

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6267112号  
(P6267112)

(45) 発行日 平成30年1月24日 (2018. 1. 24)

(24) 登録日 平成30年1月5日 (2018. 1. 5)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/496 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 7/00 (2006. 01)

A 6 1 P 7/06 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4995 (2006. 01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 P 43/00 1 O 7

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 7/06

請求項の数 25 (全 177 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-509459 (P2014-509459)  
 (86) (22) 出願日 平成24年5月3日 (2012. 5. 3)  
 (65) 公表番号 特表2014-513134 (P2014-513134A)  
 (43) 公表日 平成26年5月29日 (2014. 5. 29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/036413  
 (87) 国際公開番号 W02012/151452  
 (87) 国際公開日 平成24年11月8日 (2012. 11. 8)  
 審査請求日 平成27年5月1日 (2015. 5. 1)  
 (31) 優先権主張番号 61/482, 166  
 (32) 優先日 平成23年5月3日 (2011. 5. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511223394  
 アジオス ファーマシューティカルズ,  
 インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2  
 1 3 9, ケンブリッジ, シドニー ス  
 トリート 8 8  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (74) 代理人 100181674  
 弁理士 飯田 貴敏  
 (74) 代理人 100181641  
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

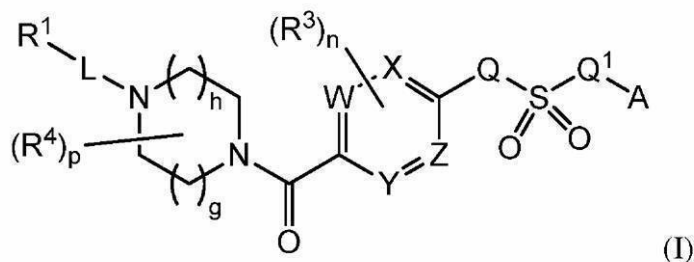
(54) 【発明の名称】 ビルビン酸キナーゼアクチベーターの使用法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む、必要とされる赤血球 (RBC) の寿命を増大させるための組成物

【化 1】



(式中、

W、X、Y、およびZは、それぞれ独立して、CHまたはNから選択され、

QおよびQ<sup>1</sup>は、独立して、結合またはNR<sup>b</sup>から選択され、

Aは、任意選択で置換されていてもよい二環式アリールまたは任意選択で置換されていてもよい二環式ヘテロアリールであり、

Lは、結合、-C(O)-、-(CR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>)<sub>m</sub>-、-OC(O)-、-(CR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>

$\text{)}_m - \text{OC}(\text{O}) -$ 、 $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_m - \text{C}(\text{O}) -$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S}) -$ 、または  $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O}) -$  であり（ここで、 $\text{R}^1$  への結合点は左側にある）、

$\text{R}^1$  は、アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、そのそれぞれは、0 ~ 5 個存在する  $\text{R}^d$  で置換され、

各  $\text{R}^3$  は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、および  $-\text{OR}^a$  から選択され、または 2 個の隣接する  $\text{R}^3$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、

各  $\text{R}^4$  は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、およびフェニルから選択され、または 2 個の  $\text{R}^4$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、架橋炭素環、縮合炭素環、もしくはスピロ縮合炭素環、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

各  $\text{R}^a$  は、独立して、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、およびハロアルキルから選択され、

各  $\text{R}^b$  は、独立して、水素およびアルキルから選択され、

各  $\text{R}^c$  は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択され、または 2 個の  $\text{R}^c$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよい炭素環を形成し、

各  $\text{R}^d$  は、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルキニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、および  $-\text{OR}^a$  から選択され、または 2 個の  $\text{R}^d$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、

$n$  は、0、1、または 2 であり、

$m$  は、1、2、または 3 であり、

$h$  は、0、1、2 であり、

$g$  は、0、1、または 2 であり、

$g + h$  の和は、2 以上であり、かつ

$p$  は、1、または 2 である）。

#### 【請求項 2】

前記組成物が、全血に体外で直接添加されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

#### 【請求項 3】

前記組成物が、必要とされる被験体に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

#### 【請求項 4】

式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含み、式 I が、請求項 1 に定義されたとおりである、必要とされる血液中の 2, 3 - ジホスホグリセリン酸レベルを調整するための組成物。

#### 【請求項 5】

式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含み、式 I が、請求項 1 に定義されたとおりである、溶血性貧血を治療するための組成物。

#### 【請求項 6】

前記溶血性貧血が遺伝性非球状赤血球性溶血性貧血である、請求項 5 に記載の組成物。

#### 【請求項 7】

式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含み、式 I が、請求項 1 に定義されたとおりである、鎌状赤血球貧血を治療するための組成物。

#### 【請求項 8】

10

20

30

40

50

式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含み、式 I が、請求項 1 に定義されたとおりである、ピルビン酸キナーゼ欠損症 (PKD) を治療するための組成物。

【請求項 9】

式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含み、式 I が、請求項 1 に定義されたとおりである、サラセミア；遺伝性球状赤血球症；遺伝性楕円赤血球症；無リポタンパク血症；パッセン・コーンツヴァイク症候群；発作性夜間血色素尿症；後天性溶血性貧血；または慢性疾患の貧血を治療するための組成物。

10

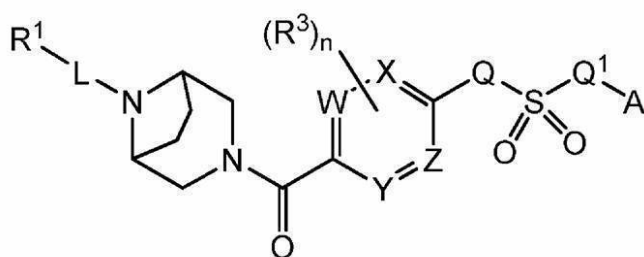
【請求項 10】

p が 1 である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

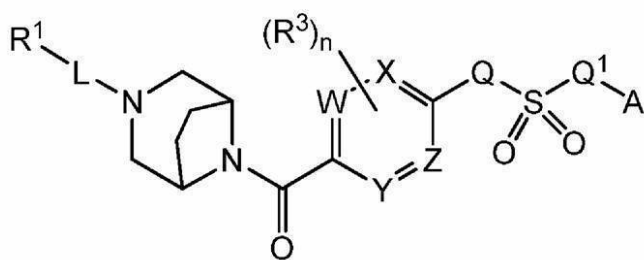
p が 2 であり、かつ前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩が、式 Ia：

【化 2】



20

(Ia) または 式 Ib:



30

(Ib)

(式中、 $R^1$ 、 $L$ 、 $R^3$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $Q$ 、 $Q^1$ 、 $A$ 、および  $n$  は、請求項 1 に定義されたとおりである)

を有する、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

p が 1 または 2 であり、かつ

各  $R^4$  が、独立して、アルキル、フェニル、(S) - アルキル、(R) - アルキル、(S) - フェニル、および (R) - フェニルから選択される、  
請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 13】

g が 1 であり、

h が 1 であり、かつ

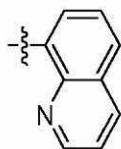
各  $R^4$  が、独立して、メチル、(S) - メチル、(R) - メチル、エチル、(S) - エチル、(R) - エチル、イソプロピル、(S) - イソプロピル、(R) - イソプロピル、フェニル、(S) - フェニル、および (R) フェニルから選択される、  
請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

A が、

50

## 【化 3】



である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 1 5】

W、X、Y、Z、およびそれらが結合されている炭素が、フェニル環を形成する、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。 10

## 【請求項 1 6】

n が 1 であり、かつ

R<sup>3</sup> が、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、CF<sub>3</sub>、メトキシ、および OCF<sub>3</sub> から選択される、

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 1 7】

Q が NH であり、かつ

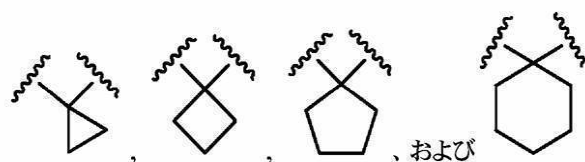
Q<sup>1</sup> が結合である、

請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。 20

## 【請求項 1 8】

L が、結合、-C(O)-、-OC(O)-、-CH<sub>2</sub>-OC(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OC(O)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-、-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH(CF<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CHD-、-CD<sub>2</sub>-、

## 【化 4】



30

から選択される、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の組成物。

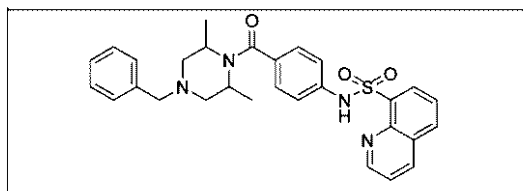
## 【請求項 1 9】

R<sup>1</sup> が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、1H - イミダゾール - 4 - イル、1H - イミダゾール - 2 - イル、1H - ピラゾール - 3 - イル、1H - ピラゾール - 4 - イル、1H - ピラゾール - 5 - イル、ピラジン - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル、およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルから選択される、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の組成物。 40

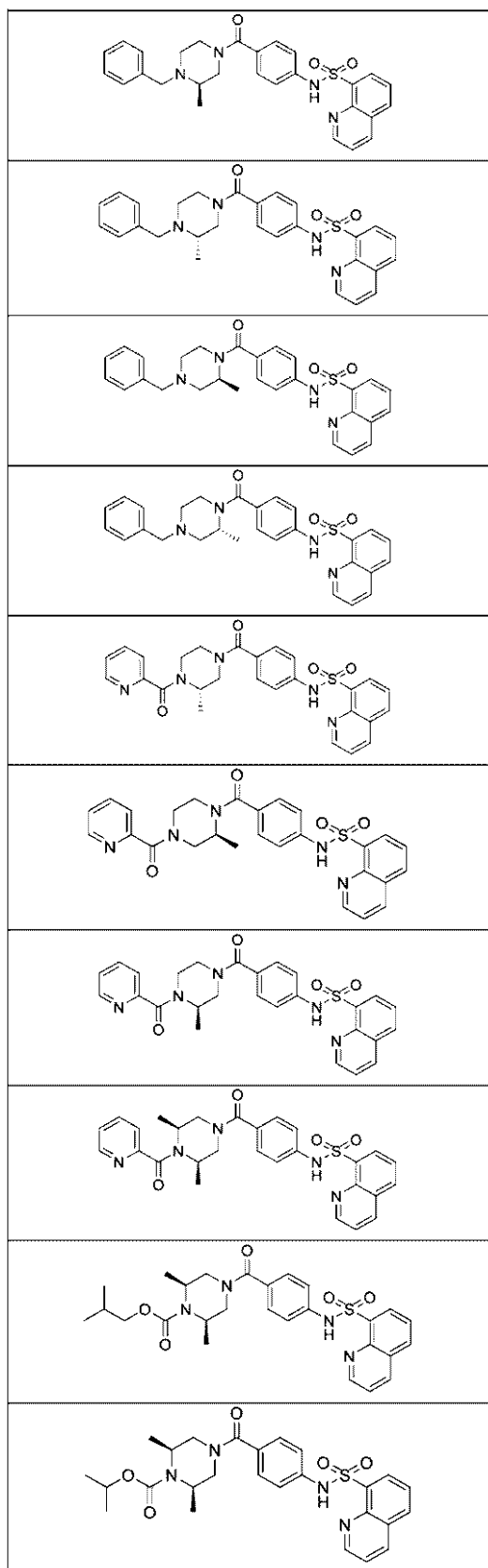
## 【請求項 2 0】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩が、

【化 5】



## 【化 6】



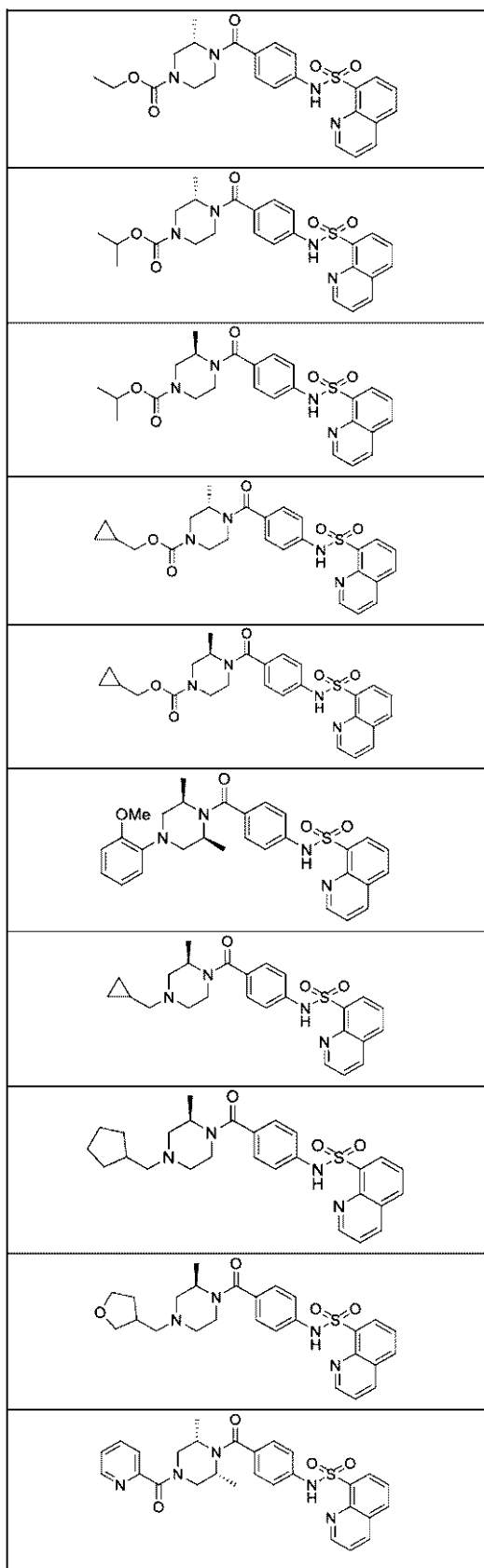
10

20

30

40

## 【化 7】



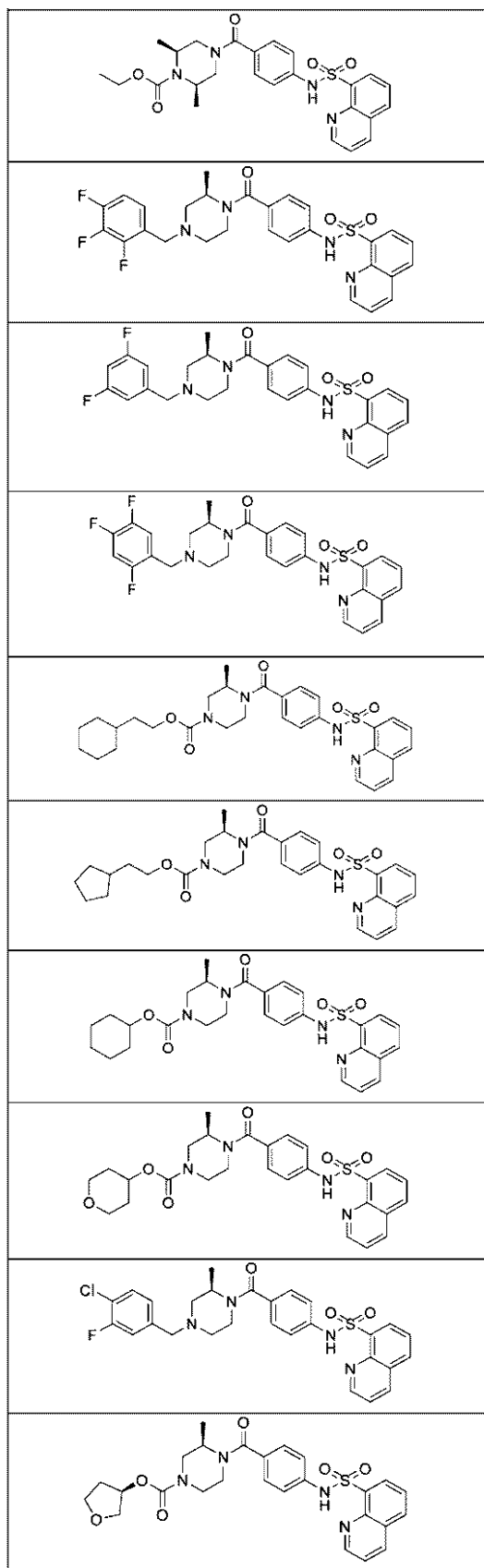
10

20

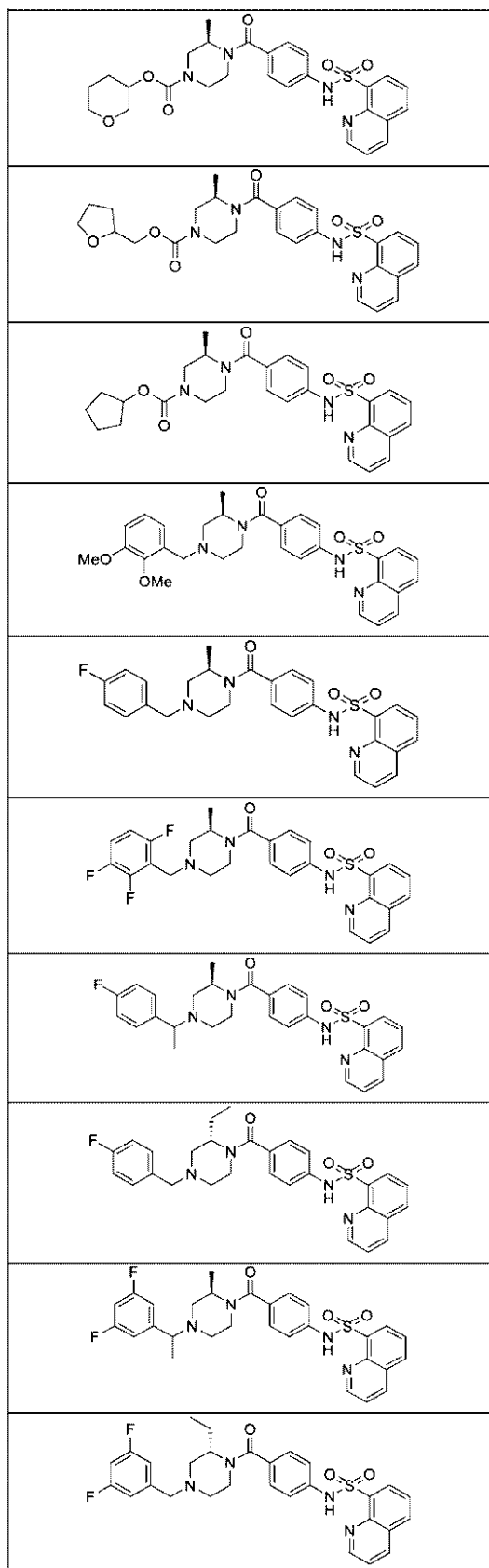
30

40

## 【化 8】



## 【化 9】



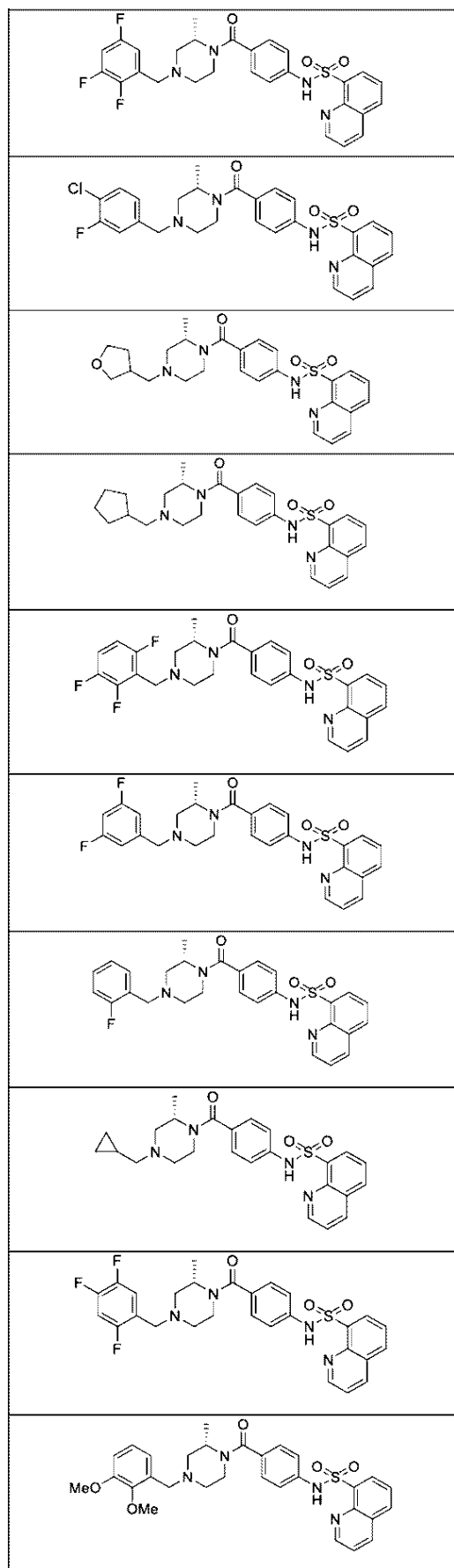
10

20

30

40

## 【化 10】



10

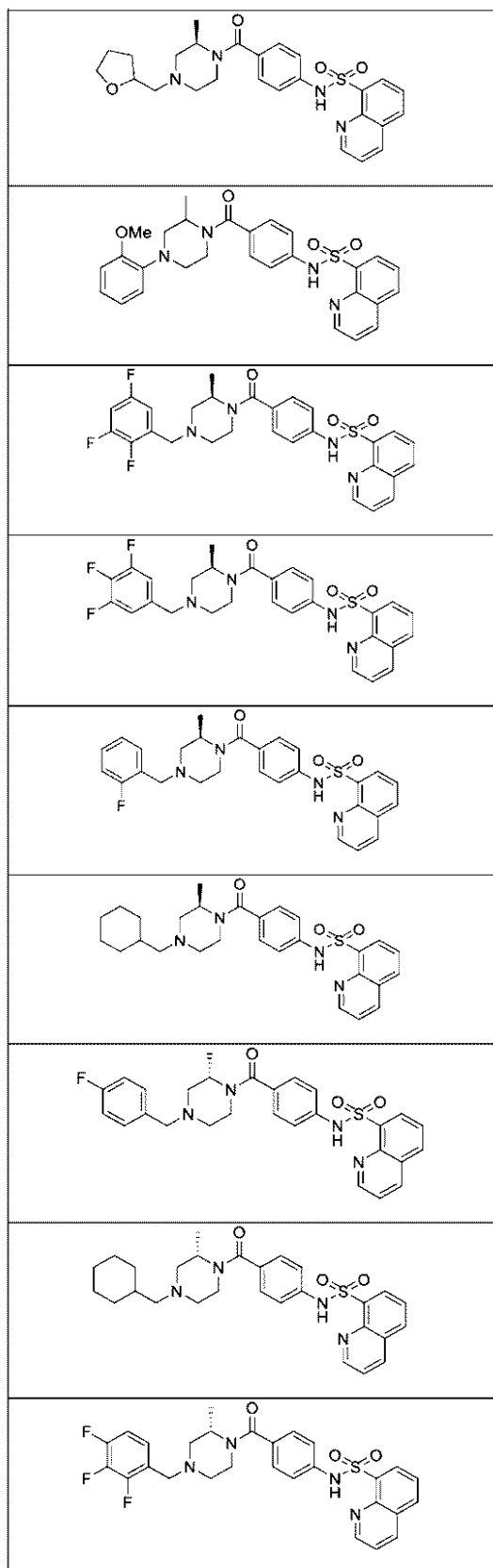
20

30

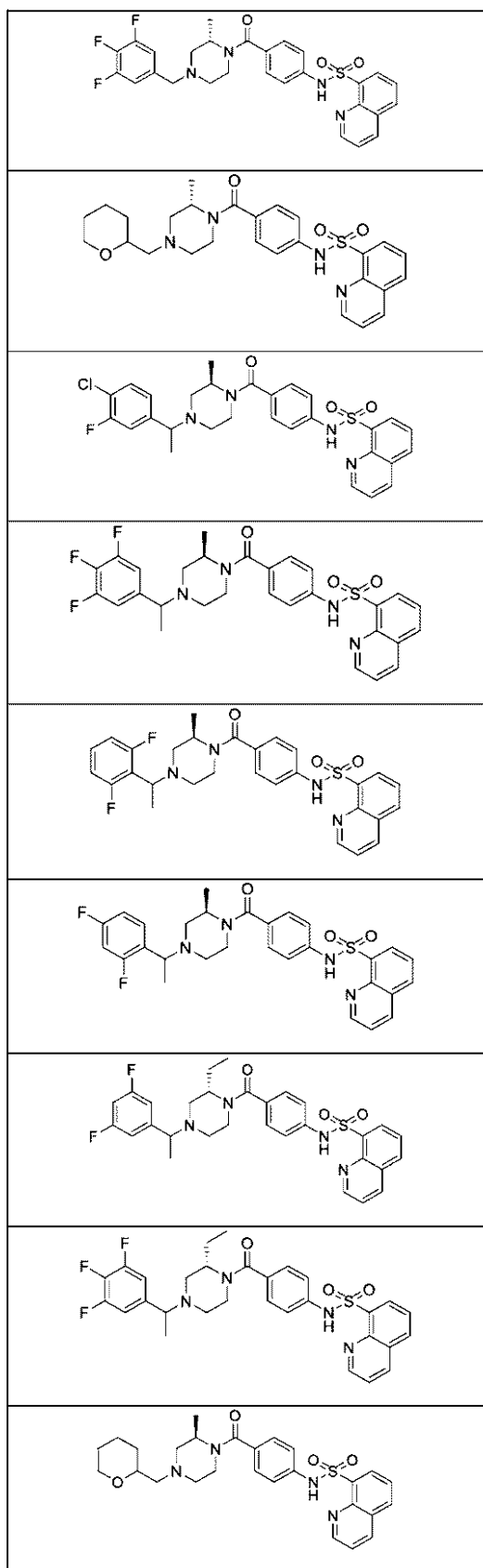
40

50

## 【化 1 1】



## 【化 1 2】



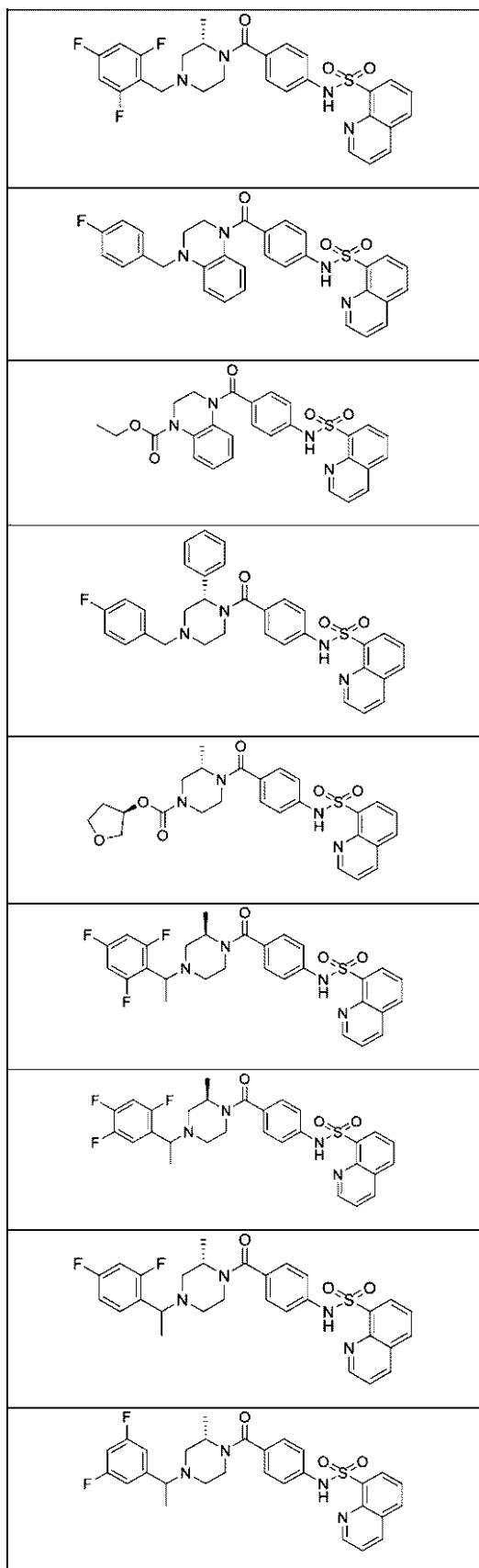
10

20

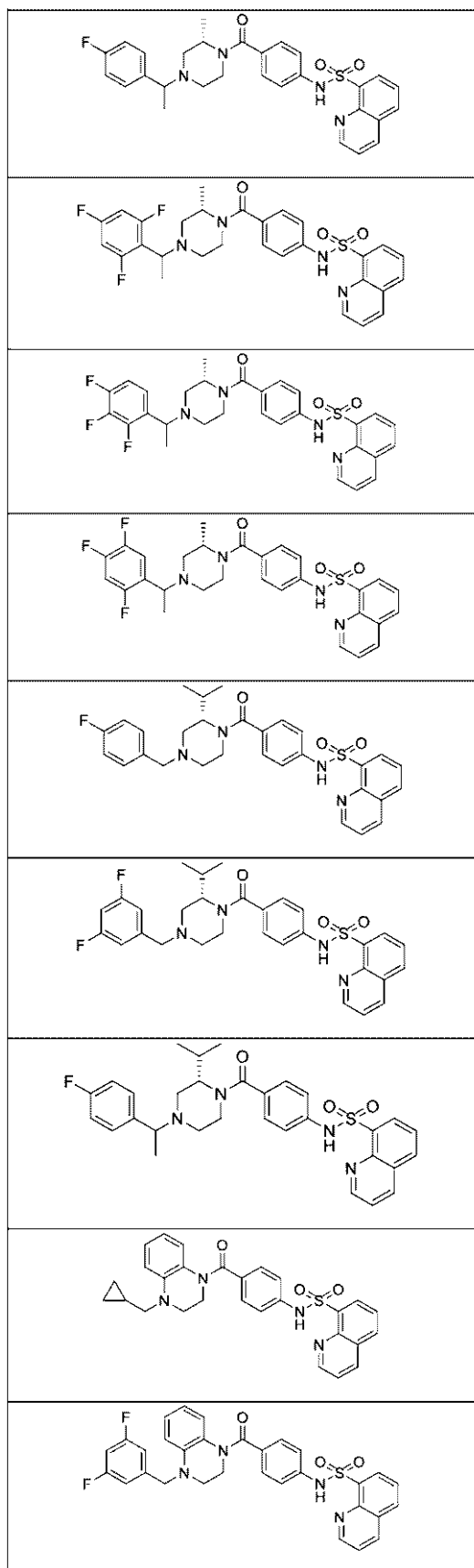
30

40

## 【化 1 3】



## 【化 1 4】



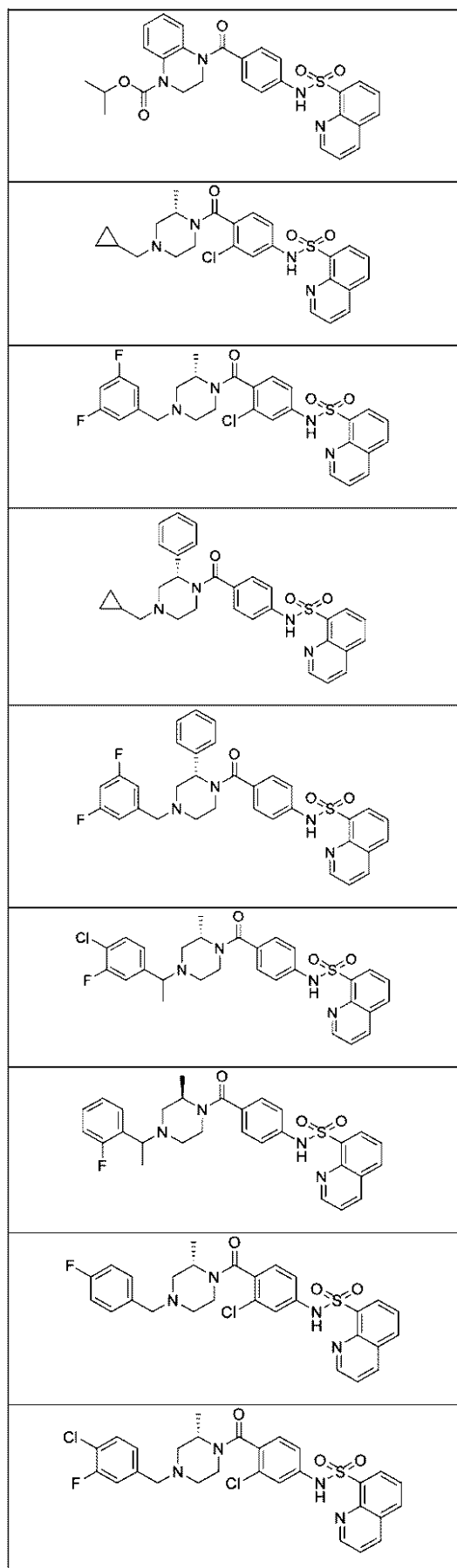
10

20

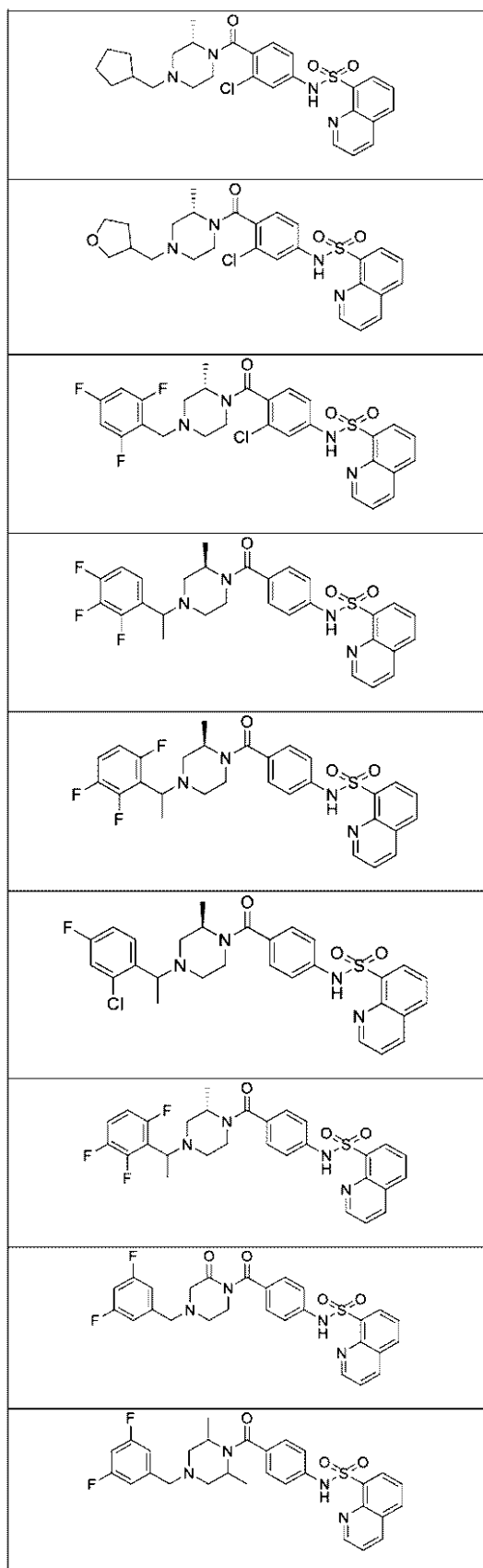
30

40

## 【化 15】



## 【化 16】



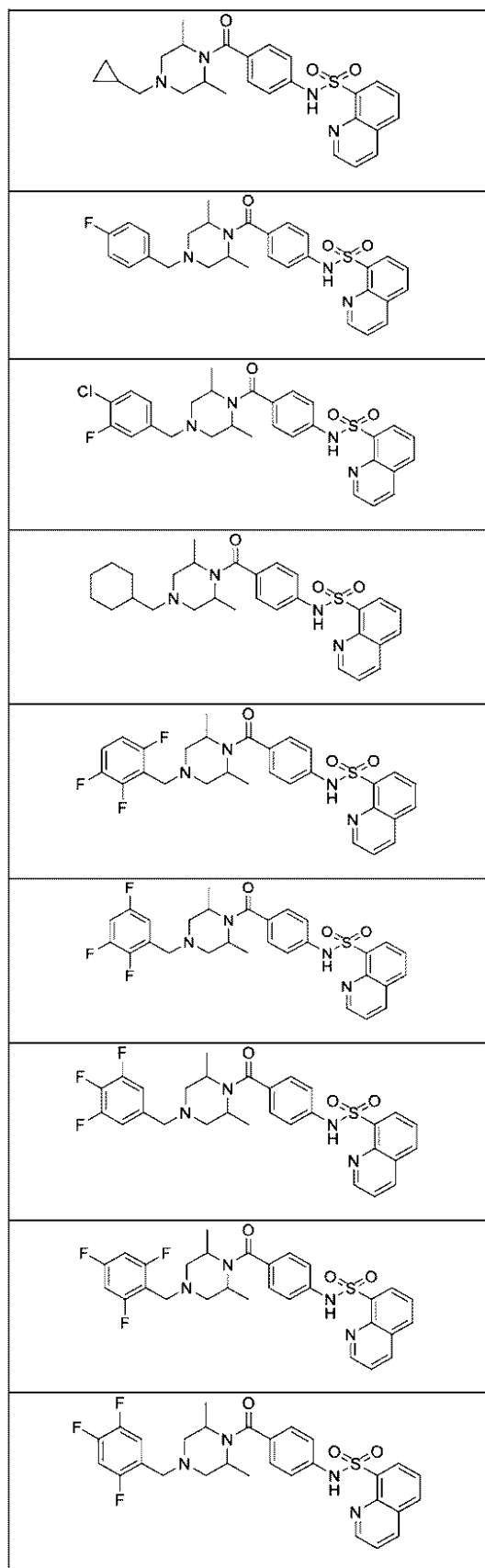
10

20

30

40

## 【化 17】



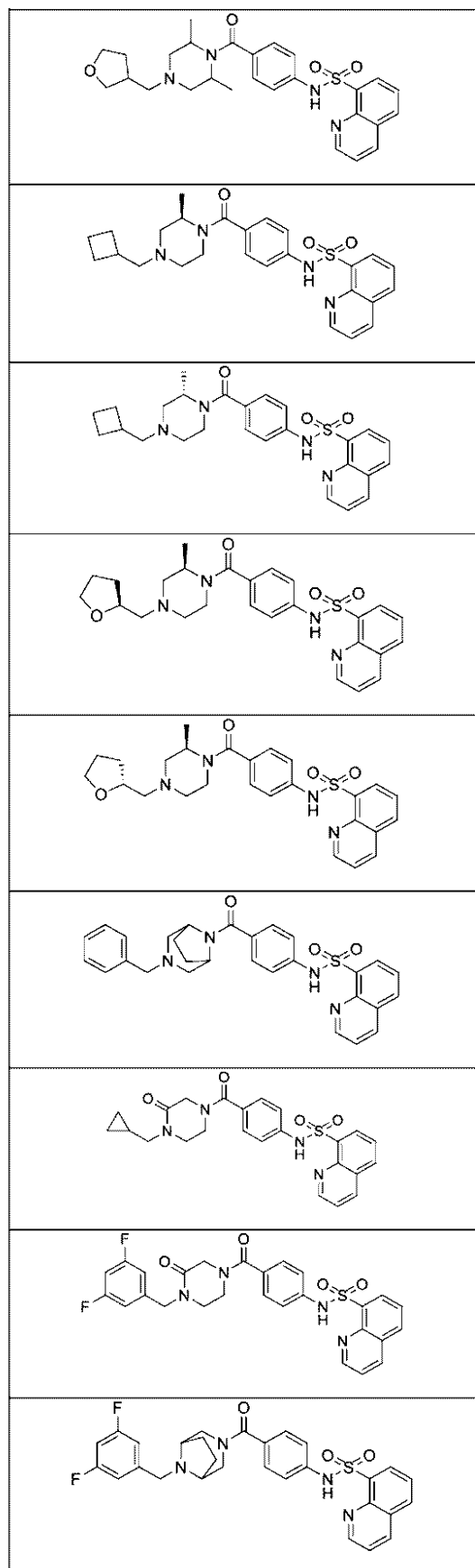
10

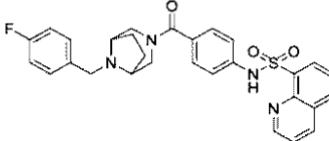
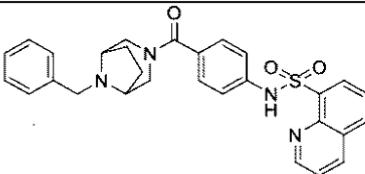
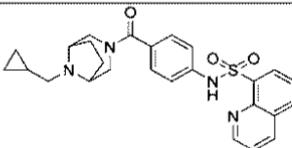
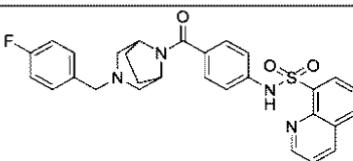
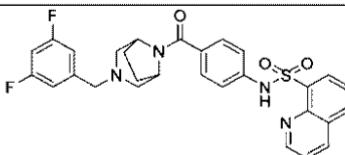
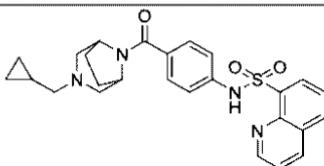
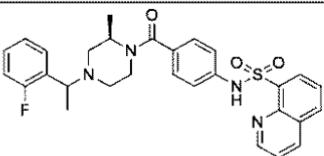
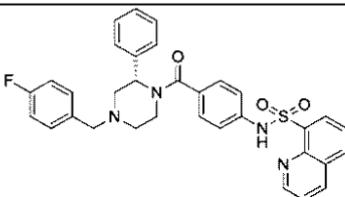
20

30

40

## 【化 18】



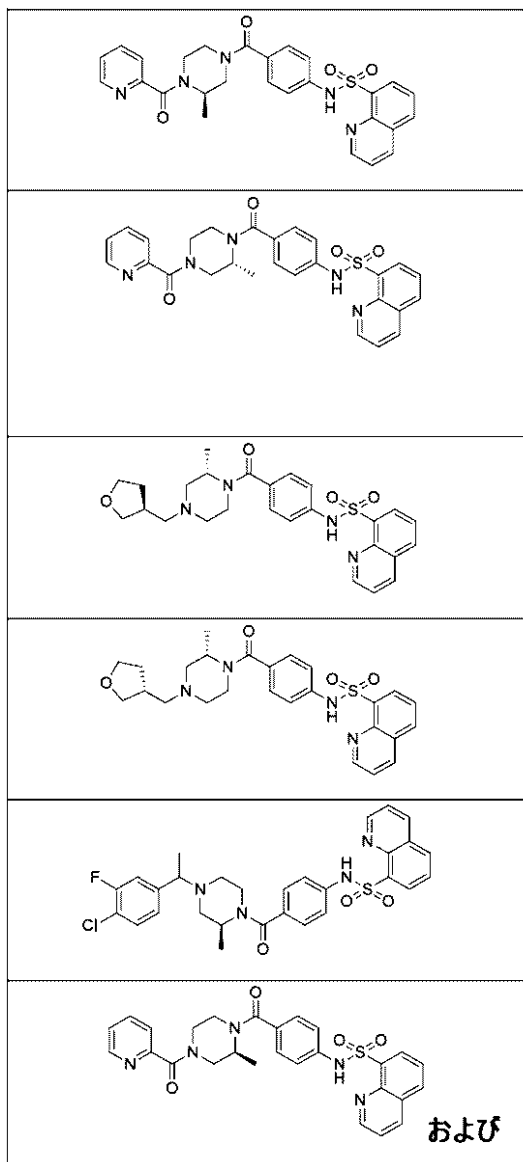









20

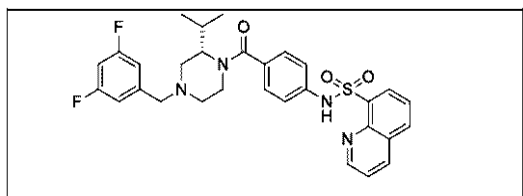
30

40

## 【化 2 0】



## 【化 2 1】

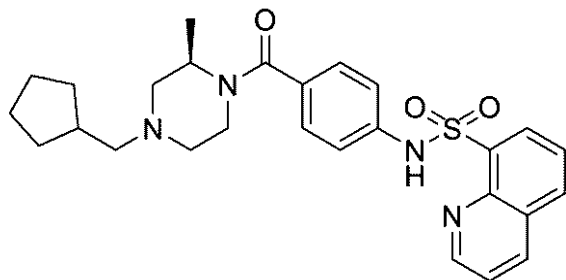


から選択される、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 2 1】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩が、

【化 2 2】



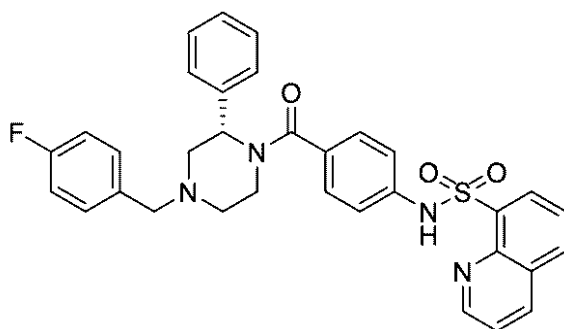
10

である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩が、

【化 2 3】



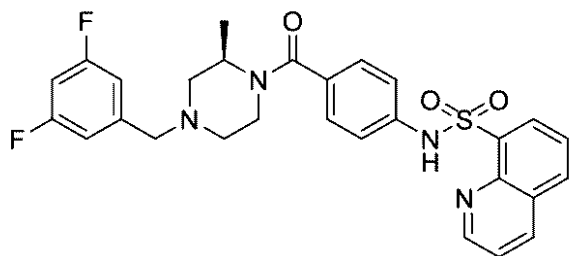
20

である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩が、

【化 2 4】



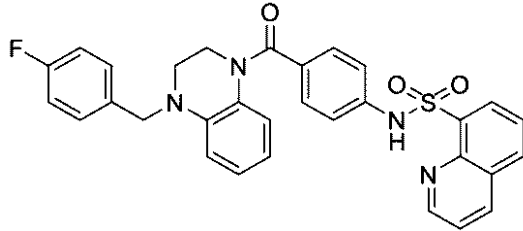
40

である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩が、

## 【化 2 5】



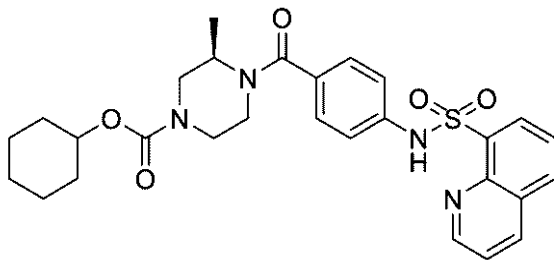
10

である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 2 5】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な塩が、

## 【化 2 6】



20

である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 優先権の主張

本出願は、2011年5月3日出願の米国特許出願第61/482,166号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に基づく優先権を主張する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

ピルビン酸キナーゼ欠損症（PKD）は、PKLR遺伝子の常染色体劣性突然変異に起因するヒト赤血球の最も一般的な酵素欠損症の1つである（非特許文献1）。それはまた、中心解糖経路で最も頻繁に見られる酵素突然変異であり、ヘキソースーリン酸シャントのグルコース-6リン酸デヒドロゲナーゼ（G6PD）欠損症に次いで2番目に多い（非特許文献2）。

## 【0003】

ヒト赤血球は、成熟時に無核化するという点で独特である。未成熟赤血球は、核を有するが、循環網状赤血球になる前の初期の赤血球新生時に、酸素運搬ヘモグロビンに場所を空けるために、核さらにはミトコンドリア、小胞体、ゴルジ装置などの他のオルガネラを押し出す。ミトコンドリアの欠如の結果として、成熟赤血球は、他の正常分化細胞がアデノシン三リン酸（ATP）を合成する際に経済的に合成するために、輸送するいずれの酸素をも利用しない。その代わりに、赤血球は、血管内を進む際に細胞膜の完全性および柔軟性を維持するために、完全に嫌気性解糖に依存して、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD<sup>+</sup>）のサイクリングおよびATP（ATPアーゼ依存性K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>およびCa<sup>2+</sup>ポンプを駆動するために主に使用される必須エネルギー源）の生成を行う。PKD障害では、2つの主要な異なる代謝異常は、ATPの枯渇、および上位解糖中間体の蓄積と合致する2,3-ジホスホグリセリン酸の付随的増加である。さらに、ATPおよびピルビン酸のレベルの減少の結果の1つは、乳酸のレベルの減少であり、これにより、

40

50

解糖でさらに使用するための乳酸デヒドロゲナーゼによる  $\text{NAD}^+$  の再生ができなくなる。ATP が欠如すると、赤血球膜を通るカチオングラジエントが攪乱されて、カリウムおよび水の損失を生じ、これにより、細胞の脱水、収縮、および円鋸歯形成が起こり、そして赤血球 (RBC) の早期破壊および寿命の短縮をもたらされる。そのような欠損 RBC は、脾臓内で破壊され、脾臓内の過剰の溶血速度は、溶血性貧血の病変をもたらす。PKD が、新たに成熟した RBC を脾臓内に隔離して、循環 RBC の全半減期を効果的に短縮する厳密な機序は、まだ明らかではないが、最近の研究から、代謝調節不全は、細胞生存だけでなく成熟過程にも影響して、無効赤血球新生をもたらすことが示唆される (非特許文献 3)。

#### 【0004】

ピルビン酸キナーゼは、ホスホエノールピルビン酸 (PEP) から ADP へのホスホリル基の移動を触媒して、1 分子のピルビン酸および 1 分子の ATP を生成する。この酵素は、 $\text{Mg}^{2+}$  および  $\text{K}^+$  のカチオンが触媒作用を駆動することを絶対条件とする。解糖は、生理学的条件下で本質的に不可逆反応であるので、PK は、解糖の最後の重要な工程として機能する。グルコースからピルビン酸への代謝から 2 つの ATP 分子の 1 つを合成する役割に加えて、ピルビン酸キナーゼはまた、重要な細胞代謝調整因子である。それは、下位解糖で炭素フラックスを制御することにより、主要代謝物中間体を提供し、とくにペントースリン酸経路などの生合成プロセスに供給して健常細胞代謝を維持する。これらの決定的な機能が理由で、ピルビン酸キナーゼは、遺伝子発現および酵素アロスター (allosteric) の両方のレベルで厳重に制御される。哺乳動物において、完全活性化ピルビン酸キナーゼは、四量体酵素として存在する。異なる 4 つのアイソザイム (M1、M2、L、および R) が 2 つの個別の遺伝子から発現される。赤血球特異的アイソザイム PKR は、染色体 1q21 上に位置する PKLR 遺伝子 (「L 遺伝子」) から発現される。上述の遺伝子はまた、肝臓で主に発現される PKL アイソザイムをコードする。PKLR は、12 個のエキソンで構成され、エキソン 1 は赤血球特異的であり、エキソン 2 は肝臓特異的である。2 つの他の哺乳動物アイソザイム PKM1 および PKM2 は、hnRNP タンパク質により制御される選択的スプライシングイベントにより PKM 遺伝子 (「M 遺伝子」) から産生される。PKM2 アイソザイムは、胎児組織中および癌細胞などの成人増殖細胞中で発現される。PKR および PKM2 は両方とも、實際上、前赤芽球で発現される。しかしながら、赤血球が分化および成熟すると、PKM2 は、発現が徐々に低減され、成熟赤血球では PKR と漸次置き換えられる。

#### 【0005】

臨床的には、遺伝性 PKR 欠損障害は、非球状赤血球性溶血性貧血として現れる。この疾患の臨床重症度は、完全代償性溶血で観測可能な症状がないものから、初期発生時または生理的ストレス時もしくは重篤感染時に長期輸液および/または脾臓摘出を必要とする致死の可能性のある重症貧血までに及ぶ。無症状であるほとんどの罹患者は、逆説的であるが酸素移動能の亢進に起因して、なんの治療も必要としない。しかしながら、最も重篤な症例のいくつかでは、100 万人中 51 人の推定有病率で人口的にはきわめて稀であるが (非特許文献 4)、これらの患者に利用可能な疾患修飾性治療は、緩和ケア以外にない (非特許文献 5)。これらの遺伝性非球状赤血球性溶血性貧血 (HNSHA) 患者は、明確に医療の必要性が満たされない状態を呈する。

#### 【0006】

PKR の異質遺伝子突然変異は、その触媒活性の調節不全をもたらす。PKR の初期クローニングおよび HNSHA 患者に関連する単一点突然変異  $\text{Thr}^{384} > \text{Met}$  に関する報告 (非特許文献 6) 以来、現在では、全世界で報告されたこの疾患に関連するさまざまな突然変異が 200 近く報告されている (非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 7、非特許文献 8)。これらの突然変異は、欠失異常および転写異常または翻訳異常を含む広範な遺伝性病変を呈するが、圧倒的に多く見られるタイプは、PKR の最適触媒機能に構造的に重要なドメイン内の保存残基にいろいろな点で影響するコード領域のミスセンス突然変異である。突然変異有病率のパターンは、特定の人種的背景に偏って分布するよう

10

20

30

40

50

に思われる。たとえば、北米および欧州の患者で報告された最も頻繁に見られるコドン置換は、 $\text{Arg}^{486} > \text{Trp}$  および  $\text{Arg}^{510} > \text{Gln}$  であるに思われるが、アジアの患者では、突然変異  $\text{Arg}^{479} > \text{His}$ 、 $\text{Arg}^{490} > \text{Trp}$ 、および  $\text{Asp}^{331} > \text{Gly}$  が、より頻繁に見られた（非特許文献2）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Zanella, A., et al., Br J Haematol 2005, 130(1), 11-25

