

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5415530号
(P5415530)

(45) 発行日 平成26年2月12日 (2014. 2. 12)

(24) 登録日 平成25年11月22日 (2013. 11. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 311/29	(2006. 01)	C O 7 C 311/29	C S P
A 6 1 P 17/00	(2006. 01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 13/10	(2006. 01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 1/18	(2006. 01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 25/00	(2006. 01)	A 6 1 P 25/00	

請求項の数 15 (全 184 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-513603 (P2011-513603)
(86) (22) 出願日	平成21年6月8日 (2009. 6. 8)
(65) 公表番号	特表2011-524355 (P2011-524355A)
(43) 公表日	平成23年9月1日 (2011. 9. 1)
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/046579
(87) 国際公開番号	W02009/152082
(87) 国際公開日	平成21年12月17日 (2009. 12. 17)
審査請求日	平成24年4月26日 (2012. 4. 26)
(31) 優先権主張番号	61/059, 853
(32) 優先日	平成20年6月9日 (2008. 6. 9)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	391015708
	ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン パニー
	BRISTOL-MYERS SQUIB B COMPANY
	アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015 4 ニューヨーク パーク アベニュー 345
(74) 代理人	100068526
	弁理士 田村 恭生
(74) 代理人	100100158
	弁理士 鯨島 睦
(74) 代理人	100126778
	弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

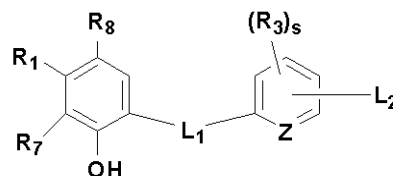
(54) 【発明の名称】 抗アポトーシス B c l 阻害剤としてのヒドロキシフェニルスルホンアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその塩:

【化 1】



I

[式中、

L₁ は、-SO₂N(R₂)-CH₂-であり；

L₂ は、0～5個の R₆ で置換されている C_{3～10} 炭素環残基、0～5個の R₆ で置換されているアリール、0～5個の R₆ で置換されているヘテロシクリル、-(CH₂)_n-N(R₄)-CO-(CH₂)₁-R₅、-(CH₂)_n-N(R₄)-CO-O-C_{1～6} アルキル、-CH₂-N(R₄)-SO₂-R₅、-CH₂-N(R₄)-CO-N(R₄)-R₅、-CO-N(R₄)-(CHR)_n-R₅、-CH₂-N(R₄)-CH₂-R₅、-O-R_{5a}、-CH₂-S-(CH₂)₁-R₅、-(CH₂)_n

—R_{5a}、または—CO—R_{5b}であり；

nは、0、1、2または3であり；

lは、0、1、2または3であり；

Zは、CH、NまたはN—オキシドであり；

Rは、それぞれ独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキルおよび—(CH₂)_r—アリールから選択され；

R₁は、水素、F、Br、Cl、NO₂、CN、C₁～6アルキル、0～2個のR_{1a}で置換されている—(CHR)_r—アリール、アルコキシ、0～2個のR_{1a}で置換されているアリールオキシ、または0～2個のR_{1a}で置換されているヘテロシクリルから選択され；

10

R_{1a}は、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、Cl、Br、F、NO₂、CN、(CHR)_rOH、(CHR)_rSH、(CHR)_rOR_b、(CHR)_rS(O)_pR_b、(CHR)_rC(O)R_d、(CHR)_rNR_aR_a、(CHR)_rC(O)NR_aR_a、(CHR)_rC(O)NR_aOR_b、(CHR)_rNR_aC(O)R_d、(CHR)_rNR_aC(O)OR_b、(CHR)_rOC(O)NR_aR_a、(CHR)_rC(O)OR_d、(CHR)_rS(O)_pNR_aR_a、(CHR)_rNR_aS(O)_pR_b、または0～5個のR_eで置換されている(CHR)_r—C₃～6炭素環残基から選択され；

R₂は、水素、C₁～9アルキル、C₁～9アルケニル、C₁～6ハロアルキル、0～5個のR_{2a}で置換されている—(CH₂)_r—シクロアルキル、0～5個のR_{2a}で置換されている—(CH₂)_rアリール、または0～3個のR_{2a}で置換されている—(CH₂)_rヘテロシクロアルキルから選択され、

20

R_{2a}はそれぞれ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、(CH₂)_rC₃～6シクロアルキル、Cl、Br、F、NO₂、CN、(CHR)_rOH、(CHR)_rSH、(CHR)_rOR_b、(CHR)_rS(O)_pR_b、(CHR)_rC(O)R_d、(CHR)_rNR_aR_a、(CHR)_rC(O)NR_aR_a、(CHR)_rC(O)NR_aOR_b、(CHR)_rNR_aC(O)R_d、(CHR)_rNR_aC(O)OR_b、(CHR)_rOC(O)NR_aR_a、(CHR)_rC(O)OR_d、(CHR)_rS(O)_pNR_aR_a、(CHR)_rNR_aS(O)_pR_b、または0～5個のR_eで置換されている(CHR)_r—C₃～10炭素環残基から選択され；

30

R₃は、水素、F、Br、Cl、C₁～6アルキル、(CHR)_r—C₃～6シクロアルキル、0～3個のR_{3a}で置換されている(CHR)_r—アリール、—O—C₁～6アルキル、0～3個のR_{3a}で置換されている—O—(CHR)_r—アリール、または0～2個のR_{3a}で置換されているヘテロ環から選択され；

R_{3a}はそれぞれ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、(CH₂)_rC₃～6シクロアルキル、Cl、Br、F、NO₂、CN、(CHR)_rOH、(CHR)_rSH、(CHR)_rOR_b、(CHR)_rS(O)_pR_b、(CHR)_rC(O)R_d、(CHR)_rNR_aR_a、(CHR)_rC(O)NR_aR_a、(CHR)_rC(O)NR_aOR_b、(CHR)_rNR_aC(O)R_d、(CHR)_rNR_aC(O)OR_b、(CHR)_rOC(O)NR_aR_a、(CHR)_rC(O)OR_d、(CHR)_rS(O)_pNR_aR_a、(CHR)_rNR_aS(O)_pR_b、または0～5個のR_eで置換されている(CHR)_r—C₃～6炭素環残基から選択され；

40

R₄は、水素、0～3個のR_eで置換されているC₁～6アルキル、(CHR)_r—C₃～6シクロアルキル、0～2個のR_{4a}で置換されている(CHR)_r—アリール、または0～2個のR_{4a}で置換されている(CHR)_r—ヘテロ環から選択され；

R_{4a}はそれぞれ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、(CH₂)_rC₃～6シクロアルキル、Cl、Br、F、NO₂、CN、(CHR)_rOH、(CHR)_rSH、(CHR)_rOR_b、(CHR)_rS(O)_pR_b、(CHR)_r

50

$C(O)R_d$ 、 $(CHR)_rNR_aR_a$ 、 $(CHR)_rC(O)NR_aR_a$ 、 $(CHR)_rC(O)NR_aOR_b$ 、 $(CHR)_rNR_aC(O)R_d$ 、 $(CHR)_rNR_aC(O)OR_b$ 、 $(CHR)_rOC(O)NR_aR_a$ 、 $(CHR)_rC(O)OR_d$ 、 $(CHR)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $(CHR)_rNR_aS(O)_pR_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r-C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択され；

R_5 は、0～3個の R_6 で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、0～5個の R_6 で置換されている $C_{3\sim10}$ 炭素環残基、0～5個の R_6 で置換されているアリール、または0～5個の R_6 で置換されているヘテロシクリルから選択され；

R_{5a} は、0～5個の R_6 で置換されているアリールであり；

R_{5b} は、0～5個の R_6 で置換されているアリールまたは0～5個の R_6 で置換されているヘテロシクリルであり；

R_6 は、水素、H、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、=O、 N_3 、 $(CHR)_rOH$ 、 $(CHR)_rSH$ 、 $(CHR)_rOR_b$ 、 $(CHR)_rS(O)_pR_b$ 、 $(CHR)_rC(O)R_d$ 、 $(CHR)_rNR_aR_a$ 、 $(CHR)_rC(O)NR_aR_a$ 、 $(CHR)_rC(O)NR_aOR_b$ 、 $(CHR)_rNR_aC(O)R_d$ 、 $(CHR)_rNR_aC(O)OR_b$ 、 $(CHR)_rOC(O)NR_aR_a$ 、 $(CHR)_rNR_aC(O)NR_aR_a$ 、 $(CHR)_rC(O)OR_d$ 、 $(CHR)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $(CHR)_rNR_aS(O)_pR_b$ 、 SO_2F または0～2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r-C_{3\sim6}$ 炭素環残基、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_a はそれぞれ独立して、H、0～2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルケニル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルキニル、0～5個の R_e で置換されている $(CH_2)_r-C_{3\sim10}$ 炭素環残基、または0～2個の R_e で置換されている $(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_b はそれぞれ独立して、0～2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルケニル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルキニル、0～5個の R_e で置換されている $(CH_2)_r-C_{3\sim10}$ 炭素環残基、または0～2個の R_e で置換されている $(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_d はそれぞれ独立して、H、0～2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルケニル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルキニル、0～5個の R_e で置換されている $(CH_2)_r-C_{3\sim10}$ 炭素環残基、または0～2個の R_e で置換されている $(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_e はそれぞれ独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $(CH_2)_rC_{3\sim6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、CN、 NO_2 、 CO_2H 、 $CO_2C_{1\sim5}$ アルキル、 $(CF_2)_rCF_3$ 、 $(CH_2)_rOC_{1\sim5}$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_rSC_{1\sim5}$ アルキル、 $(CH_2)_rNR_fR_f$ 、または $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R_f はそれぞれ独立して、H、 $C_{1\sim5}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、またはフェニルから選択され；

R_7 は、F、Cl、 CF_3 、 $C(O)NR_aR_a$ 、または $C(O)OR_b$ から選択され；

R_8 は、水素、F、Cl、 CF_3 、 $C(O)NR_aR_a$ 、または $C(O)OR_b$ から選択され；

pはそれぞれ独立して、0、1または2から選択され；

rはそれぞれ独立して、0、1、2、3または4から選択され；

sは、0、1または2から選択される]。

10

20

30

40

50

【請求項2】

R_1 が、水素、F、Br、Cl、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または0～2個の R_{1a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；

R_2 が、水素、 $C_{1\sim9}$ アルキル、 $C_{1\sim9}$ アルケニル、0～5個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -シクロヘキシル、0～5個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -フェニル、または0～1個の R_{2a} で置換されているインドリニルから選択され；

R_{2a} がそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $(CH_2)_r C_{3\sim6}$ シクロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r -C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択される、
請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

R_3 が、水素、F、Br、Cl、0～3個の R_{3a} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニル、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、または0～3個の R_{3a} で置換されている $-O(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；

R_{3a} がそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $(CH_2)_r C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 CF_3 、Cl、Br、F、 NO_2 、またはCNから選択され；

R_4 が、水素、0～1個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、0～2個の R_{4e} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニル、または0～2個の R_{4a} で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロ環から選択され；

20

R_{4a} がそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $(CH_2)_r C_{3\sim6}$ シクロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O) R_d$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r -C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択される、
請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R_1 が、水素であり；

R_2 が、水素、 $C_{1\sim9}$ アルキル、0～5個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -シクロヘキシル、0～2個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -フェニル、またはインドリニルから選択され；

30

R_{2a} がそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、または0～2個の R_e で置換されている $(CHR)_r -C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択される、
請求項1から3のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項5】

R_3 が、水素、F、Br、Cl、0～1個の R_{3a} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニル、または0～1個の R_{3a} で置換されている $-O(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；

R_4 が、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または0～2個の R_{4e} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；

40

R_{4a} がそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O) R_d$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r -C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択される、
請求項1から4のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項6】

R_5 が、0～3個の R_6 で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、0～3個の R_6 で置換されているシクロプロピル、0～3個の R_6 で置換されているアリール（ここで、前記アリールは、フェニルまたはナフチルから選択される）、または0～3個の R_6 で置換されているヘテロシクリル（ここで、前記ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペリジニル、モ

50

ルホリニル、ピリジニル、ピリジニルN-オキシド、ピペラジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジアゼピノニル、インドリルまたはキノキサリノージオニルから選択される) から選択され;

R_{5a} が、0~3個の R_6 で置換されているフェニルまたは0~3個の R_6 で置換されているナフチルであり;

R_{5b} が、0~3個の R_6 で置換されているフェニルまたは0~3個の R_6 で置換されているヘテロシクリル(ここで、前記ヘテロシクリルは、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはピロリジニルから選択される)である、
請求項1から5のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項7】

R_6 が、水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、=O、 N_3 、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CH_2)_r C(O)R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CH_2)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR_d$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、 $SO_2 F$ 、あるいは0~2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、0~5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基(ここで、前記炭素環残基は、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される)、または0~5個の R_e で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロシクリル(ここで、前記ヘテロシクリルは、ピペリジニル、ピラジニルまたはピリジニル(pyrdinyl)から選択される)から選択される、
請求項1から6のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項8】

R_6 が、水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、=O、 N_3 、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $S(O)_p R_b$ 、 $NR_a R_a$ 、 $NR_a C(O)NR_a R_a$ 、 $C(O)OR_d$ 、 $S(O)_p NR_a R_a$ 、 $SO_2 F$ 、あるいは0~2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル(ここで、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、i-プロピルまたはt-ブチルから選択される)、0~5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基(ここで、前記炭素環残基は、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される)、または0~5個の R_e で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロシクリル(ここで、前記ヘテロシクリルは、ピペリジニル、ピラジニルまたはピリジニルから選択される)から選択される、
請求項1から7のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項9】

R_7 が、Cl、 CF_3 、 $C(O)NR_a R_a$ 、または $C(O)OR_b$ から選択され;

R_8 が、水素、Cl、 CF_3 、 $C(O)NR_a R_a$ 、または $C(O)OR_b$ から選択され;

R_a がそれぞれ独立して、H、0~2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0~3個の R_e で置換されている $(CH_2)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基(ここで、前記炭素環残基は、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される)、 $(CH_2)_r$ -インドリル、または $(CH_2)_r$ -ピラゾリルから選択され;

R_b がそれぞれ独立して、0~2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 CF_3 、または0~3個の R_e で置換されている $(CH_2)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基(ここで、前記炭素環残基はフェニルまたはシクロヘキシルから選択される)から選択され;

R_d がそれぞれ独立して、H、0~2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 CF_3 、または0~3個の R_e で置換されている $(CH_2)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基(ここで、前記炭素環残基はフェニルまたはシクロヘキシルから選択される)から選択され;

R_e がそれぞれ独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3\sim6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、CN、 NO_2 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 C_{1\sim5}$ アルキル、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_{1\sim5}$ アルキル、OH

10

20

30

40

50

、 SH 、 $(\text{CH}_2)_r \text{SC}_{1 \sim 5}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_f \text{R}_f$ 、または $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択される、
請求項 1 から 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 10】

R_2 が、 $\text{C}_{1 \sim 9}$ アルキル、0～5 個の R_{2a} で置換されている $(\text{CH}_2)_r$ シクロヘキシル、0～2 個の R_{2a} で置換されている $(\text{CH}_2)_r$ フェニル、またはインドリニルから選択される、請求項 1 から 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 から 10 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む、癌を治療するための医薬組成物。

10

【請求項 12】

該癌が、中皮腫、膀胱癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚もしくは眼内黒色腫、卵巣癌、乳癌、子宮癌、ファロピウス管の癌、子宮内膜の癌、子宮頸部の癌、膣の癌、外陰部の癌、骨癌、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、胃腸（胃、結腸直腸および十二指腸）の癌、慢性リンパ性白血病、食道癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟部組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、精巣癌、肝細胞癌（肝臓および胆管）、原発性もしくは続発性中枢神経系腫瘍、原発性もしくは続発性脳腫瘍、ホジキン病、慢性もしくは急性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性リンパ腫、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、T細胞もしくはB細胞由来のリンパ系悪性疾患、黒色腫、多発性骨髄腫、口腔癌、小細胞肺癌、腎臓および尿管の癌、腎細胞癌、腎盂の癌、中枢神経系の新生物、原発性中枢神経系リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、副腎皮質癌、胆嚢癌、脾臓の癌、胆管癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、またはこれらの組合せから選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 13】

治療有効量の請求項 1 から 10 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、および 1 種以上の抗癌剤もしくは細胞傷害性薬物を組み合わせて含有する、癌を治療するための剤であって、該抗癌剤もしくは細胞傷害性薬物を請求項 1 から 10 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩と同時に、連続的に、もしくは別々に投与することを特徴とし、ここで、該抗癌剤は 17α -エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゾラデックス；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；VEGF 阻害剤；バタラニブ、BAY-43-9006、SU11248、CP-547632 および CEP-7055；HER₁ および HER₂ 阻害剤；EGFR 阻害剤；Eg5 阻害剤；panHer 阻害剤；Src 阻害剤；Gleevec（登録商標）；Casodex（登録商標）、タモキシフェン；MEK-1 キナーゼ阻害剤、MAPK キナーゼ阻害剤、PI3 キナーゼ阻害剤；PDGF 阻害剤；充実性腫瘍への血流を遮断することによって、癌細胞から栄養を剥奪して癌細胞を休止状態にする抗血管新生剤および抗血管剤；アンドロゲン依存性の癌を非増殖性にする去勢薬；非受容体型および受容体型チロシンキナーゼの阻害剤；インテグリンシグナル伝達阻害剤；微小管活性化剤；CDK 阻害剤、抗増殖性の細胞周期阻害剤、エポドフィロトキシン、エトポシド、VM-26；抗悪性腫瘍性酵素；プロカルバジン；ミトキサントロン；白金配位錯体；生物学的応答調節剤；増殖阻害剤；抗ホルモン治療薬；ロイコボリン；テガフル；代謝拮抗剤；グルタミンアンタゴニスト；リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；mTOR 阻害剤；および造血成長因子からなる群から選択され、該細胞傷害性薬物はシクロホスファミド、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、シタラビン、イダトレキサート、トリメトレキサ

30

40

50

ート、ダカルバジン、L-アスパラギナーゼ、ビカルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロンおよびインターロイキンからなる群から選択される、該剤。

【請求項14】

該癌が、中皮腫、膀胱癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚もしくは眼内黒色腫、卵巣癌、乳癌、子宮癌、ファロピウス管の癌、子宮内膜の癌、子宮頸部の癌、膣の癌、外陰部の癌、骨癌、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、胃腸（胃、結腸直腸および十二指腸）の癌、慢性リンパ性白血病、食道癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟部組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、精巣癌、肝細胞癌（肝臓および胆管）、原発性もしくは続発性中枢神経系腫瘍、原発性もしくは続発性脳腫瘍、ホジキン病、慢性もしくは急性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性リンパ腫、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、T細胞もしくはB細胞由来のリンパ系悪性疾患、黒色腫、多発性骨髄腫、口腔癌、小細胞肺癌、腎臓および尿管の癌、腎細胞癌、腎盂の癌、中枢神経系の新生物、原発性中枢神経系リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、副腎皮質癌、胆嚢癌、脾臓の癌、胆管癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、またはこれらの組合せから選択される、請求項13に記載の剤。

10

【請求項15】

癌を治療するための医薬品の製造における、請求項1から10のいずれか1つに記載の化合物の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗癌剤として有用な新規なヒドロキシフェニルスルホンアミド化合物に関する。本発明はまた、増殖性疾患および他の疾患を治療する際に該化合物を使用する方法ならびに該化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

アポトーシスまたはプログラム細胞死は、多細胞生物における細胞増殖と細胞喪失との間の適正なバランスを保証する重要な役割を果たしている。この経路の破壊は、癌を含む多くのヒト疾患に関与している[非特許文献1]。重要なアポトーシス調節因子をターゲットとすることは、抗癌療法および生物学的に障害されたアポトーシスが原因の他のヒト疾患の療法を開発するための魅力的なアプローチである。

30

Bcl-2（B細胞リンパ球／白血病2）ファミリーに属するタンパク質は、アポトーシスの調節において中心的な役割を果たしている[非特許文献2]。このファミリーは、細胞生存を促進するタンパク質（Bcl-2、Bcl-b、Bcl-Xl、Bcl-w、Mcl-1、A1）および細胞死を促進するタンパク質（即ち、Bak、Bax、Bim、Bidなど）を含有する。ファミリーのメンバーは、最大4つのBcl-2相同（BH）ドメインを共有しており、これらのBHドメインを介してのホモダイマーまたはヘテロダイマーの形成が、細胞死アゴニストまたはアンタゴニストとしての互いの機能を調節している。アポトーシス促進性および生存促進性ファミリーメンバーの間の細胞比が、細胞の運命を決定する。例えば、多くの癌においては生存促進性Bcl-2ファミリータンパク質レベルが上昇しており、それによって腫瘍細胞のアポトーシスに対する耐性がより高まり得る。従って、腫瘍細胞における生存促進性Bcl-2ファミリータンパク質機能に拮抗することは、抗癌療法を開発するための有望な戦略である。概念的には、この治療戦略はまた、アポトーシス促進性および生存促進性Bcl-2ファミリータンパク質の間の崩壊した細胞バランスによりもたらされる他の疾患に対しても適用可能である。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

50

【非特許文献1】J. C. Reed, Cell Death and Differentiation 13 (2006年) 1379～1386

【非特許文献2】[Chan, S-L and V. C. Yu, Clin, and Exper. Pharmacol, and Physiol . 31 (2004年) 119～128]

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、癌治療および障害されたアポトーシスが原因の他の疾患のための小分子 Bcl-2 ファミリー生存促進性タンパク質アンタゴニストの発見を記載している。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、Bcl-2 ファミリー抗アポトーシスタンパク質の阻害剤として有用であり、癌を治療するために有用である式 I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関する。

【0006】

本発明はまた、本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを製造するための方法および中間体を提供する。

【0007】

本発明はまた、薬学的に許容される担体と、少なくとも1種の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとを含む医薬組成物を提供する。

【0008】

本発明はまた、Bcl-2 ファミリー抗アポトーシスタンパク質を阻害する方法を提供し、これは、そのような治療を必要とする受容者に、治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む。

【0009】

本発明はまた、癌を治療する方法を提供し、これは、そのような治療を必要とする受容者に、治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む。

【0010】

本発明はまた、治療において使用するための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

【0011】

本発明はまた、癌を治療するための医薬品を製造するための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用を提供する。

【0012】

本発明のこれらの形態および他の形態を、本開示を続けながら、展開形態で述べる。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、式 I の化合物、そのような化合物を使用する医薬組成物、およびそのような化合物を使用する方法を提供する。

【0014】

本発明では、式 I の化合物またはその塩を開示し、

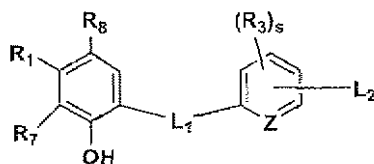
10

20

30

40

【化 1】



I

式中、

L_1 は、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_2)-\text{CH}_2-$ であり；

L_2 は、 R_5 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CO}-(\text{CH}_2)_1-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-\text{SO}_2-\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_4)-\text{R}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_4)-(\text{CHR})_n-\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CH}_2-\text{R}_{5a}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{5a}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_1-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_{5a}$ 、または $-\text{CO}-\text{R}_{5b}$ であり；

n は、0、1、2 または 3 であり；

l は、0、1、2 または 3 であり；

Z は、CH、N または N-オキシドであり；

R は、それぞれ独立して、H、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、または $-(\text{CH}_2)_r$ -アリールから選択され；

R_1 は、水素、F、Br、Cl、 NO_2 、CN、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、0～2 個の R_{1a} で置換されている $-(\text{CHR})_r$ -アリール、アルコキシ、0～2 個の R_{1a} で置換されているアリールオキシ、または 0～2 個の R_{1a} で置換されているヘテロシクリルから選択され；

R_{1a} は、H、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(\text{CHR})_r\text{OH}$ 、 $(\text{CHR})_r\text{SH}$ 、 $(\text{CHR})_r\text{OR}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{OR}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ 、 $(\text{CHR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、または 0～5 個の R_e で置換されている $(\text{CHR})_r-\text{C}_{3\sim 6}$ 炭素環残基から選択され；

R_2 は、水素、 $\text{C}_{1\sim 9}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 9}$ アルケニル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、0～5 個の R_{2a} で置換されている $-(\text{CH}_2)_r$ -シクロアルキル、0～5 個の R_{2a} で置換されている $-(\text{CH}_2)_r$ -アリール、または 0～3 個の R_{2a} で置換されている $-(\text{CH}_2)_r$ -ヘテロシクロアルキルから選択され、

R_{2a} はそれぞれ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(\text{CHR})_r\text{OH}$ 、 $(\text{CHR})_r\text{SH}$ 、 $(\text{CHR})_r\text{OR}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{OR}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ 、 $(\text{CHR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、または 0～5 個の R_e で置換されている $(\text{CHR})_r-\text{C}_{3\sim 10}$ 炭素環残基から選択され；

R_3 は、水素、F、Br、Cl、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $(\text{CHR})_r-\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、0～3 個の R_{3a} で置換されている $(\text{CHR})_r$ アリール、 $-\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、0～3 個の R_{3a} で置換されている $-\text{O}-(\text{CHR})_r$ -アリールおよび 0～2 個の R_{3a} で置換されているヘテロ環から選択され；

10

20

30

40

50

R_{3a} はそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $(CH_2)_r C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 Cl 、 Br 、 F 、 NO_2 、 CN 、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r SH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a OR_b$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CHR)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)OR_d$ 、 $(CHR)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択され；

R_4 は、水素、0～3個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ シクロアルキル、0～2個の R_{4e} で置換されている $(CHR)_r$ -アリール、または0～2個の R_{4a} で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロ環から選択され；

R_{4a} はそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 Cl 、 Br 、 F 、 NO_2 、 CN 、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r SH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a OR_b$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CHR)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)OR_d$ 、 $(CHR)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択され；

R_5 は、0～3個の R_6 で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、0～5個の R_6 で置換されている $C_{3\sim10}$ 炭素環残基、0～5個の R_6 で置換されているアリール、または0～5個の R_6 で置換されているヘテロシクリルから選択され；

R_{5a} は、0～5個の R_6 で置換されているアリールであり；

R_{5b} は、0～5個の R_6 で置換されているアリールまたは0～5個の R_6 で置換されているヘテロシクリルであり；

R_6 は、水素、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 OCF_3 、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 N_3 、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r SH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a OR_b$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CHR)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)OR_d$ 、 $(CHR)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、 $SO_2 F$ 、あるいは0～2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_a はそれぞれ独立して、 H 、0～2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルケニル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルキニル、0～5個の R_e で置換されている $(CH_2)_r - C_{3\sim10}$ 炭素環残基、または0～2個の R_e で置換されている $(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_b はそれぞれ独立して、0～2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルケニル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルキニル、0～5個の R_e で置換されている $(CH_2)_r - C_{3\sim10}$ 炭素環残基、または0～2個の R_e で置換されている $(CH_2)_r$ -ヘテロシクリルから選択され；

R_d はそれぞれ独立して、 H 、0～2個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルケニル、0～2個の R_e で置換されている $C_{3\sim6}$ アルキニル、0～5個の R_e で置換されている $(CH_2)_r - C_{3\sim10}$ 炭素環残基、または0～2個の R_e で置換されている $(CH_2)_r$ -ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクリルから選択され；

R_e はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $(CH_2)_r C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 CO_2H 、 $CO_2 C_1 \sim 5$ アルキル、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_1 \sim 5$ アルキル、 OH 、 SH 、 $(CH_2)_r SC_1 \sim 5$ アルキル、 $(CH_2)_r NR_f R_f$ 、または $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R_f はそれぞれ独立して、 H 、 $C_1 \sim 5$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、あるいはフェニルから選択され；

R_7 は、 F 、 Cl 、 CF_3 、 $C(O)NR_a R_a$ 、または $C(O)OR_b$ から選択され；

R_8 は、水素、 F 、 Cl 、 CF_3 、 $C(O)NR_a R_a$ 、または $C(O)OR_b$ から選択され；

p はそれぞれ独立して、0、1 または 2 から選択され；

r はそれぞれ独立して、0、1、2、3 または 4 から選択され；

s は、0、1 または 2 から選択される。

【0015】

他の実施態様では、

R_1 が、水素、 F 、 Br 、 Cl 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または 0～2 個の R_{1a} で置換されている $-(CHR)_r$ -フェニルから選択され；

R_2 が、水素、 $C_1 \sim 9$ アルキル、 $C_1 \sim 9$ アルケニル、0～5 個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -シクロヘキシル、0～5 個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -フェニル、または 0～1 個の R_{2a} で置換されているインドリニルから選択され；

R_{2a} がそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $(CH_2)_r C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 Cl 、 Br 、 F 、 NO_2 、 CN 、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、または 0～5 個の R_e で置換されている $(CHR)_r$ - $C_3 \sim 6$ 炭素環残基から選択される、

式 (I) の化合物を提供する。

【0016】

他の実施態様では、

R_3 が、水素、 F 、 Br 、 Cl 、0～3 個の R_{3a} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニル、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、または 0～3 個の R_{3a} で置換されている $-O(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；

R_{3a} がそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $(CH_2)_r C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 CF_3 、 Cl 、 Br 、 F 、 NO_2 、または CN から選択され；

R_4 が、水素、0～1 個の R_e で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、あるいは 0～2 個の R_{4e} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニル、または 0～2 個の R_{4a} で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロ環から選択され；

R_{4a} がそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $(CH_2)_r C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 Cl 、 Br 、 F 、 NO_2 、 CN 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、または 0～5 個の R_e で置換されている $(CHR)_r$ - $C_3 \sim 6$ 炭素環残基から選択される、

式 (I) の化合物を提供する。

【0017】

他の実施態様では、

R_1 が、水素であり；

R_2 が、水素、 $C_1 \sim 9$ アルキル、0～5 個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -シクロヘキシル、0～2 個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -フェニル、またはインドリニルから選択され；

R_{2a} がそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、 Cl 、 Br 、 F 、 NO

10

20

30

40

50

$_2$ 、CN、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、または0～2個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3 \sim 6}$ 炭素環残基から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0018】

他の実施態様では、

R_3 が、水素、F、Br、Cl、0～1個の R_{3a} で置換されている $(CH_2)_r$ フェニル、または0～1個の R_{3a} で置換されている $-O(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R_4 が、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、または0～2個の R_{4e} で置換されている $(CH_2)_r$ フェニルから選択され；

R_{4a} がそれぞれ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3 \sim 6}$ 炭素環残基から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0019】

他の実施態様では、

R_5 が、0～3個の R_6 で置換されている $C_{1 \sim 6}$ アルキル、0～3個の R_6 で置換されているシクロプロピル、0～3個の R_6 で置換されているアリール（ここで、前記アリールは、フェニルまたはナフチルから選択される）、または0～3個の R_6 で置換されているヘテロシクリル（ここで、前記ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリジニルN-オキシド、ピペラジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジアゼピノニル、インドリルまたはキノキサリン-ジオニルから選択される）から選択され；

R_{5a} が、0～3個の R_6 で置換されているフェニルまたは0～3個の R_6 で置換されているナフチルであり；

R_{5b} が、0～3個の R_6 で置換されているフェニルまたは0～3個の R_6 で置換されているヘテロシクリル（ここで、前記ヘテロシクリルは、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはピロリジニルから選択される）である、式(I)の化合物を提供する。

【0020】

他の実施態様では、

R_6 が、水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 N_3 、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CH_2)_r C(O)R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CH_2)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR_d$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、 $SO_2 F$ 、あるいは0～2個の R_e で置換されている $C_{1 \sim 6}$ アルキル、0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3 \sim 6}$ 炭素環残基（ここで、前記炭素環残基は、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される）、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロシクリル（ここで、前記ヘテロシクリルは、ピペリジニル(piperdiny1)、ピラジニルまたはピリジニルから選択される）から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0021】

他の実施態様では、

R_6 が、水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 N_3 、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $S(O)_p R_b$ 、 $NR_a R_a$ 、 $NR_a C(O)NR_a R_a$ 、 $C(O)OR_d$ 、 $S(O)_p NR_a R_a$ 、 $SO_2 F$ 、あるいは0～2個の R_e で置換されている $C_{1 \sim 6}$ アルキル（ここで、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、i-プロピルまたはt-ブチルから選択される）、0～5個の R_c で置換されている $(CH$

10

20

30

40

50

R) $r-C_{3\sim 6}$ 炭素環残基 (ここで、前記炭素環残基は、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される)、または 0~5 個の R_e で置換されている $(CH_2)_r$ -ヘテロシクリル (ここで、前記ヘテロシクリルは、ピペリジニル、ピラジニルまたはピリジニルから選択される) から選択される、
式 (I) の化合物を提供する。

【0022】

他の実施態様では、

R_7 が、 Cl 、 CF_3 、 $C(O)NR_aR_a$ 、または $C(O)OR_b$ から選択され；

R_8 が、水素あるいは Cl 、 CF_3 、 $C(O)NR_aR_a$ 、または $C(O)OR_b$ から選択され；

R_a がそれぞれ独立して、 H 、0~2 個の R_e で置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、あるいは 0~3 個の R_e で置換されている $(CH_2)_r-C_{3\sim 6}$ 炭素環残基 (ここで、前記炭素環残基は、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される)、 $(CH_2)_r$ -インドリル、または $(CH_2)_r$ -ピラゾリルから選択され；

R_b がそれぞれ独立して、0~2 個の R_e で置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、 CF_3 、または 0~3 個の R_e で置換されている $(CH_2)_r-C_{3\sim 6}$ 炭素環残基 (ここで、前記炭素環残基はフェニルまたはシクロヘキシルから選択される) から選択され；

R_d がそれぞれ独立して、 H 、0~2 個の R_e で置換されている $C_{1\sim 6}$ アルキル、 CF_3 、または 0~3 個の R_e で置換されている $(CH_2)_r-C_{3\sim 6}$ 炭素環残基 (ここで、前記炭素環残基はフェニルまたはシクロヘキシルから選択される) から選択され；

R_e がそれぞれ独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $(CH_2)_r-C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 Cl 、 F 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 CO_2H 、 $CO_2C_{1\sim 5}$ アルキル、 $(CF_2)_rCF_3$ 、 $(CH_2)_rOC_{1\sim 5}$ アルキル、 OH 、 SH 、 $(CH_2)_rSC_{1\sim 5}$ アルキル、 $(CH_2)_rNR_fR_f$ 、または $(CH_2)_r$ フェニルから選択される、
式 (I) の化合物を提供する。

【0023】

他の実施態様では、 R_2 が、 $C_{1\sim 9}$ アルキル、0~5 個の R_{2a} で置換されている $(CH_2)_r$ -シクロヘキシル、0~2 個の R_{2a} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニル、またはインドリニルから選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0024】

他の実施態様では、 L_2 が、0~5 個の R_6 で置換されている $C_{3\sim 10}$ 炭素環残基、0~5 個の R_6 で置換されているアリールもしくは 0~5 個の R_6 で置換されているヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-N(R_4)-CO-(CH_2)_1-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_4)-CO-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-CH_2-N(R_4)-SO_2-R_5$ 、 $-CH_2-N(R_4)-CO-N(R_4)-R_5$ 、 $-CO-N(R_4)-(CHR)_n-R_5$ 、 $-CH_2-N(R_4)-CH_2-R_5$ 、 $-O-R_{5a}$ 、 $-CH_2-S-(CH_2)_1-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-R_{5a}$ 、または $-CO-R_{5b}$ である、式 (I) の化合物を提供する。

【0025】

他の実施態様では、 L_2 が、0~3 個の R_6 で置換されているシクロプロピル、0~3 個の R_6 で置換されているアリール (ここで、前記アリールは、フェニルまたはナフチルから選択される)、または 0~3 個の R_6 で置換されているヘテロシクリル (ここで、前記ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリジニル N -オキシド、ピペラジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジアゼピノニル、インドリルまたはキノキサリンジオニルから選択される)； $-(CH_2)_n-N(R_4)-CO-(CH_2)_1-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_4)-CO-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-CH_2-N(R_4)-SO_2-R_5$ 、 $-CH_2-N(R_4)-CO-N(R_4)-R_5$ 、 $-CO-N(R_4)-(CHR)_n-R_5$ 、 $-CH_2-N(R_4)-CH_2-R_5$ 、 $-O-R_{5a}$ 、 $-CH_2-S-(CH_2)_1-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-R_{5a}$ 、

10

20

30

40

50

あるいは $-\text{CO}-\text{R}_{5b}$ である、式 (I) の化合物を提供する。

【0026】

他の実施態様では、 L_2 が、0～3個の R_6 で置換されているシクロプロピル、0～3個の R_6 で置換されているアリール（ここで、前記アリールは、フェニルまたはナフチルから選択される）、または0～3個の R_6 で置換されているヘテロシクリル（ここで、前記ヘテロシクリルは、ピリジニルである）； $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CO}-(\text{CH}_2)_1-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-\text{SO}_2-\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_4)-\text{R}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_4)-(\text{CHR})_n-\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CH}_2-\text{R}_5$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{5a}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_1-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_{5a}$ 、あるいは $-\text{CO}-\text{R}_{5b}$ である、式 (I) の化合物を提供する。

10

【0027】

他の実施態様では、 L_2 が、0～3個の R_6 で置換されているシクロプロピル、0～3個の R_6 で置換されているアリール（ここで、前記アリールは、フェニルまたはナフチルから選択される）； $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CO}-(\text{CH}_2)_1-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-\text{SO}_2-\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_4)-\text{R}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_4)-(\text{CHR})_n-\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CH}_2-\text{R}_5$ 、 $-\text{O}-\text{R}_{5a}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_1-\text{R}_5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_{5a}$ 、または $-\text{CO}-\text{R}_{5b}$ である、式 (I) の化合物を提供する。

20

【0028】

他の実施態様では、 R_5 が、0～3個の R_6 で置換されているシクロプロピル、0～3個の R_6 で置換されているアリール（ここで、前記アリールは、フェニルまたはナフチルから選択される）、または0～3個の R_6 で置換されているヘテロシクリル（ここで、前記ヘテロシクリルは、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリジニルN-オキシド、ピペラジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジアゼピノニル、インドリルまたはキノキサリノージオニルから選択される）から選択される、式 (I) の化合物を提供する。

【0029】

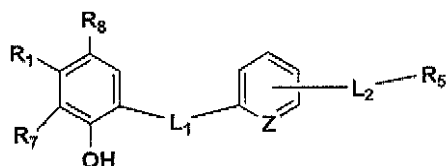
他の実施態様では、本発明は、実施例1～275またはその塩を提供する。

30

【0030】

本発明の他の実施態様では、式 I の化合物またはその塩を開示し、

【化2】



I

40

式中、

L_1 は、 $-\text{Y}-\text{N}(\text{R}_2)-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_2)-\text{Y}$ であり；

L_2 は、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-\text{X}-$ または $-\text{X}-\text{N}(\text{R}_4)-\text{CH}_2-$ であり；

X は、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ または $-(\text{CO})\text{NR}-$ であり；

Y は、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{CO}-$ であり；

Z は、 CH 、 N または N -オキシドであり；

R はそれぞれ独立して、 H 、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim6}$ ハロアルキル、または $-(\text{CH}_2)_r$ -アリールから選択され；

R_1 は、水素、 F 、 Br 、 Cl 、 NO_2 、 CN 、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R_{1a} で置換されている $-(\text{CHR})_r$ -アリール、アルコキシ、0～2個の R_{1a} で置換され

50

ているアリールオキシ、または0～2個の R_{1a} で置換されているヘテロシクリルから選択され；

R_{1a} は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r SH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a OR_b$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CHR)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)OR_d$ 、 $(CHR)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択され；

10

R_2 は、水素、0～3個の R_{2a} で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～5個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -アリール、または0～3個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -ヘテロシクロアルキルから選択され、

R_{2a} はそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $(CH_2)_r C_{3\sim6}$ シクロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r SH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a OR_b$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CHR)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)OR_d$ 、 $(CHR)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択され；

20

R_3 は、水素、F、Br、Cl、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ シクロアルキル、0～3個の R_{3a} で置換されている $(CHR)_r$ アリール、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、0～3個の R_{3a} で置換されている $-O-(CHR)_r$ -アリール、または0～2個の R_{3a} で置換されているヘテロ環から選択され；

R_{3a} はそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3\sim6}$ シクロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r SH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a OR_b$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CHR)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)OR_d$ 、 $(CHR)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択され；

30

R_4 は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R_{4a} で置換されている $(CHR)_r$ -アリール、または0～2個の R_{4a} で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロ環から選択され；

R_{4a} はそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $(CH_2)_r C_{3\sim6}$ シクロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r SH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a OR_b$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CHR)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)OR_d$ 、 $(CHR)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択され；

40

R_5 は、0～5個の R_6 で置換されている $C_{3\sim6}$ 炭素環残基、0～5個の R_6 で置換されているアリール、または0～5個の R_6 で置換されているヘテロシクリルから選択され；

R_6 は、水素、H、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、=O、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r SH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、(

50

CHR)_rC(O)R_d、(CHR)_rNR_aR_a、(CHR)_rC(O)NR_aR_a、
 (CHR)_rC(O)NR_aOR_b、(CHR)_rNR_aC(O)R_d、(CHR)_rNR_aC(O)OR_b、
 (CHR)_rOC(O)NR_aR_a、(CHR)_rNR_aC(O)NR_aR_a、(CHR)_rC(O)OR_d、(CHR)_rS(O)_pNR_aR_a、
 (CHR)_rNR_aS(O)_pR_b、あるいは0～2個のR_eで置換されているC₁～6アルキル、
 C₁～6ハロアルキル、0～5個のR_eで置換されている(CHR)_r-C₃～6炭素環残基、
 または0～5個のR_eで置換されている(CHR)_r-ヘテロシクリルから選
 択され；

R_aはそれぞれ独立して、H、0～2個のR_eで置換されているC₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、0～2個のR_eで置換されているC₃～6アルケニル、0～2個のR_eで置換されているC₃～6アルキニル、0～5個のR_eで置換されている(CH₂)_r-C₃～10炭素環残基、または0～2個のR_eで置換されている(CH₂)_r-ヘテロシクリルから選択され；

10

R_bはそれぞれ独立して、0～2個のR_eで置換されているC₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、0～2個のR_eで置換されているC₃～6アルケニル、0～2個のR_eで置換されているC₃～6アルキニル、0～5個のR_eで置換されている(CH₂)_r-C₃～10炭素環残基、または0～2個のR_eで置換されている(CH₂)_r-ヘテロシクリルから選択され；

R_dはそれぞれ独立して、H、0～2個のR_eで置換されているC₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、0～2個のR_eで置換されているC₃～6アルケニル、0～2個のR_eで置換されているC₃～6アルキニル、0～5個のR_eで置換されている(CH₂)_r-C₃～10炭素環残基、または0～2個のR_eで置換されている(CH₂)_r-ヘテロシクリルから選択され；

20

R_eはそれぞれ独立して、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、(CH₂)_rC₃～6シクロアルキル、Cl、F、Br、CN、NO₂、CO₂H、(CF₂)_rCF₃、(CH₂)_rOC₁～5アルキル、OH、SH、(CH₂)_rSC₁～5アルキル、(CH₂)_rNR_fR_f、または(CH₂)_rフェニルから選択され；

R_fはそれぞれ独立して、H、C₁～5アルキル、C₃～6シクロアルキル、またはフェニルから選択され；

R₇は、FまたはClから選択され；

30

R₈は、水素、FまたはClから選択され；

pはそれぞれ独立して、0、1または2から選択され；

rはそれぞれ独立して、0、1、2、3または4から選択される。

【0031】

他の実施態様では、

R₁が、水素、F、Br、Cl、C₁～6アルキル、または0～2個のR_{1a}で置換されている-(CHR)_r-フェニルから選択され；

R₂が、水素、C₁～6アルキル、または0～5個のR_{2a}で置換されている-(CH₂)_rアリールから選択され、

R_{2a}がそれぞれ、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、(CH₂)_rC₃～6シクロアルキル、Cl、Br、F、NO₂、CN、(CHR)_rOH、(CHR)_rOR_b、(CHR)_rS(O)_pR_b、(CH₂)_rC(O)R_d、(CH₂)_rNR_aR_a、(CH₂)_rC(O)NR_aR_a、(CH₂)_rC(O)NR_aOR_b、(CH₂)_rNR_aC(O)R_d、(CH₂)_rNR_aC(O)OR_b、(CH₂)_rOC(O)NR_aR_a、(CH₂)_rC(O)OR_d、(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a、(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_b、または0～5個のR_eで置換されている(CHR)_r-C₃～6炭素環残基から選択される、

40

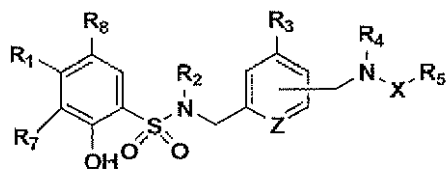
式(I)の化合物を提供する。

【0032】

本発明では、式Iaの化合物またはその塩を開示し、

50

【化 3】



Ia

式中、

R_3 は、水素、F、Br、Cl、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $(CH_2)_r - C_3 \sim 6$ シクロアルキル、0～3個の R_{3a} で置換されている $(CH_2)_r$ -アリール、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキル、または0～3個の R_{3a} で置換されている $-O-(CH_2)_r$ -アリールから選択され；

R_{3a} はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $(CH_2)_r - C_3 \sim 6$ シクロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、またはCNから選択され；

R_4 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または0～2個の R_{4e} で置換されている $(CH_2)_r$ -アリールから選択され；

R_{4a} はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $(CH_2)_r - C_3 \sim 6$ シクロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O) R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O) NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O) NR_a OR_b$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O) R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O) OR_b$ 、 $(CHR)_r OC(O) NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O) OR_d$ 、 $(CHR)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_3 \sim 6$ 炭素環残基から選択される。

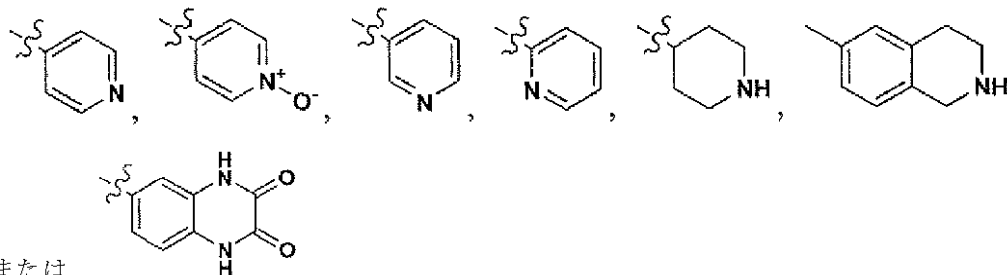
【0033】

他の実施態様では、Xは、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ または $-(CO)NH-$ であり；

Yは、 $-SO_2-$ であり；

R_5 は、0～5個の R_6 で置換されているアリール、あるいはいずれも0～5個の R_6 で置換されている

【化 4】



または、

から選択され；

R_6 は、水素、H、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r SH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CH_2)_r C(O) R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O) NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O) NR_a OR_b$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O) R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O) OR_b$ 、 $(CH_2)_r OC(O) NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O) NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O) OR_d$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、あるいは0～2個の R_c で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキ

ル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_3 \sim 6$ 炭素環残基、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロシクリルから選択される。

【0034】

他の実施態様では、 R_1 は、水素、F、Br、Cl、または $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され；

R_2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または0～5個の R_{2a} で置換されている $-(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；

R_{2a} はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、または0～2個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_3 \sim 6$ 炭素環残基から選択される。

10

【0035】

他の実施態様では、

R_3 は、水素、F、Br、Cl、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $(CH_2)_r - C_3 \sim 6$ シクロアルキル、0～3個の R_{3a} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニル、または0～3個の R_{3a} で置換されている $-O(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；

R_4 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または0～2個の R_{4a} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニルから選択され；

R_{4a} はそれぞれ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_3 \sim 6$ 炭素環残基から選択される。

20

【0036】

他の実施態様では、

R_6 は、水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CH_2)_r C(O)R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CH_2)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR_d$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、0～2個の R_e で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_3 \sim 6$ 炭素環残基から選択される。

30

【0037】

他の実施態様では、

R_7 は、Clから選択され；

R_8 は、水素またはClから選択される。

【0038】

他の実施態様では、

R_a はそれぞれ独立して、H、0～2個の R_e で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、または0～5個の R_e で置換されている $(CH_2)_r - C_3 \sim 6$ 炭素環残基から選択され；

40

R_b はそれぞれ独立して、0～2個の R_e で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、または0～5個の R_e で置換されている $(CH_2)_r - C_3 \sim 6$ 炭素環残基から選択され；

R_d はそれぞれ独立して、H、0～2個の R_e で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、または0～5個の R_e で置換されている $(CH_2)_r - C_3 \sim 6$ 炭素環残基から選択され；

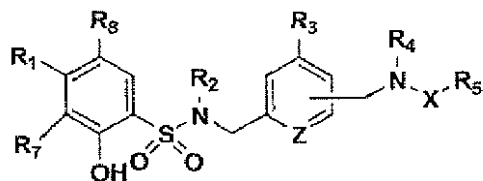
R_e はそれぞれ独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $(CH_2)_r C_3 \sim 6$ シクロアルキル、Cl、F、Br、CN、 NO_2 、 CO_2H 、 $(CF_2)_r CF_3$ 、 $(CH_2)_r OC_1 \sim 5$ アルキル、OH、SH、 $(CH_2)_r SC_1 \sim 5$ アルキル、 $(CH_2)_r NR_f R_f$ 、または $(CH_2)_r$ フェニルから選択される

50

。【0039】

他の実施態様では、式 I a の化合物またはその塩

【化 5】



I a

10

R₁ は、水素であり；

R₂ は、水素、C₁～6 アルキル、または 0～3 個の R_{2a} で置換されている -(CH₂)_r-フェニルから選択され；

R_{2a} はそれぞれ、C₁～4 アルキル、C₁～4 ハロアルキル、Cl、Br、F、NO₂、CN、OH、SH、OR_d、S(O)_pR_b、または 0～1 個の R_e で置換されている (CH₂)_r-フェニルから選択され；

R₃ は、水素、F、Br、Cl、C₁～4 アルキル、シクロプロピル、0～1 個の R_{3a} で置換されている (CH₂)_r-フェニル、または 0～1 個の R_{3a} で置換されている -O-(CH₂)_r-フェニルから選択され；

20

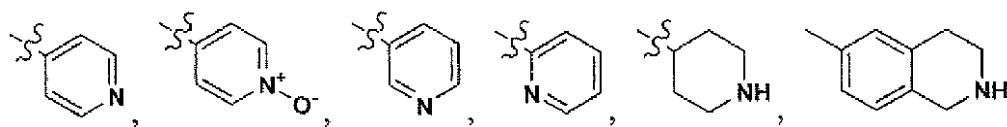
R_{3a} はそれぞれ、C₁～6 アルキル、Cl、Br、または F から選択され；

R₄ は、水素、C₁～4 アルキル、または 0～1 個の R_{4e} で置換されている (CH₂)_r-フェニルから選択され；

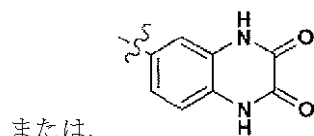
R_{4a} はそれぞれ、Cl、Br、F、または S(O)₂-C₁～4 アルキルから選択され；

R₅ は、どちらも 0～3 個の R₆ で置換されているフェニルまたはナフチル、あるいはいずれも 0～3 個の R₆ で置換されている

【化 6】



30



から選択され；

40

R₆ は、水素、F、Cl、Br、OCF₃、CF₃、CN、NO₂、=O、OH、OR_d、S(O)_pR_b、C(O)R_d、NR_aC(O)NR_aR_a、C(O)OR_d、S(O)_pNR_aR_a、NR_aS(O)_pR_b または C₁～4 アルキル、あるいは 0～1 個の R_e で置換されているフェニルから選択され、

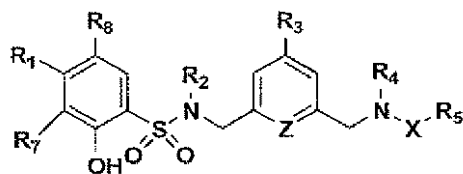
R₇ は、Cl であり；

R₈ は、Cl である。

【0040】

他の実施態様では、化合物は、式 I b の化合物である。

【化 7】



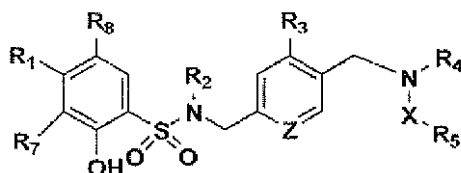
Ib

【0041】

他の実施態様では、化合物は、式 Ic の化合物である。

10

【化 8】



Ic.

