

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6180509号
(P6180509)

(45) 発行日 平成29年8月16日 (2017. 8. 16)

(24) 登録日 平成29年7月28日 (2017. 7. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12 C S P

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/12

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 19 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-507544 (P2015-507544)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月25日 (2013. 4. 25)
 (65) 公表番号 特表2015-514794 (P2015-514794A)
 (43) 公表日 平成27年5月21日 (2015. 5. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/058667
 (87) 国際公開番号 W02013/160419
 (87) 国際公開日 平成25年10月31日 (2013. 10. 31)
 審査請求日 平成28年4月15日 (2016. 4. 15)
 (31) 優先権主張番号 1207406.8
 (32) 優先日 平成24年4月27日 (2012. 4. 27)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 397009934
 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ティーダブリ
 ュ8 9 ジーエス プレントフォード グ
 レイト ウェスト ロード 980
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100082991
 弁理士 佐藤 泰和
 (74) 代理人 100105153
 弁理士 朝倉 悟

最終頁に続く

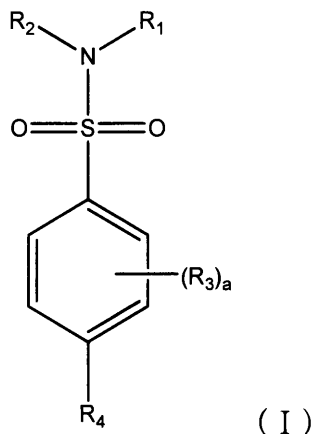
(54) 【発明の名称】 新規化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

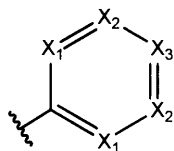
【化 1】



[式中、

R₁ は下記であり、

【化 2】



各 X_1 は、独立に N または CR_a であり、

各 X_2 は、独立に N または CR_b であり、

X_3 は、N または CR_c であり、

各 R_a は、H、 CF_3 、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に
選択され、 10

各 R_b は、H、 CF_3 、ハロ、 CH_3 および OCH_3 から独立に選択され、

各 R_c は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、ハロ、CN、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{3-6} ヘテロシクロアルキルから独立に
選択され、

R_2 は、 C_{3-5} アルキル、 $-CH_2C_{3-4}$ シクロアルキル、および $-CH_2$ オキセ
タニルからなる群から選択され、

各 R_3 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ハロ、OH および CH_2OH から
なる群から独立に選択され、

R_4 は、基 $-X(CHR_5)_bR_6$ であり、 20

X は、O、 CH_2 、 $CHOH$ および $CHCH_2OH$ からなる群から選択され、

各 R_5 は、H、OH および CH_2OH からなる群から独立に選択され、

R_6 は、イソキサゾール、テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロフラン、 $-NH$
 R_7 または 5 員もしくは 6 員のヘテロアリール基であり、ここで、 R_6 は、非置換または
ハロおよび CH_3 から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよく、

R_7 は、オキセタニルまたはテトラヒドロフランであり、ここで、 R_7 は、非置換または
ハロおよび CH_3 から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよく、

a は、0、1 または 2 であり、 30

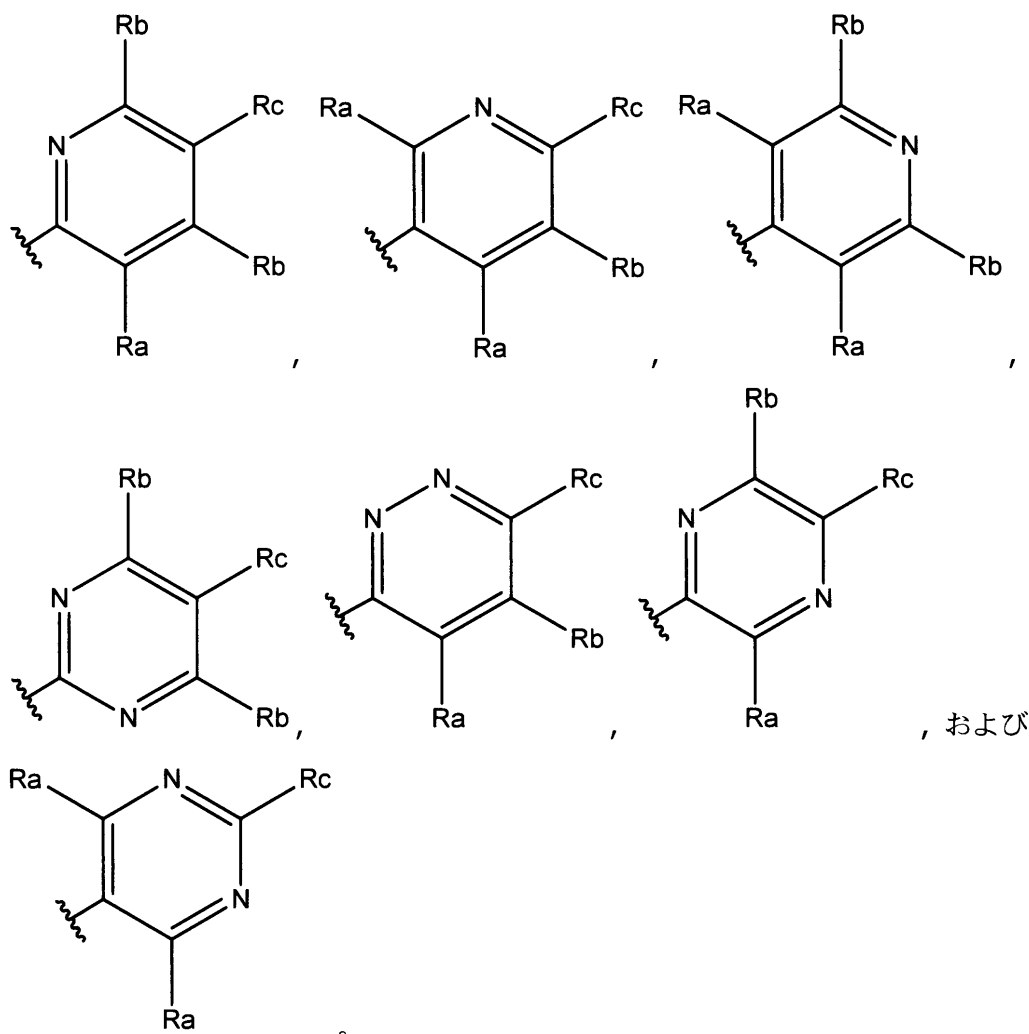
b は、0、1 または 2 であり、

ただし、 R_1 は、1 または 2 個の窒素原子を含有する】。

【請求項 2】

R_1 が下記からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許
容可能な塩：

【化 3】



10

20

【請求項 3】

各 R_a が H を表すか、または CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ およびハロから独立に選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

各 R_b が H を表すか、または CH_3 、 $-OCH_3$ およびハロから独立に選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

R_c が H またはイソプロピルなどの C_{1-4} アルキルを表す、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

R_2 がイソプロピル、イソブチル、イソペンチルおよび 3 - メチルブタン - 2 - イルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

X が O である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

b が 1 または 2 である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

30

40

50

R₅ が H である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 0】

R₆ がイソキサゾール、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロ - 2 H - ピラン、またはテトラヒドロフランであり、さらにここで、R₆ は非置換またはハロおよび C H₃ から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1】

R₆ が - N H R₇ である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 1 2】

R₇ が非置換オキセタニルである、請求項 1 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 3】

a が 0 または 1 である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

R₃ が C H₃、- O C H₃、ハロ、O H および C H₂ O H からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 5】

20

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

30

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

40

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 , 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (2 - メチルプロピル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリミジニル] ベンゼンスルホンアミド、

4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (3 , 5

50

- ジメチル - 2 - ピリジニル) - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド、
 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ} - N - [2 - メ
 チル - 6 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジニル] - N
 - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ} - N - [2 - メ
 チル - 6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] - N - (2 - メチルプロピル) ベン
 ゼンスルホンアミド、

2 - クロロ - N - (3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチル - 4 - (
 (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - 10
 N - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (6 - エトキ
 シピリダジン - 3 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - エチル
 ピリミジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル -
 N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

N - (3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチル - 4 - ((テトラヒド
 ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 - エチル 20
 - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ} - N - [6 - (
 メチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミ
 ド、

N - イソブチル - N - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - (ピリジン - 4 - イ
 ルメトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ} - N - (4 , 6
 - ジメチル - 3 - ピリジニル) - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 , 6 - ジ
 メチルピラジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、 30

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル -
 N - (4 - メチルピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル -
 N - (2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホ
 ンアミド、

N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (
 (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

N - イソブチル - N - (3 - メチル - 5 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン -
 2 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスル
 ホンアミド、 40

N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - 4 - ((テトラヒド
 ロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

N - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチル - 4 - ((テト
 ラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((シス - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N
 - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル)
 - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド

、

N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - 50

((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、
 N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (オキセタン - 3 - イルメチル)
 - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド
 、
 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (2 - メ
 チルプロピル) - N - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジニル] ベンゼンスル
 ホンアミド、
 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - 10
 N - (ピラジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル -
 N - (ピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル -
 N - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル -
 N - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (シクロブチルメチル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)
 メトキシ) - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (6 - シクロプロピルピリダジン - 3 - イル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサ
 20
 ザゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、
 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - イソブ
 ロピルピリジン - 2 - イル) - N - (2 - メチルブチル) ベンゼンスルホンアミド、およ
 び
4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) アミノ) エチル)
 - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミ
 ド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 6】

a) 請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と
 、 b) 1 種以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 7】

R O R により媒介される炎症性疾患、代謝性疾患および自己免疫疾患の処置のための
 薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に
 許容可能な塩の使用。

【請求項 1 8】

前記疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) 、気管支炎、アレルギー性鼻炎および
 アトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、嚢胞性線維症、肺同種異系移植片拒絶、多発
 性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、全身性紅斑性
 狼瘡、乾癬、橋本病、膵炎、自己免疫性糖尿病、自己免疫性眼疾患、潰瘍性大腸炎、クロー
 ーン病、炎症性腸疾患 (I B S) 、炎症性腸症候群 (I B D) 、シェーグレン症候群、視
 40
 神経炎、I 型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症、ブドウ膜炎、ギラン - バレー症候群
 、乾癬性関節炎、グレーブス病または強膜炎である、請求項 1 7 に記載の化合物またはそ
 の薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 1 9】

前記疾患が乾癬である、請求項 1 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の
 使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【 0 0 0 1 】

10

20

30

40

50

技術分野

本発明は、新規なレチノイド関連オーファン受容体ガンマ（ROR γ ）モジュレーター、それらの製造方法、これらのモジュレーターを含有する医薬組成物、およびROR γ により媒介される炎症性疾患、代謝性疾患および自己免疫疾患の処置におけるそれらの使用を対象とする。

【0002】

背景技術

レチノイド関連オーファン受容体（ROR）は、核受容体スーパーファミリーのサブグループを形成する転写因子である(Adv. Dev. Biol. 2006, 16, 313-355)。このサブグループは、RORアルファ（ROR α ）、RORベータ（ROR β ）およびRORガンマ（ROR γ ）の3つのメンバーからなる。ROR α およびROR β は、リガンド結合ドメインにおいてROR γ とおよそ55%の相同性を有する。ROR γ は、大部分の核受容体に共有されている4つの主要ドメイン、すなわち、N末端A/Bドメイン、DNA結合ドメイン、ヒンジドメインおよびリガンド結合ドメインを含む。

【0003】

ROR α 、ROR β およびROR γ 遺伝子は、それぞれヒト染色体15q22.2、9q21.13および1q21.3にマッピングされている。各ROR遺伝子はいくつかのアイソフォームを生じ、これらはそれらのN末端A/Bドメインだけが異なる。これまでに、ROR γ では5つのスプライス変異体が記録されており、RORファミリーのこのメンバーの2つのアイソフォームROR γ 1およびROR γ 2（ROR γ tとしても知られる）が同定されている。ROR γ は、ROR γ 1および/またはROR γ tを表すために用いられる用語である。

【0004】

ROR γ 1は、胸腺、筋肉、腎臓および肝臓を含む様々な組織で発現されるが、ROR γ tはもっぱら免疫系の細胞で発現され、胸腺リンパ球形成、いくつかの二次リンパ系組織の発生およびTh17系列特異性に重要な役割を持つ。

【0005】

ROR γ tは、Th17細胞分化の重要なレギュレーターとして同定された(A. Jetten, Nuclear Receptor Signalling 2009, 7, 1-32)。Th17細胞は、サイトカインIL-17A、IL-17F、IL-21およびIL-22を優先的に産生する、最近発見されたTヘルパー細胞のサブセットである。ROR γ tはまた、ナイーブCD4⁺Tヘルパー細胞、iNKTおよびNKT(Mucosal Immunol. 2009, 2(5), 383-392、J. Immunol. 2008, 180, 5167-5171)、T細胞(Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010, 182, 464-476)、CD8⁺T細胞(J. Leukocyte Biol. 2007, 82, 354-360)および最後にCD4⁺CD8⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺T細胞(J. Immunol. 2008, 181, 8761-8766)において、IL-17AおよびIL-17Fをコードする遺伝子の転写を誘導する。好酸球、好中球およびマクロファージなどのさらなる免疫細胞もまた、喘息に関連するアレルギー性炎症におけるIL-17Aの供給源となり得る(J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108, 430-438、J. Immunol. 2008, 181, 6117-6124、Immunity 2004, 21, 467-476)。

【0006】

Th17細胞およびそれらの産物は、いくつかのヒト炎症性障害および自己免疫性障害の病理に関連することが示されている。IL-17AおよびIL-17Fは、主としてサイトカイン、ケモカイン、接着分子、ムチン遺伝子および増殖因子の発現を誘導する炎症誘発性レギュレーターとして、多くの免疫応答および炎症性応答に関連付けられている。IL-17Aレベルの増大がリウマチ(Curr. Opin. Investig. Drugs 2009, 10, 452-462)、多発性硬化症(Allergol. Int. 2008, 57(2), 115-120)、炎症性腸疾患(J. Inflamm. Res. 2010, 3, 33-44)、ブドウ膜炎、乾癬(Sci. Transl. Med. 2010, 2(52))および肺疾患(Prog. Respir. Res. Basel 2010, 39, 141-149、Resp. Research 2010, 11 (78), 1-11)などのある範囲の慢性炎症性疾患に密接に関連しているという証拠が明らかになっている。

【 0 0 0 7 】

T h 1 7 細胞 / I L - 1 7 が喘息の病因に重要な役割を果たすことを示唆するかなりの証拠がある。喘息患者では、R O R t および I L - 1 7 A の両方の発現レベルが痰 (Chin. Med. J. 2005, 118, 953-956、Resp. Res. 2006, 7(135), 1-9)、肺 (J. Allergy Clin. Immunol. 2003, 111(6), 1293-1298)、気管支肺胞洗浄 (B A L) 液および末梢血 (Immunol. Invest. 2009, 38, 652-664、Int. Arch. Allergy Immunol. 2005, 137(suppl. 1), 51-54) において増大していることが示されており、レベルは疾患の重篤度と直接関連している (Int. Arch. Allergy Immunol. 2010, 151, 297-307)。I L - 1 7 A に加え、最近の研究では、I L - 1 7 ファミリーのさらなるサイトカインである I L - 1 7 F がアレルギー性気道炎症に重要な役割を持つ可能性があり、ゆえに、喘息などの気道疾患に重要な関与を持ち得ることが示されている。マウス気道での I L - 1 7 F 遺伝子の過剰発現は、気道の好中球増加、サイトカイン誘導、気道過敏性の増大および粘液の過剰分泌に関連付けられている (Inflamm. Allergy Drug Targets 2009, 8, 383-389)。アレルギーにおける T h 1 7 細胞の役割の証拠は Int. Immunopharmacol. 2010, 10, 226-229 で考察されている。

10

【 0 0 0 8 】

多発性硬化症および関節リウマチを含む慢性自己免疫疾患の病因は、自己抗原に対する免疫寛容の崩壊および標的組織に浸潤する自己攻撃性エフェクター T 細胞の発生から生じる。研究では、T h 1 7 細胞は組織特異的自己免疫における炎症プロセスの重要な駆動因子の 1 つであることが示されている (J. Exp. Med. 2008, 205, 1517-1522、Cell. Mol. Immunol. 2010, 7, 182-189)。また、T h 1 7 細胞が疾患過程で活性化され、他の炎症性細胞種、特に好中球をリクルートして標的組織で病理を媒介する働きを担うという証拠もある (Annu. Rev. Immunol. 2009, 27, 485-517)。R O R t は、T h 1 7 細胞の病的応答に重要な役割を果たす (Cell 2006, 126, 1121-1133)。R O R t 欠損マウスは、極めて少ない T h 1 7 細胞を示す。自己免疫疾患または炎症性疾患の病理 (pathogenesis) における R O R t の役割に関するさらなる裏付けは、以下の参考文献に見出すことができる: Immunity 2007, 26, 643-654、Nat. Rev. Immunol. 2006, 6, 205-217、J. Immunol. 2009, 183, 7169-7177、Brain Pathol. 2004, 14, 164-174、Brain 2007, 130, 1089-1104、Nat. Rev. Immunol. 2008, 8, 183-192。

20

【 0 0 0 9 】

R O R が疾患の病因に果たす役割を鑑みれば、R O R 活性を調節する、従って、呼吸器系疾患としての喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) および気管支炎、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎を含むアレルギー性疾患、嚢胞性線維症および肺同種異系移植片拒絶などの、R O R により媒介される炎症性疾患、代謝性疾患および自己免疫疾患の処置に有用性を持つ化合物を作製することが望ましい。

30

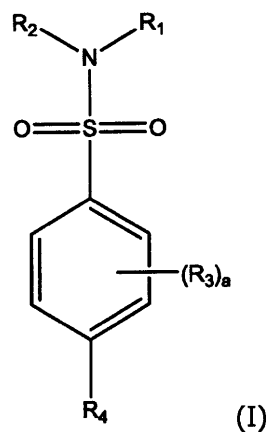
【発明の概要】

【 0 0 1 0 】

本発明によれば、新規なレチノイド関連オーファン受容体ガンマ (R O R) モジュレーター、それらの製造方法、これらのモジュレーターを含んでなる医薬組成物、および R O R により媒介される炎症性疾患、代謝性疾患および自己免疫疾患の処置におけるそれらの使用が提供される。より具体的には、本発明は、式 (I) :

40

【化 1】

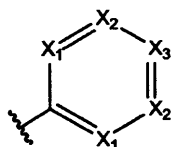


10

[式中、

 R_1 は、

【化 2】



20

であり、

各 X_1 は、独立に N または CR_a であり、各 X_2 は、独立に N または CR_b であり、 X_3 は、N または CR_c であり、

各 R_a は、H、 CF_3 、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択され、

各 R_b は、H、 CF_3 、ハロ、 CH_3 および OCH_3 から独立に選択され、

30

各 R_c は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、ハロ、CN、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{3-6} ヘテロシクロアルキルから独立に選択され、

R_2 は、 C_{3-5} アルキル、 $-CH_2C_{3-4}$ シクロアルキル、および $-CH_2$ オキセタニルからなる群から選択され、

各 R_3 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ハロ、OH および CH_2OH からなる群から独立に選択され、

R_4 は、基 $-X(CHR_5)_bR_6$ であり、

X は、O、 CH_2 、 $CHOH$ および $CHCH_2OH$ からなる群から選択され、

各 R_5 は、H、OH および CH_2OH からなる群から独立に選択され、

40

R_6 は、イソキサゾール、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロフラン、 $-NHR_7$ または 5 員もしくは 6 員のヘテロアリール基であり、ここで、 R_6 は、非置換またはハロおよび CH_3 から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよく、

R_7 は、オキセタニルまたはテトラヒドロフランであり、ここで、 R_7 は、非置換またはハロおよび CH_3 から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよく、

a は、0、1 または 2 であり、

b は、0、1 または 2 であり、

ただし、 R_1 は、1 または 2 個の窒素原子を含有する]

50

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【 0 0 1 1 】

一側面において、本発明は、a) 式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、b) 1 種以上の薬学上許容される賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 2 】

さらなる側面において、本発明は、治療において使用するための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 1 3 】

式 (I) の化合物、およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、R O R のモジュレーターであり、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) および気管支炎、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎を含むアレルギー性疾患、嚢胞性線維症、肺同種異系移植片拒絶、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡、乾癬、橋本病、膵炎 (pancreatitis)、自己免疫性糖尿病、自己免疫性眼疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患 (I B S)、炎症性腸症候群 (I B D)、シェーグレン症候群、視神経炎、I 型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症 (Myastehnia Gravis)、ブドウ膜炎、ギラン - バレー症候群、乾癬性関節炎、グレーブス病、強膜炎などの、R O R により媒介される炎症性疾患、代謝性疾患および自己免疫疾患の処置に有用であり得る。

【 0 0 1 4 】

さらなる側面において、本発明は、喘息または慢性閉塞性肺疾患の処置において使用するための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 0 1 5 】

さらなる側面において、本発明は、R O R により媒介される症性疾患、代謝性疾患または自己免疫疾患の処置方法であって、それを必要とする対象に、安全かつ治療上有効な量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を対象とする。

【 0 0 1 6 】

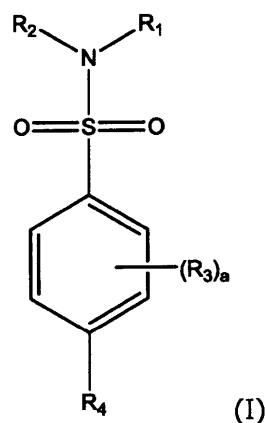
なおさらなる側面において、本発明は、慢性閉塞性肺疾患または喘息を処置する方法であって、それを必要とする対象に、安全かつ治療上有効な量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を対象とする。

【発明の具体的説明】

【 0 0 1 7 】

第 1 の側面において、本発明は、式 (I) :

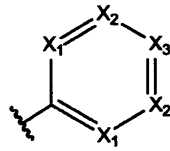
【化 3】



[式中、

R₁ は、

【化 4】



であり、

各 X_1 は、独立に N または CR_a であり、

各 X_2 は、独立に N または CR_b であり、

X_3 は、N または CR_c であり、

各 R_a は、H、 CF_3 、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立に選択され、

各 R_b は、H、 CF_3 、ハロ、 CH_3 および OCH_3 から独立に選択され、

各 R_c は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、ハロ、CN、 C_{3-6} シクロアルキルおよび C_{3-6} ヘテロシクロアルキルから独立に選択され、

R_2 は、 C_{3-5} アルキル、 $-CH_2C_{3-4}$ シクロアルキル、および $-CH_2$ オキセタニルからなる群から選択され、

各 R_3 は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、ハロ、OH および CH_2OH からなる群から独立に選択され、

R_4 は、基 $-X(CHR_5)_bR_6$ であり、

X は、O、 CH_2 、 $CHOH$ および $CHCH_2OH$ からなる群から選択され、

各 R_5 は、H、OH および CH_2OH からなる群から独立に選択され、

R_6 は、イソキサゾール、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロ - 2 H - ピラン、テトラヒドロフラン、 $-NHR_7$ または 5 員もしくは 6 員のヘテロアリアル基であり、ここで、 R_6 は、非置換またはハロおよび CH_3 から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよく、

R_7 は、オキセタニルまたはテトラヒドロフランであり、ここで、 R_7 は、非置換またはハロおよび CH_3 から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよく、

a は、0、1 または 2 であり、

b は、0、1 または 2 であり、

ただし、 R_1 は、1 または 2 個の窒素原子を含有する] の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象とする。

【0018】

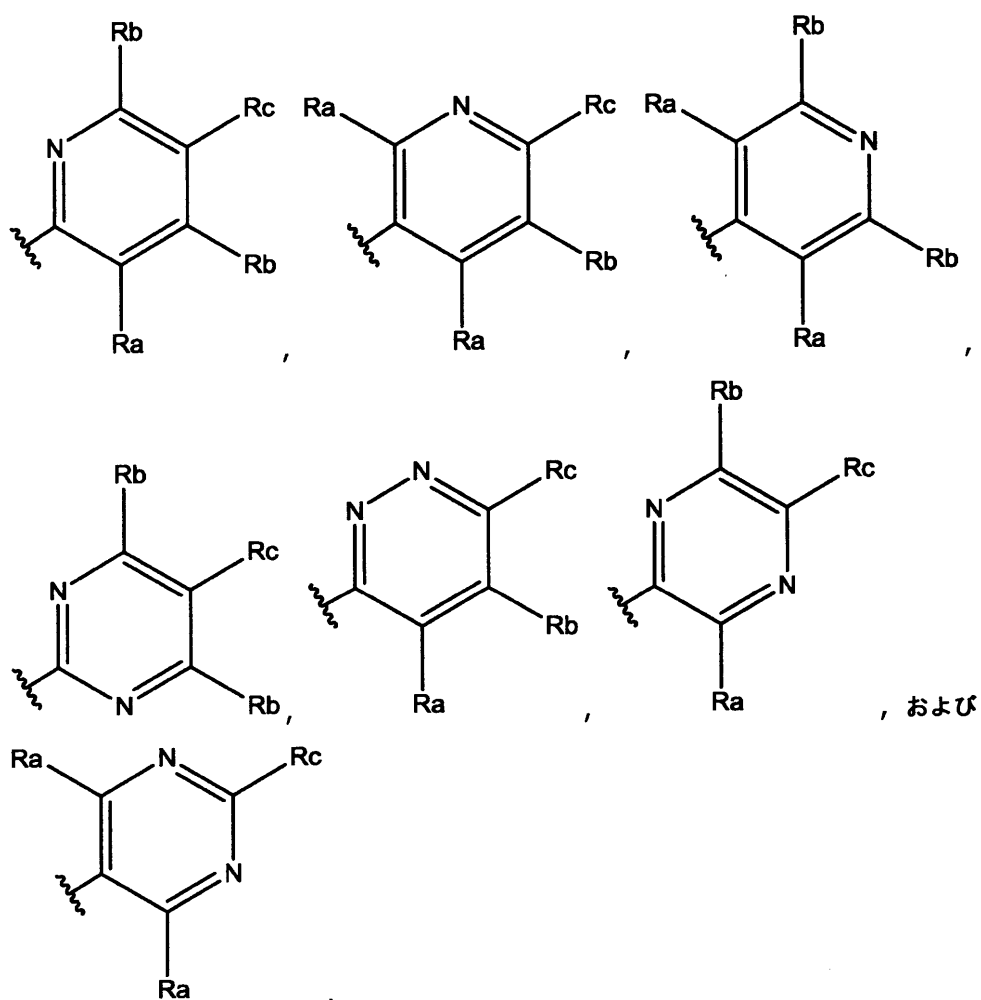
本発明のさらなる側面において、 R_1 は、

10

20

30

【化 5】



10

20

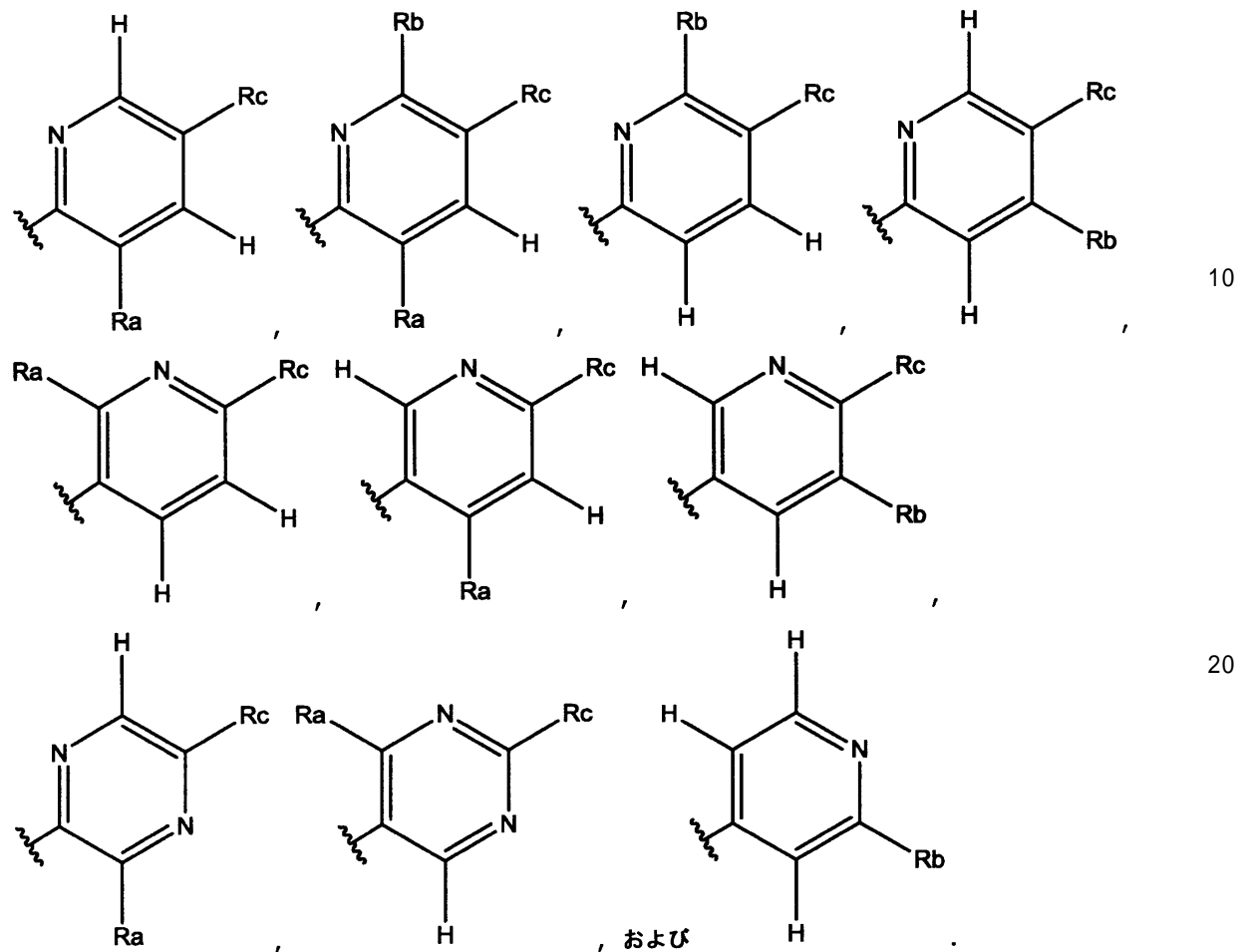
からなる群から選択される。

30

【 0 0 1 9 】

本発明のさらなる側面において、 R_1 は、

【化 6】



からなる群から選択される。

【0020】

本発明のさらなる側面において、各 R a は H を表す。

【0021】

本発明のさらなる側面において、各 R a は、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ およびハロゲンから独立に選択される。

