

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7676317号

(P7676317)

(45)発行日 令和7年5月14日(2025.5.14)

(24)登録日 令和7年5月2日(2025.5.2)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 311/39 (2006.01)

C 0 7 C 311/39

C S P

C 0 7 C 311/40 (2006.01)

C 0 7 C 311/40

A 6 1 K 31/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/18

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

C 0 7 D 295/26 (2006.01)

C 0 7 D 295/26

請求項の数 8 (全71頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-560304(P2021-560304)

(86)(22)出願日 令和2年4月2日(2020.4.2)

(65)公表番号 特表2022-528271(P2022-528271
A)

(43)公表日 令和4年6月9日(2022.6.9)

(86)国際出願番号 PCT/IB2020/053158

(87)国際公開番号 WO2020/202072

(87)国際公開日 令和2年10月8日(2020.10.8)

審査請求日 令和5年3月31日(2023.3.31)

(31)優先権主張番号 102019000004929

(32)優先日 平成31年4月2日(2019.4.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
イタリア(IT)

(73)特許権者 510121547

フオンダツィオーネ・イステイトゥート
・イタリアーノ・ディ・テクノロジャ
FONDAZIONE ISTITUTO
ITALIANO DI TECNOLO
GIAイタリア、イ - 1 6 1 6 3 ジェノヴァ、
ヴィア・モレゴ 3 0 番

(73)特許権者 521439132

フオンダツィオーネ テレソン
イタリア国 0 0 1 8 5 ローマ ヴィア
ヴァレーゼ 1 6 / ビー

(73)特許権者 517405334

アルマ マータ ストゥディオールム - ウ
ニヴェルシタ ディ ボローニャ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 細胞内塩素イオン濃度のモジュレーター

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

- 2 . 2 4 - (ブチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸、
2 . 3 2 - クロロ - 4 - (ヘキシルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、
2 . 4 2 - クロロ - 4 - (オクチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、
2 . 5 2 - クロロ - 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安
息香酸、
2 . 7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
2 . 8 4 - (オクチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
2 . 9 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
3 . 7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、
3 . 8 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、
3 . 9 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香
酸、
3 . 1 0 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルア
ミノ) 安息香酸、
3 . 1 1 4 - (ブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、
3 . 1 2 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘキシルアミノ) 安息香酸、
3 . 1 3 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、
3 . 1 4 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安

10

20

息香酸、

3.15 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチルアミノ) 安息香酸、

3.16 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6, 6, 6 - トリフルオロヘキシルアミノ) 安息香酸、

3.17 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

3.18 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) 安息香酸、

3.19 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4 - メトキシブチルアミノ) 安息香酸、

3.20 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 - メトキシヘキシルアミノ) 安息香酸、

3.21 3 - (シクロペンチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

3.22 3 - (シクロヘキシルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5.5 3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5.6 3 - (1 - ピペリジルスルホニル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5.7 3 - モルホリノスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

6.3 5 - シアノ - N, N - ジメチル - 2 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

7.4 2 - ヒドロキシ - 5 - スルファモイル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

9.1 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - [4 - (5, 5, 5 - トリフルオロペンチル) ピペラジン - 1 - イル] 安息香酸、

12.7 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - エトキシ - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

12.8 2 - (シクロペンチルオキシ) - 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

13.1 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - メトキシ - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

14.3 3 - モルホリノスルホニル - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

14.4 3 - ((4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル) - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

15.4 4 - [(8 - プロモ - 8, 8 - ジフルオロオクチル) アミノ] - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、

16.1 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - イソプロポキシ - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.2 2 - (シクロヘキソキシ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.3 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.4 2 - (シクロブトキシ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.5 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) - 4

10

20

30

40

50

- (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
 1 6 . 6 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (4 - ピペリジルオキシ) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、及び
 1 6 . 7 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - フェノキシ - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

を含む群から選択される、化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの立体異性形、又はそれらの個々の幾何異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、双性イオン、及び薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

2 . 2 4 - (ブチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸、
 2 . 7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
 2 . 8 4 - (オクチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
 2 . 9 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
 3 . 7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、
 3 . 8 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、
 3 . 9 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、

10

3 . 1 0 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

3 . 1 1 4 - (ブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、
 3 . 1 2 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘキシルアミノ) 安息香酸、
 3 . 1 3 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、
 3 . 1 4 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、

20

3 . 1 7 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

3 . 2 0 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 - メトキシヘキシルアミノ) 安息香酸、

3 . 2 1 3 - (シクロペンチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

30

3 . 2 2 3 - (シクロヘキシルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5 . 5 3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5 . 6 3 - (1 - ピペリジルスルホニル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5 . 7 3 - モルホリノスルホニル - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

1 3 . 1 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - メトキシ - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、及び、

40

1 4 . 4 3 - ((4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル) - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

を含む群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

2 . 2 4 - (ブチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸、
 2 . 7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
 2 . 8 4 - (オクチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
 3 . 8 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、
 3 . 1 3 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、
 3 . 1 4 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安

50

息香酸、及び、

3, 17 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

医薬として用いられる、

2, 2 4 - (ブチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2, 3 2 - クロロ - 4 - (ヘキシルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2, 4 2 - クロロ - 4 - (オクチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2, 5 2 - クロロ - 4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

10

2, 7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

2, 8 4 - (オクチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

2, 9 4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

3, 7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、

3, 8 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、

3, 9 4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、

3, 10 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

20

3, 11 4 - (ブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、

3, 12 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘキシルアミノ) 安息香酸、

3, 13 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、

3, 14 4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、

3, 15 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチルアミノ) 安息香酸、

3, 16 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6, 6, 6 - トリフルオロヘキシルアミノ) 安息香酸、

3, 17 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

30

3, 18 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) 安息香酸、

3, 19 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4 - メトキシブチルアミノ) 安息香酸、

3, 20 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 - メトキシヘキシルアミノ) 安息香酸、

3, 21 3 - (シクロペンチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

3, 22 3 - (シクロヘキシルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

40

5, 5 3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5, 6 3 - (1 - ピペリジルスルホニル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5, 7 3 - モルホリノスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

6, 3 5 - シアノ - N, N - ジメチル - 2 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

7, 4 2 - ヒドロキシ - 5 - スルファモイル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

50

ルアミノ)安息香酸、

9. 1 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - [4 - (5 , 5 , 5 - トリフルオロペンチル)ピペラジン - 1 - イル]安息香酸、

12. 7 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - エトキシ - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル)アミノ)安息香酸、

12. 8 2 - (シクロペンチルオキシ) - 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル)アミノ)安息香酸、

13. 1 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - メトキシ - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル)アミノ)安息香酸、

14. 3 3 - モルホリノスルホニル - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル)アミノ)安息香酸、

14. 4 3 - ((4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)スルホニル) - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル)アミノ)安息香酸、

15. 4 4 - [(8 - プロモ - 8 , 8 - ジフルオロオクチル)アミノ] - 3 - (ジメチルスルファモイル)安息香酸、

16. 1 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - イソプロポキシ - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、

16. 2 2 - (シクロヘキソキシ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、

16. 3 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、

16. 4 2 - (シクロブトキシ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、

16. 5 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、

16. 6 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (4 - ピペリジルオキシ) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、及び

16. 7 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - フェノキシ - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、

を含む群から選択される、化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの立体異性形、又はそれらの個々の幾何異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、双性イオン、及び薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

G A B A 作動性伝達の脱分極に関連する病態の治療又は予防に使用される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

前記病態は、ダウン症候群、神経障害性疼痛、脳卒中、脳虚血、脳浮腫、水頭症、外傷性脳損傷、脳外傷誘発性鬱病様行動、自閉症スペクトラム障害、自閉症、脆弱 X 症候群、レット症候群、アスペルガー症候群、及びディジョージ症候群、癲癇、発作、癲癇状態、ウエスト症候群、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、退形成性星細胞腫、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、不安症、結節性硬化症及び関連する行動障害、ドラベ症候群を含む群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

2. 2 4 - (ブチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2. 3 2 - クロロ - 4 - (ヘキシルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2. 4 2 - クロロ - 4 - (オクチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2. 5 2 - クロロ - 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2. 7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

2. 8 4 - (オクチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

10

20

30

40

50

- 2.9 4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
 3.7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、
 3.8 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、
 3.9 4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、
 3.10 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
 3.11 4 - (ブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、
 3.12 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘキシルアミノ) 安息香酸、
 3.13 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、
 3.14 4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、
 3.15 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4, 4, 4 - トリフルオロブチルアミノ) 安息香酸、
 3.16 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6, 6, 6 - トリフルオロヘキシルアミノ) 安息香酸、
 3.17 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
 3.18 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) 安息香酸、
 3.19 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4 - メトキシブチルアミノ) 安息香酸、
 3.20 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 - メトキシヘキシルアミノ) 安息香酸、
 3.21 3 - (シクロペンチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
 3.22 3 - (シクロヘキシルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
 5.5 3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
 5.6 3 - (1 - ピペリジルスルホニル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
 5.7 3 - モルホリノスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
 6.3 5 - シアノ - N, N - ジメチル - 2 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、
 7.4 2 - ヒドロキシ - 5 - スルファモイル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
 9.1 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - [4 - (5, 5, 5 - トリフルオロペンチル) ピペラジン - 1 - イル] 安息香酸、
 12.7 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - エトキシ - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、
 12.8 2 - (シクロペンチルオキシ) - 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、
 13.1 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - メトキシ - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、
 14.3 3 - モルホリノスルホニル - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、
 14.4 3 - ((4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル) - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

10

20

30

40

50

15.4 4 - [(8 - ブロモ - 8 , 8 - ジフルオロオクチル) アミノ] - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、

16.1 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - イソプロポキシ - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.2 2 - (シクロヘキソキシ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.3 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.4 2 - (シクロブトキシ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

10

16.5 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.6 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (4 - ピペリジルオキシ) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、及び

16.7 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - フェノキシ - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

を含む群から選択される、化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの立体異性形、又はそれらの個々の幾何異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、双性イオン、及び薬学的に許容可能な塩と、

薬学的に許容可能な添加剤と、任意に 1 種以上の向精神薬及び / 又は抗炎症薬とを含む医薬組成物。

20

【請求項 8】

2.2 4 - (ブチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2.3 2 - クロロ - 4 - (ヘキシルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2.4 2 - クロロ - 4 - (オクチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2.5 2 - クロロ - 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2.7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

2.8 4 - (オクチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

2.9 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

30

3.7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、

3.8 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、

3.9 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、

3.10 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

3.11 4 - (ブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、

3.12 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘキシルアミノ) 安息香酸、

3.13 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、

3.14 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、

40

3.15 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチルアミノ) 安息香酸、

3.16 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 , 6 , 6 - トリフルオロヘキシルアミノ) 安息香酸、

3.17 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

3.18 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) 安息香酸、

3.19 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4 - メトキシブチルアミノ) 安息香

50

酸、

3.20 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 - メトキシヘキシルアミノ) 安息香酸、

3.21 3 - (シクロペンチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

3.22 3 - (シクロヘキシルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5.5 3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5.6 3 - (1 - ピペリジルスルホニル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5.7 3 - モルホリノスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

6.3 5 - シアノ - N, N - ジメチル - 2 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

7.4 2 - ヒドロキシ - 5 - スルファモイル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

9.1 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - [4 - (5, 5, 5 - トリフルオロペンチル) ピペラジン - 1 - イル] 安息香酸、

12.7 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - エトキシ - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

12.8 2 - (シクロペンチルオキシ) - 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

13.1 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - メトキシ - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

14.3 3 - モルホリノスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

14.4 3 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

15.4 4 - [(8 - プロモ - 8, 8 - ジフルオロオクチル) アミノ] - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、

16.1 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - イソプロポキシ - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.2 2 - (シクロヘキソキシ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.3 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.4 2 - (シクロブトキシ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.5 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

16.6 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (4 - ピペリジルオキシ) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、及び

16.7 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - フェノキシ - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

を含む群から選択される、化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの立体異性形、又はそれらの個々の幾何異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、双性イオン、及び薬学的に許容可能な塩を含む、G A B A 作動性伝達の脱分極に関連する障害の治療薬。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

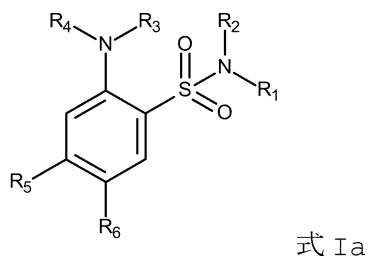
[関連出願の相互参照]

本特許出願は、2019年4月2日に出願されたイタリア国特許出願第102019000004929号の優先権を主張するものであり、このイタリア国特許出願の開示全体は、引用することによって本明細書の一部をなす。

【0002】

本発明は、ナトリウム・カリウム・塩素イオン共輸送体（本明細書では以下で、NKCC1とも呼称される）を阻害する式Ia、式Ib、及び式Icの化合物に関する。

【化1】



10

【0003】

NKCC1の薬理的阻害は、様々な病態生理学的状態、特に脳障害の治療に使用される。2-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体は、強力なNKCC1阻害剤であり、ダウン症候群及び自閉症の齧歯類モデルにおけるGABA作動性伝達及び関連する認知行動の回復において有望な有効性を示す。

20

【背景技術】

【0004】

ダウン症候群は、知的障害の最も一般的な遺伝型である（ヨーロッパ諸国及び米国では、それぞれ10000人の生児出生に約10人及び10000人の生児出生に約14人）。21トリソミーとしても知られているダウン症候群は、21番染色体の3つ目のコピーが全て又は一部に存在することによって引き起こされる遺伝的障害である。ダウン症候群の最大の臨床的特徴は、特に海馬関連機能における低い知能指数（IQ）、学習障害、及び記憶障害を特徴とする知的障害である。教育学的方法及び統合教育化により、ダウン症候群を有する人に認知発達の改善がもたらされたが、それでもなお、上記方法論によって完全に対処することができない体質的障害がある。確かに、ダウン症候群を治療する幾つかの臨床候補（すなわち、ピラセタム、メマンチン及びドネペジル、リバスチグミン、エピガロカテキンガレート及び抗酸化剤、ペンチレントラゾール、ACI-24）はあるものの、ダウン症候群の認知症状を改善する承認された薬理的薬物はいまだ存在しない。このように、ダウン症候群の被験体における認知機能を高める薬物の発見に尽力することが急務である。

30

【0005】

過去数年間に、数多くの文献で、ダウン症候群及び多くの他の神経発達疾患においてCl⁻透過性のGABA_A受容体を介した抑制性GABA作動性伝達に欠陥があることが示されている（非特許文献1、非特許文献2）。それにもかかわらず、欠陥のあるGABA作動性伝達を回復するのに一般的なGABA_A受容体阻害剤を使用することは危険である。それは、患者における癲癇性発作のリスクが高いためである。

40

【0006】

GABA作動性伝達の変化を特徴とする脳障害には、ダウン症候群、神経障害性疼痛、脳卒中、脳虚血、脳浮腫、水頭症、外傷性脳損傷、脳外傷誘発性鬱病様行動、自閉症スペクトラム障害（すなわち、自閉症、脆弱X症候群、レット症候群、アスペルガー症候群、及びディジョージ症候群）、癲癇、発作、癲癇状態、小児痙攣、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、退形成性星細胞腫、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、不安症、結節性

50

硬化症及び関連する行動障害、ドラベ症候群が含まれる。SLC12A2(NKCC1) 遺伝子及びSLC12A1(NKCC2) 遺伝子によってコードされる $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ \cdot \text{Cl}^-$ 共輸送体(NKCC)は、原形質膜を通過するナトリウム、カリウム、及び塩素イオンの電気的中性輸送をもたらす輸送体のファミリーに属する。これらは各溶質を同じ方向に動かし、2つの正に荷電した溶質(ナトリウム及びカリウム)を2部の負に荷電した溶質(塩素イオン)と一緒に動かすことによって電気的中性を維持する。

【0007】

NKCC1は、特に外分泌腺及び脳に広く分布している。NKCC2は腎臓に見られ、そこでは、NKCC2は尿からナトリウム、カリウム、及び塩素イオンを取り出す働きがあり、こうしてこれらは血液中に再吸収され得る。

【0008】

ニューロンでは、 Cl^- インポーターのNKCC1及び Cl^- エキスポーターのKCC2は、主に細胞内 Cl^- 濃度を制御する。

【0009】

重要なことには、ダウン症候群及び脳疾患の幾つかの動物モデルにおいて、NKCC1/KCC2の発現比に欠陥がある。阻害剤でNKCC1を標的化すると、限定されるものではないが、ダウン症候群、神経障害性疼痛、脳卒中、脳虚血、脳浮腫、水頭症、外傷性脳損傷、脳外傷誘発性鬱病様行動、自閉症スペクトラム障害(すなわち、自閉症、脆弱X症候群、レット症候群、アスペルガー症候群、及びディジョージ症候群)、癲癇、発作、癲癇状態、小児痙攣、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、退形成性星細胞腫、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、不安症、結節性硬化症及び関連する行動障害、ドラベ症候群を含む幾つかの疾患についての治療効果が得られる。動物モデルにおいて、FDAで承認された利尿薬のブメタニドによるNKCC1阻害は行動欠陥をレスキューする。特に、ブメタニドは、成体のダウン症候群マウスモデルにおいて、GABAAにより駆動される Cl^- 電流、シナプス可塑性、及び海馬依存性記憶を回復させた。したがって、NKCC1阻害剤は、GABAA作動性伝達に欠陥がある疾患において治療活性を有することが分かっている。

【0010】

さらに、5つの独立した臨床研究(第II相臨床試験を含む)において、ブメタニド治療は自閉症の小児期の評価及び情動的表情知覚を低下させた。

【0011】

それにもかかわらず、ブメタニドは、腎臓特異的な Cl^- トランスポーターのNKCC2も阻害するため、利尿効果を有する。この利尿効果はイオン不均衡を引き起こし、慢性期治療の間の服薬コンプライアンスを著しく脅かす。

【0012】

ブメタニドが改善効果を有することが分かっている疾患としては、ダウン症候群、神経障害性疼痛、脳卒中、脳虚血、脳浮腫、水頭症、外傷性脳損傷、脳外傷誘発性鬱病様行動、自閉症スペクトラム障害(すなわち、自閉症、脆弱X症候群、レット症候群、アスペルガー症候群、及びディジョージ症候群)、癲癇、発作、癲癇状態、小児痙攣、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、退形成性星細胞腫、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、不安症、結節性硬化症及び関連する行動障害、ドラベ症候群が挙げられる。

【0013】

特許文献1は、認知能力の改善を必要とする被験体の認知能力を改善するためのNKCC1モジュレーターの使用を記載している。これらの化合物は、不所望な利尿効果が低下するため、長期治療に使用することができるとも言われている。最も有望な化合物である3-アミノスルホニル-5-N,N-ジブチルアミノ-4-フェノキシ安息香酸は、GABAA受容体と相互作用することが記載されており、したがって、これはNKCC1阻害剤でもNKCC2阻害剤でもなく、癲癇性発作を含む望ましくない副作用のリスクを引き起こす可能性がある。

【0014】

10

20

30

40

50

特許文献 2 は、脆弱 X 症候群の治療用の化合物を記載している。好ましい実施形態において、塩素イオンモジュレーターは、NKCC1 の選択的阻害剤である。

【0015】

Huangらの出版物（非特許文献 3）において、STS66、すなわち 3 - （ブチルアミノ） - 2 - フェノキシ - ベンゼンスルホンアミドの有効性が調査されている。この化合物は、ブメタニドの近縁類似体及び誘導体であるため、NKCC1 阻害剤として作用する。

【0016】

Lykkeらは、非特許文献 4 において、NKCC1 の選択的阻害剤としてのブメタニド誘導体を調査している。試験された誘導体は、1960 年代及び 1970 年代に Leo Pharma で Peter W. Feit と同僚とによって合成された約 5000 種の 3 - アミノ - 5 - スルファモイル安息香酸誘導体から高い利尿効力を有する化合物についてのスクリーニングの間に選択され、最終的にブメタニドの発見につながった。著者らによれば、どの化合物も大幅により高い NKCC2 / NKCC1 選択性を発揮しなかった。著者らは、ブメタニドよりも高い NKCC1 対 NKCC2 についての選択性を有するブメタニド誘導体を開発することは、不可能ではないにしても困難であろうと結論付けている。

【0017】

このように、NKCC1 の阻害を通じて欠陥のある GABA 作動性伝達の回復を可能にするダウン症候群及び他の脳障害についての代替的な治療アプローチが求められている。

【0018】

したがって、ブメタニドは実行可能な治療戦略ではなく、記載された類似体についても同じことが言える。依然として、代替的な化合物が強く求められている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【文献】国際公開第 2010 / 085352 号

【文献】国際公開第 2014 / 076235 号

【非特許文献】

【0020】

【文献】Deidda, G. et al. Modulation of GABAergic transmission in development and neurodevelopmental disorders: investigating physiology and pathology to gain therapeutic perspectives. Front Cell Neurosci 2014, 8, 119.3

【文献】Contestabile, A. et al. The GABAergic Hypothesis for Cognitive Disabilities in Down syndrome. Frontiers in Cellular Neurosciences 2017, 11.54

