m),3.49-3.54(1H,m),3.76(3H,s),3.77(3H,s),3.82-3.83(1H,m),3.90(3H,s),4.11-4.15(1H,m),4.53(1H,d,J=12.2Hz),4.59(1H,d,J=12.2Hz),5.19(1H,d,J=16.6Hz),5.23(1H,d,J=17.1Hz),6.01(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.40(2H,m),6.47(1H,dd,J=5.9,10.7Hz),7.17-7.19(2H,m),7.30-7.37(6H,m),7.67(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(112c) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例112bで製造した4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(137mg,0.194mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより

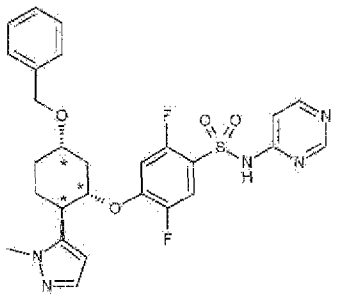
、標記化合物(108mg,70%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.54-1.60(1H,m),1.73-1.79(1H,m),2.00-2.05(2H,m),2.16-2.20(1H,m),2.27-2.29(1H,m),3.49-3.54(1H,m),3.82-3.83(1H,m),3.90(3H,s),4.10-4.15(1H,m),4.52(1H,d,J=12.2Hz),4.59(1H,d,J=12.2Hz),4.58-4.63(1H,m),6.03(1H,brs),6.50(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.22-7.39(6H,m),7.66(1H,dd,J=6.8,9.8Hz),8.40(1H,brs),8.81(1H,brs).

MS(ESI)m/z:556[M+H]+.

[0477] (実施例１１３) 4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0478] [化131]



[0479] (113a) 4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(81.5mg,0.185mmol)、実施例112aで副生した(1S*,2R*,5S*)-5-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(48.3mg,0.169mmol)、水素化ナトリウム(63%;9.6mg,0.252mmol)及びDMF(1.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(94.3mg,79%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.45-1.68(3H,m),2.04-2.08(1H,m),2.27-2.30(1H,m),2.57-2.60(1H,m),2.98-3.03(1H,m),3.52-3.58(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.90(3H,s),4.07-4.14(1H,m),4.57(1H,d,J=11.7Hz),4.62(1H,d,J=11.7H

z),5.21(2H,s),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.41(3H,m),7.17-7.20(2H,m),7.29-7.37(6H,m),7.69(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(113b) 4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

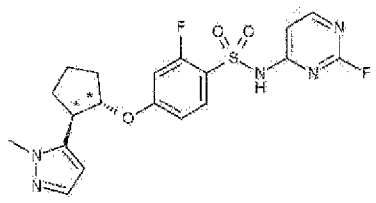
実施例113aで製造した4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(94.3mg,0.134mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(56.0mg,75%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.45-1.68(3H,m),2.05-2.09(1H,m),2.28-2.30(1H,m),2.57-2.59(1H,m),2.98-3.03(1H,m),3.54-3.59(1H,m),3.88(3H,s),4.09-4.14(1H,m),4.57(1H,d,J=11.7Hz),4.62(1H,d,J=11.7Hz),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.46(1H,dd,J=6.4,10.7Hz),7.14(1H,d,J=6.9Hz),7.30-7.37(6H,m),7.68(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.34(1H,brs),8.62(1H,brs).

MS(ESI)m/z:556[M+H]+.

[0480] (実施例１１４) 2-フルオロ-N-(2-フルオロピリミジン-4-イル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

[0481] [化132]



[0482] (114a) t-ブチル [(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル](2,4-ジメトキシベンジル)カルバメート

2,4-ジメトキシベンジルアミン(0.45mL,2.99mmol)、ピリジン(1.21mL,15.0mmol)、ジクロロメタン(15mL)、2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド

(0.41mL,2.99mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(2.94g,13.5mmol)及びジメチルアミノピリジン(0.15g,1.20mmol)を用い、実施例111aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.40g,39%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.31(9H,s),3.82(3H,s),3.84(3H,s),5.04(2H,s),6.47(1H,d,J=2.4Hz),6.52(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),6.96-7.07(2H,m),7.27(1H,d,J=8.3Hz),8.03-8.08(1H,m).

(114b) t-ブチル (2,4-ジメトキシベンジル)[(2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}フェニル)スルホニル]カルバメート

実施例114aで製造したt-ブチル[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル](2,4-ジメトキシベンジル)カルバメート(0.40g,0.90mmol)、実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.15g,0.90mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.04g,1.08mmol)、DMF(4.5mL)及び水(0.02mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(277.9mg,52%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.28(9H,s),1.75-1.96(4H,m),2.21-2.32(2H,m),3.37-3.41(1H,m),3.80(3H,s),3.81(3H,s),3.84(3H,s),4.69-4.72(1H,m),5.00(2H,s),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.44(1H,d,J=2.4Hz),6.49(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),6.59(1H,dd,J=2.4,12.2Hz),6.67(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),7.26(1H,d,J=8.3Hz),7.42(1H,d,J=2.0Hz),7.88(1H,d,J=8.3Hz).

(114c) 2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

実施例114bで製造したt-ブチル (2,4-ジメトキシベンジル)[(2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}フェニル)スルホニル]カルバメート(0.28g,0.47mmol)、トリエチルシラン(0.38mL)、トリフルオロ酢酸(0.47mL)及びジクロロメタン(4.7mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(159.4mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.75-1.98(4H,m),2.21-2.35(2H,m),3.38-3.42(1H,m),3.84(3H,s),4.69-4.72(1H,m),5.29(2H,brs),6.08(1H,d,J=2.0Hz),6.63-6.66(2H,m),7.41(1H,d,J=2.0Hz),7.77(1H,t,J=8.8Hz).

(114d) 2-フルオロ-N-(2-フルオロピリミジン-4-イル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

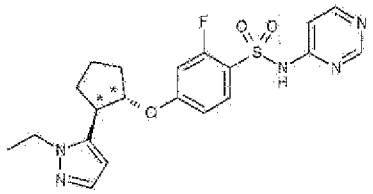
実施例114cで製造した2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド(0.16g,0.47mmol)、2,4-ジフルオロピリミジン(0.16g,1.41mmol)、炭酸カリウム(0.26g,1.88mmol)及びDMF(4.7mL)を用い、実施例111dに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(143.6mg,70%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.75-1.97(4H,m),2.20-2.35(2H,m),3.38-3.42(1H,m),3.88(3H,s),4.69-4.72(1H,m),6.08(1H,d,J=2.0Hz),6.61(1H,d,J=12.2Hz),6.71(1H,d,J=11.2Hz),7.10(1H,dd,J=3.9,5.9Hz),7.49(1H,d,J=2.0Hz),7.94(1H,t,J=8.3Hz),8.37(1H,dd,J=2.0,5.9Hz).

MS(ESI)m/z:436[M+H]+.

[0483] (実施例１１５) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0484] [化133]



[0485] (115a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.40g,0.95mmol)、実施例37aで製

造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(0.17g,0.95mmol)、水素化ナトリウム(63%；4mg,1.14mmol)、DMF(4.8mL)及び水(0.03mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(453mg,82%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.37(3H,t,J=7.3Hz),1.71-1.93(4H,m),2.16-2.30(2H,m),3.37(1H,dt,J=4.4,7.8Hz),3.74(3H,s),3.79(3H,s),4.10-4.15(2H,m),4.67-4.74(1H,m),5.27(2H,s),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.40(1H,dd,J=2.0,10.7Hz),6.43(1H,d,J=2.4Hz),6.53(1H,dd,J=2.4,12.2Hz),6.66(1H,dd,J=2.4,11.2Hz),7.19-7.23(2H,m),7.43(1H,d,J=2.0Hz),7.93(1H,t,J=8.8Hz),8.41(1H,d,J=5.9Hz),8.74(1H,s).

(115b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例115aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.45g,0.78mmol)、トリエチルシラン(0.62mL)、トリフルオロ酢酸(0.78mL)及びジクロロメタン(7.8mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(173mg,52%)を無色固体として得た。

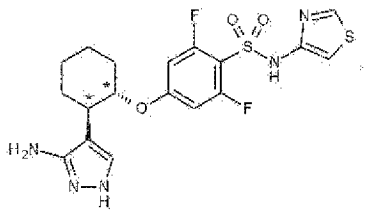
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.38(3H,t,J=7.3Hz),1.72-1.79(1H,m),1.86-1.95(3H,m),2.19-2.31(2H,m),3.37(1H,dt,J=4.9,8.3Hz),4.09-4.19(2H,m),4.66-4.69(1H,m),6.03(1H,d,J=2.0Hz),6.56(1H,dd,J=2.4,12.2Hz),6.66(1H,dd,J=2.4,9.3Hz),7.23(1H,brs),7.43(1H,d,J=2.0Hz),7.90(1H,t,J=8.3Hz),8.39(1H,d,J=5.9Hz),8.85(1H,s).

MS(ESI)m/z:432[M+H]+.

[0486] (実施例１１６) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0487]

[化134]



[0488] (116a) tert-ブチル 1,3-チアゾール-4-イル[(2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル]カルバミン酸

tert-ブチル 1,3-チアゾール-4-イルカルバミン酸(Synthesis, 2010, 3152-3162；1.00g,4.99mmol)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0M THF溶液；5.99mL,5.99mmol)、2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.38g,5.99mmol)及びTHF(15mL)を用い、実施例86aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.53g,78%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.39(9H,s),6.84(2H,t,J=8.3Hz),7.52(1H,d,J=2.4Hz),8.81(1H,d,J=2.0Hz).

(116b) tert-ブチル{[2,6-ジフルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシルオ}オキシ)フェニル]スルホニル}1,3-チアゾール-4-イルカルバミン酸

実施例116aで製造したtert-ブチル1,3-チアゾール-4-イル[(2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル]カルバミン酸(491mg,1.24mmol)、実施例34bで製造した(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(350mg,1.19mmol)、水素化ナトリウム(63%；67.7mg,1.78mmol)及びDMF(3.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(426mg,54%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.37(9H,s),1.47-1.68(6H,m),1.83-2.27(8H,m),3.53-3.58(1H,m),3.64-3.69(1H,m),3.96-4.01(1H,m),4.18-4.23(1H,m),5.33-5.37(1H,m),6.41(2H,dd,J=6.4,10.3Hz),7.47(1H,d,J=5.9Hz),7.49(1H,d,J=2.4Hz),8.79(1H,d,J=2.0Hz).

(116c) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)

シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例116bで製造したtert-ブチル{[2,6-ジフルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[3-ニトロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシルオ}オキシ)フェニル]スルホニル}1,3-チアゾール-4-イルカルバミン酸(426mg,0.636mmol)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)、ジクロロメタン(1.0mL)及びメタノール(0.1mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(167mg,54%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.60-1.68(4H,m),1.87-1.96(2H,m),2.10-2.26(2H,m),3.57-3.62(1H,m),4.10-4.14(1H,m),6.25(2H,d,J=10.7Hz),6.97(1H,d,J=2.0Hz),7.70(1H,s),7.70(1H,d,J=2.4Hz),11.5(1H,brs).

(116d) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例116cで製造した2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(3-ニトロ-1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(167mg,0.343mmol)のエタノール(4.0mL)及び水(2.0mL)溶液に塩化アンモニウム(92.0mg,1.72mmol)及び鉄粉(57.6mg,1.03mol)を加え、反応溶液を加熱還流下2時間攪拌した。放冷後、反応溶液をセライトでろ過後、ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール;93:7)により精製し、標記化合物(145mg,92%)を無色固体として得た。

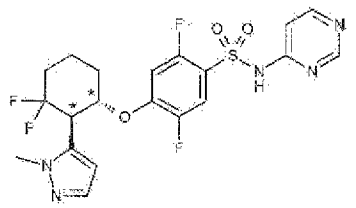
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.35-1.62(4H,m),1.81-2.18(4H,m),2.60-2.64(1H,m),3.93-3.96(1H,m),6.34(2H,d,J=11.2Hz),6.97(1H,d,J=1.5Hz),7.10(1H,s),8.64(1H,s).

MS(ESI)m/z:456[M+H]+.

[0489] (実施例１１７) 4-{[(1S*,2R*)-3,3-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)

ベンゼンスルホンアミド

[0490] [化135]



[0491] (117a) (1S*,2S*,3R*)-3-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例(100c)で製造した(1S*,2R*,3R*)-3-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(1.56g,5.45mmol)、トリエチルアミン(2.00mL,14.4mmol)、ベンゾイルクロリド(1.50mL,12.9mmol)及びジクロロメタン(15mL)溶液を用い、実施例107aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.81g,85%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.39-1.51(3H,m),1.93-1.95(1H,m),2.24-2.29(2H,m),3.11(1H,t,J=10.3Hz),3.49-3.45(1H,m),3.89(3H,s),4.13(1H,d,J=11.2Hz),4.39(1H,d,J=11.2Hz),5.16-5.22(1H,m),6.09(1H,d,J=2.0Hz),6.97(2H,dd,J=1.5,7.3Hz),7.23-7.27(4H,m),7.34-7.37(3H,m),7.48-7.51(1H,m),7.79(1H,dd,J=1.5,8.3Hz).

(117b) (1S*,2S*,3R*)-3-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例117aで製造した(1S*,2S*,3R*)-3-(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(1.81g,4.64mmol)、パラジウム炭素(5%;1.80g)及びエタノール(20mL)を用い、実施例106bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(600mg,43%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.47-1.63(2H,m),1.94-1.98(1H,m),2.05-2.06(1H,m),2.14-2.17(1H,m),2.25-2.27(1H,m),3.00(1H,t,J=10.3Hz),3.78-3.82(1H,m),3.91(3H,s),5.11(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.16(1H,d,J=2.0Hz),7.36-7.39(3

H,m),7.50-7.53(1H,m),7.80-7.82(2H,m).

(117c) (1S*,2R*)-3,3-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例117bで製造した(1S*,2S*,3R*)-3-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(550mg,1.83mmol)のジクロロメタン(6.0mL)溶液にデスマーチン試薬(2.30g,5.42mmol)を加え、反応溶液を2時間攪拌した。反応溶液にビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(3.50mL,17.9mmol)を加え、反応溶液を3時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加えてジクロロメタン(10mL)で有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル ; 1:1)により精製し、標記化合物(206mg,35%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.56-1.99(4H,m),2.29-2.40(2H,m),3.45(1H,ddd,J=2.9,10.7,24.4Hz),3.92(3H,s),5.39(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),6.30(1H,t,J=2.0Hz),7.35-7.40(3H,m),7.50-7.53(1H,m),7.78(2H,dd,J=1.5,8.3Hz).

(117d) (1S*,2R*)-3,3-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例117cで製造した(1S*,2R*)-3,3-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(206mg,0.643mmol)、炭酸カリウム(270mg,1.95mmol)及びメタノール(4.0mL)溶液を用い、実施例107eに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(600mg,43%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.44-1.91(4H,m),2.16-2.26(2H,m),2.71(1H,d,J=3.4Hz),3.02(1H,ddd,J=2.4,10.3,26.4Hz),3.82(3H,s),3.92-3.97(1H,m),6.29(1H,t,J=2.4Hz),7.44(1H,d,J=2.0Hz).

(117e) 4-{[(1S*,2R*)-3,3-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(219mg,0.498mmol)、実施例117dで製造した(1S*,2R*)-3,3-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(98.0mg,0.453mmol)、水素化ナトリウム(63%;25.9mg,0.680mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(260mg,90%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.60-2.00(4H,m),2.33-2.36(2H,m),3.44(1H,ddd,J=52.4,10.7,26.4Hz),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.91(3H,s),4.46(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),5.19(1H,d,J=16.6Hz),5.23(1H,d,J=17.1Hz),6.24(1H,t,J=2.4Hz),6.39-6.41(2H,m),6.53(1H,dd,J=6.4,10.7Hz),7.16(1H,d,J=5.9Hz),7.19(1H,d,J=8.8Hz),7.36(1H,d,J=2.0Hz),8.48(1H,dd,J=6.4,10.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(117f) 4-{[(1S*,2R*)-3,3-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例117eで製造した4-{[(1S*,2R*)-3,3-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(260mg,0.398mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(221mg,90%)を無色固体として得た。

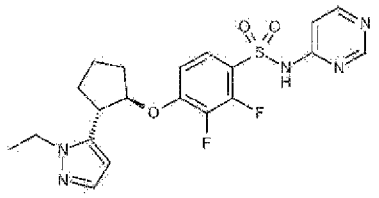
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.60-2.01(4H,m),2.31-2.37(2H,m),3.43(1H,ddd,J=2.4,10.7,26.4Hz),3.91(3H,s),4.46(1H,dt,J=3.9,10.7Hz),6.25(1H,t,J=2.0Hz),6.57(1H,dd,J=5.9,10.7Hz),7.21(1H,d,J=6.4Hz),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.67(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.39(1H,d,J=6.4Hz),8.75(1H,s).

MS(ESI)m/z:486[M+H]+.

[0492] (実施例１１８) 4-{[(1R,2S)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホン

アミド

[0493] [化136]



[0494] (118a) (1R,2S)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

実施例37aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノールをCHIRALPAK AD-H(株式会社ダイセル；ヘキサン/エタノール；8:2)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-54.3(c 1.03,MeOH).

(118b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1R,2S)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例30aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(73.0g,166mmol)、実施例118aで製造した(1S,2R)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(29.9g,166mol)、水素化ナトリウム(63%；7.64g,200mmol)及びDMF(600mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(77.2g,78%)を無色オイルとして得た。

(118c) 4-{[(1R,2S)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例118bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S,2R)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(77.2g,129mmol)及びトリエチルシラン(23mL)のジクロロメタン(230mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(230mL)を加え、反応溶液を1時間攪拌した。反応溶液を濃縮、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール；9:1)により精製し、標記化合物を無色固体として得た。さらにこの標記化合物の酢酸エチル(200mL)懸濁液を

20分間超音波照射した。懸濁液をろ過し、ろ過した結晶を酢酸エチルで洗浄、40℃で24時間乾燥することにより標記化合物(44.4g,77%)を無色結晶として得た。

MS(ESI)m/z:450[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=-51.6(c 1.00,DMSO).

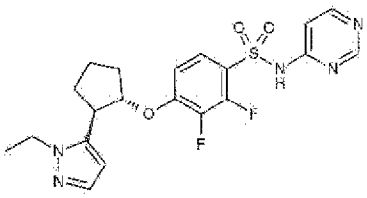
粉末Ｘ線回折パターンを図１に、図１において最大ピーク強度を１００とした場合の相対強度１１以上のピークを表２に示す。

[0495] [表2]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	7.30	12.10	48	7	22.06	4.03	35
2	14.64	6.05	21	8	23.40	3.80	100
3	15.30	5.79	18	9	23.82	3.73	21
4	16.60	5.34	11	10	29.54	3.02	49
5	19.40	4.57	13	11	30.58	2.92	51
6	21.40	4.15	25				

[0496] （実施例１１９） 4-{[(1S,2R)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0497] [化137]



[0498] (119a) (1S,2R)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

実施例37aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノールをCHIRALPAK AD-H(株式会社ダイセル；ヘキサン/エタノール；8:2)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

$[\alpha]_D^{25}$=56.1(c 1.00,MeOH).

(119b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S,2R)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例30aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(99.1g,226mmol)、実施例119aで製造した(1S,2R)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(40.7g,226mol)、水素化ナトリウム(63%；12.9g,339mmol)及びDMF(1.2L)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(100.3g,74%)を無色オイルとして得た。

(119c) 4-{[(1S,2R)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例119bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-{[(1S,2R)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(100.3g,167mmol)及びトリエチルシラン(30mL)のジクロロメタン(300mL)溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸(300mL)を加え、反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール；9:1)により精製し、標記化合物を無色固体として得た。さらにこの標記化合物の酢酸エチル(200mL)懸濁液を20分間超音波照射した。懸濁液をろ過し、ろ過した結晶を酢酸エチルで洗浄、40℃で24時間乾燥することにより標記化合物(32.9g,44%)を無色結晶として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.25(3H,t,J=7.0Hz),1.64-1.91(4H,m),2.19-2.32(2H,m),3.47-3.50(1H,m),4.09(2H,q,J=7.0Hz),4.92-4.96(1H,m),6.17(1H,d,J=1.5Hz),6.97(1H,brs),7.07(1H,t,J=7.7Hz),7.34(1H,d,J=1.5Hz),7.60-7.64(1H,m),8.23(1H,brs),8.55(1H,s),13.2(1H,brs).

MS(ESI)m/z:450[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=50.4(c 1.05,DMSO).