【0022】

本発明のさらなる側面において、各 R a は CH_3 である。

【0023】

本発明のさらなる側面において、各 R b は H を表す。

【0024】

本発明のさらなる側面において、各 R b は、 CH_3 、 $-\text{OCH}_3$ およびハロゲンから独立に選択される。

【0025】

本発明のさらなる側面において、R c は H を表す。

【0026】

本発明のさらなる側面において、R c は C_{1-4} アルキルを表す。

【0027】

本発明のさらなる側面において、R c はイソプロピルを表す。

【0028】

本発明のさらなる側面において、R₂ は、イソプロピル、イソブチル、イソペンチルおよび 3 - メチルブタン - 2 - イルからなる群から選択される。

【 0 0 2 9 】

本発明のさらなる側面において、 R_2 はイソブチルである。

【 0 0 3 0 】

本発明のさらなる側面において、 X は O である。

【 0 0 3 1 】

本発明のさらなる側面において、 b は 1 である。

【 0 0 3 2 】

本発明のさらなる側面において、 b は 2 である。

【 0 0 3 3 】

本発明のさらなる側面において、 R_5 は H である。

10

【 0 0 3 4 】

本発明のさらなる側面において、 R_6 は、イソキサゾール、モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロ - 2 H - ピラン、またはテトラヒドロフランであり、さらにここで R_6 は非置換またはハロおよび CH_3 から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 3 5 】

本発明のさらなる側面において、 R_6 は、イソキサゾールまたはテトラヒドロ - 2 H - ピランであり、さらにここで、 R_6 は非置換またはハロおよび CH_3 から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 3 6 】

本発明のさらなる側面において、 R_6 は - NHR_7 である。

20

【 0 0 3 7 】

本発明のさらなる側面において、 R_7 は非置換オキセタニルである。

【 0 0 3 8 】

本発明のさらなる側面において、 R_6 は、5 員または 6 員ヘテロアリール基であり、ここで、 R_6 は非置換またはハロおよび CH_3 から独立に選択される 1 もしくは 2 個の置換基で置換されていてもよい。

【 0 0 3 9 】

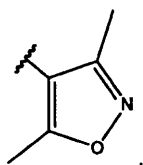
本発明のさらなる側面において、 R_6 は非置換である。

【 0 0 4 0 】

本発明のさらなる側面において、 R_6 は、式：

30

【 化 7 】



の 3, 5 - ジメチルイソキサゾールである。

【 0 0 4 1 】

本発明のさらなる側面において、 a は 0 である。

40

【 0 0 4 2 】

本発明のさらなる側面において、 a は 1 である。

【 0 0 4 3 】

本発明のさらなる側面において、 R_3 は、 CH_3 、- OCH_3 、ハロ、 OH および CH_2OH からなる群から選択される。

【 0 0 4 4 】

本発明は本明細書の上記に言及された置換基のあらゆる組合せを包含すると理解される。

【 0 0 4 5 】

50

式 (I) の化合物の具体例は、

- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
- N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 , 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (2 - メチルプロピル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリミジニル] ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - [2 - メチル - 6 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジニル] - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - [2 - メチル - 6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド、
- 2 - クロロ - N - (3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (6 - エトキシピリダジン - 3 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、
- 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
- N - (3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 - エチル - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - [6 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド、

N - イソブチル - N - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (4 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジニル) - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 , 6 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (4 - メチルピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

N - イソブチル - N - (3 - メチル - 5 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

N - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((シス - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((シス - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソペンチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、

N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド、

4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (2 - メチルプロピル) - N - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジニル] ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (ピラジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (ピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

10

20

30

40

50

4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (シクロブチルメチル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (6 - シクロプロピルピリダジン - 3 - イル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド、
 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (2 - メチルブチル) ベンゼンスルホンアミド、
 4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - モルホリノエチル) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、および
 4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) アミノ) エチル) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド
 である。

【 0 0 4 6 】

本明細書で用いる場合、用語「アルキル」とは、明示された数の員原子を有する飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、 C_{1-4} アルキルとは、1 ~ 4 員の原子を有するアルキル基を意味する。特に断りのない限り、アルキル基は非置換である。アルキル基は直鎖または分岐型であり得る。用語「アルキル」には、限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル (n - プロピルおよびイソプロピル)、ブチル (n - ブチル、s e c - ブチル、イソブチルおよび t e r t - ブチル) が含まれる。

【 0 0 4 7 】

本明細書で用いる場合、用語「アルケニル」とは、明示された数の員原子を有し、かつ、鎖内に 1 以上、例えば 1 または 2 個の炭素 - 炭素二重結合を有する不飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、 C_{2-4} アルケニルは、2 ~ 4 員原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基は直鎖または分岐型であり得、特に断りのない限り非置換である。

【 0 0 4 8 】

本明細書で用いる場合、用語「アルコキシ」は - O - アルキル基を意味し、ここで、「アルキル」は上記で定義される。

【 0 0 4 9 】

本明細書で用いる場合、用語「ヘテロシクロアルキル」とは、明示された数の員原子を有する飽和または不飽和単環式環を意味する。ヘテロシクロアルキル基は、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1、2 または 3 個の非炭素原子を含有しなければならない。ヘテロシクロアルキル基は 1 以上の C (O)、S (O) または S O₂ 基を含んでよい。しかしながら、ヘテロシクロアルキル基は芳香族ではない。2 個以上のヘテロ原子を含有するヘテロシクロアルキル基は、異なるヘテロ原子を含み得る。ヘテロシクロアルキルには、限定されるものではないが、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ - 2 H - ピラン、モルホリン、モルホリン - 3 - オン、ピペリジン - 2 - オン、ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン、チオモルホリン、チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシドが含まれる。

【 0 0 5 0 】

本明細書で用いる場合、用語「シクロアルキル」とは、明示された数の員原子を有する飽和炭化水素環を意味する。シクロアルキル基は単環式環系である。例えば、 C_{3-6} シクロアルキルとは、3 ~ 6 個の員原子を有するシクロアルキル基を意味する。シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。

【 0 0 5 1 】

本明細書で用いる場合、用語「ハロ」とは、ハロゲンラジカルであるフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。

【 0 0 5 2 】

本明細書で用いる場合、「5員または6員ヘテロアリール」とは、5員または6員の原子を含有する芳香環を示し、ここで、員原子は炭素または窒素のいずれかである。5員または6員ヘテロアリール基は、環の員原子として1個、2個、3個または4個の窒素原子を含有し得る。

【0053】

本明細書で用いる場合、用語「ROR」とは、ROR₁およびROR_tを含め、RORファミリーのこのメンバーの総てのアイソフォームを意味する。

【0054】

本明細書で用いる場合、用語「RORモジュレーター」とは、RORの活性を直接的または間接的に阻害する式(I)の化学化合物を意味する。RORモジュレーターには、RORのアンタゴニストおよび逆アゴニストが含まれる。

10

【0055】

式(I)の化合物およびその薬学的に許容可能な塩は、1以上の不斉中心(キラル中心とも呼ばれる)を含んでよく、従って、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは他の立体異性形、またはそれらの混合物として存在し得る。キラル炭素原子などのキラル中心はまた、アルキル基などの置換基に存在してもよい。式(I)の化合物に、または本明細書に示される化学構造に存在するキラル中心の立体化学が明示されない場合には、その構造は総ての個々の立体異性体および総てのその混合物を包含することを意図する。よって、1以上のキラル中心を含む式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、ラセミ混合物、鏡像異性体的に濃縮された混合物、または鏡像異性体的に純粋な個々の立体異性体として使用することができる。

20

【0056】

1以上の不斉中心を含む式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法によって分割することができる。例えば、このような分割は、(1)ジアステレオ異性性の塩、複合体または他の誘導体の形成によって、(2)立体異性体特異的試薬との選択的反応、例えば、酵素的酸化または還元によって、または(3)キラル環境での、例えば、キラルリガンドが結合されたシリカなどのキラル支持体上、またはキラル溶媒の存在下での、ガス液体または液体クロマトグラフィーによって行うことができる。当業者ならば、所望の立体異性体が上記の分離手順の1つによって別の化学実体へ変換される場合、所望の形態を遊離させるためにさらなる工程が必要であることを認識するであろう。あるいは、特定の立体異性体は、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶媒を用いる不斉合成によるか、またはある鏡像異性体から他の鏡像異性体へ不斉転換によって変換することにより、合成することができる。

30

【0057】

ある特定の側面では、式(I)の化合物は、酸性官能基を含み得る。ある特定の他の実施形態では、式(I)の化合物は、塩基性官能基を含み得る。よって、当業者ならば、式(I)の化合物の薬学的に許容可能な塩が作製可能であることを認識するであろう。実際に、本発明の特定の実施形態では、式(I)の化合物の薬学的に許容可能な塩は、このような塩が分子により高い安定性または溶解度を付与することができ、それにより投与形への処方を助けることができることから、個々の遊離塩基または遊離酸よりも好ましい場合がある。

40

【0058】

特定の実施形態では、式(I)による化合物は塩基性官能基を含んでよく、従って、好適な酸で処理することによって薬学上許容される酸付加塩を形成し得る。好適な酸としては、薬学上許容される無機酸および薬学上許容される有機酸が含まれる。代表的な薬学上許容される酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、メチル硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、フェニル酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、イソ酪酸塩、吉草酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、アクリル酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、p-アミノサリチル酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ヘプタン酸塩、フタル酸塩、シュウ酸

50

塩、コハク酸塩、安息香酸塩、*o*-アセトキシ安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、ナフトエ酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、マンデル酸塩、タンニン酸塩、ギ酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、ピルビン酸塩、パモ酸塩、マロン酸塩、ラウリン酸塩、グルタル酸塩、グルタミン酸塩、エストール酸塩、メタンスルホン酸塩（メシル酸塩）、エタンスルホン酸塩（エシル酸塩）、2-ヒドロキシアタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、*p*-アミノベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、およびナフタレン-2-スルホン酸塩が含まれる。

【0059】

特定の実施形態では、式（I）による化合物は酸性官能基を含んでよい。好適な薬学的に許容可能な塩としては、このような酸性官能基の塩が含まれる。代表的な塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、および亜鉛塩などの薬学上許容される金属塩、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、および亜鉛などの薬学上許容される金属陽イオンの炭酸塩および重炭酸塩、脂肪族アミン、芳香族アミン、脂肪族ジアミン、およびヒドロキシアルキルアミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、2-ヒドロキシアミルアミン、ジエチルアミン、TEA、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、およびシクロヘキシルアミンを含む、薬学上許容される有機第1級、第2級、および第3級アミンが含まれる。

【0060】

好適な製薬塩についての総説としては、Berge et al, J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977、P L Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217、およびBighley et al, Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, page 453-497参照。薬学上許容されるとは考えられない他の塩も式（I）の化合物の製造に有用であり得、アンモニアおよびトリフルオロ酢酸など、本発明の範囲内に含まれる。本発明は、式（I）の化合物の塩の可能性のある総ての化学量論的および非化学量論的形態を包含する。

【0061】

本明細書で用いる場合、用語「薬学的に許容可能な塩」とは、対象化合物の所望の生物活性を保持し、かつ、最小の望ましくない毒物学的作用を示す塩を意味する。これらの薬学的に許容可能な塩は、化合物の最終単離および精製の際に *in situ* で、または精製したその遊離酸または遊離塩基形態の化合物をそれぞれ好適な塩基または酸と個々に反応させることによって作製することができる。

【0062】

本発明はまた、式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の総ての好適な同位体変化も含む。式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の同位体変化は、少なくとも1つの原子が、同じ原子番号を有するが通常自然界に見られる原子質量とは異なる原子質量を有する原子で置換されたものと定義される。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F および ^{36}Cl が含まれる。式（I）の化合物またはその塩もしくは溶媒和物のある特定の同位体変化、例えば、 ^3H または ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物および/または基質組織分布試験に有用である。トリチウム化、すなわち ^3H 同位体、および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さおよび検出性のために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などの同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えば、*in vivo* 半減期の延長または投与必要量の低減によるある種の治療的利点を付与することができ、従って、場合によっては好ましいものであり得る。式（I）の化合物、またはその薬学的塩の同位体変化は一般に、好適な試薬の適当な同位体変化を用い、例示的方法によるなどの従来の手順によって、または以下の実施例に記載の製法によっ

10

20

30

40

50

て作製することができる。

【0063】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、非晶質または結晶形態であり得る。さらに、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、1以上の結晶形態で存在し得る。結論として、本発明は、その範囲内に式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の総ての形態を含む。

【0064】

当業者ならば、多くの有機化合物が、それらがそこで反応され、またはそれから沈殿もしくは結晶化される溶媒と複合体を形成し得ることを認識するであろう。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られる。溶媒が水である場合、この複合体は「水和物」として知られる。本発明は、式(I)の化合物の総ての溶媒和物を包含する。

10

【0065】

さらに、プロドラッグも、本発明の文脈に含まれる。本明細書で用いる場合、用語「プロドラッグ」とは、例えば血中での加水分解によるなど、体内で、医学的効果を有するその活性型へと変換される化合物を意味する。薬学上許容されるプロドラッグは、T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987、およびD. Fleisher, S. Ramon and H. Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2) 115-130に記載されており、これらは引用することにより本明細書の開示の一部とされる。

20

【0066】

プロドラッグは、そのようなプロドラッグが患者に投与された場合に、*in vivo*において式(I)の化合物を放出する任意の共有結合担体である。プロドラッグは一般に、その修飾が慣例の操作によるかまたは*in vivo*において切断されて親化合物を生じるように官能基を修飾することによって作製される。プロドラッグには、例えば、ヒドロキシ基、アミン基またはスルフヒドリル基が、患者に投与された際に開裂してそのヒドロキシ基、アミン基またはスルフヒドリル基を生じる任意の基に結合されている本発明の化合物が含まれる。よって、プロドラッグの代表例としては、(限定されるものではないが)式(I)の化合物のアルコール、スルフヒドリルおよびアミン官能基の酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体が含まれる。さらに、カルボン酸($-COOH$)の場合には、メチルエステル、エチルエステルなどのエステルが使用可能である。エステルは、それら自身の能力で活性を持っているか、かつ/またはヒトの体内の*in vivo*条件下で加水分解可能である。好適な薬学上許容される*in vivo*加水分解性エステル基には、ヒトの体内で容易に分解して親酸またはその塩を残すものが含まれる。

30

【0067】

実験

本発明の化合物は、下記の合成スキームで部分的に示されるような有機合成の分野で公知の方法によって製造することができる。下記の反応スキームおよび以降において、特に断りのない限り、総ての基は第1の側面において定義される。また、下記のスキームの総てにおいて、要すれば、有機合成の一般原則(T. W. Greene and P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)に従い、感受性または反応性の基に対する保護基が使用されることはよく理解されているということも認識される。これらの基は、化合物合成の都合のよい段階で、当業者に容易に明らかとなる方法を用いて除去される。方法の選択、ならびに反応条件およびそれらの実行順序は、本発明の化合物の製法と一致するものとする。

40

【0068】

一般反応スキーム

実験

式(I)の化合物は、下記の合成スキームで部分的に示されるような有機合成の分野で

50

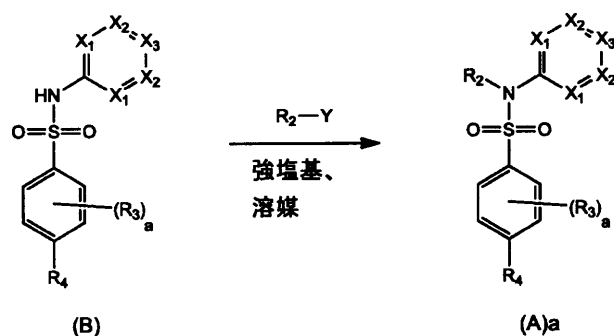
公知の方法によって製造することができる。下記の反応スキームおよび以降において、特に断りのない限り、総ての基は第 1 の側面において定義される。また、下記のスキームの総てにおいて、要すれば、有機合成の一般原則(T. W. Greene and P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)に従い、感受性または反応性の基に対する保護基が使用されることはよく理解されているということも認識される。これらの基は、化合物合成の都合のよい段階で、当業者に容易に明らかとなる方法を用いて除去される。方法の選択、ならびに反応条件およびそれらの実行順序は、本発明の化合物の製法と一致するものとする。

【 0 0 6 9 】

一般反応スキーム

スキーム 1

【化 8】



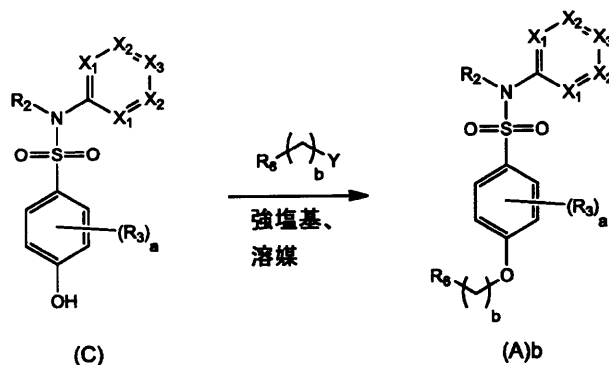
Y=好適な脱離基、例えば、Br、I、Cl、OTs

式 (A) a の化合物は、式 (B) の中間体化合物から、スキーム 1 に従う好適なアルキル化剤との反応により製造され得る。典型的な反応条件は、式 (B) の化合物と Barton の塩基などの強塩基を、アセトニトリルなどの好適な溶媒中、1 時間などの好適な時間、周囲温度などの好適な温度で混合することを含んでなる。次に、この混合物を適当なアルキル化剤で処理し、密閉容器内でマイクロ波により、好適な温度、例えば 150 まで、25 分などの好適な時間加熱する。

【 0 0 7 0 】

スキーム 2

【化 9】



Y = 好適な脱離基、例えば、Br、I、Cl、OTs

b = 1, 2

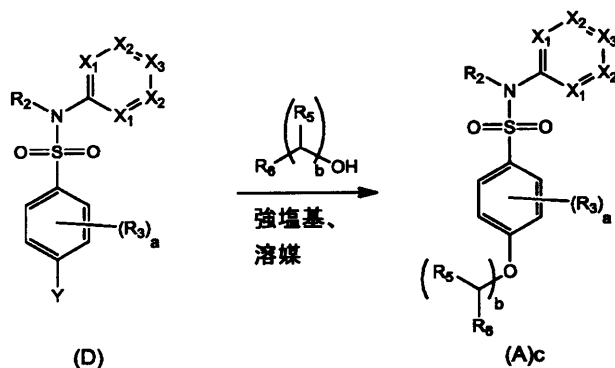
式 (A) b の化合物は、式 (C) の中間体化合物から、スキーム 2 に従う適当なアルキル化剤との反応により製造され得る。典型的な反応条件は、式 (C) の中間体化合物と水

素化ナトリウムなどの強塩基を、窒素下、ジメチルスルホキシドなどの好適な溶媒中、5分などの好適な時間混合することを含んでなる。次に、この混合物をアルキル化剤で処理し、周囲温度などの好適な温度で、18時間などの好適な時間撹拌する。

【0071】

スキーム3

【化10】



10

Y = 好適な脱離基、例えば、Br、I、Cl、OTs
 $b = 0, 1, 2$

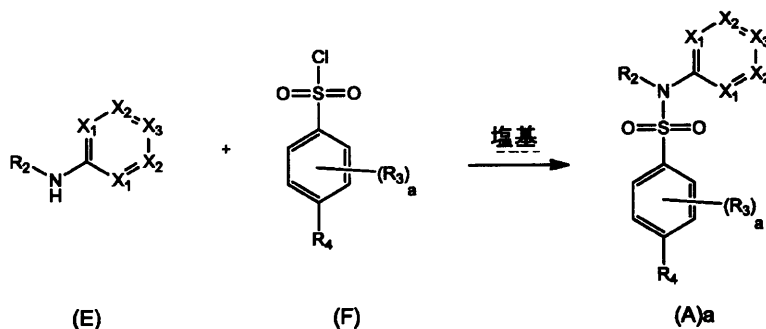
式(A)cの化合物は、式(D)の中間体化合物から、スキーム3に従う、適宜置換されたアルキルアルコールとの反応により製造され得る。典型的な反応条件は、アルコールと式(D)の中間体化合物を、水素化ナトリウムなどの強塩基とともに、2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、窒素下、周囲温度などの好適な温度で、3時間などの好適な時間混合することを含んでなる。

20

【0072】

スキーム4

【化11】



30

【0073】

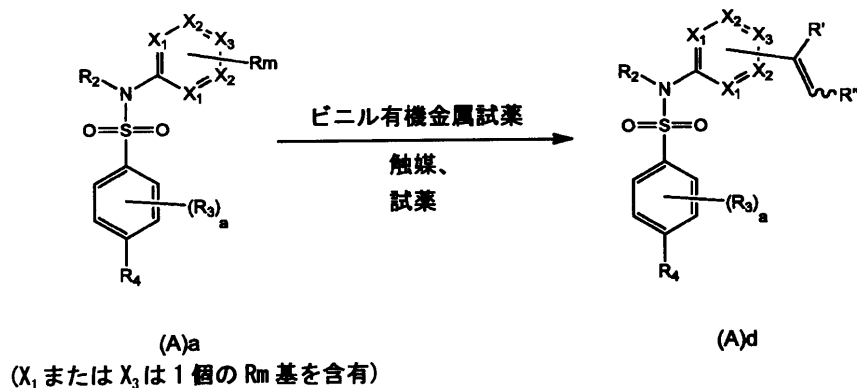
式(A)aの化合物は、式(F)の塩化スルホニルから、スキーム4に従う式(E)のヘテロアリアル-アミンとの反応により製造され得る。典型的な反応条件は、式(F)の塩化スルホニルと適当なヘテロアリアル-アミン(E)を、ピリジンなどの塩基性溶媒中、16時間などの好適な時間、周囲温度などの好適な温度で混合することを含んでなる。

40

【0074】

スキーム5

【化 1 2】



10

R_m=好適なクロスカップリング基、例えば、ハロゲン、OTfR', R''=HまたはC₁₋₂アルキル

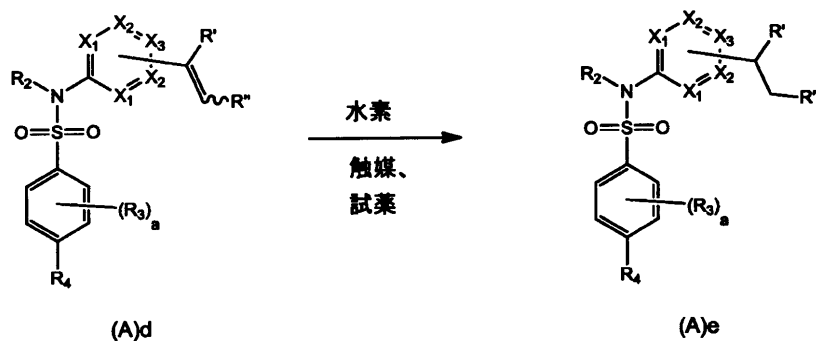
式(A)dのビニル含有化合物は、式(A)aの化合物から、スキーム5に従うビニル有機金属試薬との反応により製造され得る。典型的な反応条件は、化合物(A)とトリフルオロ(プロブ-1-エン-2-イル)ホウ酸カリウムなどの好適なビニル有機金属試薬およびバックワルドの鈴木-宮浦クロスカップリングプレ触媒(J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073)などの好適な触媒を、テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中で混合することを含んでなる。次に、リン酸カリウム水溶液などの適当な塩基を加え、反応物を密閉容器内でマイクロ波により、好適な温度、例えば110℃まで、30分などの好適な時間加熱する。

20

【0075】

スキーム6

【化 1 3】



30

R', R''=HまたはC₁₋₂アルキル

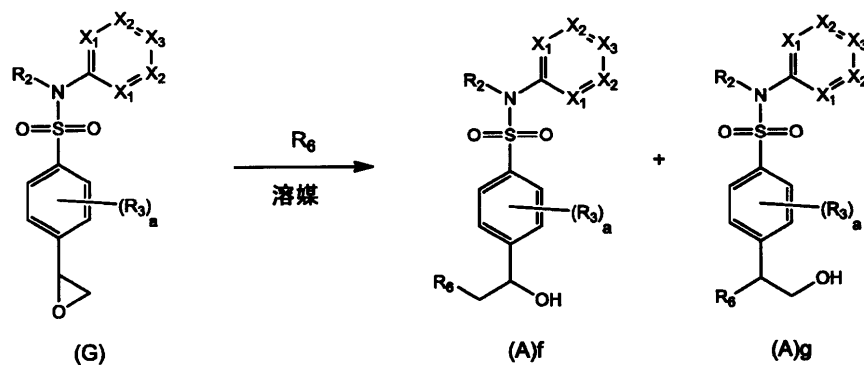
式(A)eの化合物は、式(A)dの化合物から、スキーム6に従う二重結合の還元により製造され得る。典型的な反応条件は、式(A)dの化合物をメタノール/酢酸エチルなどの好適な溶媒系に溶かすこと、および室温、水素圧1バールおよび流速1mL/分などの好適なフロー反応条件を用いて、前記混合物を10%Pd/Cなどの好適な触媒カートリッジを取り付けたフロー式水素化装置に通すことを含んでなる。

40

【0076】

スキーム7

【化 1 4】



10

式中、 R_6 =環系の遊離 NH を伴うヘテロシクロアルキル、
または $R_6=R_7NH_2$

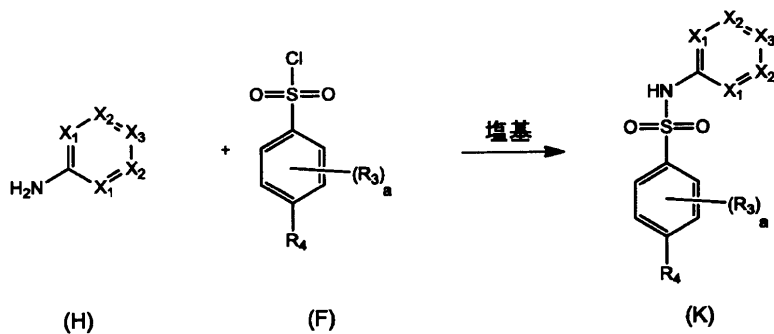
式 (A) f および (A) g の化合物は、式 (G) のエポキシド含有中間体化合物から、スキーム 7 に従う適当なアルキルまたはヘテロシクロアルキルアミンのいずれかとの反応により製造され得る。典型的な反応条件は、エポキシド含有中間体化合物 (G) と過剰量の適当なアミンを、エタノールなどの好適な溶媒中、50 などの好適な温度で、一晩などの好適な時間混合することを含んでなる。生成物 (A) f と (A) g の比はアミンの選