【文献】"Novel NKCC1 Inhibitors Reduces Stroke Damages"; Stroke, April, 2019

【文献】"The search for NKCC1-selective drugs for the treatment of epilepsy: Structure-function relationship of bumetanide and various bumetanide derivatives in inhibiting the human cation-chloride cotransporter NKCC1A." Epilepsy & Behavior 59 (2016) 42-49

【発明の概要】

【0021】

本発明は、ナトリウム・カリウム・塩素イオン共輸送体（本明細書では、NKCC1 とも呼称される）を阻害する新規の 2 - アミノベンゼンスルホンアミド誘導体に関する。NKCC1 の薬理的阻害は、様々な病態生理学的状態、特に脳障害の治療に使用され得る。NKCC1 の調節は、GABA 作動性伝達の微調整をもたらすため、NKCC1 阻害剤は、欠陥のある NKCC1 / KCC2 発現比及び / 又は Cl⁻ 透過性 GABA_A 受容体を介した欠陥のある GABA 作動性伝達を特徴とする疾患に有益な効果を有する。本発明の目的は、GABA_A の関与及び / 又は塩素イオンホメオスタシスの関与を伴う疾患を治療することである。

【0022】

（発明の対象）

10

20

30

40

50

第1の対象によれば、本発明は、ナトリウム・カリウム・塩素イオン共輸送体（簡潔に、NKCC1とも呼称される）を阻害することができる新たな2-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体を提供する。

【0023】

本発明は同様に、開示された化合物の製造方法も開示している。

【0024】

第2の対象において、GABA作動性伝達の脱分極に関連する病態の治療又は予防のための本発明の化合物の使用が開示される。

【0025】

本発明の化合物を含む医薬品は、本発明の第3の対象を表す。

10

【0026】

第4の対象において、GABA作動性伝達の脱分極に関連する病態の治療方法又は予防方法であって、それを必要とする患者に本発明の化合物を投与することを含む、方法が開示される。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】塩素イオン動態アッセイにおけるNKCC1阻害剤の*in vitro*試験を示す図である。a) YFP（モック）又はYFP及びNKCC1でトランスフェクションされたHEK細胞に対する塩素イオン動態アッセイで得られたトレースの例。矢印は、フラックスアッセイを開始するのに使用されるNaClの添加（最終濃度74mM）を示している。b) モック又はNKCC1でトランスフェクションされたHEK293細胞に対する塩素イオン動態アッセイにおけるブメタニド（10μM及び100μM）又はフロセミド（10μM及び100μM）の効果の定量化。データは、5回の独立した実験からの平均±semを表す。c) NKCC1でトランスフェクションされたHEK293細胞に対する塩素イオン動態アッセイにおけるブメタニド及びフルセミド並びに2種の選択された化合物（3.8、3.17）の効果の定量化。データは、5回の独立した実験からの平均±semを表し、これらはコントロールの%として表される。*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001 クルスカル-ウォリスのANOVA（ダンの事後検定）；###P<0.001 対応のない両側スチューデントt検定。

20

【図2】カルシウム動態アッセイにおけるNKCC1阻害剤の*in vitro*試験を示す図である。a) 培養3日（3DIV）後にカルシウム動態アッセイにおいてビヒクル、ブメタニド、フロセミド、並びに化合物3.8、化合物3.13、及び化合物3.17で処理された初代神経培養物におけるカルシウム流入を誘発するのに使用されるGABA（100μM）及びKCl（90mM）の適用時の蛍光レベルのトレースの例。b) ブメタニド、フロセミド、及び3種の例示的な化合物（3.8、3.13、3.17）（10μM、100μM）で処理されたニューロンにおけるKCl適用時の増加に正規化されたGABA適用時の平均蛍光増加の定量化。データは、5回の独立した実験からの平均±semを表し、これらはコントロールの%として表される。*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001 クルスカル-ウォリスのANOVA（ダンの事後検定）。

30

【図3】選択された化合物である化合物3.17のドラッグライクネスの評価を示す図である。a) LC-MS分析によるブメタニド及び化合物3.17の化学物理的特性。b) ブメタニド（0.2mg/kg）及び化合物3.17（0.2mg/kg）での処置の2時間後のWTマウス（C57BL/6N）の尿量間の比較。c) 化合物3.17（0.2mg/kg）での処置の2時間後のダウン症候群のTs65Dnマウスモデル及びWT同腹仔の尿量の評価。括弧内の数：分析された動物の数。データは、平均±semを表し、これらはそれぞれのビヒクルの%として表される。

40

【図4】Ts65Dnマウスにおける選択されたNKCC1阻害剤の有効性の*in vivo*評価を示す図である。（a）ビヒクル（WT、n=14、Ts65Dn、n=10）又は3.17（WT、n=14、Ts65Dn、n=11）で処置されたマウスにおける識別指数の定量化 ***P<0.001；二元配置ANOVA テューキーの事後検定。

50

(b) ビヒクル (WT、 $n = 14$ 、Ts65Dn、 $n = 10$) 又は 3.17 (WT、 $n = 14$ 、Ts65Dn、 $n = 11$) で処置されたマウスにおける識別指数の定量化 * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ ；二元配置ANOVA テューキーの事後検定。(c) ビヒクル (WT、 $n = 14$ 、Ts65Dn、 $n = 10$) 又は 3.17 (WT、 $n = 14$ 、Ts65Dn、 $n = 11$) で処置されたマウスにおける正しい選択の定量化 *** $P < 0.001$ ；二元配置ANOVA テューキーの事後検定。(d) ビヒクル (WT、 $n = 14$ 、Ts65Dn、 $n = 10$) 又は 3.17 (WT、 $n = 14$ 、Ts65Dn、 $n = 11$) で処置されたマウスにおけるすくみ反応の定量化 * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ ；二元配置ANOVA テューキーの事後検定。

【図5】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム1を報告する図である。

10

【図6】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム2を報告する図である。

【図7】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム3を報告する図である。

【図8】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム4、合成手順スキーム5を報告する図である。

【図9】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム6、合成手順スキーム7を報告する図である。

【図10】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム8を報告する図である。

【図11】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム9を報告する図である。

【図12】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム10を報告する図である。

【図13】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム12を報告する図である。

20

【図14】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム13を報告する図である。

【図15】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム14を報告する図である。

【図16】本発明の化合物を製造する合成手順スキーム15を報告する図である。

【図17】NKCC2でトランスフェクションされたHEK細胞に対するタリウムベースのアッセイにおける選択的NKCC1阻害剤の*in vitro*試験の結果を示す図である。

【図18】図18a～図18dは、自閉症のVPA誘発マウスモデルにおける化合物3.17の有効性の*in vivo*評価の結果を示す図である。(a) 左のパネル、ビヒクル (WT、 $n = 15$ 、VPA、 $n = 10$) 又は 3.17 (WT、 $n = 9$ 、VPA、 $n = 12$) で処置されたマウスにおける社会性指数の定量化；順位に基づく二元配置ANOVA、テューキーの事後検定、** $P < 0.01$ 。右のパネル、ビヒクル (WT、 $n = 15$ 、VPA、 $n = 10$) 又は 3.17 (WT、 $n = 9$ 、VPA、 $n = 12$) で処置されたマウスにおける社会的な新奇性指数の定量化；二元配置ANOVA、テューキーの事後検定、* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 。(b) ビヒクル (WT、 $n = 15$ 、VPA、 $n = 10$) 又は 3.17 (WT、 $n = 10$ 、VPA、 $n = 11$) で処置されたマウスにおける相互作用時間の定量化；二元配置ANOVA、テューキーの事後検定、** $P < 0.01$ 。(c) ビヒクル (WT、 $n = 17$ 、VPA、 $n = 17$) 又は 3.17 (WT、 $n = 13$ 、VPA、 $n = 13$) で処置されたマウスにより覆い隠されたガラス玉の数の定量化；二元配置ANOVA、テューキーの事後検定、* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 。(d) ビヒクル (WT、 $n = 20$ 、VPA、 $n = 17$) 又は 3.17 (WT、 $n = 13$ 、VPA、 $n = 13$) で処置されたマウスについてのグルーミング時間の定量化；順位に基づく二元配置ANOVA、テューキーの事後検定、* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 。

30

40

【発明を実施するための形態】

【0028】

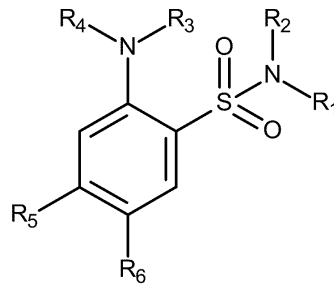
本発明は、NKCC1阻害剤であり、かつブメタニドに代わる化合物、特にNKCC1阻害を通じてGABA Aシグナル伝達を回復することができる化合物の必要性を解決する式Ia、式Ib、及び式Icによる2-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体を提供する。

【0029】

1つの態様において、本発明は、式Ia：

50

【化 2】



式 Ia

10

(式中、

R₁ 及び R₂ は、独立して、

水素、

1 つ以上の不飽和を任意に含み、かつハロゲン、-OH、-C₃~8 シクロアルキル、非芳香族複素環、芳香族複素環、-C₁~6 アルコキシアルキル、-NH₂、-NO₂、アミド、カルボン酸、ケトン、エーテル、エステル、アルデヒド、若しくはスルホンアミドからなる群より選択される基で任意に置換された直鎖状若しくは分岐鎖状の C₁~10 アルキル、

直鎖状若しくは分岐鎖状の置換若しくは非置換の C₃~8 シクロアルキル、直鎖状若しくは分岐鎖状の置換若しくは非置換の C₄~10 シクロアルキルアルキル、

20

C₃~8 ヘテロシクロアルキル、

任意に置換されたフェニル、

であり、

又は、R₁ 及び R₂ は、これらが結合される窒素原子と一緒に、置換若しくは非置換の飽和複素環を形成し、

R₃ 及び R₄ は、独立して、

水素、

1 つ以上の不飽和を任意に含み、かつハロゲン、-OH、-C₃~8 シクロアルキル、非芳香族複素環、芳香族複素環、-C₁~6 アルコキシアルキル、-NH₂、-NO₂、アミド、カルボン酸、ケトン、エーテル、エステル、アルデヒド、若しくはスルホンアミドからなる群より選択される基で任意に置換された直鎖状若しくは分岐鎖状の C₁~10 アルキル、

30

C₃~10 シクロアルキル、C₄~10 シクロアルキルアルキル、C₂~8 ハロアルキル、置換若しくは非置換の直鎖状若しくは分岐鎖状の C₂~8 ヘテロアルキル、

任意に置換されたフェニル、

であるが、但し、R₃ 及び R₄ の少なくとも 1 つは水素以外であり、

又は、R₃ 及び R₄ は、これらが結合される窒素原子と一緒に、置換若しくは非置換の飽和複素環を形成し、

40

R₅ は、

水素、

ハロゲン、

ヒドロキシル、

-O-C₁~10 アルキル、-O-C₃~10 シクロアルキル、-O-C₃~8 ヘテロシクロアルキル、C₁~10 アルコキシアルキル、C₃~10 アルコキシシクロアルキル、

任意に置換されたフェノキシル、

50

- N H₂、
 C₁ ~ 8 アルキルアミン、
 C₂ ~ C₁₆ ジアルキルアミン、
 アニリン、
 - S H、
 C₁ ~ 8 アルキルチオエーテル、
 チオフェノール、
 - N O₂、

であり、

R₆ は、

ニトロ、
 ニトリル、
 - C H₂ O H、
 カルボン酸、
 C₁ ~ 4 アルキルエステル、
 C₂ ~ 8 ヘテロアルキルエステル、
 C₃ ~ 6 シクロアルキルエステル、
 フェニルエステル、
 カルボキサミド、
 環状アミド、
 テトラゾール、

であるが、但し、R₆ がニトロである場合に、以下の条件：

R₁ が H 以外であり、
 R₂ が直鎖状又は分岐鎖状の非置換の C₂ ~ 6 アルキル以外であり、
 R₃ が H 以外であり、
 R₄ が直鎖状で非置換の C₁ ~ 3 アルキル以外であり、
 R₅ が H 以外であること、
 を同時に満たし、かつ、
 式 I a の化合物は、以下：

【表 1】

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
H	(CH ₂) ₃ -OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	-NO ₂
H	CH ₂ CH(CH ₃)-OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	-NO ₂
H	(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	-NO ₂
H	(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-NO ₂
H	CH(CH ₃)CH ₂ -OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	-NO ₂
H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OH	H	COOH
H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	COOH
H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	COOH
H	フェニル	H	シクロヘキシル	H	COOH

の 1 つではない) を有する化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの立体異性形、又はそれらの個々の幾何異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、双性イオン、及び薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0030】

1 つの実施形態において、R₁ 及び R₂ は、独立して、
 水素、

1 つ以上の不飽和を任意に含み、かつハロゲン、- O H、- C₃ ~ 8 シクロアルキル、非芳香族複素環、芳香族複素環、- C₁ ~ 6 アルコキシアルキル、- N H₂、- N O₂、アミド、カルボン酸、ケトン、エーテル、エステル、アルデヒド、若しくはスルホンアミドからなる群より選択される基で任意に置換された直鎖状若しくは分岐鎖状の C₁ ~ 10 アルキ

ル、

直鎖状若しくは分岐鎖状の置換若しくは非置換の $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、

直鎖状若しくは分岐鎖状の置換若しくは非置換の $C_{4 \sim 10}$ シクロアルキルアルキル、

任意に置換されたフェニル、

であり、

又は、 R_1 及び R_2 は、これらが結合される窒素原子と一緒に、置換若しくは非置換の飽和複素環を形成し、

R_3 及び R_4 は、独立して、

水素、

1 つ以上の不飽和を任意に含み、かつハロゲン、 $-OH$ 、 $-C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、非芳香族複素環、芳香族複素環、 $-C_{1 \sim 6}$ アルコキシアルキル、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、アミド、カルボン酸、ケトン、エーテル、エステル、アルデヒド、若しくはスルホンアミドからなる群より選択される基で任意に置換された直鎖状若しくは分岐鎖状の $C_{1 \sim 10}$ アルキル、

10

$C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、

$C_{4 \sim 10}$ シクロアルキルアルキル、

$C_{2 \sim 8}$ ハロアルキル、

置換若しくは非置換の直鎖状若しくは分岐鎖状の $C_{2 \sim 8}$ ヘテロアルキル、

任意に置換されたフェニル、

であるが、但し、 R_3 及び R_4 の少なくとも1つは水素以外であり、

20

又は、 R_3 及び R_4 は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、置換若しくは非置換の飽和複素環を形成し、

R_5 は、

水素、

ハロゲン、

ヒドロキシル、

$C_{1 \sim 10}$ アルコキシアルキル、

$C_{3 \sim 10}$ アルコキシシクロアルキル、

任意に置換されたフェノキシル、

$-NH_2$ 、

30

$C_{1 \sim 8}$ アルキルアミン、

$C_{2 \sim C_{16}}$ ジアルキルアミン、

アニリン、

$-SH$ 、

$C_{1 \sim 8}$ アルキルチオエーテル、

チオフェノール、

$-NO_2$ 、

であり、

R_6 は、

ニトロ、

40

ニトリル、

$-CH_2OH$ 、

カルボン酸、

$C_{1 \sim 4}$ アルキルエステル、

$C_{2 \sim 8}$ ヘテロアルキルエステル、

$C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルエステル、

フェニルエステル、

カルボキサミド、

環状アミド、

テトラゾール、

50

である。

【 0 0 3 1 】

好ましい実施形態において、 R_1 及び R_2 は、独立して、 H 、 $-CH_3$ 、シクロペンタン、シクロヘキサン、4 - テトラヒドロピランである、又はこれらが結合される窒素原子と一緒に、モルホリン、少なくとも 1 つのハロゲンで任意に置換されたピペリジン、ピロリジンである。

【 0 0 3 2 】

より一層好ましくは、 R_1 及び R_2 は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ である。好ましい実施形態において、 R_1 及び R_2 は、両者とも $-CH_3$ である。

10

【 0 0 3 3 】

好ましい実施形態において、 R_3 及び R_4 は、独立して、水素、少なくとも 1 つの $C_1 \sim 6$ アルコキシアルキルで任意に置換された直鎖状若しくは分岐鎖状の $-C_1 \sim 8$ アルキル、 $-C_2 \sim 8$ ハロアルキルである、又は R_3 及び R_4 は、これらが結合される窒素原子と一緒に、置換若しくは非置換の飽和複素環である。

【 0 0 3 4 】

より一層好ましくは、 R_3 及び R_4 は、独立して、 H 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_6H_{13}$ 、 $-C_8H_{17}$ 、 $-C_2H_4C(CH_3)_3$ 、 $-C_7H_{14}CF_3$ 、 $-C_3H_6CF_3$ 、 $-C_5H_{10}CF_3$ 、 $-C_2H_4OCH_3$ 、 $-C_4H_8OCH_3$ 、 $-C_6H_{12}OCH_3$ である、又はこれらが結合される窒素原子と一緒に、ピペラジン、好ましくは置換ピペラジン、より一層好ましくは $-N(C_4H_8CF_3)$ ピペラジンである。

20

【 0 0 3 5 】

より一層好ましくは、 R_3 及び R_4 は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ 、 $-C_4H_9$ 、 $-C_5H_{11}$ 、 $-C_6H_{13}$ 、 $-C_7H_{15}$ 、 $-C_8H_{17}$ 、又は $-C_1 \sim 8$ ハロアルキルである。好ましい実施形態において、 R_3 は、 H であり、かつ R_4 は、 $-C_7H_{14}CF_3$ である。

【 0 0 3 6 】

本発明の目的のために、上記の詳説された化合物の水素原子の 1 つ以上が重水素で置き換えられている場合がある。

【 0 0 3 7 】

好ましい実施形態において、 R_5 は、水素、ハロゲン、又はヒドロキシルであり、より好ましくは水素である。

30

【 0 0 3 8 】

好ましい実施形態において、 R_6 は、カルボン酸、 $C_1 \sim 4$ アルキルエステル、ニトロ、又はニトリルであり、より好ましくはカルボン酸である。

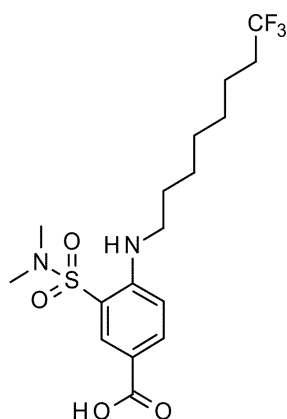
【 0 0 3 9 】

一実施形態において、特許請求の範囲に記載された化合物は、本明細書で以下に報告される式：

40

50

【化 3】



化合物 3.17

10

を有する化合物 3.17 である。

【0040】

定義

本明細書で別段の指定がない限り、本明細書で使用される用語は以下の意味を有することを理解されたい。

【0041】

20

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、単独の置換基として又はより大きな置換基の一部として、直鎖状若しくは分岐鎖状の部分又はそれらの組合せを有し、かつ 1 個～10 個、好ましくは 1 個～8 個の炭素原子、より一層好ましくは 1 個～4 個の炭素原子を有する飽和の一価又は二価の炭化水素部分を指す。適切な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-メチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。アルキル基上の水素原子は、限定されるものではないが、重水素、ハロゲン、-OH、-C₃～8 シクロアルキル、非芳香族複素環、芳香族複素環、-C₁～6 アルコキシアルキル、-NH₂、-NO₂、アミド、カルボン酸、ケトン、エーテル、エステル、アルデヒド、又はスルホンアミドを含む基によって置換されている場合がある。

30

【0042】

本発明の目的のために、アルキル置換基は 1 つ以上の不飽和を含む場合がある。

【0043】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、飽和環式炭化水素から誘導される 3 個～10 個の炭素原子又は 3 個～8 個の炭素原子の一価又は二価の環を指す。シクロアルキル基は単環式又は多環式であり得る。シクロアルキルは、限定されるものではないが、ハロゲン基、-OH 基、-C₃～8 シクロアルキル基、非芳香族複素環基、芳香族複素環基、-C₁～6 アルコキシアルキル基、-NH₂ 基、-NO₂ 基、アミド基、エーテル基、エステル基、カルボン酸基、アルデヒド基、ケトン基、スルホンアミド基を含む基によって置換されている場合がある。

40

【0044】

シクロアルキルアルキル基の例としては、シクロブチルエチル基、シクロブチルプロピル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロペンチルプロピル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、シクロヘキシルプロピル基、シクロヘブチルメチル基、及びシクロヘブチルエチル基が挙げられる。

【0045】

50

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、同一又は異なる場合があるハロゲン原子で部分的に又は完全に置換されたアルキル基を指す。「ハロアルキル」の例としては、 $-CH_2CF_3$ 及び $-CCl_2CF_3$ が挙げられる。

【0046】

本発明において、「アルコキシ」としては、例えば、上述のアルキル - O - 基が挙げられ、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ等を挙げることができ、「アルコキシアルキル」は、例えばメトキシメチル等であり、「アミノアルキル」は、例えば2 - アミノエチル等である。

【0047】

本発明において、「ハロゲン」は、例えばフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素である任意のハロゲン元素を指す。