粉末Ｘ線回折パターンを図２に、図２において最大ピーク強度を１００とした場合の相対強度１１以上のピークを表３に示す。

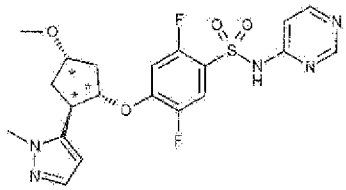
[0499]

[表3]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	7.30	12.10	66	7	22.04	4.03	58
2	14.64	6.05	36	8	23.38	3.80	100
3	15.30	5.79	22	9	23.82	3.73	18
4	16.56	5.35	11	10	29.54	3.02	73
5	19.40	4.57	12	11	30.58	2.92	52
6	21.40	4.15	24				

[0500] （実施例１２０） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0501] [化138]



[0502] (120a) (1S*,2R*,4S*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

1-メチルピラゾール(2.13g,25.9mmol)、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；10.3mL,27.7mmol)、tert-ブチル(ジメチル)[(1R*,3r*,5S*)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルオキシ]シラン(WO2012/21591；5.56g,25.9mmol)及びTHF(150mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.42g,18%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:0.12(6H,s),0.92(9H,s),1.85-2.02(3H,m),2.29-2.34(1H,m),3.46-3.50(1H,m),3.92(3H,s),4.10-4.13(1H,m),4.52-4.54(1H,m),5.90(1H,d,J=2.0Hz),7.37(1H,d,J=1.5Hz).

(120b) 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.16g,2.64mmol)、実施例120a

で製造した(1S*,2R*,4S*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(710mg,2.39mmol)、水素化ナトリウム(63%;137mg,3.60mmol)及びDMF(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.37g,80%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.05(3H,s),0.07(3H,s),0.89(9H,s),1.81-1.85(1H,m),1.90-1.98(1H,m),2.17-2.22(1H,m),2.52-2.58(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.88-3.93(1H,m),3.90(3H,s),4.45-4.47(1H,m),4.51-4.55(1H,m),5.22(2H,s),6.02(1H,d,J=2.0Hz),6.40-6.42(2H,m),6.46(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.17-7.20(2H,m),7.39(1H,d,J=1.0Hz),7.76(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.45(1H,d,J=6.4Hz),8.78(1H,s).

(120c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例120bで製造した4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.25g,1.75mmol)及びテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液;5.24mL,5.25mmol)のTHF(8.0mL)溶液を室温で3時間攪拌した。反応溶液に1M塩酸(10mL)を加えて酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(メチレンクロリド/メタノール)により精製し、標記化合物(1.16g,99%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.92-2.03(2H,m),2.33-2.37(1H,m),2.59-2.65(1H,m),3.77(3H,s),3.80(3H,s),3.90(3H,s),3.93-3.98(1H,m),4.56-4.59(2H,m),5.22(1H,d,J=17.1Hz),5.26(1H,d,J=17.1Hz),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.40-6.42(2H,m),6.49(1H,dd,J=6.4,10.7Hz),7.17-7.20(2H,m),7.40(1H,d,J=2.0Hz),7.75(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,d,J=1.0Hz).

(120d) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例120cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(114mg,0.185mmol)、硫酸ジメチル(17.9μL,0.189mmol)、水素化ナトリウム(63%;10.5mg,0.276mmol)及びTHF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(60.0mg,51%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.90-1.98(2H,m),2.36-2.40(1H,m),2.55-2.60(1H,m),3.33(3H,s),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.79-3.82(1H,m),3.90(3H,s),3.97-3.98(1H,m),4.51-4.55(1H,m),5.21(1H,d,J=17.8Hz),5.25(1H,d,J=18.1Hz),6.05(1H,s),6.39-6.42(2H,m),6.46(1H,dd,J=6.4,11.0Hz),7.17-7.20(2H,m),7.40(1H,s),7.75(1H,dd,J=6.4,9.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,s).

(120e) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

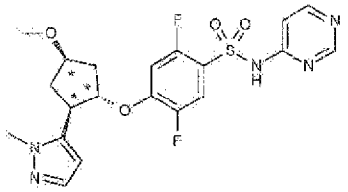
実施例120dで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(60.0mg,0.0975mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(40.0mg,88%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.90-1.98(2H,m),2.37-2.41(1H,m),2.59-2.63(1H,m),3.33(3H,s),3.77-3.81(1H,m),3.89(3H,s),3.99-4.00(1H,m),4.53-4.58(1H,m),6.08(1H,s),6.56(1H,dd,J=6.4,11.0Hz),7.13(1H,brs),7.39(1H,s),7.75(1H,dd,J=6.4,10.0Hz),8.32(1H,s),8.61(1H,s).

MS(FAB)m/z:466[M+H]+.

[0503] （実施例１２１） 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0504] [化139]



[0505] (121a) (1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

1-メチルピラゾール(1.13g,13.8mmol)、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；5.47mL,14.7mmol)、tert-ブチル(ジメチル)[(1R*,3s*,5S*)-6-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルオキシ]シラン(WO2012/21591；2.95g,13.8mmol)及びTHF(90mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(710mg,17%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:0.06(3H,s),0.07(3H,s),0.89(9H,s),1.67-1.73(1H,m),1.89-1.93(1H,m),2.02-2.07(1H,m),2.46-2.52(1H,m),2.96-3.01(2H,m),3.78(3H,s),4.37-4.45(2H,m),6.11(1H,d,J=1.5Hz),7.34(1H,s).

(121b) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例14bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.16g,2.64mmol)、実施例121aで製造した(1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(710mg,2.39mmol)、水素化ナトリウム(63%；137mg,3.60mmol)及びDMF(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.52g,89%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:0.09(6H,s),0.91(9H,s),1.84-1.90(1H,m),2.04-2

.10(1H,m),2.22-2.27(1H,m),2.53-2.58(1H,m),3.44-3.49(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.85(3H,s),4.49-4.54(1H,m),4.69-4.73(1H,m),5.21(1H,d,J=17.1Hz),5.25(1H,d,J=17.1Hz),6.16(1H,d,J=2.0Hz),6.40-6.42(2H,m),6.48(1H,dd,J=5.9,10.7Hz),7.16(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.20(1H,d,J=8.3Hz),7.40(1H,d,J=2.0Hz),7.76(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.45(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,d,J=1.0Hz).

(121c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例121bで製造した4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.39g,1.94mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液；5.82mL,5.82mmol)及びTHF(8.0mL)を用い、実施例120cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.72g,99%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.96-2.07(2H,m),2.48-2.53(1H,m),2.59-2.62(1H,m),3.43-3.46(1H,m),3.76(3H,s),3.80(3H,s),3.86(3H,s),4.57-4.58(1H,m),4.85-4.88(1H,m),5.22(2H,s),6.22(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.42(2H,m),6.77-6.81(1H,m),7.13-7.18(2H,m),7.35-7.36(1H,m),7.69-7.72(1H,m),8.43-8.45(1H,m),8.77(1H,s).

(121d) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例121cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(120mg,0.199mmol)、硫酸ジメチル(18.8μL,0.199mmol)、水素化ナトリウム(63%；11.1mg,0.2

91mmol)及びTHF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(65.0mg,53%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.87-1.95(1H,m),2.05-2.12(1H,m),2.31-2.38(1H,m),2.60-2.68(1H,m),3.35(3H,s),3.46-3.53(1H,m),3.77(3H,s),3.80(3H,s),3.86(3H,s),4.05-4.14(1H,m),4.66-4.71(1H,m),5.21(1H,d,J=16.8Hz),5.25(1H,d,J=16.8Hz),6.15(1H,d,J=2.0Hz),6.40-6.42(2H,m),6.51(1H,dd,J=6.3,11.0Hz),7.16(1H,dd,J=1.2,7.0Hz),7.20(1H,d,J=8.6Hz),7.41(1H,d,J=2.0Hz),7.76(1H,dd,J=6.3,9.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,d,J=1.1Hz).

(121e) 2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例121dで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-メトキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(65.0mg,0.106mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(40.0mg,81%)を無色固体として得た。

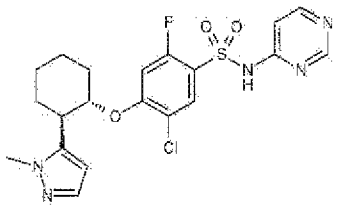
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.87-1.93(1H,m),2.05-2.11(1H,m),2.33-2.38(1H,m),2.61-2.67(1H,m),3.35(3H,s),3.42-3.48(1H,m),3.84(3H,s),4.05-4.10(1H,m),4.68-4.72(1H,m),6.15(1H,s),6.58(1H,dd,J=6.4,11.2Hz),7.17(1H,brs),7.39(1H,d,J=2.0Hz),7.74(1H,dd,J=6.8,10.3Hz),8.35(1H,brs),8.67(1H,brs).

MS(FAB)m/z:466[M+H]+.

[0506] (実施例１２２) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0507]

[化140]



[0508] (122a) (1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノールをCHIRALPAK IB(株式会社ダイセル；ヘキサン/エタノール；9:1)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

$[\alpha]_D^{25}$=33.3(c 0.916, MeOH).

(122b) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.60g,1.32mmol)、実施例122aで製造した(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.19g,1.05mmol)、水素化ナトリウム(63%；0.050g,1.32mmol)、DMF(6.6mL)及び水(0.020mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.371g,50%)を無色固体として得た。

(122c) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例122bで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.371g,0.602mmol)及びトリエチルシラン(0.48mL,3.01mmol)のジクロロメタン(6.0mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(0.60mL)を加え、反応溶液を1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール;6:1)に

より精製することにより標記化合物(0.28g,99%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=2.28(c 1.05,DMSO).

標記化合物(300mg,0.644mmol)の酢酸エチル(3.0mL)懸濁液を2時間加熱還流下に攪拌した。反応溶液を冷却後、反応溶液にヘキサン(5.0mL)を加え、懸濁液をろ過し、ろ過した結晶をヘキサンで洗浄することにより標記化合物(290mg,97%)を無色結晶１として得た。

この無色結晶１の粉末Ｘ線回折の回折パターンを図３に、図３において最大ピーク強度を１００とした場合の相対強度１２以上のピークを表４に示す。

[0509] [表4]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	9.98	8.86	19	7	21.16	4.20	19
2	14.24	6.21	100	8	21.46	4.14	39
3	17.98	4.93	17	9	24.34	3.65	21
4	19.60	4.53	12	10	25.64	3.47	16
5	20.06	4.42	52	11	27.10	3.29	17
6	20.76	4.28	13				

[0510] さらに標記化合物(300mg,0.644mmol)をジクロロメタン/メタノール混合溶液(10:1,4.0mL)に溶解させ、この溶液を濃縮した。濃縮残渣にヘキサン(5.0mL)を加え、この懸濁液を30分間超音波照射した。懸濁液をろ過し、ろ過した結晶をヘキサンで洗浄することにより標記化合物(295mg,98%)を無色結晶２として得た。

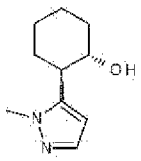
この無色結晶２の粉末Ｘ線回折の回折パターンを図４に、図４において最大ピーク強度を１００とした場合の相対強度３０以上のピークを表５に示す。

[0511] [表5]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	9.02	9.80	55	6	20.00	4.44	32
2	14.82	5.97	100	7	20.52	4.32	64
3	15.22	5.82	30	8	22.26	3.99	36
4	17.76	4.99	34	9	23.32	3.81	98
5	19.30	4.60	66				

[0512] （実施例１２３） (1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

[0513] [化141]



[0514] (123a) 1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

1-メチルピラゾール(6.0g,73.1mmol)及びN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(10.96mL,73.1mmol)のTHF(125mL)溶液に-78℃でブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；31.8mL,85.5mmol)を加えた。反応溶液を-78℃で30分攪拌後、シクロヘキサノン(9.06mL,87.7mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応溶液に水(500mL)を加えて酢酸エチル(250mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；3:2)により精製し、標記化合物(11.32g,86%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.60-1.84(8H,m),1.99-2.01(2H,m),4.05(3H,s),6.08(1H,d,J=2.0Hz),7.32(1H,d,J=1.5Hz).

(123b) 5-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール

実施例123aで製造した1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(11.32g,62.8mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(17.9g,94.1mmol)及びトルエン(100mL)を用い、実施例99bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(8.89g,87%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.66-1.78(4H,m),2.19-2.28(4H,m),3.85(3H,s),5.86-5.88(1H,m),6.08(1H,d,J=1.5Hz),7.40(1H,d,J=2.0Hz).

(123c) (1S,2S)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1,2-ジオール

実施例123bで製造した5-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(2.66g,16.4mmol)、メタンスルホンアミド(1.56g,16.4mmol)、t-ブタ

ノール(20mL)、水(20mL)及びAD-mixα(Aldrich社；23.0g)を用い、実施例102aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(3.22g,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.29-1.89(6H,m),2.09-2.09(1H,m),2.16-2.22(1H,m),4.05-4.10(1H,m),4.07(3H,s),4.80(1H,brs),6.08(1H,d,J=2.0Hz),7.39(1H,d,J=2.0Hz).

(123d) 1-メチル-5-[(1S,6S)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプト-1-イル]-1H-ピラゾール

実施例123cで製造した(1S,2S)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1,2-ジオール(423mg,2.15mmol)、オルト酢酸トリメチル(0.688mL,5.38mmol)、p-トルエンスルホン酸(20.5mg,0.11mmol)、ジクロロメタン(6.0mL)、アセトニトリル(6.0mL)、臭化リチウム(466mg,5.38mmol)、アセチルブロミド(0.398mL,5.38mmol)、メタノール(6.0mL)及び炭酸カリウム(743mg,5.38mmol)を用い、実施例102bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(180mg,47%)を得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.29-1.61(4H,m),1.96-2.24(1H,m),3.27-3.29(1H,m),3.92(3H,s),4.80(1H,brs),6.13(1H,d,J=1.6Hz),7.36(1H,d,J=1.6Hz).

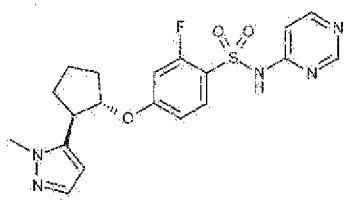
(123e) (1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例123dで製造した1-メチル-5-[(1S,6S)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプト-1-イル]-1H-ピラゾール(0.21g,1.17mmol)、ラネーニッケル(2.0g)及びイソプロパノール(5.9mL)を用い、実施例102cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.060g,28%)を得た。

[0515] (実施例１２４) 2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0516]

[化142]



[0517] (124a) (1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノールをCHIRALPAK IC(株式会社ダイセル；ヘキサン/エタノール；8:2)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

$[\alpha]_D^{25}$=59.0(c 0.30,MeOH).

(124b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(191mg,0.45mmol)、実施例124aで製造した(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(68mg,0.38mmol)、水素化ナトリウム(63%；28.7mg,0.75mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(198mg,93%)を無色オイルとして得た。

(124c) 2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例124bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(8.35g,14.7mmol)及びトリエチルシラン(11.75mL,73.6mmol)のジクロロメタン(147mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(14.7mL)を加え、反応溶液を1時間攪拌した。反応溶液を濃縮、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物を無色固体として得た。さらにこの標記化合物のヘキサン/ジクロロメタン混合溶媒

懸濁液を1時間超音波照射した。懸濁液をろ過し、ろ過した結晶をヘキサンで洗浄、40℃で24時間乾燥することにより標記化合物(5.95g,97%)を無色結晶として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=59.7(c 1.01,DMSO).

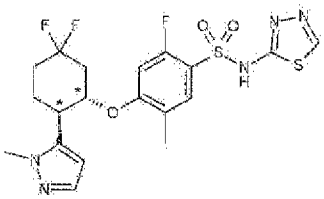
粉末Ｘ線回折パターンを図５に、図５において最大ピーク強度を１００とした場合の相対強度２４以上のピークを表６に示す。

[0518] [表6]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	7.18	12.30	24	7	18.08	4.90	55
2	9.32	9.48	31	8	18.94	4.68	56
3	11.94	7.41	25	9	20.26	4.38	62
4	14.60	6.06	100	10	21.18	4.19	76
5	15.60	5.68	58	11	24.78	3.59	41
6	15.98	5.54	57				

[0519] （実施例１２５） 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0520] [化143]



[0521] (125a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(WO2010079443；1.00g,3.98mmol)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0M THF溶液；4.78mL,4.78mmol)、2,4-ジフルオロ-5-メチルベンゼンスルホニルクロリド(WO2010079443；0.989g,4.36mmol)及びTHF(20mL)を用い、実施例86aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.16g,66%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:2.23(3H,s),3.71(3H,s),3.75(3H,s),5.30(2H,s),

6.29(1H,d,J=2.0Hz),6.36(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),6.83(1H,t,J=9.3Hz),7.24(1H,d,J=8.3Hz),7.62(1H,t,J=7.8Hz),8.80(1H,s).

(125b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例125aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(205mg,0.464mmol)、実施例47bで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(100mg,0.462mmol)、水素化ナトリウム(63%;26.1mg,0.696mmol)、DMF(2.0mL)及び水(0.013mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(78.8mg,27%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.89-2.11(4H,m),1.97(3H,s),2.29-2.36(1H,m),2.68-2.74(1H,m),3.07-3.12(1H,m),3.68(3H,s),3.74(3H,s),3.89(3H,s),4.36(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),5.24(1H,d,J=15.6Hz),5.29(1H,d,J=14.6Hz),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.27(1H,d,J=2.4Hz),6.33-6.38(2H,m),7.22(1H,d,J=8.3Hz),7.39(1H,d,J=1.5Hz),7.47(1H,d,J=7.3Hz),8.77(1H,s).

(125c) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例125bで製造した4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(78.8mg,0.124mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(48.6mg,81%)を無色固体として得た。

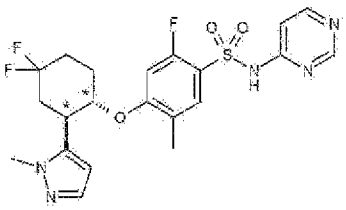
^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.87-2.23(5H,m),2.02(3H,s),2.65-2.70(1H,m),3.33-3.37(1H,m),3.85(3H,s),4.60(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),6.20(1H,d,J=2.0Hz)

,6.64(1H,d,J=11.7Hz),7.33(1H,d,J=2.0Hz),7.56(1H,d,J=7.8Hz),8.52(1H,s)
.

MS(ESI)m/z:488[M+H]+.

[0522] （実施例１２６） 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0523] [化144]



[0524] (126a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(193mg,0.44mmol)、実施例88gで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(80.0mg,0.37mmol)、水素化ナトリウム(63%；28.2mg,0.74mmol)及びDMF(1.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(80.0mg,34%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.87-2.48(6H,m),2.04(3H,s),3.38-3.45(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.90(3H,s),4.23(1H,dt,J=3.1,10.6Hz),5.23(2H,s),6.03(1H,d,J=2.0Hz),6.34(1H,d,J=11.7Hz),6.38-6.41(2H,m),7.19(1H,d,J=8.6Hz),7.24-7.26(1H,m),7.38(1H,d,J=2.0Hz),7.69(1H,d,J=8.2Hz),8.43(1H,d,J=6.3Hz),8.76(1H,d,J=0.8Hz).

(126b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

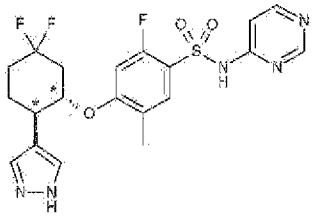
実施例126aで製造した4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(80.0mg,0.13mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(61.0mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.83-2.45(6H,m),2.06(3H,s),3.38-3.45(1H,m),3.89(3H,s),4.24(1H,dt,J=3.5,9.4Hz),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.39(1H,d,J=12.1Hz),7.19-7.21(1H,m),7.38(1H,d,J=2.0Hz),7.70(1H,d,J=8.2Hz),8.41(1H,d,J=5.9Hz),8.80(1H,s).

MS(ESI)m/z:482[M+H]+.

[0525] (実施例１２７) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0526] [化145]



[0527] (127a) 4-({(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.22g,0.50mmol)、実施例103cで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(0.12g,0.42mmol)、水素化ナトリウム(63%;25mg,0.63mmol)、DMF(6.0mL)及び水(0.0075mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.22g,76%)

を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.58-1.67(3H,m),1.88-2.03(6H,m),2.15(3H,s),2.15-2.17(1H,m),2.23-2.27(1H,m),2.63-2.68(1H,m),2.93-2.98(1H,m),3.62-3.67(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.97-4.00(1H,m),4.21-4.26(1H,m),5.25(2H,s),5.25-5.29(1H,m),6.38-6.41(3H,m),7.19(1H,d,J=8.3Hz),7.26-7.27(1H,m),7.41-7.42(2H,m),7.71(1H,d,J=8.3Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,s).