20

【 0 0 7 7 】

スキーム 8

【化 1 5】



30

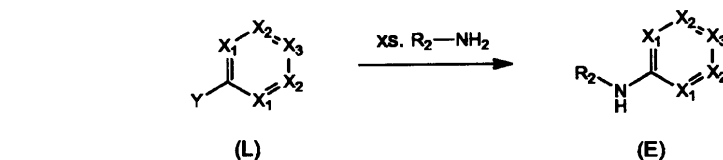
式 (K) の第 2 級スルホンアミド化合物は、式 (F) の塩化スルホニルから、スキーム 8 に従う式 (H) の第 1 級ヘテロアリール - アミンとの反応により製造され得る。典型的な反応条件は、式 (F) の塩化スルホニルと適当なヘテロアリール - アミン (H) を、ピリジンなどの塩基性溶媒中、16 時間などの好適な時間、周囲温度などの好適な温度で、または必要であれば加熱を適用して混合することを含んでなる。

40

【 0 0 7 8 】

スキーム 9

【化 16】



(X₁の一方または両方はNでなければならない)

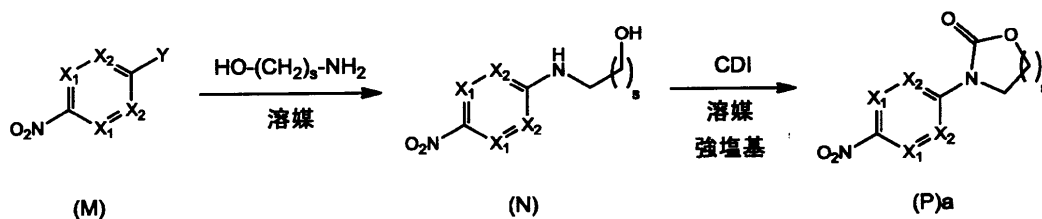
Y=好適な脱離基、例えば、Br、I、Cl、F、OTs

式 (E) の中間体化合物は、式 (L) の適宜置換された複素芳香族化合物から、スキーム 9 に従う好適な第 1 級アルキルアミンとの反応により製造され得る。典型的な反応条件は、式 (L) の置換複素芳香族化合物と過剰量の第 1 級アルキルアミンを混合すること、および前記混合物を周囲温度などの好適な温度で、17 時間などの好適な時間撹拌することを含んでなる。

【0079】

スキーム 10

【化 17】



Y = 好適な脱離基、例えば、Br、I、Cl、F、OTs

s = 1,2

式 (P) a の中間体化合物は、スキーム 10 に従い、式 (M) の置換複素芳香族化合物から二段階で製造され得る。第 1 段階の典型的な反応条件は、置換複素芳香族化合物 (M) と好適なアミノ-アルキルアルコールを、エタノールなどの好適な溶媒中、一晩などの好適な時間、周囲温度などの好適な温度で混合することを含んでなる。

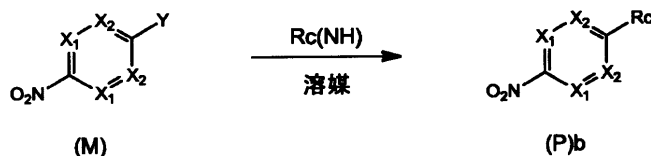
【0080】

単離されれば、次に、式 (N) の中間体を、好適なカップリング試薬および塩基を用いて化合物 (P) a へ変換させることができる。この段階の典型的な反応条件は、中間体 (N) と 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) などの好適なカップリング試薬を、2-メチルテトラヒドロフランなどの好適な溶媒を混合することを含んでなる。この混合物を 4 時間などの好適な時間、周囲温度などの好適な温度で撹拌し、次いで、水素化ナトリウムなどの好適な強塩基を加え、この混合物を 2 時間などの好適なさらなる時間撹拌して反応を完了させる。

【0081】

スキーム 11

【化 18】



Y = 好適な脱離基、例えば、Br、I、Cl、F、OTs

Rc(NH) = 環系の遊離 NH を伴う C₃₋₆ヘテロシクロアルキル

10

20

30

40

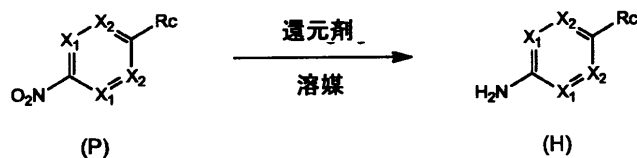
50

式 (P) b の中間体化合物は、式 (M) の置換複素芳香族化合物から、スキーム 1 1 に従う、環系内に遊離 NH 基を含有する好適なヘテロシクロアルキル化合物との反応により製造され得る。典型的な反応条件は、置換複素芳香族化合物 (M) と環系内に遊離 NH 基を含有する好適なヘテロシクロアルキル化合物を、エタノールなどの好適な溶媒中、70 などの好適な温度で、5 時間などの好適な時間混合することを含んでなる。

【0082】

スキーム 1 2

【化 1 9】



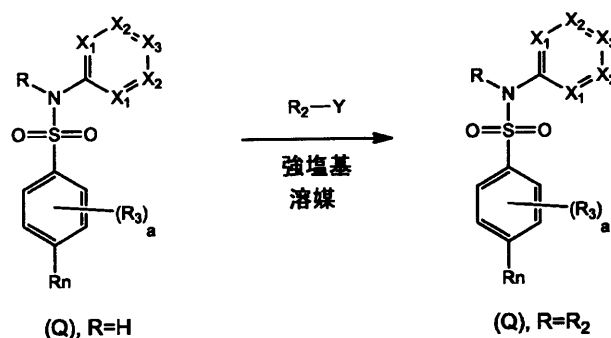
10

式 (H) の中間体化合物は、式 (P) のニトロ置換複素芳香族化合物から、スキーム 1 2 に従うニトロ基の還元により製造され得る。典型的な反応条件は、ニトロ置換複素芳香族化合物 (P) と鉄粉 / 塩化アンモニウムの 6 : 1 混合物などの好適な還元剤を、3 : 1 エタノール / 水などの好適な溶媒系中で混合すること、および前記混合物を還流などの好適な温度まで、2 時間などの好適な時間加熱することを含んでなる。

【0083】

スキーム 1 3

【化 2 0】



30

$R_n = -H, -OMe, -OBn, -CH=CH_2$
 $Y =$ 好適な脱離基、例えば、Br、I、Cl、OTs

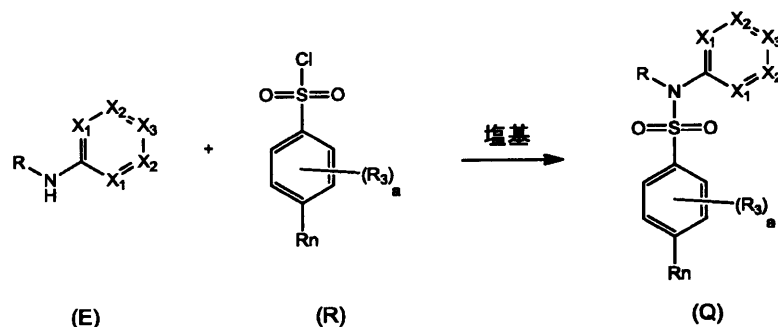
$R = R_2$ である式 (Q) の化合物は、 $R = H$ である式 (Q) の中間体化合物から、スキーム 1 3 に従う好適なアルキル化剤との反応により製造され得る。典型的な反応条件は、 $R = H$ である式 (Q) の化合物と Barton の塩基などの強塩基を、アセトニトリルなどの好適な溶媒中、1 時間などの好適な時間、周囲温度などの好適な温度で混合することを含んでなる。次に、この混合物を適当なアルキル化剤で処理し、密閉容器内でマイクロ波により、好適な温度、例えば 150 まで、25 分などの好適な時間加熱する。

40

【0084】

スキーム 1 4

【化 2 1】



$R_n = -\text{H}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OBn}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$
 $R = R_2$ または H

10

R_n がその後の R_6 への変換に好適な官能基である式 (Q) の重要な中間体化合物は、式 (R) の塩化スルホニルから、スキーム 1 4 に従う式 (E) のヘテロアリール - アミンとの反応により製造され得る。典型的な反応条件は、式 (R) の塩化スルホニルと適当なヘテロアリール - アミン (E) を、ピリジンなどの塩基性溶媒中、16 時間などの好適な時間、周囲温度などの好適な温度で、または必要であれば加熱を適用して混合することを含んでなる。

20

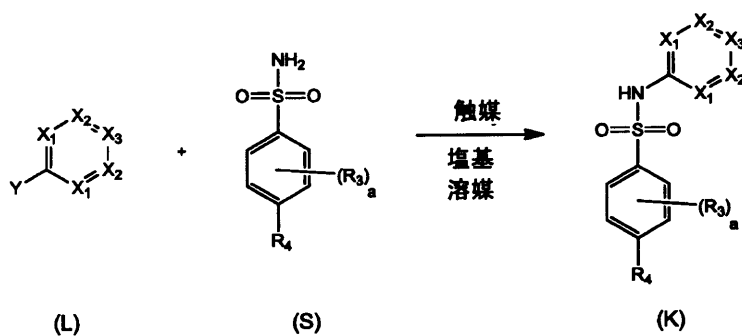
【0085】

R_n は、上記条件下での反応には不活性な官能基 (保護 / マスクすることができる) を含んでよく、その後、後続の工程で R_6 に変換され得る。 R_n の好適な例としては、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OMe}$ / $-\text{OBn}$ および $-\text{CH}=\text{CH}_2$ を含み得る。

【0086】

スキーム 1 5

【化 2 2】



$Y = \text{好適な脱離基、例えば、Br、I、Cl、OTf}$

30

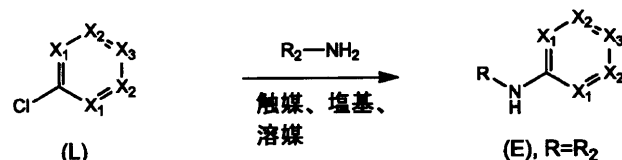
式 (K) の中間体化合物は、式 (S) のスルホンアミドから、スキーム 1 5 に従う式 (L) の置換ヘテロアリール化合物との反応により製造され得る。典型的な反応条件は、置換ヘテロアリール化合物 (L) と、式 (S) のスルホンアミド、酢酸パラジウム (II) などの好適な触媒、キサントホスなどの好適なリガンドおよび炭酸セシウムなどの好適な塩基を、1, 4 - ジオキサンなどの好適な溶媒中で混合することを含んでなる。次に、この混合物を、密閉容器内でマイクロ波により、好適な温度、例えば 130 °C まで、30 分などの好適な時間加熱する。

40

【0087】

スキーム 1 6

【化 2 3】



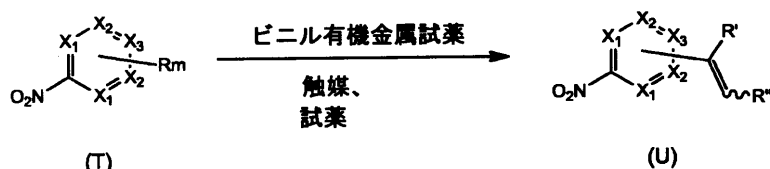
式中、X₁-X₅はパラジウムクロスカップリングに向かう反応性のある置換基を含むべきでない

R = R₂ である式 (E) の第 2 級アニリンは、式 (L) の塩化ヘテロアリールから、スキーム 16 に従う適当な第 1 級アルキルアミンとの反応により製造され得る。典型的な反応条件は、塩化ヘテロアリール (L) と適当な第 1 級アルキルアミン、{ 1, 3 - ビス [2, 6 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル] - 2 - イミダゾリジニル } (クロロ) (2 - メチル - 2 - プロペン - 1 - イル) パラジウムなどの好適な触媒およびリチウムヘキサメチルジシリジドなどの好適な塩基を、テトラヒドロフランなどの好適な溶媒中で混合することを含んでなる。次に、この混合物を密閉容器内でマイクロ波により、好適な温度、例えば 70 °C まで、45 分などの好適な時間加熱する。

【 0 0 8 8 】

スキーム 1 7

【化 2 4】



(X₁ または X₃ は 1 個の Rm 基を含有)

Rm=好適なクロスカップリング基、例えば、ハロゲン、OTf

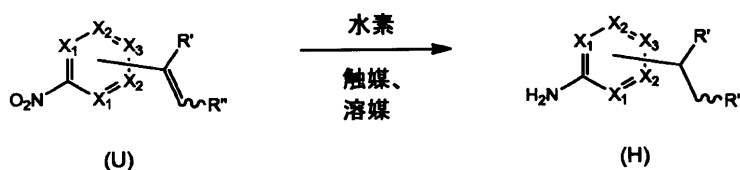
R', R''=H または C₁₋₂ アルキル

式 (U) の中間体化合物は、式 (T) の置換複素芳香族化合物から、スキーム 17 に従う好適なビニル有機金属試薬との反応により製造され得る。典型的な反応条件は、式 (T) の置換複素芳香族化合物と、2 - エテニル - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロランなどの好適なビニル有機金属試薬、酢酸パラジウム (II) などの好適な触媒、X - phos などの好適なリガンドおよび炭酸セシウムなどの適当な塩基を混合することを含んでなる次に、2 - メチルテトラヒドロフラン / 水混合物などの好適な溶媒を加え、反応物を 60 °C などの好適な温度まで、1 時間などの好適な時間加熱する。

【 0 0 8 9 】

スキーム 1 8

【化 2 5】



R', R''=H または C₁₋₂ アルキル

式 (H) の化合物は、式 (U) の化合物から、スキーム 18 に従う二重結合およびニトロ基の還元により製造され得る。典型的な反応条件は、式 (U) の化合物をエタノールな

10

20

30

40

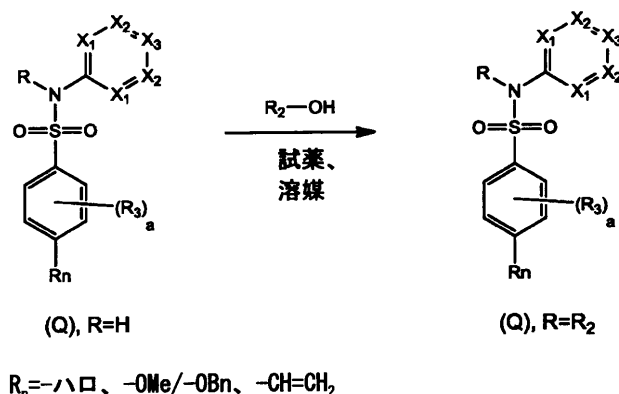
50

どの好適な溶媒に溶かすこと、および室温、水素圧 1 バールおよび流速 1 mL / 分などの好適なフロー反応条件を用いて、前記混合物を 10 % Pd / C などの好適な触媒カートリッジを取り付けたフロー式水素化装置に通すことを含んでなる。

【 0 0 9 0 】

スキーム 1 9

【 化 2 6 】



10

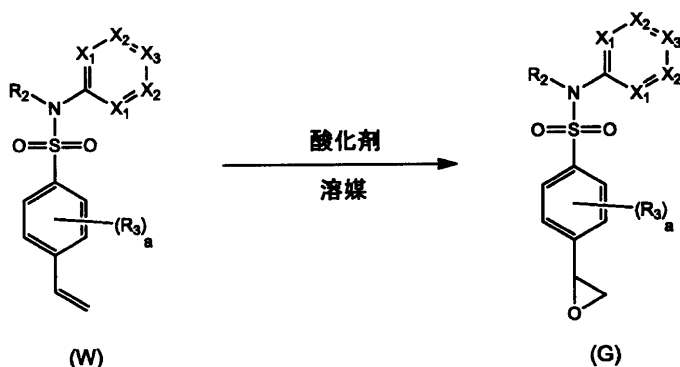
R = R₂ である式 (Q) の化合物は、R = H である式 (Q) の化合物から、スキーム 1 9 に従う好適なアルキルアルコールとのカップリングにより製造され得る。典型的な反応条件は、R = H である式 (Q) の化合物と好適なアルキルアルコールを、トルエンなどの好適な溶媒中で混合すること、2 - (トリブチルホスホニリデン) アセトニトリルなどの好適なカップリング試薬を加えることを含んでなる。次に、この混合物を密閉容器内でマイクロ波により、好適な温度、例えば 150 まで、30 分などの好適な時間加熱する。

20

【 0 0 9 1 】

スキーム 2 0

【 化 2 7 】



30

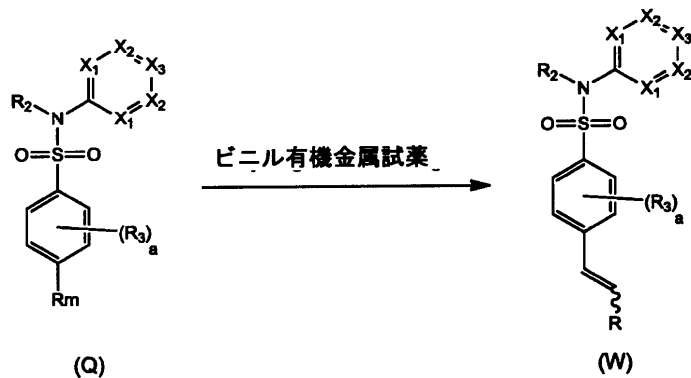
式 (G) のエポキシド含有中間体化合物は、式 (W) の中間体化合物から、スキーム 2 0 に従う二重結合の酸化により製造され得る。典型的な反応条件は、中間体化合物 (W) と m - クロロ過安息香酸などの好適な酸化剤を、ジクロロメタンなどの適当な溶媒中、16 時間などの好適な時間、0 ~ 周囲温度などの好適な温度で混合することを含んでなる。

40

【 0 0 9 2 】

スキーム 2 1

【化 28】



Rm=好適なクロスカップリング基、例えば、ハロゲン、OTf
R=H、アルキルまたは置換アルキル

10

式 (W) のビニル含有中間体化合物は、式 (Q) の中間体化合物から、スキーム 21 に従うビニル有機金属試薬との反応により製造され得る。典型的な反応条件は、中間体化合物 (Q) と、トリフルオロ (ビニル) ホウ酸カリウムなどの好適なビニル有機金属試薬、炭酸セシウムなどの適当な塩基および塩化パラジウム (II) などの好適な触媒を、トリフェニルホスフィンなどの好適なリガンドを混合することを含んでなる。次に、テトラヒドロフラン / 水混合物などの好適な溶媒を加え、反応物を密閉容器内でマイクロ波により、好適な温度、例えば 140 °C まで、1 時間などの好適な時間加熱する。

20

【実施例】

【0093】

ROR モジュレーター の例

本発明はさらに、いくつかの異なる方法により製造された ROR モジュレーターの下記の限定されない例により示す。

【0094】

中間体の製造

中間体 1 : N - (2 - メチルプロピル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリミジンアミン

30

イソブチルアミン (1.5 mL) 中、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (548 mg, 3 mmol) の混合物を室温で 17 時間撹拌した。この混合物に水 (5 mL) およびジクロロメタン (5 mL) を加えた。有機層を分離し、フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 100 % ジクロロメタン - シクロヘキサン勾配) により精製し、標題化合物 (455 mg) を無色の油状物として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.20分, m/z (ES⁺) 220 (M+H)。

【0095】

中間体 2 : 4 - ヒドロキシ - N - (2 - メチルプロピル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリミジニル] ベンゼンスルホンアミド

40

窒素下、室温で撹拌した N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中、N - (2 - メチルプロピル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリミジンアミン (50 mg, 0.228 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 重量%) (9.12 mg, 0.228 mmol) を加えた。この反応混合物を 20 °C で 5 分間撹拌した後、N, N - ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中、4 - {[(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ} ベンゼンスルホンクロリド (68.8 mg, 0.228 mmol) の溶液を 1 分かけて滴下した。この反応混合物を 20 °C で 16 時間撹拌した。反応物を水 (1 mL) で注意深く急冷し、ジクロロメタン (2 x 1 mL) で抽出した後、有機層を疎水性フリットにより分離した。溶媒を真空下で除去し、粗材料をフラッシュシリカ (Si) (0 ~ 15 % メタノール - ジクロロメタン勾配) により精製した。分析により、(

50

3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル基の開裂が起こり、非置換フェノール生成物 (31 mg) が得られたことが確認された。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.17分, m/z (ES⁺) 376 (M+H)。

【0096】

中間体3: 3 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

2 - メチルテトラヒドロフラン (20 mL) 中、2 - ((6 - メチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) アミノ) エタノール (223 mg, 1.131 mmol) の溶液に、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (CDI) (220 mg, 1.357 mmol) を加え、この反応混合物を窒素下で4時間撹拌した。次に、この混合物を20時間静置した。これに水素化ナトリウム (鉱油中60重量%) (100 mg, 2.488 mmol) を加え、この反応混合物を室温で2時間撹拌した。次に、反応混合物を水および酢酸エチルで希釈し、有機相を分離し、ブラインで洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をフラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 100% 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製し、標題化合物 (0.213 g) を灰白色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.85分, m/z (ES⁺) 224 (M+H)。

10

【0097】

中間体4: 3 - (5 - アミノ - 6 - メチル - 2 - ピリジニル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン

3 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 2 - オン (例えば、中間体3に従って製造され得る) (200 mg, 0.896 mmol) の溶液を、水素雰囲気下、室温で3時間、10%パラジウム炭素 (30 mg, 0.028 mmol) 上で急速撹拌した。次に、触媒をセライトパッドで濾去した。濾液を真空蒸発させ、標題化合物 (155 mg) を白色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.38分, m/z (ES⁺) 194 (M+H)。

20

【0098】

中間体5: 4 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) モルホリン

エタノール (10 mL) 中、6 - プロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロピリジン (2.05 g, 9.45 mmol) の溶液に、モルホリン (1.728 mL, 19.84 mmol) を加え、この反応混合物を70 °Cで5時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却すると沈殿が生じた。この固体を濾取し、エタノール (5 mL) で洗浄した後、真空乾燥させた。粗物質を飽和炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチルの混合物に再溶解させた。有機相を分離し、さらなる飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空蒸発させ、標題化合物 (1.47 g) を黄色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.92分, m/z (ES⁺) 224 (M+H)。

30

【0099】

中間体6: 2 - メチル - 6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジンアミン

エタノール (15 mL) および水 (5 mL) 中、4 - (6 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - ピリジニル) モルホリン (500 mg, 2.240 mmol)、鉄粉 (375 mg, 6.72 mmol) および塩化アンモニウム (60 mg, 1.120 mmol) の懸濁液を還流下で2時間加熱した。この反応混合物をセライトパッドで濾過し、パッドをさらなる酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムとで分液し、有機相を水、次いでブラインで洗浄した。次に、有機液を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空蒸発させ、標題化合物 (171 mg) を淡褐色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.30分, m/z (ES⁺) 194 (M+H)。

40

【0100】

中間体7: 3, 5 - ジメチル - N - (2, 4, 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン

ジクロロメタン (120 mL) 中、3, 5 - ピリジン N - オキシド (5 g, 40.6 mmol) の溶液に、ジイソプロピルアミン (26.6 mL, 152 mmol)、tert

50

- オクチルアミン (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - アミン) (8 . 1 5 m L 、 5 0 . 8 m m o l) およびプロモ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (2 4 . 6 1 g 、 5 2 . 8 m m o l) を加えた。この混合物を窒素下、室温で 1 8 時間撹拌した。さらなるプロモ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (2 4 . 6 1 g 、 5 2 . 8 m m o l) およびジイソプロピルアミン (2 6 . 6 m L 、 1 5 2 m m o l) を追加し、反応物を 4 日間撹拌した。次に、炭酸ナトリウム溶液およびジクロロメタンを加え、有機層を、相分離カートリッジを用いて分離した。溶媒を真空下で除去し、粗物質をフラッシュシリカ (S i) クロマトグラフィー (0 ~ 2 5 % 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製し、標題化合物 (4 . 9 8 g) を黄色油状物として得た。LCMS (2 分 , 高 pH) R_t 1.64 分 , m/z (E S ⁺) 235 (M + H) 。

10

【 0 1 0 1 】

中間体 8 : 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - アミン

3 , 5 - ジメチル - N - (2 , 4 , 4 - トリメチルペンタン - 2 - イル) ピリジン - 2 - アミン (6 . 5 g 、 2 7 . 7 m m o l) を 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (4 6 m L 、 6 2 1 m m o l) と混合し、4 . 5 時間、5 0 ° に加熱した。この混合物を真空濃縮した後、ジクロロメタン (1 0 m L) および水 (1 0 m L) で希釈した。これらの相を分液し、水相を、飽和重炭酸溶液を用いて p H 7 ~ 8 に中和した。次に、生成物をジクロロメタン (3 × 1 0 m L) で抽出し、有機層を、相分離カートリッジを用いて乾燥させた。溶媒を真空蒸発させ、標題化合物 (2 . 9 9 g) を白色固体として得た。LCMS (2 分 , 高 pH) R_t 0.69 分 , m/z (E S ⁺) 123 (M + H) 。

20

【 0 1 0 2 】

中間体 9 : 2 - クロロ - N - (3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド

2 5 ° にて、ピリジン (1 m L) 中、塩化 2 - クロロ - 4 - フルオロベンゼンスルフィオニル (fluorobenzenesulfonyl) (2 0 0 m g 、 0 . 8 7 3 m m o l) の溶液に、3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - アミン (1 0 7 m g 、 0 . 8 7 3 m m o l) を加え、この反応混合物を室温で 2 時間撹拌した後、7 2 時間静置した。このサンプルを、メタノールで溶出するアミノプロピル (N H ₂) 固相抽出 (S P E) カートリッジに通し、その後、メタノール、次いで 2 M アンモニア / メタノールで溶出するスルホン酸 (S C X) S P E カートリッジに通し、粗標題化合物 (1 1 7 m g) を得た。これをそれ以上精製せずにそのまま次の工程で使用した。LCMS (2 分 , 高 pH) R_t 0.94 分 , m/z (E S ⁺) 315 (M + H) 。

30

【 0 1 0 3 】

中間体 1 0 : 2 - クロロ - N - (3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

室温で撹拌したアセトニトリル (4 m L) 中、2 - クロロ - N - (3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド (1 1 7 m g 、 0 . 3 7 2 m m o l) の溶液に、N ' ' - (1 , 1 - ジメチルエチル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルグアニジン (1 2 7 m g 、 0 . 7 4 3 m m o l) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間撹拌した後、1 - プロモ - 2 - メチルプロパン (0 . 0 8 1 m L 、 0 . 7 4 3 m m o l) を加えた。反応容器を密閉し、マイクロ波下、1 5 0 ° で 3 0 分間加熱した。溶媒を真空蒸発させ、粗物質を質量分析自動分取 (炭酸アンモニウムモディファイア) により精製し、標題化合物 (8 . 4 m g) を得た。LCMS (2 分 , 高 pH) R_t 1.45 分 , m/z (E S ⁺) 371 (M + H) 。

40

【 0 1 0 4 】

中間体 1 1 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド

4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } ベンゼンスルホンクロリド (3 0 0 m g 、 0 . 9 9 4 m m o l) をアンモニア溶液 (2 m L 、 9 2 m m o l 、 0 . 8 8 N H ₃ 水溶液) に加えた。この反応物を 2 0 ° で 3 0 分間撹拌した後、一晩静置した。この反応混合物をメタノール (5 m L) で希釈し、メタノールで溶出する 2

50

つの分離アミノプロピル (NH₂) 固相抽出 (SPE) カートリッジを順次通した。生成物含有画分を合わせ、真空蒸発させ、生成物を黄色固体として得た (196.2 mg)。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.71分, m/z (ES⁺) 283 (M+H)。

【0105】

中間体 12: N - (3, 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド

室温にて、ピリジン (5 mL) 中、3, 5 - ジメチルピリジン - 2 - アミン (129 mg、1.056 mmol) の攪拌溶液に、塩化 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニル (205 mg、1.056 mmol) を加えた。この反応混合物を 20 で 30 分間攪拌した後、16 時間静置した。次に、さらなる塩化 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニル (205 mg、1.056 mmol) を追加し、反応物をさらに 4 時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮し、メタノールで溶出するアミノプロピル (NH₂) 固相抽出 (SPE) カートリッジを通し、その後、メタノール、次いで 2 M アンモニア / メタノールで溶出するスルホン酸 (SCX) SPE カートリッジを通すことにより精製した。生成物含有画分を濃縮し、標題化合物 (84.1 mg) を黄色油状物として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.89分, m/z (ES⁺) 281 (M+H)。

10

【0106】

中間体 13: N - (3, 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

標題化合物 (53.7 mg) を、N - (3, 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド (84 mg、0.300 mmol) および 1 - プロモ - 2 - メチルプロパン 0.065 mL、0.599 mmol から、実施例 22 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.96分, m/z (ES⁺) 337 (M+H)。