10

【0048】

本明細書で使用される「複素環」という用語は、炭素環式構造を中断するO若しくはN若しくはSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子、又はそれらの少なくとも2つの組合せを含む、芳香族又は非芳香族であり得る3員環～8員環を指す。複素環式環はC=Oを含む場合があり、Sヘテロ原子は酸化されている場合がある。複素環は単環式又は多環式であり得る。複素環式環部分は、限定されるものではないが、ハロゲン基、-OH基、 $-C_{1\sim10}$ アルキル基、 $-C_{3\sim8}$ シクロアルキル基、非芳香族複素環基、芳香族複素環基、 $-C_{1\sim6}$ アルコキシアルキル基、 $-NH_2$ 基、 $-NO_2$ 基、アミド基、エーテル基、エステル基、アルデヒド基、カルボン酸基、ケトン基、スルホンアミド基を含む基によって置換されている場合がある。好ましい複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、アゾカンである。

20

【0049】

本明細書で使用される「置換複素環」という用語は、ハロゲン、 $-C_{1\sim5}$ アルキル、 $-C_{1\sim5}$ アルケニル、 $-C_{1\sim5}$ ハロアルキルで任意に置換された複素環を指す。

【0050】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を有する、飽和アルキルから誘導される2個～6個の炭素原子を有する一価又は二価の炭化水素基を指す。 $-C_{2\sim6}$ アルケニルは、E配置又はZ配置で存在し得る。アルケニル基は、 $-C_{1\sim6}$ アルキルによって置換されている場合がある。

30

【0051】

本明細書で使用される「置換フェニル」又は「置換フェノキシル」という用語は、 $C_{1\sim8}$ アルキル、好ましくはメチル、 $C_{1\sim8}$ アルコキシ、好ましくはメトキシ、ヒドロキシル、トリフルオロメチル、ニトロ、アミン、ハロゲンからなる群より選択される置換基で置換されたフェニル基を指す。

【0052】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、上記で特定された化合物の所望の生物学的活性を保持し、かつ望ましくない毒性学的効果を最小限しか又は全く示さない塩又は錯体を指す。本発明による「薬学的に許容可能な塩」には、式Iの化合物が形成し得る治療的に活性な非毒性の塩基塩又は酸塩の形態が挙げられる。

40

【0053】

式Iaの化合物及びそれらの塩は、本発明の範囲内に含まれる溶媒和物の形態で存在し得る。そのような溶媒和物としては、例えば、水和物、アルコール等が挙げられる。

【0054】

本発明に関して、1つ以上の化合物についての言及は、特定の異性体形が具体的に言及されない限り、その可能な異性体形のそれぞれ及びそれらの混合物におけるその化合物を包含することが意図される。

【0055】

本発明による化合物は種々の多形形態で存在し得る。上記の式には明示的に示されてい

50

ないが、そのような形態は本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【 0 0 5 6 】

一実施形態において、式 I a の化合物は、

- 1 . 6 2 - (ブチルアミノ) - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 7 2 - (ヘキシルアミノ) - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 8 5 - ニトロ - 2 - (オクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 9 2 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 1 0 2 - (ブチルアミノ) - N - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 1 1 2 - (ヘキシルアミノ) - N - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 1 2 N - メチル - 5 - ニトロ - 2 - (オクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 1 3 2 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - N - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 1 4 2 - (ブチルアミノ) - N , N - ジメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 1 5 2 - (ヘキシルアミノ) - N , N - ジメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 1 6 N , N - ジメチル - 5 - ニトロ - 2 - (オクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、
- 1 . 1 7 2 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - N , N - ジメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
- 2 . 2 4 - (ブチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸、
- 2 . 3 2 - クロロ - 4 - (ヘキシルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、
- 2 . 4 2 - クロロ - 4 - (オクチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、
- 2 . 5 2 - クロロ - 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸、
- 2 . 6 4 - (ブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
- 2 . 7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
- 2 . 8 4 - (オクチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
- 2 . 9 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
- 3 . 6 4 - (ブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、
- 3 . 7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、
- 3 . 8 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、
- 3 . 9 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸、
- 3 . 1 0 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
- 3 . 1 1 4 - (ブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、
- 3 . 1 2 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘキシルアミノ) 安息香酸、
- 3 . 1 3 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、
- 3 . 1 4 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、
- 3 . 1 5 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチルアミノ) 安息香酸、
- 3 . 1 6 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 , 6 , 6 - トリフルオロヘキシルアミノ) 安息香酸、
- 3 . 1 7 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、
- 3 . 1 8 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) 安息香酸、

香酸、

3 . 1 9 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4 - メトキシブチルアミノ) 安息香酸、

3 . 2 0 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 - メトキシヘキシルアミノ) 安息香酸、

3 . 2 1 3 - (シクロペンチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

3 . 2 2 3 - (シクロヘキシルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5 . 5 3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5 . 6 3 - (1 - ピペリジルスルホニル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

5 . 7 3 - モルホリノスルホニル - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

6 . 3 5 - シアノ - N , N - ジメチル - 2 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

7 . 4 2 - ヒドロキシ - 5 - スルファモイル - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

9 . 1 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - [4 - (5 , 5 , 5 - トリフルオロペンチル) ピペラジン - 1 - イル] 安息香酸、

1 0 . 1 N , N - ジメチル - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド、

1 2 . 3 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - メトキシ - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸メチル、

1 2 . 4 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸メチル、

1 2 . 5 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - エトキシ - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸メチル、

1 2 . 6 2 - (シクロペンチルオキシ) - 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸メチル、

1 2 . 7 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - エトキシ - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

1 2 . 8 2 - (シクロペンチルオキシ) - 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

1 3 . 1 5 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 2 - メトキシ - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

1 4 . 3 3 - モルホリノスルホニル - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

1 4 . 4 3 - ((4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル) - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

1 5 . 1 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘプタ - 6 - エニルアミノ) 安息香酸、

1 5 . 2 3 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘプタ - 6 - エン - 1 - イルアミノ) 安息香酸メチル、

1 5 . 3 4 - ((8 - ブロモ - 8 , 8 - ジフルオロオクチル) アミノ) - 3 - (N , N - ジメチルスルファモイル) 安息香酸メチル、

1 5 . 4 4 - [(8 - ブロモ - 8 , 8 - ジフルオロオクチル) アミノ] - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、

1 6 . 1 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - イソプロポキシ - 4 - (8 , 8 , 8

10

20

30

40

50

- トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 16.2 2 - (シクロヘキソキシ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 16.3 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルオキシ - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 16.4 2 - (シクロブトキシ) - 5 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 16.5 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 16.6 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - (4 - ピペリジルオキシ) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 16.7 5 - (ジメチルスルファモイル) - 2 - フェノキシ - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 からなる群より選択される。

【0057】

好ましくは、式I aの化合物は、

1.7 2 - (ヘキシルアミノ) - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
 1.17 2 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - N, N - ジメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、
 2.2 4 - (ブチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸、
 2.6 4 - (ブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
 2.7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
 2.8 4 - (オクチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
 2.9 4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、
 3.6 4 - (ブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル)安息香酸、
 3.7 4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル)安息香酸、
 3.8 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ)安息香酸、
 3.9 4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル)安息香酸、
 3.10 3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 3.11 4 - (ブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル)安息香酸、
 3.12 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘキシルアミノ)安息香酸、
 3.13 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ)安息香酸、
 3.14 4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル)安息香酸、
 3.17 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 3.20 3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 - メトキシヘキシルアミノ)安息香酸、
 3.21 3 - (シクロペンチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 3.22 3 - (シクロヘキシルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 5.5 3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 5.6 3 - (1 - ピペリジルスルホニル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、
 5.7 3 - モルホリノスルホニル - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸、

10

20

30

40

50

13. 15 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - メトキシ - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

14. 43 - ((4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル) - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸、

15. 13 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘプタ - 6 - エニルアミノ) 安息香酸、

からなる群より選択される。

【0058】

更なる実施形態において、式 I a の化合物は、

1. 72 - (ヘキシルアミノ) - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、

1. 152 - (ヘキシルアミノ) - N, N - ジメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド、

2. 24 - (ブチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸、

2. 64 - (ブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

2. 74 - (ヘキシルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

2. 84 - (オクチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸、

3. 83 - (メチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、

3. 133 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸、

3. 144 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸、及び、

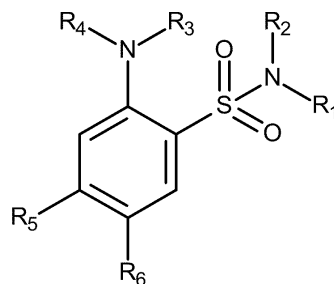
3. 173 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸、

からなる群より選択される。

【0059】

本発明の第2の態様によれば、医薬として使用される、式 I b :

【化4】



式 Ib

(式中、

R₁ 及び R₂ は、独立して、

水素、

1つ以上の不飽和を任意に含む直鎖状若しくは分岐鎖状の非置換若しくは置換の C₁ ~ 10 アルキル、

直鎖状若しくは分岐鎖状の置換若しくは非置換の C₃ ~ 8 シクロアルキル、

直鎖状若しくは分岐鎖状の置換若しくは非置換の C₄ ~ 10 シクロアルキルアルキル、
C₃ ~ 8 ヘテロシクロアルキル、

任意に置換されたフェニル、

であり、

又は、R₁ 及び R₂ は、これらが結合される窒素原子と一緒に、置換若しくは非置換の飽和複素環を形成し、

R₃ 及び R₄ は、独立して、

水素、

1つ以上の不飽和を任意に含む非置換若しくは置換の C₁ ~ 10 アルキル、

$C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、
 $C_{4 \sim 10}$ シクロアルキルアルキル、
 $C_{2 \sim 8}$ ハロアルキル、
 置換若しくは非置換の直鎖状若しくは分岐鎖状の $C_{2 \sim 8}$ ヘテロアルキル、
 任意に置換されたフェニル、
 であるが、但し、 R_3 及び R_4 の少なくとも 1 つは水素以外であり、
 又は、 R_3 及び R_4 は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、置換若しくは非置換の飽和複素環を形成し、

R_5 は、

水素、
 ハロゲン、
 ヒドロキシル、
 - $O - C_{1 \sim 10}$ アルキル、
 - $O - C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、
 - $O - C_{3 \sim 8}$ ヘテロシクロアルキル、
 $C_{1 \sim 10}$ アルコキシアルキル、
 $C_{3 \sim 10}$ アルコキシシクロアルキル、
 任意に置換されたフェノキシル、

- NH_2 、
 $C_{1 \sim 8}$ アルキルアミン、
 $C_2 \sim C_{16}$ ジアルキルアミン、
 アニリン、
 - SH 、
 $C_{1 \sim 8}$ アルキルチオエーテル、
 チオフェノール、
 - NO_2 、

であり、

R_6 は、

ニトロ、
 ニトリル、
 - CH_2OH 、
 カルボン酸、
 $C_{1 \sim 4}$ アルキルエステル、
 $C_{2 \sim 8}$ ヘテロアルキルエステル、
 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルエステル、
 フェニルエステル、
 カルボキサミド、
 $C_{1 \sim 4}$ アルキルアミド、
 $C_{2 \sim 8}$ ジアルキルアミド、
 シクロアルキルアミド、
 環状アミド、
 テトラゾール、

である) の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの立体異性体、又はそれらの個々の幾何異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、双性イオン、及び薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0060】

更なる実施形態において、医薬として使用される、式 I c :

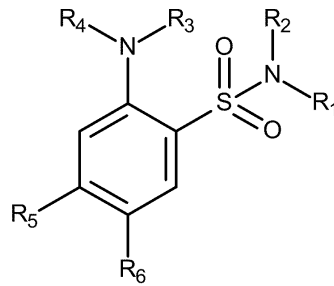
10

20

30

40

【化 5】



式 Ic

10

(式中、

 R_1 及び R_2 は、独立して、

水素、

1 つ以上の不飽和を任意に含む直鎖状若しくは分岐鎖状の非置換若しくは置換の $C_{1 \sim 10}$ アルキル、直鎖状若しくは分岐鎖状の置換若しくは非置換の $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、直鎖状若しくは分岐鎖状の置換若しくは非置換の $C_{4 \sim 10}$ シクロアルキルアルキル、

任意に置換されたフェニル、

であり、

又は、 R_1 及び R_2 は、これらが結合される窒素原子と一緒に、置換若しくは非置換の飽和複素環を形成し、

20

 R_3 及び R_4 は、独立して、

水素、

1 つ以上の不飽和を任意に含む置換若しくは非置換の $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{4 \sim 10}$ シクロアルキルアルキル、 $C_{2 \sim 8}$ ハロアルキル、置換若しくは非置換の直鎖状若しくは分岐鎖状の $C_{2 \sim 8}$ ヘテロアルキル、

任意に置換されたフェニル、

であるが、但し、 R_3 及び R_4 の少なくとも 1 つは水素以外であり、

30

又は、 R_3 及び R_4 は、これらが結合される窒素原子と一緒にあって、置換若しくは非置換の飽和複素環を形成し、 R_5 は、

水素、

ハロゲン、

ヒドロキシル、

 $C_{1 \sim 10}$ アルコキシアルキル、 $C_{3 \sim 10}$ アルコキシシクロアルキル、

任意に置換されたフェノキシル、

- NH_2 、

40

 $C_{1 \sim 8}$ アルキルアミン、 $C_{2 \sim C_{16}}$ ジアルキルアミン、

アニリン、

- SH 、 $C_{1 \sim 8}$ アルキルチオエーテル、

チオフェノール、

- NO_2 、

であり、

 R_6 は、

ニトロ、

50

ニトリル、
- CH_2OH 、
カルボン酸、
 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルエステル、
 $\text{C}_{2\sim 8}$ ヘテロアルキルエステル、
 $\text{C}_{3\sim 6}$ シクロアルキルエステル、
フェニルエステル、
カルボキサミド、
 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルアミド、
 $\text{C}_{2\sim 8}$ ジアルキルアミド、
シクロアルキルアミド、
環状アミド、
テトラゾール、

10

である)の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらの立体異性体、又はそれらの個々の幾何異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、双性イオン、及び薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0061】

式I b及び式I cの化合物は、NKCC1の発現レベル若しくは機能の増加又はKCC2の発現レベル若しくは機能の減少に起因するGABA作動性伝達の脱分極に関連する成分が存在する可能性が高い状態の治療又は予防における使用について示されている。

20

【0062】

本発明の一実施形態において、薬学的に許容可能な担体中に式I b又は式I cの少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0063】

更なる実施形態において、NKCC1の発現レベル若しくは機能の増加又はKCC2の発現レベル若しくは機能の減少に起因するGABA作動性伝達の脱分極に関連する障害を治療する方法が提供され、このような方法は、例えば、それを必要とする被験体に、治療有効量の式I b又は式I cの少なくとも1種の化合物を含む医薬組成物を投与することによって実施され得る。

【0064】

有利には、上記方法は、利尿性副作用を有しないことが示された。

30

【0065】

これらの化合物は、ヒトを含む哺乳動物の治療に有用である。

【0066】

任意の所与の場合に投与される化合物の実際の量は、状態の重症度、患者の年齢及び体重、患者の全身健康状態、状態の原因、並びに投与経路等の関連する状況を考慮して医師によって決定される。

【0067】

さらに、製剤は、所与の期間にわたって活性化合物の持続的放出をもたらすように、又は治療過程の間の所与の時間に放出される薬物の量を慎重に制御するように設計され得る。

40

【0068】

本発明の化合物の化学構造を考慮して、有効量の薬物が血液脳関門を通過することを可能にするのに適切な製剤が製造され得る。一例として、ナノ製剤が製造され得る。

【0069】

個々の被験体は症状の重症度に幅広いばらつきがある場合があり、かつ各薬物はその特有の治療特性を有するため、各被験体に使用される正確な投与方式及び投与量は、医師の判断に委ねられる。

【0070】

2-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体は、NKCC1トランスポーターに対する強力な阻害剤であることが実証されていることから、細胞ベースのアッセイにおいて10マ

50

イクロモル濃度及び100マイクロモル濃度の濃度で良好な阻害パーセンテージを示す。さらに、これらの化合物は、ダウン症候群マウスモデル(Ts65Dnマウス)において顕著な活性を示し、0.2mg/kgの投薬で海馬依存性の認知行動をレスキューした。特に、これらの化合物によるin vivoでの処置は、ビヒクルで処置された動物と比較した場合に、C57BL6Nマウス、Ts65Dnマウス、及びそれらの野生型同腹仔において、0.2mg/kgで統計的に有意な利尿効果を有しなかった。さらに、これらの化合物は、薬物誘発性自閉症の齧歯類モデルにおいて社会性の回復に顕著な有効性を示した。

【0071】

第2の態様において、本発明は、(生理学的又は望ましいレベルに対する)発現又は機能のレベルのNKCC1の増加又はKCC2の減少に起因するGABA作動性伝達の脱分極に関連する疾患又は障害の治療に使用される式Ib又は式Icの化合物に関する。特に、本明細書に記載される化合物は、ダウン症候群、神経障害性疼痛、脳卒中、脳虚血、脳浮腫、水頭症、外傷性脳損傷、脳外傷誘発性鬱病様行動、自閉症スペクトラム障害(すなわち、自閉症、脆弱X症候群、レット症候群、アスペルガー症候群、及びディジョージ症候群)、癲癇、発作、癲癇状態、ウエスト症候群、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、退形成性星細胞腫、パーキンソン病、ハンチントン病、統合失調症、不安症、結節性硬化症及び関連する行動障害、ドラベ症候群の治療に使用される。

10

【0072】

本発明は、単独形の治療薬として又は、限定されるものではないが、フルオキセチン、メマンチン、ドネペジル、DAPTを含む他の向精神薬、限定されるものではないが、アセトアミノフェン及び他のCOX阻害剤を含む抗炎症薬、限定されるものではないが、メラトニン、EGCG、レスベラトロール、オメガ-3、フォリン酸、セレン、亜鉛、ビタミンA、ビタミンE、及びビタミンCを含む抗酸化剤及び精神活性栄養補助食品との組合せのいずれかで有用であり得る。さらに、本発明は、早期教育療法との組合せにおいて有用であり得る。

20

【0073】

本明細書に記載される化合物は、好ましい実施形態において、ベンゼンスルホンアミド骨格のオルト位におけるアミノ置換基、ベンゼンスルホンアミド骨格のメタ位におけるカルボン酸置換基、水素とは異なる少なくとも1つの置換基を有するアミノ基が存在すること、ベンゼンスルホンアミド骨格に芳香族置換基が存在しないことを特徴としている。

30

【0074】

驚くべきことに、本明細書に記載される化合物は、ブメタニドと比較した場合にNKCC1の効果的な阻害を示した。

【0075】

更なる利点として、本発明の化合物は、これらを非常に望ましいものとする特定のNKCC1/NKCC2選択性を示した。

【0076】

また、本発明の化合物は、利尿効果を有しないことを特徴とする。

【0077】

また更なる利点において、本発明の化合物は、NKCC1/NKCC2選択性を示し、利尿効果を伴わない。

40

【0078】

特に、以下に開示される本発明の化合物3.17は、最高のNKCC1/NKCC2選択性を示した。

【実施例】

【0079】

実施例1：化学合成及び特性評価

市販の試薬及び溶媒は全て、供給業者から購入した場合には更なる精製なしで使用した。乾燥溶媒は、Sigma-Aldrich社から購入した。自動カラムクロマトグラフィー精製は、

50

Teledyne ISCO装置 (CombiFlash (登録商標) Rf) を使用して、異なるサイズ (4 g ~ 最大 120 g) の予め充填したシリカゲルカラム又は塩基性アルミナカラム並びにシクロヘキサン及び酢酸エチル (EtOAc)、シクロヘキサン及びtert-ブチルメチルエーテル (TBME) 又はジクロロメタン (DCM) 及びメタノール (MeOH) の漸増極性の混合物を用いて行った。BBIプローブ及びZ-勾配を備えたBruker Avance III 400システム (^1H に関して 400、13 MHz、 ^{13}C に関して 100.62 MHz) で、NMR 実験を実行した。溶媒として重水素化ジメチルスルホキシド (DMSO- d_6) 又は重水素化クロロホルム (CDCl_3) を使用して、スペクトルを 300 K で取得した。 ^1H -NMR に関して、データは、下記の通りに報告される：ケミカルシフト、多重度 (s = シングレット、d = ダブルレット、dd = ダブルレットのダブル、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット)、カップリング定数 (Hz) 及び積分値。UPLC/MS 分析は、エレクトロスプレーイオン化インターフェース及び光ダイオードアレイ検出器を備えたSQD (単一四重極検出器) 質量分析計からなるWaters ACQUITY UPLC/MSシステムで実行した。PDA 範囲は、210 nm ~ 400 nm であった。分析は、VanGuard BEH C18 プレカラム (5 × 2.1 mm ID、粒径 1.7 μm) を伴ってACQUITY UPLC BEH C18 カラム (100 × 2.1 mm ID、粒径 1.7 μm) で実施した。移動相は、 CH_3COOH (A) で調節した pH 5 の H_2O 中の 10 mM NH_4OAc 及び pH 5.0 の CH_3CN - H_2O (95 : 5) 中の 10 mM NH_4OAc であった。分析に応じて、グラジエント 1 (3 分間で 5 % から 100 % への移動相 B)、グラジエント 2 (3 分間で 5 % から 50 % への移動相 B)、又はグラジエント 3 (3 分間で 50 % から 100 % への移動相 B) の 3 種類のグラジエントを適用した。ポジティブモード及びネガティブモードのエレクトロスプレーイオン化を適用した。ポジティブモード及びネガティブモードのエレクトロスプレーイオン化を適用した。ESI は、ポジティブモード及びネガティブモードで適用した。試験した化合物は全て、NMR 及び UPLC/MS 分析によって、90 % 以上の純度を示した。