(127b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

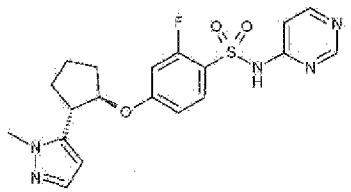
実施例127aで製造した4-({(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20g,0.28mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)、ジクロロメタン(2.0mL)及びメタノール(2.0mL)を用い、実施例22cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.11g,85%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.74-1.83(1H,m),1.99-2.18(4H,m),2.07(3H,s),2.50-2.55(1H,m),2.98-3.03(1H,m),4.60(1H,dt,J=4.4,9.8Hz),6.90(1H,d,J=12.7Hz),7.00(1H,brs),7.51(2H,s),7.64(1H,d,J=8.8Hz),8.31(1H,brs),8.58(1H,s).

MS(ESI)m/z:468[M+H]+.

[0528] (実施例１２８) 2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0529] [化146]



[0530] (128a) (1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール

実施例8aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノールをCHIRALPAK IC(株式会社ダイセル；ヘキサン/エタノール；8:2)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-53.3(c 0.35,MeOH).

(128b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(421mg,1.00mmol)、実施例128aで製造した(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(150mg,0.83mmol)、水素化ナトリウム(63%；63.4mg,1.66mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(150mg,32%)を無色オイルとして得た。

(128c) 2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

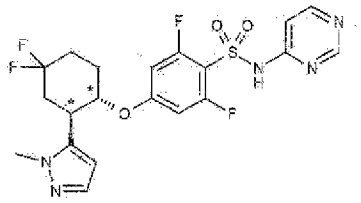
実施例128bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(150mg,0.26mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(98.0mg,89%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-53.0(c 1.02,DMSO).

[0531] (実施例１２９) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0532]

[化147]



[0533] (129a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(150mg,0.34mmol)、実施例88gで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(61.6mg,0.28mmol)、水素化ナトリウム(63%;21.7mg,0.57mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(85.9mg,47%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.86-2.47(6H,m),3.33-3.38(1H,m),3.77(3H,s),3.81(3H,s),3.87(3H,s),4.24(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),5.23(2H,s),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.30(2H,d,J=10.3Hz),6.40-6.44(2H,m),7.12(1H,dd,J=1.5,6.4Hz),7.21(1H,d,J=8.3Hz),7.38(1H,d,J=2.0Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,d,J=1.0Hz).

(129b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

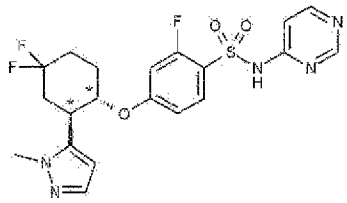
実施例129aで製造した4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(85.9mg,0.14mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(58.0mg,88%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.88-2.45(6H,m),3.33-3.38(1H,m),3.88(3H,s),4.25(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.33(2H,d,J=10.7Hz),7.38-7.40(2H,m),8.41(1H,d,J=6.4Hz),8.85(1H,s).

MS(ESI)m/z:486[M+H]+.

[0534] （実施例１３０） 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0535] [化148]



[0536] (130a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(167mg,0.40mmol)、実施例88gで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(71.5mg,0.33mmol)、水素化ナトリウム(63%；25.2mg,0.66mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(79.7mg,39%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.85-2.46(6H,m),3.34-3.39(1H,m),3.76(3H,s),3.79(3H,s),3.89(3H,s),4.28(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),5.23(2H,s),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.45(3H,m),6.59(1H,dd,J=2.4,11.2Hz),7.17-7.20(2H,m),7.36(1H,d,J=1.5Hz),7.89(1H,t,J=8.8Hz),8.42(1H,d,J=5.9Hz),8.75(1H,s).

(130b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

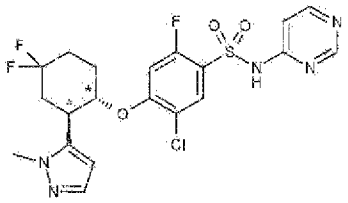
実施例130aで製造した4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(79.7mg,0.13mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(60mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.85-2.47(6H,m),3.33-3.39(1H,m),3.89(3H,s),4.29(1H,dt,J=3.9,10.7Hz),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.47(1H,dd,J=2.4,11.7Hz),6.60(1H,dd,J=2.4,6.8Hz),7.23(1H,d,J=5.9Hz),7.37(1H,d,J=2.0Hz),7.87(1H,t,J=8.8Hz),8.39(1H,brs),8.83(1H,brs).

MS(ESI)m/z:468[M+H]+.

[0537] (実施例１３１) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0538] [化149]



[0539] (131a) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(167mg,0.37mmol)、実施例88gで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(65.9mg,0.30mmol)、水素化ナトリウム(63%;23.2mg,0.61mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(104mg,52%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.94-2.47(6H,m),3.44-3.50(1H,m),3.76(6H,s),3.94(3H,s),4.25(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),5.19(1H,d,J=17.6Hz),5.23(1H,d,J=17.1Hz),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.42(3H,m),7.17-7.20(2H,m),7.38(1H,d,J=1.5Hz),7.96(1H,d,J=7.3Hz),8.47(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(131b) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

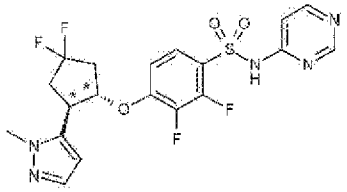
実施例131aで製造した5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(104mg,0.16mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(72.2mg,90%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.94-2.49(6H,m),3.44-3.49(1H,m),3.94(3H,s),4.26(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),6.09(1H,d,J=2.4Hz),6.46(1H,d,J=11.2Hz),7.26-7.27(1H,m),7.38(1H,d,J=1.5Hz),7.97(1H,d,J=7.3Hz),8.39(1H,d,J=6.4Hz),8.79(1H,s).

MS(ESI)m/z:502[M+H]+.

[0540] (実施例１３２) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0541] [化150]



[0542] (132a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例30aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3,4-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(233mg,0.530mmol)、実施例107eで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(101mg,0.500mmol)、水素化ナトリウム(63%;29mg,0.750mmol)、DMF(2.0mL)及び水(0.780mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(164mg,53%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.35-2.46(2H,m),2.75-2.96(2H,m),3.75-3.85(1H,m),3.77(3H,s),3.79(3H,s),3.89(3H,s),4.76(1H,q,J=7.3Hz),5.21(1H,d,J=16.6Hz),5.26(1H,d,J=16.6Hz),6.15(1H,d,J=2.0Hz),6.40-6.42(2H,m),6.57(1H,t,J=7.3Hz),7.15-7.21(2H,m),7.44(1H,d,J=2.0Hz),7.71-7.75(1H,m),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.77(1H,d,J=1.0Hz).

(132b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例132aで製造した4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(161mg,0.259mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(118mg,97%)を無色固体として得た。

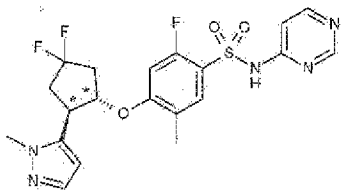
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.35-2.47(2H,m),2.76-2.98(2H,m),3.75-3.80(1H,m),3.90(3H,s),4.75(1H,q,J=6.8Hz),6.16(1H,d,J=2.0Hz),6.58-6.62(1H,m),7.22-7.23(1H,m),7.46(1H,d,J=2.0Hz),7.70-7.73(1H,m),8.38(1H,d,J=6.4Hz),8.78(1H,s).

MS(ESI)m/z:472[M+H]+.

[0543] (実施例１３３) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-

イル)ベンゼンスルホンアミド

[0544] [化151]



[0545] (133a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(231mg,0.530mmol)、実施例107eで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(101mg,0.500mmol)、水素化ナトリウム(63%;29mg,0.750mmol)、DMF(2.0mL)及び水(0.780mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(175mg,57%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:2.21(3H,s),2.29-2.43(2H,m),2.76-2.89(2H,m),3.69-3.81(1H,m),3.77(3H,s),3.79(3H,s),3.87(3H,s),4.70(1H,q,J=6.8Hz),5.24(2H,s),6.14(1H,d,J=2.0Hz),6.30(1H,d,J=11.2Hz),6.39-6.42(2H,m),7.16-7.26(2H,m),7.44(1H,d,J=2.0Hz),7.79(1H,d,J=8.8Hz),8.43(1H,d,J=6.4Hz),8.76(1H,s).

(133b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例133aで製造した4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(171mg,0.277mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロ

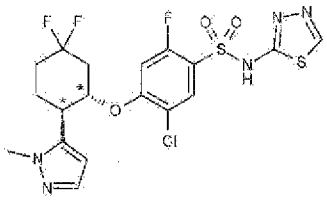
ロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(106mg,82%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.22(3H,s),2.27-2.43(2H,m),2.75-2.89(2H,m),3.70-3.75(1H,m),3.87(3H,s),4.70(1H,q,J=6.4Hz),6.13(1H,d,J=2.0Hz),6.36(1H,d,J=11.7Hz),7.22(1H,brs),7.43(1H,d,J=2.0Hz),7.78(1H,d,J=8.3Hz),8.40(1H,d,J=6.4Hz),8.81(1H,brs).

MS(ESI)m/z:468[M+H]+.

[0546] (実施例１３４) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0547] [化152]



[0548] (134a) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例86aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(280mg,0.606mmol)、実施例47bで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(120mg,0.555mmol)、水素化ナトリウム(63%;22.1mg,0.589mmol)、DMF(2.0mL)及び水(0.011mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(291mg,80%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.91-2.14(4H,m),2.30-2.35(1H,m),2.66-2.71(1H,m),3.12-3.17(1H,m),3.66(3H,s),3.74(3H,s),3.93(3H,s),4.34(1H,dt,J=4.9,10.7Hz),5.26(1H,d,J=15.1Hz),5.32(1H,d,J=15.1Hz),6.09(1H,d,J=2.0Hz),6

.22(1H,d,J=2.4Hz),6.34(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),6.37(1H,d,J=11.2Hz),7.24(1H,d,J=8.3Hz),7.39(1H,d,J=2.0Hz),7.69(1H,d,J=7.3Hz),8.80(1H,s).

(134b) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

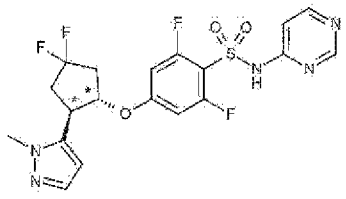
実施例134aで製造した5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(291mg,0.442mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(183mg,81%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.92-2.12(4H,m),2.29-2.34(1H,m),2.65-2.72(1H,m),3.12-3.17(1H,m),3.97(3H,s),4.35(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),6.11(1H,d,J=2.4Hz),6.46(1H,d,J=11.2Hz),7.45(1H,d,J=2.0Hz),7.92(1H,d,J=7.3Hz),8.23(1H,s).

MS(ESI)m/z:508[M+H]+.

[0549] (実施例１３５) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0550] [化153]



[0551] (135a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-

(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(233mg,0.530mmol)、実施例107eで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(101mg,0.500mmol)、水素化ナトリウム(63%;29mg,0.750mmol)、DMF(2.0mL)及び水(0.780mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(98mg,32%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.29-2.40(2H,m),2.71-2.91(2H,m),3.65-3.70(1H,m),3.76(3H,s),3.81(3H,s),3.83(3H,s),4.71(1H,q,J=6.8Hz),5.25(2H,s),6.14(1H,d,J=2.0Hz),6.36-6.44(4H,m),7.12(1H,dd,J=1.0,5.9Hz),7.21(1H,d,J=8.3Hz),7.42(1H,d,J=2.0Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,d,J=1.0Hz).

(135b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例135aで製造した4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(98mg,0.158mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(54mg,73%)を無色固体として得た。

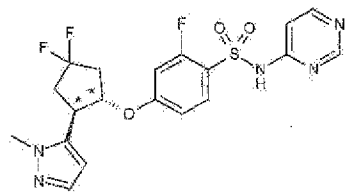
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.29-2.41(2H,m),2.73-2.89(2H,m),3.65-3.70(1H,m),3.84(3H,s),4.68(1H,q,J=6.8Hz),6.13(1H,d,J=2.0Hz),6.39(2H,d,J=10.7Hz),7.30(1H,brs),7.43(1H,d,J=2.0Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,brs).

MS(ESI)m/z:472[M+H]+.

[0552] (実施例１３６) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0553]

[化154]



[0554] (136a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(223mg,0.530mmol)、実施例107eで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(101mg,0.500mmol)、水素化ナトリウム(63%;29mg,0.750mmol)、DMF(2.0mL)及び水(0.780mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(105mg,35%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:2.31-2.42(2H,m),2.74-2.91(2H,m),3.66-3.71(1H,m),3.77(3H,s),3.80(3H,s),3.85(3H,s),4.73(1H,q,J=6.4Hz),5.24(2H,s),6.14(1H,s),6.40-6.42(2H,m),6.52(1H,dd,J=2.0,11.2Hz),6.64(1H,dd,J=2.0,9.3Hz),7.19-7.21(2H,m),7.44(1H,s),7.97(1H,t,J=8.8Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(136b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例136aで製造した4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(105mg,0.174mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(76mg,96%)を無色固体として得た。

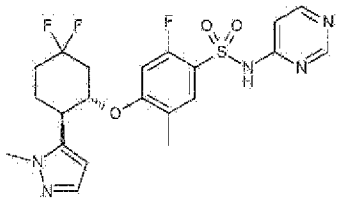
^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:2.21-2.41(2H,m),2.71-2.79(1H,m),2.95-3.08(

1H,m),3.71-3.75(1H,m),3.77(3H,s),5.04(1H,q,J=5.9Hz),6.29(1H,d,J=2.0Hz),6.88-7.05(3H,m),7.33(1H,d,J=1.5Hz),7.82(1H,brs),8.36(1H,brs),8.56(1H,brs).

MS(ESI)m/z:454[M+H]+.

[0555] （実施例１３７） 4-{[(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0556] [化155]



[0557] (137a) 4-{[(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(175mg,0.401mmol)、実施例102cで製造した(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(72.3mg,0.334mmol)、水素化ナトリウム(63%；25.5mg,0.668mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(198mg,94%)を無色オイルとして得た。

(137b) 4-{[(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

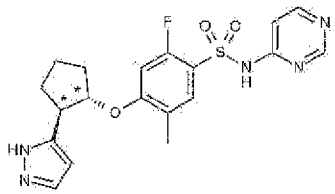
実施例137aで製造した4-{[(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(198mg,0.313mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロ

ロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(80mg,53%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-12.4(c 1.01,DMSO).

[0558] (実施例１３８) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0559] [化156]



[0560] (138a) (1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンタノール

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(3.04g,20.0mmol)のTHF(30mL)溶液に-78℃でn-ブチルリチウム(1.63Mヘキサン溶液；12.7mL,20.7mmol)を7分間滴下した。反応溶液を30分攪拌後、三フッ化ホウ素エチルエーテル(3.14mL,25.ommol)を加えた。反応溶液をさらに10分攪拌後シクロペンテンオキシド(2.08mL,24.0mmol)を加え、-78℃で反応溶液を3時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を加えて酢酸エチル(20mL)で4回抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；1:4)により精製し、ジアステレオマー混合物の標記化合物(1.54g,33%)を無色オイルとして得た。

(138b) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(218mg,0.50mmol)、実施例138aで製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラ

ゾール-5-イル]シクロペンタノール(154mg,0.65mmol)、水素化ナトリウム(63%;38mg,1.0mmol)、DMF(3.0mL)及び水(1.1mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(165mg,51%)を無色アモルファスとして得た。

(138c) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

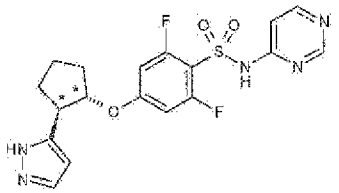
実施例138bで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(155mg,0.238mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(108mg,99%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD) δ ppm:1.80-1.94(4H,m),2.20(3H,s),2.22-2.28(2H,m),3.38-3.42(1H,m),4.84-4.92(1H,m),6.19(1H,d,J=2.4Hz),6.71(1H,d,J=12.7Hz),7.97(1H,d,J=5.9Hz),7.52(1H,d,J=2.0Hz),7.75(1H,d,J=8.3Hz),8.32(1H,d,J=6.4Hz),8.57(1H,s).

MS(ESI)m/z:418[M+H]+.

[0561] (実施例１３９) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0562] [化157]



[0563] (139a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(220mg,0.50mmol)、実施例138a

で製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンタノール(154mg,0.65mmol)、水素化ナトリウム(63%；38mg,1.0mmol)、DMF(3.0mL)及び水(1.1mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(122mg,37%)を無色アモルファスとして得た。

(139b) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

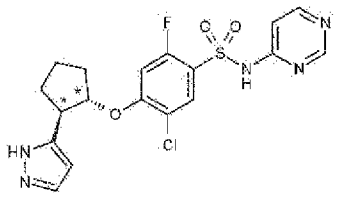
実施例139aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(121mg,0.185mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(67mg,86%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.83-1.94(4H,m),2.17-2.29(2H,m),3.42-3.46(1H,m),4.82-4.85(1H,m),6.20(1H,d,J=2.4Hz),6.47(2H,d,J=13.2Hz),7.45(1H,d,J=7.3Hz),7.57(1H,d,J=2.0Hz),8.41(1H,d,J=6.4Hz),8.87(1H,d,J=1.0Hz),10.06(2H,brs).

MS(ESI)m/z:422[M+H]+.

[0564] (実施例１４０) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0565] [化158]



[0566] (140a) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾー

ル-5-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(228mg,0.50mmol)、実施例138aで製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンタノール(154mg,0.65mmol)、水素化ナトリウム(63%;38mg,1.0mmol)、DMF(3.0mL)及び水(1.1mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(128mg,38%)を無色アモルファスとして得た。

(140b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

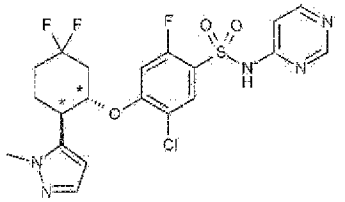
実施例140aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(126mg,0.187mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(63mg,77%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.89-2.01(4H,m),2.18-2.34(2H,m),3.49-3.52(1H,m),5.03-5.04(1H,m),6.23(1H,d,J=2.4Hz),6.72(1H,d,J=11.7Hz),7.32(1H,d,J=5.4Hz),7.56(1H,d,J=2.0Hz),7.99(1H,d,J=7.3Hz),8.40(1H,d,J=6.4Hz),8.81(1H,d,J=1.0Hz).

MS(ESI)m/z:438[M+H]+.

[0567] (実施例１４１) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0568] [化159]



[0569] (141a) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(202mg,0.444mmol)、実施例47bで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(80.0mg,0.370mmol)、水素化ナトリウム(63%;21.1mg,0.555mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(212mg,88%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.84-2.14(4H,m),2.29-2.33(1H,m),2.66-2.71(1H,m),3.12-3.17(1H,m),3.78(3H,s),3.78(3H,s),3.93(3H,s),4.35(1H,dt,J=5.9,10.7Hz),5.20(2H,s),6.08(1H,d,J=2.4Hz),6.39-6.43(3H,m),7.17-7.19(2H,m),7.37(1H,d,J=2.0Hz),7.96(1H,d,J=7.3Hz),8.47(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(141b) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

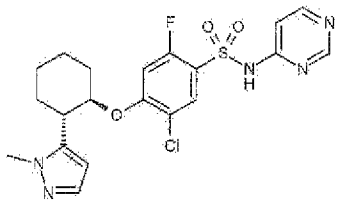
実施例141aで製造した5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(212mg,0.325mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(135mg,83%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.91-2.14(4H,m),2.29-2.34(1H,m),2.66-2.71(1H,m),3.12-3.17(1H,m),3.92(3H,s),4.37(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),6.09(1H,d,J=2.0Hz),6.48(1H,d,J=11.2Hz),7.19(1H,d,J=6.4Hz),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.97(1H,d,J=7.3Hz),8.37(1H,d,J=6.4Hz),8.70(1H,s).

MS(ESI)m/z:502[M+H]+.

[0570] （実施例１４２） 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0571] [化160]



[0572] (142a) (1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例4aで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノールをCHIRALPAK IB(株式会社ダイセル；ヘキサン/エタノール；9:1)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-33.1(c 1.09,MeOH).