20

【0107】

中間体 14: 6 - (メチルオキシ) - N - (2 - メチルプロピル) - 2 - ピリジンアミン

窒素下、2 - クロロ - 6 - メトキシピリジン (357 μL、3 mmol)、イソブチルアミン (596 μL、6.00 mmol) および Caddick の触媒 (参照文献 Org. Biomol. Chem. 2008, 6, 2820 に従って製造) (35.3 mg、0.060 mmol) の混合物に、テトラヒドロフラン (THF) 中、リチウムヘキサメチルジシラジド (1 M、3.750 mL、3.75 mmol) を加えた。これを 70 に温め、一晚攪拌した後、分析のために冷却した。次に、この反応物をマイクロ波により 30 分間、150 にさらに加熱した。冷却後、フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 50 % ジクロロメタン - シクロヘキサン勾配) により精製を試みたが、十分な分離を得ることができなかった。その後、フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 65 % ジクロロメタン - シクロヘキサン勾配) により精製を繰り返し、標題化合物 (37.8 mg) を単離した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.75分, m/z (ES⁺) 181 (M+H)。

30

【0108】

中間体 15: 4 - フルオロ - N - イソブチル - N - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

40

2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (0.121 mL、0.581 mmol)、1 - プロモ - 2 - メチルプロパン (0.126 mL、1.162 mmol) および 4 - フルオロ - N - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (164 mg、0.581 mmol) の混合物を作製し、アセトニトリル (4 mL) に溶解した。この反応物をマイクロ波により、30 分間、150 に加熱した後、再びさらに 15 分間加熱した。冷却後、この反応物をエタノール中の水酸化ナトリウムで急冷し、真空濃縮した。生成物を酢酸エチルと 5 % クエン酸での酸性後処理の有機相に抽出した。有機相を疎水性フリットに通すことにより乾燥させ、真空濃縮し、フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 25 % 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製し、標題化合物 (125.5 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.33分, m/z

50

(ES⁺) 339 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.73 - 7.84 (m, 1 H), 7.60 - 7.72 (m, 2 H), 7.32 - 7.47 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 1.54 (m, 1 H), 0.85 (d, 6 H)。

【0109】

中間体16: 4-フルオロ-N-(6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

塩化4-フルオロベンゼンスルホニル(188mg、0.967mmol)および6-(メチルオキシ)-2-ピリジンアミン(100mg、0.806mmol)の溶液をピリジン(5mL)中に作製した。静置した後、さらなる塩化4-フルオロベンゼンスルホニル(0.2当量)を加え、この反応物を週末にわたって静置した。その後、この反応混合物を真空濃縮し、酢酸エチルと5%クエン酸での酸性後処理の有機相に抽出した。有機相を真空濃縮し、標題化合物(164mg)を濃厚な赤色油状物として得た。この材料をそれ以上精製せずにそのまま次の工程で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.96分, m/z (ES⁺) 283 (M+H)。

【0110】

中間体17: 2-((6-メチル-5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)エタノール

6-ブロモ-2-メチル-3-ニトロピリジン(2g、9.22mmol)をエタノール(20mL)に溶かし、この溶液にエタノールアミン(1.115mL、18.43mmol)を加えた。この反応物を窒素下、室温で一晩撹拌した。反応物を真空濃縮した後、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した後、疎水性フリットを用いて乾燥させ、真空濃縮し、標題化合物を黄色固体として得た(1.68g)。粗材料をそれ以上精製せずにそのまま次の工程で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.60分, m/z (ES⁺) 198 (M+H)。

【0111】

中間体18: 3,6-ジメチルピラジン-2-アミン

水中、アンモニア(3mL、48.5mmol)を3-クロロ-2,5-ジメチルピラジン(0.121mL、1mmol)に加え、この混合物をマイクロ波により、7時間、165℃に加熱した。LCMS分析の後、この反応を次に、マイクロ波によりさらに16時間、165℃に再加熱した。冷却後、溶媒を窒素流下で除去し、粗物質をジクロロメタン(20mL)に再溶解した。水(25mL)を加え、この混合物を、水酸化ナトリウム溶液(18N)を用いてpH14まで塩基性化した。有機層を除去し、水層をジクロロメタン(5×25mL)で抽出した。有機相を合わせ、疎水性フリットを用いて乾燥させた後、真空蒸発させ、標題生成物(109mg)を得た。これをそれ以上精製せずにそのまま次の工程で使用した。LCMS (2分, 高pH) Rt 0.47分, m/z (ES⁺) 124 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.73 (s, 1 H), 4.42 (br. s., 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H)。

【0112】

中間体19: 6-エテニル-2-メチル-3-ニトロピリジン

2-メチルテトラヒドロフラン(2-MeTHF)(8mL)および水(2mL)中、6-ブロモ-2-メチル-3-ニトロピリジン(500mg、2.304mmol)、2-エテニル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.782mL、4.61mmol)、酢酸パラジウム(II)(25.9mg、0.115mmol)、X-phos(110mg、0.230mmol)および炭酸セシウム(3.0g、9.22mmol)の懸濁液/溶液を窒素下、60℃で1時間撹拌した。この反応混合物を冷却した後、酢酸エチルと水とで分離した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をDCM(5mL)に溶かした。これをシリカカートリッジに適用し、シクロヘキサン中、0~100%酢酸エチルの勾配で溶出した。これにより粗生成物(440mg)を褐色液体として得、これをそれ以上精製

10

20

30

40

50

せずにそのまま次の工程で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.91分, m/z (ES⁺) 165 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.28 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.85 (dd, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 2.89 (s, 3 H)。

【0113】

中間体20: 2-メチル-3-ニトロ-6-[1-(フェニルメチル)-3-ピロリジニル]ピリジン

ジクロロメタン(DCM)(5 mL)中、粗6-エテニル-2-メチル-3-ニトロピリジン(440 mg、2.68 mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.268 mL、3.48 mmol)を加えた。この攪拌溶液に[(メチルオキシ)メチル](フェニルメチル)[(トリメチルシリル)メチル]アミン(2.74 mL、10.72 mmol)を加え(注意深く)、この反応混合物を窒素下で1.5時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理した。有機相を分離し、疎水性フリットに通した。有機溶媒を真空蒸発させ、残渣をDCM(5 mL)に溶かした。これをシリカ(Si)クロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル-シクロヘキサン(0~20%メタノール含有)勾配)により精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させ、粗生成物(201 mg)を褐色液体として得た。それ以上精製せずにそのまま次の工程で使用する。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.71分, m/z (ES⁺) 298 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.22 (d, 1 H), 7.27 - 7.42 (m, 6 H), 3.71 (d, 2 H), 3.58 - 3.65 (m, 1 H), 2.97 - 3.06 (m, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 2.72 - 2.83 (m, 3 H), 2.32 - 2.43 (m, 1 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H)。

【0114】

中間体21: 2-メチル-6-[1-(フェニルメチル)-3-ピロリジニル]-3-ピリジンアミン

エタノール(6 mL)および水(2 mL)中、2-メチル-3-ニトロ-6-[1-(フェニルメチル)-3-ピロリジニル]ピリジン(200 mg、0.673 mmol)の溶液に、塩化アンモニウム(17.99 mg、0.336 mmol)および鉄粉(113 mg、2.018 mmol)を加えた。この反応混合物を窒素下で1時間、加熱還流した。この反応混合物をセライトパッドで濾過し、パッドを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液および洗液を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムとで分離した。有機相を水およびブラインで洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空蒸発させ、標題生成物(153 mg)を淡褐色ガム質として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.35分, m/z (ES⁺) 268 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.22 - 7.40 (m, 5 H), 6.96 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 3.68 - 3.74 (m, 2 H), 3.43 - 3.50 (m, 3 H), 2.95 - 3.12 (m, 1 H), 2.69 - 2.86 (m, 2 H), 2.63 (br. s., 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.26 - 2.36 (m, 1 H), 1.92 - 2.09 (m, 1 H)。

【0115】

中間体22: 5-イソプロピル-3-メチルピリジン-2-アミン

3-メチル-2-ニトロ-5-(プロパ-1-エン-2-イル)ピリジン(221 mg、1.24 mmol)をエタノール(25 mL)に溶かし、H-キューブフロー式水素化装置(設定: 20、1パール、流速1 mL/分)および触媒として10% Pd/C Cat Cart(30 mm)を用いて水素化した。冷却溶液を真空濃縮し、標題化合物(177 mg、95%)を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.50分, m/z (ES⁺) 151 (M+H)。

【0116】

中間体23: 4-フルオロ-N-(5-イソプロピル-3-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

5-イソプロピル-3-メチルピリジン-2-アミン(142 mg、0.945 mmol)および塩化4-フルオロベンゼン-1-スルホン(221 mg、1.13 mmol)をピリジン(3 mL)に溶かし、一晩静置した。この混合物に、さらに1当量の塩化4

10

20

30

40

50

- フルオロベンゼン - 1 - スルホニルを追加し、反応物をさらに6時間静置した。この反応物を真空濃縮し、粗生成物を酢酸エチルと5%クエン酸での酸性後処理の有機相に抽出した。次に、有機相を疎水性フリットに通し、真空濃縮し、フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 25% 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製した。次に、関連画分を合わせ、蒸発させ、標題化合物 (127 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.03分, m/z (ES⁺) 309 (M+H)。

【0117】

中間体24: 4 - フルオロ - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

4 - フルオロ - N - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (127 mg, 0.41 mmol) をアセトニトリル (3 mL) に溶かし、この溶液に2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (0.09 mL, 0.41 mmol) を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。次に、この混合物に1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (0.09 mL, 0.83 mmol) を加え、反応容器を密閉し、マイクロ波により1時間、150 °C に加熱した。この反応混合物を真空濃縮し、粗生成物を酢酸エチルと水での水性後処理の有機相に抽出した。次に、有機相を疎水性フリットに通し、真空濃縮し、質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、標題化合物 (73 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.44分, m/z (ES⁺) 365 (M+H)。

【0118】

中間体25: N - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド

空气中、室温で攪拌したピリジン (7 mL) 中、5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - アミン (500 mg, 3.51 mmol) の溶液に、ピリジン (7 mL) 中、塩化4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニル (819 mg, 4.21 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を20 °C で16時間攪拌した後、溶媒を真空蒸発させた。粗物質を、メタノール、次いで2 M アンモニア / メタノールで溶出するアミノプロピル (NH₂) 固相抽出 (SPE) カートリッジに通し、その後、スルホン酸 (SCX) SPE カートリッジメタノール、次いで2 M アンモニア / メタノールで溶出する。適当な画分を合わせ、窒素流下で蒸発させ、粗生成物を得た。粗物質をフラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 100% 酢酸エチル - シクロヘキサン + 0 ~ 20% メタノール勾配) により精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させ、標題化合物 (502 mg) を灰白色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.02分, m/z (ES⁺) 301 (M+H)。

【0119】

中間体26: N - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

N - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド (502 mg, 1.67 mmol) をアセトニトリル (3.5 mL) に溶かし、この溶液に2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (350 μL, 1.67 mmol) を加えた。この溶液を15分間攪拌した後、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (363 μL, 3.34 mmol) を加えた。反応容器を密閉し、マイクロ波により1時間、150 °C に加熱した。冷却後、さらに0.5当量の2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジンを、1当量の1 - ブロモ - 2 - メチルプロパンとともに加えた。反応容器を密閉し、マイクロ波によりさらに1時間、150 °C に加熱した。この溶液を真空濃縮し、粗生成物を酢酸エチルと水での水性後処理の有機相に抽出した。有機相を疎水性フリットに通し、真空濃縮し、フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 25% 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製した。関連画分を合わせ、蒸発させ、標題化合物 (396 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.38分, m/z (ES⁺) 357 (M+H)。

【0120】

中間体 27: 4 - フルオロ - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

5 - イソプロピルピリジン - 2 - アミン (300 mg、2.20 mmol) および塩化 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニル (557 mg、2.86 mmol) をピリジン (3 mL) に溶かし、一晩静置した。この反応混合物を真空濃縮し、粗生成物を酢酸エチルと 5 % クエン酸での酸性後処理の有機相に抽出した。有機相を疎水性フリットに通し、真空濃縮し、標題化合物 (430 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.90分, m/z (ES⁺) 295 (M+H)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.00 - 7.76 (m, 3 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.36 (t, 2 H), 7.12 (d, 1 H), 2.91 - 2.70 (m, 1 H), 1.13 (d, 6 H)。

【 0 1 2 1 】

中間体 28: 4 - フルオロ - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

4 - フルオロ - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (400 mg、1.359 mmol) をアセトニトリル (4 mL) に溶かし、2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (284 μL、1.36 mmol) を加え、この混合物を 20 分間攪拌した。次に、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (296 μL、2.72 mmol) を加え、反応容器を密閉し、マイクロ波により 1 時間、150 に加熱した。反応物を冷却し、真空濃縮した後、粗生成物を酢酸エチルおよび水での水性後処理の有機相に抽出した。有機相を疎水性フリットに通し、真空濃縮し、質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、標題化合物 (117 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.38分, m/z (ES⁺) 351 (M+H)。

【 0 1 2 2 】

中間体 29: N - (2 - メチルプロピル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジンアミン

イソブチルアミン (1.5 mL) 中、4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン (548 mg、3 mmol) およびトリエチルアミン (0.460 mL、3.30 mmol) の混合物を室温で 11 時間 30 分攪拌した (注意 : 発熱)。この混合物を蒸発させた後、ジクロロメタン (DCM) (5 mL) および水 (5 mL) を加えた。有機層を分離し、シリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 100 % 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製した。関連画分を合わせ、濃縮し、標題化合物 548 mg を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.08分, m/z (ES⁺) 220 (M+H)。

【 0 1 2 3 】

中間体 30: 4 - フルオロ - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

空气中、室温で攪拌したトルエン (3 mL) 中、4 - フルオロ - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (203 mg、0.690 mmol) および 3 - メチルブタン - 2 - オール (60.8 mg、0.690 mmol) の溶液に、トルエン (0.5 mL) 中、2 - トリブチルホスホニリデン) アセトニトリル (166 mg、0.690 mmol) の溶液を加えた。反応容器を密閉し、マイクロ波により 30 分間 150 に加熱した。冷却後、溶媒を真空蒸発させ、粗物質を質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、標題生成物 (32 mg) を無色の油状物として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.41分, m/z (ES⁺) 365 (M+H)。

【 0 1 2 4 】

中間体 31: N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド

空气中、室温で攪拌したピリジン (1 mL) 中、5 - ブロモ - 3 - メトキシピリジン - 2 - アミン (100 mg、0.493 mmol) の溶液に、ピリジン (1 mL) 中、塩化 4 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニル (115 mg、0.591 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を 20 で 16 時間攪拌した後、溶媒を真空蒸発させ、粗生成物を

10

20

30

40

50

得た。粗物質を、メタノール、次いで2 Mアンモニア/メタノールで溶出するアミノプロピル (NH₂) 固相抽出 (SPE) カートリッジに通した後、メタノール、次いで2 Mアンモニア/メタノールで溶出するスルホン酸 (SCX) SPE カートリッジに通した。適当な画分を合わせ、窒素流下で蒸発させ、粗生成物を得た。フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 100 % 酢酸エチル - シクロヘキサン + 0 ~ 20 % メタノール勾配) による最終精製により、標題生成物 (133 mg) を灰白色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.03分, m/z (ES⁺) 361/363 (M+H)。

【0125】

中間体32: 4-フルオロ-N-(3-メトキシ-5-(プロブ-1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

トリフルオロ(プロブ-1-エン-2-イル)ホウ酸カリウム塩(53.3 mg、0.360 mmol)、N-(5-ブromo-3-メトキシピリジン-2-イル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド(130 mg、0.360 mmol)、炭酸セシウム(352 mg、1.080 mmol)、塩化パラジウム(II)(1.276 mg、7.20 μmol)およびトリフェニルホスフィン(5.66 mg、0.022 mmol)をマイクロ波バイアルに加え、テトラヒドロフラン(THF)(2 mL)および水(0.2 mL)に懸濁させた。反応容器を密閉し、マイクロ波により30分間、140 °Cに加熱した。冷却後、混合物をジクロロメタン(DCM)(5 mL)および水(5 mL)で希釈した後、セライトカラムを通した。水相をDCM(5 mL)でさらに洗浄し、有機層を、疎水性フリットを用いて分離し、真空濃縮し、粗生成物を得た。これをフラッシュシリカ(Si)クロマトグラフィー(0 ~ 50 % 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配)により精製し、標題生成物(75 mg)を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.0分, m/z (ES⁺) 323 (M+H)。

【0126】

中間体33: 4-フルオロ-N-(5-イソプロピル-3-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

4-フルオロ-N-(3-メトキシ-5-(プロブ-1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(75 mg、0.233 mmol)の溶液をエタノール(5 mL)中に作製した。この混合物を、H-キューブフロー式水素化装置(設定: 20 °C、1バール、流速1 mL/分)および触媒として10 % Pd/C Cat Cart (30 mm)を用いて水素化した。冷却溶媒を蒸発させ、標題生成物(55 mg)を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.01分, m/z (ES⁺) 325 (M+H)。

【0127】

中間体34: 4-フルオロ-N-イソブチル-N-(5-イソプロピル-3-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

標題化合物(46.8 mg)を、4-フルオロ-N-(5-イソプロピル-3-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(55 mg、0.170 mmol)、アセトニトリル(4 mL)中2-(tert-ブチル)-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(0.068 mL、0.339 mmol)および1-ブromo-2-メチルプロパン(0.037 mL、0.339 mmol)から、実施例40に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.34分, m/z (ES⁺) 381 (M+H)。

【0128】

中間体35: 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)-N-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

窒素下、室温で攪拌したピリジン(8 mL)中、4,6-ジメチルピリミジン-2-アミン(84 mg、0.682 mmol)の溶液に、4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)ベンゼン-1-スルホニルクロリド(346 mg、1.147 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この混合物に2-(tert-ブチル)-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(0.142 mL、0.682 mmol)を加え、反応物をマイクロ波により15分間150 °Cに加熱した。この混合物にジクロロメタン(DCM)(15 mL)を加え、有機相を水(2 x 25 mL

10

20

30

40

50

で洗浄した後、疎水性フリットを用いて乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗生成物 (100 mg) を橙色油状物として得た。これをそれ以上精製せずにそのまま次の工程で使した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.81分, m/z (ES⁺) 389 (M+H)。

【0129】

中間体36: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

窒素下、室温で撹拌したピリジン (5 mL) 中、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (241 mg、0.80 mmol) の溶液に、5 - イソプロピルピリジン - 2 - アミン (54.5 mg、0.4 mmol) を加えた。次に、この混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物にジクロロメタン (25 mL) を加え、有機相を水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄した後、疎水性フリットを用いて乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を得た。これをフラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 100 % 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製し、標題化合物 (39 mg) を灰白色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.96分, m/z (ES⁺) 402 (M+H)。

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) 7.80 - 7.92 (m, 3 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.07 (d, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 2.77 - 2.92 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.20 (d, 6 H)。

【0130】

中間体37: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

室温で撹拌したピリジン (5 mL) 中、5 - メチルピリジン - 2 - アミン (54 mg、0.5 mmol) の溶液に、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (0.151 g、0.5 mmol) を加えた。この反応物を室温で一晩撹拌した。次に、溶媒を窒素流下で除去して粗生成物を得、精製せずにそのまま次の反応で使した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.84分, m/z (ES⁺) 374 (M+H)。

【0131】

中間体38: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物を、4 - メチルピリジン - 2 - アミン (54 mg、0.5 mmol) から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.80分, m/z (ES⁺) 374 (M+H)。

【0132】

中間体39: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物を、6 - メチルピリジン - 2 - アミン (54 mg、0.5 mmol) から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.79, m/z (ES⁺) 374 (M+H)。

【0133】

中間体40: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物を、3 - メチルピリジン - 2 - アミン (54 mg、0.5 mmol) から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.85分, m/z (ES⁺) 374 (M+H)。

【0134】

中間体41: N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物を、5 - クロロピリジン - 2 - アミン (64 mg、0.5 mmol) から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使し

10

20

30

40

50

た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.01分, m/z (ES⁺) 394 (M+H)。

【0135】

中間体42: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物を、5 - フルオロピリジン - 2 - アミン (56 mg、0.5 mmol) から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.93分, m/z (ES⁺) 378 (M+H)。

【0136】

中間体43: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物を、2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - アミン (61 mg、0.5 mmol) から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.64分, m/z (ES⁺) 388 (M+H)。

【0137】

中間体44: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物を、6 - メチルピリジン - 3 - アミン (54 mg、0.5 mmol) から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.71分, m/z (ES⁺) 374 (M+H)。

【0138】

中間体45: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物を、4 - メチルピリジン - 3 - アミン (54 mg、0.5 mmol) から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.68分, m/z (ES⁺) 374 (M+H)。

【0139】

中間体46: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 , 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物を、3 , 5 - ジメチルピラジン - 2 - アミン (62 mg、0.5 mmol) から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.86分, m/z (ES⁺) 389 (M+H)。

【0140】

中間体47: 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物を、2 - メチルピリジン - 4 - アミン (54 mg、0.5 mmol) から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.63分, m/z (ES⁺) 374 (M+H)。

【0141】

中間体48: 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) ベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタン (1 mL) 中、ピリジン (0.083 mL、1.023 mmol) および 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジンアミン (125 mg、1.023 mmol) の溶液に、4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } ベンゼンスルホンクロリド (309 mg、1.023 mmol) を加えた。この混合物を 70 °C で 4 時間加熱した。水 (5 mL) を加え、有機相を分離し、フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (50 % ジクロロメタン - 酢酸エチル勾配) により精製し、標題化合物 (56 mg) を明黄色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.93分, m/z (ES⁺) 388 (M+H)。

【0142】

中間体49: 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - [2 - メチル - 6 - (2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - ピリ

10

20

30

40

50

ジニル]ベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタン (3 mL) およびピリジン (0.033 mL、0.414 mmol) 中、3-(5-アミノ-6-メチル-2-ピリジニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (80 mg、0.414 mmol) の溶液に、4-{[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)メチル]オキシ}ベンゼンスルホニルクロリド (125 mg、0.414 mmol) を加えた。この反応容器を密閉し、65 °C で6時間加熱した。次に、この反応混合物を放冷し、ジクロロメタン (40 mL) と飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 mL) とで分離した。有機相を、疎水性フリットを用いて分離し、真空蒸発させた。その後、粗物質を、フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル-シクロヘキサン勾配) により精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させ、標題化合物 (137 mg) を無色のガラス質固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.92分, m/z (ES⁺) 459 (M+H)。

10

【0143】

中間体50: 4-{[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)メチル]オキシ}-N-[2-メチル-6-(4-ホルホルニル)-3-ピリジニル]ベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタン (4 mL) およびピリジン (0.142 mL、1.759 mmol) 中、2-メチル-6-(4-ホルホルニル)-3-ピリジンアミン (170 mg、0.880 mmol) および4-{[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)メチル]オキシ}ベンゼンスルホニルクロリド (265 mg、0.880 mmol) の混合物を65 °C で2時間加熱した。この反応混合物を放冷し、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分離した。有機相を疎水性フリットに通し、真空蒸発させた。粗物質を、フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル-シクロヘキサン勾配) により精製し、標題化合物 (271 mg) を灰白色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.82分, m/z (ES⁺) 459 (M+H)。

20

【0144】

中間体51: 4-{[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)メチル]オキシ}-N-[6-(メチルオキシ)-3-ピリダジニル]ベンゼンスルホンアミド

室温にて、ピリジン (8 mL) 中、6-メトキシピリダジン-3-アミン (125 mg、1.0 mmol) の溶液に、4-{[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)メチル]オキシ}ベンゼンスルホニルクロリド (0.302 g、1.0 mmol) を加えた。この反応混合物を20 °C で18時間撹拌した。溶媒を真空蒸発させ、メタノールで溶出するアミノプロピル (NH₂) 固相抽出 (SPE) カートリッジを通した後、メタノールで溶出するスルホン酸 (SCX) SPE カートリッジを通した。その後、粗物質をフラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル-シクロヘキサン+0~25% メタノール勾配) により精製し、標題化合物 (16 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.83分, m/z (ES⁺) 391 (M+H)。

30

【0145】

中間体52: 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)-N-(6-エトキシピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

40

標題化合物 (16 mg) を、6-エトキシピリダジン-3-アミン (129 mg、1.0 mmol) および4-{[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)メチル]オキシ}ベンゼンスルホニルクロリド (0.302 g、1.0 mmol) から、中間体51に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.91分, m/z (ES⁺) 405 (M+H)。

【0146】

中間体53: 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)-N-(5-エチルピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

2-クロロ-5-エチルピリミジン (0.021 mL、0.177 mmol)、4-{[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)メチル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド

50

(50 mg、0.177 mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.397 mg、1.770 μ mol)、Xantphos(2.048 mg、3.54 μ mol)および炭酸セシウム(144 mg、0.443 mmol)の懸濁液を1,4-ジオキサン(2 mL)中に作製した。反応容器を密閉し、マイクロ波により30分間130 に加熱した。この反応物を冷却した後、さらなるXantphos(2.048 mg、3.54 μ mol)および酢酸パラジウム(II)(0.397 mg、1.770 μ mol)を追加した。この反応物をマイクロ波によりさらに30分間130 に加熱した。次いで、この反応混合物をメタノール(2 mL)で希釈し、シリカ固相抽出(SPE)カートリッジに通し、粒子を除去した。濾液を真空蒸発させ、質量分析自動分取(ギ酸モディファイア)により精製し、標題化合物(19 mg)を得た。LCMS(2分, ギ酸) Rt 0.93分, m/z (ES⁺) 389 (M+H)。

10

【0147】

中間体54: N-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)ベンゼンスルホンアミド

室温にて、ピリジン(1 mL)中、6-アミノ-3-ピリジンカルボニトリル(30 mg、0.252 mmol)の溶液に、4-{[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾール)メチル]オキシ}ベンゼンスルホンクロリド(84 mg、0.277 mmol)を加えた。この反応混合物を20 で30分間撹拌した後、一晩静置した。溶媒を真空蒸発させた。このサンプルを、メタノールで溶出するアミノプロピル(NH₂)固相抽出(SPE)カートリッジに通した後、メタノール、次いで、2 Mアンモニア/メタノールで溶出するスルホン酸(SCX) SPEカートリッジに通すことにより精製した。生成物含有画分を濃縮し、標題化合物(23 mg)を灰白色固体として得た。LCMS(2分, ギ酸) Rt 0.88分, m/z (ES⁺) 385 (M+H)。

20

【0148】

中間体55: 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)-N-(3-エチル-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

標題化合物(70.1 mg)を、3-エチル-6-メチルピリジン-2-アミン(0.091 g、0.3 mmol)および4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)ベンゼン-1-スルホンクロリド(0.136 g、0.45 mmol)から、中間体54に関して記載した手順に従って製造した。LCMS(2分, ギ酸) Rt 1.02, m/z (ES⁺) 402 (M+H)。

30

【0149】

中間体56: 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)-N-(3,6-ジメチルピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

標題化合物(44 mg)を、3,6-ジメチルピラジン-2-アミン(46 mg、0.374 mmol)から、中間体35に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使用した。LCMS(2分, ギ酸) Rt 0.88分, m/z (ES⁺) 389 (M+H)。

【0150】

中間体57: 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)-N-(4-メチルピリミジン-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

40

標題化合物(187 mg)を、4-メチルピリミジン-5-アミン(55 mg、0.5 mmol)から、中間体37に関して記載した手順に従って、精製せずにそのまま次の反応で使用した。LCMS(2分, ギ酸) Rt 0.80分, m/z (ES⁺) 375 (M+H)。

【0151】

中間体58: 4-{[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾール)メチル]オキシ}-N-{2-メチル-6-[1-(フェニルメチル)-3-ピロリジニル]-3-ピリジニル}ベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタン(DCM)(4 mL)およびピリジン(0.045 mL、0.561 mmol)中、2-メチル-6-[1-(フェニルメチル)-3-ピロリジニル]-3-ピリジンアミン(150 mg、0.561 mmol)の溶液に、4-{[(3,5-ジメチル

50

ル - 4 - イソキサゾリル)メチル]オキシ}ベンゼンスルホニルクロリド(169 mg、0.561 mmol)を加えた。反応容器を密閉し、65 で2時間加熱した。さらなる4 - {[(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル)メチル]オキシ}ベンゼンスルホニルクロリド(169 mg、0.561 mmol)およびピリジン(0.045 mL、0.561 mmol)を加え、この反応混合物を65 でさらに4時間加熱した。次に、この反応混合物を冷却し、DCM(40 mL)と飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL)とで分離した。有機相を疎水性フリットに通し、真空蒸発させた。このサンプルをフラッシュシリカ(Si)クロマトグラフィー(0~25%メタノール - ジクロロメタン勾配)により精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させ、標題生成物(211 mg)を褐色ガム質として得た(純度およそ71%)。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.80分, m/z (ES⁺) 533 (M+H)。

10

【0152】

中間体59: N - (6 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メトキシ) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