【0080】

本発明の化合物の幾つかを製造するスキーム及び合成手順は、図 5 A ~ 図 5 D に示されている。

【0081】

合成：

2 - クロロ - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホニルクロリド (化合物 1.2、スキーム 1)

1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼン 1.1 (500 mg、3.14 mmol) をクロロスルホン酸 (1.05 ml、15.71 mmol) 中で 120 にて 16 時間撹拌した。反応が完了したら、混合物をゆっくりと氷冷水 (30 ml) に注ぎ、DCM で 2 回 (2 × 30 ml) 抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させることで、374.1 (収率 46 %) mg の表題化合物を得た。特性評価：Rt = 2.14 分；MS (ESI) m/z: 253.7 [M-H]⁻、[M-H]⁻ 計算値：254.9。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H)。

【0082】

2 - クロロ - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 1.3、スキーム 1)

5 ml のテトラヒドロフラン及び 4 ml の 20 % の水性 NH_4OH の氷冷溶液に、THF 中に溶かした化合物 1.2 (374.1、1.47 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。次いで、反応粗製物を低圧で蒸発乾固させ、残留物を水 (20 ml) 中に懸濁し、EtOAc で 2 回 (2 × 20 ml) 抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (90 : 10 から 70 : 30 へのシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (166.2 g、収率 48 %) を得た。特性評価：Rt = 1.42 分；MS (ESI) m/z: 235.3 [M-H]⁻、[M-H]⁻ 計算値：236。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

8.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.96 (m, $J = 8.7$ Hz, 1H)。

【0083】

スルホンアミド 1.4 ~ スルホンアミド 1.5 を合成する一般手順 C (反応 C、スキーム 1)

DCM (1.0 ml) 中の適切なアミン塩酸塩 (1.0 mmol) 及びトリエチルアミン (2 mmol) の氷冷溶液に、DCM (1.5 ml) 中に溶かした化合物 1.2 (1 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応粗製物を DCM (20 ml) で希釈し、NH₄Cl 飽和溶液 (20 ml) で洗浄し、水層を DCM で 2 回 (2 × 20 ml) 抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、最終的に純粋な表題化合物を得た。

10

【0084】

2-クロロ-N-メチル-5-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (化合物 1.4、スキーム 1)

中間体 1.2 (347 mg、1.46 mmol) 及びメチルアミン塩酸塩 (100.7 mg、1.46 mmol) を使用して上記の一般手順 C に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (95 : 05 のシクロヘキサン / TBME) による精製により、純粋な表題化合物 (204.9 mg、収率 56%) を得た。特性評価 : Rt = 1.62 分; MS (ESI) m/z : 249.3 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値 : 250. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.61 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 8.11 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H)。

20

【0085】

2-クロロ-N,N-ジメチル-5-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (化合物 1.5、スキーム 1)

中間体 1.2 (190.3 mg、0.8 mmol) 及びジメチルアミン塩酸塩 (163.7 mg、1.60 mmol) を使用して上記の一般手順 C に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (80 : 20 のシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (156.32 mg、収率 74%) を得た。特性評価 : Rt = 1.98 分; MS (ESI) m/z : 265.3 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 264. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.87 (s, 6H)。

30

【0086】

化合物 1.6 ~ 化合物 1.17 を合成する一般手順 D (反応 D、スキーム 1)

乾燥トルエン (0.7 ml) 中の中間体 1.3、中間体 1.4、又は中間体 1.5 (1 mmol) 及び適切なアミン (5 mmol) の懸濁液を、アルゴン雰囲気下で 100 °C にて 1 時間撹拌した。反応完了後に、混合物を低圧で蒸発乾固させ、残留物を水 (10 ml) で処理し、EtOAc (10 ml) で抽出した。有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、最終的に純粋な表題化合物を得た。

40

【0087】

2-(ブチルアミノ)-5-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド (化合物 1.6、スキーム 1)

中間体 1.3 (50 mg、0.21 mmol) 及びブチルアミン (0.1 ml、1.05 mmol) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲル精製なしで化合物が純粋に得られた (55.96 mg、収率 97%)。特性評価 : Rt = 2.03 分; MS (ESI) m/z : 274.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 273.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 9.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

50

【 0 0 8 8 】

2 - (ヘキシルアミノ) - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 7、スキーム 1)

中間体 1 . 3 (5 0 m g、0 . 2 1 m m o l) 及びヘキシルアミン (0 . 1 4 m l、1 . 0 5 m m o l) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (9 0 : 1 0 から 7 0 : 3 0 へのシクロヘキサン / E t O A c) による精製により、純粋な表題化合物 (5 9 . 8 1 m g、収率 9 4 %) を得た。特性評価 : Rt = 2.34 分; MS (ESI) m/z: 302.5 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 301.1 ; 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 9.4, 2.8, 0.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 6H), 0.90 - 0.83 (m, 3H)。

10

【 0 0 8 9 】

5 - ニトロ - 2 - (オクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 8、スキーム 1)

中間体 1 . 3 (5 0 m g、0 . 2 1 m m o l) 及びオクチルアミン (0 . 1 7 5 m l、1 . 0 5 m m o l) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (8 0 : 2 0 のシクロヘキサン / E t O A c) による精製により、純粋な表題化合物 (6 4 . 2 7 m g、収率 9 3 %) を得た。特性評価 : Rt = 2.61 分; MS (ESI) m/z: 330.5 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 329.1 ; 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 1.62 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 - 1.20 (m, 10H), 0.90 - 0.81 (m, 3H)。

20

【 0 0 9 0 】

2 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 9、スキーム 1)

中間体 1 . 3 (5 0 m g、0 . 2 1 m m o l) 及び 3 , 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン (0 . 1 4 8 m l、1 . 0 5 m m o l) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (9 5 : 0 5 から 7 5 : 2 5 へのシクロヘキサン / E t O A c) による精製により、純粋な表題化合物 (5 5 . 6 m g、収率 8 8 %) を得た。特性評価 : Rt = 2.29 分; MS (ESI) m/z: 265.3 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 264 ; 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.38 - 3.30 (m, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。

30

【 0 0 9 1 】

2 - (ブチルアミノ) - N - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 10、スキーム 1)

中間体 1 . 4 (4 0 m g、0 . 1 6 m m o l) 及びブチルアミン (8 0 μ l、0 . 7 9 m m o l) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (8 0 : 2 0 のシクロヘキサン / E t O A c) による精製により、純粋な表題化合物 (3 8 . 6 5 m g、収率 8 4 %) を得た。特性評価 : Rt = 2.27 分; MS (ESI) m/z: 288.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 287.1; 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

40

【 0 0 9 2 】

2 - (ヘキシルアミノ) - N - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 11、スキーム 1)

中間体 1 . 4 (4 0 m g、0 . 1 6 m m o l) 及びヘキシルアミン (0 . 1 m l、0 . 7 9 m m o l) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (8 0 : 2 0 のシクロヘキサン / E t O A c) による精

50

製により、純粋な表題化合物 (40 . 38 mg、収率 80%) を得た。特性評価: Rt = 2.56分; MS (ESI) m/z: 316.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値: 315.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.97 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 6H), 0.90 - 0.82 (m, 3H)。

【 0093 】

N - メチル - 5 - ニトロ - 2 - (オクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 12、スキーム 1)

中間体 1 . 4 (40 mg、0 . 16 mmol) 及びオクチルアミン (0 . 13 ml、0 . 79 mmol) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (80 : 20 のシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (39 . 56 mg、収率 72%) を得た。特性評価: Rt = 1.99分; MS (ESI) m/z: 344.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値: 343.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 10H), 0.89 - 0.82 (m, 3H)。

【 0094 】

2 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - N - メチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 13、スキーム 1)

中間体 1 . 4 (40 mg、0 . 16 mmol) 及び 3 , 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン (0 . 11 ml、0 . 79 mmol) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (80 : 20 のシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (42 . 26 mg、収率 84%) を得た。特性評価: Rt = 2.15分; MS (ESI) m/z: 316.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値: 315.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.40 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。

【 0095 】

2 - (ブチルアミノ) - N , N - ジメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 14、スキーム 1)

中間体 1 . 5 (50 mg、0 . 19 mmol) 及びブチルアミン (93 μl、0 . 94 mmol) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (75 : 25 のシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (41 . 45 mg、収率 72%) を得た。特性評価: Rt = 2.47分; MS (ESI) m/z: 302.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値: 301.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (ddd, J = 9.4, 2.7, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.42 - 1.32 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【 0096 】

2 - (ヘキシルアミノ) - N , N - ジメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 15、スキーム 1)

中間体 1 . 5 (65 mg、0 . 24 mmol) 及びヘキシルアミン (0 . 16 ml、1 . 21 mmol) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (80 : 20 のシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (68 . 42 mg、収率 87%) を得た。特性評価: Rt = 1.80分; MS (ESI) m/z: 328.5 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値: 329.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.24 (ddd, J = 9.4, 2.8, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.38 - 1.24 (m, 6H), 0.90 - 0.82 (m, 3H)。

【 0097 】

N, N - ジメチル - 5 - ニトロ - 2 - (オクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 16、スキーム 1)

中間体 1 . 5 (50 mg、0 . 19 mmol) 及びオクチルアミン (0 . 15 ml、0 . 94 mmol) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (85 : 15 のシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (57 . 52 mg、収率 85 %) を得た。特性評価 : Rt = 2.30 分; MS (ESI) m/z: 358.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 357.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (ddd, J = 9.4, 2.8, 0.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.37 - 1.20 (m, 10H), 0.87 - 0.82 (m, 3H)。

10

【 0098 】

2 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - N, N - ジメチル - 5 - ニトロ - ベンゼンスルホンアミド (化合物 1 . 17、スキーム 1)

中間体 1 . 5 (50 mg、0 . 19 mmol) 及び 3 , 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン (0 . 13 ml、0 . 94 mmol) を使用して上記の一般手順 D に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (85 : 15 のシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (51 . 11 mg、収率 82 %) を得た。特性評価 : Rt = 2.70 分; MS (ESI) m/z: 330.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 329.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.25 (ddd, J = 9.3, 2.8, 0.6 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 1.52 - 1.47 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)。

20

【 0099 】

化合物 2 . 2 ~ 化合物 2 . 5 を合成する一般手順 E (スキーム 2)

乾燥トルエン (0 . 7 ml) 中の市販の 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸 2 . 1 (1 mmol) 及び適切なアミン (5 mmol) の懸濁液を、アルゴン雰囲気下で 100 ° にて 1 時間攪拌した。反応完了後に、混合物を低圧で蒸発乾固させ、残留物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (15 ml) で処理し、EtOAc (15 ml) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シクロヘキサン中でトリチュレートすることで、最終的に純粋な表題化合物を得た。

【 0100 】

30

4 - (ブチルアミノ) - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸 (化合物 2 . 2、スキーム 2)

中間体 2 . 1 (70 mg、0 . 26 mmol) 及びブチルアミン (0 . 13 ml、1 . 32 mmol) を使用して上記の一般手順 E に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (40 . 84 mg、収率 51 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.52 分; MS (ESI) m/z: 305.3 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値 : 306.04; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.80 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.39 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【 0101 】

40

2 - クロロ - 4 - (ヘキシルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸 (化合物 2 . 3、スキーム 2)

中間体 2 . 1 (50 mg、0 . 19 mmol) 及びヘキシルアミン (0 . 12 ml、0 . 95 mmol) を使用して上記の一般手順 E に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (52 . 82 mg、収率 83 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.78 分; MS (ESI) m/z: 333.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値 : 334.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.77 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.39 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 1.59 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 - 1.24 (m, 6H), 0.90 - 0.84 (m, 3H)。

【 0102 】

50

2 - クロロ - 4 - (オクチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸 (化合物 2 . 4 、 スキーム 2)

中間体 2 . 1 (50 mg、0 . 19 mmol) 及びオクチルアミン (0 . 16 ml、0 . 95 mmol) を使用して上記の一般手順 E に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (48 . 89 mg、収率 71 %) を得た。特性評価：Rt = 2.01 分；MS (ESI) m/z: 361.4 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値：362.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.78 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.40 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.41 - 1.20 (m, 10H), 0.90 - 0.83 (m, 3H)。

【 0103】

10

2 - クロロ - 4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 5 - スルファモイル - 安息香酸 (化合物 2 . 5 、 スキーム 2)

中間体 2 . 1 (50 mg、0 . 19 mmol) 及び 3 , 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン (0 . 13 ml、0 . 95 mmol) を使用して上記の一般手順 E に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (52 . 82 mg、収率 83 %) を得た。特性評価：Rt = 1.66 分；MS (ESI) m/z: 333.4 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値：334.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.25 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.29 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。

【 0104】

20

化合物 2 . 6 ~ 化合物 2 . 9 を合成する一般手順 F (反応 F 、 スキーム 2)

Ar 雰囲気下で、乾燥メタノール (20 ml) 中の適切な 4 - アミノ - 2 - クロロ - 5 - スルファモイル - 安息香酸である中間体 2 . 2 ~ 中間体 2 . 5 (1 mmol) 及び炭素上水酸化パラジウム (20 重量 %) の懸濁液にギ酸アンモニウム (4 mmol) をを加え、反応混合物を還流温度で 1 時間撹拌した。反応完了後に、粗製物をセライトの粗粒パッチ (coarse patch) を通して濾過し、濾液を低圧で濃縮乾固させた。乾燥した残留物を EtOAc (10 ml) 中で希釈し、飽和 NH₄Cl 溶液 (10 ml) で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シクロヘキサン中でトリチュレートすることで、最終的に純粋な表題化合物を得た。

【 0105】

30

4 - (ブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸 (化合物 2 . 6 、 スキーム 2)

中間体 2 . 2 (30 mg、0 . 1 mmol) を使用して上記の一般手順 F に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (11 . 71 mg、収率 43 %) を得た。特性評価：Rt = 1.53 分；MS (ESI) m/z: 273.4 [M-H]⁺。[M-H]⁻ 計算値：272.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

【 0106】

40

4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸 (化合物 2 . 7 、 スキーム 2)

中間体 2 . 3 (30 . 7 mg、0 . 09 mmol) を使用して上記の一般手順 F に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (11 . 71 mg、収率 43 %) を得た。特性評価：Rt = 1.81 分；MS (ESI) m/z: 301.4 [M-H]⁺。[M-H]⁻ 計算値：300.1；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.45 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 1.60 (h, J = 6.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 8H), 0.92 - 0.80 (m, 3H)。

【 0107】

4 - (オクチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸 (化合物 2 . 8 、 スキーム 2)

中間体 2 . 4 (35 . 7 mg、0 . 1 mmol) を使用して上記の一般手順 F に従って

50

、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (9 . 6 8 m g 、収率 3 6 %) を得た。特性評価 : Rt = 2.16分; MS (ESI) m/z: 329.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 328.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.43 (bs, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.42 - 1.15 (m, 12H), 0.92 - 0.80 (m, 3H)。

【 0 1 0 8 】

4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - スルファモイル - 安息香酸 (化合物 2 . 9 、スキーム 2)

中間体 2 . 5 (2 9 . 6 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を使用して上記の一般手順 F に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (1 5 . 1 3 m g 、収率 5 6 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.80分; MS (ESI) m/z: 301.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 300.1 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.48 (bs, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)。

【 0 1 0 9 】

化合物 3 . 2 ~ 化合物 3 . 3 を合成する一般手順 G (反応 G 、スキーム 3)

1 . 5 m l の T H F 中に溶かした 4 - フルオロ - 3 - クロロスルホニル - 安息香酸 3 . 1 (1 m m o l) を、T H F 中の適切なアミンの 3 m l の氷冷 2 M 溶液に滴加し、R T (室温) で 1 時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を水及び H C l で処理した。沈殿した生成物を濾過し、水ですすぐことで、純粋な表題化合物を得た。

【 0 1 1 0 】

4 - フルオロ - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸 (化合物 3 . 2 、スキーム 3)

中間体 3 . 1 (5 0 0 m g 、 2 . 0 7 m m o l) 及び T H F 中の 2 M のメチルアミン溶液 (2 . 0 7 m l 、 4 . 1 5 m m o l) を使用して上記の一般手順 G に従って、表題化合物を合成した。記載された後処理により、純粋な表題化合物 (3 1 3 . 8 m g 、収率 6 4 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.26分; MS (ESI) m/z: 232.3 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値 : 233.02 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.30 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 7.89 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 2.52 (d, J = 4.8 Hz, 3H)。

【 0 1 1 1 】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - フルオロ - 安息香酸 (化合物 3 . 3 、スキーム 3)

中間体 3 . 1 (1 g 、 4 . 1 5 m m o l) 及び T H F 中の 2 M のジメチルアミン溶液 (4 . 1 5 m l 、 8 . 3 0 m m o l) を使用して上記の一般手順 G に従って、表題化合物を合成した。記載された後処理により、純粋な表題化合物 (7 4 9 m g 、収率 7 3 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.11分; MS (ESI) m/z: 246.3 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値 : 247.03 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.29 - 8.24 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 2.75 (d, J = 1.9 Hz, 6H)。

【 0 1 1 2 】

3 - (シクロペンチルスルファモイル) - 4 - フルオロ - 安息香酸 (化合物 3 . 4 、スキーム 3)

中間体 3 . 1 (2 5 0 m g 、 1 . 0 4 m m o l) 及び T H F (8 . 5 m l) 中のシクロペンチルアミン (0 . 2 1 m l 、 2 . 0 7 m m o l) を使用して上記の一般手順 G に従って、表題化合物を合成した。記載された後処理により、純粋な表題化合物 (2 6 1 . 4 m g 、収率 8 8 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.25分; MS (ESI) m/z: 286.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値 : 287.06。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J = 8.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.0, 8.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 1.68 - 1.48 (m, 4H), 1.45 - 1.28 (m, 4H)。

【 0 1 1 3 】

10

20

30

40

50

3 - (シクロヘキシルスルファモイル) - 4 - フルオロ - 安息香酸 (化合物 3 . 5、スキーム 3)

中間体 3 . 1 (250 mg、1.04 mmol) 及び THF (8.5 ml) 中のシクロヘキシルアミン (0.24 ml、2.07 mmol) を使用して上記の一般手順 G に従って、表題化合物を合成した。記載された後処理をして、シクロヘキサン / 酢酸エチルの 9 : 1 混合物 (2 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (185.6 mg、収率 59%) を得た。特性評価: Rt = 1.37 分; MS (ESI) m/z: 286.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値: 287.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.33 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.21 (ddd, J = 8.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 10.0, 8.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 1.68 - 1.48 (m, 4H), 1.45 - 1.28 (m, 4H).

10

【0114】

化合物 3 . 6 ~ 化合物 3 . 22、化合物 5 . 5 ~ 化合物 5 . 7、化合物 6 . 3、化合物 7 . 4 を合成する一般手順 H (反応 H、スキーム 3、スキーム 5、スキーム 6、スキーム 7)

乾燥 1, 4 - ジオキサン (3 ml) 中の適切な中間体 (1 mmol) 及び適切なアミン (2 mmol) の懸濁液を、アルゴン雰囲気下で 100 ° にて 4 時間撹拌した。反応完了後に、混合物を低圧で蒸発乾固させ、残留物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (15 ml) で処理し、EtOAc で 2 回 (2 × 15 ml) 抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シクロヘキサン中でトリチュレートすることで、最終的に純粋な表題化合物を得た。

20

【0115】

4 - (ブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸 (化合物 3 . 6、スキーム 3)

乾燥 1, 4 - ジオキサン (0.7 ml) 中の中間体 3 . 2 (50 mg、0.21 mmol) 及びブチルアミン (42 µl、0.42 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (47.10 mg、収率 78%) を得た。特性評価: Rt = 1.66 分; MS (ESI) m/z: 285.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値: 286.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.24 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.58 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

30

【0116】

4 - (ヘキシルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸 (化合物 3 . 7、スキーム 3)

乾燥 1, 4 - ジオキサン (0.7 ml) 中の中間体 3 . 2 (50 mg、0.21 mmol) 及びヘキシルアミン (57 µl、0.42 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (51.69 mg、収率 78%) を得た。特性評価: Rt = 2.00 分; MS (ESI) m/z: 313.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値: 314.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.53 (bs, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.60 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 6H), 0.90 - 0.83 (m, 3H).

40

【0117】

3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ) 安息香酸 (化合物 3 . 8、スキーム 3)

乾燥 1, 4 - ジオキサン (0.7 ml) 中の中間体 3 . 2 (50 mg、0.21 mmol) 及びオクチルアミン (71 µl、0.42 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (69.51 mg、収率 97%) を得た。特性評価: Rt = 2.2

50

8分; MS (ESI) m/z : 341.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値: 342.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.59 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 - 1.20 (m, 9H), 0.89 - 0.82 (m, 3H).

【0118】

4 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (メチルスルファモイル) 安息香酸 (化合物 3.9、スキーム 3)

乾燥 1, 4 - ジオキサン (0.7 ml) 中の中間体 3.2 (50 mg、0.21 mmol) 及び 3, 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン (60 μ l、0.42 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (50.56 mg、収率 84%) を得た。特性評価: R_t = 1.93分; MS (ESI) m/z : 313.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値: 314.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.52 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.62 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.35 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.38 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 0.96 (s, 9H).