20

【0042】

他の実施態様では、Xは、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ である。他の実施態様では、Yは、 $-\text{SO}_2-$ である。

【0043】

他の実施態様では、Zは、CHである。他の実施態様では、Zは、NまたはN-オキシドである。

【0044】

他の実施態様では、 R_1 は、水素、F、Br、Cl、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または0～2個の R_{1a} で置換されている $-(\text{CHR})_r$ -フェニルから選択される。別の実施態様では、 R_1 は、水素、F、Br、Cl、または $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。別の実施態様では、 R_1 は、水素である。

30

【0045】

他の実施態様では、 R_{1a} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、Cl、Br、F、 NO_2 、CN、 $(\text{CHR})_r\text{OH}$ 、 $(\text{CHR})_r\text{SH}$ 、 $(\text{CHR})_r\text{OR}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{OR}_b$ 、 $(\text{CHR})_q\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ 、 $(\text{CHR})_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ 、 $(\text{CHR})_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $(\text{CHR})_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(\text{CHR})_r-C_{3 \sim 6}$ 炭素環残基から選択される。

40

【0046】

他の実施態様では、 R_2 は、水素、0～3個の R_{2a} で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、0～5個の R_{2a} で置換されている $-(\text{CH}_2)_r$ -アリール、または0～3個の R_{2a} で置換されている $-(\text{CH}_2)_r$ -ヘテロシクロアルキルから選択される。他の実施態様では、 R_2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または0～5個の R_{2a} で置換されている $-(\text{CH}_2)_r$ -アリールから選択される。他の実施態様では、 R_2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または0～5個の R_{2a} で置換されている $-(\text{CH}_2)_r$ -フェニルから選択される。他の実施態様では、 R_2 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または0～3個の R_{2a} で置換されている $-(\text{CH}_2)_r$ -フェニルから選択される。

【0047】

50

他の実施態様では、 R_{2a} はそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $(CH_2)_r C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 Cl 、 Br 、 F 、 NO_2 、 CN 、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r SH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a OR_b$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CHR)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)OR_d$ 、 $(CHR)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、または0～5個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択される。

【0048】

10

他の実施態様では、 R_{2a} はそれぞれ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 Cl 、 Br 、 F 、 NO_2 、 CN 、 $(CH_2)_r OR_d$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、または0～2個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基から選択される。他の実施態様では、 R_{2a} はそれぞれ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 Cl 、 Br 、 F 、 NO_2 、 CN 、 OH 、 SH 、 OR_d 、 $S(O)_p R_b$ 、または0～1個の R_e で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニルから選択される。

【0049】

他の実施態様では、 R_3 は、水素、 F 、 Br 、 Cl 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ シクロアルキル、0～3個の R_{3a} で置換されている $(CHR)_r$ -アリール、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、0～3個の R_{3a} で置換されている $-O-(CHR)_r$ -アリール、または0～2個の R_{3a} で置換されているヘテロ環から選択される。他の実施態様では、 R_3 は、水素、 F 、 Br 、 Cl 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $(CH_2)_r - C_{3\sim6}$ シクロアルキル、0～3個の R_{3a} で置換されている $(CH_2)_r$ -アリール、 $-O-C_{1\sim6}$ アルキル、または0～3個の R_{3a} で置換されている $-O(CH_2)_r$ -アリールから選択される。他の実施態様では、 R_3 は、水素、 F 、 Br 、 Cl 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $(CH_2)_r - C_{3\sim6}$ シクロアルキル、0～3個の R_{3a} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニル、または0～3個の R_{3a} で置換されている $-O(CH_2)_r$ -フェニルから選択される。他の実施態様では、 R_3 は、水素、 F 、 Br 、 Cl 、 $C_{1\sim4}$ アルキル、シクロプロピル、0～1個の R_{3a} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニル、または0～1個の R_{3a} で置換されている $-O(CH_2)_r$ -フェニルから選択される。

20

30

【0050】

他の実施態様では、 R_4 は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R_{4a} で置換されている $(CHR)_r$ -アリール、または0～2個の R_{4a} で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロ環から選択される。他の実施態様では、 R_4 は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または0～2個の R_{4a} で置換されている $(CH_2)_r$ -アリールから選択される。他の実施態様では、 R_4 は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または0～2個の R_{4e} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニルから選択される。他の実施態様では、 R_4 は、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、または0～1個の R_{4a} で置換されている $(CH_2)_r$ -フェニルから選択される。

【0051】

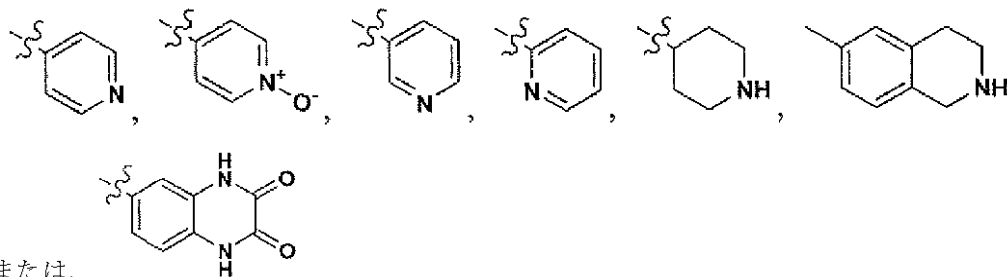
他の実施態様では、 R_5 は、0～5個の R_6 で置換されているアリール、または0～5個の R_6 で置換されているヘテロシクリルから選択される。

40

【0052】

他の実施態様では、 R_5 は、0～5個の R_6 で置換されているアリール、あるいはいずれも0～5個の R_6 で置換されている

【化 9】



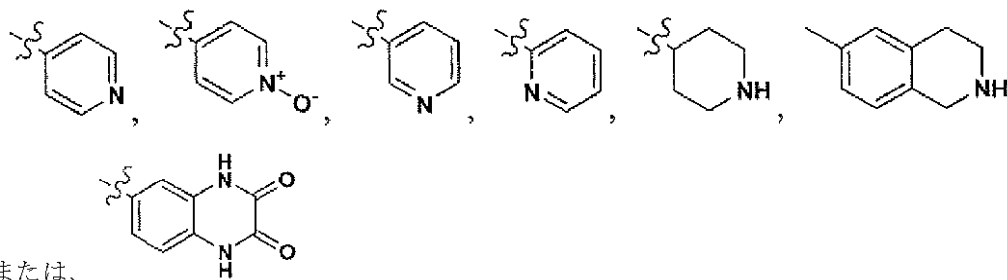
10

から選択される。

【0053】

他の実施態様では、 R_5 は、どちらも 0～3 個の R_6 で置換されているフェニルまたはナフチル、あるいはいずれも 0～3 個の R_6 で置換されている

【化 10】



20

から選択される。

【0054】

他の実施態様では、 R_6 は、水素、H、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $(CHR)_r OH$ 、 $(CHR)_r SH$ 、 $(CHR)_r OR_b$ 、 $(CHR)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CHR)_r C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)NR_a OR_b$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CHR)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a C(O)NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r C(O)OR_d$ 、 $(CHR)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CHR)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、あるいは 0～2 個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～5 個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基、または 0～5 個の R_e で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロシクリルから選択される。他の実施態様では、 R_6 は、水素、H、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r SH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CH_2)_r C(O)R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR_a OR_b$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)OR_b$ 、 $(CH_2)_r OC(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O)OR_d$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_b$ 、あるいは 0～2 個の R_e で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、0～5 個の R_e で置換されている $(CHR)_r - C_{3\sim6}$ 炭素環残基、または 0～5 個の R_e で置換されている $(CHR)_r$ -ヘテロシクリルから選択される。他の実施態様では、 R_6 は、水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $(CH_2)_r OH$ 、 $(CH_2)_r OR_b$ 、 $(CH_2)_r S(O)_p R_b$ 、 $(CH_2)_r C(O)R_d$ 、 $(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r C(O)NR_a R_a$ 、 $(CH_2)_r NR_a C(O)R_d$ 、

30

40

50

$(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(\text{O}) \text{OR}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}(\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{C}(\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}(\text{O}) \text{OR}_d$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_b$ 、あるいは0～2個の R_e で置換されている $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、または0～5個の R_e で置換されている $(\text{CHR})_r - \text{C}_{3\sim 6}$ 炭素環残基から選択される。他の実施態様では、 R_6 は、水素、F、Cl、Br、 OCF_3 、 CF_3 、CN、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、OH、 OR_b 、 $\text{S}(\text{O})_p \text{R}_b$ 、 $\text{C}(\text{O}) \text{R}_d$ 、 $\text{NR}_a \text{C}(\text{O}) \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O}) \text{OR}_d$ 、 $\text{S}(\text{O})_p \text{NR}_a \text{R}_a$ 、 $\text{NR}_a \text{S}(\text{O})_p \text{R}_b$ または $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、あるいは0～1個の R_e で置換されているフェニルから選択される。

【0055】

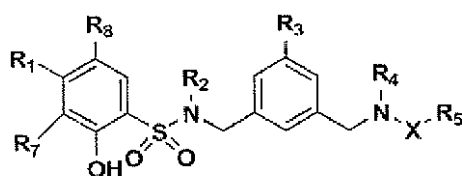
10

他の実施態様では、 R_7 は、Clであり； R_8 は、Clである。

【0056】

他の実施態様では、化合物は、式(Ia)の化合物である。

【化11】



Ia

20

【0057】

他の実施態様では、 r は0である。あるいは、 r は1である。あるいは、 r は2である。

【0058】

他の実施態様では、 R_a はそれぞれ独立して、H、0～2個の R_e で置換されている $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、または0～5個の R_e で置換されている $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3\sim 6}$ 炭素環残基から選択され；

R_b はそれぞれ独立して、0～2個の R_e で置換されている $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、または0～5個の R_e で置換されている $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3\sim 6}$ 炭素環残基から選択され；

R_d はそれぞれ独立して、H、0～2個の R_e で置換されている $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、または0～5個の R_e で置換されている $(\text{CH}_2)_r - \text{C}_{3\sim 6}$ 炭素環残基から選択され；

R_e はそれぞれ独立して、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキニル、 $(\text{CH}_2)_r \text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキル、Cl、F、Br、CN、 NO_2 、 CO_2H 、 $(\text{CF}_2)_r \text{CF}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_r \text{OC}_{1\sim 5}$ アルキル、OH、SH、 $(\text{CH}_2)_r \text{SC}_{1\sim 5}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_r \text{NR}_f \text{R}_f$ 、または $(\text{CH}_2)_r$ フェニルから選択される。

【0059】

他の実施態様では、本発明は、薬学的に許容される担体と、少なくとも1種の本発明の化合物または式I、Ia、IbもしくはIcの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとを含む医薬組成物を提供する。

【0060】

他の実施態様では、本発明は、薬学的に許容される担体と、治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物または式I、Ia、IbもしくはIcの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグとを含む医薬組成物を提供する。

50

【0061】

他の実施態様では、本発明は、癌を治療する新規な方法を提供し、これは、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物または式I、Ia、IbもしくはIcの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含む。

【0062】

他の実施態様では、本発明は、癌を治療するための新規な方法を提供し、これは、そのような治療を必要とする患者に、治療有効量の少なくとも1種の本発明の化合物または式I、Ia、IbもしくはIcの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを投与することを含み、ここで、前記癌は、
10 中皮腫、膀胱癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚もしくは眼内黒色腫、卵巣癌、乳癌、子宮癌、ファロピウス管の癌、子宮内膜の癌、子宮頸部の癌、膣の癌、外陰部の癌、骨癌、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、胃腸（胃、結腸直腸および十二指腸）の癌、慢性リンパ性白血病、食道癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟部組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、精巣癌、肝細胞癌（肝臓および胆管）、原発性もしくは続発性中枢神経系腫瘍、原発性もしくは続発性脳腫瘍、ホジキン病、慢性もしくは急性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性リンパ腫、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、T細胞もしくはB細胞由来のリンパ系悪性疾患、黒色腫、多発性骨髄腫、口腔癌、小細胞肺癌、腎臓および尿管の癌、腎細胞癌、腎盂の癌、中枢神経系の新生物、原発性中枢神経系リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹
20 神経膠腫、下垂体腺腫、副腎皮質癌、胆嚢癌、脾臓の癌、胆管癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、またはこれらの組合せから選択される。

【0063】

他の実施態様では、本発明は、（a）第1コンテナ；（b）前記第1コンテナ内に位置する医薬組成物（ここで、該組成物は、本発明の化合物または式I、Ia、IbもしくはIcの化合物を含む第1治療薬を含む）；および（c）前記医薬組成物は癌の治療のために使用することができることが記載された添付文書を含む、新規な製品を提供する。

【0064】

他の好ましい実施態様では、本発明は、（d）第2コンテナ（ここで、成分（a）および（b）は該第2コンテナ内に位置し、成分（c）は該第2コンテナ内またはその外に位置している）をさらに含む新規な製品を提供する。
30

【0065】

他の実施態様では、本発明は、（a）第1コンテナ；（b）前記第1コンテナ内に位置する医薬組成物（ここで、該組成物は、本発明の化合物または式I、Ia、IbもしくはIcの化合物を含む第1治療薬を含む）；および（c）前記医薬組成物は癌を治療するために、第2治療剤と組み合わせて使用することができることが記載された添付文書を含む新規な製品を提供する。

【0066】

他の好ましい実施態様では、本発明は、（d）成分（a）および（b）がその第2コンテナ内に位置し、成分（c）がその第2コンテナ内またはその外に位置している第2コンテナをさらに含む、新規な製品を提供する。
40

【0067】

他の実施態様では、本発明は、療法で使用するための本発明の化合物を提供する。

【0068】

他の実施態様では、本発明は、癌を治療するための療法で使用するための本発明の化合物を提供する。

【0069】

他の実施態様では、本発明はまた、癌を治療するための医薬品を製造するための本発明の化合物の使用を提供する。

【0070】

本発明は、その精神または本質的特性から逸脱することなく、他の具体的な形態で具現化されうる。本発明は、本明細書に記載された本発明の好ましい態様の全ての組み合わせを包含する。本発明のあらゆる実施態様はいずれの他の実施態様と組み合わせられて、さらなる、より好ましい実施態様を説明しうると理解される。また、好ましい実施態様のそれぞれ個々の要素は、その独立した好ましい実施態様であることも理解される。さらに、実施態様のいずれの要素をいずれの実施態様のあらゆる他の要素と組み合わせるさらなる実施態様を説明しうる。

定義

【0071】

下記は、本明細書で使用され得る用語の定義である。本明細書中の基または用語に関して示される当初の定義は、別段に示されていない限り、個々に、または他の基の一部として、明細書を通してその基または用語に適用される。

【0072】

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を有することがある。別段に示されていない限り、本発明の化合物の全てのキラル（鏡像異性およびジアステレオ異性）およびラセミ形態が、本発明に包含される。オレフィン、 $C=N$ 二重結合などの多くの幾何異性体もまた、化合物には存在し得、このような安定な異性体全てが、本発明では企図されている。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載されており、異性体の混合物として、または別々の異性体形態として単離することができる。本化合物は、光学的に活性か、またはラセミの形態で単離することができる。ラセミ形態を分割するか、または光学的に活性な出発物質から合成することなどによる、光学的に活性な形態を製造する方法が当分野ではよく知られている。特定の立体化学または異性体形態が特に示されていない限り、構造の全てのキラル（鏡像異性およびジアステレオ異性）およびラセミ形態および全ての幾何異性体形態が意図されている。化合物の（または不斉炭素の）配置（シス、トランスまたはRもしくはS）に関して特別な記載が成されていない場合、異性体のうちの任意の1種または1種を超える異性体の混合物が意図されている。製造方法において、ラセミ化合物、鏡像異性体またはジアステレオ異性体を出発物質として使用することができる。本発明の化合物を製造するために使用される全ての方法および本明細書で製造される中間体は、本発明の一部と考えられる。鏡像異性またはジアステレオ異性生成物を製造する場合、これらは、慣用の方法により、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶化により分離することができる。本発明の化合物およびその塩は、水素原子が分子の他の部分に転位していて、その結果、分子の原子間の化学結合が再配列されている複数の互変異性体形態で存在し得る。全ての互変異性体形態は、それらが存在し得る限り、本発明に包含されると理解すべきである。本発明の化合物は、遊離または水和形態であってよい。

【0073】

本明細書で 사용되는場合、「アルキル」または「アルキレン」という用語は、規定の数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を包含することが意図されている。例えば、「 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」（またはアルキレン）、は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 および C_{10} アルキル基を包含することが意図されている。加えて、例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、1 から 6 個の炭素原子を有するアルキルを示す。アルキル基は、無置換であってよいか、またはその水素の1個または複数個が他の化学基により置き換えられているように置換されていてよい。アルキル基の例には、これらに限られないが、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、*n*-プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル）、ペンチル（例えば、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）などが包含される。

【0074】

「ハロアルキル」は、規定の数の炭素原子を有し、1個以上のハロゲンで置換されている分枝鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を包含することが意図されている。ハロアルキルの例には、これらに限られないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピルおよびヘプタクロロプロピルが包含される。ハロアルキルの例にはまた、規定の数の炭素原子を有し、1個以上のフッ素原子で置換されている分枝鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を包含することが意図されている「フルオロアルキル」が包含される。

【0075】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。

【0076】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素橋で結合している示されている数の炭素原子を伴う上記で定義された通りのハロアルキル基を示す。例えば、「C₁ ~₆ ハロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ および C₆ ハロアルコキシ基を包含することが意図されている。ハロアルコキシの例には、これらに限られないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ (pentafluoroethoxy) などが包含される。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄橋で結合している示されている数の炭素原子を伴う上記で定義された通りのハロアルキル基を示す；例えば、トリフルオロメチル-S-、ペンタフルオロエチル-S-などである。

【0077】

本明細書で使用される場合、「炭素環」または「炭素環残基」は、いずれも飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってよい任意の安定な3、4、5、6もしくは7員の単環式もしくは二環式または7、8、9、10、11、12もしくは13員の二環式もしくは三環を意味することが意図されている。このような炭素環の例には、これらに限られないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[3. 3. 0] ビシクロオクタン、[4. 3. 0] ビシクロノナン、[4. 4. 0] ビシクロデカン、[2. 2. 2] ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル (テトラリン) が包含される。上記で示した通り、架橋環もまた、炭素環の定義に包含され (例えば、[2. 2. 2] ビシクロオクタン)、好ましい炭素環は、別段に規定されていない限り、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、フェニルおよびインダニルである。「炭素環」という用語が使用される場合、これは、「アリール」を包含することが意図されている。架橋環は、1個または複数の炭素原子が2個の非隣接炭素原子と結合すると生じる。好ましい橋は、1個または2個の炭素原子である。橋は常に、単環を三環へと変換すると特記される。環が架橋されている場合、環について挙げられた置換基もまた、橋に存在してよい。

【0078】

「アリール」という用語は、環部分に6から12個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニルおよびジフェニル基を指し、その各々は置換されていてもよい。

【0079】

「アリールオキシ」、「アリールアミノ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールチオ」、「アリールアルカノイルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールアルコキシ」、「アリールスルフィニル」、「アリールヘテロアリール」、「アリールアルキルチオ」、「アリールカルボニル」、「アリールアルケニル」または「アリールアルキルスルホニル」という用語は、それぞれ、酸素；アミノ；アルキルアミノ；チオ；アルカノイルアミノ；スルホニル；アルコキシ；スルフィニル；ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール；アルキルチオ；カルボニル；アルケニル；またはアルキルスルホニルに結合しているアリールまたは置換アリールを指す。

【0080】

「アリールオキシ」という用語は、メトキシまたはエトキシなどのアルコキシ基を介して直接結合しているアリールまたは置換アリール基（メトキシおよびエトキシ合わせて ArO-R ）を指す。

【0081】

「ヘテロアリール」という用語は、例えば、少なくとも1個のヘテロ原子および少なくとも1個の炭素原子を含有する環を有する4員から7員の単環式、7員から11員の二環式または10員から15員の三環系である、適宜置換されている芳香族基を指す（例えば、ピリジン、テトラゾール、インダゾール）。

【0082】

「アルケニル」という用語は、1から4個の二重結合を有する2から20個の炭素原子、好ましくは2から15個の炭素原子、最も好ましくは2から8個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。

【0083】

「アルキニル」という用語は、1から4個の三重結合を有する2から20個の炭素原子、好ましくは2から15個の炭素原子、最も好ましくは2から8個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。

【0084】

「アルキリデン」基は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含むアルキレン基を指す。この基での置換基には、「置換アルキル」の定義におけるものが包含される。

【0085】

「シクロアルキル」という用語は、好ましくは環1つ当たり1から3個の環および3から7個の炭素を含有し、不飽和 $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ 炭素環とさらに縮合していてもよい適宜置換されている飽和環式炭化水素環系を指す。例示的な基には、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシルおよびアダマンチルが包含される。例示的な置換基には、上記の1つ以上のアルキル基、またはアルキル置換基として上記された1つ以上の基が包含される。

【0086】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ環」または「ヘテロ環式基」という用語は、飽和、部分不飽和または完全不飽和であり、炭素原子ならびにN、OおよびSから独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含む安定な5、6もしくは7員の単環式もしくは二環式または7、8、9、10、11、12、13もしくは14員の二環式ヘテロ環を意味することが意図されており；上記で定義された任意のヘテロ環がベンゼン環に縮合している任意の二環式基を包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は、所望により酸化されていてよい（即ち、 $\text{N} \rightarrow \text{O}$ および $\text{S}(\text{O})_p$ ）。窒素原子は、置換または無置換であってよい（即ち、NまたはNR（ここで、Rは、定義される場合、Hまたは他の置換基である））。ヘテロ環は、任意のヘテロ原子または炭素原子においてその側基に結合してよく、これにより安定な構造がもたらされる。本明細書中で記載されるヘテロ環は、生じる化合物が安定であるならば、炭素上で、または窒素原子上で置換されていてよい。ヘテロ環中の窒素は、所望により四級化されていてよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は、相互に隣接していないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1以下であることが好ましい。「ヘテロ環」という用語が使用される場合、ヘテロアリールを包含することが意図されている。

【0087】

ヘテロ環の例には、これらに限られないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラ

10

20

30

40

50

ン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリルおよびキサンテニルが包含される。また、例えば、上記ヘテロ環を含有する縮合環およびスピロ化合物が包含される。

10

20

【0088】

好ましい5員から10員のヘテロ環には、これらに限られないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、1H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソオキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニルおよびピラゾロピリジニルが包含される。

30

【0089】

好ましい5から6員のヘテロ環には、これらに限られないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニルおよびトリアゾリルが包含される。また、例えば、上記ヘテロ環を含有する縮合環およびスピロ化合物が包含される。

40

【0090】

本明細書で使用される場合、「芳香族ヘテロ環式基」または「ヘテロアリール」という用語は、硫黄、酸素または窒素などの少なくとも1個のヘテロ原子環員を包含する安定な単環式および多環式芳香族炭化水素を意味することが意図されている。ヘテロアリール基には、限定ではないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4

50

ーチアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサンなどが包含される。ヘテロアリアル基は、置換または無置換であってよい。窒素原子は、置換または無置換であってよい（即ち、NまたはNR（ここで、定義される場合、RはHまたは他の置換基である））。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により、酸化されていてよい（即ち、 $N \rightarrow O$ および $S(O)_p$ ）。芳香族ヘテロ環中のSおよびO原子の総数が1以下であることは特記すべきである。架橋環もまた、ヘテロ環の定義に包含される。架橋環は、1個または複数の原子（即ち、C、O、NまたはS）が2個の非隣接炭素または窒素原子と結合すると生じる。好ましい橋には、これらに限られないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子および炭素－窒素基が包含される。橋は常に、単環を三環へと変換すると特記される。環が架橋されている場合、環について挙げられた置換基もまた、橋に存在してよい。

10

【0091】

「炭素環」または「カルボシクリル」という用語は、3～12個の原子を含有する安定な飽和、部分飽和または不飽和の単環式または二環式炭化水素環を指す。詳細には、これには、5もしくは6個の原子を含有する単環または9もしくは10個の原子を含有する二環が包含される。適切な真義（value）には、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、シクロヘプチル、ジヒドロインデニルおよびテトラヒドロナフチルが包含される。本明細書中で「炭素環」または「カルボシクリル」について言う「適宜置換」という用語は、その炭素環が、1つまたは複数の置換可能な環位置で、アルキル（好ましくは、低級アルキル）、アルコキシ（好ましくは、低級アルコキシ）、ニトロ、モノアルキルアミノ（好ましくは、低級アルキルアミノ）、ジアルキルアミノ（好ましくは、ジ〔低級〕アルキルアミノ）、シアノ、ハロ、ハロアルキル（好ましくは、トリフルオロメチル）、アルカノイル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミド（好ましくは、低級アルキルアミド）、アルコキシアルキル（好ましくは、低級アルコキシ〔低級〕アルキル）、アルコキシカルボニル（好ましくは、低級アルコキシカルボニル）、アルキルカルボニルオキシ（好ましくは、低級アルキルカルボニルオキシ）またはアリール（好ましくは、フェニル）から独立して選択される1つ以上の基により置換されていてよいことを示しており、ここで、前記アリールは、ハロ、低級アルキルまたは低級アルコキシ基により適宜置換されている。

20

30

【0092】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄および窒素を包含するものとする。

【0093】

本明細書で言及されている通り、「置換された」という用語は、規定の原子価は維持されていて、その置換が安定な化合物をもたらすことを条件として、1つまたは複数の水素原子が、非水素基で置き換えられていることを意味する。置換基がケト（即ち、 $=O$ ）である場合、原子上の2つの水素が置き換えられている。ケト置換基は、芳香族部分には存在しない。環系（例えば、炭素環式またはヘテロ環式）が、カルボニル基または二重結合で置換されていると記載されている場合、そのカルボニル基または二重結合が環の一部である（即ち、その中にある）ことが意図されている。環二重結合は、本明細書で使用される場合、2個の隣接する環原子の間で形成される二重結合である（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ ）。

40

【0094】

任意の可変記号が、化合物の任意の成分または式において2回以上存在している場合、その定義はそれぞれ、他に現れているどれともその定義において独立している。したがって、例えば、基が、0～3個の R^{3a} で置換されていると示されている場合、前記基は、3個までの R^{3a} 基で適宜置換されていてよく、 R^{3a} はそれぞれ独立して、 R^{3a} の定義から選択される。また、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合のみ、置換基および／または可変記号の組合せも認められ得る。

【0095】

50

式 I の化合物は、遊離の脱イオン化形態で存在し得るか、または塩を形成することができ、これらはまた、本発明の範囲内である。薬学的に許容される（即ち、無毒の、生理学的に許容される）塩が例として挙げられるが、他の塩もまた、例えば、本発明の化合物を単離または精製する際に有用である。

【0096】

式 I の化合物は、ナトリウム、カリウムおよびリチウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジンなどの有機塩基との塩、ならびにアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩を形成し得る。このような塩は、当業者に知られている通りに形成することができる。

10

【0097】

式 I の化合物は、様々な有機酸および無機酸と共に塩を形成し得る。このような塩には、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸を用いて形成されるもの、および様々な他のもの（例えば、硝酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩など）が含まれる。このような塩は、当業者に知られている通りに形成することができる。

【0098】

加えて、双性イオン（「分子内塩」）を形成することができる。

【0099】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合形態か、または純粋もしくは実質的に純粋な形態でのいずれかであることが意図されている。本発明による化合物の定義には、全ての可能な立体異性体およびその混合物が含まれる。これには特に、規定の活性を有するラセミ形態および単離された光学異性体が含まれる。例えば、分別結晶化、ジアステレオ異性誘導体の分離もしくは結晶化またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離などの物理的方法により、ラセミ形態を分割することができる。個々の光学異性体は、ラセミ化合物から、例えば、光学活性な酸での塩形成、それに続く結晶化などの従来の方法により得ることができる。

20

【0100】

「薬学的に許容される」という語句は、適正な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合って、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応もしくは他の問題または合併症を伴うことなく、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するために適している化合物、物質、組成物および／または剤形を指すために本明細書では使用されている。

30

【0101】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸または塩基塩の製造により修飾される、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、これらに限られないが、アミンなどの塩基性基の無機酸または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリ塩または有機塩が含まれる。薬学的に許容される塩には、例えば、無毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来のものである非毒性塩または第4級アンモニウム塩が含まれる。例えば、このような慣用の無毒性塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などの無機酸に由来するもの；ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸 (pamoic)、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸などの有機酸から製造される塩が含まれる。

40

【0102】

本発明の薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から、従来の化学的方法により合成することができる。通常、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を化学量論的量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中

50

またはこれら2種の混合物中で反応させることにより製造することができ；通常、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、その開示が参照により本明細書に援用されるRemington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Company、Easton、PA、1990年に記載されている。

【0103】

式Iの化合物はまた、プロドラッグ形態を有することができる。プロドラッグは、数多くの望ましい医薬品品質（例えば、溶解性、生物学的利用率、製造など）を増強することができるので、本発明の化合物を、プロドラッグ形態でデリバリーすることができる。したがって、本発明は、本明細書で請求されている化合物のプロドラッグ、それをデリバリーする方法およびそれを含有する組成物に及ぶことが意図されている。「プロドラッグ」は、このようなプロドラッグが哺乳動物対象に投与されると、本発明の活性な親薬物をインビボで放出する任意の共有結合担体を包含することが意図されている。その修飾がルーチンな操作またはインビボで分離されて親化合物になるように、化合物に存在する官能基を修飾することにより、本発明のプロドラッグを製造する。プロドラッグには本発明の化合物が包含され、その中で、ヒドロキシ、アミノまたはスルフヒドリル基は任意の基に結合しており、本発明のプロドラッグが哺乳動物対象に投与されると、それが開裂して、それぞれ遊離ヒドロキシル、遊離アミノまたは遊離スルフヒドリル基を形成する。プロドラッグの例には、これらに限られないが、本発明の化合物中のアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体が包含される。

【0104】

プロドラッグの様々な形態が、当分野ではよく知られている。このようなプロドラッグ誘導体の例に関しては：

a) Design of Prodrugs、H. Bundgaard編、(Elsevier、1985年)およびMethods in Enzymology、112巻、pp. 309~396、K. Widder、et al.編 (Academic Press、1985年)；

b) A Textbook of Drug Design and Development、Krosgaard-Larsen編およびH. Bundgaard、Chapter 5、「Design and Application of Prodrugs、」H. Bundgaard、pp. 113~191 (1991年)；および

c) H. Bundgaard、Advanced Drug Delivery Reviews、8、pp. 1~38 (1992年)を参照されたい。

【0105】

さらに、式Iの化合物の溶媒和物（例えば、水和物）もまた、本発明の範囲内であることを理解すべきである。溶媒和の方法は通常、当分野で知られている。

【0106】

「治療有効量」は、単独で、または組み合わせて投与された場合に、Bcl-1、Bcl-2、Bcl-X1などのBcl-2ファミリー抗アポトーシスファミリータンパク質を阻害するために、または本明細書に列挙されている障害を治療するために有効である本発明の化合物の量を包含することが意図されている。組合せに適用される場合、この用語は、組み合わせて、連続して、または同時に投与されたかにかかわらず、治療効果をもたらす活性成分の合計量を指す。

【0107】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」は、哺乳動物、とりわけヒトにおける疾患状態の治療に及び、(a) 疾患状態の阻害、即ち、進行の停止；および/または (b) 疾患状態の軽減、即ち、疾患状態の退行をもたらすことを包含する。

【0108】

本発明のさらなる特徴では、治療を必要とするヒトなどの温血動物において、抗増殖作用をもたらす方法を提供し、これは、本明細書で既に定義された通りの有効量の式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を前記動物に投与することを含む。

【0109】

既に本明細書で定義された抗増殖治療は、単独療法として適用され得るか、または本発

10

20

30

40

50

明の化合物に加えて、1種以上の他の物質および／または治療を伴い得る。そのような治療は、治療の個々の成分を同時に、連続的に、または別々に投与することにより達成し得る。本発明の化合物はまた、公知の抗癌剤および細胞傷害性薬物ならびに放射線を包含する治療と組み合わせても有用であり得る。固定用量として製剤化する場合には、そのような組合せ製品は、下記に記載されている用量範囲内の本発明の化合物および承認されている用量範囲内の他の医薬的に活性な薬剤を用いる。組合せ製剤が不適切な場合には、式Iの化合物を公知の抗癌剤または細胞傷害性薬物ならびに放射線を含む治療と一緒に、連続して使用することができる。

【0110】

「抗癌」剤という用語には、癌を治療するために有用である任意の公知の薬剤が含まれ、これには下記：17 α -エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゾラデックス；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；抗VEGF抗体（Avastin（登録商標））および小分子（例えばZD6474およびSU6668）などのVEGF阻害剤；パタラニブ、BAY-43-9006、SU11248、CP-547632およびCEP-7055；HER₁およびHER₂阻害剤（抗HER₂抗体（ハーセプチン）を含む）；ゲフィチニブ、エルロチニブ、ABX-EGF、EMD72000、11F8およびセツキシマブを包含するEGFR阻害剤；SB-715992、SB-743921およびMKI-833などのEG5阻害剤；カネルチニブ、EKB-569、CI-1033、AEE-788、XL-647、mAb2C4およびGW-572016などのpanHer阻害剤；Src阻害剤、例えば、ダサチニブ；Gleevec（登録商標）；Casodex（登録商標）（ビカルタミド、AstraZeneca）、タモキシフェン；MEK-1キナーゼ阻害剤、MAPKキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤；イマチニブなどのPDGF阻害剤；充実性腫瘍への血流を遮断することによって、癌細胞から栄養を剥奪して癌細胞を休止状態にする抗血管新生剤および抗血管剤；アンドロゲン依存性の癌を非増殖性にする去勢薬（castration）；非受容体型および受容体型チロシンキナーゼの阻害剤；インテグリンシグナル伝達阻害剤；ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンフルニン、パクリタキセル、ドセタキセル、7-O-メチルチオメチルパクリタキセル、4-デスアセチル-4-メチルカーボネートパクリタキセル、3'-tert-ブチル-3'-N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-デアセチル-3'-デフェニル-3'-N-デベンゾイル-4-O-メトキシカルボニル-パクリタキセル、C-4メチルカーボネートパクリタキセル、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、デスオキシエポチロンA、デスオキシエポチロンB、[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7-11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エチニル]-4-アザ-17オキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5, 9-ジオン（イクサベピロン）、[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-3-[2-[2-(アミノメチル)-4-チアゾリル]-1-メチルエチニル]-7, 11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-4-17-ジオキサビシクロ[14.1.0]-ヘプタデカン-5, 9-ジオンおよびこれらの誘導体などの微小管活性化剤；CDK阻害剤、抗増殖性の細胞周期阻害剤、エピボドフィロトキシシン（epidophyllotoxin）、エトポシド、VM-26；抗悪性腫瘍性酵素、例えば、トポイソメラーゼI阻害剤、カンプトテシン、トポテカン、SN-38；プロカルバジン；ミトキサントロン；シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンなどの白金配位錯体；生物学的応答調節剤；増殖阻害剤；抗ホルモン治療薬；ロイコボリン；テガフル；プリンアンタゴニスト（例えば、6-チオグアニンおよび6-メルカプトプリン）

10

20

30

40

50

などの代謝拮抗剤；グルタミンアンタゴニスト、例えば、DON (AT-125；d-オキソノルロイシン)；リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；mTOR阻害剤；ならびに造血成長因子が包含される。

【0111】

さらなる細胞傷害性薬物には、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、シタラビン、イダトレキサート (idatrexate)、トリメトレキサート (trimetrexate)、ダカルバジン、L-アスパラギナーゼ、ビカルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロンおよびインターロイキンが包含される。

【0112】

腫瘍内科学の分野においては、各癌患者を治すために様々な治療形態の組合せを使用することが、通常の治療である。腫瘍内科学において、上記本明細書で定義された抗増殖性治療に加えて、そのような治療の他の成分（複数可）は、外科手術、放射線療法または化学療法であり得る。そのような化学療法は、下記の治療薬の3つの主要なカテゴリーに及ぶ：

(i) 上記で定義されたものとは異なる機構によって作動する血管新生阻害剤（例えば、リノミド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能阻害剤、アンジオスタチン、ラゾキサン）；

(ii) 抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、ヨードキシフェン (iodoxifene)）、プロゲステロゲン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール、エキセメスタン）、抗ホルモン剤、抗プロゲステロゲン剤、抗アンドロゲン物質（例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、酢酸シプロテロン）、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド）、テストステロン5 α -ジヒドロレダクターゼの阻害剤（例えば、フィナステリド）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、抗浸潤剤（例えば、マリマスタットおよびウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能阻害剤などのメタロプロテアーゼ阻害剤）および成長因子機能の阻害剤、（そのような成長因子には、例えばEGF、FGF、血小板由来成長因子および肝細胞増殖因子が包含され、そのような阻害剤には、成長因子抗体、成長因子受容体抗体（例えばAvastin（登録商標）（ベバシズマブ）およびErbitux（登録商標）（セツキシマブ））が包含される）；チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン／スレオニンキナーゼ阻害剤が包含される）などの細胞分裂阻害剤；ならびに

(iii) 代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサートなどの抗葉酸剤、5-フルオロウラシルなどのフルオロピリミジン、プリンおよびアデノシン類似体、シトシンアラビノシド）；挿入抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシンおよびイダルビシンなどのアントラサイクリン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン）；白金誘導体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテパ）；抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビンレルビン、ビンブラスチンおよびビンフルニンなどのピンカアルカロイド）およびタキソイド（例えば、Taxol（登録商標）（パクリタキセル）、Taxotere（登録商標）（ドセタキセル））ならびに最新の微小管剤（例えば、エポチロン類似体（イクサベピロン）、ディスコデルモリド類似体およびエリュテロビン類似体）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシドなどのエポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン）；細胞周期阻害剤（例えば、フラボピリドル (flavopyridols)）；生物学的応答調節剤およびVelcade（登録商標）（ボルテゾミブ）などのプロテアソーム阻害剤といった、腫瘍内科学で使用される抗増殖剤／抗悪性腫瘍剤およびこれらの組合せ。

【0113】

上述の通り、本発明の式Iの化合物は、それらの抗増殖効果について関心が持たれる。このような本発明の化合物は、癌、乾癬および関節リウマチを包含する広範囲の疾患状態

10

20

30

40

50

において有用であることが予期される。

【0114】

したがって、本発明は、これらに限られないが、下記を包含する様々な癌を治療する方法を提供する：

膀胱（急速および転移膀胱癌を包含）、乳房、結腸（結腸直腸癌を包含）、腎臓、肝臓、肺（小細胞および非小細胞肺癌ならびに肺腺癌を包含）、卵巣、前立腺、精巣、泌尿生殖器、リンパ系、直腸、喉頭、膵臓（膵外分泌癌を包含）、食道、胃、胆嚢、子宮頸、甲状腺および皮膚（扁平上皮癌を包含）の癌を包含する癌；

白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫、組織球性リンパ腫およびBurkettリンパ腫を包含するリンパ系の造血器腫瘍；

急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病および前骨髄球性白血病を包含する骨髄系の造血器腫瘍；

星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫および神経鞘腫を包含する中枢および末梢神経系の腫瘍；

線維肉腫、横紋筋肉腫および骨肉腫を包含する間葉由来の腫瘍；ならびに

黒色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫(keratoactanthoma)、精上皮腫、甲状腺濾胞癌および奇形腫を包含する他の腫瘍。

【0115】

本発明は、様々な非癌性増殖性疾患を治療する方法を提供する。本発明は、GIST、乳癌、膵臓癌、結腸癌、NSCLC、CMLおよびALL、肉腫および様々な小児癌を治療するのに有用である。

【0116】

本発明は、様々な増殖性疾患を治療する方法を提供し、これは、中皮腫、膀胱癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部の癌、皮膚もしくは眼内黒色腫、卵巣癌、乳癌、子宮癌、ファロピウス管の癌、子宮内膜の癌、子宮頸部の癌、膣の癌、外陰部の癌、骨癌、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、胃腸（胃、結腸直腸および十二指腸）、慢性リンパ性白血病、食道癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟部組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、精巣癌、肝細胞癌（肝臓および胆管）、原発性もしくは続発性中枢神経系腫瘍、原発性もしくは続発性脳腫瘍、ホジキン病、慢性もしくは急性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性リンパ腫、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、T細胞もしくはB細胞由来のリンパ系悪性疾患、黒色腫、多発性骨髄腫、口腔癌、小細胞肺癌、腎臓および尿管の癌、腎細胞癌、腎盂の癌、中枢神経系の新生物、原発性中枢神経系リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、副腎皮質癌、胆嚢癌、脾臓の癌、胆管癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、またはこれらの組合せを治療する方法を包含する。

【0117】

活性成分を含有する本発明の医薬組成物は、経口使用に適した形態で、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性の散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセルまたはシロップ剤もしくはエリキシル剤としてであってよい。経口使用が意図されている組成物は、医薬組成物の製造のために当分野で公知の任意の方法によって製造することができ、そのような組成物は、医薬的に優れていて口当たりのよい製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される1種または複数の薬剤を含有し得る。錠剤は、活性成分を、錠剤を製造するために適した無毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合して含有する。これらの賦形剤は例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性な希釈剤；造粒剤および崩壊剤、例えば、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム(sodium croscarmellose)、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンもしくはアラビアゴム、および潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクであっ

てよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよいが、または、薬物の不快な味をマスキングするか、もしくは胃腸管での崩壊および吸収を遅延させて、長期間にわたる持続作用をもたらすために、公知の技術によりコーティングされていてよい。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性味マスキング物質またはエチルセルロース、酢酸酪酸セルロース (cellulose acetate butyrate) などの時間遅延物質を使用することができる。

【0118】

経口用の製剤はまた、活性成分が不活性で固体の希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセルとして、または活性成分がポリエチレングリコールもしくは油媒体、例えば、ラッカセイ油、流動パラフィンまたはオリーブ油などの水溶性担体と混合されている軟ゼラチンカプセルとして提供することができる。

10

【0119】

水性懸濁剤は、活性物質を、水性懸濁剤を製造するために適した賦形剤と混合して含有する。このような賦形剤は、懸濁化剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントゴムおよびアラビアゴムであり；分散剤または湿潤剤は、天然に生じるリン脂質、例えば、レシチンまたは酸化アルキレンと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）か、酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）か、酸化エチレンと部分エステル（脂肪酸およびヘキシトールに由来）との縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）か、または酸化エチレンと部分エステル（脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来）との縮合生成物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート）であってよい。水性懸濁剤はまた、1種または複数の防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル、1種または複数の着色剤、1種または複数の香味剤、およびスクロース、サッカリンもしくはアスパルテームなどの1種または複数の甘味剤を含有してもよい。

20

【0120】

活性成分を植物油（例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油）、または流動パラフィンなどの鉱油に懸濁させることにより、油性懸濁剤を製剤化することができる。油性懸濁剤は、増粘剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含有し得る。甘味剤（例えば上記のもの）および香味剤を加えて、風味のよい (palatable) 経口製剤を提供することができる。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはアルファートコフェロールなどの抗酸化剤を加えることにより、保存することができる。

30

【0121】

水を加えることによる水性懸濁剤の製造に適した分散性散剤および顆粒剤を、分散剤もしくは湿潤剤、懸濁化剤、および1種または複数の保存剤と混合することによって活性成分が得られる。適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁化剤の例は、既に上述されたものである。さらなる賦形剤、例えば、甘味剤、香味剤および着色剤もまた、存在してよい。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を加えることにより、保存することができる。

40

【0122】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態であってもよい。油性相は、植物油、例えばオリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱油、例えば流動パラフィン、あるいはこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は、天然に生じるリン脂質（例えば大豆レシチン）、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来するエステルもしくは部分エステル（例えばモノオレイン酸ソルビタン）、ならびに前記部分エステルと酸化エチレンとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）であってよい。乳剤はまた、甘味剤、香味剤、防腐剤および抗酸化剤を含有し得る。

50

【0123】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースを用いて製剤化することができる。このような製剤はまた、粘滑剤、防腐剤、香味剤、着色剤、および抗酸化剤を含有し得る。

【0124】

医薬組成物は、無菌の注射可能な水溶液の形態であってよい。使用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー液および等張性塩化ナトリウム溶液である。

【0125】

無菌の注射可能な製剤はまた、無菌の注射可能な水中油型マイクロエマルジョンであってもよく、ここで、活性成分は、油性相に溶けている。例えば、活性成分を初めに、大豆油およびレシチンの混合物に溶かすことができる。次いで、この油剤を水およびグリセロール混合物に入れ、処理して、マイクロエマルジョンを得る。

10

【0126】

注射可能な溶液またはマイクロエマルジョンを、局所ボーラス注入により患者の血流中に投与することができる。別法では、本化合物の血中濃度を一定に維持するような方法で、液剤またはマイクロエマルジョンを投与することが有利であり得る。そのような一定の濃度を維持するために、連続的な静脈内デリバリーデバイスを利用することができる。そのようなデバイスの例は、D e l t e c C A D D - P L U S (商標) M o d e l 5 4 0 0 静脈内ポンプである。

【0127】

20

医薬組成物は、筋肉内および皮下投与のために、無菌の注射可能な水性または油性の懸濁剤の形態であってよい。この懸濁剤は、上述した適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁化剤を用いた公知の技術に従って製剤化することができる。無菌の注射可能な製剤はまた、無毒で非経口的に許容される希釈剤もしくは溶剤中の無菌の注射可能な液剤または懸濁剤、例えば、1, 3-ブタンジオール中の液剤としてであってよい。加えて、無菌の不揮発性油が、溶剤または懸濁媒体として従来使用されている。このために、合成モノまたはジグリセリドを包含する任意の無刺激性不揮発性油を使用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用製剤を製造する際に使用されている。

【0128】

式 I の化合物はまた、薬物を直腸投与するための坐剤の形態で投与することができる。これらの組成物は、薬物を適切な非刺激性賦形剤（通常の温度では固体であるが、直腸温度では液体であるので、直腸で溶けて薬物を放出する）と混合することによって、製造することができる。このような物質には、カカオバター、グリセリンゼラチン、硬化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが包含される。

30

【0129】

局所使用のためには、式 I の化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、液剤または懸濁剤などを使用する（本出願では、局所適用には、口内洗剤および含嗽剤が包含されるであろう）。

【0130】

40

本発明の化合物は、適切な鼻腔内ビヒクルおよびデリバリーデバイスを局所使用することを介して、または通常の当業者によく知られている経皮皮膚パッチの形態のものを使用する経皮経路を介して、鼻腔内形態で投与することができる。経皮デリバリー系の形態で投与するため、勿論、用量投与は投与計画を通して、断続的であるよりも連続的である。本発明の化合物はまた、カカオバター、グリセリンゼラチン、硬化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルなどの基剤を使用する坐剤としてデリバリーすることもできる。

【0131】

本発明の化合物をヒト対象に投与する場合、1日用量は通常、処方する医師により決定され、その際、その用量は一般に、個々の患者の年齢、体重、性別および反応、さらに、

50

患者の症状の重症度に応じて変動する。

【0132】

固定用量として製剤化する場合、そのような併用製品は、上記の用量範囲内の本発明の化合物および承認されている用量範囲内の他の医薬的に活性な薬剤または治療を用いる。組合せ製剤が不適切な場合には、式 I の化合物を公知の抗癌剤および細胞傷害性薬物と連続して投与してもよい。本発明は、投与の順序に関して制限されず；式 I の化合物を、公知の抗癌剤または細胞傷害性薬物を投与する前または後のいずれに投与してもよい。

【0133】

化合物は、約 0.05 から 200 mg/kg/日の用量範囲で、好ましくは 100 mg/kg/日未満で、単回投与または 2 回から 4 回に分けられた用量で投与することができる。

10

【0134】

生物学的アッセイ

有用性

一般に、本発明の化合物は、下記のアッセイ：BclB、Bcl2、Mcl1、BclX のうちの少なくとも 1 つを阻害する。

【0135】

化合物を、インビトロでの結合相互作用を中断するその能力に関して、蛍光偏光アッセイ (FPA) において、BIM [(FAM) - AhX - DNRPEIWI AQELRRI GDEFNAYYAR - NH₂ (SEQ ID NO: 1) (GenBank Accession No. 043521)] または BAK [Ac - GQVGRQLAII GE - LYS (FAM) - INR - NH₂ (SEQ ID NO: 2) (GenBank Accession No. Q16611)] アミノ酸配列および 4 種の細菌組換えタンパク質 [Bcl - b (GenBank Accession No. Q9HD36)、Bcl - 2 (GenBank Accession No. P10415)、Bcl - X1 (GenBank Accession No. Q07817)、Mcl - 1 (GenBank Accession No. Q07820)] に由来し、C 末端膜貫通ドメインを伴わない合成蛍光色素標識 Bcl 相同 3 (BH3) ペプチドを使用してプロファイリングした。タンパク質を、細菌溶解産物から、そのグルタチオン S - 転移酵素 (GST) - タグ (Bcl - b、Bcl - 2、Mcl - 1) または His6 - タグ (Bcl - X1) および次の一工程アフィニティークロマトグラフィー手順を使用して精製した。ペプチド結合タンパク質での解離定数 (K_d) を、FPA での蛍光偏光により、BIM BH3 ペプチド結合 Bcl - b、Mcl - 1 もしくは Bcl - 2 タンパク質または BAK BH3 ペプチド結合 Bcl - X1 タンパク質を測定して決定した。S 字状用量 - 応答非線形回帰モデルを使用して、実験データをフィットさせることにより、K_d 値を生じさせた。

20

30

【0136】

化合物阻害濃度値、IC₅₀ (蛍光偏光の 50% 低減) を、蛍光色素標識 BH3 ペプチドおよび組換え Bcl タンパク質を蛍光偏光アッセイ (FPA) で使用して決定した。DMSO 中で希釈された化合物 (0.5 μl) を、384 ウェルプレートの個々のウェルに移した (二重に)。蛍光色素標識されたペプチドを加え、続いて、組換えタンパク質を加えた。各結合 FPA 反応 (50 μl) は、アッセイ緩衝液 [20 mM のリン酸ナトリウム、pH 7.4、1 mM の EDTA、50 mM の NaCl、0.05% の Pluronic F68] 中に懸濁された BIM BH3 ペプチド (5 nM) または BAK BH3 ペプチド (1.5 nM) および Bcl - b (40 nM)、Mcl - 1 (28 nM)、Bcl - 2 (11 nM) または Bcl - X1 (5 nM) タンパク質を含有した。反応混合物を周囲温度で 60 分間インキュベーションし、その後、励起 (励起波長 = 485 nm) 後の 530 nm の発光波長を検出するようにプログラムされた Analyst (LJL、Molecular Devices、Sunnyvale、CA) を使用して、偏光 (mP) を測定した。

40

【0137】

50

FPA実験データおよび数式、 $K_i = [I]_{50} / ([L]_{50} / K_d + [P]_0 / K_d + 1)$ （式中、 $[I]_{50}$ は50%阻害での遊離阻害剤濃度を示し、 $[L]_{50}$ は50%阻害での遊離標識リガンド濃度であり、 $[P]_0$ は0%阻害での遊離タンパク質濃度であり、 K_d は、タンパク質－リガンド複合体の解離定数である）を使用して、競合化合物阻害定数（ K_i ）を算出した。

【0138】

実施例1から275は、上記のBclb/Bimアッセイで測定して $\leq 10 \mu M$ の K_i を有する。

【0139】

下記の化合物は、上記のアッセイで測定すると、表1に記載の K_i を有することが見い 10
出された。

【表 1】

実施例番号	Belb/Bim K_i (μ M)	Mcl-1/Bim K_i (μ M)	Bcl2/Bim K_i (μ M)
2	0.05	0.02	0.02
4	0.28	0.06	0.06
8	0.10	0.04	0.01
13	0.09	0.03	0.02
15	0.08	0.01	0.01
39	0.289	0.207	0.153
49	0.138	0.204	0.347
56	0.103	0.187	0.148
61	0.133	1.023	0.500
64	0.074	0.169	0.096
71	0.247	0.970	0.469
72	0.182	1.151	0.349
73	0.144	0.384	0.319
77	0.077	0.194	0.133
91	0.033	0.052	0.042
92	0.012	0.060	0.046
94	0.04	0.06	0.06
95	0.06	0.07	0.12
96	0.06	0.01	0.11
97	0.07	0.10	0.11
98	0.16	0.28	0.23
106	0.04	0.04	0.04
107	0.21	0.52	0.48
130	0.44	2.06	0.84
135	0.28	0.49	0.61
137	0.22	0.48	0.25
138	0.45	1.76	0.82
140	0.50	1.73	0.66
143	0.17	0.45	0.37
147	0.45	1.73	0.96
150	0.20	0.46	0.44
175	0.06	0.03	0.04
176	0.18	0.48	0.44
190	0.15	0.55	0.18
191	0.18	0.53	0.11
211	0.16	0.53	0.48
213	0.47	2.70	1.22
214	0.61	1.64	1.80
219	0.12	0.04	0.17
222	0.03	0.03	0.17
226	0.50	2.28	3.73
232	0.09	0.05	0.09
235	0.06	0.04	0.08
240	0.11	0.47	0.12
256	0.14	2.12	0.13
266	0.30	1.68	0.72
274	0.45	1.57	0.52

【0140】

合成

一般に、式 (I) の化合物は、スキーム I および当業者の一般的な知識に従って製造することができる。したがって、本発明の化合物は、下記のスキームに例示されている方法により得ることができる。

10

20

30

40

50

6 および 8 などの、3-メチルアミノ基に置換基を有するビス-スルホンアミドもしくはスルホンアミド-カルボキサミド類似体を、スキーム 1 に示されている通りに製造した。

tert-ブチル3-(アミノメチル)ベンジルカルバメート1を4-フルオロベンズアルデヒドまたはビフェニルベンズアルデヒドなどの様々なアルデヒドを用いて、水素化物還元剤の存在下で還元アルキル化すると、2などのN-アルキル置換tert-ブチル3-(アミノメチル)ベンジルカルバメートが得られる(スキーム1)。ジクロロヒドロキシフェニルスルホニルクロリド3などの様々な塩化スルホニルを使用して、アミンをスルホニル化すると、スルホンアミド4が得られる。t-Boc基を酸で脱保護し、続いて、3などの他の塩化スルホニルまたは様々なカルボン酸とカップリングさせると、それぞれ、ビス-スルホンアミド6およびスルホンアミド-カルボキサミド8が得られる。