アセトニトリル(3 mL)中、4 - {[(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル)メチル]オキシ} - N - {2 - メチル - 6 - [1 - (フェニルメチル) - 3 - ピロリジニル] - 3 - ピリジニル}ベンゼンスルホンアミド(211 mg、0.396 mmol)およびN' - (1, 1 - ジメチルエチル) - N, N, N', N' - テトラメチルグアニジン(67.9 mg、0.396 mmol)の溶液に、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン(0.086 mL、0.792 mmol)を得た。反応容器を密閉し、80 で8時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分離した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去した。サンプルをフラッシュシリカ(Si)クロマトグラフィー(0~25%メタノール - ジクロロメタン勾配)により精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させ、目的生成物(114 mg)を褐色ガム質として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.01分, m/z (ES⁺) 589 (M+H)。

20

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.60 (d, 2 H), 7.29 - 7.43 (m, 4 H), 6.94 - 7.06 (m, 5 H), 4.86 (s, 2 H), 3.66 - 3.74 (m, 2 H), 3.31 - 3.60 (m, 2 H), 2.93 - 3.19 (m, 2 H), 2.67 - 2.84 (m, 3 H), 2.42 - 2.50 (m, 6 H), 2.32 (s, 3 H), 2.00 - 2.12 (m, 2 H), 1.22 - 1.31 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H), 0.85 (dd, 3 H)。

30

【0153】

中間体60: シス - 3 - フルオロ - 4 - ((4 - (N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル

4 - フルオロ - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド(35 mg、0.10 mmol)をN, N - ジメチルホルムアミド(DMF)(3 mL)に溶かし、この溶液に水素化ナトリウム(2 mg、0.10 mmol、鉱油中60重量%)、次いでシス - 3 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(22 mg、0.10 mmol)を加えた。この反応物を窒素下、室温で一晩撹拌した後、水で急冷し、真空濃縮した。粗生成物を酢酸エチルと水での水性後処理の有機相に抽出した。次に、有機相を疎水性フリットに通し、真空濃縮し、標題化合物(53 mg)を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.53分, m/z (ES⁺) 578 (M+H)。

40

【0154】

中間体61: シス - 3 - フルオロ - 4 - ((4 - (N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル

4 - フルオロ - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド(30 mg、0.10 mmol)をN, N - ジメチルホルムアミド(DMF)(3 mL)に溶かし、この溶液に水素化ナトリウム(2 mg、0.10 mmol、

50

鉍油中60重量%)、次いでシス-3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(24mg、0.10mmol)を加えた。この反応物を窒素下、室温で3時間撹拌した後、水で急冷し、真空濃縮した。粗生成物を酢酸エチルと水での水性後処理の有機相に抽出した。次に、有機相を疎水性フリットに通し、真空濃縮し、標題化合物(47mg)を得た。LCMS(2分, ギ酸) Rt 1.50分, m/z (ES⁺) 564 (M+H)。

【0155】

中間体62: 4-((3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ) - N-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

25にて、ピリジン(5mL)中、4-((3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)ベンゼン-1-スルホニルクロリド(500mg、1.66mmol)の撹拌溶液に、5-イソプロピルピリジン-2-アミン(226mg、1.66mmol)を加えた。この反応混合物を25で2時間撹拌した後、この温度で一晩静置した。次に、粗反応混合物をフラッシュシリカ(Si)クロマトグラフィー(0~50%酢酸エチル-シクロヘキサン勾配)により精製した。適当な画分を合わせ、真空濃縮し、標題化合物(454mg)を橙色固体として得た。LCMS(2分, ギ酸) Rt 1.00分, m/z (ES⁺) 402 (M+H)。

【0156】

中間体63: N-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-4-((3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)ベンゼンスルホンアミド

空气中、室温で撹拌したピリジン(1mL)中、2-シクロプロピルピリミジン-5-アミン(50mg、0.370mmol)の溶液に、4-{ [(3, 5-ジメチル-4-イソキサゾール)メチル]オキシ}ベンゼンスルホニルクロリド(123mg、0.407mmol)を加えた。この反応混合物を20で30分間撹拌して確実に溶解させ、一晩静置した。溶媒を真空蒸発させて粗生成物を得、質量分析自動分取(ギ酸モディファイア)により精製し、標題生成物(74.5mg)を得た。LCMS(2分, ギ酸) Rt 0.94分, m/z (ES⁺) 401 (M+H)。

【0157】

中間体64: N-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)-4-ビニルベンゼンスルホンアミド

室温で撹拌したピリジン(5mL)中、5-イソプロピルピリジン-2-アミン(400mg、2.94mmol)の溶液に、塩化4-ビニルベンゼン-1-スルホン(760mg、3.75mmol)を加えた。この反応混合物を30分間撹拌した後、一晩静置した。溶媒を真空蒸発させ、粗サンプルをシリカ(Si)(0~50%酢酸エチル-シクロヘキサン勾配)での順相クロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させ、標題生成物670mgを灰白色固体として得た。LCMS(2分, ギ酸) Rt 0.98分, m/z (ES⁺) 303 (M+H)。

【0158】

中間体65: N-イソブチル-N-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)-4-ビニルベンゼンスルホンアミド

アセトニトリル(10mL)中、N-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)-4-ビニルベンゼンスルホンアミド(507mg、1.677mmol)の溶液に、2-(tert-ブチル)-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(0.676mL、3.35mmol)を加えた。この混合物を室温で1時間撹拌した後、1-ブロモ-2-メチルプロパン(0.676mL、3.35mmol)を加えた。次に、この反応物をマイクロ波により30分間150に加熱した。冷却後、溶媒を窒素流下で除去し、粗物質をシリカ(Si)での順相クロマトグラフィー(0~50%酢酸エチル-シクロヘキサン勾配)により精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させ、標題生成物179mgを黄色油状物として得、これは静置すると固化した。LCMS(2分, 高pH) Rt 1.49分, m/z (ES⁺) 359 (M+H)。

10

20

30

40

50

【0159】

中間体66: 2-(N-イソブチル-4-(オキシラン-2-イル)フェニルスルホンアミド)-5-イソプロピルピリジン1-オキシド

N-イソブチル-N-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)-4-ビニルベンゼン
スルホンアミド(179mg、0.499mmol)の溶液をジクロロメタン(DCM)
(10mL)中に作製し、メタ-クロロペルオキシ安息香酸(345mg、1.997m
mol)を0 で加えた。この反応物を室温まで温め、20 で一晩撹拌した。次に、こ
の反応混合物を水(30mL)、水酸化ナトリウム溶液(2M、2×30mL)およびブ
ライン(30mL)で洗浄した後、疎水性フリットで乾燥させ、真空濃縮し、生成物17
6mgを得た。これをそれ以上精製せずにそのまま次の工程で使用した。LCMS (2分, 高p
H) Rt 1.10分, m/z (ES⁺) 391 (M+H)。

10

【0160】

中間体67: 2-(4-(1-ヒドロキシ-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)
アミノ)エチル)-N-イソブチルフェニルスルホンアミド)-5-イソプロピルピリ
ジン1-オキシド

2-(N-イソブチル-4-(オキシラン-2-イル)フェニルスルホンアミド)-5
-イソプロピルピリジン1-オキシド(145mg、0.371mmol)の溶液をエタ
ノール(3mL)中に作製し、3-メチルオキセタン-3-アミン(0.129mL、1
.485mmol)を加えた。この反応物を50 に加熱し、24時間撹拌した。溶媒を
真空蒸発させて粗生成物を得、これを質量分析(Mass-Directed)自動分取(炭酸アンモニ
ウムモディファイア)により精製した。溶媒を窒素流下で除去し、標題生成物71.9m
gを得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.73分, m/z (ES⁺) 478 (M+H)。

20

【0161】

中間体68: 4-フルオロ-N-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)-N-(オ
キセタン-3-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

空气中、室温で撹拌したトルエン(1.5mL)中、4-フルオロ-N-(5-イソ
プロピルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(100mg、0.340mmol)
およびオキセタン-3-イルメタノール(20.95mg、0.238mmol)の溶
液に、トルエン(0.5mL)中、2-(トリブチルホスホニリデン)アセトニトリル(
82mg、0.340mmol)の溶液を加えた。この反応混合物を20 で16時間撹
拌した。さらなる2-(トリブチルホスホニリデン)アセトニトリル(82mg、0.3
40mmol)およびオキセタン-3-イルメタノール(20.95mg、0.238m
mol)を追加し、この溶液をさらに24時間撹拌した。次に、この反応溶液を0~50
%酢酸エチル-シクロヘキサン勾配で溶出するアミノプロピル(NH₂)固相抽出(S
P
E)カートリッジで精製し、標題生成物(63mg)を無色のガム質として得た。LCMS (
2分, ギ酸) Rt 1.12分, m/z (ES⁺) 365 (M+H)。

30

【0162】

中間体69: 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)-N-
(ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

標題化合物(180mg)を、ピラジン-2-アミン(48mg、0.5mmol)か
ら、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使
用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.80分, m/z (ES⁺) 361 (M+H)。

40

【0163】

中間体70: 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)-N-
(ピリミジン-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

標題化合物(180mg)を、ピリミジン-5-アミン(48mg、0.5mmol)
から、中間体37に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で
使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.80分, m/z (ES⁺) 361 (M+H)。

【0164】

中間体71: 4-((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メトキシ)-N-

50

(2 - メチルピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物 (187 mg) を、 2 - メチルピリミジン - 5 - アミン (55 mg、 0.5 mmol) から、中間体 37 に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.81分, m/z (ES⁺) 375 (M+H)。

【 0165 】

中間体 72 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

標題化合物 (187 mg) を、 5 - メチルピリジン - 3 - アミン (54 mg、 0.5 mmol) から、中間体 37 に関して記載した手順に従って製造し、精製せずにそのまま次の反応で使用した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.77分, m/z (ES⁺) 374 (M+H)。

【 0166 】

中間体 73 : 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (4 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジニル) ベンゼンスルホンアミド

ジクロロメタン (1 mL) 中、トリエチルアミン (0.114 mL、 0.819 mmol) および 4 , 6 - ジメチル - 3 - ピリジンアミン (100 mg、 0.819 mmol) の溶液に、 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } ベンゼンスルホニルクロリド (247 mg、 0.819 mmol) を加えた。この混合物を 70 °C で 2 時間加熱した。この混合物に水 (5 mL) を加えた後、有機層を分離し、シリカ (Si) クロマトグラフィー (100 % 酢酸エチル) により精製した。関連画分を合わせ、濃縮し、標題生成物 (310 mg) を黄色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.63分, m/z (ES⁺) 388 (M+H)。

【 0167 】

中間体 74 : N - (6 - シクロプロピルピリダジン - 3 - イル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド

窒素下、室温で撹拌したピリジン (1 mL) 中、 6 - シクロプロピルピリダジン - 3 - アミン (50 mg、 0.370 mmol) の溶液に、 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (346 mg、 1.147 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。この混合物を蒸発させ、アミノプロピル (NH₂) カートリッジを、メタノール、次いで 2 M アンモニア / メタノールの連続的溶媒とともに用いる固相抽出 (SPE) により精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させ、粗生成物を得た。この粗物質を質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) によりさらに精製した。関連画分を窒素流下で除去し、標題生成物 (51 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.86分, m/z (ES⁺) 401 (M+H)。

【 0168 】

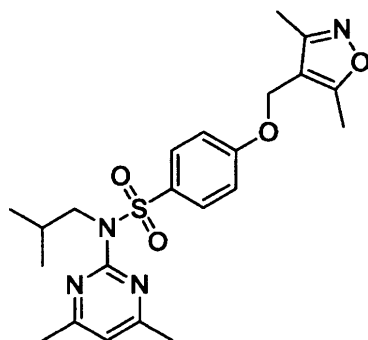
中間体 75 : 2 - (4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - モルホリノエチル) - N - イソブチルフェニルスルホンアミド) - 5 - イソプロピルピリジン 1 - オキシド

2 - (N - イソブチル - 4 - (オキシラン - 2 - イル) フェニルスルホンアミド) - 5 - イソプロピルピリジン 1 - オキシド (176 mg、 0.451 mmol) の溶液をエタノール (3 mL) 中に作製し、モルホリン (0.157 mL、 1.803 mmol) を加えた。この反応物を 50 °C で加熱し、18 時間撹拌した。冷却後、溶媒を真空蒸発させ、粗サンプルを質量分析自動分取 (炭酸アンモニウムモディファイア) により精製した。関連画分を窒素流下で蒸発させ、標題生成物 130 mg を得た。LCMS (2分, 高pH) Rt 1.01分, m/z (ES⁺) 478 (M+H)。

【 0169 】

製造例実施例 1 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

【化 29】



10

室温で撹拌したアセトニトリル (5 mL) 中、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.257 mmol) の溶液に、2 - (tert - ブチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン (0.054 mL、0.257 mmol) を加えた。この混合物を室温で 1 時間撹拌した後、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (0.056 mL、0.515 mmol) を加えた。次に、この反応物をマイクロ波により 25 分間 150 に加熱した。冷却後、溶媒を窒素流下で除去し、粗サンプルを質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製した。溶媒を窒素流下で除去し、標題生成物 (11.7 mg) を黄色油状物として得、これは固化した。LCMS (2 分、ギ酸) Rt 1.31 分, m/z (ES⁺) 445 (M+H)。

20

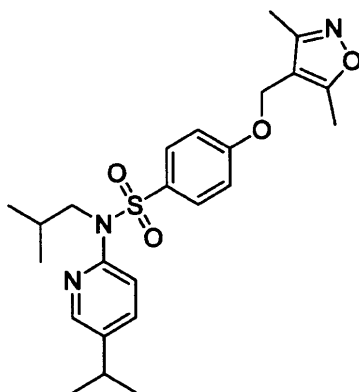
¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) ppm 7.97 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (d, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.12-2.23 (m, 1H), 0.94 (d, 6H)。

【 0 1 7 0 】

実施例 2 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 30】

30



40

標題化合物 (7.6 mg) を、アセトニトリル (2 mL) 中、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (39 mg、0.097 mmol) および 2 - (tert - ブチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン (0.020 mL、0.097 mmol) から、実施例 1 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (2 分、ギ酸) Rt 1.37 分, m/z (ES⁺) 458 (M+H)。

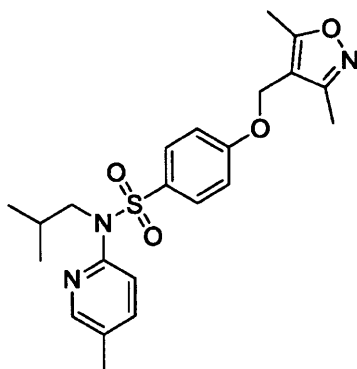
¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) ppm 8.17 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.49 (d, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.27 (d, 6H), 0.86 (d, 6H)。

50

【 0 1 7 1 】

実施例 3 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 3 1 】



10

室温で撹拌したアセトニトリル (5 m L) 中、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 8 7 m g 、 0 . 5 m m o l) の溶液に、2 - (t e r t - ブチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン (0 . 2 6 1 m L 、 1 . 2 5 0 m m o l) を加えた。この混合物を室温で 1 時間撹拌した後、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (0 . 1 9 0 m L 、 1 . 7 5 0 m m o l) を加えた。次に、この反応物をマイクロ波により 2 5 分間、1 6 0

20

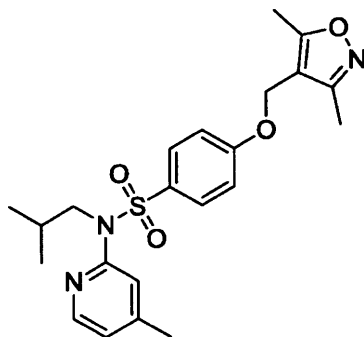
に加熱した。冷却後、この混合物にジクロロメタン (d i c h l o r o m e t h a n e) (5 m L) を加え、有機相を水 (5 m L) で洗浄した後、疎水性フリットを用いて分離した。溶媒を窒素流下で除去し、粗サンプルを質量分析自動分取 (炭酸アンモニウムモディファイア) により精製し、標題生成物 (8 . 5 m g) を得た。LCMS (3 分 , 高 pH) R_t 1.88 分 , m/z (E S ⁺) 430 (M + H) 。

¹H NMR (600 MHz , DMSO-*d*₆) ppm 8.18 (s , 1 H) , 7.70 (d , 1 H) , 7.47 (d , 2 H) , 7.40 (d , 1 H) , 7.12 (d , 2 H) , 5.00 (s , 2 H) , 3.43 (d , 2 H) , 2.41 (s , 3 H) , 2.28 (s , 3 H) , 2.21 (s , 3 H) , 1.45 (m , 1 H) , 0.80 (d , 6 H) 。

【 0 1 7 2 】

実施例 4 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 3 2 】



40

標題化合物 (9 m g) を、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 8 7 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (3 分 , 高 pH) R_t 1.88 分 , m/z (E S ⁺) 430 (M + H) 。

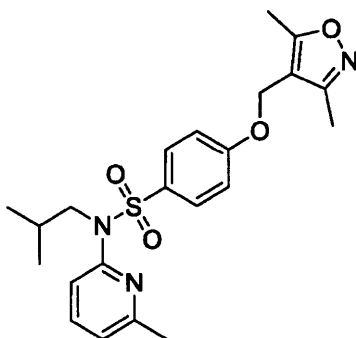
¹H NMR (600 MHz , DMSO-*d*₆) ppm 8.20 (d , 1 H) , 7.48 (d , 2 H) , 7.36 (s , 1 H) , 7.10 - 7.17 (m , 3 H) , 5.00 (br . s . , 2 H) , 3.45 (d , 2 H) , 2.41 (s , 3 H) , 2.37 (s , 3 H) , 2.20 (s , 3 H) , 1.42 - 1.51 (m , 1 H) , 0.81 (d , 6 H) 。

50

【 0 1 7 3 】

実施例 5 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 3 3 】



10

標題化合物 (2 6 . 9 m g) を、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 8 7 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に記載した手順に従って製造した。LCMS (3 分、高 pH) Rt 1.91 分、m/z (ES⁺) 430 (M+H)。

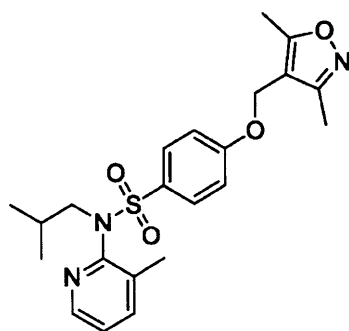
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 7.74 (t, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 7.29 (d, 1 H), 7.11 - 7.15 (m, 3 H), 5.01 (s, 2 H), 3.47 (d, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.52 - 1.57 (m, 1 H), 0.81 (d, 6 H)。

20

【 0 1 7 4 】

実施例 6 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 3 4 】



30

標題化合物 (4 . 9 m g) を、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 8 7 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。Rt 1.88 分、m/z (ES⁺) 430 (M+H)。

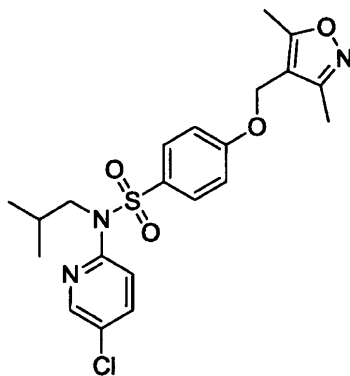
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.23 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.16 (d, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 3.25 (br. s., 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.27 - 1.33 (m, 1 H), 0.81 (br. s., 6 H)。

40

【 0 1 7 5 】

実施例 7 : N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

【化 3 5】



10

標題化合物 (15 . 9 m g) を、N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド (197 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。Rt 2.04 分, m/z (ES⁺) 450 (M+H)。

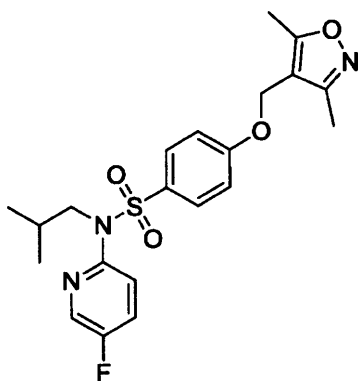
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.42 (d, 1 H), 8.02 (dd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 3.47 (d, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.48 - 1.55 (m, 1 H), 0.81 (d, 6 H)。

【 0 1 7 6 】

20

実施例 8 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

【化 3 6】



30

標題化合物 (34 . 1 m g) を、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (189 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (3分, 高pH) Rt 1.9分, m/z (ES⁺) 434 (M+H)。

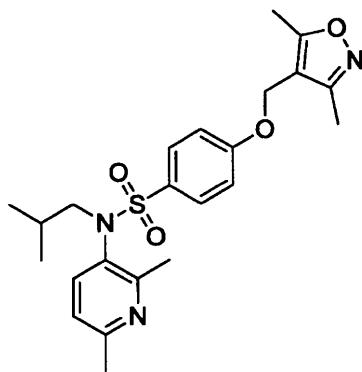
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.37 (d, 1 H), 7.85 (td, 1 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 7.13 (d, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 3.42 (d, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.42 - 1.48 (m, 1 H), 0.81 (d, 6 H)。

40

【 0 1 7 7 】

実施例 9 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

【化 3 7】



10

標題化合物 (77.6 mg) を、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド (194 mg、0.5 mmol) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (3分、高pH) Rt 1.7分、m/z (ES⁺) 444 (M+H)。

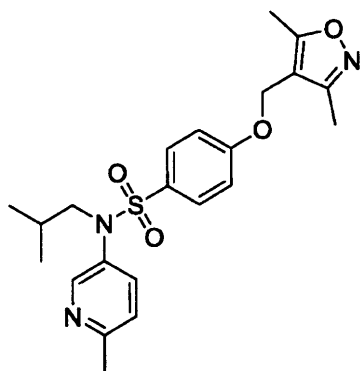
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.54 (d, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 7.03 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 3.36 - 3.41 (m, 1 H), 3.08 (dd, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.36 - 1.44 (m, 1 H), 0.93 (d, 3 H), 0.77 (d, 3 H)。

20

【 0 1 7 8 】

実施例 10 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 3 8】



30

標題化合物 (70.2 mg) を、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド (187 mg、0.5 mmol) から、製実施例 3 に関して記載した手順に従って造した。LCMS (3分、高pH) Rt 1.68分、m/z (ES⁺) 430 (M+H)。

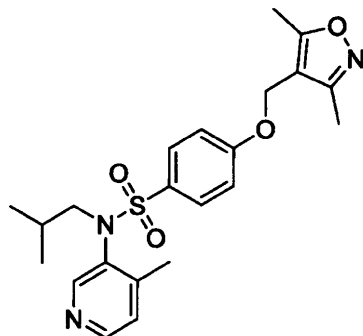
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.17 (s, 1 H), 7.49 (d, 2 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 3.32 (d, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.40 (m, 1 H), 0.84 (d, 6 H)。

40

【 0 1 7 9 】

実施例 11 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 3 9】



10

標題化合物 (3 4 . 2 m g) を、 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 8 7 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (3 分、高 pH) Rt 1.69 分、m/z (ES⁺) 430 (M+H)。

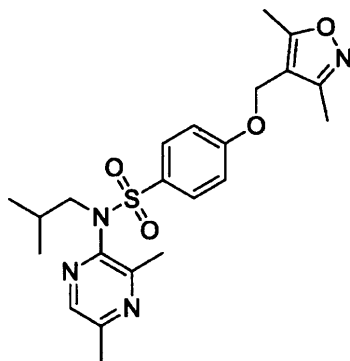
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.36 (d, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 5.05 (d, 2 H), 3.39 - 3.43 (m, 1 H), 3.23 (dd, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.43 (m, 1 H), 0.93 (d, 3 H), 0.78 (d, 3 H)。

【 0 1 8 0 】

20

実施例 1 2 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 , 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

【化 4 0】



30

標題化合物 (2 3 . 3 m g) を、 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 , 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 9 4 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (3 分、高 pH) Rt 1.79 分、m/z (ES⁺) 445 (M+H)。

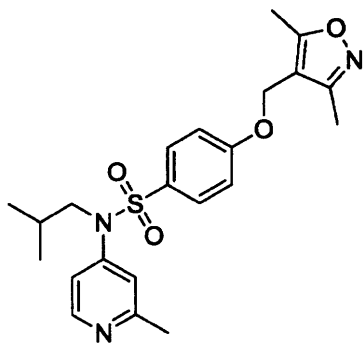
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.20 (s, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.17 (d, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 3.24 (d, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.33 (m, 1 H), 0.82 (br. s., 6 H)。

40

【 0 1 8 1 】

実施例 1 3 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 4 1】



10

標題化合物 (10 . 8 m g) を、 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (187 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (3 分、高 pH) Rt 1.66 分、m/z (ES⁺) 430 (M+H)。

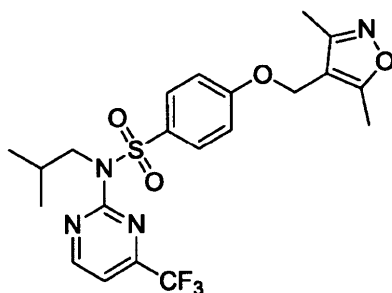
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.37 (d, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 7.16 (d, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 6.96 - 7.06 (m, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 3.40 (d, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.51 (m, 1 H), 0.83 (d, 6 H)。

【 0 1 8 2 】

20

実施例 14 : 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (2 - メチルプロピル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリミジニル] ベンゼンスルホンアミド

【化 4 2】



30

窒素下、室温で撹拌したアセトニトリル (0 . 5 m L) 中、4 - ヒドロキシ - N - (2 - メチルプロピル) - N - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリミジニル] ベンゼンスルホンアミド (31 m g 、 0 . 083 m m o l) およびアルミナ上フッ化カリウム (30 m g 、 0 . 207 m m o l) の懸濁液に、アセトニトリル (0 . 5 m L) 中、4 - (クロロメチル) - 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール (12 m g 、 0 . 083 m m o l) の溶液を加えた。この反応混合物を 20 で 16 時間撹拌した。反応混合物を濾過してアルミナ上フッ化カリウムを除去し、濾液を蒸発させた。このサンプルを質量分析自動分取 (T F A モディファイア) により精製した。溶媒を窒素流下で蒸発させた後、水 / ジオキサンから凍結乾燥させ、標題化合物 (49 m g) を得た。LCMS (2 分、ギ酸) Rt 1.35 分、m/z (ES⁺) 485 (M+H)。

40

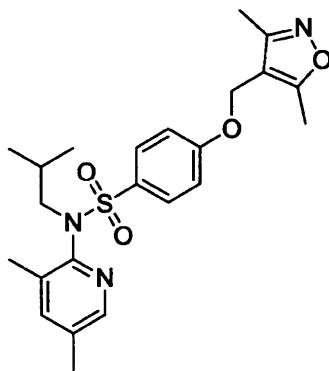
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.99 - 8.87 (m, 1 H), 8.06 - 7.93 (m, 2 H), 7.61 - 7.49 (m, 1 H), 7.23 - 7.04 (m, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 4.10 - 3.97 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.28 - 2.12 (m, 4 H), 0.93 (d, 6 H)。

【 0 1 8 3 】

実施例 15 : 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド

50

【化 4 3】



10

アセトニトリル (1 mL) 中、4 - { [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (3, 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) ベンゼンスルホンアミド (56 mg、0.145 mmol) の溶液に、N' - (1, 1 - ジメチルエチル) - N, N, N' - テトラメチルグアニジン (25 mg、0.145 mmol) を加え、この混合物を室温で1時間撹拌した。次に、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (0.031 mL、0.289 mmol) を加え、この混合物を70℃で125時間撹拌した。この混合物を真空濃縮し、ジクロロメタン (5 mL) と水 (5 mL) とで分液した。その後、有機層を質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、標題化合物 (30 mg) を白色固体として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.31分, m/z (ES⁺) 444 (M+H)。

20

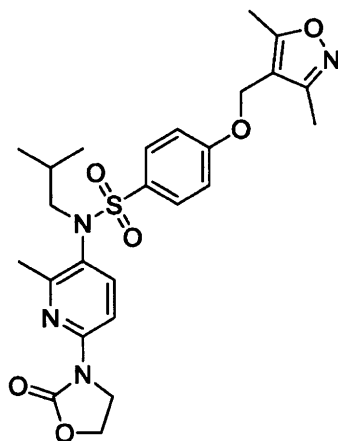
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.99 (d, 1 H), 7.57 - 7.59 (m, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.11 (d, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 3.26 - 3.29 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.33 - 1.45 (m, 1 H), 0.86 (br. s., 6 H)。

【0184】

実施例 16: 4 - { [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - [2 - メチル - 6 - (2 - オキシ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジニル] - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド

【化 4 4】

30



40

アセトニトリル (2 mL) 中、4 - { [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - [2 - メチル - 6 - (2 - オキシ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - ピリジニル] ベンゼンスルホンアミド (137 mg、0.299 mmol) および N' - (1, 1 - ジメチルエチル) - N, N, N' - テトラメチルグアニジン (51 mg、0.299 mmol) の溶液に、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (0.065 mL、0.598 mmol) を加えた。反応容器を80℃で8時間加熱した。次に、この反応混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液とで分離した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、真空濃縮した。粗物質をフラッシュ