【非特許文献2】Kedar, P., et al., Clin Genet 2009, 75(2), 157-62 10

【非特許文献3】Aizawa, S. et al., Exp Hematol 2005, 33(11), 1292-8

【非特許文献4】Beutler, E. Blood 2000, 95(11), 3585-8

【非特許文献5】Tavazzoli, D. et al., Pediatr Ann 2008, 37(5), 303-10

【非特許文献6】Kanno, H. et al., Proc Natl Acad Sci USA 1991, 88(18), 8218-21

【非特許文献7】Fermo, E. et al., Br J Haematol 2005, 129(6), 839-46 20

【非特許文献8】Pissard, S. et al., Br J Haematol 2006, 133(6), 683-9

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

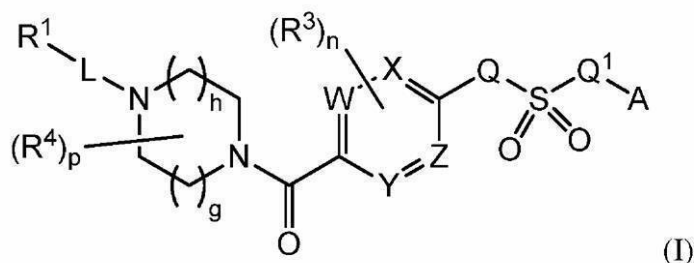
本発明は、例えば、以下を提供する：

（項目1）

血液を有効量の（1）式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、（2）式Iで示される化合物またはその塩と担体とを含む組成物、または（3）式Iで示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む薬学的に許容可能な組成物に接触させることを含む、必要とされる赤血球（RBC）の寿命を増大させる方法 30

式（I）：

【化1】



(I)

またはその薬学的に許容可能な塩

（式中、

W、X、Y、およびZは、それぞれ独立して、CHまたはNから選択され、

QおよびQ<sup>1</sup>は、独立して、結合またはNR<sup>b</sup>から選択され、

Aは、任意選択で置換されていてもよい二環式アリールまたは任意選択で置換されていてもよい二環式ヘテロアリールであり、 50

L は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^cR^c)_m-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(CR^cR^c)_m-OC(O)-$ 、 $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ 、 $-NR^bC(S)-$ 、または $-NR^bC(O)-$ であり（ここで、 $R^1$  への結合点は左側にある）、

$R^1$  は、アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、そのそれぞれは、0 ~ 5 個存在する  $R^d$  で置換され、

各  $R^3$  は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、および  $-OR^a$  から選択され、または 2 個の隣接する  $R^3$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、

各  $R^4$  は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、 $=O$ 、 $-OR^a$ 、およびフェニルから選択され、または 2 個の  $R^4$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、架橋炭素環、縮合炭素環、もしくはスピロ縮合炭素環、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

各  $R^a$  は、独立して、アルキル、アシル、ヒドロキシアアルキル、およびハロアルキルから選択され、

各  $R^b$  は、独立して、水素およびアルキルから選択され、

各  $R^c$  は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択され、または 2 個の  $R^c$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよい炭素環を形成し、

各  $R^d$  は、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルキニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、および  $-OR^a$  から選択され、または 2 個の  $R^d$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、

$n$  は、0、1、または 2 であり、

$m$  は、1、2、または 3 であり、

$h$  は、0、1、2 であり、

$g$  は、0、1、または 2 であり、

$g + h$  の和は、2 以上であり、かつ

$p$  は、0、1、または 2 である）。

（項目 2）

前記化合物が、全血またはバック細胞に体外で直接添加される、項目 1 に記載の方法。

（項目 3）

前記医薬組成物が、必要とされる被験体に投与される、項目 1 に記載の方法。

（項目 4）

血液を有効量の（1）式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、（2）式 I で示される化合物またはその塩と担体とを含む組成物、または（3）式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む薬学的に許容可能な組成物に接触させることを含み、式 I が、項目 1 に定義されたとおりである、必要とされる血液中の 2, 3 - ジホスホグリセリン酸レベルを調整する方法。

（項目 5）

必要とされる被験体に治療上有効量の有効量の（1）式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、または（2）式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む薬学的に許容可能な組成物を投与することを含み、式 I が、項目 1 に定義されたとおりである、遺伝性非球状赤血球性溶血性貧血を治療する方法。

（項目 6）

必要とされる被験体に治療上有効量の有効量の（1）式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、または（2）式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む薬学的に許容可能な組成物を投与することを含み、式 I が、項目 1 に定義されたとおりである、鎌状赤血球貧血を治療する方法。

10

20

30

40

50

## (項目 7)

前記化合物が、

N - [ 3 - [ ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) アミノ ] - 2 - キノキサリニル ] - 4 - [ ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド、

N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - フラニルメチル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド

、  
2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド

、  
N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - エトキシフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 3 - チエニルメチル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド

、  
N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

4 - [ 4 - [ [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) スルホニル ] アミノ ] ベンゾイル ] - 1 - ピペラジニルカルボン酸エチルエステル、

N - [ 4 - [ ( 4 - アセチル - 1 - ピペラジニル ) カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

N - [ 4 - [ [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ ( 4 - フェニル - 1 - ピペラジニル ) カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - ピリジニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド

のいずれでもない、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 8)

p が 1 または 2 である、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

## (項目 9)

p が 2 であり、かつ前記化合物が、式 I a :

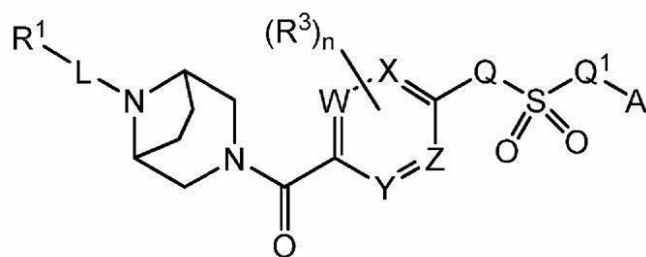
10

20

30

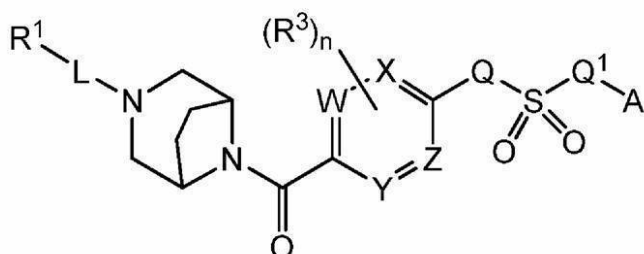
40

## 【化 2】



(Ia) または 式 Ib:

10



(Ib)

20

(式中、R<sup>1</sup>、L、R<sup>3</sup>、W、X、Y、Z、Q、Q<sup>1</sup>、A、およびnは、項目1に定義されたとおりである)

を有する、項目8に記載の方法。

(項目10)

pが1または2であり、かつ

各R<sup>4</sup>が、独立して、アルキル、フェニル、(S)-アルキル、(R)-アルキル、(S)-フェニル、および(R)-フェニルから選択される、

項目8に記載の方法。

(項目11)

gが1であり、

hが1であり、かつ

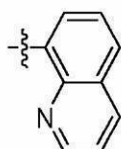
各R<sup>4</sup>が、独立して、メチル、(S)-メチル、(R)-メチル、エチル、(S)-エチル、(R)-エチル、イソプロピル、(S)-イソプロピル、(R)-イソプロピル、フェニル、(S)-フェニル、および(R)-フェニルから選択される、

項目10に記載の方法。

(項目12)

Aが、

## 【化 3】



40

である、項目1～11のいずれか一項に記載の方法。

(項目13)

W、X、Y、Z、およびそれらが結合されている炭素が、フェニル環を形成する、項目1～11のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

nが1であり、かつ

50

$R^3$  が、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、 $CF_3$ 、メトキシ、および  $OCF_3$  から選択される、

項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

Q が NH であり、かつ

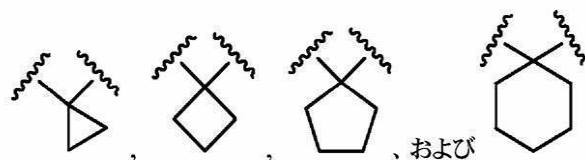
$Q^1$  が結合である、

項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

L が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2-OC(O)-$ 、 $-(CH_2)_2-OC(O)-$ 、 $-C(CH_3)_2-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CHD-$ 、 $-CD_2-$ 、

【化 4】



から選択される、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

$R^1$  が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、1H - イミダゾール - 4 - イル、1H - イミダゾール - 2 - イル、1H - ピラゾール - 3 - イル、1H - ピラゾール - 4 - イル、1H - ピラゾール - 5 - イル、ピラジン - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル、およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルから選択される、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

前記化合物が、表 1 ~ 2 および 3 ~ 4 の化合物から選択される、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

本発明は、血液を有効量の (1) 本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、(2) 本明細書に開示される化合物またはその塩と担体とを含む組成物、あるいは (3) 本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に接触させることを含む、必要とされる赤血球 (RBC) の寿命を増大させる方法を提供する。

【0009】

本発明はさらに、血液を有効量の (1) 本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、(2) 本明細書に開示される化合物またはその塩と担体とを含む組成物、あるいは (3) 本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に接触させることを含む、必要とされる血液中の 2, 3 - ジホスホグリセリン酸レベルを調整する方法を提供する。

【0010】

本発明はまた、必要とされる被験体に治療上有効量の (1) 本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、(2) 本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を投与することを含む、遺伝性非球状赤血球性溶血性貧血を治療する方法を提供する。

## 【0011】

本発明はさらに、必要とされる被験体に治療上有効量の(1)本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、(2)本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を投与することを含む、鎌状赤血球貧血を治療する方法を提供する。

## 【0012】

本発明はさらに、必要とされる被験体に治療上有効量の(1)本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、(2)本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を投与することを含む、溶血性貧血(たとえば、chronic hemolytic anemia caused by phosphoglycerate kinase deficiency, Blood Cells Mol Dis, 2011; 46(3): 206)を治療する方法を提供する。

10

## 【0013】

本発明はさらに、必要とされる被験体に治療上有効量の(1)本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、(2)本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を投与することを含む、サラセミア(たとえば、サラセミア)、遺伝性球状赤血球症、遺伝性橢円赤血球症、無リボタンパク血症(またはバッセン・コーンツヴァイク症候群)、発作性夜間血色素尿症、後天性溶血性貧血(たとえば、先天性貧血(たとえば、酵素病))、または慢性疾患の貧血を治療する方法を提供する。

20

## 【0014】

本発明はさらに、必要とされる被験体に治療上有効量の(1)本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、(2)本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を投与することを含む、2,3-ジホスホグリセリン酸レベルの増大に関連する疾患または病態(たとえば、肝疾患(Am J Gastroenterol, 1987; 82(12): 1283)およびパーキンソン病(J. Neurol, Neurosurg, and Psychiatry 1976, 39: 952))を治療する方法を提供する。

## 【0015】

本明細書に記載の化合物および組成物は、野生型と比較して低い活性を有するPKR突然変異体のアクチベーターであり、したがって、本発明に係る方法に有用である。PKRのそのような突然変異は、酵素活性(触媒効率)、調節性(フルクトースビスリン酸(FBP)/ATPによる変調)、および/または酵素の熱安定性に影響し得る。そのような突然変異の例は、Valentini et al, JBC 2002に記載されている。本明細書に記載の化合物により活性化される突然変異体のいくつかの例は、G332S、G364D、T384M、G37E、R479H、R479K、R486W、R532W、R510Q、およびR490Wを含む。理論により拘束されるものではないが、本明細書に記載の化合物は、FBP非応答性PKR突然変異体を活性化したり、低減された安定性を有する突然変異体に対して熱安定性を回復したり、または損なわれた突然変異体に対して触媒効率を回復したりすることにより、PKR突然変異体の活性に影響する。PKR突然変異体に対する本化合物の活性化活性は、実施例1に記載の方法に従って試験され得る。本明細書に記載の化合物はまた、野生型PKRのアクチベーターである。

30

40

## 【発明を実施するための形態】

## 【0016】

一実施形態では、赤血球の寿命を増大させるために、本明細書に記載の化合物、組成物、または医薬組成物は、全血またはパック細胞に体外で直接添加されるか、または被験体(たとえば、患者)に直接提供される(たとえば、腹腔内、静脈内、筋肉内、経口、吸入(エアロゾル化送達)、経真皮、舌下、および他の送達経路により)。理論により拘束されるものではないが、本明細書に記載の化合物は、血液からの2,3-DPGの放出の速

50

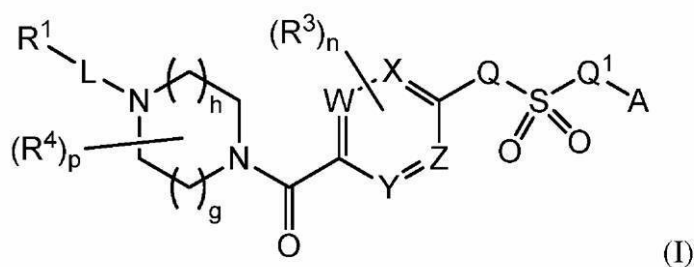
度に影響を及ぼすことにより、RBCの寿命を増大させ、ひいては、保存血液の老化を抑制する。2, 3-DPGの濃度レベルの減少は、酸素-ヘモグロビン解離曲線の左方向シフトを誘発して、アロステリック平衡をRすなわち酸素化状態にシフトさせるので、2, 3-DPG枯渇により酸素親和性を増大させることにより鎌状化の根底をなす細胞内重合の治療的阻害を引き起こし、それにより、より溶解性の高いオキシヘモグロビンを安定化させる。したがって、一実施形態では、本明細書に記載の化合物および医薬組成物は、抗鎌状化剤として有用である。他の実施形態では、2, 3-ジホスホグリセリン酸を調節するために、本明細書に記載の化合物、組成物、または医薬組成物は、全血またはパック細胞に体外で直接添加されるか、または被験体（たとえば、患者）に直接提供される（たとえば、腹腔内、静脈内、筋肉内、経口、吸入（エアロゾル化送達）、経真皮、舌下、または他の送達経路により）。

10

## 【0017】

本明細書に記載されているのは、ピルビン酸キナーゼR（PKR）、野生型および/または突然変異型の酵素（たとえば、本明細書に記載のもの）、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および水和物を活性化する式Iで示される化合物である。

## 【化1】



20

（式中、

W、X、Y、およびZは、それぞれ独立して、CHまたはNから選択され、

QおよびQ<sup>1</sup>は、独立して、結合またはNR<sup>b</sup>から選択され、

Aは、任意選択で置換されていてもよい二環式アリールまたは任意選択で置換されていてもよい二環式ヘテロアリールであり、

30

Lは、結合、-C(O)-、-(CR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>)<sub>m</sub>-、-OC(O)-、-(CR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)-、-(CR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>)<sub>m</sub>-C(O)-、-NR<sup>b</sup>C(S)-、または-NR<sup>b</sup>C(O)-であり（ここで、R<sup>1</sup>への結合点は左側にある）、

R<sup>1</sup>は、アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、そのそれぞれは、0～5個存在するR<sup>d</sup>で置換され、

各R<sup>3</sup>は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、および-OR<sup>a</sup>から選択され、または2個の隣接するR<sup>3</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、

各R<sup>4</sup>は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、=O、-OR<sup>a</sup>、およびフェニルから選択され、または2個のR<sup>4</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、炭素環を形成し、

40

各R<sup>a</sup>は、独立して、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、およびハロアルキルから選択され、

各R<sup>b</sup>は、独立して、水素およびアルキルから選択され、

各R<sup>c</sup>は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択され、または2個のR<sup>c</sup>は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよい炭素環を形成し、

各R<sup>d</sup>は、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルキニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、-C(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、および-OR<sup>a</sup>から選択され、または2個のR<sup>d</sup>は、それら

50

が結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクルを形成し、

n は、0、1、または2であり、

m は、1、2、または3であり、

h は、0、1、2であり、

g は、0、1、または2であり、

g + h の和は、2以上であり、かつ

p は、0、1、または2であり、ただし、式 (I) で示される化合物は、

N - [ 3 - [ ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) アミノ ] - 2 - キノキサリニル ] - 4 - [ ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド、

N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - フラニルメチル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - エトキシフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 3 - チエニルメチル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

4 - [ 4 - [ [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) スルホニル ] アミノ ] ベンゾイル ] - 1 - ピペラジニルカルボン酸エチルエステル、

N - [ 4 - [ ( 4 - アセチル - 1 - ピペラジニル ) カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

N - [ 4 - [ [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ ( 4 - フェニル - 1 - ピペラジニル ) カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、

2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - ピリジニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド  
のいずれでもないものとする )

【 0 0 1 8 】

また、式 I で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物も提供される。

【 0 0 1 9 】

以下の記述に記載された、または図面に示された成分の構造および配置の詳細は、限定を意図するものではない。実施形態は様々な方法で実践または実施することができる。また、本明細書に用いられた語句および用語は、説明を目的としており、限定と見なすべき

10

20

30

40

50

ではない。本明細書において、「含む」、「含んでなる」、または「有する」、「含有する」、「包含する」、およびそれらの変化形は、その後に記載された項目およびそれらの均等物ならびに追加の項目を包含することを意味している。

【0020】

用語「ハロ」または「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の遊離基のことである。

【0021】

用語「アルキル」とは、指定された炭素原子数を含有する、直鎖または分枝鎖であり得る一価の炭化水素鎖のことである。例えば、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキルは、その基がその中に1～12個（全て含む）の炭素原子を有し得ることを示している。特定の態様において、用語「アルキル」とは、1～6個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖であり得る一価の炭化水素鎖のことである。別の態様において、用語「アルキル」は、1～4個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖であり得る一価の炭化水素鎖のことである。

【0022】

用語「ハロアルキル」とは、1個以上の水素原子がハロにより置換されているアルキルのことであり、全ての水素がハロにより置換されているアルキル部分（例えば、ペルフルオロアルキル）を含む。

【0023】

用語「アルケニル」とは、2～12個の炭素原子を含有し、1つまたは複数の二重結合を有する一価の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖のことである。アルケニル基の例としては、限定はしないが、アリル基、プロペニル基、2-ブテニル基、3-ヘキセニル基および3-オクテニル基が挙げられる。二重結合炭素の1つは任意選択で、アルケニル置換基の結合箇所であり得る。特定の態様において、用語「アルケニル」とは、2～6個の炭素原子を含有し、1つまたは複数の二重結合を有する一価の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖のことである。別の態様において、「アルケニル」とは、2～4個の炭素原子を含有し、1つまたは複数の二重結合を有する一価の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖のことである。

【0024】

用語「アルキニル」とは、2～12個の炭素原子を含有し、1つまたは複数の三重結合を有することを特徴とする一価の直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖のことである。アルキニル基の例としては、限定はしないが、エチニル、プロパルギル、および3-ヘキシニルが挙げられる。三重結合炭素のうちの1つは、任意選択で、アルキニル置換基の結合箇所であり得る。

【0025】

用語「アルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」とは、それぞれ、 $-NH$ （アルキル）基と $-NH$ （アルキル）<sub>2</sub>基のことである。

【0026】

用語「アラルキルアミノ」とは、 $-NH$ （アラルキル）基のことである。

【0027】

用語「アルキルアミノアルキル」とは、（アルキル） $NH$ -アルキル-基のことである。

【0028】

用語「ジアルキルアミノアルキル」とは、（アルキル）<sub>2</sub> $N$ -アルキル-基のことである。

【0029】

用語「メルカプト」とは、 $-SH$ 基のことである。

【0030】

用語「チオアルコキシ」とは、 $-S$ -アルキル基のことである。

【0031】

用語「チオアリーロキシ」とは、 $-S$ -アリール基のことである。

【0032】

10

20

30

40

50

用語「アルコキシ」とは、-O-アルキル基のことである。

【0033】

用語「アリール」とは、単環式、二環式、または三環式の芳香族炭化水素環系のことである。アリール部分の例としては、限定はしないが、フェニル、ナフチル、およびアントラセニルが挙げられる。

【0034】

用語「アリールアルキル」または「アラルキル」とは、アルキルの水素原子がアリール基により置換されているアルキル部分のことである。アラルキルには、2個以上の水素原子がアリール基により置換されている基が含まれる。「アリールアルキル」または「アラルキル」の例としては、ベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、9-フルオレニル基、ベンズヒドリル基、およびトリチル基が挙げられる。

10

【0035】

用語「カルボシクリル」とは、非芳香族、単環式、二環式、または三環式の炭化水素環系のことである。カルボシクリル基としては、完全飽和環系（例えば、シクロアルキル類）、および部分的飽和環系が挙げられる。

【0036】

本明細書に使用される用語「シクロアルキル」としては、3～12個の炭素を有する飽和環式、二環式、三環式、または多環式の炭化水素基が挙げられる。いずれの環原子も置換することができる（例えば、1つまたは複数の置換基によって）。シクロアルキル部分の例としては、限定はしないが、シクロプロピル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、アダマンチル、およびノルボルニルが挙げられる。

20

【0037】

用語「ヘテロアリール」とは、単環式の場合は1～3個のヘテロ原子、二環式の場合は1～6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1～9個のヘテロ原子を有し、前記ヘテロ原子が、O、N、またはSから選択される完全芳香族の5～8員の単環式、8～12員の二環式、または11～14員の三環式環系のことである（例えば、炭素原子、ならびに単環式、二環式、または三環式の場合、O、N、またはSから独立して選択された、それぞれ、1～3個、1～6個、または1～9個のヘテロ原子）。

【0038】

用語「ヘテロシクリル」とは、単環式の場合は1～3個のヘテロ原子、二環式の場合は1～6個のヘテロ原子、または三環式の場合は1～9個のヘテロ原子を有し、前記ヘテロ原子が、O、N、またはSから選択される非芳香族の3～10員の単環式、8～12員の二環式、または11～14員の三環式環系のことである（例えば、炭素原子、ならびに単環式、二環式、または三環式の場合、N、O、またはSのそれぞれ、1～3個、1～6個、または1～9個のヘテロ原子）。ヘテロ原子は、任意選択で、ヘテロシクリル置換基の結合箇所であり得る。ヘテロシクリルの例としては、限定はしないが、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリノ、ピロリニル、ピリミジニル、およびピロリジニルが挙げられる。

30

【0039】

一個または複数のヘテロ原子および芳香族環と非芳香族環の双方を含有する二環式および三環式環系は、本定義に従い、ヘテロシクリル基であると考えられる。あるいは、このような二環式および三環式の環系は、特に、残りの分子に結合した環が芳香族であることが必要である場合、カルボシクリルまたはヘテロシクリルに融合したアリールまたはヘテロアリールとして特徴づけられ得る。

40

【0040】

本明細書に用いられる用語「ヘテロアリールアルキル」および「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリール基により置換されたアルキル基のことである。

【0041】

本明細書に用いられる用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリル基により置換されたアルキル基のことである。

50

## 【 0 0 4 2 】

用語「アシル」とは、アルキルカルボニル置換基、炭素環カルボニル置換基、アリールカルボニル置換基、ヘテロシクリルカルボニル置換基、またはヘテロアリールカルボニル置換基のことであり、それらのいずれもが、（例えば、1つまたは複数の置換基によって）さらに置換され得る。

## 【 0 0 4 3 】

すべての環系（すなわち、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリルなど）または基の環系部分（たとえば、アラルキル基のアリール部分）は、1個以上の置換可能な炭素原子が、ハロ、 $-C \equiv N$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $=O$ 、 $C_3 \sim C_7$ 炭素環（carbocycle）（たとえばシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-N(R^{b'}) (R^{b'})$ 、 $-N(R^{b'}) (R^{b'})$ 、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-N(R^{b'}) (R^{b'})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-N(R^{b'}) (R^{b'})$ 、 $-C(O)-O(R^{b'})$ 、 $-OC(O)(R^{b'})$ 、 $-O-C(O)-O(R^{b'})$ 、 $-C(O)-N(R^{b'}) (R^{b'})$ 、 $-N(R^{b'})-C(O)R^{b'}$ 、 $-N(R^{b'})C(O)N(R^{b'}) (R^{b'})$ 、 $-N(R^{b'})-S(O)_{1 \sim 2}R^{b'}$ 、 $-S(O)_{1 \sim 2}N(R^{b'}) (R^{b'})$ 、 $-N(R^{b'})S(O)_{1 \sim 2}N(R^{b'}) (R^{b'})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-C(O)-N(R^{b'}) (R^{b'})$ 、 $-O-(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-O-(\text{ヘテロ環})$ 、 $-O$ -フェニル、 $-$ ヘテロアリール、 $-$ ヘテロ環、および $-$ フェニルを含む置換基で任意選択で置換されていてもよく、ここで、

各 $R^{b'}$ は、独立して、水素、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、炭素環、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクリル、もしくはヘテロシクリルアルキルから選択され、または

2個の $R^{b'}$ は、それらが結合されている窒素原子と一緒にあって、 $N$ 、 $S$ 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、および $O$ から選択される1個の追加のヘテロ原子を任意選択で含んでもよい四員～八員飽和ヘテロ環を形成し、

いずれのアルキル置換基も、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ の1つ以上で任意選択でさらに置換されていてもよく、かつ

フェニル置換基上、炭素環（たとえばシクロアルキル）置換基上、ヘテロアリール置換基上、またはヘテロ環置換基上のいずれの炭素原子も、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{フルオロアルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{フルオロアルキル})$ 、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-N(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_2$ の1つ以上で任意選択でさらに置換されていてもよい。

## 【 0 0 4 4 】

すべてのヘテロシクリル環系は（およびいずれの環系上のいずれのヘテロシクリル置換基も）、1個以上の任意の置換可能な窒素原子が、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル、オキソ、フルオロ置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、またはアシルで任意選択で置換されていてもよい。

## 【 0 0 4 5 】

用語「置換」とは、水素原子が他の基による置き換わることである。

## 【 0 0 4 6 】

用語「オキソ」とは、炭素に結合した場合はカルボニルを、窒素に結合した場合は $N$ -オキシドを、イオウに結合した場合はスルホキシドまたはスルホン形成する酸素原子のことである。

## 【 0 0 4 7 】

本明細書で用いられる用語「アクチベーター」とは、（測定可能に）野生型ピルビン酸キナーゼ $R(wtPKR)$ の活性を増大させるもしくは野生型ピルビン酸キナーゼ $R(wtPKR)$ 活性を $wtPKR$ の基礎活性レベル超のレベルに増大させる作用剤、または（測定可能に）突然変異型ピルビン酸キナーゼ $R(mPKR)$ の活性を増大させるもしくは

10

20

30

40

50

突然変異型ピルビン酸キナーゼ R ( m P K R ) 活性を突然変異型 P K R の基礎活性レベル超のレベルに、たとえば野生型 P K R の活性の 20 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、もしくは 100 % に増大させる作用剤を意味する。

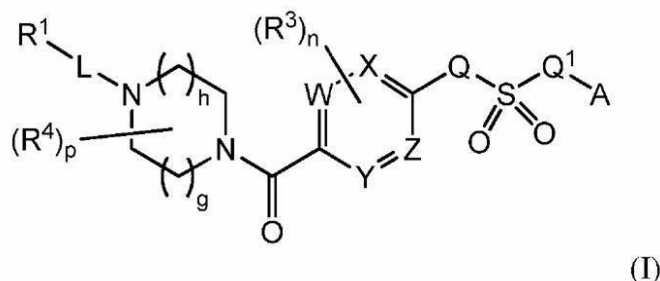
【 0048 】

化合物

本明細書に記載されているのは、本明細書に記載の野生型 P K R および / または突然変異型 P K R を活性化する化合物および組成物である。一実施形態では、式 ( I ) で示される化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、または式 ( I ) で示される化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物が、提供される。

【 化 2 】

10



式中、

20

W、X、Y、および Z は、それぞれ独立して、C H または N から選択され、

Q および Q<sup>1</sup> は、独立して、結合または N R<sup>b</sup> から選択され、

A は、任意選択で置換されていてもよい二環式アリールまたは任意選択で置換されていてもよい二環式ヘテロアリールであり、

L は、結合、- C ( O ) -、- ( C R<sup>c</sup> R<sup>c</sup> )<sub>m</sub> -、- O C ( O ) -、- ( C R<sup>c</sup> R<sup>c</sup> )<sub>m</sub> - O C ( O ) -、- ( C R<sup>c</sup> R<sup>c</sup> )<sub>m</sub> - C ( O ) -、- N R<sup>b</sup> C ( S ) -、または - N R<sup>b</sup> C ( O ) - であり (ここで、R<sup>1</sup> への結合点は左側にある)、

R<sup>1</sup> は、アルキル、炭素環、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルから選択され、そのそれぞれは、0 ~ 5 個存在する R<sup>d</sup> で置換され、

各 R<sup>3</sup> は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、および - O R<sup>a</sup> から選択され、または 2 個の隣接する R<sup>3</sup> は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、

30

各 R<sup>4</sup> は、独立して、ハロ、ハロアルキル、アルキル、ヒドロキシル、= O、- O R<sup>a</sup>、およびフェニルから選択され、または 2 個の R<sup>4</sup> は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、架橋型、縮合型、もしくはスピロ縮合型の炭素環、アリール、またはヘテロアリールを形成し、

各 R<sup>a</sup> は、独立して、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、およびハロアルキルから選択され、

各 R<sup>b</sup> は、独立して、水素およびアルキルから選択され、

各 R<sup>c</sup> は、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択され、または 2 個の R<sup>c</sup> は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよいシクロアルキルを形成し、

40

各 R<sup>d</sup> は、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルキル、アルキニル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、- C ( O ) R<sup>a</sup>、- O C ( O ) R<sup>a</sup>、- C ( O ) O R<sup>a</sup>、- S R<sup>a</sup>、- N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup>、および - O R<sup>a</sup> から選択され、または 2 個の R<sup>d</sup> は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、任意選択で置換されていてもよいヘテロシクリルを形成し、

n は、0、1、または 2 であり、

m は、1、2、または 3 であり、

h は、0、1、2 であり、

50

g は、0、1、または2であり、  
g + h の和は、2 以上であり、かつ  
p は、0、1、または2であり、ただし、式 ( I ) で示される化合物は、  
N - [ 3 - [ ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) アミノ ] - 2 - キノキサリニル ] - 4 -  
[ ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) カルボニル ] - ベンゼンスルホンアミド、  
N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - フラニルメチル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニ  
ル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミ  
ド、  
2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチ  
ル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - ス  
ルホンアミド、  
2 , 3 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 1 - ピペラジニル ]  
カルボニル ] フェニル ] - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミ  
ド、  
N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - エトキシフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェ  
ニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミ  
ド、  
2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 3 - チエニルメチル ) - 1 - ピ  
ペラジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミ  
ド、  
N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ]  
フェニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホン  
アミド、  
2 , 3 - ジヒドロ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 1 - ピペラジニ  
ル ] カルボニル ] フェニル ] - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンア  
ミド、  
4 - [ 4 - [ [ ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イ  
ル ) スルホニル ] アミノ ] ベンゾイル ] - 1 - ピペラジニルカルボン酸エチルエステル、  
N - [ 4 - [ ( 4 - アセチル - 1 - ピペラジニル ) カルボニル ] フェニル ] - 2 , 3 -  
ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、  
N - [ 4 - [ [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボニル ] フェ  
ニル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミ  
ド、  
2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ ( 4 - フェニル - 1 - ピペラジニル ) カ  
ルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミド、  
2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - N - [ 4 - [ [ 4 - ( 2 - ピリジニル ) - 1 - ピペラ  
ジニル ] カルボニル ] フェニル ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホンアミ  
ドのいずれでもないものとする。

【 0 0 4 9 】

式 ( I ) で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の特定の実施形態では、p  
は 1 または 2 である。この実施形態の一態様では、p は 2 であり、かつ化合物は式 I a :

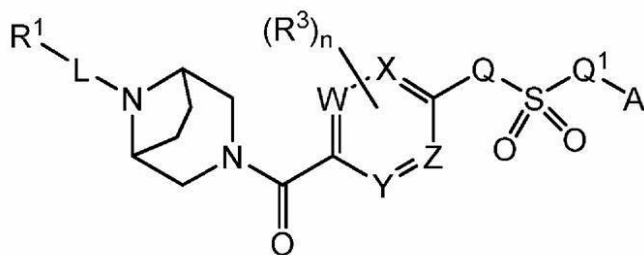
10

20

30

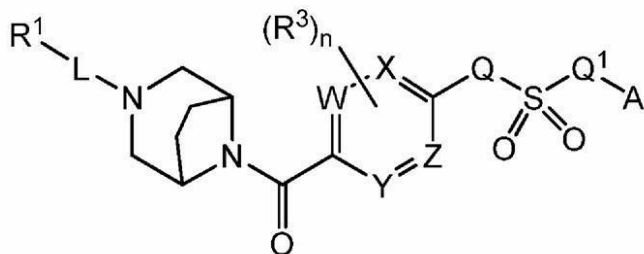
40

## 【化 3】



(Ia) または 式 Ib:

10



(Ib)

20

を有する。この実施形態の代替態様では、 $p$  は 1 または 2 であり、かつ各  $R^4$  は、独立して、(S) - アルキル、(R) - アルキル、(S) - フェニル、および (R) - フェニルから選択される。この実施形態のさらにより特定の態様では、 $g$  は 1 であり、 $h$  は 1 であり、 $p$  は 1 または 2 であり、かつ各  $R^4$  は、独立して、(S) - メチル、(R) - メチル、(S) - エチル、(R) - エチル、(S) - イソプロピル、(R) - イソプロピル、(S) - フェニル、および (R) - フェニルから選択される。さらに他の代替態様では、 $p$  は 2 であり、かつ 2 個の  $R^4$  は、それらが結合されている炭素原子と一緒にあって、ピペラジン環に縮合されたフェニル環を形成する。

## 【0050】

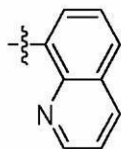
式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の特定の実施形態では、 $n$  は 1 または 2 である。

30

## 【0051】

式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の特定の実施形態では、 $A$  は、任意選択で置換されていてもよい二環式ヘテロアリアルである。一態様では、 $A$  は、

## 【化 4】



40

である。

## 【0052】

いくつかの実施形態では、 $g$  は 1 または 2 であり、 $h$  は 1 または 2 であり、かつ  $g + h$  は 2 または 3 である。この実施形態の一態様では、 $g + h = 2$ 。この実施形態の代替態様では、 $g + h = 3$ 。

## 【0053】

いくつかの実施形態では、 $W$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、およびそれらが結合されている炭素は、フェニル環を形成する。

## 【0054】

50

いくつかの実施形態では、W、X、Y、Z、およびそれらが結合されている炭素は、ピリジル環を形成する。この実施形態の一態様では、W、X、およびYはCHであり、かつZはNである。代替態様では、X、Y、ZはCHであり、かつWはNである。

【0055】

いくつかの実施形態では、W、X、Y、Z、およびそれらが結合されている炭素原子は、ピリミジル環を形成する。

【0056】

いくつかの実施形態では、W、X、Y、Z、およびそれらが結合されている炭素原子は、ピリダジニル環を形成する。

【0057】

いくつかの実施形態では、W、X、Y、およびZを含む環は、非置換型である（すなわち、nは0である）。いくつかの実施形態では、W、X、Y、およびZを含む環は、一置換型である（すなわち、nは1である）。

【0058】

nが1であるいくつかの実施形態では、 $R^3$ は、フルオロ、クロロメチル、エチル、 $CF_3$ 、メトキシ、および $OCF_3$ から選択される。

【0059】

いくつかの実施形態では、Qは $NR^b$ であり、かつ $Q^1$ は結合である。これらの実施形態のいくつかの態様では、 $R^b$ はメチルである。これらの実施形態の他の態様では、 $R^b$ は水素（H）である。

【0060】

いくつかの実施形態では、Lは結合である。

【0061】

いくつかの実施形態では、Lは $-(CR^cR^c)_m-$ であり、かつmは1である。これらの実施形態のいくつかの態様では、各 $R^c$ は水素である。これらの実施形態の他の態様では、一方の $R^c$ はメチルであり、かつ他方の $R^c$ は水素である。これらの実施形態のいくつかの態様では、1個の $R^c$ は $-CF_3$ であり、かつ1個の $R^c$ は水素である。これらの実施形態のいくつかの態様では、 $R^c$ は両方とも、メチルである。これらの実施形態のいくつかの態様では、2個の $R^c$ は、それらが結合されている炭素と一緒にあって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルを形成する。

【0062】

いくつかの実施形態では、Lはエチルまたはn-プロピルである。

【0063】

いくつかの実施形態では、Lは $-C(O)-$ である。

【0064】

いくつかの実施形態では、Lは $-O-C(O)-$ である。

【0065】

いくつかの実施形態では、Lは $-(CR^cR^c)_m-C(O)-$ であり、かつmは1である。これらの実施形態のいくつかの態様では、各 $R^c$ は水素である。これらの実施形態のいくつかの態様では、1個の $R^c$ はメチルであり、かつ1個の $R^c$ は水素である。これらの実施形態のいくつかの態様では、 $R^c$ は両方とも、メチルである。

【0066】

いくつかの実施形態では、Lは $-(CR^cR^c)_m-O-C(O)-$ であり、かつmは1または2である。これらの実施形態のいくつかの態様では、各 $R^c$ は水素である。

【0067】

いくつかの実施形態では、Lは、結合、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2-OC(O)-$ 、 $-(CH_2)_2-OC(O)-$ 、 $-C(CH_3)_2-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、

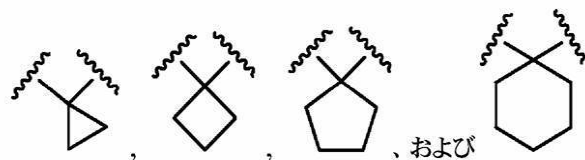
10

20

30

40

## 【化 5】



から選択される。

## 【0068】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 3 - イル、ピリジン - 4 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル、チアゾール - 4 - イル、チアゾール - 5 - イル、1H - イミダゾール - 4 - イル、1H - イミダゾール - 2 - イル、1H - ピラゾール - 3 - イル、1H - ピラゾール - 4 - イル、1H - ピラゾール - 5 - イル、ピラジン - 2 - イル、オキサゾール - 4 - イル、イソオキサゾール - 5 - イル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル、およびテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルから選択される。

## 【0069】

特定の実施形態では、 $R^1$  は、フルオロ、クロロ、メチル、 $CF_3$ 、およびメトキシから独立して選択される 1 個以上の置換基で置換される。

## 【0070】

本明細書に記載の化合物は、野生型と比較して低い活性を有する PKR 突然変異体のアクチベーターであり、したがって、本発明に係る方法に有用である。PKR のそのような突然変異は、酵素活性（触媒効率）、調節性（フルクトースビスリン酸（FBP）/ ATP による変調）、および/または酵素の熱安定性に影響しうる。

そのような突然変異の例は、Valentini et al, JBC 2002 に記載されている。本明細書に記載の化合物により活性化される突然変異体のいくつかの例は、G332S、G364D、T384M、G37E、R479H、R479K、R486W、R532W、R510Q、および R490W を含む。理論により拘束されるものではないが、本明細書に記載の化合物は、FBP 非応答性 PKR 突然変異体を活性化したり、低減された安定性を有する突然変異体に対して熱安定性を回復したり、または損なわれた突然変異体に対して触媒効率を回復したりすることにより、PKR 突然変異体の活性に影響する。PKR 突然変異体に対する本化合物の活性化活性は、実施例 18 に記載の方法に従って試験されうる。本明細書に記載の化合物はまた、野生型 PKR のアクチベーターとしても有用である。

## 【0071】

一実施形態では、赤血球の寿命を増大させるために、本明細書に記載の化合物、組成物、または医薬組成物は、全血またはパック細胞に体外で直接添加されるか、または患者に直接提供される（たとえば、腹腔内、静脈内、筋肉内、経口、吸入（エアロゾル化送達）、経真皮、舌下、および他の送達経路により）。理論により拘束されるものではないが、本明細書に記載の化合物は、血液からの 2, 3 - DP G の放出の速度に影響を及ぼすことにより、RBC の寿命を増大させ、ひいては、保存血液の老化を抑制する。2, 3 - DP G の濃度レベルの減少は、酸素 - ヘモグロビン解離曲線の左方向シフトを誘発して、アロステリック平衡を R すなわち酸素化状態にシフトさせるので、2, 3 - DP G 枯渇により酸素親和性を増大させることにより鎌状化の根底をなす細胞内重合の治療的阻害を引き起こし、それにより、より溶解性の高いオキシヘモグロビンを安定化させる。したがって、一実施形態では、本明細書に記載の化合物および医薬組成物は、抗鎌状化剤として有用である。他の実施形態では、2, 3 - ジホスホグリセリン酸を調節するために、本明細書に

記載の化合物、組成物、または医薬組成物は、全血またはパック細胞に体外で直接添加されるか、また患者に直接提供される（たとえば、腹腔内、静脈内、筋肉内、経口、吸入（エアロゾル化送達）、経真皮、舌下、また他の送達経路により）。

【 0 0 7 2 】

本明細書に記載の化合物は、PKR、たとえば、野生型 (wt) または突然変異型の PKR (たとえば、R510Q、R532W、または T384W) のアクチベーターであり得る。代表的な化合物を表1に示す。表1に示されるように、Aは、1  $\mu$ Mで1~100の%活性化を有する化合物を意味する。Bは、1  $\mu$ Mで101~500の%活性化を有する化合物を意味する。Cは、1  $\mu$ Mで>500の%活性化を有する化合物を意味する。

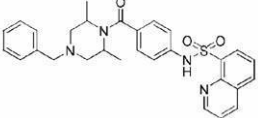
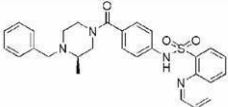
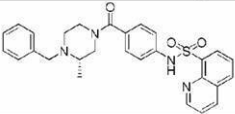
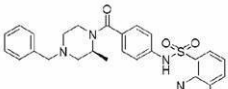
【 0 0 7 3 】

表 1 では、本明細書に記載の化合物はまた、野生型 P K R、P K R R 5 3 2 W、P K R T 3 8 4 W、P K R G 3 3 2 S、P K R G 3 6 4 D、P K R G 3 7 E、および/または P K R R 4 7 9 H の A C 5 0 を有しうる。A A は、1 0 0 n M 未満の A C 5 0 を意味し、B B は、1 0 1 n M ~ 5 0 0 n M の A C 5 0 を意味し、かつ C C は、5 0 0 n M 超の A C 5 0 を意味する。

【 0 0 7 4 】

## 【表 1】

表 1

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	B	B	B	B		AA				
	B	B	B	B						
	B	B	B	B						
	B	B	B	B						

【 0 0 7 5 】

10

20

30

【表 2】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	B	B	B	B						
	A	B	B	B						
	A	B	A	B						
	A	A	B	B						
	B	B	B	B						
	B	A	B	B						
	B	B	B	B	AA		CC			
	A	B	B	B	CC		CC			
	B	B	A	A						
	B	B	B	B	AA	CC	AA			

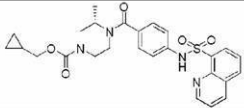
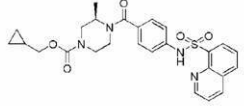
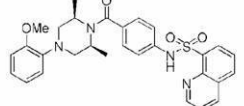
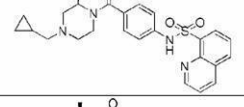
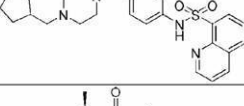
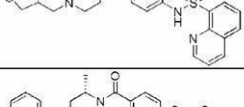
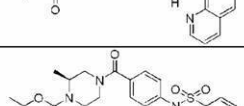
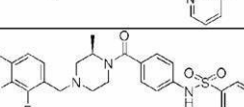
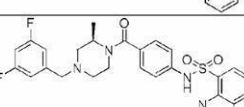

10

20

30

【 0 0 7 6 】

【表 3】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	A	B	B	B						
	A	B	A	A						
	B	B	B	B						
	B	A	B	B						
	A	A	B	A						
	B	B	B	B						
	A	A	A	B						
	B	B	B	B						
	B	A	B	A						
	A	A	A	A						

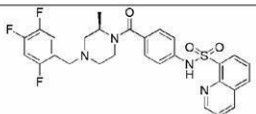
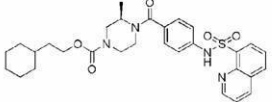
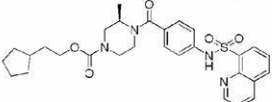
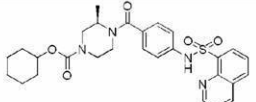
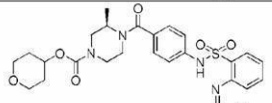
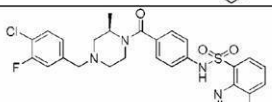
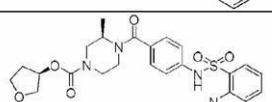
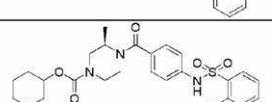
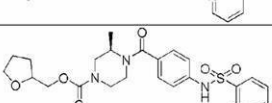
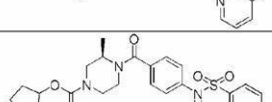
10

20

30

【 0 0 7 7 】

【表 4】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	A	A	A	A						
	A	A	A	A						
	A	A	A	A						
	A	A	A	A						
	A	A	A	A						
	A	B	A	B						
	A	B	A	B						
	B	B	B	B						
	A	A	A	B						
	B	B	B	B						

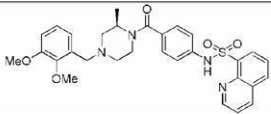
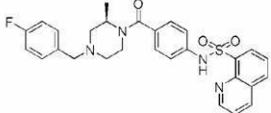
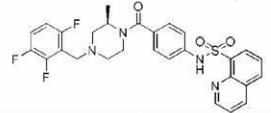
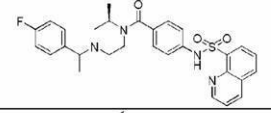
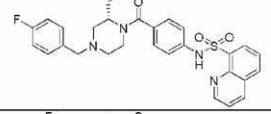
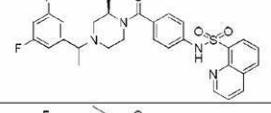
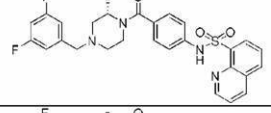
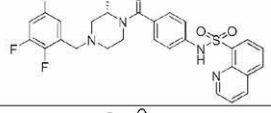
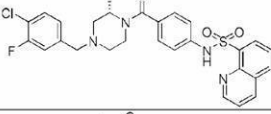
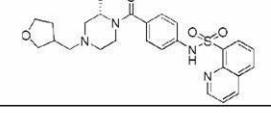
10

20

30

【 0 0 7 8 】

【表 5】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	A	B	B	B						
	A	B	B	B						
	A	B	B	B						
	B	B	B	B						
	A	B	B	B						
	B	B	B	B						
	B	B	B	B						
	A	A	B	B						
	B	B	A	B						
	B	A	A	B						

10

20

30

【 0 0 7 9 】

【表 6】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	B	A	B	B						
	A	A	B	B						
	B	A	B	B						
	A	B	B	B						
	A	B	A	B						
	A	A	B	A						
	A	A	B	B						
	B	B	A	B						
	B	B	B	B	AA	CC	AA	AA	BB	AA
	A	B	A	A						

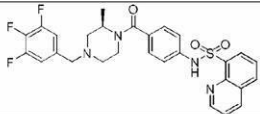
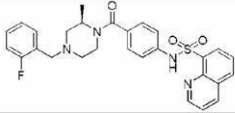
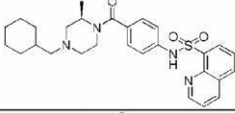
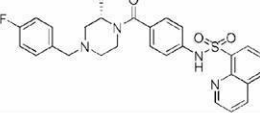
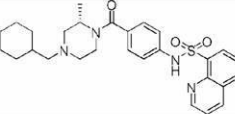
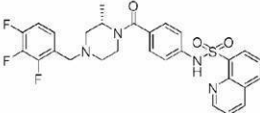
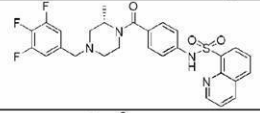
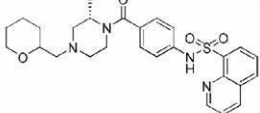
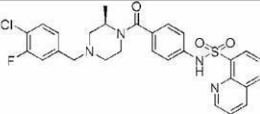
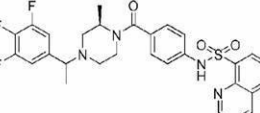
10

20

30

【 0 0 8 0 】

【表 7】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	B	A	A	A						
	B	B	B	B						
	B	B	A	B						
	B	A	B	B						
	A	B	A	A						
	A	A	A	A						
	A	A	B	A						
	A	A	A	A						
	B	A	B	A						
	B	A	B	A						

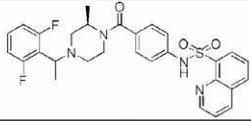
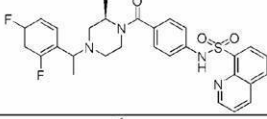
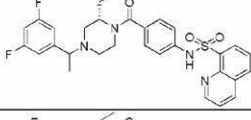
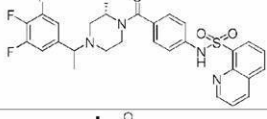
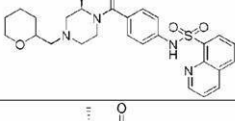
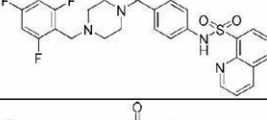
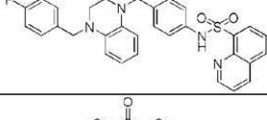
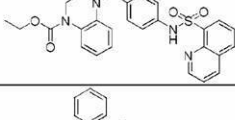
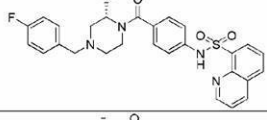
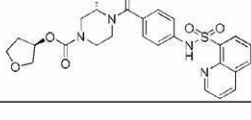
10

20

30

【 0 0 8 1 】

【表 8】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	B	A	A	A						
	A	A	A	B						
	A	A	A	A						
	A	A	A	A						
	A	B	B	B						
	A	B	B	A						
	A	A	A	A						
	B	B	A	B						
	A	A	A	A						
	A	B	B	B						

【 0 0 8 2 】

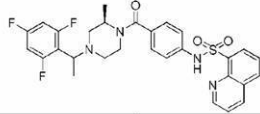
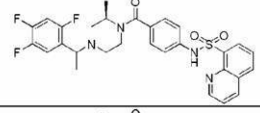
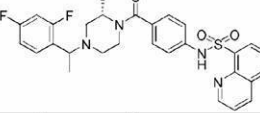
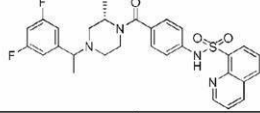
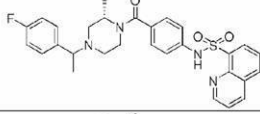
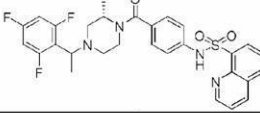
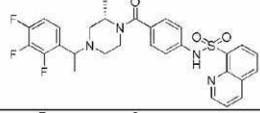
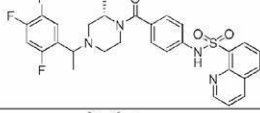
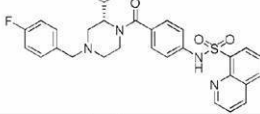
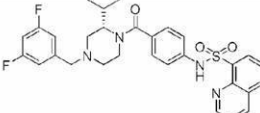
10

20

30

40

【表 9】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	A	B	B	B						
	B	B	A	B						
	A	B	B	B						
	A	A	A	A						
	B	B	B	B						
	B	B	B	B						
	A	B	A	A						
	A	B	B	B						
	A	A	B	A						
	A	A	B	A						

10

20

30

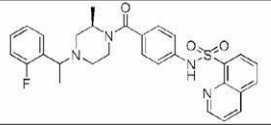
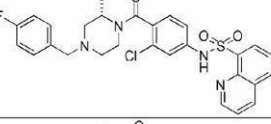
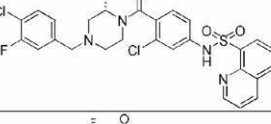
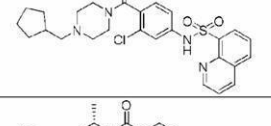
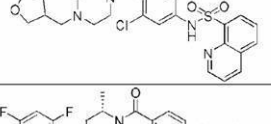
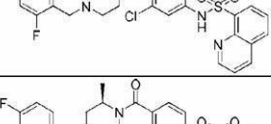
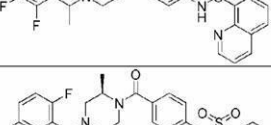
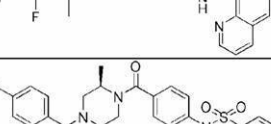

【 0 0 8 3 】

【 0 0 8 4 】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	A	B	B	B						
	A	B	B	B						
	A	B	B	B						
	A	A	A	A						
	A	A	A	A						
	B	B	A	A						
	A	A	A	A						
	B	A	A	A						
	B	A	A	A						

30

【表 1 1】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	A	A	A	A						
	A	B	A	A						
	A	B	B	A						
	A	A	A	A						
	A	B	B	A						
	B	A	B	B						
	A	A	B	B						
	A	B	B	B						
	A	B	B	B						