【化 1 2】



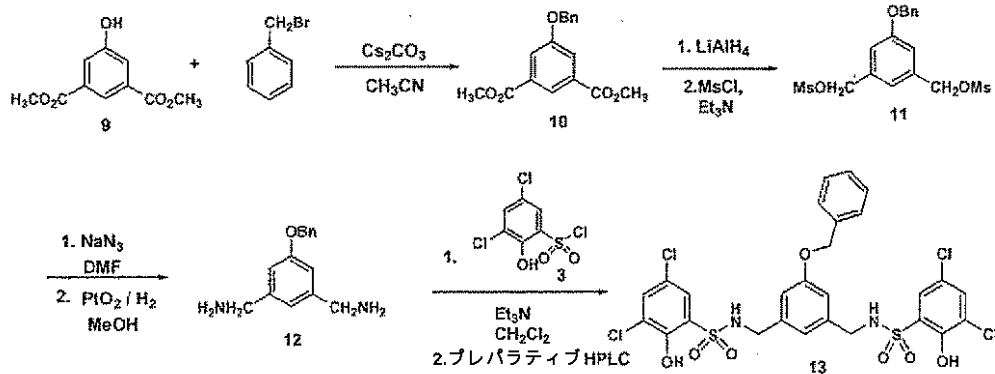
20

30

13などの中央のフェニル環上で5-アルコキシ置換基を有する類似体を、ジメチル5-ヒドロキシイソフタレート9から出発して製造した（スキーム2）。ジメチル5-ヒドロキシイソフタレートを臭化ベンジルなどの様々なアルキルハロゲン化物を用いて、適切な塩基の存在下でアルキル化すると、ジメチル5-（ベンジルオキシ）イソフタレート10が得られた。水素化アルミニウムリチウムを使用してこのエステルを還元し、続いて、メシル化すると、ビス-メシル化化合物11が得られた。ビス-メシル化化合物をアジ化ナトリウムと反応させ、続いて、生じたアジド基を還元すると、ジアミン12が得られた。アミン12をビススルホン化（Bis-sulfonation）すると、ビススルホンアミド13が得られた。

40

【化 1 3】



10

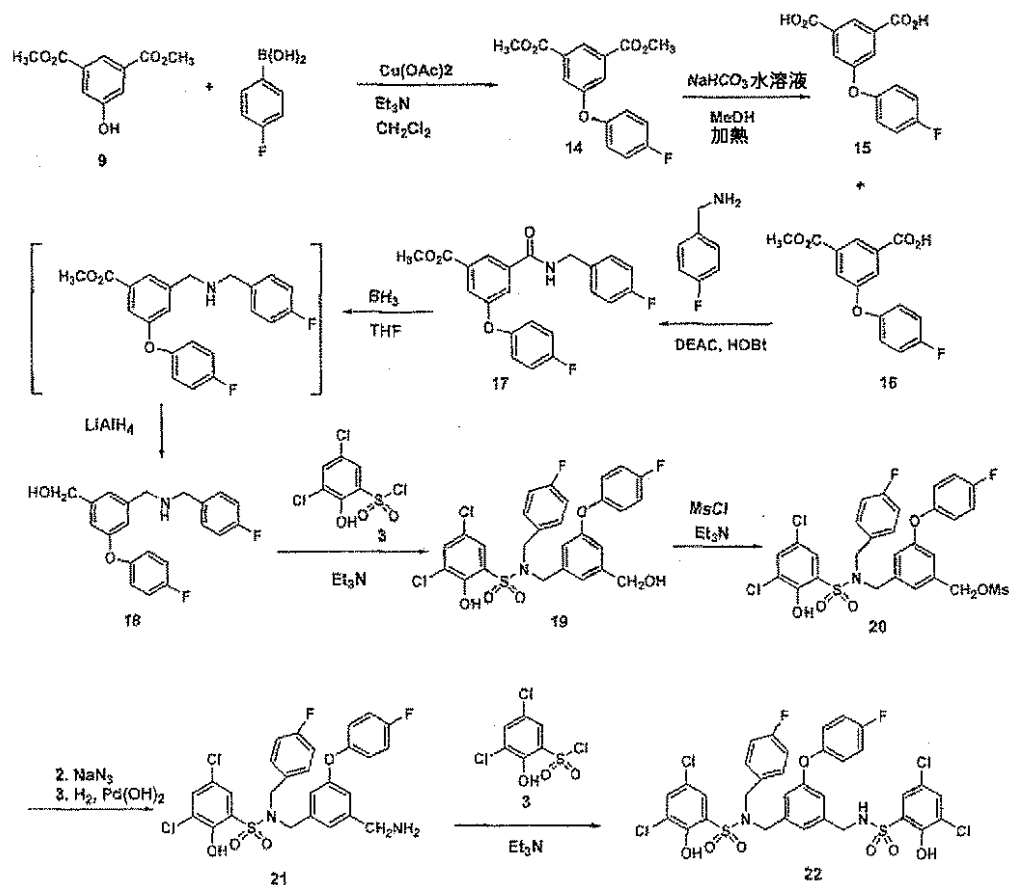
【0 1 4 4】

22などの3-フェノキシ置換基を有する類似体を、ジメチル5-ヒドロキシイソフタレートから出発して製造した(スキーム3)。ジメチル5-ヒドロキシイソフタレート9を様々なフェニルボロン酸と、Cu(I)および空気の存在下でカップリングさせると、様々な4-フェノキシイソフタレート14が生じた。炭酸水素ナトリウム水溶液を使用して、ジエステル14を加水分解すると、二酸15およびハーフ酸エステル16の混合物が生じた。ハーフエステル酸16を、様々なアミンとカップリングさせると、アミド17が得られ、これを、ボランおよび水素化リチウムアルミニウムを使用して還元すると、アミノアルコール18が得られた。18中のアミンおよびヒドロキシル基を、2つの異なる塩化スルホニル3および塩化メタンスルホニルでスルホニル化すると、スルホンアミドメシル化合物20が生じ、これを続いて、アジ化ナトリウムと反応させ、アジド基を還元すると、スルホンアミドアミン21が生じた。生じたアミンを塩化スルホニル3とカップリングさせると、ビススルホンアミド22が得られた。

20

スキーム3

【化 1 4】



30

40

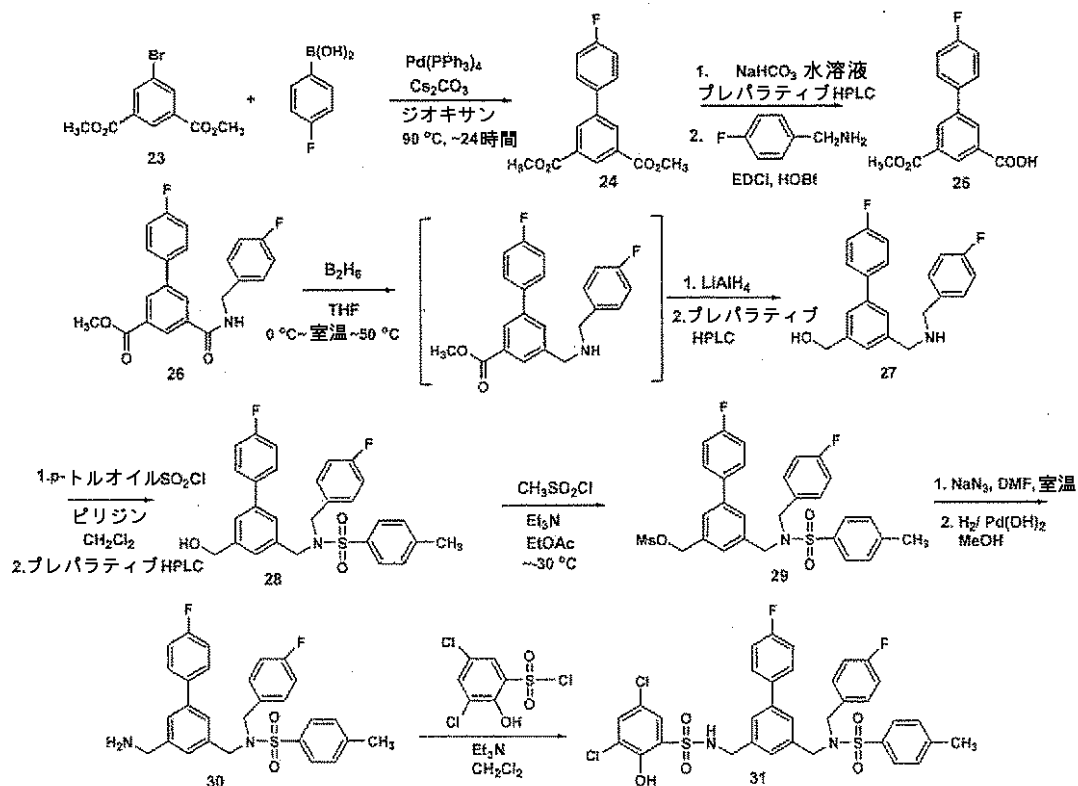
50

【0145】

ビフェニルビススルホンアミド類似体を、ジメチル 5-ブロモイソフタレートと 4-フルオロフェニルボロン酸とのスズキカップリング反応を介して製造されたジメチル 4'-フルオロビフェニル-3,5-ジカルボキシレート 23 から出発して製造した（スキーム 4）。スキーム 3 に記載された手順と同様の手順に従って、3,5-ジクロロ-N-（（4'-フルオロ-5-（（N-（4-フルオロベンジル）-4-メチルフェニル）スルホンアミド）メチル）ビフェニル-3-イル）メチル）-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド 31 などのビフェニルビススルホンアミドを得た。

スキーム 4

【化15】



【0146】

35 および 36 などの中央のフェニル環でハロゲン置換されている類似体を、5-クロロイソフタル酸 32 から出発して、スキーム 3 および 4 に記載の手順と同様の手順に従って製造した（スキーム 5）。

【0147】

フェニルスルファモイル化合物 43 を、アミン 38 および 3-シアノーベンゼンスルホンクロリド 39 から製造した（スキーム 6）。38 と 39 とを Et₃N の存在下でカップリングさせると、スルホンアミド 40 が得られ、これを、ボランを使用して 41 に還元した。上記と同様の手順に従うと、フェニルスルファモイル化合物 43 が得られた。

スキーム 5

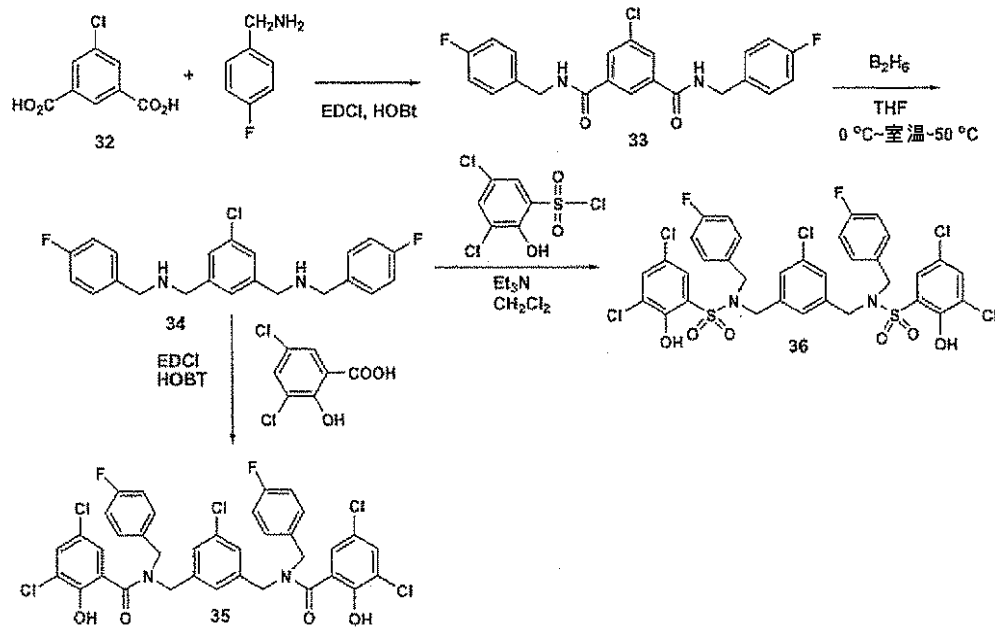
10

20

30

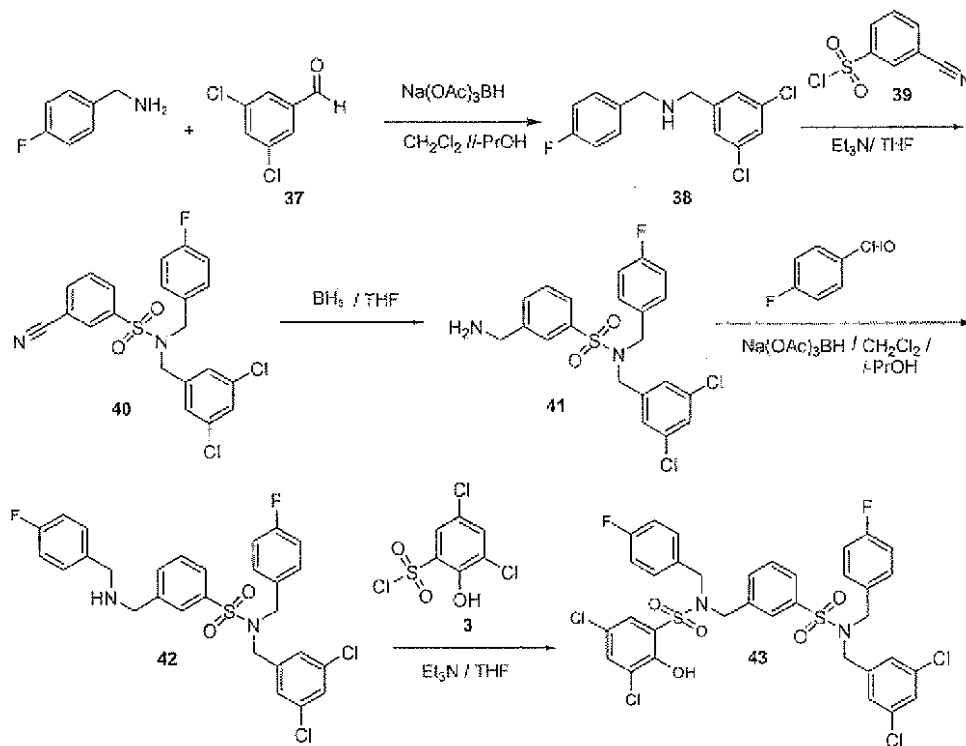
40

【化 1 6】



スキーム 6

【化 1 7】

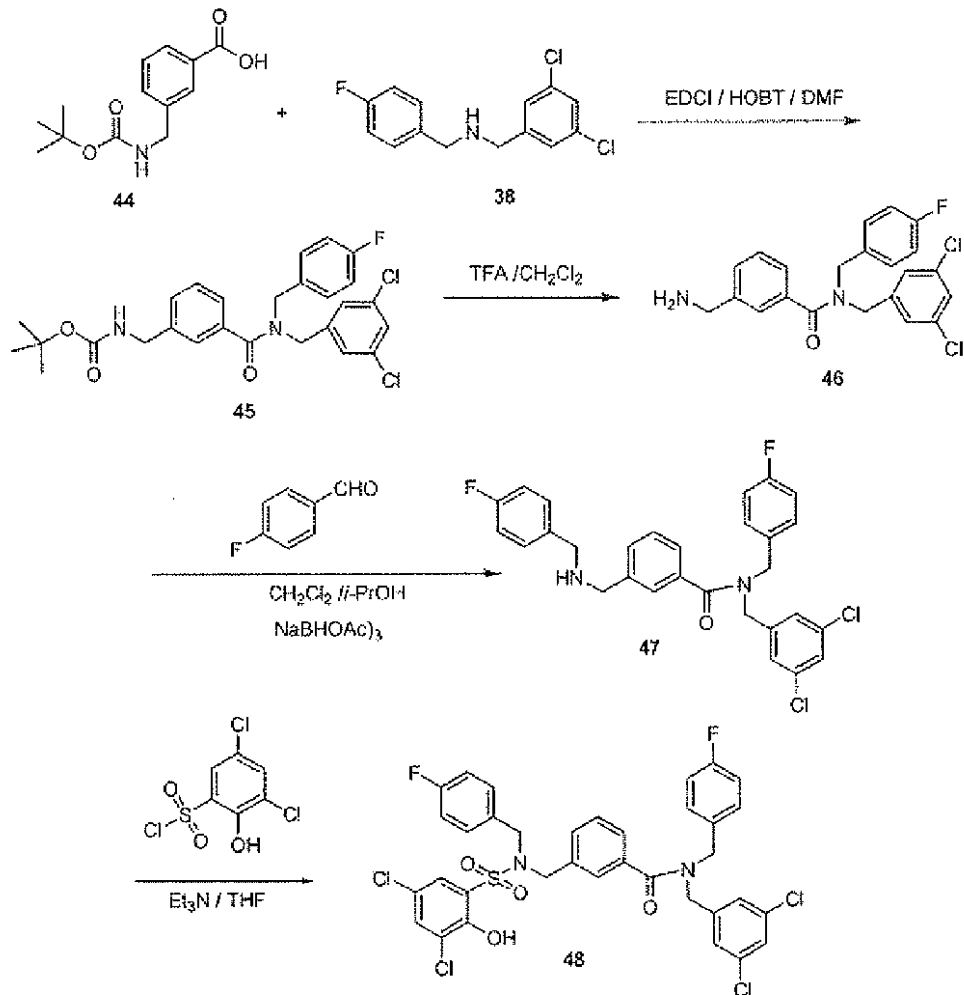


【0148】

ベンズアミド化合物 48 を、上記で示された手順と同様の手順に従って、安息香酸誘導体 44 の出発物質を使用して製造した (スキーム 7)。

スキーム 7

【化 1 8】



10

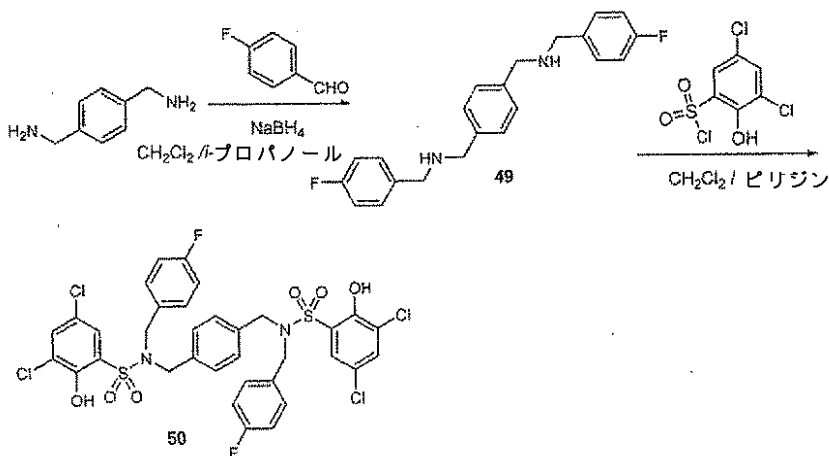
20

【0149】

ビススルホンアミド 50 および 54 を、同様の手順に従い、出発物質 1, 4-フェニレンジメタンアミンおよび tert-ブチル 4-(アミノメチル)ベンジルカルバメートをそれぞれ使用することにより製造した(スキーム 8 および 9)。

スキーム 8

【化 1 9】

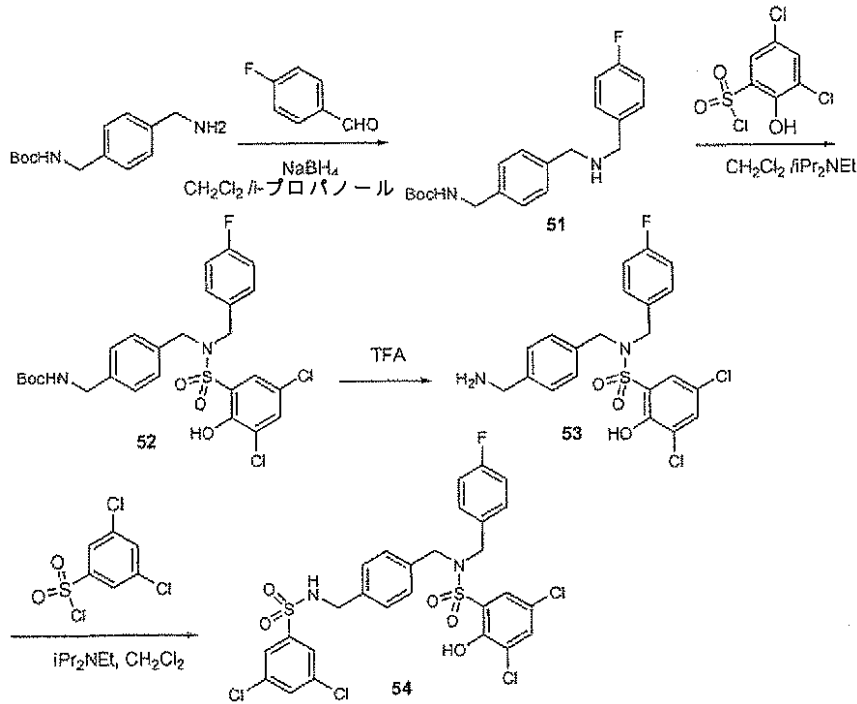


30

40

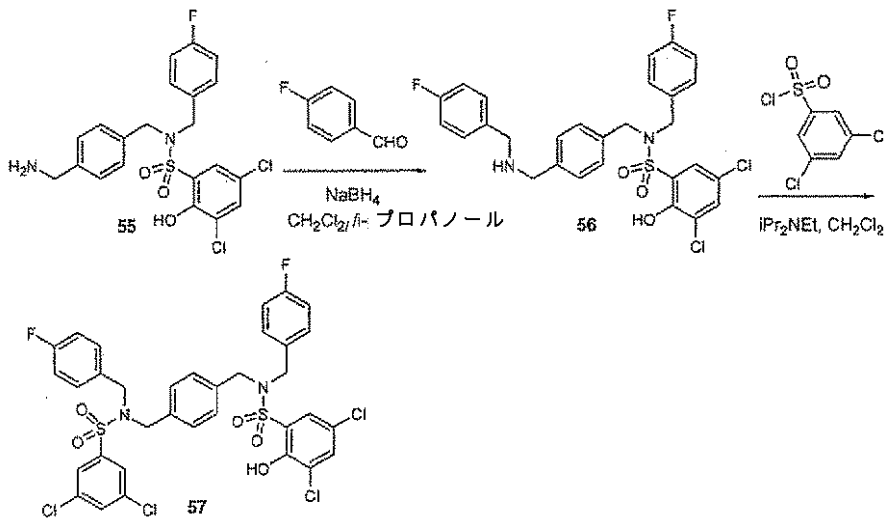
スキーム 9

【化 20】



スキーム 10

【化 21】



【0150】

アミド類似体 63 を、スキーム 11 に概説された合成経路を使用して製造した。アルデヒド 59 を用いたアミン 58 の還元アルキル化を、トリエチルアミンおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムの存在下で行うと、第 2 級アミン 60 が得られた。化合物 60 を塩化フェニルスルホン誘導体 3 でスルホン化すると、スルホンアミド 61 が得られた。61 のエステル部分を塩基性条件下で加水分解すると、酸 62 が得られ、これを経て、標準的な条件下 ($\text{HATU}=\text{O}-(7\text{-アザベンゾトリアゾール-1-イル})-\text{N}, \text{N}, \text{N}'-\text{テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート}$) において、ヒューニッヒ塩基の存在下で、様々なアミンにカップリングさせると、アミド類似体 63 が得られた。

スキーム 11

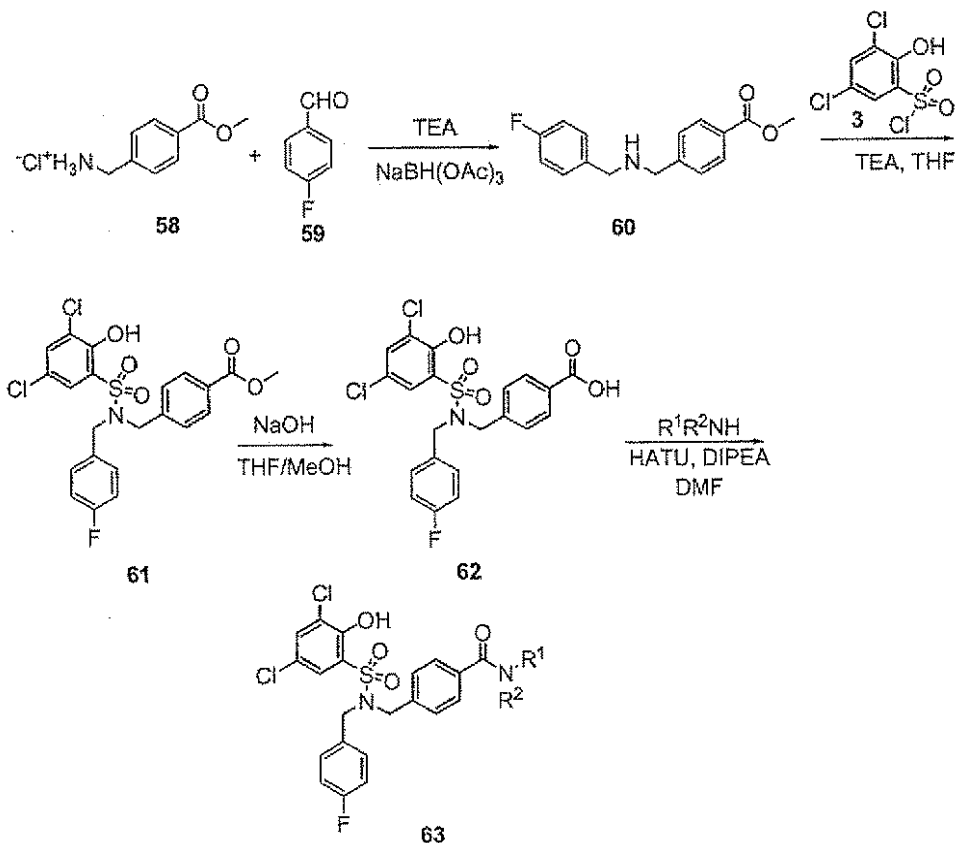
10

20

30

40

【化 2 2】



10

20

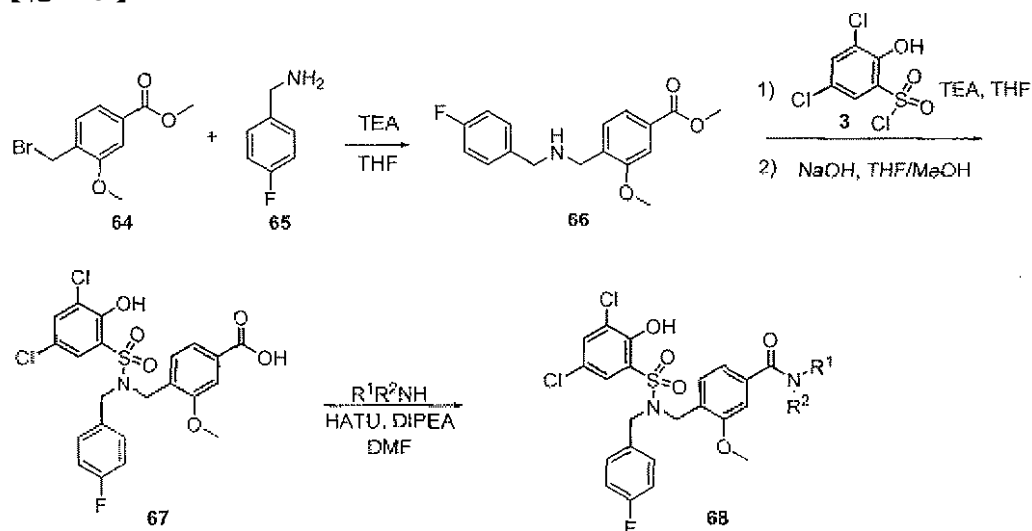
【0151】

同様に、ベンズアミドに置換基を有する類似体を、スキーム 12 に詳述されている化学を使用して得た。臭化ベンジル誘導体 64 を、4-フルオロフェニルメタンアミン (65) およびトリエチルアミンとカップリングさせて、第 2 級アミン 66 を得た。化合物 66 を塩化スルホニル誘導体 3 でスルホニル化させ、続いて、塩基により促進して加水分解すると、酸 67 が得られた。67 を様々なアミンとカップリングさせると、アミド類似体 68 が得られた。

30

スキーム 12

【化 2 3】



40

【0152】

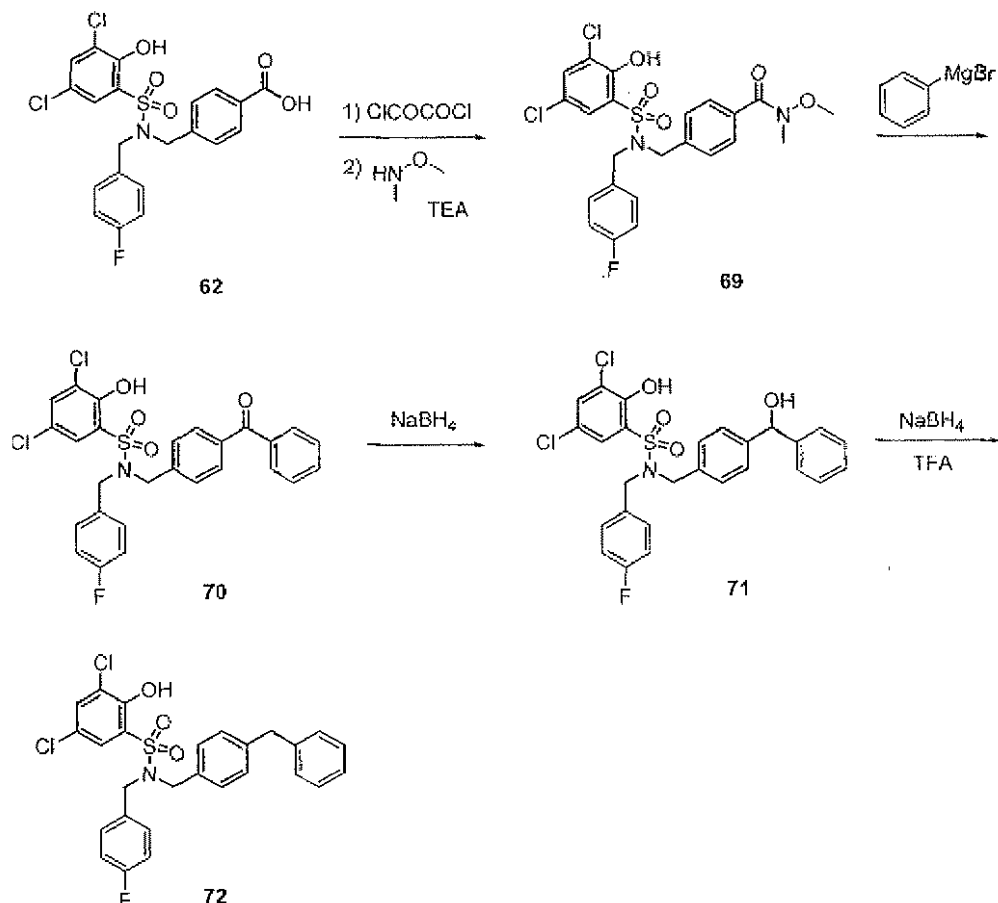
ベンゾフェノン誘導体 70 を、スキーム 13 に概説された化学を使用して製造した。対

50

応する酸中間体 62 の酸塩化物と N, O-ジメチルヒドロキシルアミンとのカップリングに由来するワインレブアミド 69 を、臭化フェニルマグネシウムで処理すると、70 が得られた。続いて、化合物 70 を水素化ホウ素ナトリウムで還元すると、アルコール 71 が得られ、これをさらに、トリフルオロ酢酸の存在下で還元すると、ジフェニルメタン誘導体 72 が得られた。

スキーム 13

【化 24】

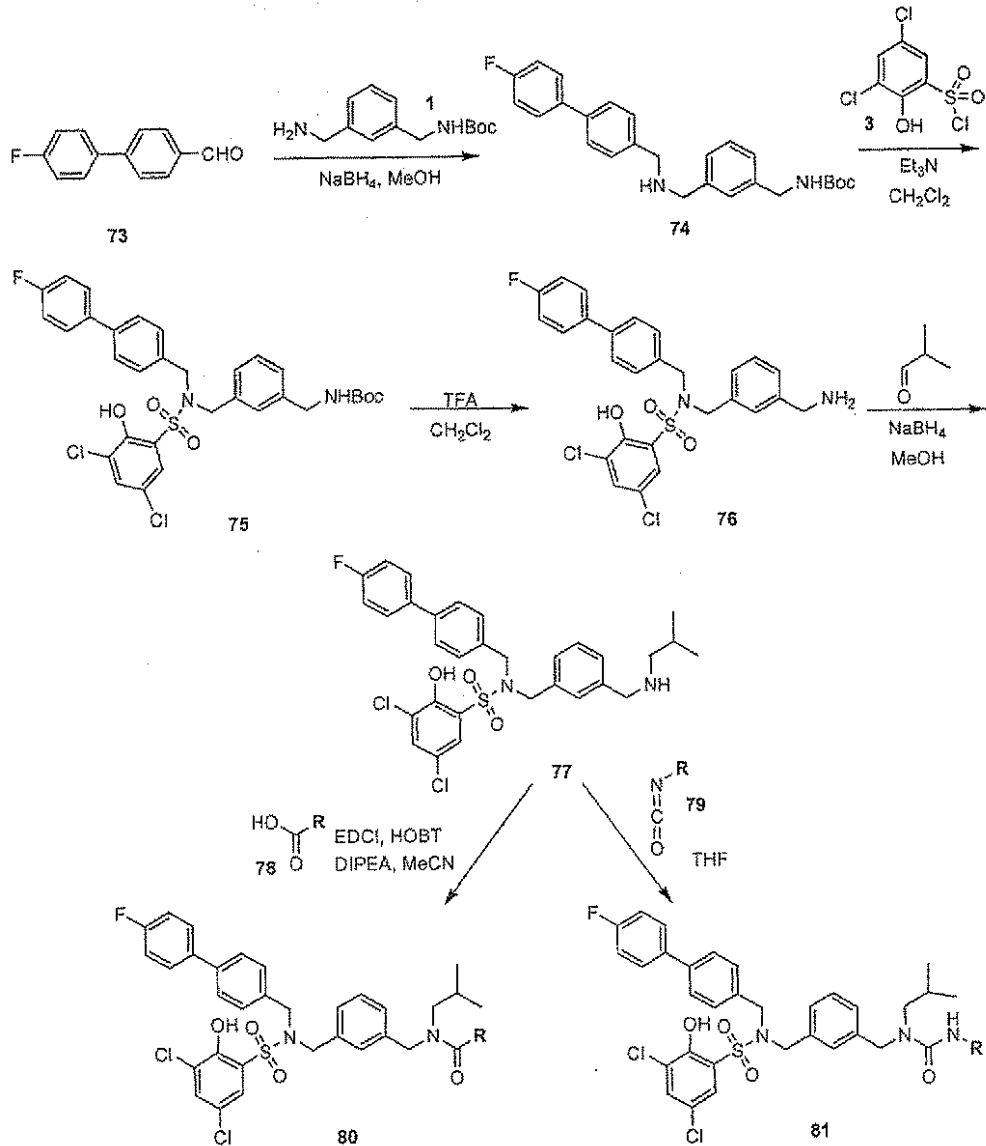


【0153】

アミドおよび尿素類似体 80 および 81 を、スキーム 14 に概説された合成経路を使用して製造した。4'-フルオロビフェニル-4-カルバルデヒド (73、Zhang, T. Y. and Allen, M. J. Tetrahedron Lett. 1999年、40、5813) をベンジルアミン中間体 1 で還元アミノ化すると、第2級アミン 74 が得られた。先に記載された条件を使用して、74 をスルホニル化すると、化合物 75 が得られた。酸性条件下で、75 の Boc 保護を除去すると、ベンジルアミン誘導体 76 が得られ、これを、イソブチルアルデヒドで穏やかに還元アルキル化させると、77 が得られた。アミン 77 を、カルボン酸 78 で、EDCI (N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロリド) および HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) の存在下で処理すると、対応するアミド 80 が得られた。別法では、化合物 77 をイソシアネート 79 とカップリングさせると、対応する尿素 81 が得られた。

スキーム 14

【化 2 5】

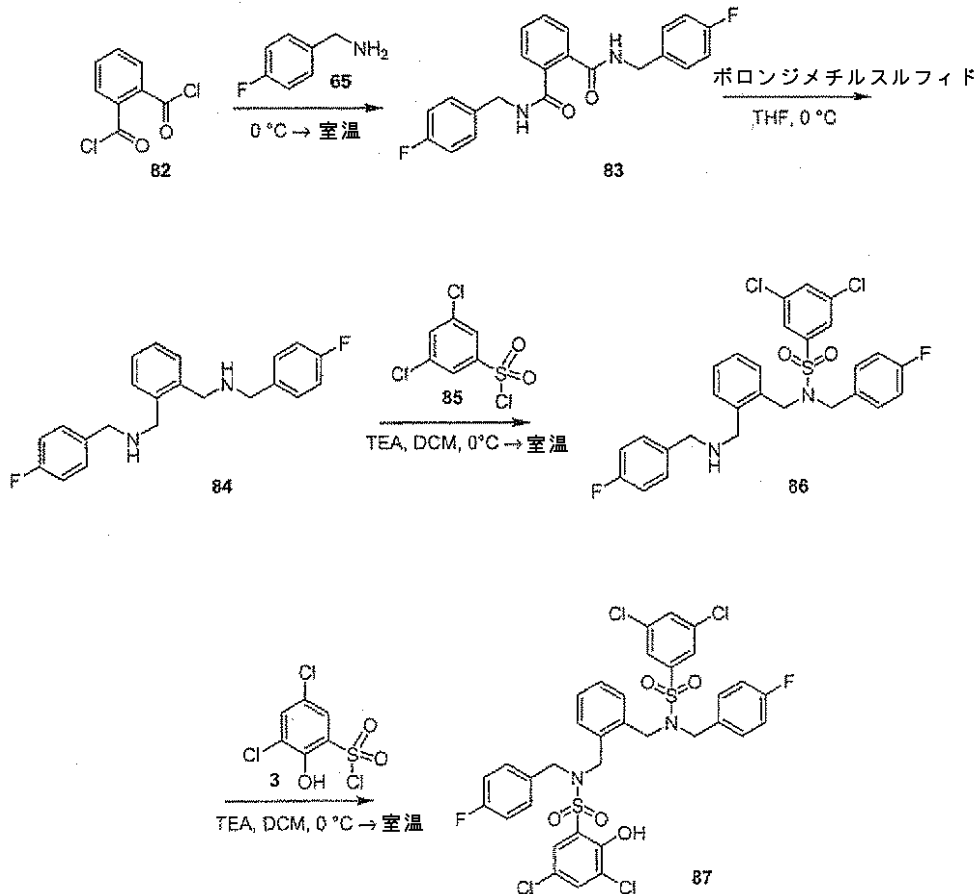


【0154】

ビススルホンアミド類似体 87 を、スキーム 15 に詳述されている化学を使用して製造した。二塩化フタロイル (82) を過剰量の 4-フルオロフェニルメタンアミン (65) で処理すると、ジアミド 83 が得られた。83 をボロンジメチルスルフィドで完全に還元すると、ジアミン 84 が得られた。化合物 84 を 3, 5-ジクロロベンゼン-1-スルホンクロリド (85) でスルホン化すると、86 が得られ、これを、化合物 3 でさらにスルホン化すると、87 が得られた。

スキーム 15

【化 2 6】



10

20

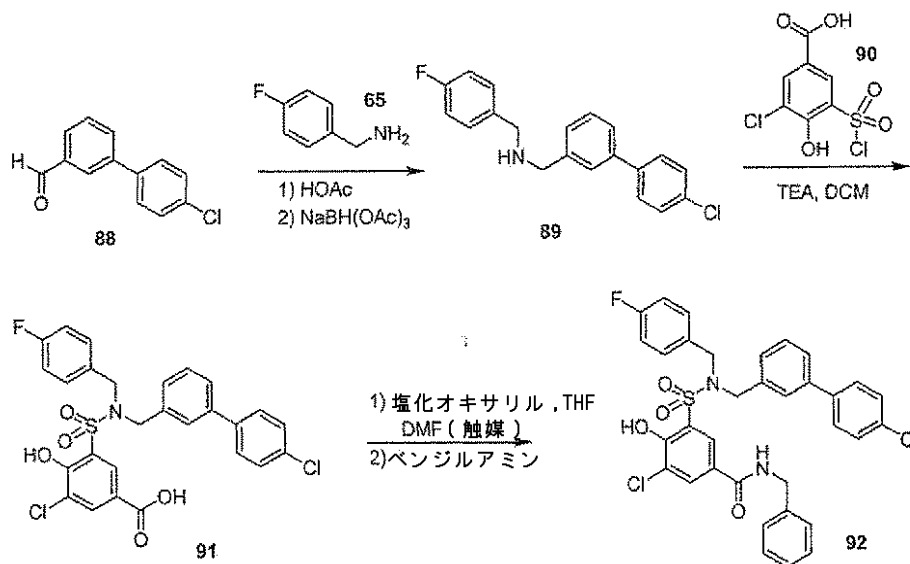
【0155】

クロロビフェニル誘導体 92 を、スキーム 16 に概説されている化学を使用して製造した。アルデヒド 88 を 4-フルオロフェニルメタンアミン (65) で還元アミノ化すると、第 2 級アミン 89 が得られた。中間体 89 を塩化スルホニル誘導体 90 およびトリエチルアミンでスルホニル化すると、安息香酸誘導体 91 が得られた。化合物 91 に由来する酸塩化物をベンジルアミンとカップリングさせると、アミド 92 が得られた。

30

スキーム 16

【化 2 7】



40

【0156】

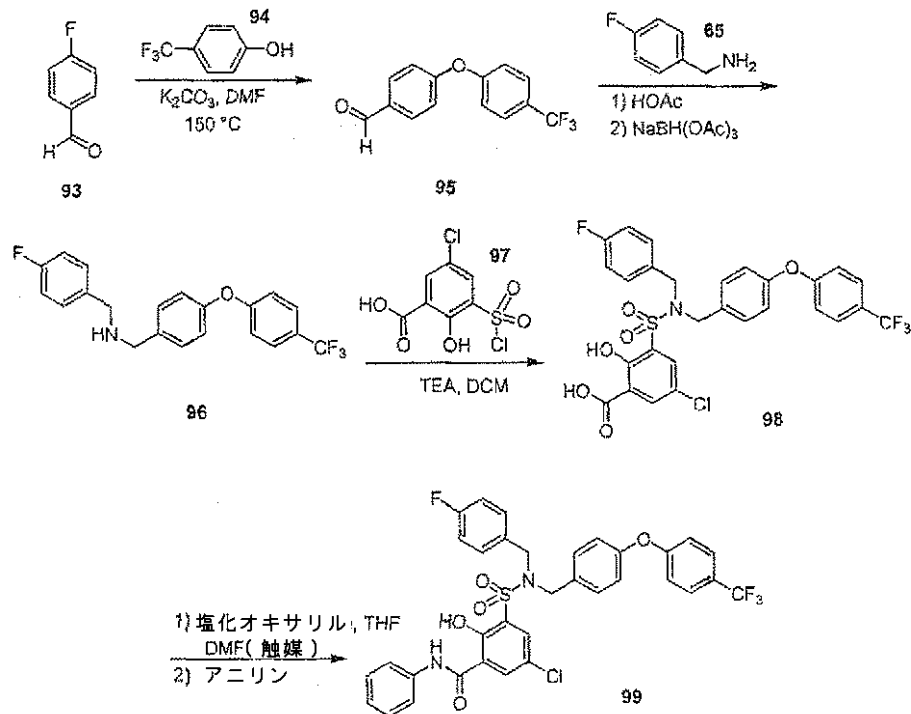
同様に、ピアリールエーテル類似体 99 をスキーム 17 に概説されている化学を使用し

50

て製造した。4-フルオロベンズアルデヒド (93) を4-(トリフルオロメチル)フェノール (94) で、炭酸カリウムおよびDMFの存在下、高温で処理すると、ビアリールエーテル95が得られた。ベンズアルデヒド中間体95を4-フルオロフェニルメタンアミン (65) で還元アミノ化すると、第2級アミン96が得られた。中間体96を塩化スルホニル誘導体97で、トリエチルアミンの存在下でスルホニル化すると、安息香酸誘導体98が得られた。98に由来する酸塩化物をアニリンとカップリングさせると、アミド99が得られた。

スキーム17

【化28】



【0157】

置換ビフェニル類似体104および106を、スキーム18に概説された化学を使用して製造した。3-ブロモベンズアルデヒド (100) をボロン酸誘導体101で、酢酸パラジウム (II) および炭酸ナトリウムの存在下で処理すると、ビフェニル化合物102が得られた。ベンズアルデヒド中間体102を4-フルオロフェニルメタンアミン (65) で還元アミノ化すると、第2級アミン103が得られた。中間体103を塩化スルホニル誘導体3でスルホニル化すると、フェノール104が得られた。別法では、化合物103を塩化スルホニル105でスルホニル化すると、フェノール類似体106が得られた。

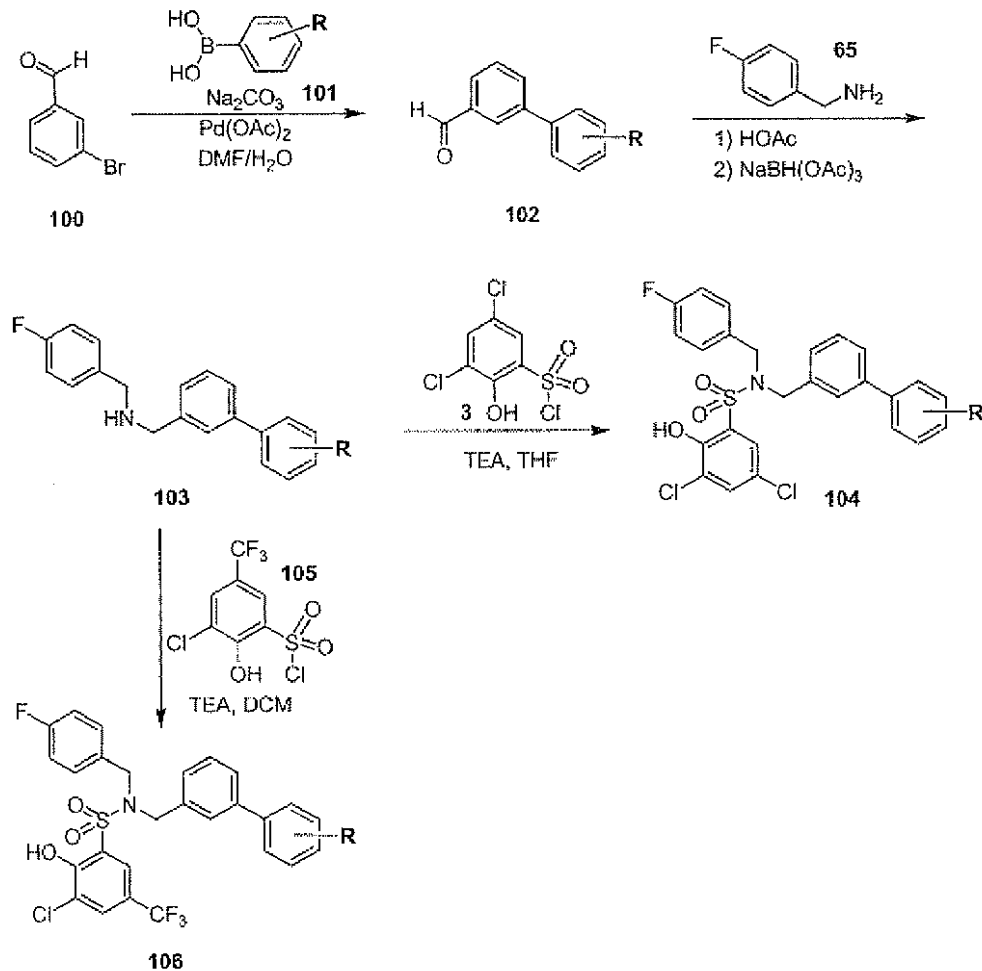
スキーム18

10

20

30

【化 2 9】



【0158】

同様に、置換ビフェニル類似体 113 を、スキーム 19 に概説されている化学を使用して製造した。メチル 3-ブロモ-2-メトキシベンゾエート (107) を 4-クロロフェニルボロン酸 (108) と、酢酸パラジウム (II) および炭酸カリウムの存在下でカップリングさせると、ビフェニル化合物 109 が得られた。109 のエステル部分を、水素化アルミニウムリチウムを用いて低温で還元し、続いて、中間体ベンジルアルコール 110 をクロロクロム酸ピリジニウムで酸化させると、アルデヒド 111 が得られた。ベンズアルデヒド中間体 111 を 4-フルオロフェニルメタンアミン (65) を用いて還元アミノ化すると、第 2 級アミン 112 が得られた。先に記載された条件を使用して、中間体 112 を塩化スルホニル 3 でスルホニル化すると、フェノール 113 が得られた。

スキーム 19

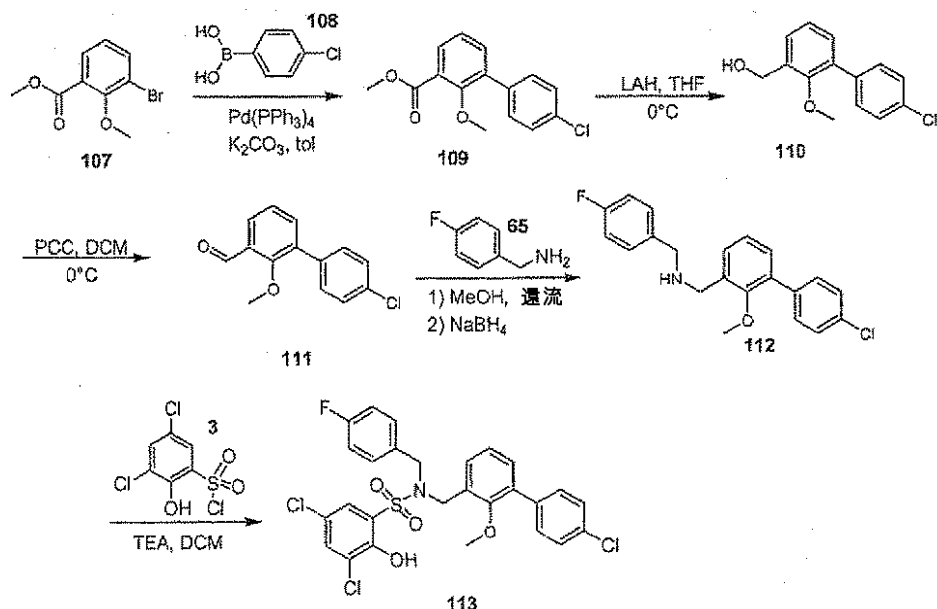
10

20

30

40

【化 3 0】



10

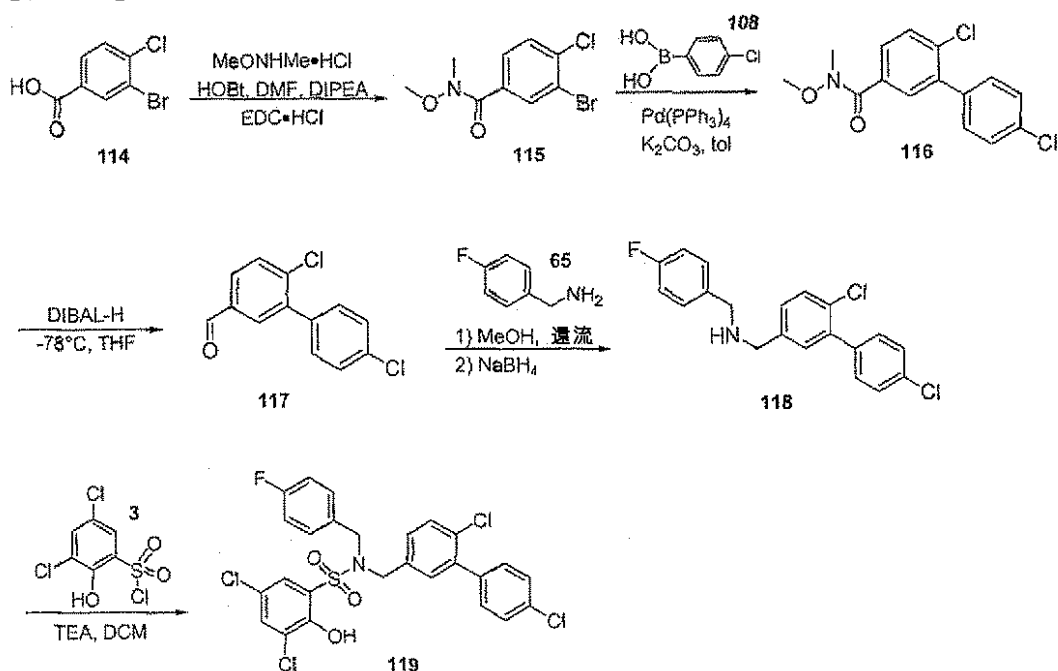
【 0 1 5 9】

関連ビフェニル類似体 119 を、スキーム 20 に概説されている化学を使用して製造した。3-ブロモ-4-クロロ安息香酸 (114) を N, O-ジメチルヒドロキシルアミンに、EDCI、HOBT およびヒューニツヒ塩基の存在下でカップリングさせると、ワインレブアミド 115 が得られた。中間体 115 を 4-クロロフェニルボロン酸 (108) と、酢酸パラジウム (II) および炭酸カリウムの存在下でカップリングさせると、ビフェニル化合物 116 が得られた。116 を水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて低温で還元すると、アルデヒド 117 が得られた。ベンズアルデヒド中間体 117 を 4-フルオロフェニルメタンアミン (65) で還元アミノ化すると、第 2 級アミン 118 が得られ、これを、3 でスルホニル化すると、フェノール 119 が得られた。