50

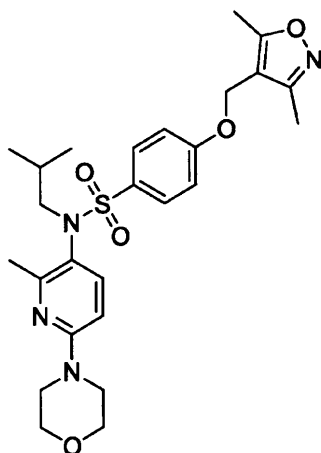
シリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 100 % 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製し、標題化合物 (100 mg) を白色泡沫として得た。Rt 1.21分, m/z (ES⁺) 515 (M+H)。

¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.00 - 7.88 (m, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.07 - 6.95 (m, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 4.87 (d, 2 H), 4.49 (d, 2 H), 4.39 - 4.23 (m, 2 H), 3.56 - 3.42 (m, 1 H), 3.00 (d, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.62 - 1.50 (m, 1 H), 1.05 (d, 3 H), 0.83 (d, 3 H)。

【0185】

実施例 17 : 4 - { [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ} - N - [2 - メチル - 6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド

【化 4 5】



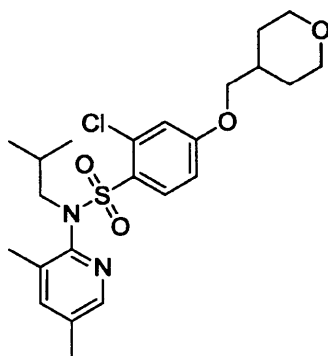
標題化合物 (104 mg) を、灰白色泡沫として、4 - { [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ} - N - [2 - メチル - 6 - (4 - モルホリニル) - 3 - ピリジニル] ベンゼンスルホンアミド (105 mg, 0.229 mmol) から、反応時間を 2 時間に短縮し、実施例 16 に記載した手順に従って製造した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.18分, m/z (ES⁺) 515 (M+H)。

¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 7.67 - 7.56 (m, 2 H), 7.04 - 6.94 (m, 2 H), 6.87 (d, 1 H), 6.34 (d, 1 H), 3.88 - 3.76 (m, 4 H), 3.59 - 3.46 (m, 4 H), 3.36 (dd, 1 H), 3.08 (dd, 1 H), 2.50 - 2.39 (m, 3 H), 2.37 - 2.27 (m, 6 H), 1.70 - 1.50 (m, 3 H), 1.01 (d, 3 H) および 0.86 (d, 3 H)。

【0186】

実施例 18 : 2 - クロロ - N - (3, 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド

【化 4 6】



10

20

30

40

50

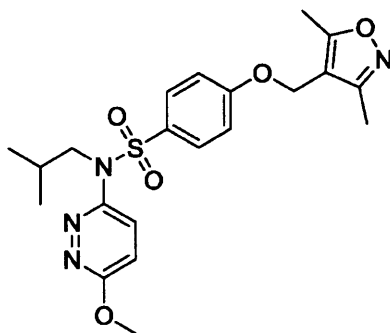
室温で、ジメチルスルホキシド (200 μ L) 中、4 - (ヒドロキシルメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン (2.63 mg、0.023 mmol) および 2 - クロロ - N - (3, 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド (8.4 mg、0.023 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 重量%) (0.906 mg、0.023 mmol) を加え、この反応物を 2 時間攪拌した。反応物をメタノール (2 mL) および水 (2 mL) で急冷した後、溶媒を真空蒸発させた。粗生成物をフラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (25% 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製し、標題化合物 (5.2 mg) を得た。LCMS (2分, 高pH) Rt 1.48分, m/z (ES⁺) 468 (M+H)。

¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) ppm 7.97 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.59 - 7.49 (m, 1 H), 7.09 - 6.99 (m, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 4.03 - 3.86 (m, 4 H), 3.54 - 3.40 (m, 4 H), 3.34 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 2.08 (m, 1 H), 1.81 - 1.69 (m, 2 H) および 0.88 (d, 6 H)。

【0187】

実施例 19: 4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (6 - メトキシピリダジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 47】



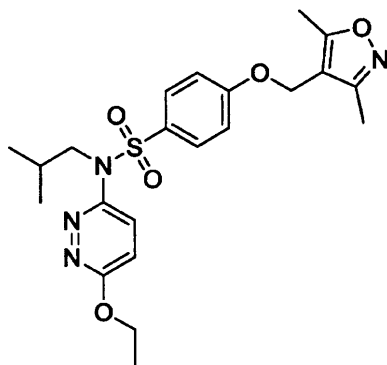
室温で攪拌したアセトニトリル (1 mL) 中、4 - {[(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ} - N - [6 - (メチルオキシ) - 3 - ピリダジニル] ベンゼンスルホンアミド (16 mg、0.041 mmol) の溶液に、N', N' - (1, 1 - ジメチルエチル) - N, N, N', N' - テトラメチルグアニジン (7.02 mg、0.041 mmol) を加えた。この反応混合物を 20 °C で 1 時間攪拌した後、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (8.91 μ L、0.082 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波により 15 分間、150 °C に加熱した。冷却後、反応混合物をメタノールで希釈し、アミノプロピル (NH₂) 固相抽出 (SPE) カートリッジ、次いで、メタノールで溶出するスルホン酸 (SCX) SPE カートリッジに通した。適当な画分を合わせ、窒素流下で蒸発させ、粗生成物を得た。粗物質を質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、標題化合物 (1.0 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.27分, m/z (ES⁺) 447 (M+H)。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.76 (d, 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 2 H), 7.21 (d, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.55 (d, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.59 (m, 1 H), 0.87 (d, 6 H)。

【0188】

実施例 20: 4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (6 - エトキシピリダジン - 3 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

【化 4 8】



10

標題化合物 (1 . 7 m g) を、 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - [6 - (エチルオキシ) - 3 - ピリダジニル] ベンゼンスルホンアミド (1 6 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l) から、実施例 1 9 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.27分, m/z (ES⁺) 461 (M+H)。

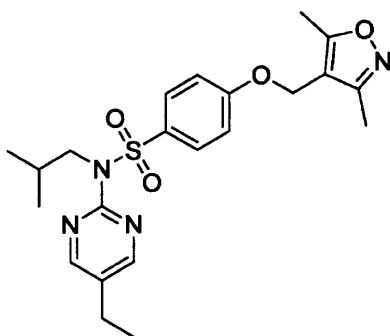
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.77 (d, 1 H), 7.48 - 7.60 (m, 2 H), 7.20 (d, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 2 H), 4.98 (s, 2 H), 4.48 (q, 2 H), 3.56 (d, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.60 (m, 1 H), 1.44 (t, 3 H), 0.89 (d, 6 H)。

【 0 1 8 9 】

20

実施例 2 1 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

【化 4 9】



30

標題化合物 (8 . 1 m g) を、 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (5 - エチル - 2 - ピリミジニル) ベンゼンスルホンアミド (1 9 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) から、実施例 1 9 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.30分, m/z (ES⁺) 445 (M+H)。

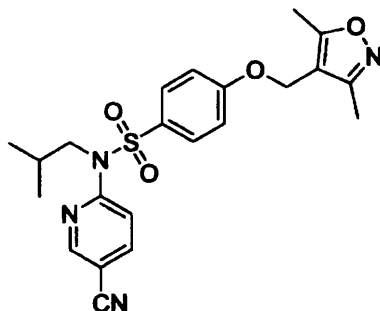
¹H NMR (600 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.46 (s, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.95 (d, 2H), 2.52 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 - 2.15 (m, 1H), 1.14 (t, 3H), 0.86 (d, 6H)。

40

【 0 1 9 0 】

実施例 2 2 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 5 0】



10

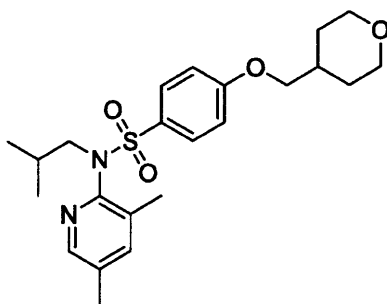
室温で、アセトニトリル（0.5 mL）中、N-（5-シアノ-2-ピリジニル）-4-
- { [（3, 5-ジメチル-4-イソキサゾリル）メチル] オキシ } ベンゼンスルホンア
ミド（23 mg、0.060 mmol）の溶液に、N'-（1, 1-ジメチルエチル）
- N, N, N', N'-テトラメチルグアニジン（0.024 mL、0.120 mmol）
を加えた。この反応混合物を20℃で1時間攪拌した後、1-ブロモ-2-メチルプロ
パン（0.013 mL、0.120 mmol）を加えた。この反応物をマイクロ波により
30分間、150℃に加熱した。冷却後、反応混合物をメタノールで希釈し、メタノール
で溶出する、アミノプロピル（NH₂）固相抽出（SPE）カートリッジ、次いでスルホ
ン酸（SCX）SPEカートリッジを通した。適当な画分を合わせ、窒素流下で蒸発させ
、粗生成物を得た。粗物質を質量分析自動分取（ギ酸モディファイア）により精製し、標
題化合物（1.8 mg）を得た。LCMS（2分、ギ酸）Rt 1.25分, m/z (ES⁺) 441 (M+H)。
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.62 (dd, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.80 (dd,
1 H), 7.50 - 7.66 (m, 2 H), 6.95 - 7.15 (m, 2 H), 4.95 (s, 2 H), 3.75 (d, 2 H),
2.40 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.75 (m, 1 H), 0.89 (d, 6 H)。

20

【0191】

実施例 23： N-（3, 5-ジメチルピリジン-2-イル）-N-イソブチル-4-（
（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メトキシ）ベンゼンスルホンアミド

【化 5 1】



30

室温で攪拌した、ジメチルスルホキシド（DMSO）（1 mL）中、N-（3, 5-ジ
メチルピリジン-2-イル）-4-フルオロ-N-イソブチルベンゼンスルホンアミド（
53.7 mg、0.160 mmol）および（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）
メタノール（18.54 mg、0.160 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（4.
79 mg、0.160 mmol、鉱油中60重量%）を加えた。この反応混合物を20℃
で2時間攪拌した後、一晩静置した。さらなる水素化ナトリウム（4.79 mg、0.1
60 mmol、鉱油中60重量%）を加え、この反応物をさらに2時間攪拌した。反応物
をメタノール（0.5 mL）および水（0.5 mL）で急冷し、真空濃縮した。粗物質を
質量分析自動分取（ギ酸モディファイア）により精製し、標題化合物（31.3 mg）を
得た。LCMS（2分、ギ酸）Rt 1.38分, m/z (ES⁺) 433 (M+H)。

40

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.01 (d, 1 H), 7.51 - 7.67 (m, 2 H), 7.45
(d, 1 H), 6.83 - 7.00 (m, 2 H), 4.03 (dd, 2 H), 3.86 (d, 2 H), 3.46 (td, 2 H),
3.29 (d, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.99 - 2.18 (m, 1 H), 1.76 (dd, 2 H)

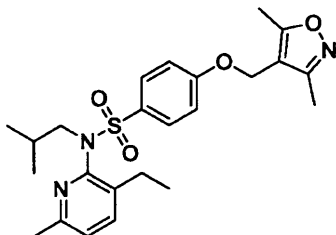
50

), 1.38 - 1.58 (m, 3 H), 0.88 (br. s., 6 H)。

【 0 1 9 2 】

実施例 2 4 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 - エチル - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

【 化 5 2 】



10

標題化合物 (2 4 . 3 m g) を、 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 - エチル - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (6 0 . 2 m g 、 0 . 1 5 0 m m o l) から、実施例 2 2 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.42分, m/z (ES⁺) 458 (M+H)。

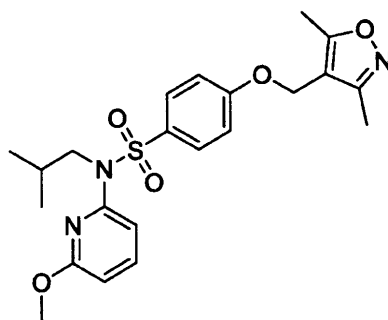
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.73 (d, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 7.21 (d, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 3.21 (br. s., 2 H), 2.84 (q, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.36 (m, 1 H), 1.21 (t, 3 H), 0.82 (br. s., 6 H)。

20

【 0 1 9 3 】

実施例 2 5 : 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - [6 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 5 3 】



30

(4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } ベンゼンスルホンクロリド) (6 9 . 6 m g 、 0 . 2 3 1 m m o l) および 6 - (メチルオキシ) - N - (2 - メチルプロピル) - 2 - ピリジンアミン (3 7 . 8 m g 、 0 . 2 1 0 m m o l) の溶液をピリジン (1 m L) 中に作製し、一晩静置した。この混合物を濃縮し、質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、標題化合物 (2 8 . 0 m g) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.31分, m/z (ES⁺) 446 (M+H)。

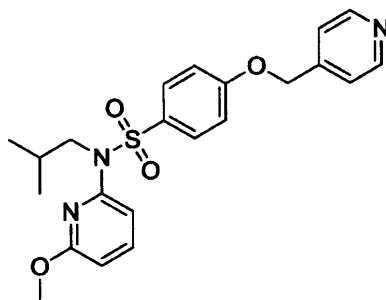
40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.75 (t, 1 H), 7.49 - 7.62 (m, 2 H), 7.11 - 7.23 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.50 (d, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.57 (m, 1 H), 0.85 (d, 6 H)。

【 0 1 9 4 】

実施例 2 6 : N - イソブチル - N - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) ベンゼンスルホンアミド

【化 5 4】



10

ピリジン - 4 - イルメタノール (20.22 mg、0.185 mmol) および 4 - フルオロ - N - イソブチル - N - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (62.7 mg、0.185 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (3 mL) に溶かし、水素化ナトリウム (7.41 mg、0.185 mmol、鉱油中 30 重量%) を加えた。反応物を窒素下、室温で 3 時間撹拌した。次に、この反応物を、水 (2 mL) を加えることにより急冷した。この混合物を真空濃縮し、生成物を酢酸エチルと水での水性後処理の有機相に抽出した。疎水性フリットを通すことにより有機相を乾燥させ、濃縮した後、質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、標題化合物 (21.2 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.05分, m/z (ES⁺) 428 (M+H)。

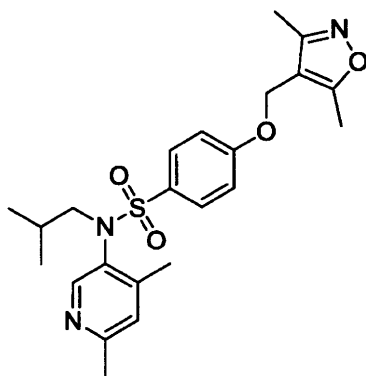
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.50 - 8.65 (m, 2 H), 7.75 (t, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 7.42 (d, 2 H), 7.12 - 7.20 (m, 2 H), 7.06 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.48 (d, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 1.55 (m, 1 H), 0.84 (d, 6 H)。

20

【0195】

実施例 27: 4 - { [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (4, 6 - ジメチル - 3 - ピリジニル) - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド

【化 5 5】



30

4 - { [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (4, 6 - ジメチル - 3 - ピリジニル) ベンゼンスルホンアミド (100 mg、0.258 mmol) および 2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (44.2 mg、0.258 mmol) をアセトニトリル (1 mL) に溶かした。この混合物を室温で 1 時間撹拌した後、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (0.028 mL、0.258 mmol) を加えた。この反応物を室温で 20 時間撹拌した後、さらなる 2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (44.2 mg、0.258 mmol) および 1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (0.028 mL、0.258 mmol) を追加した。反応物を 60 に加熱し、さらに 2 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を水 (5 mL) とジクロロメタン (5 mL) とで分液した。有機層を分離し、濃縮し、質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製した。必要な画分を合わせ、濃縮し、標題化合物 (17 mg) を無色の油状物として得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.04分

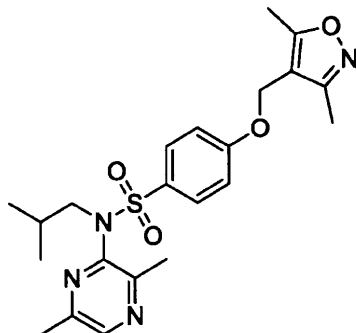
40

50

, m/z (ES^+) 444 ($M+H$).

【 0 1 9 6 】

実施例 28 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 , 6 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド
【 化 5 6 】



10

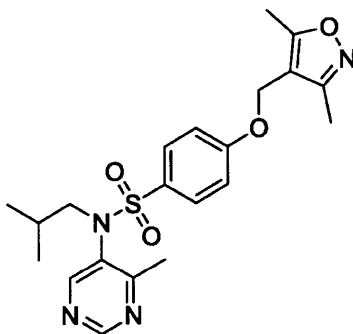
標題化合物 (3 . 1 m g) を、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (3 , 6 - ジメチルピラジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (4 4 m g 、 0 . 1 1 m m o l) から、実施例 1 に関して記載した手順に従って製造した。LC MS (2分, ギ酸) R_t 1.22分, m/z (ES^+) 445 ($M+H$).

1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 8.31 (s, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 7.13 (d, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.38 - 1.46 (m, 1 H), 1.27 - 1.35 (m, 1 H), 0.90 - 0.96 (m, 1 H), 0.88 (s, 3 H), 0.86 (s, 3 H).

20

【 0 1 9 7 】

実施例 29 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (4 - メチルピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド
【 化 5 7 】



30

標題化合物 (4 7 m g) を、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (4 - メチルピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 8 7 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。 R_t 1.59 分, m/z (ES^+) 431 ($M+H$).

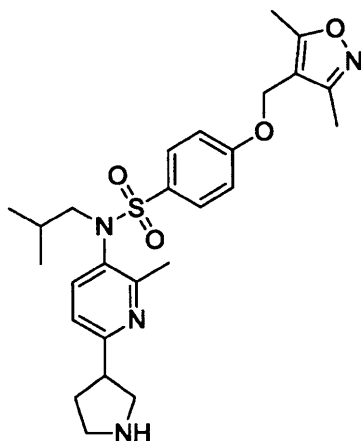
40

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.99 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.22 (d, 2 H), 5.04 (br. s., 2 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.24 - 3.34 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.41 - 1.50 (m, 1 H), 0.92 (d, 3 H), 0.79 (d, 3 H).

【 0 1 9 8 】

実施例 30 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (2 - メチル - 6 - (ピロリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 5 8】



10

アセトニトリル (3 mL) 中、4 - { [(3, 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - { 2 - メチル - 6 - [1 - (フェニルメチル) - 3 - ピロリジニル] - 3 - ピリジニル } - N - (2 - メチルプロピル) ベンゼンスルホンアミド (114 mg、0.194 mmol) の溶液に、クロロギ酸 1 - クロロエチル (0.027 mL、0.252 mmol) を加え、反応混合物を窒素下で 2 時間、加熱還流した。これにメタノール (3 mL) を加え、反応混合物を窒素下で 1 時間還流した。溶媒を真空下で除去した。

20

次に、このサンプルを質量分析自動分取 (ギ酸緩衝) により精製し、目的生成物をギ酸塩 (33 mg) として得た。Rt 0.86 分, m/z (ES⁺) 499 (M+H)。

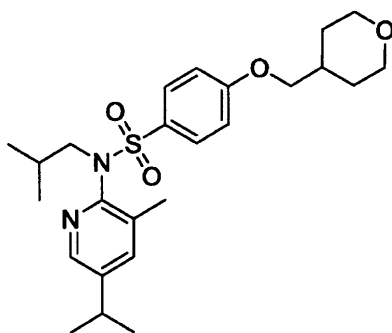
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.55 (br. s., 1 H), 7.60 (t, 2 H), 6.95 - 7.07 (m, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 3.35 - 3.64 (m, 5 H), 3.10 (td, 1 H), 2.50 (d, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.42 (dd, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.10 - 2.24 (m, 2 H), 1.50 - 1.60 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H), 0.86 (t, 3 H)。

【 0 1 9 9 】

実施例 31 : N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド

30

【化 5 9】



40

N - イソブチル - N - (3 - メチル - 5 - (プロプ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド (83 mg、0.18 mmol) を酢酸エチル (3 mL) およびメタノール (3 mL) に溶かした。反応物を、H - キューブフロー式水素化装置 (設定: 室温、1 バール、流速 1 mL / 分) および触媒として 10 % Pd / C Cat Cart を用いて水素化した。生成物の 2 つの透明な画分を、第 3 の不純物画分とともに回収した後、不純物画分を質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製した。その後、2 つの透明な生成物画分と精製した第 3 の画分を合わせ、蒸発させ、標題化合物 (61 mg) を得た。LCMS (2 分, ギ酸) Rt 1.45 分, m/z (ES⁺) 461 (M+H)。

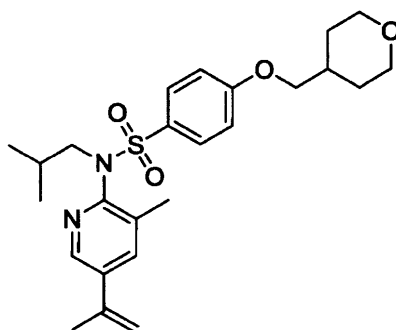
50

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) ppm 8.12 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.61 - 7.43 (m, 2 H), 7.17 - 6.99 (m, 2 H), 4.00 - 3.79 (m, 4 H), 3.40 - 3.31 (m, 2 H), 3.24 - 3.14 (m, 2 H), 2.99 - 2.87 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.10 - 1.97 (m, 1 H), 1.74 - 1.64 (m, 2 H), 1.42 - 1.19 (m, 9 H), 0.80 (br. s., 6 H)。

【 0 2 0 0 】

実施例 3 2 : N - イソブチル - N - (3 - メチル - 5 - (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ)
ベンゼンスルホンアミド

【 化 6 0 】



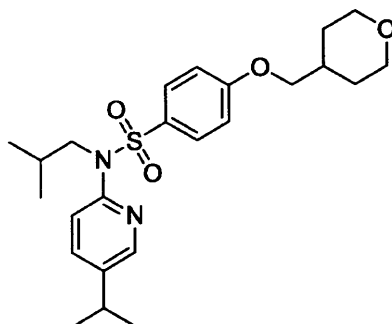
N - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチル - 4 - ((テ
ラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド (1 4 0 m g 、
0 . 3 1 m m o l) 、トリフルオロ (プロブ - 1 - エン - 2 - イル) ホウ酸カリウム (6
9 m g 、 4 6 4 μ m o l) およびバックワルドの鈴木 - 宮浦クロスカップリングプレ触媒
(参照文献 J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073 により製造) (5 m g 、 6 . 1 8 μ m o l)
を無水 T H F (1 m L) に溶かした。この溶液に脱気したリン酸カリウム (0 . 5 M
水溶液) (2 m L 、 1 . 0 m m o l) を加えた後、反応容器を密閉し、マイクロ波により
3 0 分間 1 1 0 に加熱した。反応物を冷却し、従前の小スケール (0 . 0 6 m m o l)
での同一の試験的反応と合わせ、真空濃縮した。次に、粗生成物を酢酸エチルと水での水
性後処理の有機相に抽出した。有機相を疎水性フリットに通し、真空濃縮した後、質量分
析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、約 8 5 % 純度の標題化合物 (8 7 m g
) を得た。LCMS (2 分 , ギ酸) Rt 1.44 分 , m/z (ES⁺) 459 (M+H) 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 8.39 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.09 (d, 2 H), 5.57 (s, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 3.94 (d, 2 H), 3.89 (dd, 2 H), 3.34 (td, 2 H), 3.24 (d, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.96 - 2.08 (m, 1 H), 1.68 (d, 2 H), 1.27 - 1.42 (m, 3 H), 0.82 (br. s., 6 H)。

【 0 2 0 1 】

実施例 3 3 : N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - 4 - (
(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド

【 化 6 1 】



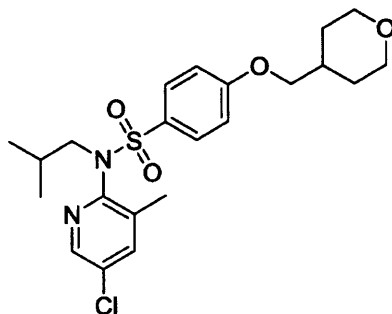
4 - フルオロ - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼ

ンスルホンアミド (30 mg、0.086 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (3 mL) に溶かし、この溶液に (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (12 mg、0.10 mmol) および水素化ナトリウム (2 mg、0.10 mmol、鉱油中 30 重量%) を加えた。この反応物を窒素下、2 時間、室温で撹拌した。次に、反応物を急冷した後、真空濃縮し、粗生成物を酢酸エチルと水での水性後処理の有機相に抽出した。有機相を疎水性フリットに通し、真空濃縮し、質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、標題化合物 (17 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.41分, m/z (ES⁺) 447 (M+H)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.24 (d, 1 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.52 - 7.35 (m, 3 H), 7.13 - 6.94 (m, 2 H), 3.96 - 3.79 (m, 4 H), 3.44 (d, 2 H), 3.38 - 3.31 (m, 2 H), 3.00 - 2.88 (m, 1 H), 2.09 - 1.93 (m, 1 H), 1.71 - 1.62 (m, 2 H), 1.53 - 1.40 (m, 1 H), 1.40 - 1.26 (m, 2 H), 1.22 (d, 6 H), 0.80 (d, 6 H)。

【0202】

実施例 34 : N - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N - イソブチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド
【化 62】



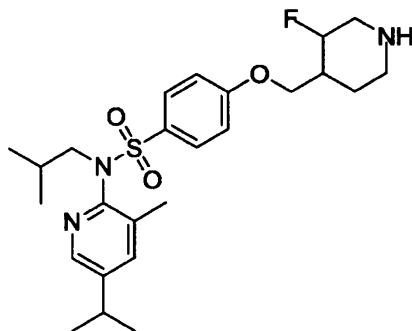
N - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロ - N - イソブチル ベンゼンスルホンアミド (200.5 mg、0.562 mmol) をジメチルスルホキシド DMSO (2 mL) に溶かし、この溶液に (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (98 mg、0.84 mmol) および水素化ナトリウム (33 mg、0.84 mmol、鉱油中 30 重量%) を加えた。この反応物を窒素下、室温で一晩撹拌した。反応物を窒素流下で濃縮した後、粗生成物を酢酸エチルと水での水性後処理の有機相に抽出した。有機相を疎水性フリットに通し、真空濃縮し、標題化合物 (224 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.42分, m/z (ES⁺) 453 (M+H)。

¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.14 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.59 - 7.47 (m, 2 H), 7.01 - 6.84 (m, 2 H), 4.09 - 3.96 (m, 2 H), 3.87 (d, 2 H), 3.56 - 3.34 (m, 3 H), 3.28 (d, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.17 - 2.03 (m, 1 H), 1.83 - 1.70 (m, 2 H), 1.52 - 1.42 (m, 2 H), 0.88 (br. s., 6 H)。

【0203】

実施例 35 : 4 - ((シス - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 6 3】



10

シス - 3 - フルオロ - 4 - ((4 - (N - イソブチル - N - (5 - イソプロピル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (53 mg、0.09 mmol) をトリフルオロ酢酸 (TFA) (1 mL) およびジクロロメタン (DCM) (1 mL) に溶かし、窒素下、室温で 30 分間撹拌した。反応物を窒素流下で濃縮した後、質量分析自動分取 (炭酸アンモニウムモディファイア) により精製し、標題化合物 (22 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.06分, m/z (ES⁺) 478 (M+H)。

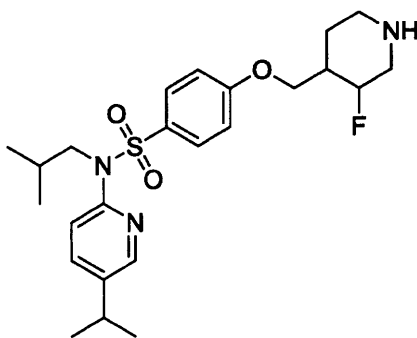
¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.12 - 8.00 (m, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 7.53 - 7.39 (m, 1 H), 6.95 (d, 2 H), 4.92 - 4.67 (m, 1 H), 4.10 (t, 1 H), 3.88 (dd, 1 H), 3.46 - 3.09 (m, 4 H), 3.00 - 2.80 (m, 2 H), 2.80 - 2.64 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.32 - 1.99 (m, 1 H), 1.72 - 1.39 (m, 2 H), 1.29 (d, 6 H), 0.89 (br. s., 6 H)。

20

【 0 2 0 4 】

実施例 3 6 : 4 - ((シス - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 6 4】



30

標題化合物 (20 mg) を、シス - 3 - フルオロ - 4 - ((4 - (N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (47 mg、0.084 mmol) から、実施例 3 5 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.00分, m/z (ES⁺) 464 (M+H)。