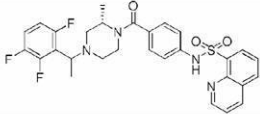
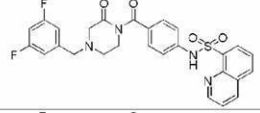
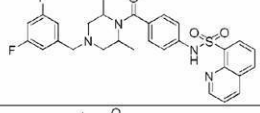
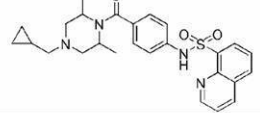
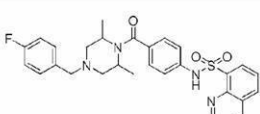
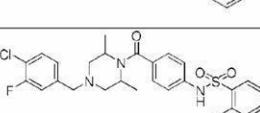
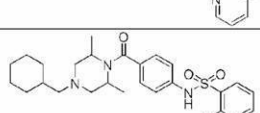
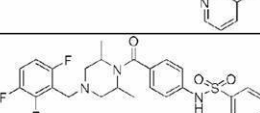
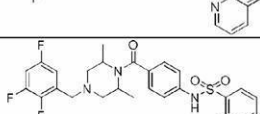
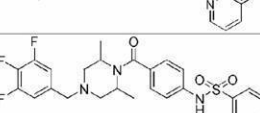
10

20

30

【 0 0 8 5 】

【表 1 2】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	A	B	B	A						
	A	B	B	B						
	B	B	A	A						
	A	B	B	B						
	A	B	A	A						
	B	A	B	B						
	B	B	B	B						
	A	B	A	A						
	B	B	B	B						
	A	B	A	A						

【 0 0 8 6 】

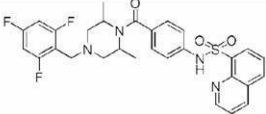
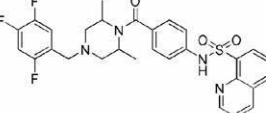
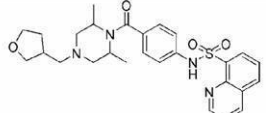
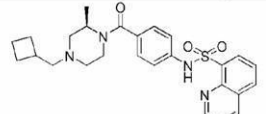
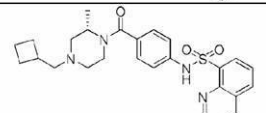
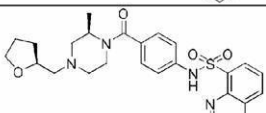
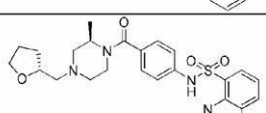
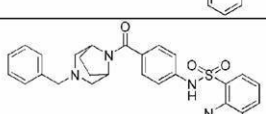
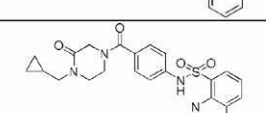
10

20

30

40

【表 13】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	B	B	A	B						
	B	A	A	B						
	B	A	A	A						
	B	B	A	B						
	B	B	B	B						
	B	B	B	B						
	A	B	B	B						
	B	B	B	B						
	A	A	B	B						

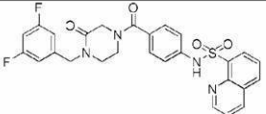
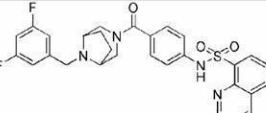
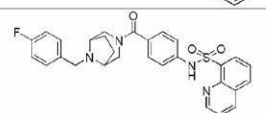
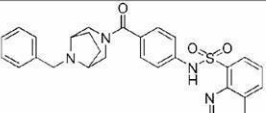
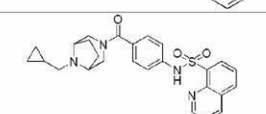
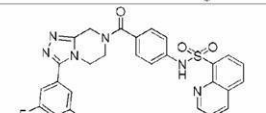
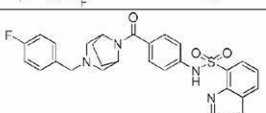
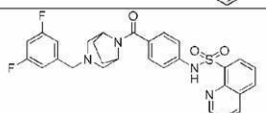
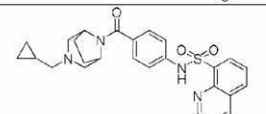
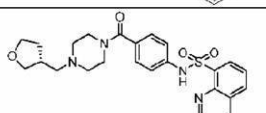
10

20

30

【 0 0 8 7 】

【表 1 4】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	B	B	B	B						
	B	A	B	B						
	B	A	A	B						
	B	B	B	B						
	B	B	B	A						
	B	B	B	B						
	B	A	B	A						
	B	B	B	B						
	A	B	B	B						
	B	A	B	B	AA	BB	AA	AA		AA

【 0 0 8 8 】

【表 1 5】

構造	活性化 % 510Q	活性化 % R532W	活性化 % T384W	活性化 % WT	PPKR WT AC50 ( $\mu$ M)	PPKR R510Q AC50 ( $\mu$ M)	PKR R532W AC50 ( $\mu$ M)	PKR T384W AC50 ( $\mu$ M)	PKR G364D AC50 ( $\mu$ M)	PKR R479H AC50 ( $\mu$ M)
	B	A	B	A	AA	BB	AA	AA		AA

10

20

30

40

50

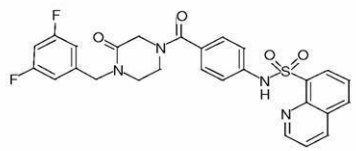
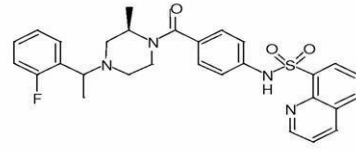
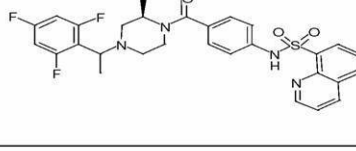
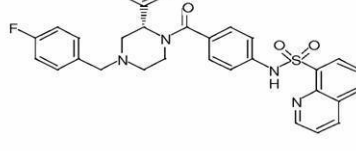
【 0 0 8 9 】

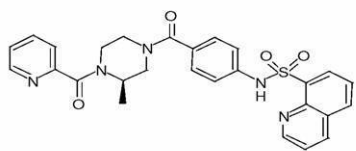
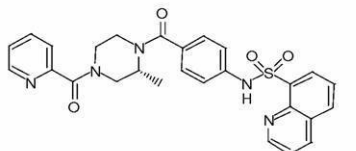
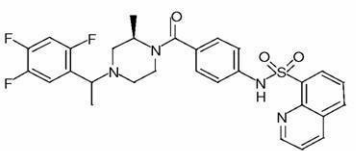
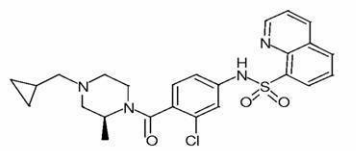
特定の実施形態では、式 I で示される化合物は、実施例、表 2、または表 3 に示される化合物のいずれか 1 つから選択される。

【 0 0 9 0 】

【表 1 6】

表 2

化合物 番号	構造
217	
183	
167	
165	

化合物 番号	構造
102	
103	
168	
178	

10

20

30

【 0 0 9 1 】

【表 17】

化合物 番号	構造
173	
181	
170	
166	
171	
100	

化合物 番号	構造
180	
169	
172	
174	
179	
209	
210	

10

20

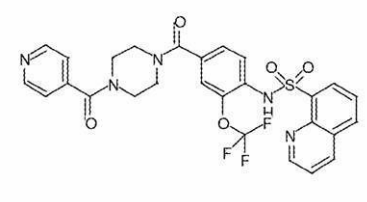
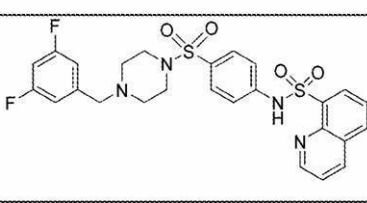
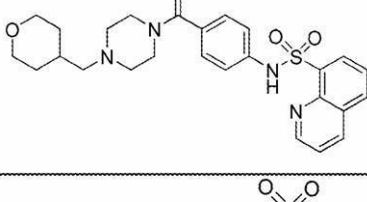
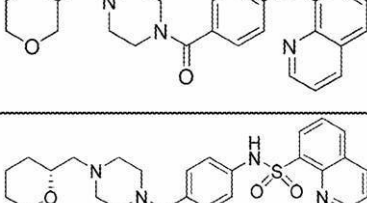
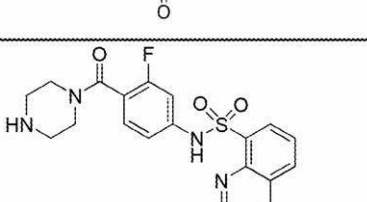
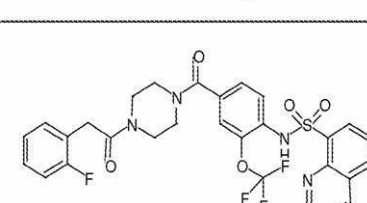
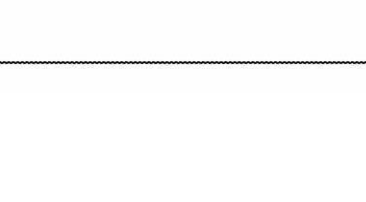
30

40





【表 20】

363	
454	
456	
458	
460	
462	
361	

【 0 0 9 5 】

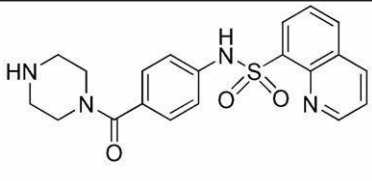
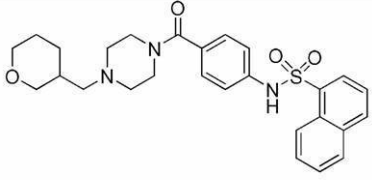
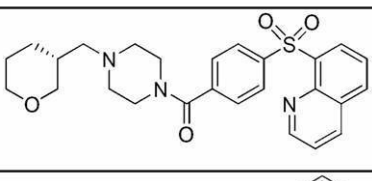
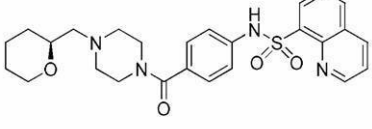
10

20

30

40

【表 2 1】

455	
457	
459	
461	

10

20

## 【 0 0 9 6 】

本明細書に記載の化合物は、実施例に示されるように種々の合成技術を用いて調製可能である。当業者であればわかるであろうが、本明細書中の式で示される追加の化合物の合成方法は、例示されたスキームに適切な変更を加えることにより当業者に明らかになるであろう。また、所望の化合物を提供するために、種々の合成ステップを、代わりの手順または順序で実施することができる。本明細書に記載された化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基の方法論（保護および脱保護）は当該技術分野で知られており、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) およびそれらの後続出版物に記載されたものなどが挙げられる。

30

## 【 0 0 9 7 】

本明細書に提供された化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有する可能性があり、したがって、ラセミ体およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として生じ得る。これらの化合物のこのような全ての異性体は、明らかに範囲内に含まれる。別に指示されない限り、ある化合物が立体化学を特定されずに呼ばれる、またはある構造で示され、1つまたは複数のキラル中心を有する場合は、その化合物の全ての可能な立体異性体を表すものと解される。本明細書に提供された化合物はまた、例えば、環または二重結合の存在から生じる制限など、結合回転を制限し得る結合（例えば、炭素-炭素結合）または置換基を含有し得る。したがって、全てのシス/トランスならびにE/Z異性体が明らかに含まれる。

40

## 【 0 0 9 8 】

本明細書に提供された化合物（例えば、式 I の化合物）はまた、1つまたは複数の同位

50

体置換基も含み得る。例えば、Hは、 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$  (Dまたは重水素)、および $^3\text{H}$  (Tまたはトリチウム)などの任意の同位体であり得；Cは、 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、および $^{14}\text{C}$ などの任意の同位体であり得；Oは、 $^{16}\text{O}$ および $^{18}\text{O}$ などの任意の同位体であり得；その他も同様である。本明細書に提供された化合物はまた、複数の互変異性体としても表し得、このような場合、単一の互変異性体が表されていても、本明細書に記載された化合物の全ての互変異性体を明らかに含んでいる（例えば、環系のアルキル化は、複数の部位におけるアルキル化をもたらし得；このような全ての反応生成物が明らかに含まれる）。このような化合物のこのような全ての異性体が明らかに含まれる。

#### 【0099】

本明細書に提供された化合物は、化合物それ自体、ならびに、適用可能な場合は、それらの塩およびそれらのプロドラッグを含む。例えば、塩は、アニオンと本明細書に記載された化合物上の正荷電置換基（例えば、アミノ）との間で形成され得る。好適なアニオンとしては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルフェート、ナイトレート、ホスフェート、シトレート、メタンスルホネート、トリフルオロアセテート、およびアセテートが挙げられる。同様に、カチオンと本明細書に記載された化合物上の負荷電の置換基（例えば、カルボキシレート）との間にも塩が形成され得る。好適なカチオンとしては、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。プロドラッグの例としては、エステル類および他の薬学的に許容可能な誘導体が挙げられ、それらは対象に投与された際に、活性化化合物を提供することができる。

#### 【0100】

本明細書に提供された化合物は、選択された生物学的特性、例えば、特定組織への標的化を増強させるための適切な官能基を付加することにより修飾し得る。このような修飾は当該技術分野で知られており、所与の生物学的区画（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増加させるもの、経口利用性を増加させるもの、溶解性を増加させて注射による投与を可能にするもの、代謝を変化させるものおよび排泄速度を変化させるものが挙げられる。

#### 【0101】

P K R野生型および/または突然変異型のアクチベーターとして有用なアクチベーター化合物は、特異性を示すかつF B Pの存在下のレベルよりも10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、99、または100%大きいレベルまでF B Pの不在下のP K R酵素（野生型および/または突然変異型の酵素）の活性化を示すものである。

#### 【0102】

##### 治療の方法

一実施形態において、本明細書に記載された化合物（例えば、式(I)、(I-a)、(II)、図1または図2の化合物）を含んでなる化合物、薬学的に許容されるその塩または医薬組成物を投与することを含んでなる、本明細書に記載された疾患、病態または障害を治療または予防（例えば、治療）するための方法が提供される。

#### 【0103】

本明細書に記載された化合物および組成物は、本明細書中の下記のものを含む種々の障害を治療、予防、および/または診断するために、培養中の細胞に、例えば、インビトロもしくはエキスピボで、または、対象に、例えば、インビボで投与することができる。

#### 【0104】

本明細書に用いられる用語「治療する」または「治療」は、障害、または障害の1つもしくは複数の症状を治癒する、治す、緩和する、軽減させる、変化させる、回復させる、寛解させる、改善する、または作用する目的で、ある化合物を単独で、または第二の治療薬と組み合わせて、対象、例えば、患者に、化合物の適用または投与すること、または、対象、例えば、障害（例えば、本明細書に記載された障害）、障害の症状を有する患者から単離された組織もしくは細胞、例えば、細胞系に適用または投与することとして定義さ

れる。

【0105】

本明細書に用いられる、障害を治療するのに有効な化合物の量、または「治療的有效量」とは、細胞の治療において、または障害を有する対象を、そのような治療が存在しない場合に予想される以上に治癒、緩和、軽減、または改善することにおいて、対象への単回または複数回の用量投与した際に有効な化合物の量のことである。

【0106】

本明細書に用いられる用語「予防する」は、ある障害の少なくとも1つの症状の発症を予防するか、または、障害の少なくとも1つの症状の発現を遅延させる目的で、ある化合物を単独で、または第二の治療薬と組み合わせて、その障害に対する素質を有する対象、例えば、患者に適用または投与すること、またはその化合物を、対象例えば、患者から単離された組織または細胞、例えば、細胞系に適用または投与することとして定義される。

【0107】

本明細書に用いられる、ある障害を予防するのに有効な化合物の量、または化合物の「予防的有效量」とは、障害もしくは障害の症状の発現もしくは再発の予防または遅延において、対象に単回または複数回の用量投与した際に有効な量のことである。

【0108】

本明細書に用いられる用語「対象」は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことが意図されている。典型的なヒト対象としては、障害、例えば、本明細書に記載された障害を有するヒト患者または正常な対象が挙げられる。用語「非ヒト動物」は、全ての脊椎動物、例えば、非哺乳類（ニワトリ、両生類、爬虫類など）および非ヒト霊長類、家畜化された、および/または農業に有用な動物、例えば、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタなどの哺乳類を含む。

【0109】

組成物および投与経路

本明細書に描写された組成物は、本明細書に記載されたものなど、疾患または疾患の症状の調節を達成するのに有効な量で、本明細書に描写された化合物（例えば、本明細書に記載された化合物）、ならびに、存在する場合は追加の治療薬を含む。

【0110】

用語「薬学的に許容可能な担体またはアジュバント」とは、本明細書に提供された化合物と共に、患者に投与でき、化合物の治療的量の送達に十分な用量で投与された際にその薬理学的活性を破壊せず、非毒性である担体またはアジュバントのことである。

【0111】

本明細書に提供された医薬組成物に使用できる薬学的に許容可能な担体、アジュバントおよび媒体としては、限定はしないが、イオン交換樹脂、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、d-α-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化性ドラッグデリバリーシステム（SEDDS）、ツイーン類または他の同様のポリマーデリバリーマトリックスなどの薬剤投与形態に用いられる界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、硫酸プロタミンなどの塩類または電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩類、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート類、ワックス類、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー類、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。-、-、および-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン類、または2-および3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン類などの化学的修飾誘導体、または、本明細書に記載された式の化合物の送達を増強するために、他の溶解された誘導体を用いることも有利であり得る。

【0112】

本明細書に提供された医薬組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、経直腸的に、経鼻腔的に、舌下に、膈に、または移植リザーバーにより投与でき、経口投与または注射による投与が好ましい。本明細書に提供された医薬組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバントまたは媒体を含有できる。いくつかの場合、製剤化した化合物またはその送達形態の安定性を高めるために、製剤のpHを、薬学的に許容可能な酸、塩基または緩衝剤により調整することができる。本明細書に使用される用語の非経口には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内および頭蓋内の注射技法または注入技法が含まれる。

#### 【0113】

医薬組成物は、滅菌注射製剤の形態、例えば、滅菌注射用の水性または油性の懸濁液であり得る。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、ツイーン80など）および懸濁剤を用いて、当該技術分野で知られた技法に従って製剤化することができる。また、滅菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用の溶液または懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用し得る媒体および溶媒の許容可能なものの中には、マンニトール、水、リンガー液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、溶媒または懸濁媒体として、滅菌不揮発性油が従来的に用いられている。この目的で、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドなど、任意の無刺激不揮発性油が使用できる。注射用製剤の製剤化において、オリーブ油またはヒマシ油（特にポリオキシエチル化型において）などの天然の薬学的に許容可能な油のように、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸が有用である。これらの油溶剤または油懸濁剤は、乳剤または懸濁剤などの薬学的に許容可能な剤形において一般的に使用されている長鎖アルコール希釈剤または分散剤、またはカルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤もまた含有し得る。ツイーン類またはスパン類など、他の一般的に用いられる界面活性剤および/または薬学的に許容可能な固体剤形、液体剤形、または他の剤形の製造に一般的に用いられる類似の乳化剤または生物学的利用能増強剤もまた、製剤目的で使用できる。

#### 【0114】

本明細書に提供された医薬組成物は、限定はしないが、カプセル剤、錠剤、乳剤および水性懸濁剤、分散剤および液剤などの経口的に許容可能な任意の剤形で経口投与できる。経口使用での錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、乳糖およびトウモロコシ澱粉が挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑剤も一般的に追加される。カプセル剤形態での経口投与に関して、有用な希釈剤としては、乳糖および乾燥トウモロコシ澱粉が挙げられる。水性の懸濁剤および/または乳剤が経口投与される場合、活性成分は、乳化剤および/または懸濁化剤と組み合わせて油相に懸濁または溶解させることができる。所望の場合は、特定の甘味剤および/または香料および/または着色剤を添加することができる。

#### 【0115】

また、本明細書に提供された医薬組成物は、経直腸投与のための座剤の形態でも投与できる。これらの組成物は、本明細書に提供された化合物と、室温では固体であるが直腸温度では液体である好適な非刺激性の賦形剤を混合することにより調製することができ、したがって、直腸で溶融して活性成分を放出する。このような材料としては、限定はしないが、カカオ脂、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

#### 【0116】

本明細書に提供された医薬組成物は、鼻腔用のエアロゾルまたは吸入により投与できる。このような組成物は、製薬業界に周知の技法に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、生物利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の当該技術分野で知られた可溶化剤または分散化剤を用い、生理食塩水中の液剤として調製することができる。

#### 【0117】

本明細書に提供された組成物が、本明細書に記載された式の化合物と1つまたは複数の

10

20

30

40

50

追加の治療薬または予防薬の組み合わせを含んでなる場合、化合物と追加薬剤の双方が、単一療法で通常に投与される用量の約1%～100%の間、より好ましくは、約5%～95%の間の用量レベルで存在する必要がある。追加薬剤は、本明細書に提供された化合物から、複数の用量療法の一部として、個別に投与することができる。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物において本明細書に提供された化合物と共に混合された単回用量形態の一部であってもよい。

#### 【0118】

本明細書に記載された化合物は、約0.5 mg/kg体重～約100 mg/kg体重の用量範囲で、あるいは、4時間～120時間ごとに、1 mg/回～1000 mg/回の間の用量で、または特定薬物の要件に従って、例えば、静脈内、動脈内、真皮下、腹腔内、筋肉内、または皮下への注射によって；または経口、舌下、経鼻腔、経粘膜、局所、眼用製剤において、または吸入によって投与することができる。本明細書における方法では、所望の、または表示された効果を達成するために、有効量の化合物または化合物の組成物を投与することが考えられている。典型的には、本明細書に提供された医薬組成物は、一日当たり約1回～約6回、あるいは、連続注入として投与される。このような投与は、慢性療法または急性療法として使用できる。単回用量形態を作製するために担体材料と組み合わせ得る活性成分の量は、治療を受けるホストおよび具体的な投与様式に依って変わるであろう。典型的な製剤は、約5%～約95% (w/w) の活性化合物を含有する。あるいは、このような製剤は、約20%～約80%の活性化合物を含有する。

#### 【0119】

上記の用量よりも低用量または高用量が必要とされる場合がある。具体的な患者に対する具体的な用量および治療法は、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与回数、排泄速度、薬剤併用、疾患の重症度および経過、病態または症状、疾患に対する患者の素質、病態または症状、および担当医の判断など、種々の要因に依存する。

#### 【0120】

患者の病態が改善したら、必要な場合は、本明細書に提供された化合物、組成物または組み合わせの維持用量を投与できる。引き続き、症状が所望のレベルまで軽減した場合は、病態の改善が保持されるレベルまで、症状の関数として、投与の用量または回数、または双方を減少させることができる。しかし、患者は、疾患の症状が再発したら、長期ベースでの間欠的治療が必要になり得る。

#### 【0121】

患者の選択およびモニタリング

本明細書に記載の化合物は、突然変異型PKRを活性化することが可能である。したがって、最初に、被験体がPKRの突然変異（たとえば、本明細書に記載の突然変異の1つ）を有しているかを判定すべく患者および/または被験体を評価し、被験体がPKRの突然変異を有していると判定され、したがって、突然変異型PKRの活性の活性化を必要とする場合、被験体に本明細書に記載の化合物を任意選択で投与することにより、本明細書に記載の化合物を用いて治療するために、患者および/または被験体を選択することが可能である。当技術分野で公知の方法を用いて、PKRの突然変異を有しているとして被験体を評価することが可能である。

#### 【実施例】

#### 【0122】

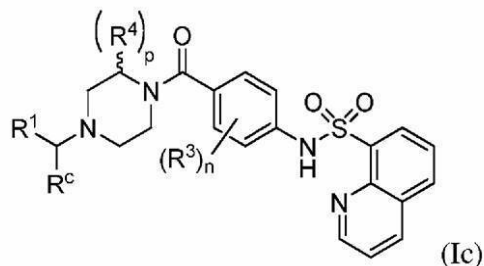
以下に示される合成例では、特定の化合物は、1ヵ所以上に指定の立体化学を有する。これらの化合物は、適切なキラル的純粋反応剤を用いて指定のスキームにより調製されたか、またはChiralpak AD-Hカラム(250×4.6 mm)の5 μ カラムなどの適切なキラル分離カラムを用いて、220 nmで吸光度をモニターしながら2 ml/分の流量でヘキサン/イソプロパノール(75:25 v/v)中0.05%ジエチルアミンで溶出させることにより、生成されたラセミ体から指定のスキームにより分離された。以上に示されるキラルHPLC溶出条件は、当業者であれば、本発明に係る種々のキラ

ル化合物の分離を最適化するように容易に変更可能である。

【 0 1 2 3 】

実施例 1。式 I c で示される化合物の調製：

【 化 6 】

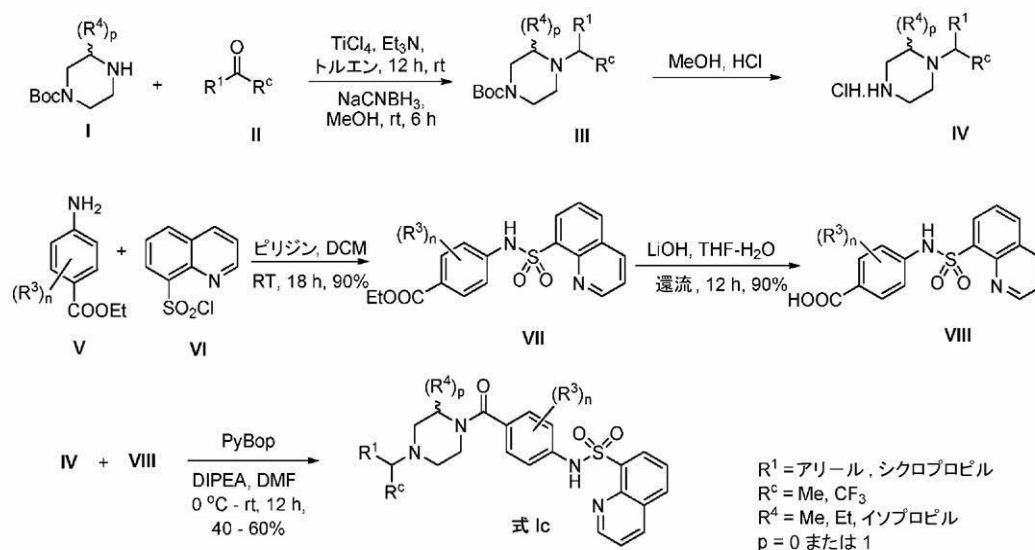


10

上記式中、 $R^1$  は、アリールまたはシクロプロピルであり、 $R^2$  は、メチルまたは  $CF_3$  であり、 $R^3$  は、アルキルであり、かつ  $n$  は、0 または 1 である。

【 化 7 】

スキーム 1



20

30

【 0 1 2 4 】

中間体 IV の合成。10 ml のジクロロメタン中のアリールケトン II (17 mmol) の攪拌溶液に、任意選択で置換されていてもよい *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート I (16 mmol)、 $Et_3N$  (48 mmol)、および 1 M  $TiCl_4$  (8 mmol) を室温で添加し、続いて、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に MeOH (5 ml) 中の  $NaBH_3CN$  (48 mmol) の溶液を室温で添加し、続いて、反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。エチルアセテートおよび飽和水性  $NaHCO_3$  溶液を反応混合物に添加した。得られた不溶性物質をセライトを用いて濾別した。エチルアセテート層を分離し、ブラインで洗浄し、無水  $MgSO_4$  で脱水し、そして濾過した。濾液を真空中で濃縮し、精製することなく次の工程のための粗化合物を得た。この工程から得られた化合物を 10 ml のメタノール性 HCl 中に溶解させ、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、固体として中間体 IV を残存させた。得られた固体を塩基で中和し、次の工程に使用される遊離塩基を得た (二工程で 45 ~ 60 %)。

40

【 0 1 2 5 】

エチル 4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ベンゾエート (VII) の合成。DCM およびピリジンの混合液 (1 : 1) 中のアミン V (16 gm、96.85 mmol) の溶

50

液に、 $N_2$  雰囲気下、室温で、スルホニルクロリド V I ( 27.56 gm、121.07 mmol ) を添加した。得られた混合物を 16 時間撹拌させた。反応終了後、粗混合物を D C M で希釈し、水で、続いて 1 N H C l で洗浄した。次いで、有機層を  $Na_2SO_4$  で脱水し、そして減圧下で濃縮して 98 % の収率 ( 34 gm ) で中間体 V I I を得た。

【 0 1 2 6 】

4 - ( キノリン - 8 - スルホンアミド ) 安息香酸 ( V I I I ) の合成。T H F および水 ( 1 : 1 ) 中のスルホンアミド V I I ( 34 gm、95.5 mmol ) の溶液に、L i O H ( 20 gm、47.66 mmol ) を添加し、得られた混合物を 80 ° で一晩撹拌させた。反応終了後、粗混合物を E t O A c で洗浄した。水性層をクエン酸で酸性化して濾過した。こうして得られた固体を E t <sub>2</sub> O で洗浄し、そして減圧下でトルエンにより共沸させて酸 V I I I ( 30 gm、95.8 % の収率 ) を取得し、さらなる精製を行うことなくこれを次の工程に供した。

【 0 1 2 7 】

スキーム 1 による式 I で示される化合物の合成。D M F ( 2 ml ) 中の酸 V I I I ( 1 mmol ) の溶液に、P y B o P ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ( ジメチルアミノ ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート ) ( 0.78 gm、1.5 mmol ) を 0 ° で添加して、5 分間撹拌させた。次いで、 $N_2$  雰囲気下、同一温度でアミン I V ( 1 mmol ) を反応混合物に添加して、室温で一晩撹拌した。反応終了後、混合物を水で希釈して、E t O A c で抽出した。有機層を水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で脱水し、そして減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ、M e O H - D C M、2 : 8 ) により精製し、40 ~ 66 % の収率で生成物 I X を得た。

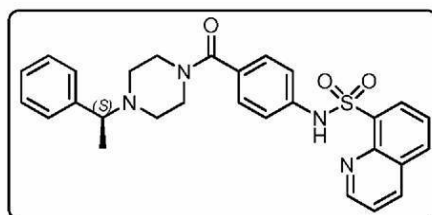
【 0 1 2 8 】

適切なアリールケトン I I および適切な任意選択で置換されていてもよい t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート I を用いて、以上の手順により式 I c で示される以下の化合物を生成させた。

【 0 1 2 9 】

( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - フェニルエチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 387 ) :

【 化 8 】



<sup>1</sup> H N M R ( 400 M H z、C D C l <sub>3</sub> ) : 1.3 ( d、3 H)、2.2 - 2.4 ( m、4 H)、3.2 - 3.4 ( m、2 H)、3.5 ( m、1 H)、3.6 - 3.8 ( m、2 H)、5.3 ( s、1 H)、7.0 - 7.4 ( m、8 H)、7.5 - 7.65 ( m、2 H)、8.0 ( d、1 H)、8.38 ( m、2 H)、8.55 ( s、1 H)、9.0 ( m、1 H)、H P L C 純度 : 99.31 %、質量 ( M + 1 ) : 477.40。

【 0 1 3 0 】

N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - ( 3,5 - ジフルオロフェニル ) エチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 331 ) :

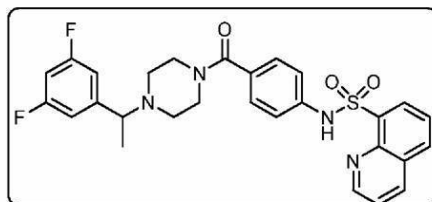
10

20

30

40

## 【化 9】



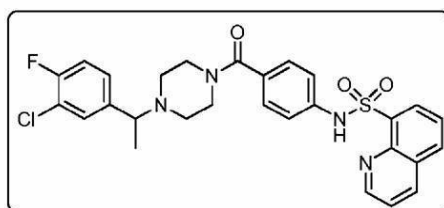
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.3 (d, 3H), 2.2 - 2.4 (m, 4H), 3.2 - 3.5 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 7.0 (m, 4H), 7.2 - 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 8.2 - 8.4 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.2 (bs, 1H), HPLC 純度: 91.96%, 質量 (M+1) : 537.10.

10

## 【0131】

N-(4-(4-(1-(3-chloro-4-fluorophenyl)ethyl)piperidin-1-yl)benzoyl)phenylquinoline-8-sulfonamide (化合物 332) :

## 【化 10】



20

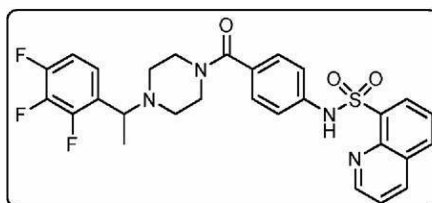
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 3H), 1.3 (m, 1H), 2.2 - 2.5 (m, 6H), 3.1 - 3.4 (m, 2H), 7.0 (m, 4H), 7.2 - 7.4 (m, 3H), 7.8 (m, 2H), 8.2 - 8.4 (m, 3H), 9.1 (m, 1H), 10.2 (bs, 1H), HPLC 純度: 93.02%, 質量 (M+1) : 575.10.

30

## 【0132】

N-(4-(4-(1-(2,3,4-trifluorophenyl)ethyl)piperidin-1-yl)benzoyl)phenylquinoline-8-sulfonamide (化合物 403) :

## 【化 11】



40

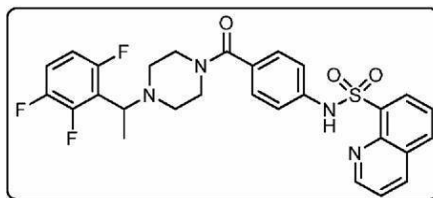
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl $_3$ ) : 1.2 (d, 3H), 1.4 (m, 1H), 2.2 - 2.7 (m, 4H), 3.0 - 3.6 (m, 4H), 7.0 - 7.25 (m, 6H), 7.55 - 7.6 (m, 2H), 8.2 - 8.25 (d, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.5 - 8.55 (d, 1H), 9.1 (m, 1H), HPLC 純度: 99.46%, 質量 (M+1) : 555.45.

## 【0133】

N-(4-(4-(1-(2,3,6-trifluorophenyl)ethyl)piperidin-1-yl)benzoyl)phenylquinoline-8-sulfonamide (化合物 404) :

50

## 【化 1 2】

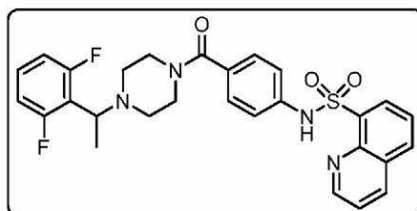


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.35 (d, 3H)、1.4 (m, 1H)、2.2 - 2.7 (m, 4H)、3.0 - 3.6 (m, 4H)、7.0 - 7.25 (m, 5H)、7.4 (m, 1H)、7.78 - 7.8 (m, 2)、8.25 - 8.3 (d, 1H)、8.4 (m, 1H)、8.5 - 8.55 (d, 1H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度 : 98.97%、質量 ( $M+1$ ) : 555.1。

## 【0134】

N-(4-(4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物357) :

## 【化 1 3】

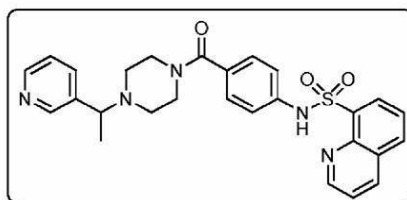


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、CDCl $_3$ ) : 1.3 (s, 3H)、2.2 - 2.5 (m, 4H)、3.0 - 3.4 (m, 2H)、3.5 - 3.8 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 6H)、7.4 (m, 1H)、8.2 - 8.6 (m, 3H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度 : 98.29%、質量 ( $M+1$ ) : 537.20。

## 【0135】

N-(4-(4-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物370) :

## 【化 1 4】

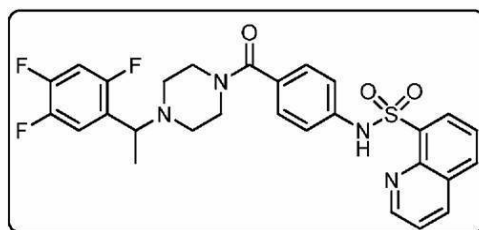


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.3 (d, 3H)、2.2 - 2.4 (m, 4H)、3.2 - 3.6 (m, 4H)、3.5 (m, 1H)、7.1 (m, 4H)、7.3 (m, 1H)、7.7 (m, 3H)、8.3 - 8.5 (m, 5H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (s, 1H)、HPLC 純度 : 98.12%、質量 ( $M+1$ ) : 502.40。

## 【0136】

N-(4-(4-(1-(2,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)ピペラジン- 50

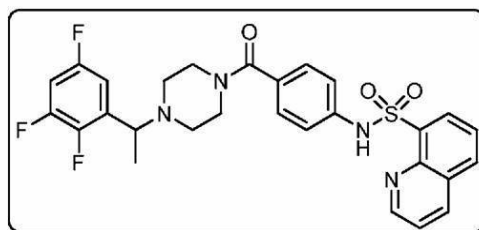
1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 395) :  
【化 15】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.4 (d, 3H), 2.2 - 2.4 (m, 2H), 3.0 - 3.8 (m, 4H), 3.90 (q, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 6H), 7.6 - 7.69 (m, 2H), 8.2 - 8.6 (m, 3H), 9.0 (m, 1H), 10.46 (bs, 1H), HPLC 純度: 96.86%, 質量 ( $M+1$ ) : 555.50。

【0137】

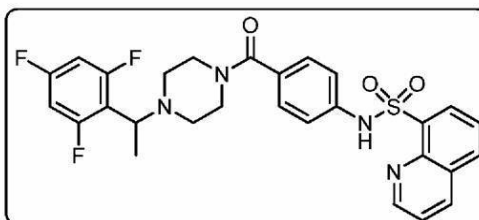
N-(4-(4-(1-(2,3,5-trifluorophenyl)ethyl)piperazin-1-yl)-4-(quinolin-8-sulfonyl)benzamide (化合物 396) :  
【化 16】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.25 (d, 3H), 2.2 - 2.4 (m, 4H), 3.1 - 3.7 (m, 4H), 3.90 (q, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 5H), 7.4 (m, 1H), 7.6 - 7.69 (m, 2H), 8.2 - 8.6 (m, 3H), 9.0 (m, 1H), 10.46 (bs, 1H), HPLC 純度: 96.86%, 質量 ( $M+1$ ) : 555.50。

【0138】

N-(4-(4-(1-(2,4,6-trifluorophenyl)ethyl)piperazin-1-yl)-4-(quinolin-8-sulfonyl)benzamide (化合物 397) :  
【化 17】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.4 (s, 3H), 2.0 - 2.4 (m, 4H), 3.0 - 3.6 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 6H), 7.6 - 7.69 (m, 2H), 8.2 - 8.6 (m, 3H), 9.0 (m, 1H), 10.46 (bs, 1H), HPLC 純度: 99.97%, 質量 ( $M+1$ ) : 555.50。

【0139】

10

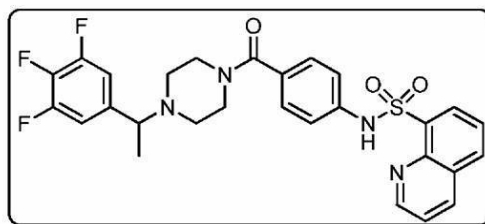
20

30

40

50

N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - ( 3 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) エチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 9 8 ) :  
【化 1 8】



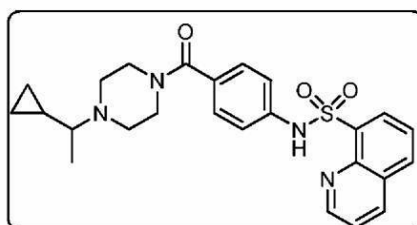
10

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1 . 4 ( s , 3 H )、2 . 0 - 2 . 4 ( m , 4 H )、3 . 0 - 3 . 6 ( m , 4 H )、3 . 9 0 ( m , 1 H )、7 . 0 - 7 . 2 ( m , 6 H )、7 . 6 - 7 . 6 9 ( m , 2 H )、8 . 2 - 8 . 6 ( m , 3 H )、9 . 0 ( m , 1 H )、1 0 . 4 6 ( b s , 1 H )、HPLC 純度 : 9 5 . 1 0 %、質量 ( M + 1 ) : 5 5 5 . 4 5。

【 0 1 4 0 】

N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - シクロプロピルエチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 4 2 ) :

【化 1 9】



20

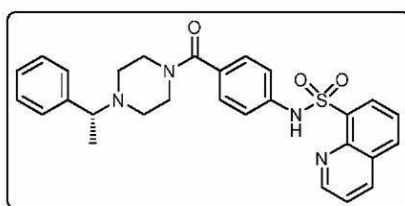
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1 . 6 ( d , 3 H )、2 . 1 - 2 . 2 ( m , 2 H )、2 . 2 1 - 2 . 4 ( m , 4 H )、2 . 9 9 - 3 . 6 ( m , 8 H )、7 . 0 - 7 . 2 ( m , 4 H )、7 . 6 - 7 . 8 ( m , 2 H )、8 . 2 - 8 . 6 ( m , 3 H )、9 . 1 - 9 . 2 ( m , 1 H )、1 0 . 4 1 ( b s , 1 H )、HPLC 純度 : 9 9 . 4 9 %、質量 ( M + 1 ) : 4 6 5 . 3。

30

【 0 1 4 1 】

( R ) - N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - フェニルエチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 8 8 ) :

【化 2 0】



40

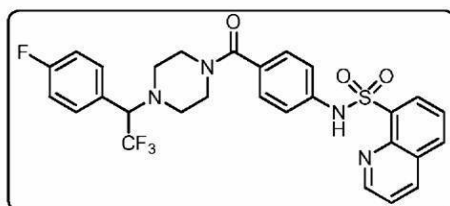
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、CDCl $_3$  ) : 1 . 3 ( d , 3 H )、2 . 2 - 2 . 4 ( m , 4 H )、3 . 2 - 3 . 8 ( m , 4 H )、3 . 5 ( m , 1 H )、5 . 3 ( s , 1 H )、7 . 0 - 7 . 4 ( m , 8 H )、7 . 5 5 - 7 . 6 5 ( m , 2 H )、8 . 0 ( d , 1 H )、8 . 3 8 - 8 . 4 ( m , 2 H )、8 . 5 5 ( s , 1 H )、9 . 0 ( m , 1 H )、HPLC 純度 : 9 8 . 5 1 %、質量 ( M + 1 ) : 5 0 1 . 2 0。

50

## 【 0 1 4 2 】

N - ( 4 - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 5 1 ) :

## 【 化 2 1 】



10

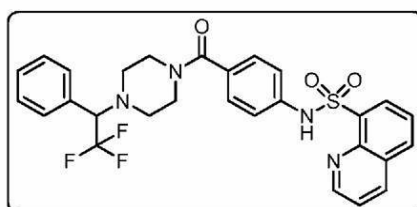
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 2 . 2 ( m , 4 H )、3 . 2 ( m , 2 H )、3 . 7 ( m , 2 H )、4 . 7 ( m , 1 H )、7 . 0 ( m , 4 H )、7 . 4 - 7 . 6 ( m , 4 H )、7 . 7 ( m , 2 H )、8 . 2 - 8 . 4 ( m , 3 H )、9 . 0 ( m , 1 H )、HPLC 純度 : 9 7 . 4 9 %、質量 (  $M + 1$  ) : 5 7 3 . 1 5。

## 【 0 1 4 3 】

N - ( 4 - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 5 8 ) :

20

## 【 化 2 2 】



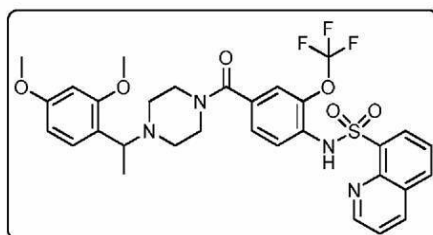
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 2 . 2 - 2 . 5 ( m , 2 H )、3 . 0 - 3 . 4 ( m , 2 H )、3 . 5 - 3 . 8 ( m , 4 H )、4 . 6 ( m , 1 H )、7 . 0 ( m , 4 H )、7 . 4 ( m , 5 H )、7 . 9 ( m , 2 H )、8 . 2 - 8 . 6 ( m , 3 H )、9 . 0 ( m , 1 H ) 1 0 . 4 ( s , 1 H )、HPLC 純度 : 9 7 . 6 5 %、質量 (  $M + 1$  ) : 5 5 5 . 1 5。

30

## 【 0 1 4 4 】

N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェニル ) エチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 3 3 ) :

## 【 化 2 3 】



40

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、 $\text{DMSO-d}_6$  ) : 2 . 2 - 2 . 5 ( m , 4 H )、3 . 2 - 3 . 6 ( m , 4 H )、3 . 8 ( m , 6 H )、6 . 5 ( m , 2 H )、7 . 2 ( m , 3 H

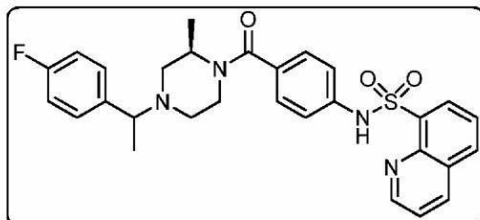
50

)、7.5 (m, 1H)、7.8 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC純度：98.57%、質量(M+1)：631.60。

【0145】

N-(4-((2R)-4-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物133)：

【化24】



10

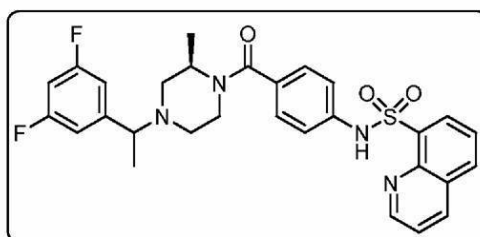
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.9 (d, 3H)、1.0 - 1.12 (m, 1H)、1.13 - 1.3 (d, 3H)、1.4 (m, 1H)、1.99 - 2.1 (m, 2H)、2.8 - 3.6 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 5H)、7.22 - 7.4 (m, 2H)、7.6 - 7.8 (d, 2H)、8.25 (d, 1H)、8.4 - 8.5 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：99.93%、質量(M+1)：533.55。

20

【0146】

N-(4-((2R)-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物135)：

【化25】



30

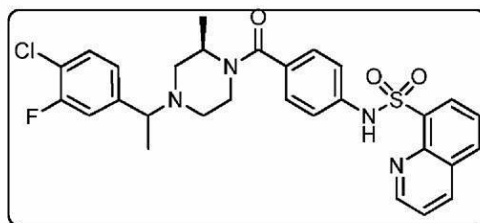
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.1 - 1.21 (d, 6H)、1.82 - 2.1 (m, 2H)、2.6 (m, 1H)、2.8 - 3.2 (m, 2H)、3.8 - 4.0 (m, 3H)、7.0 - 7.2 (m, 7H)、7.6 - 7.8 (d, 2H)、8.25 (d, 1H)、8.4 - 8.5 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：99.95%、質量(M+1)：551.3。

40

【0147】

N-(4-((2R)-4-(1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物157)：

## 【化 2 6】

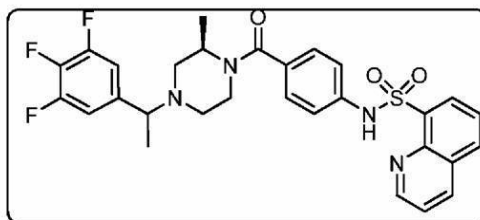


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.21 (d, 6H)、1.23 - 1.3 (m, 1H)、1.8 - 2.1 (m, 3H)、2.6 - 2.8 (m, 2H)、3.0 - 3.4 (m, 3H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.4 - 7.7 (m, 6H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度: 99.65%、質量 ( $M+1$ ): 567.3。

## 【0148】

N-(4-((2R)-2-メチル-4-(1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 158) :

## 【化 2 7】

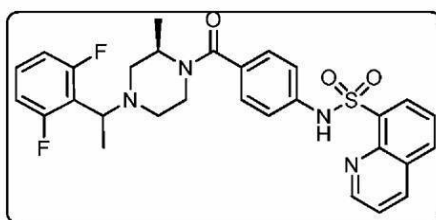


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.21 (d, 6H)、1.8 - 2.1 (m, 2H)、2.4 - 2.45 (m, 1H)、2.6 - 2.8 (m, 2H)、2.9 - 3.25 (m, 2H)、3.5 - 3.6 (m, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 6H)、7.4 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度: 99.18%、質量 ( $M+1$ ): 569.5。

## 【0149】

N-(4-((2R)-4-(1-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 159) :

## 【化 2 8】



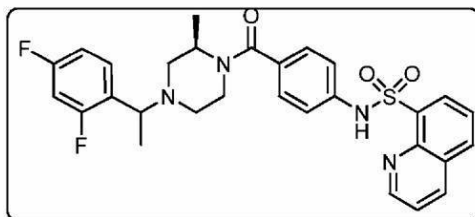
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.1 (d, 3H)、1.24 (d, 3H)、1.8 - 2.0 (m, 2H)、2.8 (m, 1H)、3.4 - 3.6 (m, 3H)、3.8 - 4.0 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 5H)、7.4 - 7.7 (m, 4H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)

、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：99.18%、質量(M+1)：569.5。

【0150】

N-(4-((2R)-4-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物160)：

【化29】



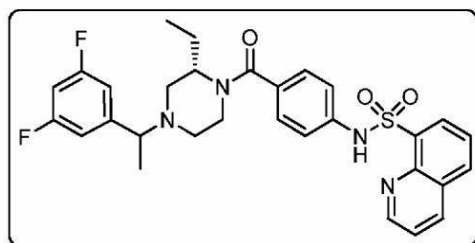
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.1 (d, 3H)、1.15 (d, 3H)、1.8 - 2.0 (m, 2H)、2.6 - 3.0 (m, 4H)、3.4 - 3.6 (m, 2H)、7.0 - 7.4 (m, 5H)、7.41 - 7.7 (m, 3H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：99.18%、質量(M+1)：551.3

【0151】

N-(4-((2S)-4-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル)-2-エチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物161)：

【化30】



30

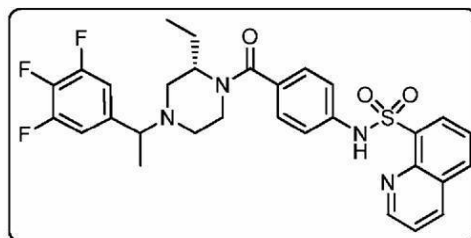
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 0.8 (t, 3H)、1.19 (d, 3H)、1.2 (m, 1H)、1.6 - 1.8 (m, 2H)、2.0 - 2.4 (m, 2H)、2.8 - 3.7 (m, 5H)、7.0 - 7.4 (m, 7H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：97.51%、質量(M+1)：565.3

【0152】

N-(4-((2S)-2-エチル4-(1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物162)：

40

## 【化 3 1】

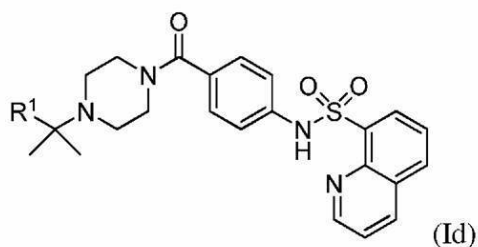


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 0.8 (t, 3H)、1.19 (d, 3H)、1.6 - 1.8 (m, 2H)、2.0 - 2.4 (m, 2H)、2.8 - 3.2 (m, 2H)、3.8 - 4.0 (m, 4H)、7.0 - 7.4 (m, 6H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度 : 99.86%、質量 ( $M+1$ ) : 583.3

## 【0153】

実施例 2 : 式 I d で示される化合物の調製 :

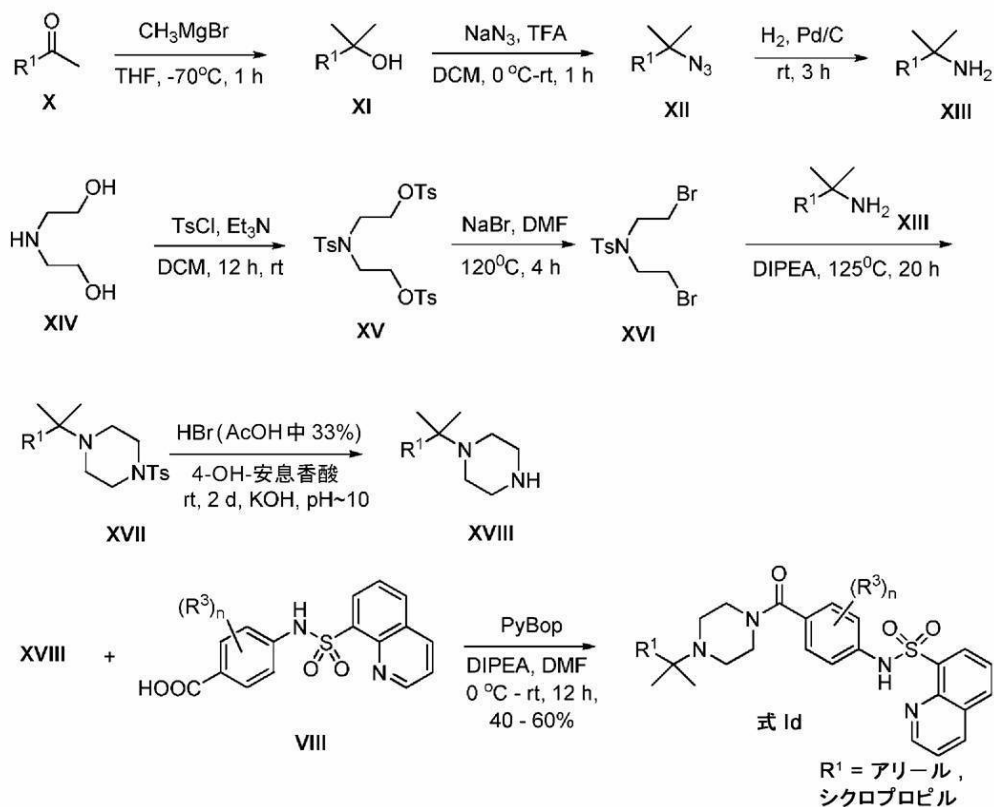
## 【化 3 2】



上記式中、 $R^1$  は、シクロプロピルまたはアリールである。

## 【化 3 3】

## スキーム 2



10

20

## 【0154】

中間体 X I の合成。無水 T H F ( 1 0 m l ) 中のアリール / シクロアルキルメチルケトン X ( 1 . 6 m m o l ) の溶液を N <sub>2</sub> 雰囲気中で - 7 0 ° に冷却した。T H F 中のメチルマグネシウムブロミド ( 8 m m o l ) を - 7 0 ° で徐々に添加し、反応混合物を N <sub>2</sub> 雰囲気下で 1 時間撹拌した。反応混合物を飽和 N H <sub>4</sub> C l でクエンチし、エチルアセテート ( 2 0 m l ) およびブライン ( 2 0 m l ) で希釈した。有機層を水で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、6 0 ~ 1 2 0 メッシュ、E A - ヘキサン、2 : 8 ) により精製し、6 0 ~ 7 2 % の収率で油として生成物 X I を得た。