20

スキーム 20

【化 3 1】



30

40

【 0 1 6 0】

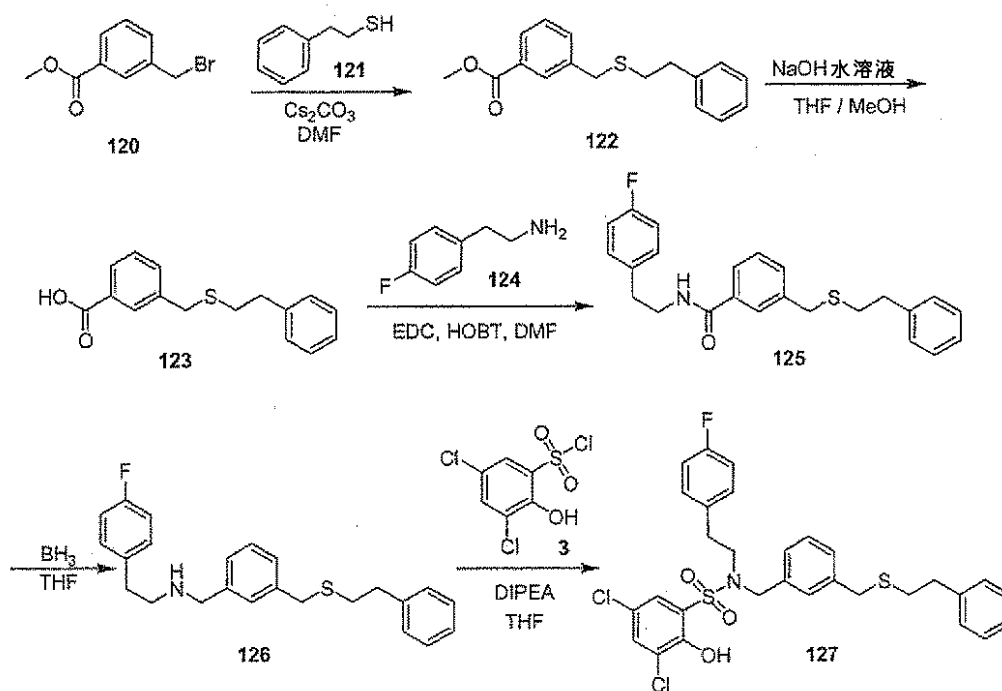
硫化物類似体 127 をスキーム 21 に概説された合成経路を使用して製造した。メチル 3-(プロモメチル)ベンゾエート (120) を 2-フェニルエタンチオール (121)

50

に、炭酸セシウムおよびDMFの存在下でカップリングさせると、チオエーテル122が得られた。122のエステル部分を塩基性条件下で加水分解すると、酸123が得られ、これを直接、2-(4-フルオロフェニル)エタンアミン(124)にカップリングさせた。生じた中間体125をボランで還元させると、第2級アミン126が得られ、これを3で、先に記載された条件を使用してスルホニル化した。

スキーム21

【化32】



【0161】

ビアリールエーテル類似体135を、スキーム22に概説されている合成経路を使用して製造した。3-ヒドロキシベンズアルデヒド(128)を1-ブロモ-4-フルオロベンゼン(129)に、銅粉末およびピリジンの存在下、高温でカップリングさせると、エーテル130が得られた。オキシム131を、ヒドロシルアミンを用いてメタノール中で形成し、続いて、ラネーニッケルを用いてアンモニア/エタノール水溶液中で水素化すると、ベンジルアミン誘導体132が得られた。132を様々なアルデヒド133で還元アルキル化すると、第2級アミン134が得られ、これを、先に記載された条件を使用して3でスルホニル化した。

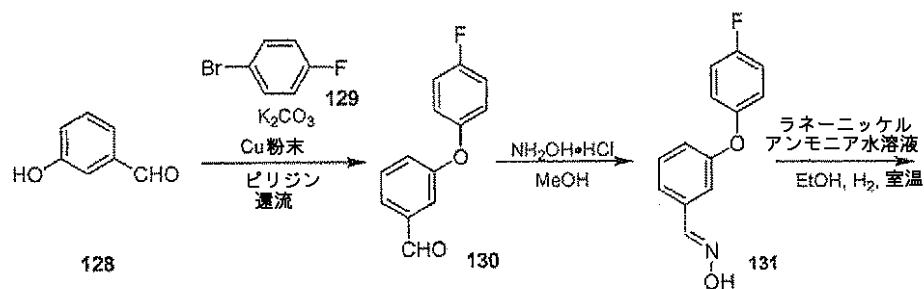
スキーム22

10

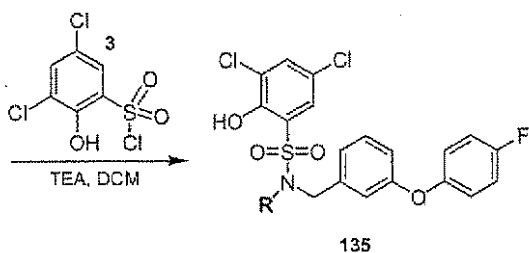
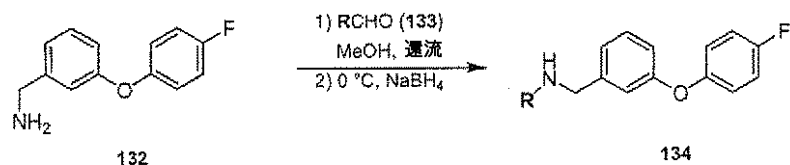
20

30

【化 3 3】



10



20

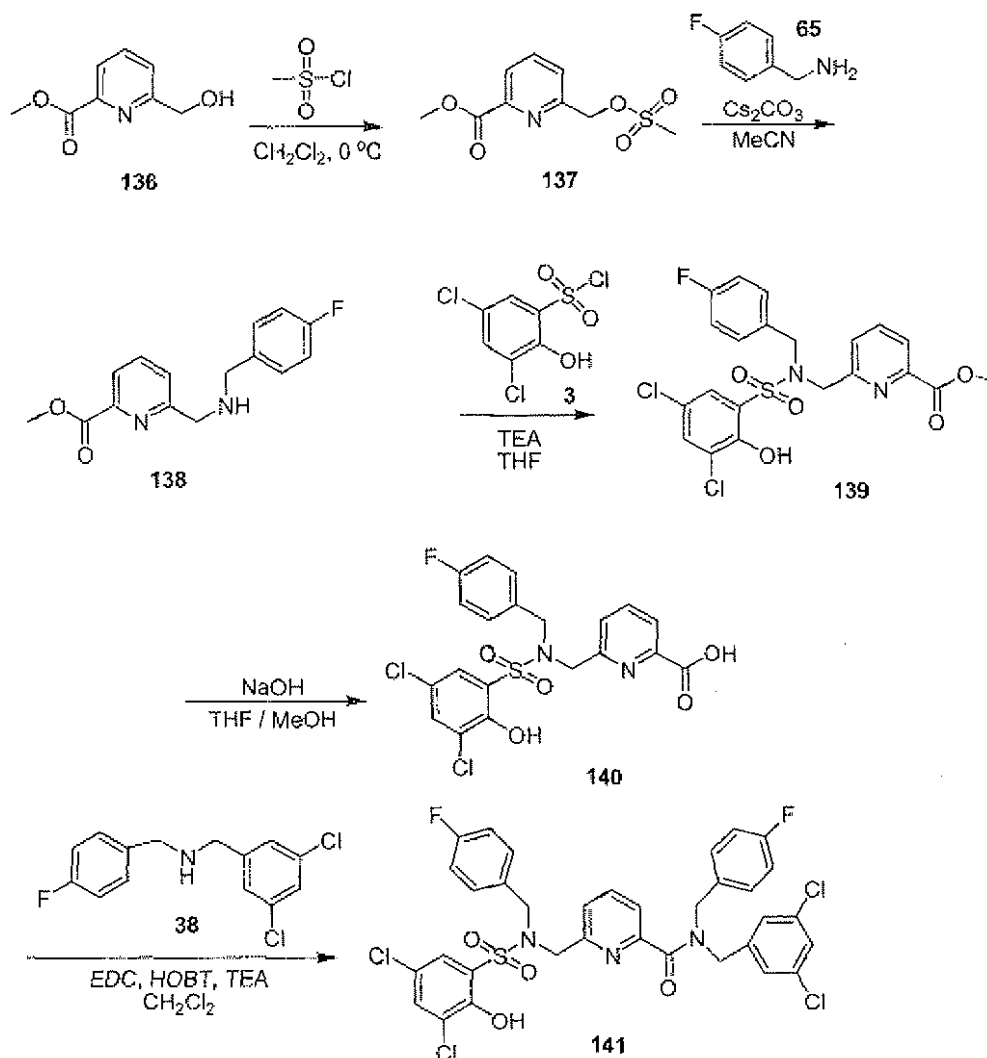
【0162】

ピリジルベースの類似体 141 を、スキーム 23 に概説されている合成経路を使用して製造した。メチル 6-（ヒドロキシメチル）ピコリネート（136、Breschi, M.C. et al. J. Med. Chem. 2006年、49、2628）に由来するメシレート 137 を 4-フルオロフェニルメタンアミン（65）で、炭酸セシウムおよびアセトニトリルの存在下で処理すると、アミン 138 が得られた。中間体 138 を化合物 3 およびトリエチルアミンでスルホニル化すると、フェノール 139 が得られた。塩基性条件下で 139 のエステル部分を加水分解すると、カルボン酸 140 が得られ、これを第 2 級アミン 38 に、標準的な条件下でカップリングさせると、所望のアミド 141 が得られた。

スキーム 23

30

【化 3 4】



10

20

30

【実施例】

【0163】

一般的実験

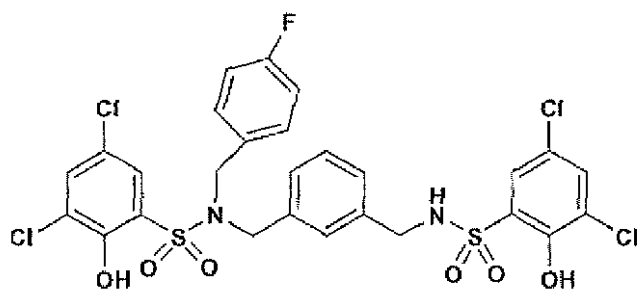
フラッシュカラムクロマトグラフィーを、E. Merck Kieselgel 60 シリカゲル (230~400メッシュ) で、TELEDYNEISCO装置を使用して実施した。プレパラティブHPLCをYMCODS-10 50×500mmカラムで、溶媒AおよびBの混合物で溶離して (10%の溶媒Bから出発して、30分の勾配時間で100%溶媒Bへ; 溶媒A: 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA; 溶媒B: 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA; 流速84mL/分; UV220nm) 行った。¹Hおよび¹³C NMRスペクトルをJOEL 500MHz Eclipse NMR分光計で、500.16MHzおよび125.77MHzでそれぞれ操作して得た。化学シフトを、内部テトラメチルシラン標準からのppmダウンフィールドとして報告する。¹H NMRにおけるbr s、d、tおよびmの略語は、それぞれブロードの一重線、二重線、三重線および多重線を指す。別段に示されていない限り、LCMSデータを、Chromolith S5 ODS 4.6×50mmカラムを使用して、溶媒AおよびBの混合物で溶離して (0%の溶媒Bから出発して、4分の勾配時間で100%溶媒Bへ、次いで、100%溶媒Bで1分間; 溶媒A: 10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFAおよび溶媒B: 90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA; 220nmでUV検出) 得て、MSデータを (M+H)⁺として記録した。

40

【0164】

50

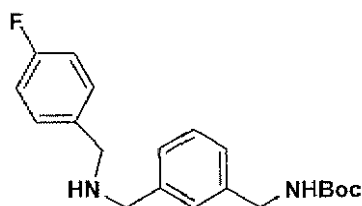
実施例 1
【化 3 5】



10

3, 5-ジクロロ-N-(3-((3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化 3 6】



20

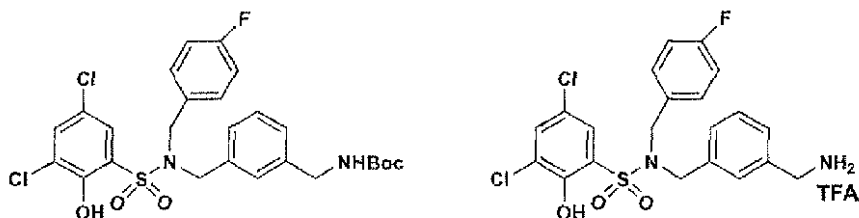
A) tert-ブチル 3-((ベンジルアミノ)メチル)ベンジルカルバメート

tert-ブチル 3-(アミノメチル)ベンジルカルバメート (500 mg、2.12 mmol) の MeOH (7 mL) 溶液に室温で、4-フルオロベンズアルデヒド (263 mg、2.12 mmol) を加えた。5 分で、固体のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (390 mg) を上記混合物に加え、4 時間攪拌した。さらなるトリアセトキシボロヒドリド (200 mg) を反応混合物に加え、1 時間攪拌した。これを大部分濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC により精製すると、生成物が TFA 塩のガラス状物質 (650 mg、67%) として得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 9.71 (s, 1H), 7.29~7.18 (m, 6 H), 6.95 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

30

【0165】

【化 3 7】



40

B) tert-ブチル 3-((3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメートおよび N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド 3 (186 mg、0.71 mmol) の CH₂Cl₂ (6 mL) 溶液に室温で、tert-ブチル 3-((ベンジルアミノ)メチル)ベンジルカルバメート TFA 塩 (325 mg、0.71 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液を、攪拌しながら加えた。1.5 時間後に、NaH

50

CO₃ 水溶液およびCH₂Cl₂を反応混合物に加え、有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮すると、粗生成物(440mg)が粘稠性物質として得られ、これを、何らさらに精製することなく、そのまま次の工程で使用した。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.54 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29~7.00 (m, 6H), 6.77 (t, J= 8.6 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.69 (d, J= 5.5 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

【0166】

上記で得られた粗カップリング生成物をCH₂Cl₂ (6mL)に溶かし、ここで、TFA (1.0mL)を室温で加えた。2.5時間攪拌し、減圧濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCにより精製すると、生成物がTFA塩のガラス状物質(210mg、全体で51%)として得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29~7.10 (m, 6H), 6.89 (t, J= 8.8 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.02 (s, 2H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 469.33.

【0167】

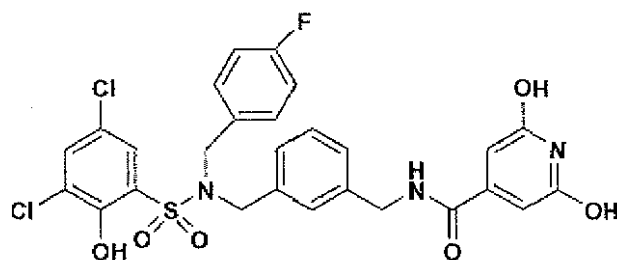
C) 3, 5-ジクロロ-N-(3-((3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド(50mg、0.11mmol)のTHF(3mL)およびDMF(1mL)中の溶液に、TEA(0.03mL、0.21mmol)を、続いて、3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンクロリド3(29mg、0.11mmol)を0℃にて窒素下で加えた。反応混合物を0℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCにより精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、6の白色の固形物(13mg、18%)が得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.83 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.97 (s, 2H); MS (ESI), (M-H)⁻ = 693.1.

【0168】

実施例2

【化38】



N-(3-((3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2, 6-ジヒドロキシイソニコチンアミドシトラジン酸(60mg、0.39mmol)のDMF(4mL)溶液に室温で、1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDCI·HCl、90mg、0.46mmol)を、続いてHOBt·H₂O(52mg)を、室温で加えた。5分後に、スルホンアミド5の遊離塩基(180mg、0.38mmol)およびDMA P(50mg)を混合物に加え、反応混合物を終夜攪拌した。翌朝、大部分を減圧濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCにより精製すると、生成物8が明茶色の固形物(60mg、25%)として得られた。

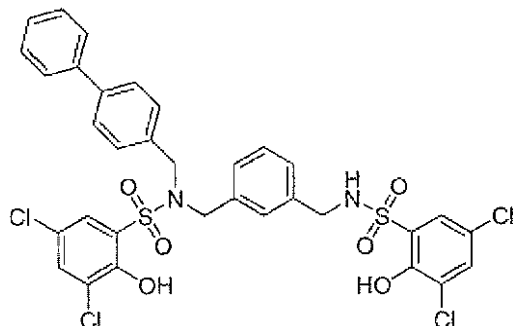
【0169】

¹H NMR(CD₃OD): δ 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10~6.99 (m, 6H), 6.81 (t, J= 8.8 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.32 (s, 2H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 606.38

【0170】

実施例3

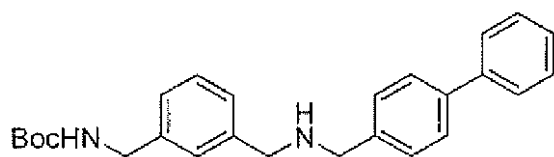
【化39】



10

N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化40】



20

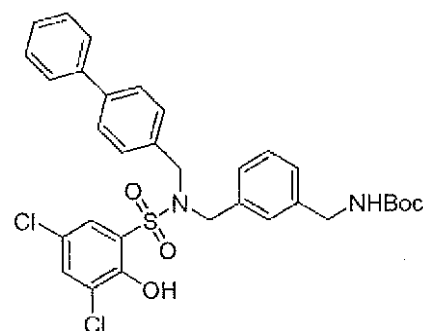
A) tert-ブチル3-((ビフェニル-4-イルメチルアミノ)メチル)ベンジルカルバメート

tert-ブチル3-(アミノメチル)ベンジルカルバメート(3.0g、12.7mmol)およびビフェニル-4-カルバルデヒド(2.2g、12.1mmol)の CH_2Cl_2 (20.0mL)およびDMF(10.0mL)中の溶液を室温で40分間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(5.12g、24.2mmol)で処理した。生じた反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を飽和 NaHCO_3 水溶液および酢酸エチルに分配した。EtOAc層を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、 CH_2Cl_2 および CH_2Cl_2 中20%の酢酸エチルで溶離して精製すると、所望の生成物が白色の固形物(2.6g、53%)として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{MeOH}-d_4)$: δ 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.48-7.36 (m, 7H), 4.27 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

30

【0171】

【化41】



40

B) tert-ブチル3-((N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート

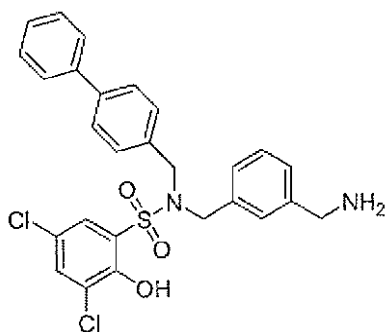
50

tert-ブチル 3-((ビフェニル-4-イルメチルアミノ)メチル)ベンジルカルバメート (2.42 g, 6.01 mmol) の CH_2Cl_2 (30.0 mL) 溶液に、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンクロリド (1.65 g, 6.31 mmol) の CH_2Cl_2 (8.0 mL) 溶液を氷浴温度で加え、続いて、 Et_3N (2.5 mL, 18.0 mmol) を加えた。反応混合物を氷浴温度で 1.5 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより SiO_2 で、 CH_2Cl_2 から CH_2Cl_2 中 8% の酢酸エチルで溶離して精製すると、生成物が白色のガラス状固形物 (2.78 g, 72.5%) として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 9.18 (bs, 1H), 7.59-7.38 (m, 9H), 7.28-7.21 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 1.49 (s, 9H).

10

【0172】

【化42】



20

C) N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

tert-ブチル 3-((N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート (2.77 g, 4.41 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液に室温で、TFA (6.8 mL, 88.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。これを濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈した。EtOAc 層を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧濃縮すると、生成物が白色の固形物 (2.3 g, 96%) として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 8.30 (bs, 1H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 4.43 (s, 4H), 3.93 (s, 2H), 3.32 (s, 2H).

30

【0173】

D) N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

表題化合物を、実施例 1 に示されているのと同様の手順で製造した。

【0174】

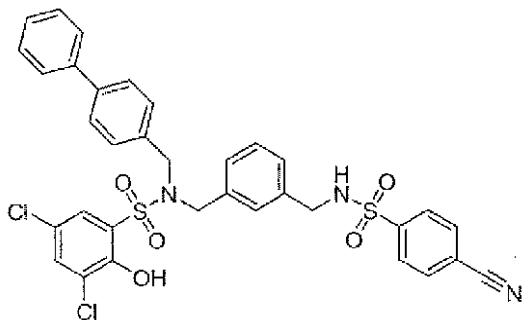
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.41-7.16 (m, 6H), 7.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.96 (s, 2H).

40

【0175】

実施例 4

【化 4 3】



10

N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-N-(3-((4-シアノフェニル)スルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド 4-シアノベンゼン-1-スルホニルクロリド (26 mg, 0.13 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に、 Et_3N (0.07 mL, 0.49 mmol) を、続いて、N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (65 mg, 0.12 mmol) を室温にて窒素下で加えた。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。これを濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、生成物が白色の固形物 (50 mg, 56%) として得られた。

20

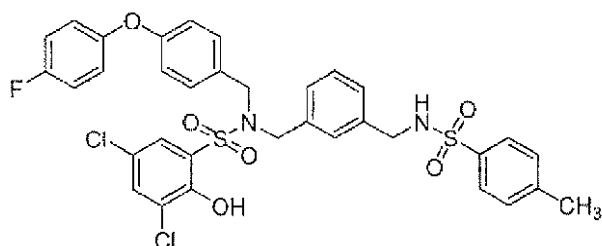
【0176】

^1H NMR(CD_3OD): δ 7.78 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.23 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.91 (s, 2H).

【0177】

実施例 5

【化 4 4】

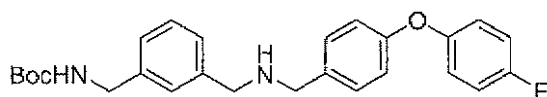


30

3,5-ジクロロ-N-(4-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3-((4-メチルフェニル)スルホンアミド)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド

40

【化 4 5】



A) tert-ブチル 3-((4-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)アミノ)メチル)ベンジルカルバメート

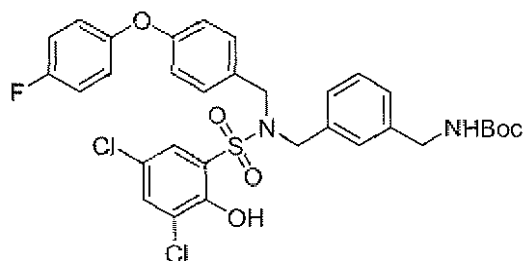
tert-ブチル 3-(アミノメチル)ベンジルカルバメート (0.70 g, 2.94 mmol) および 4-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド (0.6 g, 2.78 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液を室温、窒素下で 40 分間攪拌し、次いで

50

、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.24 g、5.83 mmol）で処理した。生じた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃溶液および酢酸エチルに分配した。有機層（透明な溶液）をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。濾液を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂および酢酸エチルに溶かした。溶液を固体の試料カートリッジにロードし、減圧乾燥させた。試料をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。CH₂Cl₂中0～30%の酢酸エチルで溶離すると、所望の生成物が粘稠性の油状物（0.73 g、59%）として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 5H), 7.13 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.76 (s, 4H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 437.3.

【0178】

【化46】

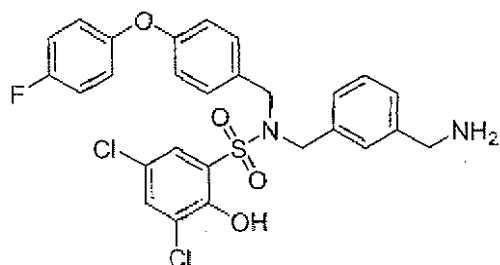


B) tert-ブチル 3-((3,5-ジクロロ-N-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート

tert-ブチル 3-((4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジルアミノ)メチル)ベンジルカルバメート（0.72 g、1.64 mmol）のCH₂Cl₂（15 mL）溶液に、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド（0.45 g、1.72 mmol）およびEt₃N（0.68 mL、4.91 mmol）を加えた。反応混合物を0℃、窒素下で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃溶液で抽出した。有機層をブライン、1 NのHCl、ブラインで順次洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた後に濃縮すると、粘稠性の固形物（0.99 g、82%）が得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 9.10 (bs, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 7.14-6.90 (m, 9H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.23 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 605.2.

【0179】

【化47】



C) N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

tert-ブチル 3-((3,5-ジクロロ-N-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート（0.98 g、1.48 mmol）のCH₂Cl₂（15 mL）溶液に、TFA（2.28 mL、29.6 mmol）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃溶液に分配した。有機層（透明な溶液）をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮すると、白色の固形物（0.65 g、

10

20

30

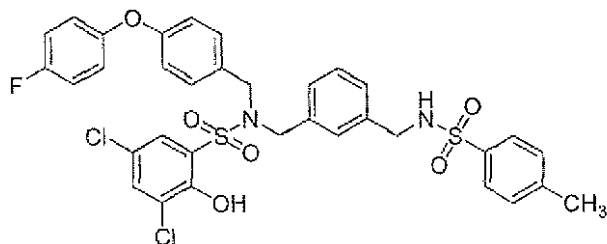
40

50

70%) が得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 8.50 (bs, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.2.9 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.12-7.08 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.94 (s, 2H); MS (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+ = 561.1$

【0180】

【化48】



10

D) 3, 5-ジクロロ-N-(4-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3-(4-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド

4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (25 mg, 0.13 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 懸濁液に、 Et_3N (0.10 mL, 0.75 mmol) および N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-3, 5-ジクロロ-N-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (70 mg, 0.13 mmol) を加えた。反応混合物を室温、窒素下で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、MeOH に溶かし、プレパラティブ HPLC により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、白色の固形物 (52 mg, 58%) が得られた。

20

【0181】

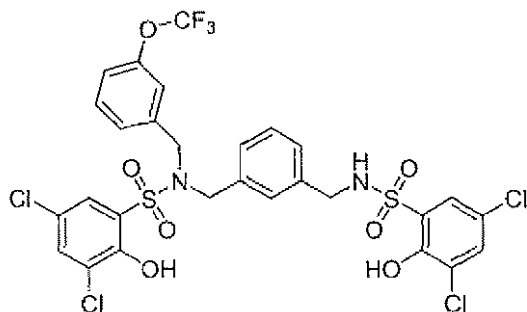
$^1\text{H NMR}(\text{MeOH}-d_4)$: δ 7.59-7.56 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05-6.80 (m, 10H), 6.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ESI): $(\text{M}-\text{H})^- = 712.9$.

【0182】

30

実施例 6

【化49】



40

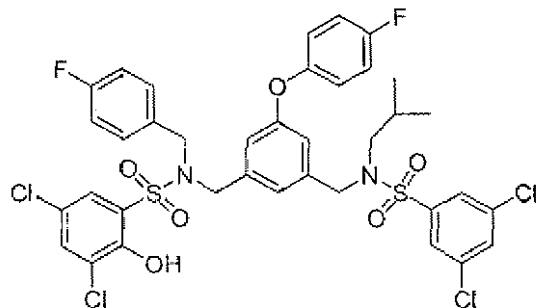
3, 5-ジクロロ-N-(3-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.15-6.97 (m, 5H), 6.85 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.00 (s, 2H); MS (ESI): $\text{M}-\text{H}^- = 778.1$.

【0183】

実施例 7

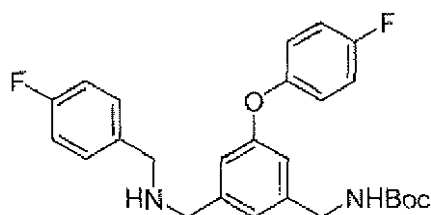
【化 5 0】



10

3, 5-ジクロロ-N-(3-((3, 5-ジクロロ-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化 5 1】



20

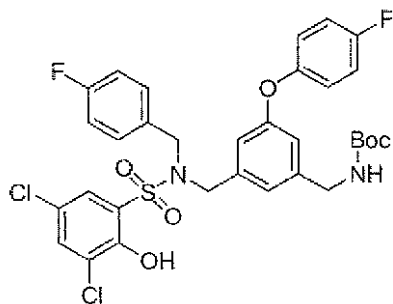
A) tert-ブチル 3-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジルカルバメート

tert-ブチル 3-(アミノメチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジルカルバメート (1.37 g, 3.96 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) および 2-プロパノール (15 mL) 中の溶液に、4-フルオロベンズアルデヒド (0.42 mL, 3.96 mmol) を加えた。反応混合物を室温、窒素下で 40 分間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.76 g, 8.31 mmol) で処理した。生じた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和 NaHCO_3 溶液および酢酸エチルに分配した。有機層 (透明な溶液) をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させた。濾液を濃縮した。試料をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。 CH_2Cl_2 中の 0~35% の酢酸エチルで溶離すると、生成物が粘稠性の油状物 (1.2 g, 67%) として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.35-7.32 (m, 2H), 7.13-6.99 (m, 7H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI): $(\text{M}-\text{H})^- = 513.1$.

30

【0184】

【化 5 2】



40

B) tert-ブチル 3-((3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジルカルバメート

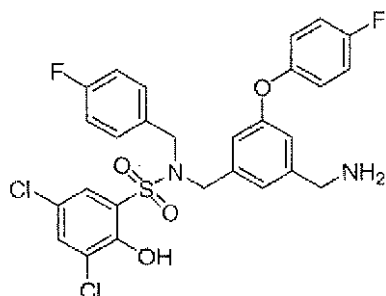
tert-ブチル 3-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)-5-(4-フルオ

50

ロフェノキシ) ベンジルカルバメート (0.72 g、1.58 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルクロリド (0.41 g、1.58 mmol) および Et₃N (0.66 mL、4.75 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮し、試料をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。ジクロロメタン中0から35%の酢酸エチルで溶離すると、生成物が白色の固形物 (0.65 g、61%) として得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 9.01 (s, 1H), 7.55 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15- 7.06 (m, 4H), 7.01-6.92 (m, 4H), 6.76 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (d, J= 5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI): (M-H)⁻ = 677.1.

【0185】

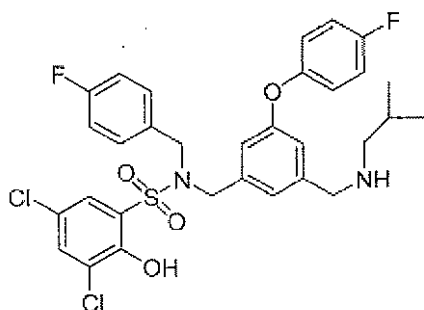
【化53】



C) N-(3-(aminomethyl)-5-(4-fluorobenzyl)-3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonyl)-N-(4-fluorobenzyl)-2-hydroxybenzenesulfonamide (0.65 g、0.96 mmol) の CH₂Cl₂ (8 mL) 溶液に、TFA (1.10 mL、14.4 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣に、飽和 NaHCO₃ 溶液および酢酸エチルを加えた。有機層をブラインで2回洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧濃縮すると、白色の固形物 (0.53 g、96%) が得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.49 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 4H), 6.99-6.90 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.93 (s, 2H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 579.0.

【0186】

【化54】



D) 3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

N-(3-(aminomethyl)-5-(4-fluorobenzyl)-3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonyl)-N-(4-fluorobenzyl)-2-hydroxybenzenesulfonamide (0.53 g、0.92 mmol) の CH₂Cl₂ (7 mL) および 2-プロパノール (7 mL) 中の懸濁液に、イソブチルアルデヒド (0.09 mL、1.0 mmol) を加え、反応混合物を室温、窒素下で40分間攪拌した。アルデヒドを加えた後に、反応混合物は

10

20

30

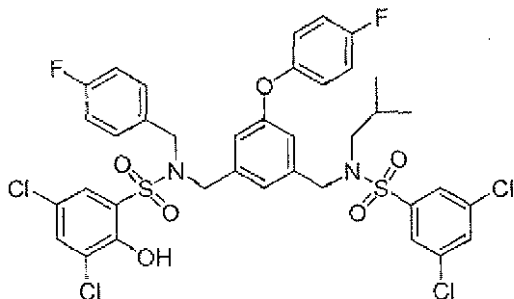
40

50

透明な溶液になった。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.41 g、1.92 mmol）を加えた。生じた混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃溶液および酢酸エチルに分配した。有機層（透明な溶液）をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。濾液を濃縮すると、明黄色の固形物（0.5 g、69%）が得られた。分析によると純粋な試料が、プレパラティブHPLC精製により得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.57 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 7.07-7.02 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.90-6.80 (m, 5H), 6.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 635.0.

【0187】

【化55】



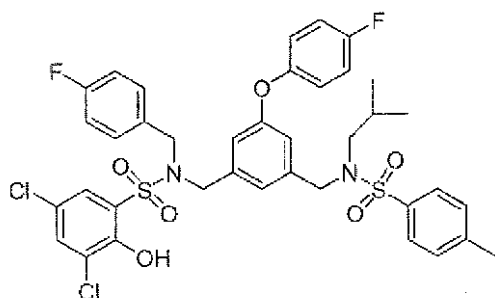
E) 3, 5-ジクロロ-N-(3-((3, 5-ジクロロ-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

3, 5-ジクロロベンゼンスルホンクロリド（27.0 mg、0.11 mmol）のCH₂Cl₂（3 mL）溶液に、3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(3-((4-フルオロフェノキシ)-5-((イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド（70 mg、0.11 mmol、純度80%）を加え、続いて、Et₃N（0.09 mL、0.66 mmol）を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂および飽和NaHCO₃溶液で希釈した。有機層を濃縮した。残渣に、1 NのNaOH/MeOH/THFを加えた。生じた混合物を2時間放置した。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂および水で希釈した。有機層を濃縮した。残渣をMeOHに溶かし、プレパラティブHPLCにより精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、白色の固形物（35 mg、38%）が得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.67-7.63 (m, 4H), 7.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 4H), 6.91 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (m, 1H), 0.74 (d, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI): (M-H)⁻ = 843.0.

【0188】

実施例 8

【化56】



10

20

30

40

50

3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)-5-((N-イソブチル-4-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

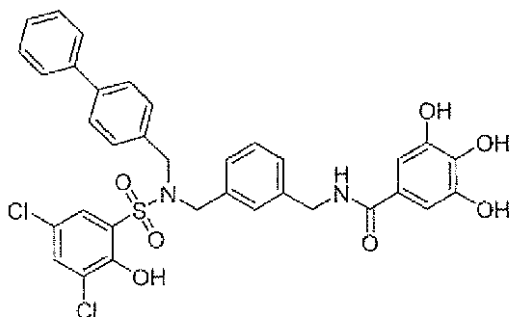
$^1\text{H NMR}(\text{MeOD}-d_4)$: δ 7.65-7.63 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.13-7.04 (m, 4H), 6.93-6.83 (m, 4H), 6.67 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); MS (ESI): $(\text{M}-\text{H})^- = 787.2$.

【0189】

実施例 9

【化57】

10



N-(3-((N-(2,4-dichlorophenyl)-2-hydroxyphenyl)sulfonyl)-5-((N-(2,4,5-trihydroxyphenyl)carbamoyl)methyl)benzyl)-N-(2,4,5-trihydroxyphenyl)-2,4-dichlorophenylsulfonamide

20

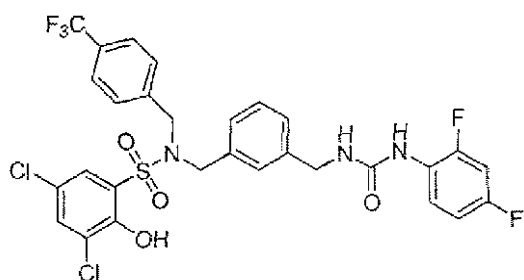
3, 4, 5-トリヒドロキシ安息香酸 (23 mg、0.14 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、EDC1・HCl (31 mg、0.16 mmol) および HOBt・H₂O (19 mg、0.12 mmol) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL) および N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-N-(2,4-dichlorophenyl)-2-hydroxyphenylsulfonamide (65 mg、0.12 mmol) で処理した。生じた混合物を室温で18時間攪拌した。これを減圧濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC により精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、生成物が白色の固形物 (35 mg、41%) として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{MeOH}-d_4)$: δ 7.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36-7.16 (m, 5H), 7.14-6.97 (m, 5H), 6.90 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.38 (s, 4H), 4.36 (s, 2H).

30

【0190】

実施例 10

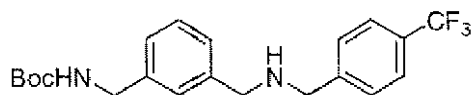
【化58】



40

3, 5-ジクロロ-N-(3-((3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド

【化 5 9】

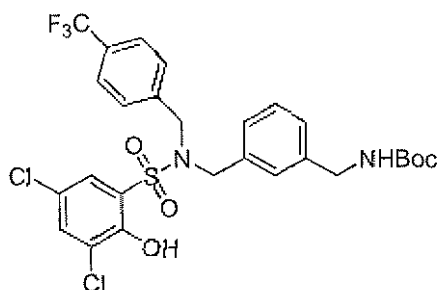


A) tert-ブチル 3-((4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)メチル)ベンジルカルバメート

tert-ブチル 3-(アミノメチル)ベンジルカルバメート (0.80 g、3.39 mmol) のメタノール (0.11 g、3.39 mmol) 溶液に、4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (0.45 mL、3.39 mmol) を窒素下で加えた。反応混合物を 10 分間攪拌し、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.08 g、5.08 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物に、1 N の HCl 溶液を加え、混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、油状物が得られた。試料をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。ジクロロメタンからジクロロメタン中 30 % の酢酸エチルで溶離すると、無色の油状物 (0.64 g、47 %) が得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 4.34 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 395.4.

【0191】

【化 6 0】

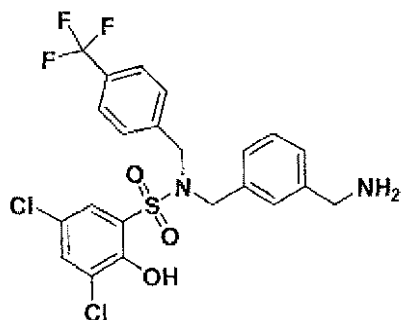


B) tert-ブチル 3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシー-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート

tert-ブチル 3-((4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミノ)メチル)ベンジルカルバメート (0.19 g、0.48 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.20 mL、1.45 mmol) および 3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.13 g、0.48 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 中の溶液を加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和 NaHCO₃ および CH₂Cl₂ を加えた。有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ に溶かし、固体の試料カートリッジにロードした。試料をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。ジクロロメタンからジクロロメタン中 15 % の酢酸エチルで溶離すると、無色のゴム状の固形物 (0.17 g、56 %) が得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.98 (bs, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 563.07.

【0192】

【化 6 1】



10

C) N-(3-(3-(2,4-difluorophenyl)ureidomethyl)benzyl)-3,5-dichloro-2-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)benzenesulfonamide

tert-ブチル 3-((3,5-dichloro-2-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート (0.4 g、0.65 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、TFA (1.49 mL、19.4 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を飽和 NaHCO_3 および酢酸エチルに分配した。有機層をブラインで 2 回洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧濃縮すると、明黄色の固形物 (0.32 g、86%) が得られた。 ^1H NMR(DMF- d_7): δ 7.52 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.2-7.0 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.25 (m, 2H); MS (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+ = 519.11$.

20

【0193】

D) 3,5-dichloro-N-(3-((3-(2,4-difluorophenyl)ureidomethyl)benzyl)-2-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)benzenesulfonamide

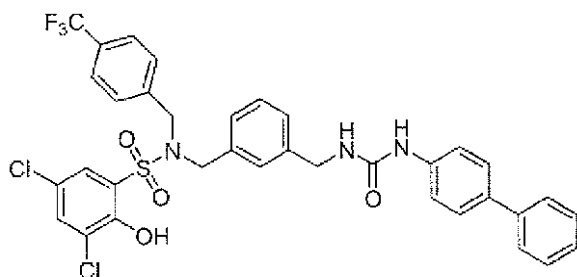
N-(3-(3-(2,4-difluorophenyl)ureidomethyl)benzyl)-3,5-dichloro-2-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)benzenesulfonamide (40 mg、0.08 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、2,4-difluorophenylisocyanate (10.0 μL 、0.09 mmol) を加えた。生じた混合物を室温、窒素下で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブ HPLC により精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、白色の固形物 (30 mg、57%) が得られた。 ^1H NMR(CD_3OD): δ 7.59 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39-7.37 (m, 4H), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.23 (s, 2H); MS (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+ = 714.2$.

30

【0194】

実施例 11

【化 6 2】



40

N-(3-((3-biphenyl-4-ylureidomethyl)-methyl)benzyl)-3,5-dichloro-2-hydroxy-N-(4-(trifluoromethyl)benzyl)benzenesulfonamide

50

N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(60mg、0.12mmol)のDMF(3mL)溶液に、4-ビフェニルイソシアネート(23.7mg、0.12mmol)を加えた。生じた混合物を室温、窒素下で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、MeOHに溶かし、プレパラティブHPLCにより精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、白色の固形物(50mg、60%)が得られた。

【0195】

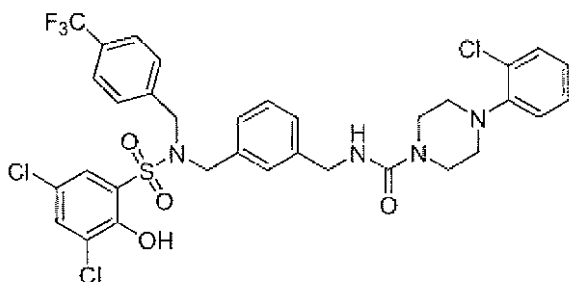
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.85 (m, 1H), 7.58 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.79-6.77 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.20 (s, 2H); MS (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+ = 674.14$.

10

【0196】

実施例12

【化63】



20

4-(2-クロロフェニル)-N-(3-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド

N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(60mg、0.12mmol)のDMF(2mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.08mL、0.46mmol)および1,1'-カルボニルジイミダゾール(20.6mg、0.13mmol)を加えた。生じた混合物を室温、窒素下で1時間攪拌し、次いで、1-(2-クロロフェニル)ピペラジンモノヒドロクロリド(29.6mg、0.13mmol)を加えた。混合物を終夜攪拌した。混合物を濃縮し、プレパラティブHPLCにより精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、白色の固形物(54mg、62%)が得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{MeOD}-d_4)$: δ 7.57 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.50 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.93 (t, $J=5.0$ Hz, 4H); MS (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+ = 743.2$.

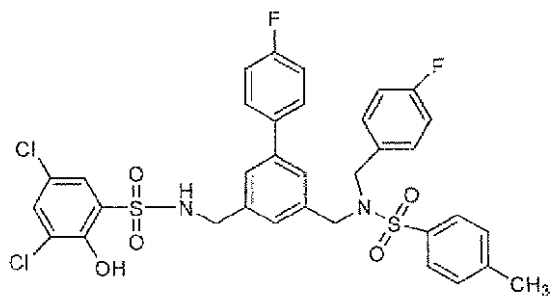
30

40

【0197】

実施例13

【化 6 4】



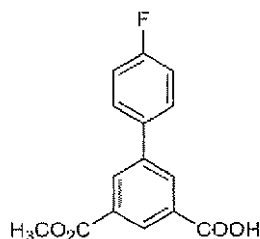
3, 5-ジクロロ-N-((4'-フルオロ-5-((N-(4-フルオロベンジル)-4-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)ビフェニル-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

A) ジメチル 4'-フルオロビフェニル-3, 5-ジカルボキシレート

ジメチル 5-ブプロモイソフタレート (5.47 g、20.03 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (4.20 g、30.0 mmol) および炭酸セシウム (9 g、27.6 mmol) のジオキサン (60 mL) 中の混合物を Ar ガスで数分間パージし、混合物に、Pd (PPh₃)₄ (1 g、0.865 mmol) を加えた。反応混合物を 90℃ で終夜加熱した。翌朝、さらなる Pd 触媒 (約 300 mg) を加え、反応混合物を 90℃ でさらに 7 時間加熱した。反応混合物に EtOAc および水を加え、不溶性物質を濾過した。EtOAc 層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧濃縮し、残渣の固形物をエーテルと混合した。不溶性固形物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣にエーテルを加え、不溶性固形物を濾過し (この固形物は大部分、ボロン酸であった)、濾過溶液を濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、SiO₂ で精製すると、所望の生成物およびジメチル 5-ブプロモイソフタレートの混合物 (3.4 g) が得られた。この混合物を再び同じカップリング反応で処理し、同じ手順を繰り返した (但し、これを 77℃ で 16 時間加熱した)。固形物を濾過し、EtOAc で洗浄し、濾過溶液を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、残渣をフラッシュカラムに、SiO₂ で 3:1 の Hex:EtOAc で溶離して通過させると、所望の生成物 (3.0 g、10.41 mmol、52%) が白色の固形物として得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.62 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J= 1.7 Hz, 2H), 7.61 (dd, J= 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.15 (t, J= 8.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 6H).

【0198】

【化 6 5】



B) 4'-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)ビフェニル-3-カルボン酸

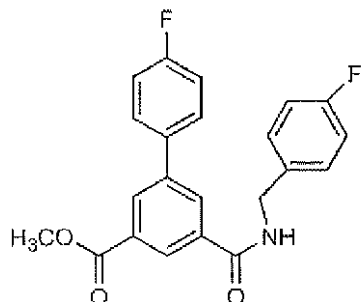
ジメチル 4'-フルオロビフェニル-3, 5-ジカルボキシレート (1.0 g、3.47 mmol) および NaHCO₃ (480 mg、5.71 mmol) の THF (10 mL)、MeOH (10.00 mL) および水 (5 mL) 中の混合物を還流温度で 6 時間加熱した。さらなる NaHCO₃ 400 mg を反応混合物に加え、これを、還流温度で終夜 (16 時間) 加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、1 N の HCl 水溶液を使用して残渣を酸性化し、濃縮し、プレパラティブ HPLC により精製すると、二酸 (310 mg) および単酸 (300 mg) が白色の固形物として得られた。

【0199】

単酸 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.61(dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 8.24$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H).

【0200】

【化66】



10

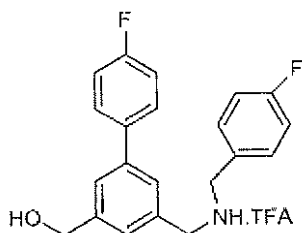
C) メチル 4' - フルオロ - 5 - (4 - フルオロベンジルカルバモイル) ビフェニル - 3 - カルボキシレート

4' - フルオロ - 5 - (メトキシカルボニル) ビフェニル - 3 - カルボン酸 (400 mg、1.459 mmol) の DMF / CH_2Cl_2 溶液に室温で、EDCI、HCl (363 mg、1.896 mmol) を、続いて、HOBt、 H_2O (197 mg、1.459 mmol) を加えた。1分後に、(4 - フルオロフェニル) メタンアミン (183 mg、1.459 mmol) を混合物に加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物に、EtOAcおよびNaHCO₃水溶液を加えた。EtOAc層を分離し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧濃縮すると、粗生成物が明黄色の固形物 (585 mg、収率 > 100%) として得られた。MS: $M+H = 382.21$ 。粗生成物をさらに精製することなく、そのまま、次の工程で使用した。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.58~7.02 (m, 9H), 4.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H).

20

【0201】

【化67】



30

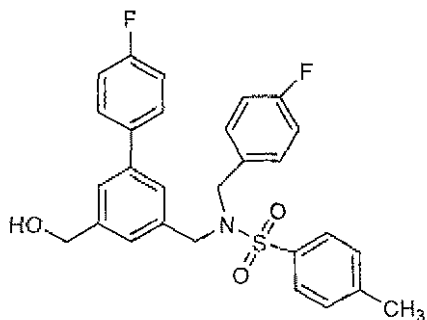
D) 4' - フルオロ - 5 - ((4 - フルオロベンジルアミノ) メチル) ビフェニル - 3 - イル) メタノール TFA 塩

メチル 4' - フルオロ - 5 - (4 - フルオロベンジルカルバモイル) ビフェニル - 3 - カルボキシレート (585 mg、1.534 mmol) の THF (6 mL) 溶液に氷浴温度で、ボラン (THF 中 1 M の溶液 10 mL) を徐々に加えた。30分後に、混合物を室温に昇温させ、1.5時間攪拌し、55℃で13時間加熱した。さらなる THF 中 1 M の LiAlH₄ 溶液 5 mL を反応混合物に室温に加え、2時間攪拌した。反応混合物に、EtOAc を徐々に加え、10分間攪拌し、MeOH および TFA を徐々に加えた。30分間攪拌した後に、混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC により精製すると、生成物が TFA 塩の白色の固形物 (470 mg、68%) として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.66~7.16 (m, 11H), 4.71 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.27 (s, 2H); MS (ESI): $(M+H)^+ = 340.26$.

40

【0202】

【化 6 8】



10

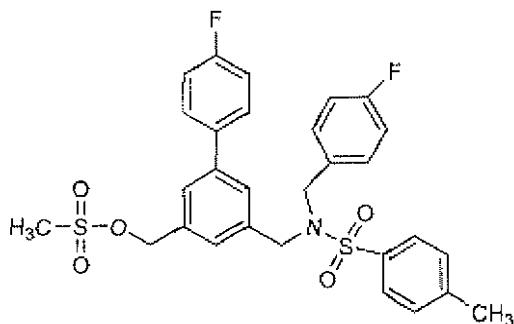
E) N-((4'-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドおよびN-((4'-フルオロ-5-(メトキシメチル)ビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

(4'-フルオロ-5-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ビフェニル-3-イル)メタノールTFA塩(260mg、0.573mmol)およびEt₃N(200mg、1.976mmol)のCH₂Cl₂(6mL)の溶液に0℃で、p-トルエンスルホニルクロリド(220mg、1.154mmol)を加えた。混合物を約5℃で1時間攪拌し、濃縮した。生じた残渣をプレパラティブHPLCにより精製すると、所望の生成物(110mg、39%)が得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.76 (d, J= 7.7 Hz, 2H), 7.43~6.87 (m, 13H), 4.53 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); MS (ESI): (M+H)⁺= 494.

20

【0203】

【化 6 9】



30

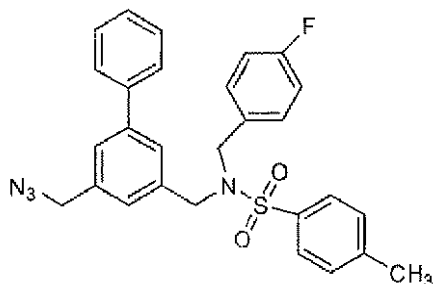
F) (4'-フルオロ-5-((N-(4-フルオロベンジル)-4-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)ビフェニル-3-イル)メチルメタンスルホネート

N-((4'-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(100mg、0.203mmol)およびEt₃N(0.15mL)のEtOAc(5mL)溶液に-30℃で、EtOAc(10mL)中の塩化メタンスルホニル(25mg、0.218mmol)を、攪拌しながら徐々に加えた。1時間後に、少量の1NのHCl水溶液およびEtOAcを反応混合物に加えた。EtOAc層を分離し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧濃縮すると、生成物が粘稠性の物質として得られた。これは、何らさらに精製することなく、次の工程で使用するために十分に純粋であった。MS (ESI): (M+H)⁺= 572.18.

40

【0204】

【化 7 0】



G) N-(5-(アジドメチル)ビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フル
オロベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

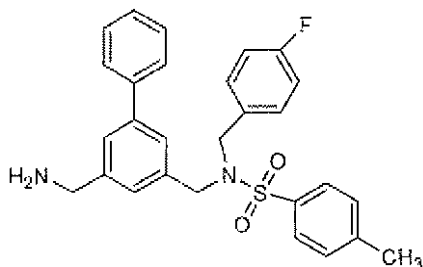
10

上記で得られた粗生成物を DMF (4 mL) およびアジ化ナトリウム (25 mg、0.385 mmol) と混合し、室温で週末にわたって攪拌した。混合物に、EtOAc および水を加えた。EtOAc 層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC により精製すると、アジド生成物 (47 mg) がガラス状の固形物物質として得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36~6.77 (m, 13H), 4.30 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI): (M+H)⁺-N₂ = 491.15.

【0205】

【化 7 1】

20



H) N-(5-(アミノメチル)ビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フル
オロベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

30

アジド (47 mg) および 20% の Pd(OH)₂/炭素 (20 mg) の EtOAc (4 mL) および MeOH (2 mL) 中の混合物を H₂ ガス 1 atm 下で攪拌した。反応は 1 時間で完了した。少量のトルエンを加え、混合物を 10 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮すると、粘稠性のアミノ生成物約 45 mg が得られた。この物質をそのまま、次の工程で使用した。MS (ESI): (M+H)⁺ = 493.