(142b) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(23.1g,50.7mmol)、実施例142aで製造した(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(9.13g,50.7mmol)、水素化ナトリウム(63%；2.21g,50.6mmol)、DMF(500mL)及び水(0.91mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(23.3g,75%)を無色固体として得た。

(142c) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

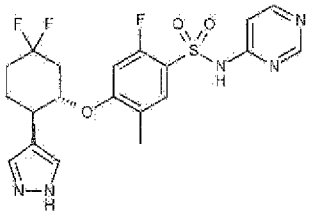
実施例142bで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(23.3g,37.8mmol)、トリエチ

ルシラン(28.3mL,177mmol)、トリフルオロ酢酸(50mL)及びジクロロメタン(500mL)を用い、実施例122cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(15.4g,88%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-3.21(c 1.02,DMSO).

[0573] (実施例１４３) 4-{[(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0574] [化161]



[0575] (143a) 4,4-ジフルオロ-1-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノール

4-ヨード-1H-ピラゾール(5.82g,30.0mmol)、ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；22.3mL,60.0mmol)、4,4-ジフルオロシクロヘキサノン(4.43g,33.0mmol)及びTHF(120mL)を用い、実施例8aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(2.32g,55%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.95-2.05(6H,m),2.18-2.35(2H,m),2.55(1H,t,J=7.3Hz),7.55(2H,s).

(143b) 4-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1H-ピラゾール

実施例143aで製造した4,4-ジフルオロ-1-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノール(0.25g,1.24mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(120mg,0.62mmol)及びトルエン(3.0mL)を用い、実施例99bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(189mg,83%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:2.11-2.19(2H,m),2.57-2.69(4H,m),5.82-5.84(1H,m),7.61(2H,s).

(143c) (1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノール

実施例143bで製造した4-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1H-ピラゾール(0.30g,1.63mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M THF溶液；3.77mL,3.59mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(0.55g,3.59mmol)、THF(1.6mL)及び水(2.4mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.31g,94%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.74-1.99(4H,m),2.15-2.22(1H,m),2.52-2.59(2H,m),3.69(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),7.52(2H,s).

(143d) (1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

実施例143cで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノール(0.24g,1.17mmol)、炭酸カリウム(0.32g,2.34mmol)及び4-メトキシベンジルクロリド(0.16mL,1.17mmol)のアセトニトリル(5.9mL)溶液を80度で12時間攪拌した。放冷後、反応溶液に水(20mL)を加えて酢酸エチル(20mL)で有機層を抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物(92.9mg,25%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.63-1.98(4H,m),2.11-2.18(1H,m),2.41-2.54(2H,m),3.61(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),3.80(3H,s),5.15(2H,s),6.88(2H,d,J=8.8Hz),7.19(2H,d,J=8.3Hz),7.24(1H,s),7.39(1H,s).

(143e) (1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

実施例143dで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノールをCHIRALPAK IA(株式会社ダイセル；ヘキサン/イソプロパノール；8:2)により光学分割し、標記化合物を無色固体として得た。

(143f) 4-({(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.16g,0.37mmol)、実施例143eで製造した(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(0.09g,0.29mmol)、水素化ナトリウム(63%;10mg,0.37mmol)、DMF(1.8mL)及び水(0.010mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(177.7mg,66%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.86-2.00(3H,m),2.07(3H,s),2.12-2.25(2H,m),2.64-2.66(1H,m),2.90-2.94(1H,m),3.78(3H,s),3.80(3H,s),3.81(3H,s),4.22(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),5.13(2H,s),5.26(1H,d,J=16.6Hz),5.30(1H,d,J=17.1Hz),6.38-6.43(3H,m),6.85(2H,d,J=6.4Hz),7.07(2H,d,J=8.8Hz),7.12(1H,s),7.19-7.22(2H,m),7.40(1H,s),7.72(1H,d,J=7.8Hz),8.44(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,d,J=1.0Hz).

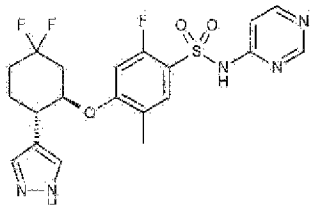
(143g) 4-{[(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例143fで製造した4-({(1S,2R)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.15g,0.20mmol)、トリエチルシラン(0.16mL)及びトリフルオロ酢酸(0.20mL)のジクロロメタン(2.0mL)溶液をマイクロウェーブ照射下140℃で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(90mg,94%)を無色固体として得た。

[0576] (実施例１４４) 4-{[(1R,2S)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0577]

[化162]



[0578] (144a) (1R,2S)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

実施例143dで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノールをCHIRALPAK IA(株式会社ダイセル；ヘキサン/イソプロパノール；8:2)により光学分割し、標記化合物を無色固体として得た。

(144b) 4-({(1R,2S)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.15g,0.34mmol)、実施例144aで製造した(1R,2S)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(0.09g,0.28mmol)、水素化ナトリウム(63%；10mg,0.34mmol)、DMF(1.8mL)及び水(0.010mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(158.3mg,62%)を無色アモルファスとして得た。

(144c) 4-{[(1R,2S)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

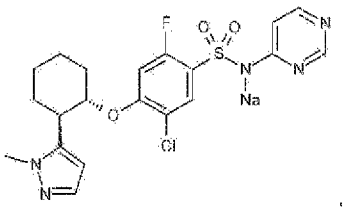
実施例144bで製造した4-({(1R,2S)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.15g,0.20mmol)、トリエチルシラン(0.16mL)、トリフルオロ酢酸(0.20mL

)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例143gに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(60mg,63%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-23.1(c 1.01,DMSO).

[0579] (実施例１４５) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド Na塩

[0580] [化163]

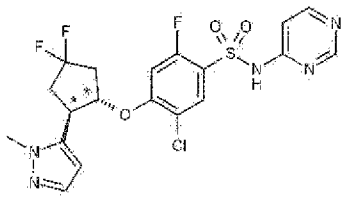


[0581] 実施例122cで製造した5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.12g,0.26mmol)のメタノール(5.0mL)溶液に2M水酸化ナトリウム溶液(0.13mL,0.262mol)を加えた。反応溶液を濃縮し、さらに凍結乾燥することにより標記化合物(123mg,98%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD) δ ppm:1.42-2.01(7H,m),2.22-2.24(1H,m),3.09-3.14(1H,m),3.90(3H,s),4.40-4.41(1H,m),6.14(1H,s),6.69(1H,d,J=5.4Hz),6.81(1H,d,J=11.2Hz),7.27(1H,s),7.82(1H,d,J=6.8Hz),8.00(1H,d,J=5.4Hz),8.30(1H,s).

[0582] (実施例１４６) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0583] [化164]



[0584] (146a) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾー

ル-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(274mg,0.600mmol)、実施例107eで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンタノール(101mg,0.500mmol)、水素化ナトリウム(63%;29mg,0.750mmol)、DMF(2.0mL)及び水(0.016mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(316mg,99%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.29-2.46(2H,m),2.72-2.93(2H,m),3.75(3H,s),3.78(3H,s),3.79-3.87(1H,m),3.93(3H,s),4.71(1H,q,J=6.8Hz),5.20(1H,d,J=16.6Hz),5.24(1H,d,J=16.6Hz),6.15(1H,d,J=2.0Hz),6.37-6.40(2H,m),6.47(1H,d,J=10.7Hz),7.17-7.18(2H,m),7.42(1H,d,J=2.0Hz),8.03(1H,d,J=7.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.78(1H,d,J=1.0Hz).

(146b) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

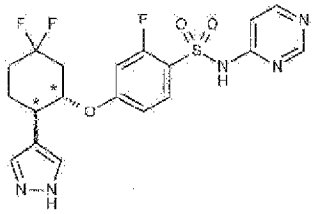
実施例146aで製造した5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(316mg,0.495mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(3.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(237mg,98%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:2.28-2.51(2H,m),2.72-2.79(1H,m),2.95-3.06(1H,m),3.81-3.90(1H,m),3.87(3H,s),5.00(1H,q,J=6.8Hz),6.31(1H,d,J=2.0Hz),6.93(1H,d,J=11.2Hz),7.00(1H,brs),7.39(1H,d,J=2.0Hz),8.01(1H,d,J=7.3Hz),8.24(1H,brs),8.52(1H,s).

MS(ESI)m/z:488[M+H]+.

[0585] （実施例１４７） 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0586] [化165]



[0587] (147a) 4,4-ジフルオロ-1-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

4-ヨード-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール(Organic Letters, 2007, 9, 4947-4950；1.40g,5.88mmol)のTHF(15mL)溶液に氷冷下、イソプロピルマグネシウムクロリド(2.0M THF溶液；3.8mL,7.64mmol)を加えた。氷冷下、反応溶液を30分攪拌後、4,4-ジフルオロシクロヘキサノン(2.30g,17.6mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；7:3)により精製し、標記化合物(0.95g,66%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.97-2.07(6H,m),2.19-2.32(2H,m),3.34(3H,s),5.36(2H,s),7.54(1H,s),7.56(1H,s).

(147b) 4-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール

実施例147aで製造した4,4-ジフルオロ-1-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(0.20g,0.81mmol)、p-トルエンスルホン酸(14mg,0.081mmol)及びトルエン(5.0mL)を用い、実施例99bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.18g,97%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:2.11-2.20(2H,m),2.57-2.70(4H,m),3.32(3H,s),5.36(2H,s),5.84-5.86(1H,m),7.52(1H,s),7.62(1H,s).

(147c) (1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

実施例147bで製造した4-(4,4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール(0.25g,1.09mmol)、ボラン-THF錯体(0.95M;2.50mL,2.41mmol)、ペルオキソホウ酸ナトリウム四水和物(0.33g,2.18mmol)、THF(10mL)及び水(10mL)を用い、実施例33bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.13g,48%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.70-1.90(4H,m),2.15-2.22(1H,m),2.48-2.59(2H,m),3.35(3H,s),3.66-3.71(1H,m),5.36(2H,s),7.49(1H,s),7.50(1H,s).

(147d) 4-({(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例29aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(205mg,0.48mmol)、実施例147cで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(0.10g,0.40mmol)、水素化ナトリウム(63%;24mg,0.60mmol)及びDMF(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.18g,69%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.88-2.01(3H,m),2.14-2.19(1H,m),2.24-2.29(1H,m),2.65-2.71(1H,m),2.86-2.94(1H,m),3.21(3H,s),3.77(3H,s),3.79(3H,s),4.25-4.31(1H,m),5.23(2H,s),5.28(2H,s),6.39-6.41(2H,m),6.52(1H,dd,J=2.4,11.7Hz),6.67(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),7.20(1H,d,J=8.3Hz),7.22(1H,dd,J=1.5,7.3Hz),7.38(1H,s),7.44(1H,s),7.91(1H,t,J=8.8Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,d,J=1.0Hz).

(147e) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例147dで製造した4-({(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベン

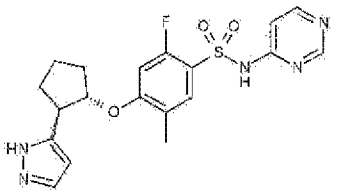
ジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.12g,0.19mmol)及びトリエチルシラン(0.15mL)のジクロロメタン(4.0mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(3.0mL)を加え、反応溶液を2時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、残留物にエタノール(1.0mL)及び2M塩酸(4.0mL)を加え100℃で3時間攪拌した。放冷後、反応溶液を炭酸水素ナトリウムで中和し、生成した固体をろ取した。ろ取した固体をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール;95:5)により精製し、標記化合物(40mg,48%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.73-1.81(1H,m),1.99-2.17(4H,m),2.52-2.64(1H,m),2.94-2.99(1H,m),4.54(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),6.83(1H,dd,J=2.4,8.8Hz),6.90(1H,dd,J=2.0,12.2Hz),6.98(1H,d,J=5.9Hz),7.50(2H,s),7.78(1H,t,J=8.8Hz),8.29(1H,brs),8.56(1H,s),12.70(1H,brs).

MS(ESI)m/z:454[M+H]+.

[0588] (実施例１４８) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0589] [化166]



[0590] (148a) 5-[(1R*,2S*)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

実施例138aで製造した(1S*,2R*)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンタノール(975mg,4.13mmol)のDMF(20m)溶液に水素化ナトリウム(63%;236mg,6.19mmol)及びベンジルブロミド(0.735mL,6.19mmol)を加え、反応溶液を室温で7時間攪拌した。反応溶液に水(50mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を水(50mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(

ヘキサン/酢酸エチル；7:3)により精製し、ジアステレオマー混合物の標記化合物(1.15g,57%)を無色オイルとして得た。

(148b) 5-[(1R*,2S*)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1H-ピラゾール

実施例148aで製造した5-[(1R*,2S*)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.15g,3.52mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(5.0mL)を加え、反応溶液を12時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を飽和食塩水(50mL)で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；1:1)により精製し、標記化合物(840mg,98%)を淡黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.73-1.92(4H,m),2.02-2.10(1H,m),2.16-2.23(1H,m),3.16-3.21(1H,m),3.95(1H,q,J=6.4Hz),4.47(1H,d,J=11.2Hz),4.57(1H,d,J=11.7Hz),6.08(1H,d,J=2.9Hz),7.26-7.34(5H,m),7.48(1H,d,J=2.0Hz).

(148c) 5-[(1R,2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1H-ピラゾール

実施例148bで製造した5-[(1R*,2S*)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1H-ピラゾールをCHIRALPAK AD-H(株式会社ダイセル；ヘキサン/イソプロパノール；9:1)により光学分割し、標記化合物を淡黄色オイルとして得た。

(148d) 3-[(1R,2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

実施例148cで製造した5-[(1R,2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1H-ピラゾール(322mg,1.33mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.728mL,7.98mmol)、p-トルエンスルホン酸水和物(50mg,0.266mmol)のジクロロメタン(5.0mL)溶液を還流下、3時間攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；7:3)により精製し、ジアステレオマー混合物の標記化合物(402mg,93%)を無色オイルとして得た。

(148e) (1S,2R)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンタノール

実施例148dで製造した3-[(1R,2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(403mg,1.23mmol)、パラジウム炭素(5%；400mg)及びエタノール(20mL)を用い、実施例106bに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(265mg,91%)を無色オイルとして得た。

(148f) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S,2R)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(239mg,0.55mmol)、実施例148eで製造した(1S,2R)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンタノール(118mg,0.50mmol)、水素化ナトリウム(63%；29mg,0.75mmol)、DMF(3.0mL)及び水(0.016mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(267mg,82%)を無色アモルファスとして得た。

(148g) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

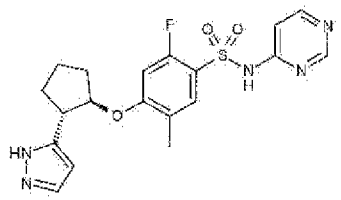
実施例148fで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S,2R)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(265mg,0.407mmol)、トリエチルシラン(0.60mL)、トリフルオロ酢酸(4.0mL)及びジクロロメタン(6.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(168mg,99%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=60.5(c 1.02,DMSO).

[0591] (実施例１４９) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0592]

[化167]



[0593] (149a) 5-[(1S,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1H-ピラゾール

実施例148bで製造した5-[(1R*,2S*)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1H-ピラゾールをCHIRALPAK AD-H(株式会社ダイセル；ヘキサン/イソプロパノール；9:1)により光学分割し、標記化合物を淡黄色オイルとして得た。

(149b) 3-[(1S,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール

実施例149aで製造した5-[(1S,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1H-ピラゾール(320mg,1.32mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.723mL,7.92mmol)、p-トルエンスルホン酸水和物(50mg,0.266mmol)及びジクロロメタン(5.0mL)を用い、実施例148dに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(421mg,98%)を無色オイルとして得た。

(149c) (1R,2S)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンタノール

実施例149bで製造した3-[(1S,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール(419mg,1.28mmol)、パラジウム炭素(5%；400mg)及びエタノール(20mL)を用い、実施例106bに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(269mg,89%)を無色オイルとして得た。

(149d) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1R,2S)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(239mg,0.55mmol)、実施

例149cで製造した(1R,2S)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンタノール(118mg,0.50mmol)、水素化ナトリウム(63%;29mg,0.75mmol)、DMF(3.0mL)及び水(0.016mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(227mg,70%)を無色アモルファスとして得た。

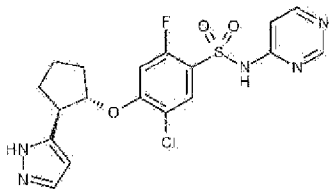
(149e) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例149dで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1R,2S)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(227mg,0.348mmol)、トリエチルシラン(0.60mL)、トリフルオロ酢酸(4.0mL)及びジクロロメタン(6.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(143mg,98%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-57.8(c 1.02,DMSO).

[0594] (実施例１５０) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0595] [化168]



[0596] (150a) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S,2R)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(251mg,0.55mmol)、実施例148eで製造した(1S,2R)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラ

ゾール-3-イル]シクロペンタノール(118mg,0.50mmol)、水素化ナトリウム(63%;29mg,0.75mmol)、DMF(3.0mL)及び水(0.016mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(281mg,84%)を無色アモルファスとして得た。

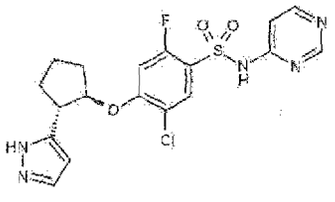
(150b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例150aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1S,2R)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(281mg,0.418mmol)、トリエチルシラン(0.60mL)、トリフルオロ酢酸(4.0mL)及びジクロロメタン(6.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(182mg,99%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=65.0(c 1.05,DMSO).

[0597] (実施例151) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0598] [化169]



[0599] (151a) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1R,2S)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(251mg,0.55mmol)、実施例149cで製造した(1R,2S)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンタノール(118mg,0.50mmol)、水素化ナトリウム(63%;29mg,0.75mmol)、DMF(3.0mL)及び水(0.016mL)を用い、実施例1aに準じて

反応及び後処理を行うことにより、ジアステレオマー混合物の標記化合物(287mg,85%)を無色アモルファスとして得た。

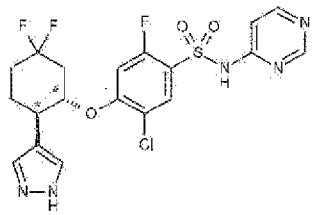
(151b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロペンチル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例151aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)-4-({(1R,2S)-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]シクロペンチル}オキシ)ベンゼンスルホンアミド(287mg,0.427mmol)、トリエチルシラン(0.60mL)、トリフルオロ酢酸(4.0mL)及びジクロロメタン(6.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(185mg,99%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-52.1(c 1.04,DMSO).

[0600] (実施例１５２) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0601] [化170]



[0602] (152a) 5-クロロ-4-({(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.22g,0.48mmol)、実施例147cで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(0.10g,0.40mmol)、水素化ナトリウム(63%;24mg,0.60mmol)及びDMF(5.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.24g,87%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.88-2.10(3H,m),2.17-2.31(2H,m),2.65-2.69(1H,m),3.01-3.06(1H,m),3.22(3H,s),3.77(3H,s),3.78(3H,s),4.21(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),5.21(2H,s),5.27(1H,d,J=10.7Hz),5.29(1H,d,J=10.7Hz),6.39-6.41(2H,m),6.47(1H,d,J=11.7Hz),7.18-7.20(2H,m),7.47(1H,s),7.50(1H,s),7.99(1H,d,J=7.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,d,J=1.0Hz).

(152b) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

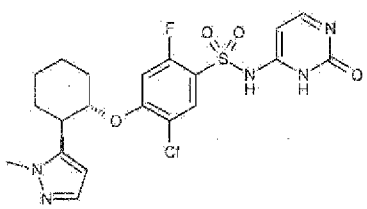
実施例152aで製造した5-クロロ-4-({(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20g,0.29mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、ジクロロメタン(2.0mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)、エタノール(1.0mL)及び2M塩酸(5.0mL)を用い、実施例147eに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.060g,42%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.76-1.84(1H,m),2.00-2.19(4H,m),2.55-2.59(1H,m),3.01-3.05(1H,m),4.67(1H,dt,J=3.9,9.3Hz),6.94(1H,brs),7.15(1H,d,J=12.2Hz),7.51(2H,s),7.81(1H,d,J=7.8Hz),8.23(1H,brs),8.56(1H,s),12.88(1H,brs).

MS(ESI)m/z:488[M+H]+.