30

## 【0155】

中間体 X I I の合成。N <sub>2</sub> 雰囲気下、室温で、無水 D C M ( 1 0 m l ) 中の g e m ジメチルアルコール X I ( 1 . 1 m m o l ) の溶液にアジ化ナトリウム ( 3 . 5 m m o l ) を添加した。反応混合物を 0 ° に冷却して、D C M ( 1 m l ) 中の T F A ( 3 m m o l ) の溶液を添加した。反応浴を室温まで加温して、室温でさらに 1 時間撹拌した。生成した白色沈殿を濾過して溶媒を濃縮することにより所望のアジドを取得し、精製することなくこれを次の工程に使用した ( 収率 5 0 ~ 5 5 % ) 。

40

## 【0156】

中間体 X I I I の合成。H <sub>2</sub> 雰囲気下の M e O H ( 5 m l ) 中のアジド ( 1 m m o l ) の撹拌溶液に、1 0 % P d / C ( 0 . 1 m m o l ) を室温で添加した。反応混合物を室温でさらに 3 時間撹拌し、セライトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮してアミンを残存させ、精製することなくこれを次の工程に使用した ( 収率 6 0 % ) 。

## 【0157】

中間体 X V の合成。撹拌しながらトシルクロリド ( 2 2 g 、 0 . 1 1 4 モル、3 e q ) を 0 ° の D C M ( 4 0 m l ) 中に溶解させた。この溶液に 0 ° で D C M ( 2 0 m l ) 中のジエタノールアミン X I V ( 4 g 、 0 . 0 3 8 モル、1 e q ) およびトリエチルアミン ( 1 7 m l 、 0 . 1 1 4 モル、3 e q ) の溶液を添加した。添加終了後、撹拌を室温で一晩

50

継続した。反応から生じた沈殿物を濾過し、溶液を水、希HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインで順に洗浄し、そして脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。有機相を減圧下で濃縮して、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、60~120メッシュ(mess)、ヘキサン中20%エチルアセレート)で精製することにより、白色固体として中間体XVを得た(9.8g、46%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.38(s, 3H)、2.43(s, 6H)、3.32-3.36(m, 4H)、4.05-4.16(m, 4H)、7.21-7.38(m, 6H)、7.61-7.81(m, 6H)。

【0158】

中間体XVIの合成。6mlのDMF中のトリトシレートXV(1g、0.00176モル、1eq)の溶液に、NaBr(0.93g、0.009モル、5eq)を添加した。得られた懸濁液を油浴中120℃で4時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を約2mlに濃縮した。粘性乳状生成物を氷水(30ml)の急速攪拌混合物中に注加し、エチルアセレート(30ml)で抽出した。有機相を脱水して(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、60~120メッシュ(mess)、ヘキサン中10%エチルアセレート)により精製して、淡黄色液体として生成物XVIを残存させた(0.34g、51%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 2.41(s, 3H)、3.44(s, 8H)、7.38(d, 4H)、7.76(d, 4H)。

【0159】

中間体XVIIの合成。窒素雰囲気下のジプロミドXVI(0.150g、0.000389モル、1.1eq)およびアミンXIII(0.000354モル、1eq)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15ml)の混合物を125℃で20時間加熱した。反応を室温に冷却させた。反応混合物を水(10ml)、エチルアセレート(20ml)で抽出し、有機相を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、60~120メッシュ(mess)、ヘキサン中20%エチルアセレート)で精製して、淡黄色液体として生成物XVIIを残存させた(収率55~60%)。

【0160】

中間体XVIIIの合成。化合物N-トシルピペラジン誘導体XVII(0.000398モル、1eq)および4-ヒドロキシ安息香酸(0.164g、0.00119モル、3eq)の混合物に室温で臭化水素溶液(酢酸中33wt%、1.8ml)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。水(10ml)を反応混合物に徐々に添加し、反応混合物を2時間連続攪拌した。生じた白色沈殿物を濾過により除去した。濾過ケーキを水(2×10ml)で洗浄した。合わせた酸性水性洗液をトルエン(20ml)で洗浄した。次いで、水性相を0℃に冷却してpH>10までKOHペレットで少しずつ塩基性化し、そしてトルエン(20ml)およびエチルアセレート(2×20ml)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして加圧下で濃縮して淡黄色液体として生成物XVIIIを取得し、これを次の工程に使用した(収率90%)。

【0161】

式Idで示される化合物の合成。DMF(2ml)中の酸VIII(1mmol)の溶液に、PyBOP(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ))-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1.5mmol)を0℃で添加して、5分間攪拌させた。次いで、gemジメチルピペリジン(piperizine)XVIII(1mmol)をN<sub>2</sub>雰囲気下、同一温度で反応混合物に添加して、室温で一晩攪拌した。反応終了後、混合物を水で希釈して、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、そして減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、60~120メッシュ、MeOH-DCM、2:8)により精製して、35~55%の収率で生成物IXを得た。

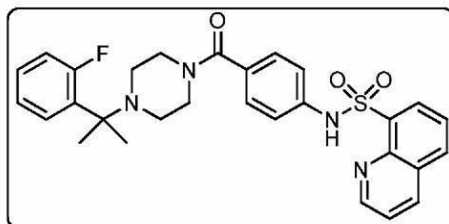
【0162】

適切なメチルケトン X および酸 V I I I 中間体を用いて、以上の手順により式 I d で示される以下の化合物を生成させた。

【 0 1 6 3 】

N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - ( 2 - フルオロフェニル ) プロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 0 9 ) :

【 化 3 4 】



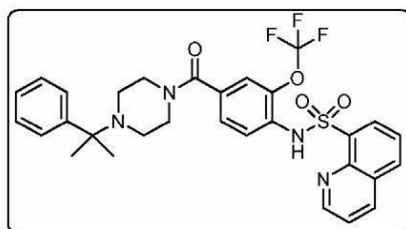
10

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1 . 2 2 ( s , 6 H )、2 . 2 - 2 . 4 ( m , 4 H )、2 . 9 9 - 3 . 2 ( m , 2 H )、3 . 4 - 3 . 6 ( m , 2 H )、7 . 0 - 7 . 2 ( m , 5 H )、7 . 2 2 - 7 . 4 ( m , 3 H )、7 . 6 - 7 . 8 ( d , 2 H )、8 . 2 5 ( d , 1 H )、8 . 4 - 8 . 5 ( m , 2 H )、9 . 1 ( m , 1 H )、1 0 . 4 ( s , 1 H )、HPLC 純度 : 9 6 . 1 9 %、質量 ( M + 1 ) : 5 3 5 . 0 5。

【 0 1 6 4 】

N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - フェニルプロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 4 0 ) :

【 化 3 5 】



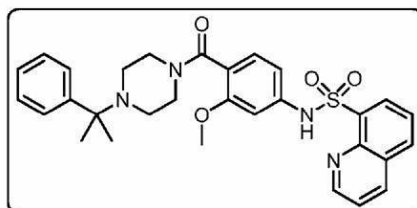
30

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO  $d_6$  ) : 1 . 2 ( s , 6 H )、2 . 2 - 2 . 4 ( m , 4 H )、3 . 1 - 3 . 6 ( m , 4 H )、7 . 2 ( m , 5 )、7 . 5 ( m , 3 H )、7 . 7 ( m , 2 H )、8 . 3 ( m , 2 H )、8 . 6 ( m 1 H )、9 . 0 ( m , 1 H )、HPLC 純度 : 9 7 . 7 2 %、質量 ( M + 1 ) : 5 9 9 . 4。

【 0 1 6 5 】

N - ( 3 - メトキシ - 4 - ( 4 - ( 2 - フェニルプロパン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 5 5 ) :

【 化 3 6 】



40

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、CDCl<sub>3</sub> ) : 3 . 4 - 3 . 7 ( s , 6 H )、2 . 1 - 2 . 4 ( m , 4 H )、3 . 0 ( m , 4 H )、4 . 5 ( s , 3 H )、6 . 6 - 6 . 9 ( m

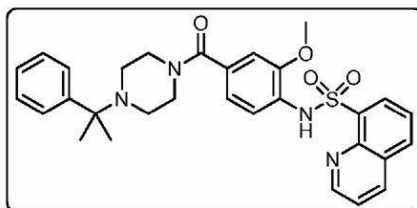
50

, 3 H)、7.1 - 7.5 (m, 5 H)、7.7 (m, 2 H)、8.2 - 8.4 (m, 3 H)、9.0 (m, 1 H) 10.4 (s, 1 H)、HPLC 純度: 95.72%、質量 (M+1): 545.3。

【0166】

N-(2-メトキシ-4-(4-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物356):

【化37】



10

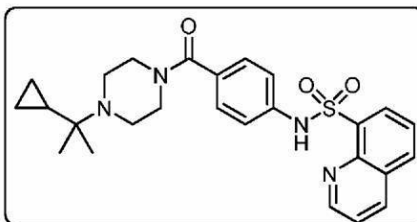
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.3 (s, 6 H)、2.2 - 2.5 (m, 4 H)、3.2 - 3.7 (m, 7 H)、6.8 - 7.1 (m, 2 H)、7.0 - 7.4 (m, 6 H)、7.6 - 7.8 (m, 2 H)、8.3 (m, 2 H)、8.6 (m, 1 H)、9.0 (m, 2 H)、HPLC 純度: 94.22%、質量 (M+1): 544.66。

20

【0167】

N-(4-(4-(2-シクロプロピルプロパン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物438):

【化38】



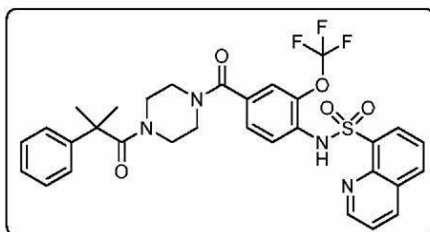
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.2 - 0.37 (m, 4 H)、0.8 (s, 6 H)、3.0 - 3.8 (m, 8 H)、7.0 - 7.2 (m, 4 H)、7.5 - 7.8 (m, 2 H)、8.0 - 8.4 (m, 3 H)、9.1 - 9.2 (m, 1 H)、10.4 (s, 1 H)、HPLC 純度: 94.80%、質量 (M+1): 479.4。

【0168】

N-(4-(4-(2-メチル-2-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物359):

【化39】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 (m, 6 H)、3.0 - 3.6

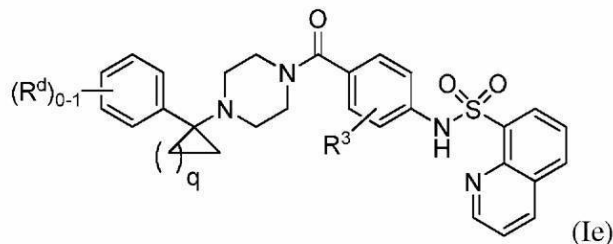
50

(m, 8H)、7.0 - 7.4 (m, 7H)、7.6 (m, 2H)、7.9 (m, 1H)、8.0 - 8.4 (m, 3H)、9.0 (m, 1H)、HPLC純度：99.85%、質量(M+1)：627.2。

【0169】

実施例3。式Ieで示される化合物の調製：

【化40】

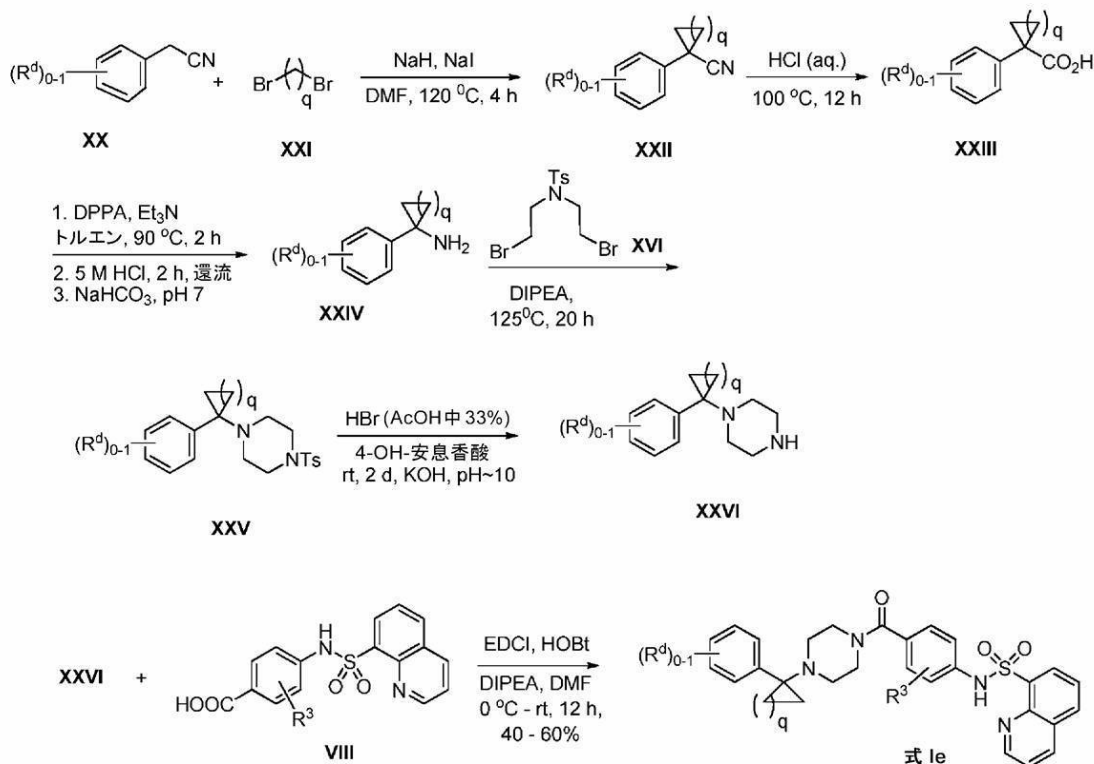


10

上記式中、 $R^d$ は、存在する場合、アリールであり、 $R^3$ は、メトキシまたは $OCF_3$ であり、かつ $q$ は、1、2、3、または4である。

【化41】

スキーム3:



20

30

40

$R^d$  = アリール (存在する場合)  
 $R^3$  = 2-OMe, 3-OMe,  $OCF_3$   
 $q$  = 1, 2, 3 または 4

【0170】

中間体XXIIの合成。0 のDMF(10ml)中の攪拌溶液NaH(21mmol)にDMF中のアリールアセトニトリルXX(4.2mmol)を徐々に添加し、同一温度で15分間攪拌した。DMF(5ml)中のジプロモアルカン(4.2mmol、 $n=2, 3, 4, 5$ )および続いてヨウ化ナトリウムを反応混合物に添加して、120 に4時間加熱した。反応終了後、混合物を水で希釈して、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、そして減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグ

50

ラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ、EA-ヘキサン、1：9）により精製して、75～89%の収率で生成物XXIIを得た。

【0171】

中間体XXIIIの合成。封管中で、HCl（水性、6ml）中のニトリルXXII（3mmol）の攪拌溶液を100℃で24時間加熱した。反応終了後、反応混合物を氷水中に注加して、エチルアセテート（20ml）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、そして減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ、EA-ヘキサン、1：9）により精製し、50～65%の収率で白色固体として生成物XXIIIを得た。

【0172】

中間体XXIVの合成。ジフェニルホスホリルアジド（0.85ml、0.00386mol、1.1eq）をトルエン（12ml）中の酸XXIII（0.00346mol、1eq）およびトリエチルアミン（1ml、0.00776mol、2.2eq）の溶液に添加して、混合物を90℃で攪拌した。混合物を冷却し、エチルアセテート（15ml）で希釈し、そして炭酸ナトリウム（2×20ml）で洗浄した。合わせた水性画分をブライン（40ml）で洗浄し、脱水し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、そして減圧下で溶媒を蒸発させた。残渣を塩酸（5M、2ml）中に懸濁させ、混合物を還流下で2時間加熱した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させ、そして減圧下でトルエンを蒸発させることにより残渣を共沸的に脱水し、白色固体として粗化合物を得た。固体をエチルアセテート（20ml）中に入れ、冷却し、そしてpH約7に達するようにNaHCO<sub>3</sub>の飽和溶液を添加した。有機相を脱水し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、濃縮して淡黄色液体として化合物XXIVを残存させた。

【0173】

中間体XXVの合成。窒素雰囲気下のジブロミドXVI（0.150g、0.000389mol、1.1eq）およびアミンXXIV（0.000354mol、1eq）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.15ml）の混合物を125℃で20時間加熱した。反応を室温に冷却させた。反応混合物を水（10ml）、エチルアセテート（20ml）で抽出し、有機相を脱水し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ（mess）、ヘキサン中20%エチルアセテート）により精製して、淡黄色液体として生成物XXVを残存させた（収率45～55%）。

【0174】

中間体XXVIの合成。化合物N-トシルピペラジン誘導体XXV（0.000398mol、1eq）および4-ヒドロキシ安息香酸（0.164g、0.00119mol、3eq）の混合物に室温で臭化水素溶液（酢酸中33wt%、1.8ml）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。水（10ml）を反応混合物に徐々に添加し、反応混合物を2時間連続攪拌した。生じた白色沈澱物を濾過により除去した。濾過ケーキを水（2×10ml）で洗浄した。合わせた酸性水性洗液をトルエン（20ml）で洗浄した。次いで、水性相を0℃に冷却してpH>10までKOHペレットで少しずつ塩基性化し、そしてトルエン（20ml）およびエチルアセテート（2×20ml）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、脱水し（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、そして加圧下で濃縮して淡黄色液体として生成物XXVIを取得し、これを次の工程に使用した（収率90%）。

【0175】

式Ieで示される化合物の合成。DMF（5ml）中の酸VIIII（0.000315mol、1eq）の攪拌溶液に、EDCI（0.066g、0.000346mol、1.1eq）、HOBt（0.047g、0.000346mol、1.1eq）、およびDIPEA（0.13ml、0.00078mol、2.5eq）を0℃で添加して、15分間攪拌した。次いで、アミンXXVI（0.000315mol、1eq）の溶液を0℃で添加し、次いで、得られた混合物を室温で一晩を攪拌させた。反応終了後、水（20mL）を

10

20

30

40

50

添加して、エチルアセテート（ $2 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水して、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、 $60 \sim 120$ メッシュ（mess）、ヘキサン中 $70\%$ エチルアセテート）により精製して、 $40 \sim 45\%$ の収率でX X V I I Iを得た。

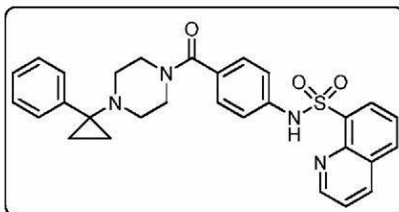
【0176】

適切なアリールアセトニトリルX X、ジブロモアルカンX X I、および酸V I I I中間体を用いて、以上の手順により式I eで示される以下の化合物を生成させた。

【0177】

N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 330 ) :

【化42】

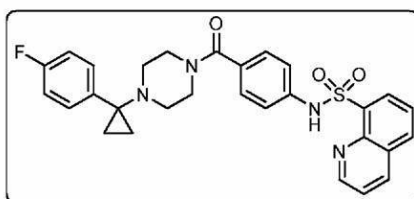


$^1\text{H}$  NMR (  $400 \text{ MHz}$ 、 $\text{CDCl}_3$  ) :  $1.6$  ( m ,  $4 \text{ H}$  )、 $2.5$  ( m ,  $4 \text{ H}$  )、 $3.2$  ( m ,  $2 \text{ H}$  )、 $3.6$  ( m ,  $2 \text{ H}$  )、 $7.0$  ( m ,  $3 \text{ H}$  )、 $7.2$  ( m ,  $6 \text{ H}$  )、 $7.6$  ( m ,  $2 \text{ H}$  )、 $8.0$  ( m ,  $1 \text{ H}$  )、 $8.3$  ( m ,  $2 \text{ H}$  )、 $8.5$  ( s ,  $1 \text{ H}$  )、 $9.1$  ( m ,  $1 \text{ H}$  )、HPLC 純度 :  $97.71\%$ 、質量 (  $\text{M} + 1$  ) :  $513.30$ 。

【0178】

N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロピル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 399 ) :

【化43】



$^1\text{H}$  NMR (  $400 \text{ MHz}$ 、 $\text{CDCl}_3$  ) :  $0.9 - 1.0$  ( m ,  $5 \text{ H}$  )、 $2.2 - 2.7$  ( m ,  $4 \text{ H}$  )、 $3.15 - 3.7$  ( m ,  $4 \text{ H}$  )、 $6.9 - 7.3$  ( m ,  $7 \text{ H}$  )、 $7.58 - 7.61$  ( m ,  $2 \text{ H}$  )、 $8.0$  ( d ,  $1 \text{ H}$  )、 $8.2 - 8.4$  ( m ,  $2 \text{ H}$  )、 $8.5$  ( s ,  $1 \text{ H}$  )、 $9.0$  ( s ,  $1 \text{ H}$  )、HPLC 純度 :  $99.60\%$ 、質量 (  $\text{M} + 1$  ) :  $531.45$ 。

【0179】

N - ( 2 - メトキシ - 4 - ( 4 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 352 ) :

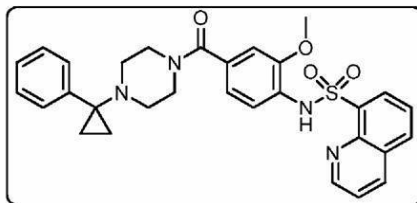
10

20

30

40

## 【化 4 4】

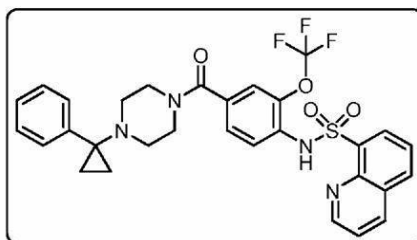


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.9 - 1.0 (m, 4 H)、2.5 (s, 3 H)、3.2 - 3.7 (m, 8 H)、6.5 (m, 2 H)、7.2 (m, 6 H)、7.7 (m, 3 H)、8.0 - 8.4 (m, 3 H)、9.0 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 92.0 %、質量 ( $M+1$ ) : 543.43。

## 【0180】

N-(4-(4-(1-フェニルシクロプロピル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物353) :

## 【化 4 5】

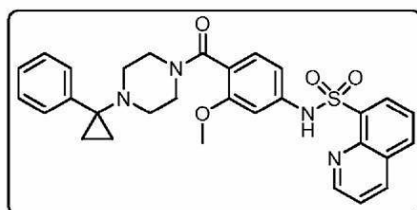


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.9 - 1.0 (m, 4 H)、2.5 (m, 4 H)、3.2 - 3.7 (m, 5 H)、6.8 - 7.1 (m, 4 H)、7.5 (m, 3 H)、7.7 (m, 3 H)、8.0 - 8.4 (m, 3 H)、9.0 (m, 2 H)、HPLC 純度 : 96.83 %、質量 ( $M+1$ ) : 597.34。

## 【0181】

N-(3-メトキシ-4-(4-(1-フェニルシクロプロピル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物393) :

## 【化 4 6】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.89 (m, 2 H)、0.90 (m, 1 H)、0.95 (m, 2 H)、2.2 - 2.6 (m, 4 H)、2.8 - 3.0 (m, 2 H)、3.4 (s, 3 H)、3.45 - 3.6 (m, 2 H)、6.3 (m, 1 H)、6.7 - 6.9 (m, 2 H)、7.0 - 7.2 (m, 4 H)、7.55 - 7.6 (m, 2 H)、8.0 (d, 1 H)、8.2 - 8.4 (d, 2 H)、8.5 (s, 1 H)、9.0 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 99.86 %、質量 ( $M+1$ ) : 543.4。

## 【0182】

10

20

30

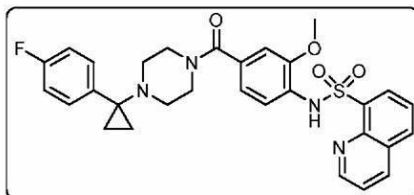
40

50

N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロピル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - メトキシフェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 0 0 )

:

【化 4 7】



10

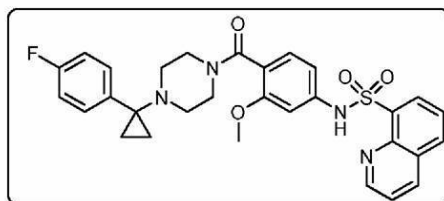
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.8 (m, 2 H), 0.85 (m, 1 H), 1.0 (m, 2 H), 2.2 - 2.7 (m, 4 H), 3.4 (s, 3 H), 3.15 - 3.7 (m, 4 H), 6.6 - 6.7 (m, 2 H), 6.9 - 7.0 (m, 2 H), 7.15 - 7.2 (m, 4 H), 7.55 - 7.6 (m, 3 H), 8.0 (d, 1 H), 8.2 (d, 1 H), 8.4 (d, 1 H), 8.5 (s, 1 H), 9.0 (s, 1 H), HPLC 純度 : 99.93%, 質量 ( $M+1$ ) : 561.50。

【0183】

N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロピル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 3 - メトキシフェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 0 1 )

:

【化 4 8】



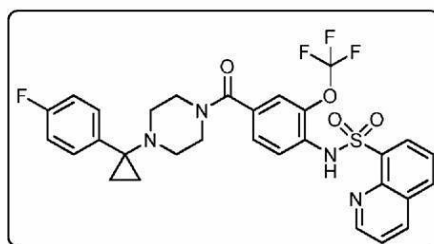
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.89 - 1.0 (m, 4 H), 2.2 - 2.7 (m, 4 H), 3.0 - 3.6 (m, 4 H), 3.58 (s, 3 H), 6.3 (d, 1 H), 6.8 - 7.2 (m, 6 H), 7.55 - 7.6 (m, 2 H), 8.0 (d, 1 H), 8.2 (d, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.5 (s, 1 H), 9.0 (s, 1 H), HPLC 純度 : 99.68%, 質量 ( $M+1$ ) : 561.45。

【0184】

N - ( 4 - ( 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロピル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 0 2 ) :

【化 4 9】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.79 (m, 2 H), 0.8 (m,

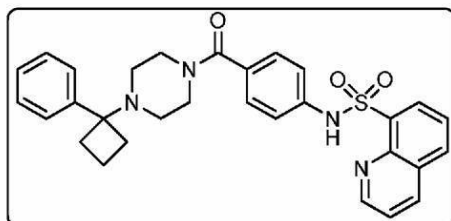
50

2 H)、2.2 - 2.7 (m, 4 H)、3.0 - 3.6 (m, 4 H)、6.95 - 7.25 (m, 5 H)、7.55 - 7.6 (m, 2 H)、8.0 (d, 1 H)、7.9 - 7.95 (d, 1 H)、8.0 - 8.1 (d, 1 H)、8.38 - 8.4 (d, 2 H)、9.1 (m, 1 H)、HPLC 純度: 99.75%、質量 (M + 1): 615.45。

【0185】

N - (4 - (4 - (1 - フェニルシクロブチル) ピペラジン - 1 カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 408) :

【化50】



10

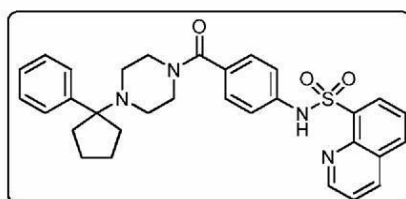
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.92 (m, 1 H)、1.22 (m, 2 H)、1.8 - 2.1 (m, 2 H)、2.2 - 2.4 (m, 4 H)、2.85 - 3.2 (m, 1 H)、3.4 - 3.6 (m, 4 H)、7.0 - 7.2 (m, 4 H)、7.22 - 7.4 (m, 5 H)、7.6 - 7.8 (d, 2 H)、8.25 (d, 1 H)、8.4 - 8.5 (m, 2 H)、9.1 (m, 1 H)、10.4 (s, 1 H)、HPLC 純度: 99.15%、質量 (M + 1): 527.55。

20

【0186】

N - (4 - (4 - (1 - フェニルシクロペンチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 スルホンアミド (化合物 406) :

【化51】



30

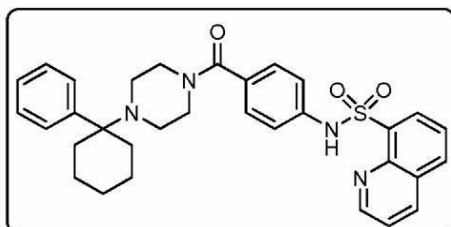
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.5 - 2.4 (m, 8 H)、1.9 - 2.4 (m, 4 H)、3.0 - 3.8 (m, 4 H)、7.0 - 7.18 (m, 4 H)、7.19 - 7.3 (m, 4 H)、7.5 - 7.6 (m, 2)、8.0 (d, 1 H)、8.2 - 8.4 (m, 2 H)、8.45 (m, 1 H)、9.1 (m, 1 H)、HPLC 純度: 97.95%、質量 (M + 1): 541.55。

【0187】

N - (4 - (4 - (1 - フェニルシクロヘキシル) ピペラジン - 1 カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 407) :

40

【化52】



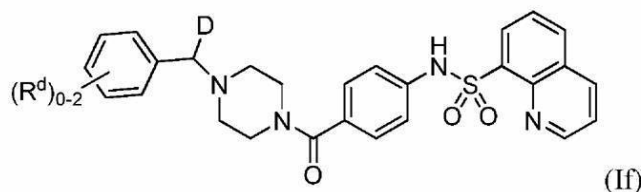
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.15 - 1.45 (m, 4H)、1.5 - 1.7 (m, 2H)、2.85 - 2.2 (m, 8H)、3.0 - 3.5 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.2 - 7.4 (m, 5H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.2 - 8.23 (d, 1H)、8.4 - 8.5 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、  
HPLC 純度 : 96.17%、質量 ( $M+1$ ) : 555.40。

【0188】

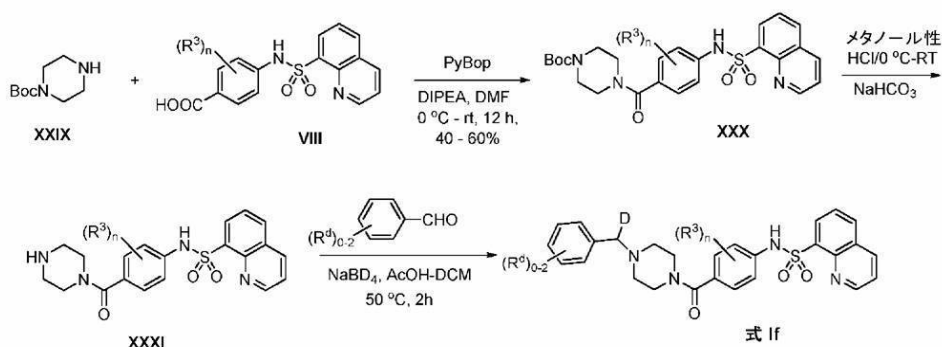
実施例4：式Ifで示される調製化合物：

【化53】



【化54】

スキーム4:



【0189】

中間体XXXの合成。DMF中の酸VIIII (6.09 mmol)の溶液に、PyBop (ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) (4.75 gm, 9.14 mmol)を0 で添加して、5分間撹拌させた。次いで、Boc保護ピペリジン (piperizine) XXIX (6.09 mmol)を $\text{N}_2$ 雰囲気下、同一温度で反応混合物に添加して、室温で一晩撹拌した。反応終了後、混合物を水で希釈して、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、そして減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60~120メッシュ、MeOH-DCM、1:9)により精製し、66%の収率で生成物XXVIIIIを得た。

【0190】

中間体XXXIの合成。MeOH・HCl (10 ml)の溶液にBoc保護アミンXXX (4.03 mmol)を添加し、得られた混合物を1時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で除去し、水で洗浄し、続いて、 $\text{NaHCO}_3$ を添加してDCMで抽出した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水して減圧下で蒸発させることにより、94.30%の収率で生成物XXXIを得た。

【0191】

式Ifで示される化合物の合成。DCM中のアミンXXXI (0.25ミリモル)および適切なアルデヒド (0.27 mmol)の溶液に酢酸 (0.2 mL)を室温で添加し、得られた混合物を30分間撹拌させた。次いで、 $\text{NaBD}_4$  (0.25 mmol)を反応混合物に添加し、得られた混合物を50 で2時間撹拌させた。反応終了後、粗混合物を

10

20

30

40

50

DCMで希釈し、水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、そして減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ、MeOH-DCM、2：8）により精製して、45～55%の収率で生成物XXXIIを得た。

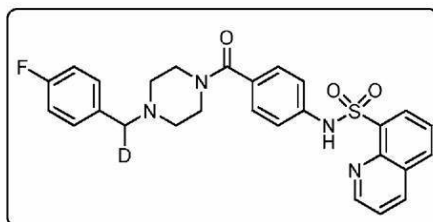
【0192】

最終工程で適切なアルデヒドを用いて、以上の手順により式Ifで示される以下の化合物を生成させた。

【0193】

N-（4-（4-（4-フルオロベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）フェニル）キノリン-8-スルホンアミド-（D）（化合物448）：

【化55】

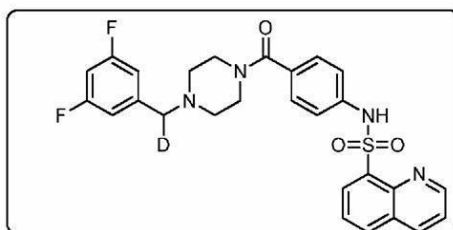


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H)、3.1 - 3.6 (m, 4H)、3.7 (m, 1H)、7.2 (m, 6)、7.3 (m, 2H)、7.7 (m, 2H)、8.3 (m, 3H)、9.0 (m, 1H)、10.2 (bs, 1H)、HPLC純度：97.28%、質量 ( $M+1$ ) : 506.25。

【0194】

N-（4-（4-（3,5-ジフルオロベンジル）ピペラジン-1-カルボニル）フェニル）キノリン-8-スルホンアミド-（D）（化合物450）：

【化56】

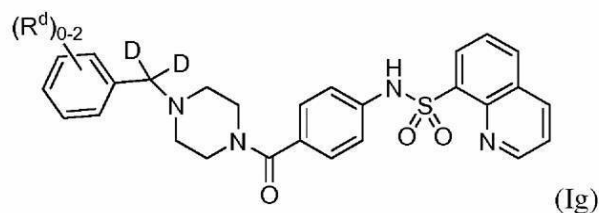


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H)、3.1 - 3.6 (m, 4H)、3.7 (m, 1H)、7.2 (m, 7)、7.8 (m, 2H)、8.3 (m, 3H)、9.0 (m, 1H)、10.2 (bs, 1H)、HPLC純度：99.50%、質量 ( $M+1$ ) : 524.35。

【0195】

実施例5。式Igで示される化合物の調製：

【化57】



(Ig)

10

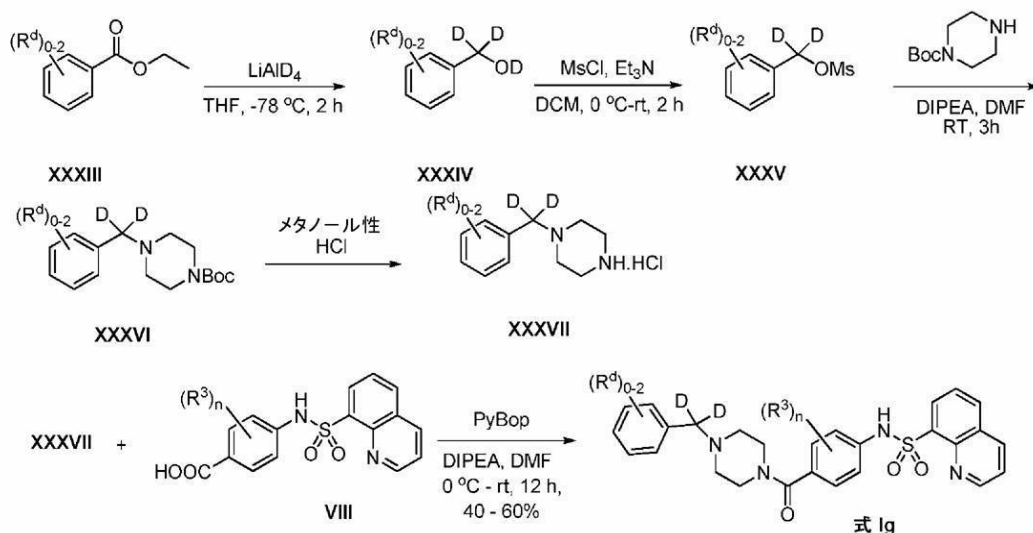
20

30

40

## 【化 5 8】

## スキーム 5:



10

## 【0196】

中間体 XXXIV の合成。無水 THF (5 ml) 中の任意選択で置換されていてもよいエチルベンゾエート XXXIII (0.38 g、0.00204 モル) の攪拌溶液に -78 で  $\text{LiAlD}_4$  を添加した。反応混合物を -78 でさらに 2 時間攪拌して、塩化アンモニウムの飽和溶液飽和溶液でクエンチした。粗混合物をエチルアセートで希釈し、水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、そして減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ、EA - ヘキサン、2 : 8) により精製して、60 % の収率で生成物 XXXIV を得た。

20

## 【0197】

中間体 XXXV の合成。無水 DCM (10 ml) 中の化合物 XXXIV (0.00204 モル) の攪拌溶液に 0 で  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.75 ml、0.0051 モル) を添加して、2 時間攪拌した。メシルクロリド (0.16 ml、0.00204 モル) を反応混合物に添加し、混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。粗混合物を DCM で希釈して水で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水して減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ、EA - ヘキサン、2 : 8) により精製して、75 % の収率で生成物 XXXV を得た。

30

## 【0198】

中間体 (Intermediate) XXXVI の合成。無水 DMF (10 ml) 中の化合物 XXXV (0.0013 モル) の攪拌溶液に室温で DIPEA (0.7 ml、0.0039 モル) を添加して、2 時間攪拌した。Boc - ピペラジン (0.24 g、0.0013 モル) を反応混合物に添加し、混合物を室温でさらに 3 時間攪拌した。反応終了後、混合物を水でクエンチしてエチルアセートで希釈した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水して減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ、EA - ヘキサン、3 : 7) により精製して、70 % の収率で生成物 XXXVI を得た。

40

## 【0199】

中間体 XXXVII の合成。MeOH  $\cdot$  HCl (10 ml) の溶液に Boc 保護アミン XXXVI (4.03 mmol) を添加し、得られた混合物を 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で除去し、水で洗浄し、続いて、 $\text{NaHCO}_3$  を添加して DCM で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、そして減圧下で蒸発させて 92 % の収率で生成物 XXXVII を得た。

## 【0200】

50

式 I g で示される化合物の合成。DMF 中の非置換酸 V I I I ( 6 . 0 9 m m o l ) の溶液に、Py B o P ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ( ジメチルアミノ ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート ) ( 4 . 7 5 g m 、 9 . 1 4 m m o l ) を 0 で添加して、5 分間撹拌させた。次いで、B o c 保護ピペリジン ( p i p e r i z i n e ) X X X V I I ( 6 . 0 9 m m o l ) を  $N_2$  雰囲気下、同一温度で反応混合物に添加して、室温で一晩撹拌した。反応終了後、混合物を水で希釈して、Et O A c で抽出した。有機層を水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  で脱水し、そして減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ、Me O H - D C M 、 2 : 8 ) により精製して、生成物を得た。

【 0 2 0 1 】

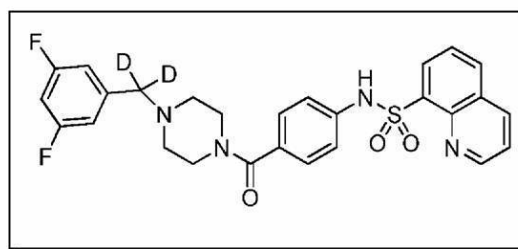
10

出発物質としてエチル - 3 , 5 - ジフルオロベンゾエートを用いて、以上に記載の方法により以下の化合物を生成させた。

【 0 2 0 2 】

N - ( 4 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) ピペラジン - 1 カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド - ( D 2 ) ( 化合物 4 4 9 ) :

【 化 5 9 】



20

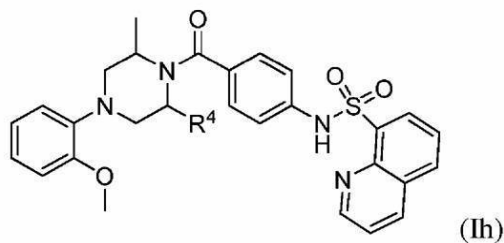
$^1H$  NMR ( 400 MHz 、  $CDCl_3$  ) : 2 . 2 - 2 . 6 ( m , 4 H ) 、 2 . 4 - 2 . 4 9 ( m , 2 H ) 、 3 . 2 - 3 . 8 ( m , 4 H ) 、 6 . 7 - 7 . 0 ( m , 3 H ) 、 7 . 0 - 7 . 2 ( m , 4 H ) 、 7 . 6 ( m , 2 H ) 、 8 . 1 ( d , 1 H ) 、 8 . 2 - 8 . 6 ( m , 3 H ) 、 9 . 0 ( m , 1 H ) 、 10 . 4 6 ( b s , 1 H ) 、 H P L C 純度 : 9 8 . 1 1 % 、 質量 (  $M + 1$  ) : 5 2 5 . 1 5 。

30

【 0 2 0 3 】

実施例 6。式 I h で示される化合物の調製 :

【 化 6 0 】

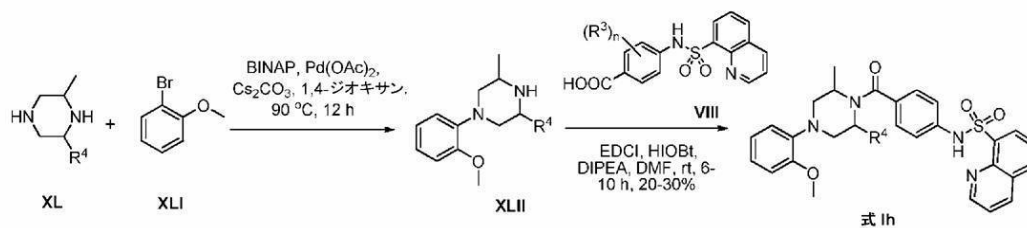


(Ih)

40

## 【化 6 1】

## スキーム 6



10

## 【 0 2 0 4 】

中間体 X L I I の合成。窒素を室温で 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 m l ) 中のアリールプロミド ( X L I 、 2 . 1 5 m m o l ) の攪拌溶液に通して 3 0 分間パージした。B I N A P ( 0 . 1 3 4 g m 、 0 . 2 1 5 m m o l ) 、パラジウムアセテート ( 0 . 0 0 9 6 g 、 0 . 0 4 3 m m o l ) 、および炭酸セシウム ( 1 . 4 0 g m 、 4 . 3 m m o l ) を反応混合物に添加し、窒素パージをさらに 2 0 分間継続し、最後に、ジアミン ( X L 、 2 . 1 5 m m o l ) を添加して窒素雰囲気下、1 0 0 で一晩攪拌した。反応終了後 ( T L C によりモニターした ) 、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を水中に溶解させて、エチルアセテート ( 3 × 5 0 m l ) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン ( 2 0 m l ) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。次いで、2 0 %

20

## 【 0 2 0 5 】

式 I h で示される化合物の合成：窒素雰囲気下 0 の D M F 中のカルボン酸 ( V I I I 、 0 . 6 1 m m o l ) の攪拌溶液に、E D C I ( 0 . 1 2 9 g m 、 0 . 6 7 1 m m o l ) 、H O B t ( 0 . 9 1 g m 、 0 . 6 7 1 m m o l ) 、および D I P E A ( 0 . 3 1 m l 、 1 . 8 3 m m o l ) を添加し、得られた溶液を室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、アミン ( X L I I 0 . 6 1 m m o l ) を 0 で添加して室温で一晩攪拌した。反応終了後 ( T L C によりモニターした ) 、反応混合物を 1 . 0 M H C l 中に注加して E t O A c で抽出した。有機層を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液で洗浄し、N a S O <sub>4</sub> で脱水し、そして濾過した

30

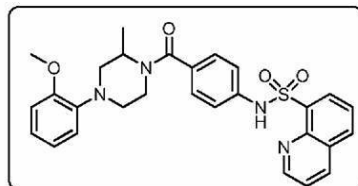
## 【 0 2 0 6 】

適切なアミン X L を用いて、以上に記載の方法により以下の化合物を生成させた。

## 【 0 2 0 7 】

N - ( 4 - ( 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 2 2 3 ) :

## 【化 6 2】



40

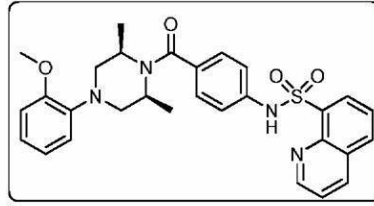
<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 D M S O d <sub>6</sub> ) : 1 . 2 ( d , 3 H ) 、 2 . 5 - 2 . 5 5 ( m , 2 H ) 、 2 . 6 - 2 . 6 9 ( m , 1 H ) 、 3 . 0 - 3 . 2 ( m , 4 H ) 、 3 . 8 ( s , 3 H ) 、 6 . 8 - 7 . 0 ( d , 4 H ) 、 7 . 1 - 7 . 2 ( m , 4 H ) 、 7 . 6 - 7 . 8 ( m , 2 H ) 、 8 . 2 - 8 . 6 ( m , 3 H ) 、 9 . 0 ( m , 1 H ) 、 1 0 . 4 6

50

(bs, 1H)、HPLC純度：99.04%、質量(M+1)：517.40。

【0208】

N-(4-((2R,6S)-4-(2-メトキシフェニル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物222)：  
【化63】



10

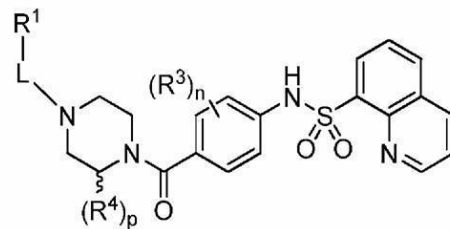
<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>)：1.2-1.4(s, 6H)、2.4-2.49(m, 2H)、2.6-2.69(m, 2H)、3.0-3.2(m, 2H)、3.8(s, 3H)、4.2(bs, 1H)、6.8-7.0(d, 4H)、7.1-7.2(m, 4H)、7.6-7.8(m, 2H)、8.2-8.6(m, 3H)、9.0(m, 1H)、10.46(bs, 1H)、HPLC純度：99.74%、質量(M+1)：531.40。

【0209】

20

実施例7。式I iで示される化合物の調製：

【化64】



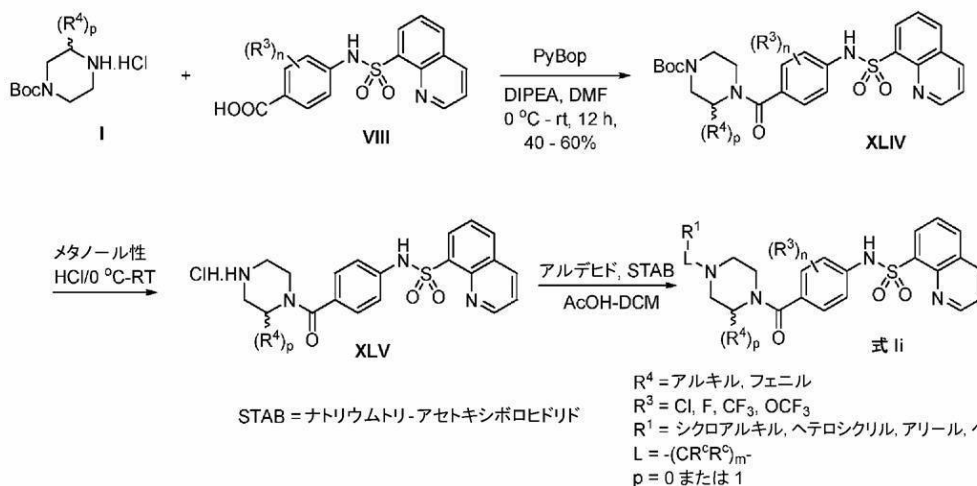
(Ii)

30

上記式中、R<sup>1</sup>は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、R<sup>3</sup>は、クロロ、フルオロ、CF<sub>3</sub>、またはOCF<sub>3</sub>であり、かつR<sup>4</sup>は、アルキルまたはフェニルである。

## 【化 6 5】

## スキーム 7



10

## 【0210】

中間体 X L I V の合成。DMF 中の酸 V I I I ( 6 . 0 9 m m o l ) の溶液に、P y B o P ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ( ジメチルアミノ ) - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート ) ( 4 . 7 5 g m , 9 . 1 4 m m o l ) を 0 で添加して、5 分間撹拌させた。次いで、B o c 保護ピペラジン / 置換ピペリジン ( p i p e r i z i n e ) I ( 1 . 1 3 g m , 6 . 0 9 m m o l ) を N<sub>2</sub> 雰囲気下、同一温度で反応混合物に添加して、室温で一晩撹拌した。反応終了後、混合物を水で希釈して、E t O A c で抽出した。有機層を水で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、6 0 ~ 1 2 0 メッシュ、M e O H - D C M、2 : 8 ) により精製して、6 6 % の収率で生成物 X L I V を得た。

20

## 【0211】

中間体 X L V の合成。M e O H ・ H C l の溶液に B o c 保護アミン X L I V ( 4 . 0 3 m m o l ) を添加し、得られた混合物を 1 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で除去し、水で洗浄し、続いて、N a H C O<sub>3</sub> を添加して D C M で抽出した。有機層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で蒸発させて生成物 X L V を得た ( 収率 9 4 . 3 0 % ) 。

30

## 【0212】

式 I i で示される化合物の合成。D C M 中のアミン X L V ( 0 . 2 5 m m o l ) および適切なアルデヒド ( 0 . 2 7 m m o l ) の溶液に酢酸 ( 0 . 2 m L ) を室温で添加し、得られた混合物を 3 0 分間撹拌させた。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( S T A B ) ( 0 . 2 6 g m , 1 . 2 6 m m o l ) を反応混合物に添加し、得られた混合物を 5 0 で 1 時間撹拌させた。反応終了後、粗混合物を D C M で希釈し、水で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、6 0 ~ 1 2 0 メッシュ、M e O H - D C M、2 : 8 ) により精製して、3 2 ~ 4 5 % の収率で生成物を得た。

40

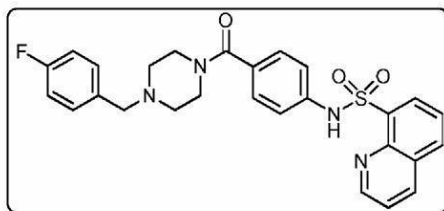
## 【0213】

適切な N - B o c 保護ピペラジン I および酸 V I I I を用いて、以上に記載の方法により以下の化合物を生成させた。

## 【0214】

N - ( 4 - ( 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 4 1 ) :

## 【化 6 6】

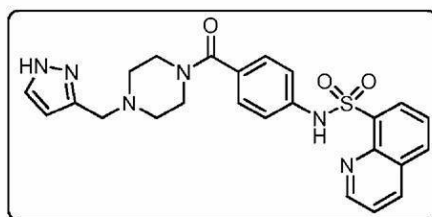


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.2 - 2.6 (m, 4H)、2.8 (s, 2H)、3.2 - 3.5 (m, 2H)、3.6 - 3.8 (m, 2H)、6.9 - 7.3 (m, 9H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 1H)、8.3 (m, 2H)、9.0 (m, 1H)、HPLC 純度: 98.15%、質量 ( $M+1$ ): 503.76。

## 【0215】

N-(4-(4-(1H-pyrazol-3-yl)methyl)piperidin-1-yl)benzoyl)phenyl)quinoline-8-sulfonamide (化合物 384) :

## 【化 6 7】

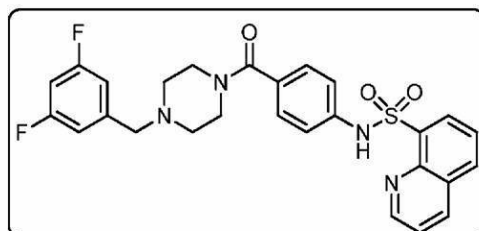


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 2H)、2.65 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 6H)、6.1 (s, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.4 (s, 1H)、7.6 - 7.8 (m, 3H)、8.3 (d, 1H)、8.4 (d, 1H)、8.5 (d, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、12.6 (s, 1H)、HPLC 純度: 96.98%、質量 ( $M+1$ ): 477.30。

## 【0216】

N-(4-(4-(3,5-difluorobenzyl)piperidin-1-yl)benzoyl)phenyl)quinoline-8-sulfonamide (化合物 394) :

## 【化 6 8】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.2 - 2.6 (m, 4H)、2.4 - 2.49 (m, 2H)、3.2 - 3.8 (m, 4H)、6.7 - 7.0 (m, 3H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 (m, 2H)、8.1 (d, 1H)、8.2 - 8.6 (m, 3H)、9.0 (m, 1H)、10.46 (bs, 1H)、HPLC 純度: 98.11%、質量 ( $M+1$ ): 525.15。