【0206】

I) 3, 5-ジクロロ-N-(4'-フルオロ-5-(N-(4-フルオロベンジル)-4-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)ビフェニル-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

40

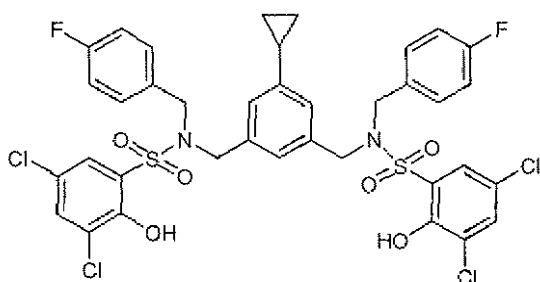
N-(5-(アミノメチル)-4'-フルオロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (40 mg、0.081 mmol) および Et₃N (40 mg、0.395 mmol) の CH₂Cl₂ (4 mL) 溶液に室温で、固体の 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-ルスルホニルクロリド (21.24 mg、0.081 mmol) を攪拌しながら加えた。反応は 1 時間以内に完了した。混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC により精製すると、所望の生成物が白色の固形物 (30 mg) として得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34~6.83 (m, 14H), 5.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.245 (s, 2H), 4.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 717.

【0207】

50

実施例 14

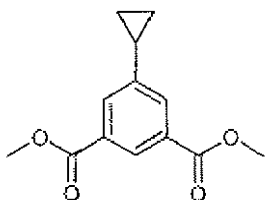
【化 7 2】



10

N, N'-(5-シクロプロピル-1, 3-フェニレン)ビス(メチレン)ビス(3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化 7 3】



20

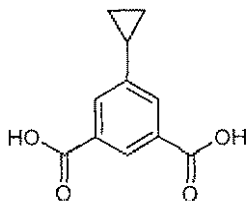
A) ジメチル 5-シクロプロピルイソフタレート

ジメチル 5-シクロプロピルイソフタレート (2.0 g、7.32 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (1.0 g、11.7 mmol) およびリン酸カリウム (4.66 g、21.97 mmol) のトルエン (45 mL) 中の懸濁液をアルゴンでパージし、Pd(OAc)₂ (0.49 g、2.2 mmol) で、続いて、トリシクロヘキシルホスフィン溶液 (1 M の溶液 2.2 mL、2.2 mmol) および水 (1.0 mL) で処理した。生じた反応混合物を 100 °C で 3 時間加熱し、室温に冷却し、セライト (登録商標) パッドで濾過した。濾過溶液を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサンからヘキサン中 10 % の酢酸エチルで溶離して精製すると、所望の生成物が明黄色の固形物 (1.36 g、74 %) として得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.47 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 6H), 2.07 (m, 1H), 1.07 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).

30

【0208】

【化 7 4】



40

B) 5-シクロプロピルイソフタル酸

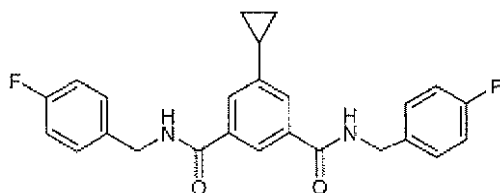
ジメチル 5-シクロプロピルイソフタレート (0.8 g、3.42 mmol) の MeOH (10 mL) および THF (10 mL) 溶液に、水酸化カリウム (0.23 g、4.1 mmol) を攪拌しながら加えた。反応混合物を 78 °C で 7 時間加熱した。これを室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣に、少量の酢酸を加えた。混合物をプレパラティブ HPLC により精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、5-シクロプロピルイソフタル酸が白色の固形物 (89 mg、12 %) として、および 3-シクロプロピル-5-(メトキシカルボニル)安息香酸が白色の固形物 (0.4

50

3 g、56%)として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 13.21 (s, 2H), 8.25 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.76 (m, 2H).

【0209】

【化75】



10

C) 5-シクロプロピル-N1, N3-ビス(4-フルオロベンジル)イソフタルアミド

5-シクロプロピルイソフタル酸(100 mg、0.485 mmol)のDMF(4 mL)溶液に、EDC1・HCl(0.23 g、1.21 mmol)およびHOBt・ H_2O (0.89 g、0.58 mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.33 mL、1.94 mmol)および(4-フルオロフェニル)メタンアミン(0.14 mL、1.2 mmol)で処理した。生じた混合物を室温で4時間攪拌し、これを、水および酢酸エチルの混合物に注いだ。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCにより精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、生成物が白色の固形物(94 mg、45%)として得られた。

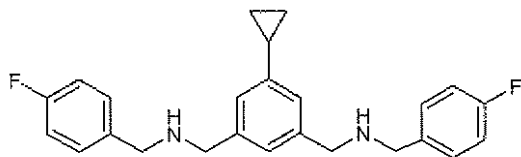
20

【0210】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.42 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.24 (m, 4H), 6.95 (m, 4H), 6.51 (m, 2H), 4.51 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 1.86 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

【0211】

【化76】



30

D) {3-シクロプロピル-5-[(4-フルオロベンジルアミノ)-メチル]-ベンジル}-(4-フルオロベンジル)-アミン

5-シクロプロピル-N1, N3-ビス(4-フルオロベンジル)イソフタルアミド(94 mg、0.22 mmol)のTHF(7.0 mL)溶液に、ボラン(THF中1 Mの溶液1.4 mL、1.4 mmol)を加えた。反応混合物を70℃で5時間加熱し、0℃に冷却し、トリフルオロ酢酸およびMeOHで処理した。生じた混合物を室温で45分間攪拌し、減圧濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCにより精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、生成物がTFA塩の白色の固形物(96 mg、68%)として得られた。 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.43 (m, 4H), 7.26-7.05 (m, 7H), 4.15 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 1.86 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

40

【0212】

E) N, N'-(5-シクロプロピル-1, 3-フェニレン)ビス(メチレン)ビス(3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

N, N'-(5-シクロプロピル-1, 3-フェニレン)ビス(メチレン)ビス(1-(4-フルオロフェニル)メタンアミン)(90 mg、0.15 mmol)の CH_2Cl_2

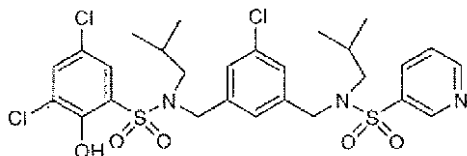
50

₂ (3.0 mL) 溶液に、Et₃N (0.16 mL、1.16 mmol) および 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド (80 mg、0.31 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、生成物が白色の固形物 (25 mg、21%) として得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.58 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 4H), 7.13 (m, 4H), 6.92 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.40 (s, 4H), 4.23 (s, 4H), 1.63 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.40 (m, 2H).

【0213】

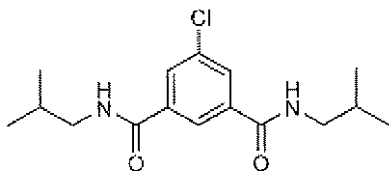
実施例 15

【化 77】



tert-ブチル 3-クロロ-5-((3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル(イソブチル)カルバメート

【化 78】

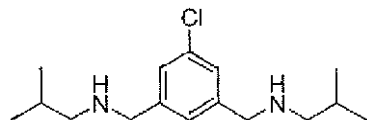


A) 5-クロロ-N1, N3-ジイソブチルイソフタルアミド

5-クロロイソフタル酸 (7.0 g、34.9 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に、N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3, N3-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミンヒドロクロリド (16.73 g、87.0 mmol) および HOBt・H₂O (10.69 g、69.8 mmol) を 0 °C で加え、続いて、さらなるイソブチルアミン 10 mL (8.67 mL、87.0 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を 1 N の HCl 溶液および酢酸エチルで希釈した。有機層をブライン、1 N の NaOH 溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、白色の固形物 (8.14 g、72%) が得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.32 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 6.8, 6.4 Hz, 4H), 1.91 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 12H).

【0214】

【化 79】



B) [3-クロロ-5-(イソブチルアミノ-メチル)-ベンジル]-イソブチルアミン

5-クロロ-N1, N3-ジイソブチルイソフタルアミド (8.1 g、26.1 mmol) に、ボラン (THF 中 1 M の溶液、130.0 mL、130.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温、窒素下で 32 時間攪拌した。出発物質がまだ残っていた。さらなるボラン (THF 中 1 M の溶液 50 mL) を加え、反応混合物を 60 °C でさらに 6 時間加熱

10

20

30

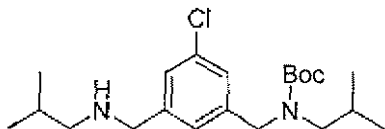
40

50

し、次いで、室温に冷却した。混合物に、MeOH 100 mLを加え、HCl 溶液（4 NのHCl 100 mL）を加え、混合物を2時間攪拌した。生じた混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水で希釈した。水性層のpHを、NaOH水溶液を使用してpH 9に調節した。これを、酢酸エチルと混合した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮すると、生成物が無色の油状物（6.0 g、72%）として得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.31 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 3.76 (s, 4H), 2.39 (d, J= 6.8 Hz, 4H), 1.80 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 12H), MS (ESI): (M+H)⁺= 283.4.

【0215】

【化80】



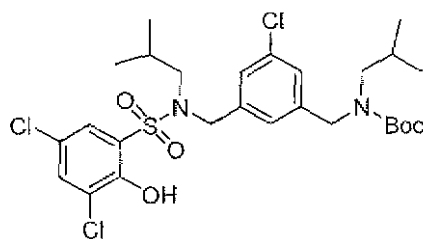
10

C) tert-ブチル 3-クロロ-5-((isobutylamino)methyl)benzyl (isobutyl) carbamate

[3-クロロ-5-((isobutylamino)methyl)benzyl]-isobutylamine (0.60 g, 2.12 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.45 mL, 2.12 mmol) のアセトニトリル (2.0 mL) 溶液を0℃で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。HPLCにより、出発ジアミン、モノ-Boc生成物およびビス-Boc生成物の混合物が示された。反応混合物を濃縮し、残渣をISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、ジクロロメタンからジクロロメタン中25%の酢酸エチルで溶離した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮すると、無色の油状物（0.27 g、33%）が得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.28 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.35 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 9H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.86 (m, 6H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 383.4.

【0216】

【化81】



30

D) tert-ブチル 3-クロロ-5-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-isobutylフェニルスルホンアミド)methyl)benzyl (isobutyl) carbamate

tert-ブチル 3-クロロ-5-((isobutylamino)methyl)benzyl (isobutyl) carbamate (2.4 g, 6.27 mmol) のCH₂Cl₂ (30 mL) 溶液に、Et₃N (1.3 mL, 9.40 mmol)を加え、続いて、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンクロリド (1.80 g, 6.89 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂および水で希釈した。有機層を飽和NaHCO₃溶液、NH₄Cl溶液、ブライン溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。カラムを、ヘキサンからヘキサン中80%のジクロロメタンで溶離した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮すると、無色の粘稠性固形物（2.8 g、72%）が得られた。

【0217】

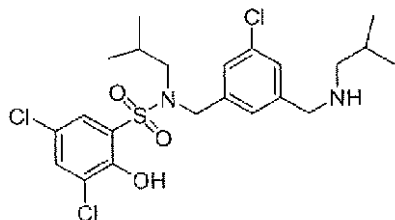
40

50

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 9.12 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.38 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.43 (m, 9H), 0.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); MS (ESI): $(\text{M}-\text{H})^- = 607.2$.

【0218】

【化82】



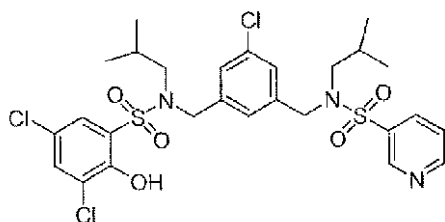
10

E) 3, 5-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-((イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-イソブチルベンゼンスルホンアミド

tert-ブチル 3-クロロ-5-((3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル(イソブチル)カルバメート(0.23 g、0.38 mmol)の塩化メチレン(5 mL)溶液に、TFA(0.87 mL、11.3 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃溶液および酢酸エチルに分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮すると、所望の生成物が白色の固形物(0.18 g、92%)として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H); MS (ESI): $(\text{M}+\text{H})^+ = 507.22, 509.21$.

【0219】

【化83】



30

F) N-(3-クロロ-5-((3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-イソブチルピリジン-3-ylスルホンアミド

ピリジン-3-ylスルホニルクロリド(70 mg、0.40 mmol)のTHF(4 mL)溶液に、3, 5-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-((イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-イソブチルベンゼンスルホンアミド(100 mg、0.20 mmol)およびEt₃N(0.14 mL、0.98 mmol)を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣に、1 NのNaOH/THF/MeOHを加えた。4時間後に、混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCにより精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、所望の生成物が白色の固形物(60 mg、40%)として得られた。

【0220】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 8.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.05

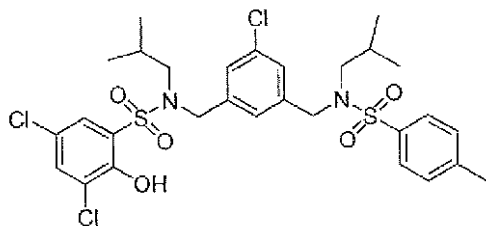
50

(d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.66 (m, 2H), 0.73 (m, 12H); MS (ESI): $(M+H)^+ = 648.1$.

【0221】

実施例16

【化84】



10

3, 5-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-((N-イソブチル-4-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-イソブチルベンゼンスルホンアミド

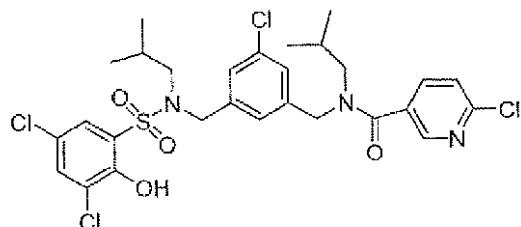
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.69-1.56 (m, 2H), 0.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); MS (ESI): $(M-H)^- = 661.0$.

20

【0222】

実施例17

【化85】



30

6-クロロ-N-(3-クロロ-5-((3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-イソブチルニコチンアミド

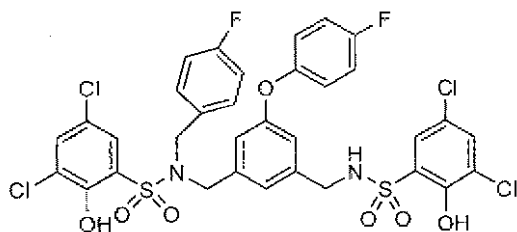
6-クロロニコチン酸 (34.1 mg, 0.22 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3, N3-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミンヒドロクロリド (60 mg, 0.32 mmol)、HOBt・H₂O (30 mg, 0.20 mmol) および 3, 5-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-((イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-イソブチルベンゼンスルホンアミド (100 mg, 0.20 mmol) を加えた。生じた反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液および酢酸エチルで希釈した。有機層を濃縮した。残渣を 1 N の NaOH 溶液および THF に 2 時間溶かした。混合物を濃縮し、MeOH に溶かし、プレパラティブ HPLC により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、所望の生成物が白色の固形物 (62 mg, 40%) として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 8.50-8.35 (m, 1H), 8.0-7.8 (m, 1H), 7.70-7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.72-4.45 (m, 4H), 3.30-3.03 (m, 4H), 2.1-1.6 (m, 2H), 0.96-0.71 (m, 12H); MS (ESI): $(M-H)^- = 646.0$.

40

【0223】

実施例18

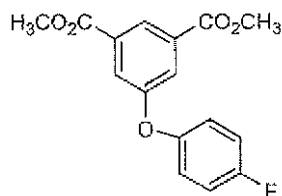
【化 8 6】



3, 5-ジクロロ-N-(3-((3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

10

【化 8 7】



20

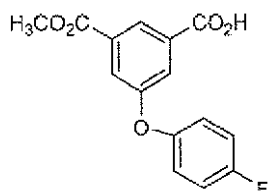
A) ジメチル 5-(4-フルオロフェノキシ)イソフタレート

ジメチル 5-ヒドロキシイソフタレート (3.1 g、14.75 mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸 (4.13 g、29.5 mmol)、酢酸銅 (II) (2.68 g、14.75 mmol) およびトリエチルアミン (4.48 g、44.2 mmol) の CH_2Cl_2 (65 mL) 中の混合物を室温で、開放空気下で 38 時間攪拌した。さらなるフルオロフェニルボロン酸 1 g を加え、反応混合物を室温にて開放空気下で攪拌し続けた。24 時間後に、さらなるフルオロフェニルボロン酸 1 g および酢酸銅 300 mg を反応混合物に加え、これを、開放空気下で 6 時間攪拌し続けた。混合物を CHCl_3 および HCl 水溶液と混合し、有機層を分離し、 HCl 水溶液、 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより SiO_2 で、ヘキサン： EtOAc ： MeOH // 800：200：40 で溶離して精製すると、所望の生成物 (3.8 g、12.49 mmol、収率 85%) が白色の固形物として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.36 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.06-6.96 (m, 4H), 3.89 (s, 6H).

30

【0 2 2 4】

【化 8 8】



40

B) 3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(メトキシカルボニル)安息香酸

ジメチル 5-(4-フルオロフェノキシ)イソフタレート (3.8 g、12.49 mmol) および炭酸水素ナトリウム (1.2 g、14.28 mmol) の MeOH (100 mL) および水 (15 mL) 中の混合物を 80°C で終夜加熱した。さらなる炭酸水素ナトリウム 500 mg を反応混合物に加え、 100°C で 6 時間加熱し続けた。HPLC により、単酸 (大部分)、二酸 (小部分) および少量の出発物質の混合物が示された。プレパラティブ HPLC により、二酸の 5-(4-フルオロフェノキシ)イソフタル酸 (0.4 g

50

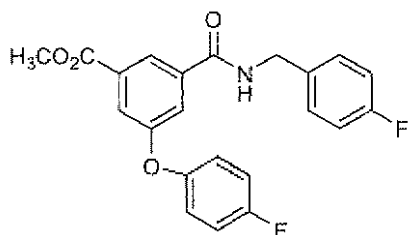
、1.448 mmol、収率11.60%)および単酸の3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(メトキシカルボニル)安息香酸(2.2 g、7.58 mmol、収率60.7%)が白色の固形物として得られた。

【0225】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.44 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.10~6.986 (m, 4H), 3.92 (s, 3H)

【0226】

【化89】



10

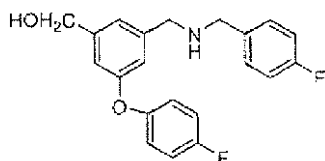
C) メチル 3-(4-フルオロベンジルカルバモイル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンゾエート

3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(メトキシカルボニル)安息香酸(2.2 g、7.58 mmol)のDMF/CH₂Cl₂溶液に室温で、EDCI・HCl(1.889 g、9.85 mmol)を、続いて、HOBt・H₂O(1.024 g、7.58 mmol)を攪拌しながら加えた。1分後に、(4-フルオロフェニル)メタンアミン(0.949 g、7.58 mmol)を混合物に加え、これを室温で4時間攪拌した。EtOAcおよびNaHCO₃を混合物に加えた。EtOAc層を分離し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧濃縮すると、粗生成物(2.7 g、6.79 mmol、収率90%)が明黄色の固形物として得られた。粗生成物をさらに精製することなく、次の工程で利用した。MS (ESI): (M+H)⁺ = 382.21.

20

【0227】

【化90】



30

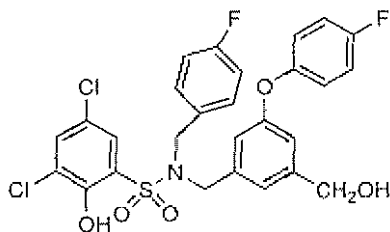
D) (3-(4-フルオロベンジルアミノ)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)メタノール

メチル 3-(4-フルオロベンジルカルバモイル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンゾエート(2.7 g、6.79 mmol)のTHF 10 mL溶液に氷浴温度で、ボラン(THF中1 Mの溶液40 mL)を徐々に加えた。10分後に、混合物を室温に昇温させ、30分間攪拌し、50℃で10時間加熱した。混合物を室温に冷却し、THF中1 MのLiAlH₄溶液10 mLで処理した。混合物を2時間攪拌し、EtOAcで処理した。生じた混合物をMeOHおよびTFAで徐々に処理し、しばらく攪拌し、大部分濃縮した。水およびMeOHを残渣に加え、不溶性物質を濾過した。濾液を濃縮した。プレパラティブHPLCを使用して残渣を精製すると、所望の生成物がTFA塩の白色の固形物(1.74 g、54.6%)として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.49~6.97 (m, 11H), 4.56 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.16 (s, 2H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 356.24.

40

【0228】

【化 9 1】



E) 3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

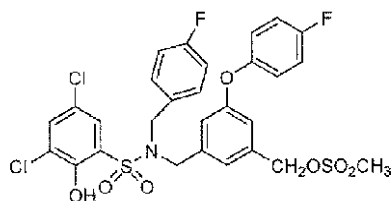
10

(3-(4-フルオロベンジルアミノ)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)メタノールTFA塩(1.74g、3.71mmol)およびEt₃N(1.2g、11.86mmol)のCH₂Cl₂(20ml)中の混合物に0℃で、3, 5-ジクロロ(didichloro)-2-ヒドロキシベンゼン(hydroxybenzene)-1-スルホンクロリド(0.97g、3.71mmol)を加えた。混合物を1.5時間攪拌し、室温に昇温させ、30分間攪拌し、濃縮した。残渣を1NのHCl水溶液およびEtOAcと混合した。EtOAc層を分離し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCにより精製すると、所望の生成物(1.5g、2.58mmol、収率69.7%)が白色の固形物として得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.44 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.06~6.77 (m, 10H), 6.50 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.27 (s, 2H).

20

【0229】

【化 9 2】



30

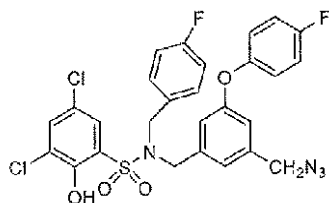
F) 3-(3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジルメタンスルホネート

3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(ヒドロキシメチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド(1.1g、1.895mmol)および塩化メタンスルホン(0.147mL、1.895mmol)のEtOAc溶液に-30℃で、Et₃N(0.4mL、2.87mmol)をAr雰囲気下で加えた。混合物を1時間攪拌したが、少量の生成物しか生じなかった。したがって、さらなる塩化メタンスルホン(0.25mL)およびEt₃N(0.6mL)を-30℃で加えた。混合物を室温に徐々に昇温させ、室温で2時間攪拌し、1NのHCl水溶液およびEtOAcで処理した。EtOAc層を分離し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧濃縮すると、所望の生成物が粘稠性の物質(約1.4g)として得られた。この物質をさらに精製することなくそのまま、次の工程で使用した。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07~6.89 (m, 8H), 6.82 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.37(s, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.97 (s, 3H; MS : (M-H)⁻ = 656.1.

40

【0230】

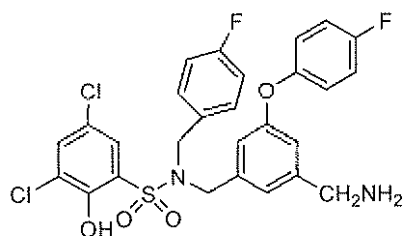
【化 9 3】



G) N-(3-(アジドメチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド粗メシル化生成物 (1.4 g) を DMF (10 mL) および NaN_3 (220 mg) と混合し、室温で終夜攪拌した。混合物を水および EtOAc で希釈した。EtOAc 層を分離し、希 HCl 水溶液および水で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、減圧濃縮すると、所望の生成物が粘稠性の物質 (1.0 g、1.652 mmol、収率 87%) として得られた。この物質をさらに精製することなくそのまま、次の工程で使用した。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.5 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11~6.73 (m, 10H), 6.61 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.22 (s, 2H); MS: (M-H) $^-$ = 603.

【0231】

【化 9 4】



H) N-(3-(アミノメチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド N-(3-(アジドメチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (1.0 g、1.652 mmol) および炭素上 20% の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 100 mg の EtOAc (15 mL) および MeOH (15 mL) 中の混合物を室温で、 H_2 ガス 1 atm 下で 3 時間攪拌した。混合物にトルエンを加えた。生じた混合物をしばらく攪拌し、固形物を濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮すると、所望の生成物 (0.88 g、1.519 mmol、収率 92%) が白色の固形物として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 4H), 6.99-6.90 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.93 (s, 2H); MS (ESI): (M+H) $^+$ = 579.0.

【0232】

I) 3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

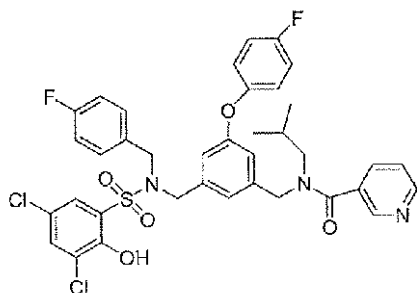
3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド (27.1 mg、0.104 mmol) の CH_2Cl_2 4 mL 溶液に、固体の N-(3-(アミノメチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (60 mg、0.104 mmol) を、続いて、 Et_3N (110 μL) を室温に加えた。混合物を室温で 45 分間攪拌した。プレパラティブ HPLC により反応混合物をそのまま精製すると、所望の生成物 (71 mg、85%) が得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s

, 2H), 7.13~6.90 (m, 8H), 6.67 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.08 (s, 2H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 805.

【0233】

実施例19

【化95】



10

N-(3-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-イソブチルニコチンアミド

ニコチン酸(20.34mg、0.165mmol)のDMF(4mL)溶液に、EDCI・HCl(36.0mg、0.19mmol)、HOBt・H₂O(16.9mg、0.11mmol)および3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(3-((4-フルオロフェノキシ)-5-((イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド(70mg、0.11mmol)を加えた。生じた反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃溶液および酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、濃縮した。残渣を1NのNaOH、MeOHおよびTHFの混合物に溶かした。4時間後に、混合物を濃縮した。残渣を水および酢酸エチルで希釈した。有機層を濃縮し、MeOHに溶かし、プレパラティブHPLCにより精製すると、所望の生成物のTFA塩が白色の固形物(27mg、28%)として得られた。

20

【0234】

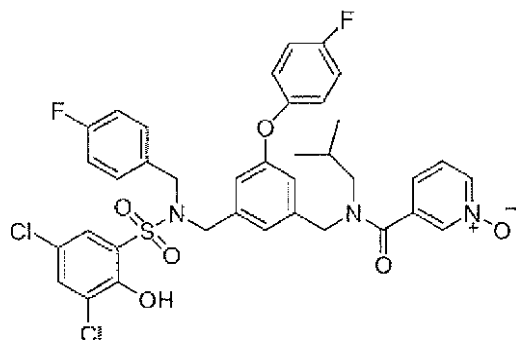
¹H NMR(CD₃OD): δ 8.61-8.52 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.03 (m, 4H), 6.92-6.63 (m, 5H), 4.60-4.32 (m, 6H), 3.19 (m, 1H), 2.96 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 2.05 -1.85 (m, 1H), 0.90 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 0.66 (d, J= 6.4 Hz, 3H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 740.

30

【0235】

実施例20

【化96】



40

3-((3-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)(イソブチル)カルバモイル)ピリジン1-オキシド

¹H NMR(CD₃OD): δ 8.32-8.18 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 4H), 6.89 -6.42 (m, 7H), 4.57-4.33 (m, 6H), 3.16 (m, 1H), 2.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.05 -

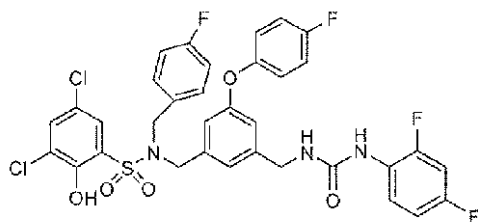
50

1.80 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI): (M- H)⁻ = 754.1.

【0236】

実施例 21

【化97】



10

3, 5-ジクロロ-N-(3-((3-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレイド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

N-(3-(アミノメチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (62 mg、0.107 mmol) の DMF (2.5 mL) 溶液に、イソシアネート (40 μL) を加えた。反応は1時間以内に完了した。プレパラティブ HPLC により精製すると、所望の生成物 (30 mg、38%) が得られた。

20

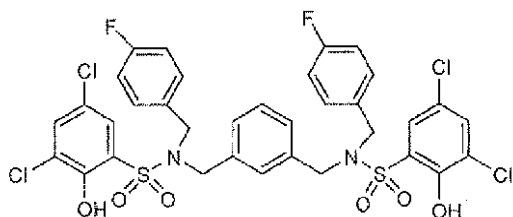
【0237】

¹H NMR(CD₃OD): δ 7.88 (m, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18~6.78 (m, 12H), 6.54 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.29 (s, 2H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 734.

【0238】

実施例 22

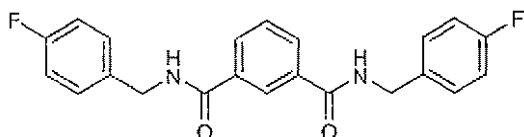
【化98】



30

N-(4-フルオロベンジル)-N-(3-{[(4-フルオロベンジル)-(3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン)スルホニルアミノ]-メチル}-ベンジル)-3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化99】



40

A) N1, N3-ビス(4-フルオロベンジル)イソフタルアミド

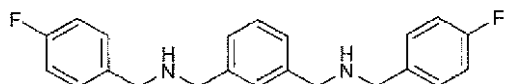
イソフタル酸 (4.98 g、30.0 mmol) および (4-フルオロフェニル)メタンアミン (7.50 g、60.0 mmol) の DMF (80 mL) 中の不均一な混合物に、EDCI・HCl (12 g、62.6 mmol) を、続いて、HOBT・H₂O (1 g、6.53 mmol) を室温で攪拌しながら加えた。反応混合物はすぐに均一な溶液になった。4時間後に、混合物に水および EtOAc を加え、EtOAc 層を分離し、1 N の

50

HClで、続いて、0.5NのNaOHで洗浄した。EtOAc層を取ると、このプロセスの間に、白色の固形物の沈殿が生じた。固形物を濾過し、EtOAcで洗浄した。濾過溶液を大部分濃縮し、残渣をEt₂Oでトリチュレートし、固形物を濾過し、Et₂Oで洗浄し、合わせた固形物を乾燥させると、所望の生成物(10g、88%)が白色の固形物として得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 8.31 (s, 1H), 7.99, (dd, J= 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39~7.02 (m, 8H), 4.5 (s, 4H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 381.

【0239】

【化100】



10

B) (4-フルオロベンジル) - {3 - [(4-フルオロベンジルアミノ) - メチル] - ベンジル} - アミン

N1, N3-ビス(4-フルオロベンジル)イソフタルアミド(5.1g、13.41mmol)のTHF(70mL)中の部分的に不均一な混合物に氷浴温度で、ボラン(THF中1Mの溶液100mL)の冷たい溶液を徐々に加えた。これを氷浴温度で1時間攪拌した。これを室温に昇温させ、室温で30時間攪拌した。混合物を約60℃に加温し、2時間攪拌した。混合物に、HOAc 5mLを加え、1時間攪拌し、これを大部分濃縮した。残渣に、MeOH 150mLおよび1NのHCl 150mLを攪拌しながら徐々に加え、室温で2時間攪拌し、65℃で30分間加熱し、これを大部分濃縮した。混合物をEtOAcおよびNaHCO₃水溶液と混合し、EtOAc層を分離し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、減圧濃縮すると、所望の生成物(4.5g、95%)が粘稠性の物質の粗生成物として得られた。この粗生成物を何らさらに精製することなくそのまま、次の工程で使用した。

20

【0240】

¹H NMR(CDCl₃): δ 7.35~6.97 (m, 12H), 3.80 (d, J= 8.2 Hz, 8H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 353.

【0241】

C) N - (4-フルオロベンジル) - N - (3 - {[(4-フルオロベンジル) - (3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン)スルホン-アミノ] - メチル} - ベンジル) - 3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

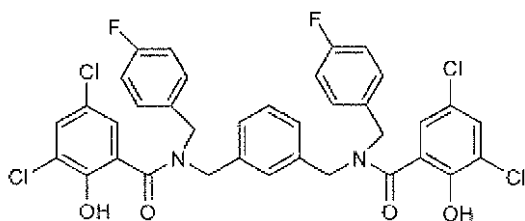
(4-フルオロベンジル) - {3 - [(4-フルオロベンジルアミノ) - メチル] - ベンジル} - アミン(300mg、0.851mmol)およびEt₃N(1.2mL)のCH₂Cl₂の溶液に氷浴温度で、固体の3, 4-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンクロリド(445mg、1.703mmol)を攪拌しながら加えた。30分後に、これを室温に加温し、室温で5時間攪拌した。混合物に、CH₂Cl₂(50mL)および1NのHCl水溶液を加え、有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCにより精製すると、所望の生成物(240mg、35%)が白色の固形物として得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.57 (d, J= 2.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.49-6.74 (m, 12H), 4.29 (s, 4H), 4.24 (s, 4H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 803.

40

【0242】

実施例23

【化 1 0 1】



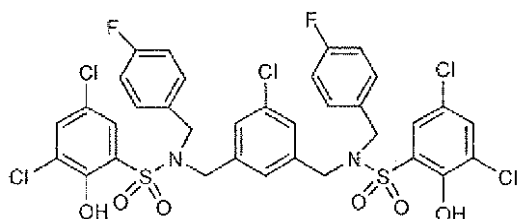
N-(4-フルオロベンジル)-N-(4-{[(4-フルオロベンジル)-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン)カルバモイル]-メチル}-ベンジル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアミド

3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ安息香酸(300mg、1.449mmol)のDMF(5mL)溶液に室温で、EDCI・HCl(300mg、1.565mmol)を、続いて、DMF 2mL中のN,N'-(1,3-フェニレンビス(メチレン))ビス(1-(4-フルオロフェニル)メタンアミン)(365mg、1.036mmol)および水和HOBt・H₂O(200mg)を加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をプレパラティブHPLCによりそのまま精製すると、モノアシル化生成物3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(3-(4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド(0.12g、21.4%)およびジアシル化生成物N,N'-(1,3-フェニレンビス(メチレン))ビス(3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド)(0.245g、32.4%)が得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 7.34~6.80 (m, 16H), 4.59 (s, 4H), 4.24 (s, 4H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 731.

【0243】

実施例 24

【化 1 0 2】



N-(4-フルオロベンジル)-N-(3-クロロ-5-{[(4-フルオロベンジル)-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン)スルホニルアミノ]-ベンジル}-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

N,N'-(5-クロロ-1,3-フェニレン)ビス(メチレン)ビス(1-(4-フルオロフェニル)メタンアミン)(600mg、1.551mmol)およびEt₃N(1.6mL)のCH₂Cl₂溶液に氷浴温度で、固体の3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド(542mg、2.073mmol)を攪拌しながら加えた。30分後に、これを室温に昇温させ、室温で終夜攪拌した。混合物を減圧濃縮し、プレパラティブHPLCにより精製すると、所望の生成物(0.32g、25%)が白色の固形物として得られた。

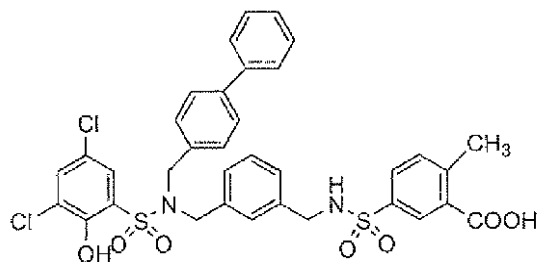
【0244】

¹H NMR(CD₃OD): δ 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.07~6.79 (m, 10H), 6.71 (s, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.24 (s, 4H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 837.

【0245】

実施例 25

【化 1 0 3】



5-(N-(3-((N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)スルファモイル)-2-メチル安息香酸 10

N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド(50mg、0.095mmol)およびEt₃N(0.13mL)のCH₂Cl₂(4mL)中の溶液に、固体の5-(クロロスルホニル)-2-メチル安息香酸(22.24mg、0.095mmol)を室温で加え、これを、室温で70分間攪拌した。濃縮の後、混合物をそのままプレパラティブHPLCにより精製し、凍結乾燥の後に、所望の生成物(40mg、58.1%)が、白色の固形物として得られた。¹H NMR(CD₃OD): δ 8.17 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J= 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.56~6.90 (m, 15H), 6.76 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.52 (s, 3H); MS (ESI): (M+H)⁺ = 725. 20

【0 2 4 6】

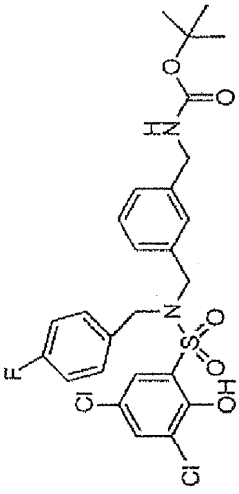
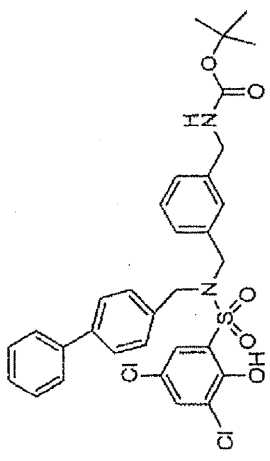
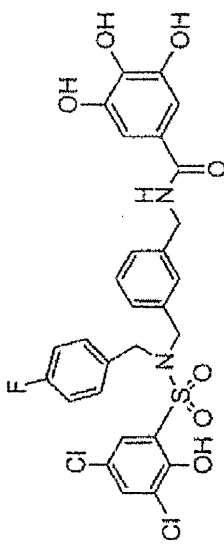
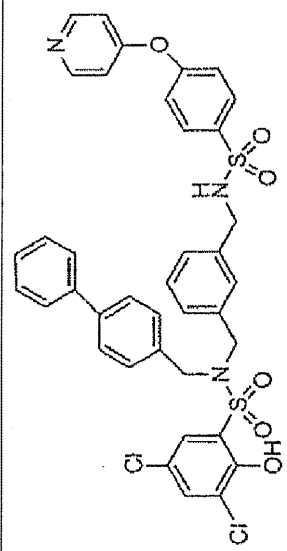
実施例 26 から 93

下記の実施例を、上記の手順を使用して製造した：

【表 2】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
26		N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)ホルミアミド)ベンジル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2,6-ジヒドロキシソニコチンアミド	3.5	606.14
27		N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド)メチル)ベンジル)-2,6-ジヒドロキシソニコチンアミド	3.47	620.2
28		N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)フェニルホルミアミド)メチル)ベンジル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキサミド	3.86	707.1
29		3,5-ジクロロ-N-(3-((5-クロロ-2-メトキシフェニル)ホルミアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンホルミアミド	4.28	785.14

【表 3】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
30		tert-ブチル 3-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート	4.27	570.7
31		tert-ブチル 3-((N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート	4.41	
32		N-(3-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-3,4,5-トリヒドロキシベンズアミド	3.59	621.1
33		N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-((4-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)ベンズアミド	3.73	760.6

10

20

30

40

【表 4】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
34		5-(N-(3-((N-(4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)スルファモイル)-2-ヒドロキシ安息香酸	4.22	
35		3-N-(3-((N-(4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)スルファモイル)安息香酸	4.15	711.2
36		N1-(3-((N-(4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-4-クロロベンゼン-1,3-ジスルホンアミド	4.08	

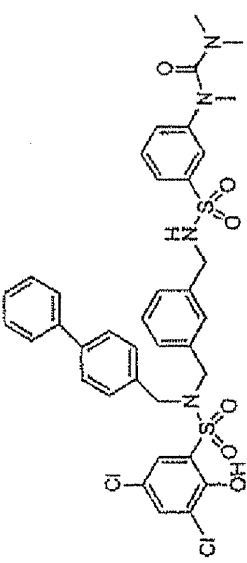
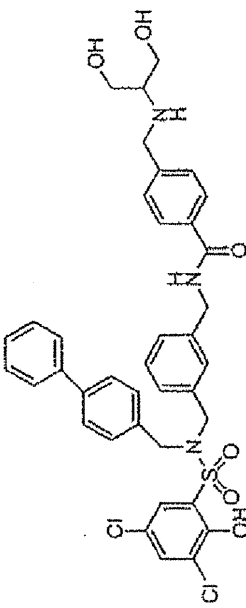
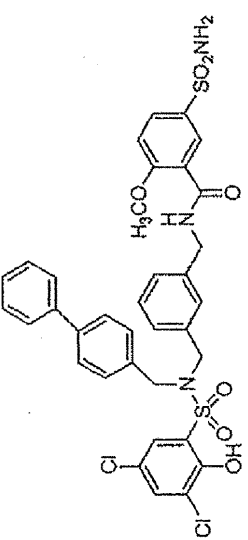
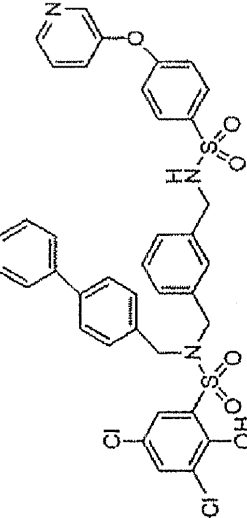
10

20

30

40

【表 5】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
37		N-(ピフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-((1,3,3-トリメチルウレイド)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンゼンスルホンアミド	4.17	
38		N-(3-((N-(ピフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-4-((1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)メチル)ベンズアミド	3.62	734.6
39		N-(3-((N-(ピフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド	4.01	740
40		N-(ピフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-((4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	4.22	760.6

10

20

30

40

【表 6】

実施例番号	構造	名称	HPLC _{tr} (分)	LCMS (M+H)
41		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル-N-(4-フルオロフェネチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.68	817.52
42		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソプロピルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロフェネチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.61	765.56
43		(R)-tert-ブチル 1-(3-((5-クロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-メトキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルアミノ)-1-オキシ-3-フェニルプロパン-2-イルカルバメート	4.12	696.6
44		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3-((4-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	4.03	

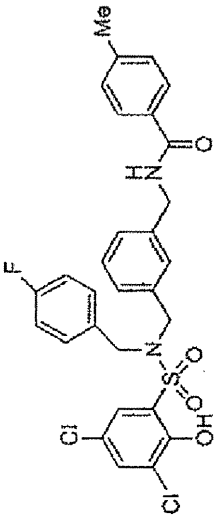
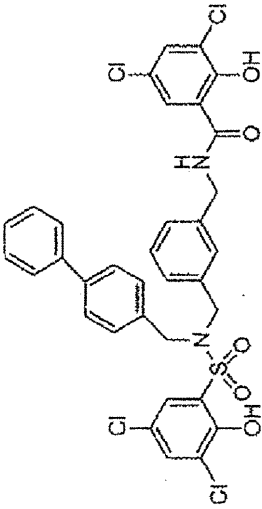
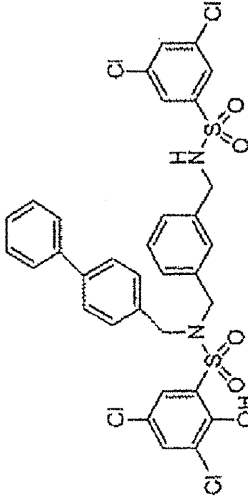
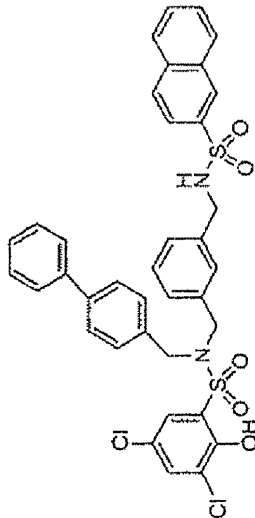
10

20

30

40

【表 7】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
45		N-(3-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-4-メチルベンズアミド	4.05	587.5
46		N-(3-((N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンズアミド	4.91	717.3
47		N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンズアミド	4.6	737.3
48		N-(3-((N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)ナフタレン-2-スルホンアミド	4.41	

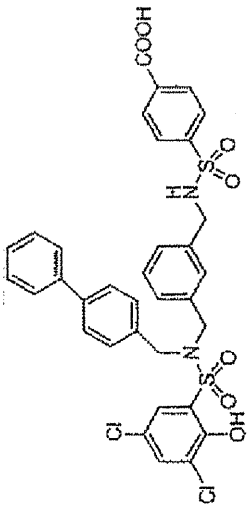
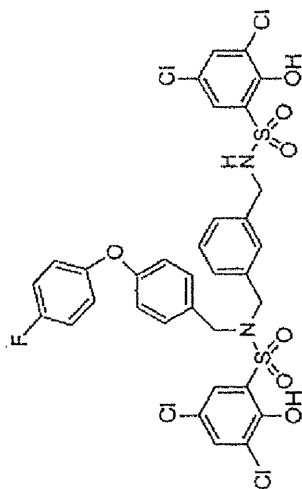
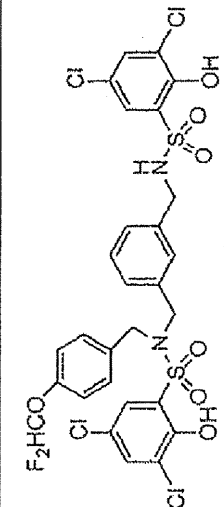
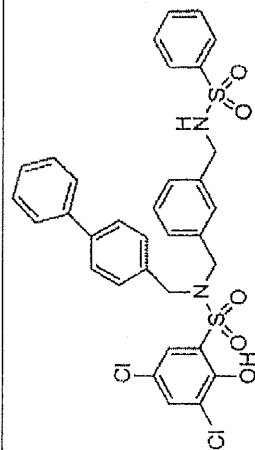
10

20

30

40

【表 8】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
49		4-(N-(3-((N-(2-ヒドロキシフェニル)スルホニル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)スルホニル)安息香酸	4.13	711.1
50		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)スルホニル)ベンジル)-N-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミド	4.47	
51		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)スルホニル)ベンジル)-N-(4-(2,4-ジクロロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホニルアミド	4.16	
52		N-(2-ヒドロキシ-4-((N-(2-ヒドロキシフェニル)スルホニル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)スルホニルアミド	4.33	

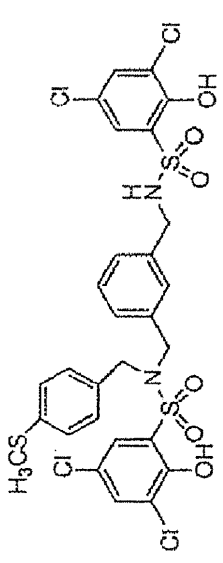
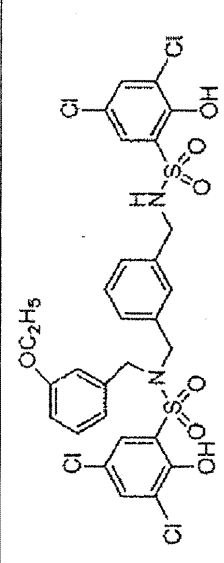
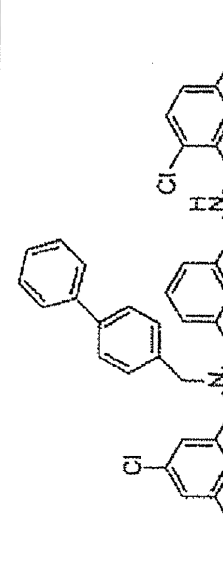
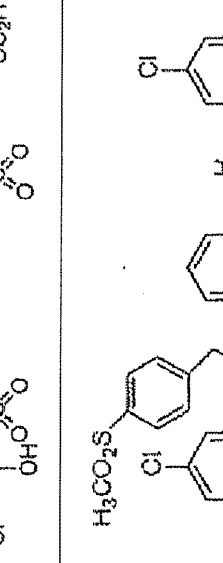
10

20

30

40

【表 9】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
53		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルチオ)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	4.31	
54		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(3-エトキシベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.29	
55		3-(N-(3-((N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)スルファモイル)-4-クロロ安息香酸	4.15	747.15
56		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	3.87	

10

20

30

40

【表 10】

実施例番号	構造	名称	HPLC _{tr} (分)	LCMS (M+H)
57		5-(N-(3-(N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)スルファモイル)-2-クロロ-4-フルオロ安息香酸	4.16	765.02
58		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	3.97	737
59		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド	4.06	
60		2-クロロ-5-(N-(3-クロロ-5-((3,5-ジクロロ-4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-4-フルオロ安息香酸	4.56	849.33

10

20

30

40

【表 1 1】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
61		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	3.43	792.3
62		2-(3-((3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)フエノキシ)酢酸	3.96	
63		N-(3-((N-(4-ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアミド	4.62	731.39
64		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	4.31	777.01

10

20

30

40

【表 1 2】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
65		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3-(トリフルオロメチルベンゾ)ベンゼン)スルホンアミド	4.38	777.03
66		N-(ピフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-N-(3-((4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)スルホンアミド)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.37	
67		N,N'-(5-クロロ-1,3-フェニレン)ビス(メチレン)ビス(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソプロピルベンゼン)スルホンアミド	4.56	733.07
68		4-(N-(3-((N-(ピフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)スルホンアミド)-3-(トリフルオロメチル)スルホンアミド	4.67	

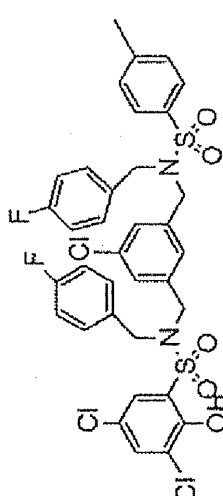
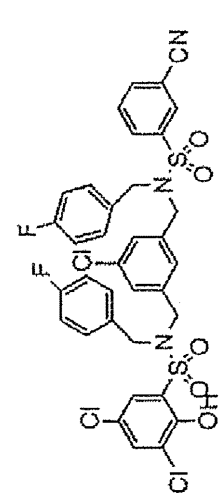
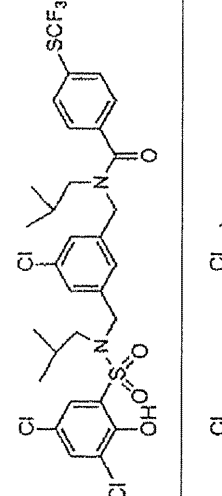
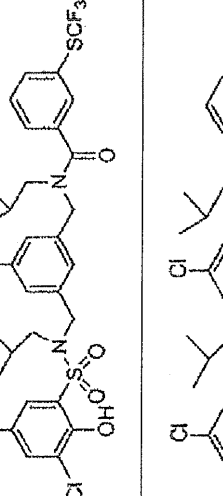
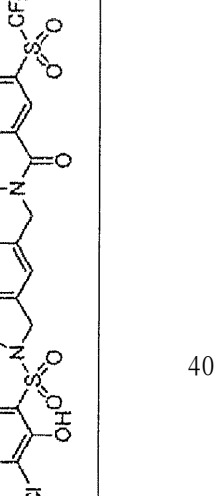
10

20

30

40

【表 1 3】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_r (分)	LCMS (M+H)
69		3,5-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-((N-(4-フルオロベンジル)-4-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	3.7	767.24
70		3,5-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-((3-シアノ-4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.35	778.24
71		N-(3-クロロ-5-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゾアミド	4.58	713.2
72		N-(3-クロロ-5-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-イソブチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアミド	4.53	713.7
73		N-(3-クロロ-5-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-イソブチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアミド	4.36	745.2

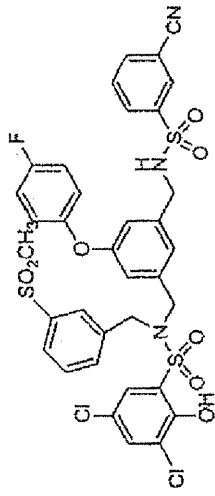
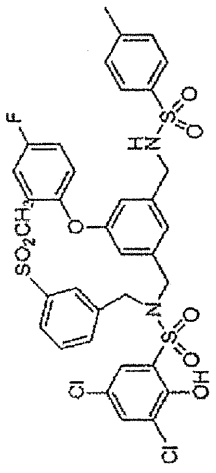
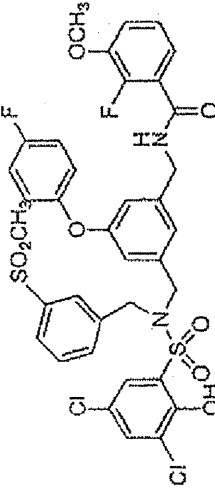
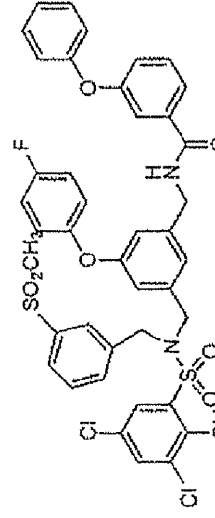
10

20

30

40

【表 1 4】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
74		3,5-ジクロロ-N-(3-((3-シアノフェニルスルホニル)メチル)-5-(4-フルオロフェニル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	3.62	802.3
75		3,5-ジクロロ-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(4-メチルフェニルスルホニル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	3.75	793.3
76		N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)フェニルスルホンアミド)-2-メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-フルオロ-3-メトキシベンズアミド	3.55	791.3
77		N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)フェニルスルホンアミド)-2-メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-3-フェノキシベンズアミド	3.93	835.3

10

20

30

40

【表 1 5】

実施例番号	構造	名称	HPLC _{tr} (分)	LCMS (M+H)
78		N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)フェニルスルホニアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-3-フェノキシベンズアミド	4.15	835.3
79		N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)フェニルスルホニアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-フルオロ-3-メトキシベンズアミド	3.84	791.2
80		3,5-ジクロロ-N-(3-((3-シアノフェニルスルホニアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ベンゼンスルホニアミド	3.77	
81		3,5-ジクロロ-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)-5-(4-メチルスルホニル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ベンゼンスルホニアミド	3.94	

10

20

30

40

【表 16】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
82		N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-3-(トリフルオロメチルスルホニル)ベンズアミド	4.02	
83		N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-3-(トリフルオロメチルオ)ベンズアミド	4.33	
84		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	4.09	
85		N-(3-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-3-(トリフルオロメチルオ)ベンズアミド	4.05	

10

20

30

40

【表 17】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
86		N-(3-((3,5-ジクロロクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)-3-(トリフルオロメチルスルフィニル)ベンズアミド	4.11	
87		6-クロロ-N-(3-((3,5-ジクロロクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-N-イソブチルニコチンアミド	4.36	776.1
88		N-(3-((3,5-ジクロロクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-5-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)ニコチンアミド	3.81	684.1

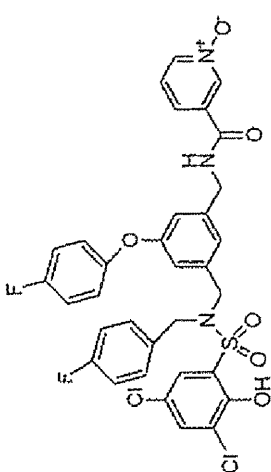
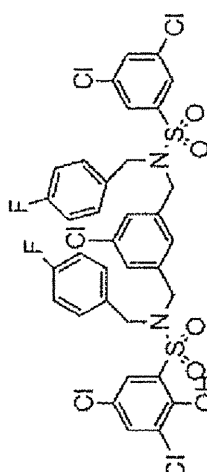
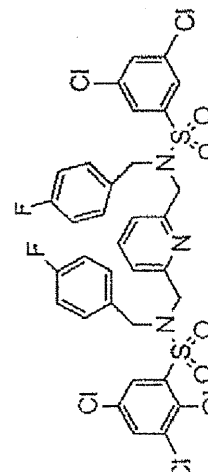
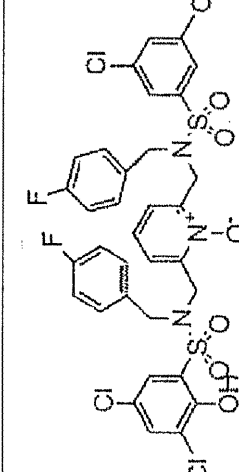
10

20

30

40

【表 1 8】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS (M+H)
89		3-(3-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-4-フルオロフェノキシ)ベンジルカルバモイル)ピリジン 1-オキシド	3.94	700.1
90		3,5-ジクロロ-N-(3-クロロ-5-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.7	820.6
91		3,5-ジクロロ-N-((6-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.44	787.9
92		2-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-6-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)ピリジン 1-オキシド	4.14	804

10

20

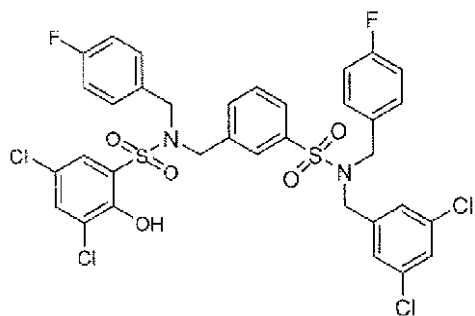
30

40

【0247】

実施例 94

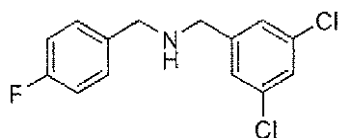
【化104】



10

3, 5-ジクロロ-N-(3-(N-(3, 5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化105】



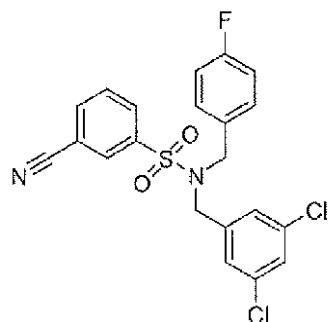
20

A) N-(3, 5-ジクロロベンジル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンアミン
3, 5-ジクロロベンズアルデヒド (3.9 g、22.3 mmol) の2-プロパノール (20 mL) および CH_2Cl_2 (20 mL) 中の溶液に、4-フルオロベンジルアミン (2.93 mL、25.6 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を氷浴温度に冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7.56 g、35.7 mmol) で N_2 雰囲気下で処理した。生じた混合物を室温で22時間攪拌した。反応混合物に、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、これを0.2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO_3 水溶液と混合した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、シリカゲルで精製すると (ISCO. 条件: 40 g カラム。溶離剤: 0~6% の B、勾配、溶媒 A: CH_2Cl_2 、溶媒 B: 酢酸エチル (5% の MeOH 中 2 M のアンモニア)、35 分の実行。所望の生成物ピークは5分から15分に表れた)、所望の生成物が無色の油状物 (5.6 g、80%) として得られた。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.34-7.27 (m, 5H), 7.08-7.03 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.85 (bs, 1H); MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284.0$.