[0603] (実施例１５３) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0604] [化171]



[0605] (153a) 2-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン

実施例95aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロピリミジン-4-アミン(2.50g,9.50mmol)及びベンジルアルコール(1.97mL,19.0mmol)のDMF(48mL)溶液に水素化ナトリウム(0.90g,23.7mmol)を加え、反応溶液を6時間室温で攪拌した。反応溶液に塩化アンモニウム水溶液(200mL)を加えて酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を水(200mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；1:2)により精製し、標記化合物(3.29g,99%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.79(3H,s),3.82(3H,s),4.44(2H,brs),5.37(2H,s),6.01(1H,brs),6.42(1H,dd,J=2.4,8.3Hz),6.46(1H,d,J=2.4Hz),7.14(1H,d,J=8.3Hz),7.26-7.35(3H,m),7.45-7.47(2H,m),7.95(1H,brs).

(153b) N-[2-(ベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル]-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

実施例153aで製造した2-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン(0.50g,1.42mmol)、5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(0.36g,1.57mmol)、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0M THF溶液；1.71mL,1.71mmol)及びTHF(5.0mL)を用い、実施例86aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(487.8mg,61%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.81(3H,s),3.82(3H,s),5.24(2H,s),5.29(2H,s),6.46-6.48(2H,m),6.81(1H,d,J=5.4Hz),7.02(1H,t,J=8.8Hz),7.27(1H,d,J=9.3Hz),7.33-7.41(5H,m),8.21(1H,t,J=7.3Hz),8.31(1H,d,J=5.9Hz).

(153c) N-[2-(ベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル]-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

実施例153bで製造したN-[2-(ベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル]-5-クロ

ロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(0.49g,0.87mmol)、実施例122aで製造した(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(0.13g,0.69mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.030g,0.87mmol)、DMF(4.3mL)及び水(0.030mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(479.7mg,77%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.36-1.68(4H,m),1.85-1.94(2H,m),2.04-2.07(1H,m),2.18-2.20(1H,m),3.02-3.07(1H,m),3.76(3H,s),3.76(3H,s),3.91(3H,s),4.12-4.18(1H,m),5.16(2H,s),5.22(2H,s),6.03(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.41(2H,m),6.45(1H,d,J=11.7Hz),6.83(1H,d,J=5.4Hz),7.19(1H,d,J=8.8Hz),7.26-7.36(6H,m),7.96(1H,d,J=7.3Hz),8.24(1H,d,J=5.9Hz).

(153d) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例153cで製造したN-[2-(ベンジルオキシ)ピリミジン-4-イル]-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド(0.48g,0.66mmol)、トリエチルシラン(1.6mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(6.6mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(285mg,89%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.39-1.68(4H,m),1.86-1.95(2H,m),2.05-2.08(1H,m),2.19-2.23(1H,m),3.02-3.07(1H,m),3.92(3H,s),4.18(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.06(1H,d,J=2.0Hz),6.42(1H,brs),6.50(1H,d,J=11.7Hz),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.56-7.58(1H,m),7.85(1H,d,J=7.3Hz),11.82(1H,brs).

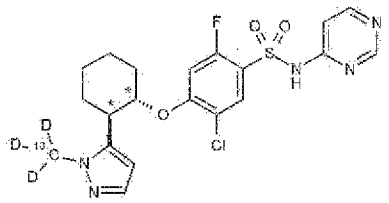
MS(ESI)m/z:482[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=-13.9(c 1.00,DMSO).

[0606] (実施例１５４) 5-クロロ-2-フルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^2H_3$)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベ

ンゼンスルホンアミド

[0607] [化172]



[0608] (154a) 1-(^{13}C,$^{2}H_3$)メチル-1H-ピラゾール

ヨード(^{13}C,$^{2}H_3$)メタン(5.00g,34.2mmol)及び1H-ピラゾール(2.16g,31.7mmol)のTHF(20mL)溶液に水素化ナトリウム(63%；1.32g,34.5mmol)を氷冷下加え、室温で6時間攪拌した。反応溶液にメチレンクロリド(200mL)を加えて生成した不溶物をろ過、減圧濃縮し、粗製の標記化合物(1.27g,47%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:6.25(1H,t,J=2.0Hz),7.35-7.36(1H,m),7.50(1H,d,J=1.5Hz).

(154b) (1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^{2}H_3$)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]シクロヘキサノール

実施例154aで製造した1-(^{13}C,$^{2}H_3$)メチル-1H-ピラゾール(1.27g,14.8mmol)、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(2.21mL,14.8mmol)、ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；6.41mL,17.2mmol)、シクロヘキセンオキシド(1.79mL,17.7mmol)及びTHF(30mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.29g,48%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.30-1.46(4H,m),1.75-1.91(4H,m),2.10-2.13(1H,m),2.57-2.62(1H,m),3.61-3.65(1H,m),6.08(1H,d,J=2.0Hz),7.44(1H,d,J=1.5Hz).

(154c) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^{2}H_3$)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオ

ロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(3.19g,7.00mmol)、実施例154bで製造した(1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^{2}H_3$)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]シクロヘキサノール(1.29g,7.0mmol)、水素化ナトリウム(63%;0.32g,8.40mmol)、DMF(20mL)及び水(0.13mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(2.70g,62%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.39-1.67(4H,m),1.85-1.97(2H,m),2.04-2.10(1H,m),2.18-2.23(1H,m),3.02-3.08(1H,m),3.76(3H,s),3.77(3H,s),4.09-4.17(1H,m),5.21(2H,s),6.03(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.44(3H,m),7.17-7.22(2H,m),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.93(1H,d,J=7.4Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,d,J=0.78Hz).

(154d) 5-クロロ-2-フルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^{2}H_3$)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例154cで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^{2}H_3$)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(2.70g,4.35mmol)、トリエチルシラン(2.00mL)、トリフルオロ酢酸(2.0mL)及びジクロロメタン(20mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.904g,44%)を無色固体として得た。

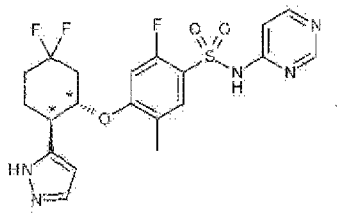
^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.39-1.69(4H,m),1.86-1.96(2H,m),2.05-2.08(1H,m),2.17-2.22(1H,m),3.01-3.06(1H,m),4.11-4.16(1H,m),6.03(1H,d,J=2.0Hz),6.47(1H,d,J=11.7Hz),7.23(1H,d,J=6.4Hz),7.33(1H,d,J=2.0Hz),7.94(1H,d,J=7.8Hz),8.39(1H,d,J=6.4Hz),8.79(1H,s).

MS(ESI)m/z:468[M-H]-.

[0609] (実施例１５５) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0610]

[化173]



[0611] (155a) 1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール

1H-ピラゾール(13.6g,200mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(68mL,400mmol)のジクロロメタン(150mL)溶液に氷冷下2-メトキシエトキシメチルクロリド(24.9mL,220mmol)を加えた。反応溶液を室温で2時間撹拌後、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液(500mL)を加えてジクロロメタン(500mL)で3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；1:1)により精製し、標記化合物(29.9g,96%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:3.36(3H,s),3.48-3.50(2H,m),3.63-3.64(2H,m),5.52(2H,s),6.35(1H,t,J=2.0Hz),7.56(1H,d,J=1.0Hz),7.60(1H,d,J=2.4Hz).

(155b) (1S*,2R*,5R*)-5-(ベンジルオキシ)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノール

実施例155aで製造した1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール(3.13g,20.1mmol)のTHF(30mL)溶液に-78℃でブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；7.46mL,20.1mmol)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(6.30mL,50.1mmol)を順次加えた。反応溶液を-78℃で10分撹拌後、(1S*,3R*,6R*)-3-(ベンジルオキシ)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 657；3.41g,16.7mmol)を加え、-78℃で5時間撹拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加えて酢酸エチル(100mL)で3回抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(3.00g,55%)を(1S*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノールとの混合物(3.00g,55%)として得た。

(155c) (1S*,2R*,5R*)-5-(ベンジルオキシ)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエート

実施例155bで製造した(1S*,2R*,5R*)-5-(ベンジルオキシ)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノールと(1S*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノールの混合物(2.99g,8.30mmol)、トリエチルアミン(4.62mL,33.2mmol)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(203mg,1.66mmol)のジクロロエタン(30mL)溶液にベンゾイルクロリド(1.93mL,16.6mmol)を加え、反応溶液を加熱還流下5時間攪拌した。反応溶液に水(100mL)を加え有機層を抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；1:9)により精製し、標記化合物(2.72g,71%)を(1R*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエートとの混合物(2.72g,71%)として得た。

(155d) (1S*,2R*,5R*)-5-ヒドロキシ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエート

実施例155cで製造した(1S*,2R*,5R*)-5-(ベンジルオキシ)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエートと(1R*,2R*,4S*)-4-(ベンジルオキシ)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエートの混合物(2.72g,5.84mmol)及びパラジウム炭素(5%；3.00g)のエタノール(20mL)溶液を水素雰囲気下、50℃で11時間攪拌した。反応溶液をろ過(セライト)し、濾液を濃縮して残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、標記化合物(1.06g,48%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.69-1.80(2H,m),1.90-1.97(2H,m),2.06-2.13(1H,m),2.34-2.39(1H,m),3.26-3.31(1H,m),3.37(3H,s),3.42-3.51(2H,m),3.55-3.65(2H,m),4.36(1H,s),5.45(1H,d,J=11.7Hz),5.59(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),5.77(1H,d,J=11.2Hz),6.24(1H,d,J=2.0Hz),7.35-7.38(3H,m),7.51(1H,t,J=7.3Hz

),7.82-7.84(2H,m).

また、副生した(1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエート(825mg,38%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.56-1.68(3H,m),2.12-2.35(3H,m),3.34-3.38(1H,m),3.38(3H,s),3.42-3.51(2H,m),3.53-3.64(2H,m),3.86-3.92(1H,m),5.16(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),5.42(1H,d,J=11.2Hz),5.76(1H,d,J=11.2Hz),6.20(1H,d,J=2.0Hz),7.35-7.38(3H,m),7.51(1H,t,J=7.3Hz),7.81-7.82(2H,m).

(155e) (1S*,2R*)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}-5-オキソシクロヘキシル ベンゾエート

実施例155dで製造した(1S*,2R*,5R*)-5-ヒドロキシ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエート(1.06g,2.83mmol)、デスマーチン試薬(1.80g,4.25mmol)及びジクロロメタン(40mL)を用い、実施例107cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(945mg,90%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.89-1.98(1H,m),2.36-2.67(4H,m),3.04(1H,ddd,J=1.5,4.9,14.6Hz),3.36(3H,s),3.43-3.53(2H,m),3.57-3.71(3H,m),5.48-5.53(1H,m),5.52(1H,d,J=11.2Hz),5.82(1H,d,J=11.2Hz),6.24(1H,d,J=1.5Hz),7.38-7.43(3H,m),7.54(1H,t,J=7.3Hz),7.85-7.87(2H,m).

(155f) (1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエート

実施例155eで製造した(1S*,2R*)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}-5-オキソシクロヘキシル ベンゾエート(940mg,2.52mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(2.66mL,15.1mmol)及びジクロロメタン(10mL)を用い、実施例106cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(465mg,43%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.80-2.29(5H,m),2.74-2.81(1H,m),3.31-3.34(1H,m),3.36(3H,s),3.40-3.51(2H,m),3.53-3.65(2H,m),5.41(1H,dt,J=4.4,10.7H

z),5.44(1H,d,J=11.7Hz),5.76(1H,d,J=11.2Hz),6.21(1H,d,J=2.0Hz),7.36-7.39(3H,m),7.53(1H,t,J=7.8Hz),7.81-7.83(2H,m).

(155g) (1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノール

実施例155fで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエート(463mg,1.17mmol)、炭酸カリウム(16mg,0.117mmol)及びメタノール(10mL)を用い、実施例107eに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(307mg,90%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.71-1.99(4H,m),2.15-2.21(1H,m),2.56-2.63(1H,m),2.73-2.79(1H,m),2.87-2.92(1H,m),3.30(3H,s),3.44-3.46(2H,m),3.59-3.68(2H,m),3.85-3.91(1H,m),5.53(1H,d,J=11.2Hz),5.65(1H,d,J=11.2Hz),6.22(1H,d,J=2.0Hz),7.50(1H,d,J=1.5Hz).

(155h) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(261mg,0.60mmol)、実施例155gで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノール(145mg,0.50mmol)、水素化ナトリウム(63%;29.0mg,0.75mmol)、DMF(8.0mL)及び水(0.016mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(280mg,79%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.84-2.04(3H,m),1.98(3H,s),2.12-2.18(1H,m),2.25-2.31(1H,m),2.68-2.74(1H,m),3.35(3H,s),3.39-3.45(2H,m),3.47-3.55(2H,m),3.65-3.69(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),4.41(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),5.23(2H,s),5.44(1H,d,J=11.2Hz),5.83(1H,d,J=11.7Hz),6.10(1H,d,J=1.5Hz),6.38-6.44(3H,m),7.19(1H,d,J=8.8Hz),7.25(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.41(1H,d,

J=2.0Hz),7.68(1H,d,J=7.3Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(155i) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

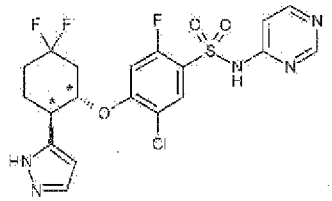
実施例155hで製造した4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(265mg,0.376mmol)及びトリエチルシラン(0.50mL)のジクロロエタン(5.0mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸(5.0mL)を加え、反応溶液を4時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、残留物にメタノール(15mL)及び6M塩酸(5.0mL)を加え、反応溶液を過熱還流下5時間攪拌した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)を加えてジクロロメタン/メタノール(10:1)混合溶媒(50mL)で5回抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール；10:1)により精製し、標記化合物(125mg,71%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.78-1.86(1H,m),2.00-2.23(4H,m),2.00(3H,s),2.55-2.63(1H,m),3.15-3.20(1H,m),3.74-3.78(1H,m),6.15(1H,d,J=2.0Hz),6.88(1H,d,J=12.2Hz),7.00(1H,brs),7.47(1H,brs),7.62(1H,d,J=8.3Hz),8.31(1H,brs),8.57(1H,brs),12.60(1H,brs).

MS(ESI)m/z:468[M+H]+.

[0612] (実施例１５６) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0613] [化174]



[0614] (156a) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(129mg,0.283mmol)、実施例155gで製造した(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノール(68mg,0.236mmol)、水素化ナトリウム(63%;13.0mg,0.354mmol)、DMF(5.0mL)及び水(0.008mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(105mg,61%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.87-2.16(4H,m),2.26-2.32(1H,m),2.66-2.70(1H,m),3.35(3H,s),3.40-3.53(4H,m),3.65-3.69(1H,m),3.76(6H,s),4.39(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),5.20(2H,s),5.41(1H,d,J=11.2Hz),6.02(1H,d,J=11.2Hz),6.14(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.40(2H,m),6.49(1H,d,J=11.2Hz),7.19(2H,d,J=8.3Hz),7.40(1H,d,J=2.0Hz),7.94(1H,d,J=7.3Hz),8.47(1H,d,J=5.4Hz),8.79(1H,s).

(156b) 5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例156aで製造した5-クロロ-4-{[(1S*,2R*)-5,5-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(105mg,0.145mmol)、トリエチルシラン(0.30mL)、トリフルオロ酢酸(3.0mL)、ジクロロメタン(3.0mL)、6M塩酸(5.0mL)及びメタノール(15mL)を用い、実施例155iに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(29mg,41%)を無色固体として得た。

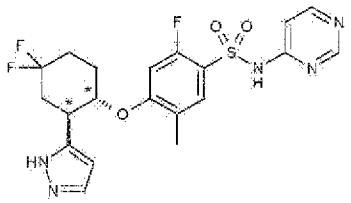
^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm:1.80-1.87(1H,m),1.99-2.28(4H,m),2.55-2.64(1H,m),3.18-3.22(1H,m),4.86-4.91(1H,m),6.18(1H,d,J=2.0Hz),6.95(1H,brs),7.13(1H,d,J=11.7Hz),7.47(1H,brs),7.79(1H,d,J=7.3Hz),8.24(1H,brs),8.5

6(1H,brs),12.51(1H,brs).

MS(ESI)m/z:488[M+H]+.

[0615] （実施例１５７） 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0616] [化175]



[0617] (157a) (1S*,2R*)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}-4-オキソシクロヘキシル ベンゾエート

実施例155dで副生した(1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエート(825mg,2.20mmol)、デスマーチン試薬(1.40g,3.31mmol)及びジクロロメタン(10mL)を用い、実施例107cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(688mg,83%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.09-2.17(1H,m),2.25-2.32(1H,m),2.54-2.66(2H,m),2.71-2.77(1H,m),2.94(1H,dd,J=5.9,15.1Hz),3.33(3H,s),3.43-3.50(2H,m),3.58-3.69(2H,m),3.95(1H,q,J=6.4Hz),5.54(1H,d,J=11.2Hz),5.55-5.58(1H,m),5.79(1H,d,J=11.2Hz),6.20(1H,d,J=1.5Hz),7.44-7.47(3H,m),7.59(1H,t,J=7.3Hz),7.97-7.99(2H,m).

(157b) (1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエート

実施例157aで製造した(1S*,2R*)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}-4-オキソシクロヘキシル ベンゾエート(686mg,1.84mmol)、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(1.94mL,11.1mmol)及びジクロロメタン(10mL)を用い、実施例106cに準じて反応及び後処理を

行うことにより、標記化合物(547mg,75%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.87-2.13(3H,m),2.25-2.32(2H,m),2.51-2.57(1H,m),3.37(3H,s),3.47-3.56(3H,m),3.60-3.68(2H,m),5.26(1H,dt,J=3.4,10.7Hz),5.44(1H,d,J=11.2Hz),5.75(1H,d,J=11.2Hz),6.21(1H,d,J=2.0Hz),7.36-7.39(3H,m),7.53(1H,t,J=7.3Hz),7.82-7.84(2H,m).

(157c) (1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノール

実施例157bで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル ベンゾエート(547mg,1.39mmol)、炭酸カリウム(19mg,0.139mmol)及びメタノール(10mL)を用い、実施例107eに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(404mg,99%)を黄色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.75-1.81(1H,m),1.85-2.03(2H,m),2.12-2.26(2H,m),2.31-2.38(1H,m),3.18-3.24(1H,m),3.31(3H,s),3.43-3.51(2H,m),3.60-3.73(3H,m),5.53(1H,d,J=10.7Hz),5.61(1H,d,J=11.2Hz),6.22(1H,s),7.51(1H,s).

(157d) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(785mg,1.81mmol)、実施例157cで製造した(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノール(404mg,1.39mmol)、水素化ナトリウム(63%;79.0mg,2.08mmol)、DMF(6.0mL)及び水(0.045mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(358mg,36%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.82-2.14(3H,m),2.00(3H,s),2.22-2.31(2H,m),2.47-2.56(1H,m),3.36(3H,s),3.44-3.54(2H,m),3.64-3.73(3H,m),3.75(3H,s),

3.78(3H,s),4.32(1H,dt,J=3.4,10.3Hz),5.24(2H,s),5.44(1H,d,J=11.2Hz),5.81(1H,d,J=11.2Hz),6.13(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.44(3H,m),7.18(1H,d,J=7.8Hz),7.27(1H,d,J=6.4Hz),7.42(1H,d,J=2.0Hz),7.68(1H,d,J=7.8Hz),8.43(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,s).

(157e) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

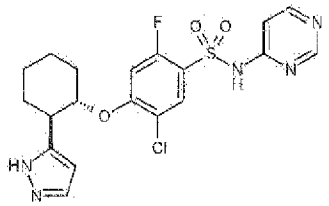
実施例157dで製造した4-{[(1S*,2R*)-4,4-ジフルオロ-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(356mg,0.504mmol)、トリエチルシラン(0.50mL)、トリフルオロ酢酸(5.0mL)、ジクロロメタン(5.0mL)、6M塩酸(5.0mL)及びメタノール(15mL)を用い、実施例155iに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(155mg,66%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.60-1.67(1H,m),1.98(3H,s),2.10-2.36(5H,m),3.20-3.26(1H,m),4.69-4.74(1H,m),6.11(1H,d,J=2.0Hz),7.00-7.02(2H,m),7.45(1H,brs),7.59(1H,d,J=7.8Hz),8.35(1H,brs),8.58(1H,brs),12.59(1H,brs).

MS(ESI)m/z:468[M+H]+.