【0119】

3 - (メチルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸 (化合物 3.10、スキーム 3)

乾燥 1, 4 - ジオキサン (1.4 ml) 中の中間体 3.2 (100 mg、0.42 mmol) 及び中間体 4.5 (86.4 mg、0.47 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (2 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (111.5 mg、収率 67%) を得た。特性評価: R_t = 2.11分; MS (ESI) m/z : 395.2 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値: 396.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.63 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.24 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 6H).

【0120】

4 - (ブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸 (化合物 3.11、スキーム 3)

乾燥 1, 4 - ジオキサン (0.7 ml) 中の中間体 3.3 (50 mg、0.20 mmol) 及びブチルアミン (40 μ l、0.40 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (41.45 mg、収率 69%) を得た。特性評価: R_t = 1.90分; MS (ESI) m/z : 299.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値: 300.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.62 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0121】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘキシルアミノ) 安息香酸 (化合物 3.12、スキーム 3)

乾燥 1, 4 - ジオキサン (0.7 ml) 中の中間体 3.3 (50 mg、0.20 mmol) 及びヘキシルアミン (53 μ l、0.40 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (53.20 mg、収率 81%) を得た。特性評価: R_t = 2.17分; MS (ESI) m/z : 327.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値: 328.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.63 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.57 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.39 - 1.24 (m, 6H), 0.89 - 0.84 (m, 3H).

【 0 1 2 2 】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (オクチルアミノ)安息香酸(化合物 3 . 1 3、スキーム 3)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 7 m l) 中の中間体 3 . 3 (5 0 m g、0 . 2 0 m m o l) 及びオクチルアミン (6 7 μ l、0 . 4 0 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (5 9 . 9 m g、収率 8 4 %) を得た。特性評価: Rt = 2.44 分; MS (ESI) m/z: 355.4 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 356.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.62 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.23 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 6H), 1.57 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.39 - 1.19 (m, 10H), 0.90 - 0.80 (m, 3H)。

10

【 0 1 2 3 】

4 - (3 , 3 - ジメチルブチルアミノ) - 3 - (ジメチルスルファモイル)安息香酸(化合物 3 . 1 4、スキーム 3)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 7 m l) 中の中間体 3 . 3 (5 0 m g、0 . 2 0 m m o l) 及び 3 , 3 - ジメチルブタン - 1 - アミン (5 7 μ l、0 . 4 0 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (4 2 m g、収率 6 3 %) を得た。特性評価: Rt = 2.13分; MS (ESI) m/z: 327.4 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 328.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.63 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。

20

【 0 1 2 4 】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチルアミノ) 安息香酸(化合物 3 . 1 5、スキーム 3)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 7 m l) 中の中間体 3 . 3 (5 0 m g、0 . 2 0 m m o l) 及び 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチルアミン (4 8 μ l、0 . 4 0 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (4 0 . 1 3 m g、収率 5 7 %) を得た。特性評価: Rt = 1.78分; MS (ESI) m/z: 353.4 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 354.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.64 (bs, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.38 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H)。

30

【 0 1 2 5 】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 , 6 , 6 - トリフルオロヘキシルアミノ) 安息香酸(化合物 3 . 1 6、スキーム 3)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 7 m l) 中の中間体 3 . 3 (5 0 m g、0 . 2 0 m m o l) 及び 6 , 6 , 6 - トリフルオロヘキシルアミン (6 0 μ l、0 . 4 0 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (5 7 . 3 2 m g、収率 7 5 %) を得た。特性評価: Rt = 2.02分; MS (ESI) m/z: 381.4 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 382.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.64 (bs, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.26 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 1.62 (p, J = 7.4 Hz, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 2H)。

40

【 0 1 2 6 】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸(化合物 3 . 1 7、スキーム 3)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 7 m l) 中の中間体 3 . 3 (5 0 m g、0 . 2 0 m m o l) 及び中間体 4 . 5 (8 9 m g、0 . 4 0 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従

50

って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (4 4 . 3 4 m g 、 収率 5 4 %) を得た。特性評価 : Rt = 2.28 分; MS (ESI) m/z: 409.4 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値 : 410.1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.62 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.24 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 6H)。

【 0 1 2 7 】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (2 - メトキシエチルアミノ) 安息香酸 (化合物 3 . 1 8、スキーム 3)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 7 m l) 中の中間体 3 . 3 (5 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 及び 2 - メトキシエチルアミン (3 6 μ l 、 0 . 4 0 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (5 3 . 9 6 m g 、 収率 8 9 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.40分; MS (ESI) m/z: 301.4 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値 : 302.1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.65 (s, 6H)。

【 0 1 2 8 】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (4 - メトキシブチルアミノ) 安息香酸 (化合物 3 . 1 9、スキーム 3)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 7 m l) 中の中間体 3 . 3 (5 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 及び 4 - メトキシブタン - 1 - アミン (5 1 μ l 、 0 . 4 0 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (5 6 . 0 8 m g 、 収率 8 5 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.59分; MS (ESI) m/z: 329.4 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値 : 330.1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.63 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.26 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 1.65 - 1.51 (m, 4H)。

【 0 1 2 9 】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (6 - メトキシヘキシルアミノ) 安息香酸 (化合物 3 . 2 0、スキーム 3)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 7 m l) 中の中間体 3 . 3 (5 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 及び中間体 4 . 4 (5 3 . 1、0 . 4 0 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (2 3 . 1 7 m g 、 収率 3 2 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.84 分; MS (ESI) m/z: 357.5 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値 : 358.2。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 4H)。

【 0 1 3 0 】

3 - (シクロペンチルスルファモイル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸 (化合物 3 . 2 1、スキーム 3)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 6 m l) 中の中間体 3 . 4 (5 0 m g 、 0 . 1 7 m m o l) 及び中間体 4 . 5 (3 5 . 1 m g 、 0 . 1 9 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。ジエチルエーテル (1 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (3 1 . 7 m g 、 収率 4 1 %) を得た。特性評価 : Rt = 2.33分; MS (ESI) m/z: 449.5 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値 : 450.2。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.2

10

20

30

40

50

5 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 4H), 1.53 - 1.47 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 6H), 1.36 - 1.27 (m, 2H)。

【0131】

3 - (シクロヘキシルスルファモイル) - 4 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチルアミノ)安息香酸(化合物3.22、スキーム3)

乾燥1, 4 - ジオキサン(0.55 ml)中の中間体3.5(50 mg、0.16 mmol)及び中間体4.5(33.4 mg、0.18 mmol)を使用して上記の一般手順Hに従って、表題化合物を合成した。ジエチルエーテル(1 ml)を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物(25.3 mg、収率34%)を得た。特性評価: Rt = 2.40分; MS (ESI) m/z: 463.5 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 464.2。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.49 (m, 6H), 1.48 - 1.34 (m, 6H), 1.30 - 1.19 (m, 3H), 1.18 - 1.07 (m, 2H)。

10

【0132】

中間体4.2 ~ 中間体4.3を合成する一般手順I(反応I、スキーム3)

乾燥N, N - ジメチルホルムアミド(3.5 ml)中のフタルイミドカリウム4.1(1 mmol)及び適切な臭化アルキル(1.2 mmol)の懸濁液を室温で16時間攪拌した。反応完了後に、混合物を、EtOAc(35 ml)を含む水(35 ml)で希釈した。有機層を、Na₂SO₄を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、最終的に純粋な表題化合物を得た。

20

【0133】

2 - (6 - メトキシヘキシル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン(化合物4.2、スキーム4)

乾燥N, N - ジメチルホルムアミド(5.5 ml)中のフタルイミドカリウム4.1(300 mg、1.60 mmol)及び1 - ブロモ - 6 - メトキシヘキサン(0.36 ml、2.08 mmol)を使用して上記の一般手順Iに従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(70:30のシクロヘキサン/EtOAc)による精製により、純粋な表題化合物(355.72 mg、収率84%)を得た。特性評価: Rt = 2.23分; MS (ESI) m/z: 262.5 [M-H]⁺。[M-H]⁺ 計算値: 261.1。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 3.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.68 (p, J = 6.1, 5.6 Hz, 2H), 1.56 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 4H)。

30

【0134】

2 - (8, 8, 8 - トリフルオロオクチル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン(化合物4.3、スキーム4)

乾燥N, N - ジメチルホルムアミド(5.5 ml)中のフタルイミドカリウム4.1(300 mg、1.60 mmol)及び中間体8 - ブロモ - 1, 1, 1 - トリフルオロオクタン(0.4 ml、2.08 mmol)を使用して上記の一般手順Iに従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(85:15のシクロヘキサン/EtOAc)による精製により、純粋な表題化合物(392.63 mg、収率75%)を得た。特性評価: Rt = 1.76分; MS (ESI) m/z: 314.4 [M-H]⁺。[M-H]⁺ 計算値: 313.1。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.68 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 6H)。

40

【0135】

化合物4.4 ~ 化合物4.5を合成する一般手順J(反応J、スキーム4)

対応する中間体4.2又は中間体4.3(1 mmol)を、ヒドラジン水和物(1.5 mmol)を含む無水エタノール(1.2 mmol)中で4時間還流した。反応が完了し

50

たら、混合物を室温で冷却し、得られた沈殿固体を濾過した。固体をエタノールで洗浄し、濾液を低圧で濃縮乾固させた。塩基性アルミナフラッシュクロマトグラフィーによる精製により、最終的に純粋な表題のアミンを得た。

【 0 1 3 6 】

6 - メトキシヘキサン - 1 - アミン (化合物 4 . 4、スキーム 4)

中間体 4 . 2 (3 5 6 m g、1 . 3 5 m m o l) 及び無水エタノール (5 . 5 m l) 中のヒドラジン水和物 (0 . 1 5 m l、2 . 0 2 m m o l) を使用して上記の一般手順 J に従って、表題化合物を合成した。塩基性アルミナフラッシュクロマトグラフィー (9 0 : 1 0 のジクロロメタン / メタノール) による精製により、純粋な表題化合物 (1 2 7 . 5 5 m g、収率 7 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.00 分; MS (ESI) m/z: 132.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 131.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.29 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 2.68 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 6H)

10

【 0 1 3 7 】

8 , 8 , 8 - トリフルオロオクタン - 1 - アミン (化合物 4 . 5、スキーム 4)

中間体 4 . 3 (3 9 3 m g、1 . 2 4 m m o l) 及び無水エタノール (5 . 5 m l) 中のヒドラジン水和物 (0 . 1 4 m l、1 . 8 6 m m o l) を使用して上記の一般手順 J に従って、表題化合物を合成した。塩基性アルミナフラッシュクロマトグラフィー (9 5 : 5 のジクロロメタン / メタノール) による精製により、純粋な表題化合物 (1 3 6 . 3 1 m g、収率 6 0 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.59 分; MS (ESI) m/z: 184.4 [M-H]⁺. [M-H]⁻ 計算値 : 183.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 1.61 - 1.41 (m, 4H), 1.38 - 1.21 (m, 6H).

20

【 0 1 3 8 】

化合物 5 . 2 ~ 化合物 5 . 4 を合成する一般手順 K (スキーム 5)

2 m L の T H F 中に溶かした 4 - フルオロ - 3 - クロロスルホニル - 安息香酸 3 . 1 (1 m m o l) を、T H F 中の適切な環状アミン (3 m m o l) の 8 m L の氷冷溶液に滴加し、室温で 1 時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を水及び H C l で処理した。沈殿した生成物を濾過し、水ですすぐことで、純粋な表題化合物を得た。

【 0 1 3 9 】

4 - フルオロ - 3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 安息香酸 (化合物 5 . 2、スキーム 5)

30

中間体 3 . 1 (2 5 0 m g、1 . 0 4 m m o l) 及び T H F (8 m l) 中のピロリジン (0 . 2 6 m l、3 . 1 1 m m o l) を使用して上記の一般手順 K に従って、表題化合物を合成した。記載された後処理により、純粋な表題化合物 (2 4 3 . 2 m g、収率 8 5 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.17 分; MS (ESI) m/z: 272.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値 : 273.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.30 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 8.25 (ddd, J = 8.6, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 10.1, 8.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 4H), 1.81 - 1.73 (m, 4H)。

【 0 1 4 0 】

4 - フルオロ - 3 - (1 - ピペリジルスルホニル) 安息香酸 (化合物 5 . 3、スキーム 5)

40

中間体 3 . 1 (2 5 0 m g、1 . 0 4 m m o l) 及び T H F (8 m l) 中のピペリジン (0 . 3 1 m l、3 . 1 1 m m o l) を使用して上記の一般手順 K に従って、表題化合物を合成した。記載された後処理により、純粋な表題化合物 (2 5 7 . 3 m g、収率 8 6 %) を得た。特性評価 : Rt = 1.34 分; MS (ESI) m/z: 286.4 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値 : 287.06. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.28 - 8.23 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 3.08 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 1.58 - 1.49 (m, 4H), 1.46 - 1.39 (m, 2H)。

【 0 1 4 1 】

4 - フルオロ - 3 - モルホリノスルホニル - 安息香酸 (化合物 5 . 4、スキーム 5)

中間体 3 . 1 (2 5 0 m g、1 . 0 4 m m o l) 及び T H F (8 m l) 中のモルホリン (0 . 2 7 m l、3 . 1 1 m m o l) を使用して上記の一般手順 K に従って、表題化合物

50

を合成した。記載された後処理により、純粋な表題化合物 (248 . 1 mg、収率 83 %) を得た。特性評価: Rt = 1.03分; MS (ESI) m/z: 288.4 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 289.04。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.32 - 8.24 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 4H), 3.10 - 3.04 (m, 4H)。

【 0 1 4 2 】

3 - ピロリジン - 1 - イルスルホニル - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸 (化合物 5 . 5、スキーム 5)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 55 ml) 中の中間体 5 . 2 (50 mg、0 . 17 mmol) 及び中間体 4 . 5 (34 . 8 mg、0 . 19 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。ジエチルエーテル (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (17 . 3 mg、収率 23 %) を得た。特性評価: Rt = 2.30分; MS (ESI) m/z: 435.5 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 436.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.24 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (s, 6H)。

【 0 1 4 3 】

3 - (1 - ピペリジルスルホニル) - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸 (化合物 5 . 6、スキーム 5)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 55 ml) 中の中間体 5 . 3 (50 mg、0 . 17 mmol) 及び中間体 4 . 5 (34 . 8 mg、0 . 19 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。ジエチルエーテル (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (13 mg、収率 17 %) を得た。特性評価: Rt = 2.40分; MS (ESI) m/z: 449.5 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 450.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.24 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 6H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 1.37 - 1.30 (m, 6H)。

【 0 1 4 4 】

3 - モルホリノスルホニル - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸 (化合物 5 . 7、スキーム 5)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 55 ml) 中の中間体 5 . 4 (50 mg、0 . 17 mmol) 及び中間体 4 . 5 (34 . 8 mg、0 . 19 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。ジエチルエーテル (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (28 . 4 mg、収率 37 %) を得た。特性評価: Rt = 2.21分; MS (ESI) m/z: 451.2 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 452.16。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 4H), 3.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 4H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 6H)。

【 0 1 4 5 】

5 - シアノ - 2 - フルオロ - N , N - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (化合物 6 . 2、反応 L、スキーム 6)

3 . 5 mL の THF 中に溶かした 5 - シアノ - 2 - フルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド 6 . 1 (300 mg、1 . 35 mmol) を、THF (0 . 74 ml、1 . 49 mmol) 中の 2 M のジメチルアミン及び 10 mL の THF 中の N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 48 ml、2 . 70 mmol) の氷冷溶液に滴加した後に、室温で 30 分間攪拌した。反応が完了したら、反応混合物を蒸発乾固させ、残留物を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) との間で分け、これらの層を分離した。有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィ

10

20

30

40

50

ー (7 0 : 3 0 から 3 0 : 7 0 へのシクロヘキサン / D C M + 1 % E t O A c) による精製により、純粋な表題化合物 (1 9 4 . 2 m g 、 収率 6 3 %) を得た。特性評価 : $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , クロロホルム- d) 8.20 (dd, $J = 6.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.87 (ddd, $J = 8.6, 4.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H)。

【 0 1 4 6 】

5 - シアノ - N , N - ジメチル - 2 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド (化合物 6 . 3 、 スキーム 6)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (4 . 2 m l) 中の中間体 6 . 2 (1 9 4 m g 、 0 . 8 4 m m o l) 及び中間体 4 . 5 (3 1 1 . 5 m g 、 1 . 6 4 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。ジエチルエーテル (3 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (3 1 7 . 2 m g 、 収率 9 7 %) を得た。特性評価 : $R_t = 1.82$ 分; MS (ESI) m/z : 390.3 [M-H] $^-$ 。[M-H] $^-$ 計算値 : 391.15。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , クロロホルム- d) 7.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.33 (m, 6H)。

【 0 1 4 7 】

4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - スルファモイル - 安息香酸 (化合物 7 . 3 、 反応 M 、 スキーム 7)

4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 7 . 1 (2 g 、 1 2 . 8 1 m m o l) をクロロスルホン酸 (4 . 3 0 m l 、 6 4 . 0 6 m m o l) 中で 1 2 0 にて 4 時間撹拌した。反応が完了したら、混合物を氷冷水 (5 0 m l) にゆっくりと注ぎ、得られた沈殿固体を濾過により回収して、中間体 7 . 2 を得た。この中間体 (1 . 1 2 g 、 4 . 3 5 m m o l) を 1 0 m l の T H F 中に素早く溶かし、 0 . 8 3 m l の 2 0 % の水性 NH_4OH (4 . 3 5 m m o l) 及び 3 0 m l のテトラヒドロフラン中のトリメチルアミン (0 . 6 1 m l 、 4 . 3 4 m m o l) の氷冷溶液に加えた。反応混合物を 0 で 8 時間撹拌した。反応完了後に、混合物を低圧で蒸発乾固させ、残留物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 0 m l) で処理し、E t O A c で 2 回 (2 \times 5 0 m l) 抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させることで、純粋な表題化合物 (9 1 5 . 9 m g 、 2 工程にわたる収率 3 0 %) を得た。特性評価 : $R_t = 1.15$ 分; MS (ESI) m/z : 234.3 [M-H] $^-$ 。[M-H] $^-$ 計算値 : 235。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , DMSO- d_6) 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H)。

【 0 1 4 8 】

2 - ヒドロキシ - 5 - スルファモイル - 4 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) 安息香酸 (化合物 7 . 4 、 スキーム 7)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (3 . 4 m l) 中の中間体 7 . 3 (2 5 0 m g 、 1 . 0 2 m m o l) 及び中間体 4 . 5 (3 7 7 . 7 m g 、 2 . 0 4 m m o l) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シクロヘキサン (3 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (2 8 6 m g 、 収率 6 9 %) を得た。特性評価 : $R_t = 1.81$ 分; MS (ESI) m/z : 397.3 [M-H] $^-$ 。[M-H] $^-$ 計算値 : 398.1。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , DMSO- d_6) 8.10 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.36 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 6H)。

【 0 1 4 9 】

t e r t - ブチル 4 - (5 , 5 , 5 - トリフルオロペンチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 8 . 2 、 反応 N 、 スキーム 8)

0 に冷却したアセトニトリル (5 m l) 中の 1 - b o c - ピペラジン 8 . 1 (4 0 0 m g 、 2 . 1 5 m m o l) の溶液に、5 - ヨード - 1 , 1 , 1 - トリフルオロペンタン (0 . 2 5 m l 、 3 . 2 2 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 7 m l 、 3 . 2 2 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。反応が完了したら、反応粗製物を低圧で濃縮乾固させた。残留物を E t O A c (2 5 m l) に溶かし、

10

20

30

40

50

水 (2 5 m L) 及びブライン (2 5 m L) で洗浄した。有機層を、 Na_2SO_4 を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (9 8 : 2 のジクロロメタン / メタノール) による精製により、純粋な表題化合物 (3 7 8 . 9 m g 、収率 9 2 %) を得た。特性評価 : $R_t = 2.02$; MS (ESI) m/z : 311.5 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $[\text{M}-\text{H}]^-$ 計算値 : 310.2. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) 3.42 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.41 - 2.31 (m, 6H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

【 0 1 5 0 】

1 - (5 , 5 , 5 - トリフルオロペンチル) ピペラジンジトリフルオロアセテート (化合物 8 . 3 、反応 O 、スキーム 8)

中間体 8 . 2 (3 7 8 . 9 m g 、 2 . 0 1 m m o l) を、ニートなトリフルオロ酢酸 (1 . 5 m L) 中で室温にて 1 . 5 時間撹拌した。反応が完了したら、反応粗製物を D C M で希釈し、低圧で Me O H を用いて 3 回 (3 \times 1 0 m l) 及び 1 回 (1 0 m l) 濃縮乾固させることで、純粋な表題化合物 (7 1 7 . 5 m g 、収率 8 1 %) を得た。特性評価 : ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) 3.59 - 3.48 (m, 8H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H).