30

【0248】

【化106】



40

B) 3-シアノ-N-(3, 5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)

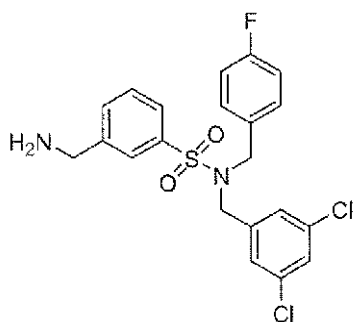
50

ベンゼンスルホンアミド

N-(3,5-ジクロロベンジル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンアミン(1.40 g、4.91 mmol)のTHF(15 mL)溶液に、3-シアノベンゼン-1-スルホニルクロリド(0.9 g、4.46 mmol)およびEt₃N(1.22 mL、8.93 mmol)を室温で2時間加えた。さらなる塩化スルホン(0.35 g)およびEt₃N(0.5 mL)を加えた。反応混合物を室温で15時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび1 NのHCl溶液で希釈した。有機層を分離し、ブライン、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮すると、ガラス状の物質が得られ、これを、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製すると(I S C O. カラム: 24 g。溶離剤: A: ヘキサン。B: 酢酸エチル。条件: Aから25%のBへ(50分の勾配))、所望の生成物が白色の固形物(1.8 g、81%)として得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.08-8.02 (m, 2H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.30 (s, 2H); MS (ESI): [M-H]⁻ = 506.9.

【0249】

【化107】

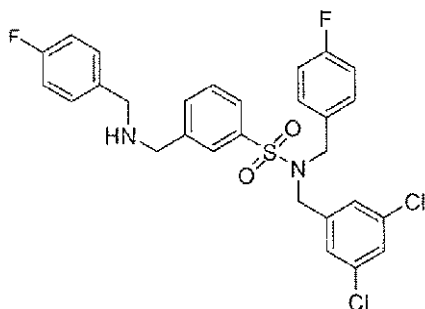


C) 3-(アミノメチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンゼンスルホンアミド

3-シアノ-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.9 g、2.00 mmol)のTHF(10 mL)溶液に室温で、ボラン溶液(THF中1 Mの溶液)(16 mL、16.02 mmol)を窒素雰囲気下で滴加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、TFAを滴加することにより酸性化し、これを30分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製すると(I S C O. カラム: 24 g。溶離剤: A: CH₂Cl₂。B: 酢酸エチルにMeOH中2 Mのアンモニア10%。条件: Aから40%のBへ(45分の勾配))、所望の生成物が白色の固形物(0.29 g、32%)として得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.86-6.85 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.58 (bs, 2H); MS (ESI): [M+H]⁺ = 452.9.

【0250】

【化 108】



10

D) N-(3, 5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-3-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンゼンスルホンアミド

3-(アミノメチル)-N-(3, 5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンゼンスルホンアミド (290 mg、0.64 mmol) の CH_2Cl_2 (6 mL) 溶液に、4-フルオロベンズアルデヒド (0.07 mL、0.64 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (217 mg、1.02 mmol) を N_2 雰囲気下で加えた。生じた混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物に、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、混合物を20分間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させた。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲルで、100% CH_2Cl_2 から CH_2Cl_2 中25%の酢酸エチルで溶離して精製すると、所望の生成物が無色の油状物 (0.16 g、45%) として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.16-7.15 (m, 1H), 7.09-6.99 (m, 4H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.85-6.84 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.77 (bs, 1H); MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 561.0$.

20

【0251】

E) 3, 5-ジクロロ-N-(3-(N-(3, 5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

30

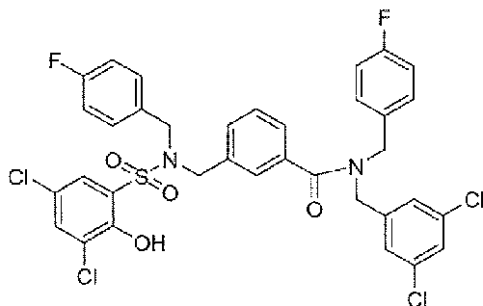
N-(3, 5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-3-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンゼンスルホンアミド (75 mg、0.13 mmol) の THF (4 mL) 溶液に室温で、3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド (38 mg、0.15 mmol) および Et_3N (0.06 mL、0.40 mmol) を加え、これを、室温で1.5時間攪拌した。さらなる塩化スルホニル (15 mg) および Et_3N (0.05 mL) を反応混合物に加え、これを、2時間攪拌し続けた。混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブ HPLC (条件: 溶媒 A: 10% MeOH-90% H_2O -0.1% TFA; 溶媒 B: 90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA。カラム 3: YMC S5 ODS 20×100 mm; 45% の B から最終の 100% B へ、勾配時間: 10 分、流速: 20 mL/分) により精製すると、所望の生成物が白色の固形物 (56 mg、53%) として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 5H), 6.93-6.90 (m, 6H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.21 (s, 2H); MS (ESI): $[\text{M}-\text{H}]^- = 784.9$.

40

【0252】

実施例 95

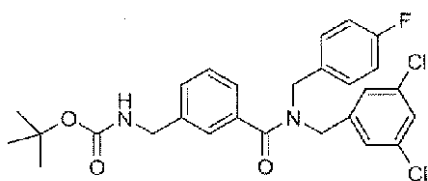
【化 1 0 9】



10

3-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニル
スルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベ
ンジル)ベンズアミド

【化 1 1 0】



20

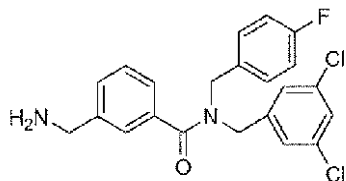
A) tert-ブチル 3-((3,5-ジクロロベンジル)(4-フルオロベンジル)
カルバモイル)ベンジルカルバメート

N-(3,5-ジクロロベンジル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンアミン (0.5 g、1.76 mmol)、EDCI・HCl (0.47 g、2.46 mmol)、3-(Boc-アミノメチル)安息香酸 (0.53 g、2.11 mmol) および HOBt・H₂O (0.16 g、1.06 mmol) の DMF (8 mL) 溶液を室温で 20 時間攪拌した。残渣を酢酸エチルおよび 1 N の HCl 溶液で希釈した。有機層を分離し、1 N の NaOH 溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製すると (溶離剤: A: CH₂Cl₂、B: 酢酸エチル; 条件: 100% A から 15% B へ (35 分の勾配)) により精製すると、所望の生成物が白色の固形物 (0.81 g、89%) として得られた。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.42-7.32 (m, 5H), 7.17-6.99 (m, 6H), 4.88-4.63 (m, 2H), 4.42-4.35 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

30

【0 2 5 3】

【化 1 1 1】



40

B) 3-(アミノメチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロ
ベンジル)ベンズアミド

【0 2 5 4】

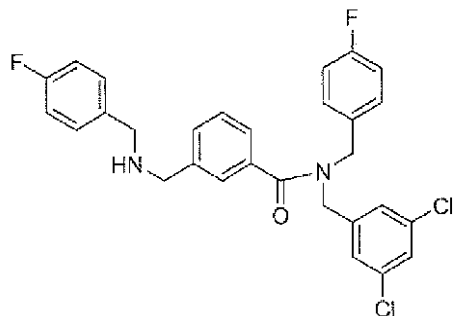
tert-ブチル 3-((3,5-ジクロロベンジル)(4-フルオロベンジル)カル
バモイル)ベンジルカルバメート (0.8 g、1.55 mmol) の CH₂Cl₂ (8 mL) 溶液に、TFA (1.19 mL、15.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO₃ 水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮すると、生成物が白色

50

の固形物 (0.61 g、95%) として得られた。 ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.52-7.06 (m, 11H), 4.65-4.40 (m, 4H), 3.72 (s, 2H); MS (ESI): $[M+H]^+ = 416.9$.

【0255】

【化112】



10

C) N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-3-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンズアミド

3-(アミノメチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド (0.6 g、1.44 mmol) の CH_2Cl_2 (6.0 mL) および 2-プロパノール (6.0 mL) 中の溶液に、4-フルオロベンズアルデヒド (0.16 mL、1.44 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷浴温度に冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.49 g、2.30 mmol) を N_2 雰囲気下で加えた。生じた混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物に、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、混合物を 20 分間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲルで精製すると (ISCO. 条件: 24 g カラム; 溶離剤: CH_2Cl_2 中 0~25% の酢酸エチル、40 分にわたる勾配)、所望の生成物が無色の油状物 (0.47、63%) として得られた。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.55-7.29 (m, 7H), 7.17-7.00 (m, 8H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.43-4.36 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.77 (s, 2H); MS (ESI): $[M+H]^+ = 524.9$.

20

30

D) 3-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド

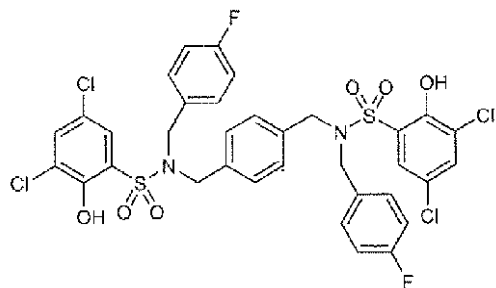
N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-3-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンズアミド (70 mg、0.13 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンクロリド (42 mg、0.16 mmol) および Et_3N (0.02 mL、0.13 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、残渣を MeOH に溶かし、プレパラティブ HPLC により精製すると、所望の生成物が白色の固形物 (51 mg、51%) として得られた。 ^1H NMR(CD_3OD): δ 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.34-7.07 (m, 13H), 6.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.43-4.40 (m, 4H); MS (ESI): $[M+H]^+ = 751.0$.

40

【0256】

実施例 96

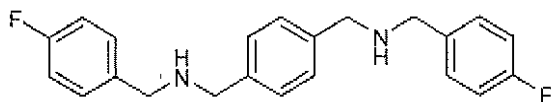
【化 1 1 3】



N- (4-フルオロ-ベンジル) -N- (4- { [(4-フルオロ-ベンジル) - (3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン) スルホニル-アミノ] -メチル} -ベンジル) -3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

10

【化 1 1 4】



A) (4-フルオロ-ベンジル) - {4- [(4-フルオロ-ベンジルアミノ) -メチル] -ベンジル} -アミン

20

4-フルオロベンズアルデヒド (2.482 g、20.00 mmol) の混合溶媒 (塩化メチレン 20 mL および i-プロパノール 10 mL) 中の溶液に室温で、1, 4-フェニレンジメタンアミン (1.362 g、10 mmol、Aldrich) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。この混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (0.567 g、15.0 mmol、1.5 当量) を加え、室温で終夜攪拌した。MeOH 10 mL および NaHCO₃ 水溶液 10 mL を加えることにより、反応混合物をクエンチした。反応混合物を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、ISCO システムにより、CH₂Cl₂/EtOAc で溶離して精製すると、表題化合物 (2.45 g、66%) が粘稠性の物質として得られた。MS (ESI): 353.1 (M+H)⁺.

【0 2 5 7】

30

B) N- (4-フルオロ-ベンジル) -N- (4- { [(4-フルオロ-ベンジル) - (3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン) スルホニル-アミノ] -メチル} -ベンジル) -3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

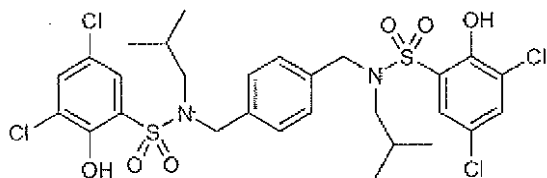
(4-フルオロ-ベンジル) - {4- [(4-フルオロ-ベンジルアミノ) -メチル] -ベンジル} -アミン (50 mg、0.142 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) 溶液に室温で、3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド (74.2 mg、0.284 mmol) を、続いて、ジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL、1.42 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、プレパラティブ HPLC により精製すると、所望の生成物が白色の固形物 (67 mg、56%) として得られた。¹H NMR (CD₃OD) δ 8.99 (br s, 2H), 7.55 (d, 2H, J = 2.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 2.5 Hz), 7.07 (m, 4H), 7.01 (s, 4H), 6.96 (t, 4H, J = 8.6 Hz), 4.34 (s, 4H), 4.32 (s, 4H); MS (ESI): 800.9 (M - H)⁻.

40

【0 2 5 8】

実施例 97

【化 1 1 5】



N-イソブチル-N- {4- [(イソブチル- (3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン) スルホニル-アミノ) -メチル] -ベンジル} - (3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン) スルホンアミド

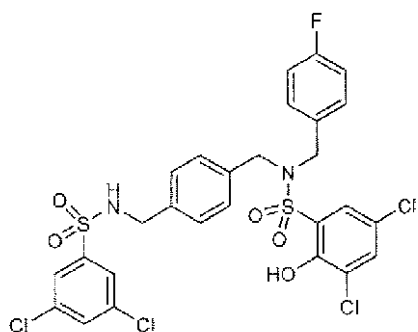
10

実施例 96 と同じ手順で、イソブチルアルデヒドを使用。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 11.06 (br s, 2H), 7.83 (d, 2H, $J = 3.1$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J = 3.1$ Hz), 7.20 (s, 4H), 4.40 (s, 4H), 2.98 (d, 4H, $J = 8.1$ Hz), 1.54 (m, 2H), 0.65 (d, 12H, $J = 8.1$ Hz); MS (ESI): 698.6 ($M + H$) $^+$.

【0 2 5 9】

実施例 98

【化 1 1 6】

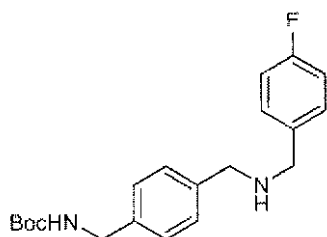


20

3, 5-ジクロロ-N- (4- ((3, 5-ジクロロフェニルスルホンアミド) メチル) ベンジル) -N- (4-フルオロベンジル) -2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化 1 1 7】

30



A) tert-ブチル 4- ((4-フルオロベンジルアミノ) メチル) ベンジルカルバメート

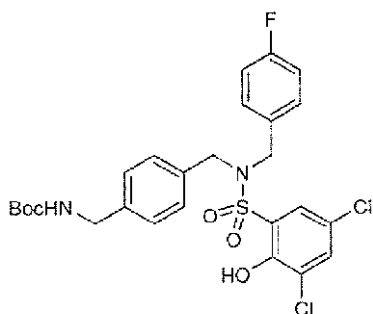
40

4-フルオロベンズアルデヒド (496 mg、4.00 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) および 2-プロパノール (2 mL) の混合溶媒中の溶液に室温で、tert-ブチル 4- (アミノメチル) ベンジルカルバメート (945 mg、4.00 mmol、Aldrich) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。翌朝、水素化ホウ素ナトリウム (296 mg、8.00 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。MeOH 3 mL および飽和 NaHCO_3 水溶液 3 mL を加えることにより、反応混合物をクエンチした。混合物を EtOAc (3 $\times$ 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで、 CH_2Cl_2 / EtOAc で溶離して精製すると、表題化合物 (0.69 g、48%) が粘稠性の物質として得られた。MS (ESI): 345.1 ($M + H$) $^+$.

50

【0260】

【化118】



10

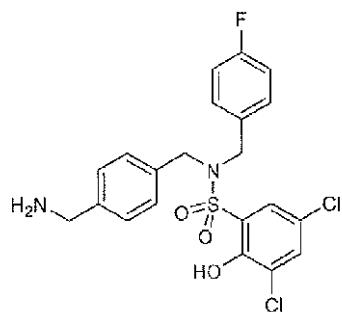
B) tert-ブチル4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート

tert-ブチル4-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンジルカルバメート(654mg、1.90mmol、Aldrich)の CH_2Cl_2 (5mL)溶液に、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンクロリド(497mg、0.50mmol、Aldrich)およびジイソプロピルエチルアミン(1.34mL、9.50mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を塩化メチレン(100mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲルで、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ で溶離して精製すると、表題化合物(604mg、53%)が白色の固形物として得られた。MS (ESI): m/z 566.9.

20

【0261】

【化119】



30

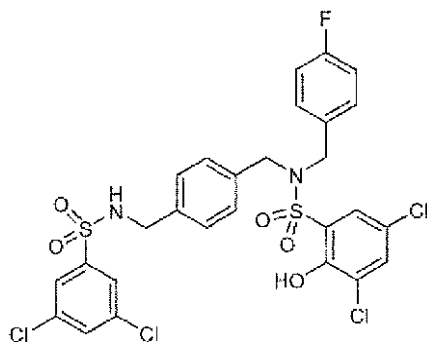
C) N-(4-(アミノメチル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

tert-ブチル4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート(569mg、1.00mmol)の塩化メチレン(9mL)溶液に、TFA(3mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を塩化メチレン(100mL)に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮すると、表題化合物(446mg、95%)が黄褐色の固形物として得られた。MS (ESI): m/z 468.9 ($M + H$)⁺.

40

【0262】

【化 1 2 0】



10

D) 3, 5-ジクロロ-N-(4-((3, 5-ジクロロフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

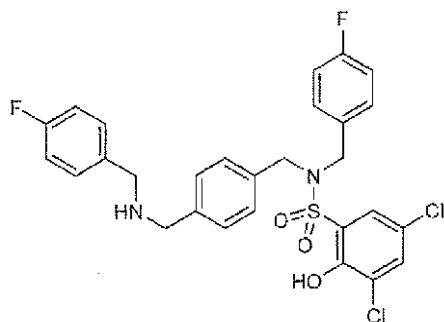
N-(4-(アミノメチル)ベンジル)-3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (47 mg, 0.10 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液に、3, 5-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロリド (25 mg, 0.10 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.17 mL, 1.00 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をメタノールに溶かし、プレパラティブ HPLC により精製すると、表題化合物 (19 mg, 27%) が白色の固形物として得られた。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 11.14 (br s, 1H), 8.41 (t, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.80 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, $J=2.5$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.11-6.98 (m, 7H), 4.39 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.03 (d, 2H, $J=3.1$ Hz); MS (ESI): 678.7 ($M+H$) $^+$.

20

【0 2 6 3】

実施例 9 9

【化 1 2 1】



30

3, 5-ジクロロ-N-(4-((3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

40

A) 3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(4-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

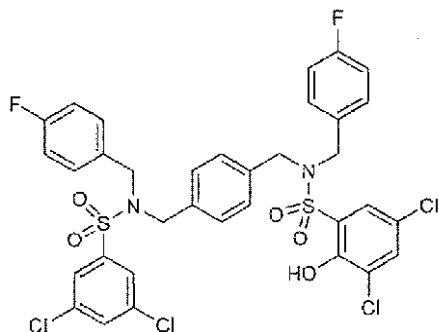
N-(4-(アミノメチル)ベンジル)-3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (235 mg, 0.50 mmol) の混合溶媒 (CH_2Cl_2 10 mL および i -プロパノール 2 mL) 中の溶液に室温で、4-フルオロベンズアルデヒド (62 mg, 0.50 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。翌朝、水素化ホウ素ナトリウム (37 mg, 1.00 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。MeOH 3 mL および飽和 NaHCO_3 水溶液 3 mL を加えることにより、反応混合物をクエンチした。反応混合物を EtOAc (3 $\times$ 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、プレパラティブ HPLC によ

50

り精製すると、表題化合物（164mg、57%）が白色の固形物として得られた。MS（ESI）：577.0（M + H）⁺。

【0264】

【化122】



10

B) 3, 5-ジクロロ-N-(4-((3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(4-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド（47mg、0.10mmol）のCH₂Cl₂（1mL）溶液に、3, 5-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロリド（25mg、0.10mmol）およびジイソプロピルエチルアミン（0.042mL、0.30mmol）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。残渣をメタノールに溶かし、プレパラティブHPLCにより精製すると、表題化合物（9.9mg、12%）が白色の固形物として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11.17 (br s, 1H), 7.96 (t, 1H, J= 5.1 Hz), 7.84 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.76 (d, 2H, J= 2.5 Hz), 7.57 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.18-6.97 (m, 12H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.34 (s, 2H); MS (ESI) 786.8 (M + H)⁺。

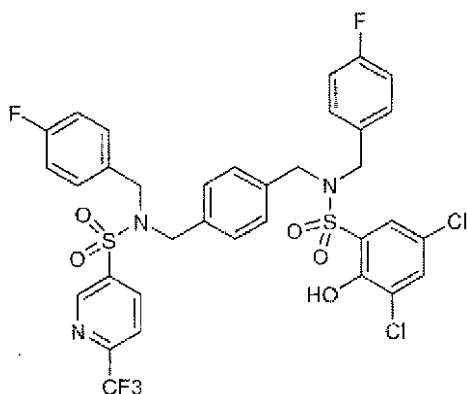
20

【0265】

実施例100

【化123】

30



40

N-(4-((3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホンアミド

3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(4-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド（47mg、0.10mmol）のCH₂Cl₂（1mL）溶液に、6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリド（25mg、0.10mmol、Aldrich）およびジイソプロピルエチルアミン（0.042mL、0.30mmol）を加えた。反応混合

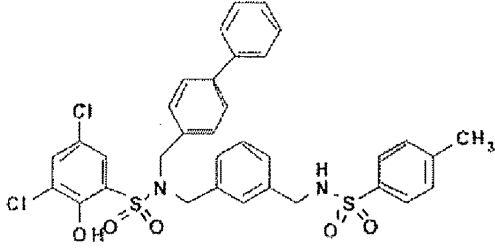
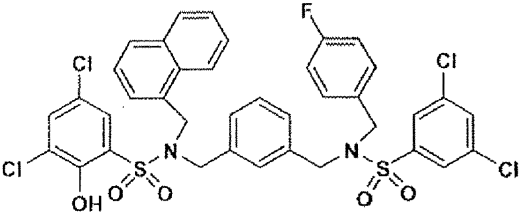
50

物を室温で2時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣をメタノールに溶かし、プレパラティブHPLCにより精製すると、表題化合物(24.0mg、57%)が白色の固形物として得られた。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 11.17 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 8.11 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.83 (d, 2H, $J=2.3$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 7.17-6.97 (m, 12H), 4.40 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.34 (s, 2H); MS (ESI): 786.1 ($M+H$) $^+$.

実施例101～102

下記の実施例を上記の手順と同様の手順を使用して製造した:

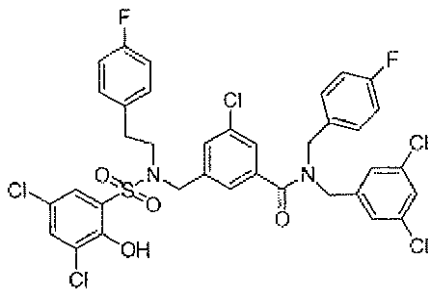
【表20】

実施例番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
101		N-(ビフェニル-4-イルメチル)-3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-((4-メチルフェニル)スルホンアミド)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	4.22	(M-H) $^-$ 679.1
102		3,5-ジクロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)フェニル)スルホンアミド)-メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(ナフタレン-1-イルメチル)-ベンゼンスルホンアミド	4.84	(M-H) $^-$ 817

【0266】

実施例105

【化124】



3-クロロ-5-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロフェネチル)-2-ヒドロキシフェニル)スルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド

化合物を、実施例95および24に関して記載されている手順と同様の手順を使用して製造した。MS (ESI): 779.2 ($M-H$) $^-$.

【0267】

実施例106

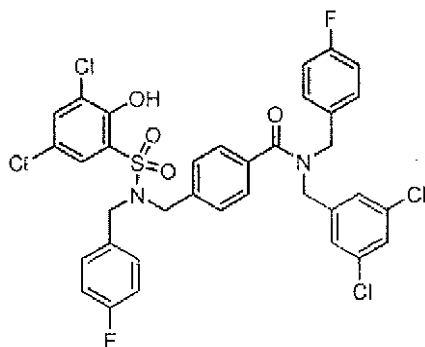
10

20

30

40

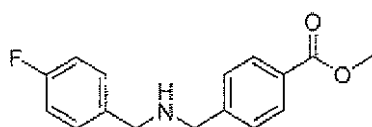
【化 1 2 5】



10

4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド

【化 1 2 6】



20

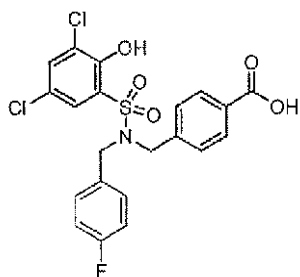
A) メチル 4-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンゾエート

4-フルオロベンズアルデヒド (2.482 g、20.00 mmol、Aldrich) の混合溶媒 (塩化メチレン 20 mL および i-プロパノール 20 mL) 中の溶液に室温で、4-(メトキシカルボニル)フェニル)メタンアミニウムクロリド (4.03 g、20 mmol、Aldrich) とトリエチルアミン (2.79 mL、20 mmol) との混合物を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (6.36 g、30.0 mmol、1.5 当量) で処理し、室温で終夜攪拌した。MeOH 10 mL および飽和 NaHCO₃ 水溶液 10 mL を加えることにより、反応物をクエンチした。生じた混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ISCO 系、10% MeOH 含有 CH₂Cl₂/EtOAc で溶離) により精製すると、所望の化合物 (3.88 g、71%) が白色の固形物として得られた。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.99 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.39 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.28 (m, 2H), 7.00 (t, 2H, J = 8.3 Hz), 5.53 (br, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.77 (s, 2H). MS (ESI): 274.1 (M + H)⁺.

30

【0 2 6 8】

【化 1 2 7】



40

B) 4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-安息香酸

メチル 4-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンゾエート (1.367 g、5 mmol) の THF (20 mL) 溶液に室温で、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンクロリド (1.438 g、5.50 mmol) を加え、続いて、

50

トリエチルアミン (2.09 mL、15.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。固形物が生じ、これを濾過により除去した。濾液を濃縮し、混合溶媒 (MeOH 15 mL および THF 15 mL) に溶かした。この混合物に、2 N の NaOH (25 mL) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、0 °C に冷却し、1 N の HCl 水溶液で中和して、pH 3 ~ 4 にした。形成した固形物を濾過により集め、減圧下で乾燥させると、明黄色の固形物が所望の生成物 (1.5 g、62%) として得られた。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.91 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.39 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.34 (m, 3H), 7.24 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.04 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.13 (s, 2H), 4.08 (s, 2H). MS (ESI): 483.8 (M + H)⁺.

【0269】

10

C) 4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド

4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)安息香酸 (48 mg、0.10 mmol) の DMF 溶液に、N-(3,5-ジクロロベンジル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンアミン (28 mg、0.1 mmol)、HATU (48 mg、0.15 mmol) および DIPEA (0.052 mL、0.30 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、プレパラティブ HPLC により精製した (Column YMC S5 ODS C18 20 × 100 mm; 溶媒 A = 0.1% TFA 含有 10% MeOH - 90% H₂O; 溶媒 B = 0.1% TFA 含有 10% H₂O - 90% MeOH)。所望のフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、表題化合物 (40 mg、51%) が白色の固形物として得られた。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.71 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.37-7.05 (m, 13H), 6.85 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.70 (br, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.46 (br, 1H), 4.42 (br, 1H). MS (ESI): 750.8 (M + H)⁺.

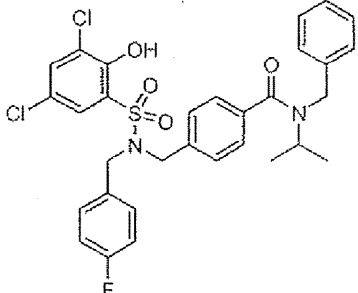
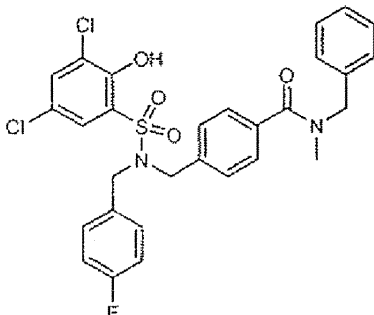
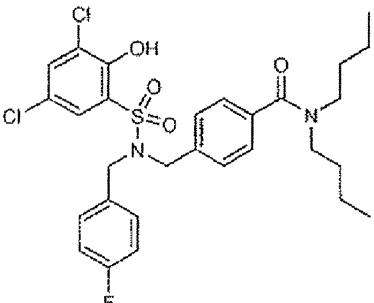
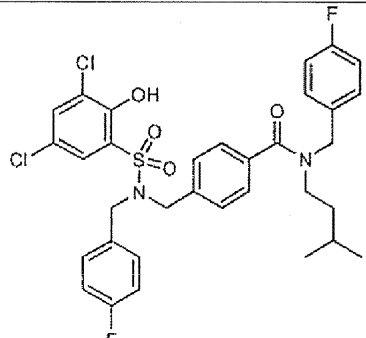
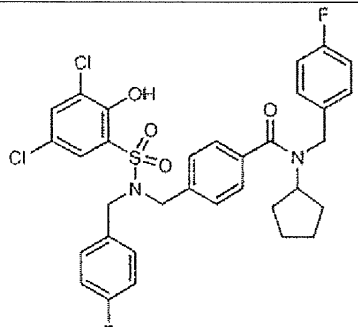
20

【0270】

実施例 107 ~ 165

下記の実施例を実施例 106 に関して記載された手順と同様の手順を使用して製造した:

【表 2 1】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
107		N-ベンジル-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-イソプロピルベンズアミド	A 4.07	(M+H) ⁺ 614.9
108		N-ベンジル-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-メチルベンズアミド	A 3.94	(M+H) ⁺ 586.9
109		N,N-ジブチル-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンズアミド	A 4.07	(M+H) ⁺ 594.9
110		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-N-イソペンチルベンズアミド	B 22.579	(M-H) ⁻ 660
111		N-シクロペンチル-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	B 22.461	(M-H) ⁻ 657

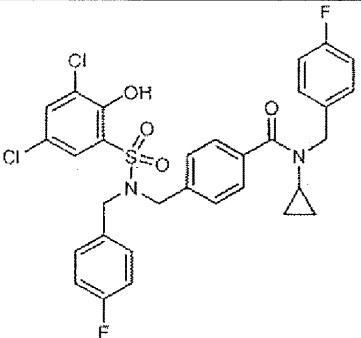
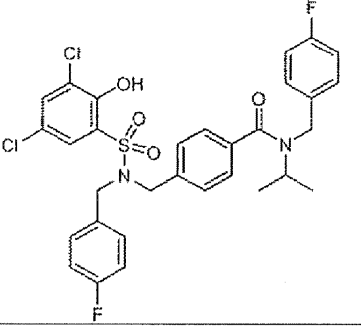
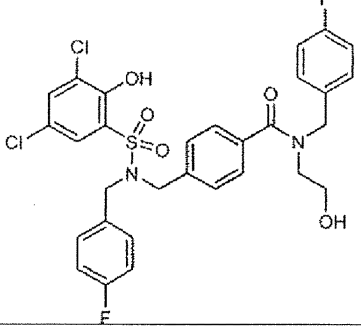
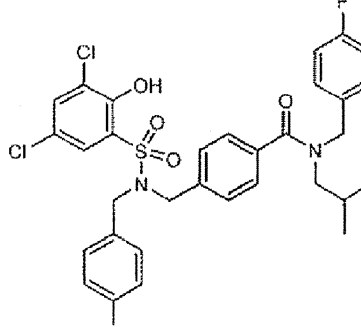
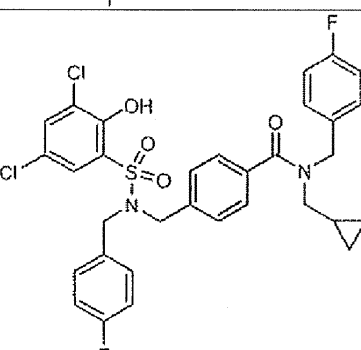
10

20

30

40

【表 2 2】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
112		N-(シクロプロピル-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	B 21.173	(M-H) ⁻ 630
113		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-N-イソプロピルベンズアミド	B 21.315	(M-H) ⁻ 633
114		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド	B 18.546	(M-H) ⁻ 635
115		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-N-イソブチルベンズアミド	B 22.288	(M-H) ⁻ 646.5
116		N-(シクロプロピルメチル)-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	B 21.257	(M-H) ⁻ 644.5

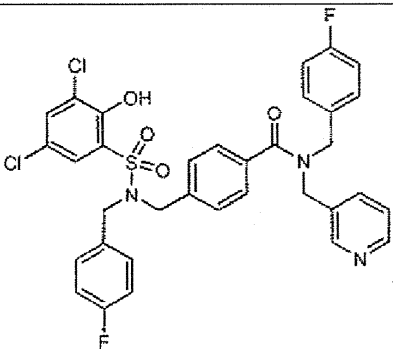
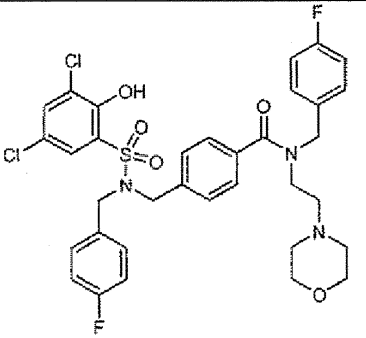
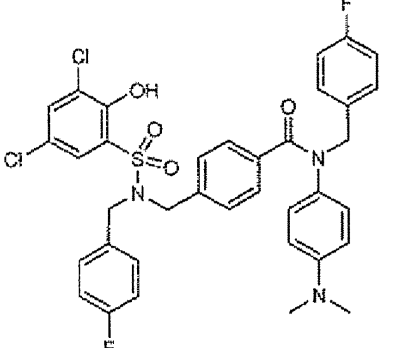
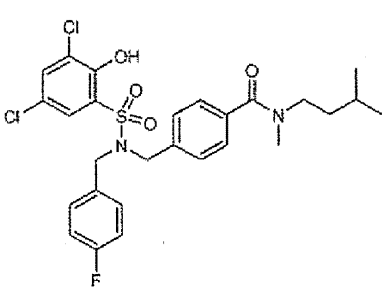
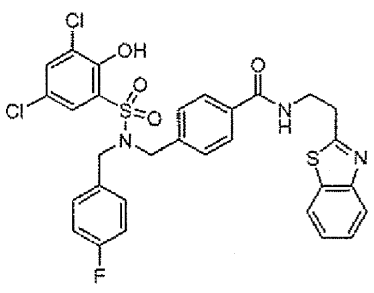
10

20

30

40

【表 2 3】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
117		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド	B 21.361	(M+H) ⁺ 683.6
118		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-モルホリノエチル)ベンズアミド	B 16.564	(M-H) ⁻ 703.6
119		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	B 21.852	(M-H) ⁻ 709.6
120		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-イソペンチル-N-メチルベンズアミド	C 3.385	(M-H) ⁻ 566.8
121		N-(2-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)エチル)-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンズアミド	C 3.282	(M-H) ⁻ 643.7

10

20

30

40

【表 2 4】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
122		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(4-フェニルピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	C 3.507	(M-H) ⁻ 626.8
123		N-(4-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	C 3.675	(M-H) ⁻ 640.8
124		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(2,2-ジフェニルエチル)ベンズアミド	C 3.587	(M-H) ⁻ 662.8
125		3,5-ジクロロ-N-(4-(4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	C 3.588	(M-H) ⁻ 661.7
126		N-(2,2-ジフェニル-3-イルメチル)-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンズアミド	C 3.598	(M-H) ⁻ 648.8

10

20

30

40

【表 2 5】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t _R (分)*	LCMS
127		N-(ビフェニル-4-イルメチル)-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンズアミド	C 3.593	(M-H) ⁻ 648.8
128		N-シクロヘキシル-4-((3,5'-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンズアミド	C 3.252	(M-H) ⁻ 564.8
129		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(4-フェニルピペラジン-1-カルボニル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	C 3.320	(M-H) ⁻ 627.8
130		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(4-フェニルピペラジン-1-カルボニル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	C 3.053	(M-H) ⁻ 550.8
131		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-イソプロピルベンズアミド	C 2.868	(M-H) ⁻ 524.7

10

20

30

40

【表 2 6】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t _R (分)*	LCMS
132		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオ ロベンジル)-2-ヒドロキシフ ェニルスルホンアミド)メチ ル)-N-イソブチルベンズアミ ド	C 3.030	(M-H) ⁻ 538.7
133		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオ ロベンジル)-2-ヒドロキシフ ェニルスルホンアミド)メチ ル)-N-エチルベンズアミド	C 2.687	(M-H) ⁻ 510.7
134		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオ ロベンジル)-2-ヒドロキシフ ェニルスルホンアミド)メチ ル)-N-フェネチルベンズアミ ド	C 3.207	(M-H) ⁻ 586.7
135		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオ ロベンジル)-2-ヒドロキシフ ェニルスルホンアミド)メチ ル)-N-イソペンチルベンズア ミド	C 3.227	(M-H) ⁻ 552.7
136		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオ ロベンジル)-2-ヒドロキシフ ェニルスルホンアミド)メチ ル)-N-(3-フェニルプロピル) ベンズアミド	C 3.350	(M-H) ⁻ 600.7

10

20

30

40

【表 27】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
137		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-メチル-N-フェネチルベンズアミド	C 3.318	(M-H) ⁻ 600.7
138		N-ブチル-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンズアミド	C 3.050	(M-H) ⁻ 538.7
139		N-(4-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-カルボニル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	C 3.873	(M-H) ⁻ 717.8
140		3,5-ジクロロ-N-(4-(4-(ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	C 2.742	(M-H) ⁻ 629.7
141		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(2-フェノキシエチル)ベンズアミド	C 3.202	(M-H) ⁻ 602.7

10

20

30

40

【表 28】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
142		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ベンズアミド	C 3.468	(M-H) ⁻ 656.7
143		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)ベンズアミド	C 3.300	(M-H) ⁻ 598.7
144		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(3-フェニルピロリジン-1-カルボニル)ベンジル)ベンゼン スルホンアミド	C 3.360	(M-H) ⁻ 612.7
145		N-(4-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)ベンジル)3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼン スルホンアミド	C 3.278	(M-H) ⁻ 641.8
146		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-メチル-N-(2-(ピリジン-2-イル)エチル)ベンズアミド	C 2.770	(M-H) ⁻ 601.8

10

20

30

40

【表 29】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
147		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-スルファモイルベンジル)ベンズアミド	C 2.620	(M-H) ⁻ 651.7
148		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フェノキシベンジル)ベンズアミド	C 3.585	(M-H) ⁻ 664.7
149		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	C 2.573	(M-H) ⁻ 594.8
150		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)ベンズアミド	C 3.212	(M-H) ⁻ 615.8
151		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ベンズアミド	D 3.442	(M-H) ⁻ 612.8

10

20

30

40

【表 3 0】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
152		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ベンズアミド	D 3.480	(M-H) ⁻ 656.7
153		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ベンズアミド	D 3.340	(M-H) ⁻ 655.7
154		N-tert-ブチル-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンズアミド	D 3.157	(M-H) ⁻ 538.8
155		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミド	D 3.240	(M-H) ⁻ 586.8
156		N-ベンジル-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンズアミド	D 3.115	(M-H) ⁻ 572.7

10

20

30

40

【表 3 1】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
157		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-ネオペンチルベンズアミド	D 3.208	(M-H) ⁻ 552.8
158		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンズアミド	D 3.398	(M-H) ⁻ 640.7
159		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-イソプロチル-N-メチルベンズアミド	D 3.202	(M-H) ⁻ 552.8
160		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-イソプロピル-N-メチルベンズアミド	D 2.972	(M-H) ⁻ 538.8
161		N-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンズアミド	D 3.025	(M-H) ⁻ 615.7

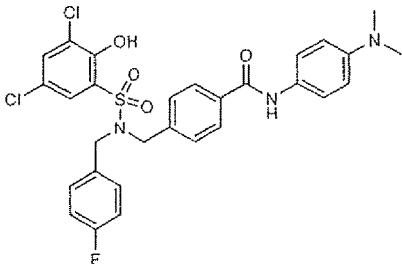
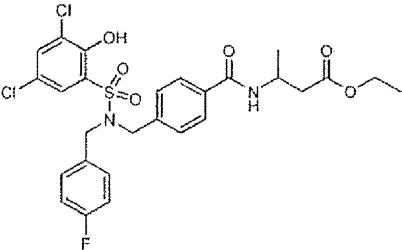
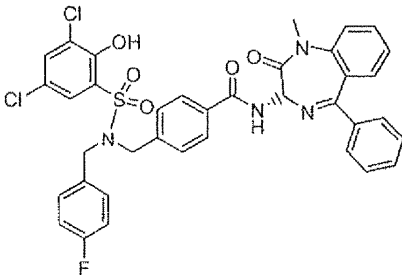
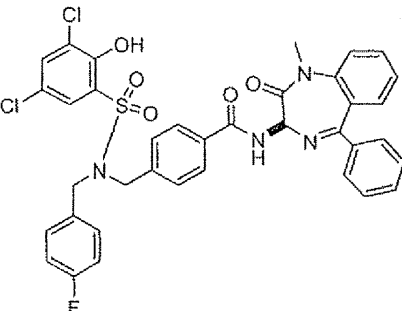
10

20

30

40

【表 3 2】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
162		4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)ベンズアミド	D 3.237	(M-H) ⁻ 601.8
163		エチル3-(4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンズアミド)ブタノエート	D 2.952	(M-H) ⁻ 596.8
164		(S,Z)-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-3-イル)ベンズアミド	A 3.64	(M+H) ⁺ 731.0
165		(R,Z)-4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピン-3-イル)ベンズアミド	A 3.58	(M+H) ⁺ 730.9

* HPLC 条件：

A) YMC S5 ODS、4.6×50mm Ballistic カラム：6 分の実行で、0.2%のH₃PO₄を含有する10～90%MeOH水溶液の4分の勾配を伴う。

B) XBridge Phenyl、4.6×150mm、3.5μm カラム：35 分の実行で、0.05%のTFAを含有する14から95%へのMeCN水溶液の25分の勾配を伴う。

C) Supelco Ascentis Express C-18 4.6×50mm カラム、2.7μm；0%Bから100%Bへの5.3 分の勾配；流速3mL/分；A=5%MeOH-95%H₂O-0.1%TFA、B=95%MeOH-5%H₂O-0.1%TFA。

D) Supelco Ascentis Express C-18 4.6×50mm

10

20

30

40

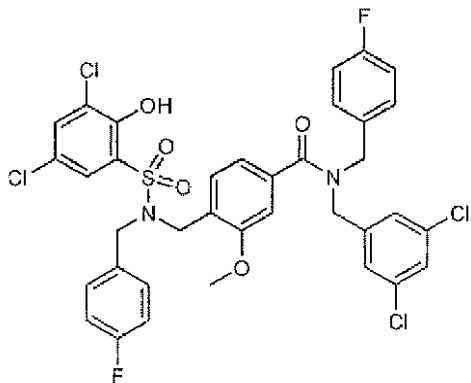
50

mカラム、2.7 μ m; 0% Bから100% Bへの5.3分勾配; 流速3 mL/分; A = 5% MeCN – 95% H₂O – 10 mMのNH₄OAc、B = 95% MeCN – 5% H₂O – 10 mMのNH₄OAc。

【0271】

実施例166

【化128】

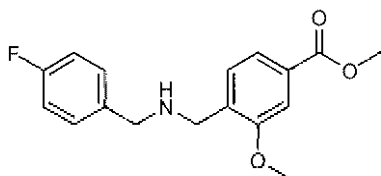


10

4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-3-メトキシベンズアミド

20

【化129】



A) メチル4-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)-3-メトキシベンゾエート

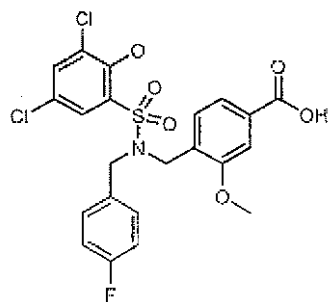
30

メチル4-(ブROMOメチル)-3-メトキシベンゾエート(0.518 g、2 mmol、Trans World Chemicals)のTHF(10 mL)溶液に室温で、(4-フルオロフェニル)メタンアミン(1.00 g、8.00 mmol、Aldrich)およびトリエチルアミン(0.56 mL、4 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液5 mLを加えることにより、クエンチした。生じた混合物をDCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると(ISCOシステム、CH₂Cl₂/EtOAcで溶離)、所望の化合物(0.35 g、57%)が白色の固形物として得られた。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.64 (d, 1H, J= 6.0 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.40 (d, 2H, J= 7.7 Hz), 7.36 (d, 1H, J= 6.0 Hz), 7.08 (t, 2H, J= 7.7 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (s, 2H). MS (ESI): 304.1 (M + H)⁺.

40

【0272】

【化 1 3 0】



10

B) 4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-3-メトキシ安息香酸

化合物を、実施例 106 の工程 B に関して記載された手順と同様の手順を使用して製造した。MS (ESI): 513.8 (M + H)⁺.

【0 2 7 3】

C) 4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-3-メトキシベンズアミド

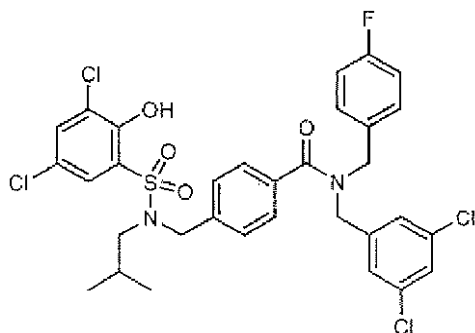
化合物を、実施例 106 の工程 C に関して記載された手順と同様の手順を使用して製造した。HPLC 保持時間 = 4.27 分; MS (ESI): 780.8 (M + H)⁺.

20

【0 2 7 4】

実施例 167

【化 1 3 1】



30

4-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド

化合物を、実施例 106 に関して記載されている手順と同様の手順を使用して製造したが、イソブチルアルデヒドを、工程 A の 4-フルオロベンズアルデヒドの代わりに使用した。HPLC 保持時間 = 4.19 分; MS (ESI): 698.8 (M + H)⁺.

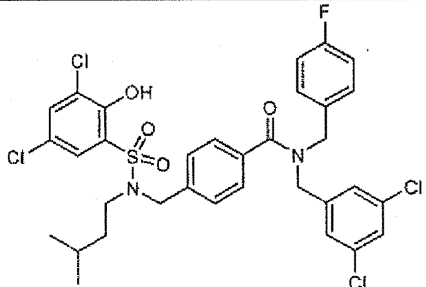
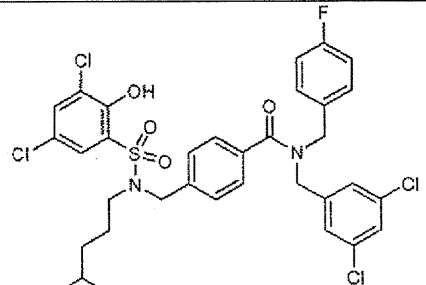
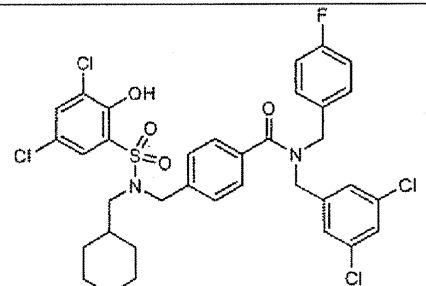
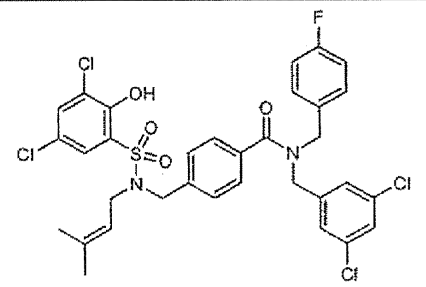
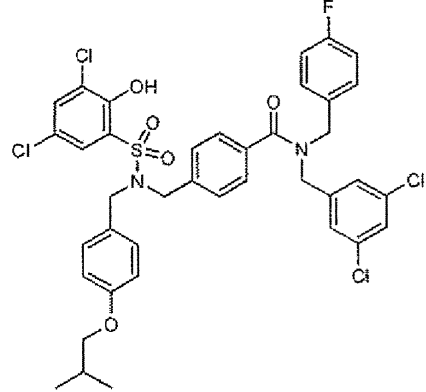
【0 2 7 5】

40

実施例 168 ~ 174

下記の実施例を、実施例 167 および 106 に関して記載された手順と同様の手順を使用して製造した:

【表 3 3】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS (M+H) ⁺
168		4-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-イソペンチルフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	4.27	712.8
169		4-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-メチルペンチル)フェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	4.34	726.8
170		4-((3,5-ジクロロ-N-(シクロヘキシルメチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	4.35	738.8
171		4-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-メチルブト-2-エニル)フェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	4.25	710.8
172		4-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(4-イソブトキシベンジル)フェニルスルホンアミド)-メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	4.45	804.9

10

20

30

40

【表 3 4】

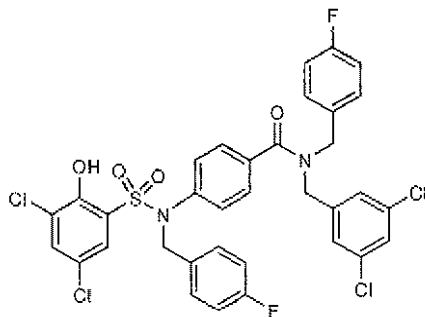
実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS (M+H) ⁺
173		4-((3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-イソブトキシベンジル)フェニルスルホンアミド)-メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	4.45	804.9
174		4-((3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド	4.26	842.8

* HPLC 条件: YMC S5 ODS、4.6×50mm Ballistic カラム
: 6 分の実行で、0.2%のH₃PO₄を含有する10～90%MeOH水溶液の4分の勾配を伴う。

【0276】

実施例175

【化132】



4-(3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)ベンズアミド

化合物を、実施例106に関して記載された手順と同様の手順を使用して製造したが、4-アミノ安息香酸メチルを、4-(アミノメチル)安息香酸メチルの代わりに使用した。HPLC 保持時間 = 4.19 分; MS (ESI): 734.7 (M + H)⁺.