[0618] (実施例１５８) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0619] [化176]



[0620] (158a) (1S*,2R*)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イ

ル}シクロヘキサノール

実施例155aで製造した1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール(2.00g,12.8mmol)、ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；4.76mL,12.8mmol)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(2.68mL,21.3mmol)、シクロヘキセンオキシド(1.05g,10.7mmol)及びTHF(100mL)を用い、実施例155bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.64g,60%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.30-1.48(4H,m),1.73-2.13(3H,m),2.11-2.13(1H,m),2.77-2.82(1H,m),3.32(3H,s),3.45-3.47(2H,m),3.57-3.68(4H,m),5.52(1H,d,J=12.2Hz),5.64(1H,d,J=11.2Hz),6.18(1H,d,J=2.0Hz),7.48(1H,d,J=1.0Hz).

(158b) (1S,2R)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノール

実施例158aで製造した(1S*,2R*)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノールをCHIRALFLASH IC(株式会社ダイセル；ヘキサン/イソプロパノール；1:1)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

(158c) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(280mg,0.614mmol)、実施例158bで製造した(1S,2R)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノール(104mg,0.409mmol)、水素化ナトリウム(63%；18.7mg,0.491mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(242mg,86%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:1.43-1.69(4H,m),1.84-1.95(2H,m),2.08-2.21(2H,m),3.36(3H,s),3.43-3.55(4H,m),3.65-3.70(1H,m),3.76(6H,s),4.17(1H,dt,J=3.9,10.2Hz),5.21(2H,s),5.40(1H,d,J=11.3Hz),6.05(1H,d,J=11.3Hz),6.10

(1H,d,J=2.0Hz),6.37-6.40(2H,m),6.49(1H,d,J=11.7Hz),7.16-7.19(1H,m),7.22(1H,dd,J=1.6,6.3Hz),7.38(1H,d,J=1.6Hz),7.91(1H,d,J=7.4Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,d,J=0.8Hz).

(158d) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例158cで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(154mg,0.223mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(120mg,99%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.43-1.67(4H,m),1.85-1.94(2H,m),2.08-2.21(2H,m),3.36(3H,s),3.42-3.45(4H,m),3.64-3.69(1H,m),4.17(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),5.38(1H,d,J=11.2Hz),6.04(1H,d,J=11.7Hz),6.11(1H,s),6.54(1H,d,J=11.2Hz),7.25(1H,d,J=6.4Hz),7.37(1H,s),7.93(1H,dd,J=2.0,7.3Hz),8.37-8.39(1H,m),8.80(1H,s).

(158e) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例158dで製造した5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(120mg,0.222mmol)の6M HCl(5.0mL)及びメタノール(4.0mL)溶液を過熱還流下5時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール;85:15)により精製し、標記化合物(80.0mg,80%)を淡黄色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD) δ ppm:1.43-1.65(3H,m),1.74-1.93(3H,m),2.07-2.09(1H,m),2.27-2.29(1H,m),3.14-3.19(1H,m),4.61(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.52(1H,d,J=2.4Hz),7.06(1H,d,J=12.2Hz),7.13(1H,d,J=6.4Hz),7.85(1H,d,J=2.4Hz),

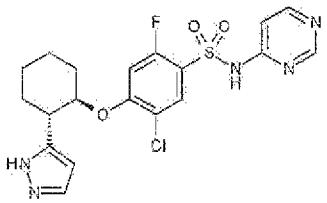
7.94(1H,d,J=7.3Hz),8.38(1H,d,J=6.8Hz),8.68(1H,s).

MS(ESI)m/z:452[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=2.61(c 0.998,DMSO).

[0621] （実施例１５９） 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0622] [化177]



[0623] (159a) (1R,2S)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノール

実施例158aで製造した(1S*,2R*)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノールをCHIRALFLASH IC(株式会社ダイセル；ヘキサン/イソプロパノール；1:1)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

(159b) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(296mg,0.649mmol)、実施例159aで製造した(1R,2S)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキサノール(110mg,0.432mmol)、水素化ナトリウム(63%；19.8mg,0.520mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(188mg,63%)を無色アモルファスとして得た。

(159c) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イ

ル)ベンゼンスルホンアミド

実施例159bで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(188mg,0.272mmol)、トリエチルシラン(0.20mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(2.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(139mg,95%)を無色オイルとして得た。

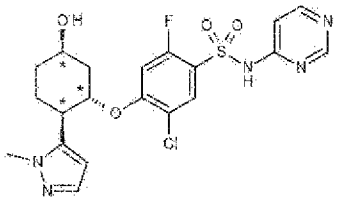
(159d) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例159cで製造した5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2S)-2-{1-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1H-ピラゾール-5-イル}シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(139mg,0.257mmol)、6M HCl(5.0mL)及びメタノール(4.0mL)を用い、実施例158eに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(101mg,73%)を淡黄色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-2.52(c 1.05,DMSO).

[0624] (実施例１６０) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,5R*)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0625] [化178]



[0626] (160a) (1S*,2R*,5R*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

1-メチルピラゾール(500mg,6.09mmol)、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；2.37mL,6.37mmol)、tert-ブチル(ジメチル)[(1S*,3R*,6R*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-イルオキシ]シラン(J. Pharm. Pharmacol., 49, 835

-842, 1997；1.32g,5.78mmol)及びTHF(30mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(932mg,52%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.06(3H,s),0.08(3H,s),0.91(9H,s),1.48-1.76(3H,m),1.87-2.14(3H,m),2.56-2.62(1H,m),3.87(3H,s),4.03-4.08(1H,m),4.24-4.26(1H,m),6.11(1H,d,J=2.0Hz),7.44(1H,d,J=2.0Hz).

(160b) 4-{[(1S*,2R*,5R*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(91.6mg, 0.201mmol)、実施例160aで製造した(1S*,2R*,5R*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(52.0mg,0.167mmol)、水素化ナトリウム(63%；9.6mg,0.252mmol)及びDMF(1.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(59.0mg,47%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.10(6H,s),0.96(9H,s),1.61-1.66(2H,m),1.82-1.88(2H,m),2.14-2.25(2H,m),3.04-3.08(1H,m),3.76(3H,s),3.77(3H,s),3.96(3H,s),4.30-4.32(1H,m),4.62(1H,dt,J=3.9,10.7Hz),5.18(1H,d,J=16.6Hz),5.25(1H,d,J=16.6Hz),6.05(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.41(2H,m),6.50(1H,d,J=11.7Hz),7.18-7.20(2H,m),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.93(1H,d,J=7.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,d,J=1.0Hz).

(160c) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,5R*)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

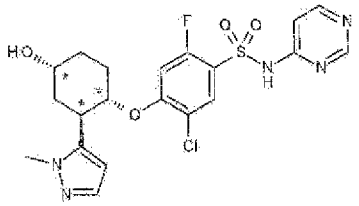
実施例160bで製造した4-{[(1S*,2R*,5R*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-ク

ロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(59.0mg,0.0791mmol)、トリエチルシラン(0.050mL)、トリフルオロ酢酸(0.50mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(9.5mg,25%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.70-1.92(4H,m),2.10-2.19(1H,m),2.33-2.35(1H,m),3.17-3.22(1H,m),3.91(3H,s),4.28-4.30(1H,m),4.75(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.15(1H,d,J=2.0Hz),6.93(1H,d,J=11.7Hz),7.01(1H,d,J=6.4Hz),7.28(1H,d,J=2.0Hz),7.91(1H,d,J=7.3Hz),8.25(1H,brs),8.53(1H,s).MS(ESI)m/z:482[M+H]+.

[0627] (実施例１６１) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0628] [化179]



[0629] (161a) (1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

1-メチルピラゾール(500mg, 6.09mmol)、n-ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液,2.37mL,6.37mmol)、tert-ブチル(ジメチル)[(1R*,3R*,6S*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-イルオキシ]シラン(J. Pharm. Pharmacol., 49, 835-842, 1997；1.32g,5.78mmol)及びTHF(30mL)を用い、実施例4aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.23g,69%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.06(3H,s),0.07(3H,s),0.93(9H,s),1.49-1.61(3H,m),1.78-1.97(3H,m),3.18-3.23(1H,m),3.64-3.68(1H,m),3.85(3H,s),4.05-4.07(1H,m),6.07(1H,d,J=2.0Hz),7.44(1H,d,J=1.5Hz).

(161b) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(91.6mg,0.201mmol)、実施例161aで製造した(1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(52.0mg,0.167mmol)、水素化ナトリウム(63%;9.6mg,0.252mmol)及びDMF(1.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(90.0mg,72%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.08(3H,s),0.09(3H,s),0.94(9H,s),1.60-2.09(6H,m),3.58-3.63(1H,m),3.76(6H,s),3.93(3H,s),4.13-4.17(2H,m),5.21(2H,s),5.98(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.41(2H,m),6.45(1H,d,J=11.7Hz),7.21(1H,d,J=9.3Hz),7.23(1H,dd,J=1.0,5.9Hz),7.34(1H,d,J=1.5Hz),7.92(1H,d,J=7.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,d,J=1.0Hz).

(161c) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例161bで製造した4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(90.0mg,0.120mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液;0.241mL,0.241mmol)及びTHF(5.0mL)を用い、実施例120cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(65.3mg,86%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.83-2.17(6H,m),3.59-3.65(1H,m),3.76(6H,s),3.95(3H,s),4.14-4.19(1H,m),4.23-4.26(1H,m),5.21(2H,s),6.02(1H,d,J=2.0H

z),6.38-6.40(2H,m),6.43(1H,d,J=11.7Hz),7.18(1H,d,J=9.3Hz),7.22(1H,dd,J=1.0,5.9Hz),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.93(1H,d,J=7.8Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(161d) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

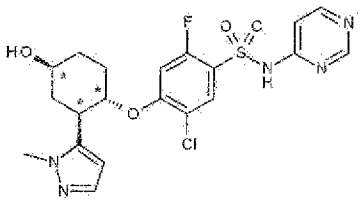
実施例161cで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(65.3mg,0.103mmol)、トリエチルシラン(0.050mL)、トリフルオロ酢酸(0.50mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(32.6mg,71%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.77-2.04(6H,m),3.56-3.61(1H,m),3.90(3H,s),4.10-4.13(1H,m),4.51-4.56(1H,m),6.15(1H,d,J=2.0Hz),6.97(1H,d,J=12.2Hz),7.00(1H,d,J=6.4Hz),7.26(1H,d,J=2.0Hz),7.90(1H,d,J=7.3Hz),8.25(1H,d,J=6.4Hz),8.53(1H,s).

MS(ESI)m/z:482[M+H]+.

[0630] (実施例１６２) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0631] [化180]



[0632] (162a) (1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例161aで製造した(1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オ

キシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(1.07g,3.45mmol)、トリエチルアミン(2.88mL,20.7mmol)、ベンゾイルクロリド(2.00mL,17.2mmol)及びジクロロメタン(10mL)溶液を用い、実施例107aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.30g,91%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.09(3H,s),0.10(3H,s),0.96(9H,s),1.67-1.75(2H,m),1.83-1.87(1H,m),1.95-2.05(3H,m),3.52-3.58(1H,m),3.87(3H,s),4.12-4.14(1H,m),5.11-5.16(1H,m),6.05(1H,d,J=2.0Hz),7.33(1H,d,J=2.0Hz),7.38(2H,t,J=7.3Hz),7.51(1H,tt,J=1.5,7.3Hz),7.85-7.87(2H,m).

(162b) (1S*,2R*,4R*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例162aで製造した(1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(1.30g,3.14mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液;9.42mL,9.42mmol)及びTHF(5.0mL)を用い、実施例120cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(867mg,92%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.78-2.12(6H,m),3.53-3.58(1H,m),3.89(3H,s),4.22-4.25(1H,m),5.11-5.16(1H,m),6.08(1H,d,J=1.5Hz),7.34(1H,d,J=2.0Hz),7.39(2H,t,J=7.3Hz),7.52(1H,tt,J=1.5,7.3Hz),7.86-7.88(2H,m).

(162c) (1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-オキソシクロヘキシル ベンゾエート

実施例162bで製造した(1S*,2R*,4R*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(439mg,1.46mmol)、デスマーチン試薬(1.24g,2.92mmol)及びジクロロメタン(10mL)を用い、実施例107cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(430mg,99%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:2.10-2.16(1H,m),2.20-2.27(1H,m),2.54-2.59(1H,m),2.63-2.67(1H,m),2.76-2.82(1H,m),2.90-2.94(1H,m),3.79(1H,q,J=5.9Hz),4.00(3H,s),5.42-5.45(1H,m),6.10(1H,d,J=2.0Hz),7.40(1H,d,J=2.0Hz),7.

48(2H,t,J=7.3Hz),7.61(1H,tt,J=1.0,7.8Hz),8.02-8.04(2H,m).

(162d) (1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例162cで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-オキソシクロヘキシル ベンゾエート(430mg,1.44mmol)のエタノール(7.0mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(164mg,4.34mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応溶液に水(10mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を水(50mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を逆相クロマトグラフィー(YMC HPLC COLUMN, YMC-Pack ODS-A ; メタノール/水;6:4)により精製し、標記化合物(293mg,69%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.59-1.70(3H,m),2.12-2.29(3H,m),3.07-3.13(1H,m),3.82-3.86(1H,m),3.86(3H,s),5.08-5.13(1H,m),6.10(1H,d,J=2.0Hz),7.33(1H,d,J=2.0Hz),7.38(2H,t,J=7.8Hz),7.51(1H,tt,J=1.5,7.3Hz),7.82-7.84(2H,m).

(162e) (1S*,2R*,4S*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例162dで製造した(1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(293mg,0.976mmol)及び2,6-ルチジン(0.136mL,1.17mmol)のジクロロメタン(5.0mL)溶液にtert-ブチル(ジメチル)シリル トリフルオロメタンスルホネート(0.269mL,1.17mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水(10mL)を加えてジクロロメタン(50mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル;4:1)により精製し、標記化合物(367mg,91%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:0.08(3H,s),0.09(3H,s),0.90(9H,s),1.60-1.76(3H,m),2.00-2.05(1H,m),2.10-2.15(1H,m),2.24-2.28(1H,m),3.06-3.11(1H,m),3.76-3.83(1H,m),3.87(3H,s),5.09(1H,dt,J=4.4,10.3Hz),6.11(1H,d,J=2.0Hz),7.34(1H,d,J=2.0Hz),7.38(2H,t,J=7.3Hz),7.51(1H,tt,J=2.4,8.8Hz),7.82-

7.84(2H,m).

(162f) (1S*,2R*,4S*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例162eで製造した(1S*,2R*,4S*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(367mg,0.885mmol)及び炭酸カリウム(245mg,1.77mmol)のメタノール(5.0mL)溶液を室温で3時間攪拌した。反応溶液に水(50mL)を加えて酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を水(100mL)で2回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル;3:2)により精製し、標記化合物(187mg,68%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:0.06(3H,s),0.07(3H,s),0.88(9H,s),1.50-1.61(3H,m),1.96-2.06(3H,m),2.65-2.71(1H,m),3.57-3.62(1H,m),3.69-3.76(1H,m),3.83(3H,s),6.07(1H,d,J=1.7Hz),7.37(1H,s).

(162g) 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(152mg,0.333mmol)、実施例162fで製造した(1S*,2R*,4S*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(94.0mg,0.303mmol)、水素化ナトリウム(63%;17.3mg,0.454mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(81.5mg,36%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:0.08(3H,s),0.09(3H,s),0.89(9H,s),1.50-1.82(3H,m),2.01-2.18(3H,m),3.15-3.20(1H,m),3.76(6H,s),3.79-3.84(1H,m),3.93(3H,s),4.10-4.16(1H,m),5.19(1H,d,J=16.6Hz),5.23(1H,d,J=16.6Hz),6.08(1H,d,J=2.0Hz),6.38-6.40(3H,m),7.17-7.21(2H,m),7.36(1H,d,J=1.5Hz),7.93(1

H,d,J=7.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,s).

(162h) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例162gで製造した4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(81.5mg,0.109mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液；0.218mL,0.218mmol)及びTHF(5.0mL)を用い、実施例120cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(66.5mg,89%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.49-1.79(3H,m),2.14-2.28(3H,m),3.16-3.21(1H,m),3.76(6H,s),3.86-3.92(1H,m),3.92(3H,s),4.11-4.18(1H,m),5.20(2H,s),6.07(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.42(3H,m),7.17-7.21(2H,m),7.36(1H,d,J=2.0Hz),7.94(1H,d,J=7.3Hz),8.46(1H,d,J=5.9Hz),8.79(1H,d,J=1.0Hz).

(162i) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

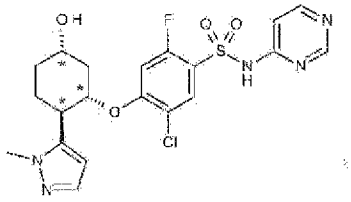
実施例162hで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(66.5mg,0.0975mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(39.2mg,83%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD_3OD)δppm:1.56-1.77(3H,m),2.06-2.22(3H,m),3.79-3.85(1H,m),3.88(3H,s),4.50-4.55(1H,m),4.81-4.89(1H,m),6.18(1H,d,J=2.0Hz),6.95-7.00(2H,m),7.26(1H,d,J=2.0Hz),7.90(1H,d,J=7.3Hz),8.25(1H,d,J=5.9Hz),8.52(1H,s).

MS(ESI)m/z:482[M+H]+.

[0633] （実施例１６３） 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0634] [化181]



[0635] (163a) (1S*,2R*,5R*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例160aで製造した(1S*,2R*,5R*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(774mg,2.49mmol)、トリエチルアミン(2.08mL,14.9mmol)、ベンゾイルクロリド(1.45mL,12.6mmol)及びジクロロメタン(8.0mL)溶液を用い、実施例107aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(739mg,72%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:0.09(3H,s),0.14(3H,s),0.96(9H,s),1.58-1.68(2H,m),1.79-1.85(2H,m),2.07-2.15(1H,m),2.29-2.33(1H,m),2.97-3.02(1H,m),3.88(3H,s),4.27-4.30(1H,m),5.56(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.12(1H,d,J=2.0Hz),7.34(1H,d,J=2.0Hz),7.37(2H,t,J=7.3Hz),7.50(1H,tt,J=1.5,7.3Hz),7.84-7.86(2H,m).

(163b) (1S*,2R*,5R*)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例163aで製造した(1S*,2R*,5R*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(739mg,1.78mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液；5.34mL,5.34mmol)及びTHF(5.0mL)を用い、実施例120cに準じて反応及び後処理を行

うことにより、標記化合物(517mg,97%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.67-1.80(2H,m),1.87-1.96(2H,m),2.08-2.16(1H,m),2.35-2.39(1H,m),3.04(1H,dt,J=2.9,10.3Hz),3.90(3H,s),4.35(1H,brs),5.55(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),6.15(1H,d,J=2.0Hz),7.34-7.39(3H,m),7.51(1H,t,J=7.3Hz),7.86(2H,d,J=8.3Hz).

(163c) (1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-オキソシクロヘキシル ベンゾエート

実施例163bで製造した(1S*,2R*,5R*)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(517mg,1.72mmol)、デスマーチン試薬(1.46g,3.44mmol)及びジクロロメタン(10mL)を用い、実施例107cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(441mg,86%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.97-2.06(1H,m),2.31-2.37(1H,m),2.52-2.59(1H,m),2.62-2.69(2H,m),3.02-3.06(1H,m),3.46(1H,dt,J=4.4,9.3Hz),3.98(3H,s),5.47(1H,dt,J=5.4,8.8Hz),6.19(1H,d,J=2.0Hz),7.40-7.43(3H,m),7.56(1H,t,J=7.3Hz),7.88-7.90(2H,m).

(163d) (1S*,2R*,5S*)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例163cで製造した(1S*,2R*)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-オキソシクロヘキシル ベンゾエート(441mg,1.48mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(168mg,4.44mmol)及びエタノール(7.0mL)を用い、実施例162dに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(290mg,65%)を無色アモルファスとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.44-1.65(3H,m),2.02-2.06(1H,m),2.12-2.14(1H,m),2.55-2.59(1H,m),2.96(1H,dt,J=3.9,11.7Hz),3.69-3.73(1H,m),3.87(3H,s),3.90-3.95(1H,m),5.16(1H,dt,J=4.4,11.2Hz),6.05(1H,d,J=2.0Hz),7.33(1H,d,J=2.0Hz),7.38(2H,t,J=7.8Hz),7.52(1H,t,J=7.3Hz),7.83-7.85(2H,m).