【 0 1 5 1 】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - [4 - (5 , 5 , 5 - トリフルオロペンチル) ピペラジン - 1 - イル] 安息香酸 (化合物 9 . 1 、反応 P 、スキーム 9)

アルゴン雰囲気下で、乾燥 1 , 4 - ジオキサン (1 m l) 中の中間体 8 . 3 (1 0 6 . 4 m g 、 0 . 2 4 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 1 4 m l 、 1 . 0 0 m m o l) の溶液に、1 , 4 - ジオキサン (1 m l) 中に溶かした中間体 3 . 3 (5 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を加え、反応混合物を 1 0 0 で 2 4 時間撹拌した。反応が完了したら、反応粗製物を酢酸エチル (2 5 m l) と飽和 NH_4Cl 溶液 (2 5 m l) との間で分け、濃塩酸で pH を 3 に調整した。これらの層を分離し、水層をジエチルエーテル (2 5 m l) で洗浄した。次いで、水層を pH 7 に中和し、酢酸エチル (3 \times 2 5 m l) 及び D C M (2 5 m l) で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。ジエチルエーテル (2 m l) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (2 6 . 7 m g 、収率 3 0 %) を得た。特性評価 : $R_t = 1.31$; MS (ESI) m/z : 436.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $[\text{M}-\text{H}]^-$ 計算値 : 437.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.33 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 4H), 2.67 (s, 6H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 4H).

【 0 1 5 2 】

N , N - ジメチル - 5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - 2 - (8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチルアミノ) ペンゼンスルホンアミド (化合物 1 0 . 1 、スキーム 1 0 、図 1 2)

中間体 6 . 3 (3 1 7 . 2 m g 、 0 . 8 m m o l) 、アジ化ナトリウム (6 3 . 2 m g 、 0 . 9 6 m m o l) 、及び塩化亜鉛 (1 3 2 . 6 m g 、 0 . 9 6 m m o l) の混合物を、4 m l の n - ブタノール中で 1 1 0 にて 1 0 時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を低圧で蒸発乾固させた。次に、5 % の NaOH (2 0 m L) を加え、混合物を 2 0 分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体を 5 % の NaOH (1 0 m L) で洗浄した。濾液の pH を濃塩酸で 1 . 0 に調整し、Et O A c で 3 回 (3 \times 2 5 m l) 抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (9 8 : 2 のジクロロメタン / メタノール) による精製により、最終的に純粋な表題化合物 (1 1 0 . 9 3 m g 、収率 3 2 %) を得た。特性評価 : $R_t = 0.77$; MS (ESI) m/z : 433.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $[\text{M}-\text{H}]^-$ 計算値 : 434.2. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) 8.25 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.30 (m, 6H).

【 0 1 5 3 】

5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ安息香酸 (化合物 12 . 1、スキーム 12)

4 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 7 . 1 (2 g、12 . 81 mmol) をクロロスルホン酸 (4 . 30 ml、64 . 06 mmol) 中で 120 °C にて 4 時間撹拌した。反応が完了したら、混合物を氷冷水 (50 ml) にゆっくりと注ぎ、得られた沈殿固体を濾過により回収した。回収した固体 (1 . 141 g) を 10 ml の THF 中に溶かし、THF (3 ml) 中の 2 M のジメチルアミン及び 35 ml のテトラヒドロフラン中の DIPEA (3 ml) の氷冷溶液に滴加した。反応混合物を 0 °C で 8 時間撹拌した。反応が完了したら、混合物を低圧で蒸発乾固させ、残留物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 ml) で処理し、EtOAc で 2 回 (2 × 50 ml) 抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させることで、純粋な表題化合物 (823 . 9 mg、70 % の収率) を得た。UPLC/MS: Rt = 1.19 分 (グラジエント 1) ; MS (ESI) m/z: 262.0 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値 : 262.0。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 2.71 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。

【 0154 】

5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ安息香酸メチル (化合物 12 . 2、スキーム 12)

8 : 2 の DCM / MeOH (9 ml) 中の中間体 12 . 1 (200 mg、0 . 75 mmol) の氷冷溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン中 2 M、1 . 13 ml、2 . 26 mmol) を慎重に加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物をメタノール中の 2 ml の 1 M 酢酸溶液でクエンチし、蒸発乾固させた。乾燥した残留物を飽和 NaHCO₃ (15 ml) 水溶液中に懸濁し、EtOAc で 2 回 (2 × 15 ml) 抽出した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (85 : 15 から 70 : 30 へのシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (201 mg、92 % の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 1.75 分 (グラジエント 1) ; MS (ESI) m/z: 292.1 [M+H]⁺。[M+H]⁺ 計算値 : 292.0。1H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) 8.35 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.72 (s, 6H)。

【 0155 】

5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - メトキシ - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸メチル (化合物 12 . 3、スキーム 12)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 85 ml) 中の中間体 12 . 2 (50 mg、0 . 17 mmol) 及び中間体 4 . 5 (75 . 4 mg、0 . 34 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、化合物 12 . 3 を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (80 : 15 から 75 : 25 へのシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (64 . 9 mg、84 % の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 2.65 分 (グラジエント 1) ; MS (ESI) m/z: 455.3 [M+H]⁺。[M+H]⁺ 計算値 : 455.2。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.23 (s, 1H), 6.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.72 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.60 - 1.55 (m, 4H), 1.45 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 2H), 1.41 (dd, J = 3.9, 2.6 Hz, 4H)。

【 0156 】

5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - ヒドロキシ - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸メチル (化合物 12 . 4、スキーム 12)

アルゴン雰囲気下で、DCM (1 . 2 mL) 中に溶かした中間体 12 . 3 (50 mg、0 . 11 mmol) の氷冷溶液に BBr₃ (DCM 中 1 M、0 . 55 ml、0 . 55 mmol) を滴加し、混合物を室温で 6 時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を 0 °C に冷却し、2 ml のメタノールでクエンチし、蒸発乾固させた。次いで、乾燥した残留粗製物を EtOAc (10 ml) と NH₄Cl 飽和溶液 (10 ml) との間で分け、これらの層を分離した。有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シ

リカゲルフラッシュクロマトグラフィー（９５：０５のシクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ）による精製により、純粋な表題化合物（４０．２ｍｇ、８３％の収率）を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 2.10分（グラジエント１）；MS (ESI) m/z: 441.3 [M-H]⁺. [M+H]⁺ 計算値：441.1。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 11.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.73 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (q, J = 7.1, 5.0 Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.15 - 1.99 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 6H)。

【 0 1 5 7 】

５ - (N , N - ジメチルスルファモイル) - ２ - エトキシ - ４ - ((８ , ８ , ８ - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸メチル (化合物 １ ２ . ５ 、 スキーム １ ２)

10

アセトニトリル（０．７ｍＬ）中の中間体 １ ２ . ４（３１．８ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、ヨウ化エチル（１０μｌ、０．１１ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を ８０ で １０時間撹拌した。反応が完了したら、粗製物を Ｅ ｔ Ｏ Ａ ｃ（１０ｍｌ）と水（１０ｍｌ）との間で分け、これらの層を分離した。有機層を、Na₂SO₄を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（１００：００から８０：２０へのシクロヘキサン／Ｅ ｔ Ｏ Ａ ｃ）による精製により、純粋な表題化合物（２５．６ｍｇ、７８％の収率）を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 1.85分（グラジエント１）；MS (ESI) m/z: 469.3 [M+H]⁺. [M+H]⁺ 計算値：469.2。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.20 (s, 1H), 6.71 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.51 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.48 - 1.35 (m, 6H)。

20

【 0 1 5 8 】

５ - (N , N - ジメチルスルファモイル) - ２ - エトキシ - ４ - ((８ , ８ , ８ - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸 (化合物 １ ２ . ７ 、 スキーム １ ２)

テトラヒドロフラン（０．５ｍＬ）中の化合物 １ ２ . ５（２５．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、１ＭのＬｉＯＨ水溶液（０．２７ｍｌ、０．２７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で １６時間撹拌した。反応が完了したら、粗製物を Ｅ ｔ Ｏ Ａ ｃ（１０ｍｌ）とNH₄Cl飽和溶液（１０ｍｌ）との間で分け、これらの層を分離した。有機層を、Na₂SO₄を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シクロヘキサンを用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物（１９．５４ｍｇ、８６％の収率）を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 1.32分（グラジエント１）；MS (ESI) m/z: 453.3 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値：453.2。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.95 (s, 1H), 6.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.23 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.60 (s, 6H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 9H)。

30

【 0 1 5 9 】

２ - (シクロペンチルオキシ) - ５ - (N , N - ジメチルスルファモイル) - ４ - ((８ , ８ , ８ - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸メチル (化合物 １ ２ . ６ 、 スキーム １ ２)

40

アセトニトリル（０．７ｍＬ）中の中間体 １ ２ . ４（３０．０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）の溶液に、臭化シクロペンチル（１５μｌ、０．１３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２８．３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を ８０ で ４時間撹拌した。反応が完了したら、粗製物を Ｅ ｔ Ｏ Ａ ｃ（１０ｍｌ）と水（１０ｍｌ）との間で分け、これらの層を分離した。有機層を、Na₂SO₄を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（１００：００から９０：１０へのシクロヘキサン／Ｅ ｔ Ｏ Ａ ｃ）による精製により、純粋な表題化合物（２５．６ｍｇ、７２％の収率）を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 2.30分 (gradient 2); MS (ESI) m/z: 509.2 [M+H]⁺. [M+H]⁺ 計算値：509.6。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.19 (s, 1H), 6.69 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H),

50

3.19 - 3.10 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.49 - 1.34 (m, 6H)。

【0160】

2 - (シクロペンチルオキシ) - 5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸 (化合物 12.8、スキーム 12) テトラヒドロフラン (0.25 mL) 中に溶かした中間体 12.6 (25.6 mg、0.05 mmol) の溶液に、1 M の LiOH 水溶液 (0.5 mL、0.25 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応が完了したら、粗製物を EtOAc (10 mL) と NH₄Cl 飽和溶液 (10 mL) との間で分け、これらの層を分離した。有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シクロヘキサンを用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (16.3 mg、66% の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 1.80 分 (グラジエント 1); MS (ESI) m/z: 493.3 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 493.2。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.40 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.14 - 1.97 (m, 5H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.51 (m, 4H), 1.50 - 1.33 (m, 6H)。

10

【0161】

5 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 2 - メトキシ - 4 - ((8, 8, 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸 (化合物 13.1、スキーム 13)

テトラヒドロフラン (1.3 mL) 中に溶かした中間体 12.3 (59 mg、0.13 mmol) の溶液に、1 M の LiOH 水溶液 (0.26 mL、0.26 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応が完了したら、粗製物を EtOAc (10 mL) と NH₄Cl 飽和溶液 (10 mL) との間で分け、これらの層を分離した。有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シクロヘキサンを用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (41.2 mg、72% の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 1.16 分 (グラジエント 1); MS (ESI) m/z: 439.5 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 439.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.98 (s, 1H), 6.65 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 4H), 1.39 - 1.29 (m, 6H)。

20

【0162】

4 - フルオロ - 3 - (N - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) スルファモイル) 安息香酸 (化合物 14.1、スキーム 14)

中間体 3.1 (250 mg、1.04 mmol) 及び THF (8.5 mL) 中のテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - アミン (0.32 mL、2.07 mmol) を使用して上記の一般手順 G に従って、表題化合物を合成した。記載された後処理により、純粋な表題化合物 (160.9 mg、51% の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 0.93 分 (グラジエント 1); MS (ESI) m/z: 302.1 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 302.06。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 1H), 7.57 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 3H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.37 (m, 2H)。

30

40

【0163】

3 - ((4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル) - 4 - フルオロ安息香酸 (化合物 14.2、スキーム 14)

中間体 3.1 (150 mg、0.62 mmol) 並びに THF (5.0 mL) 中の 4, 4 - ジフルオロピペリジン塩酸塩 (198.1 mg、1.24 mmol) 及び DIPEA (0.33 mL、1.87 mmol) を使用して上記の一般手順 K に従って、表題化合物を合成した。反応が完了したら、反応混合物を蒸発乾固させた。記載された後処理により、純粋な表題化合物 (176.4 mg、88% の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 1.38 分 (グラジエント 1); MS (ESI) m/z: 322.0 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値: 322.04。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.31 - 8.25 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m,

50

1H), 3.29 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.07 (ddd, J = 19.7, 13.7, 5.8 Hz, 4H)。

【0164】

3 - モルホリノスルホニル - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸 (化合物 14 . 3、スキーム 14)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 55 ml) 中の中間体 14 . 2 (50 mg、0 . 17 mmol) 及び中間体 4 . 5 (34 . 8 mg、0 . 19 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (100 : 0 から 98 : 02 への CH₂Cl₂ / MeOH) による精製に続いてジエチルエーテル (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (28 . 4 mg、37 % の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 2.21 分 (グラジエント 1) ; MS (ESI) m/z: 451.2 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値 : 451.2。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 4H), 3.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.12 - 3.06 (m, 4H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 6H)。

10

【0165】

3 - ((4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) スルホニル) - 4 - ((8 , 8 , 8 - トリフルオロオクチル) アミノ) 安息香酸 (化合物 14 . 4、スキーム 14)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (0 . 55 ml) 中の中間体 14 . 1 (50 mg、0 . 15 mmol) 及び中間体 4 . 5 (34 . 8 mg、0 . 19 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (100 : 0 から 98 : 02 への CH₂Cl₂ / MeOH) による精製に続いて石油エーテル (1 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (22 . 6 mg、31 % の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 2.39 分 (グラジエント 1) ; MS (ESI) m/z: 485.2 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値 : 485.2。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 6H), 1.69 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 6H)。

20

【0166】

3 - (ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘプタ - 6 - エニルアミノ) 安息香酸 (化合物 15 . 1、スキーム 15)

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (16 . 5 ml) 中の中間体 3 . 3 (420 mg、1 . 68 mmol) 及びヘプタ - 6 - エン - 1 - アミン塩酸塩 (335 . 6 mg、1 . 68 mmol) を使用して上記の一般手順 H に従って、表題化合物を合成した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (100 : 0 から 98 : 02 への CH₂Cl₂ / MeOH) による精製に続いてジエチルエーテル (3 ml) を用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (409 . 6 mg、72 % の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 2.13 分 (グラジエント 1) ; MS (ESI) m/z: 439.2 [M-H]⁻。[M-H]⁻ 計算値 : 339.1。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.80 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.91 (m, 2H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.69 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 4H)。

30

40

【0167】

3 - (N , N - ジメチルスルファモイル) - 4 - (ヘプタ - 6 - エン - 1 - イルアミノ) 安息香酸メチル (化合物 15 . 2、スキーム 12)

8 : 2 の DCM / MeOH (8 ml) 中の中間体 15 . 1 (220 mg、0 . 64 mmol) の氷冷溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン中 2 M、0 . 48 ml、0 . 96 mmol) を慎重に加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物をメタノール中の 2 ml の 1 M 酢酸溶液でクエンチし、蒸発乾固させた。乾燥した残留物を飽和 NaHCO₃ (15 ml) 水溶液中に懸濁し、EtOAc で 2 回 (

50

2 × 15 ml) 抽出した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (100 : 00 から 90 : 10 へのシクロヘキサン / EtOAc) による精製により、純粋な表題化合物 (213.2 mg、94% の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 1.81 分 (グラジエント 1); MS (ESI) m/z: 355.2 [M+H]⁺. [M+H]⁺ 計算値: 355.2。1H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.79 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.92 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H), 1.49 - 1.38 (m, 4H)。

【0168】

4 - ((8 - ブロモ - 8 , 8 - ジフルオロオクチル) アミノ) - 3 - (N , N - ジメチルスルファモイル) 安息香酸メチル (化合物 15 . 3、スキーム 15)

密封されたガラス管において、THF (6.2 ml) 中の中間体 15 . 2 (213.2 mg、0.62 mmol) の溶液に、重炭酸カリウム (62.7 mg、0.62 mmol)、エオシン塩 (23.8 mg、0.03 mmol)、及びジブロモジフルオロメタン (0.12 ml、1.24 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を青色 LED 照射 (= 460 nm ~ 470 nm) 下で室温にて 16 時間撹拌した。反応が完了したら、反応混合物を蒸発乾固させた。乾燥した残留物を水 (25 ml) 水溶液中に懸濁し、EtOAc で 2 回 (2 × 25 ml) 抽出した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (100 : 00 から 80 : 20 への石油エーテル / TBME) による精製により、純粋な表題化合物 (144.5 mg、48% の収率) を白色固体として得た。15). UPLC/MS: Rt = 2.13 分 (gradient 2); MS (ESI) m/z: 485.0 [M+H]⁺. [M+H]⁺ 計算値: 485.08 1H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.23 - 3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 6H), 1.48 - 1.35 (m, 6H)。

【0169】

4 - [(8 - ブロモ - 8 , 8 - ジフルオロ - オクチル) アミノ] - 3 - (ジメチルスルファモイル) 安息香酸 (化合物 15 . 4、スキーム 15)

テトラヒドロフラン (1.0 mL) 中に溶かした中間体 15 . 3 (50 mg、0.10 mmol) の溶液に、1 M の LiOH 水溶液 (0.42 ml、0.2 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応が完了したら、粗製物を EtOAc (10 ml) と NH₄Cl 飽和溶液 (10 ml) との間で分け、これらの層を分離した。有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、低圧で濃縮乾固させた。シクロヘキサンを用いてトリチュレートすることで、純粋な表題化合物 (40.1 mg、85% の収率) を白色固体として得た。UPLC/MS: Rt = 1.22 分 (gradient 2); MS (ESI) m/z: 469.1 [M-H]⁻. [M-H]⁻ 計算値: 469.1。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 6H), 1.51 - 1.38 (m, 6H)。

【0170】

実施例 2 : 活性データ

得られたデータを、以下の表 1 で報告する。

【0171】

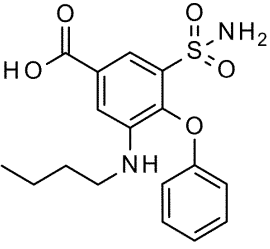
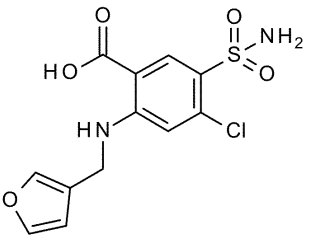
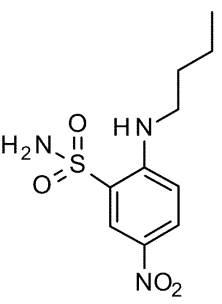
10

20

30

40

【表 2】
表 1

項目	構造	化合物番号	NKCC1 阻害の % (10 μM) H EKの塩素イオン YFPアッセイ	NKCC1 阻害の % (10 μM) ニ ューロンのカルシ ウム動態アッセイ
1		ブメタニド	54%	52%
2		フロセミド	不活性	36%
3		1.6	11%	n. a

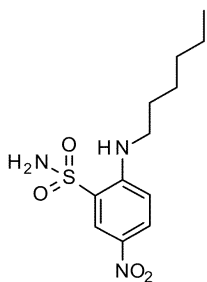
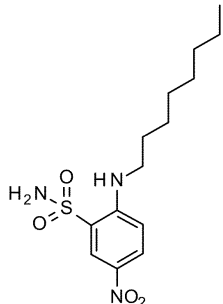
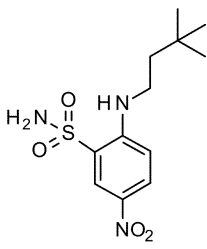
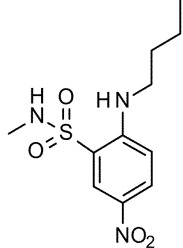
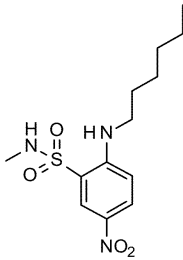
10

20

30

40

50

4		1.7	25%	36%
5		1.8	12%	n. a.
6		1.9	5%	n. a.
7		1.10	不活性	n. a.
8		1.11	3, 4%	n. a.