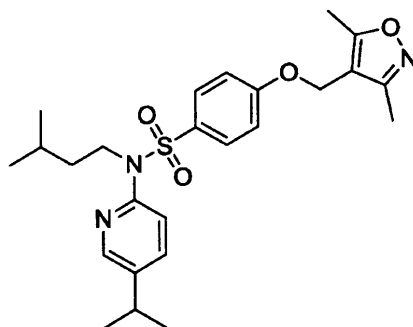
40

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.25 (d, 1 H), 7.83 - 7.74 (m, 1 H), 7.53 - 7.34 (m, 3 H), 7.07 (d, 2 H), 4.85 - 4.57 (m, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 3.97 - 3.82 (m, 1 H), 3.44 (d, 2 H), 3.19 - 3.02 (m, 1 H), 3.00 - 2.82 (m, 2 H), 2.24 - 1.96 (m, 2 H), 1.55 - 1.33 (m, 4 H), 1.22 (d, 6 H), 0.80 (d, 6 H)。

【 0 2 0 5 】

実施例 3 7 : 4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソペンチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 6 5】



10

アセトニトリル (4 mL) 中、4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メトキシ) - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (150 mg、0.37 mmol) の攪拌溶液に、2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (128 mg、0.75 mmol) を加えた。この反応混合物を 20 で 1 時間攪拌した。次に、1 - ブロモ - 3 - メチルブタン (0.09 mL、0.75 mmol) を加え、反応容器を密閉し、マイクロ波により 30 分間、150 に加熱した。反応混合物を真空濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機相を水で洗浄し、疎水性フリットを用いて乾燥させ、真空蒸発させ、粗生成物を得た。次に、粗物質をフラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 25 % 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させ、標題化合物 (48 mg) を黄色油状物として得た。LCMS (2分, HpH) Rt 1.50分, m/z (ES⁺) 472 (M+H)。

20

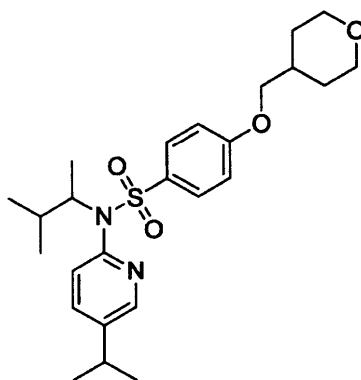
¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) ppm 8.18 (d, 1 H), 7.78 - 7.67 (m, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.42 (d, 1 H), 7.07 (d, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 3.72 (t, 2 H), 3.07 - 2.81 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 1.75 - 1.48 (m, 1 H), 1.36 - 1.16 (m, 8 H), 0.90 - 0.74 (m, 6 H)。

【0206】

実施例 38 : N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メトキシ) ベンゼンスルホンアミド

30

【化 6 6】



40

空气中、室温で攪拌したジメチルスルホキシド (DMSO) (1 mL) 中、(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (10.20 mg、0.088 mmol) および 4 - フルオロ - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (3 - メチルブタン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (32 mg、0.088 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (3.51 mg、0.088 mmol、鉱油中 30 重量%) を得た。反応混合物を 20 で 2 時間攪拌した。さらなる (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (10.20 mg、0.088 mmol) および水素化ナトリウム (3.51 mg、0.088 mmol、鉱油中 30 重量%) を加え、反応混合物を一晩攪拌した。

50

反応物をイソプロパノール（１ｍＬ）および水（１ｍＬ）で注意深く急冷した。溶媒を真空蒸発させ、残渣を水（５ｍＬ）とジクロロメタン（２×５ｍＬ）とで分液した後、疎水性フリットを用いて分離した。溶媒を真空下で除去し、粗物質を質量分析自動分取（ギ酸モディファイア）により精製し、標題生成物（３２ｍｇ）を得た。LCMS（２分，ギ酸）Rt 1.41分，m/z（ES⁺）461（M+H）。

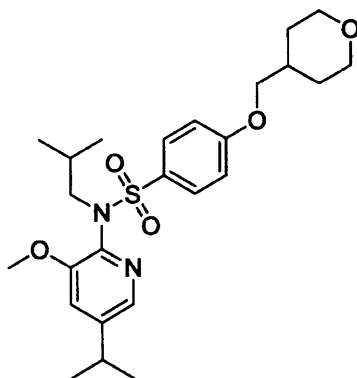
¹H NMR（４００ MHz，メタノール-d₄） ppm 8.29 - 8.35（m，１ H） 7.77（d，２ H） 7.63 - 7.72（m，１ H） 7.22（d，１ H） 7.03（d，２ H） 3.88 - 4.03（m，４ H） 3.77（dd，１ H） 3.46（td，２ H） 2.91 - 3.04（m，１ H） 2.02 - 2.15（m，１ H） 1.76（dd，２ H） 1.36 - 1.57（m，３ H） 1.22 - 1.33（m，６ H） 1.05 - 1.14（m，３ H） 0.96（d，３ H） 0.79（d，３ H）。

10

【 0 2 0 7 】

実施例 39： N - イソブチル - N - （ 5 - イソプロピル - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル） - 4 - （ （ テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル）メトキシ）ベンゼンスルホンアミド

【 化 6 7 】



20

空气中、室温で撹拌したジメチルスルホキシド（DMSO）（２００μＬ）中、（テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル）メタノール（１４．２９ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）および４ - フルオロ - N - イソブチル - N - （ 5 - イソプロピル - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル）ベンゼンスルホンアミド（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（４．９２ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ、鉱油中３０重量％）を加えた。反応混合物を４日間撹拌した後、イソプロパノール（１ｍＬ）で注意深く冷却し、真空蒸発させた。粗サンプルを質量分析自動分取（ギ酸モディファイア）により精製し、標題生成物 42.9 mg を得た。Rt 1.36分，m/z（ES⁺）477（M+H）。

30

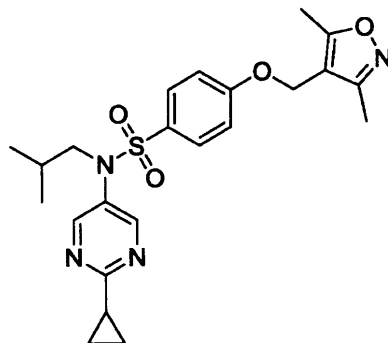
¹H NMR（４００ MHz，メタノール-d₄） ppm 7.91（d，１ H） 7.73（d，２ H） 7.39（d，１ H） 7.08（d，２ H） 3.92 - 4.05（m，４ H） 3.84（s，３ H） 3.43 - 3.55（m，２ H） 3.31（d，２ H） 3.03（dt，１ H） 2.06 - 2.19（m，１ H） 1.80（dd，２ H） 1.37 - 1.56（m，３ H） 1.34（d，６ H） 0.84（d，６ H）。

【 0 2 0 8 】

実施例 40： N - （ 2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル） - 4 - （ （ 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル）メトキシ） - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

40

【化 6 8】



10

室温で撹拌したアセトニトリル (0.1 mL) 中、N - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド (74 mg、0.185 mmol) の溶液に、2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (0.074 mL、0.370 mmol) を得た。この混合物を室温で1時間撹拌した後、1 - ブロモ - 2 - メチルプロパン (0.04 mL、0.370 mmol) を加えた。次に、この反応物をマイクロ波により30分間、150 に加熱した。冷却後、反応物をアセトニトリル (0.5 mL) および水 (0.5 mL) で希釈し、粗サンプルを質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、標題生成物 (43.75 mg) を得た。LCMS (2分, 高pH) Rt 1.27分, m/z (ES⁺) 457 (M+H)。

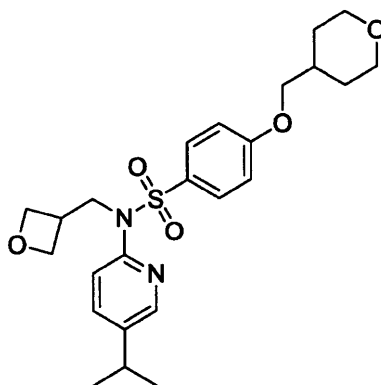
20

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.30 (s, 2 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.16 (s, 2 H) 4.99 (s, 2 H) 3.38 (d, 2 H) 2.42 (s, 3 H) 2.24 - 2.29 (m, 3 H) 2.16 - 2.25 (m, 1 H) 1.55 (m, 1 H) 1.04 - 1.13 (m, 4 H) 0.90 (d, 6 H)。

【0209】

実施例 41: N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (オキセタン - 3 - イルメチル) - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド

【化 6 9】



30

40

空气中、室温で撹拌したジメチルスルホキシド (DMSO) (1 mL) 中、(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メタノール (20.08 mg、0.173 mmol) および 4 - フルオロ - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (オキセタン - 3 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド (63 mg、0.173 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (6.91 mg、0.173 mmol、鉱油中30重量%) を加えた。反応混合物を20 で2時間撹拌した。反応混合物をメタノール (2 mL) および水 (2 mL) で注意深く急冷した後、溶媒を真空蒸発させた。粗生成物をフラッシュシリカ (Si) (25% 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製し、標題生成物 (63.2 mg) を得た。LCMS (2分, 高pH) Rt 1.23分, m/z (ES⁺) 461 (M+H)。

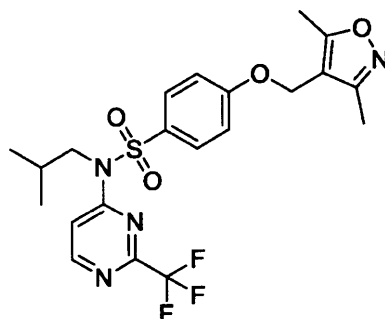
50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 8.18 (d, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.40 (d, 1 H) 7.00 (d, 2 H) 4.61 (dd, 2 H) 4.35 (t, 2 H) 3.84 - 4.07 (m, 6 H) 3.40 - 3.50 (m, 2 H) 2.86 - 3.08 (m, 2 H) 1.99 - 2.14 (m, 1 H) 1.74 (d, 2 H) 1.35 - 1.51 (m, 2 H) 1.26 (d, 6 H)。

【 0 2 1 0 】

実施例 4 2 : 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } - N - (2 - メチルプロピル) - N - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジニル] ベンゼンスルホンアミド

【 化 7 0 】

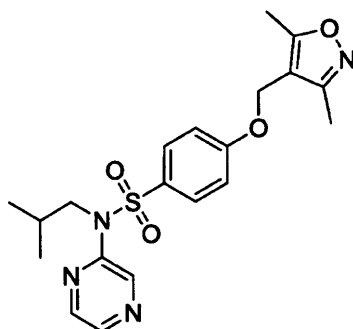


ピリジン (1 m L) 中、N - (2 - メチルプロピル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジンアミン (1 0 0 m g 、 0 . 4 5 6 m m o l) および 4 - { [(3 , 5 - ジメチル - 4 - イソキサゾリル) メチル] オキシ } ベンゼンスルホニルクロリド (1 5 1 m g 、 0 . 5 0 2 m m o l) の溶液に、2 - (t e r t - ブチル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン (0 . 0 9 2 m L 、 0 . 4 5 6 m m o l) を加えた。反応容器を密閉し、マイクロ波により 3 0 分間、1 0 0 に加熱した。溶媒を真空蒸発させて粗生成物を得、これを、アミノプロピル (NH_2) カートリッジ、次いでスルホン酸 (SCX) カートリッジ (両方ともメタノールで溶出) を用いる固相抽出 (SPE) により精製した。適当な画分を合わせ、窒素流下で乾燥させて粗生成物を得、これを質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) によりさらに精製し、標題生成物 1 9 . 8 m g を得た。LCMS (2 分 , ギ酸) R_t 1.32 分 , m/z (ES^+) 485 ($\text{M}+\text{H}$) 。

【 0 2 1 1 】

実施例 4 3 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - イソブチル - N - (ピラジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 化 7 1 】

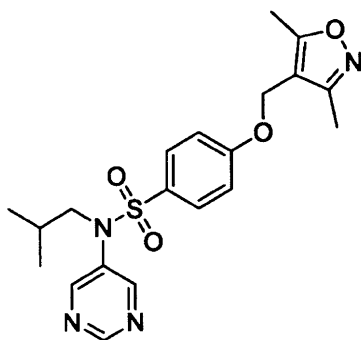


標題化合物 (2 0 8 m g) を、4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (ピラジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 8 0 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (3 分 , 高 pH) R_t 1.72 分 , m/z (ES^+) 417 ($\text{M}+\text{H}$) 。

【 0 2 1 2 】

実施例 4 4 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N -

イソブチル - N - (ピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド
【化 7 2】



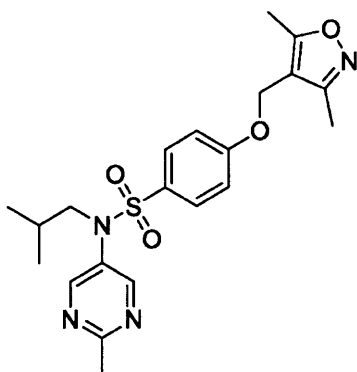
10

標題化合物 (4 4 . 2 m g) を、 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (ピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 8 0 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (3 分、高 pH) Rt 1.56 分、m/z (ES⁺) 417 (M+H)。

【 0 2 1 3 】

実施例 4 5 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N -
イソブチル - N - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド
【化 7 3】

20



30

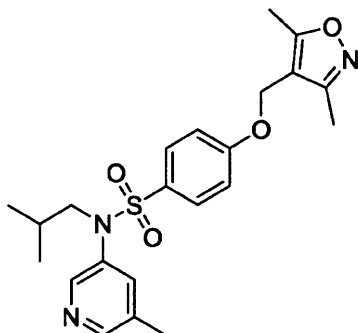
標題化合物 (9 9 m g) を、 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 8 7 m g 、 0 . 5 m m o l) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (3 分、高 pH) Rt 1.59 分、m/z (ES⁺) 431 (M+H)。

【 0 2 1 4 】

実施例 4 6 : 4 - ((3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N -
イソブチル - N - (5 - メチルピリミジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド

40

【化 7 4】



10

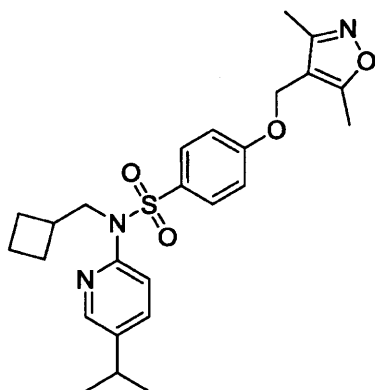
標題化合物 (75.3 mg) を、4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メトキシ) - N - (5 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゼンスルホンアミド (187 mg、0.5 mmol) から、実施例 3 に関して記載した手順に従って製造した。LCMS (3分, 高pH) Rt 1.68分, m/z (ES⁺) 430 (M+H)。

【0215】

実施例 47: N - (シクロブチルメチル) - 4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メトキシ) - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 7 5】

20



30

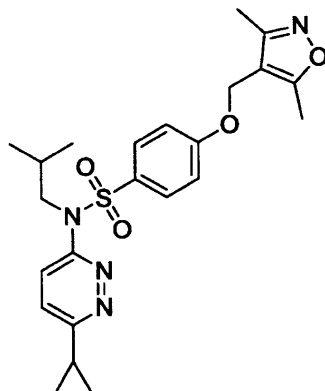
空气中、20℃で攪拌したアセトニトリル (4 mL) 中、4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メトキシ) - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (150 mg、0.374 mmol) の溶液に、2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (128 mg、0.747 mmol) を加えた。反応混合物を 20℃で1時間攪拌した後、(プロモメチル)シクロブタン (0.084 mL、0.747 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波により30分間、150℃に加熱した。冷却後、溶媒を真空下で除去し、残渣を酢酸エチルに溶かした。有機相を水 (5 mL) で洗浄し、疎水性フリットを用いて乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を橙色油状物として得た。粗生成物をフラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 25 % 酢酸エチル - シクロヘキサン勾配) により精製した。適当な画分を合わせ、真空蒸発させ、標題生成物 (42 mg) を無色の油状物として得た。LCMS (2分, 高pH) Rt 1.48分, m/z (ES⁺) 470, (M+H)。

40

【0216】

実施例 48: N - (6 - シクロプロピルピリダジン - 3 - イル) - 4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)メトキシ) - N - イソブチルベンゼンスルホンアミド

【化 7 6】



10

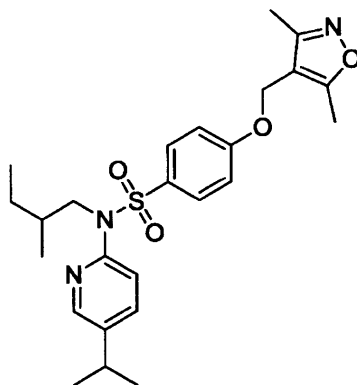
室温で撹拌したアセトニトリル (0.1 mL) 中、N - (6 - シクロプロピルピリダジン - 3 - イル) - 4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ベンゼンスルホンアミド (51 mg、0.127 mmol) の溶液に、2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (0.051 mL、0.255 mmol) を得た。この混合物を室温で1時間撹拌した後、1 - プロモ - 2 - メチルプロパン (0.028 mL、0.255 mmol) を加えた。次に、この反応物をマイクロ波により30分間、150 に加熱した。冷却後、溶媒を窒素流下で除去し、粗サンプルを質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により精製し、標題生成物 (2.8 mg) を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 1.21分, m/z (ES⁺) 457 (M+H)。

20

【0217】

実施例 49 : 4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) - N - (2 - メチルブチル) ベンゼンスルホンアミド

【化 7 7】



30

空气中、20 で撹拌したアセトニトリル (4 mL) 中、4 - ((3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (156 mg、0.389 mmol) の溶液に、2 - (tert - ブチル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (133 mg、0.777 mmol) を加えた。反応混合物を20 で1時間撹拌した後、1 - プロモ - 2 - メチルブタン (117 mg、0.777 mmol) を加えた。次に、この反応物をマイクロ波により30分間、150 に加熱した。冷却後、溶媒を真空下で除去し、酢酸エチルで希釈した。有機相を水 (5 mL) で洗浄した後、疎水性フリットを用いて乾燥させた。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を橙色油状物として得た。フラッシュシリカ (Si) クロマトグラフィー (0 ~ 25 % エチル酢酸 - シクロヘキサン勾配)、次いで質量分析自動分取 (炭酸アンモニウムモディファイア) を用いてこの粗物質の精製を試みたが、不純物がなお残ってい

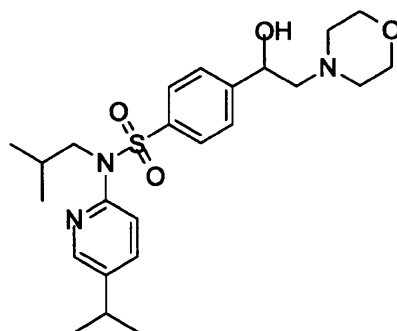
40

50

た。シリカ (Si) カートリッジ (0 ~ 25 % 酢酸エチル - シクロヘキサンの勾配で溶出) を用いた最終精製により、少量の透明な生成物 (8.5 mg) を無色の油状物として得た。LCMS (2分, 高pH) Rt 1.48分, m/z (ES⁺) 472 (M+H)。

【0218】

実施例 50 : 4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - モルホリノエチル) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド
【化78】



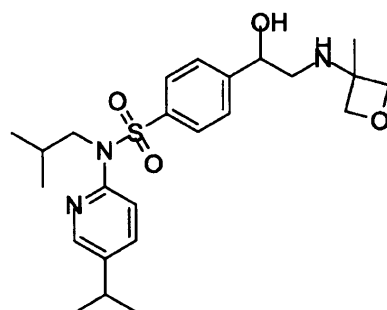
10

20 にて、エタノール (1 mL) 中、2 - (4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - モルホリノエチル) - N - イソブチルフェニルスルホンアミド) - 5 - イソプロピルピリジン 1 - オキシド (130 mg, 0.272 mmol) の溶液に、モリブデンヘキサカルボニル (71.9 mg, 0.272 mmol) を加えた。この反応容器を密閉し、マイクロ波により 1 時間、150 に加熱した。冷却後、反応物を濾過し、真空蒸発させ、粗生成物を得た。この粗物質を質量分析自動分取 (炭酸アンモニウムモディファイア) により精製したが、不純な生成物が得られた。このサンプルを質量分析自動分取 (ギ酸モディファイア) により再精製し、標題生成物 34.1 mg を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.85分, m/z (ES⁺) 462 (M+H)。

20

【0219】

実施例 51 : 4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) アミノ) エチル) - N - イソブチル - N - (5 - イソプロピルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド
【化79】



30

40

空气中、20 で攪拌したエタノール (1 mL) 中、2 - (4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) アミノ) エチル) - N - イソブチルフェニルスルホンアミド) - 5 - イソプロピルピリジン 1 - オキシド (71.9 mg, 0.151 mmol) の溶液に、モリブデンヘキサカルボニル (39.7 mg, 0.151 mmol) を得た。反応物をマイクロ波により 10 分間、100 に加熱した。冷却後、反応混合物を濾過し、固体をエタノール (5 mL) およびジクロロメタン (5 mL) で洗浄した。合わせた濾液を真空蒸発させ、粗サンプルを質量分析自動分取 (炭酸アンモニウムモディファイア) により精製した。関連画分を窒素流下で濃縮し、標題生成物 7.5 mg を得た。LCMS (2分, ギ酸) Rt 0.91分, m/z (ES⁺) 462 (M+H)。

50

【 0 2 2 0 】

分析方法精製

精製は、低または高 pH モディファイアを用いた質量分析自動分取 (MDAP) (カラム詳細については下記参照)、例えば、Biotage Flashmaster II または ISCO companion にて、シリカもしくはアミノプロピルカラムと、例えば、酢酸エチル/シクロヘキサン/ジクロロメタンおよびメタノールを含む一定範囲の溶媒を用いる自動順相クロマトグラフィー、または好適な溶媒からの再結晶を含む、一定範囲の方法によった。

【 0 2 2 1 】

10

MDAP 精製MDAP (ギ酸モディファイア) :

HPLC 精製は、Sunfire C18 カラム (150 mm × 直径 30 mm 充填直径 5 μm) にて周囲温度で行った。

用いた溶媒は、

A = 0.1 % v/v ギ酸水溶液

B = 0.1 % v/v ギ酸のアセトニトリル溶液

であった。

勾配は、分析保持時間に従って選択した。

UV 検出は、210 nm ~ 350 nm の波長からの平均シグナルであり、質量スペクトルは、質量分析計にて、交互スキャンポジティブ・ネガティブモードエレクトロスプレーイオン化法を用いて記録した。

20

【 0 2 2 2 】

MDAP (高 pH) :

HPLC 精製は、XBridge C18 カラム (150 mm × 直径 30 mm 充填直径 5 μm) にて周囲温度で行った。

用いた溶媒は、

A = アンモニア溶液で pH 10 に調整した 10 mM 重炭酸アンモニウム水

B = アセトニトリル

であった。

30

勾配は、分析保持時間に従って選択した。

UV 検出は、210 nm ~ 350 nm の波長からの平均シグナルであり、質量スペクトルは、質量分析計にて、交互スキャンポジティブ・ネガティブモードエレクトロスプレーイオン化法を用いて記録した。

【 0 2 2 3 】

MDAP (TFA モディファイア) :

HPLC 精製は、Sunfire C18 カラム (150 mm × 直径 30 mm 充填直径 5 μm) にて周囲温度で行った。

用いた溶媒は、

A = 0.1 % v/v トリフルオロ酢酸水溶液

B = 0.1 % v/v トリフルオロ酢酸のアセトニトリル溶液

であった。

40

勾配は、分析保持時間に従って選択した。

UV 検出は、210 nm ~ 350 nm の波長からの平均シグナルであり、質量スペクトルは、質量分析計にて、ポジティブエレクトロスプレーイオン化を用いて記録した。

【 0 2 2 4 】

LCMS 分析条件

下記の条件は、分析的 LCMS データの作成のために用いたものの代表例である。

ギ酸 LC / MS (2 分法)

UPLC 分析は、Acquity UPLC BEH C18 カラム (2.1 mm × 直径

50

50 mm 充填直径 1.7 μ m) にて 40 で行った。

用いた溶媒は、

A = 0.1 % v / v ギ酸水溶液

B = 0.1 % v / v ギ酸のアセトニトリル溶液

であった。

用いた勾配は、以下の通り。

【0225】

【表1】

時間(分)	流速(mL/分)	% A	% B
0	1	97	3
1.5	1	0	100
1.9	1	0	100
2.0	1	97	3

10

【0226】

UV検出は、210 nm ~ 350 nmの波長からの平均シグナルであり、質量スペクトルは、質量分析計にて、交互スキャンポジティブ・ネガティブモードエレクトロスプレーイオン化法を用いて記録した。

【0227】

高pH LC / MS (2分法)

UPLC分析は、Acquity UPLC BEH C18カラム(50 mm x 直径 2.1 mm 充填直径 1.7 μ m) にて 40 で行った。

用いた溶媒は、

A = アンモニア溶液で pH 10 に調整した 10 mM 重炭酸アンモニウム水

B = アセトニトリル

であった。

用いた勾配は、以下の通り。

【0228】

【表2】

時間(分)	流速(mL/分)	% A	% B
0	1	99	1
1.5	1	3	97
1.9	1	3	97
2.0	1	99	1

20

30

40

【0229】

UV検出は、210 nm ~ 350 nmの波長からの合計シグナルであり、質量スペクトルは、Waters ZQなどの質量分析計にて、交互スキャンポジティブ・ネガティブモードエレクトロスプレーイオン化法を用いて記録した。

【0230】

50

高pH LC/MS (3分法)

UPLC分析は、Acquity UPLC BEH C18カラム(30mm×直径2.1mm 充填直径1.7μm)にて30で行った。

用いた溶媒は、

A = アンモニア溶液でpH10に調整した10mM重炭酸アンモニウム水

B = アセトニトリル

であった。

用いた勾配は、以下の通り。

【0231】

【表3】

時間(分)	流速(mL/分)	% A	% B
0	0.8	99	1
2.5	0.8	5	95
2.9	0.8	5	95
3.0	0.8	99	1

【0232】

UV検出は、210nm～350nmの波長からの合計シグナルであり、質量スペクトルは、Waters ZQなどの質量分析計にて、交互スキャンポジティブ・ネガティブモードエレクトロスプレーイオン化法を用いて記録した。

【0233】

¹H NMR分析

¹H NMRスペクトルはBruker DRX 400(400MHz)機で記録した。以下の略号を用いた：s、一重線、d、二重線、t、三重線、Hz、ヘルツ。

【0234】

生物学的評価

式(I)の化合物およびその薬学的に許容可能な塩はRORモジュレーターであり、従って、RORにより媒介される炎症性疾患、代謝性疾患および自己免疫疾患の処置に有用性を持つ。式(I)の例示的化合物の生物活性を開示する下記アッセイで評価した。

【0235】

二重蛍光エネルギー移動(FRET)アッセイ

このアッセイは、核受容体が補因子(転写因子)とリガンド依存的様式で相互作用するという知見に基づく。RORは、リガンド結合ドメイン(LBD)内にコアクチベーターと相互作用するAF2ドメインを有するという点で典型的な核受容体である。相互作用の部位は、コアクチベーターSRC1(2)配列内のLXXLLモチーフにマッピングされている。LXXLLモチーフを含む短いペプチド配列は、全長コアクチベーターの挙動を模倣する。

【0236】

このアッセイでは、精製した細菌発現性のRORリガンド結合ドメイン(ROR-LBD)との、コアクチベーターペプチドのリガンドを介した相互作用を評価して、リガンド結合を間接的に評価する。RORは、リガンドの不在下でコアクチベーターSRC1(2)と基底レベルの相互作用を有するので、ROR/SRC1(2)相互作用を阻害または促進するリガンドを探すことが可能である。

【0237】

材料

10

20

30

40

50

ROR - LBD 細菌発現プラスミドの作出

ヒト ROR リガンド結合ドメイン (ROR - LBD) は、大腸菌 (E.coli) BL21 (DE3) 株でアミノ末端ポリヒスチジンタグを有する融合タンパク質として発現させた。この組換えタンパク質をコードする DNA を改変型 pET21a 発現ベクター (Novagen) にサブクローニングした。修飾ポリヒスチジンタグ (MKKHHHHHLLVPRGS) をヒト ROR 配列の残基 263 ~ 518 とインフレームで融合させた。

【0238】

タンパク質精製

およそ 50 g の大腸菌細胞ペレットを 300 mL の溶解バッファー (30 mM イミダゾール pH 7.0 および 150 mM NaCl) に再懸濁させた。細胞を音波処理により溶解し、細胞残渣を、4、20,000 g で 30 分の遠心分離により除去した。明澄化された上清を 0.45 μm セルロースアセテートメンブレンフィルターで濾過した。明澄化された溶解液を、ProBond ニッケルキレート樹脂 (Invitrogen) を充填し、30 mM イミダゾール pH 7.0 および 150 mM NaCl で予め平衡化したカラム (XK-26) に添加した。平衡化バッファーでベースライン吸光度まで洗浄した後、カラムを 30 から 500 mM へのイミダゾール pH 7.0 勾配で展開した。ROR - LBD タンパク質を含有するカラム画分をプールし、5 mL の容量まで濃縮した。濃縮したタンパク質を 20 mM Tris-Cl pH 7.2 および 200 mM NaCl で予め平衡化した Superdex 200 カラムに添加した。目的の ROR - LBD タンパク質を含有する画分をプールした。