## 【0217】

N-(4-(4-(1H-pyrazol-4-yl)methyl)piperidin-1-yl)benzoyl)phenyl)quinoline-8-sulfonamide (化合物 397) :

10

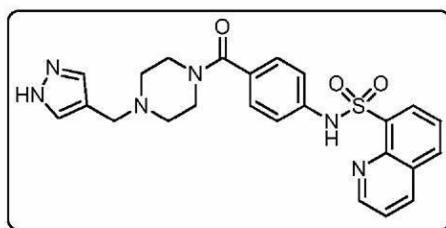
20

30

40

50

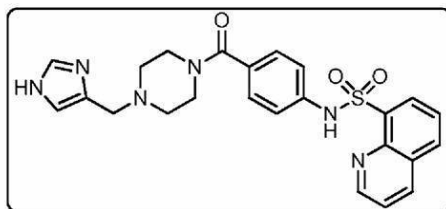
ニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物385):  
【化69】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 2H)、2.6 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 6H)、6.1 (s, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.4 (s, 1H)、7.6 (s, 1H)、7.7 (m, 2H)、8.3 (d, 1H)、8.4 (d, 1H)、8.5 (d, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、12.7 (s, 1H)、HPLC純度: 99.42%、質量(M+1): 477.30。

【0218】

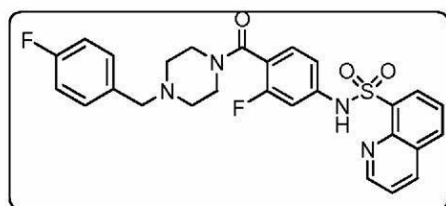
N-(4-((1H-imidazol-4-yl)methyl)piperazine-1-carbonyl)phenyl)quinoline-8-sulfonamide(化合物386):  
【化70】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H)、3.2 - 3.4 (s, 2H)、3.4 - 3.6 (m, 3H)、6.1 (s, 1H)、6.9 (s, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.5 (m, 2H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.3 (d, 3H)、8.4 (d, 1H)、8.5 (d, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.45 (s, 1H)、12.9 (s, 1H)、HPLC純度: 99.31%、質量(M+1): 477.40。

【0219】

N-(3-fluoro-4-((4-(4-fluorobenzyl)piperazine-1-carbonyl)phenyl)quinoline-8-sulfonamide(化合物420):  
【化71】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H)、3.0 - 3.2 (m, 2H)、3.4 (s, 2H)、3.5 - 3.6 (m, 2H)、6.9 - 7.4 (m, 7H)、7.5 - 7.7 (m, 2H)、8.2 - 8.4 (m, 3H)、9.1 - 9.2 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC純度: 98.69%、質量

10

20

30

40

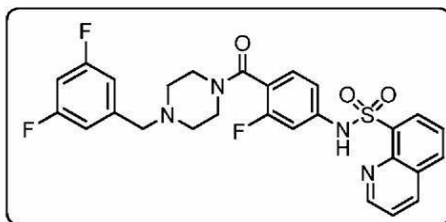
50

(M + 1) : 523.3。

【0220】

N - (4 - (4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロフェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 421) :

【化72】



10

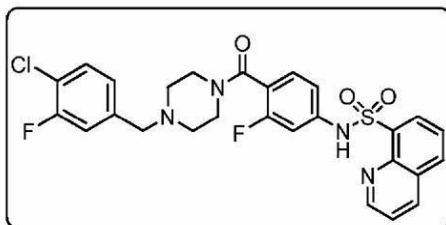
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H), 3.0 - 3.2 (m, 2H), 3.4 (s, 2H), 3.5 - 3.6 (m, 2H), 6.9 - 7.4 (m, 6H), 7.5 - 7.7 (m, 2H), 8.2 - 8.4 (m, 3H), 9.1 - 9.2 (m, 1H), 10.6 (s, 1H), HPLC 純度: 95.95%, 質量 (M + 1) : 541.3。

【0221】

N - (4 - (4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 3 - フルオロフェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 422) :

20

【化73】



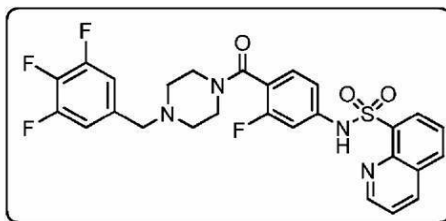
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H), 3.0 - 3.2 (m, 2H), 3.4 (s, 2H), 3.5 - 3.6 (m, 2H), 6.9 - 7.4 (m, 6H), 7.5 - 7.7 (m, 2H), 8.2 - 8.4 (m, 3H), 9.1 - 9.2 (m, 1H), 10.6 (s, 1H), HPLC 純度: 92.56%, 質量 (M + 1) : 557.6。

【0222】

N - (3 - フルオロ - 4 - (4 - (3, 4, 5 - トリフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 423) :

【化74】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H), 3.0 - 3.2 (m, 2H), 3.4 (s, 2H), 3.5 - 3.6 (m, 2H), 6.9 - 7.1 (m, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 3H), 7.5 - 7.7 (m, 2H), 8

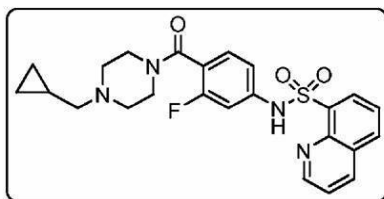
50

. 2 - 8 . 2 5 ( d , 1 H )、 8 . 4 - 8 . 6 ( m , 2 H )、 9 . 1 - 9 . 2 ( m , 1 H )、 1 0 . 7 8 ( s , 1 H )、 H P L C 純度 : 9 8 . 9 3 %、 質量 ( M + 1 ) : 5 5 9 . 5。

【 0 2 2 3 】

N - ( 4 - ( 4 - ( シクロプロピルメチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 3 - フルオロフェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 2 4 ) :

【 化 7 5 】



10

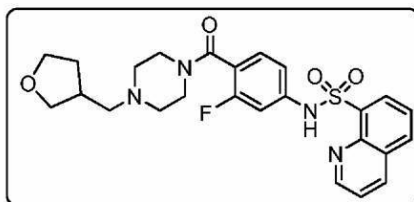
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z、 D M S O -  $d_6$  ) : 0 . 1 - 0 . 2 ( m , 2 H )、 0 . 3 5 - 0 . 4 5 ( m , 2 H )、 0 . 8 - 0 . 9 ( m , 1 H )、 2 . 0 - 2 . 4 ( m , 6 H )、 3 . 0 - 3 . 2 ( m , 2 H )、 3 . 4 - 3 . 6 ( m , 2 H )、 6 . 9 - 7 . 2 ( m , 3 H )、 7 . 5 9 - 7 . 7 ( m , 2 H )、 8 . 2 - 8 . 2 5 ( d , 1 H )、 8 . 4 - 8 . 6 ( m , 2 H )、 9 . 1 - 9 . 2 ( m , 1 H )、 1 0 . 7 8 ( s , 1 H )、 H P L C 純度 : 9 8 . 9 5 %、 質量 ( M + 1 ) : 4 6 9 . 3。

20

【 0 2 2 4 】

N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - ( ( テトラヒドロフラン - 3 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 2 5 ) :

【 化 7 6 】



30

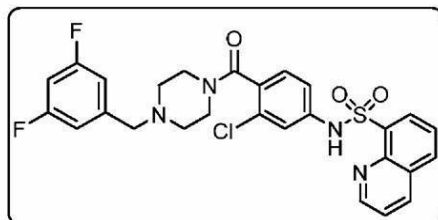
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z、 D M S O -  $d_6$  ) : 1 . 4 - 1 . 5 ( m , 1 H )、 1 . 8 - 2 . 0 ( m , 1 H )、 2 . 0 - 2 . 4 ( m , 7 H )、 3 . 0 - 3 . 2 ( m , 2 H )、 3 . 4 - 3 . 6 ( m , 7 H )、 6 . 9 - 7 . 2 ( m , 3 H )、 7 . 5 9 - 7 . 7 ( m , 2 H )、 8 . 2 - 8 . 2 5 ( d , 1 H )、 8 . 4 - 8 . 6 ( m , 2 H )、 9 . 1 - 9 . 2 ( m , 1 H )、 1 0 . 7 8 ( s , 1 H )、 H P L C 純度 : 9 9 . 3 6 %、 質量 ( M + 1 ) : 4 9 9 . 3。

【 0 2 2 5 】

N - ( 3 - クロロ - 4 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 2 6 ) :

40

【 化 7 7 】



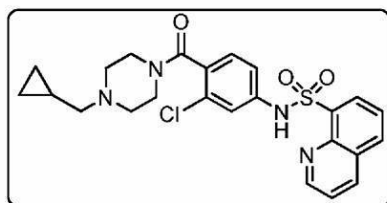
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 2H)、3.0 (s, 2H)、3.4 - 3.6 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 6H)、7.59 - 7.7 (m, 2H)、8.2 - 8.25 (d, 1H)、8.4 - 8.6 (m, 3H)、9.1 - 9.2 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC純度：99.12%、質量 ( $M+1$ ) : 557.45。

【0226】

N-(3-クロロ-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物427) :

【化78】



10

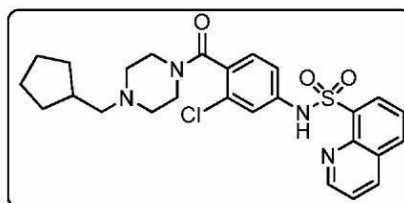
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 0.1 - 0.2 (m, 2H)、0.3 - 0.4 (m, 2H)、0.8 - 0.85 (m, 1H)、2.2 - 2.4 (m, 6H)、3.0 (s, 2H)、3.5 - 3.6 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 3H)、7.59 - 7.7 (m, 2H)、8.2 - 8.25 (d, 1H)、8.4 - 8.6 (m, 2H)、9.1 - 9.2 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC純度：99.57%、質量 ( $M+1$ ) : 485.5。

20

【0227】

N-(3-クロロ-4-(4-(シクロペンチルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物428) :

【化79】



30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.2 (m, 2H)、1.4 - 1.6 (m, 6H)、2.2 - 2.4 (m, 7H)、3.0 (s, 2H)、3.5 - 3.6 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 3H)、7.59 - 7.7 (m, 2H)、8.2 - 8.6 (m, 2H)、9.1 - 9.2 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC純度：99.40%、質量 ( $M+1$ ) : 513.45。

40

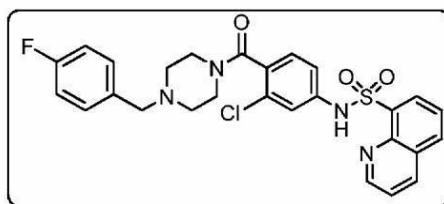
【0228】

N-(3-クロロ-4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物429) :

O=C1C=C(C=C(C=C1Cl)NS(=O)(=O)c2ccc3ccncc3c2)N2CCN(CC2)CC3OCCO3

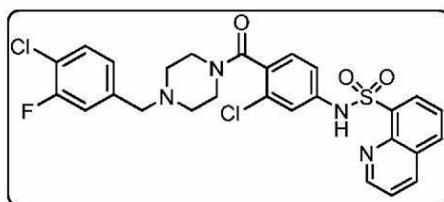
【 0 2 2 9 】

【化 8 1】



【 0 2 3 0 】

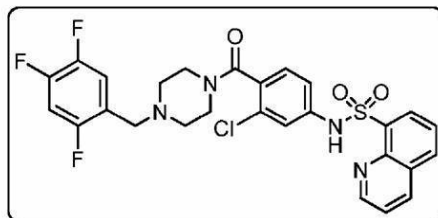
【化 8 2】



【 0 2 3 1 】

50

## 【化 8 3】

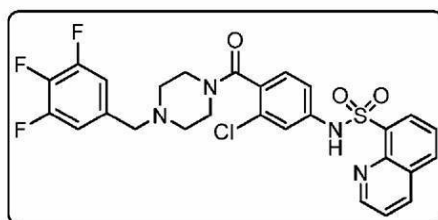


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H)、2.9 - 3.2 (s, 2H)、3.4 - 3.7 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 3H)、7.3 - 7.4 (m, 2H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.0 - 8.6 (m, 3H)、9.1 - 9.2 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC 純度：99.17%、質量 ( $M+1$ ) : 575.45。

## 【0232】

N-(3-クロロ-4-(4-(3,4,5-トリフルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物434)：

## 【化 8 4】

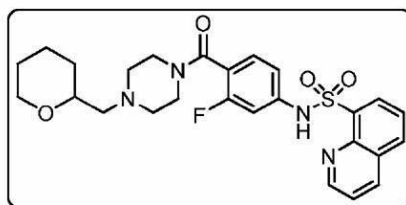


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H)、2.9 - 3.2 (s, 2H)、3.4 - 3.7 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 5H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.0 - 8.6 (m, 3H)、9.1 - 9.2 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC 純度：99.55%、質量 ( $M+1$ ) : 575.50。

## 【0233】

N-(3-フルオロ-4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物435)：

## 【化 8 5】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.2 (m, 1H)、1.3 - 1.56 (m, 5H)、1.6 - 1.7 (m, 1H)、2.2 - 2.4 (m, 6H)、2.9 - 3.4 (m, 3H)、3.7 - 3.8 (m, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 3H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.0 - 8.6 (m, 3H)、9.1 - 9.2 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC 純度：95.44%、質量 ( $M+1$ ) : 513.3。

10

20

30

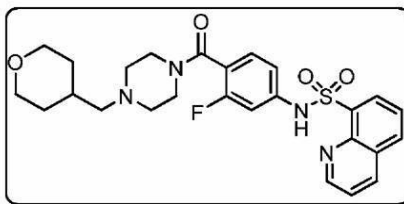
40

50

## 【 0 2 3 4 】

N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 3 6 ) :

## 【 化 8 6 】



10

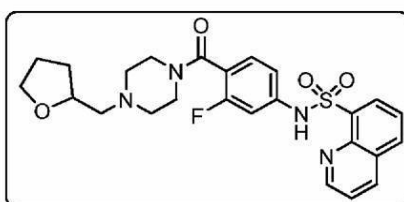
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1 . 0 - 1 . 2 ( m , 3 H )、1 . 5 6 - 1 . 6 ( m , 3 H )、2 . 2 - 2 . 6 ( m , 5 H )、2 . 9 9 - 3 . 4 ( m , 5 H )、3 . 6 - 3 . 8 ( m , 3 H )、7 . 0 - 7 . 2 ( m , 3 H )、7 . 6 - 7 . 8 ( m , 2 H )、8 . 0 - 8 . 6 ( m , 3 H )、9 . 1 - 9 . 2 ( m , 1 H )、1 0 . 4 ( s , 1 H )、HPLC 純度 : 9 3 . 3 5 %、質量 ( M + 1 ) : 5 1 3 . 3。

## 【 0 2 3 5 】

N - ( 3 - フルオロ - 4 - ( 4 - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 3 7 ) :

20

## 【 化 8 7 】



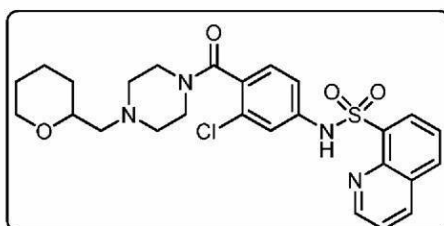
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1 . 4 - 1 . 4 5 ( m , 1 H )、1 . 7 - 2 . 0 ( m , 3 H )、2 . 2 - 2 . 6 ( m , 6 H )、2 . 9 9 - 3 . 2 ( m , 2 H )、3 . 4 - 4 . 0 ( m , 5 H )、7 . 0 - 7 . 2 ( m , 3 H )、7 . 6 - 7 . 8 ( m , 2 H )、8 . 0 - 8 . 6 ( m , 3 H )、9 . 1 - 9 . 2 ( m , 1 H )、1 0 . 4 ( s , 1 H )、HPLC 純度 : 9 7 . 0 2 %、質量 ( M + 1 ) : 4 9 9 . 3。

30

## 【 0 2 3 6 】

N - ( 3 - クロロ - 4 - ( 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 3 9 ) :

## 【 化 8 8 】



40

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1 . 0 - 1 . 8 ( m , 6 H )、2 . 1 - 2 . 7 ( m , 6 H )、3 . 0 - 3 . 8 ( m , 7 H )、7 . 0 - 7 . 2 ( m , 3 H )、7 . 6 - 7 . 8 ( m , 2 H )、8 . 2 - 8 . 6 ( m , 3 H )、9 . 1 - 9 . 2 ( m , 1 H )、1 0 . 6 ( s , 1 H )、HPLC 純度 : 9 5 . 1 4 %、質量 ( M + 1 ) : 5 2 9 .

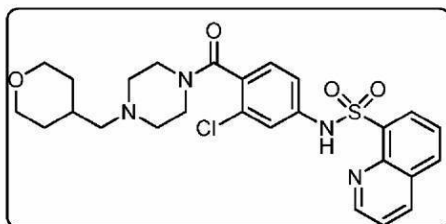
50

4。

## 【0237】

N - ( 3 - クロロ - 4 - ( 4 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル )  
 ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 4 0 ) :

## 【化89】



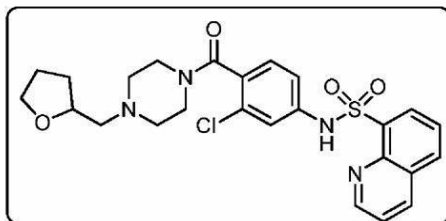
10

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1.0 - 1.8 ( m , 4 H )、2.1 - 2.5 ( m , 7 H )、2.7 - 3.85 ( m , 8 H )、7.0 - 7.2 ( m , 3 H )、7.6 - 7.8 ( m , 2 H )、8.2 - 8.6 ( m , 3 H )、9.1 - 9.2 ( m , 1 H )、10.6 ( b s , 1 H )、HPLC 純度 : 96.39%、質量 ( M + 1 ) : 529.4。

## 【0238】

N - ( 3 - クロロ - 4 - ( 4 - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 4 4 1 ) :

## 【化90】



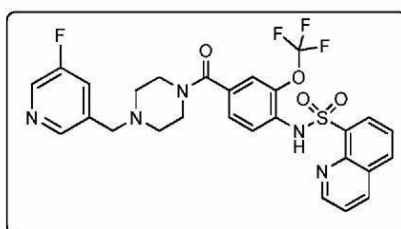
30

$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1.6 - 2.0 ( m , 4 H )、2.1 - 3.0 ( m , 7 H )、3.4 - 4.0 ( m , 6 H )、7.0 - 7.2 ( m , 3 H )、7.6 - 7.8 ( m , 2 H )、8.2 - 8.6 ( m , 3 H )、9.1 - 9.2 ( m , 1 H )、10.6 ( b s , 1 H )、HPLC 純度 : 97.11%、質量 ( M + 1 ) : 515.3。

## 【0239】

N - ( 4 - ( 4 - ( ( 5 - フルオロピリジン - 3 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 9 0 ) :

## 【化91】



40

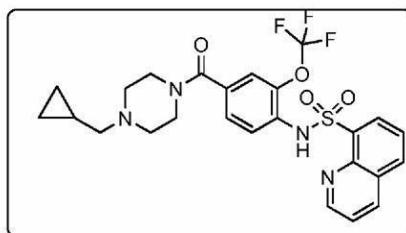
$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 2.3 - 2.4 ( m , 4 H )、2 50

. 8 (s, 2H)、3.4 - 3.6 (m, 4H)、7.2 - 7.4 (m, 2H)、7.5 - 7.8 (m, 4H)、8.2 - 8.6 (m, 5H)、9.1 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC純度：97.9%、質量(M+1)：590.0。

【0240】

N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物301)：

【化92】



10

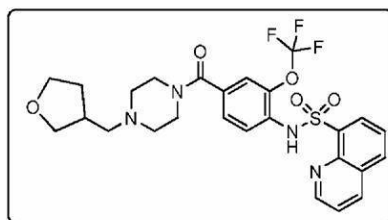
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.1 (m, 2H)、0.4 (m, 2H)、0.8 (m, 1H)、2.2 (d, 2H)、(2.4 - 2.6 (m, 4H)、3.2 - 3.6 (m, 3H)、7.3 (d, 2H)、7.5 (d, 1H)、7.8 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.1 (m, 1H)、10 (bs, 1H)、HPLC純度：98.12%、質量(M+1)：535.0。

20

【0241】

N-(4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物302)：

【化93】



30

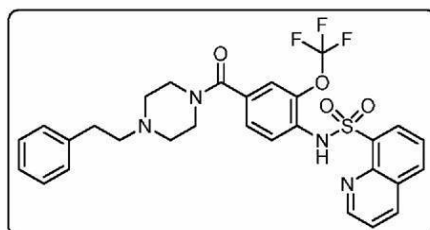
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.6 (m, 2H)、0.9 (m, 2H)、0.8 (m, 1H)、2.5 (m, 6H)、3.0 (m, 2H)、3.6 (m, 1H)、3.7 (m, 4H)、7.2 (m, 2H)、7.5 (d, 1H)、7.8 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.1 (m, 1H)、10 (bs, 1H)、HPLC純度：97.93%、質量(M+1)：565.0。

【0242】

N-(4-(4-フェネチルピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物303)：

40

【化94】



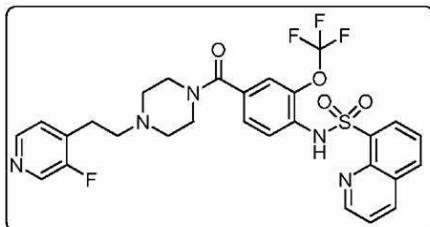
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.4 - 2.6 (m, 4H)、2.7 (m, 4H)、3.2 (m, 2H)、3.7 (m, 2H)、7.1 - 7.4 (m, 7H)、7.6 (s, 1H)、7.8 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.1 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、  
HPLC 純度 : 99.67%、質量 (M+1) : 585。

【0243】

N-(4-(4-(2-(3-フルオロピリジン-4-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物304) :

【化95】

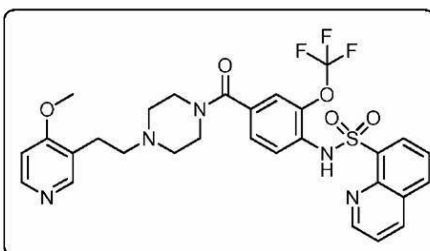


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.4 (m, 4H)、3.0 (m, 2H)、4.6 (m, 4H)、3.7 (m, 2H)、7.3 (m, 2H)、7.5 (m, 2H)、7.8 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC 純度 : 97.7%、質量 (M+1) : 590。

【0244】

N-(4-(4-(2-(4-メトキシピリジン-3-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物305) :

【化96】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.4 (m, 4H)、3.4 (m, 6H)、3.8 (s, 3H)、7.0 (m, 1H)、7.3 (m, 2H)、7.5 (m, 1H)、7.7 (m, 2H)、8.3 (m, 4H)、8.6 (m, 1H)、9.1 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC 純度 : 98.7%、質量 (M+1) : 602。

【0245】

N-(4-(4-(2,3-ジクロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物306) :

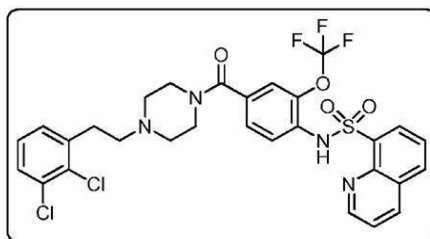
10

20

30

40

## 【化 9 7】



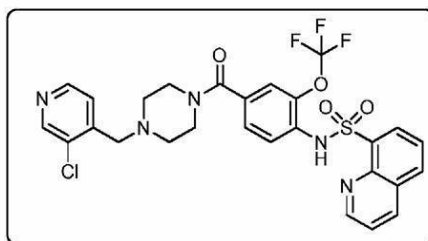
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.4 (m, 4 H)、3.4 (m, 2 H)、3.8 (m, 4 H)、7.2 - 7.4 (m, 6 H)、7.8 (m, 2 H)、8.3 (m, 2 H)、8.6 (m, 1 H)、9.1 (m, 1 H)、10.0 (bs, 1 H)、HPLC 純度 : 99 %、質量 (M + 1) : 639。

## 【0246】

N-(4-(4-((3-クロロピリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-((トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 307) :

## 【化 9 8】



20

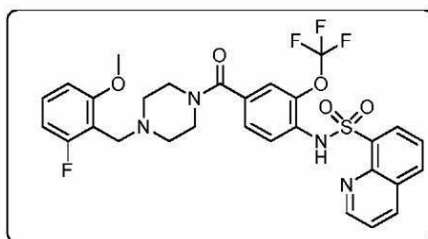
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.4 (m, 4 H)、3.2 (s, 2 H)、3.6 (m, 4 H)、7.3 (m, 2 H)、7.6 (m, 2 H)、7.8 (m, 2 H)、8.3 (m, 2 H)、8.6 (m, 2 H)、9.1 (m, 1 H)、10.0 (bs, 1 H)、HPLC 純度 : 99.24 %、質量 (M + 1) : 606。

30

## 【0247】

N-(4-(4-(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-((トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 308) :

## 【化 9 9】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.4 (m, 4 H)、3.6 (s, 3 H)、3.7 (s, 2 H)、3.8 (m, 4 H)、6.8 (m, 2 H)、7.2 (m, 3 H)、7.5 (m, 1 H)、7.8 (m, 2 H)、8.3 (m, 2 H)、8.6 (m, 1 H)、9.1 (m, 1 H)、10.0 (bs, 1 H)、HPLC 純度 : 96.97 %

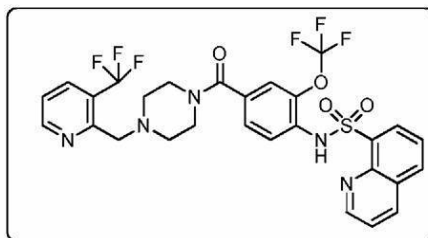
50

、質量 (M + 1) : 619。

【0248】

N - (2 - (トリフルオロメトキシ) - 4 - (4 - ((3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボニル)フェニル)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物309) :

【化100】



10

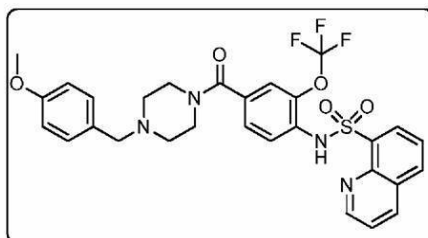
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 2.4 (m, 4 H)、3.2 (s, 2 H)、3.6 - 3.8 (m, 4 H)、7.2 (m, 2 H)、7.5 (m, 2 H)、7.8 (m, 2 H)、8.3 (m, 2 H)、8.6 (m, 1 H)、8.8 (m, 1 H)、9.1 (m, 1 H)、10.0 (bs, 1 H)、HPLC 純度 : 98.32%、質量 (M + 1) : 640。

20

【0249】

N - (4 - (4 - (4 - メトキシベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物310) :

【化101】



30

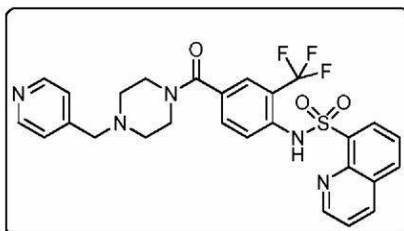
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 2.4 (m, 4 H)、3.2 (s, 2 H)、3.6 - 3.8 (m, 4 H)、7.2 (m, 2 H)、7.5 (m, 2 H)、7.8 (m, 2 H)、8.3 (m, 2 H)、8.6 (m, 1 H)、8.8 (m, 1 H)、9.1 (m, 1 H)、10.0 (bs, 1 H)、HPLC 純度 : 97.32%、質量 (M + 1) : 640。

【0250】

N - (4 - (4 - (ピリジン - 4 - イルメチル)ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物328) :

40

【化102】



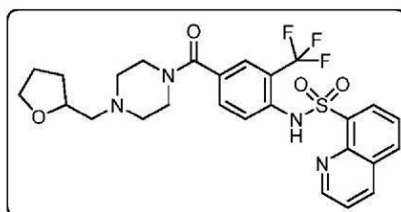
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.2 - 2.8 (m, 4H)、2.9 (s, 2H)、3.2 - 3.7 (m, 4H)、7.2 (m, 1H)、7.6 (m, 4H)、7.9 (m, 1H)、8.1 (m, 1H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、HPLC純度：99.67%、質量 ( $M+1$ ) : 556.2。

【0251】

N - (4 - (4 - ((テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物329) :

【化103】



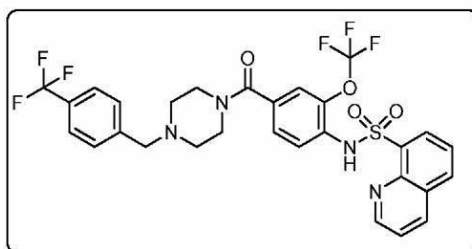
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.5 (m, 1H)、1.8 - 2.0 (m, 3H)、2.3 - 2.6 (m, 6H)、3.6 (s, 2H)、3.8 (m, 4H)、4.0 (m, 1H)、7.4 (m, 1H)、7.6 (m, 3H)、7.8 (m, 1H)、8.0 (m, 1H)、8.3 (m, 1H)、8.5 (m, 1H)、9.1 (m, 1H)、HPLC純度：98.77%、質量 ( $M+1$ ) : 549.2。

【0252】

N - (2 - (トリフルオロメトキシ) - 4 - (4 - (4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル)フェニル)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物334) :

【化104】



30

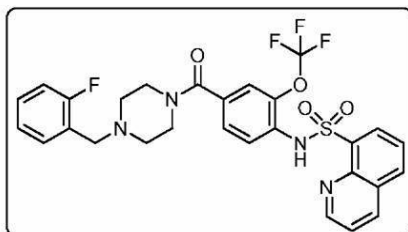
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 2.2 - 2.5 (m, 4H)、2.8 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 2H)、3.8 (m, 2H)、7.2 (m, 2H)、7.5 (m, 3H)、7.8 (m, 4H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC純度：99.88%、質量 ( $M+1$ ) : 639.25。

【0253】

N - (4 - (4 - (2 - フルオロベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物335) :

40

## 【化 1 0 5】

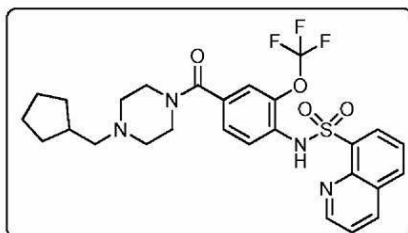


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO  $d_6$ ) : 2.2 - 2.5 (m, 4H)、2.8 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 2H)、3.8 (m, 2H)、7.2 (m, 6H)、7.5 (m, 1H)、7.8 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC 純度：99.63%、質量 ( $M+1$ ) : 589.35。

## 【0254】

N-(4-(4-(シクロペンチルメチル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物336)：

## 【化 1 0 6】

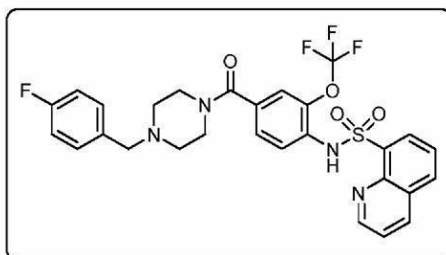


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO  $d_6$ ) : 1.0 (m, 2H)、1.5 (m, 4H)、1.6 (m, 2H)、2.0 (m, 1H)、2.3 (s, 2H)、2.2 - 2.5 (m, 4H)、3.2 - 3.6 (m, 4H)、7.2 (m, 2H)、7.5 (m, 1H)、7.7 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC 純度：99.92%、質量 ( $M+1$ ) : 563.40。

## 【0255】

N-(4-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物337)：

## 【化 1 0 7】



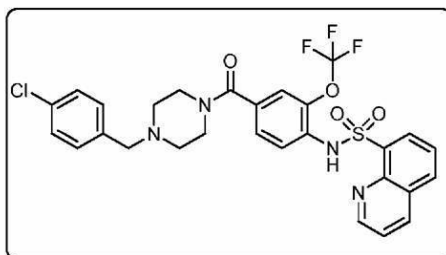
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO  $d_6$ ) : 2.2 - 2.5 (m, 4H)、3.1 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 4H)、7.0 (m, 2H)、7.1 (m, 3.0)、7.5 (m, 1H)、7.7 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC 純度：97.29%、質

量 (M + 1) : 589.40。

【0256】

N - (4 - (4 - (4 - クロロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 338) :

【化108】



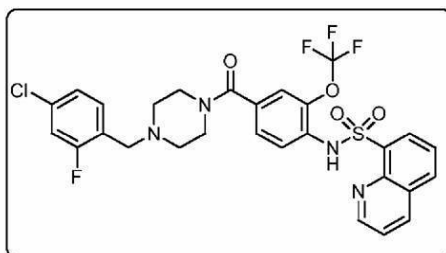
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.5 (m, 4H)、3.1 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 4H)、7.3 (m, 5.0)、7.5 (m, 1H)、7.7 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC 純度 : 99.95%、質量 (M + 1) : 605.35。

【0257】

N - (4 - (4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 339) :

【化109】



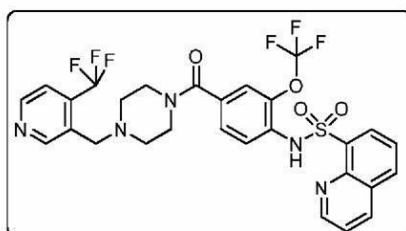
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.5 (m, 4H)、3.1 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 4H)、7.3 (m, 5.0)、7.5 (m, 1H)、7.7 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC 純度 : 99.20%、質量 (M + 1) : 623.25。

【0258】

N - (2 - (トリフルオロメトキシ) - 4 - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボニル (carbonyl)) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 366) :

【化110】



50

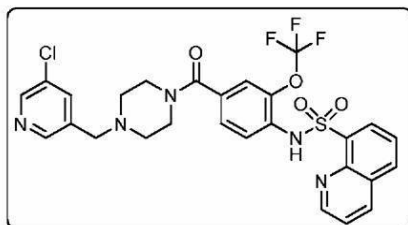
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.2 (s, 4H)、3.2 - 3.6 (m, 4H)、3.9 (m, 2H)、7.2 (m, 2H)、7.5 (m, 1H)、7.8 (m, 3H)、8.3 (m, 2H)、8.6 - 9.1 (m, 4H)、10.0 (s, 1H)、HPLC純度：99.76%、質量 ( $M+1$ ) : 640.40。

【0259】

N - (4 - (4 - ((5 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 367) :

【化111】

10



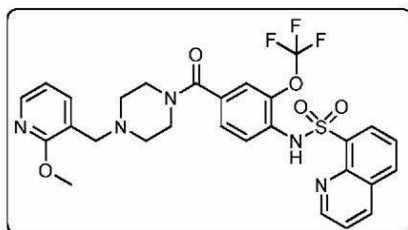
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.6 (m, 4H)、2.8 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 4H)、7.0 - 7.8 (m, 6H)、8.3 - 8.6 (m, 5H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (s, 1H)、HPLC純度：99.85%、質量 ( $M+1$ ) : 606.30。

20

【0260】

N - (4 - (4 - ((2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 368) :

【化112】



30

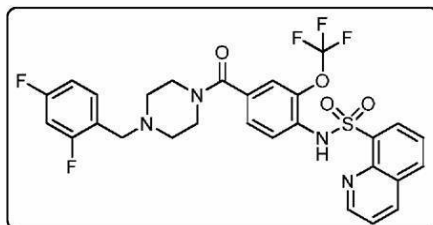
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.6 (m, 4H)、2.8 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 4H)、7.0 - 7.8 (m, 7H)、8.3 - 8.6 (m, 4H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (s, 1H)、HPLC純度：99.38%、質量 ( $M+1$ ) : 602.40。

【0261】

40

N - (4 - (4 - (2,4 - ジフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 369) :

## 【化 1 1 3】

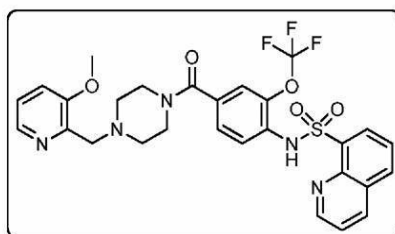


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H)、3.5 (s, 2H)、3.2 - 3.4 (m, 4H)、7.0 (m, 1H)、7.2 - 7.3 (m, 3H)、7.4 - 7.6 (m, 2H)、7.8 (m, 2H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (s, 1H)、HPLC 純度：99.17%、質量 ( $M+1$ ) : 607.30。

## 【0262】

N-(4-(4-(3-(2,4-dichlorobenzyl)piperazin-1-carbonyl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl)quinolin-8-sulfonyl)amide (化合物 373) :

## 【化 1 1 4】

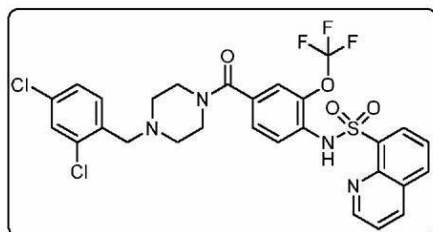


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.3 - 2.5 (m, 4H)、3.1 - 3.45 (s, 2H)、3.5 - 3.6 (m, 4H)、7.2 - 7.6 (m, 5H)、7.7 (m, 2H)、8.1 (m, 1H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (d, 1H)、9.0 (m, 1H)、9.90 (s, 1H)、HPLC 純度：97.46%、質量 ( $M+1$ ) : 402.30。

## 【0263】

N-(4-(4-(2,4-dichlorobenzyl)piperazin-1-carbonyl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl)quinolin-8-sulfonyl)amide (化合物 374) :

## 【化 1 1 5】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.3 - 2.5 (m, 4H)、3.1 - 3.40 (m, 4H)、3.5 - 3.6 (s, 2H)、7.2 - 7.8 (m, 7H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (d, 1H)、9.0 (m, 1H)、9.90 (bs, 1H)、HPLC 純度：99.16%、質量 ( $M+1$ ) : 640.40。

## 【0264】

10

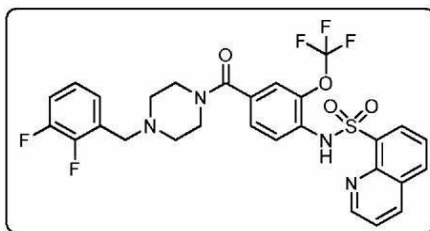
20

30

40

50

N - ( 4 - ( 4 - ( 2 , 3 - ジフルオロベンジル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 7 5 )  
:  
【化 1 1 6】



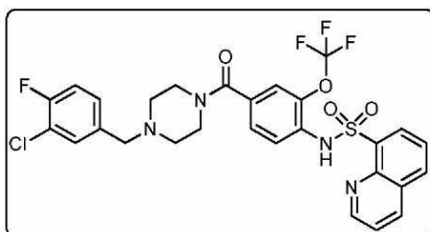
10

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 2 . 2 - 2 . 5 ( m , 2 H )、2 . 8 ( s , 2 H )、3 . 1 - 3 . 8 ( m , 6 H )、7 . 2 - 7 . 4 ( m , 5 H )、7 . 5 8 ( m , 1 H )、7 . 7 5 ( m , 2 H )、8 . 3 ( m , 2 H )、8 . 6 ( d , 1 H )、9 . 0 ( m , 1 H )、9 . 9 0 ( b s , 1 H )、HPLC 純度 : 9 8 . 9 1 %、質量 ( M + 1 ) : 6 0 7 . 3 0。

【0 2 6 5】

N - ( 4 - ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 7 6 ) :  
【化 1 1 7】

20



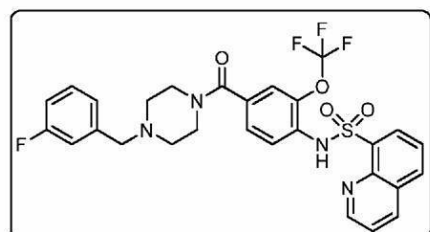
30

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 2 . 2 - 2 . 5 ( m , 4 H )、2 . 6 9 ( s , 2 H )、3 . 2 - 3 . 8 ( m , 4 H )、7 . 2 - 7 . 2 ( m , 4 H )、7 . 5 8 ( m , 2 H )、7 . 7 5 ( m , 2 H )、8 . 3 ( m , 2 H )、8 . 6 ( m , 1 H )、9 . 0 ( m , 1 H )、9 . 9 0 ( b s , 1 H )、HPLC 純度 : 9 5 . 9 4 %、質量 ( M + 1 ) : 6 2 3 . 2 5。

【0 2 6 6】

N - ( 4 - ( 4 - ( 3 - フルオロベンジル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 7 7 ) :  
【化 1 1 8】

40



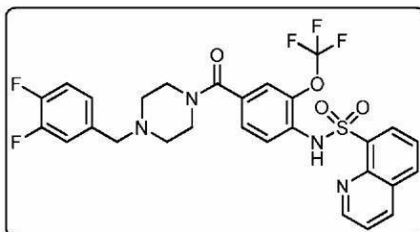
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 2 . 2 - 2 . 5 ( m , 4 H )、2 . 7 ( s , 2 H )、3 . 2 - 3 . 8 ( m , 4 H )、7 . 2 - 7 . 4 ( m , 6 H )、7 . 5 50

8 (m, 1H)、7.75 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、9.90 (bs, 1H)、HPLC純度：98.81%、質量(M+1)：589.35。

【0267】

N-(4-(4-(3,4-ジフルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物378)：

【化119】



10

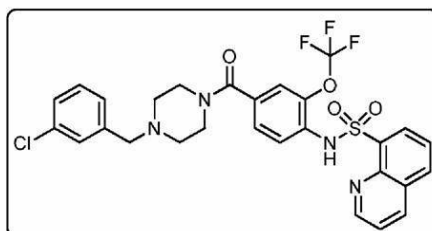
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.2 - 2.5 (m, 4H)、2.8 (s, 2H)、3.2 - 3.8 (m, 4H)、7.18 - 7.2 (m, 2H)、7.2 - 7.4 (m, 3H)、7.58 (m, 1H)、7.75 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC純度：99.27%、質量(M+1)：607.35。

20

【0268】

N-(4-(4-(3-クロロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物379)：

【化120】



30

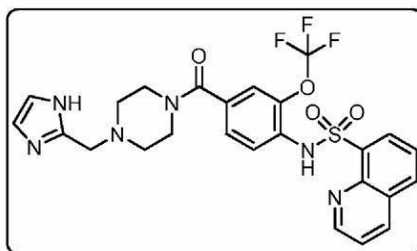
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.2 - 2.5 (m, 4H)、3.2 - 3.8 (m, 6H)、7.18 - 7.4 (m, 6H)、7.58 (m, 1H)、7.75 (m, 2H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、10.0 (bs, 1H)、HPLC純度：97.70%、質量(M+1)：607.25。

【0269】

N-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物380)：

40

## 【化 1 2 1】



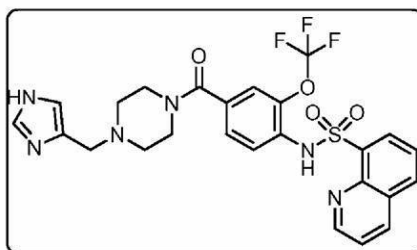
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 4H)、2.67 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 4H)、6.9 (s, 1H)、7.2 - 7.58 (m, 2H)、7.75 (m, 4H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (d, 1H)、9.0 (m, 1H)、HPLC 純度 : 98.55%、質量 ( $M+1$ ) : 561.10。

## 【0270】

N-(4-(4-((1H-imidazol-4-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl)quinoline-8-sulfonamide (化合物 381) :

## 【化 1 2 2】



20

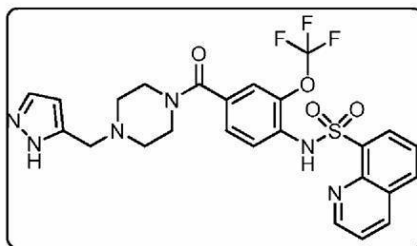
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 2H)、2.8 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 6H)、6.9 (s, 1H)、7.2 - 7.58 (m, 2H)、7.75 (m, 4H)、8.3 (m, 3H)、9.0 (m, 1H)、HPLC 純度 : 99.39%、質量 ( $M+1$ ) : 561.10。

30

## 【0271】

N-(4-(4-((1H-pyrazol-5-yl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl)quinoline-8-sulfonamide (化合物 382) :

## 【化 1 2 3】



40

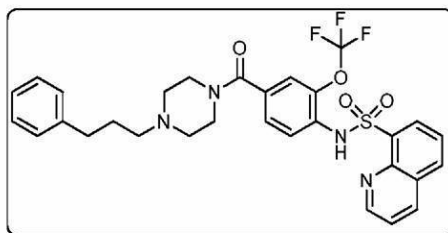
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.2 - 2.4 (m, 2H)、2.6 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 6H)、6.1 (s, 1H)、7.2 - 7.75 (m, 6H)、8.3 (m, 3H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、HPLC 純度 : 96.98%、質量 ( $M+1$ ) : 561.10。

50

## 【 0 2 7 2 】

N - ( 4 - ( 4 - ( ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 8 9 ) :

## 【 化 1 2 4 】



10

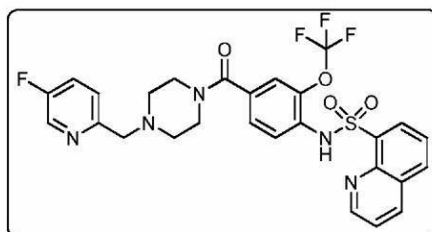
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1 . 7 ( m , 2 H )、2 . 3 ( m , 6 H )、2 . 5 ( m , 2 H )、3 . 2 - 3 . 8 ( m , 2 H )、7 . 1 - 7 . 3 ( m , 7 H )、7 . 5 5 ( d , 1 H )、7 . 7 8 ( m , 2 H )、8 . 3 8 ( m , 2 H )、8 . 6 ( d , 1 H )、9 . 0 ( m , 1 H )、9 . 9 ( b s , 1 H )、HPLC 純度 : 8 9 . 9 3 %、質量 ( M + 1 ) : 5 9 9 . 3 5。

## 【 0 2 7 3 】

N - ( 4 - ( 4 - ( ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 9 0 ) :

20

## 【 化 1 2 5 】



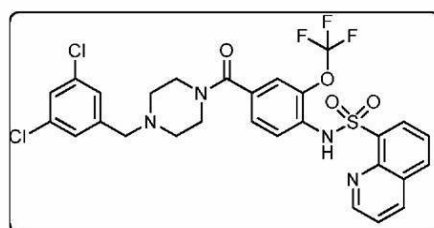
30

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 2 . 2 - 2 . 6 ( m , 2 H )、2 . 8 ( s , 2 H )、3 . 2 - 3 . 8 ( m , 6 H )、7 . 2 - 7 . 3 ( m , 2 H )、7 . 5 5 ( m , 2 H )、7 . 7 8 ( m , 3 H )、8 . 3 8 ( m , 2 H )、8 . 6 ( d , 2 H )、9 . 0 ( m , 1 H )、9 . 9 ( b s , 1 H )、HPLC 純度 : 9 6 . 5 4 %、質量 ( M + 1 ) : 5 9 0 . 3 5。

## 【 0 2 7 4 】

N - ( 4 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジクロロベンジル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) - 2 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 3 9 1 ) :

## 【 化 1 2 6 】



40

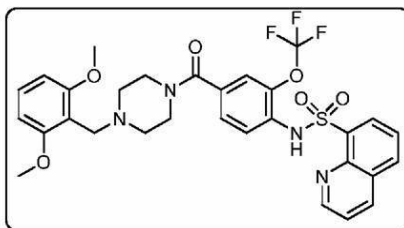
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 2 . 2 - 2 . 6 ( m , 2 H )、2 . 8 ( s , 2 H )、3 . 2 - 3 . 8 ( m , 6 H )、7 . 2 - 7 . 3 ( m , 4 H )、7 . 5

50

5 (m, 2H)、7.78 (m, 2H)、8.38 (m, 2H)、8.6 (d, 1H)、9.0 (m, 1H)、HPLC純度：96.54%、質量(M+1)：639.15。

【0275】

N-(4-(4-(2,6-ジメトキシベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物392)：  
【化127】



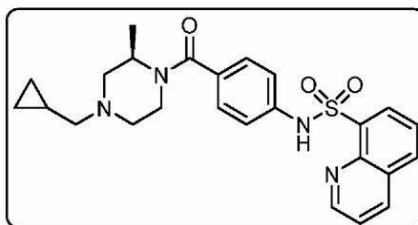
10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.2 - 2.6 (m, 2H)、2.8 (s, 2H)、3.0 - 3.5 (m, 6H)、3.8 (s, 6H) 6.67 (m, 2H)、7.2 - 7.3 (m, 3H)、7.55 (m, 1H)、7.78 (m, 2H)、8.38 (m, 2H)、8.6 (d, 1H)、9.0 (m, 1H)、HPLC純度：99.67%、質量(M+1)：631.20。

20

【0276】

(R)-N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物113)：  
【化128】



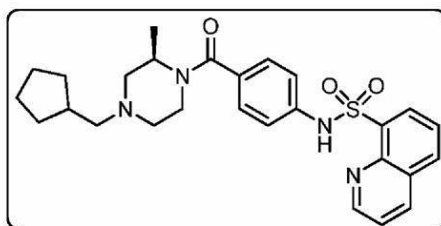
30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.12 (m, 2H)、0.4 (m, 2H)、0.9 (m, 1H)、2.0 (s, 2H)、2.1 - 2.2 (d, 2H)、2.6 - 3.2 (m, 2H)、4.0 (bs, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 - 7.69 (m, 2H)、8.2 - 8.6 (m, 3H)、9.0 (m, 1H)、10.46 (bs, 1H)、HPLC純度：99.84%、質量(M+1)：465.05。

【0277】

(R)-N-(4-(4-(シクロペンチルメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物114)：  
【化129】

40



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.2 (m, 5H)、1.4 - 1

50

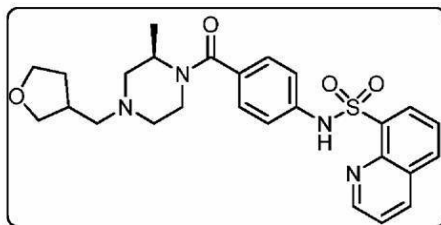
. 5 (m, 4 H)、1.59 - 1.6 (m, 2 H)、1.9 (s, 2 H)、2.4 (d, 3 H)、2.6 - 2.8 (m, 2 H)、4.0 (bs, 1 H)、7.0 - 7.2 (m, 4 H)、7.6 - 7.69 (m, 2 H)、8.2 - 8.6 (m, 3 H)、9.0 (m, 1 H)、10.46 (bs, 1 H)、HPLC 純度：99.94%、質量 (M+1)：493.10。

【0278】

N - (4 - ((2R) - 2 - メチル - 4 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 115) :

【化130】

10



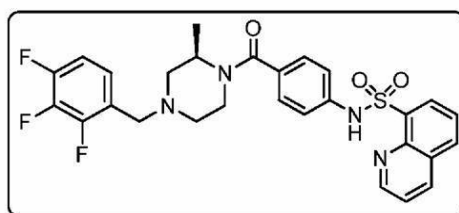
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.19 (m, 4 H)、1.45 - 1.5 (m, 1 H)、1.7 - 2.0 (m, 3 H)、2.0 - 2.2 (m, 2 H)、2.35 - 2.4 (m, 1 H)、2.6 - 2.8 (m, 2 H)、3.0 (bs, 1 H)、3.59 - 3.7 (m, 4 H)、7.0 - 7.15 (m, 4 H)、7.6 - 7.69 (m, 2 H)、8.2 - 8.6 (m, 3 H)、9.0 (m, 1 H)、10.46 (bs, 1 H)、HPLC 純度：98.25%、質量 (M+1)：495.10。

20

【0279】

(R) - N - (4 - (2 - メチル - 4 - (2, 3, 4 - トリフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 118) :

【化131】



30

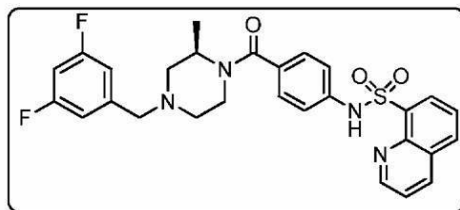
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.16 (s, 3 H)、1.9 - 2.1 (m, 2 H)、2.5 - 2.7 (m, 2 H)、3.0 - 3.13 (m, 1 H)、3.5 (s, 2 H)、4.1 (m, 2 H)、7.1 - 7.4 (m, 6 H)、7.7 - 7.8 (m, 2 H)、8.3 - 8.6 (m, 3 H)、9.0 (s, 1 H)、10.6 - 10.7 (bs, 1 H)、HPLC 純度：99.83%、質量 (M+1)：555.35。

40

【0280】

(R) - N - (4 - (4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 119) :

## 【化 1 3 2】

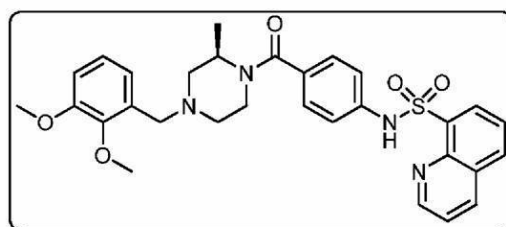


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 3H)、1.21 (q, 1H)、1.9 - 2.1 (m, 2H)、2.5 - 2.8 (m, 3H)、3.0 - 3.2 (s, 2H)、3.4 - 3.6 (m, 2H)、4.0 (bs, 1H)、7.1 - 7.4 (m, 7H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.0 (s, 1H)、10.6 - 10.7 (bs, 1H)、HPLC 純度: 99.64%、質量 ( $M+1$ ) : 537.35。

## 【0281】

(R)-N-(4-(4-(2,3-ジメトキシベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物130) :