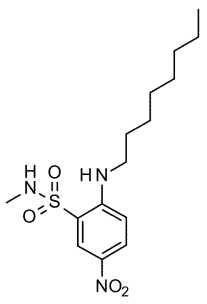
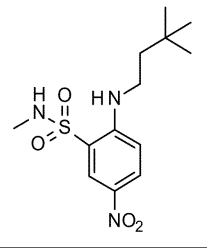
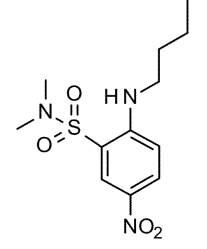
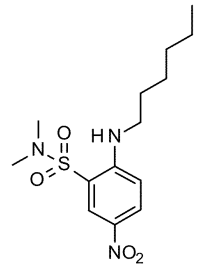
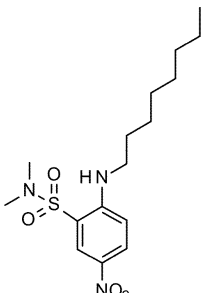
10

20

30

40

50

9		1. 12	不活性	n. a
10		1. 13	17%	n. a
11		1. 14	不活性	n. a
12		1. 15	16%	n. a
13		1. 16	不活性	n. a

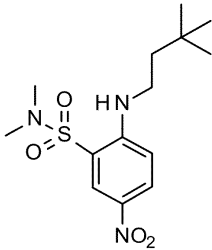
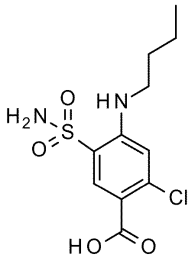
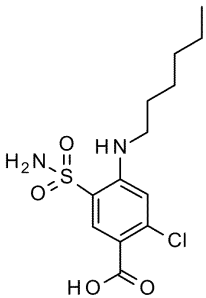
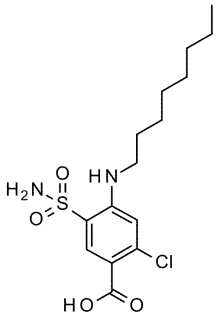
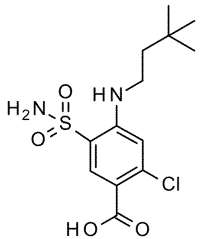
10

20

30

40

50

14		1. 17	不活性	n. a
15		2. 2	36%	2%
16		2. 3	10%	n. a
17		2. 4	14%	n. a
18		2. 5	不活性	n. a

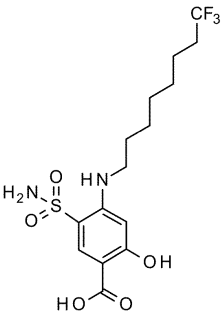
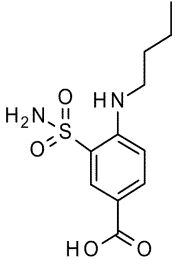
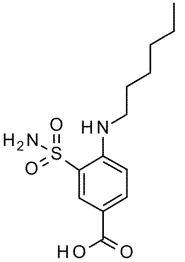
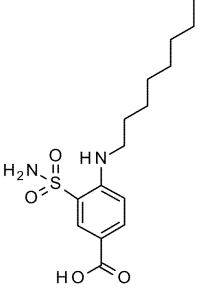
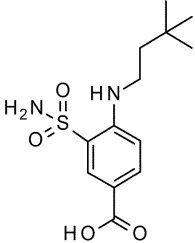
10

20

30

40

50

19		7.4	30%	24%
20		2.6	不活性	14%
21		2.7	4%	10%
22		2.8	5%	3%
23		2.9	1%	25%

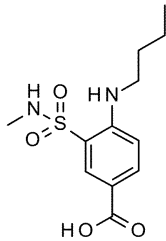
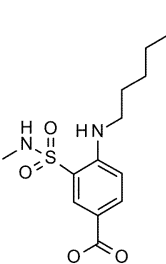
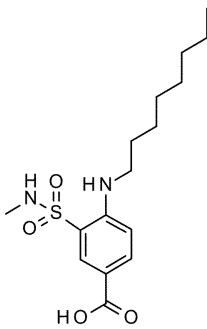
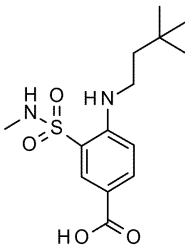
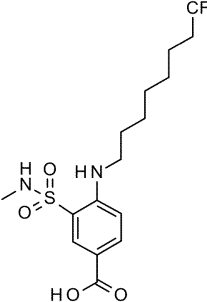
10

20

30

40

50

24	 <chem>CCCCNC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	3.6	8%	6%
25	 <chem>CCCCCNC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	3.7	不活性	7%
26	 <chem>CCCCCNC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	3.8	16%	20%
27	 <chem>CC(C)(C)C(C)(C)CNC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	3.9	不活性	14%
28	 <chem>CCCCCNC(=O)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C(=O)O</chem>	3.10	不活性	14%

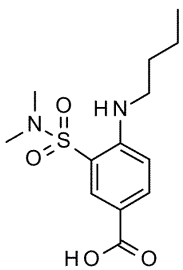
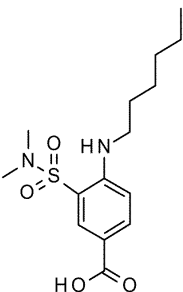
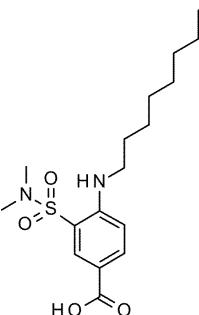
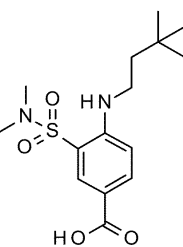
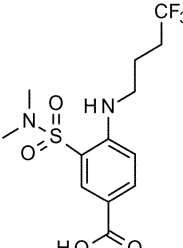
10

20

30

40

50

29		3.11	9%	8%
30		3.12	8%	13%
31		3.13	不活性	45%
32		3.14	不活性	11%
33		3.15	11%	不活性

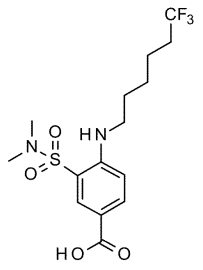
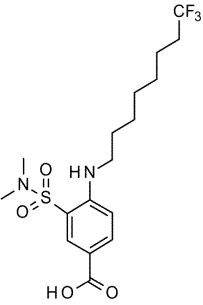
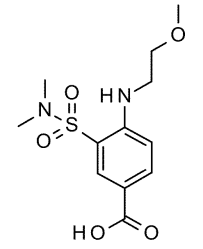
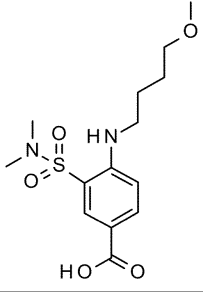
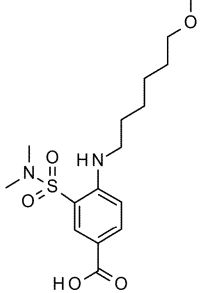
10

20

30

40

50

34		3. 16	17%	不活性
35		3. 17	37%	46%
36		3. 18	13%	不活性
37		3. 19	6%	不活性
38		3. 20	不活性	20%

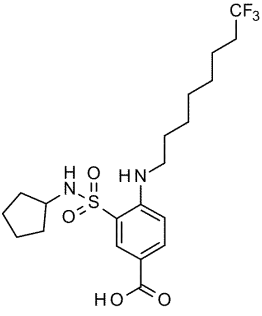
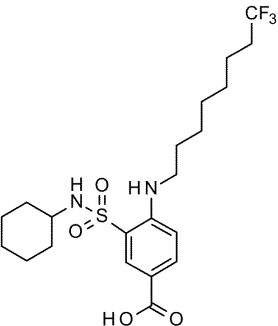
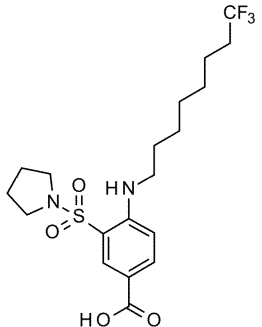
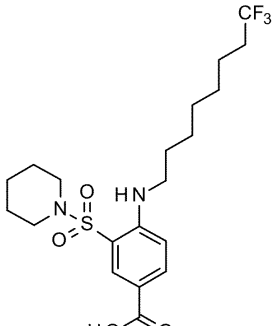
10

20

30

40

50

39		3.21	18%	51%
40		3.22	4%	54%
41		5.5	2%	39%
42		5.6	不活性	55%

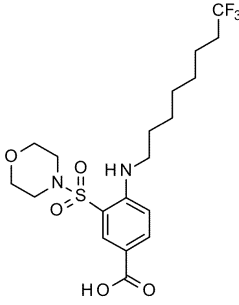
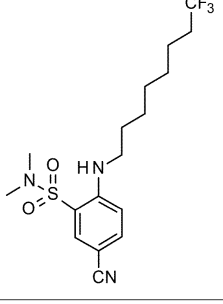
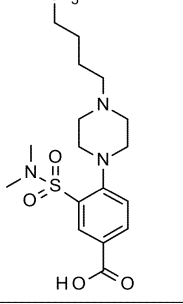
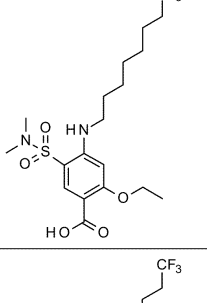
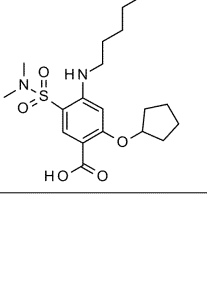
10

20

30

40

50

43		5.7	13%	24%
44		6.3	20%	n. a
45		9.1	3%	n. a
46		12.9	該当なし	12.2%
47		12.10	該当なし	26.6%

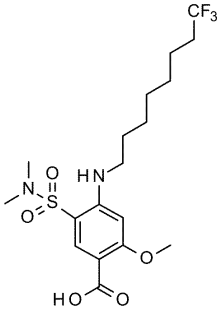
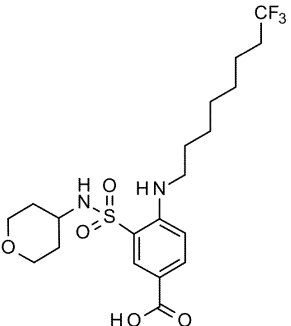
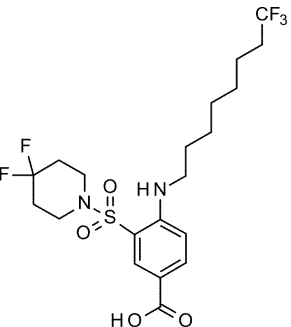
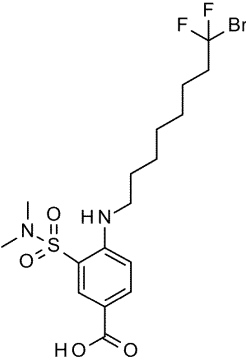
10

20

30

40

50

48		13.1	該当なし	14.2%
49		14.3	該当なし	7.1%
50		14.4	該当なし	48.0%
51		15.1	該当なし	17.2%

10

20

30

【 0 1 7 2 】

40

本発明の1つの実施形態によれば、最も活性が高い化合物は、化合物1.7、化合物1.17、化合物2.2、化合物2.6、化合物2.7、化合物2.8、化合物2.9、化合物3.6、化合物3.7、化合物3.8、化合物3.9、化合物3.10、化合物3.11、化合物3.12、化合物3.13、化合物3.14、化合物3.17、化合物3.20、化合物3.21、化合物3.22、化合物5.5、化合物5.6、化合物5.7、化合物13.1、化合物14.4、化合物15.1である。

【 0 1 7 3 】

塩素イオン動態アッセイ

NKCC1の遮断における化合物の有効性を *in vitro* でスクリーニングするために、Cl⁻感受性の膜標識された黄色蛍光タンパク質 (mbYFPQS、Addgene) を

50

通じた細胞内の Cl^- イオン濃度の変動を測定することにより、機能的なNKCC1トランスポーターアッセイを実施した。mbYFPQSの蛍光は、細胞内の Cl^- の濃度に反比例するため、 Cl^- トランスポーター活性の間接的な推定が可能となる。特に、HEK293細胞をNKCC1又はモックのコンストラクト(コントロール)とともに Cl^- 感受性YFPでトランスフェクションした。2DIV後に、細胞を Cl^- 不含培地中でブメタニド及びフロセミド(ポジティブコントロールとして)又はそれぞれの本発明の試験化合物で処理した。30分後に、NaClの適用時の蛍光を監視することにより、化合物の阻害活性を試験した(図1a)。NKCC1によって輸送されて、 Cl^- はYFPに結合し、蛍光の減少が引き起こされる。NKCC1でトランスフェクションされた細胞は、モックでトランスフェクションされた細胞と比較して、NaClの適用時に蛍光レベルの強い低下を示した(図1b)。この効果は $10\mu M$ 及び $100\mu M$ でのブメタニドとのブレインキュベーションにより大幅に低下したが、フロセミドとのブレインキュベーションは $100\mu M$ でのみ有効であった(図1b)。さらに、ブメタニド又はフロセミドの適用時にモックでトランスフェクションされた細胞において観察される蛍光の減少のため、データを再び正規化した。 Cl^- 動態アッセイを用いて、選択された化合物のNKCC1阻害活性を試験した(図1c)。特に、 $100\mu M$ では、化合物3.17はブメタニド及びフロセミドよりも良好にNKCC1を阻害した。

【0174】

カルシウム動態アッセイ

次に、本発明の化合物を、未熟ニューロンにおけるGABA作動性シグナル伝達の脱分極を復帰させる能力について試験した。海馬ニューロンの初代培養物における*in vitro*カルシウム動態アッセイを用いて細胞内へのカルシウム流入として、この効果を間接的に測定した。カルシウム動態アッセイは、未熟ニューロンにおけるNKCC1の生理学的な内因性の高発現を活用し、これはGABAの脱分極作用を引き起こし、かつ電位依存性 Ca^{2+} チャネルを活性化し得る。こうして、未熟ニューロンにおいて、NKCC1を遮断する化合物は、GABA適用時に Ca^{2+} 応答を阻害すると予測される。未熟ニューロンを*in vitro*で3日間(3DIV)培養し、これに15分間にわたりカルシウム感受性色素(Fluo4)を負荷した。次いで、ニューロンをブメタニド及びフロセミド(ポジティブコントロールとして)又はそれぞれの選択された化合物で15分間処理した。機能的な読み取り値として、GABAの適用前後($100\mu M$ 、20秒間)にこれらの培養物において蛍光レベルを監視した。実験の最後にニューロン生存率について試験するために、ニューロンを強力に脱分極して、生細胞において電位依存性 Ca^{2+} チャネルの高活性化を引き起こすKClを適用した($90mM$ 、40秒間)。ブメタニド、フロセミド、及び選択された化合物がNKCC1阻害にどのように影響するかを定量化するために、GABAの適用時の蛍光値を、処理されたニューロンにおけるKCl適用時の蛍光レベルに対して正規化した。ブメタニド、フロセミド、及びそれぞれの選択された化合物は、ビヒクル(DMSO)で処理されたコントロールと比較して、GABA適用時の蛍光の増加を大幅に低下させた。これらは、KCl適用時の蛍光レベルに影響を及ぼさなかった(図2a)。選択された化合物は、GABA刺激時の Ca^{2+} 応答の阻害において最適な効力を示し(図2b)、その際、蛍光値は、塩素イオン(YFP)アッセイと一致して、 $10\mu M$ ではブメタニドと同等であるが、 $100\mu M$ ではブメタニドよりも良好でさえもあった。

【0175】

薬力学研究

選択されたNKCC1阻害剤の化合物3.17を、水性緩衝液中での溶解性と、*in vitro*での血漿中での安定性及び第I相代謝とについて評価した(図3a)。この化合物は、溶解性が高く(PBS(pH7.4)中で $250\mu M$ 超)、加水分解及び第I相代謝に対して耐性が高かった(血漿中で120分超の $t_{1/2}$ 、肝臓ミクロソーム中で60分超の $t_{1/2}$)。このデータは、該化合物が溶解性及び*in vitro*での代謝安定性に有望であることを示している。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 6 】

認知障害試験

Ts65Dnマウスにおける4つの異なる認知試験での認知障害のレスキューにおける化合物3・17の有効性(図4)を評価した。成体のTs65Dnマウス及びそのWT同腹仔(2ヶ月齢)を3・17(腹腔内で0.2mg/kg)又はそのビヒクルで1週間処置した。次の3週間に、動物を記憶及び認知を評価する4つの異なる課題において試験した: a) 新奇物体位置課題(Deidda, G. et al. Reversing excitatory GABAAR signaling restores synaptic plasticity and memory in a mouse model of Down syndrome. Nat Med 2015, 21 (4), 318-26、Contestabile, A. et al. Lithium rescues synaptic plasticity and memory in Down syndrome mice. J Clin Invest 2013, 123 (1), 348-61)、b) 新奇物体認識試験(Deidda G. 2015; Fernandez, F., Garner, C. C., Object recognition memory is conserved in Ts1Cje, a mouse model of Down syndrome. Neuroscience letters 2007, 421, 137-141)、c) T字型迷路課題(Belichenko, N. P. et al. The "Down syndrome critical region" is sufficient in the mouse model to confer behavioral, neurophysiological, and synaptic phenotypes characteristic of Down syndrome. J Neurosci 2009, 29 (18), 5938-48)(自発的交替行動プロトコル、11回の試験)、及びd) 恐怖条件付け試験(Deidda G. 2015; Costa, A. C. et al. Acute injections of the NMDA receptor antagonist memantine rescue performance deficits of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome on a fear conditioning test. Neuropsychopharmacology 2008, 33 (7), 1624-32)。予想通り、ビヒクルで処置されたTs65Dnマウスは、WTと比較して能力の低下を示した。3・17による処置は、Ts65Dnマウスの認知能力を改善した(図4)。

【 0 1 7 7 】

実施例3: NKCC1対NKCC2の選択性データ

以下の表2に報告されるように、本発明の化合物を、NKCC2と比較したNKCC1の選択的阻害について試験した。

【 0 1 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2

項目	化合物番号	NKCC1 阻害の% (10 μ M) HEK の塩素イオン YFP アッセイ	NKCC1 阻害の% (10 μ M) ニューロンのカルシウム動態アッセイ	NKCC2 阻害の% (10 μ M) タリウムアッセイ
1	ブメタニド	54%	52%	99%
2	フロセミド	不活性	36%	0%
3	1.6	11%	n. a	4%
4	1.7	25%	36%	10%
5	1.8	12%	n. a.	10%
6	1.9	5%	n. a	0%
7	1.10	不活性	n. a	0%
8	1.11	3, 4%	n. a	0%
9	1.12	不活性	n. a	0%
10	1.13	17%	n. a	0%
11	1.14	不活性	n. a	0%
12	1.15	16%	n. a	0%
13	1.16	不活性	n. a	0%
14	1.17	不活性	n. a	13%
15	2.2	36%	2%	0%
16	2.3	10%	n. a	14%
17	2.4	14%	n. a	16%
18	2.5	不活性	n. a	0%
19	7.4	30%	n. a	n. a
20	2.6	不活性	14%	0%
21	2.7	4%	10%	0%
22	2.8	5%	3%	0%
23	2.9	1%	25%	23%
24	3.6	8%	6%	22%
25	3.7	不活性	7%	8%
26	3.8	16%	20%	0%
27	3.9	不活性	14%	12%
28	3.10	不活性	14%	n. a
29	3.11	9%	8%	0%
30	3.12	8%	13%	29%
31	3.13	不活性	45%	0%
32	3.14	不活性	11%	0%
33	3.15	11%	不活性	n. a
34	3.16	17%	不活性	n. a
35	3.17	37%	46%	0%
36	3.18	13%	不活性	n. a
37	3.19	6%	不活性	n. a
38	3.20	不活性	20%	n. a
39	3.21	18%	51%	n. a
40	3.22	4%	54%	n. a
41	5.5	2%	39%	n. a
42	5.6	不活性	55%	n. a
43	5.7	13%	24%	n. a
44	6.3	20%	n. a	n. a
45	9.1	3%	n. a	n. a
46	10.1	n. a	n. a	n. a

【0179】

上記の表 2 で報告される例示的なデータによれば、幾つかの化合物はより良好な NKCC1 / NKCC2 選択性を示している。

【0180】

利点として、これらの化合物は利尿性副作用を有しない。

【0181】

特に、上記利点は、本発明内で特に好ましい化合物 1.7、化合物 1.15、化合物 2.2、化合物 2.6、化合物 2.7、化合物 2.8、化合物 3.8、化合物 3.13、化合物 3.14、及び化合物 3.17 について示されている。

【 0 1 8 2 】

H E K細胞における *i n v i t r o*でのタリウムベースのアッセイ

タリウムベースのアッセイは、ナトリウム・カリウム・塩素イオン共輸送体である N K C C 2 のようなカリウム輸送体の活性を測定するのに使用される標準的なアッセイである。

【 0 1 8 3 】

このアッセイは、タリウム (K^+ を模擬する) の適用時の細胞を監視することで構成され、したがって、塩化物イオンの存在によって活性化される N K C C 2 により細胞内に入る N a C l が蛍光色素に結合し、こうして蛍光の増加が測定される。このアッセイは、迅速かつ簡単な薬物スクリーニングのために 9 6 ウェルでの並行試験を伴う。詳細には、腎臓上皮細胞 (H E K 2 9 3) を N K C C 2 トランスポーター又はモックのコンストラクト (コントロール) でトランスフェクションした。2 日後に、細胞に C l 不含培地中でタリウム感受性蛍光色素を負荷した。1 時間のインキュベーション後に、(K を模擬する) タリウム及びその後の N a C l の適用時の蛍光を監視することによって (ポジティブコントロールとしての) プメタニド及びフロセミド並びに新たな化合物の阻害活性を試験した。 (C l の存在によって活性化される) N K C C 2 によって細胞に入るときに、タリウムは蛍光色素に結合し、蛍光を増加させる。タリウムの適用時に、N K C C 2 でトランスフェクションされた細胞は、モックでトランスフェクションされた細胞と比較して、蛍光レベルの強い増加を示した。プメタニド ($10 \mu M$) とのプレインキュベーションにより、イオンフラックスが大幅に減少した結果、N K C C 2 でトランスフェクションされた細胞の蛍光が増加した。プメタニド及びフロセミドで処置されたモックでトランスフェクションされた細胞において蛍光の減少が観察された。これは、H E K 2 9 3 細胞がプメタニド/フロセミドに感受性である内因性トランスポーターを発現することを示している。この後者の結果を用いて、アッセイで得られた蛍光測定値を正規化した。特に、モックでトランスフェクションされた細胞 (コントロール及び処理の両方) の F / F_0 値を、C l トランスポーターでトランスフェクションされた細胞のそれぞれの F / F_0 値から差し引いた。このアッセイにより、N K C C 2 を遮断する能力について、新規化学成分を試験した (表 2 での結果)。