(163e) (1S*,2R*,5S*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチ

ル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート

実施例163dで製造した(1S*,2R*,5S*)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(290mg,0.966mmol)、2,6-ルチジン(0.136mL,1.17mmol)、tert-ブチル(ジメチル)シリル トリフルオロメタンスルホネート(0.269mL,1.17mmol)及びジクロロメタン(5.0mL)を用い、実施例162eに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(327mg,82%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.09(3H,s),0.10(3H,s),0.89(9H,s),1.45-1.67(3H,m),1.98-2.04(2H,m),2.43-2.47(1H,m),2.91-2.96(1H,m),3.84-3.89(1H,m),3.86(3H,s),5.16(1H,dt,J=4.4,11.2Hz),6.05(1H,d,J=2.0Hz),7.33(1H,d,J=2.0Hz),7.37(2H,t,J=7.3Hz),7.51(1H,tt,J=1.5,7.3Hz),7.84-7.86(2H,m).

(163f) (1S*,2R*,5S*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例163eで製造した(1S*,2R*,5S*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル ベンゾエート(327mg,1.09mmol)、炭酸カリウム(301mg,2.18mmol)及びメタノール(5.0mL)を用い、実施例162fに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(207mg,87%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.08(3H,s),0.08(3H,s),0.89(9H,s),1.34-1.45(2H,m),1.50-1.57(1H,m),1.86-1.94(2H,m),2.23-2.26(1H,m),2.55-2.59(1H,m),3.58-3.63(1H,m),3.72-3.78(1H,m),3.80(3H,s),6.00(1H,s),7.33(1H,s).

(163g) 4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(152mg,0.333mmol)、実施例163fで製造した(1S*,2R*,5S*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2

-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(94.0mg,0.303mmol)、水素化ナトリウム(63%；17.3mg,0.454mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(174mg,77%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:0.07(3H,s),0.08(3H,s),0.88(9H,s),1.47-1.72(3H,m),2.01-2.05(2H,m),2.32-2.36(1H,m),2.98-3.03(1H,m),3.76(6H,s),3.78-3.82(1H,m),3.91(3H,s),4.16(1H,dt,J=3.9,10.7Hz),5.19(1H,d,J=16.6Hz),5.24(1H,d,J=16.6Hz),6.00(1H,d,J=2.0Hz),6.37-6.40(3H,m),7.18(1H,d,J=8.8Hz),7.22(1H,dd,J=1.0,5.9Hz),7.34(1H,d,J=2.0Hz),7.93(1H,d,J=7.3Hz),8.46(1H,d,J=6.4Hz),8.80(1H,d,J=1.0Hz).

(163h) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例163gで製造した4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(174mg,0.233mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液；0.466mL,0.466mmol)及びTHF(5.0mL)を用い、実施例120cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(148mg,93%)を無色オイルとして得た。

1H-NMR(500MHz,CDCl3)δppm:1.46-1.69(3H,m),2.04-2.08(1H,m),2.14-2.17(1H,m),2.46-2.49(1H,m),3.01-3.06(1H,m),3.76(6H,s),3.81-3.88(1H,m),3.93(3H,s),4.18(1H,dt,J=4.4,10.7Hz),5.20(1H,d,J=17.1Hz),5.23(1H,d,J=16.6Hz),6.01(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.43(3H,m),7.17(1H,d,J=8.8Hz),7.22(1H,d,J=5.9Hz),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.93(1H,d,J=7.3Hz),8.46(1H,d,J=6.4Hz),8.79(1H,s).

(163i) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベン

ゼンスルホンアミド

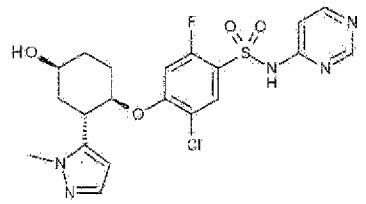
実施例163hで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(148mg,0.217mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(80.5mg,77%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,CD3OD)δppm:1.45-1.75(3H,m),1.97-2.08(2H,m),2.43-2.46(1H,m),3.10-3.15(1H,m),3.81-3.86(1H,m),3.88(3H,s),4.56(1H,dt,J=3.9,10.7Hz),6.13(1H,s),6.96-7.01(2H,m),7.25(1H,s),7.91(1H,d,J=7.3Hz),8.25(1H,d,J=6.4Hz),8.53(1H,s).

MS(ESI)m/z:482[M+H]+.

[0636] (実施例１６４) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0637] [化182]



[0638] (164a) (1R,2S,4S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例161aで製造した(1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノールをCHIRALFLASH IC(株式会社ダイセル;ヘキサン/イソプロパノール;6:4)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

(164b) 4-{[(1R,2S,4S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジ

メトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(243mg,0.533mmol)、実施例164aで製造した(1R,2S,4S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(138mg,0.444mmol)、水素化ナトリウム(63%;25.4mg,0.667mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(272mg,82%)を無色オイルとして得た。

(164c) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1R,2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例164bで製造した4-{[(1R,2S,4S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(272mg,0.364mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液;0.729mL,0.729mmol)及びTHF(5.0mL)を用い、実施例120cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(189mg,82%)を無色アモルファスとして得た。

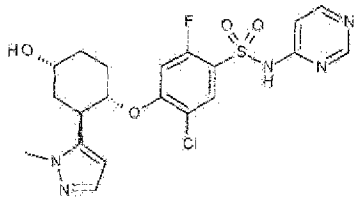
(164d) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例164cで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1R,2S,4S)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(189mg,0.299mmol)、トリエチルシラン(0.050mL)、トリフルオロ酢酸(0.50mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(86.0mg,60%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-10.0(c 1.04,DMSO).

[0639] (実施例１６５) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0640] [化183]



[0641] (165a) (1S,2R,4R)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例161aで製造した(1S*,2R*,4R*)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノールをCHIRALFLASH IC(株式会社ダイセル；ヘキサン/イソプロパノール；6:4)により光学分割し、標記化合物を無色オイルとして得た。

(165b) 4-{[(1S,2R,4R)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(238mg,0.522mmol)、実施例165aで製造した(1S,2R,4R)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(135mg,0.434mmol)、水素化ナトリウム(63%；24.8mg,0.651mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(262mg,81%)を無色オイルとして得た。

(165c) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}

-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例165bで製造した4-{[(1S,2R,4R)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(262mg,0.351mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0M THF溶液；0.702mL,0.702mmol)及びTHF(5.0mL)を用い、実施例120cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(153mg,69%)を無色アモルファスとして得た。

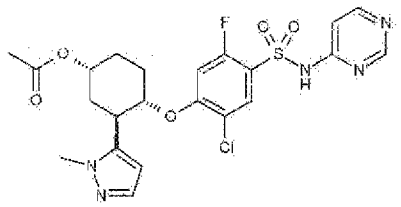
(165d) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例165cで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(153mg,0.242mmol)、トリエチルシラン(0.050mL)、トリフルオロ酢酸(0.50mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(92.0mg,79%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=9.62(c 0.915,DMSO).

[0642] (実施例１６６) (1R,3R,4S)-4-[2-クロロ-5-フルオロ-4-(ピリミジン-4-イルスルファモイル)フェノキシ]-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル アセテート

[0643] [化184]



[0644] 実施例165dで製造した5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2R,4R)-4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジ

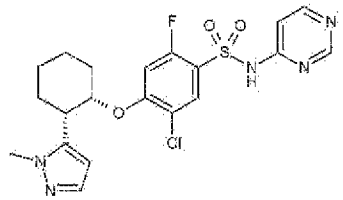
ン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(22.0mg,0.046mmol)、無水酢酸(0.50mL)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(0.6mg,0.0046mmol)のピリジン(1.0mL)溶液を室温で3時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、濃縮残渣に1M HCl(10mL)を加えてジクロロメタン(50mL)で抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール;10:1)により精製し、標記化合物(22.0mg,91%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.68-1.75(1H,m),1.88-1.97(2H,m),2.05-2.15(2H,m),2.15(3H,s),2.22-2.27(1H,m),3.40-3.45(1H,m),3.94(3H,s),4.19(1H,dt,J=3.9,10.3Hz),5.18-5.19(1H,m),6.04(1H,d,J=2.0Hz),6.45(1H,d,J=11.2Hz),7.26-7.27(1H,m),7.35(1H,d,J=2.0Hz),7.96(1H,d,J=7.3Hz),8.39(1H,d,J=6.4Hz),8.82(1H,s).

MS(ESI)m/z:524[M+H]+.

[0645] (実施例１６７) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0646] [化185]



[0647] (167a) (3aS,7aS)-3a-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ヘキサヒドロ-1,3-ベンゾジオキソール-2-オン

実施例123cで製造した(1S,2S)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1,2-ジオール(1.21g,6.17mmol)、ジメチルアミノピリジン(75.3mg,0.62mmol)及びカルボニルジイミダゾール(2.0g,12.3mmol)のトルエン(20mL)溶液を過熱還流下、3時間攪拌した。反応溶液にカルボニルジイミダゾール(1.0g,6.17mmol)を加え、さらに反応溶液を過熱還流下、3時間攪拌した。反応

溶液にカルボニルジイミダゾール(0.50g,3.08mmol)をさらに加え、反応溶液を過熱還流下、3時間攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル;7:3)により精製し、標記化合物(1.18g,86%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.26-1.35(1H,m),1.60-1.77(3H,m),1.87-1.94(1H,m),2.02-2.08(1H,m),2.28-2.33(2H,m),4.02(3H,s),4.90(1H,t,J=3.4Hz),6.19(1H,d,J=2.0Hz),7.45(1H,d,J=2.0Hz).

(167b) (1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例167aで製造した(3aS,7aS)-3a-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ヘキサヒドロ-1,3-ベンゾジオキソール-2-オン(500mg,2.25mmol)及びパラジウム炭素(10%;500mg)のTHF(10mL)溶液を水素雰囲気下、60℃で12時間攪拌した。反応溶液をろ過(セライト)し、濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル;2:1)により精製し、標記化合物(85mg,21%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.34-1.44(2H,m),1.50-2.00(6H,m),2.83-2.87(1H,m),3.80(3H,s),3.94-3.96(1H,m),6.15(1H,d,J=2.0Hz),7.39(1H,d,J=1.0Hz).

(167c) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(98.0mg,0.215mmol)、実施例167bで製造した(1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(38.7mg,0.215mmol)、水素化ナトリウム(63%;12.0mg,0.315mmol)及びDMF(1.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(98.0mg,74%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δppm:1.47-1.98(6H,m),2.13-2.28(2H,m),2.97-3.00(1H,m),3.76(3H,s),3.78(3H,s),3.85(3H,s),4.58-4.59(1H,m),5.21(1H,d,J=16.6Hz),5.25(1H,d,J=16.6Hz),6.17(1H,d,J=2.0Hz),6.39-6.41(3H,m),7.19(1H,d,

J=8.8Hz),7.24(1H,d,J=6.4Hz),7.28(1H,d,J=8.8Hz),8.00(1H,d,J=7.3Hz),8.47(1H,d,J=5.9Hz),8.80(1H,s).

(167d) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例167cで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1S,2S)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(98.0mg,0.159mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(67.0mg,90%)を無色固体として得た。

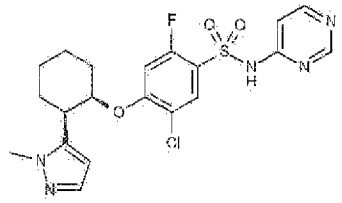
^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d_6) δ ppm:1.48-1.84(6H,m),1.99-2.10(2H,m),3.18-3.21(1H,m),3.80(3H,s),4.91-4.92(1H,m),5.99(1H,d,J=2.0Hz),6.96(1H,brs),7.10-7.12(2H,m),7.83(1H,d,J=7.3Hz),8.26(1H,brs),8.58(1H,s).

MS(ESI)m/z:466[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=120.8(c 1.04,DMSO).

[0648] (実施例１６８) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0649] [化186]



[0650] (168a) (1R,2R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1,2-ジオール

実施例123bで製造した5-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール(1.00g,6.16mmol)、メタンスルホンアミド(586mg,6.16mmol)、t-ブタ

ノール(10mL)、水(10mL)及びAD-mixβ(Aldrich社；8.67g)を用い、実施例102aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.21g,99%)を無色オイルとして得た。

(168b) (3aR,7aR)-3a-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ヘキサヒドロ-1,3-ベンゾジオキソール-2-オン

実施例168aで製造した(1R,2R)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサン-1,2-ジオール(1.21g,6.17mmol)、ジメチルアミノピリジン(75.3mg,0.62mmol)、カルボニルジイミダゾール(3.50g,21.6mmol)及びトルエン(20mL)を用い、実施例167aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(1.26g,92%)を無色オイルとして得た。

(168c) (1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール

実施例168bで製造した(3aR,7aR)-3a-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ヘキサヒドロ-1,3-ベンゾジオキソール-2-オン(760mg,3.42mmol)、パラジウム炭素(10%；760mg)及びTHF(10mL)溶液を用い、実施例167bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(133mg,22%)を無色オイルとして得た。

(168d) 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-{[(1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例20aで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(80.0mg,0.175mmol)、実施例168cで製造した(1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキサノール(31.6mg,0.175mmol)、水素化ナトリウム(63%；8.0mg,0.210mmol)及びDMF(1.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(55.0mg,51%)を無色オイルとして得た。

(168e) 5-クロロ-2-フルオロ-4-{[(1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例168dで製造した5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-

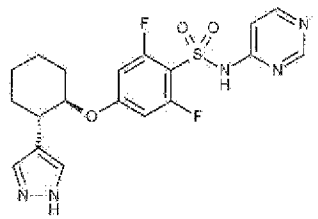
4-{[(1R,2R)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(55.0mg,0.0893mmol)、トリエチルシラン(0.10mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)及びジクロロメタン(1.0mL)を用い、実施例1bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(41.6mg,99%)を無色固体として得た。

MS(ESI)m/z:466[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=-116.1(c 1.01,DMSO).

[0651] (実施例１６９) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0652] [化187]



[0653] (169a) (1R*,2S*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノール

4-ヨード-1H-ピラゾール(5.82g,30.0mmol)、ブチルリチウム(2.69Mヘキサン溶液；22.3mL,60.0mmol)、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(7.54mL,60.0mmol)、シクロヘキセンオキシド(3.24g,33.0mmol)及びTHF(120mL)を用い、実施例155bに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(0.48g,10%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.26-1.51(4H,m),1.73-2.11(4H,m),2.43-2.48(1H,m),3.41-3.46(1H,m),7.51(2H,s).

(169b) (1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノール

実施例169aで製造した(1R*,2S*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノールをCHIRALPAK AD-H(株式会社ダイセル；ヘキサン/エタノール；8:2)により光学分割し、標記化合物を無色固体として得た。

(169c) (1R,2S)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

実施例169bで製造した(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノール(170mg,1.02mmol)のDMF(5.0mL)溶液にクロロメチルメチルエーテル(0.078mL,1.02mmol)を加え、反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル；7:3)により精製し、標記化合物(132mg,61%)を無色固体として得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.26-1.48(4H,m),1.74-2.09(4H,m),2.39-2.44(1H,m),3.34(3H,s),3.40-3.44(1H,m),5.35(2H,s),7.46(1H,s),7.49(1H,s).

(169d) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-({(1R,2S)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(178mg,0.405mmol)、実施例169cで製造した(1R,2S)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(71.0mg,0.338mmol)、水素化ナトリウム(63%；19.3mg,0.507mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(62.2mg,29%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.37-1.65(4H,m),1.81-2.19(4H,m),2.78-2.84(1H,m),3.22(3H,s),3.77(3H,s),3.82(3H,s),3.98-4.04(1H,m),5.26(2H,s),5.28(2H,s),6.35-6.44(4H,m),7.18(1H,dd,J=1.2,5.9Hz),7.21(1H,d,J=8.2Hz),7.34(1H,s),7.41(1H,s),8.44(1H,d,J=6.3Hz),8.78(1H,d,J=0.8Hz).

(169e) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

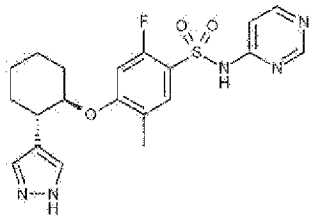
実施例169dで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-({(1R,2S)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(62.2mg,0.0988mmol)、トリエチルシラン(0.080mL)、ジクロロメタン(1.0mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)、メタノール(6.0mL)及び6M塩酸(2.0mL)を用い、実施例147eに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(37.0mg,85%)を無色固体として

得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-23.0(c 1.04,DMSO).

[0654] （実施例１７０） 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0655] [化188]



[0656] (170a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-({(1R,2S)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(154mg,0.354mmol)、実施例169cで製造した(1R,2S)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(61.8mg,0.294mmol)、水素化ナトリウム(63%；16.8mg,0.441mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(144mg,78%)を無色オイルとして得た。

^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$) δ ppm:1.41-1.65(4H,m),1.80-2.20(4H,m),2.14(3H,s),2.85-2.90(1H,m),3.20(3H,s),3.76(3H,s),3.79(3H,s),4.00-4.04(1H,m),5.25(2H,s),5.27(2H,s),6.38-6.41(3H,m),7.19(1H,d,J=8.3Hz),7.30(1H,dd,J=1.5,5.9Hz),7.34(1H,s),7.41(1H,s),7.68(1H,d,J=7.8Hz),8.42(1H,d,J=5.9Hz),8.76(1H,d,J=1.0Hz).

(170b) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1R,2S)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

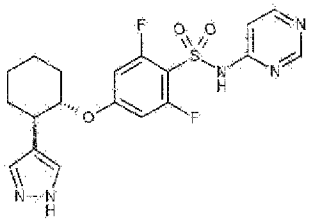
実施例170aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-({(1R,2S)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-

5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(144mg,0.230mmol)、トリエチルシラン(0.184mL)、ジクロロメタン(1.0mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)、メタノール(15mL)及び6M塩酸(5.0mL)を用い、実施例147eに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(51.7mg,52%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=-20.3(c 0.979,DMSO).

[0657] (実施例１７１) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0658] [化189]



[0659] (171a) (1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノール

実施例169aで製造した(1R*,2S*)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノールをCHIRALPAK AD-H(株式会社ダイセル；ヘキサン/エタノール；8:2)により光学分割し、標記化合物を無色固体として得た。

(171b) (1S,2R)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール

実施例171aで製造した(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキサノール(144mg,0.866mmol)、クロロメチルメチルエーテル(0.069mL,0.908mmol)及びDMF(4.0mL)を用い、実施例169cに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(132.2mg,73%)を無色オイルとして得た。

(171c) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-({(1S,2R)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例27aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(156mg,0.355mmol)、実施例171

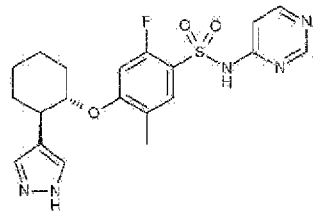
bで製造した(1S,2R)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(62.2mg,0.296mmol)、水素化ナトリウム(63%；16.9mg,0.444mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(40.5mg,22%)を無色オイルとして得た。

(171d) 2,6-ジフルオロ-4-{[(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例171cで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-4-({(1S,2R)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(40.5mg,0.0643mmol)、トリエチルシラン(0.055mL)、ジクロロメタン(1.0mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)、メタノール(6.0mL)及び6M塩酸(2.0mL)を用い、実施例147eに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(28.0mg,99%)を無色固体として得た。

[0660] (実施例１７２) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0661] [化190]



[0662] (172a) N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-({(1S,2R)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例43aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(174mg,0.400mmol)、実施例171aで製造した(1S,2R)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキサノール(70.0mg,0.333mmol)、水素化ナトリウム(63%；19.0mg,0.49

9mmol)及びDMF(2.0mL)を用い、実施例1aに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(61.5mg,30%)を無色オイルとして得た。

(172b) 2-フルオロ-5-メチル-4-{[(1S,2R)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)シクロヘキシル]オキシ}-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例172aで製造したN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-({(1S,2R)-2-[1-(メトキシメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]シクロヘキシル}オキシ)-5-メチル-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(61.5mg,0.0983mmol)、トリエチルシラン(0.079mL)、ジクロロメタン(1.0mL)、トリフルオロ酢酸(1.0mL)、メタノール(15mL)及び6M塩酸(5.0mL)を用い、実施例147eに準じて反応及び後処理を行うことにより、標記化合物(42.0mg,99%)を無色固体として得た。

$[\alpha]_D^{25}$=16.1(c 0.943,DMSO).