## 【化 1 3 3】

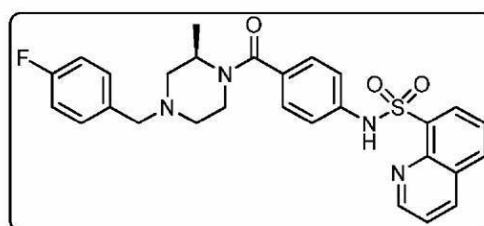


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.18 - 1.95 (d, 3H)、2.0 (m, 1H)、1.8 - 2.1 (m, 2H)、2.45 - 2.8 (s, 2H)、2.99 - 3.2 (m, 1H)、3.25 - 3.5 (m, 4H)、3.7 (s, 3H)、3.8 (s, 3H)、6.82 - 7.19 (m, 7H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.2 - 8.23 (d, 1H)、8.4 - 8.5 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度: 98.21%、質量 ( $M+1$ ) : 561.40。

## 【0282】

(R)-N-(4-(4-(4-フルオロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物131) :

## 【化 1 3 4】

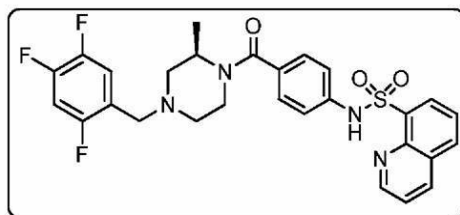


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.18 - 1.95 (d, 3H)、2.0 (m, 1H)、2.1 (s, 2H)、2.45 - 2.8 (m, 1H)、3.0 - 3.2 (m, 1H)、3.8 - 4.0 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 6H)、7.22 - 7.4 (m, 2H)、7.6 - 7.8 (d, 2H)、8.25 (d, 1H)、8.4 - 8.5 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度: 99.64%、質量 ( $M+1$ ) : 537.35。

99.51%、質量 (M + 1) : 519.35。

【0283】

(R) - N - (4 - (2 - メチル - 4 - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 120) :  
【化135】

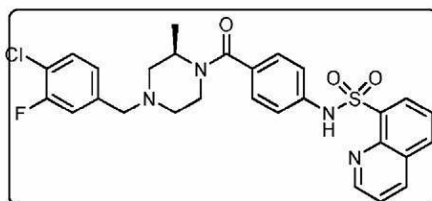


10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 3H), 1.9 - 2.15 (m, 2H), 2.6 - 2.8 (m, 2H), 3.0 - 3.2 (m, 2H), 3.4 (s, 2H), 4.0 (bs, 1H), 7.4 - 7.5 (m, 2H), 7.6 - 7.8 (m, 2H), 8.3 - 8.6 (m, 3H), 9.0 (s, 1H), 10.4 (bs, 1H), HPLC 純度: 99.97%、質量 (M + 1) : 555.25。

【0284】

(R) - N - (4 - (4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 125) :  
【化136】



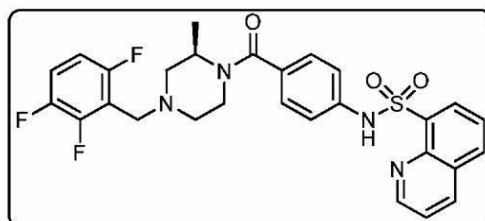
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.6 - 1.7 (m, 2H), 1.89 - 2.0 (s, 2H), 2.7 - 3.2 (m, 4H), 3.8 - 4.85 (m, 6H), 7.0 - 7.2 (m, 4H), 7.5 - 7.6 (m, 2H), 7.69 - 7.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.2 - 8.4 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.4 (s, 1H), HPLC 純度: 99.96%、質量 (M + 1) : 553.25。

【0285】

(R) - N - (4 - (2 - メチル - 4 - (2, 3, 6 - トリフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 132) :  
【化137】

40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.12 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.8 - 2.1 (m, 2H), 2.45 - 2.8 (s, 2H), 2.85 -

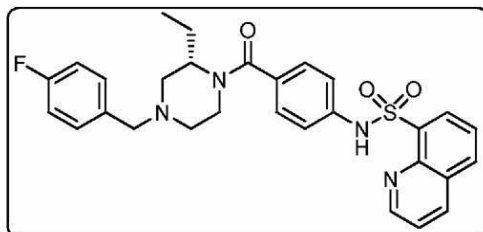
50

3.2 (m, 1H)、3.8 - 4.0 (m, 3H)、7.0 - 7.2 (m, 5H)、7.22 - 7.4 (m, 1H)、7.6 - 7.8 (d, 2H)、8.25 (d, 1H)、8.4 - 8.5 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：99.18%、質量 (M+1)：555.25。

【0286】

(S)-N-(4-(2-エチル-4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物134)：

【化138】



10

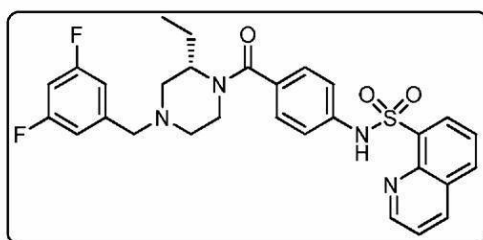
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.8 (d, 2H)、1.59 - 2.0 (m, 2H)、2.3 - 2.5 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (m, 4H)、7.0 - 7.4 (m, 8H)、7.56 - 7.8 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.2 - 8.5 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：99.88%、質量 (M+1)：533.1。

20

【0287】

(S)-N-(4-(4-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-エチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物136)：

【化139】



30

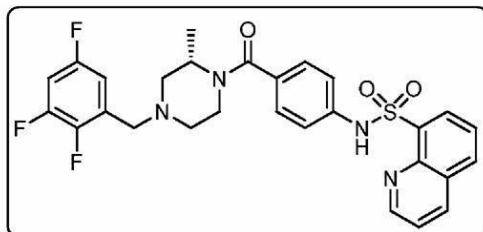
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.1 - 1.21 (d, 6H)、1.82 - 2.1 (m, 2H)、2.6 (m, 1H)、2.8 - 3.2 (s, 2H)、3.8 - 4.0 (m, 3H)、7.0 - 7.2 (m, 7H)、7.6 - 7.8 (d, 2H)、8.25 (d, 1H)、8.4 - 8.5 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：99.95%、質量 (M+1)：551.3。

40

【0288】

(S)-N-(4-(2-メチル-4-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物137)：

## 【化 1 4 0】

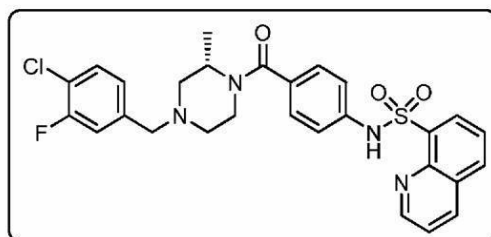


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.21 (d, 3H)、1.23 (m, 1H)、1.82 - 2.1 (m, 2H)、2.5 - 2.8 (s, 2H)、3.0 - 3.2 (m, 2H)、3.4 - 3.6 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 5H)、7.4 - 7.45 (m, 1H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.25 (d, 1H)、8.4 - 8.5 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度 : 99.60%、質量 ( $M+1$ ) : 555.3。

## 【0289】

(S)-N-(4-((4-(4-(2-chloro-3-fluorobenzyl)pyrrolidin-2-yl)benzoyl)phenyl)quinoline-8-sulfonyl)benzamide (化合物 138) :

## 【化 1 4 1】

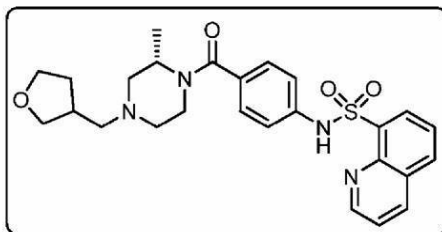


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.96 (d, 3H)、1.23 (m, 1H)、1.82 - 2.1 (m, 2H)、2.5 - 2.8 (s, 2H)、3.0 - 3.2 (m, 2H)、3.4 - 3.6 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 5H)、7.3 (d, 1H)、7.4 - 7.45 (m, 1H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.25 (d, 1H)、8.4 - 8.5 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度 : 99.98%、質量 ( $M+1$ ) : 553.3。

## 【0290】

N-(4-((2S)-2-methyl-4-((tetrahydrofuran-3-yl)methyl)pyrrolidine-1-carbonyl)phenyl)quinoline-8-sulfonyl)benzamide (化合物 139) :

## 【化 1 4 2】



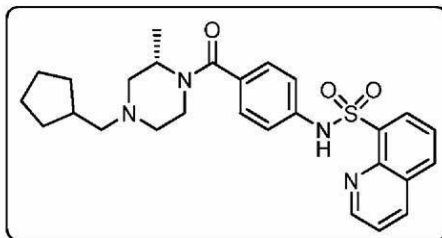
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.96 (d, 3H)、1.23 (m, 1H)、1.5 (m, 1H)、1.8 - 2.0 (m, 3H)、2.15 - 2.44 (s, 2H)、2.8 - 3.1 (m, 4H)、3.6 - 3.8 (m, 4H)、7.0 - 7

. 2 ( m , 4 H )、 7 . 6 - 7 . 8 ( m , 2 H )、 8 . 2 5 - 8 . 6 ( m , 3 H )、 9 . 1 ( m , 1 H )、 1 0 . 4 ( s , 1 H )、 H P L C 純度 : 9 2 . 2 5 %、 質量 ( M + 1 ) : 4 9 5 . 3 5。

【 0 2 9 1 】

( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( シクロペンチルメチル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 1 4 0 ) :

【 化 1 4 3 】



10

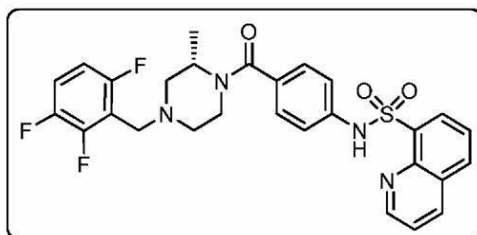
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z、 D M S O -  $d_6$  ) : 1 . 2 ( d , 3 H )、 1 . 2 3 ( m , 3 H )、 1 . 4 5 - 1 . 6 ( m , 4 H )、 1 . 6 1 - 1 . 8 ( m , 3 H )、 1 . 8 6 - 2 . 2 ( m , 5 H )、 2 . 6 - 3 . 2 ( s , 2 H )、 7 . 0 - 7 . 2 ( m , 4 H )、 7 . 6 - 7 . 8 ( m , 2 H )、 8 . 2 5 - 8 . 6 ( m , 3 H )、 9 . 1 ( m , 1 H )、 1 0 . 4 ( s , 1 H )、 H P L C 純度 : 9 6 . 3 5 %、 質量 ( M + N a ) : 5 1 5 . 1 5。

20

【 0 2 9 2 】

( S ) - N - ( 4 - ( 2 - メチル - 4 - ( 2 , 3 , 6 - トリフルオロベンジル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 1 4 1 ) :

【 化 1 4 4 】



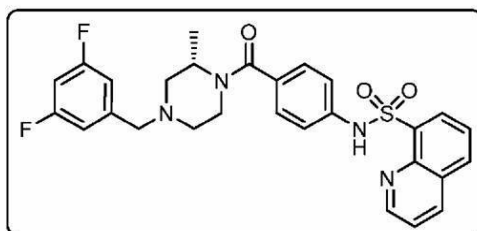
30

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z、 D M S O -  $d_6$  ) : 1 . 1 5 ( d , 3 H )、 1 . 2 3 ( m , 1 H )、 1 . 8 6 - 2 . 2 ( m , 2 H )、 2 . 6 - 3 . 2 ( s , 3 H )、 7 . 0 - 7 . 2 ( m , 5 H )、 7 . 4 - 7 . 8 ( m , 3 H )、 8 . 2 5 - 8 . 6 ( m , 3 H )、 9 . 1 ( m , 1 H )、 1 0 . 4 ( s , 1 H )、 H P L C 純度 : 9 9 . 7 7 %、 質量 ( M + 1 ) : 5 5 5 . 0 5。

【 0 2 9 3 】

( S ) - N - ( 4 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 1 4 2 ) :

【 化 1 4 5 】



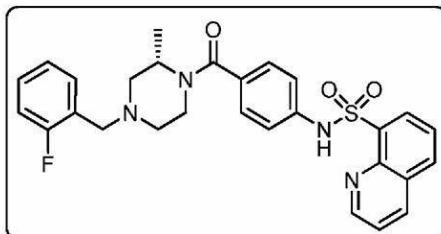
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 3H)、1.86 - 2.2 (m, 2H)、2.6 - 3.2 (m, 1H)、3.0 - 3.2 (s, 2H)、3.3 - 4.0 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 6H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.25 - 8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：99.80%、質量 ( $M+1$ ) : 537.30。

【0294】

(S)-N-(4-(4-(2-フルオロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物143)：

【化146】

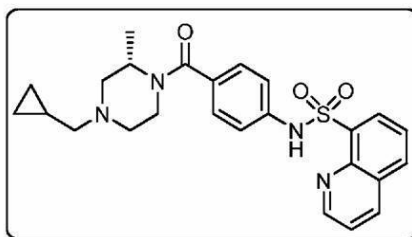


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 3H)、1.23 (m, 1H)、1.86 - 2.2 (m, 2H)、2.6 - 3.2 (s, 2H)、3.0 - 3.2 (m, 2H)、3.3 - 3.6 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 6H)、7.3 - 7.4 (m, 2H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.23 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：98.56%、質量 ( $M+1$ ) : 519.10。

【0295】

(S)-N-(4-(4-(シクロプロピルメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物144)：

【化147】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 0.12 - 0.2 (d, 2H)、0.2 - 0.24 (m, 2H)、0.8 - 0.86 (m, 1H)、1.1 (d, 3H)、1.23 (m, 1H)、1.8 - 2.2 (m, 4H)、2.7 - 3.2 (s, 2H)、3.6 - 4.0 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.23 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：96.91%、質量 ( $M+1$ ) : 465.35。

【0296】

(S)-N-(4-(2-メチル-4-(2,4,5-トリフルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物145)：

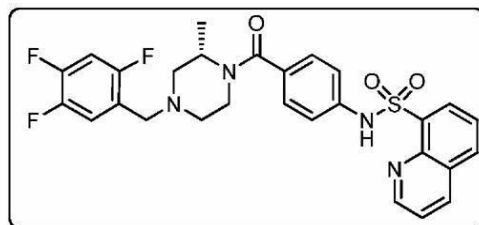
10

20

30

40

## 【化 1 4 8】

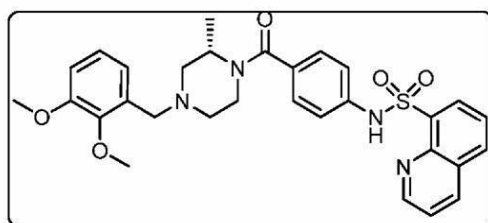


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.1 (d, 3H)、1.23 (m, 1H)、1.8 - 2.2 (s, 2H)、2.7 - 3.2 (m, 4H)、3.4 - 3.6 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.4 - 7.6 (m, 1H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.23 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度 : 99.12%、質量 (M+1) : 465.35。

## 【0297】

(S)-N-(4-(4-(2,3-ジメトキシベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 146) :

## 【化 1 4 9】

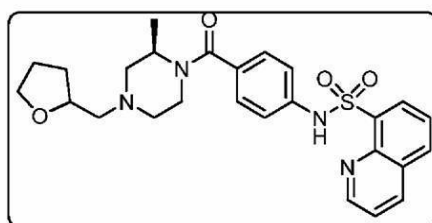


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.1 (d, 3H)、1.23 (m, 1H)、1.8 - 2.2 (s, 2H)、2.6 - 3.2 (m, 3H)、3.3 - 3.5 (m, 3H)、3.7 (s, 3H)、3.8 (s, 3H)、7.0 - 7.2 (m, 7H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.23 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度 : 97.84%、質量 (M+1) : 561.40。

## 【0298】

N-(4-(4-(2R)-2-メチル-4-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 147) :

## 【化 1 5 0】



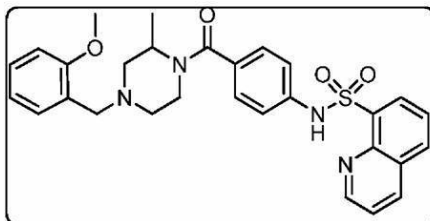
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.1 (d, 3H)、1.5 (m, 1H)、1.76 - 2.2 (m, 5H)、2.3 - 2.4 (s, 2H)、2.8 - 3.2 (m, 4H)、3.6 - 4.0 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.23 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)

, 1 H)、10.4 (s, 1 H)、HPLC 純度: 97.78%、質量 (M + 1): 495.40。

【0299】

N - (4 - (4 - (2 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル)フェニル)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 224) :

【化151】



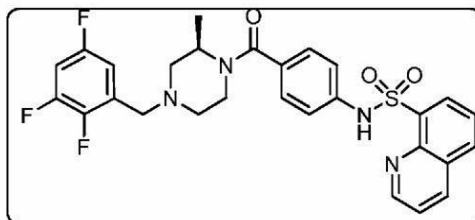
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.1 (d, 3 H)、2.5 (m, 1 H)、3.0 - 3.4 (m, 4 H)、3.7 (s, 3 H)、3.8 - 4.0 (s, 2 H)、6.8 - 7.2 (m, 8 H)、7.6 - 7.8 (m, 2 H)、8.23 (d, 1 H)、8.3 - 8.6 (m, 2 H)、9.1 (m, 1 H)、10.4 (s, 1 H)、HPLC 純度: 99.69%、質量 (M + 1): 517.35

【0300】

N - (4 - (4 - (2 - メトキシベンジル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル)フェニル)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 148) :

【化152】



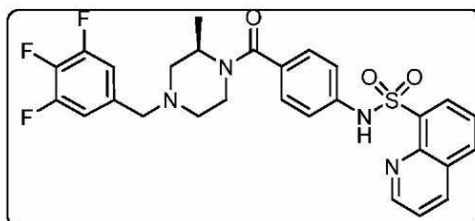
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.1 (d, 3 H)、1.8 - 2.2 (s, 2 H)、2.6 - 3.2 (m, 3 H)、3.8 - 4.0 (m, 4 H)、7.0 - 7.2 (m, 5 H)、7.36 - 7.4 (m, 1 H)、7.6 - 7.8 (m, 2 H)、8.23 (d, 1 H)、8.3 - 8.6 (m, 2 H)、9.1 (m, 1 H)、10.4 (s, 1 H)、HPLC 純度: 99.69%、質量 (M + 1): 555.0。

【0301】

(R) - N - (4 - (2 - メチル - 4 - (3, 4, 5 - トリフルオロベンジル)ピペラジン - 1 - カルボニル)フェニル)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 149) :

【化153】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 3 H)、1.8 - 2.2 (m, 2 H)、2.6 - 2.8 (s, 2 H)、3.0 - 3.2 (m, 1 H)、3.6

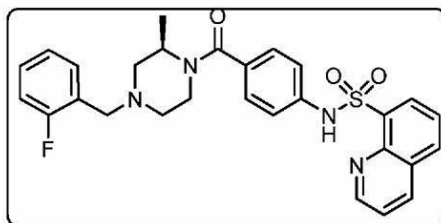
50

- 3.86 (m, 4H)、7.0 - 7.3 (m, 6H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.23 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：99.97%、質量 (M+1)：554.95。

【0302】

(R)-N-(4-(4-(2-フルオロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物150)：

【化154】



10

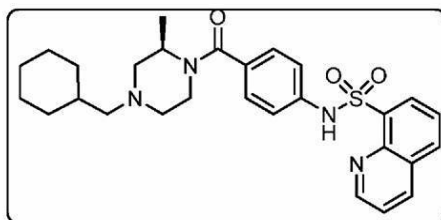
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.2 (d, 3H)、1.8 - 2.2 (m, 2H)、2.6 - 2.85 (s, 2H)、3.0 - 3.2 (m, 1H)、3.8 - 4.0 (m, 4H)、7.0 - 7.5 (m, 8H)、7.7 - 7.8 (m, 2H)、8.23 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：99.67%、質量 (M+1)：519.05。

20

【0303】

(R)-N-(4-(4-(シクロヘキシルメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物151)：

【化155】



30

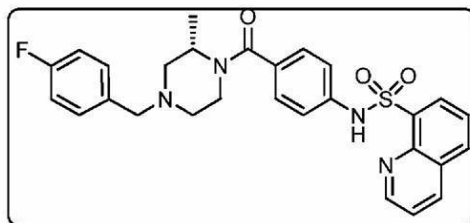
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.8 - 0.9 (d, 3H)、1.0 - 1.4 (m, 8H)、1.5 - 1.6 (m, 2H)、1.61 - 1.8 (m, 9H)、2.0 - 2.1 (4H)、2.6 - 2.85 (s, 2H)、3.0 - 3.2 (m, 1H)、4.0 - 4.1 (m, 1H)、7.0 - 7.4 (m, 4H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：99.85%、質量 (M+1)：507.40。

【0304】

(S)-N-(4-(4-(4-フルオロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物152)：

40

【化156】



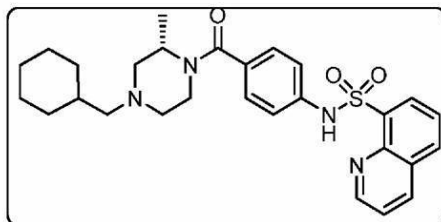
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 3H)、1.21 - 1.3 (m, 1H)、1.8 - 2.1 (m, 2H)、2.6 - 2.85 (s, 2H)、3.0 - 3.2 (m, 1H)、3.4 - 3.5 (m, 3H)、7.0 - 7.4 (m, 8H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度: 97.31%、質量 ( $M+1$ ) : 519.35。

【0305】

メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 153) :

【化 157】

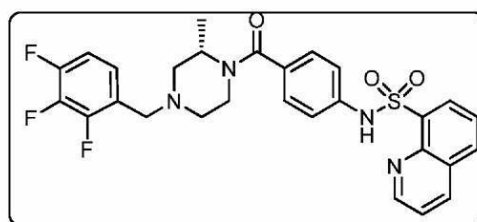


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 0.8 - 0.9 (m, 2H)、1.21 - 1.3 (m, 6H)、1.4 - 1.42 (m, 1H)、1.6 - 1.8 (m, 6H)、1.96 - 2.12 (m, 3H)、2.5 - 2.6 (s, 2H)、3.6 - 3.8 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度: 99.20%、質量 ( $M+1$ ) : 507.15。

【0306】

(S) - N - (4 - (2 - メチル - 4 - (2, 3, 4 - トリフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 154) :

【化 158】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.21 - 1.3 (d, 3H)、1.8 - 2.1 (m, 2H)、2.5 - 2.8 (s, 2H)、3.0 - 3.4 (m, 1H)、3.8 - 4.0 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 6H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度: 99.99%、質量 ( $M+1$ ) : 555.35。

【0307】

(S) - N - (4 - (2 - メチル - 4 - (3, 4, 5 - トリフルオロベンジル) ピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 155) :

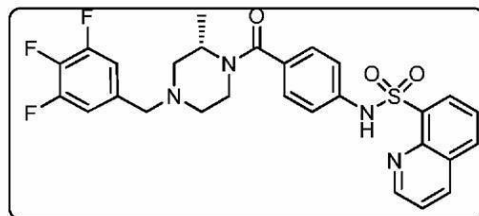
10

20

30

40

## 【化 1 5 9】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.21 - 1.3 (d, 3H)、1.8 - 2.1 (m, 3H)、2.6 - 2.8 (s, 2H)、3.0 - 3.4 (m, 1H)、3.4 - 3.5 (m, 2H)、3.8 - 4.0 (m, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 6H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：99.65%、質量 ( $M+1$ ) : 575.05。

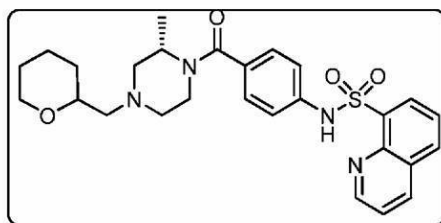
10

## 【0308】

N-(4-((2S)-2-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物156) :

## 【化 1 6 0】

20



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.21 (d, 3H)、1.23 - 1.3 (m, 1H)、1.31 - 1.4 (m, 3H)、1.59 - 1.6 (m, 2H)、1.8 - 2.1 (m, 4H)、2.1 - 2.2 (s, 2H)、2.6 - 2.8 (m, 2H)、3.0 - 3.4 (m, 3H)、3.8 - 4.0 (m, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：94.56%、質量 ( $M+1$ ) : 509.05。

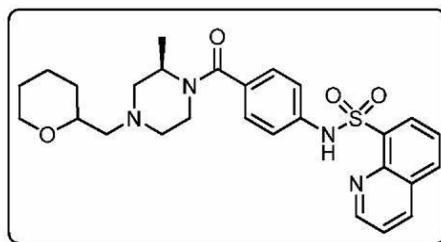
30

## 【0309】

N-(4-((2R)-2-メチル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物163) :

## 【化 1 6 1】

40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.4 (m, 7H)、1

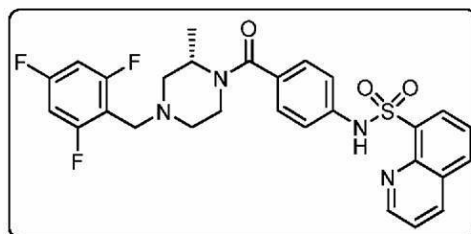
50

. 56 - 1.6 (m, 2H)、1.6 - 1.65 (m, 2H)、2.0 - 2.4 (s, 2H)、2.6 - 3.4 (m, 5H)、3.8 - 3.9 (m, 3H)、7.0 - 7.4 (m, 4H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：97.32%、質量 (M+1)：509.15。

【0310】

(S)-N-(4-(2-メチル-4-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物164)：

【化162】



10

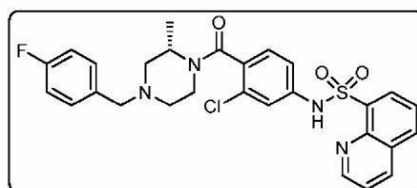
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 3H)、1.8 - 2.1 (m, 2H)、2.6 - 2.7 (s, 2H)、2.9 - 3.2 (m, 1H)、3.6 - 4.0 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 6H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC純度：96.52%、質量 (M+1)：544.7。

20

【0311】

(S)-N-(3-クロロ-4-(4-(4-フルオロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物184)：

【化163】



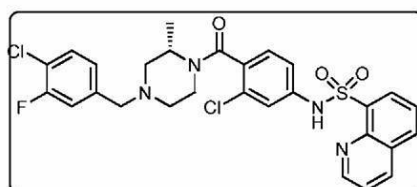
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl $_3$ ) : 1.0 (d, 3H)、2.0 (m, 1H)、2.8 - 3.2 (m, 4H)、3.5 - 3.6 (m, 2H)、4.2 (m, 1H)、7.0 - 7.4 (m, 6H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、HPLC純度：99.81%、質量 (M+1)：553.2。

【0312】

(S)-N-(3-クロロ-4-(4-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物185)：

【化164】



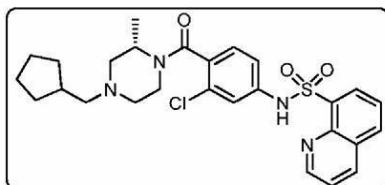
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) : 1.0 (d, 3H)、1.99 (m, 1H)、1.8 - 2.2 (m, 2H)、2.6 - 3.6 (m, 4H)、4.2 (m, 1H)、4.6 (s, 1H)、7.0 - 7.6 (m, 6H)、7.61 - 7.8 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC純度：99.85%、質量 ( $M+1$ ) : 587.1。

【0313】

(S)-N-(3-クロロ-4-(4-(シクロペンチルメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物186)：

【化165】

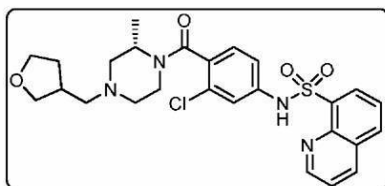


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.8 (m, 1H)、1.2 - 1.4 (m, 7H)、1.5 - 1.6 (m, 6H)、1.8 - 2.0 (m, 3H)、2.0 - 2.2 (m, 2H)、4.2 (m, 1H)、4.6 (m, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 3H)、7.61 - 7.8 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC純度：99.85%、質量 ( $M+1$ ) : 527.6。

【0314】

N-(3-クロロ-4-(2S)-2-メチル-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物187)：

【化166】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.8 (m, 1H)、1.0 - 1.4 (m, 4H)、1.5 - 1.6 (m, 1H)、1.8 - 2.0 (m, 2H)、2.0 - 2.4 (m, 3H)、2.8 - 3.0 (m, 2H)、3.3 - 3.4 (m, 1H)、3.6 - 3.7 (m, 3H)、4.2 (m, 1H)、4.6 (m, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 3H)、7.61 - 7.8 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC純度：94.53%、質量 ( $M+1$ ) : 529.55。

【0315】

(S)-N-(3-クロロ-4-(2-メチル-4-(2,4,6-トリフルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物188)：

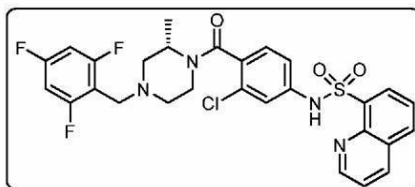
10

20

30

40

## 【化 1 6 7】



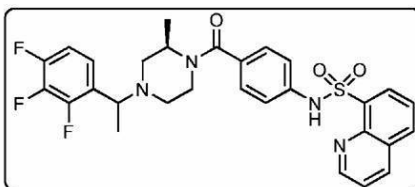
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 0.8 (m, 1H)、1.0 - 1.3 (m, 4H)、1.8 - 2.0 (m, 2H)、2.6 - 2.8 (m, 1H)、3.4 (s, 2H)、4.0 - 4.1 (m, 1H)、4.55 - 4.6 (m, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 5H)、7.61 - 7.8 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC 純度 : 99.17%、質量 ( $M+1$ ) : 589.55。

10

## 【0316】

N-(4-((2R)-2-メチル-4-(1-(2,3,4-トリフルオロフェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 189) :

## 【化 1 6 8】



20

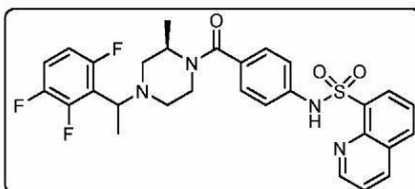
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.3 (d, 6H)、1.8 - 2.0 (m, 2H)、2.6 - 3.0 (m, 4H)、3.6 - 3.8 (m, 2H)、7.0 - 7.4 (m, 6H)、7.61 - 7.8 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC 純度 : 97.92%、質量 ( $M+1$ ) : 569.3。

30

## 【0317】

N-(4-((2R)-2-メチル-4-(1-(2,3,6-トリフルオロフェニル)エチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 190) :

## 【化 1 6 9】



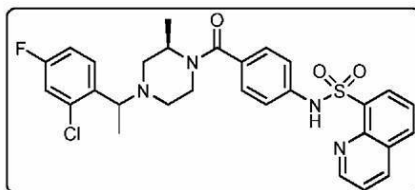
40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.3 (d, 3H)、1.4 (m, 2H)、1.8 - 2.0 (m, 2H)、2.6 - 2.6 (m, 2H)、3.0 - 3.4 (s, 2H)、4.0 (m, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 5H)、7.3 - 7.4 (m, 1H)、7.61 - 7.8 (m, 3H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.6 (s, 1H)、HPLC 純度 : 99.36%、質量 ( $M+1$ ) : 569.3。

## 【0318】

50

N - ( 4 - ( ( 2 R ) - 4 - ( 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) エチル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 191 ) :  
【化 170】



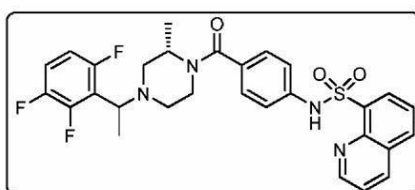
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.3 (d, 6H), 1.8 - 2.0 (m, 3H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 2.8 - 3.2 (m, 3H), 3.6 - 4.8 (m, 1H), 7.0 - 7.6 (m, 6H), 7.61 - 7.8 (m, 3H), 8.0 (d, 1H), 8.3 - 8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.6 (s, 1H), HPLC 純度: 94.03%, 質量 ( $M+1$ ): 567.5。

【0319】

N - ( 4 - ( ( 2 S ) - 2 - メチル - 4 - ( 1 - ( 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル ) エチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 192 ) :  
【化 171】

20



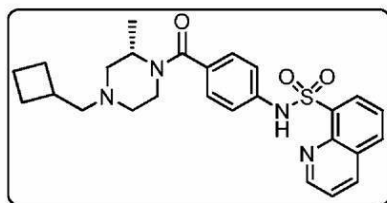
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.3 (d, 6H), 1.4 - 1.6 (m, 3H), 1.8 - 2.2 (m, 2H), 2.8 - 3.2 (m, 4H), 3.6 - 4.8 (m, 2H), 7.0 - 7.5 (m, 6H), 7.61 - 7.8 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.3 - 8.6 (m, 2H), 9.1 (m, 1H), 10.4 (s, 1H), HPLC 純度: 98.39%, 質量 ( $M+1$ ): 569.55。

30

【0320】

(S) - N - ( 4 - ( 4 - ( シクロブチルメチル ) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 207 ) :

【化 172】



40

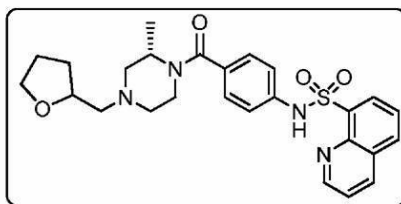
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 3H), 1.5 - 1.6 (m, 2H), 1.8 - 1.85 (m, 3H), 2.0 - 2.1 (m, 3H), 2.2 - 2.4 (m, 4H), 2.6 - 2.99 (m, 4H), 7.0 - 7.2 (m, 4H), 7.6 - 7.8 (m, 2H), 8.0 - 8.6 (m, 3H), 9.1 - 9.2 (m, 1H), 10.5 (s, 1H), HPLC 純度: 99.03%, 質量 ( $M+1$ ): 479.3。

50

## 【0321】

N - ( 4 - ( ( 2 S ) - 2 - メチル - 4 - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 2 2 5 ) :

## 【化173】



10

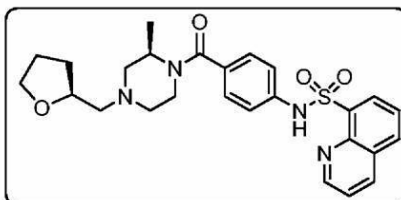
$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1.0 - 1.6 ( m , 6 H )、1.8 - 2.4 ( m , 6 H )、2.6 - 3.0 ( m , 3 H )、3.4 - 3.8 ( m , 4 H )、7.0 - 7.2 ( m , 4 H )、7.5 - 7.8 ( m , 2 H )、8.0 - 8.4 ( m , 3 H )、9.1 - 9.2 ( m , 1 H )、10.4 ( s , 1 H )、HPLC 純度 : 99.37 %、質量 ( M + 1 ) : 495.10。

## 【0322】

N - ( 4 - ( ( 2 S ) - 2 R - メチル - 4 - ( ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 2 1 1 ) :

20

## 【化174】



30

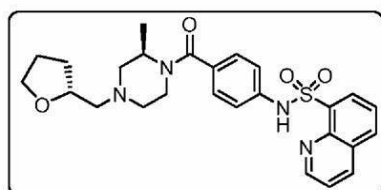
$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1.0 ( d , 3 H )、1.2 - 1.8 ( m , 6 H )、2.0 - 2.4 ( m , 3 H )、2.6 - 3.0 ( m , 3 H )、3.4 - 4.0 ( m , 4 H )、7.0 - 7.2 ( m , 4 H )、7.5 - 7.8 ( m , 2 H )、8.0 - 8.4 ( m , 3 H )、9.1 - 9.2 ( m , 1 H )、10.4 ( s , 1 H )、HPLC 純度 : 96.80 %、質量 ( M + 1 ) : 495.20。

## 【0323】

N - ( 4 - ( ( R ) - 2 - メチル - 4 - ( ( ( R ) - テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 2 1 2 )。

40

## 【化175】



$^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz、DMSO -  $d_6$  ) : 1.0 ( d , 3 H )、1.2 - 1.8 ( m , 6 H )、2.0 - 2.4 ( m , 3 H )、2.6 - 3.0 ( m , 3 H )、3.4

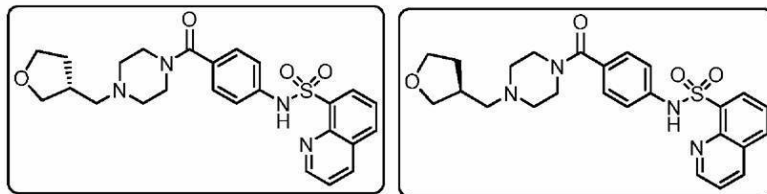
50

- 4.0 (m, 4H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.5 - 7.8 (m, 2H)、8.0 - 8.4 (m, 3H)、9.1 - 9.2 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：99.80%、質量 (M+1)：495.20。

【0324】

(R)-および(S)-N-(4-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物44および445)。

【化176】



10

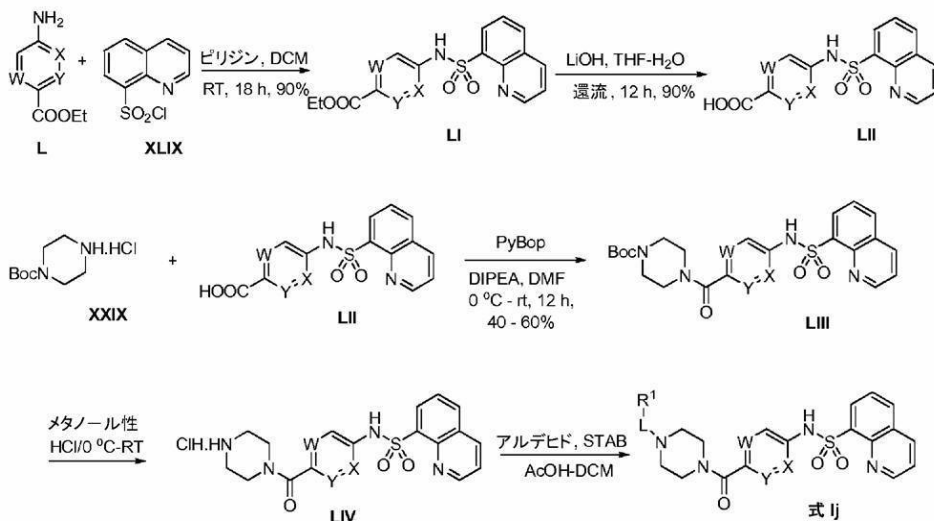
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.5 (m, 1H)、1.9 (m, 1H)、2.2 - 2.4 (m, 7H)、3.3 (m, 5H)、3.56 - 3.8 (m, 3H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.3 (d, 1H)、8.4 (d, 1H)、8.5 (d, 1H)、9.1 - 9.2 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：99%、R<sub>T</sub> 31.15分および36.57分、質量 (M+1)：481.20。

20

【0325】

実施例8。式Ijで示される化合物の調製：

【化177】



30

STAB = ナトリウムトリ-アセトキシボロヒドリド

W, Y, Z = N または CH  
L = -(CR<sup>0</sup>R<sup>0</sup>)<sub>m</sub><sup>-</sup>  
R<sup>1</sup> = カルボシクリル, アリール,  
ヘテロシクリル, ヘテロアリール

40

【0326】

中間体 LI の合成。DCM およびピリジンの混合液 (1 : 1) 中の適切なアミン L (9.6 mmol) の溶液に、N<sub>2</sub> 雰囲気下、室温で、スルホニルクロリド XLIX (12.1 mmol) を添加した。得られた混合物を 16 時間撹拌させた。反応終了後、粗混合物を DCM で希釈し、水で、続いて 1N HCl で洗浄した。次いで、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で濃縮して 78% の収率で生成物 LI を得た。

【0327】

中間体 LII の合成。THF および水 (1 : 1) 中のスルホンアミド LI (9.5 mmol)

50

o l) の溶液に  $\text{LiOH}$  (4.7 mmol) を添加し、得られた混合物を 80 で一晩撹拌させた。反応終了後、粗混合物を  $\text{EtOAc}$  で洗浄した。水性層をクエン酸で酸性化して濾過した。こうして得られた固体を  $\text{Et}_2\text{O}$  で洗浄し、そして減圧下でトルエンにより共沸させて酸  $\text{LII}$  (収率 75%) を取得し、さらなる精製を行うことなくこれを次の工程に供した。

#### 【0328】

中間体  $\text{LIII}$  の合成。DMF 中の酸  $\text{LII}$  (6.09 mmol) の溶液に、PyBOP (ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) (4.75 gm, 9.14 mmol) を 0 で添加して、5 分間撹拌させた。次いで、Boc 保護ピペラジン/置換ピペリジン (piperizine)  $\text{XXIX}$  (1.13 gm, 6.09 mmol) を  $\text{N}_2$  雰囲気下、同一温度で反応混合物に添加して、室温で一晩撹拌した。反応終了後、混合物を水で希釈して、 $\text{EtOAc}$  で抽出した。有機層を水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、そして減圧下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ、 $\text{MeOH} - \text{DCM}$ 、1 : 9) により精製し、56% の収率で生成物  $\text{LIII}$  を得た。

10

#### 【0329】

中間体  $\text{LIV}$  の合成。 $\text{MeOH} \cdot \text{HCl}$  の溶液に Boc 保護アミン  $\text{LIII}$  (4.03 mmol) を添加し、得られた混合物を 1 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で除去し、水で洗浄し、続いて、 $\text{NaHCO}_3$  を添加して  $\text{DCM}$  で抽出した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、そして減圧下で蒸発させて生成物  $\text{LIV}$  を得た (収率 84%)。

20

#### 【0330】

式  $\text{Ij}$  で示される化合物の合成。 $\text{DCM}$  中のアミン  $\text{LIV}$  (0.25 mmol) および適切なアルデヒド (0.27 mmol) の溶液に酢酸 (0.2 mL) を室温で添加し、得られた混合物を 30 分間撹拌させた。次いで、 $\text{STAB}$  (0.26 gm, 1.26 mmol) を反応混合物に添加し、得られた混合物を 50 で 2 時間撹拌させた。反応終了後、粗混合物を  $\text{DCM}$  で希釈し、水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、そして減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ、 $\text{MeOH} - \text{DCM}$ 、2 : 8) により精製して、22 ~ 45% の収率で生成物を得た。

#### 【0331】

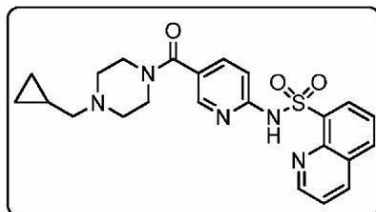
適切なアミン  $\text{L}$  および適切なアルデヒドを用いて、以上の方法に従って以下の化合物を調製した。

30

#### 【0332】

$\text{N} - (5 - (4 - (\text{シクロプロピルメチル}) \text{ピペラジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ピリジン} - 2 - \text{イル}) \text{キノリン} - 8 - \text{スルホンアミド} (\text{XIV} - 1) (\text{化合物} 411) :$

#### 【化178】



40

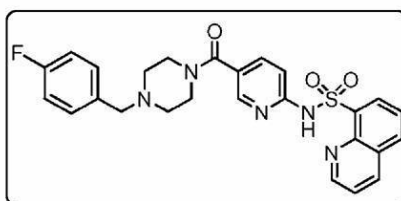
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO} - d_6$ ) : 0.1 - 0.15 (m, 2H), 0.4 - 0.6 (m, 2H), 0.8 - 0.85 (m, 1H), 2.2 - 2.3 (m, 2H), 2.4 - 2.8 (m, 4H), 3.6 - 3.8 (m, 4H), 3.99 - 4.0 (m, 2H), 7.5 - 7.7 (m, 4H), 8.3 - 8.5 (m, 4H), 9.1 (m, 1H), HPLC 純度 : 99.67%, 質量 ( $M + 1$ ) : 452.5.

#### 【0333】

$\text{N} - (5 - (4 - (4 - \text{フルオロベンジル}) \text{ピペラジン} - 1 - \text{カルボニル}) \text{ピリジン} -$

50

2 - イル)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 4 1 2) :  
【化 1 7 9】



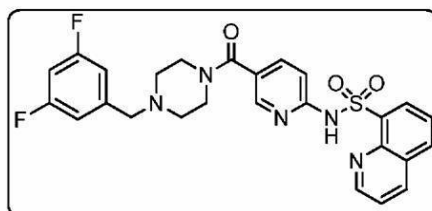
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 2.3 (s, 2H), 2.35 - 2.4 (m, 4H), 3.4 - 3.6 (m, 4H), 7.0 - 7.4 (m, 4H), 7.6 - 7.8 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.3 - 8.5 (m, 3H), 8.9 - 9.0 (m, 1H), HPLC 純度: 99.86%, 質量 ( $M+1$ ): 506.4.

【0334】

N-(5-(4-(3,5-difluorobenzyl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-2-yl)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 4 1 3) :

【化 1 8 0】



20

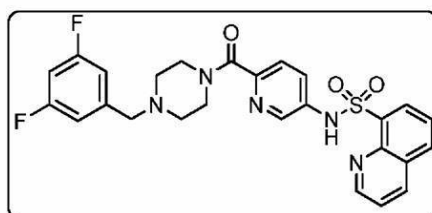
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl $_3$ ) : 2.35 - 2.7 (m, 4H), 3.4 - 3.59 (m, 4H), 3.6 - 3.8 (s, 2H), 6.6 - 7.0 (m, 3H), 7.5 - 7.7 (m, 4H), 8.3 - 8.5 (m, 4H), 8.9 - 9.0 (m, 1H), HPLC 純度: 93.78%, 質量 ( $M+1$ ): 524.5.

30

【0335】

N-(6-(4-(3,5-difluorobenzyl)piperazin-1-carbonyl)pyridin-3-yl)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 4 1 4) :

【化 1 8 1】



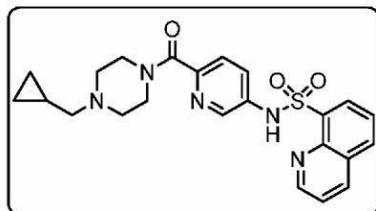
40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl $_3$ ) : 2.35 - 2.7 (m, 4H), 3.4 - 3.59 (m, 4H), 3.6 - 3.8 (s, 2H), 6.6 - 7.0 (m, 4H), 7.4 - 7.8 (m, 3H), 8.0 - 8.4 (m, 4H), 8.9 - 9.0 (m, 1H), HPLC 純度: 96.0%, 質量 ( $M+1$ ): 524.3.