【 0 1 8 4 】

図 1 7 は、タリウムアッセイの結果を示す。a) トランスフェクションされていない (モック) 又は N K C C 2 でトランスフェクションされた腎臓上皮 (H E K 2 9 3) 細胞に対するタリウムベースのアッセイで得られたトレースの例。矢印は、フラックスアッセイを開始するのに使用されるタリウムの添加 (最終濃度 $2 m M$) 及び N a C l 刺激 ($135 m M$) を示している。b) N K C C 2 でトランスフェクションされた H E K 2 9 3 細胞に対するタリウムベースのアッセイにおけるプメタニド、フルセミド、及び 3 種の化合物例 (3 . 8、3 . 13、3 . 17) の効果の定量化。データは、5 回の独立した実験からの平均 $\pm s e m$ を表し、これらはコントロールの % として表される。* $P < 0 . 05$ 、** $P < 0 . 01$ 、*** $P < 0 . 001$ クルスカル - ウォリスの A n o v a (ダンの事後検定) ; ### $P < 0 . 001$ 対応のない両側スチューデント t 検定。

【 0 1 8 5 】

V P A 自閉症モデル

社会的相互作用の変化をレスキューする能力を評価する、自閉症のバルプロ酸 (V P A) 誘発マウスモデルにおける選択された N K C C 1 阻害剤の有効性の *i n v i v o* 評価。妊娠 12 . 5 日の妊娠した C 5 7 b l / 6 j 母動物を P B S 中に溶かした $600 m g / k g$ (腹腔内) の V P A で処置することによって、V P A モデルを得た。V P A で処置された母動物は、自閉症の中核症状に関連する行動を示す子孫を産む (Nicolini and Fahnestock, 2018)。コントロールとして、12 . 5 に P B S で処置された C 5 7 b l / 6 j 母動物の子孫を使用した。社会的欠陥を回復する化合物の有効性を評価するために、V P A 処置及び P B S 処置された母動物の両方の幼若な雄の子孫を、P B S 中に溶かした $0 . 2 m g / k g$ の化合物 3 . 17 で、又はコントロールとしての P B S 中に溶かした 2 % の D M S O で 7 日間処置した (腹腔内注射)。次いで、マウスを社会的能力及び反復的行

動について種々の試験で試験した。社会的能力を3チャンバー試験 (Silverman et al., 2010) で試験した。3チャンバー試験では、マウスは、チャンバー間に開口部を備えた3チャンバー箱内に単独で置かれる。10分間の自由な探索の後に、見知らぬ侵入者を1つのチャンバー内の1つのペンシルカップ下に置き、空のペンシルカップを他のチャンバー内に置いた。社交性指数は、動物がペンシルカップを探索する時間に対する、動物が見知らぬ侵入者を探索する時間で構成され、以下に規定される通りである：[(侵入者とともに過ごした時間 - 空のカップとともに過ごした時間) / (侵入者とともに過ごした時間 + 空のカップとともに過ごした時間) %]。第2段階では、以前は空であったペンシルケース下に新たな侵入者を置いて、社会的新奇性指数、すなわち過去10分間に既に遭遇した対象と比較した新たな侵入者の探索時間を測定した。社会的新奇性指数は、以下の通りに測定される：[(新たな侵入者とともに過ごした時間 - 以前の侵入者とともに過ごした時間) / (新たな侵入者とともに過ごした時間 + 以前の侵入者とともに過ごした時間) %]。

【0186】

図18Aに報告されるように、ビヒクルで処置されたVPAマウスは、ビヒクルで処置されたナীবマウスと比較した場合に、有意により低い社会性指数及び社会的新奇性を示した。VPAマウスにおいて化合物3.17で処置することにより、社会性指数及び社会的新奇性指数はコントロールレベルに完全に回復した。

【0187】

次いで、雄雌間相互作用の間の社会性を評価した (Drapeau et al., 2018)。この試験では、試験マウスを、5分間の馴化後に、同じケージ内に5分間置かれる雌の侵入者マウスへの接近について評価する。雄雌間の社会的相互作用の尺度として、相互作用に費やした時間を計算する。図18Bに示されるように、ビヒクルで処置されたVPAマウスは、ビヒクルで処置されたナীবマウスよりも有意に低い雄雌間相互作用指数を示した。VPAマウスにおいて化合物3.17で処置することにより、相互作用が完全に回復した。最後に、反復的行動を2つの異なる試験で評価した。ガラス玉覆い隠し試験 (Eissa et al., 2018) では、4cmの床敷きを有し、その上に15個 (5個 × 3個) の球が整然と配置されたケージ内にマウスが置かれる。反復的行動は、床敷き内に覆い隠されたガラス玉の数として評価される。グルーミング試験は、グルーミング行動、すなわち齧歯動物の典型的な行動である、頭部又は身体の他の部分を舐める行動又は前脚で引っ掻く行動の評価で構成される (Campolongo et al., 2018)。この試験の間に、マウスは円柱形の支持台に置かれ、10分間の馴化後に反復グルーミング活動を5分間測定する。図18C及び図18Dに示されるように、ビヒクルで処置されたVPAマウスは、ビヒクルで処置されたナীবマウスよりも多くの反復的行動を示した (より多くのガラス玉が覆い隠され、より多くの時間がグルーミングに費やされた)。VPAマウスにおいて化合物3.17で処置することにより、反復的行動がコントロールレベルに回復した。

10

20

30

40

50

【 図 5 】

スキーム1: 化合物1, 2~化合物1, 17の合成

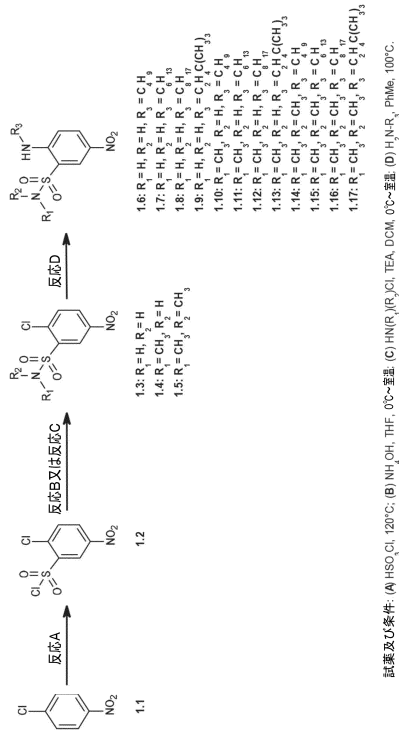


FIG. 5

【 図 6 】

スキーム2: 化合物2, 2~化合物2, 9の合成

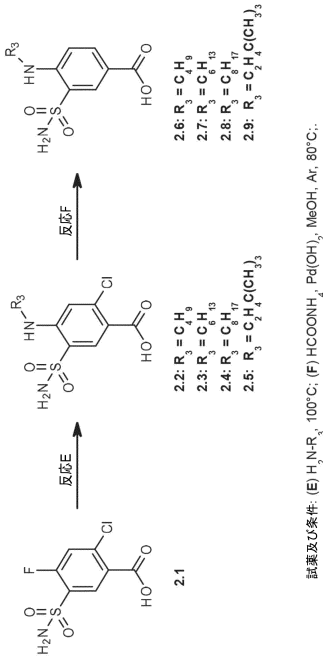


FIG. 6

【 図 7 】

スキーム3: 化合物3, 2~化合物3, 21の合成

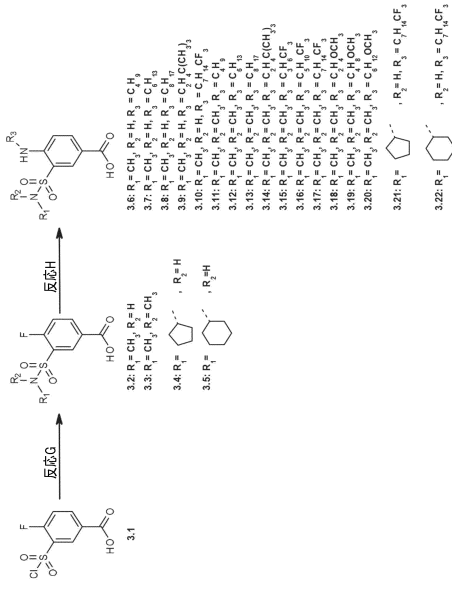
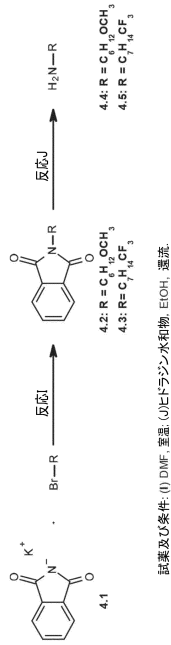


FIG. 7

【 図 8 】

スキーム4: 化合物4, 2~化合物4, 5の合成



スキーム5: 化合物5, 2~化合物5, 7の合成

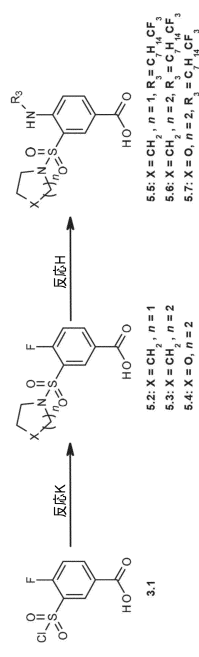
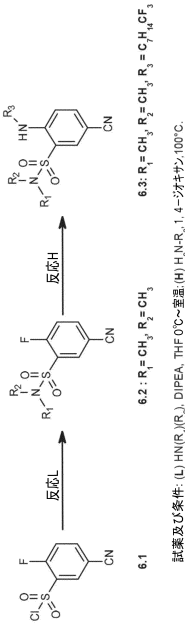


FIG. 8

【 図 9 】

スキーム6: 化合物6. 2~化合物6. 3の合成



スキーム7: 化合物7. 1~化合物7. 4の合成

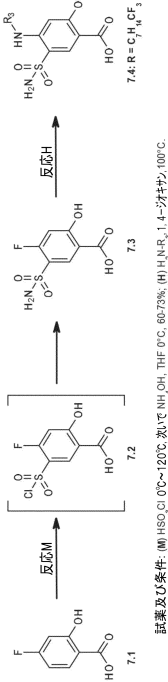


FIG. 9

【 図 10 】

スキーム8: 化合物8. 2~化合物8. 3の合成

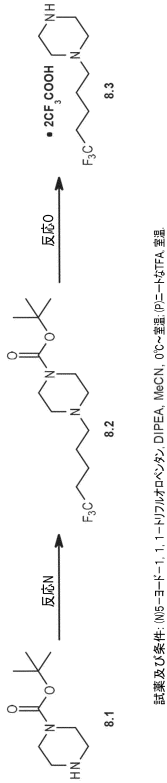


FIG. 10

【 図 11 】

スキーム9: 化合物9. 1の合成

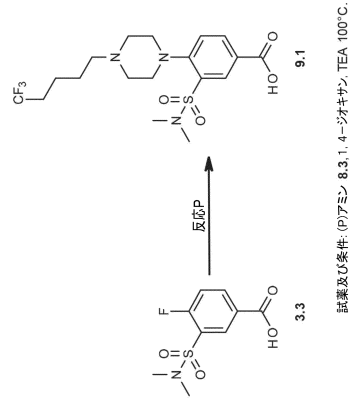


FIG. 11

【 図 12 】

スキーム10: 化合物10. 1の合成

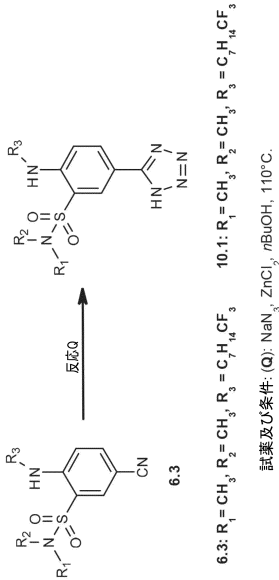


FIG. 12

【 図 1 3 】

スキーム12:化合物12. 1～化合物12. 8の合成

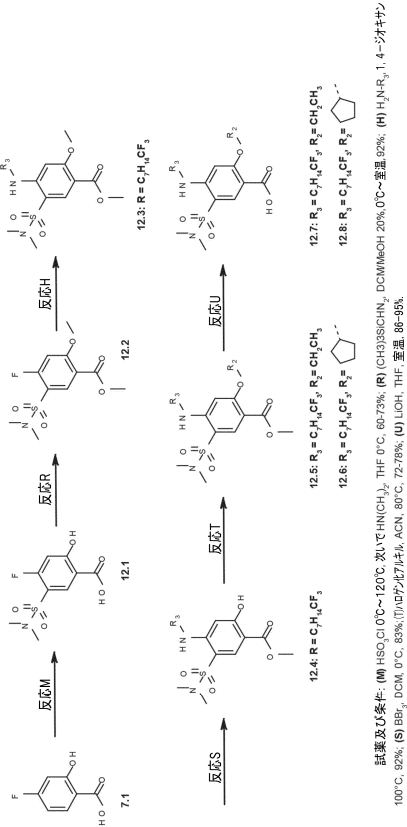


FIG. 13

【 図 1 4 】

スキーム13:化合物13. 1の合成

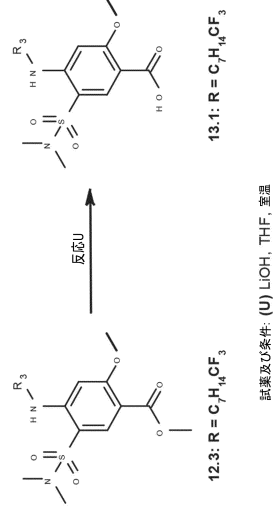


FIG. 14

【 図 1 5 】

スキーム14:化合物14. 1～化合物14. 4の合成

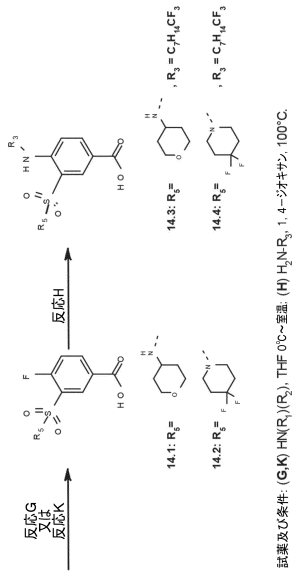


FIG. 15

【 図 1 6 】

スキーム15:化合物15. 4の合成

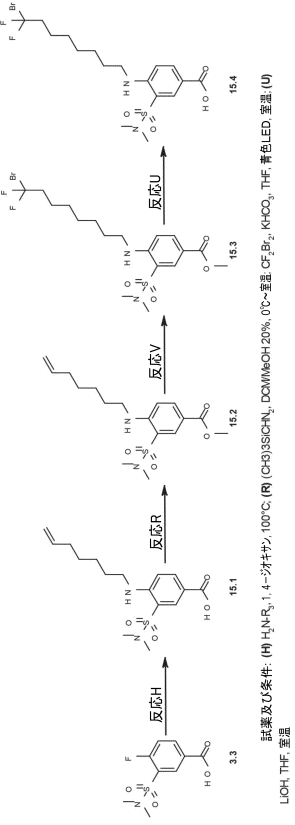


FIG. 16

【図 17】

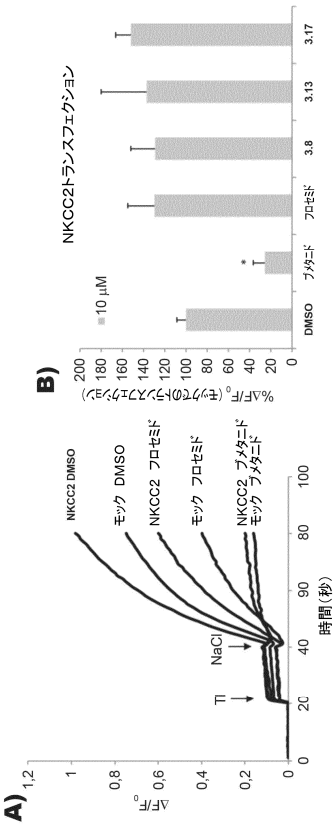


FIG. 17

【図 18】

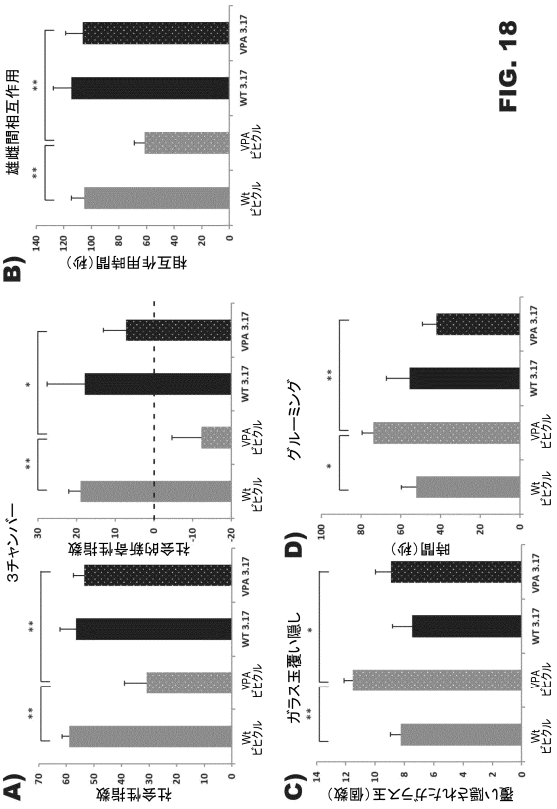


FIG. 18

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/4453(2006.01)	A 6 1 K	31/4453	
A 6 1 K	31/5375(2006.01)	A 6 1 K	31/5375	
C 0 7 D	295/155 (2006.01)	C 0 7 D	295/155	
A 6 1 K	31/495(2006.01)	A 6 1 K	31/495	
C 0 7 D	309/14 (2006.01)	C 0 7 D	309/14	
A 6 1 K	31/351(2006.01)	A 6 1 K	31/351	
C 0 7 D	211/96 (2006.01)	C 0 7 D	211/96	
A 6 1 K	31/445(2006.01)	A 6 1 K	31/445	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	

イタリア国 4 0 1 2 6 ボローニャ ヴィア ザンボーニ 3 3

(73)特許権者 521439143

ウニヴェルシタ デッリ ストゥディ ディ ジェノバ

イタリア国 1 6 1 2 6 ジェノバ ヴィア パルビ 5

(74)代理人 110000796

弁理士法人三枝国際特許事務所

(72)発明者 キャンセッダ ローラ

イタリア国 1 6 1 6 3 ジェノヴァ ヴィア モレゴ 3 0 シーノオー フォンダツィオーネ イス
ティトゥート イタリアーノ ディ テクノロジャ

(72)発明者 デ ヴィーヴォ マルコ

イタリア国 1 6 1 6 3 ジェノヴァ ヴィア モレゴ 3 0 シーノオー フォンダツィオーネ イス
ティトゥート イタリアーノ ディ テクノロジャ

(72)発明者 コンテスタビーレ アンドレア

イタリア国 1 6 1 6 3 ジェノヴァ ヴィア モレゴ 3 0 シーノオー フォンダツィオーネ イス
ティトゥート イタリアーノ ディ テクノロジャ

(72)発明者 ボルゴーニョ マルコ

イタリア国 4 0 1 2 6 ボローニャ ヴィア ザンボーニ 3 3 シーノオー アルマ マータ ストゥ
ディオールム - ウニヴェルシタ ディ ボローニャ

(72)発明者 サバルディ アンナリーザ

イタリア国 1 6 1 3 2 ジェノバ ラルゴ パオロ ダネオ 3 シーノオー ウニヴェルシタ デッリ
ストゥディ ディ ジェノバ

(72)発明者 オルテガ マルティネス ホセ アントニオ

イタリア国 1 6 1 6 3 ジェノヴァ ヴィア モレゴ 3 0 シーノオー フォンダツィオーネ イス
ティトゥート イタリアーノ ディ テクノロジャ

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 西独国特許出願公開第 0 2 5 1 7 1 8 3 (D E , A 1)

特開昭 5 1 - 0 5 4 5 7 4 (J P , A)

国際公開第 0 0 / 0 5 8 2 7 7 (W O , A 1)

特開 2 0 1 1 - 2 3 1 0 9 4 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 0 8 3 0 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 8 9 6 0 (W O , A 1)

特開 2 0 1 3 - 1 3 6 5 9 9 (J P , A)

米国特許第 0 3 4 9 3 5 8 4 (U S , A)

特開昭 5 7 - 1 4 2 9 6 1 (J P , A)

国際公開第 0 1 / 0 6 2 7 1 8 (W O , A 1)

REGISTRY(STN)[online], 2018年04月20日, 1-105頁, [検索日 2024.09.25] CAS登録番号 2216497-28-6, 他多数

Katia D'Ambrosio et al. , Carbonic Anhydrase Inhibitors: Bioreductive Nitro-Containing Sulfonamides with Selectivity for Targeting the Tumor Associated Isoforms IX and XII , Journal of Medicinal Chemistry , 2008年 , 51巻 , 3230-3237頁

Steven J. Culliford et al. , Specificity of Classical and Putative Cl-Transport Inhibitors on Membrane Transport Pathways in Human Erythrocytes , Cellular Physiology and Biochemistry , 2003年 , 13巻 , 181-188頁

REGISTRY(STN)[online], [検索日 2024.01.22]CAS登録番号2215388-15-9 (ED : 2018.04.19) , 2215335-41-2 (ED : 2018.04.19) , 1286648-18-7 (ED : 2018.04.19)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 C , C 0 7 D

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)