【0239】

タンパク質のビオチン化

PBS [100 mM リン酸ナトリウム、pH 8 および 150 mM NaCl] に対する徹底的透析 [少なくとも 20 倍容量を 3 回交換 (> 8000 倍)] により、精製 ROR - LBD のバッファー交換を行った。ROR - LBD の濃度は、PBS 中、およそ 30 μM であった。5 倍モル過剰の NHS-LC-ビオチン (Pierce) を最少量の PBS に加えた。この溶液を時々穏やかに混合しながら周囲室温で 60 分間インキュベートした。修飾 ROR - LBD を、各少なくとも 20 倍容量の 2 回のバッファー交換 (5 mM DTT、2 mM EDTA および 2 % スクロースを含有する TBS pH 8.0) に対して透析した。修飾タンパク質をアリコートに分け、ドライアイス上で凍結させ、-80 で保存した。このビオチン化 ROR - LBD を質量分析にかけ、ビオチン化試薬による修飾度を明らかにした。一般に、タンパク質のおよそ 95 % が少なくとも 1 つのビオチン化部位を持ち、この総ビオチン化度は、1 ~ 5 の範囲の多重部位の正規分布に従った。

【0240】

コアクチベータステロイド受容体コアクチベーター SRC1 (2) のアミノ酸 676 ~ 700 (CPSSHSSLTERHKILHRL LQEGSPS) に相当するビオチン化ペプチドを同様の方法を用いて作製した。

【0241】

アッセイ

プロトコールステップ 1: ユウロピウム標識 SRC1 (2) ペプチドの製造

ビオチン化 SRC1 (2) 溶液は、100 μM 保存溶液から適当量のビオチン化 SRC1 (2) を、固体から新たに加えた 10 mM の DTT を含有するバッファーに加えて終濃度 40 nM とすることにより作製した。次に、試験管内のビオチン化 SRC1 (2) 溶液に、適当量のユウロピウム標識ストレプトアビジンを加えて終濃度 10 nM とした。試験管を穏やかに転倒させ、室温で 15 分間インキュベートした。10 mM 保存溶液から 20 倍過剰のビオチンを加え、試験管を穏やかに転倒させ、室温で 10 分間インキュベートした。

【0242】

プロトコールステップ 2: APC 標識 ROR - LBD の製造

ビオチン化 ROR - LBD 溶液は、保存溶液から適当量のビオチン化 ROR - LBD

Dを、固体から新たに加えた10 mMのDTTを含有するバッファーに加えて終濃度40 nMとすることにより作製した。次に、試験管内のビオチン化ROR γ -LBD溶液に、適当量のAPC標識ストレプトアビジンを加えて終濃度20 nMとした。この試験管を穏やかに転倒させ、室温で15分間インキュベートした。10 mM保存溶液から20倍過剰のビオチンを加え、試験管を穏やかに転倒させ、室温で10分間インキュベートした。

【0243】

プロトコールステップ3：試験

等量の上記のコウロピウム標識SRC1(2)ペプチドとAPC標識ROR γ -LBDを穏やかに混合して、20 nM ROR γ -LBD、10 nM APC-ストレプトアビジン(Streptavidin)、20 nM SRC1(2)および5 nMコウロピウム-ストレプトアビジンとした。反応混合物を5分間インキュベートした。Thermo Combi Multidrop 384スタッカーユニットを用い、100% DMSO中、ウェル当たり1 μ Lの試験化合物を含有する384ウェルアッセイプレートに、1ウェル当たり25 μ Lの反応混合物を加えた。これらのプレートを1時間インキュベートした後、ViewLuxにてLanceモードで読み取り、EU/APCを求めた。

【0244】

結果

実施例14を除く総ての式(I)の例示的化合物が、5.0~8.0の間の平均pIC₅₀を持つことが判明した。実施例14は、5.0より小さい平均pIC₅₀を有していた。実施例2、15、24、31~34、38、47および49は、7.5以上の平均pIC₅₀を有していた。

【0245】

末梢血単球細胞アッセイ(PBMCアッセイ-IL-17)

ROR γ (レチノイン酸関連オーファン受容体(Retinoic Acid Related Orphan Receptor))は、クラス1核受容体ファミリーのメンバーである。ROR γ は、特定のDNA応答エレメント(RORE)にモノマーとして結合することによって遺伝子転写を調節し、発生、免疫性、日内周期、および細胞代謝に重要な役割を持つ(最近、A. Jetten, Nuclear Receptor Signaling 2009, 7, 1-32により報告)。この核受容体ファミリーの1つのメンバーROR γ tは、宿主防御と炎症性障害の両方に役割を果たす、IL-17を発現するヒトおよびマウスCD4⁺T細胞、いわゆるTh17細胞の分化および発生のレギュレーターとして同定されている。ROR γ tはまた、iNKT、NKT(Mucosal Immunol. 2009, 2(5), 383-392、J. Immunol. 2008, 180, 5167-5171)、T細胞(Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010, 182, 464-476)、CD8⁺T細胞(J. Leukocyte Biol. 2007, 82, 354-360)、最後にCD4⁺CD8⁺TCR⁺T細胞(J. Immunol. 2008, 181, 8761-8766)において、IL-17AおよびIL-17Fをコードする遺伝子の転写に必要とされる。好酸球、好中球およびマクロファージなどの他の免疫細胞も、喘息に関連するアレルギー性炎症においてIL-17Aの供給源となり得る(J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108, 430-438、J. Immunol. 2008, 181, 6117-6124、Immunity 2004, 21, 467-476)が、ROR γ tとの関連は文献ではまだ確認されることがない。

【0246】

このアッセイは、IL-17A放出の阻害剤を同定する目的で、ヒト血液から単離された冷凍末梢血単核細胞(PBMC)を抗CD3/CD28で刺激したものから分泌されたIL-17Aのレベルを測定するように設計される。

【0247】

アッセイ溶液

アッセイ媒体成分：

RPMI 1640(例えば、Gibcoにより供給)-90%

FCS(例えば、Invitrogenにより供給)(内毒素試験済み)-10%

ペニシリン/ストレプトマイシン溶液 x1

【0248】

調製： バイオセーフティーキャビネット内で、50 mL 熱失活オーストラリア人 FBS、5 mL Glutamax および 5 mL ペニシリン/ストレプトマイシンを 500 mL の RPMI に無菌的に加える。ペニシリン/ストレプトマイシン 100 倍保存液は、例えば、Gibco (10,000 単位/mL ペニシリン、10,000 µg/mL ストレプトマイシン) から供給される。L-グルタミン 100 倍保存液 (例えば、Invitrogen により供給)。

注：冷蔵庫 (4) で 4 週間保存可能。使用前に 37 に設定した湯浴で温める。

【0249】

抗ヒト IL-17 検出抗体成分：

IL-17 検出抗体およびブロッキングバッファー B (例えば、Mesoscale Discovery により供給)

Ca²⁺ および Mg²⁺ 不含ダルベッコの PBS (例えば、Gibco により供給)

注：検出抗体は終濃度 1 µg/mL で調製。溶液は要冷蔵。

【0250】

MSD リードバッファー T × 2 成分：

水および MSD リードバッファー T × 4 (例えば、MSD により供給)

注：MSD リードバッファー T × 4 は水で 2 分の 1 に希釈。室温保存。

【0251】

アッセイ能：384

器具および材料

Mesoscale Discovery (MSD) により供給される MSD Sector Imager 6000

Thermo Scientific により供給される Multidrop 384

CyBio AG により供給される CyBio-Well、モデル 7518-00

Greiner により供給されるマイクロプレート 384 クリア

【0252】

アッセイ

プロトコルステップ 1：細胞懸濁液添加前のアッセイプレートの調製

1. アッセイに使用する媒体および試薬には外部からの内毒素が存在しないようにする。
2. スクリーニング用の化合物を、最高濃度を 10 mM とし、DMSO 中、11 点の 1：3 連続希釈でマスタープレートに分注し、その後、500 nL を 384 ウェル平底 Greiner プレートに移し、そこに 50 µL の細胞懸濁液を加える。なお、シングルショットスクリーニングの場合には、化合物の最高濃度は 10^{-5} M とし、11 点全域用量反応試験の場合には、最高濃度を 10^{-4} M とする。

【0253】

対照：

低い対照として、第 6 列に DMSO (例えば、VWR により供給) (終濃度 1%) (16 点)。

高い対照として、DMSO 中、終濃度 10^{-4} M の 5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - ウレイドチオフェン - 3 - カルボキサミド (例えば、Sigma から入手可能) を第 18 列 (16 点) に使用すべきである。

化合物をアッセイ当日よりも早く分注する場合には、-20 で保存しなければならない。

【0254】

プロトコルステップ 2：1 日目：PBMC の解凍および取り扱い

1. 湯浴 (37) を用いバイアル内の PBMC を解凍する。バイアルが水をかぶらないようにする (水面をバイアルのスクリーキャップの下にしなければならない)。
2. バイアルの内容物を 50 mL の Falcon チューブに移す。
3. 凍結用媒体中の DMSO (例えば、VWR により供給) の濃度を徐々に下げるために、10 mL のアッセイ媒体を滴下する。

4. 遠心機 (1 0 0 0 r p m - 5 分) で細胞を回転沈降させる。
5. 上清をデカントする。
6. 細胞を 1 0 m L のアッセイ媒体に再懸濁させる。
7. 0 . 1 m L の懸濁液を C e d e x 計数管に移す。
8. 0 . 9 m L の媒体を加え、計数用懸濁液の容量を 1 m L とする。 1 : 1 0 の希釈倍率設定を用い、C e d e x 上で細胞を計数する。
9. 8×10^5 細胞 / m L の濃度の細胞懸濁液を最終数 4 0 , 0 0 0 細胞 / ウェルとする。

【 0 2 5 5 】

- プロトコルステップ 3 : 1 日目 : C D 3 / C D 2 8 ビーズでの P B M C の刺激 10
1. よく混合した C D 3 / C D 2 8 ダイナビーズ (例えば、D y n a l により供給) を加えてビーズ : 細胞 = 2 : 1 の比にする (すなわち、2 0 分の 1 希釈) 。十分に混合する。
 2. この懸濁液を、マルチドロップを用いて 3 8 4 アッセイプレートに分注する (5 0 μ L / ウェル) 。細胞懸濁液の量が多ければ、プレートへの分注 1 つ置きに懸濁液を混合する。
 3. これらのプレートに蓋をし、加湿インキュベーター (3 7 ° C 、 5 % C O ₂) 内に 4 8 時間置く。

【 0 2 5 6 】

- プロトコルステップ 4 : 2 日目 : M S D プレートの調製 20
1. 4 0 μ L / ウェルを用い、D - P B S 溶液中、0 . 1 % ブロックバッファー B を用い、M e s o s c a l e D i s o c o v e r y M S D プレート (M e s o s c a l e D i s o c o v e r y により供給) のサイトカイン捕捉をブロックする。
 2. 蓋をしたこれらのプレートを一晩、冷蔵庫に置く。
 3. P B S とマルチドロップコンビを用いてプレートを手で洗浄する。ブロッカー B バッファーを廃液ポットへ振り落とし、コンビを用いて 4 0 μ L の P B S をプレートに分注する。次に、これを手で振り落とし、これらのプレートをブルーロール上に軽く打ち付けて残っている液体をできる限り除去してから細胞上清を移す。
 4. これらのプレートをペーパータオル上に軽く打ち付ける。

【 0 2 5 7 】

- プロトコルステップ 5 : 3 日目 : M S D プレート上での I L - 1 7 検出 30
1. C y b i w e l l を用い、1 0 μ L の上清をアッセイプレートから M S D プレートに移す。総てのウェルが溶液で覆われているようにする。一部のウェルが上清で覆われていなければプレートを軽く打ち付ける。
 2. これらのプレートを粘着性ホイル (ブラウンステッカー) で覆い、室温 (R T) にて、シェーカー上で 1 時間、それらをインキュベートする。
 3. 抗体を検出する 1 0 μ L の M S D I L - 1 7 を、マルチドロップ (C a ²⁺ および M g ²⁺ 不含の D - P B S (例えば、G i b c o により供給) 中、1 μ g / m L) を用いて加える。
 4. これらのプレートを粘着性ホイルで覆い、室温で 3 時間、振盪しながらインキュベートする。 40
 5. 従前のように P B S とマルチドロップコンビを用いて、プレートを手で洗浄する。
 6. これらのプレートをペーパータオル上に軽く打ち付ける。
 7. マルチドロップを用い、3 5 μ L の M S D リードバッファー T x 2 を加える。
 8. 製造者の説明書に従い、3 8 4 ウェルプレートプロトコルを用いて M S D M A 6 0 0 0 リーダーでプレートを読み取る。

【 0 2 5 8 】

結果

試験しなかった実施例 2 9、3 2、3 4、3 7、4 0、4 1、4 4 ~ 4 9、および 5 1 を除く総ての式 (I) の例示的化合物が 4 . 0 ~ 8 . 0 の間の平均 p I C 5 0 を持つことが判明した。実施例 2、1 5 ~ 1 7、2 4、3 5 および 3 8 は、6 . 0 以上の平均 p I C

50 値を持つことが判明した。

【0259】

有用性

式(I)の化合物、およびその薬学的に許容可能な塩はROR のモジュレーターであり、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および気管支炎、アレルギー性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎およびアトピー性皮膚炎、嚢胞性線維症、肺同種異系移植片拒絶、多発性硬化症、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、全身性紅斑性狼瘡、乾癬、橋本病、膵炎(pancreatitis)、自己免疫性糖尿病、自己免疫性眼疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患(IBS)、炎症性腸症候群(IBD)、シェーグレン症候群、視神経炎、I型糖尿病、視神経脊髄炎、重症筋無力症(Myasthenia Gravis)、ブドウ膜炎、ギラン-バレー症候群、乾癬性関節炎、グレーブス病および強膜炎などの、ROR により媒介される炎症性疾患、代謝性疾患および自己免疫疾患の処置に有用であり得る。喘息およびCOPDなどの上記に挙げた呼吸器系疾患の処置のためのROR モジュレーターの使用は特に注目される。

10

【0260】

さらなる側面において、本発明はまた、治療において使用するための、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を提供する。

【0261】

さらなる側面において、本発明はまた、ROR により媒介される炎症性疾患、代謝性疾患および自己免疫疾患の処置において使用するための、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を提供する。

20

【0262】

さらなる側面において、本発明は、喘息または慢性閉塞性肺疾患の処置において使用するための、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0263】

さらなる側面において、本発明は、ROR により媒介される炎症性疾患、代謝性疾患または自己免疫疾患の処置方法であって、それを必要とする対象に安全かつ治療上有効な量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を対象とする。

30

【0264】

なおさらなる側面において、本発明は、慢性閉塞性肺疾患または喘息を処置する方法であって、それを必要とする対象に安全かつ治療上有効な量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを対象とする。

【0265】

本明細書で用いる場合、用語「処置」とは、病態の予防、特定の病態の改善または安定化、病態の症状の軽減または消散、病態の進行の緩徐化または消散、およびすでに罹患している患者または対象における病態の再発の予防または遅延を意味する。

【0266】

本明細書で用いる場合、用語「治療上有効な量」とは、動物またはヒトの身体において所望の生物学的応答を惹起する、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の量を意味する。

40

【0267】

本明細書で用いる場合、用語「対象」とは、動物またはヒトの身体を意味する。

【0268】

製剤開発

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、必ずというわけではないが通常、患者に投与する前に医薬組成物に処方される。よって、別の側面において、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と1種以上の薬学上許容される賦形剤とを含んでなる医薬組成物を対象とする。

【0269】

50

式(Ⅰ)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて製造され得る。当技術分野で慣用される方法のいくつかは、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

【0270】

式(Ⅰ)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の医薬組成物は、例えば、吸入、鼻腔、経口(口内または舌下を含む)、局所(頬側、舌下、経皮、皮膚)または非経口(皮下、筋肉内、静脈内、皮内)経路によるなどの任意の適当な経路による投与のために処方することができる。よって、式(Ⅰ)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の医薬組成物は、特定の投与経路に応じて、例えば、溶液または懸濁液(水性または非水性)、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ、ローション、クリーム、軟膏、ゲル、フォームまたは再構成として処方することができる。このような医薬組成物は、薬学分野で公知の任意の方法、例えば、有効成分を賦形剤と会合させることによって製造され得る。

10

【0271】

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は単位用量剤形であり得、結合剤、例えば、シロップ、アラビアガム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントガム、またはポリビニルピロリドン、増量剤、例えば、ラクトース、糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン、打錠滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ、崩壊剤、例えば、ジャガイモデンプン、またはラウリル硫酸ナトリウムなどの許容される湿潤剤などの従来の賦形剤を含み得る。錠剤は、通常の製薬規範において周知の方法に従ってコーティングすることができる。

20

【0272】

経口液体製剤は、例えば、水性または油性懸濁液、溶液、エマルション、シロップまたはエリキシルの形態であってよく、あるいは使用前に水または他の好適なビヒクルで再構成するための乾燥製品として提供してもよい。このような液体製剤は、沈殿防止剤、例えば、ソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用脂、乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルピタン、またはアラビアガム、非水性ビヒクル(食用油を含み得る)、例えば、アーモンド油、グリセリン、プロピレングリコール、またはエチルアルコールなどの油性エステル、保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸といった従来の添加剤、および場合により従来の香味剤または着色剤を含んでよい。

30

【0273】

局所投与用の式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の医薬組成物は、例えば、軟膏、クリームまたはローション、眼用軟膏および点眼剤または点耳剤、含浸包帯およびエアゾールとして提供してよく、軟膏およびクリーム中に、保存剤、薬物の浸透を助ける溶媒および軟化剤などの適当な従来の添加剤を含み得る。これらの組成物はまた、クリームまたは軟膏基剤、およびローション用のエタノールまたはオレイルアルコールなどの適合する従来の担体も含み得る。このような担体は、組成物の約1%から最大約98%として存在してよい。より通常には、それらは組成物の最大約80%を占める。

40

【0274】

非経口投与に適した医薬組成物としては、抗酸化剤、バッファー、静菌剤および組成物を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性および非水性無菌注射液、ならびに沈殿防止剤および増粘剤を含み得る水性および非水性無菌懸濁液が含まれる。これらの組成物は単位用量または複数用量容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアルで提供されてよく、使用直前に無菌液体担体、例えば、注射水を加えるだけでよいフリーズドライ(凍結乾燥)状態で保存してよい。即時調合注射液および懸濁液は、無菌の粉末、顆粒および錠剤から製造され得る。

【0275】

肺への局所投与用の医薬組成物は、エアゾール組成物および乾燥粉末組成物を含み得る

50

。

【0276】

肺または鼻への局所送達用の乾燥粉末組成物は、一般に、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とラクトースまたはデンプンなどの好適な担体の粉末混合物を含有する。肺または鼻への局所送達用の乾燥粉末組成物は、例えば、吸入器または通気器で使用するための、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジ内に提供してよい。各カプセルまたはカートリッジは一般に、 $20\mu\text{g} \sim 10\text{mg}$ の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含有し得る。あるいは、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、賦形剤無しで提供してもよい。医薬組成物の包装は単位用量送達または複数用量送達に好適なものであってよい。複数用量送達の場合、組成物は予め計量することもできるし(例えば、Diskus、GB2242134参照、またはDiskhaler、GB2178965、2129691および2169265参照)、あるいは使用時に計量することもできる(例えば、Turbuhaler、EP69715参照)。単位用量デバイスの例としては、Rotahaler(GB2064336参照)がある。Diskus吸入デバイスは、その長手方向に間隔をおいて配置された複数の凹部を有するベースシートと、複数の容器(各容器はその中に式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、好ましくは、ラクトースなどの担体と組み合わせて含んでなる吸入可能な組成物を含む)を規定するようにそれに緊密に、ただし剥離可能に、密着されたリッドシートから形成された細長いストリップを含んでなる。このストリップはロール状に巻き取るのに十分柔軟であることが好ましい。このリッドシートとベースシートは好ましくは、互いに密着しない先端部を有し、前記先端部の少なくとも一方は巻き取り手段に取り付けられるように構成される。また、ベースシートとリッドシートの間の気密シールはそれらの幅全体に及ぶことが好ましい。リッドシートは、前記ベースシートの第1の末端から縦方向に、ベースシートから剥離できることが好ましい。

【0277】

吸入による投与用の薬剤は望ましくは、制御された粒径を有する。気管支系への吸入に最適な粒径は、通常、 $1 \sim 10\mu\text{m}$ 、好ましくは $2 \sim 5\mu\text{m}$ である。 $20\mu\text{m}$ より大きい粒子は一般に、大き過ぎて、吸入された際に小さな気道に到達しない。これらの粒径を達成するために、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の粒子は、例えば微粒子化によるなどの従来の手段によって小さくすることができる。所望の画分は空気分級または篩いによって分離することができる。好ましくは、これらの粒子は結晶性であり得、例えば、連続フローセルにて、超音波照射の存在下、薬剤としての式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の、前記薬剤にとっての溶媒である液体中の流動溶液を、前記薬剤にとっての貧溶媒である流動液体と混合することを含んでなる方法によって作製される(例えば、国際特許出願PCT/GB99/04368に記載のとおり)。あるいは、これらの粒子は、その物質の、その物質にとっての溶媒である液体中の溶液の流れと、その物質にとっての貧溶媒である液体の流れを、軸上の出口を備えた円筒混合チャンバーに接線方向に、それによりそれらの流れが渦の形成によって緊密に混合され、かつ、それによりその物質の結晶粒子の沈殿が生じるように引き込むことを含んでなる方法によって製造され得る(例えば、国際特許出願PCT/GB00/04237に記載のとおり)。ラクトースなどの賦形剤が使用される場合には、一般に、賦形剤の粒径は本発明内の賦形剤よりも遙かに大きい。賦形剤がラクトースである場合、一般にそれは、ラクトース粒子の85%以下が $60 \sim 90\mu\text{m}$ のMMDを有し、15%以上が $15\mu\text{m}$ 未満のMMDを有するような粉碎ラクトースとして存在する。

【0278】

エアゾール組成物は、定量吸入器などの与圧バックから送達するために、好適な液化噴射剤の使用によって開発することができる。エアゾール組成物は懸濁液または溶液のいずれかであり得、一般に、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、フルオロカーボンまたは水素含有クロロフルオロカーボンまたはその混合物、特に、ヒドロフルオロアルカン、特に、1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3

、3-ヘプタフルオロ-n-プロパンまたはその混合物などの好適な噴射剤とを含有する。エアゾール組成物は、場合により、界面活性剤、例えば、オレイン酸またはレシチン、および補助溶媒、例えば、エタノールなどの、当技術分野周知の付加的な処方用賦形剤を含有してもよい。エアゾール組成物は一般に、バルブ（例えば、定量バルブ）で閉め、マウスピース付きアクチュエーターに取り付けた与圧キャニスタ（例えば、アルミニウムキャニスタ）内に保持される。エアゾール組成物はまた、噴霧化により鼻または肺に送達される水溶液または懸濁液を含んでもよい。

【0279】

鼻への局所投与用医薬組成物はまた、鼻腔スプレーによる送達のためまたは点鼻剤として開発することもできる。鼻腔投与用医薬組成物は、鼻腔の総ての適当な領域（標的組織）に送達可能とするような方法で開発することができる。さらに、薬剤に長時間、標的組織との接触を維持させる医薬組成物を、鼻腔投与用に開発することもできる。

【0280】

鼻腔スプレーの使用により鼻へ局所投与する医薬組成物のための好適な投与計画では、患者が鼻腔をきれいにした後、鼻からゆっくり吸入することが可能である。吸入中、組成物は、一方の鼻孔に、他方の鼻孔を手で押さえながら投与することができる。次に、この手順を他方の鼻孔にも繰り返すことができる。一般に、鼻孔当たり1または2回の噴霧を上記の手順によって、毎日2回または3回まで投与することができる。一般に、鼻孔への各噴霧は約25～約100 μ Lの医薬組成物を送達することができる。

【0281】

鼻腔スプレーまたは点鼻剤による鼻への局所投与用の医薬組成物は、溶液または懸濁液として製造され得る。溶液または懸濁液は水性または非水性ベースであってよく、沈殿防止剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ビーガム、トラガカントガム、ベントナイトおよびポリエチレングリコール、保存剤、例えば、キレート剤（例えばEDTA）、第四級アンモニウム化合物（例えば(e.e.)、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミドおよび塩化セチルピリジニウム）、水銀剤（例えば、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀およびチメロサル）、アルコール剤（例えば、クロロブタノール、フェニルエチルアルコールおよびベンジルアルコール）、抗菌エステル（例えば、パラ-ヒドロキシ安息香酸のエステル）および他の抗菌剤、例えば、クロルヘキシジン、クロロクレゾール、ソルビン酸およびその塩（例えば、ソルビン酸カリウム）、およびポリミキシン、等張性調整剤、例えば、塩化ナトリウム、デキストロース、キシリトールおよび塩化カルシウム、緩衝剤、湿潤剤、例えば、脂肪アルコール、エステルおよびエーテル、例えば、ポリオキシエチレン（20）モノオレイン酸ソルビタン（ポリソルベート80）、抗酸化剤、甘味剤および矯味剤といった1種以上の薬学上許容される賦形剤を含有し得る。

【0282】

特に上述した成分に加え、本医薬組成物は、対象とする処方物のタイプに鑑みて当技術分野で慣例の他の薬剤を含んでもよいと理解されるべきである。

【0283】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩はまた、 β_2 -アドレナリン受容体アゴニスト、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイドおよびNSAID）および抗コリン作用薬からなる群から選択される1種以上の他の治療薬と併用することもできる。

【0284】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用可能な β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、例えば、サルメテロール、サルブタモール、フォルモテロール、およびその塩、例えば、サルメテロールのキシナホ酸塩、サルブタモールの硫酸塩またはフォルモテロールのフマル酸塩）が含まれる。さらなる β_2 -アドレナリン受容体アゴニストとしては、WO 03/024439に記載されているもの、例えば、4-{(1R)-2-[(6-{(2-[2,6-ジクロロベンジル]オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノールおよびその

10

20

30

40

50

薬学的に許容可能な塩、例えば、トリフェニル酢酸が含まれる。

【0285】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用可能なコルチコステロイドとしては、例えば、プロピオン酸フルチカゾンおよび6,9-ジフルオロ-17-[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11-ヒドロキシ-16-メチル-3-オキソ-アンドロスタ-1,4-ジエン-17-カルボチオ酸S-フルオロメチルエステル(フロ酸フルチカゾン)が含まれる。

【0286】

抗コリン作用薬もまた、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と併用可能である。抗コリン作用薬の例としては、ムスカリン性受容体においてアンタゴニストとして作用する化合物、特に、M₁またはM₃受容体のアンタゴニスト、M₁/M₃またはM₂/M₃受容体の二重アンタゴニスト、またはM₁/M₂/M₃受容体のパンアンタゴニストである化合物である。吸入による投与のための抗ムスカリン作用化合物としては、例えば、イプラトロピウム(例えば、臭化物として、CAS 22254-24-6、Atroventの名称で販売)、チオトロピウム(例えば、臭化物として、CAS 136310-93-5、Spirivaの名称で販売)、(3-エンド)-3-(2-シアノ-2,2-ジフェニルエチル)-8,8-ジメチル-8-アゾニアビシクロ[3.2.1]オクタンプロミド、および4-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]-1-{2-[(フェニルメチル)2]エチル}-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンプロミドが含まれる。

【0287】

当業者には、適当であれば、他の治療薬は、治療薬の活性および/または安定性および/または物理特性(例えば、溶解度)を最適化するために、薬学的に許容可能な塩、またはプロドラッグ、またはエステル(例えば、低級アルキルエステル)、または溶媒和物(例えば、水和物)の形態で使用可能であることが明らかであろう。また、適当であれば、それらの治療薬は光学的に純粋な形態で使用可能であることも明らかであろう。

【0288】

よって、本発明は、さらなる側面において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と1以上の他の治療薬とを含んでなる組合せを提供する。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4433	(2006.01)	A 6 1 K	31/4433	
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/501	
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/4427	(2006.01)	A 6 1 K	31/4427	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 7 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
			A 6 1 P	27/02	

(74)代理人 100117787

弁理士 勝沼 宏仁

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(72)発明者 ベロニク、ピロー

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 アマンダ、ジェニファー、キャンベル

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 スティーブン、ハリソン

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ジョエル、ル

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 レナ、シュクラ

イギリス国ハートフォードシャー、スティーブネッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソスミ
スクライン

審査官 伊藤 佑一

(56)参考文献 国際公開第2006/038594(WO, A1)
国際公開第2013/045431(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

A61P

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