[0663] (製剤例１)

実施例１１９の化合物５g、乳糖９０g、トウモロコシデンプン３４g、結晶セルロース２０gおよびステアリン酸マグネシウム１gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0664] (製剤例２)

実施例１２２の化合物５g、乳糖９０g、トウモロコシデンプン３４g、結晶セルロース２０gおよびステアリン酸マグネシウム１gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0665] (製剤例３)

実施例１２４の化合物５g、乳糖９０g、トウモロコシデンプン３４g、結晶セルロース２０gおよびステアリン酸マグネシウム１gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0666] (製剤例４)

実施例１４３の化合物５g、乳糖９０g、トウモロコシデンプン３４g、結晶セルロース２０gおよびステアリン酸マグネシウム１gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0667] （製剤例５）

実施例１７１の化合物５g、乳糖９０g、トウモロコシデンプン３４g、結晶セルロース２０gおよびステアリン酸マグネシウム１gをブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠することにより、錠剤が得られる。

[0668] （試験例１）細胞株の構築と培養

ヒト脳からクローニングしたhNav1.7およびhNavβ1、β2サブユニットを、リポフェクタミン（Invitrogen）を用いてHEK293A細胞に安定的に発現させ、発現量を指標にしてhNav1.7/β1/β2の安定発現細胞株を選択した。培養用培地は、20%ウシ胎児血清(Hyclone)、100U/mlペニシリン(Invitrogen)、100μg/mlストレプトマイシン(Invitrogen)、200μg/mlハイグロマイシンB(Invitrogen)、200μg/mlゼオシン(Invitrogen)、1μg/mlピューロマイシン(Clontech)を添加したDMEM(Invitrogen)を用いた。

[0669] （試験例２）電気生理学的評価（J. Biomol. Screen., 2006 Aug;11(5):488-96.）

電流記録は、オートパッチクランプシステムIonWorks Quattro (Molecular Devices)のPopulation Patch Clampモードで取得した。操作方法は機器の手順書に従った。細胞外液にはカルシウムとマグネシウム含有のダルベッコリン酸バッファー（Sigma）を、細胞内液には低Cl-バッファー（100mMK-gluconate,40mMKCl,3.2mMMgCl_2,5mMEGTA,5mMHepes,pH7.3）を用いた。被検化合物はジメチルスルホキシド(DMSO)で溶解させ、30mMのストック溶液を調製し、測定時のDMSO濃度が0.3%になるように細胞外液で4倍希釈系列を作製した。

T150フラスコ（Sumilon）で70-80%コンフルエントの状態に培養したhNav1.7/β1/β2細胞を、PBS、続いてベルセン(Invitrogen)で洗った後、0.05%トリプシン(Invitrogen)を37℃で3分間反応させて回収した。培養用培地で洗った後、細胞外液にて2×106細胞/mlに懸濁し、測定に用いた。細胞膜の穿孔は100μg/mlアンフォテリシンB(Sigma)を含む細胞内液により行った。

電流応答は10kHzのサンプリング周波数で取得した。リーク電流補正は、試験パルスの前に-110mVのステップパルスを与えることにより行った。試験パ

ルスの直前には、-100mVで5秒間膜電位固定をした。

被検化合物による阻害作用の膜電位依存性を調べるために、次のような試験パルスを与えた。すなわち、-10mVの脱分極パルスを50ミリ秒間与えた後、-100mVで200ミリ秒間固定し、約50%のチャネルが不活性化される電位（V1/2）で2秒間保持し、-10mVの脱分極パルスを50ミリ秒間与えた。試験パルスは、被検化合物添加前と、被検化合物溶液を3.5μlずつ添加して5分30秒間培養した後に、再度与えた。IonWorks Quattroは測定電極ヘッド（E-head）と薬液添加ヘッド（F-head）が分離しているため、被検化合物の添加および培養時には膜電位は固定されていなかった。

被検化合物の阻害作用の解析は、2回の脱分極パルスによる応答それぞれについて行った。被検化合物添加後の抵抗値に対する添加前の抵抗値の割合が0.5-1.6の範囲に入ること、シール抵抗値が30 MΩ以上であること、および被検化合物添加前の電流応答が全ウェルの平均値の3分の1以上であることを条件として、解析を行うデータを選択した。阻害活性値は、被検化合物添加前及び添加後の脱分極パルスにより生じた電流に基づき決定し、6点からなる濃度応答曲線をシグモイド用量反応関数：

y=Bottom + (Top - Bottom)(1+10^[(LogEC50-x)×Hill slope])

で回帰分析して50%阻害濃度（IC50）を算出した。

2回目の脱分極パルスにより生じる応答（プレパルス電位がV1/2）に対する被検化合物の阻害作用のIC50値を表７－１及び７－２に示す。

[0670]

[表7-1]

化合物（実施例番号）	hNav1.7 IC_{50} （μM）	化合物（実施例番号）	hNav1.7 IC_{50} （μM）
1	0.12	44	0.33
2	0.020	45	0.19
3	0.27	46	0.030
4	0.012	47	0.12
5	0.29	48	0.016
6	0.61	49	0.66
7	0.45	50	0.047
8	0.017	51	0.75
9	0.014	52	0.083
10	0.030	53	0.33
11	0.010	54	0.039
12	0.12	55	0.039
13	0.082	56	0.25
14	0.15	57	0.075
15	0.028	58	0.66
16	0.23	59	0.031
17	0.51	60	0.037
18	0.17	61	0.0026
19	0.51	62	0.12
20	0.045	63	0.028
21	0.25	64	0.031
22	0.52	65	0.13
23	0.13	66	0.017
24	0.023	67	0.043
25	0.095	68	0.086
26	0.20	69	0.087
27	0.043	70	0.33
28	0.046	71	0.15
29	1.8	72	0.036
30	0.50	73	0.10
31	0.058	74	-
32	1.0	75	>10
33	0.30	76	-
34	0.25	77	-
35	0.099	78	43
36	0.50	79	0.070
37	0.21	80	0.086
38	0.24	81	0.15
39	1.0	82	0.056
40	0.33	83	0.65
41	0.16	84	0.036
42	0.091	85	0.17
43	0.024	86	0.036

[0671]

[表7-2]

化合物（実施例番号）	hNav1.7 IC_{50}（μM）	化合物（実施例番号）	hNav1.7 IC_{50}（μM）
87	0.28	130	0.88
88	0.32	131	0.059
89	0.13	132	0.20
90	0.089	133	0.057
91	0.17	134	0.034
92	1.0	135	0.051
93	0.065	136	0.29
94	0.12	137	0.030
95	0.17	138	0.024
96	0.25	139	0.035
97	0.034	140	0.034
98	0.046	141	0.058
99	0.41	142	47
100	0.38	143	0.021
101	0.18	144	3.4
102	0.036	145	-
103	0.32	146	0.024
104	0.071	147	0.60
105	0.22	148	0.018
106	0.27	149	32
107	0.042	150	0.021
108	1.7	151	33
109	0.050	152	0.017
110	0.30	153	>100
111	0.030	154	0.017
112	0.31	155	0.028
113	1.0	156	0.041
114	0.078	157	0.050
115	0.58	158	0.028
116	0.17	159	9.8
117	0.75	160	0.56
118	21	161	0.13
119	0.10	162	0.82
120	0.27	163	0.19
121	0.93	164	>10
122	0.020	165	0.040
123	-	166	0.059
124	2.4	167	4.6
125	0.20	168	>10
126	0.014	169	>10
127	0.12	170	>10
128	92	171	0.043
129	0.10	172	0.034

[0672] （試験例３）熱痛覚過敏アッセイ

本発明では、熱痛覚過敏を発症しているマウスおよびラットを評価に用いる。

動物に試験化合物を経口投与し、試験責任者が定める測定時間に熱痛覚過敏の評価を行う。すなわち、動物の後肢足底に熱刺激を加え、足を舐める、足を振り回す等の逃避行動をとるまでの潜時を測定する。

試験化合物の評価は、一定用量にてvehicle投与群の疼痛スコアを改善する割合（％）を算出することで行った。一定用量での疼痛スコアを改善する割合（％）において０－３０％をC、３１－６０％をB、６１％－１００％をAとした場合の改善率を表８－１及び８－２に示す。

[0673]

[表8-1]

化合物（実施例番号）	疼痛スコアを改善する割合(%)	化合物（実施例番号）	疼痛スコアを改善する割合(%)
1	-	44	C
2	-	45	C
3	-	46	C
4	-	47	A
5	-	48	A
6	-	49	-
7	-	50	B
8	-	51	B
9	-	52	B
10	-	53	-
11	-	54	C
12	-	55	C
13	-	56	B
14	-	57	B
15	A	58	B
16	-	59	C
17	-	60	C
18	-	61	-
19	-	62	B
20	-	63	C
21	-	64	C
22	-	65	B
23	A	66	A
24	-	67	C
25	A	68	B
26	-	69	B
27	-	70	-
28	C	71	A
29	A	72	C
30	B	73	A
31	A	74	-
32	-	75	-
33	A	76	-
34	-	77	-
35	B	78	C
36	-	79	C
37	C	80	C
38	A	81	C
39	-	82	B
40	A	83	B
41	B	84	B
42	C	85	B
43	B	86	A

[0674] [表8-2]

化合物（実施例番号）	疼痛スコアを改善する割合(%)	化合物（実施例番号）	疼痛スコアを改善する割合(%)
87	B	130	-
88	C	131	C
89	-	132	A
90	B	133	A
91	A	134	B
92	-	135	B
93	B	136	B
94	A	137	A
95	C	138	B
96	A	139	C
97	C	140	B
98	C	141	A
99	-	142	C
100	-	143	B
101	B	144	-
102	-	145	-
103	B	146	C
104	B	147	C
105	A	148	B
106	-	149	-
107	B	150	C
108	A	151	-
109	B	152	B
110	B	153	-
111	A	154	-
112	-	155	-
113	-	156	-
114	B	157	-
115	A	158	C
116	B	159	-
117	-	160	-
118	A	161	-
119	A	162	-
120	C	163	-
121	-	164	-
122	A	165	B
123	-	166	-
124	-	167	-
125	C	168	-
126	C	169	-
127	A	170	-
128	B	171	B
129	C	172	-

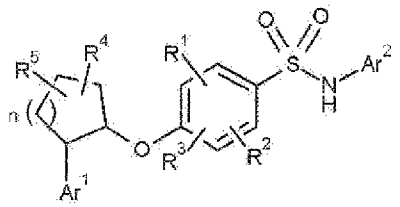
産業上の利用可能性

[0675] 本発明の化合物またはその薬理学的に許容される塩は、痛みまたはナトリウムチャネルが介在する疾病、中枢神経系障害等の障害を治療及び／又は予防するための医薬組成物の有効成分として使用することができ有用である。

請求の範囲

［請求項1］ 式（Ｉ）で表される化合物またはその薬理上許容される塩：

［化1］



(I)

［式中、

Ａｒ[1]及びＡｒ[2]は、各々独立に、ヘテロアリール基またはアリール基を示し、

Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＲ[3]は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、またはシアノ基を示し、

Ｒ[4]及びＲ[5]は、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、水酸基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、またはＣ１－Ｃ６アルコキシ基を示し、

ｎは、１から３の整数を示すが、

ここで、ヘテロアリール基及びアリール基は、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、水酸基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、カルボキシ基、シアノ基、アミノ基、Ｃ１－Ｃ３アルキルアミノ基及びジＣ１－Ｃ３アルキルアミノ基から独立に選択される基１または２を有していてもよく、２の場合は同一でも異なっていてもよい。］

に関するものである。さらに本願発明は、以下の各々にも関するもの

である。

[請求項2] 式（Ｉ）において、

Ａｒ[1]及びＡｒ[2]が、各々独立に、ヘテロアリール基であり、

Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＲ[3]が、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、またはＣ３－Ｃ７シクロアルキル基であり、

Ｒ[4]及びＲ[5]が、各々独立に、水素原子、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、またはハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基であり、

ヘテロアリール基の置換基が、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、水酸基、ヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、アミノ基、Ｃ１－Ｃ３アルキルアミノ基及びジＣ１－Ｃ３アルキルアミノ基からなる群の基から選択される１または２の基である請求項１に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項3] ヘテロアリール基が、５員環または６員環の含窒素芳香族複素環基である請求項１または２に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項4] Ａｒ[1]が、置換基を有していてもよいピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、またはイミダゾリル基である請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項5] Ａｒ[1]が、塩素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、アミノ基、メチルアミノ基及びジメチルアミノ基からなる群の基から選択される１または２の基を置換基として有していてもよいピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラゾリル基、またはイミダゾリル基である請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項6] Ａｒ[2]が、置換基を有していてもよいチアジアゾリル基、チアゾリル

基、ピリミジニル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、またはイソチアゾリル基である請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項7] Ａｒ^{2}が、塩素原子、フッ素原子、またはメチル基を置換基として有していてもよいチアジアゾリル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基、またはイソチアゾリル基である請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項8] Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立に、水素原子、塩素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、またはシアノ基である請求項１から７のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項9] Ｒ^{4}及びＲ^{5}が、各々独立に、水素原子、フルオロ基、またはメチル基である請求項１から８のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項10] 式（Ｉ）で表される化合物が、

２，５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド；

３－クロロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，５－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－２，３－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，３－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－５，５－ジフルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２，５－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘプチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－３－メチル－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－５－クロロ－２－フルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（３－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－３－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２，６－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－５，５－ジフルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２，５－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－２，３－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－５，５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－４，４－ジフルオロ－２－（１－メチル－

１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－５,５－ジフルオロ－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－５－メチル－４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－５,５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－５－メチル－４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－５,５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；または

２，６－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４

ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

である請求項１に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

［請求項11］ 式（Ｉ）で表される化合物が、

２ーフルオロー４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－２－（１ーメチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

２, ５ージフルオロー４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－２－（１Ｈーピラゾールー４ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－２－（１ーエチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロペンチル］オキシ｝－２, ３ージフルオローＮ－（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－５, ５ージフルオロー２－（１ーメチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝－２, ５ージフルオローＮ－（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

５ークロロー２ーフルオロー４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－２－（１ーメチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

２，６ージフルオロー４－｛［（１Ｓ*, ２Ｒ*）－２－（１Ｈーピラゾールー４ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ, ２Ｒ）－５, ５ージフルオロー２－（１ーメチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロヘキシル］オキシ｝－２, ５ージフルオローＮ－（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ, ２Ｒ）－２－（１ーエチルー１Ｈーピラゾールー５ーイル）シクロペンチル］オキシ｝－２, ３ージフルオローＮ－（ピリミジンー４ーイル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－５，５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－５－メチル－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－５，５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

２－フルオロ－５－メチル－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；または

２，６－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ，２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

である請求項１に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

［請求項12］ 式（Ｉ）で表される化合物が、

２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*，２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミ

ジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－２,３－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
２，６－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－２－（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－２,３－ジフルオロ－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－クロロ－２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
２－フルオロ－４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）シクロペンチル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－｛［（１Ｓ*,２Ｒ*）－５,５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；
４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－５,５－ジフルオロ－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－２－フルオロ－５－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；または
２，６－ジフルオロ－４－｛［（１Ｓ,２Ｒ）－２－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）シクロヘキシル］オキシ｝－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ベンゼンスルホンアミド；

である請求項１に記載の化合物またはその薬理上許容される塩。

[請求項13] 請求項１から１２のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩と、薬学的に許容し得る担体とを含有する医薬組成物。

[請求項14] 痛みを治療及び／又は予防するための請求項１３に記載の医薬組成物。

[請求項15] 急性痛；慢性痛；軟組織または末梢損傷から生ずる痛み；帯状疱疹後神経痛；中枢神経性疼痛；神経障害性疼痛；片頭痛；変形性関節症または関節リウマチに関連する痛み；挫傷；捻挫または外傷に関連する痛み；脊椎痛；脊髄または脳幹損傷による痛み；腰部痛；坐骨神経痛；歯痛；筋・筋膜性疼痛症候群；会陰切開痛；痛風痛；心臓痛；筋肉痛；眼痛；炎症性疼痛；口顔痛；腹痛；月経困難症；陣痛または子宮内膜症に関連する痛み；体因性痛；神経または根性損傷に関連する痛み；切断；疼痛性チック；神経腫または血管炎に関連する痛み；糖尿病性神経障害から生ずる痛みまたは糖尿病性末梢神経障害性疼痛；化学療法誘導神経障害から生ずる痛み；非定型顔面痛；神経障害性腰部痛；三叉神経痛；後頭神経痛；髄節または肋間神経痛；HIV関連神経痛；AIDS関連神経痛；痛覚過敏；熱傷痛；特発性痛；化学療法による痛み；後頭神経痛；心因性疼痛；胆石に関連する痛み；癌に関連する神経因性または非神経因性疼痛；幻肢痛；機能性腹痛；頭痛；急性または慢性緊張性頭痛；洞頭痛；群発頭痛；側頭下顎骨痛；上顎洞痛；強直性脊椎関節炎から生ずる痛み；術後痛；瘢痕痛；慢性非神経因性疼痛；線維筋痛症；筋萎縮性側索硬化症；てんかん（特に、部分てんかん、成人てんかん部分発作、てんかん患者における部分発作）；及び、全般性不安障害及び下肢静止不能症候群；からなる群から選択される疾患または症状を治療及び／又は予防するための請求項１３に記載の医薬組成物。

[請求項16] 糖尿病性神経障害から生ずる痛みを治療及び／又は予防するための請求項１３に記載の医薬組成物。

[請求項17] ナトリウムチャネルが介在する疾病の治療及び／又は予防のための請求項１３に記載の医薬組成物。

[請求項18] 医薬組成物を製造するための、請求項１から１２のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩の使用。

[請求項19] 痛みを治療及び／又は予防するための医薬組成物である請求項１８に記載の使用。

[請求項20] 糖尿病性神経障害から生ずる痛みを治療及び／又は予防するための医薬組成物である請求項１８に記載の使用。

[請求項21] ナトリウムチャネルが介在する疾病の治療及び／又は予防するための医薬組成物である請求項１８に記載の使用。

[請求項22] 請求項１から１２のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩の有効量を含有する痛みを治療及び／又は予防するための哺乳動物投与用の製剤。

[請求項23] 痛みが糖尿病性神経障害から生ずる痛みである請求項２２に記載の製剤。

[請求項24] 哺乳動物がヒトである請求項２３に記載の製剤。

[請求項25] 請求項１から１２のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩の有効量を含有するナトリウムチャネル阻害剤。

[請求項26] 哺乳動物投与用である請求項２５に記載のナトリウムチャネル阻害剤。

[請求項27] 哺乳動物がヒトである請求項２６に記載のナトリウムチャネル阻害剤。

[請求項28] 請求項１から１２のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする痛みの治療及び／又は予防する方法。

[請求項29] 請求項１から１２のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする下記の群から選択される疾患または症状の治療及び／又は予防する方法；

急性痛；慢性痛；軟組織または末梢損傷から生ずる痛み；帯状疱疹後神経痛；中枢神経性疼痛；神経障害性疼痛；片頭痛；変形性関節症または関節リウマチに関連する痛み；挫傷；捻挫または外傷に関連する痛み；脊椎痛；脊髄または脳幹損傷による痛み；腰部痛；坐骨神経痛；歯痛；筋・筋膜性疼痛症候群；会陰切開痛；痛風痛；心臓痛；筋肉痛；眼痛；炎症性疼痛；口顔痛；腹痛；月経困難症；陣痛または子宮内膜症に関連する痛み；体因性痛；神経または根性損傷に関連する痛み；切断；疼痛性チック；神経腫または血管炎に関連する痛み；糖尿病性神経障害から生ずる痛みまたは糖尿病性末梢神経障害性疼痛；化学療法誘導神経障害から生ずる痛み；非定型顔面痛；神経障害性腰部痛；三叉神経痛；後頭神経痛；髄節または肋間神経痛；HIV関連神経痛；AIDS関連神経痛；痛覚過敏；熱傷痛；特発性痛；化学療法による痛み；後頭神経痛；心因性疼痛；胆石に関連する痛み；癌に関連する神経因性または非神経因性疼痛；幻肢痛；機能性腹痛；頭痛；急性または慢性緊張性頭痛；洞頭痛；群発頭痛；側頭下顎骨痛；上顎洞痛；強直性脊椎関節炎から生ずる痛み；術後痛；瘢痕痛；慢性非神経因性疼痛；線維筋痛症；筋萎縮性側索硬化症；てんかん（特に、部分てんかん、成人てんかん部分発作、てんかん患者における部分発作）；及び、全般性不安障害及び下肢静止不能症候群；

［請求項30］ 請求項１から１２のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とする糖尿病性神経障害から生ずる痛みを治療及び／又は予防する方法。

［請求項31］ 請求項１から１２のいずれかに記載の化合物またはその薬理上許容される塩を投与することを特徴とするナトリウムチャネルが介在する疾病を治療及び／又は予防する方法。