【0336】

N-(6-(4-(シクロプロピルメチル)piperazin-1-carbonyl)pyridin-3-yl)キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 4 1 5) :

## 【化 1 8 2】

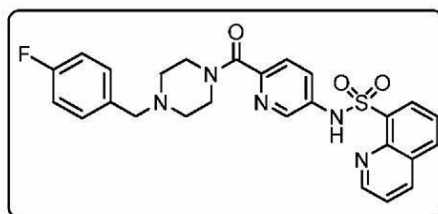


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.9 - 1.0 (m, 2 H)、1.2 - 1.4 (m, 4 H)、1.6 - 1.8 (m, 3 H)、3.4 - 3.59 (m, 1 H)、3.9 - 4.3 (m, 5 H)、7.2 - 7.75 (m, 9 H)、8.2 - 8.4 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 99.35 %、質量 ( $M+1$ ) : 452.3。

## 【0 3 3 7】

N-(6-(4-(4-fluorobenzyl)piperazin-1-yl)-3-pyridyl)-8-quinoline-sulfonamide (化合物 416) :

## 【化 1 8 3】

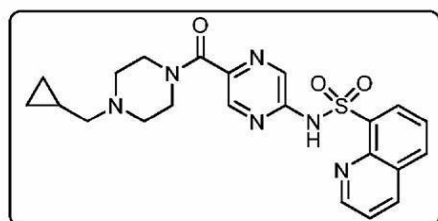


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.2 - 2.7 (m, 4 H)、3.2 - 3.8 (m, 8 H)、7.0 - 7.5 (m, 4 H)、7.56 - 7.8 (m, 3 H)、8.2 - 8.4 (m, 4 H)、8.6 - 8.8 (m, 1 H)、9.1 - 9.2 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 99.85 %、質量 ( $M+1$ ) : 506.3。

## 【0 3 3 8】

N-(5-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)-2-pyridyl)-8-quinoline-sulfonamide (化合物 451) :

## 【化 1 8 4】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 0.2 (m, 2 H)、0.6 (m, 2 H)、0.8 - 1.0 (m, 1 H)、1.2 (s, 2 H)、2.5 - 2.8 (m, 4 H)、3.1 - 3.8 (m, 4 H)、7.6 - 7.8 (m, 2 H)、8.2 (m, 1 H)、8.2 - 8.6 (m, 4 H)、9.0 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 94.0 %、質量 ( $M+1$ ) : 453.25。

## 【0 3 3 9】

N-(5-(4-(cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl)-2-pyridyl)-8-quinoline-sulfonamide (化合物 345) :

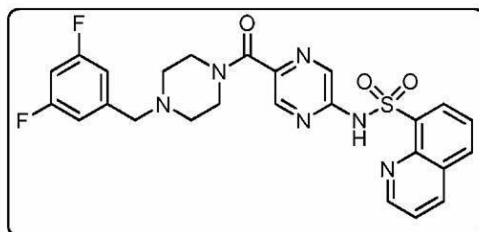
10

20

30

40

## 【化 1 8 5】



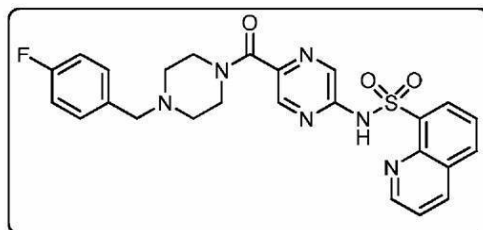
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 2.5 - 2.8 (m, 4H)、3.1 - 3.8 (m, 6H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.2 - 8.6 (m, 4H)、9.0 (m, 1H)、  
HPLC 純度 : 97.74%、質量 (M+1) : 525.20。

## 【0340】

N-(5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)ピラジン-2-イル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物412) :

## 【化 1 8 6】



20

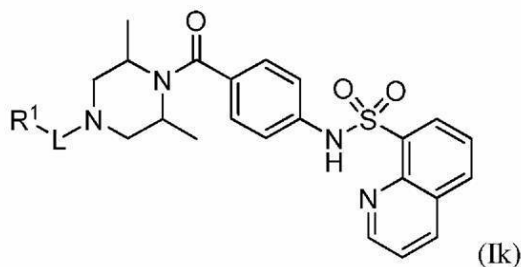
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、CDCl $_3$ ) : 2.5 - 2.8 (m, 6H)、3.1 - 3.6 (m, 4H)、3.5 - 3.8 (s, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 3H)、7.6 - 7.8 (m, 3H)、8.2 - 8.6 (m, 4H)、8.8 - 8.85 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、HPLC 純度 : 92.85%、質量 (M+1) : 507.30

30

## 【0341】

実施例 9。式 Ik で示される化合物の調製 :

## 【化 1 8 7】

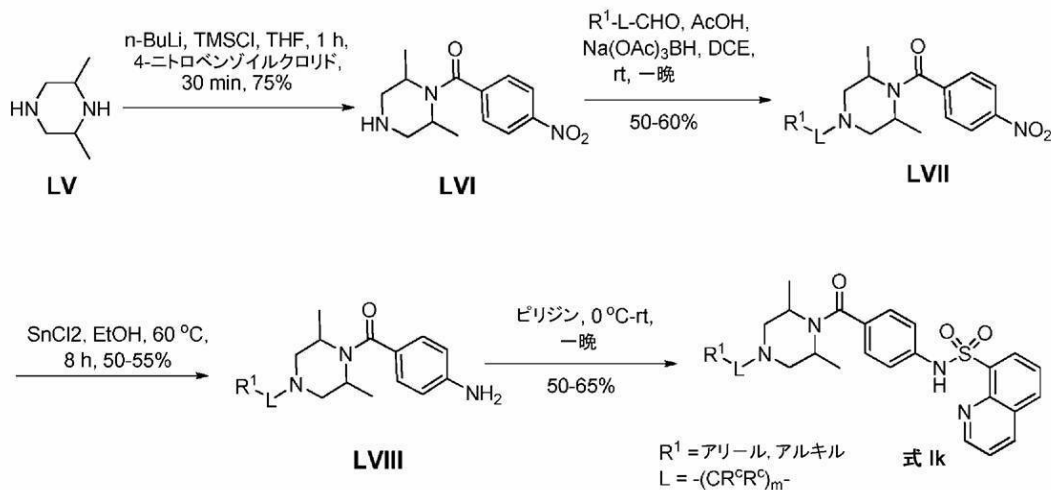


40

上記式中、L は、 $-(\text{C}^{\text{R}^{\text{C}}}\text{R}^{\text{C}})_m-$  であり、  
かつ  $\text{R}^1$  は、アルキル、カルボシクリル、またはアリールである。

## 【化 1 8 8】

## スキーム 9:



10

## 【 0 3 4 2】

N<sup>1</sup> - (4 - ニトロベンゾイル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( L V I ) の合成。アルゴン雰囲気下で室温に保持された無水 T H F ( 5 0 m L ) 中の 2 , 6 - ジ - メチルピペラジン ( L V , 5 . 0 g , 4 3 . 8 m m o l ) の攪拌溶液に、T H F 中の 2 . 5 M n - B u L i ( 3 8 . 5 4 m L , 9 6 . 3 6 m m o l ) の溶液を添加した。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した後、トリメチルシリルクロリド ( 5 . 5 m L , 4 3 . 8 m m o l ) を添加して反応混合物を 1 時間攪拌し、その後、4 - ニトロベンゾイルクロリド ( 7 . 8 g m , 4 2 . 0 5 m m o l ) を添加した。1 0 分後、反応混合物を M e O H でクエンチして、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 L V I を提供した ( 1 0 . 3 7 g m , 収率 9 0 % ) 。

20

## 【 0 3 4 3】

N<sup>1</sup> - (4 - ニトロベンゾイル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジン ( L V I I ) の N<sup>4</sup> - アルキル化。ジクロロエタン中のアミン L V I ( 0 . 5 g m , 1 . 9 m m o l ) および適切なアルデヒド ( 2 . 2 8 m m o l ) の溶液に酢酸 ( 0 . 2 m L ) を室温で添加し、得られた混合物を 3 0 分間攪拌させた。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 1 . 2 g m , 5 . 7 m m o l ) を反応混合物に添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌させた。反応終了後、粗混合物を濃縮し、D C M で希釈し、水で洗浄し、N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、減圧下で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、6 0 ~ 1 2 0 メッシュ ) により精製して、5 0 ~ 6 0 % の収率で生成物 L V I I を得た。

30

## 【 0 3 4 4】

N<sup>4</sup> - アルキル - N<sup>1</sup> - (4 - ニトロベンゾイル) - 2 , 6 - ジメチルピペラジンの還元 ( L V I I I ) 。 1 5 m l のエタノールおよびエチルアセテート ( 1 : 1 ) 中のニトロ化合物 ( L V I I , 1 . 1 0 m m o l ) の溶液に S n C l<sub>2</sub> ( 0 . 4 1 8 g m , 2 . 2 m m o l ) を添加し、混合物を 6 0 で一晩攪拌させた。N a H C O<sub>3</sub> の 1 0 m l の飽和溶液の添加により混合物をクエンチして、エチルアセテートで抽出した ( 2 x 2 5 m L ) 。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で濃縮して 5 0 ~ 5 5 % の収率でアミン生成物 L V I I I を得た。

40

## 【 0 3 4 5】

式 I k で示される化合物の合成。D C M およびピリジンの 5 m L の混合物 ( 1 : 1 ) 中のアミン ( L V I I I , 0 . 5 5 m m o l ) の溶液に、N<sub>2</sub> 雰囲気下、室温で、8 - キノリンスルホニルクロリド ( 0 . 1 4 g m , 0 . 6 1 m m o l ) を添加した。得られた混合物を一晩攪拌させた。反応終了後、粗混合物を D C M で希釈し、水で、続いて 1 N H C l で洗浄した。次いで、有機層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で濃縮して 5 0 ~

50

65%の収率で生成物を得た。

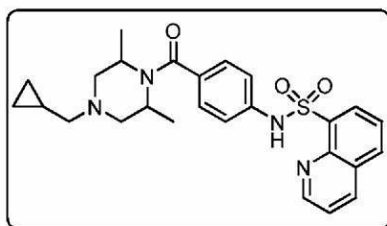
【0346】

適切なアルデヒドを用いて、以上に記載の方法により以下の化合物を生成させた。

【0347】

N-(5-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)ピラジン-2-イル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物195)：

【化189】



10

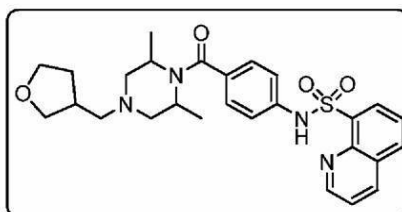
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 0.1 - 0.15 (m, 2H)、0.3 - 0.4 (m, 2H)、0.8 - 0.9 (m, 1H)、1.1 - 1.4 (d, 6H)、1.99 - 2.3 (m, 4H)、2.4 - 3.0 (m, 2H)、3.8 - 4.2 (d, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.61 - 7.8 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：99.46%、質量(M+1)：479.50。

20

【0348】

N-(4-(2,6-ジメチル-4-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物204)：

【化190】



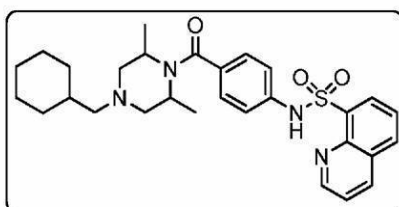
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.3 (d, 6H)、1.4 - 1.6 (m, 2H)、1.9 - 2.67 (m, 8H)、3.6 - 3.8 (m, 3H)、3.99 - 4.0 (m, 2H)、7.0 - 7.27 (m, 4H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：96.92%、質量(M+1)：509.5。

【0349】

N-(4-(4-(シクロヘキシルメチル)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物198)：

【化191】



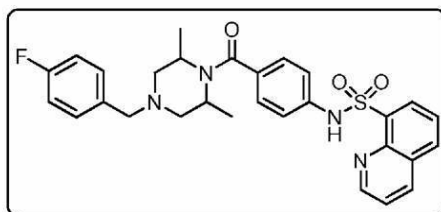
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 0.9 - 1.0 (m, 2H)、1.1 - 1.4 (m, 11H)、1.45 - 1.5 (m, 2H)、1.55 - 1.75 (m, 5H)、1.8 - 2.1 (m, 4H)、2.2 - 2.7 (m, 2H)、3.99 - 4.0 (m, 3H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.55 - 7.8 (m, 2H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：99.53%、質量 ( $M+1$ ) : 521.60。

【0350】

N - (4 - (4 - (4 - フルオロベンジル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 196) :

【化192】

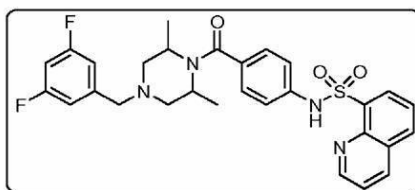


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 0.1 - 0.15 (m, 2H)、1.0 - 1.4 (d, 6H)、1.99 - 2.3 (m, 2H)、2.4 - 2.8 (m, 2H)、3.3 - 3.6 (s, 2H)、4.19 - 4.2 (m, 1H)、6.9 - 7.2 (m, 6H)、7.23 - 7.4 (m, 2H)、7.55 - 7.7 (m, 2H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、HPLC純度：99.02%、質量 ( $M+1$ ) : 533.55。

【0351】

N - (4 - (4 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 194) :

【化193】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) : 1.2 (d, 6H)、1.3 (m, 2H)、2.0 - 2.4 (m, 2H)、2.4 - 2.6 (s, 2H)、3.2 - 3.6 (s, 2H)、7.0 - 7.5 (m, 7H)、7.61 - 7.8 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度：98.34%、質量 ( $M+1$ ) : 551.55。

【0352】

N - (4 - (4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 2, 6 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 197) :

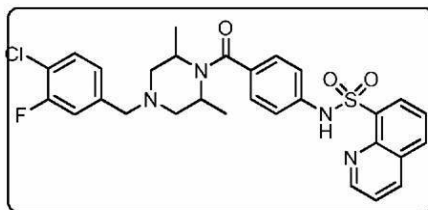
10

20

30

40

## 【化 1 9 4】

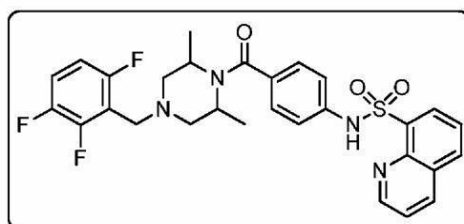


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.4 (d, 6H)、2.0 - 2.2 (m, 2H)、2.4 - 2.6 (m, 2H)、3.5 (s, 2H)、3.9 - 4.0 (m, 2H)、7.23 - 7.4 (m, 6H)、7.55 - 7.8 (m, 3H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：95.27%、質量 ( $M+1$ ) : 567.50。

## 【0353】

N-(4-(2,6-ジメチル-4-(2,3,6-トリフルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物199)：

## 【化 1 9 5】

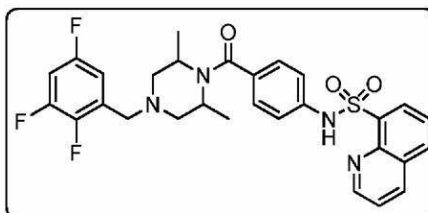


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.2 (d, 6H)、1.1 - 1.4 (m, 2H)、2.0 - 2.2 (m, 2H)、2.4 - 2.6 (m, 2H)、3.6 (s, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.55 - 7.8 (m, 3H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：99.82%、質量 ( $M+1$ ) : 569.55。

## 【0354】

N-(4-(2,6-ジメチル-4-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物200)：

## 【化 1 9 6】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.2 (d, 6H)、1.25 - 1.4 (m, 4H)、2.0 - 2.2 (m, 2H)、2.4 - 2.6 (m, 2H)、3.6 (s, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.4 - 7.5 (m, 1H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC 純度：99.92%、質量 ( $M+1$ ) : 569.55。

## 【0355】

N-(4-(2,6-ジメチル-4-(3,4,5-トリフルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物201)：

10

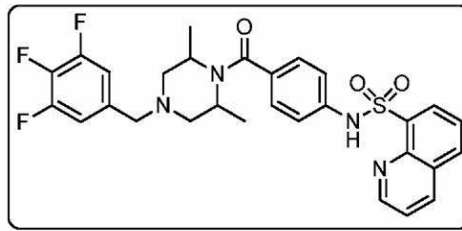
20

30

40

50

ン - 1 - カルボニル)フェニル)キノリン - 8 - スルホンアミド(化合物201):  
【化197】

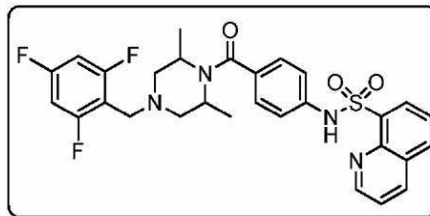


10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.2 (d, 6H)、1.3 - 1.4 (m, 2H)、2.0 - 2.2 (m, 2H)、2.4 - 2.6 (m, 1H)、3.6 (s, 2H)、3.99 - 4.0 (m, 1H)、7.0 - 7.4 (m, 6H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度: 96.13%、質量(M+1): 569.5。

【0356】

N-(4-(2,6-dimethyl-4-(2,4,6-trifluorobenzyl)piperidin-1-yl)-1-carbonylphenyl)quinoline-8-sulfonamide(化合物202):  
【化198】



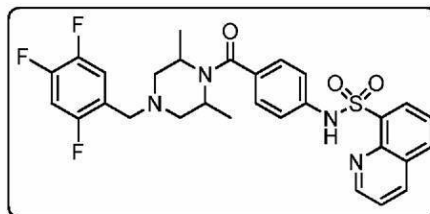
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.2 (d, 6H)、1.3 - 1.4 (m, 1H)、2.0 - 2.2 (m, 3H)、3.6 (s, 2H)、3.99 - 4.0 (m, 2H)、7.0 - 7.27 (m, 6H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度: 96.21%、質量(M+1): 569.6。

30

【0357】

N-(4-(2,6-dimethyl-4-(2,4,5-trifluorobenzyl)piperidin-1-yl)-1-carbonylphenyl)quinoline-8-sulfonamide(化合物203):  
【化199】



40

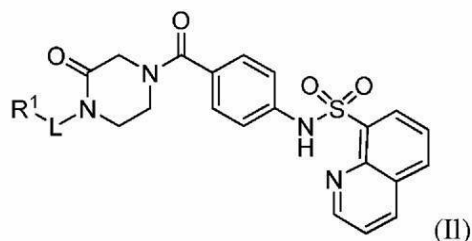
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.4 (d, 6H)、2.0 - 2.2 (m, 2H)、2.5 - 2.7 (m, 2H)、3.6 (s, 2H)、3.99 - 4.0 (m, 2H)、7.0 - 7.27 (m, 6H)、7.4 - 7.8 (m, 4H)、8.3 - 8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度: 98.34%、質量(M+1): 569.5。

【0358】

50

実施例 10：式 II で示される化合物の調製：

【化 200】

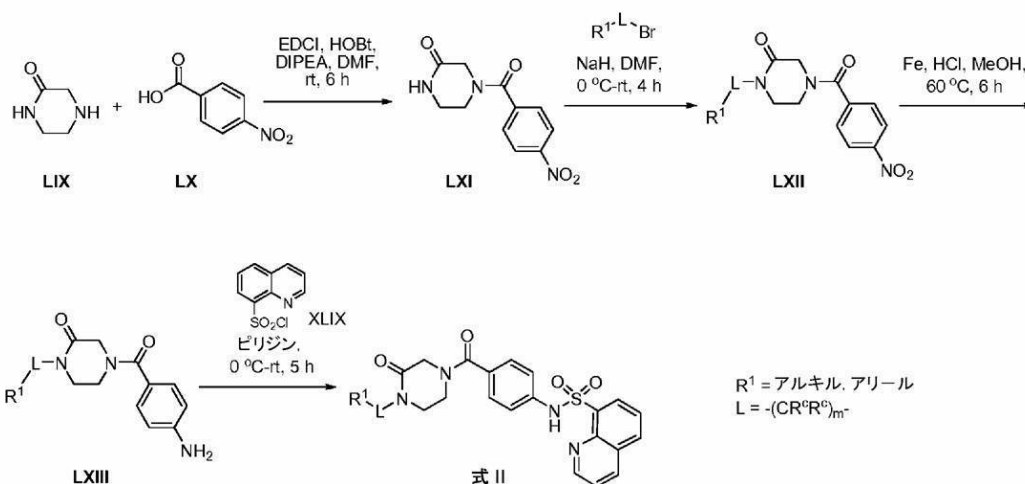


10

上記式中、 $R^1$  は、アルキルまたはアリールであり、かつ  $L$  は、 $-(CR^cR^c)_m-$  である。

【化 201】

スキーム 10:



20

【0359】

4 - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 2 - オン (LXI) の合成。EDCI (0.394 gm、2.05 mmol) および HOBt (0.276 gm、2.05 mmol) を、無水 DMF 中の 4 - ニトロ安息香酸 (LX、0.253 gm、2.05 mmol) の攪拌溶液に添加した。混合物の温度を 0 に低下させ、この時点で、DIPEA (1.14 ml、6.15 mmol) を窒素雰囲気下で添加し、得られた溶液 (または懸濁液) を室温で 30 分間攪拌した。次いで、2 - ピペラジノン (LIX、2.05 mmol) を 0 で添加した。次いで、反応混合物を室温にして 6 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈してエチルアセテート (3 × 25 ml) で抽出した。有機層を水 (3 × 10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、エチルアセテート：ヘキサン、4：6) により精製して、灰白色固体として純粋な生成物 LXI (0.3 gm、60%) を得た。

40

【0360】

中間体 LXII の合成。無水 DMF 中の 4 - (4 - ニトロベンゾイル) ピペラジン - 2 - オン (LXI) (0.1 gm、0.4 mmol) の溶液を 0 に冷却して、窒素雰囲気下で水素化ナトリウム (0.02 gm、0.48 mmol) を添加した。次いで、混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、混合物に適切なアルキルブロミド ( $R^1-L-Br$ ) (0.4 mmol) を 0 で添加して、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、水 (10 ml) の添加により反応混合物をクエンチし、ジエチルエーテル (100 ml) で希釈し、水 (2 × 25 ml)、ブライン (25 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し

50

、そして真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60：120、エチルアセート：ヘキサン、3：7）により精製し、65～72%の収率で生成物LXIIを得た。

#### 【0361】

中間体LXIIIの合成。15mLのメタノール中の化合物LXII（0.77mmol）の溶液に、鉄粉末（0.215gm、3.85mmol）および濃塩酸（0.2mL）を添加した。次いで、混合物を60℃に加熱して6時間撹拌した。反応終了後、溶媒を蒸発させ、残渣に10mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、そしてエチルアセート（3×25mL）で抽出した。合わせた有機層を水（10mL）、ブライン（10mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、そして減圧下で濃縮して60～70%の収率でアミンLXIIIを得た。

10

#### 【0362】

式IIで示される化合物の合成。0.1のピリジンおよびジクロロメタンの5mLの1：1混合液中のアミンLXIII（0.26mmol）の撹拌溶液に、8-キノリンスルホンクロリド（XLIX、0.066gm、0.29mmol）を添加した。混合物を室温で6時間撹拌させた。反応終了後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン（50mL）中に溶解させ、希HCl（10mL）、水（10mL）、ブライン（10mL）で洗浄し、そして濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120、2%MeOH-DCM）により精製して、55～60%の収率で灰白色固体として純粋な生成物を得た。

20

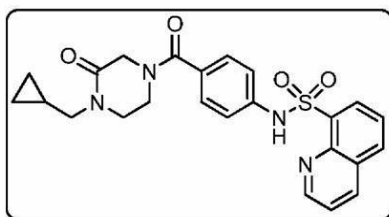
#### 【0363】

適切なアルキルブロミドを用いて、以上の方法に従って以下の化合物を調製した。

#### 【0364】

N-（4-（4-（シクロプロピルメチル）-3-オキソピペラジン-1-カルボニル）フェニル）キノリン-8-スルホンアミド（化合物215）：

#### 【化202】



30

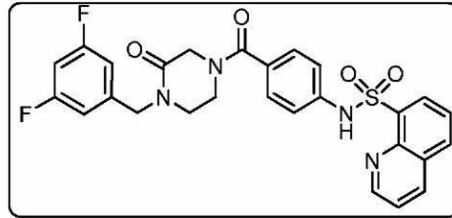
$^1\text{H}$  NMR（400MHz、DMSO- $d_6$ ）：0.2-0.4（m, 2H）、0.45-0.8（m, 2H）、1.0（m, 1H）、2.6-2.8（s, 2H）、3.2-3.4（m, 2H）、3.5-4.0（m, 4H）、7.2-7.4（m, 4H）、7.4-7.6（m, 2H）、8.0-8.4（m, 3H）、8.79-8.8（m, 1H）、10.5（s, 1H）、HPLC純度：94.48%、質量（M+1）：465.2。

40

#### 【0365】

N-（4-（4-（3,5-ジフルオロベンジル）-3-オキソピペラジン-1-カルボニル）フェニル）キノリン-8-スルホンアミド（化合物216）：

## 【化203】

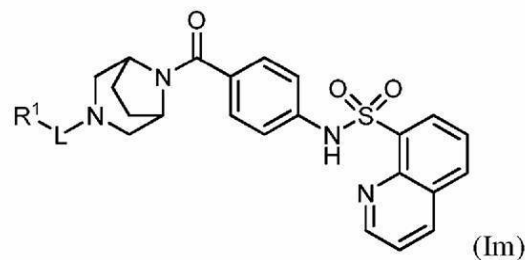


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 3.2 - 4.0 (m, 6H)、4.5 (s, 2H)、7.0 - 7.4 (m, 7H)、7.4 - 7.6 (m, 2H)、8.0 - 8.4 (m, 3H)、8.79 - 8.8 (m, 1H)、10.5 (s, 1H)、HPLC 純度 : 97.06%、質量 ( $M+1$ ) : 537.45。

## 【0366】

実施例11：式Imで示される化合物の調製：

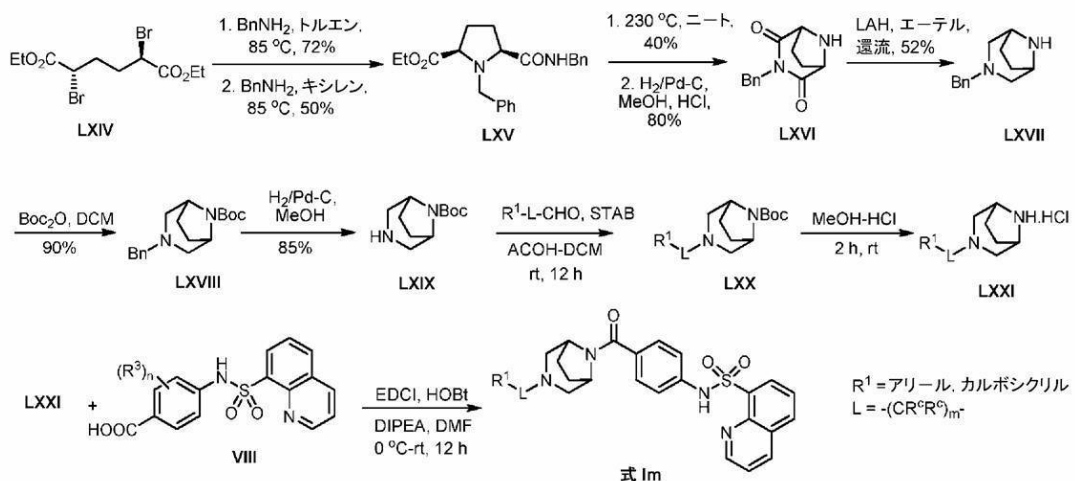
## 【化204】



上記式中、 $R^1$  は、アリールまたはカルボシクリルであり、かつ  $L$  は、 $-(CR^cR^c)_m-$  である。

## 【化205】

## スキーム11



## 【0367】

(2R, 5S) - エチル 1 - ベンジル - 5 - (ベンジルカルバモイル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (LXV) の合成。トルエン (5 mL) 中のジエチル meso - 2, 5 - ジブロモアジペート (LXIV、0.00069 mol、250 mg) の攪拌溶液にベンジルアミン (0.0021 mol、0.234 mL) を添加し、反応混合物を 85 で 16 時間加熱した。反応終了後 (TLC によりチェックした)、反応混合物を冷却し、

形成された固体を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、淡黄色液体として生成物を残存させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ、EA-ヘキサン、2：8）により精製して、72%の収率でジエチルピロリジン-2,5-カルボキシレートを得た。

【0368】

キシレン（5 mL）中のジエチルピロリジン-2,5-カルボキシレート（0.000327 mol、100 mg）の攪拌溶液に窒素雰囲気下でベンジルアミン（0.000327 mol、0.035 mL）を添加して、還流下で18時間加熱した。反応終了後（TLCによりチェックした）、反応混合物を冷却し、そして減圧下で濃縮して黄色液体として生成物を残存させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ、EA-ヘキサン、4：6）により精製して、50%の収率で生成物LXVを得た。

10

【0369】

3-ベンジル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2,4-ジオン（LXVI）の合成。エチル1-ベンジル-5-（ベンジルカルバモイル）ピロリジン-2-カルボキシレート（LXV、0.00122 mol、450 mg）を、大気圧下、210～220℃で、攪拌下しながら3時間加熱し、形成されたエチルアルコールを捕集した。反応終了後（TLCによりチェックした）、反応混合物を室温で冷却し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ、EA-ヘキサン、2：8）により精製して、40～45%の収率で3,8-ジベンジル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2,4-ジオンを得た。

20

【0370】

数滴のHClを含有するMeOH（2 mL）中の3,8-ジベンジル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2,4-ジオン（0.00025 mol、80 mg）の攪拌溶液に対して、室温で10% Pd-C（8 mg）を用いて4時間水素化した。反応終了後（TLCによりチェックした）、反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ、EA-ヘキサン、6：4）により精製して、80%の収率で3-ベンジル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2,4-ジオン（LXVII）を得た。

【0371】

3-ベンジル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン（LXVII）の合成。無水エーテル（2 mL）中の3-ベンジル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2,4-ジオンLXVI（0.00108 mol、250 mg）の溶液を、窒素雰囲気下、0℃で、無水エーテル（8 mL）中のLiAlH<sub>4</sub>（122 mg、0.00315 mol）の攪拌懸濁液に添加した。反応浴を室温に戻して、攪拌を30時間継続した。反応終了後（TLCによりチェックした）、反応混合物を冷水でクエンチし、次いで、1時間攪拌した。反応混合物をエーテル（20 mL）で希釈し、有機層を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、そして減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ、EA-ヘキサン、1：1）により精製して、52%の収率で生成物LXVIIを得た。

30

40

【0372】

tert-ブチル3-ベンジル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（LXVIII）の合成。DCM（10 mL）中の化合物LXVII（0.00108 mol、220 mg）の攪拌溶液にBoc<sub>2</sub>O（0.00108 mol、237 mg）を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。反応混合物をDCM（30 mL）で希釈して水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、そして減圧下で濃縮して粗生成物LXVIIIを取得し、さらなる精製を行うことなくこれを次の工程に使用した。

【0373】

tert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレ

50

ート (L X I X) の合成。MeOH (5 mL) 中の化合物 L X V I I I (0.00028 mol、85 mg) の攪拌溶液に対して、室温で 10% Pd - C (15 mg) を用いて 4 時間水素化した。反応終了後 (TLC によりチェックした)、反応混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ、MeOH - DCM、1 : 9) により精製して、85% の収率で化合物 L X I X を得た。

【0374】

中間体 L X X の合成。DCM (5 mL) 中のアミン L X I X (0.00023 mol) および適切なアルデヒド (0.00023 mol) の溶液に酢酸 (0.1 mL) を室温で添加し、得られた混合物を 30 分間攪拌させた。次いで、STAB (0.100 gm、0.00047 mol) を反応混合物に添加し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌させた。反応終了後、粗混合物を DCM で希釈し、水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ、EtOAc ヘキサン、2 : 8) により精製して、70 ~ 75% の収率で生成物 L X X を得た。

【0375】

中間体 L X X I の合成。MeOH · HCl (5 mL) の溶液に Boc 保護アミン L X (1.03 mmol) を添加し、得られた混合物を 1 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で除去し、水で洗浄し、続いて、NaHCO<sub>3</sub> を添加して DCM で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で蒸発させて遊離塩基として生成物 L X X I を得た (収率 94.30%)。

【0376】

式 I m で示される化合物の合成。DMF (5 mL) 中の酸 V I I I (0.00021 mol、1 eq) の攪拌溶液に、EDCI (0.048 g、0.00024 mol、1.1 eq)、HOBt (0.038 g、0.00024 mol、1.1 eq)、および DIPEA (0.15 mL、0.00078 mol、2.5 eq) を 0 で添加して、15 分間攪拌した。次いで、アミン L X X I (0.00021 mol、1 eq) の溶液を 0 で添加し、次いで、得られた混合物を室温で一晩攪拌させた。反応終了後、水 (20 mL) を添加して、エチルアセテート (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水して、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ (mess)、ヘキサン中 70% エチルアセテート) により精製して、49 ~ 55% の収率で化合物を得た。

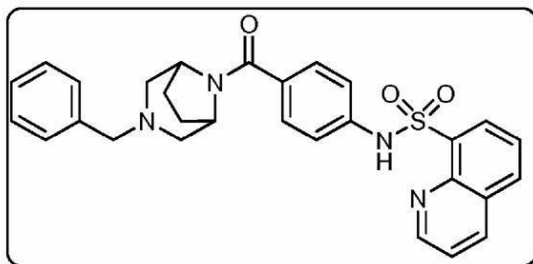
【0377】

適切なアルデヒド (R<sup>1</sup> - L - CHO) および適切な酸 V I I I を用いて、以上に記載の方法により以下の化合物を調製した。

【0378】

(2R, 5S) - エチル 1 - ベンジル - 5 - (ベンジルカルバモイル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (化合物 213) :

【化206】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.6 - 1.9 (m, 4H)、2.2 - 2.4 (m, 2H)、2.6 - 2.8 (m, 2H)、3.5 - 3.6 (m, 2H)、3

10

20

30

40

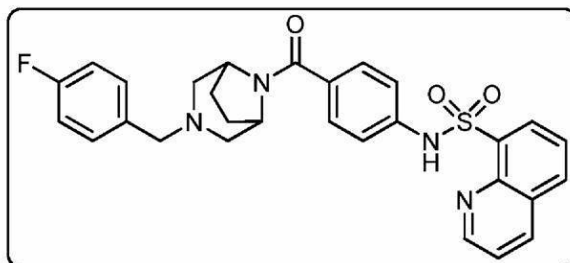
50

. 9 (s, 1H)、4.6 (s, 1H)、7.0 (d, 1H)、7.2 - 7.3 (m, 6H)、7.5 - 7.6 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.2 - 8.5 (m, 3H)、9.1 (d, 1H)、HPLC純度：91.41%、質量(M+1)：513.33。

【0379】

N-(4-(3-(4-フルオロベンジル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物226)：

【化207】



10

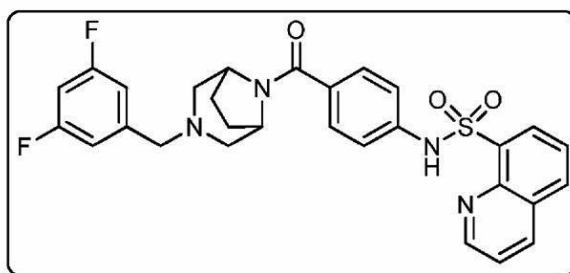
<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>)：1.6 - 1.9 (m, 4H)、2.2 - 2.4 (m, 2H)、2.6 - 2.8 (m, 2H)、3.5 - 3.6 (m, 2H)、3.9 (s, 1H)、4.7 (s, 1H)、6.9 - 7.1 (m, 4H)、7.2 - 7.3 (m, 3H)、7.5 - 7.6 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.2 - 8.5 (m, 3H)、9.1 (d, 1H)、HPLC純度：96.11%、質量(M+1)：531.25。

20

【0380】

N-(4-(3-(3,5-ジフルオロベンジル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物227)：

【化208】



30

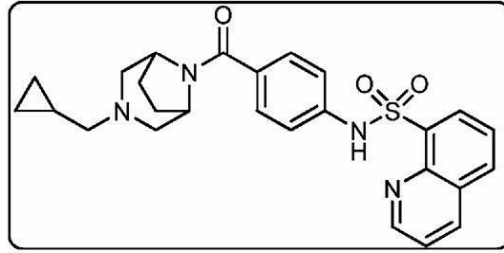
<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>)：1.6 - 1.9 (m, 4H)、2.2 - 2.4 (m, 2H)、2.6 - 2.8 (m, 2H)、3.5 - 3.6 (m, 2H)、3.9 (s, 1H)、4.7 (s, 1H)、6.6 (m, 1H)、6.8 (d, 2H)、6.9 - 7.1 (m, 2H)、7.2 - 7.3 (m, 1H)、7.5 - 7.6 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.2 - 8.5 (m, 3H)、9.1 (d, 1H)、HPLC純度：94.31%、質量(M+1)：549.23。

40

【0381】

N-(4-(3-(シクロプロピルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物228)：

## 【化 2 0 9】



10

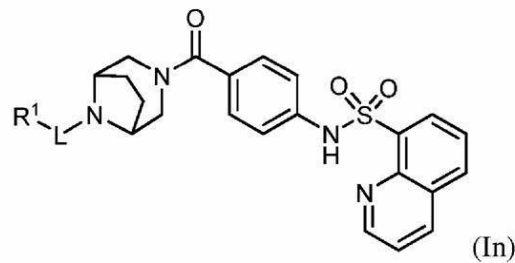
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.2 - 0.3 (m, 2H), 0.4 - 0.5 (m, 2H), 0.8 - 0.9 (m, 1H), 1.6 - 1.9 (m, 4H), 2.1 - 2.4 (m, 4H), 2.6 - 2.8 (m, 2H), 3.9 (s, 1H), 4.7 (s, 1H), 7.0 - 7.1 (m, 2H), 7.2 - 7.3 (m, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.2 - 8.6 (m, 3H), 9.1 (d, 1H), HPLC 純度: 99.28%, 質量 ( $M+1$ ): 477.41。

## 【0382】

実施例 12。式 In で示される化合物の調製:

## 【化 2 1 0】

20

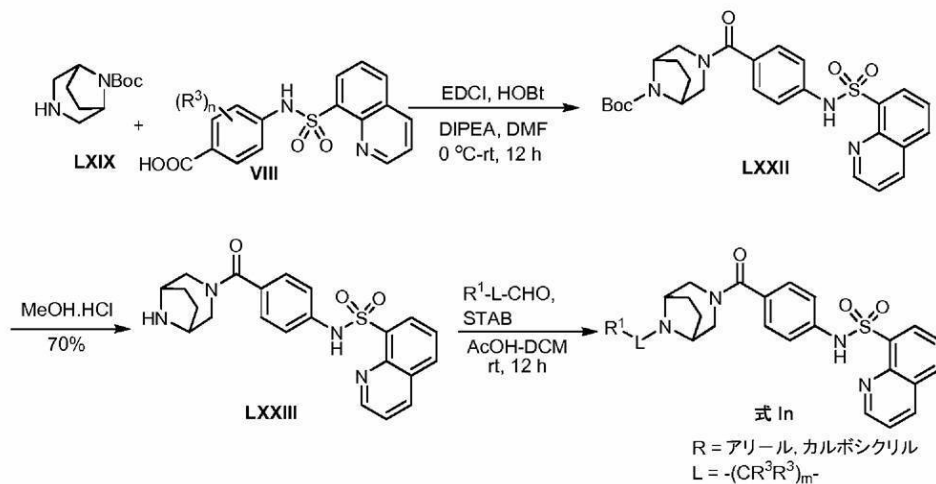


上記式中、 $R^1$  は、アリールまたはカルボシクリルであり、かつ L は、 $-(\text{CR}^c\text{R}^c)_m-$  である。

30

## 【化 2 1 1】

## スキーム 12



40

## 【0383】

tert-ブチル 3 - ( 4 - ( キノリン - 8 - スルホンアミド ) ベンゾイル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - カルボキシレート ( L X X I I ) の合成

50

。DMF (5 mL) 中の酸 V I I I (0.001179 mol、1 eq) の攪拌溶液に、EDCI (0.248 g、0.00129 mol、1.1 eq)、HOBt (0.198 g、0.00129 mol、1.1 eq)、および DIPEA (0.30 g、0.00235 mol、2 eq) を 0 で添加して、15 分間攪拌した。次いで、実施例 11 からのアミン L X I X (0.00117 mol、1 eq) の溶液を 0 で添加し、次いで、得られた混合物を室温で一晩攪拌させた。反応終了後、水 (20 mL) を添加して、エチルアセテート (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水して、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ (mess)、ヘキサン中 70 % エチルアセテート) により精製して、57 % の収率で L X X I I を得た。

10

#### 【0384】

N - (4 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (L X X I I I) の合成。MeOH · HCl (5 mL) の溶液に Boc 保護アミン L X X I I (1 mmol) を添加し、得られた混合物を 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で除去し、水で洗浄し、続いて、NaHCO<sub>3</sub> を添加して DCM で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で蒸発させて遊離塩基として生成物 L X X I I I を得た (収率 92 %)。

#### 【0385】

式 I n で示される化合物の合成。DCM (5 mL) 中のアミン L X X I I I (0.118 mmol) および適切なアルデヒド (0.118 mmol) の溶液に酢酸 (0.1 mL) を室温で添加し、得られた混合物を 30 分間攪拌させた。次いで、STAB (0.050 gm、0.236 mol) を反応混合物に添加し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌させた。反応終了後、粗混合物を DCM で希釈し、水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ、EtOAc ヘキサン、2 : 1) により精製して、25 ~ 45 % の収率で生成物を得た。

20

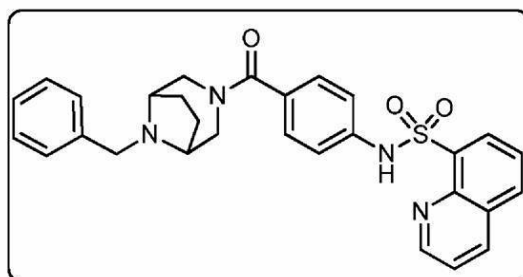
#### 【0386】

適切なアルデヒド (R<sup>1</sup> - L - CHO) および適切な酸 V I I I を用いて、以上に記載の方法により以下の化合物を調製した。

#### 【0387】

N - (4 - (3 - (4 - フルオロベンジル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボニル) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 220) :

#### 【化 212】



40

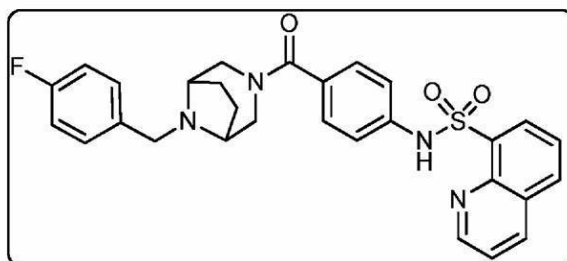
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.7 (br s, 1H)、1.9 (br s, 2H)、3.0 (br s, 2H)、3.2 (br s, 2H)、3.5 (s, 2H)、3.8 (d, 1H)、4.3 (d, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.3 - 7.4 (m, 4H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.2 - 8.5 (m, 3H)、9.1 (d, 1H)、  
HPLC 純度 : 99.85 %、質量 (M + 1) : 512.62。

50

## 【 0 3 8 8 】

N - ( 4 - ( 8 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ]  
 オクタン - 3 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 2 1 9 )  
 :

## 【 化 2 1 3 】



10

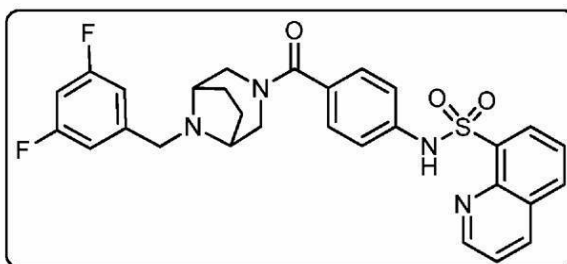
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 7 ( b r s , 1 H )、1 . 9 ( b r s , 2 H )、3 . 0 ( b r s , 2 H )、3 . 2 ( b r s , 2 H )、3 . 5 ( s , 2 H )、3 . 8 ( d , 1 H )、4 . 3 ( d , 1 H )、6 . 9 - 7 . 2 ( m , 5 H )、7 . 2 - 7 . 3 ( m , 2 H )、7 . 6 - 7 . 7 ( m , 2 H )、8 . 0 ( d , 1 H )、8 . 2 - 8 . 5 ( m , 3 H )、9 . 1 ( d , 1 H )、HPLC 純度 : 9 9 . 0 7 %、質量 (  $M + 1$  ) : 5 3 0 . 6 2。

20

## 【 0 3 8 9 】

N - ( 4 - ( 8 - ( 3 , 5 - ジフルオロベンジル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ]  
 オクタン - 3 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 2 1 8 )  
 :

## 【 化 2 1 4 】



30

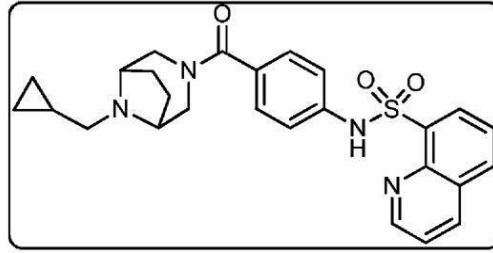
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、 $\text{CDCl}_3$  ) : 1 . 7 ( b r s , 1 H )、1 . 9 ( b r s , 2 H )、3 . 0 ( b r s , 2 H )、3 . 2 ( b r s , 2 H )、3 . 5 ( s , 2 H )、3 . 8 ( d , 1 H )、4 . 3 ( d , 1 H )、6 . 7 ( t , 1 H )、6 . 8 - 6 . 9 ( m , 2 H )、7 . 0 - 7 . 2 ( m , 3 H )、7 . 5 - 7 . 6 ( m , 2 H )、8 . 0 ( d , 1 H )、8 . 2 - 8 . 5 ( m , 3 H )、9 . 1 ( d , 1 H )、HPLC 純度 : 9 4 . 6 1 %、質量 (  $M + 1$  ) : 5 4 8 . 6 0。

40

## 【 0 3 9 0 】

N - ( 4 - ( 8 - ( シクロプロピルメチル ) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ]  
 オクタン - 3 - カルボニル ) フェニル ) キノリン - 8 - スルホンアミド ( 化合物 2 2 1 )  
 :

## 【化 2 1 5】



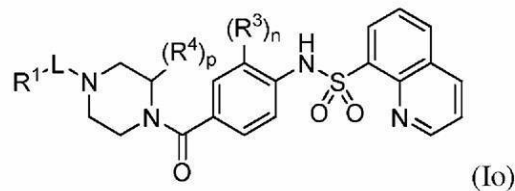
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.2 - 0.3 (m, 2H), 0.4 - 0.5 (m, 2H), 0.8 - 0.9 (m, 1H), 1.6 - 1.9 (m, 4H), 2.1 - 2.3 (m, 2H), 3.0 (d, 1H), 3.2 - 3.5 (m, 4H), 4.4 (d, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 3H), 7.5 - 7.6 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 8.2 - 8.6 (m, 3H), 9.1 (d, 1H), HPLC 純度: 99.37%, 質量 ( $M+1$ ): 477.59.

## 【0391】

実施例 13. 式 I o で示される化合物の調製:

## 【化 2 1 6】



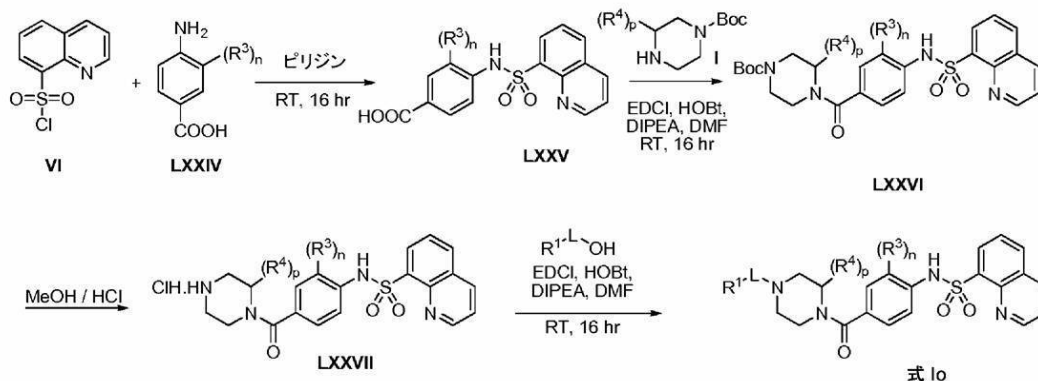
20

上記式中、 $R^1$  は、アリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールであり、 $R^3$  は、 $\text{OCF}_3$  または  $\text{OCH}_3$  であり、 $R^4$  は、アルキルであり、 $L$  は、 $-\text{C}(\text{O})-$  または  $-(\text{CR}^c\text{R}^c)-\text{C}(\text{O})-$  であり、 $n$  は、0 または 1 であり、かつ  $p$  は、0 または 1 である。

30

## 【化 2 1 7】

## スキーム 13:



40

## 【0392】

中間体 LXXV の合成。置換アミン LXXIV (30.3 mmol) の攪拌溶液に窒素雰囲気下 0 でピリジン (50 ml) を添加して、10 分間攪拌した。次いで、キノリン-8-スルホニルクロリド VI (8.94 g, 39.4 mmol) を同一温度で反応混合物に添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で除去した。トルエンとの共蒸留により痕跡量のピリジンを除去した。得られた残渣にジ

50

エチルエーテルを添加し、固体生成物を濾別し、そして空気乾燥させた。さらなる精製を行うことなく、得られた粗生成物（74%）を次の工程に供した。

【0393】

中間体LXXVIの合成。DMF（5ml）中の酸LXXV（0.000315モル）の攪拌溶液に、EDCI（0.066g、0.000346モル）、HOBt（0.047g、0.000346モル）、およびDIPEA（0.13ml、0.00078モル）を0 で添加して、15分間攪拌した次いで、アミンI（0.000315モル）の溶液を0 で添加し、次いで、得られた混合物を室温で一晩攪拌させる。反応終了後、水（20ml）を添加して、エチルアセテート（2×30ml）で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水して、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ（mess）、ヘキサン中70%エチルアセテート）により精製して、65～70%の収率でLXXVIを得た。

10

【0394】

中間体LXXVIIの合成。MeOH・HCl（10ml）の溶液にBoc保護アミンLXXVI（4.03mmol）を添加し、得られた混合物を2時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で除去し、水で洗浄し、続いて、NaHCO<sub>3</sub>を添加してDCMで抽出した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、そして減圧下で蒸発させて92%の収率で生成物LXXVIIを得た。

【0395】

式I oで示される化合物の一般的合成手順。DMF（5ml）中のアリール／ヘテロアリール酸（0.000315モル）の攪拌溶液に、EDCI（0.066g、0.000346モル）、HOBt（0.047g、0.000346モル）、およびDIPEA（0.13ml、0.00078モル）を0 で添加して、15分間攪拌した。次いで、アミンLXXVII（0.000315モル）の溶液を0 で添加し、次いで、得られた混合物を室温で一晩攪拌させた。反応終了後、水（20ml）を添加して、エチルアセテート（2×30ml）で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水して、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、60～120メッシュ（mess）、MeOH・DCM、2：8）により精製して、式I oで示される化合物を35～50%の収率で得た。

20

【0396】

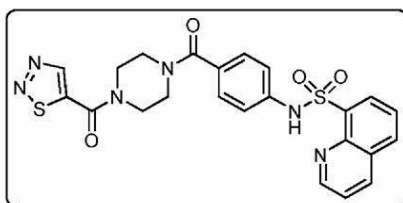
適切な酸（R<sup>1</sup>-C(O)OH）および適切なBoc保護アミンIを用いて、以上に記載の方法により式I oで示される以下の化合物を調製した。

30

【0397】

N-（4-（4-（1,2,3-チアジアゾール-5-カルボニル）ピペラジン-1-カルボニル）フェニル）キノリン-8-スルホンアミド（VI-1）化合物313：

【化218】



40

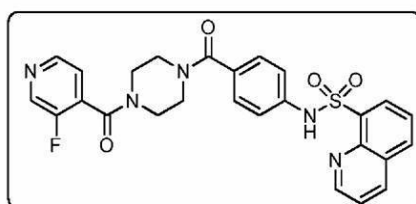
<sup>1</sup>H NMR（400MHz、CDCl<sub>3</sub>）：3.2-3.5（m, 8H）、7.2（m, 4H）、7.6（m, 2H）、8.3（m, 2H）、8.8（m, 2H）、9.1（m, 1H）、10.0（bs, 1H）、  
HPLC純度：99.55%、質量（M+1）：509.2。

【0398】

N-（4-（4-（3-フルオロイソニコチノイル）ピペラジン-1-カルボニル）フ

50

フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物317):  
【化219】

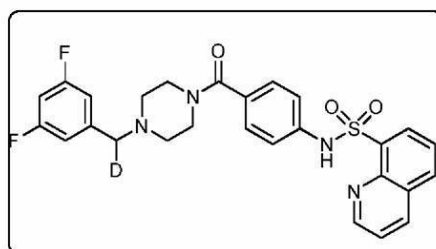


10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.2 - 3.8 (m, 8H)、7.0 (m, 4H)、7.3 (m, 1H)、7.6 (m, 2H)、8.1 (m, 1H)、8.3 (m, 2H)、8.6 (m, 3H)、9.1 (m, 1H)、HPLC純度: 98.06%、質量( $M+1$ ): 520.30。

【0399】

N-(4-(4-(3,5-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物342):  
【化220】



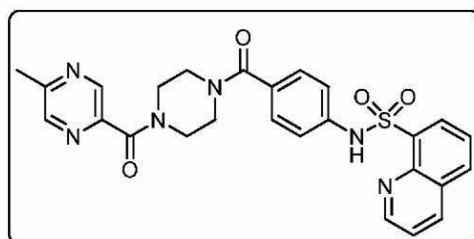
20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.0 - 3.8 (m, 8H)、6.9 - 7.3 (m, 6H)、7.6 (m, 2H)、7.7 - 7.9 (m, 2H)、8.0 (m, 1H)、8.3 (m, 1H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、HPLC純度: 99.30%、質量( $M+1$ ): 537.4。

30

【0400】

N-(4-(4-(5-メチルピラジン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物346):  
【化221】



40

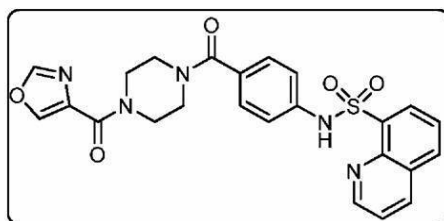
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.6 (s, 3H)、3.2 - 3.9 (m, 8H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 1H)、8.3 (m, 3H)、8.6 (s, 1H)、8.9 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、HPLC純度: 99.74%、質量( $M+1$ ): 517.2。

【0401】

N-(4-(4-(オキサゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物347):

50

エニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物347):  
【化222】



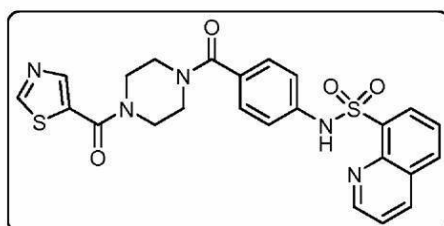
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.2 ~ 3.9 (m, 8H), 7.0 ~ 7.2 (m, 4H), 7.6, 8.3 ~ 8.5, 9.0 (m, 1H) および 10.5 の (s, 1H), (m, 4H) (m, 2H) HPLC 純度: 95.63%, 質量 ( $M+1$ ) : 492.15。

【0402】

N-(4-(4-(thiazol-5-yl)carbamoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinoline-8-sulfonamide(化合物348):

【化223】



20

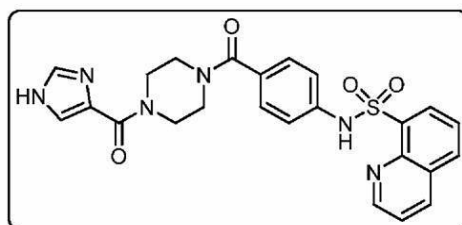
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.2 - 3.9 (m, 8H), 7.0 - 7.2 (m, 4H), 7.6 (m, 8.0 (m, 2H), 8.3 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.0 (m, 1H), 10.5 (s, 1H), HPLC Purity : 97.14%, 質量 ( $M+1$ ) : 508.2。

30

【0403】

N-(4-(4-(1H-imidazol-4-yl)carbamoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinoline-8-sulfonamide(化合物349):

【化224】



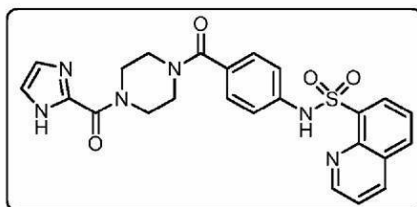
40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.2 - 3.9 (m, 8H), 7.0 - 7.2 (m, 4H), 7.6 (m, 4H), 8.0 (m, 1H), 8.3 (m, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.0 (m, 1H), HPLC 純度: 99.40%, 質量 ( $M+1$ ) : 491.2。

【0404】

N-(4-(4-(1H-imidazol-2-yl)carbamoyl)piperazin-1-carbonyl)phenyl)quinoline-8-sulfonamide(化合物354):

## 【化 2 2 5】

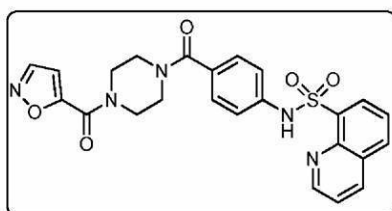


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.2 - 3.7 (m, 6H)、4.3 - 4.8 (m, 2H)、7.0 - 7.1 (m, 5H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 1H)、8.2 - 8.4 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 2H) 10.3 (s, 1H)、HPLC 純度: 99.22%、質量 ( $M+1$ ): 491.2。

## 【0405】

N-(4-(4-(isoxazol-5-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)carbamoylphenyl)quinoline-8-sulfonamide (化合物 365) :

## 【化 2 2 6】

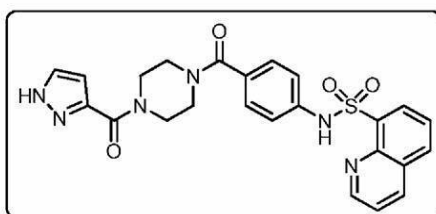


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.2 - 3.8 (m, 8H)、6.8 - 7.3 (m, 5H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 1H)、8.3 - 8.4 (m, 3H)、9.0 (m, 1H)、10.4 (m, 1H)、HPLC 純度: 99.30%、質量 ( $M+1$ ): 492.2。

## 【0406】

N-(4-(4-(isoxazol-5-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)carbamoylphenyl)quinoline-8-sulfonamide (化合物 365) :

## 【化 2 2 7】

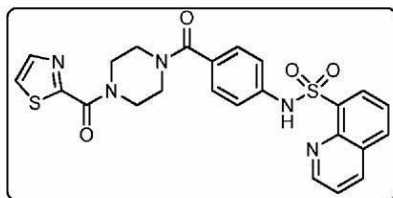


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.2 - 3.8 (m, 8H)、6.8 - 7.3 (m, 5H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 1H)、8.3 - 8.4 (m, 3H)、9.0 (m, 1H)、10.4 (m, 1H)、HPLC 純度: 99.30%、質量 ( $M+1$ ): 491.2。

## 【0407】

N-(4-(4-(thiazol-2-yl)carbamoyl)piperidin-1-yl)carbamoylphenyl)quinoline-8-sulfonamide (化合物 371) :

## 【化 2 2 8】



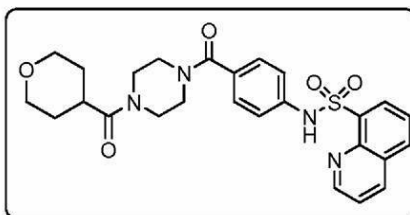
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.4 - 3.8 (m, 8 H)、7.1 - 7.2 (m, 4 H)、7.6 (m, 2 H)、8.1 - 8.4 (m, 4 H)、8.6 (m, 1 H)、8.9 (m, 1 H)、9.0 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 97.89%、質量 ( $M+1$ ) : 508.30。

10

## 【0408】

N-(4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 417) :

## 【化 2 2 9】



20

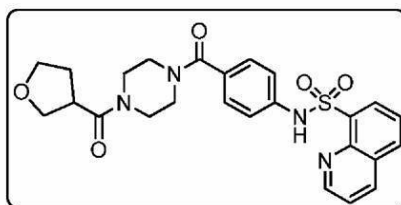
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 1.2 - 1.6 (m, 8 H)、2.8 - 3.0 (m, 2 H)、3.4 - 3.7 (m, 4 H)、3.75 - 3.8 (m, 2 H)、7.0 - 7.2 (m, 4 H)、7.56 - 7.8 (m, 2 H)、8.2 - 8.4 (m, 3 H)、9.0 - 9.2 (m, 1 H)、10.45 (s, 1 H)、HPLC 純度 : 96.68%、質量 ( $M+\text{Na}$ ) : 531.2。

## 【0409】

30

N-(4-(4-(テトラヒドロフラン-3-カルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 418) :

## 【化 2 3 0】



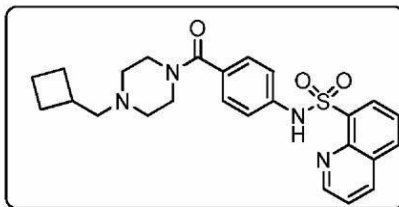
40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.95 - 2.2 (m, 2 H)、3.2 - 3.6 (m, 8 H)、3.65 - 3.8 (m, 5 H)、7.0 - 7.5 (m, 4 H)、7.56 - 7.8 (m, 2 H)、8.2 - 8.4 (m, 3 H)、9.1 - 9.2 (m, 1 H)、10.5 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 99.65%、質量 ( $M+1$ ) : 495.2。

## 【0410】

N-(4-(4-(2-シクロブチルアセチル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 419) :

## 【化 2 3 1】

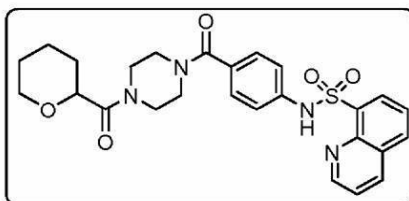


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.6 - 2.1 (m, 6 H)、2.2 - 2.8 (m, 7 H)、3.2 - 3.8 (m, 4 H)、7.0 - 7.3 (m, 4 H)、7.5 - 7.7 (m, 2 H)、8.2 - 8.4 (m, 3 H)、9.1 - 9.2 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 95.52 %、質量 ( $M+1$ ) : 465.2。

## 【0 4 1 1】

N-(4-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 430) :

## 【化 2 3 2】

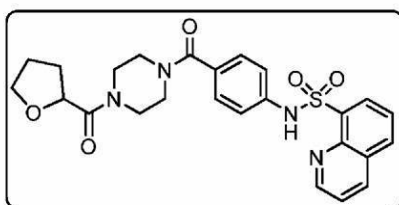


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 - 1.6 (m, 5 H)、1.6 - 1.8 (m, 1 H)、3.0 - 3.2 (m, 3 H)、3.4 - 3.6 (m, 6 H)、3.8 - 4.2 (m, 2 H)、7.0 - 7.4 (m, 4 H)、7.6 - 7.8 (m, 2 H)、8.0 - 8.6 (m, 3 H)、9.1 - 9.2 (m, 1 H)、10.5 (s, 1 H)、HPLC 純度 : 97.96 %、質量 ( $M+1$ ) : 509.2。

## 【0 4 1 2】

N-(4-(4-(テトラヒドロフラン-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 443) :

## 【化 2 3 3】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1.2 - 1.4 (m, 3 H)、1.6 - 2.1 (m, 4 H)、2.9 - 3.3 (m, 6 H)、3.4 - 3.6 (m, 2 H)、7.0 - 7.25 (m, 4 H)、7.6 - 7.8 (m, 2 H)、8.2 - 8.6 (m, 3 H)、9.1 - 9.2 (m, 1 H)、10.5 (bs, 1 H)、HPLC 純度 : 97.44 %、質量 ( $M+1$ ) : 484.25。

## 【0 4 1 3】

(R)-N-(4-(4-(2-シクロプロチルアセチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド (化合物 206) :

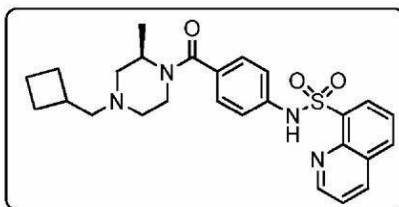
10

20

30

40

## 【化 2 3 4】

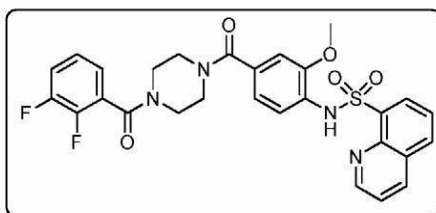


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 (d, 3 H)、1.6 - 2.1 (m, 8 H)、2.2 - 2.8 (m, 5 H)、4.0 - 4.1 (m, 3 H)、7.0 - 7.2 (m, 4 H)、7.5 - 7.7 (m, 2 H)、8.2 - 8.4 (m, 3 H)、9.1 - 9.2 (m, 1 H)、10.4 (s, 1 H)、HPLC 純度 : 96.13%、質量 ( $M+1$ ) : 479.15。

## 【0 4 1 4】

N-(4-(4-(2,3-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物 318) :

## 【化 2 3 5】

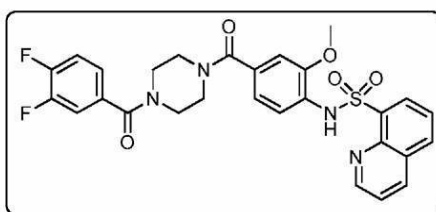


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.3 (s, 3 H)、3.2 - 3.8 (m, 8 H)、6.8 (m, 2 H)、7.2 (m, 2 H)、7.6 (m, 3 H)、8.0 (m, 1 H)、8.2 - 8.4 (m, 2 H)、9.1 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 96.96%、質量 ( $M+1$ ) : 567.30。

## 【0 4 1 5】

N-(4-(4-(3,4-ジフルオロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物 319) :

## 【化 2 3 6】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.4 (s, 3 H)、3.5 - 3.8 (m, 8 H)、6.8 (m, 2 H)、7.2 (m, 2 H)、7.6 (m, 3 H)、8.0 (m, 1 H)、8.2 - 8.4 (m, 2 H)、8.8 (m, 1 H)、9.1 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 95.87%、質量 ( $M+1$ ) : 567.30。

## 【0 4 1 6】

N-(4-(4-(2-フルオロ-3-メトキシベンゾイル)ピペラジン-1-カルボニル)-2-メトキシフェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物 320) :

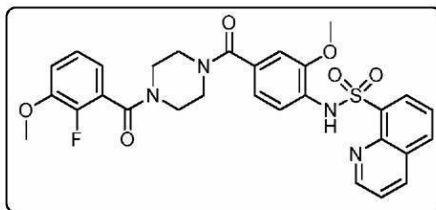
10

20

30

40

## 【化 2 3 7】

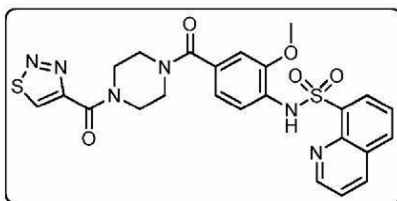


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.2 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.6 - 3.8 (m, 8H), 6.8 - 7.0 (m, 5H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2 - 8.4 (m, 2H), 8.8 (m, 1H), 9.1 (m, 1H), HPLC 純度: 95.65%, 質量 ( $M+1$ ): 579.40.