【0277】

実施例176

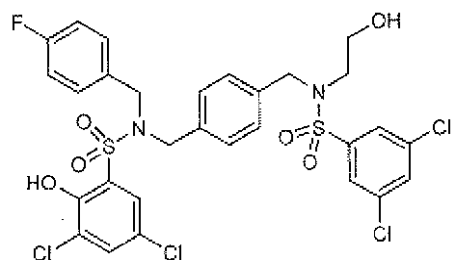
10

20

30

40

【化 1 3 3】



3, 5-ジクロロ-N-(4-((3, 5-ジクロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)フェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

10

化合物を、実施例 100 に関して記載された手順と同様の手順を使用して製造したが、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒドを使用した。中間体 tert-ブチルジメチルシリルエーテルの脱保護を、MeOH 中 1 N の HCl を使用して実施した。HPLC 保持時間 = 4.21 分; MS (ESI): 720.8 (M + H)⁺

【0 2 7 8】

実施例 177 ~ 179

下記の実施例を、対応するアルデヒドおよび塩化スルホニルを使用して、実施例 100 に関して記載された手順と同様の手順で製造した：

20

【表 3 5】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t _R (分)*	LCMS (M+H) ⁺
177		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(4-((N-(4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)-メチル)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.35	717.0
178		N-(4-((ビス(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)メチル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	3.21	650.9
179		3,5-ジクロロ-N-(4-((3,5-ジクロロ-N-(ピリジン-2-イルメチル)フェニルスルホンアミド)メチル)-ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.51	770.1

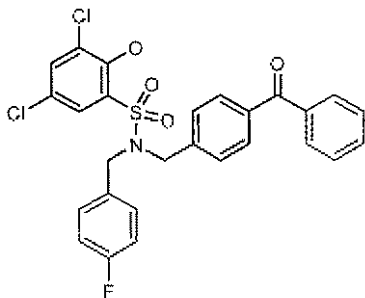
30

40

【0 2 7 9】

実施例 180

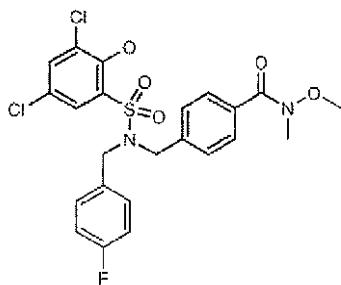
【化 1 3 4】



10

N-(4-ベンゾイルベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化 1 3 5】



20

A) 4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)安息香酸(0.726 g、1.5 mmol)のDCM(20 mL)懸濁液に室温で、塩化オキサリル(0.394 mL、4.50 mmol)および数滴のDMFを加えた。混合物を室温で攪拌すると、黄色の溶液が得られた。反応混合物を濃縮し、残渣をDCMに溶かした。0℃で、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド(0.439 g、4.50 mmol)およびTEA(1.045 mL、7.50 mmol)の混合物を加えた。生じた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ISCOシステム、DCM/EtOAcで溶離)により精製すると、所望の生成物(0.516 g、62%)が明黄色の固形物として得られた。MS(ESI): 527.1 (M+H)⁺.

30

【0 2 8 0】

B) N-(4-ベンゾイルベンジル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

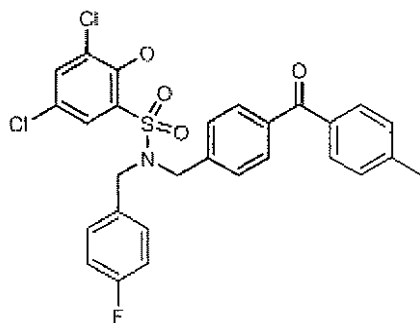
4-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(0.105 g、0.20 mmol)のTHF(2 mL)溶液に、臭化フェニルマグネシウム(エーテル中3 M、0.267 mL、0.800 mmol)を加えた。生じた混合物を室温で終夜攪拌した。冷却された飽和NH₄Ac水溶液を加えることにより、混合物をクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCにより精製した。所望のフラクションを合わせ、濃縮し、乾燥するまで凍結乾燥させると、表題化合物(46 mg、42%)が黄褐色の固形物として得られた。MS(ESI): 544.1 (M+H)⁺.

40

【0 2 8 1】

実施例 181

【化 1 3 6】



10

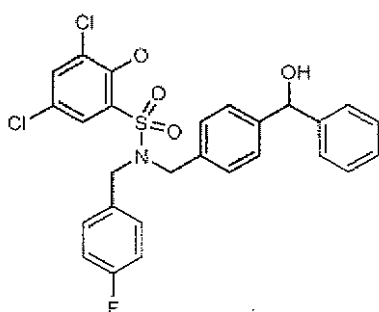
3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルベンゾイル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド

化合物を、実施例 180 の工程 B で記載された手順と同様の手順を使用して製造したが、p-トリルマグネシウムを、臭化フェニルマグネシウムの代わりに使用した。

【0 2 8 2】

実施例 182

【化 1 3 7】



20

3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド

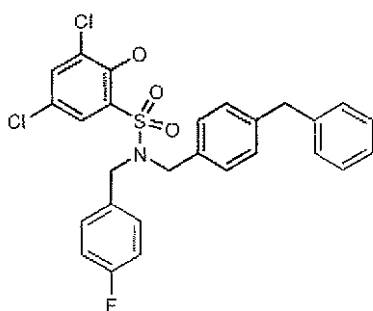
N-(4-ベンゾイルベンジル)-3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (15 mg, 0.028 mmol) の THF (0.15 mL) およびエタノール (0.15 mL) 溶液に 0℃ で、水素化ホウ素ナトリウム (4 mg, 0.11 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、生じた残渣をプレパラティブ HPLC により精製すると、表題化合物 (14 mg) が白色の固形物として得られた。MS (ESI): 527.9 (M - H₂O)⁺。

30

【0 2 8 3】

実施例 183

【化 1 3 8】



40

N-(4-ベンジルベンジル)-3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

TFA (1 mL) の溶液に 0℃ で、水素化ホウ素ナトリウム (14 mg, 0.037 m

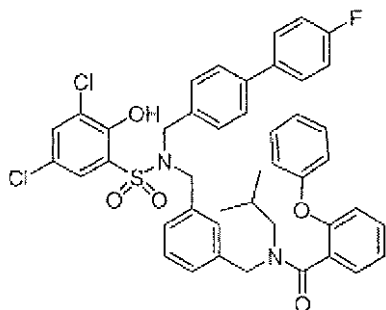
50

mol) を、続いて、DCM (0.5 mL) 中の 3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(ヒドロキシ(フェニル)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド (10 mg、0.018 mmol) を加えた。生じた混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌した。溶媒を除去し、MeOH を加えることにより、残渣を慎重にクエンチした。混合物をプレパラティブ HPLC により精製すると、表題化合物 (6 mg) が白色の固形物として得られた。MS (ESI): 530.1 (M + H)⁺

【0284】

実施例 184

【化139】

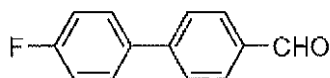


10

N-(3-((3, 5-ジクロロ-N-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-イソブチル-2-フェノキシベンズアミド

20

【化140】



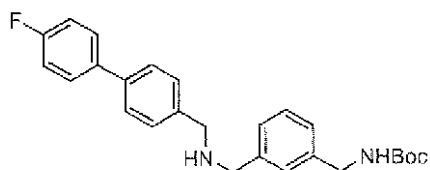
A) 4'-フルオロビフェニル-4-カルバルデヒド

4-ブロモベンズアルデヒド (1.0 g、5.4 mmol、1.0 当量) および 4-フルオロフェニルボロン酸 (0.75 g、5.4 mmol、1.0 当量) のトルエン溶液を、窒素で 15 分間パージし、減圧下で脱気した。無水 K₂CO₃ (1.12 g、8.12 mmol、1.5 当量) およびテトラキス触媒 (0.3 g、0.27 mmol、0.05 当量) を窒素下に加えた。反応混合物を窒素下で 12 時間還流させ、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル (60-120) カラムクロマトグラフィーにより、5~10% 酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として使用して精製すると、所望の化合物 (0.75 g、75%) が白色の固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29-7.35 (t, 2H), 7.77-7.83 (t, 2H), 7.86-7.88 (d, 2H), 7.96-7.98 (d, 2H), 10.03 (s, 1H). MS (ESI): 201.2 (M + H)⁺

30

【0285】

【化141】



40

B) tert-ブチル 3-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)メチル)ベンジルカルバメート

4'-フルオロビフェニル-4-カルバルデヒド (1.0 g、5 mmol、1.0 当量) および tert-ブチル 3-(アミノメチル)ベンジルカルバメート (1.18 g、5 mmol、1 当量) を無水メタノールに窒素下で溶かし、4 時間還流させた。反応物質を

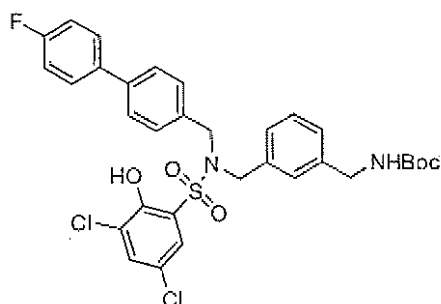
50

0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（570mg、15mmol、3当量）を0℃で20～30分にわたって滴加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、反応物を10%炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。混合物を室温で1時間攪拌した。生じた溶液を減圧下で完全に蒸発させ、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲル（60～120）カラムクロマトグラフィーにより、5～10%メタノールジクロロメタンを溶離剤として使用して精製すると、所望の化合物（1.8g、85%）が明黄色の液体として得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.30-1.37 (d, 9H), 3.66-3.69 (d, 4H), 4.09-4.11 (d, 2H), 7.07-7.09 (d, 1H), 7.18-7.29 (m, 6H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.65-7.67 (d, 2H), 7.68-7.70 (m, 2H). MS (ESI): 421.0 (M + H)⁺.

10

【0286】

【化142】



20

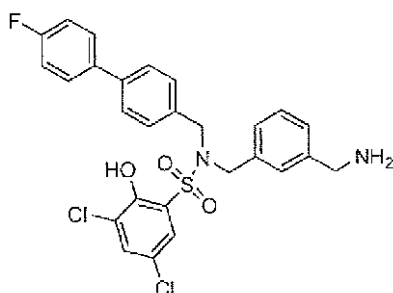
C) tert-ブチル 3-((3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート

tert-ブチル 3-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチルアミノ)メチル)ベンジルカルバメート（1.8g、4.28mmol、1.0当量）をジクロロメタンに溶かし、0℃に冷却した。トリエチルアミン（1.85mL、12.8mmol、3.0当量）を5～10分にわたって徐々に加え、混合物を0℃で10分間攪拌した。3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンクロリド（1.2g、4.7mmol、1.1当量）をDCMに溶かし、上記混合物に0℃で徐々に加えた。2時間後に、反応混合物を減圧下、低温で濃縮し、形成した白色の沈澱物を除去した。溶液をシリカゲル（60～120）カラムクロマトグラフィーにより、15～20%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として使用して精製すると、所望の生成物（2.3g、85%）が得られた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 1.45 (d, 9H), 4.11-4.15 (d, 2H) 4.49-4.52 (d, 4H), 7.07-7.19 (m, 8H), 7.42-7.44 (d, 2H), 7.56-7.59 (m, 3H), 7.65-7.66 (d, 1H). MS (ESI): 644.0 (M - H)⁻.

30

【0287】

【化143】



40

D) N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

tert-ブチル 3-[(3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4

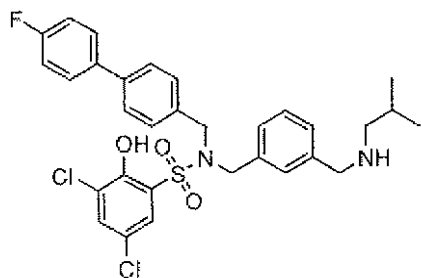
50

ーイル)メチル]ー2ーヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジルカルバメート(1.0g、1.5mmol、1当量)を無水DCMに溶かし、10分間攪拌し、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸(3.5g、30.9mmol、20当量)を0℃で徐々に加えた。反応混合物を10分間攪拌し、徐々に室温にした。4時間後に、溶媒を減圧下で蒸発させ、酢酸エチルおよび10%NaHCO₃水溶液を加えた。混合物を10分間攪拌し、水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。クルードな塩(0.7g、82%)を直接、次の工程で使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.52 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.9-6.99 (t, 2H), 7.08-7.10 (d, 2H), 7.17-7.20 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.44-7.46 (d, 2H), 7.6-7.65 (t, 2H). MS (ESI): 546.0 (M + H)⁺.

10

【0288】

【化144】



20

E) 3, 5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-N-(3-((イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド

N-(3-(アミノメチル)ベンジル)-3, 5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド(1.0g、1.8mmol、1.0当量)を無水メタノールに溶かした。溶液を10分間攪拌し、イソブタルアルデヒド(isobuteraldehyde)(145mg、2mmol、1.1当量)で処理した。生じた混合物を周囲温度で10分間攪拌し、3時間還流させ、0℃に冷却し、NaBH₄(210mg、5.5mmol、3当量)で処理した。混合物を0℃で30分間攪拌し、10%NaHCO₃水溶液を加えることによりクエンチし、周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、酢酸エチルを加えた。有機層を水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル(240-280)カラムクロマトグラフィーにより、10~20%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として使用して精製すると、所望の生成物(1g、90%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92-0.94 (s, 6H), 2.0 (t, 1H), 2.67-2.69 (d, 2H), 4.0 (s, 2H), 4.43-4.44 (s, 4H), 7.15-7.16 (d, 2H), 7.22-7.30 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 7.48-7.53 (d, 2H), 7.63-7.64 (d, 1H), 7.65-7.67 (t, 2H). MS (ESI): 602.2 (M + H)⁺.

30

【0289】

F) N-(3-((3, 5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-イソブチル-2-フェノキシベンズアミド

40

3, 5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-N-(3-((イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.04g、0.066mmol、1当量)をアセトニトリルに溶かした。DIPEA(0.034mL、0.198mmol、3当量)を溶液に加え、続いて、2-フェノキシ安息香酸(0.014g、0.066mmol、1当量)、EDCI(0.018g、0.099mmol、1.5当量)およびHOBT(0.013g、0.099mmol、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌し、濃縮して、揮発性物質を全て除去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶かし、有機層を水で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLC

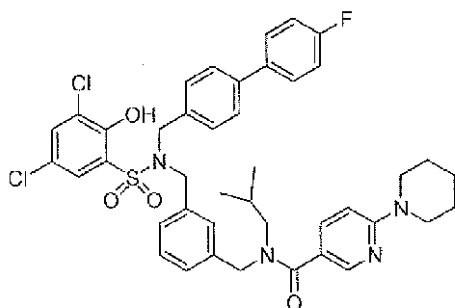
50

により精製すると、表題化合物（0.025 g、50%）が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.64-0.65 (d, 3H), 0.74-0.78 (t, 3H), 1.74 (s, 1H), 1.9 (t, 1H), 3.6 (t, 1H), 3.8 (t, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.41-4.45 (m, 4H), 6.86-6.93 (m, 3H), 6.92-6.99 (m, 3H), 7.00-7.13 (m, 7H), 7.14-7.26 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.44-7.47 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 3H), 7.73-7.74 (d, 1H), 7.83-7.84 (d, 1H). MS (ESI): 798.7 (M + H)⁺.

【0290】

実施例185

【化145】



N-((3-((3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)ベンジル)-N-イソブチル-6-(ピペリジン-1-イル)ニコチンアミド

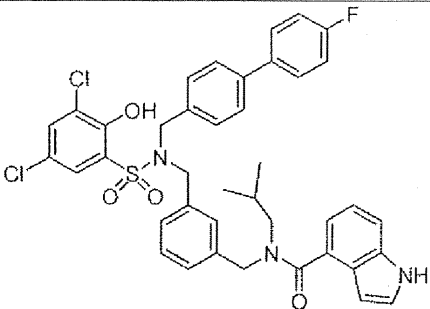
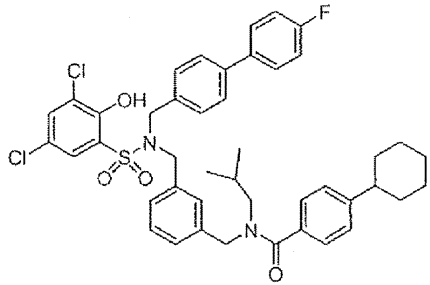
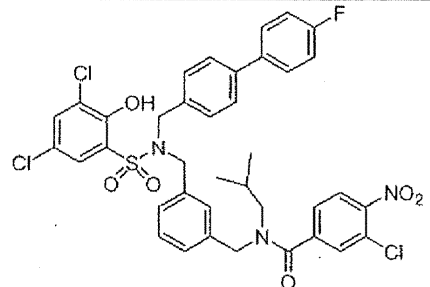
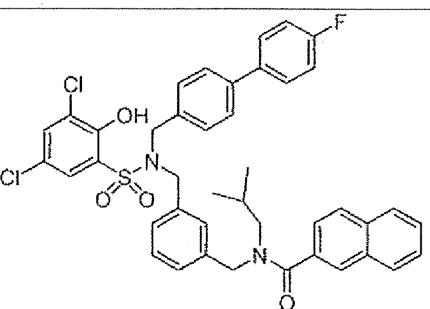
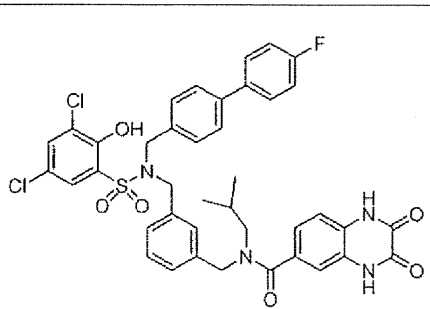
3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-N-((3-((イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(実施例184の化合物E、0.04 g、0.066 mmol、1当量)をアセトニトリルに溶かした。D1PEA(0.034 mL、0.198 mmol、3当量)を、続いて、6-(ピペリジン-1-イル)ニコチン酸(0.013 g、0.066 mmol、1当量)、EDCI(0.018 g、0.099 mmol、1.5当量)およびHOBt(0.013 g、0.099 mmol、1.5当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌し、濃縮して揮発性物質を除去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶かした。有機層を水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCにより精製すると、表題化合物(0.03 g、60%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.74 (t, 6H), 1.50-1.59 (m, 6H), 1.9-2.0 (s, 1H), 3.03-3.04 (t, 2H), 3.54-3.55 (t, 4H), 4.45-4.49 (m, 6H), 6.82-6.84 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.14-7.28 (m, 6H), 7.42-7.44 (d, 2H), 7.53-7.61 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.12 (s, 1H). MS (ESI): 788.6 (M - H)⁻.

【0291】

実施例186～193

下記の実施例を、実施例185に関して上記された手順と同様の手順を使用して製造した：

【表 3 6】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
186		N-(3-((3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンジル)-N-イソブチル-1H-インドール-4-カルボキサミド	A 22.383	(M-H) ⁻ 742
187		4-シクロヘキシル-N-(3-((3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンジル)-N-イソブチルベンズアミド	A 25.891	(M-H) ⁻ 786
188		3-クロロ-N-(3-((3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンジル)-N-イソブチル-4-ニトロベンズアミド	A 23.689	(M-H) ⁻ 782
189		N-(3-((3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンジル)-N-イソブチル-2-ナフトアミド	A 24.079	(M-H) ⁻ 754
190		N-(3-((3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンジル)-N-イソブチル-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-カルボキサミド	A 19.105	(M-H) ⁻ 787

10

20

30

40

【表 37】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
191		N-(3-((3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンジル)-N-イソブチルベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド	A 24.796	(M-H) ⁻ 762
192		N-(3-((3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンジル)-N-イソブチル-4-(ピリジン-4-イル)ベンズアミド	B 13.365	(M-H) ⁻ 781
193		N-(3-((3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-ベンジル)-N-イソブチルビフェニル-4-カルボキサミド	A 24.767	(M-H) ⁻ 780

* HPLC 条件:

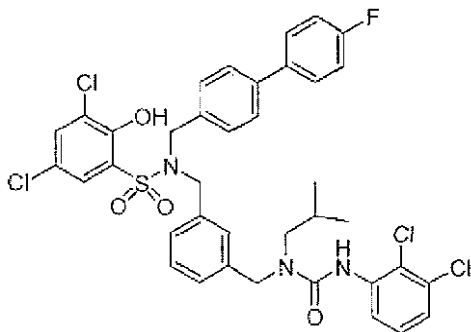
A) XBridge Phenyl、4.6×150mm、3.5μmカラム: 35分の実行で、0.05% TFAを含有する14から95%へのMeCN水溶液の25分の勾配を伴う。

B) XBridge Phenyl、4.6×150mm、3.5μmカラム: 33分の実行で、0.05% TFAを含有する14から95%へのMeCN水溶液の15分の勾配を伴う

【0292】

実施例194

【化146】



3,5-ジクロロ-N-(3-((3-((2,3-ジクロロフェニル)-1-イソブチルウレイド)メチル)ベンジル)-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

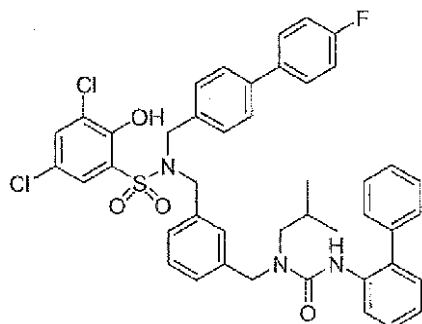
3, 5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-N-(3-((イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(実施例184の化合物E、0.04g、0.0667mmol、1.0当量)の乾燥THF 25mL溶液に0℃で、2, 3-ジクロロフェニルイソシアネート(0.012g、0.0667mmol、1.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で15分間攪拌し、濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCにより精製すると、表題化合物(0.02g、40%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.85-0.87 (d, 6H), 2.0 (m, 1H), 3.09-3.11 (d, 2H), 4.44-4.46 (m, 3H), 4.49 (s, 4H), 7.03-7.05 (d, 2H), 7.13-7.15 (d, 3H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.43-7.45 (d, 2H), 7.56-7.62 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H). MS (ESI): 788.0 (M - H)⁻.

10

【0293】

実施例195

【化147】



20

N-((3-((3-((ビフェニル-2-イル)-1-イソブチルウレイド)メチル)ベンジル)-3, 5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

3, 5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-N-(3-((イソブチルアミノ)メチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(実施例184の化合物E、0.04g、0.0667mmol、1.0当量)のTHF 5mL溶液に0℃で、2-ビフェニルイソシアネート(0.013g、0.0667mmol、1.0当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で15分間攪拌し、濃縮して、揮発性物質を除去した。残渣をプレパラティブHPLCにより精製すると、表題化合物(0.03g、60%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.66-0.68 (d, 6H), 1.7 (m, 1H), 2.82-2.84 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.43 (d, 4H), 6.84-6.89 (t, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.23 (m, 4H), 7.25-7.34 (m, 5H), 7.44-7.46 (d, 3H), 7.57-7.62 (m, 4H), 7.80 (s, 1H). MS (ESI): 796.1 (M - H)⁻.

30

【0294】

実施例196～205

下記の実施例を、実施例195に関して上記された手順と同様の手順を使用して製造した：

40

【0295】

【表 38】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
196		3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロ ビフェニル-4-イル)メチル)-2- ヒドロキシ-N-(3-((1-イソブチル 3-(3-メトキシフェニル)ウ レイド)メチル)-ベンジル)ベン ゼンスルホンアミド	A 23.013	(M-H) ⁻ 748
197		N-(3-((3-(4-(ベンジルオキシ)フ ェニル)-1-イソブチルウレイド)メチル)ベンジル)-3,5-ジクロ ロ-N-((4'-フルオロビフェニル- 4-イル)メチル)-2-ヒドロキシ ベンゼンスルホンアミド	A 24.294	(M-H) ⁻ 824
198		N-(3-((3-(2-tert-ブチル-6-メチ ルフェニル)-1-イソブチルウレ イド)メチル)ベンジル)-3,5-ジ クロロ-N-((4'-フルオロビフェ ニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロ キシベンゼンスルホンアミド	A 24.158	(M-H) ⁻ 789
199		3,5-ジクロロ-N-(3-((3-(2,6-ジ イソプロピルフェニル)-1-イソ ブチルウレイド)メチル)ベン ジル)-N-((4'-フルオロビフェ ニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロ キシベンゼンスルホンアミド	A 24.479	(M-H) ⁻ 803
200		3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロ ビフェニル-4-イル)メチル)-2- ヒドロキシ-N-(3-((1-イソブチ ル-3-(2-イソプロピルフェニル)ウレイド)メチル)-ベンジル) ベンゼンスルホンアミド	A 23.013	(M-H) ⁻ 761

10

20

30

40

【表 3 9】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
201		3,5-ジクロロ-N-(3-((3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-イソブチルウレイド)メチル)ベンジル)-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	A 23.612	(M-H) ⁻ 754
202		3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-N-(3-((1-イソブチル-3,3-ジメチルウレイド)メチル)ベンジル)-ベンゼンスルホンアミド	A 22.151	(M-H) ⁻ 670
203		N-(3-((3-(ビフェニル-2-イル)-1-イソブチル-3-メチルウレイド)メチル)ベンジル)-3,5-ジクロロ-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	A 25.043	(M-H) ⁻ 809
204		3,5-ジクロロ-N-(3-((3-(2,3-ジクロロフェニル)-1-イソブチル-3-メチルウレイド)メチル)ベンジル)-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	A 25.182	(M-H) ⁻ 800
205		3,5-ジクロロ-N-(3-((3-(2,5-ジフルオロフェニル)-1-イソブチル-3-メチルウレイド)メチル)ベンジル)-N-((4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	B 23.899	(M+H) ⁺ 771

* HPLC 条件：

10

20

30

40

50

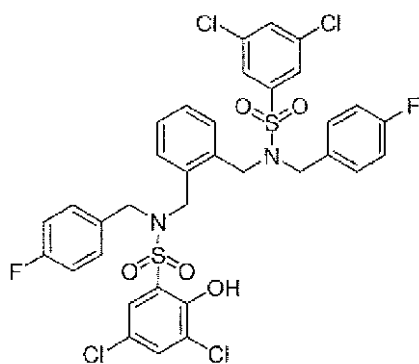
A) XBridge Phenyl、4.6×150mm、3.5μmカラム：35分の実行で、0.05% TFAを含有する14から95%へのMeCN水溶液の25分の勾配を伴う。

B) XBridge Phenyl、4.6×150mm、3.5μmカラム：35分の実行で、0.05% TFAを含有する14から95%へのMeCN水溶液の12分の勾配を伴う。

【0296】

実施例206

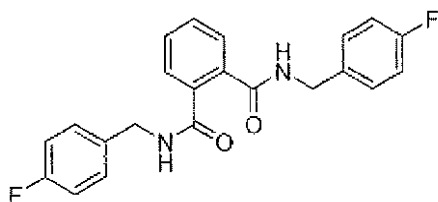
【化148】



10

3,5-ジクロロ-N-(2-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)-メチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化149】



30

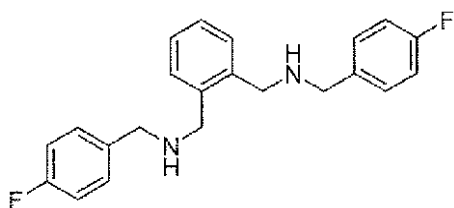
A) N¹, N²-ビス(4-フルオロベンジル)フタルアミド

0℃に冷却された二塩化フタロイル(3g、15mmol、1当量)のトルエン(HPLCグレード、20mL)中の混合物に、4-フルオロベンジルアミン(4.62g、37mmol、2.2当量)のトルエン(5mL)溶液を徐々に加えた。周囲温度で24時間攪拌した後に、反応混合物を減圧濃縮して、トルエンを除去した。生じた残渣をDCMに溶かし、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。有機層を減圧下で蒸発させた。DCM：ヘキサンから再結晶化させると、所望の化合物(4.6g、82%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.3 (s, 2H), 9.1 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.17-7.12 (m, 4H), 4.48-4.46 (d, 4H). MS (ESI): 381.2 (M + H)⁺.

40

【0297】

【化150】



B) N, N'-(1,2-フェニレンビス(メチレン))ビス(1-(4-フルオロフ

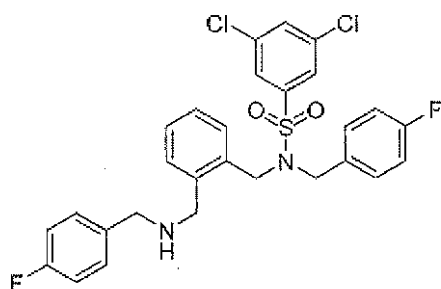
50

エニル)メタンアミン)

コンデンサーおよび窒素管を備えた500mLの3つ口丸底フラスコに、N¹, N²-ビス(4-フルオロベンジル)フタルアミド(2g、5.2mmol、1当量)およびTHF(HPLCグレード、100mL)を加えた。透明な溶液を0℃に冷却し、その後、ボロンジメチルスフィド(12g、15mL、164mmol、30当量)を徐々に加えた。反応混合物を36時間還流させ、-10℃から-15℃に冷却し、泡立ちが止まるまで、滴下漏斗を介して徐々に、メタノールで処理した(50mL)。反応混合物を乾固するまで濃縮し、いったん再び0℃に冷却し、その後、メタノール(100mL)を徐々に加えた。反応混合物を40時間還流させ、乾燥するまで減圧下で濃縮すると、粗生成物(1.5g、85%)が固形物として得られ、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32-7.28 (m, 6H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 8H). MS (ESI): 353.2 (M + H)⁺.

【0298】

【化151】



C) 3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ベンジル)-ベンゼンスルホンアミド

N, N'-(1, 2-フェニレンビス(メチレン))ビス(1-(4-フルオロフェニル)メタンアミン)(1g、2.8mmol、1当量)のDCM(HPLCグレード、50mL)中の混合物に0℃で、トリエチルアミン(0.87g、8.6mmol、3当量)を、続いて、3, 5-ジクロロベンゼンスルホンクロリド(0.52g、2.1mmol、0.75当量)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、その後、乾固するまで濃縮した。水を残渣に加え、水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、その後、減圧下で蒸発させた。生じた残渣をシリカゲル(230-400)カラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中6%の酢酸エチルで溶離して精製すると、所望の生成物(0.8g、53%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.76-7.72 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 4H), 7.03-6.95 (m, 4H), 6.80-6.77 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.60 (s, 2H). MS (ESI): 562.0 (M + H)⁺.

【0299】

D) 3, 5-ジクロロ-N-(2-((3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)フェニルスルホンアミド)メチル)-ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

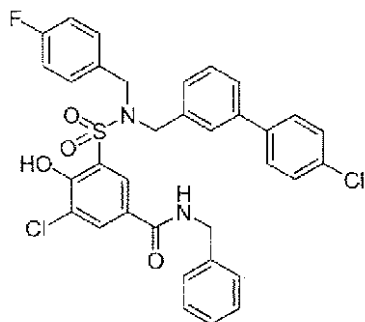
3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-N-(2-(4-フルオロベンジルアミノ)メチル)-ベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.25g、0.4mmol、1当量)のDCM(HPLCグレード、20mL)中の混合物に0℃で、トリエチルアミン(0.0138g、1.36mmol、3当量)を、続いて、3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンクロリド(0.116g、0.4mmol、1当量)を加えた。反応混合物を周囲温度で12時間攪拌し、その後、減圧濃縮した。残渣をプレパラティブHPLCにより精製すると、表題化合物(100mg、28.5%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.73-7.72 (t, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.54-7.53 (d, 1H), 7.12-7.08 (m, 3H), 7.05-6.96 (m, 5H), 6.86-6.80 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 4.

37-4.29 (s, 2H), 4.24-4.23 (d, 4H). MS (ESI): 785.0 (M - H)⁻.

【0300】

実施例207

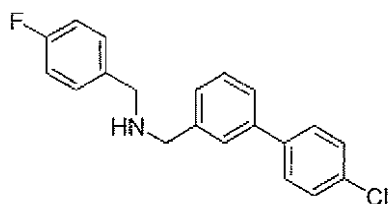
【化152】



10

N-ベンジル-3-クロロ-5-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシベンズアミド

【化153】



20

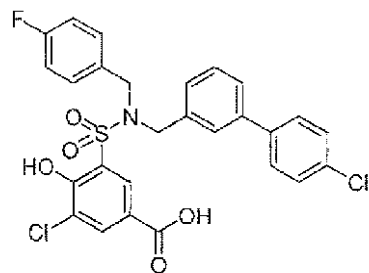
A) 1-(4'-クロロビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)メタンアミン

(4-フルオロフェニル)メタンアミン (2.5 mL, 21.8 mmol) および 4'-クロロビフェニル-3-カルバルデヒド (Aldrich, 3.6 g, 16.8 mmol) の無水ジクロロエタン (25 mL) 中の均一な混合物に窒素雰囲気下で、酢酸 (1.2 mL, 21.0 mmol) を加えた。混合物を室温で 13.5 時間攪拌し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.0 g, 23.5 mmol) を加えた。4 時間後に、(4-フルオロフェニル)メタンアミン (2.5 mL, 21.8 mmol) を加え、攪拌を継続した。さらに 5 時間の攪拌の後に、反応物を、1 N の NaOH 水溶液 (50 mL) でクエンチし、次いで、クロロホルムで 2 回抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (Merck KGaA, 230-400 メッシュ粒径) により、ヘキサン中 0~70% の酢酸エチルで溶離して精製すると、表題化合物 (3.43 g, 59%) が無色の油状物として得られた。MS (ESI): 326.1 (M + H)⁺.

30

【0301】

【化154】



40

B) 3-クロロ-5-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシ安息香酸

50

クロロスルホン酸（13.9 mL、209.0 mmol）が投入されたフラスコに、3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸（6.0 g、34.8 mmol）を10分にわたって少量ずつ加えた。次いで、混合物を65℃で2時間、窒素雰囲気下で加熱した。混合物を室温に冷却した後、反応混合物を、激しく攪拌されている碎氷に慎重に注ぎ、さらなる生成物が水性層に残らなくなるまでEt₂Oで抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮すると、3-クロロ-5-（クロロスルホニル）-4-ヒドロキシ安息香酸が白色の固形物（7.0 g、74%）として得られ、これをさらに精製することなく使用した。

【0302】

3-クロロ-5-（クロロスルホニル）-4-ヒドロキシ安息香酸（0.47 g、1.8 mmol）の無水ジクロロメタン（20 mL）中の不均一な混合物に、室温、窒素下で、トリエチルアミン（0.49 mL、3.5 mmol）を加えた。生じた均一な混合物に、1-（4'-クロロビフェニル-3-イル）-N-（4-フルオロベンジル）メタンアミン（1.1 g、3.5 mmol）の無水DCM（5 mL）溶液を加えた。生じた混合物を15時間攪拌し、その後、3-クロロ-5-（クロロスルホニル）-4-ヒドロキシ安息香酸（0.47 g、1.8 mmol）を加えた。3.5時間後に、トリエチルアミン（0.49 mL、3.5 mmol）を加え、反応混合物を40℃に加温した。6時間後に、反応混合物を減圧濃縮して揮発性物質を除去し、飽和NaHCO₃水溶液で処理した。生じた混合物をEt₂Oで2回洗浄し、有機洗浄液を廃棄した。水性層を1NのHClで、pH 1~2まで酸性化し（EMD colorpHast pH0~14 pHストリップ）、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮すると、オフホワイト色の固形物が得られた。粗生成物をプレパラティブHPLC（YMC-Pack, ODS-A、50×500 mm、0.1% TFAを含有する50%から90%への水性メタノールの30分の勾配）により精製すると、所望の化合物（254 mg、26%）が白色の固形物として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 13.25 (bs, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 5H), 7.38-7.05 (m, 7H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (s, 2H). MS (ESI): 558.2 (M - H)⁻.

【0303】

C) N-ベンジル-3-クロロ-5-（N-（（4'-クロロビフェニル-3-イル）メチル）-N-（4-フルオロベンジル）-スルファモイル）-4-ヒドロキシベンズアミド

3-クロロ-5-（N-（（4'-クロロビフェニル-3-イル）メチル）-N-（4-フルオロベンジル）スルファモイル）-4-ヒドロキシ安息香酸（60.8 mg、0.11 mmol）の無水THF（2 mL）中の均一な混合物に室温、窒素下で、塩化オキサリル（0.01 mL、0.15 mmol）を、続いて、無水DMF（1滴）を加えた。混合物を15分間攪拌し、その後、減圧濃縮すると、3-クロロ-5-（N-（（4'-クロロビフェニル-3-イル）メチル）-N-（4-フルオロベンジル）スルファモイル）-4-ヒドロキシベンゾイルクロリドが無色の残渣として得られた。

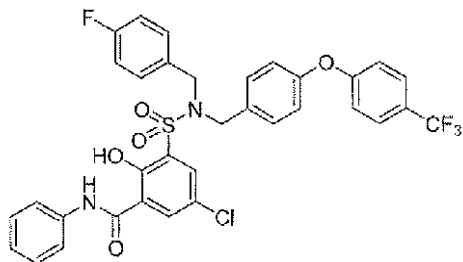
【0304】

その酸塩化物の無水DCM中の均一な混合物に、フェニルメタンアミン（0.1 mL、0.91 mmol）を加えた。2.5時間後に、反応混合物を減圧濃縮すると、金色のガラス状物質が得られ、これを、プレパラティブHPLC（YMC S5 ODS、250×20 mm、0.1% TFAを含有する58%から90%への水性メタノールの30分の勾配）により精製すると、表題化合物（23.1 mg、66%）が白色の固形物として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 11.61 (bs, 1H), 9.21-9.14 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 5H), 7.39-7.03 (m, 12H), 4.57-4.43 (m, 6H). MS (ESI): 649.1 (M + H)⁺.

【0305】

実施例208

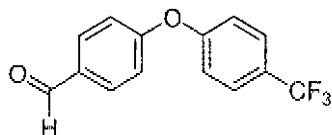
【化 1 5 5】



5-クロロ-3-(N-((4-フルオロベンジル)-N-((4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンジル)スルファモイル)-2-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド

10

【化 1 5 6】



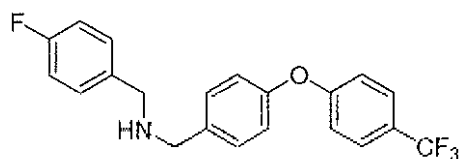
A) 4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズアルデヒド

4-(トリフルオロメチル)フェノール (1.2 g、7.5 mmol) および 4-フルオロベンズアルデヒド (0.8 mL、7.5 mmol) の無水 DMF (15 mL) 中の均一な混合物にアルゴン雰囲気下で、炭酸カリウム (1.04 g、7.5 mmol) を加えた。混合物を 150 °C で 4 時間加熱し、その後、氷に注いだ。生じた沈澱物を減圧濾過により単離し、水で十分に洗浄し、減圧下で乾燥させると、所望の化合物 (1.4 g、70%) がクリーム色の固形物として得られ、これをさらに精製することなく使用した。MS (ESI): 267.1 (M + H)⁺.

20

【0 3 0 6】

【化 1 5 7】



30

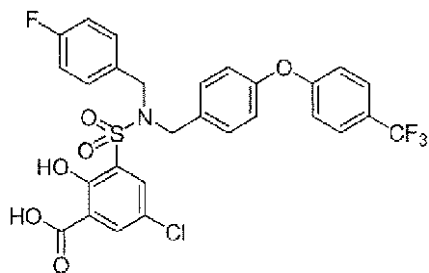
B) N-((4-フルオロベンジル)-1-((4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)メタンアミン

4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (1.4 g、5.2 mmol) の無水ジクロロエタン (10 mL) 中の混合物に室温、窒素下で、(4-フルオロフェニル)メタンアミン (0.6 mL、5.2 mmol) を加えた。混合物を 3 分間攪拌し、その後、酢酸 (0.42 mL、7.3 mmol) を、シリンジを介して滴加した。さらに 30 分後に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.6 g、7.3 mmol) を反応混合物に加えた。20 時間後に、反応物を、1 N の NaOH 水溶液 (30 mL) でクエンチし、次いで、クロロホルムで抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ISCO 系、CHCl₃ 中 0~5% の MeOH で溶離) により精製すると、所望の化合物 (0.51 g、24%) が無色の油状物として得られた。MS (ESI): 376.1 (M + H)⁺.

40

【0 3 0 7】

【化 1 5 8】



C) 5-クロロ-3-(N-(4-フルオロベンジル)-N-(4-(4-(トリフル
オロメチル)フェノキシ)-ベンジル)スルファモイル)-2-ヒドロキシ安息香酸 10

3-クロロ-5-(N-(4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシ安息香酸(実施例207の化合物B)の製造と同様の方法で、但し、5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸(A l f a A e s a r)を3-クロロ-4-ヒドロキシ安息香酸の代わりに使用し、N-(4-フルオロベンジル)-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)-メタンアミン(0.10g、0.27mmol)を1-(4'-クロロビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)-メタンアミンの代わりに使用して、N-(4-フルオロベンジル)-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)メタンアミン(0.10g、0.27mmol)を所望の化合物(0.17g、87%)に変換した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 7.71 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 4H), 6.98-6.78 (m, 6H), 4.41 (s, 2H), 4.36 (s, 2H). MS (ESI): 608.1 (M - H)⁻. 20

【0308】

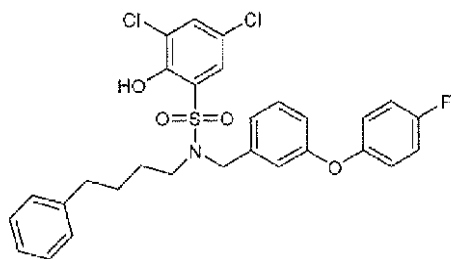
D) 5-クロロ-3-(N-(4-フルオロベンジル)-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンジル)スルファモイル)-2-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド

N-ベンジル-3-クロロ-5-(N-(4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシベンズアミド(実施例207の化合物C)の製造と同様の方法だが、但し、5-クロロ-3-(N-(4-フルオロベンジル)-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンジル)スルファモイル)-2-ヒドロキシ安息香酸を3-クロロ-5-(N-(4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシ安息香酸の代わりに使用し、アニリン(0.2mL、2.2mmol)をフェニルメタンアミンの代わりに使用して、5-クロロ-3-(N-(4-フルオロベンジル)-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンジル)スルファモイル)-2-ヒドロキシ安息香酸(0.08g、0.14mmol)を表題化合物(0.04g、37%)に変換した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.48 (bs, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.45 (t, J= 8.0 Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 5H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 6.96 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.52 (s, 2H). MS (ESI): 685.1 (M + H)⁺. 30 40

【0309】

実施例209

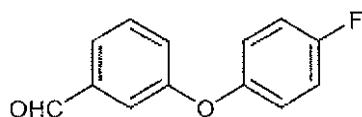
【化 1 5 9】



3, 5-ジクロロ-N-3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシ
-N-(4-フェニルブチル)ベンゼンスルホンアミド

10

【化 1 6 0】



A) 3-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド

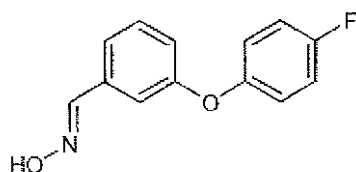
3-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.0 g、40.9 mmol、1.0 当量) および
4-フルオロブロモベンゼン (14.3 g、81.7 mmol、2 当量) のピリジン中の
混合物に、 K_2CO_3 (8.5 g、61.4 mmol、1.5 当量) を、続いて、銅粉末
(1.3 g、20.5 mmol、0.5 当量) を加えた。反応混合物を 60 時間還流させ
、その後、濾過して、銅粉末を除去した。次いで、濾液を減圧下で蒸留して、ピリジンを
除去した。生じた残渣を酢酸エチルに入れ、水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上
で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘ
キサン中 10~20% の酢酸エチルで溶離して精製すると、所望の化合物 (3.0 g、3
5%) が得られた。 ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (s, 1H), 7.61-7.58 (t, 1H), 7.50
-7.48 (t, 1H), 7.42-7.41 (t, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.11-6.99 (m, 4H). MS (ESI)
: 218.0 (M + H) $^+$.

20

【0 3 1 0】

30

【化 1 6 1】



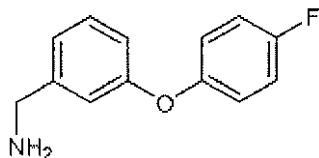
B) (E)-3-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒドオキシム

3-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒド (3.0 g、13.8 mmol、1
.0 当量) のメタノール中の混合物に、塩酸ヒドロキシルアミン (1.06 g、15.2
mmol、1.1 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、その後、減
圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに入れ、水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥
させ、濃縮すると、所望の生成物 (3 g、94%) が得られた。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6)
 δ 8.12 (s, 1H), 7.42-7.38 (t, 1H), 7.32-7.31 (d, 1H), 7.27-7.23 (t, 2H), 7.
16 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H). MS (ESI): 232.2 (M + H) $^+$.

40

【0 3 1 1】

【化 1 6 2】

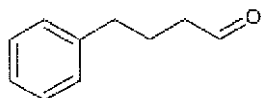


C) (3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)メタンアミン

(E)-3-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアルデヒドオキシム (3.0 g、12.9 mmol、1.0 当量) のエタノール中の混合物に、ラネーニッケル (300 mg、10% wt/wt) を、続いて、アンモニア水溶液 (容量で 10%) を加えた。反応混合物を周囲温度、水素圧力下で 4 時間攪拌し、その後、濾過した。濾液を高真空下で濃縮すると、所望の化合物 (1.8 g、64%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30-7.17 (m, 3H), 7.07-6.80 (m, 4H), 6.79-6.76 (t, 1H), 3.67 (s, 1H). MS (ESI): 218.2 (M + H)⁺.

【0 3 1 2】

【化 1 6 3】

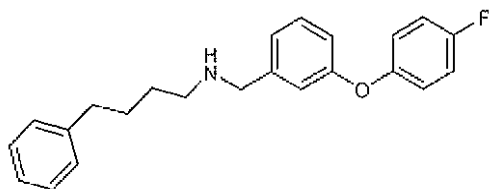


D) 4-フェニルブタナール

0 °C に冷却された 4-フェニルブタン-1-オール (1.0 g、6.6 mmol、1.0 g) の DCM 中の混合物に、デスマーチンペルヨージナン (8.4 g、19.9 mmol、3.0 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、その後、DCM で希釈し、10% NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、所望の生成物 (600 mg、61%) が得られた；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.77-9.76 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 2.69-2.65 (t, 2H), 2.45-2.49 (t, 2H), 1.94-2.00 (m, 3H). MS (ESI): 166.2 (M + H)⁺.

【0 3 1 3】

【化 1 6 4】



E) N-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-4-フェニルブタン-1-アミン

(3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)メタンアミン (200 mg、0.092 mmol、1.0 当量) のメタノール中の混合物に、4-フェニルブタナール (136 mg、0.92 mmol、1.0 当量) を加えた。混合物を 2 時間還流させ、次いで、0 °C に冷却し、その後、NaBH₄ (105 mg、2.76 mmol、3.0 当量) を少量ずつ加えた。混合物を 15 分間攪拌し、その後、10% NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、得られた水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、所望の化合物 (200 mg、62%) が得られた；¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33-6.86 (m, 13H), 3.72-3.50 (s, 2H), 2.63-2.50 (m, 4H), 1.65-1.54 (m, 4H). MS (ESI): 350.2 (M + H)⁺.

【0 3 1 4】

10

20

30

40

50

F) 3, 5-ジクロロ-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-フェニルブチル)-ベンゼンスルホンアミド

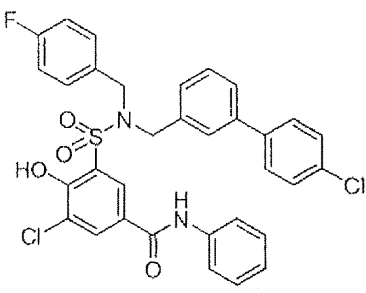
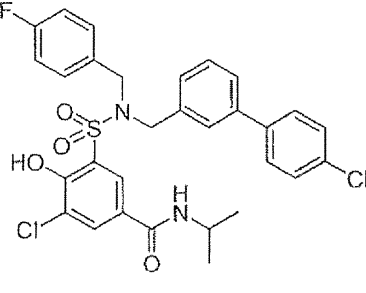
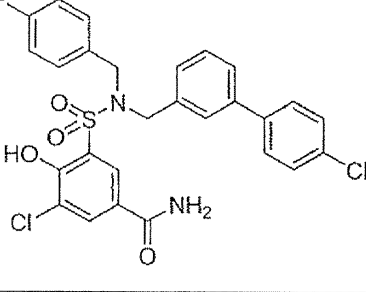
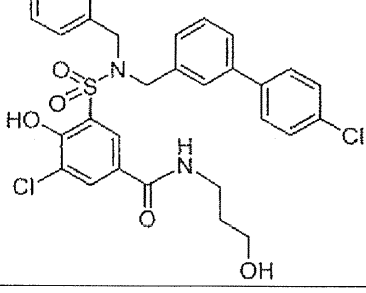
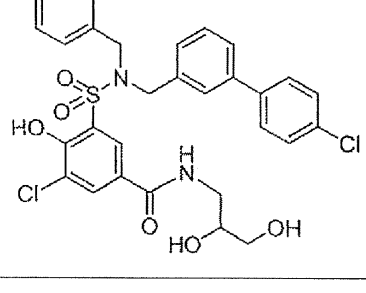
N-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-4-フェニルブタン-1-アミン (100 mg、28.6 mmol、1.0 当量) の DCM (5 mL) 中の混合物に、トリエチルアミン (86 mg、85 mmol、3 当量) を、続いて、2-ヒドロキシ-3, 5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (75 mg、28.6 mmol、1.0 当量) を加えた。反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌し、その後、DCM (100 mL) で希釈し、水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をプレパラティブ HPLC により精製すると、表題化合物 (45 mg、28%) が得られた； ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67-7.66 (d, 1H), 7.58-7.57 (d, 1H), 7.30-7.26 (t, 1H), 7.23-7.20 (t, 2H), 7.15-7.00 (m, 6H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.88-6.84 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.26-3.22 (t, 2H), 2.46-2.43 (t, 2H), 1.42-1.34 (m, 4H). MS (ESI): 574.0 (M - H) $^-$.

10

実施例 210 ~ 229

下記の実施例を、実施例 208 および 209 のための手順と同様の手順を使用して製造した：

【表 40】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS (M+H) ⁺
210		3-クロロ-5-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-4-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド	A 3.99	(M+H) ⁺ 635.1
211		3-クロロ-5-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-4-ヒドロキシ-N-イソプロピルベンズアミド	A 3.87	(M+H) ⁺ 601.1
212		3-クロロ-5-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-4-ヒドロキシベンズアミド	B 4.54	(M+H) ⁺ 559.0
213		3-クロロ-5-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-4-ヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシプロピル)ベンズアミド	B 4.48	(M+H) ⁺ 617.1
214		3-クロロ-5-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-ヒドロキシベンズアミド	A 3.63	(M+H) ⁺ 633.1

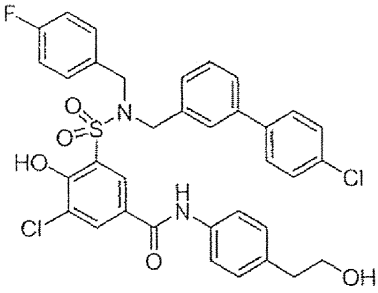
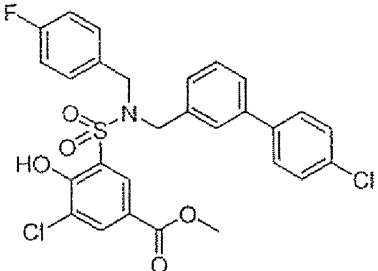
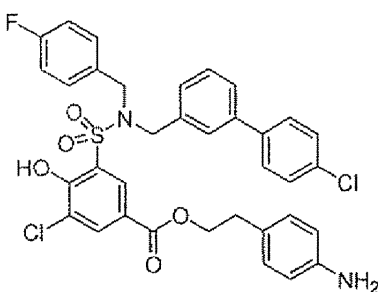
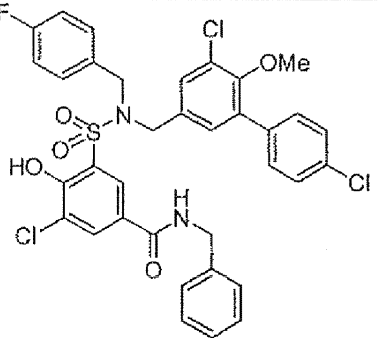
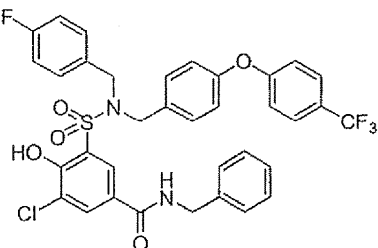
10

20

30

40

【表 4 1】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
215		3-クロロ-5-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)ベンズアミド	B 4.50	(M+H) ⁺ 679.17
216		メチル 3-クロロ-5-(N-((4'-クロロ-ビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシベンゾエート	B 4.83	(M-H) ⁻ 572.2
217		4-アミノフェネチル 3-クロロ-5-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシベンゾエート	B 4.15	(M+H) ⁺ 679.2
218		N-ベンジル-3-クロロ-5-(N-((4',5-ジクロロ-6-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシベンズアミド	C 22.380	(M-H) ⁻ 711
219		N-ベンジル-3-クロロ-5-(N-(4-フルオロ-ベンジル)-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)-フェノキシ)ベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシベンズアミド	B 4.76	(M+H) ⁺ 699.0

10

20

30

40

【表 4 2】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
220		N-ベンジル-3-クロロ-5-(N-((4',5-ジクロロ-6-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシベンズアミド	C 23.775	(M-H) ⁻ 803
221		N-ベンジル-3-クロロ-5-(N-((4',5-ジクロロ-6-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシベンズアミド	C 24.328	(M-H) ⁻ 853
222		3-(N-(2-(1H-インドール-1-イル)エチル)-N-((4',5-ジクロロ-6-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)スルファモイル)-N-ベンジル-5-クロロ-4-ヒドロキシベンズアミド	C 24.028	(M-H) ⁻ 746
223		5-クロロ-3-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-2-ヒドロキシ-N-フェニルベンズアミド	B 5.34	(M+H) ⁺ 635.0
224		N-ベンジル-5-クロロ-3-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-2-ヒドロキシベンズアミド	B 5.15	(M+H) ⁺ 649.0

10

20

30

40

【表 4 3】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
225		5-クロロ-3-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-2-ヒドロキシベンズアミド	B 4.71	(M+H) ⁺ 633.0
226		メチル5-クロロ-3-(N-((4'-クロロ-ビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-2-ヒドロキシベンゾエート	B 5.17	(M-H) ⁻ 572.3
227		5-クロロ-3-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-2-ヒドロキシ-N-(1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアミド	B 4.82	(M+H) ⁺ 625.0
228		5-クロロ-3-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-2-ヒドロキシ-N-(1H-インドール-4-イル)ベンズアミド	B 4.92	(M+H) ⁺ 674.0
229		5-クロロ-3-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-スルファモイル)-2-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド	B 4.79	(M+H) ⁺ 603.0

* HPLC 条件：

A) YMC S5 ODS、4.6×50mmカラム：6分の実行で、0.2%のH₃PO₄を含有する10～90%MeOH水溶液の4分の勾配を伴う。

10

20

30

40

50

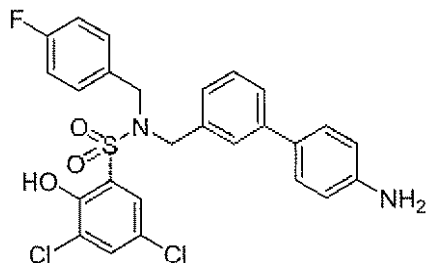
B) YMC CombiScreen ODS-A S5、4.6×50mmカラム：6分の実行で、0.2%のH₃PO₄を含有する10～90%MeOH水溶液の4分の勾配を伴う。

C) XBridge Phenyl、4.6×150mm、3.5μmカラム：35分の実行で、0.05%のTFAを含有する14から95%へのMeCN水溶液の25分の勾配。

【0315】

実施例230

【化165】

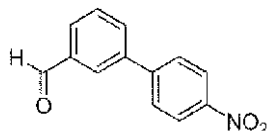


10

N-((4'-アミノビフェニル-3-イル)メチル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化166】

20



A) 4'-ニトロビフェニル-3-カルバルデヒド

3-ブロモベンズアルデヒド (1.8 mL、15 mmol) および Na₂CO₃ (1.6 g、15 mmol) の無水DMF (20 mL) および水 (10 mL) 中の混合物を含有する密閉可能なフラスコに、4'-ニトロフェニルボロン酸 (2.5 g、15 mmol) を、次いで、酢酸パラジウム (II) (0.17 g、0.75 mmol) を加えた。アルゴン

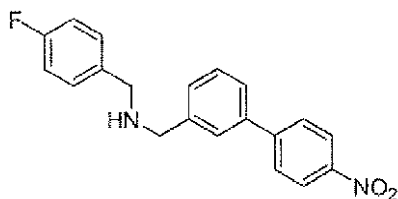
を混合物に気泡導入し、その後、フラスコを密閉し、混合物を室温で攪拌した。4日後に、反応混合物を酢酸エチルおよびブラインに分配し、混合物全体をセライト (登録商標) パッドで濾過した。濾液の水性層および有機層を分離し、水性層をEtOAcで2回以上抽出した。全ての有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ISCO CombiFlash Companion系、120 g、RediSep順相シリカフラッシュカラム、ヘキサン中10～50%のEtOAcで溶離) により精製すると、所望の化合物 (1.7 g、47%) がオフホワイト色の固形物として得られた。¹H NMR(CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.93-7.81 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H). MS (ESI): 228.1 (M + H)⁺.

30

40

【0316】

【化167】



B) N-(4-フルオロベンジル)-1-(4'-ニトロビフェニル-3-イル)メタ

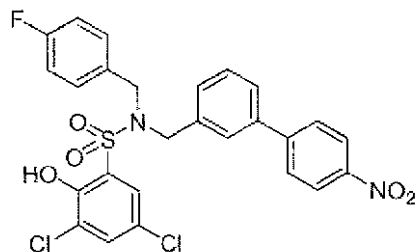
50

ンアミン

1-(4'-クロロビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)メタンアミン(実施例207の化合物A)の製造と同様の方法で、4'-ニトロビフェニル-3-カルバルデヒド(0.73g、3.2mmol)を所望の化合物(0.82g、71%)に変換した。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.34-8.30 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.64 (bs, 1H), 7.58-7.42 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.84 (s, 2H). MS (ESI): 337.4 (M + H)⁺.

【0317】

【化168】



10

C) 3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-((4'-ニトロビフェニル-3-イル)メチル)-ベンゼンスルホンアミド

3-クロロ-5-(N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)スルファモイル)-4-ヒドロキシ安息香酸(実施例207の化合物B)の製造と同様の方法で、但し、N-(4-フルオロベンジル)-1-(4'-ニトロビフェニル-3-イル)メタンアミンを1-(4'-クロロビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)メタンアミンの代わりに使用し、3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド(0.65g、2.5mmol)を3-クロロ-5-(クロロスルホニル)-4-ヒドロキシ安息香酸の代わりに使用して、N-(4-フルオロベンジル)-1-(4'-ニトロビフェニル-3-イル)メタンアミン(0.76g、2.3mmol)を所望の化合物(0.92g、70%)に変換した。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.06 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.51 (s, 2H). MS (ESI): 559.2 (M - H)⁻.

20

30

【0318】

D) N-((4'-アミノビフェニル-3-イル)メチル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

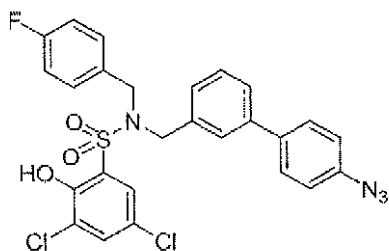
3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-((4'-ニトロビフェニル-3-イル)メチル)ベンゼンスルホンアミド(0.2g、0.4mmol)および鉄(0.1g、2.1mmol)の酢酸(5mL)中の混合物を70℃、窒素雰囲気下で加熱した。40分後に、反応混合物を室温に冷却し、セライト(登録商標)のパッドで濾過した。パッドをEtOAcで、続いて、CHCl₃で十分にすすいだ。合わせた濾液を減圧濃縮した。粗生成物をCHCl₃に溶かし、次いで、Redi Sep 順相シリカフラッシュカラム(12g)に、CHCl₃で溶離して通過させた。適切なフラクションを減圧濃縮すると、表題化合物(0.18g、84%)がオフホワイト色の固形物として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.24-7.03 (m, 8H), 6.93 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H). MS (ESI): 531.0 (M + H)⁺.

40

【0319】

実施例231

【化 1 6 9】



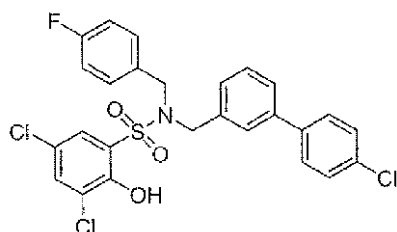
N-((4'-アジドビフェニル-3-イル)メチル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド 10

氷冷されているN-((4'-アミノビフェニル-3-イル)メチル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (0.08 g、0.15 mmol) の無水アセトニトリル (1 mL) および無水THF (1 mL) 中の混合物に、tert-ブチルニトリル (0.03 mL、0.22 mmol) を加え、続いて、アジドトリメチルシラン (0.02 mL、0.17 mmol) を滴加した。氷浴を外し、反応物を室温で撹拌した。1時間後に、無水THF (0.5 mL) および無水アセトニトリル (0.5 mL) を加えた。さらに16時間後に、反応混合物を0℃に冷却し、その後、tert-ブチルニトリル (0.06 mL、0.44 mmol) およびアジドトリメチルシラン (0.07 mL、0.52 mmol) を加えた。2時間後に、反応物を水でクエンチし、クロロホルムで2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残渣をCHCl₃に溶かし、次いで、Redi Sep 順相シリカフラッシュカラム (4 g) を通し、ヘキサンで、続いて、CHCl₃で溶離した。適切なフラクションを減圧濃縮すると、表題化合物 (0.04 g、50%) が茶色のガラスとして得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 7.80-7.75 (m, 1H), 7.57 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.32 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.28- 7.18 (m, 5H), 7.15-7.03 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.49 (s, 2H). MS (ESI): 555.3 (M - H)⁻ 20

【0 3 2 0】

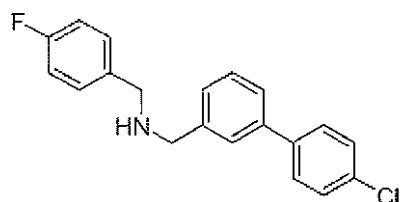
実施例 2 3 2

【化 1 7 0】



3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド 40

【化 1 7 1】



A) 1-((4'-クロロビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)メタ 50

ンアミン

(4'-クロロビフェニル-3-イル)メタンアミンHCl塩 (Chem-ImpeX International, Inc.、0.6 g、2.36 mmol) のCH₂Cl₂ (6 mL) および2-プロパノール (6.00 mL) 中の溶液に、4-フルオロベンズアルデヒド (0.28 mL、2.60 mmol) を加えた。生じた反応混合物を室温で1時間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.75 g、3.54 mmol) をN₂下で加えた。室温で3時間攪拌した後に、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、10分間攪拌し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濾過溶液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによりCH₂Cl₂中0~10%の酢酸エチルで溶離して精製すると、所望の化合物 (0.63 g、73%) が無色の油状物として得られた。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.62-7.41 (m, 6H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.83 (s, 2H). MS (ESI): 326.0 (M + H)⁺.

10

【0321】

B) 3, 5-ジクロロ-N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

1-(4'-クロロビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)メタンアミン (70 mg、0.22 mmol) のTHF (4 mL) 溶液に、3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンクロリド (61.8 mg、0.24 mmol) およびTEA (0.08 mL、0.54 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で1時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をMeOHに溶かし、プレパラティブHPLCにより精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、表題化合物 (46 mg、39%) がガラス状の固形物として得られた。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.59 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 5H), 7.22 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 5H), 7.05-7.03 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.41 (s, 2H). MS (ESI): 550.0 (M-H)⁻.

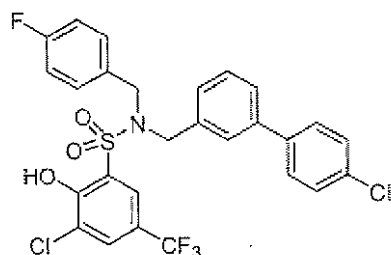
20

【0322】

実施例233

【化172】

30



3-クロロ-N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

40

1-(4'-クロロビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)メタンアミン (実施例232の化合物A、200 mg、0.6 mmol、1.0当量) を乾燥DCM (20 mL) に溶かし、次いで、攪拌し、0℃に冷却した。トリエチルアミン (186 mg、1.86 mmol、3.0当量) を徐々に加え、混合物を30分間攪拌した。DCMに溶かした3-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホンクロリド (180 mg、0.6 mmol、1.0当量) を上記の溶液に加え、生じた混合物を周囲温度で12時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲル (240-280) カラムクロマトグラフィーにより、20~30%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として使用して精製すると、表題化合物 (0.2 g、56%) が得られた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.43 (d, 5H), 7.32-7.29 (t, 1

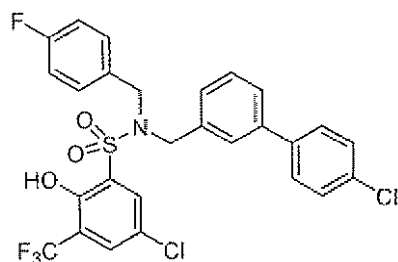
50

H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.15-7.13 (d, 1H), 6.98-6.94 (t, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.58-4.53 (d, 2H). MS (ESI): 585.8 (M + H)⁺.

【0323】

実施例234

【化173】



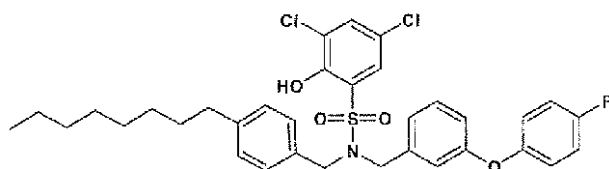
10

5-クロロ-N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド化合物を、実施例233に関して記載された手順と同様の手順に従って製造した。MS (ESI): 585.7 (M + H)⁺.

【0324】

実施例235

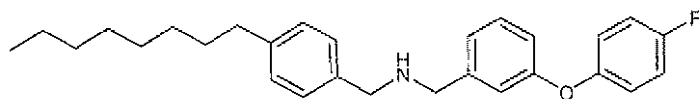
【化174】



20

3,5-ジクロロ-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-オクチルベンジル)ベンゼンスルホンアミド

【化175】



30

A) N-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-1-(4-オクチルフェニル)メタンアミン

(3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル)メタンアミン(実施例209の化合物C、150mg、0.69mmol、1.0当量)のメタノール中の混合物に、4-オクチルベンズアルデヒド(Apin Chemicals Ltd.、145mg、0.69mmol、1.0当量)を加えた。混合物を2時間還流させ、その後、0℃に冷却し、NaBH₄(80mg、2.08mmol、3.0当量)で少量ずつ処理した。15分間攪拌した後に、反応混合物を10%NaHCO₃水溶液でクエンチした。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、得られた水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させると、所望の生成物(220mg、78%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.33-7.29 (t, 1H), 7.21-7.19 (d, 2H), 7.14-7.06 (m, 5H), 7.02-6.96 (m, 3H), 6.88-6.85 (m, 1H), 3.70-3.68 (d, 4H), 2.60-2.57 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 10H), 0.90-0.87 (t, 3H). MS (ESI): 420.2 (M + H)⁺.

40

【0325】

B) 3,5-ジクロロ-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-オクチルベンジル)-ベンゼンスルホンアミド

50

N-(3-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-1-(4-オクチルフェニル)メタンアミン(100 mg、0.238 mmol、1.0当量)のDCM(10 mL)中の混合物に、トリエチルアミン(72 mg、0.72 mmol、3.0当量)を、続いて、2-ヒドロキシ-3,5-ジクロロベンゼンスルホンクロリド(62 mg、0.238 mmol、1.0当量)を加えた。周囲温度で4時間攪拌した後に、反応混合物をDCM 100 mLで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗残渣をプレパラティブHPLCにより精製すると、表題化合物(25 mg、16%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.64-7.63 (d, 1H), 7.55-7.54 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 4H), 6.95-6.91 (m, 2H), 6.88-6.86 (d, 1H), 6.80-6.78 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43-4.40 (d, 4H), 3.35-3.30 (m, 6H), 2.55-2.51 (t, 2H), 1.57-1.56 (t, 3H), 1.3 (s, 10H), 0.87-0.91 (t, 3H). MS (ESI): 644.0 (M - H)⁻

【0326】

実施例236～239

下記の実施例を、上記の手順と同様の手順を使用して製造した。

【表44】

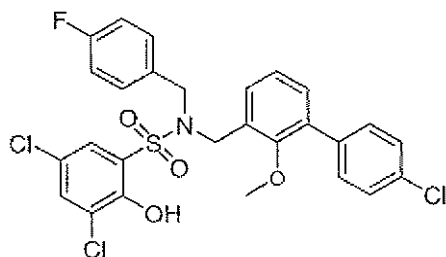
実施例 番号	構造	名称	HPLC t _R (分)*	LCMS (M-H) ⁻
236		3,5-ジクロロ-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-ペンチル-ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	24.643	(M-H) ⁻ 602.0
237		3,5-ジクロロ-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-ノニル-ベンゼンスルホンアミド	25.449	(M-H) ⁻ 582.0
238		3,5-ジクロロ-N-(2,6-ジメチルヘプト-5-エニル)-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼン-スルホンアミド	24.541	(M-H) ⁻ 580.0
239		3,5-ジクロロ-N-(3-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3,5,5-トリメチルヘキシル)ベンゼンスルホンアミド	24.263	(M-H) ⁻ 566.0

* HPLC条件: XBridge Phenyl、4.6×150mm、3.5μカラム: 35分の実行で、0.05%のTFAを含有する14から95%へのMeCN水溶液の25分の勾配を伴う。

【0327】

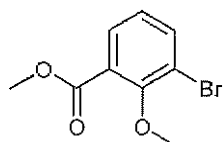
実施例240

【化 1 7 6】



3, 5-ジクロロ-N-((4'-クロロ-2-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化 1 7 7】

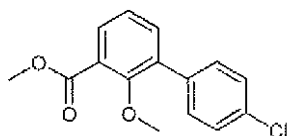


A) メチル 3-ブロモ-2-メトキシベンゾエート

3-ブロモ-2-メトキシ安息香酸 (2 g、8.65 mmol、1.0 当量) を乾燥 DCM に溶かし、10 分間攪拌し、0 °C に冷却し、塩化オキサリル (3.3 g、25.9 mmol、3 当量) で徐々に処理した。ピリジン中のメタノールを滴加し、反応混合物を周囲温度で攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、反応物質を水で希釈した。水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、所望の生成物 (1.9 g、90%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (s, 6H), 7.02-6.06 (t, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H). MS (ESI): 247.0 (M + H)⁺.

【0 3 2 8】

【化 1 7 8】

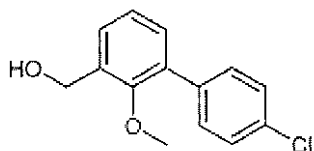


B) メチル 4'-クロロ-2-メトキシビフェニル-3-カルボキシレート

メチル 3-ブロモ-2-メトキシベンゾエート (1.9 g、7.75 mmol、1.0 当量) をトルエンに溶かし、4-クロロフェニルボロン酸 (1.2 g、7.75 mmol、1 当量) で処理した。反応混合物を 10 分間攪拌し、窒素で 10 分間パージし、減圧で脱気した。次いで、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.447 g、0.387 mmol、0.05 当量) および K₂CO₃ (1.6 g、11.62 mmol、1.5 当量) を混合物に加えた。混合物を 120 °C で 12 時間還流加熱し、周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させ、反応物質を水で希釈した。水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル (60-120) カラムクロマトグラフィーにより、溶離剤としての 5~10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離して精製すると、所望の生成物 (1.7 g、80%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.49 (s, 3H), 3.93-3.95 (s, 3H), 7.20-7.25 (t, 1H), 7.39-7.53 (m, 5H), 7.74-7.78 (t, 1H). MS (ESI): 277.1 (M + H)⁺.

【0 3 2 9】

【化 1 7 9】

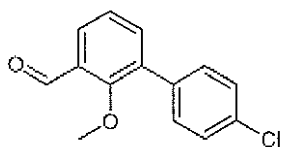


C) (4'-クロロ-2-メトキシビフェニル-3-イル)メタノール

メチル 4'-クロロ-2-メトキシビフェニル-3-カルボキシレート (1.7 g、6.14 mmol、1.0 当量) を乾燥 THF に窒素下で溶かし、0℃に冷却した。次いで、1 M の LAH 溶液 (0.349 g、9.22 mmol、1.5 当量) を徐々に加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液を 0℃で滴加し、生じた混合物を 30 分間攪拌した。混合物を水でさらに希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、所望の生成物 (1.4 g、92%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.42 (s, 3H), 3.88-3.90 (d, 1H), 4.77-4.78 (m, 2H), 7.18-7.21 (t, 1H), 7.26-7.29 (t, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.51-7.54 (t, 2H). MS (ESI): 248.2 (M + H)⁺.

【0 3 3 0】

【化 1 8 0】

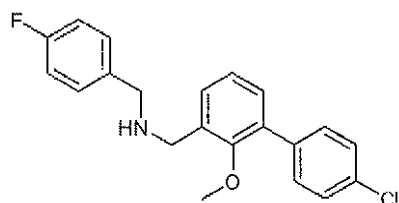


D) 4'-クロロ-2-メトキシビフェニル-3-カルバルデヒド

(4'-クロロ-2-メトキシビフェニル-3-イル)メタノール (800 mg、3.21 mmol、1.0 当量) の無水 DCM 溶液に 0℃で、クロクロム酸ピリジニウム (3.0 g、3.91 mmol、4.3 当量) を加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、シリカパッドで濾過し、DCM で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル (60-120) で、5~10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離して精製すると、所望の生成物 (0.430 g、54%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.83-3.94 (s, 3H), 7.02-7.05 (t, 1H), 7.14-7.16 (d, 1H), 7.46-7.48 (t, 1H), 7.57-7.59 (t, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.74-7.76 (d, 1H). MS (ESI): 248.0 (M + H)⁺.

【0 3 3 1】

【化 1 8 1】



E) 1-(4'-クロロ-2-メトキシビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)メタンアミン

4'-クロロ-2-メトキシビフェニル-3-カルバルデヒド (400 mg、1.744 mmol、1.0 当量) および 4-フルオロフェニル)メタンアミン (190 mg、1.744 mmol、1 当量) の乾燥メタノール溶液を 10 分間攪拌した。反応混合物を 2 時間還流加熱し、0℃に冷却した。NaBH₄ (131 mg、3.4 mmol、2 当量)

を徐々に加え、生じた混合物を0℃で30分間攪拌し、10%NaHCO₃水溶液で0℃でクエンチした。反応混合物を周囲温度でさらに1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、所望の生成物(0.590g、95%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 3.36 (s, 3H), 3.82-3.86 (d, 4H), 7.00-7.05 (t, 3H), 7.14-7.18 (t, 1H), 7.23-7.25 (t, 1H), 7.35-7.40 (d, 4H), 7.51-7.54 (d, 2H). MS (ESI): 356.2 (M + H)⁺.

【0332】

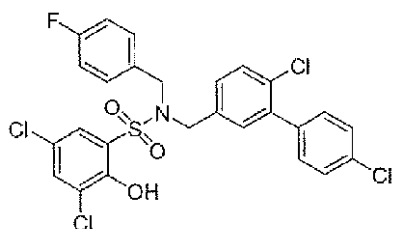
F) 3, 5-ジクロロ-N-((4'-クロロ-2-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

1-(4'-クロロ-2-メトキシビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)メタンアミン(590mg、1.684mmol、1.0当量)の乾燥DCM溶液を窒素下、0℃でトリエチルアミン(492mg、4.8mmol、3当量)で徐々に処理した。反応混合物を10分間攪拌し、DCMに溶かした3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンクロリド(527mg、2.018mmol、1.2当量)溶液で処理した。生じた混合物を周囲温度で12時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を水でさらに希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル(60-120)で、15~20%酢酸エチル/ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物(0.400g、50%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.32 (s, 3H), 4.52-4.53 (d, 4H), 7.04-7.08 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 4H), 7.43-7.52 (m, 5H), 7.77 (s, 1H). MS (ESI): 577.8 (M - H)⁻.

【0333】

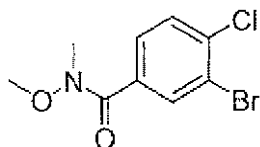
実施例241

【化182】



3, 5-ジクロロ-N-((4', 6-ジクロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

【化183】



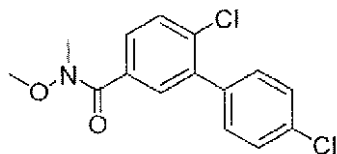
A) 3-ブロモ-4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

3-ブロモ-4-クロロ安息香酸(1.0g、4.24mmol、1.0当量)を乾燥DMFに溶かし、10分間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド(0.828mg、8.48mmol、2.0当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(hydroxybenzotriazole)(860mg、6.36mmol、1.5当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(820mg、6.37mmol、1.5当量)およびEDC HCl(1.2g、6.37mmol、1.5当量)で処理した。反応混合物を12時間攪拌し、減圧下で蒸発させ、水(25mL)で希釈した。水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄下で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル(60-120)で、

5～10%酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、所望の生成物（1g、85%）が得られた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 3.34 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 7.47-7.49 (d, 1H), 7.71-7.74 (d, 1H), 7.85-7.88 (d, 1H). MS (ESI): 278.2 (M⁺).

【0334】

【化184】



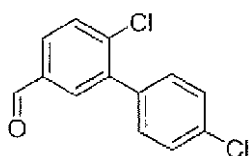
10

B) 4',6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルビフェニル-3-カルボキサミド
3-ブロモ-4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド（1.0mg、3.8mmol、1.0当量）および4-クロロフェニルボロン酸（787mg、5mmol、1.3当量）をトルエンに溶かし、10分間攪拌した。溶液を窒素で10分間バージし、減圧下で脱気した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（223mg、0.19mmol、0.05当量）およびK₂CO₃（696mg、5mmol、1.3当量）を反応物に加えた。混合物を窒素下で12時間還流させ、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル（60-120）で、5～10%の酢酸エチル／ヘキサンで溶離して精製すると、所望の化合物（1g、90%）が得られた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 3.37-3.39 (s, 3H), 3.60-3.64 (s, 3H), 7.10-7.13 (t, 1H), 7.25-7.27 (t, 1H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 3H). MS (ESI): 310.2 (M⁺).

20

【0335】

【化185】



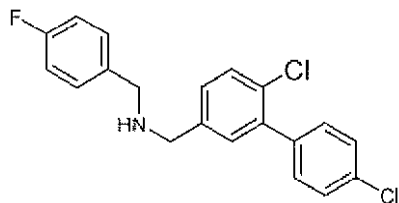
30

C) 4',6-ジクロロビフェニル-3-カルバルデヒド
4',6-ジクロロ-N-メトキシ-N-メチルビフェニル-3-カルボキサミド（1.0g、3.2mmol、1.0当量）を乾燥THFに溶かし、10分間攪拌した。溶液を-78℃に冷却し、DIBAL-H（1Mの溶液、1.83g、12.9mmol、4当量、13mL）を15～30分にわたって徐々に加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、飽和NH₄Cl溶液で-78℃でクエンチし、周囲温度で30分間攪拌した。水および酢酸エチルを反応混合物に加えた。水性層を分離し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、所望の生成物（0.7g、87%）が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.06-7.09 (d, 2H), 7.24-7.27 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H).

40

【0336】

【化 1 8 6】



D) 1-(4',6-ジクロロビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)メタンアミン

10

4',6-ジクロロビフェニル-3-カルバルデヒド (1.0 g、3.98 mmol、1当量) および 4-フルオロフェニル)メタンアミン (0.498 g、3.98 mmol、1当量) を乾燥メタノールに溶かした。生じた溶液を 10 分間攪拌し、2 時間還流加熱し、0℃に冷却した。NaBH₄ (0.2945 g、7.96 mmol、2当量) を徐々に加え、混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。0℃で 10% NaHCO₃ 水溶液を加えることにより、反応物をクエンチし、混合物を周囲温度で 1~2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、水性混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、所望の生成物 (1.2 g、86%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.76-3.81 (s, 4H), 7.00-7.08 (m, 4H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 4H). MS (ESI): 360.2 (M⁺).

20

【0 3 3 7】

E) 3,5-ジクロロ-N-((4',6-ジクロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

1-(4',6-ジクロロビフェニル-3-イル)-N-(4-フルオロベンジル)メタンアミン (200 mg、0.555 mmol、1.0当量) を乾燥 DCM に溶かし、生じた溶液を 10 分間攪拌し、0℃に冷却した。トリエチルアミン (168 mg、1.6 mmol、3当量) を上記溶液に加え、混合物を 10 分間攪拌した。DCM に溶かされた 3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリドを 10 分間にわたって徐々に加え、混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル (60-120) で、5~10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離して精製すると、表題化合物 (0.14 g、46%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.47 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.33-7.35 (d, 1H), 7.43-7.45 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.67 (d, 1H). MS (ESI): 583.8 (M - H)⁻.

30

【0 3 3 8】

実施例 2 4 2 ~ 2 6 6

下記の実施例を、上記の手順と同様の手順を使用して製造した：

【表 4 5】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
242		3,5-ジクロロ-N-((4',5'-ジクロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼン-スルホンアミド	A 23.588	(M-H) ⁻ 583.8
243		3,5-ジクロロ-N-((4,4'-ジクロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼン-スルホンアミド	A 23.573	(M-H) ⁻ 583.8
244		3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロ-6-メチル-ビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼン-スルホンアミド	B 27.519	(M-H) ⁻ 562.0
245		N-((5-ブromo-4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼン-スルホンアミド	A 24.116	(M-H) ⁻ 625.8
246		3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロ-5-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼン-スルホンアミド	A 22.559	(M-H) ⁻ 578.0
247		3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロ-4-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼン-スルホンアミド	A 22.691	(M-H) ⁻ 578.0

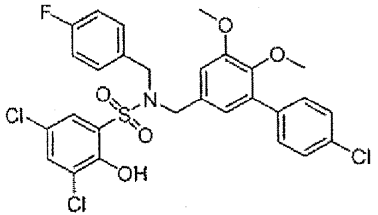
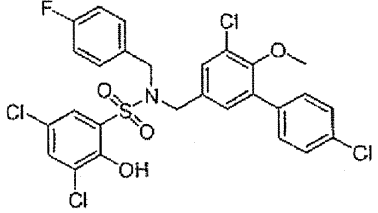
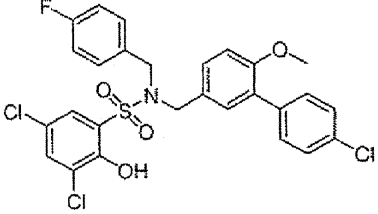
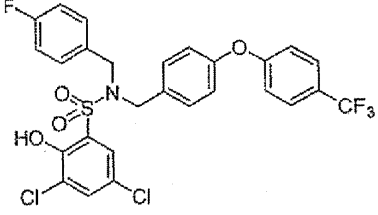
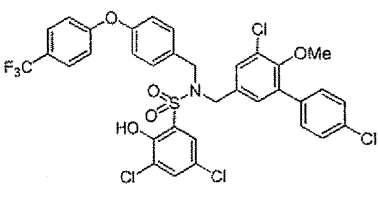
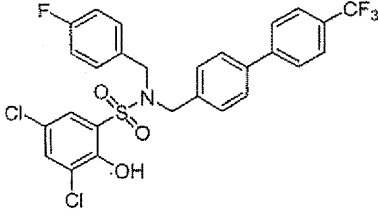
10

20

30

40

【表 4 6】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
248		3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロ-5,6-ジメトキシビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド	A 22.706	(M-H) ⁻ 610.0
249		3,5-ジクロロ-N-((4',5-ジクロロ-6-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	A 23.425	(M-H) ⁻ 612
250		3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロ-6-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-ベンゼンスルホンアミド	A 22.879	(M-H) ⁻ 578.0
251		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド	C 3.988	(M-H) ⁻ 598.0
252		3,5-ジクロロ-N-((4',5-ジクロロ-6-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ベンジル)-ベンゼンスルホンアミド	E 14.451	(M-H) ⁻ 754
253		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-((4'-(トリフルオロメチル)-ビフェニル-4-イル)メチル)ベンゼン-スルホンアミド	A 22.976	(M-H) ⁻ 584.0

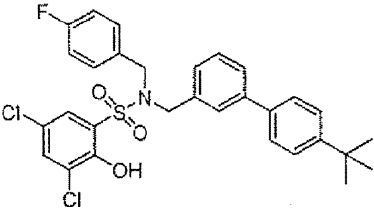
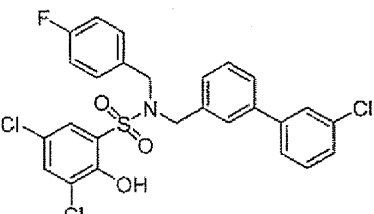
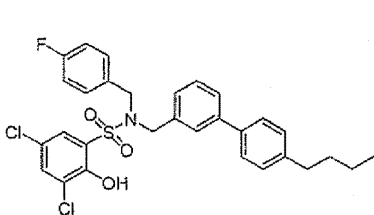
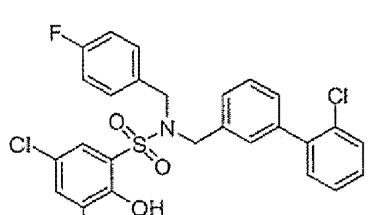
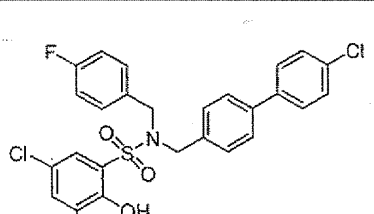
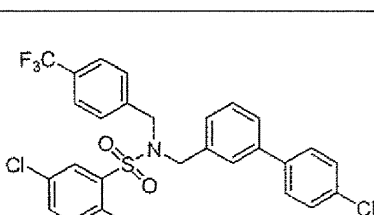
10

20

30

40

【表 4 7】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
254		N-((4'-tert-ブチルビフェニル-3-イル)メチル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼン-スルホンアミド	B 23.918	(M-H) ⁻ 572.0
255		3,5-ジクロロ-N-((3'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	A 22.870	(M-H) ⁻ 548.0
256		N-((4'-ブチルビフェニル-3-イル)メチル)-3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	A 24.655	(M-H) ⁻ 571.2
257		3,5-ジクロロ-N-((2'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	B 26.080	(M+H) ⁺ 550.0
258		3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロビフェニル-4-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	D 4.451	(M-H) ⁻ 549.9
259		3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ベンゼン-スルホンアミド	A 23.639	(M-H) ⁻ 598.0

10

20

30

40

【表 4 8】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS
260		3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-(4-フルオロフェネチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	D 4.448	(M-H) ⁻ 561.9
261		3,5-ジクロロ-N-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)メチル)-N-(4-(4-フルオロフェネチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	D 4.050	(M+H) ⁺ 557.8
262		N-(2-(1H-インドール-1-イル)エチル)-3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	C 4.63	(M+H) ⁺ 587.0
263		N-(2-(1H-インドール-1-イル)エチル)-3,5-ジクロロ-N-((4',5-ジクロロ-6-メトキシビフェニル-3-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	A 24.727	(M-H) ⁻ 648
264		3,5-ジクロロ-N-((4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル)-N-(4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	C 4.76	(M-H) ⁻ 641.9
265		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	C 4.04	(M+H) ⁺ 523.9

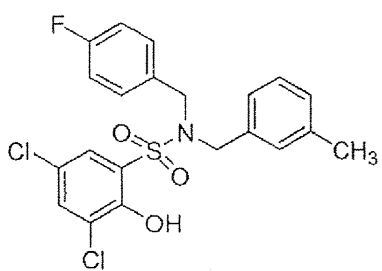
10

20

30

40

【表 49】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)*	LCMS (M+H) ⁺
266		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-N-(3-メチルベンジル)ベンゼンスルホンアミド	C 4.09	(M+H) ⁺ 454.0

10

* HPLC 条件:

A) XBridge Phenyl、4.6×150mm、3.5μmカラム: 35分の実行で、0.05%のTFAを含有する14から95%へのMeCN水溶液の25分の勾配を伴う。

B) Sunfire C18、4.6×150mm、3.5μmカラム: 35分の実行で、0.05%のTFAを含有する14から95%へのMeCN水溶液の25分の勾配を伴う。

C) Chromolith S5 ODS、4.6×50mmカラム: 5分の実行で、0.1%のTFAを含有する10~90%MeOH水溶液の4分の勾配を伴う。

20

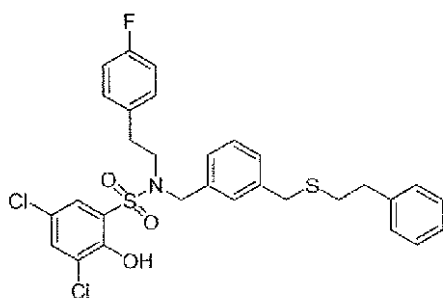
D) YMC S5 ODS、4.6×50mm Ballisticカラム: 6分の実行で、0.2%のH₃PO₄を含有する10~90%MeOH水溶液の4分の勾配を伴う。

E) XBridge Phenyl、4.6×150mm、3.5μmカラム: 20分の実行で、10mMのNH₄CO₃水溶液を含有する10から100%へのMeOH水溶液の12分の勾配を伴う。

【0339】

実施例 267

【化187】

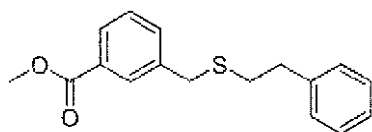


30

3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロフェネチル)-2-ヒドロキシ-N-(3-(フェネチルチオメチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド

40

【化188】



A) メチル 3-(フェネチルチオメチル)ベンゾエート

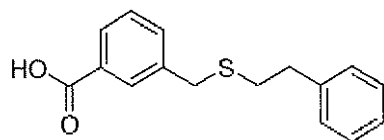
フェニルエチルメルカプタン (0.66g、4.80mmol) およびメチル 3-(プロモメチル)ベンゾエート (1.0g、4.37mmol) のDMF (10mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (2.84g、8.73mmol) を加えた。懸濁液を室温で3時間攪拌

50

した。次いで、反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで3回洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させた。濾液を減圧濃縮すると、明黄色の油状物が得られた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲルで、ヘキサン中30%の酢酸エチルで溶離して精製すると、所望の生成物(1.2g、96%)が無色の油状物として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.00 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H). MS (ESI): 287.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0340】

【化189】

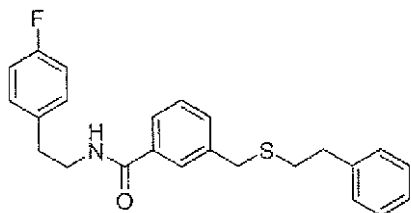


B) 3-(フェネチルチオメチル)安息香酸

メチル 3-(フェネチルチオメチル)ベンゾエート(1.15g、4.02mmol)のTHF(4mL)およびMeOH(4.00mL)中の溶液に、1NのNaOH水溶液(6mL)を加えた。生じた混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を1NのHCl溶液で希釈した。固形物を濾過し、減圧乾燥させると、所望の生成物(1.05g、95%)が白色の固形物として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 13.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 2H). MS (ESI): 273.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0341】

【化190】



C) N-(4-フルオロフェネチル)-3-(フェネチルチオメチル)ベンズアミド

3-(フェネチルチオメチル)安息香酸(0.5g、1.84mmol)のDMF(8mL)溶液に、EDC(0.49g、2.57mmol)、HOBt(0.28g、1.84mmol)および4-フルオロフェネチルアミン(0.24mL、1.84mmol)を加えた。透明な反応混合物を室温で2時間撹拌し、酢酸エチルおよび1NのHCl水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させた。濾液を減圧濃縮した。残渣をDCMに溶かし、フラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲルで、ジクロロメタン中20%の酢酸エチルで溶離して精製すると、所望の生成物(0.34g、47%)が白色の固形物として得られた。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.20-7.11 (m, 5H), 6.97 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 4H), 2.63-2.61 (m, 2H). MS (ESI): 394.1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0342】

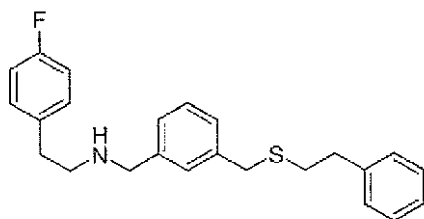
10

20

30

40

【化 1 9 1】



D) 2-(4-フルオロフェニル)-N-(3-(フェネチルチオメチル)ベンジル)エタンアミン 10

N-(4-フルオロフェネチル)-3-(フェネチルチオメチル)ベンズアミド (0.3 g、0.76 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、ボラン-THF 錯体 (THF 中 1 M の溶液、12 mL、12 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に、MeOH および TFA 2 mL を加え、生じた混合物を 3 時間攪拌した。生じた混合物を濃縮し、残渣を飽和 NaHCO₃ 溶液および酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。濾液を減圧濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーシリカゲルにより、MeOH 中 2 M のアンモニアを 10% 含有するヘキサン中 20% の酢酸エチルで溶離して精製すると、所望の生成物 (0.18 g、58%) が無色の油状物として得られた。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.32-7.14 (m, 11H), 7.01-6.95 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.91-2.80 (m, 6H), 2.73-2.64 (m, 2H). MS (ESI): 380.1 (M + H)⁺. 20

【0343】

E) 3, 5-ジクロロ-N-(4-フルオロフェネチル)-2-ヒドロキシ-N-(3-(フェネチルチオメチル)ベンジル)ベンゼンスルホンアミド

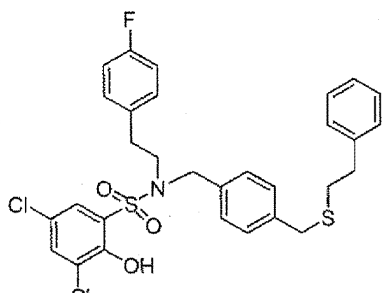
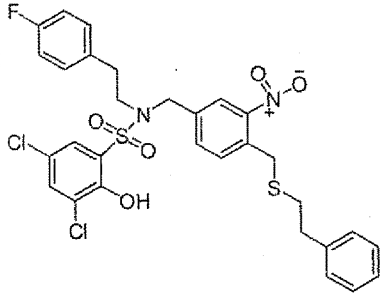
2-(4-フルオロフェニル)-N-(3-(フェネチルチオメチル)ベンジル)エタンアミン (70 mg、0.184 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、3, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼンスルホンクロリド (63 mg、0.24 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL、0.55 mmol) を加えた。生じた反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を MeOH に溶かした。混合物をプレパラティブ HPLC により精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、減圧濃縮し、凍結乾燥させると、表題化合物 (50 mg、44%) が白色の固形物として得られた。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H), 7.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.34-7.15 (m, 9H), 6.98-6.89 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.69-2.63 (m, 4H). MS (ESI): 602.0 (M - H)⁻. 30

【0344】

実施例 268 ~ 269

下記の実施例を、実施例 267 に関して記載された手順と同様の手順を使用して製造した:

【表 50】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS
268		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロフェネチル)-2-ヒドロキシ-N-(4-(フェネチルチオメチル)ベンジル)-ベンゼンスルホンアミド	4.5	(M-H) ⁻ 602.1
269		3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロフェネチル)-2-ヒドロキシ-N-(3-ニトロ-4-(フェネチルチオメチル)ベンジル)-ベンゼンスルホンアミド	4.30	(M-H) ⁻ 647.2

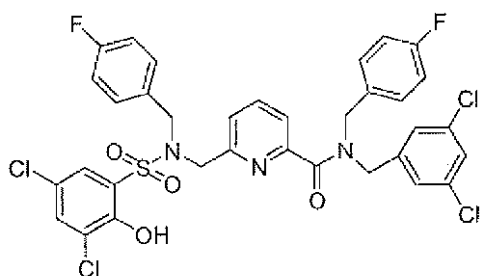
10

20

【0345】

実施例 270

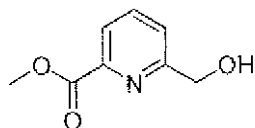
【化192】



30

6-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニル
スルホンアミド)メチル)-N-(3,5-ジクロロベンジル)-N-(4-フルオロベン
ジル)ピコリンアミド

【化193】



40

A) メチル 6-(ヒドロキシメチル)ピコリネート

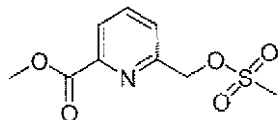
2-エチル 6-メチルピリジン-2,6-ジカルボキシレート (3.0 g、14.3 mmol) の MeOH (20 mL) および CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、NaBH₄ (1.95 g、51.6 mmol) を -40℃ で数回で徐々に加えた。10 分後に、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に、1 N の HCl 5 mL を加え、混合物を 20 分間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣を CHCl₃ および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾過溶液を減圧濃縮すると、所望の化合物 (2.6 g、54%) が白色の固形物として得られた。¹H N

50

MR(DMSO- d_6) δ 8.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). MS (ESI): 168.1 ($M + H$) $^+$.

【0346】

【化194】



B) メチル 6-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピコリネート

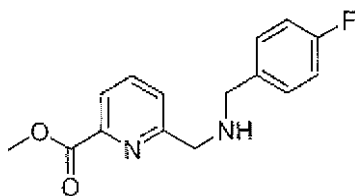
10

メチル 6-((ヒドロキシメチル)ピコリネート (2.6 g, 15.5 mmol) の CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液に、塩化メタンスルホン (1.81 mL, 23.3 mmol) および TEA (5.42 mL, 38.9 mmol) を 0℃ で滴加した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、 $CHCl_3$ および飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮すると、所望の化合物 (4.2 g, 85%) が茶色の油状物として得られた。 ^1H NMR($CDCl_3$) δ 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.20 (s, 3H). MS (ESI): 246.1 ($M + H$) $^+$.

【0347】

【化195】

20



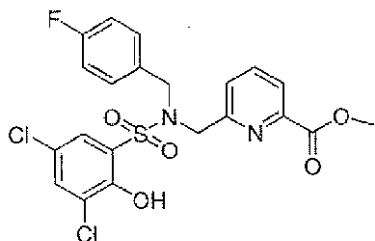
C) メチル 6-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ピコリネート

メチル 6-((メチルスルホニルオキシ)メチル)ピコリネート (0.4 g, 1.63 mmol) の CH_3CN (15 mL) 溶液に、4-フルオロベンジルアミン (0.75 mL, 6.52 mmol) および Cs_2CO_3 (0.8 g, 2.45 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、濾過し、濾過溶液を減圧濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC により精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮すると、所望の化合物 (140 mg, 31%) が油状物として得られた。 ^1H NMR($CDCl_3$) δ 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 2H). MS (ESI): 275.1 ($M + H$) $^+$.

【0348】

【化196】

40



D) メチル 6-((3,5-ジクロロ-N-((4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)-メチル)ピコリネート

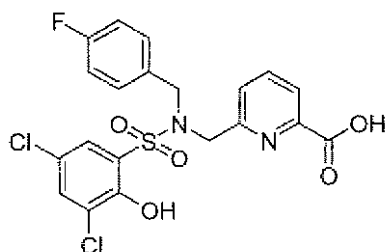
メチル 6-((4-フルオロベンジルアミノ)メチル)ピコリネート (140 mg, 0

50

． 5 1 m m o l) の T H F (3 m L) 溶液に、 3, 5 - ジクロロ - 2 - ヒドロキシベンゼン - 1 - スルホンクロリド (1 4 7 m g 、 0 . 5 6 m m o l) および T E A (0 . 1 4 2 m L 、 1 . 0 2 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧濃縮した。残渣をプレパラティブ H P L C により精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、所望の生成物 (0 . 1 9 g 、 7 4 %) が白色の固形物として得られた。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.93-7.80 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS (ESI): 499.0 (M + H)⁺.

【 0 3 4 9 】

【 化 1 9 7 】



E) 6 - ((3, 5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシフェニルスルホンアミド) - メチル) ピコリン酸

メチル 6 - ((3, 5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシフェニルスルホンアミド) メチル) ピコリネート (0 . 1 8 5 g 、 0 . 3 7 m m o l) 、 1 N の N a O H (2 m L) 、 T H F (2 m L) および M e O H (2 m L) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび 1 N の H C l で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濾過溶液を濃縮すると、所望の生成物 (0 . 1 8 g 、 9 9 %) が無色の油状物として得られた。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.93 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.40 (s, 2H). MS (ESI): 485.0 (M + H)⁺.

【 0 3 5 0 】

F) 6 - ((3, 5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシフェニルスルホンアミド) メチル) - N - (3, 5 - ジクロロベンジル) - N - (4 - フルオロベンジル) ピコリンアミド

6 - ((3, 5 - ジクロロ - N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシフェニルスルホンアミド) メチル) ピコリン酸、HCl (7 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の CH₂Cl₂ (2 m L) 溶液に、EDC (3 9 m g 、 0 . 2 0 m m o l) および H O B T (2 0 . 5 m g 、 0 . 1 3 m m o l) を、続いて、N - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) メタンアミン (4 6 m g 、 0 . 1 6 m m o l) および T E A (0 . 2 m L 、 1 . 4 4 m m o l) を加えた。生じた赤色の反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび 1 N の N a O H で希釈した。有機層を分離し、1 N の HCl、ブラインで洗浄し、減圧濃縮した。残渣を MeOH に溶かし、プレパラティブ H P L C により精製した。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させると、表題化合物 (4 8 m g 、 4 7 . 1 %) が白色の固形物として得られた。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.70-7.68 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.12-7.11 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 4H), 6.69 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.54-4.53 (m, 2H), 4.47-4.46 (m, 3H), 4.37 (s, 1H), 4.31 (s, 1H). MS (ESI): 752.1 (M + H)⁺.

【 0 3 5 1 】

実施例 2 7 1 ~ 2 7 5

下記の実施例を、上記の手順と同様の手順を使用して製造した。

【表 5 1】

実施例 番号	構造	名称	HPLC t_R (分)	LCMS
271		6-((3,5-ジクロロ-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)ピコリンアミド	3.92	592.1
272		3,5-ジクロロ-N-((6-(4-クロロベンジル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.15	567.2
273		3,5-ジクロロ-N-((6-(4-クロロフェノキシ)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.21	569.2
274		3,5-ジクロロ-N-(4-クロロベンジル)-N-((6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)メチル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.34	569.2
275		3,5-ジクロロ-N-((6-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)メチル)-N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド	4.21	553.0

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 5/00 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/18 (2006.01)
 C 0 7 D 213/81 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 A 6 1 K 31/275 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 C 0 7 D 241/44 (2006.01)
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)
 C 0 7 D 213/68 (2006.01)
 C 0 7 D 213/89 (2006.01)
 C 0 7 D 213/36 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
 C 0 7 D 277/64 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428 (2006.01)
 C 0 7 D 211/34 (2006.01)
 A 6 1 K 31/451 (2006.01)
 C 0 7 D 241/20 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 C 0 7 D 207/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 C 0 7 D 277/28 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 C 0 7 D 277/62 (2006.01)
 C 0 7 D 243/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5513 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 C 0 7 D 209/30 (2006.01)
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)
 C 0 7 D 231/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/415 (2006.01)
 C 0 7 D 231/56 (2006.01)
 A 6 1 K 31/416 (2006.01)
 C 0 7 C 311/47 (2006.01)
 C 0 7 C 323/37 (2006.01)
 C 0 7 C 323/22 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 5/00
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 K 31/18
 C 0 7 D 213/81
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/275
 A 6 1 K 31/495
 C 0 7 D 241/44
 A 6 1 K 31/498
 C 0 7 D 213/68
 C 0 7 D 213/89
 C 0 7 D 213/36
 A 6 1 K 31/5375
 C 0 7 D 277/64
 A 6 1 K 31/428
 C 0 7 D 211/34
 A 6 1 K 31/451
 C 0 7 D 241/20
 A 6 1 K 31/497
 C 0 7 D 207/08
 A 6 1 K 31/40
 C 0 7 D 277/28
 A 6 1 K 31/426
 C 0 7 D 277/62
 C 0 7 D 243/14
 A 6 1 K 31/5513
 A 6 1 K 31/4545
 C 0 7 D 209/30
 A 6 1 K 31/404
 C 0 7 D 231/40
 A 6 1 K 31/415
 C 0 7 D 231/56
 A 6 1 K 31/416
 C 0 7 C 311/47
 C 0 7 C 323/37
 C 0 7 C 323/22

F

C O 7 C 317/14	(2006.01)	C O 7 C 317/14
C O 7 C 323/63	(2006.01)	C O 7 C 323/63
C O 7 C 317/50	(2006.01)	C O 7 C 317/50
C O 7 C 311/46	(2006.01)	C O 7 C 311/46

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 キョウン・エス・キム

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ロバート・エム・ボーゼリ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 チェン・ウェイ・カイ

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 カブスン・イエウン

アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブ
リストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 吉田 直裕

(56)参考文献 国際公開第2007/076055 (WO, A2)

ANNA MARIA ALMERICO, et al., In-silico screening of new potential Bcl-2/Bcl-xl inhibit
ors as apoptosis modul ators, Journal of molecular modeling, 2008年12月 6日, V
ol.15, No.4, pp.349-355

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)