## 【0417】

N-(4-(4-(1,2,3-thiazol-4-yl)-1H-pyridin-2-yl)-2-methoxyphenyl)-1-piperazinecarboxamide (化合物 321):

## 【化 2 3 8】

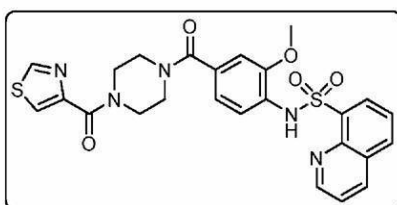


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.4 (s, 3H), 3.6 - 3.8 (m, 8H), 6.8 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 8.0 (m, 1H), 8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.1 (m, 1H), 9.2 (m, 1H), HPLC 純度: 98.30%, 質量 ( $M+1$ ): 539.25.

## 【0418】

N-(2-methoxy-4-(4-(1,2,3-thiazol-4-yl)-1H-pyridin-2-yl)-1H-pyridin-2-yl)-1-piperazinecarboxamide (化合物 322):

## 【化 2 3 9】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.4 (s, 3H), 3.6 - 3.8 (m, 8H), 6.8 (m, 2H), 7.6 (m, 4H), 8.0 (m, 2H), 8.2 (m, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.7 (m, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.1 (m, 1H), HPLC 純度: 96.49%, 質量 ( $M+1$ ): 538.10.

## 【0419】

N-(4-(4-(1,2,3-thiazol-4-yl)-1H-pyridin-2-yl)-2-methoxyphenyl)-1-piperazinecarboxamide (化合物 323):

10

20

30

40

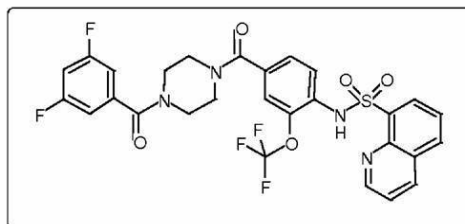


、質量 ( $M + 1$ ) : 601.30。

【0422】

N - (4 - (4 - (3, 5 - ジフルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 326) :

【化243】



10

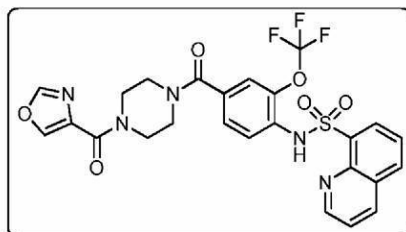
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.3 - 3.8 (m, 8H)、6.9 (m, 3H)、7.2 (m, 2H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 2H)、8.4 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、HPLC 純度 : 99.48%、質量 ( $M + 1$ ) : 621.25。

【0423】

N - (4 - (4 - (3, 5 - ジメチルベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キノリン - 8 - スルホンアミド (化合物 327) :

20

【化244】



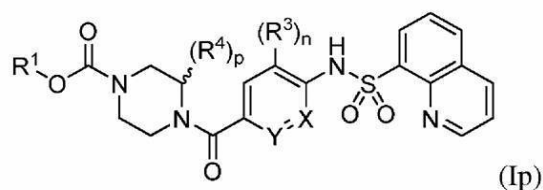
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.5 - 4.2 (m, 8H)、7.2 (m, 3H)、7.6 (m, 2H)、7.9 (m, 1H)、8.1 (m, 1H)、8.3 (m, 1H)、8.4 (m, 1H)、9.1 (m, 2H)、HPLC 純度 : 96.80%、質量 ( $M + 1$ ) : 576.25。

【0424】

実施例 14。式 Ip で示される化合物の調製 :

【化245】

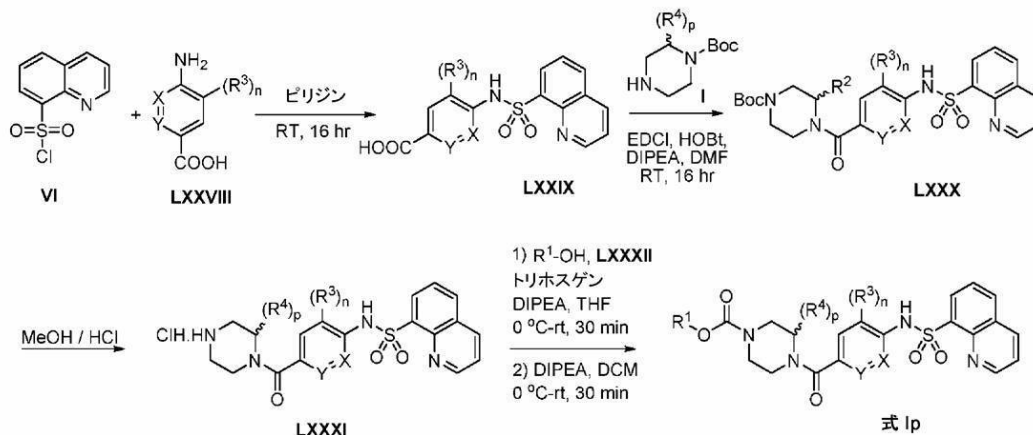


40

上記式中、 $R^1$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、 $R^3$  は、 $\text{OCH}_3$  または  $\text{OCF}_3$  であり、 $R^4$  は、アルキルであり、X および Y は、独立して、CH および N から選択され、p は、0 または 1 であり、かつ n は、0 または 1 である。

## 【化 2 4 6】

## スキーム 14



10

## 【0 4 2 5】

中間体 L X X I X の合成。適切に置換されたアミン L X X V I I I の攪拌溶液に、窒素雰囲気下 0 で、ピリジン (50 ml) を添加して、10 分間攪拌した。次いで、キノリン - 8 - スルホニルクロリド V I (8.94 gm、39.4 mmol) を同一温度で反応混合物に添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で除去した。トルエンとの共蒸留により痕跡量のピリジンを除去した。得られた残渣にジエチルエーテルを添加し、固体生成物を濾別し、そして空気乾燥させた。さらなる精製を行うことなく、得られた粗生成物 L X X I X (74%) を次の工程に供した。

20

## 【0 4 2 6】

中間体 L X X X の合成。DMF (5 ml) 中の酸 L X X I X (0.000315 mol) の攪拌溶液に、EDCI (0.066 g、0.000346 mol)、HOBT (0.047 g、0.000346 mol)、および DIPEA (0.13 ml、0.00078 mol) を 0 で添加して、15 分間攪拌した。次いで、アミン I (0.000315 mol) の溶液を 0 で添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌させる。反応終了後、水 (20 ml) を添加して、エチルアセテート (2 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水して、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、60 ~ 120 メッシュ (mess)、ヘキサン中 70% エチルアセテート) により精製して、45 ~ 55% の収率で L X X X を得た。

30

## 【0 4 2 7】

中間体 L X X X I の合成。MeOH · HCl (12 ml) の溶液に Boc 保護アミン L X X X (4.03 mmol) を添加し、得られた混合物を 2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下で除去し、水で洗浄し、続いて、NaHCO<sub>3</sub> を添加して DCM で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、そして減圧下で蒸発させて 94% の収率で生成物 L X X X I を得た。

40

## 【0 4 2 8】

式 I p で示される化合物の一般的合成手順。無水 THF (15 ml) 中のトリホスゲン (1.7 g、5.7 mmol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下 0 で、アルコール L X X X I (3.9 mmol) を添加し、反応混合物を室温でさらに 15 分間攪拌した。DIPEA (2.5 ml、0.014 mol) を反応混合物に徐々に添加して、さらに 30 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮して粗クロロホルメートを残存させ、これを次の工程に使用した。

## 【0 4 2 9】

無水 DCM (10 ml) 中のアミン I X (24.3 mmol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下 0 で、DIPEA (0.1 ml、0.007 mol) を添加した。粗クロロホルメー

50

ト(chloroformate)(29.2mmol)を反応混合物に添加して、室温でさらに30分間撹拌した。反応終了後、水(10mL)を添加してDCM(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水して、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、60~120メッシュ(mesh)、MeOH-DCM、1:9)により精製して、式Ipで示される化合物を50~60%の収率で得た。

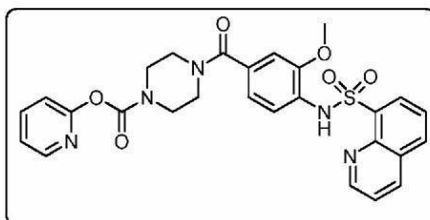
【0430】

適切な酸LXXVII、適切なアルコールLXXXII、および適切なBoc保護アミンIを用いて、以上に記載の方法により式Ipで示される以下の化合物を調製した。

【0431】

ピリジン-2-イル4-(3-メトキシ-4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(XI-3)(化合物315):

【化247】

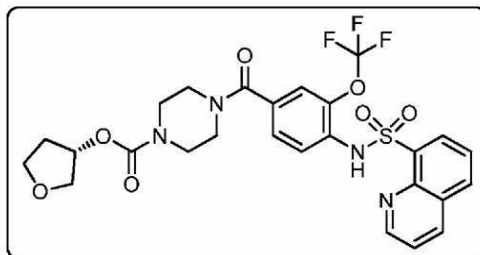


<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 3.4-3.7(m, 8H)、6.9(m, 2H)、7.2(m, 2H)、7.6(m, 3H)、7.9(m, 1H)、8.1(m, 1H)、8.3(m, 1H)、8.5(m, 1H)、9.1(m, 1H)、HPLC純度: 97.17%、質量(M+1): 548.20。

【0432】

(S)-テトラヒドロフラン-3-イル4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物343):

【化248】



<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.2(m, 2H)、3.2-3.7(m, 4H)、3.9(m, 2H)、5.1(m, 1H)、7.2(m, 2H)、7.6(m, 2H)、7.8(m, 1H)、8.1(m, 1H)、8.4(m, 2H)、9.1(m, 1H)、10.0(bs, 1H)、HPLC純度: 98.45%、質量(M+1): 595.3。

【0433】

2-シクロペンチルエチル4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物312):

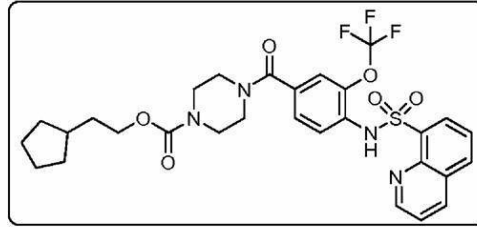
10

20

30

40

## 【化 2 4 9】

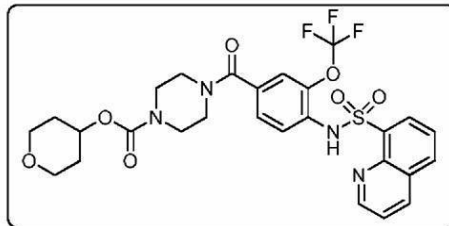


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 (m, 6 H)、1.7 (m, 6 H)、3.2 - 3.5 (m, 8 H)、4.6 (m, 1 H)、7.2 (m, 2 H)、7.6 (m, 2 H)、8.1 (m, 2 H)、8.4 (m, 2 H)、9.1 (m, 1 H)、10.0 (bs, 1 H)、HPLC 純度: 99.18%、質量 ( $M+1$ ): 621.4。

## 【0434】

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル 4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート (化合物 314) :

## 【化 2 5 0】

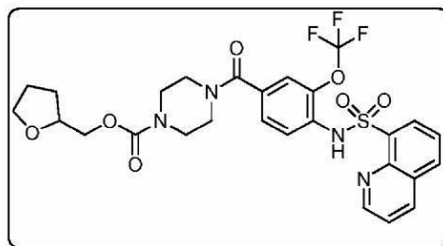


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.6 (m, 3 H)、2.1 (m, 1 H)、3.3 - 3.6 (m, 10 H)、3.9 (m, 2 H)、4.8 (m, 1 H)、7.2 (m, 2 H)、7.6 (m, 2 H)、7.9 (m, 1 H)、8.1 (m, 1 H)、8.4 (m, 2 H)、9.1 (m, 1 H)、HPLC 純度: 99.45%、質量 ( $M+1$ ): 609.4。

## 【0435】

(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル 4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート (化合物 316) :

## 【化 2 5 1】

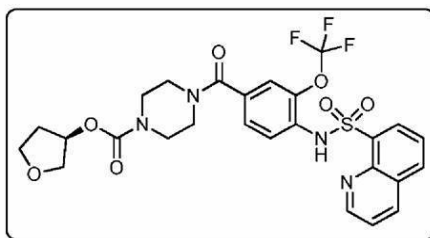


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.6 (m, 1 H)、1.9 - 2.0 (m, 3 H)、3.4 - 3.7 (m, 8 H)、3.8 (m, 2 H)、4.2 (m, 3 H)、6.9 (m, 2 H)、7.2 (m, 2 H)、7.6 (m, 3 H)、7.9 (m, 1 H)、8.1 (m, 1 H)、8.3 (m, 1 H)、8.5 (m, 1 H)、9.1 (m, 1 H)、HPLC 純度: 96%、質量 ( $M+1$ ): 609.30。

## 【 0 4 3 6 】

( R ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル 4 - ( 4 - ( キノリン - 8 - スルホンアミド )  
- 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 化  
物 3 1 1 ) :

## 【 化 2 5 2 】



10

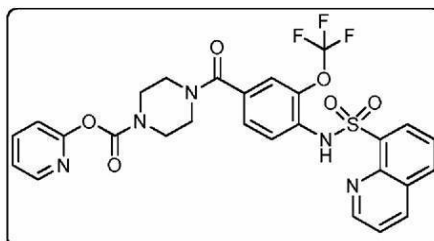
$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、DMSO  $d_6$  ) : 2 . 2 ( m , 2 H )、3 . 2 - 3 .  
7 ( m , 8 H )、4 . 0 ( m , 4 H )、5 . 2 ( m , 1 H )、7 . 2 ( m , 2 )、7 . 8  
( m , 2 H )、8 . 0 ( m , 2 H )、8 . 4 ( m , 2 H )、9 . 0 ( m , 1 H )、HPLC  
純度 : 9 9 . 6 3 %、質量 ( M + 1 ) : 5 9 5 . 3 5。

## 【 0 4 3 7 】

ピリジン - 2 - イル 4 - ( 4 - ( キノリン - 8 - スルホンアミド ) - 3 - ( トリフルオ  
ロメトキシ ) ベンゾイル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 化合物 3 4 4 ) :

20

## 【 化 2 5 3 】



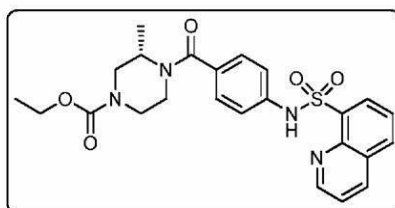
30

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、CDCl $_3$  ) : 3 . 0 - 3 . 8 ( m , 8 H )、7 . 0  
( m , 6 H )、7 . 6 ( m , 2 H )、7 . 7 - 7 . 9 ( m , 2 H )、8 . 0 ( m , 1 H )  
、8 . 4 ( m , 3 H )、9 . 0 ( m , 1 H )、HPLC 純度 : 9 4 . 8 4 %、質量 ( M +  
1 ) : 6 0 1 . 0。

## 【 0 4 3 8 】

( S ) - エチル 3 - メチル - 4 - ( 4 - ( キノリン - 8 - スルホンアミド ) ベンゾイル  
) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 化合物 1 0 7 ) :

## 【 化 2 5 4 】



40

$^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 MHz、CDCl $_3$  ) : 1 . 2 ( t , 3 H )、1 . 6 ( q , 2  
H )、3 . 0 - 3 . 4 ( m , 3 H )、3 . 8 - 4 . 2 ( m , 4 H )、5 . 0 ( m , 1 H )  
)、7 . 0 - 7 . 3 ( m , 4 H )、7 . 6 ( m , 2 H )、8 . 0 ( m , 1 H )、8 . 2 -

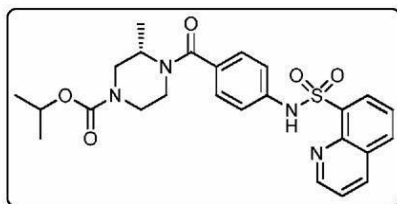
50

8.4 (m, 2H)、8.6 (s, 1H)、9.0 (m, 1H)、HPLC純度：99.05%、質量(M+1)：483.2。

【0439】

(S)-イソプロピル3-メチル-4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物108)：

【化255】



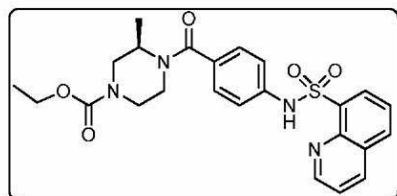
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 (d, 6H)、1.4 (m, 1H)、2.8 - 3.2 (m, 2H)、3.8 - 4.2 (m, 4H)、5.0 (m, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 1H)、8.2 - 8.4 (m, 2H)、8.6 (s, 1H)、9.0 (m, 1H)、HPLC純度：99.77%、質量(M+1)：497.3。

【0440】

(R)-エチル3-メチル-4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物109)：

【化256】



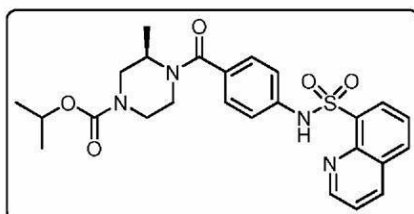
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 (t, 2H)、1.4 (q, 2H)、2.2 (d, 3H)、3.4 - 3.8 (m, 7H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 (m, 2H)、8.1 (m, 1H)、8.2 - 8.4 (m, 2H)、8.6 (m, 1H)、9.0 (m, 1H)、HPLC純度：99.23%、質量(M+1)：483.20。

【0441】

(R)-イソプロピル3-メチル-4-(4-(キノリン-8-スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレート(化合物110)：

【化257】



40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1.2 (d, 9H)、1.25 (m, 1H)、2.8 - 3.2 (m, 4H)、3.8 - 4.2 (m, 2H)、4.9 (m,

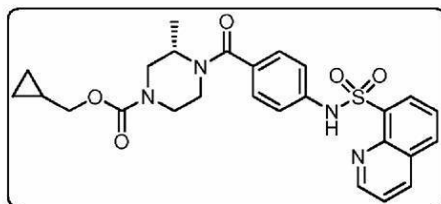
50

1 H)、7.0 - 7.2 (m, 4 H)、7.55 - 7.6 (m, 2 H)、8.0 (d, 1 H)、8.38 (d, 2 H)、8.5 (s, 1 H)、9.0 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 99.23%、質量 (M + 1) : 497.40。

【0442】

(S) - シクロプロピルメチル 3 - メチル - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 111) :

【化258】



10

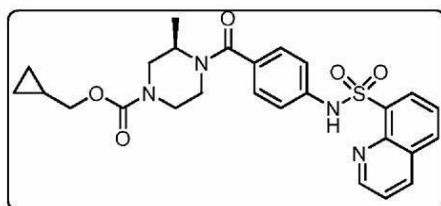
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.1 (m, 1 H)、0.2 (m, 2 H)、0.5 (m, 2 H)、1.2 (s, 3 H)、2.6 - 3.2 (m, 4 H)、2.8 - 3.0 (m, 3 H)、3.8 - 4.2 (m, 6 H)、7.0 - 7.2 (m, 4 H)、7.55 - 7.6 (m, 2 H)、8.0 (d, 1 H)、8.2 - 8.4 (d, 2 H)、8.5 (s, 1 H)、9.0 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 99.02%、質量 (M + 1) : 509.3。

20

【0443】

(R) - シクロプロピルメチル 3 - メチル - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 112) :

【化259】



30

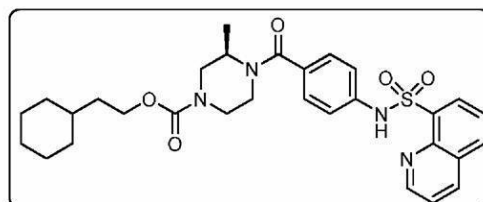
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.3 (m, 2 H)、0.5 (m, 2 H)、1.2 (d, 3 H)、1.3 (m, 1 H)、2.8 - 3.2 (m, 4 H)、3.8 - 4.2 (m, 5 H)、7.0 - 7.2 (m, 4 H)、7.55 - 7.6 (m, 1 H)、8.0 (d, 1 H)、8.2 - 8.4 (d, 2 H)、8.57 (s, 1 H)、9.0 (m, 1 H)、HPLC 純度 : 92.31%、質量 (M + 1) : 509.3。

【0444】

(R) - 2 - シクロヘキシルエチル 3 - メチル - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 121) :

40

【化260】



50

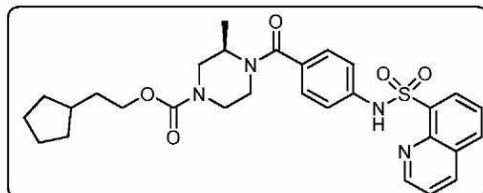
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.85 (m, 2H)、1.15 - 1.2 (m, 10H)、1.4 - 1.56 (m, 2H)、1.59 - 1.67 (m, 1H)、1.8 (d, 3H)、2.7 - 3.2 (m, 4H)、3.8 - 4.2 (m, 2H)、7.19 - 7.3 (m, 4H)、7.5 - 7.6 (m, 2)、8.0 (d, 1H)、8.2 - 8.4 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、HPLC純度：97.73%、質量 ( $M+1$ ) : 565.25。

【0445】

(R) - 2 - シクロペンチルエチル - 3 - メチル - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 122) :

【化261】

10



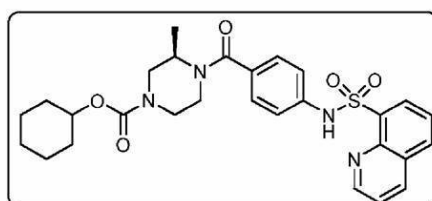
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 - 1.4 (m, 10H)、1.4 - 1.56 (m, 5H)、2.0 (m, 1H)、2.7 - 3.2 (m, 3H)、3.8 - 4.2 (m, 2H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.5 - 7.6 (m, 2)、8.0 (d, 1H)、8.2 - 8.4 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、HPLC純度：99.96%、質量 ( $M+1$ ) : 551.23。

20

【0446】

(R) - シクロヘキシル 3 - メチル - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 123) :

【化262】



30

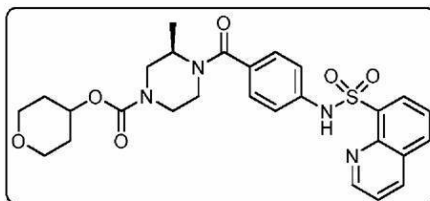
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 (d, 3H)、1.23 - 1.4 (m, 8H)、1.5 (m, 1H)、1.6 (m, 2H)、1.89 (m, 2H)、2.7 - 3.2 (m, 3H)、3.8 - 4.2 (m, 3H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.5 - 7.6 (m, 2)、8.0 (d, 1H)、8.2 - 8.4 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、HPLC純度：99.72%、質量 ( $M+1$ ) : 537.50。

【0447】

(R) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル - 3 - メチル 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 124) :

40

## 【化 2 6 3】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 (d, 3H)、1.23 (m, 1H)、1.5 (m, 1H)、1.6 - 1.7 (m, 2H)、1.89 - 2.0 (m, 2H)、2.7 - 3.2 (m, 4H)、3.8 - 4.85 (m, 6H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.5 - 7.6 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.2 - 8.4 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、HPLC 純度: 98.83%、質量 ( $M+1$ ): 539.30。

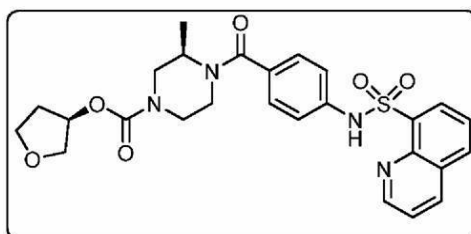
10

## 【0448】

(R) - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) 3 - メチル - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 126) :

## 【化 2 6 4】

20



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1.0 (d, 3H)、1.23 (m, 1H)、1.8 - 2.2 (m, 2H)、2.7 - 3.2 (m, 3H)、3.6 - 4.0 (m, 6H)、5.17 (m, 1H)、7.0 - 7.2 (m, 3H)、7.6 - 7.8 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.2 - 8.4 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.45 (s, 1H)、HPLC 純度: 99.52%、質量 ( $M+1$ ): 525.45。

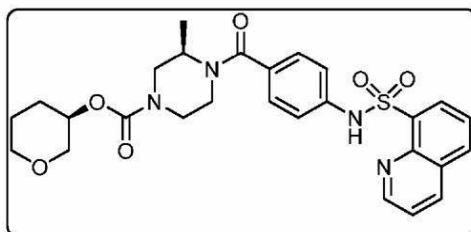
30

## 【0449】

(R) - ((R) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) 3 - メチル - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 127) (R) :

## 【化 2 6 5】

40



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 1.0 (d, 3H)、1.23 (m, 1H)、1.75 - 1.78 (m, 3H)、2.85 - 2.9 (m, 3H)、3.41 - 3.79 (m, 6H)、3.89 - 3.9 (m, 1H)、4.44 (m, 1H)、7

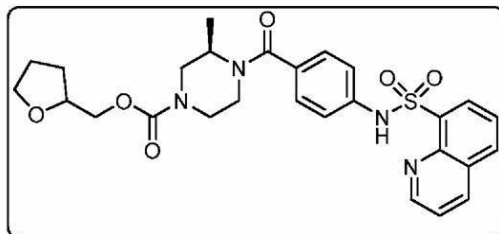
50

. 0 - 7 . 2 ( m , 4 H )、7 . 6 - 7 . 8 ( m , 2 H )、8 . 2 3 ( d , 1 H )、8 . 4 ( d , 1 H )、8 . 5 ( d , 1 H )、9 . 1 ( m , 1 H )、1 0 . 4 5 ( s , 1 H )、  
H P L C 純度 : 9 9 . 6 7 %、質量 ( M + 1 ) : 5 3 9 . 1。

【 0 4 5 0 】

( 3 R ) - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) メチル 3 - メチル - 4 - ( 4 - ( キノリン - 8 - スルホンアミド ) ベンゾイル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 化合物 1 2 8 ) :

【 化 2 6 6 】



10

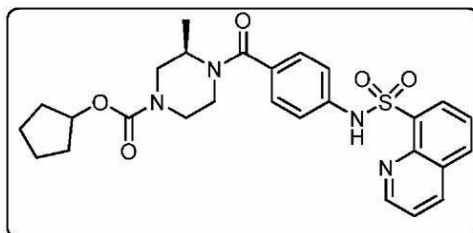
<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z、D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 . 0 ( d , 3 H )、1 . 5 3 ( m , 1 H )、1 . 5 7 - 2 . 0 ( m , 3 H )、2 . 8 - 3 . 1 ( m , 3 H )、3 . 6 - 4 . 1 ( m , 9 H )、7 . 0 - 7 . 2 ( m , 4 H )、7 . 6 - 7 . 8 ( m , 2 H )、8 . 2 3 ( d , 1 H )、8 . 4 - 8 . 5 ( m , 2 H )、9 . 1 ( m , 1 H )、1 0 . 4 5 ( s , 1 H )、  
H P L C 純度 : 9 9 . 8 0 %、質量 ( M + 1 ) : 5 3 9 . 1。

20

【 0 4 5 1 】

( R ) - シクロペンチル 3 - メチル - 4 - ( 4 - ( キノリン - 8 - スルホンアミド ) ベンゾイル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 化合物 1 2 9 ) :

【 化 2 6 7 】



30

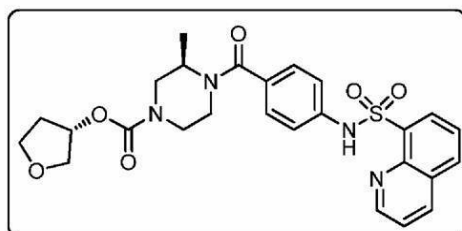
<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z、D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 . 0 ( d , 3 H )、1 . 3 8 ( m , 1 H )、1 . 3 9 - 1 . 8 ( m , 8 H )、2 . 6 - 3 . 0 ( m , 3 H )、3 . 5 - 3 . 8 ( m , 3 H )、4 . 9 5 ( m , 1 H )、7 . 0 - 7 . 2 ( m , 4 H )、7 . 6 - 7 . 8 ( m , 2 H )、8 . 2 3 ( d , 1 H )、8 . 4 - 8 . 5 ( m , 2 H )、9 . 1 ( m , 1 H )、  
H P L C 純度 : 9 9 . 6 8 %、質量 ( M + 1 ) : 5 2 3 . 5 0。

【 0 4 5 2 】

( R ) - ( ( S ) - テトラヒドロフラン - 3 - イル ) 3 - メチル - 4 - ( 4 - ( キノリン - 8 - スルホンアミド ) ベンゾイル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 化合物 1 2 9 ) ( S ) :

40

【 化 2 6 8 】



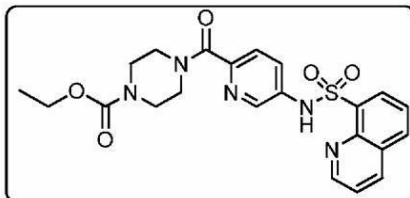
50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.0 (d, 3H)、1.8 (m, 1H)、2.0 - 2.2 (m, 1H)、2.8 - 3.3 (m, 3H)、4.0 - 4.2 (m, 8H)、7.0 - 7.2 (m, 4H)、7.6 - 7.7 (m, 2H)、8.0 (d, 1H)、8.3 - 8.6 (m, 2H)、9.1 (m, 1H)、10.4 (s, 1H)、HPLC純度: 96.16%、質量 ( $M+1$ ) : 525.45。

【0453】

エチル 4 - (5 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ピコリノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 447) :

【化269】

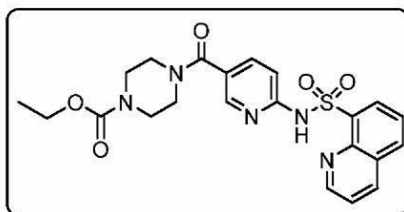


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.2 (t, 3H)、3.2 - 3.6 (m, 8H)、4.0 - 4.2 (q, 2H)、7.4 - 7.8 (m, 4H)、8.0 - 8.6 (m, 4H)、9.1 - 9.2 (m, 1H)、HPLC純度: 97.7%、質量 ( $M+1$ ) : 470.2。

【0454】

エチル 4 - (6 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ニコチノイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 446) :

【化270】



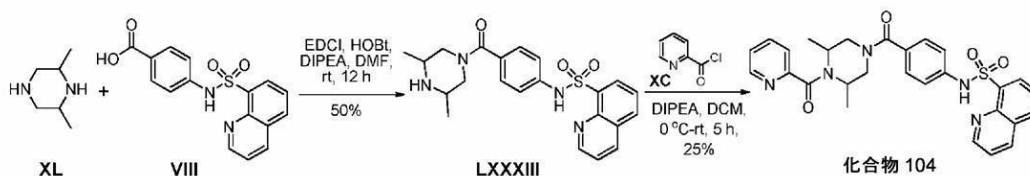
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.0 - 1.2 (t, 3H)、2.2 - 2.4 (m, 2H)、3.2 - 3.35 (q, 2H)、3.4 - 3.6 (m, 4H)、3.99 - 4.0 (m, 2H)、7.5 - 7.7 (m, 4H)、8.3 - 8.5 (m, 4H)、9.1 (m, 1H)、HPLC純度: 99.89%、質量 ( $M+1$ ) : 470.4。

【0455】

実施例 15 : 化合物 104 (ラセミ体) の調製 :

【化271】

#### スキーム 15:



10

20

30

40

50

## 【0456】

中間体LXXXIIIの合成。カルボン酸VIII(0.226 gm、0.69 mmol)およびcis-2,6-ジメチルピペラジンXL(0.079 gm、0.69 mmol)を用いて、中間体LXXVの調製(スキーム13)に使用したのと類似の方法に従って、生成物LXXXIIIを調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(60~120シリカゲル、2% MeOH - DCM)により精製して、50%の収率で0.146 gmの純粋な生成物LXXXIIIを得た。

## 【0457】

N-(4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド(化合物104)(ラセミ体)の合成。ジクロロメタン中のアミンLXXXIII(0.125 gm、0.29 mmol)およびエチルジイソプロピルアミンの溶液に、ピコリルクロリド(XC、0.045 gm、0.32 mmol)を0で添加した。反応混合物を室温まで加温して、5時間撹拌した。反応終了後、混合物をジクロロメタンで希釈し、水(2×10 ml)、ブライン(10 ml)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、そして濃縮した。次いで、粗物質をカラムクロマトグラフィー(60~120シリカゲル、2% MeOH - DCM)により精製して、25%の収率で0.039 gmの純粋な化合物104(ラセミ体)を得た。

## 【0458】

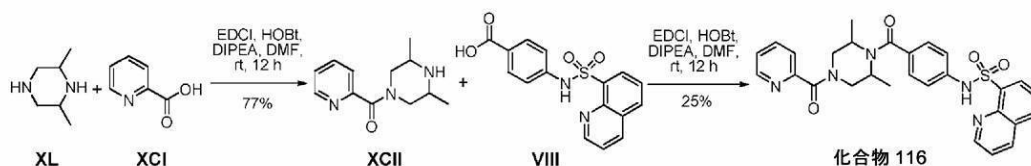
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 1.2(s, 6H)、3.0(m, 1H)、3.6(m, 2H)、4.3(m, 2H)、7.0(m, 4H)、7.4-7.6(m, 4H)、8.0(m, 1H)、8.2(m, 1H)、8.4(m, 3H)、9.0(m, 1H)、HPLC純度: 98.75%、質量(M+1): 530.3。

## 【0459】

実施例16: 化合物116(ラセミ体)の調製

## 【化272】

スキーム16:



## 【0460】

中間体XCIIの合成。ピコリン酸XCI(0.092 gm、0.75 mmol)およびcis-2,6-ジメチルピペラジンXL(0.086 gm、0.75 mmol)を用いて、中間体LXXVの調製(スキーム13)に使用したのと類似の方法に従って、生成物XCIIを調製した。粗物質をカラムクロマトグラフィー(60~120シリカゲル、2% MeOH - DCM)により精製して、77%の収率で0.126 gmの純粋な生成物XCIIを得た。

## 【0461】

化合物116(ラセミ体)の合成。カルボン酸VIII(0.164 gm、0.50 mmol)およびアミンXCII(0.110 gm、0.50 mmol)を用いて、式Iで示される化合物の調製(スキーム13)に使用したのと類似の方法に従って、化合物116を調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(60~120シリカゲル、2% MeOH - DCM)により精製して、25%の収率で0.066 gmの純粋な化合物116(ラセミ体)を得た。

## 【0462】

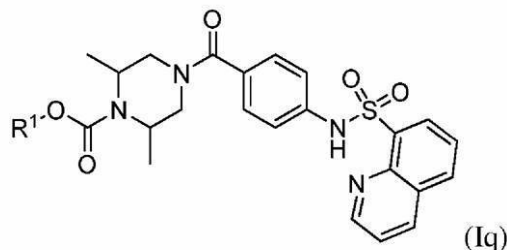
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 2.8-3.0(s, 6H)、3.35-3.4(m, 2H)、4.0(m, 2H)、4.5-4.66(m, 1H)、7.0

- 7.2 (m, 4H)、7.3 - 7.8 (m, 6H)、8.0 - 8.1 (m, 1H)、8.2 - 8.6 (m, 4H)、9.0 (m, 1H)、HPLC 純度：93.09%、質量 (M+1)：530.45。

【0463】

実施例 17：式 I q で示される化合物の調製：

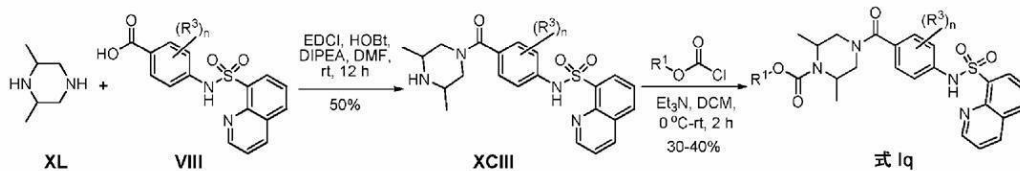
【化 273】



10

【化 274】

スキーム 17:



20

【0464】

中間体 X C I I の合成。E D C I (0.09 gm、0.46 mmol) および H O B t (0.062 gm、0.46 mmol) を、無水 D M F 中のカルボン酸 (V I I I、0.151 gm、0.46 mmol) の攪拌溶液に添加した。混合物の温度を 0 に低下させ、この時点で、D I P E A (0.24 mL、1.38 mmol) を窒素雰囲気下で添加し、得られた溶液 (または懸濁液) を室温で 30 分間攪拌した。次いで、アミン X L (V I、0.46 mmol) を 0 で添加した。次いで、反応混合物を室温にして 12 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水で希釈してエチルアセート (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を水 (2 x 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、そして真空下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、2% M e O H - D C M) により精製して、40 ~ 50% の収率で灰白色固体として純粋な生成物 X C I I I を得た。

30

【0465】

式 I q で示される化合物の合成。5 mL のジクロロメタン中のアミン X I (0.102 gm、0.24 mmol) およびトリエチルアミン (0.66 mmol) の溶液に、適切なクロロホルメート (0.26 mmol) を 0 で添加し、室温で 1 ~ 2 時間攪拌させた。反応終了後、混合物をジクロロメタン (25 mL) で希釈し、水 (2 x 10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、そして濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 シリカゲル、2% M e O H - D C M) により精製して、30 ~ 40% の収率で灰白色固体として式 I q で示される化合物を得た。

40

【0466】

適切なクロロホルメートを用いて、以上の手順に従って以下の化合物を調製した。

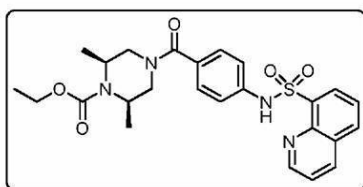
【0467】

(2S, 6R) - エチル 2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド)ベンゾイル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (X X I V - 1) (化合物 117)

50

:

【化 2 7 5】

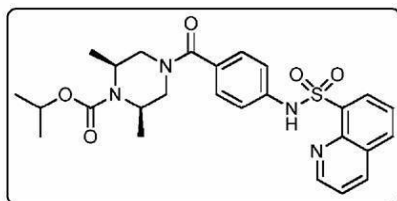


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 (t, 3H)、1.3 - 1.4 (d, 6H)、3.0 - 3.4 (m, 2H)、4.0 - 4.4 (m, 6H)、7.0 - 7.3 (m, 4H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 1H)、8.2 - 8.4 (m, 2H)、9.0 (m, 1H)、HPLC 純度: 98.96%、質量 ( $M+1$ ): 497.3。

【0 4 6 8】

(2S, 6R)-イソプロピル 2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 106) :

【化 2 7 6】

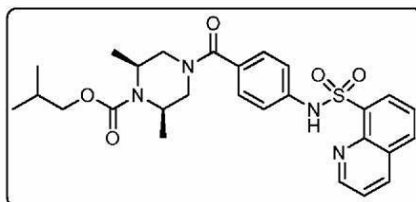


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.2 (s, 6H)、3.0 - 3.4 (m, 3H)、4.0 - 4.4 (m, 3H)、4.9 (m, 1H)、7.0 - 7.3 (m, 4H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 1H)、8.2 - 8.4 (m, 2H)、9.0 (m, 1H)、HPLC 純度: 99.96%、質量 ( $M+1$ ): 511.4。

【0 4 6 9】

(2S, 6R)-イソブチル 2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - (キノリン - 8 - スルホンアミド) ベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 105) :

【化 2 7 7】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3.2 - 3.8 (m, 8H)、6.8 - 7.3 (m, 5H)、7.6 (m, 2H)、8.0 (m, 1H)、8.3 - 8.4 (m, 3H)、9.0 (m, 1H)、10.4 (m, 1H)、HPLC 純度: 99.45%、質量 ( $M+1$ ): 492.2。

【0 4 7 0】

実施例 18。PKR 突然変異アッセイ

手順:

- ・PKR 酵素または PKR 突然変異型酵素の溶液をアッセイ緩衝液中に希釈した。

・最初に、2  $\mu$ L の試験化合物をウェルに添加し、次いで、180  $\mu$ L の反応ミックスを添加した。

・ADPを除いて、試験化合物を含む反応混合物を構築し、プレート室温で60分間貯蔵した。

・20  $\mu$ L のADPを添加して室温で反応を開始し、反応の進行を室温で波長340 nmの吸光度変化として測定した。

#### 【0471】

試験化合物の準備：

・試験化合物ストックを100% DMSO中に100 $\times$ 濃度(10 mM)で作製した。

・11点が得られるように1対3希釈を行った(すなわち、最初の濃度の50  $\mu$ Lを100  $\mu$ Lの100% DMSOに添加して3.33 mMを生成し、この50  $\mu$ Lを100  $\mu$ LのDMSOに添加して1.11 mMを生成し、以下同様に繰り返した)。

・アッセイ液中に1対100希釈して(200  $\mu$ L中2  $\mu$ L)100  $\mu$ Mの開始濃度を生成し、11点が得られるように1/3倍ずつ減少させた。

#### 【0472】

アッセイ緩衝液：100 mM KCl、50 mM トリス7.5、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、0.03% BSA

#### 【0473】

反応混合物：PKR突然変異型酵素：80~400 ng/ウェル、ADP：0.22~1.65 mM、PEP：0.1~0.5 mM、NADH：180  $\mu$ M、LDH：0.5 単位(Sigma #59023)、DTT：1 mM、BSA：0.03%。

#### 【0474】

実施例19. PKR WT単一点パーセント活性化アッセイ

本明細書に記載の化合物をDMSOで希釈し、1  $\mu$ M濃度で試験した。酵素を1 $\times$ 緩衝液：(100 mM KCl、50 mM トリス7.5、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、0.03% BSA)中に希釈した。最初に、2  $\mu$ Lの化合物溶液をウェルに添加し、次いで、180  $\mu$ Lの酵素溶液を添加した。ADPを除いてアッセイ液を構築し、プレートを室温で60分間貯蔵した。20  $\mu$ LのADPを添加してアッセイを開始し、SpectraMaxでOD<sub>340</sub>を用いてアッセイ出力を評価した。アッセイは、室温で実験を行った。

#### 【0475】

最終濃度：PKR wt(100 ng/ウェル)、トリスpH7.5(50 mM)、KCl(100 mM)、MgCl<sub>2</sub>(5 mM)、ADP(0.48 mM)、PEP(0.15 mM)、NADH(180  $\mu$ M)、LDH(0.5 単位、Sigma 59023)、DTT(1 mM)、およびBSA(0.03%)。

#### 【0476】

実施例20. PKR R510Q単一点パーセント活性化アッセイ

本明細書に記載の化合物をDMSOで希釈し、1  $\mu$ M濃度で試験した。酵素を1 $\times$ 緩衝液：(100 mM KCl、50 mM トリス7.5、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、0.03% BSA)中に希釈した。最初に、2  $\mu$ Lの化合物溶液をウェルに添加し、次いで、180  $\mu$ Lの酵素溶液を添加した。ADPを除いてアッセイ液を構築し、プレートを室温で60分間貯蔵した。20  $\mu$ LのADPを添加してアッセイを開始し、SpectraMaxでOD<sub>340</sub>を用いてアッセイ出力を評価した。アッセイは、室温で実験を行った。

#### 【0477】

最終濃度：PKR R510Q(40 ng/ウェル)、トリスpH7.5(50 mM)、KCl(100 mM)、MgCl<sub>2</sub>(5 mM)、ADP(0.2 mM)、PEP(0.11 mM)、NADH(180  $\mu$ M)、LDH(0.5 単位、Sigma 59023)、DTT(1 mM)、およびBSA(0.03%)。

#### 【0478】

10

20

30

40

50

## 実施例 21。PKR R532W 単一点パーセント活性化アッセイ

本明細書に記載の化合物を DMSO で希釈し、1  $\mu$ M 濃度で試験した。酵素を 1  $\times$  緩衝液：(100 mM KCl、50 mM トリス 7.5、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、0.03% BSA) 中に希釈した。最初に、2  $\mu$ L の化合物溶液をウェルに添加し、次いで、180  $\mu$ L の酵素溶液を添加した。ADP を除いてアッセイ液を構築し、プレートを室温で 60 分間貯蔵した。20  $\mu$ L の ADP を添加してアッセイを開始し、SpectraMax で OD340 を用いてアッセイ出力を評価した。アッセイは、室温で実験を行った。

## 【0479】

最終濃度：PKR R532W (100 ng / ウェル)、トリス pH 7.5 (50 mM)、KCl (100 mM)、MgCl<sub>2</sub> (5 mM)、ADP (0.36 mM)、PEP (0.1 mM)、NADH (180  $\mu$ M)、LDH (0.5 単位、Sigma 59023)、DTT (1 mM)、および BSA (0.03%)。

## 【0480】

## 実施例 22。PKR T384W 単一点パーセント活性化アッセイ

本明細書に記載の化合物を DMSO で希釈し、1  $\mu$ M 濃度で試験した。酵素を 1  $\times$  緩衝液：(100 mM KCl、50 mM トリス 7.5、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM DTT、0.03% BSA) 中に希釈した。最初に、2  $\mu$ L の化合物溶液をウェルに添加し、次いで、180  $\mu$ L の酵素溶液を添加した。ADP を除いてアッセイ液を構築し、プレートを室温で 60 分間貯蔵した。20  $\mu$ L の ADP を添加してアッセイを開始し、SpectraMax で OD340 を用いてアッセイ出力を評価した。アッセイは、室温で実験を行った。

## 【0481】

最終濃度：PKR T384W 可溶分 (300 ng / ウェル)、トリス pH 7.5 (50 mM)、KCl (100 mM)、MgCl<sub>2</sub> (5 mM)、ADP (0.08 mM)、PEP (0.23 mM)、NADH (180  $\mu$ M)、LDH (0.5 単位、Sigma 59023)、DTT (1 mM)、および BSA (0.03%)。

## 【0482】

このようにいくつかの実施形態のいくつかの態様を記載したが、当業者にとって種々の変更形態、修正形態、および改良形態が容易に考え得ることは、当然認識されるであろう。このような変更形態、修正形態、および改良形態は、本開示の一部であることが意図されており、また本発明の趣旨と範囲内にいることが意図されている。したがって、前述の説明および図面は、例示のみを目的としている。

10

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 31/498 (2006.01) A 6 1 K 31/4995  
A 6 1 K 31/498

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 スー, シン - サン マイケル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 9 , ニュートン , ハートマン ロード 3 4 6

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 特開 2 0 1 6 - 1 9 9 5 9 7 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 2 / 0 9 2 4 4 2 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 1 / 0 0 2 8 1 7 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 4 - 5 1 3 1 3 3 ( J P , A )

辻野 久美子 他, 新生仔期におけるCBA-Pk-1slc/Pk-1slcミュータントマウスは溶血性貧血を起こさない, 日本疾患モデル学会記録, 1 9 9 8 年, Vol.14, p.24

山岡 孝, アデノシンデアミナーゼ過剰症, 日本臨床(別冊)領域別症候群シリーズ20 血液症候群 I, 1 9 9 8 年 8 月 1 2 日, p.308-311

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )