

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7033079号

(P7033079)

(45)発行日 令和4年3月9日(2022.3.9)

(24)登録日 令和4年3月1日(2022.3.1)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 231/14 (2006.01)

C 0 7 D 231/14

C S P

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

請求項の数 6 (全554頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-557818(P2018-557818)

(86)(22)出願日 平成29年4月26日(2017.4.26)

(65)公表番号 特表2019-519484(P2019-519484
A)

(43)公表日 令和1年7月11日(2019.7.11)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/059882

(87)国際公開番号 WO2017/191000

(87)国際公開日 平成29年11月9日(2017.11.9)

審査請求日 令和2年4月24日(2020.4.24)

(31)優先権主張番号 16167996.4

(32)優先日 平成28年5月3日(2016.5.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

前置審査

(73)特許権者 514298139

バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼ
ルシャフトドイツ・1 3 3 5 3・ベルリン・ミュラ
ーシュトラッセ・1 7 8

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 シュテファン・ヴェルナー

ドイツ・1 0 2 4 5・ベルリン・エーレ
ンベルクシュトラッセ・8

(72)発明者 シュテファニー・メシュ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 芳香族スルホンアミド誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：2-（2-クロロフェニル）-N-〔4-（4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル）-3-スルファモイルフェニル〕アセトアミドの化合物、あるいは前記化合物のN-オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N-オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩である化合物。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物を含む、疾患の治療または予防に使用するための、医薬組成物。

【請求項3】

疾患を予防または治療するための薬物を調製するための、請求項1に記載の化合物の使用。

【請求項4】

前記疾患が、尿生殖器、胃腸、増殖性または疼痛関連の疾患、状態または障害；癌；肺線維症、心臓線維症、腎臓線維症およびその他の臓器の線維症を含む線維性疾患；月経困難症、性交疼痛症、子宮内膜症および腺筋症を含む婦人科疾患；子宮内膜症関連疼痛；子宮内膜症関連症状、子宮内膜症に関連する、月経困難症、性交疼痛症、排尿障害または排便障害；骨盤過敏症；尿道炎；前立腺炎；前立腺痛；膀胱炎；特発性膀胱過敏症；過敏性腸症状群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、胆道疝痛およびその他の胆汁障害、腎疝痛、下痢型IBS、胃食道逆流、胃腸膨張、クローン病を含む胃腸障害；パーキンソン病；アルツハイマー病；心筋梗塞；アテローム性動脈硬化症；脂質障害；機能性腸障害、過敏性腸症状群、関節炎、変形性関節症および関節リウマチ、および疼痛関連疾患または症候群（急性

、慢性、炎症性および神経因性疼痛を含む）、炎症性疼痛、腰痛、手術痛、内臓痛、歯痛、月経前疼痛、子宮内膜症関連疼痛、線維性疾患に関連する疼痛、中枢性疼痛、口腔灼熱症状群による疼痛、火傷による疼痛、片頭痛による疼痛、群発性頭痛、痛覚過敏、異痛症、外傷性神経損傷による疼痛、外傷後損傷による疼痛、骨折またはスポーツ外傷による疼痛、三叉神経痛による疼痛、小径線維ニューロパチーに関連する疼痛、糖尿病性神経障害に関連する疼痛、慢性腰痛、幻肢痛、骨盤痛症状群、慢性骨盤痛、神経腫痛(neuroma pain)、複合性局所疼痛症候群、胃腸膨張に関連する疼痛、慢性関節炎痛および関連する神経痛、ならびに癌に関連する疼痛、化学療法に関連する疼痛、HIVおよびHIV治療誘発性神経障害、そう痒症；創傷治癒障害、関節の変性を含む骨格の疾患、並びに強直性脊椎炎である、請求項2に記載の医薬組成物。

10

【請求項5】

前記疾患が婦人科疾患、または他の子宮内膜症関連症状であって、前記他の子宮内膜症関連症状は、子宮内膜症に関連する、月経困難症、性交疼痛症、排尿障害または排便障害である、子宮内膜症関連症状である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項6】

請求項1に記載の化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される補助剤とともに含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、本明細書で記載および定義される式(I)の置換芳香族スルホンアミド、前記化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、ならびに疾患を治療または予防するための医薬組成物を製造するための前記化合物の使用に関する。本明細書で記載および定義される本発明は、P2X4のアンタゴニストまたは負のアロステリックモジュレーターである有効成分を含む医薬組成物および組み合わせに関する。疾患、特に哺乳動物の疾患、例えば限定されるものではないが疼痛に関連する疾患などの治療または予防のための、あるいは、脳もしくは脊髄の疼痛もしくは神経損傷および炎症または関節炎もしくは脊椎炎症状群（急性および慢性）、炎症誘発性疼痛、神経因性疼痛、骨盤痛、癌関連疼痛、子宮内膜症関連疼痛ならびに子宮内膜症自体、癌自体、多発性硬化症自体、脊髄もしくは虚血性脳障害自体の治療または予防のための、単一薬剤としてまたは他の有効成分と組み合わせた、医薬組成物を製造するためのそのような化合物の使用。

30

【背景技術】

【0002】

限定されるものではないが、子宮内膜症および腺筋症の状態などの慢性炎症性疼痛は、組織損傷後の免疫系または局所細胞死によって開始される炎症応答の結果として生じ、一般的に初期損傷が治癒したずっと後まで続く。炎症性疾患の患者の大部分は、現在利用可能な抗炎症処置または鎮痛薬に十分に反応しないか、または耐え難い副作用に苦しんでいるので、炎症状態／障害の代替治療を調査するのは当然である。

【0003】

アデノシン三リン酸ATPは、様々なサブタイプのプリン受容体を通して作用することにより種々の生理学および病態生理学的役割に与する重要な神経伝達物質として広く認識されている(Burnstock 1993、Drug Dev Res 28:196~206; Burnstock 2011、Prog Neurobiol 95:229~274)。今日まで、P2X1~7を含むP2Xファミリーの7つのメンバーがクローニングされている(Burnstock 2013、Front Cell Neurosci 7:227)。P2X4受容体は、具体的には単球、マクロファージ、肥満細胞およびミクログリア細胞を含む炎症／免疫過程に与することが大いに知られている種々の細胞型で発現するリガンド依存性イオンチャネルである(Wangら、2004、BMC Immunol 5:16; Bronerら、2007 Immunol Lett 113:83~89)。細胞外ATPによるP2X4の活性化は、とりわけ、前炎症性サイトカインおよびプロスタグランジン(PGE2)の放出をもたらすことが知られている(Boら、2003 Cell Tissue Res 313:159~165; Ulmannら、2010

40

50

、EMBO Journal 29：2290～2300；de Ribero Vaccariら、2012、J Neurosci 32：3058～3066）。動物モデルを用いた文献中の多数の証拠は、P2X4受容体が侵害受容および疼痛に関与していることを示している。P2X4受容体を欠くマウスは、完全フロイントアジュバント、カラゲナンまたはホルマリンなどの多数の炎症誘発に応答して疼痛過敏症を発症しない（Ulmannら、2010、EMBO Journal 29：2290～2300）。さらに、P2X4Rを欠くマウスは、末梢神経損傷後に機械的アロディニアを発症せず、神経因性疼痛状態におけるP2X4の重要な役割も示している（Tsudaら、2009、Mol Pain 5：28；Ulmannら、2008、J Neurosci 28：11263～11268）。

【0004】

急性および慢性の疼痛関連疾患（TrangおよびSalter、2012、Purinergic Signalling 8：621～628；Burnstock、2013 Eur J Pharmacol 716：24～40）におけるP2X4の顕著な役割に加えて、P2X4は、呼吸器疾患（例えば、喘息、COPD）、線維症を含む肺疾患、癌および粥状動脈硬化などの炎症性疾患の非常に重要なメディエータであると考えられている（Burnstockら、2012 Pharmacol Rev. 64：834～868）。

【0005】

欧州特許第2597088号明細書は、P2X4受容体アンタゴニスト、特に式（III）のジアゼピン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を記載している。前記文献は、侵害受容性、炎症性および神経因性疼痛を予防または治療するための薬剤として有効である、P2X4受容体拮抗作用を示す、式（I）、（II）、（III）によって表されるP2X4受容体アンタゴニストジアゼピン誘導体、またはその薬理学的に許容される塩の使用をさらに開示した。より詳細には、欧州特許第2597088号明細書は、種々の癌、糖尿病性神経炎、ヘルペスなどのウイルス性疾患、および変形性関節症によって引き起こされる疼痛の予防または治療薬として有効であるP2X4受容体アンタゴニストを記載している。欧州特許第2597088号明細書による予防または治療薬は、オピオイド鎮痛薬（例えば、モルヒネ、フェンタニル）、ナトリウムチャネル阻害薬（例えば、ノボカイン、リドカイン）またはNSAID（例えば、アスピリン、イブプロフェン）などの他の薬剤と組み合わせて使用することもできる。癌によって引き起こされる疼痛に使用されるP2X4受容体アンタゴニストは、化学療法薬などの制癌剤と組み合わせて使用することもできる。さらなるP2X4受容体アンタゴニストおよびその使用が、国際公開第2013105608号パンフレット、国際公開第201505467号パンフレットおよび国際公開第2015005468号パンフレットに開示されている。

【0006】

「Discovery and characterization of novel, potent and selective P2X4 receptor antagonists for the treatment of pain」が、北米神経科学学会年次大会（Society for Neuroscience Annual Meeting）2014で提示された（Carrie A Bowenら；ポスターN. 241. 1）。前記ポスターは、種を越えてP2X4を阻害する、新規で、強力で、かつ選択的な小分子アンタゴニストを識別する方法、ならびに神経および炎症性疼痛の実験モデルにおいて選択された化合物を評価する方法を記載している。特に、ヒト、ラット、マウスP2X4RのFliprに基づくスクリーニング、ヒトP2X4Rの電気生理学アッセイ、適切なマウスニューロパチーモデルおよびマウス炎症モデルのための方法が記載された。

【0007】

国際公開第2015/088564号パンフレットおよび国際公開第2015/088565号パンフレットは、P2X4受容体を調節する化合物、それらの合成方法、該化合物を含む医薬組成物、およびそれらの使用方法を提供する。前記P2X4受容体調節化合物は、限定されるものではないが、慢性疼痛、神経障害、炎症性疾患および中枢神経系障害を含む様々な障害の治療、予防、および／または管理に有用である。

【0008】

本明細書で記載および定義される一般式（I）の置換芳香族スルホンアミド、ならびに単一薬剤としてまたは他の有効成分と組み合わせた、疾患を治療または予防するための医薬組成物を製造するための前記化合物の使用、特に疼痛に関連する疾患を治療または予防する

10

20

30

40

50

ためまたは疼痛症候群（急性および慢性）、炎症誘発性疼痛、神経因性疼痛、骨盤痛、癌関連疼痛、子宮内膜症関連疼痛ならびに子宮内膜症自体、癌自体および増殖性疾患自体、例えば子宮内膜症を治療または予防するための一般式（I）の置換芳香族スルホンアミドの使用についての参考文献は先行技術に存在しない。

【0009】

そのため、本発明のP2X4の阻害剤は、単一薬剤としてまたは他の薬物と組み合わせて、治療選択肢を補完する有益な化合物となる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【文献】欧州特許第2597088号明細書

国際公開第2013105608号パンフレット

国際公開第2015005467号パンフレット

国際公開第2015005468号パンフレット

国際公開第2015/088564号パンフレット

国際公開第2015/088565号パンフレット

【非特許文献】

【0011】

【文献】Burnstock 1993、Drug Dev Res 28：196～206

Burnstock 2011、Prog Neurobiol 95：229～274

Burnstock 2013、Front Cell Neurosci 7：227

Wangら、2004、BMC Immunol 5：16

Broneら、2007 Immunol Lett 113：83～89

Boら、2003 Cell Tissue Res 313：159～165

Ulmannら、2010、EMBO Journal 29：2290～2300

de Ribero Vaccariら、2012、J Neurosci 32：3058～3066

Tsudaら、2009、Mol Pain 5：28

Ulmannら、2008、J Neurosci 28：11263～11268

TrangおよびSalter、2012、Purinergic Signaling 8：621～628

Burnstock、2013 Eur J Pharmacol 716：24～40

Burnstockら、2012 Pharmacol Rev. 64：834～868

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、式（I）の化合物

10

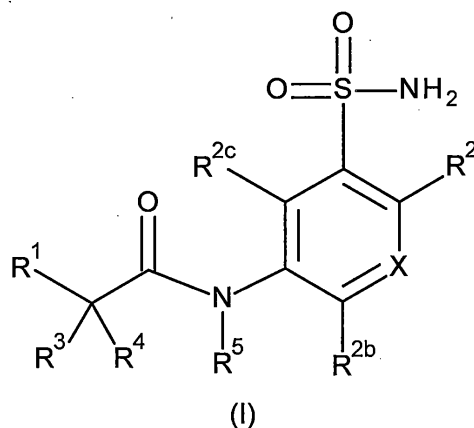
20

30

40

50

【化1】

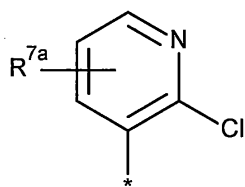
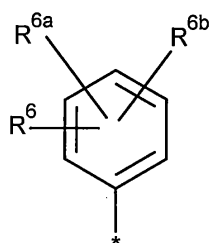


(式中、

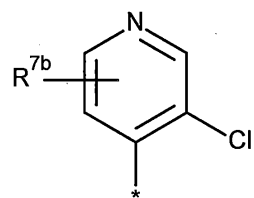
Xは、C-R^{2a}またはNを表し；

R¹は、

【化2】



または



から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R²は、フェニルまたはヘテロアリールを示し、

前記フェニルまたはヘテロアリール基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～3回置換されているか、または

R^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、または

一緒になってメチレンジオキシ基を表す2個の隣接する置換基R¹¹で置換されて5員環を形成し；

R^{2a}は、水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、C₁-C₂-アルキルまたはC₁-C₂-ハロアルキルを表し；

R^{2b}は、水素、ハロゲン、C₁-C₂-アルキルまたはC₁-C₂-ハロアルキルを表し；

R^{2c}は、水素、ハロゲン、C₁-C₂-アルキルまたはC₁-C₂-ハロアルキルを表し、

R^{2a}、R^{2b}およびR^{2c}の1以上は水素を表し；

R³は、水素またはフルオロを表し；

R⁴は、水素、フルオロ、メチルまたはOHを表し；

R⁵は、水素またはC₁-C₃-アルキルを表し；

R⁶は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、OH、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-ハロアルコキシまたはF₃CS-を表し；

R6aおよびR6bは同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ、
R6aは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-
シクロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-ハロアルコ
キシ、HO-(C₂-C₄-アルコキシ)-、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₂-C₄-アルコ
キシ)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-または(C₁-C₄-アルキル)-SO₂-を表し；
R6bは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-
シクロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-ハロアルコキシ、HO-(C₂-C₄-
アルコキシ)-、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₂-C₄-アルコキシ)-、R⁹R¹⁰N-、
R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-または
(C₁-C₄-アルキル)-SO₂-を表すか；あるいは
互いに隣接するR6aとR6bは一緒になって、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-または
-O-CH₂-CH₂-O-から選択される基を表し；
R7aおよびR7bは、同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、ヒドロキシ
、ハロゲン、C₁-C₄-アルキルまたはC₁-C₄-ハロアルキルを表し；
R8は、それぞれの出現とは独立に、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-
アルキル、C₃-C₆-シクロアルキルまたはC₁-C₄-ハロアルキルを表し；
R9およびR10は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、C₁-C₄-アル
キル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキルまたは(CH₃)₂N-C₁-C₄-
アルキルを表すか、あるいは、
それらが結合している窒素原子と一緒にあって4~6員の窒素含有複素環を形成し、前記環
は、場合によりO、S、NH、NR^a (R^aは、C₁-C₆-アルキルまたはC₁-C₆-ハロアルキ
ル基を表し、場合により、互いに独立に、ハロゲンまたはC₁-C₄-アルキルで1~3回置
換されている)から選択されるさらなる1個のヘテロ原子を含有し；
R11は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C
2-C₄-アルケニル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₆-ヒドロキシアルキル、C₁-C₄-
アルコキシ、C₁-C₄-ハロアルコキシ、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₁-C₄-アル
キル)-、(C₁-C₄-ハロアルコキシ)-(C₁-C₄-アルキル)-、R⁹R¹⁰N-(C₁-
C₄-アルキル)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-、
(C₁-C₄-アルキル)-S-または(C₁-C₄-アルキル)-SO₂-を表し；
R11aは、C₃-C₆-シクロアルキル、モルホリノ、

10

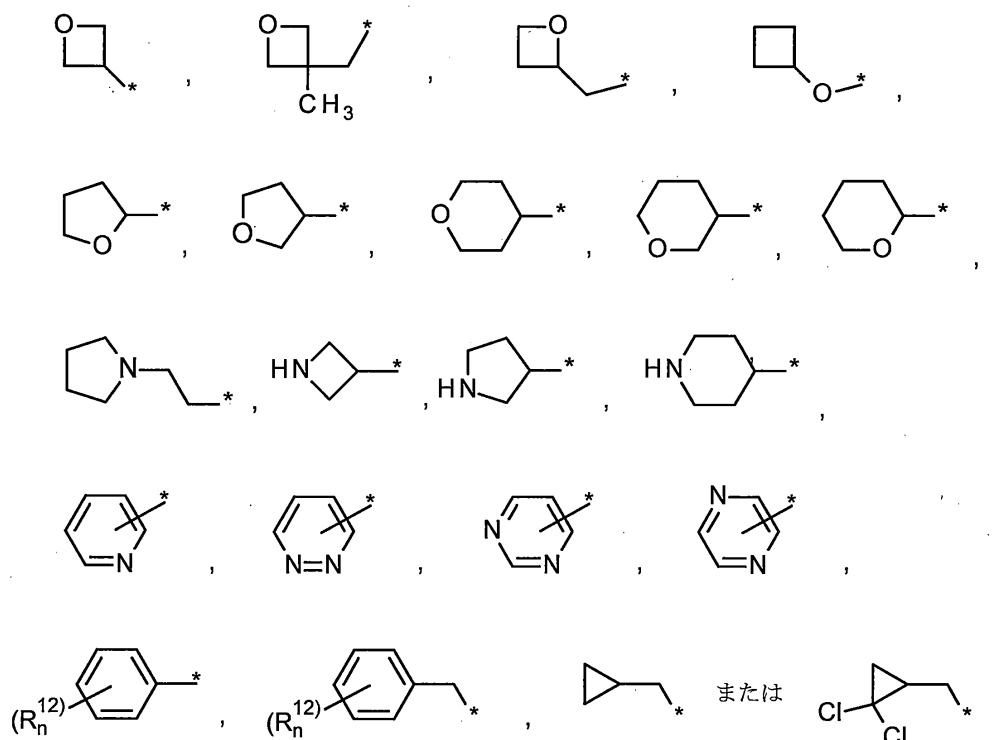
20

30

40

50

【化 3】



10

20

から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R¹²は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₂–C₄–アルケニル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–ヒドロキシアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシ、(C₁–C₄–アルコキシ)–(C₂–C₄–アルキル)–、(C₁–C₄–ハロアルコキシ)–(C₂–C₄–アルキル)–、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–NH–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–、R⁹R¹⁰N–C(O)–または(C₁–C₄–アルキル)–SO₂–を表し；

30

nは、0、1、2または3を表す）；

あるいは前記化合物のN–オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N–オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩に関する。

【0013】

もう一つの実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物

(式中、

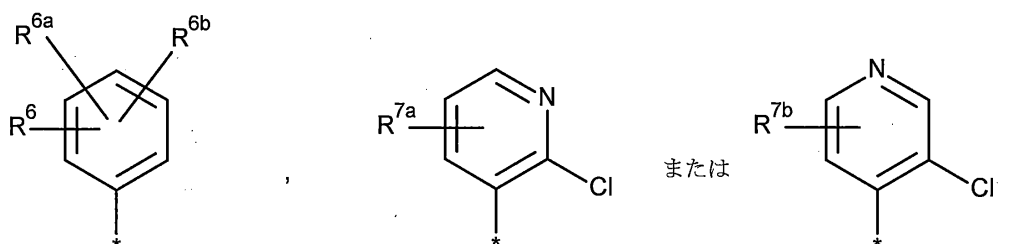
Xは、C–R^{2a}またはNを表し；

40

R¹は、

50

【化 4】



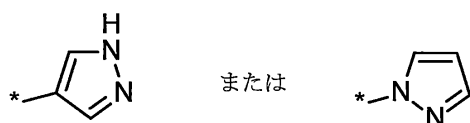
10

から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R2は、

【化 5】



20

から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し、前記基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR11で1回～2回置換されているか、または

R11aで1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR11で1回置換されている；

R2aは、水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、C1-C2-アルキルまたはC1-C2-ハロアルキルを表し；

30

R2bは、水素、ハロゲン、C1-C2-アルキルまたはC1-C2-ハロアルキルを表し；

R2cは、水素、ハロゲン、C1-C2-アルキルまたはC1-C2-ハロアルキルを表し、

R2a、R2bおよびR2cの1以上は水素を表し；

R3は、水素またはフルオロを表し；

R4は、水素、フルオロ、メチルまたはOHを表し；

R5は、水素またはC1-C3-アルキルを表し；

R6は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、OH、C1-C4-アルキル、C1-C4-ハロアルキル、C1-C4-アルコキシ、C1-C4-ハロアルコキシまたはF3CS-を表し；

R6aおよびR6bは同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ、

40

R6aは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C1-C4-アルキル、C3-C6-シクロアルキル、C1-C4-ハロアルキル、C1-C4-アルコキシ、C1-C4-ハロアルコキシ、HO-(C2-C4-アルコキシ)-、(C1-C4-アルコキシ)-(C2-C4-アルコキシ)-、R9R10N-、R8-C(O)-NH-、R8-C(O)-、R8-O-C(O)-、R9R10N-C(O)-または(C1-C4-アルキル)-SO2-を表し；

R6bは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C1-C4-アルキル、C3-C6-シクロアルキル、C1-C4-ハロアルキル、C1-C4-ハロアルコキシ、HO-(C2-C4-アルコキシ)-、(C1-C4-アルコキシ)-(C2-C4-アルコキシ)-、R9R10N-、R8-C(O)-NH-、R8-C(O)-、R8-O-C(O)-、R9R10N-C(O)-または(C1-C4-アルキル)-SO2-を表すか；あるいは

50

互いに隣接するR^{6a}とR^{6b}は一緒になって、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-CH_2-O-$ から選択される基を表し；

R^{7a}およびR^{7b}は、同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁-C₄-アルキルまたはC₁-C₄-ハロアルキルを表し；

R⁸は、それぞれの出現とは独立に、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキルまたはC₁-C₄-ハロアルキルを表し；

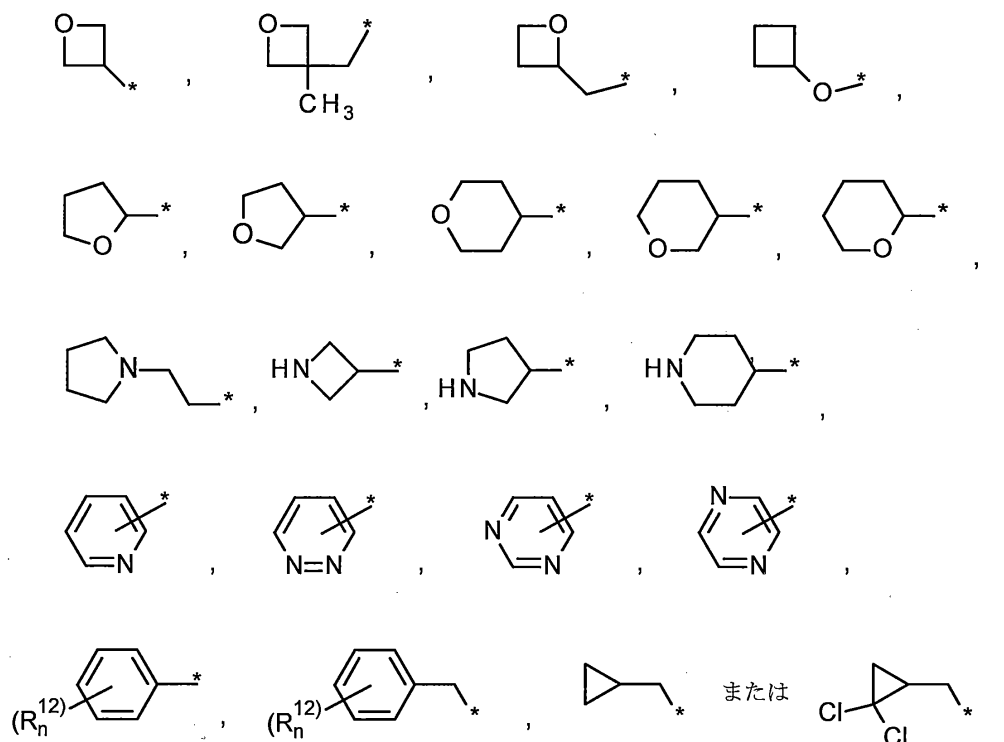
R⁹およびR¹⁰は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキルまたは(CH₃)₂N-C₁-C₄-アルキルを表すか、あるいは、

それらが結合している窒素原子と一緒に4～6員の窒素含有複素環を形成し、前記環は、場合によりO、S、NH、NR^a (R^aは、C₁-C₆-アルキルまたはC₁-C₆-ハロアルキル基を表し、場合により、互いに独立に、ハロゲンまたはC₁-C₄-アルキルで1～3回置換されている) から選択されるさらなる1個のヘテロ原子を含有し；

R¹¹は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₆-ヒドロキシアリル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-ハロアルコキシ、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₁-C₄-アルキル)-、(C₁-C₄-ハロアルコキシ)-(C₁-C₄-アルキル)-、R⁹R¹⁰N-(C₁-C₄-アルキル)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-、(C₁-C₄-アルキル)-S-または(C₁-C₄-アルキル)-SO₂-を表し；

R^{11a}は、C₃-C₆-シクロアルキル、モルホリノ、

【化6】



から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R¹²は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₂-C₄-アルケニル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-ヒドロキシアリル、C₁-C₄

ーアルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、 $(C_1-C_4\text{-アルコキシ})-(C_2-C_4\text{-アルキル})-$ 、 $(C_1-C_4\text{-ハロアルコキシ})-(C_2-C_4\text{-アルキル})-$ 、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ または $(C_1-C_4\text{-アルキル})-SO_2-$ を表し；

n は、0、1、2または3を表す）；

あるいは前記化合物のN-オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N-オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩に関する。

【0014】

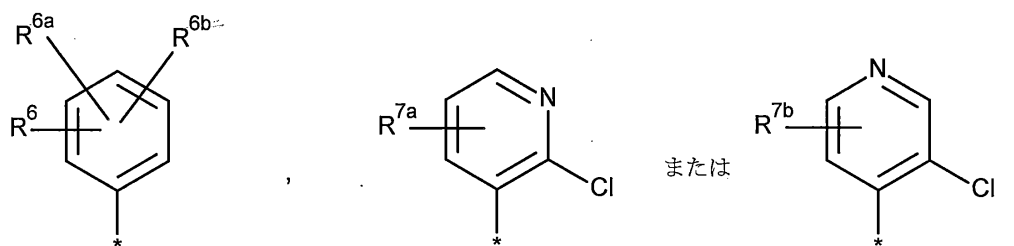
好ましい実施形態では、本発明は、式(I)の化合物

(式中、

X は、 $C-R^{2a}$ または N を表し；

R^1 は、

【化7】

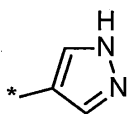


から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R^2 は、

【化8】



を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し、前記基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっている R^{11} で1回～2回置換されているか、または R^{11a} で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっている R^{11} で1回置換され；

R^{2a} は、水素、フルオロ、クロロまたはシアノを表し；

R^{2b} は、水素、フルオロまたはクロロを表し；

R^{2c} は、水素、フルオロまたはクロロを表し、

R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} の1以上は水素を表し；

R^3 は、水素またはフルオロを表し；

R^4 は、水素、フルオロまたはOHを表し；

R^5 は、水素またはメチルを表し；

R^6 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、OH、 C_1-C_3 -アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフ

ルオロメトキシを表し；

R6aおよびR6bは同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ、

R6aは、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、トリフルオロメチルまたはメトキシを表し；

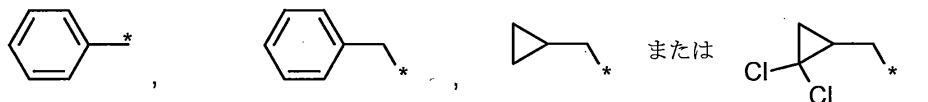
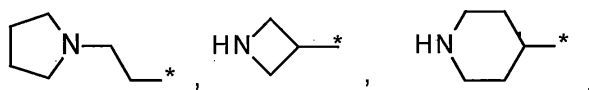
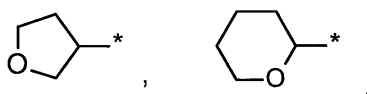
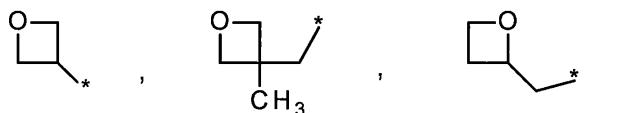
R6bは、水素またはフルオロを表し；

R7aおよびR7bは、水素を表し；

R11は、互いに独立に、シアノ、C₁–C₄–アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、C₁–C₆–ヒドロキシアルキル、(C₁–C₃–アルコキシ)–エチル–、トリフルオロメトキシ–エチル–、F₂CH–CH₂–NH–CH₂–、H₃C–C(O)–、H₃C–CH₂–O–C(O)–を表し；

R11aは、シクロプロピル、

【化9】



から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示す)；

あるいは前記化合物のN–オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N–オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩に関する。

【0015】

好ましい実施形態では、本発明は、式(I)の化合物

(式中、

Xは、C–R^{2a}またはNを表し；

R¹は、

10

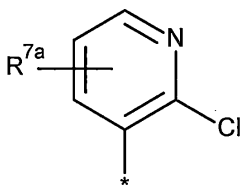
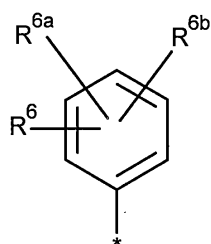
20

30

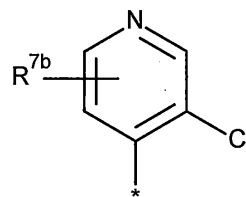
40

50

【化 10】



または



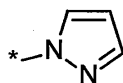
10

から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R²は、

【化 11】



20

を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し、前記基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、または

R^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回置換され；

R^{2a}は、水素、フルオロ、クロロまたはシアノを表し；

R^{2b}は、水素、フルオロまたはクロロを表し；

R^{2c}は、水素、フルオロまたはクロロを表し、

R^{2a}、R^{2b}およびR^{2c}の1以上は水素を表し；

R³は、水素またはフルオロを表し；

R⁴は、水素、フルオロまたはメチルを表し；

R⁵は、水素またはメチルを表し；

R⁶は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ニトロ、OH、C₁–C₃–アルキル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシを表し；

R^{6a}およびR^{6b}は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ、

R^{6a}は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、トリフルオロメチルまたはメトキシを表し；

R^{6b}は、水素またはフルオロを表し；

R^{7a}およびR^{7b}は、水素を表し；

R¹¹は、互いに独立に、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロエチル、ヒドロキシプロピル、C₁–C₃–アルコキシ、メトキシエチル、F₂CH–CH₂–NH–CH₂–、F₂CH–CH₂–NH–、H₃C–C(O)–、H₃C–CH₂–O–C(O)–またはH₃C–S–を表し；

R^{11a}は、シクロプロピル；ピリジルまたはピラジニルを表す）；

あるいは前記化合物のN–オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N–オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩に関する。

30

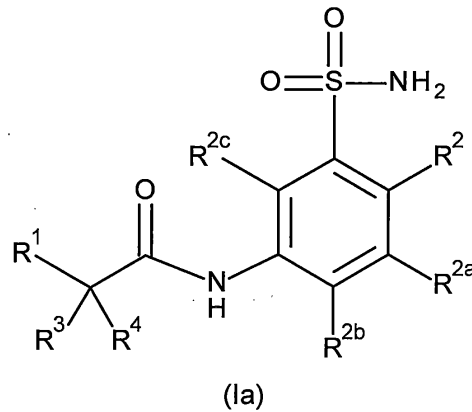
40

50

【0016】

第2の態様では、本発明は、特に、式(1a)の化合物

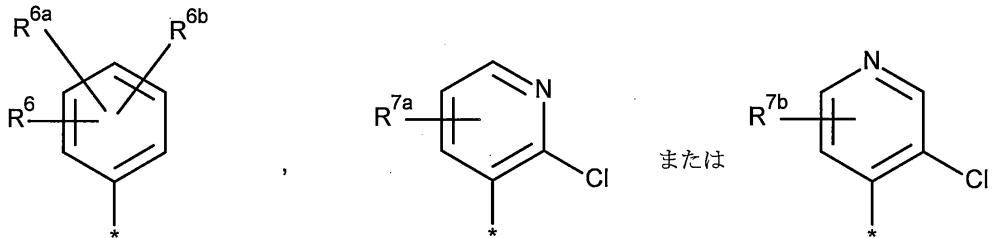
【化12】



(式中、

R¹は、

【化13】



から選択される基を表し、

＊は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R²は、フェニルまたはヘテロアリールを示し、前記フェニルまたはヘテロアリール基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～3回置換されているか、またはR^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、または一緒になってメチレンジオキシ基を表す2個の隣接する置換基R¹¹で置換されて5員環を形成し；R^{2a}は、水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、C₁‑C₂‑アルキルまたはC₁‑C₂‑ハロアルキルを表し；R^{2b}は、水素またはハロゲンを表し；R^{2c}は、水素またはハロゲンを表し；R^{2a}、R^{2b}およびR^{2c}の1以上は水素を表し；R³は、水素またはフルオロを表し；R⁴は、水素、フルオロ、メチルまたはOHを表し；R⁶は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、OH、C₁‑C₄‑アルキル、C₁‑C₄‑ハロアルキル、C₁‑C₄‑アルコキシ、C₁‑C₄‑ハロアルコキシまたはF₃CS‑を表し；

R6aおよびR6bは同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ、
R6aは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-
シクロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-ハロアルコ
キシ、HO-(C₂-C₄-アルコキシ)-、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₂-C₄-アルコ
キシ)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-または(C₁-C₄-アルキル)-SO₂-を表し；
R6bは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-
シクロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-ハロアルコキシ、HO-(C₂-C₄-
アルコキシ)-、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₂-C₄-アルコキシ)-、R⁹R¹⁰N-、
R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-または
(C₁-C₄-アルキル)-SO₂-を表すか；あるいは
互いに隣接するR6aとR6bは一緒になって、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-または
-O-CH₂-CH₂-O-から選択される基を表し；
R7aおよびR7bは、同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、ヒドロキシ
、ハロゲン、C₁-C₄-アルキルまたはC₁-C₄-ハロアルキルを表し；
R8は、それぞれの出現とは独立に、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-
アルキル、C₃-C₆-シクロアルキルまたはC₁-C₄-ハロアルキルを表し；
R9およびR10は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、C₁-C₄-アル
キル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキルまたは(CH₃)₂N-C₁-C₄-
アルキルを表すか、あるいは、
それらが結合している窒素原子と一緒にあって4~6員の窒素含有複素環を形成し、前記環
は、場合によりO、S、NH、NR^a(R^aは、C₁-C₆-アルキルまたはC₁-C₆-ハロアルキ
ル基を表し、場合により、互いに独立に、ハロゲンまたはC₁-C₄-アルキルで1~3回置
換されている)から選択されるさらなる1個のヘテロ原子を含有し；
R11は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C
2-C₄-アルケニル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₆-ヒドロキシアルキル、C₁-C₄-
アルコキシ、C₁-C₄-ハロアルコキシ、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₁-C₄-アル
キル)-、(C₁-C₄-ハロアルコキシ)-(C₁-C₄-アルキル)-、R⁹R¹⁰N-(C₁-
C₄-アルキル)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-、
(C₁-C₄-アルキル)-S-または(C₁-C₄-アルキル)-SO₂-を表し；
R11aは、C₃-C₆-シクロアルキル、モルホリノ、

10

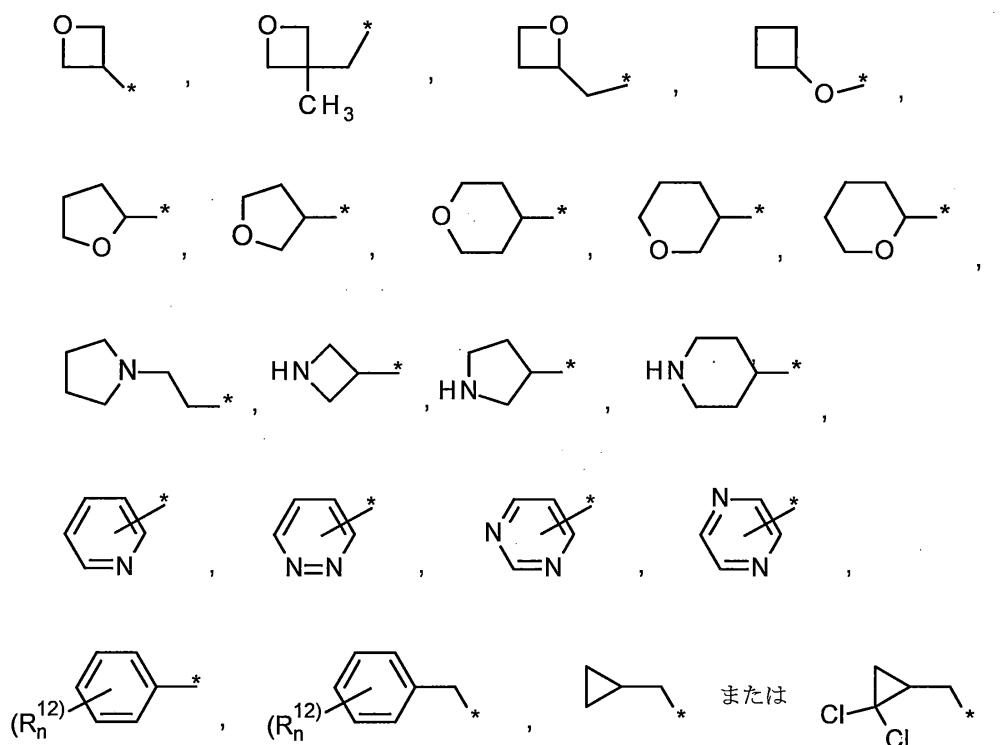
20

30

40

50

【化 1 4】



から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R^{12} は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $(C_1-C_4$ -アルコキシ) - $(C_2-C_4$ -アルキル) -、 $(C_1-C_4$ -ハロアルコキシ) - $(C_2-C_4$ -アルキル) -、 $R^9R^{10}N$ -、 $R^8-C(O)-NH$ -、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ または $(C_1-C_4$ -アルキル) - SO_2 -を表し；

n は、0、1、2または3を表す）；

あるいは前記化合物のN-オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N-オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩に関する。

【0017】

第3の態様では、本発明は、特に、上記式 (Ia) の化合物、

(式中、

R^1 は、

10

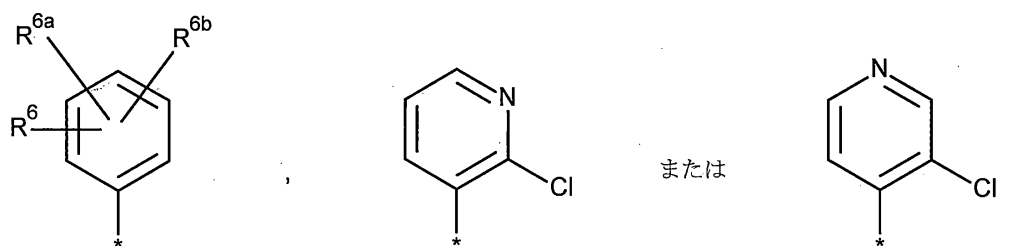
20

30

40

50

【化 15】



10

から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R2は、フェニルまたはヘテロアリールを示し、

前記フェニルまたはヘテロアリール基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR11で1回～3回置換されているか、または

R11aで1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR11で1回～2回置換され；

R2aは、水素、クロロまたはシアノを表し；

R2bは、水素またはフルオロを表し；

R2cは、水素またはフルオロを表し；

R2a、R2bおよびR2cの1以上は水素を表し；

R3は、水素またはフルオロを表し；

R4は、水素、フルオロ、メチルまたはOHを表し；

R6は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、OH、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシまたはF₃CS–を表し；

R6aおよびR6bは同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ、

R6aは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₃–C₆–シクロアルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシ、HO–(C₂–C₄–アルコキシ)–、(C₁–C₄–アルコキシ)–(C₂–C₄–アルコキシ)–、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–NH–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–、R⁹R¹⁰N–C(O)–または(C₁–C₄–アルキル)–SO₂–を表し；

30

R6bは、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₃–C₆–シクロアルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–ハロアルコキシ、HO–(C₂–C₄–アルコキシ)–、(C₁–C₄–アルコキシ)–(C₂–C₄–アルコキシ)–、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–NH–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–、R⁹R¹⁰N–C(O)–または(C₁–C₄–アルキル)–SO₂–を表し；

R8は、それぞれの出現とは独立に、C₁–C₆–アルキルを表し；

R9およびR10は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、C₁–C₄–アルキル、C₃–C₆–シクロアルキル、C₁–C₄–ハロアルキルまたは(CH₃)₂N–C₁–C₄–アルキルを表すか、あるいは、

40

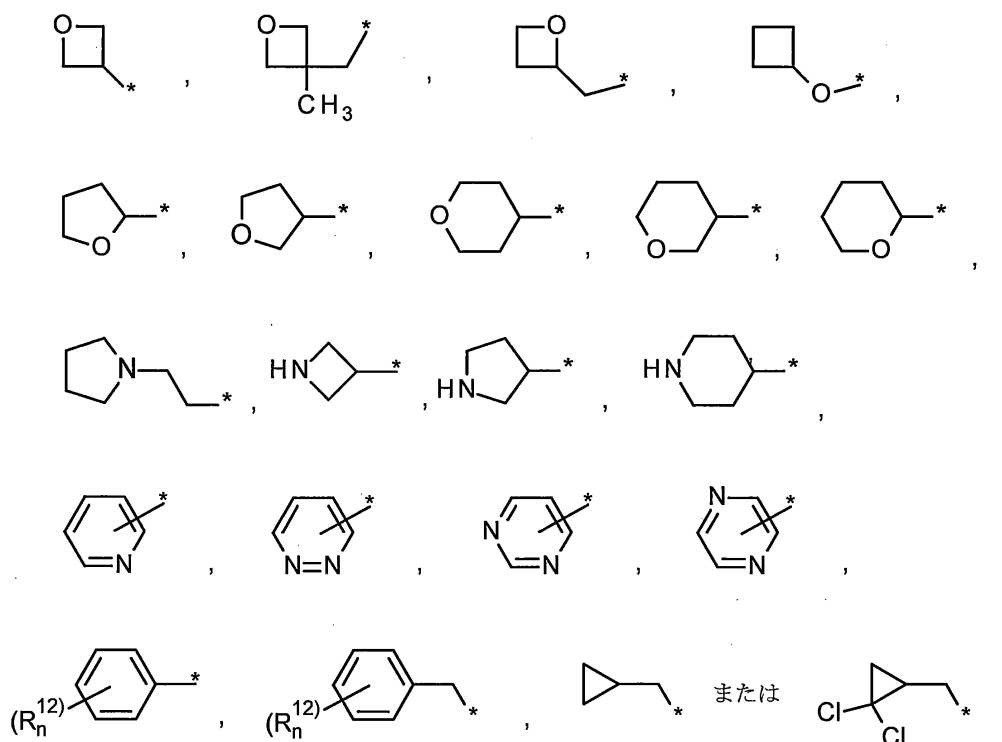
それらが結合している窒素原子と一緒に4～6員の窒素含有複素環を形成し；

R11は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₆–ヒドロキシアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシ、(C₁–C₄–アルコキシ)–(C₁–C₄–アルキル)–、(C₁–C₄–ハロアルコキシ)–(C₁–C₄–アルキル)–、R⁹R¹⁰N–(C₁–C₄–アルキル)–、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–NH–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–、R⁹R¹⁰N–C(O)–、(C₁–C₄–アルキル)–S–または(C₁–C₄–アルキル)–SO₂–を表し；

R11aは、C₃–C₆–シクロアルキル、モルホリノ、

50

【化 1 6】



10

20

から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R^{12} は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシを表し；

n は、0または1を表す）；

あるいは前記化合物のN-オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N-オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩に関する。

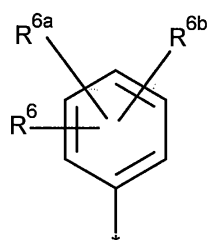
【0018】

第4の態様では、本発明は、特に、上記式 (Ia) の化合物

(式中、

R^1 は、

【化 1 7】



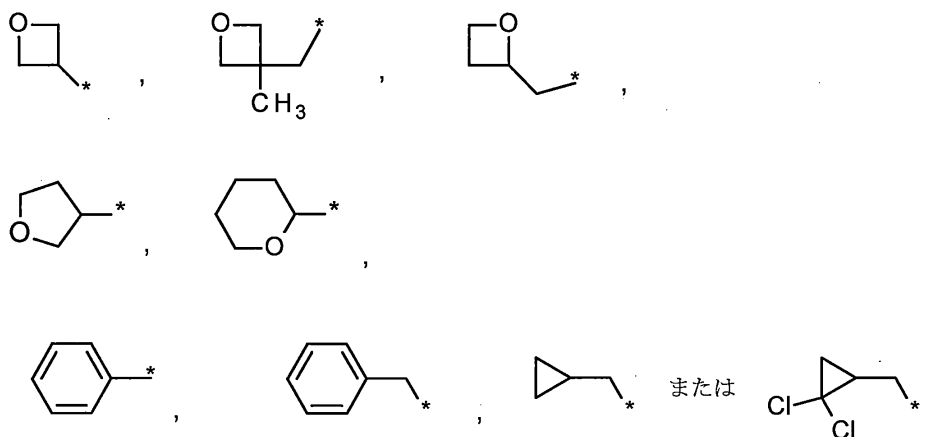
40

を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

50

R²は、フェニルまたはヘテロアリールを示し、
 前記フェニルまたはヘテロアリール基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～3回置換されているか、または
 R^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換され；
 R^{2a}は、水素、クロロまたはシアノを表し；
 R^{2b}は、水素またはフルオロを表し；
 R^{2c}は、水素またはフルオロを表し；
 R^{2a}、R^{2b}およびR^{2c}の1以上は水素を表し；
 R³は、水素を表し；
 R⁴は、水素を表し；
 R⁶は、ハロゲン、OH、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–アルコキシまたはC₁–C₄–ハロアルコキシを表し；
 R^{6a}およびR^{6b}は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ、
 R^{6a}は、水素、ハロゲン、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₄–ハロアルキルまたはC₁–C₄–アルコキシを表し；
 R^{6b}は、水素またはフルオロを表し；
 R⁸は、それぞれの出現とは独立に、メチルまたはエチルを表し；
 R⁹およびR¹⁰は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₂–ハロアルキルまたはシクロプロピルを表すか、あるいは、
 それらが結合している窒素原子と一緒になって5員の窒素含有複素環を形成し；
 R¹¹は、互いに独立に、ハロゲン、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₆–ヒドロキシアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシ、(C₁–C₃–アルコキシ)–エチルー、メトキシ–エチルー、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–またはR⁹R¹⁰N–C(O)–を表し；
 R^{11a}は、C₃–C₅–シクロアルキル、
 【化18】



から選択される基を表し、
 ＊は前記基と分子の残りとの結合点を示す）；
 あるいは前記化合物のN–オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N–オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩に関する。
 【0019】

第5の態様では、本発明は、特に、式（Ib）の化合物

10

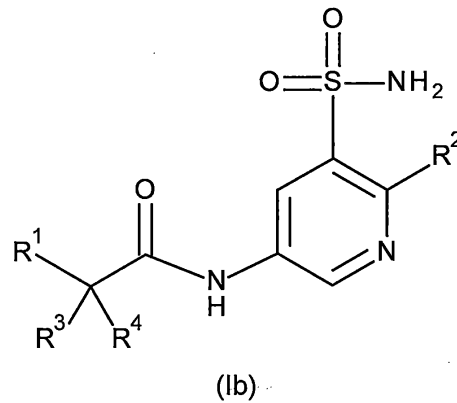
20

30

40

50

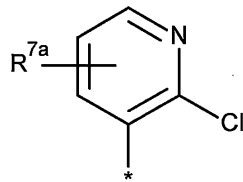
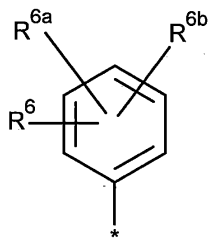
【化 19】



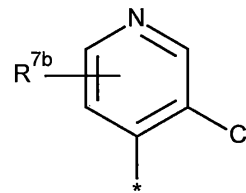
10

(式中、
R¹は、
【化 20】

20



または



30

から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R²は、フェニルまたはヘテロアリールを示し、

前記フェニルまたはヘテロアリール基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～3回置換されているか、または

R^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、または

一緒になってメチレンジオキシ基を表す2個の隣接する置換基R¹¹で置換されて5員環を形成し；

R³は、水素またはフルオロを表し；

R⁴は、水素、フルオロ、メチルまたはOHを表し；

R⁶は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、OH、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシまたはF₃CS–を表し；

R^{6a}およびR^{6b}は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ、

R^{6a}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₃–C₆–シクロアルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシ、HO–(C₂–C₄–アルコキシ)–、(C₁–C₄–アルコキシ)–(C₂–C₄–アルコキシ)–、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–NH–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–、R⁹R¹⁰N–C(O)–または(C₁–C₄–アルキル)–SO₂–を表し；

R^{6b}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₃–C₆–

40

50

シクロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $HO-(C_2-C_4$ -アルコキシ)-、 $(C_1-C_4$ -アルコキシ)- $(C_2-C_4$ -アルコキシ)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ または $(C_1-C_4$ -アルキル)- SO_2- を表すか；あるいは

互いに隣接する R^{6a} と R^{6b} は一緒になって、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ または $-O-CH_2-CH_2-O-$ から選択される基を表し；

R^{7a} および R^{7b} は、同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルキルを表し；

R^8 は、それぞれの出現とは独立に、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルキルを表し；

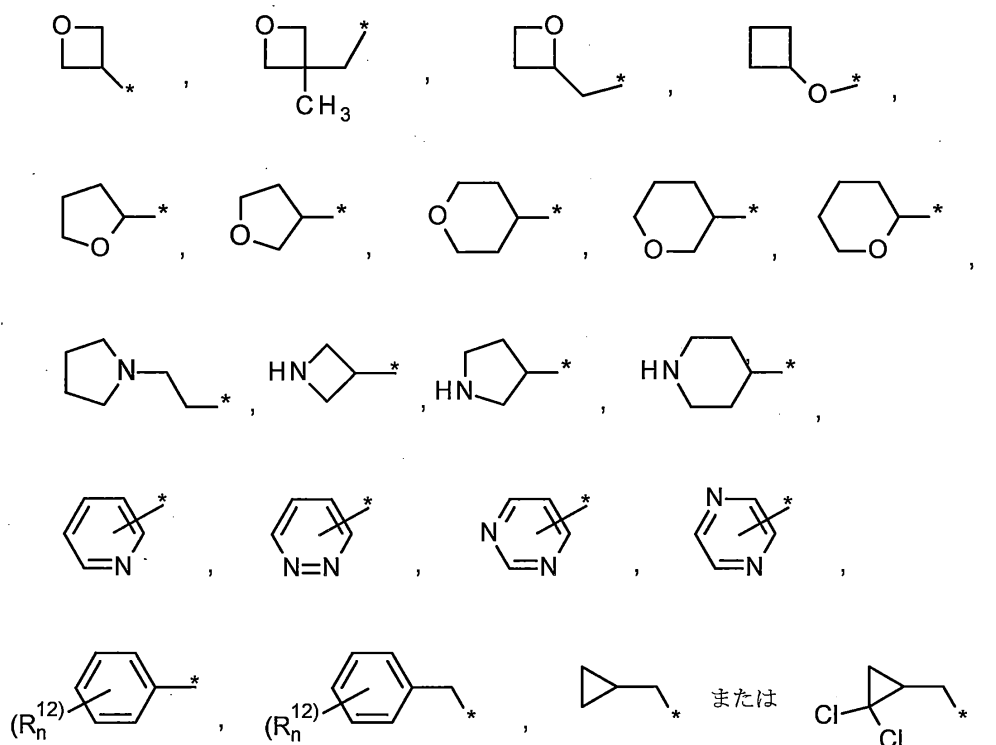
R^9 および R^{10} は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、 C_1-C_4 -アルキル、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 C_1-C_4 -ハロアルキルまたは $(CH_3)_2N-C_1-C_4$ -アルキルを表すか、あるいは、

それらが結合している窒素原子と一緒に4~6員の窒素含有複素環を形成し、前記環は、場合によりO、S、NH、 NR^a (R^a は、 C_1-C_6 -アルキルまたは C_1-C_6 -ハロアルキル基を表し、場合により、互いに独立に、ハロゲンまたは C_1-C_4 -アルキルで1~3回置換されている)から選択されるさらなる1個のヘテロ原子を含有し；

R^{11} は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、 C_1-C_4 -アルキル、 C_2-C_4 -アルケニル、 C_1-C_4 -ハロアルキル、 C_1-C_6 -ヒドロキシアルキル、 C_1-C_4 -アルコキシ、 C_1-C_4 -ハロアルコキシ、 $(C_1-C_4$ -アルコキシ)- $(C_1-C_4$ -アルキル)-、 $(C_1-C_4$ -ハロアルコキシ)- $(C_1-C_4$ -アルキル)-、 $R^9R^{10}N-(C_1-C_4$ -アルキル)-、 $R^9R^{10}N-$ 、 $R^8-C(O)-NH-$ 、 $R^8-C(O)-$ 、 $R^8-O-C(O)-$ 、 $R^9R^{10}N-C(O)-$ 、 $(C_1-C_4$ -アルキル)-S-または $(C_1-C_4$ -アルキル)- SO_2- を表し；

R^{11a} は、 C_3-C_6 -シクロアルキル、モルホリノ、

【化21】



10

20

30

40

50

から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R¹²は、互いに独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₂–C₄–アルケニル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–ヒドロキシアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシ、(C₁–C₄–アルコキシ)–(C₂–C₄–アルキル)–、(C₁–C₄–ハロアルコキシ)–(C₂–C₄–アルキル)–、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–NH–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–、R⁹R¹⁰N–C(O)–または(C₁–C₄–アルキル)–SO₂–を表し；

nは、0、1、2または3を表す）；

あるいは前記化合物のN–オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N–オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩に関する。

10

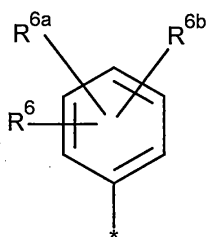
【0020】

第6の態様では、本発明は、特に、上記式 (Ib) の化合物

(式中、

R¹は、

【化22】



20

から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R²は、ヘテロアリールを表し、

前記ヘテロアリール基は、場合によりR¹¹で1回置換され；

30

R³は、水素を表し；

R⁴は、水素を表し；

R⁶は、ハロゲンを表し；

R^{6a}およびR^{6b}は、水素を表し；

R¹¹は、互いに独立に、ハロゲン、シアノ、C₁–C₄–アルキルまたはC₁–C₄–ハロアルキルを表す）；

あるいは前記化合物のN–オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N–オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩に関する。

【0021】

特に、本発明は、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物にさらに言及し、

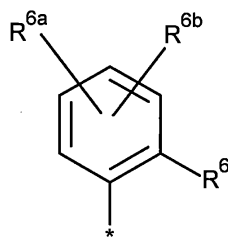
40

上式で、

R¹は、

50

【化 2 3】



10

を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R⁶は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、OH、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–アルコキシまたはC₁–C₄–ハロアルコキシを表し；

R^{6a}およびR^{6b}は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ

R^{6a}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₃–C₆–シクロアルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシ、HO–(C₂–C₄–アルコキシ)–、(C₁–C₄–アルコキシ)–(C₂–C₄–アルコキシ)–、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–NH–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–、R⁹R¹⁰N–C(O)–または(C₁–C₄–アルキル)–SO₂–を表し；

20

R^{6b}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₃–C₆–シクロアルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–ハロアルコキシ、HO–(C₂–C₄–アルコキシ)–、(C₁–C₄–アルコキシ)–(C₂–C₄–アルコキシ)–、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–NH–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–、R⁹R¹⁰N–C(O)–または(C₁–C₄–アルキル)–SO₂–を表す。

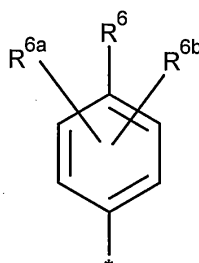
【0022】

さらなる代替形態によれば、本発明は、上記の式(I)、(Ia)および(Ib)の化合物に言及し、上式で、

R¹は、

30

【化 2 4】



40

を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R⁶は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、OH、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–アルコキシまたはC₁–C₄–ハロアルコキシを表し；

R^{6a}およびR^{6b}は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ、

R^{6a}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₃–C₆–シクロアルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシ、HO–(C₂–C₄–アルコキシ)–、(C₁–C₄–アルコキシ)–(C₂–C₄–アルコキシ)–、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–NH–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–、R⁹R

50

10N-C(O)-または(C₁-C₄-アルキル)-SO₂-を表し；

R^{6b}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-ハロアルコキシ、HO-(C₂-C₄-アルコキシ)-、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₂-C₄-アルコキシ)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O)-または(C₁-C₄-アルキル)-SO₂-を表す。

【0023】

特に、本発明は、上記の式(I)、(Ia)および(Ib)の化合物にさらに言及し、上式で、R¹は

【化25】



から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R^{7a}およびR^{7b}は、同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に水素、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、C₁-C₄-アルキル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルを表す。

【0024】

特に、本発明は、上記の式(I)、(Ia)および(Ib)の化合物にさらに言及し、上式で、R²は、フェニルを表し、

前記フェニル基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～3回置換されているか、または

R^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、または

一緒になってメチレンジオキシ基を表す2個の隣接する置換基R¹¹で置換されて5員環を形成する。

【0025】

特に、本発明は、上記の式(I)、(Ia)および(Ib)の化合物にさらに言及し、上式で、R²は、5員単環式ヘテロアリアルを表し、

前記ヘテロアリアル基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～3回置換されているか、または

R^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されている。

【0026】

特に、本発明は、上記の式(I)、(Ia)および(Ib)の化合物にさらに言及し、上式で、R²は、

10

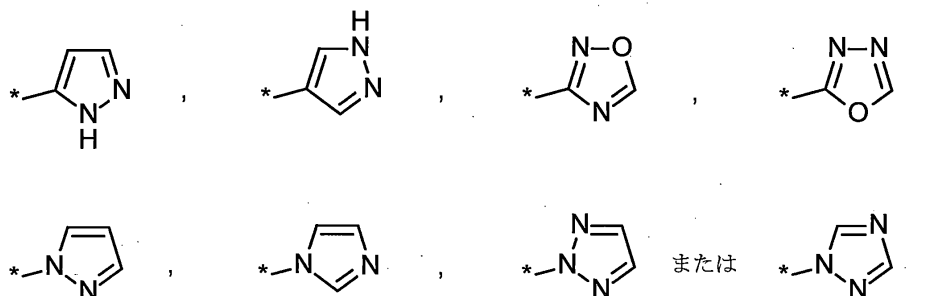
20

30

40

50

【化 2 6】



10

から選択される基を表し、

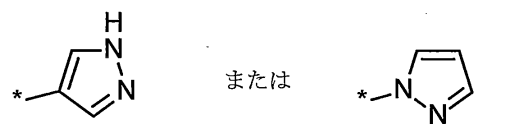
＊は、前記基と分子の残りとの結合点を示し、前記基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、またはR^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回置換されている。

【0027】

特に、本発明は、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物にさらに言及し、上式で、R²は、

20

【化 2 7】



30

から選択される基を表し、

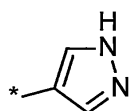
＊は、前記基と分子の残りとの結合点を示し、前記基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、またはR^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回置換されている。

【0028】

特に、本発明は、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物にさらに言及し、上式で、R²は、

【化 2 8】

40



を表し、

＊は、前記基と分子の残りとの結合点を示し、前記基は、場合により、互いに独立に、同

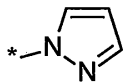
50

じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、またはR^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回置換されている。

【0029】

特に、本発明は、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物にさらに言及し、上式で、R²は、

【化29】



10

から選択される基を表し、

*は、前記基と分子の残りとの結合点を示し、前記基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、またはR^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回置換されている。

【0030】

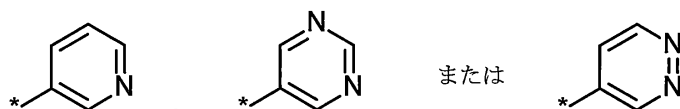
特に、本発明は、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物にさらに言及し、上式で、R²は、6員単環式ヘテロアリールを表し、前記ヘテロアリール基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～3回置換されているか、またはR^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されている。

20

【0031】

特に、本発明は、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物にさらに言及し、上式で、R²は

【化30】



30

から選択される基を表し、

前記基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～3回置換されているか、またはR^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されている。

40

【0032】

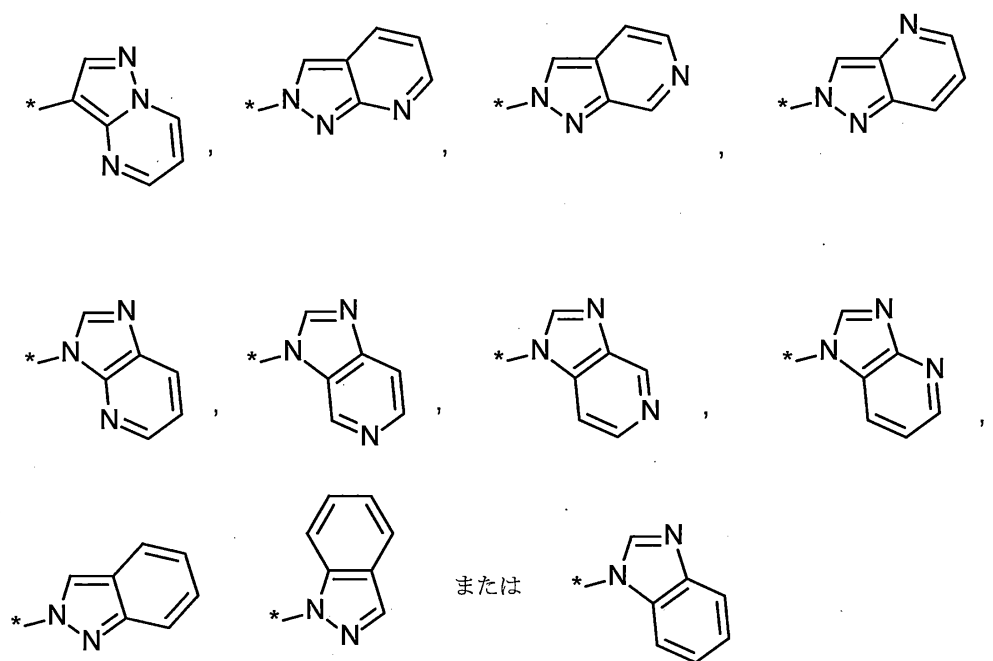
特に、本発明は、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物にさらに言及し、上式で、R²は、[5, 6] 縮環二環式ヘテロアリールを表し、前記ヘテロアリール基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～3回置換されているか、またはR^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されている。

【0033】

特に、本発明は、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物にさらに言及し、上式で、R²は、

50

【化 3 1】



から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの付着点を示す。

【0034】

本発明のさらなる態様によれば、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物は、

R³が、水素を表し；かつ

R⁴が、水素、メチルまたはOHを表す

化合物である。

【0035】

本発明のさらなる態様によれば、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物は、

R³が、水素を表し；かつ

R⁴が、水素を表す

化合物である。

【0036】

本発明のさらなる態様によれば、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物は、

R³が、フルオロを表し；かつ

R⁴が、フルオロを表す

化合物である。

【0037】

本発明のより特定の態様によれば、上記の式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物は、

R⁵が、水素を表す

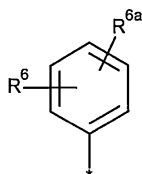
化合物である。

【0038】

本発明のさらなる特定の形態によれば、式 (Ia) および (Ib) の化合物は、

R¹が、

【化 3 2】



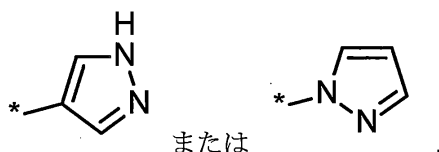
10

から選択される基を表し、

*は、前記基と分子の残りとの結合点を示し、R⁶、R^{6a}は、互いに独立に、フッ素、塩素または水素を表し；

R²が、

【化 3 3】



20

を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し、前記基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、またはR^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回置換され；

30

R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}が、水素を表し、

R³、R⁴、R⁵が、水素を表し、

R⁹およびR¹⁰は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、水素、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₂–ハロアルキルまたはシクロプロピルを表すか、あるいは、

それらが結合している窒素原子と一緒になって5員の窒素含有複素環を形成し；

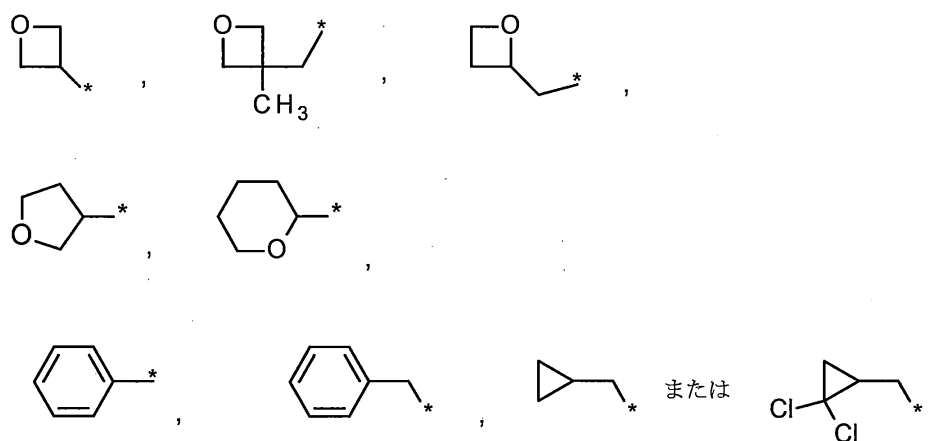
R¹¹が、互いに独立に、ハロゲン、シアノ、C₁–C₄–アルキル、C₁–C₄–ハロアルキル、C₁–C₆–ヒドロキシアルキル、C₁–C₄–アルコキシ、C₁–C₄–ハロアルコキシ、(C₁–C₃–アルコキシ)–エチルー、メトキシ–エチルー、R⁹R¹⁰N–、R⁸–C(O)–、R⁸–O–C(O)–またはR⁹R¹⁰N–C(O)–を表し；

R^{11a}が、C₃–C₅–シクロアルキル、

40

50

【化 3 4】



10

から選択される基を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示す、化合物であるか、

20

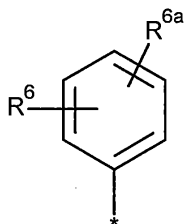
あるいは前記化合物のN-オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N-オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩である。

【0039】

本発明のさらなる特定の形態によれば、式 (1a) および (1b) の化合物は、

R¹が、

【化 3 5】



30

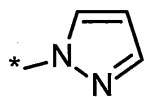
から選択される基を表し、

*は、前記基と分子の残りとの結合点を示し、R⁶、R^{6a}は、互いに独立に、フッ素、塩素または水素を表し；

R²が、

40

【化 3 6】



50

を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し、前記基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっている R^{11} 、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルキルで1回~2回置換され；

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} が、水素を表し、

R^3 、 R^4 、 R^5 が、水素を表し、

R^{6a} および R^{6b} は、水素を表し；

R^{11} は、互いに独立に、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_4 -アルキルまたは C_1-C_4 -ハロアルキルを表す、化合物であるか、

あるいは前記化合物のN-オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N-オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩である。

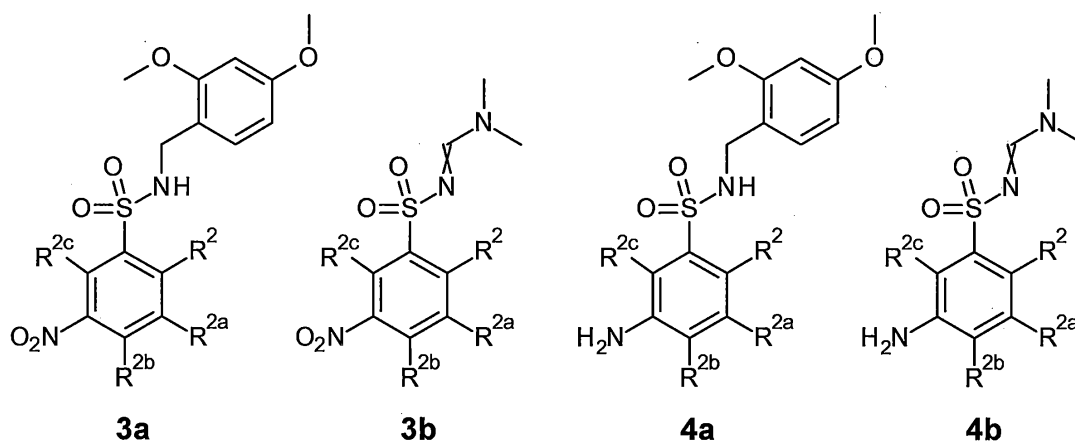
【0040】

本発明の一態様は、実施例に記載される式(I)、(Ia)、(Ib)の化合物であり、表題中のそれらの名称およびそれらの構造ならびに実施例の化合物に特に開示される全ての残基の部分的組み合わせを特徴とする。

【0041】

本発明のもう一つの態様は、式3a、3b、4aおよび4bによる中間体であり、

【化37】



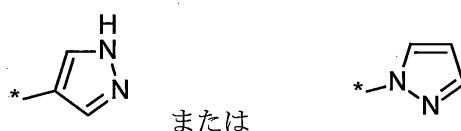
上式で、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、本発明の明細書および特許請求の範囲に定義される通りである。

【0042】

本発明の特定の実施形態では、式3a、3b、4aおよび4bにおいて、基 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^{2c} は、以下の通り定義される：

R^2 は、

【化38】



10

20

30

40

50

を表し、

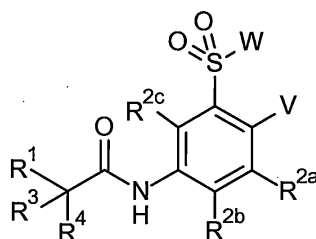
*は、前記基と分子の残りとの結合点を示し、前記基は、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回～2回置換されているか、またはR^{11a}で1回、および、場合により、互いに独立に、同じであるかまたは異なっているR¹¹で1回置換され；

R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}は、水素を表す。

【0043】

さらに、本発明は、式30による中間体に言及し

【化39】



30

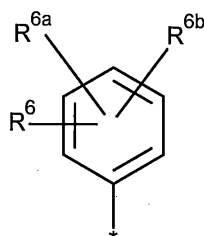
R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R³およびR⁴は、本発明の明細書および特許請求の範囲に定義される通りであり、Wは、場合により保護基で置換されているアミノ基を表し（例えば、（ジメチルアミノ）メチレンまたは2，4-ジメトキシベンジル）、Vは、クロロまたはブロモを表す。

【0044】

本発明の特定の実施形態では、式30の木は、以下の通り定義される：

R¹は、

【化40】



を表し、

*は前記基と分子の残りとの結合点を示し；

R⁶は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、OH、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルコキシまたはC₁-C₄-ハロアルコキシを表し；

R^{6a}およびR^{6b}は同じであるかまたは異なっていて、互いに独立に、それぞれ

R^{6a}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄-ハロアルコキシ、HO-(C₂-C₄-アルコキシ)-、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₂-C₄-アルコキシ)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R

10N-C(O) - または (C₁-C₄-アルキル) -SO₂-を表し；

R^{6b}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁-C₄-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₁-C₄-ハロアルキル、C₁-C₄-ハロアルコキシ、HO-(C₂-C₄-アルコキシ)-、(C₁-C₄-アルコキシ)-(C₂-C₄-アルコキシ)-、R⁹R¹⁰N-、R⁸-C(O)-NH-、R⁸-C(O)-、R⁸-O-C(O)-、R⁹R¹⁰N-C(O) - または (C₁-C₄-アルキル) -SO₂-を表し、

R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}は、水素を表し、

R³、R⁴、R⁵が、水素を表し、

【0045】

本発明による式(I)、(Ia)および(Ib)の化合物の合成のための具体的な中間体は：

- 1 2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 2 N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 3 N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド
- 4 2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 5 N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 6 2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 7 N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド
- 8 2-[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 9 2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 10 5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド
- 11 5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド
- 12 5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド
- 13 5-アミノ-2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド
- 14 5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-ベンゼンスルホンアミド
- 15 2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル}アセトアミド
- 16 N-{4-[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-フェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド
- 17 2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 18 N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド
- 19 5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド
- 20 2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 21 5-アミノ-2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(

10

20

30

40

50

ジメチルアミノ) メチレン] -ベンゼンスルホンアミド

22 2- (2-クロロフェニル) -N- (3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} -4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル) アセトアミド

23 2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} -4- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] アセトアミド

24 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

25 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- (3-メトキシ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

10

26 2- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

27 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- (4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

28 2- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

29 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- (2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

30 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- (2H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

20

31 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- (2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

32 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- [4- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

33 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- (3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

35 2- {4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

36 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

30

37 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- [4- (2-オキソエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

38 2- [4- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

39 2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [4- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド

42 2- (4- { [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] メチル} -1H-ピラゾール-1-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

43 tert-ブチル (2, 2-ジフルオロエチル) [(1- {2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-ニトロフェニル} -1H-ピラゾール-4-イル) メチル] カルバメート

40

44 tert-ブチル { [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] メチル} (2, 2-ジフルオロエチル) カルバメート

45 2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロベンゾニトリル

46 2-シアノ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

47 2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -N'-ヒドロキシ-4-ニトロベンゼンカルボキシミドアミド

48 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- [5- (トリフルオロメチル)

50

- 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] ベンゼン-スルホンアミド
 49 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [5- (トリフルオロメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル] フェニル} アセトアミド
 50 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル} アセトアミド
 51 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (3-メトキシ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) フェニル} アセトアミド
 52 2- (2-クロロフェニル) -N- {4- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド 10
 53 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) フェニル} アセトアミド
 54 2- (2-クロロフェニル) -N- {4- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド
 55 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-2-イル) フェニル} アセトアミド
 56 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (2H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) フェニル} アセトアミド 20
 57 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-2-イル) フェニル} アセトアミド
 58 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [4- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド
 59 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル} アセトアミド
 60 2- (2-クロロフェニル) -N- (4- {4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) アセトアミド 30
 61 N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド
 62 2- (2-フルオロフェニル) -N- {4- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) -スルファモイル] フェニル} アセトアミド
 63 N- {4- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド
 64 N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [4- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド 40
 66 2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロベンゾヒドラジド
 67 2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロ-N' - (トリフルオロアセチル) ベンゾヒドラジド
 68 2- [2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロフェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール
 69 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ベンゼン-スルホンアミド
 70 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル]

- イル] -4- [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] フェニル} アセトアミド
- 71 N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド
- 72 2-ブロモ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 73 5-アミノ-2-ブロモ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド
- 74 N- {4-ブロモ-3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド
- 76 2-ブロモ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド 10
- 77 5-アミノ-2-ブロモ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] ベンゼンスルホンアミド
- 78 N- (4-ブロモ-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド
- 79 N- (4-ブロモ-3- { (ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド
- 80 N- (4-ブロモ-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) アセトアミド
- 81 2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- (1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] アセトアミド 20
- 82 4-アミノ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) ビフェニル-2-スルホンアミド
- 83 5-アミノ-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
- 84 5-アミノ-2- (1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] ベンゼンスルホンアミド
- 85 5-アミノ-2- (1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
- 86 5-アミノ-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
- 87 5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -2- [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド 30
- 88 5-アミノ-2- (1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
- 89 5-アミノ-2- [1- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド
- 90 5-アミノ-2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド
- 91 5-アミノ-2- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド
- 92 5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -2- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -ベンゼンスルホンアミド 40
- 93 5-アミノ-2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
- 94 5-アミノ-2- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド
- 95 Tert-ブチル4- [4- (4-アミノ-2-スルファモイルフェニル) -1H-ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート
- 97 5-ブロモ-2-クロロ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] ピリジン-3-スルホンアミド
- 98 2-クロロ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -5- [(ジフェニルメチリデン) アミノ] ピリジン-3-スルホンアミド 50

- 99 2- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -5- [(ジフェニル-メチリデン) アミノ] ピリジン-3-スルホンアミド
- 100 5-アミノ-2- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] ピリジン-3-スルホンアミド
- 101 N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -5- [(ジフェニルメチリデン) アミノ] -2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-スルホンアミド
- 102 5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-スルホンアミド
- 103 N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -5- [(ジフェニルメチリデン) アミノ] -5' - (トリフルオロメチル) -2, 3' -ビピリジン-3-スルホンアミド 10
- 104 5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -5' - (トリフルオロメチル) -2, 3' -ビピリジン-3-スルホンアミド
- 105 2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] アセトアミド
- 106 5-アミノ-2- (5-シクロプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -ベンゼンスルホンアミド
- 107 2- [4- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -5-ニトロ-ベンゼンスルホンアミド 20
- 108 5-アミノ-2- (4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] ピリジン-3-スルホンアミド
- 109 5-アミノ-2- (4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル) -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] ピリジン-3-スルホンアミド
- 110 5-アミノ-2- (4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル) -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] ピリジン-3-スルホンアミド
- 111 5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -2- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-スルホンアミド
- 112 5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -ピリジン-3-スルホンアミド 30
- 113メチル1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2-スルファモイルフェニル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート
- 114 N- (4-ブロモ-3-スルファモイルフェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド
- 115 N- (4-ブロモ-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド
- 116 N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -5-ニトロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド
- 117 N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -5-ニトロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド 40
- 118 2- (4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド
- 119 5-アミノ-2- (4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド
- 120エチル1- {2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-ニトロフェニル} -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート
- 121 1- {2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-ニトロフェニル} -1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- 122 2- (トリメチルシリル) エチル [1- {2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-ニトロフェニル} -1H-ピラゾール-4-イル) カルバメート
- 123 2- (トリメチルシリル) エチル [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラ

10

20

30

40

50

ゾール-4-イル] カルバメート

124 N- {4- (4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド

125 N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -2, 2-ジフルオロアセトアミド

126 N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド

127 (±) -N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロパンアミド

10

128 2- (2-クロロフェニル) -N- (3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- {4- (2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル) -1H-ピラゾール-1-イル} フェニル) アセトアミド (立体異性体の混合物)

129 N- (4- {4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

130 N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-4-アミン

131 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- {4- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} ベンゼンスルホンアミド

20

132 2- (2-クロロフェニル) -N- (3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- {4- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} フェニル) アセトアミド

133 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- (4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

134 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル} アセトアミド

135 N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

30

138 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

139 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

140 N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

141 2- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

40

142 2- (2-クロロフェニル) -N- {4- (5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド

143 5- [2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロフェニル] -3- (トリフルオロメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール

144 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- [3- (トリフルオロメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド

145 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [3- (トリフルオロメチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] フェニル} アセトアミド

50

146 2- (ベンジルスルファニル) -N' - (ジフルオロアセチル) -4-ニトロベンゾヒドラジド

147 2- [2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロフェニル] -5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール

148 2- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼン-スルホンアミド

149 2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド

150 N- {4- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

10

151 5- [2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロフェニル] -3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール

152 N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -5-ニトロベンゼン-スルホンアミド

153 2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル} アセトアミド

154 N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

20

155 N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル} -2- (4-メチルフェニル) アセトアミド

156 tert-ブチル 3- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} フェニル) -1H-ピロール-1-カルボキシレート

157 2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} -4- (1H-ピロール-3-イル) フェニル] アセトアミド

30

158 2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} -4- (1-メチル-1H-ピロール-3-イル) フェニル] アセトアミド

159 2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル) -3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} フェニル] アセトアミド

である。

【0046】

本発明の別の態様は、本明細書で定義される式 (I) の化合物または前記化合物のN-オキシド、塩、水和物、溶媒和物、互変異性体もしくは立体異性体、または前記N-オキシド、互変異性体もしくは立体異性体の塩を調製するための本明細書に記載される中間体のいずれかの使用に関する。

40

【0047】

好ましい中間体は、以下に開示される中間体実施例である。

【0048】

本発明のさらなる態様は、その塩として存在する式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物である。

【0049】

本発明は、上記の一般式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせに関することが理解されるべきである。

【0050】

50

さらに、本発明は、下記の本文の実施例節で開示される一般式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物を網羅する。

【0051】

別の態様によると、本発明は、本明細書の実験節に記載されるステップを含む、本発明の化合物を調製する方法を網羅する。

【0052】

本発明の別の実施形態は、定義が以下に開示される好ましいもしくはより好ましい定義または例示される化合物の残基およびその部分的組み合わせにより限定される、特許請求の範囲の節で開示される請求項による化合物である。

定義

【0053】

本明細書で明言される場合により置換されている成分は、別段の記載がない限り、いずれかの可能な位置で互いに独立に、1回または複数回置換されていてもよい。任意の構成要素で任意の変数が複数回生じる場合、各定義は独立している。例えば、式 (I) の任意の化合物において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、X および／または Y が複数回生じる場合、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、X および Y の各定義は独立している。

【0054】

1つの構成要素が2つ以上の部分で構成される場合、例えば、C₁–C₄–アルコキシ–C₁–C₄–アルキルの場合、考えられる置換基の位置は、任意の適切な位置のこれらの部分のいずれかであり得る。構成要素のはじめのハイフンは、分子の残りの部分との付着点を示す。環が置換されている場合、置換基は環の任意の適切な位置にあり得、適切であれば環窒素原子上にあってもよい。

【0055】

さらに、2つ以上の部分で構成され、いくつかの化学残基を含む構成要素、例えば、C₁–C₄–アルコキシ–C₁–C₄–アルキルまたはフェニル–C₁–C₄–アルキルは、最後の部分（前述の例ではC₁–C₄–アルキル残基）上の分子残りと付着点を伴って左から右へ読むべきである。

【0056】

「含む」という用語は、本明細書において使用される場合、「からなる」を含む。

【0057】

「上述のように」または「上述の」と本明細書の範囲内で言及される場合、それは前の頁のいずれかで本明細書の範囲内で行われる開示のいずれをもさす。

【0058】

本発明の意味における「適切な」とは、当業者の知識の範囲内の方法によって化学的に可能であることを意味する。

【0059】

本文で言及される用語は、好ましくは以下の意味を有する：

「ハロゲン」、「ハロゲン原子」、「ハロ–」または「Hal–」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、好ましくはフッ素または塩素原子を意味するものと理解されるべきである。

【0060】

「C₁–C₄–アルキル」という用語は、好ましくは、1、2、3または4個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基、特に1、2または3個の炭素原子を有するもの（「C₁–C₃–アルキル」）、例えばメチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピル基を意味すると理解されるべきである。

【0061】

「C₁–C₄–ハロアルキル」という用語は、好ましくは「C₁–C₄–アルキル」という用語が上で定義されるものであり、1個または複数の水素原子が同一にまたは異なってハロゲ

10

20

30

40

50

ン原子によって置き換えられている、すなわち、あるハロゲン原子は別のハロゲン原子から独立している直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基を意味するものと理解されるべきである。特に、前記ハロゲン原子はFである。前記C₁–C₄–ハロアルキル基は、例えば、–CF₃、–CHF₂、–CH₂F、–CF₂CF₃または–CH₂CF₃である。

【0062】

「C₁–C₄–アルコキシ」という用語は、好ましくは「アルキル」という用語が上で定義されるものである式–O–アルキルの直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基、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、イソ–ブトキシ、tert–ブトキシもしくはsec–ブトキシ基、またはこれらの異性体を意味するものと理解されるべきである。

10

【0063】

「C₁–C₄–ハロアルコキシ」という用語は、好ましくは水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、上に定義される直鎖または分岐の飽和一価C₁–C₄–アルコキシ基を意味するものと理解されるべきである。特に、前記ハロゲン原子はFである。前記C₁–C₄–ハロアルコキシ基は、例えば、–OCF₃、–OCHF₂、–OCH₂F、–OCF₂CF₃または–OCH₂CF₃である。

【0064】

「C₁–C₄–ヒドロキシアルキル」という用語は、「C₁–C₄–アルキル」という用語が上で定義されるものであり、1個または複数の水素原子がヒドロキシ基によって置き換えられている直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基、例えば、ヒドロキシメチル、1–ヒドロキシエチル、2–ヒドロキシエチル、1, 2–ジヒドロキシエチル、3–ヒドロキシプロピル、2–ヒドロキシプロピル、2, 3–ジヒドロキシプロピル、1, 3–ジヒドロキシプロパン–2–イル、3–ヒドロキシ–2–メチル–プロピル、2–ヒドロキシ–2–メチル–プロピル、1–ヒドロキシ–2–メチル–プロピル基を意味するものと理解されるべきである。

20

【0065】

「C₁–C₄–アルコキシ–C₁–C₄–アルキル」という用語は、好ましくは「C₁–C₄–アルキル」という用語が上に定義されるものである、水素原子の1個または複数が同一にまたは異なって上に定義されるC₁–C₄–アルコキシ基によって置き換えられている、上に定義される直鎖または分岐の飽和一価アルキル基、例えば、メトキシアルキル、エトキシアルキル、プロピルオキシアルキル、イソ–プロポキシアルキル、ブトキシアルキル、イソ–ブトキシアルキル、tert–ブトキシアルキルもしくはsec–ブトキシアルキル基、またはこれらの異性体を意味するものと理解されるべきである。

30

【0066】

「C₃–C₆–シクロアルキル」という用語は、3、4、5または6個の炭素原子を含む飽和一価単環式または二環式炭化水素環（「C₃–C₆–シクロアルキル」）を意味するものと理解されるべきである。前記C₃–C₆–シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルまたは二環式炭化水素環である。

【0067】

「4～6員ヘテロシクロアルキル」または「4～6員複素環式環」という用語は、3、4または5個の炭素原子と、C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NH、NR^a（式中、R^aはC₁–C₆–アルキル–もしくはC₁–C₆–ハロアルキル–基を表す）から選択される1個または複数のヘテロ原子含有基とを含む飽和一価単環または二環式炭化水素環を意味するものとして理解されるべきであり、前記ヘテロシクロアルキル基が炭素原子または存在する場合には窒素原子のいずれか1個を介して分子の残りに結合することが可能である。

40

【0068】

特に、前記ヘテロシクロアルキルは、4個または5個の炭素原子と、1個または複数の上述のヘテロ原子含有基（「5～6員ヘテロシクロアルキル」）とを含むことができる。

【0069】

特に、これに限定されないが、前記ヘテロシクロアルキルは、例えば、4員環（アゼチジ

50

ニル、オキセタニルなど）、または5員環（テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリニルなど）、または6員環（テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニルもしくはトリチアニルなど）であり得る。場合により、前記ヘテロシクロアルキルはベンゾ縮合することができる。

【0070】

「ヘテロアリール」という用語は、好ましくは5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の環原子（「5～14員ヘテロアリール」基）、特に5、6、9または10個の環原子を有し、同一であっても異なってもよい少なくとも1個のヘテロ原子（前記ヘテロ原子は酸素、窒素または硫黄などである）を含む、一価の、単環式、二環式または三環式芳香族環系を意味するものと理解される。さらに、前記環系はベンゾ縮合していてもよい。特に、ヘテロアリールは、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チア-4H-ピラゾリルおよびそのベンゾ誘導体、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル；またはピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルおよびそのベンゾ誘導体、例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニル；またはアゾシニル、インドリジニル、プリニルおよびそのベンゾ誘導体；またはシンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフトピリジニル（naphthypyridinyl）、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キサンテニルまたはオキセピニル（oxepinyl）から選択される。

【0071】

一般に、特に言及しない限り、ヘテロアリール基は、その全ての可能な異性体型、例えば、その位置異性体を含む。したがって、いくつかの例示的非制限的例について、ピリジルという用語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルおよびピリジン-4-イルを含む；またはチエニルという用語は、チエン-2-イルおよびチエン-3-イルを含む。好ましくは、ヘテロアリール基はピリジル基である。

【0072】

上述のように、前記窒素原子含有環は、部分的に不飽和であってよい、すなわち、それは1個または複数の二重結合、例えば、限定されないが、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、4H-[1,3,4]チアジアジニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、または4H-[1,4]チアジニル環などを含むことができるか、あるいはそれはベンゾ縮合されていてよく、例えば、限定されないが、ジヒドロイソキノリニル環などであってよい。

【0073】

本文の全体にわたって、例えば、「C₁-C₄-アルキル」、「C₁-C₄-ハロアルキル」、「C₁-C₄-アルコキシ」または「C₁-C₄-ハロアルコキシ」の定義の文脈で使用される「C₁-C₄」という用語は、1～4個、すなわち、1、2、3または4個の炭素原子という有限数の炭素原子を有するアルキル基を意味するものと理解されるべきである。前記「C₁-C₄」という用語は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、C₁-C₄、C₂-C₄、C₃-C₄、C₁-C₂、C₁-C₃、特にC₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、「C₁-C₆-ハロアルキル」または「C₁-C₄-ハロアルコキシ」の場合には一層さらに特にC₁-C₂と解釈されるべきであることがさらに理解されるべきである。

【0074】

さらに、本明細書で使用される場合、本文の全体にわたって、例えば、「C₃-C₆-シクロアルキル」の定義の文脈で使用される「C₃-C₆」という用語は、3～6個、すなわち、3、4、5または6個の炭素原子という有限数の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味するものと理解されるべきである。前記「C₃-C₆」という用語は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、C₃-C₆、C₄-C₅、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₅-C₆；特にC₃-C₆と解釈されるべきであることがさらに理解されるべきである。

【0075】

$R^9R^{10}N-C(O)-$ 基は、例えば $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(H)CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(H)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$ または $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ を含む。

【0076】

$R^9R^{10}N-$ 基は、例えば、 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(H)CH_2CH_3$ および $-N(CH_3)CH_2CH_3$ を含む。 $R^9R^{10}N-$ の場合、 R^9 および R^{10} が、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～6員窒素含有複素環を形成する場合、前記環は場合によりO、NH、 NR^a （式中、 R^a は C_1-C_6 -アルキル-または C_1-C_6 -ハロアルキル-基、特に CH_3 を表す）またはSから選択される1個のさらなるヘテロ原子を含有し、場合により、互いに独立に、ハロゲンまたは C_1-C_4 -アルキル、特に CH_3 で1～3回置換されている。

10

【0077】

「置換されている」という用語は、指定された原子上の1個または複数の水素が指示される基から選択されるものによって置き換えられており、但し、存在している状況下での指定された原子の通常の結合価を超えず、その置換が安定な化合物をもたらすことを意味する。置換および／または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0078】

「場合により、置換されている」という用語は、指定される基、ラジカルまたは部分による任意の置換を意味する。

20

【0079】

環系置換基は、例えば、環系上の利用可能な水素に取って代わる、芳香族または非芳香族環系に結合した置換基を意味する。

【0080】

本明細書で使用される場合、例えば、本発明の一般式の化合物の置換基の定義における「1個または複数の」という用語は、「1、2、3、4または5個、特に1、2、3または4個、さらに特に1、2または3個、一層さらに特に1または2個」を意味するものと理解される。

【0081】

本発明はまた、本発明の化合物の全ての適当な同位体変種も含む。本発明の化合物の同位体変種は、少なくとも1個の原子が同じ原子番号を有するが、自然状態で通常または主に見られる原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換えられているものとして定義される。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 $2H$ （重水素）、 $3H$ （トリチウム）、 $11C$ 、 $13C$ 、 $14C$ 、 $15N$ 、 $17O$ 、 $18O$ 、 $32P$ 、 $33P$ 、 $33S$ 、 $34S$ 、 $35S$ 、 $36S$ 、 $18F$ 、 $36Cl$ 、 $82Br$ 、 $123I$ 、 $124I$ 、 $125I$ 、 $129I$ および $131I$ が挙げられる。本発明の化合物の特定の同位体変種、例えば、 $3H$ または $14C$ などの1種または複数の放射性同位体が組み込まれたものは、薬剤および／または基質組織分布研究に有用である。トリチウム標識、および炭素-14、すなわち $14C$ 同位体は、その調製の容易さおよび検出性のために特に好まれる。さらに、重水素などの同位体による置換は、大きな代謝安定性から生じる特定の治療利点、例えば、インビボ半減期の増加または投与必要量の減少を与え得るので、いくつかの状況で好まれ得る。本発明の化合物の同位体変種は一般的に、例示的方法などによって当業者により知られている従来手順によってまたは適当な試薬の適当な同位体変種を使用して以下の実施例に記載される調製によって調製することができる。

30

40

【0082】

化合物、塩、多形、水和物、溶媒和物などの語の複数形が本明細書で使用される場合、これは、単一の化合物、塩、多形、異性体、水和物、溶媒和物なども意味するとみなされる。

【0083】

「安定な化合物」または「安定な構造」により、反応混合物からの有用な程度の純度まで

50

の単離、および有効な治療剤への製剤化を生き延びるのに十分に堅牢である化合物が意味される。

【0084】

本発明の化合物は、種々の所望の置換基の位置および性質に応じて、1個または複数の不斉中心を含み得る。不斉炭素原子は、(R) または (S) 配置で存在し得るので、単一の不斉中心の場合にはラセミ混合物、また複数の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合物をもたらす得る。特定の例では、所与の結合、例えば、特定の化合物の2個の置換芳香環を接合する中心結合の周りの回転が制限されるために非対称が存在する場合もある。

【0085】

環上の置換基はシス型またはトランス型のいずれで存在してもよい。全てのこのような配置（エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む）が本発明の範囲に含まれることが意図されている。

10

【0086】

好ましい化合物は、より望ましい生物学的活性をもたらすものである。本発明の化合物の分離された、純粋なまたは部分的に精製された異性体および立体異性体あるいはラセミまたはジアステレオマー混合物も本発明の範囲に含まれる。このような材料の精製および分離は、当技術分野で知られている標準的技術によって達成することができる。

【0087】

光学異性体は、従来法によるラセミ混合物の分割、例えば、光学活性酸もしくは塩基を用いたジアステレオ異性体塩の形成または共有結合性ジアステレオマーの形成によって得ることができる。適当な酸の例には、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸がある。ジアステレオ異性体の混合物は、当技術分野で知られている方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶によって、その物理的および／または化学的違いに基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。その後、光学活性塩基または酸を分離したジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の別の分離法は、エナンチオマーの分離を最大化するために選択してもよい、従来の誘導体化を用いるまたは用いない、キラルクロマトグラフィー（例えば、キラルHPLCカラム）の使用を含む。適当なキラルHPLCカラムは、Daicelによって製造されており、例えば、数ある中でも全て日常的に選択可能なChiracel ODおよびChiracel OJがある。誘導体化を用いるまたは用いない酵素分離も有用である。本発明の光学活性化合物はさらに、光学活性出発物質を利用したキラル合成によっても得ることができる。

20

30

【0088】

異性体の異なる型を互いから限定するために、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11~30, 1976) が参照される。

【0089】

本発明は、単一の立体異性体として、または任意の比の前記立体異性体、例えば、R-もしくはS-異性体またはE-もしくはZ-異性体の任意の混合物として本発明の化合物の全ての可能な立体異性体を含む。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの単離は、任意の適当な先行技術の方法、例えば、クロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーによって達成することができる。

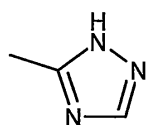
40

【0090】

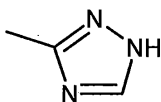
さらに、本発明の化合物は互変異性体として存在し得る。例えば、ヘテロアリアル基としてピラゾール部分を含む本発明の任意の化合物は、例えば、1H互変異性体もしくは2H互変異性体、または2種の互変異性体の任意の量の混合物としてさえ存在することができ、あるいはトリアゾール部分は、例えば、1H互変異性体、2H互変異性体もしくは4H互変異性体、または前記1H、2Hおよび4H互変異性体の任意の量の混合物、すなわち：

50

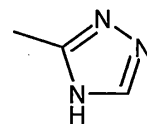
【化 4 1】



1H-互変異性体



2H-互変異性体



4H-互変異性体

としてさえ存在することができる。

【0091】

本発明は、単一の互変異性体として、または任意の比の前記互変異性体の任意の混合物として本発明の化合物の全ての可能な互変異性体を含む。

【0092】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物の少なくとも1個の窒素が酸化されているという点で定義されるN-オキシドとして存在することができる。本発明は、全てのこのような可能なN-オキシドを含む。

【0093】

本発明はまた、本明細書に開示される化合物の有用な形態、例えば、代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に薬学的に許容される塩、および共沈物に関する。

【0094】

本発明の化合物は水和物または溶媒和物として存在することができ、本発明の化合物は例えば、化合物の結晶格子の構造要素として極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを含む。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比または非化学量論比で存在し得る。化学量論的溶媒和物の場合、例えば、水和物、半-、（セミー）、--、セスキー、二-、三-、四-、五-等溶媒和物、または水和物がそれぞれ可能である。本発明は、全てのこのような水和物または溶媒和物を含む。

【0095】

さらに、本発明の化合物は、遊離型で、例えば、遊離塩基もしくは遊離酸もしくは双性イオンとして存在することができる、または塩型で存在することができる。前記塩は任意の塩、有機または無機付加塩のいずれか、特に薬学で習慣的に使用される任意の薬学的に許容される有機または無機付加塩であり得る。

【0096】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機または有機酸付加塩を指す。例えば、S. M. Bergeら、"Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1~19頁を参照されたい。

【0097】

本発明の化合物の適当な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性の、鎖中または環内に窒素原子を有する本発明の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸、リン酸または硝酸による酸付加塩、または有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリル酸、安息香酸、サリチル酸、2-（4-ヒドロキシベンゾイル）-安息香酸、ショウノウ酸、ケイヒ酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、2-ヒドロキシエタンスルホネート、イタコン酸、スルファミン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラートルエンズルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンズルホン酸、ナフタリンズルホン酸、カンファースルホ

10

20

30

40

50

ン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸またはチオシアン酸による酸付加塩であり得る。

【0098】

さらに、十分に酸性の本発明の化合物の別の適当な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムもしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩または生理学的に許容されるカチオンを与える有機塩基による塩、例えば、N-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リジン、ジシクロヘキシルアミン、1,6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノメタン、アミノプロパンジオール、ソバクベース (sobak-base)、1-アミノ-2,3,4-ブタントリオールによる塩である。さらに、塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル (例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルならびにブチル) ; 硫酸ジアルキル (例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジブチル) ; および硫酸ジアミル、長鎖ハロゲン化物 (例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルならびにステアリル)、ハロゲン化アラルキル (例えば、臭化ベンジルおよびフェネチル) などの剤によって四級化され得る。

10

【0099】

当業者であれば、請求される化合物の酸付加塩が、いくつかの既知の方法のいずれかを介して化合物と適当な無機酸または有機酸の反応によって調製され得ることをさらに認識するだろう。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリおよびアルカリ土類金属塩は、種々の既知の方法を介して本発明の化合物を適当な塩基と反応させることによって調製される。

20

【0100】

本発明は、単一の塩として、または任意の比の前記塩の任意の混合物として本発明の化合物の全ての可能な塩を含む。

【0101】

本文中で、特に中間体および本発明の実施例の合成のための実験節において、化合物が対応する塩基または酸による塩の形態と言及される場合、それぞれの調製および／または精製プロセスによって得られる前記塩形態の正確な化学量論組成は、ほとんどの場合不明である。

30

【0102】

特に指定のない限り、例えば、「塩酸塩」、「トリフルオロ酢酸塩」、「ナトリウム塩」、または「 $x \text{ HCl}$ 」、「 $x \text{ CF}_3\text{COOH}$ 」、「 $x \text{ Na}^+$ 」などの化学名または構造式に対する接尾辞は、化学量論的な詳述としてではなく、単に塩形態としてのみ理解される。

【0103】

このことは、合成中間体もしくは実施例化合物、またはその塩が、記載される調製および／または精製プロセスによって、溶媒和物、例えば (規定されるならば) 未知の化学量論組成をもつ水和物などとして得られた場合にも同様に当てはまる。

【0104】

塩は、水不溶性塩および特に、水溶性塩を含む。

40

【0105】

さらに、生物系において式 (I) の化合物およびその塩に変換される式 (I) の化合物およびその塩の誘導体 (生物学的前駆体またはプロドラッグ) が本発明によって網羅される。前記生物系は、例えば、哺乳類生物、特にヒト対象である。生物学的前駆体は、例えば、代謝プロセスによって式 (I) の化合物またはその塩に変換される。

【0106】

さらに、本発明は、本発明の化合物の全ての可能な結晶型または多形を、単一多形としてまたは任意の比の2種以上の多形の混合物として含む。

【0107】

50

本発明の化合物の特性の文脈において、「薬物動態プロファイル」という用語は、適切な実験で測定される、浸透性、生物学的利用能、曝露および薬力学パラメータ、例えば薬理学的効果の持続時間または大きさを含む、単一のパラメータまたはその組み合わせを意味する。改善された薬物動態プロファイルを有する化合物は、例えば、同じ効果を達成するために低用量で使用することができ、より長い作用時間を達成することができ、または両方の効果の組み合わせを達成することができる。

【0108】

本発明の前記化合物が驚くべきかつ有利な特性を有することがここで分かり、このことが本発明の基礎を構成している。

【0109】

特に、本発明による化合物は、驚くべきことに、P2X4のアンタゴニストまたは負のアロステリックモジュレーターとして有効に活性であることが分かった。

【0110】

アロステリックモジュレーターは、標的タンパク質、例えば受容体でのアゴニストまたはインバースアゴニストの効果に間接的に影響を及ぼす（調節する）物質である。アロステリックモジュレーターは、オルソステリックアゴニスト結合部位とは異なる部位に結合する。通常、これらはタンパク質構造内の立体構造変化を誘導する。負のモジュレーター（NAM）は、オルソステリックリガンドの効果を減少させるが、オルソステリックリガンドの非存在下では不活性である。

商業的有用性および医学的適応症

【0111】

上記のように、本発明の化合物は、驚くべきことに、P2X4のアンタゴニストまたは負のアロステリックモジュレーターとして有効に活性であることが分かった。

【0112】

本発明による化合物は医薬品の製造に使用される。

【0113】

本発明のさらなる態様は、疾患の治療または予防のための式（I）、（Ia）または（Ib）による化合物の使用である。

さらに、本発明は、疾患の治療または予防に使用するための、本明細書に記載および定義される一般式（I）、（Ia）もしくは（Ib）の化合物、前記化合物のN-オキシド、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは前記N-オキシド、互変異性体または立体異性体の塩、特にその薬学的に許容される塩、あるいはこれらの混合物に関する。

【0114】

本発明はさらに、哺乳動物およびヒトの障害および疾患を治療するための、一般式（I）（Ia）または（Ib）の化合物あるいは前記化合物のN-オキシド、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは前記N-オキシド、互変異性体または立体異性体の塩を使用するための方法に関し、該障害および疾患としては、限定されるものではないが、以下が挙げられる：

- ・尿生殖器、胃腸、呼吸器、増殖および疼痛に関連する疾患、状態および障害；
- ・原発性および続発性月経困難症、性交疼痛症、外陰部痛、子宮内膜症および腺筋症を含む婦人科疾患；子宮内膜症関連疼痛；子宮内膜症関連症状（前記症状は、特に、腹痛、月経困難症、性交疼痛症、排尿障害、排便障害または骨盤過敏症；
- ・膀胱下尿道閉塞に関連するものを含む尿路疾患状態；尿失禁状態、例えば膀胱容量の減少、排尿頻度の増加、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、または膀胱過敏性など；良性前立腺肥大；前立腺肥大；前立腺炎；排尿筋反射亢進；過活動膀胱および過活動膀胱に関連する症状（前記症状は、特に、頻尿、夜間頻尿、尿意切迫または切迫性尿失禁である）；骨盤過敏症；尿道炎；前立腺炎；前立腺痛；膀胱炎、特に間質性膀胱炎；特発性膀胱過敏症；高プロスタグランジンE症状群のような腎臓疾患、古典的バーター症状群；
- ・癌、癌関連疼痛および癌悪液質；
- ・癲癇、部分発作および全身発作；

- ・喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、間質性肺線維症、気管支痙攣、慢性咳嗽、慢性難治性咳嗽、慢性特発性咳嗽を含む呼吸器疾患；
- ・過敏性腸症候群（IBS）、炎症性腸疾患（IBD）、胆石疝痛および他の胆汁障害、腎疝痛、下痢型IBS、胃食道逆流、胃腸膨張、クローン病などを含む胃腸障害；
- ・脂肪肝障害、特にNASH（非アルコール性脂肪性肝炎）；肺線維症、心線維症、腎線維症およびその他の臓器の線維症を含む線維性疾患；メタボリック症候群（例えば、インスリン抵抗性、高血圧症、難治性高血圧症、異常リポタンパク質血症（dyslipoproteinaemia）および肥満を含む）、真性糖尿病、特に2型糖尿病、心筋梗塞；アテローム性動脈硬化症；脂質障害；
- ・アルツハイマー病、多発性硬化症、パーキンソン病、脳虚血、外傷性脳損傷、脊髄損傷などの神経変性疾患；
- ・そう痒症
- ・虚血再灌流障害、心虚血を含む心疾患。

【0115】

本発明はさらに、疼痛に関連する哺乳動物の障害および疾患を治療するための、一般式（I）（Ia）または（Ib）の化合物または前記化合物のN-オキシド、塩、互変異性体または立体異性体、前記N-オキシド、互変異性体または立体異性体の塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を使用するための方法に関し、該障害および疾患としては、限定されるものではないが、以下が挙げられる

- ・痛覚過敏、異痛症、機能性腸障害（例えば過敏性腸症状群など）、痛風、関節炎（例えば変形性関節症、関節リウマチおよび強直性脊椎炎など）、口腔灼熱症状群、火傷、片頭痛または群発性頭痛、神経損傷、外傷性神経損傷、外傷後損傷（骨折およびスポーツ外傷を含む）、神経炎、神経痛、中毒、虚血傷害、間質性膀胱炎、癌、三叉神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性神経障害、慢性関節炎および関連する神経痛、HIVおよびHIV治療誘発性神経障害、そう痒症；創傷治癒障害および関節の変性のような骨格の疾患からなる群から選択される疼痛関連疾患または障害。

【0116】

さらに、本発明は、疼痛または疼痛症候群に関連する、哺乳動物およびヒトの障害および疾患を治療するための、一般式（I）（Ia）または（Ib）の化合物または前記化合物のN-オキシド、塩、互変異性体または立体異性体、前記N-オキシド、互変異性体または立体異性体の塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を使用するための方法に関し、該疼痛または疼痛症候群は、特に：

- ・疼痛症候群（痛覚過敏、異痛症、急性および慢性炎症性および神経因性疼痛を含む）、好ましくは炎症性疼痛、腰痛、手術痛、内臓痛、歯痛、歯周炎、月経前疼痛、子宮内膜症関連疼痛、線維性疾患に関連する疼痛、中枢性疼痛、口腔灼熱症状群による疼痛、火傷による疼痛、片頭痛による疼痛、群発性頭痛、神経損傷による疼痛、神経炎による疼痛、神経痛、中毒による疼痛、虚血傷害による疼痛、間質性膀胱炎による疼痛、癌性疼痛、ウイルス、寄生虫または細菌感染症による疼痛、外傷性神経損傷による疼痛、外傷後損傷による疼痛（骨折およびスポーツ外傷を含む）、三叉神経痛による疼痛、小径線維ニューロパチーに関連する疼痛、糖尿病性神経障害に関連する疼痛、帯状疱疹後神経痛、慢性腰痛、頸部痛、幻肢痛、骨盤痛症状群、慢性骨盤痛、神経腫痛、複合性局所疼痛症候群、線維筋痛症、筋膜障害、胃腸膨張に関連する疼痛、慢性関節炎痛および関連する神経痛、ならびに癌に関連する疼痛、モルヒネ抵抗性疼痛、化学療法に関連する疼痛、HIVおよびHIV治療誘発性神経障害；ならびに腹痛、例えば機能性腸障害、過敏性腸症状群、炎症性腸疾患などからなる群から選択される疾患または障害からなる群から選択される疾患または障害および関節炎の群（例えば変形性関節症、関節リウマチおよび強直性脊椎炎など）から選択される疾患または障害に関連する疼痛である。

【0117】

本発明の化合物は、このように炎症の治療において有用であることが予想される。「炎症」という用語は、炎症性疾患、障害または状態そのもの、それに関連する炎症性成分を有

10

20

30

40

50

する任意の状態、および／または症状として炎症を特徴とする任意の状態を含み、とりわけ、急性、慢性、潰瘍性、線維性、アレルギー性および自己免疫性の疾患、病原体による感染、過敏症による免疫反応、異物の侵入、身体的な損傷、壊死、子宮内膜症、および当業者に公知の他の形態の炎症を含むことも理解される。したがってこの用語はまた、本発明の目的のために、炎症性疼痛、全身性疼痛および／または発熱を含む。本発明の化合物は、ウイルス感染（例えばインフルエンザ、風邪、带状疱疹、C型肝炎およびHIV）、細菌感染症、真菌感染症、外科または歯科手技、悪性腫瘍（例えば黒色腫、乳癌、結腸癌、肺癌および前立腺癌）、関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、関節リウマチ、若年発症関節リウマチ、リウマチ熱、強直性脊椎炎、ホジキン病、全身性エリテマトーデス、脈管炎、脾炎、腎炎、滑液包炎、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治癒、皮膚炎、湿疹、卒中、真性糖尿病、自己免疫疾患、アレルギー性障害、鼻炎、潰瘍、軽度から中等度の活動性潰瘍性大腸炎、家族性腺腫性ポリポーシス、冠動脈心疾患、サルコイドーシスおよび炎症性成分を伴う任意のその他の疾患の治療においても有用であり得る。

【0118】

本発明の化合物はまた、対象において骨量減少に関連するかまたは骨量減少を引き起こす状態の治療においても有用であることが予想される。これに関して言及され得る疾患としては、骨粗鬆症、骨関節炎、パジェット病および／または歯周病が挙げられる。

【0119】

P2X4に拮抗する活性に基づいて、本発明による化合物は、多様な状態の疼痛、発熱および炎症の緩和に有用であり、該状態としては、リウマチ熱、インフルエンザもしくはその他のウイルス感染に関連する症状、風邪、腰痛および頸部痛、月経困難症、頭痛、片頭痛（急性および予防処置）、歯痛、捻挫および筋挫傷、筋炎、神経痛、滑膜炎、関節炎（関節リウマチ、若年性関節リウマチを含む）、変性関節疾患（変形性関節症）、急性痛風および強直性脊椎炎、急性、亜急性および慢性筋骨格疼痛症候群（例えば滑液包炎など）、火傷、損傷、ならびに外科手技後（術後痛）および歯科手技後の疼痛ならびに手術痛の予防的処置後の疼痛が挙げられる。疼痛は、軽度の疼痛、中等度の疼痛、重度の疼痛、筋骨格疼痛、複合性局所疼痛症候群、神経性疼痛、背痛（急性内臓痛など）、神経障害、急性外傷、化学療法誘発性単ニューロパチー疼痛状態、多発ニューロパチー疼痛状態（糖尿病性末梢性ニューロパチーおよび／または化学療法誘発性ニューロパチーなど）、自律神経ニューロパチー疼痛状態、末梢神経系（PNS）病変もしくは中枢神経系（CNS）病変または疾患に関連する疼痛状態、頸部、腰部または坐骨神経痛型の多発神経根症、馬尾症候群、梨状筋症候群、対麻痺、四肢麻痺、種々の多発神経炎状態に関連する疼痛状態、根底にある種々の感染症、化学傷害、放射線曝露、根底にある疾患または欠乏状態（脚気、ビタミン欠乏症、甲状腺機能低下症、ポルフィリン症、癌、HIV、自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症および脊髄損傷、線維筋痛症、神経傷害、虚血、神経変性、脳卒中、脳卒中後疼痛、炎症性障害、食道炎、胃食道逆流障害（GERD）、過敏性腸症候群、炎症性腸症候群、過活動膀胱、骨盤過敏症、尿失禁、膀胱炎、胃、十二指腸潰瘍、筋肉痛、疝痛による疼痛および関連痛であり得る。本発明の化合物はまた、血友病性関節症およびパーキンソン病の治療または予防にも有用であり得る。

【0120】

本発明はまた、収縮性プロスタノイドの合成を妨げることによるプロスタノイド誘導平滑筋収縮の阻害によって治療可能な状態を治療するための、一般式（I）（Ia）または（Ib）の化合物または前記化合物のN-オキシド、塩、互変異性体または立体異性体、前記N-オキシド、互変異性体または立体異性体の塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を使用するための方法にも関し、したがって月経困難症、早期分娩および喘息の治療での使用に関連性があり得る。

【0121】

本発明は、癌および過剰増殖性疾患を治療するための、一般式（I）（Ia）または（Ib）の化合物または前記化合物のN-オキシド、塩、互変異性体または立体異性体、前記N-オキシド、互変異性体または立体異性体の塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれら

10

20

30

40

50

の混合物のための方法に関する。過剰増殖性疾患としては、限定されるものではないが、例えば：乾癬、ケロイドおよび皮膚に影響を及ぼすその他の過形成、良性前立腺過形成（BPH）、固形腫瘍（乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、目、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびこれらの遠隔転移など）が挙げられる。これらの障害にはリンパ腫、肉腫および白血病も含まれる。

【0122】

乳癌の例としては、限定されるものではないが、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、および乳管内上皮内癌、および非浸潤性小葉癌が挙げられる。

【0123】

気道の癌の例としては、限定されるものではないが、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫が挙げられる。

10

【0124】

脳癌の例としては、限定されるものではないが、脳幹および視床下部膠腫、小脳および大脳星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍が挙げられる。

【0125】

男性生殖器の腫瘍としては、限定されるものではないが、前立腺および精巣癌が挙げられる。

【0126】

女性生殖器の腫瘍としては、限定されるものではないが、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外陰癌、ならびに子宮の肉腫が挙げられる。

20

【0127】

消化管の腫瘍としては、限定されるものではないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺癌が挙げられる。

【0128】

尿路の腫瘍としては、限定されるものではないが、膀胱、陰茎、腎臓、および腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎臓癌が挙げられる。

【0129】

目の癌としては、限定されるものではないが、眼内黒色腫および網膜芽細胞腫が挙げられる。

【0130】

肝癌の例としては、限定されるものではないが、肝細胞癌（線維層板型の変形を伴うまたは伴わない肝臓細胞癌）、胆管癌（肝内胆管癌）および混合肝細胞性胆管癌が挙げられる。

30

【0131】

皮膚癌としては、限定されるものではないが、扁平上皮癌、カボジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌および非黒色腫皮膚癌が挙げられる。

【0132】

頭頸部癌としては、限定されるものではないが、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭癌、および口腔癌および扁平細胞が挙げられる。

【0133】

リンパ腫としては、限定されるものではないが、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫が挙げられる。

40

【0134】

肉腫としては、限定されるものではないが、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉種が挙げられる。

【0135】

白血病としては、限定されるものではないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病および有毛細胞白血病が挙げられる。

【0136】

本発明の好ましい実施形態は、婦人科疾患、好ましくは月経困難症、性交疼痛症、外陰部

50

痛または子宮内膜症、子宮内膜症関連疼痛、またはその他の子宮内膜症関連症状を治療するための、一般式 (I) (Ia) または (Ib) の化合物または前記化合物のN-オキシド、塩、互変異性体または立体異性体、前記N-オキシド、互変異性体または立体異性体の塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を使用するための方法に関し、前記症状は、特に急性および慢性腹痛、月経困難症、性交疼痛症、排尿障害または排便障害である。

【0137】

本発明の別の好ましい実施形態は、尿路疾患、特に過活動膀胱または膀胱炎、好ましくは間質性膀胱炎を治療するための、本発明の化合物およびその組成物を使用する方法に関する。

【0138】

本発明の別の好ましい実施形態は、呼吸器障害、好ましくは咳嗽、特に慢性咳嗽を治療するための、本発明の化合物およびその組成物を使用する方法に関する。

【0139】

本発明の別の好ましい実施形態は、神経変性疾患、好ましくは虚血性脳障害、脊髄損傷および多発性硬化症を治療するための、本発明の化合物およびその組成物を使用する方法に関する。

【0140】

本発明の別の好ましい実施形態は、関節炎、特に関節リウマチおよび強直性脊椎炎を治療するための、一般式 (I) (Ia) または (Ib) または前記化合物のN-オキシド、塩、互変異性体または立体異性体、前記N-オキシド、互変異性体または立体異性体の塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用のための方法に関する (Burnstockら、2012 Pharmacol Rev. 64: 834-868)。

【0141】

これらの障害はヒトにおいてよく特徴づけられているが、他の哺乳動物でも類似の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。

【0142】

本文書の全体にわたって述べられている「治療すること」または「治療」という用語は、慣習的に使用され、例は、疾患または障害の、例えば子宮内膜症または癌のように望ましくない増殖に関連する婦人科疾患または疾患などの状態と戦う、これを緩和する、低減する、軽減する、改善するための対象の管理または介護である。

【0143】

好ましくは、前記方法で治療される疾患は、婦人科障害、より好ましくは月経困難症、性交疼痛症または子宮内膜症、子宮内膜症関連疼痛、またはその他の子宮内膜症関連症状（前記症状は、特に、急性および慢性腹痛、月経困難症、性交疼痛症、排尿障害または排便障害である）である。

【0144】

前記方法で治療することができるさらなる疾患は、骨関節炎、糖尿病性ニューロパシー、口腔灼熱症候群、胃食道逆流、片頭痛障害、慢性咳嗽、喘息、掻痒、過敏性腸疾患、過活動膀胱、前立腺肥大、間質性膀胱炎である。

【0145】

好ましくは、上記の疾患を治療する方法が、前記疾患の治療に限定されず、前記疾患に関連する、または伴う疼痛の治療も含む。

【0146】

本発明の化合物を、特に、尿生殖器、胃腸、呼吸器または疼痛の関連疾患、状態または障害の治療および予防、すなわち予防に使用することができる。

本発明の化合物の医薬組成物

【0147】

本発明はまた、本発明の1種または複数の化合物を含む医薬組成物に関する。これらの組

10

20

30

40

50

成物を利用して、それを必要とする患者に投与することによって所望の薬理学的効果達成することができる。本発明の目的のために、患者は、特定の状態または疾患についての治療を必要とする、ヒトを含む哺乳動物である。

【0148】

そのため、本発明は、薬学的に許容される担体または補助剤と、薬学的有効量の本発明の化合物またはその塩とで構成される医薬組成物を含む。

【0149】

本発明の別の態様は、上述の疾患を治療するため、特に血液学的腫瘍、固形腫瘍および／またはその転移を治療するための、薬学的有効量の式 (I) の化合物と、薬学的に許容される補助剤とを含む医薬組成物である。

【0150】

薬学的に許容される担体または補助剤は、好ましくは担体に起因するいかなる副作用も有効成分の有益な効果を無効にしないように、有効成分の有効な活性と調和した濃度で、患者に非毒性および無害である担体である。担体および補助剤は、組成物が投与に適するよう助けるあらゆる種類の添加剤である。

【0151】

化合物の薬学的有効量は、好ましくは、治療されている特定の状態に対して結果をもたらすまたは意図した影響を及ぼす量である。

【0152】

本発明の化合物は、即時、遅延および徐放製剤を含む任意の有効な従来の単位剤形を用いて、当技術分野で周知の薬学的に許容される担体または補助剤を用いて経口的に、非経口的に、局所的に、経鼻的に、眼科的に、視覚的に、舌下に、直腸に、経膈的に、皮下に、子宮内などに投与することができる。

【0153】

経口投与のために、化合物を固体または液体製剤、例えば、カプセル剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤、メルト剤、散剤、液剤、懸濁剤または乳剤に製剤化することができ、医薬組成物を製造するための当技術分野で知られている方法により調製することができる。固体単位剤形は、補助剤、例えば、界面活性剤、潤滑剤および不活性賦形剤、例えば、乳糖、ショ糖、リン酸カルシウムおよびコーンスターチを含む通常の硬または軟ゼラチン型であり得るカプセルであり得る。

【0154】

別の実施形態では、本発明の化合物は、バインダー（アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなど）、投与後の錠剤の崩壊および溶解を補助することを意図した崩壊剤（ジャガイモデンプン、アルギン酸、コーンスターチおよびグアーガム、トラガントガム、アカシアなど）、錠剤顆粒の流動を改善し、錠剤材料が錠剤型および穿孔器の表面に付着するのを防ぐことを意図した潤滑剤（例えば、タルク、ステアリン酸、またはステアリン酸マグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛）、錠剤の審美的品質を向上させ、錠剤を患者にとってより許容可能なものにすることを意図した染料、着色剤ならびに香味剤（ペパーミント、ウィンターグリーン油またはチェリー香味など）と組み合わせた従来の錠剤基剤（乳糖、ショ糖およびコーンスターチなど）を用いて錠剤化され得る。経口液体剤形に使用するのに適した賦形剤には、薬学的に許容される界面活性剤、懸濁化剤または乳化剤を添加したまたは添加しないリン酸二カルシウムおよび希釈剤（水およびアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールなど）が含まれる。種々の他の材料は、コーティングとしてまたは投与量単位の物理的形態を修正するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤は、シェラック、糖または両方でコーティングされ得る。

【0155】

分散性粉末および顆粒が水性懸濁剤を調製するのに適している。これらは分散または湿潤剤、懸濁化剤、および1種または複数の保存剤と混和した有効成分を提供する。適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤は、既に上で言及されているものによって示されている。

10

20

30

40

50

追加の賦形剤、例えば、上記の甘味剤、香味剤および着色剤が存在してもよい。

【0156】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は、植物油、例えば、流動パラフィンまたは植物油の混合物であり得る。適当な乳化剤は、(1)天然ガム、例えば、アラビアガムおよびトラガントガム、(2)天然ホスファチド、例えば、ダイズおよびレシチン、(3)脂肪酸およびヘキシトール無水物から得られるエステルまたは部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、(4)前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る。乳剤はまた、甘味剤および香味剤を含んでもよい。

【0157】

油性懸濁剤は、有効成分を植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、または鉱物油、例えば、流動パラフィンに懸濁することによって製剤化することができる。油性懸濁剤は、増稠剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含んでもよい。懸濁剤はまた、1種または複数の保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロピル；1種または複数の着色剤；1種または複数の香味剤；および1種または複数の甘味剤、例えば、ショ糖またはサッカリンを含んでもよい。

【0158】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖を用いて製剤化することができる。このような製剤は、粘滑剤、および保存剤、例えば、メチルおよびプロピルパラベン、ならびに香味剤および着色剤を含んでもよい。

【0159】

本発明の化合物はまた、非経口的に、すなわち、皮下に、静脈内に、眼内に、関節滑液嚢内に、筋肉内にまたは腹腔内に、薬学的に許容される界面活性剤（石鹼もしくは洗剤など）、懸濁化剤（ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロースなど）、または乳化剤および他の薬学的アジュバントを用いてまたは用いなくて、好ましくは滅菌液体または液体の混合物、例えば、水、生理食塩水、ブドウ糖液および関連する糖液、アルコール（エタノール、イソプロパノールもしくはヘキサデシルアルコールなど）、グリコール（プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールなど）、グリセロールケタノール（2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノールなど）、エーテル（ポリ（エチレングリコール）400など）、油、脂肪酸、脂肪酸エステルまたは脂肪酸グリセリド、またはアセチル化脂肪酸グリセリドであり得る薬学的担体を含む生理学的に許容される希釈剤中の注射可能な投与量の化合物として投与することもできる。

【0160】

本発明の非経口製剤に使用することができる油の例には、石油、動物、植物または合成起源のもの、例えば、ラッカセイ油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ワセリンおよび鉱物油がある。適当な脂肪酸には、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸が含まれる。適当な脂肪酸エステルには、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルがある。適当な石鹼には脂肪酸アルキル金属、アンモニウムおよびトリエタノールアミン塩が含まれ、適当な洗剤には陽イオン性洗剤、例えば、ハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、ハロゲン化アルキルピリジニウムおよび酢酸アルキルアミン；陰イオン性洗剤、例えば、スルホン酸アルキル、アリアルおよびオレフィン、硫酸アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリド、ならびにスルホサクシネート；非イオン性洗剤、例えば、脂肪族アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミドおよびポリ（オキシエチレン-オキシプロピレン）またはエチレンオキシドもしくはプロピレンオキシド共重合体；ならびに両性洗剤、例えば、アルキル-β-アミノプロピオネートおよび2-アルキルイミダゾリン四級アンモニウム塩ならびに混合物が含まれる。

【0161】

10

20

30

40

50

本発明の非経口組成物は、典型的には溶液中に約0.5質量%～約25質量%の有効成分を含む。有利には保存剤および緩衝剤を使用してもよい。注射部位での刺激を最小化するまたは排除するために、このような組成物は、好ましくは約12～約17の親水性－親油性バランス（HLB）を有する非イオン界面活性剤を含んでもよい。このような製剤中の界面活性剤の量は、好ましくは約5質量%～約15質量%に及ぶ。界面活性剤は上記HLBを有する単一成分であってもよいし、または所望のHLBを有する2種以上の成分の混合物であってもよい。

【0162】

非経口製剤に使用される界面活性剤の例には、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルクラス、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、およびプロピレンオキシドとプロピレングリコールの縮合により形成されるエチレンオキシドと疎水性基剤の高分子量付加物がある。

10

【0163】

医薬組成物は、滅菌注射水性懸濁剤の形態であってもよい。このような懸濁剤は、適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガムおよびアラビアガム；天然ホスファチド、例えば、レシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合物、例えば、ヘプタデカ－エチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステル縮合物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステル縮合物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンである得る分散または湿潤剤を用いて既知の方法により製剤化することができる。

20

【0164】

滅菌注射製剤はまた、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液であってもよい。使用され得る希釈剤および溶媒は、例えば、水、リンガー液、等張食塩水および等張グルコース溶液である。さらに、滅菌不揮発性油が溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用されている。この目的のために、合成モノ－またはジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油を使用してもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製に使用することができる。

30

【0165】

本発明の組成物を、薬剤の直腸投与のために坐剤の形態で投与してもよい。これらの組成物は、薬剤を、常温では固体であるが、直腸温度で液体であり、それゆえ直腸内で溶融して薬剤を放出する適当な非刺激賦形剤と混合することによって調製することができる。このような材料には、例えば、カカオ脂およびポリエチレングリコールがある。

【0166】

非経口投与用の制御放出製剤には、当技術分野で知られているリポソーム、ポリマーミクロスフェアおよびポリマーゲル製剤が含まれる。

【0167】

機械送達装置を介して患者に医薬組成物を導入することが望ましいかまたは必要であることがある。医薬剤を送達するための機械送達装置の構築および使用は当技術分野で周知である。投与、例えば、薬剤を脳に直接投与するための直接技術は、通常、薬剤送達カテーテルを患者の脳室系に配置して血液脳関門をバイパスすることを伴う。薬剤を体の特定の解剖学的領域に輸送するために使用される1つのこのような埋め込み型送達システムは、1991年4月30日に付与された米国特許第5011472号明細書に記載されている。

40

【0168】

本発明の組成物はまた、必要に応じてまたは所望の通り一般的に担体または希釈剤と呼ばれる他の従来の薬学的に許容される配合剤を含むこともできる。適当な剤形のこのような組成物を調製するための従来手順を利用することができる。

【0169】

50

このような成分および手順には、その各々が参照により本明細書に組み込まれる以下の参考文献に記載されているものが含まれる：Powell, M. F. ら、「Compendium of Excipients for Parenteral Formulations」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998、52 (5)、238～311；Strickley, R. G 「Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in United States (1999) – Part – 1」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999、53 (6)、324～349；およびNema, S. ら、「Excipients and Their Use in Injectable Products」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997、51 (4)、166～171。

【0170】

意図した投与経路のために組成物を製剤化するために適切に使用することができる一般的に使用されている医薬成分には以下のものが含まれる：

酸性化剤（例としては、それだけに限らないが、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸が挙げられる）；

アルカリ化剤（例としては、それだけに限らないが、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンが挙げられる）；
吸着剤（例としては、それだけに限らないが、粉末セルロースおよび活性炭が挙げられる）；

エアロゾル噴霧剤（例としては、それだけに限らないが、二酸化炭素、CCl₂F₂、F₂ClC – CClF₂およびCClF₃が挙げられる）；

空気置換剤（例としては、それだけに限らないが、窒素およびアルゴンが挙げられる）；

抗真菌保存剤（例としては、それだけに限らないが、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムが挙げられる）；

抗微生物保存剤（例としては、それだけに限らないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルが挙げられる）；

抗酸化剤（例としては、それだけに限らないが、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコビル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムが挙げられる）；

結合材料（例としては、それだけに限らないが、ブロックポリマー、天然および合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコーン、ポリシロキサンならびにスチレンーブタジエン共重合体が挙げられる）；

緩衝剤（例としては、それだけに限らないが、メタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム二水和物が挙げられる）；

運搬剤（例としては、それだけに限らないが、アカシアシロップ、芳香族シロップ、芳香族エリキシル、サクランボシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、トウモロコシ油、鉱物油、ラッカセイ油、ゴマ油、静菌性食塩注射剤および静菌性注射用水が挙げられる）；

キレート剤（例としては、それだけに限らないが、エデト酸二ナトリウムおよびエデト酸が挙げられる）；

着色剤（例としては、それだけに限らないが、FD & C レッド No. 3、FD & C レッド No. 20、FD & C イエロー No. 6、FD & C ブルー No. 2、D & C グリーン No. 5、D & C オレンジ No. 5、D & C レッド No. 8、カラメルおよび酸化鉄赤が挙げられる）；

清澄化剤（例としては、それだけに限らないが、ベントナイトが挙げられる）；

乳化剤（例としては、それだけに限らないが、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレン50が挙げられる）；

10

20

30

40

50

カプセル化剤（例としては、それだけに限らないが、ゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロースが挙げられる）、

香味剤（例としては、それだけに限らないが、アニス油、ケイヒ油、ココア、メントール、オレンジ油、ハッカ油およびバニリンが挙げられる）；

保湿剤（例としては、それだけに限らないが、グリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールが挙げられる）；

研和剤（例としては、それだけに限らないが、鉱物油およびグリセリンが挙げられる）；

油（例としては、それだけに限らないが、ラッカセイ油、鉱物油、オリーブ油、ラッカセイ油、ゴマ油および植物油が挙げられる）；

軟膏基剤（例としては、それだけに限らないが、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ワセリン、親水ワセリン、白色軟膏、黄色軟膏およびローズウォーター軟膏が挙げられる）；

10

浸透促進剤（経皮送達）（例としては、それだけに限らないが、モノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、一価または多価アルコール、飽和または不飽和脂肪アルコール、飽和または不飽和脂肪酸エステル、飽和または不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトンおよび尿素が挙げられる）；

可塑剤（例としては、それだけに限らないが、フタル酸ジエチルおよびグリセロールが挙げられる）；

溶媒（例としては、それだけに限らないが、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱物油、オレイン酸、ラッカセイ油、精製水、注射用水、注射用滅菌水および洗浄用滅菌水が挙げられる）；

20

剛化剤（例としては、それだけに限らないが、セチルアルコール、セチルエステル蠟、微結晶蠟、パラフィン、ステアリルアルコール、白蠟および黄蠟が挙げられる）；

坐剤基剤（例としては、それだけに限らないが、カカオ脂およびポリエチレングリコール（混合物）が挙げられる）；

界面活性剤（例としては、それだけに限らないが、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール10、オクトキシノール9、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびモノパルミチン酸ソルビタンが挙げられる）；

懸濁化剤（例としては、それだけに限らないが、寒天、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガントおよびビーガム（veegum）が挙げられる）；

30

甘味剤（例としては、それだけに限らないが、アスパルテーム、ブドウ糖、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびシヨ糖が挙げられる）；

錠剤抗付着剤（例としては、それだけに限らないが、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクが挙げられる）；

錠剤バインダー（例としては、それだけに限らないが、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮糖、エチルセルロース、ゼラチン、ブドウ糖液、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドンおよび α 化デンプンが挙げられる）；

40

錠剤およびカプセル剤希釈剤（例としては、それだけに限らないが、リン酸水素カルシウム、カオリン、乳糖、マンニトール、微結晶セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよびデンプンが挙げられる）；

錠剤コーティング剤（例としては、それだけに限らないが、グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースおよびシェラックが挙げられる）；

錠剤直接圧縮賦形剤（例としては、それだけに限らないが、リン酸水素カルシウムが挙げ

50

られる)；

錠剤崩壊剤（例としては、それだけに限らないが、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムおよびデンプンが挙げられる）；

錠剤滑剤（例としては、それだけに限らないが、コロイドシリカ、コーンスターチおよびタルクが挙げられる）；

錠剤潤滑剤（例としては、それだけに限らないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛が挙げられる）；

錠剤／カプセル剤不透明化剤（例としては、それだけに限らないが、二酸化チタンが挙げられる）；

錠剤艶出し剤（例としては、それだけに限らないが、カルナウバロウおよび白蠟が挙げられる）；

増稠剤（例としては、それだけに限らないが、蜜蝋、セチルアルコールおよびパラフィンが挙げられる）；

等張化剤（例としては、それだけに限らないが、ブドウ糖および塩化ナトリウムが挙げられる）；

増粘剤（例としては、それだけに限らないが、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガントが挙げられる）；および

湿潤剤（例としては、それだけに限らないが、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、モノオレイン酸ソルビトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールおよびステアリン酸ポリオキシエチレンが挙げられる）。

【0171】

本発明による医薬組成物を以下の通り示すことができる：

滅菌i. v. 溶液：本発明の所望の化合物の5mg/ml溶液を滅菌注射用水を用いて製造することができ、必要に応じてpHを調整する。この溶液を投与するために滅菌5%ブドウ糖を用いて1~2mg/mlに希釈し、約60分間にわたってi. v. 注入として投与する。

【0172】

i. v. 投与用の凍結乾燥粉末：(i) 凍結乾燥粉末としての本発明の所望の化合物100~1000mg、(ii) 32~327mg/mlのクエン酸ナトリウムおよび(iii) Dextran 40 300~3000mgを用いて滅菌製剤を調製することができる。製剤を滅菌注射用生理食塩水またはブドウ糖5%を用いて再構成して10~20mg/mlの濃度にし、これをさらに生理食塩水またはブドウ糖5%を用いて希釈して0.2~0.4mg/mlにし、15~60分間にわたってIVボラスまたはIV注入によって投与する。

【0173】

筋肉内懸濁剤：筋肉内注射用に以下の溶液または懸濁液を調製することができる：

50mg/mlの本発明の所望の水不溶性化合物

5mg/mlのカルボキシメチルセルロースナトリウム

4mg/mlのTWEEN 80

9mg/mlの塩化ナトリウム

9mg/mlのベンジルアルコール

【0174】

硬カプセル剤：それぞれ粉末有効成分100mgを含む標準的なツーピース硬質ガランチン(galantine)カプセル、乳糖150mg、セルロース50mgおよびステアリン酸マグネシウム6mgを充填することによって多数の単位カプセル剤を調製する。

【0175】

軟ゼラチンカプセル剤：有効成分のダイズ油、綿実油またはオリーブ油などの可消化油中混合物を調製し、容量型ポンプを用いて溶解ゼラチンに注射して有効成分100mgを含む軟ゼラチンカプセル剤を形成する。カプセル剤を洗浄し、乾燥させる。有効成分を、ポリ

エチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物に溶解して水混和性薬剤混合物を調製することができる。

【0176】

錠剤：投与量単位が有効成分100mg、コロイド状二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微結晶セルロース275mg、デンプン11mgおよび乳糖98.8mgとなるように従来手順によって多数の錠剤を調製する。適当な水性および非水性コーティングを施して嗜好性を増加させ、優雅さおよび安定性を改善する、または吸収を遅らせることができる。

【0177】

即時放出錠剤／カプセル剤：これらは従来のおよび新規な方法によって製造される固体経口剤形である。これらの単位を、薬剤の即時溶解および送達のために水なしで経口的に服用させる。有効成分を、糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味剤などの成分を含む液体に混合する。これらの液体を、凍結乾燥および固相抽出技術によって固体錠剤またはカプレットに凝固する。薬剤化合物を粘弾性および熱弾性の糖およびポリマーまたは発泡性成分を用いて圧縮して、水を必要としない即時放出を意図した多孔質マトリックスを製造することができる。

10

用量および投与

【0178】

標準的な毒性試験による、哺乳動物において上で同定された状態の治療を決定するための標準的薬理学的アッセイによる、そしてこれらの結果とこれらの状態を治療するために使用される既知の医薬品の結果との比較による、P2X4の影響を受ける障害および／または疾患の治療に有用な化合物を評価するために公知の標準的実験室技術に基づいて、本発明の化合物の有効投与量は、それぞれの望ましい適応症の治療について容易に決定することができる。これらのうちのある状態の治療で投与されるべき有効成分の量は、使用される特定の化合物および投与量単位、投与様式、治療期間、治療される患者の年齢および性別、ならびに治療される状態の性質および程度などの考慮事項により広く変化し得る。

20

【0179】

投与されるべき有効成分の総量は、通常、約0.001mg/kg～約200mg/kg体重/日に及ぶ。臨床的に有用な投与スケジュールは、1～3回/日投与～4週間に1度投与に及ぶ。さらに、患者が一定期間薬剤を投与されない「休薬日」が、薬理学的効果と耐容性との間の全体的なバランスに有益となり得る。単位投与量は約0.5mg～約1500mgの有効成分を含み、1日1回もしくは複数回または1日1回未満投与することができる。本発明の化合物を投与するための好ましい経口単位投与量には、それだけに限らないが、1日1回～3回から1週間に1回、0.1mg/kg～約10mg/kg体重が含まれる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射による投与、ならびに注入技術の使用のための平均1日投与量は、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日直腸投与レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日膣投与レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日局所投与レジメンは、好ましくは1日1～4回、0.1～200mg投与される。経皮濃度は、好ましくは0.01～200mg/kgの1日量を維持するのに必要とされるものとなる。平均1日吸入投与レジメンは、好ましくは0.01～100mg/kg総体重となる。

30

40

【0180】

当然、各患者のための具体的な初期および継続投与レジメンは、主治診断医により決定される状態の性質および重症度、使用される具体的な化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与期間、投与経路、薬剤の排泄率、薬剤の組み合わせなどによって変化する。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルもしくは組成物の所望の治療様式および投与回数は、従来の治療試験を用いて当業者によって確認され得る。

併用療法

【0181】

本発明における「組み合わせ」という用語は、当業者に知られているように使用され、固

50

定した組み合わせ、固定していない組み合わせまたはパーツキットとして存在し得る。

【0182】

本発明における「固定した組み合わせ」は、当業者に知られているように使用され、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が1つの単位投与量または単一実体中に一緒に存在する組み合わせとして定義される。「固定した組み合わせ」の1つの例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が同時投与用の混和物、例えば、製剤中に存在する医薬組成物である。「固定した組み合わせ」の別の例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が混和していないが一単位中に存在する医薬組み合わせである。

【0183】

本発明における固定していない組み合わせまたは「パーツキット」は、当業者に知られているように使用され、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が2つ以上の単位中に存在する組み合わせとして定義される。固定していない組み合わせまたはパーツキットの1つの例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が別々に存在する組み合わせである。固定していない組み合わせまたはパーツキットの成分は、別々に、順次、同時に、同時発生的にまたは時差的に交互に投与することができる。

【0184】

本発明の化合物は、唯一の医薬剤として、または組み合わせが許容できない有害効果をもたらさない1種以上の他の医薬剤との組み合わせで投与することができる。本発明はまた、このような組み合わせに関する。

【0185】

これらの組み合わせられた医薬剤は、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍および／またはその転移を治療するための抗増殖、抗侵害受容および／または抗炎症効果を有する他の薬剤ならびに／あるいは異なる疼痛症候群および／または望ましくない副作用を治療するための薬剤であり得る。本発明は、そのような組み合わせにも関する。

【0186】

本発明の組成物と共に使用するのに適した他の抗高増殖性薬剤には、それだけに限らないが、参照により本明細書に組み込まれる、GoodmanおよびGilmanのThe Pharmacological Basis of Therapeutics（第9版）、編者Molinoffら、McGraw-Hillにより出版、1225～1287頁、（1996）において新生物疾患の治療に使用されることが認められている化合物、特に上に定義される（化学療法）抗癌剤が含まれる。

【0187】

例えば、本発明の化合物は、既知のホルモン治療剤と組み合わせることができる。

【0188】

特に、本発明の化合物は、ホルモン避妊薬と組み合わせ、または併用して投与することができる。ホルモン避妊薬は、例えば、混合経口避妊薬（COC）もしくはプロゲステン単剤ピル（POP）、またはホルモン含有装置、例えば、植込錠、パッチもしくは膈内リングとして、経口、皮下、経皮、子宮内または膈内経路を介して投与することができる。

【0189】

COCには、それだけに限らないが、エストロゲン（エストラジオール）とプロゲステロン（プロゲステン）との組み合わせを含む、避妊薬または避妊法が含まれる。エストロゲン部分は、COCエチニルエストラジオールのほとんどに含まれる。いくつかのCOCは、エストラジオールまたは吉草酸エストラジオールを含有する。

【0190】

前記COCは、プロゲステンノルエチノドレル、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、酢酸エチノジオール、ノルゲストレル、レボノルゲストレル、ノルゲステメート、デソゲストレル、ゲストデン、ドロスピレノン、ジエノゲストまたは酢酸ノメゲストロールを含有する。

【0191】

避妊薬には、例えば、それだけに限らないが、エチニルエストラジオールとドロスピレノンの両方を含有するYasmin、Yaz；レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオール

10

20

30

40

50

を含有するMicrogynonまたはMiranova；エチニルエストラジオールおよびデソゲストレルを含有するMarvelon；エチニルエストラジオールおよびジエノゲストを含有するVallette；エチニルエストラジオールおよび酢酸クロルマジノン含有するBelaraおよびEnriqa；有効成分として吉草酸エストラジオールおよびジエノゲストを含有するQlaira；ならびにエストロジオールおよびノルメゲストロール（normegestrol）を含有するZoelyが含まれる。

【0192】

POPは、合成プロゲステロン（プロゲステン）のみを含有し、エストロゲンを含有しない避妊ピルである。これらは口語的にミニピルとして知られている。

【0193】

POPには、それだけに限らないが、デソゲストレルを含有するCerazette；レボノルゲストレルを含有するMicrolutおよびノルエチンドロンを含有するMicronorが含まれる。

【0194】

他のプロゲステロン単剤形態は、子宮内避妊具（IUD）、例えば、レボノルゲストレルを含有するMirena、または注射剤、例えば、酢酸メドロキシプロゲステロンを含有するDepo-Provera、または植込錠、例えば、エトノゲストレルを含有するImplanonである。

【0195】

本発明の化合物との組み合わせに適した避妊効果を有する他のホルモン含有装置は、膣リング、例えば、エチニルエストラジオールおよびエトノゲストレルを含有するNuvaring、または経皮システム、例えば、避妊パッチ、例えば、例えばエチニルエストラジオールおよびノルエルゲストロミンを含有するOrtho-Evraまたはエチニルエストラジオールおよびゲストデンを含有するApleek（Lisvy）である。

【0196】

本発明の好ましい実施形態は、上記のCOCまたはPOPまたは他のプロゲステン単剤形態ならびに膣リングまたは避妊パッチと組み合わせた一般式（I）の化合物の投与である。

【0197】

さらに、本発明の化合物を、P2X4に関連するかまたはP2X4によって媒介される疾患の治療および／または予防のために既に承認されているまたはまだ開発中の治療薬または有効成分と組み合わせることができる。

【0198】

尿路疾患を治療および／または予防するために、本発明の化合物を、以下の適応症において治療剤として施用することができる任意の物質と組み合わせて、または併用して投与することができる：

【0199】

・膀胱下尿道閉塞に関連するものを含む尿路疾患状態；尿失禁状態、例えば膀胱容量の減少、排尿頻度の増加、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、または膀胱過敏性など；良性前立腺肥大；前立腺肥大；前立腺炎；排尿筋反射亢進；過活動膀胱および過活動膀胱に関連する症状（前記症状は、特に、頻尿、夜間頻尿、尿意切迫または切迫性尿失禁である）；骨盤過敏症；尿道炎；前立腺炎；前立腺痛；膀胱炎、特に間質性膀胱炎；特発性膀胱過敏症；高プロスタグランジンE症状群のような腎臓疾患、古典的バーター症状群；

【0200】

過活動膀胱および過活動膀胱に関連する症状を治療および／または予防するために、本発明の化合物を、行動療法、例えば、食事、生活習慣または膀胱訓練に加えて、抗コリン薬、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピベリン、ソリフェナシン、ダリフェナシン、トロスピウム、フェソテルジン； β -3アゴニスト、例えば、ミラベグロン；神経毒、例えば、オナボツリヌス毒素A；または抗うつ薬、例えば、イミプラミン、デュロキセチンと組み合わせて、または併用して投与することができる。

【0201】

間質性膀胱炎を治療および／または予防するために、本発明の化合物を、行動療法、例えば、食事、生活習慣または膀胱訓練に加えて、ペントサン、例えば、elmiron（登録商標

10

20

30

40

50

）；抗うつ薬、例えば、アミトリプチリン、イミプラミン；または抗ヒスタミン薬、例えば、ロラタジンと組み合わせて、または併用して投与することができる。

【0202】

婦人科疾患の治療および／または予防のために、本発明の化合物は、以下の適応症において治療剤として施用することのできる任意の物質と組み合わせて、または併用して投与することができる：

月経困難症（原発性および続発性を含む）；性交疼痛症；子宮内膜症；子宮内膜症関連疼痛；子宮内膜症関連症状（前記症状は、特に急性および慢性腹痛、月経困難症、性交疼痛症、排尿障害または排便障害である）。

【0203】

月経困難症（原発性および続発性を含む）；性交疼痛症；子宮内膜症および子宮内膜症関連疼痛の治療および／または予防のために、本発明の化合物は、排卵阻害治療、特に上記のCOCまたは避妊パッチ、例えば、Ortho-Evra（登録商標）またはApleek（Lisvy）と組み合わせて；あるいはプロゲステゲン、例えば、ジエノゲスト（Visanne）と併用して；あるいはGnRH類似体、特に、GnRHアゴニストおよびアンタゴニスト、例えばリュープロレリン、ナファレリン、ゴセレリン、セトロレリクス、アバレリクス、ガニレリクス、デガレリクスと併用して；あるいはアンドロゲン：ダナゾールと併用して投与することができる。

【0204】

疼痛、または疼痛症候群に関連する疾患の治療および／または予防のために、本発明の化合物は、以下の適応症において治療剤として施用することのできる任意の物質と組み合わせて、または併用して投与することができる：

疼痛関連疾患または障害、例えば、痛覚過敏、異痛症、機能性腸障害（例えば過敏性腸症候群など）および関節炎（例えば変形性関節症、関節リウマチおよび強直性脊椎炎など）、口腔灼熱症候群、火傷、片頭痛または群発性頭痛、神経損傷、外傷性神経損傷、外傷後損傷（骨折およびスポーツ外傷を含む）、神経炎、神経痛、中毒、虚血性傷害、間質性膀胱炎、ウイルス、三叉神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性神経障害、慢性関節炎および関連神経痛、HIVおよびHIV治療誘発性神経障害。

【0205】

本発明の化合物は、炎症性疾患、炎症性疼痛または全身疼痛状態を治療することを意図した他の薬理学的薬剤および化合物と組み合わせることができる。

【0206】

既に承認され市販されている周知の医薬品に加えて、本発明の化合物は、P2Xプリン受容体ファミリー（例えば、P2X3およびP2X7）の阻害剤と、IRAK4の阻害剤と、PTGESの阻害剤と、そしてプロスタノイドEP4受容体のアンタゴニストと組み合わせて投与することができる。

【0207】

特に、本発明の化合物は、炎症性疾患、炎症性疼痛または全身性疼痛状態を治療することを意図したおよび／または子宮内膜増殖および子宮内膜症関連症状を妨害する薬理学的子宮内膜症薬、すなわちアルド・ケト還元酵素阻害剤1C3（AKR1C3）およびプロラクチン受容体の機能的遮断抗体と組み合わせて投与することができる。

【0208】

本発明の化合物は、癌の治療、予防または管理を目的とする、その他の薬理学的薬剤および化合物と組み合わせることができる。

【0209】

特に、本発明の化合物は、¹³¹I-chTNT、アバレリックス、アピラテロン、アクラルビシン、ado-トラスツズマブエムタンシン、アフアチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アレンドロン酸、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミフォスチン、アミノグルテチミド、ヘキシルアミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンセスチム、アネトールジチオールチオン、アンジオテンシ

10

20

30

40

50

ンII、抗トロンピンIII、アプレピタント、アルシツモマブ、アルグラビン、三酸化ヒ素、
 アスパラギナーゼ、アキシチニブ、アザシチジン、バシリキシマブ、ベロテカン、ベンダ
 ムスチン、ベリノスタット、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ビスアントレン
 、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ボスチニブ、ブレンツキシマブベドチン
 、ブスルファン、カバジタキセル、カボザンチニブ、ホリナートカルシウム、レボホリナ
 ートカルシウム、カペシタビン、カプロマブ、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カル
 モフル、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セリチニブ
 、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シドホビル、シナカ
 ルセト、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、クロファラビン、コパンリシブ、
 クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、
 ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダブルフェニブ、ダサチニブ、ダウノルビ
 シン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デプレオチ
 ド、デスロレリン、デクスラゾキサソ、塩化ジブロスピジウム、ジアンヒドロガラクト
 ール、ジクロフェナク、ドセタキセル、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキシソルビ
 シン、ドキシソルビシン+エストロン、ドロナビノール、エクリズマブ、エドレコロマブ、酢
 酸エリプチニウム、エルトロンボパグ、エンドスタチン、エノシタビン、エンザルタミド
 、エピルピシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエ
 チンゼータ、エプタプラチン、エリブリン、エルロチニブ、エソメプラゾール、エストラ
 ジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾ
 ール、フェンタニル、フィルグラスチム、フルオキシメステロン、フロクスウリジン、フ
 ルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォリン酸、フォルメスタン、ホスアプレ
 ピタント、ホテムスチン、フルベストラント、ガドブトロール、ガドテリドール、ガドテ
 ル酸メグルミン、ガドベルセタミド、ガドキセト酸、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフ
 イチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グルカルピダーゼ、グルトキシム、GM-CSF、
 ゴセレリン、グラニセトロン、顆粒球コロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレ
 リン、ヒドロキシカルバミド、I-125シード、ランソプラゾール、イバンドロン酸、イブ
 リツモマブ・ティウキセタン、イブルチニブ、イダルビシン、イホスファミド、イマチニ
 ブ、イミキモド、インプロスルファン、インジセトロン、インカドロン酸、インゲノール
 メブテート、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガン
 マ、イオビトリドール、イオベングアン (123I)、イオメブロール、イピリムマブ、イ
 リノテカン、イトラコナゾール、イクサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、IASOコリ
 ン、レナリドミド、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、ロイプロレリン、レバ
 ミソール、レボノルゲストレル、レボチロキシナトリウム、リスリド、ロバプラチン、
 ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール
 、メラルソプロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メスナ、メタ
 ドン、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレブリン酸メチル、メチルプレドニゾロ
 ン、メチルテストステロン、メチロシン、ミファムルチド、ミルテホシン、ミリプラチン
 、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミト
 キサントロン、モガムリズマブ、モルグラモスチム、モピダモール、モルヒネ塩酸塩、モ
 ルヒネ硫酸塩、ナビロン、ナビキシモルス、ナファレリン、ナロキソン+ペンタゾシン、
 ナルトレキソン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネララビン、ネリドロン酸、ニボル
 マブペンテトレオチド (nivolumabpentetreotide)、ニロチニブ、ニルタミド、ニモラ
 ゾール、ニモツズマブ、ニムスチン、ニトラクリン、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オク
 トレオチド、オフアツムマブ、オマセタキシン・メペサクシネート、オメプラゾール、オ
 ンダンセトロン、オブレルベキン、オルゴテイン、オリロチモド (orilotimod)、オキサ
 リプラチン、オキシコドン、オキシメトロン、オゾガマイシン、p53遺伝子療法、パクリ
 タキセル、パリフェルミン、パラジウム-103シード、パロノセトロン、パミドロン酸、
 パニツムマブ、パントプラゾール、パゾパニブ、ペグアスパルガーゼ、PEG-エポエチン
 ベータ (メトキシPEG-エポエチンベータ)、ペムブロリズマブ、ペグフィルグラスチム
 、ペグインターフェロンアルファ-2b、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン

10

20

30

40

50

、ペプロマイシン、ペルフルブタン、ペルホスファミド、ペルツズマブ、ピシバニール、ピロカルピン、ピラルビシン、ピクサントロン、プレリキサホル、プリカマイシン、ポリグルサム、リン酸ポリエストラジオール、ポリビニルピロリドン+ヒアルロン酸ナトリウム、ポリサッカリド-K、ポマリドミド、ポナチニブ、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、ブレドニムスチン、ブレドニゾン、プロカルバジン、プロコダゾール、プロプラノロール、キナゴリド、ラベプラゾール、ラコツモマブ、塩化ラジウム223、ラドチニブ、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラモセトロン、ラムシルマブ、ラニムスチン、ラスブリカーゼ、ラゾキサン、レファメチニブ、レゴラフェニブ、リセドロロン酸、エチドロロン酸レニウム-186、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、ロムルチド、ロニシクリブ、サマリウム (153Sm) レキシドロナム、サルグラモスチム、サツモマブ、セクレチン、シプロイセルT、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリシジダゾールナトリウム、ソラフェニブ、スタノゾロール、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タミバロテン、タモキシフェン、タペンタドール、タソネルミン、テセロイキン、テクネチウム (99mTc) ノフェツモマブメルペンタン、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-オクトレオチド、テガフル、テガフル+ギメラシル+オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、サイロトロピンアルファ、チオグアニン、トシリズマブ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラマドール、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン、トレオスルファン、トレチノイン、トリフルリジン+チピラシル、トリロスタン、トリプトレリン、トラメチニブ、トロフォスファミド、トロンボボエチン、トリプトファン、ウベニメクス、バラチニブ、バルルビシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビン、ビスモデギブ、ボリノスタット、ボロゾール、イットリウム90ガラスミクロスフェア、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロロン酸、ゾルビシンと組み合わせて投与することができる。

【0210】

さらに、本発明の化合物は、癌関連疼痛および慢性疼痛を治療するための周知の有効成分と組み合わせることができる。このような組み合わせには、限定されるものではないが、ステップIIオピオイド（例えば、リン酸コデイン、デキストロプロボキシフェン、ジヒドロコデイン、トラマドール）、ステップIIIオピオイド（例えば、モルヒネ、フェンタニル、ブプレノルフィン、オキシモルホン、オキシコドンおよびヒドロモルホン）；および癌疼痛を治療するために使用される他の医薬品、例えば、ステロイド（デキサメタゾンおよびメチルプレドニゾンなど）；ビスホスホネート（例えば、エチドロネート、クロドロネート、アレンドロネート、リセドロネートおよびゾレドロネート）；三環系抗うつ薬（例えば、アミトリプチリン、クロミプラミン、デシプラミン、イミプラミンおよびドキシセピン）；クラスI抗不整脈薬（例えば、メキシレチンおよびリドカイン）；抗痙攣薬（例えば、カルバマゼピン、ガバペンチン、オキシカルバゼピン、フェニトイン、プレガバリン、トピラマート、アルプラゾラム、ジアゼパム、フルラゼパム、ペントバルビタールおよびフェノバルビタール）が含まれる。

【0211】

特定の薬理学的または薬学的特性について試験する方法は当業者に周知である。

【0212】

本明細書に記載される実施例の試験実験は本発明を説明するのに役立つが、本発明は示される例に限定されない。

【0213】

当業者に理解されるように、本発明は本明細書に記載される特定の実施形態に限定されるものではなく、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の精神および範囲内にいる前記実施形態の全ての修正を包含する。

【0214】

以下の実施例は、本発明を制限することなく、より詳細に説明する。その調製が明示的に

10

20

30

40

50

記載されていない本発明によるさらなる化合物は、類似の方法で調製することができる。

【0215】

実施例で言及される化合物およびその塩は、本発明の好ましい実施形態ならびに具体的な実施例により開示される式 (I) の化合物の残基の全てのサブコンビネーションを網羅する請求項を表す。

【0216】

実験節内の「により」という用語は、言及された手順が「に類似して」使用されるという意味で使用される。

【図面の簡単な説明】

【0217】

【図1】細胞全膜電位固定実験の適用プロトコールを表す図である。

【図2a】本発明による種々の化合物の異なる濃度でのヒト全血中でのIL-1 β 産生阻害効果を示す図である。

【図2b】本発明による種々の化合物の異なる濃度でのヒト全血中でのIL-1 β 産生阻害効果を示す図である。

【図3】マウスCFA炎症モデルにおける、疼痛行動への実施例326の効果を示す図である。

【図4a】ラットCFA誘導性機械痛覚過敏モデルにおける、行動反応への実施例39の効果を示す図である。

【図4b】ラットCFA誘導性機械痛覚過敏モデルにおける、行動反応への実施例326の効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0218】

化合物の合成

以下のスキームおよび一般的手順は、本発明の一般式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物への一般的な合成経路を示すが、限定的であることを意図していない。スキーム1~5に例示されている変換の順序を様々に修正することができることが当業者に自明である。そのため、スキーム1~5に例示されている変換の順序は限定的であることを意図していない。さらに、例示の変形の前および／または後で、置換基、例えば、残基R1、R2、R2a、R2b、R2c、R3、R4、R5、R6、R6a、R6b、R7a、R7b、R8、R9、R10、R11、R11a、またはR12の相互変換を行うことができる。これらの修飾は、例えば、保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者に知られている他の反応などであり得る。これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能にする官能基を導入するものが含まれる。適当な保護基ならびにその導入および切断は当業者に周知である（例えば、T. W. GreeneおよびP. G. M. WutsのProtective Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley 1999参照）。

【0219】

本発明の化合物を調製するために使用される全ての試薬は市販されている、文献で公知である、または記載されるように調製することができる。

10

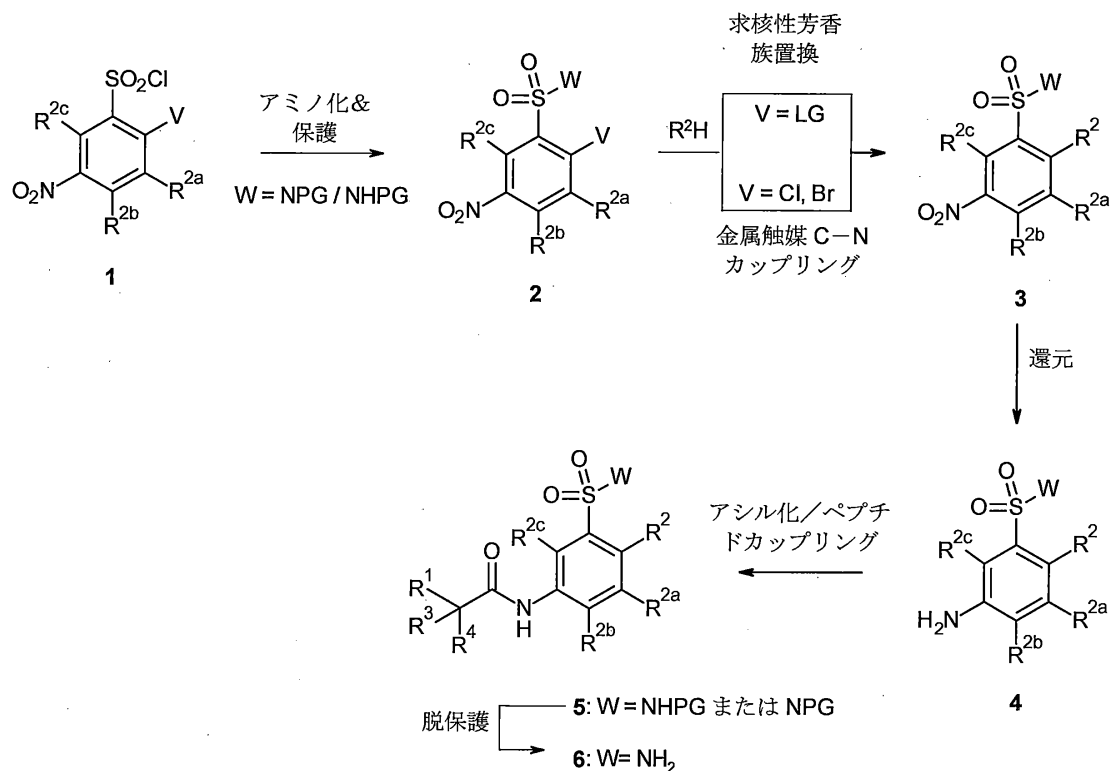
20

30

40

50

【化 4 2】



【0220】

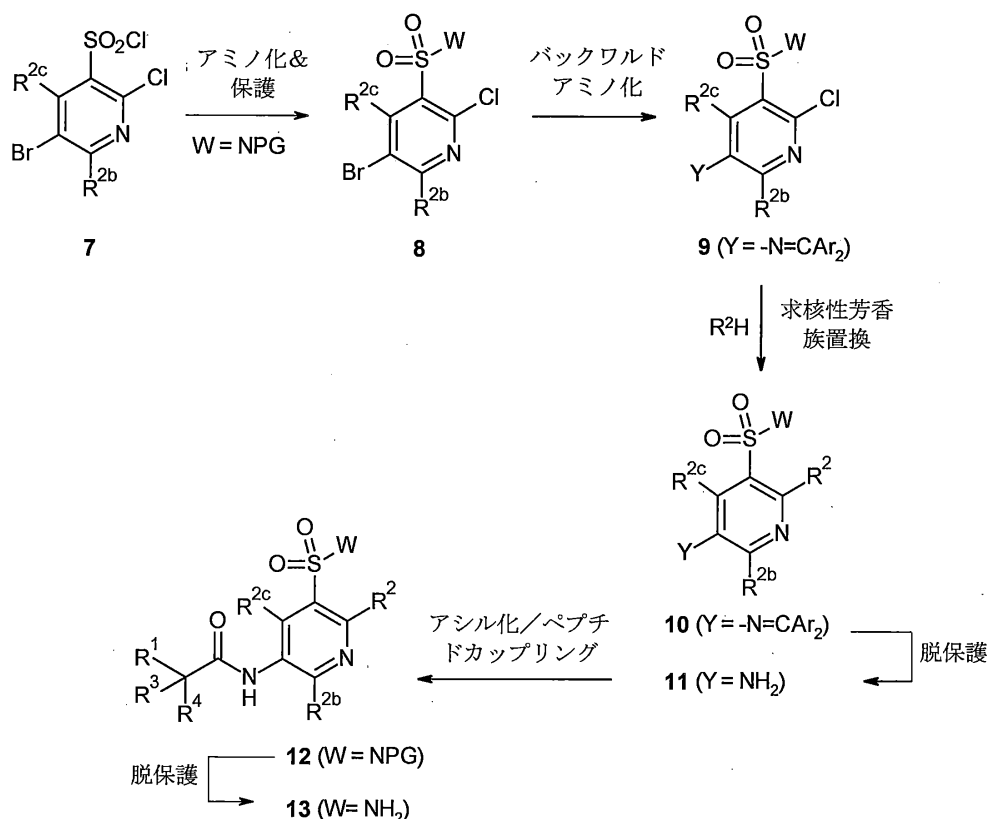
スキーム1：式6に対応する一般式 (I) および (Ia) の化合物の調製のための一般的手順； R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、および R^4 は、本発明の明細書および特許請求の範囲に定義される通りであり； W は、水素および／または保護基PG（例えば、（ジメチルアミノ）メチレン、2，4-ジメトキシベンジル）を含むいずれかのアミンに相当し； V は、LG、塩化物または臭化物に相当し；LGは、脱離基（例、塩化物、フッ化物、トシル）に相当し； R^2 は、求核窒素を含む複素芳香族系（例、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール）であり、この窒素原子で求核芳香族置換を受ける。

【0221】

一般式6の化合物は、スキーム1に示されるように合成することができる。当業者は、塩化スルホニル1を保護されたスルホニルアミド2に変換することができ、そして以降のステップに適した保護基PGを選択することができるであろう。適した保護基PGの例は、2，4-ジメトキシベンジルまたは（ジメチルアミノ）メチレンである。 V が脱離基LG（例、フッ化物、塩化物、トシル）に相当する場合、化合物2は、適した溶媒（例、アセトニトリル）中、適した塩基（例、炭酸カリウム、炭酸セシウム、…）の存在下で、求核窒素（例、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、…）を含有する複素芳香族系 R^2H との求核芳香族置換反応で、新しいC-N結合を形成すると同時に化合物3に変換されることができる。 V が塩化物または臭化物に相当する場合、化合物3は、窒素含有複素芳香族系（例、1，2，3-トリアゾール）による、適した触媒系（例、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム／ジ-tert-ブチル（2'，4'，6'-トリイソプロピル-3，4，5，6-テトラメチル- [1，1'-ビフェニル] -2-イル）ホスフィン／カリウムホスフェート／トルエン）の存在下での金属触媒C-Nカップリング反応で形成され得る。次のステップで、ニトロ化合物3は、例えばPd、Pt、FeまたはSn系触媒の存在下、エタノール、メタノール、ジオキサンまたはテトラヒドロフランなどの極性溶媒中、水素化条件下で還元することによ

り、対応するアニリン4に変換され得る。アニリン4は、塩化アシルとの反応によるか、または全て既知の手順、例えばカップリング試薬（例、HATU）の存在下での対応するカルボン酸の反応などを用いる標準的なペプチド結合形成によって、対応するアミド5に変換され得る。最後のステップで、アミド5は脱保護されて所望のスルホンアミド6となる。脱保護条件は、使用される保護基に依存する（例、2，4-ジメトキシベンジルの場合はTFA／ジクロロメタン、または（ジメチルアミノ）メチレンの場合はアンモニア水／メタノール）。

【化43】



【0222】

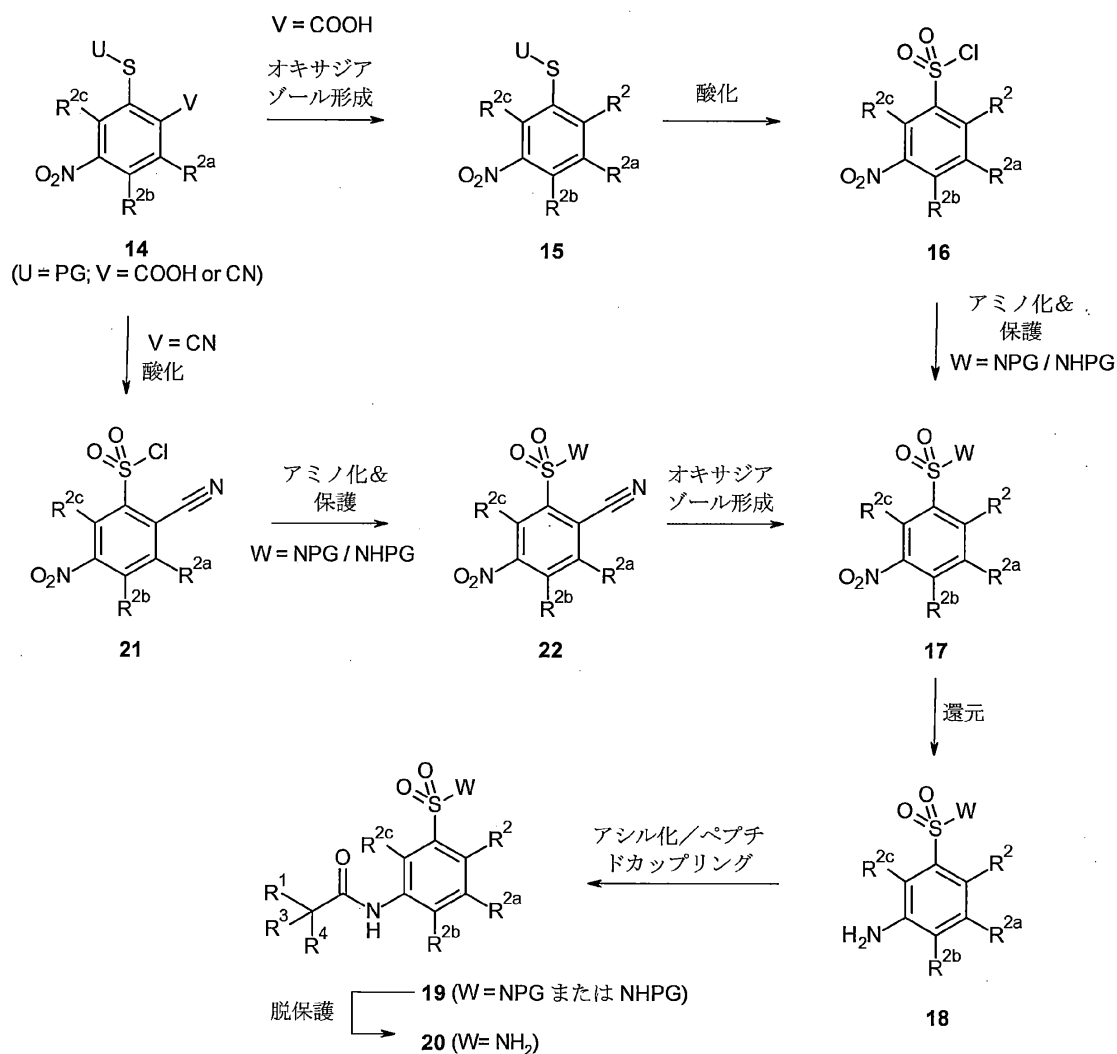
スキーム2：式13による一般式（I）および（Ib）の化合物の調製のための一般的手順； R^1 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 、および R^4 は、本発明の明細書および特許請求の範囲に定義される通りであり； W は、水素および／または保護基PG（例えば、（ジメチルアミノ）メチレン）を含むいずれかのアミンに相当し； Ar は、アリールであり； R^2 は、求核窒素を含む複素芳香族系（例、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール）であり、この窒素原子で求核芳香族置換を受ける。

【0223】

一般式13の化合物は、スキーム2に示されるように合成することができる。当業者は、塩化スルホン7を保護されたスルホンアミド8に変換することができ、そして以降のステップに適した保護基PGを選択することができるであろう。適した保護基PGの例は、（ジメチルアミノ）メチレンである（スルホンクロリド7とアンモニアの反応、次にDMF中1，1-ジメトキシ-N，N-ジメチルメタンアミンとの反応）。保護および脱保護戦略を用いて、適した触媒の存在下での8のバックワルドアミノ化（例えば国際公開第2011120026A1号パンフレットを参照）により、中間体9がもたらされる。適した溶媒（例、アセトニトリル）中、適した塩基（例、炭酸カリウム、…）の存在下での、求核窒素（例、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、…）を含有する複素芳香族系 R^2H との求核芳香族

置換反応により、ピリジン10がもたらされる。10の脱保護（ $Y = -N = CAr_2$ の例で酸性条件下）の後に、結果として生じるアニリン11のアミド12への変換、例えば塩化アシルとの反応によるか、または全ての既知の手順、例えばカップリング試薬（例、HATU）の存在下での対応するカルボン酸の反応などを用いる標準的なペプチド結合形成による変換が続く。最後のステップで、アミド12は脱保護されて所望のスルホンアミド13となる。脱保護条件は、使用される保護基に依存する（例、（ジメチルアミノ）メチレンの場合はアンモニア水／メタノール）。

【化44】



【0224】

スキーム3：式20に相当する一般式 (I) の化合物を調製するための一般的な手順； R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^3 および R^4 は、本発明の明細書および特許請求の範囲に定義される通りであり、 W は水素および／または保護基PG（例、（ジメチルアミノ）メチレン、2，4-ジメトキシベンジル）を含むいずれかのアミンに相当し、 R^2 は場合により置換オキサジアゾリルに相当する。

【0225】

一般式20の化合物は、スキーム3に示されるように合成することができる。保護されたベンゼンチオール14（PG：例えば、ベンジル、ベンゾイル）と $V = COOH$ から出発し、1，3，4-オキサジアゾール-2-イル-および1，2，4-オキサジアゾール-5-イル-置

換基は、当業者に公知の方法によってカルボキシ基から調製することができる（例えば国際公開第2011/028741号パンフレット参照）。保護されたベンゼンチオール15のベンゼンスルホニルクロリド16への変換は、プロトン性溶媒中での酸化（例、酢酸中のN-クロロスクシンイミドまたはテトラクロロメタン／水中の塩素ガス）によって達成することができる。対応するスルホンアミド17は、中間体16から、ジクロロメタンおよびアセトニトリルなどの非プロトン性溶媒中でのアンモニアまたは任意のアミンの反応によって得ることができる。例えばPd、Pt、FeまたはSn系触媒の存在下でのエタノールまたはテトラヒドロフランなどの極性溶媒中での水素化条件下でのその後の還元により、一般式18のアニン誘導体が得られる。その後の対応するアミドへのアシル化は、例えば、塩化アシルとの反応によるか、または全ての既知の手順、例えばカップリング試薬（例、HATU）の存在下での対応するカルボン酸の反応などを用いる標準的なペプチド結合形成によって達成することができる。Wは保護アミノ官能基に等しいので、例えばトリフルオロ酢酸（TFA）によるその後の脱保護により、一般式20の化合物が得られる。

【0226】

あるいは、中間体14と $V=CN$ から出発し、ベンゼン塩化スルホニル21への酸化は、プロトン性溶媒中のニトリル（例、酢酸中のN-クロロスクシンイミドまたはテトラクロロメタン／水中の塩素ガス）の存在下で実施することができる。対応するスルホンアミド22は、中間体21から、ジクロロメタンおよびアセトニトリルなどの非プロトン性溶媒中でのアンモニアまたは任意のアミンの反応によって得ることができる。その後のステップで、中間体22のニトリル基は、当業者に公知の方法によってスルホンアミドと1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル-置換基17に変換することができる（例えば国際公開第2011/028741号パンフレット参照）。

10

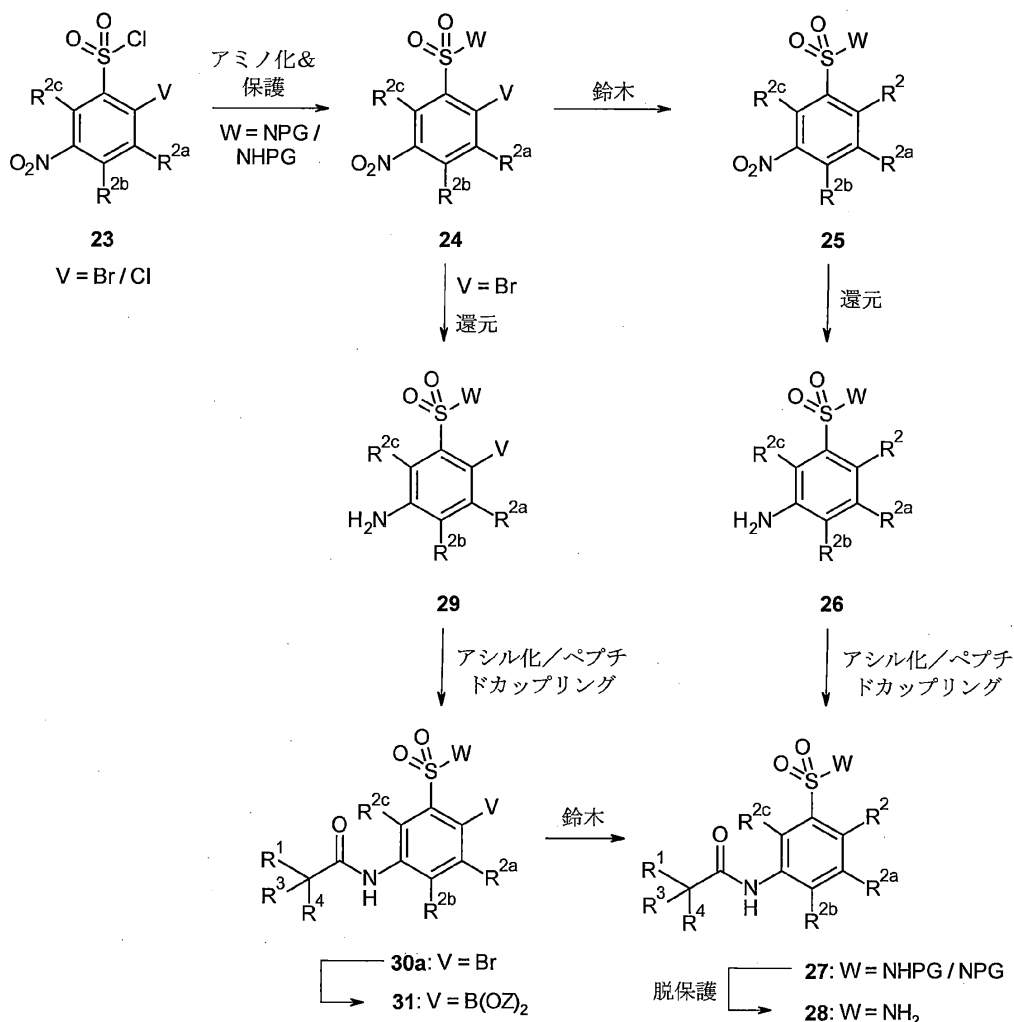
20

30

40

50

【化 4 5】



【0 2 2 7】

スキーム4：式28に相当する一般式 (I) の化合物を調製するための一般的な手順；R¹、R²、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R³およびR⁴は、本発明の明細書および特許請求の範囲に定義される通りであり、B (OZ)₂は、B (OH)₂またはB (O₂C₆H₁₂) または両方の混合物に相当し、Wは水素および／または保護基PG（例、（ジメチルアミノ）メチレン、2，4-ジメトキシベンジル）を含むいずれかのアミンに相当する。

【0 2 2 8】

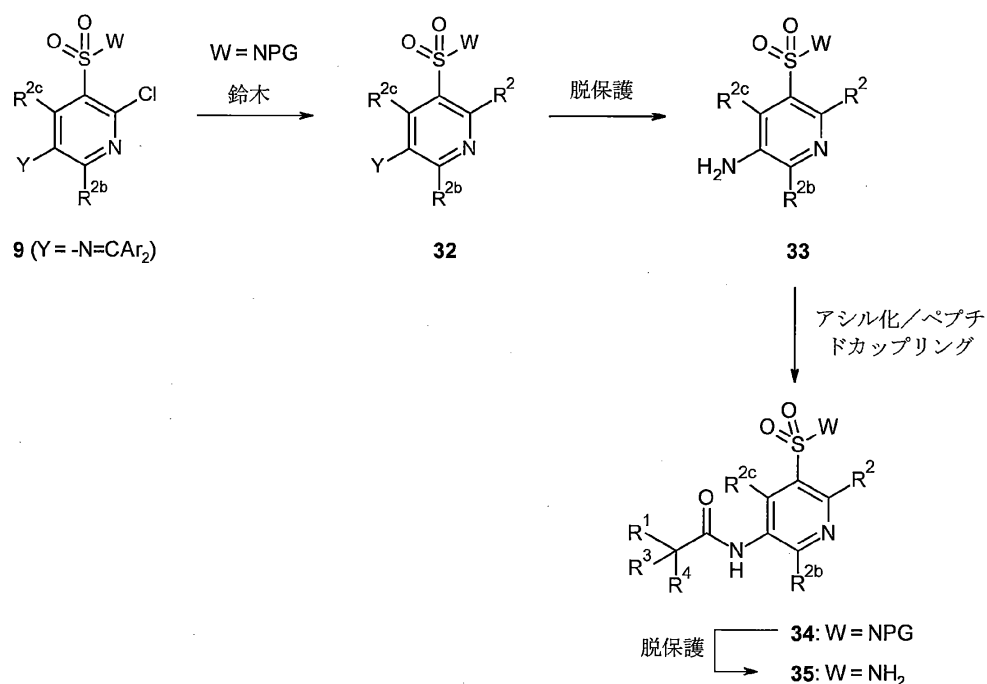
一般式28の化合物は、スキーム4に示されるように合成することができる。対応する塩化スルホニル23（と臭化物または塩化物のいずれかであるV）から出発し、C-結合アリールおよびヘテロアリール誘導体を、例えば、当業者に公知の鈴木クロスカップリング反応を介して調製することができる。保護されたスルホンアミド24の一般式25をもつアリール／ヘテロアリール化合物への変換は、プロトン性（例、イソプロパノール）または非プロトン性溶媒中、パラジウム触媒作用下で、対応するボロン酸（またはそのエステルもしくは混合物）との反応によって達成することができる。対応するアミン26は、例えばPd、Pt、FeまたはSn系触媒の存在下、エタノールまたはテトラヒドロフランなどの極性溶媒中、水素化条件下での還元によって、中間体25から得ることができる。その後の対応するアミド27へのアシル化は、例えば、塩化アシルとの反応によるか、または全ての既知の手

順、例えばカップリング試薬（例、HATU）の存在下での対応するカルボン酸の反応などを用いる標準的なペプチド結合形成によって達成することができる。Wは保護基に等しいので、例えばトリフルオロ酢酸（TFA）によるその後の脱保護により、一般式28の化合物が得られる。

【0229】

あるいは、中間体24とV=Brから出発し、例えばPt、FeまたはSn系触媒の存在下、エタノールまたはテトラヒドロフランなどの極性溶媒中、水素化条件下での還元によって、アミン29が得られる。対応するアミド30aは、塩化アシルとの反応によるか、または全ての既知の手順を用いる標準的なペプチド結合形成によって得ることができる。その後のアリール化／ヘテロアリール化（例えばパラジウム触媒クロスカップリングを使用）により、中間体27を得ることができる。あるいは臭化物30aを対応するボロン酸／エステル中間体31（B（OZ）₂=B（OH）₂またはB（O₂C₆H₁₂））に変換し、例えば当業者に公知のパラジウム触媒作用を用いてさらに反応させて中間体27を得ることができ、それは脱保護の後に一般式28をもつ最終生成物を生じる。

【化46】



【0230】

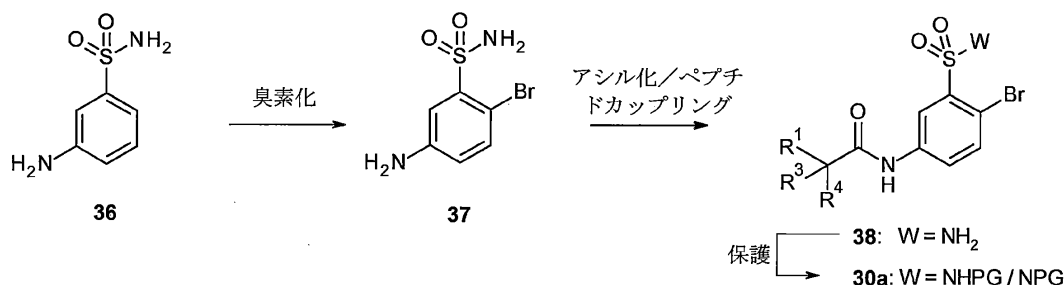
スキーム5：式35に相当する一般式（I）および（Ib）の化合物を調製するための一般的な手順；R¹、R²、R^{2b}、R^{2c}、R³、R⁴は、本発明の明細書および特許請求の範囲に定義される通りであり、Wは水素および／または保護基PG（例えば、（ジメチルアミノ）メチレン、2，4-ジメトキシベンジル）を含むいずれかのアミンに相当し；Arはアリールである。

【0231】

一般式35の化合物は、スキーム5に示されるように合成することができる。中間体9から出発し、C-結合アリールおよびヘテロアリール誘導体32を、例えば、当業者に公知のパラジウムクロスカップリング（例、鈴木反応）を介して調製することができる（例えば米国特許出願公開第20110281865号参照）。例えば酸性条件下での脱保護により、アミン33が得られる。その後の対応するアミドへのアシル化は、例えば、塩化アシルとの反応によるか、または全ての既知の手順、例えばカップリング試薬（例、HATU）の存在下での

対応するカルボン酸の反応などを用いる標準的なペプチド結合形成によって達成することができる。Wは保護アミノ官能基に等しいので、その後の脱保護（例えば、（ジメチルアミノ）メチレンが保護基である場合にはアンモニア水を用いる）により、一般式35の化合物が得られる。

【化47】



10

【0232】

スキーム6：式30aの化合物を調製するための一般的な手順；R¹、R³、およびR⁴は、本発明の明細書および特許請求の範囲に定義される通りであり、R^{2a}、R^{2b}およびR^{2c}は、水素であり、Wは、水素および／または保護基PG（例えば、（ジメチルアミノ）メチレン、2，4-ジメトキシベンジル）を含むいずれかのアミンに相当する。

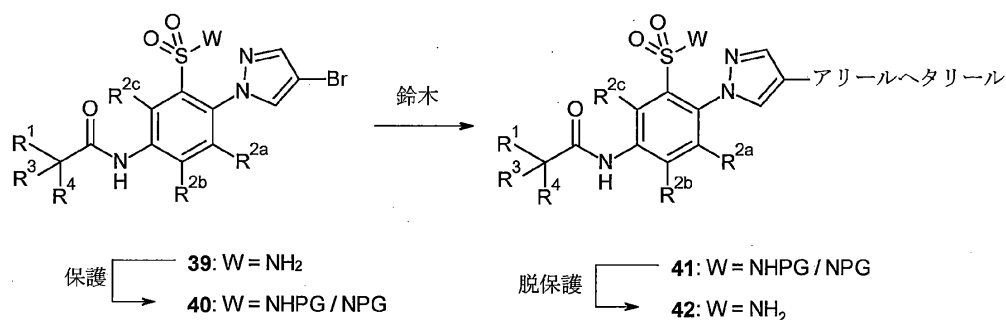
20

【0233】

一般式30aの化合物は、スキーム6に示されるように合成することができる。対応するアニリン36から出発し、臭素化（例、DMF中NBSによる）によってブromoアニリン37がもたらされる。その後の対応するアミド38へのアシル化は、例えば、塩化アシルとの反応によるか、または全ての既知の手順、例えばカップリング試薬（例、HATU）の存在下での対応するカルボン酸の反応などを用いる標準的なペプチド結合形成によって達成することができる。その後、スルホンアミド部分を（例えば、DMF中1，1-ジメトキシー-N，N-ジメチルメタンアミンで）保護することにより、保護されたアミド30aがもたらされ、それは次に、例えば、スキーム4に記載されるような鈴木化学を用いてさらに変換させることができる。

30

【化48】



40

【0234】

スキーム7：式42に相当する一般式（I）および（Ia）の化合物を調製するための一般的な手順；R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R³およびR⁴は、本発明の明細書および特許請求の範囲に定義される通りであり、Wは水素および／または保護基PG（例えば、（ジメチルアミノ）

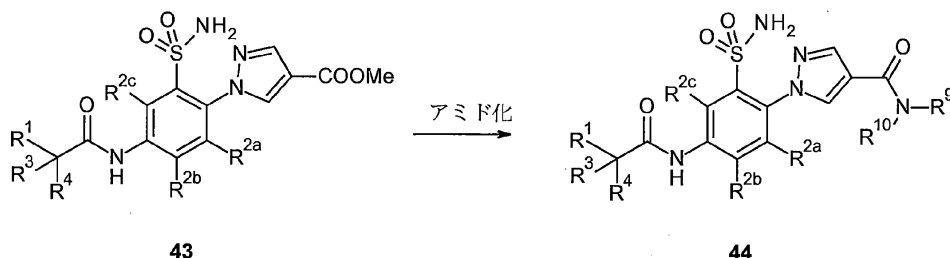
50

メチレン、2, 4-ジメトキシベンジル) を含むいずれかのアミンに相当する。

【0235】

一般式42の化合物は、スキーム7に示されるように合成することができる。プロモピラゾール39のスルホンアミド部分の(例えば、(ジメチルアミノ)メチレン基による)保護の後、これらは、例えば当業者に公知の鈴木クロスカップリング反応を介して化合物41に変換させることができる。Wは保護基に等しいので、例えばアルコール(例、メタノール、エタノール、プロパノール)中のアンモニア水によるその後の脱保護により、一般式42の化合物が得られる。

【化49】



10

20

【0236】

スキーム8：式44に相当する一般式(I)および(Ia)の化合物を調製するための一般的な手順；R1、R2a、R2b、R2c、R3、R4、R9およびR10は、本発明の明細書および特許請求の範囲に定義される通りである。

【0237】

一般式44の化合物は、スキーム8に示されるように合成することができる。カルボン酸エステル43は、直接トランスアミド化(例、THF中、ビス(トリメチルアルミニウム)-1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]-オクタン(DABAL-Me3)のようなルイス酸を用いる)によるか、または当業者に公知のその後の加水分解およびアミド化手順のいずれかによって、対応するアミド44に変換することができる。

30

【0238】

その上、当業者に公知のように、後期段階の官能基化学によって、実施例化合物をさらに誘導体化することができる(例、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 1255-1262, Chem. Soc. Rev. 2016, 45(3), 546-476, Chem. Rev. 2016, 116(2), 422-518; Chem Rev. 2014, 114(4), 2432-2506)。これらは、例えばフッ素化、ジフルオロメチル化、トリフルオロメチル化、シアノ化、メトキシ化、酸化またはアルキル化反応であり得る(酸化の例については、Org. Lett. 2015, 17, 6066-6069, Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 171-184, Science 2007, 318(5851), 783-7, Org. Lett., 2005, 7(1), 79-82, J. Organomet. Chem., 2015, 793, 217-231を参照)。

40

【0239】

本発明による化合物は、それ自体公知の様式で、例えば、真空中で溶媒を留去し、適切な溶媒から得られた残渣を再結晶する、またはこれを適切な支持材料上でのクロマトグラフィーなどの慣用的な精製方法の1つに供することによって単離および精製される。さらに、例えば、十分に塩基性または酸性の官能性を有する本発明の化合物の逆相分取HPLCによって、塩の形成、十分に塩基性の本発明の化合物の場合は例えばトリフルオロ酢酸塩またはギ酸塩を、あるいは、十分に酸性の本発明の化合物の場合は例えばアンモニウム塩を得ることができる。この種の塩を、当業者に知られている種々の方法によって、それぞれその遊離塩基もしくは遊離酸型に変換することができるし、後の生物学的アッセイに塩と

50

して使用することもできる。さらに、本発明の化合物の単離の間の乾燥工程は、特にギ酸またはトリフルオロ酢酸などの微量の共溶媒を完全に除去して溶媒和物または包接複合体を得ることはできない。当業者は、どの溶媒和物または包接複合体が、その後の生物学的アッセイにおいて使用するために許容されるかを認識するだろう。本明細書に記載される単離される本発明の化合物の具体的な形態（例えば、塩、遊離塩基、溶媒和物、抱接複合体）は必ずしも具体的な生物学的活性を定量化するために前記化合物を生物学的アッセイに適用することができる唯一の形態ではないことを理解すべきである。

【0240】

本発明による式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物の塩は、遊離化合物を、所望の酸もしくは塩基を含有する、またはその後所望の酸もしくは塩基を添加する適切な溶媒（例えば、アセトン、メチルエチルケトンもしくはメチルイソブチルケトンなどのケトン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくはジオキサンなどのエーテル、塩化メチレンもしくはクロロホルムなどの塩素化炭化水素、またはメタノール、エタノールもしくはイソプロパノールなどの低分子量脂肪族アルコール）に溶解することによって得ることができる。酸または塩基は、一塩基性または多塩基性の酸または塩基が関与するかどうか、あるいはどの塩が所望されるかに応じて、等モル量比またはそれとは異なる比で塩の調製に使用することができる。塩は、濾過、再沈殿、塩にとっての非溶媒による沈殿、または溶媒の蒸発によって得られる。得られた塩を、遊離化合物に変換し、今度はこれを塩に変換することができる。このようにして、例えば工業規模での製造においてプロセス生成物として得ることができる薬学的に許容されない塩を、当業者に公知の方法によって薬学的に許容される塩に変換することができる。特に好ましいのは、塩酸塩および実施例の節で使用方法である。

【0241】

本発明による化合物および塩の純粋なジアステレオマーおよび純粋なエナンチオマーは、例えば、不斉合成、キラル出発化合物を合成に使用すること、ならびに合成で得られたエナンチオマーおよびジアステレオマーの混合物を分割することによって得ることができる。

【0242】

エナンチオマーおよびジアステレオマー混合物は、当業者に公知の方法によって純粋なエナンチオマーおよび純粋なジアステレオマーに分割することができる。好ましくは、ジアステレオマー混合物は、結晶化、特に分別結晶化またはクロマトグラフィーによって分離される。エナンチオマー混合物は、例えば、ジアステレオマーをキラル補助剤で形成し、得られたジアステレオマーを分離し、キラル補助剤を除去することによって分離することができる。キラル補助剤として、例えば、キラル酸を用いてエナンチオマー塩基を分離することができる。例えば、マンデル酸およびキラル塩基を用いてジアステレオマー塩の形成によってエナンチオマー酸を分離することができる。さらに、ジアステレオマー誘導体、例えばジアステレオマーエステルは、それぞれ、キラル補助剤として、キラル酸またはキラルアルコールを用いて、それぞれ、アルコールのエナンチオマー混合物または酸のエナンチオマー混合物から形成することができる。さらに、エナンチオマー混合物を分離するために、ジアステレオマー複合体またはジアステレオマー包接体を使用することができる。あるいは、クロマトグラフィーにおけるキラル分離カラムを用いてエナンチオマー混合物を分割することができる。エナンチオマーを単離するための別の適切な方法は、酵素分離である。

【0243】

本発明の好ましい一態様は、一般式 (I) (Ia) もしくは (Ib) の化合物または前記化合物のN-オキシド、塩、互変異性体もしくは立体異性体、または実施例に記載の前記N-オキシド、互変異性体または立体異性体の塩、ならびにそれらの調製に使用される中間体の調製のためのプロセスである。

【0244】

場合により、式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物をそれらの塩に変換することができる、または場合により、式 (I)、(Ia) および (Ib) の化合物の塩を遊離化合物に変換する

ことができる。対応するプロセスは当業者にとって慣用的である。

【0245】

実験部

略語

以下の表は、この段落ならびに中間体実施例および実施例説で使用される略語が本文中で説明されていない限り、これらを列挙している。

【0246】

【表1A】

略語	意味
AcOH	酢酸(エタン酸)
aq.	水性
boc	t-ブトキシカルボニル
br	ブロード
CI	化学イオン化
d	二重項
DAD	ダイオードアレイ検出器
DBU	1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
dd	二重・二重項
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
ELSD	蒸発光散乱検出器
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
eq.	当量
ESI	エレクトロスプレー(ES)イオン化
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS	液体クロマトグラフィー・質量分析
m	多重項
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MS	質量分析
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル
NMR	核磁気共鳴分光法：化学シフト(δ)を ppm で示す。別段の記載がない限り、DMSO シグナルを 2.50ppm に設定することによって化学シフトを補正した。
PDA	フォトダイオードアレイ
PoraPakTM;	Waters から利用可能な HPLC カラム
q	四重項
r.t. or rt	室温
Rt	(HPLC または UPLC のいずれかで測定した)保持時間(分)
s	一重項
SM	出発材料
SQD	シングル四重極質量検出器
t	三重項
td	三重項の二重項
dt	二重項の三重項
TEA	トリエチルアミン

10

20

30

40

50

【表 1 B】

THF	テトラヒドロフラン
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー

【0247】

他の略語は、それ自体当業者にとって慣例の意味を有する。

【0248】

本出願に記載される本発明の種々の態様を以下の実施例によって示すが、これらは本発明を限定することを何ら意図していない。

【0249】

具体的な実験の説明

以下の具体的な実験の説明中のNMRピーク形態はスペクトルに現れる通りに言及し、考えられる高次効果は考慮しなかった。マイクロ波照射を使用する反応は、場合によりロボット装置を備えたBiotage Initiator（登録商標）マイクロ波オープンで行うことができる。マイクロ波加熱を使用する報告反応時間は、示された反応温度に達した後の固定反応時間として理解することを意図している。本発明の方法により製造された化合物および中間体は精製を必要とし得る。有機化合物の精製は当業者に周知であり、同化合物を精製するいくつかの方法が存在し得る。いくつかの場合、精製は必要でない場合もある。いくつかの場合、結晶化によって化合物を精製することができる。いくつかの場合、適当な溶媒を用いて不純物を攪拌することができる。いくつかの場合、例えば、Separtis製の予備充填シリカゲルカートリッジ、例えば、Isolute（登録商標）FlashシリカゲルまたはIsolute（登録商標）Flash NH₂シリカゲルをIsolera（登録商標）自動精製装置（Biotage）および溶離液、例えば、ヘキサン／酢酸エチルまたはDCM／メタノールの勾配と組み合わせて使用して、クロマトグラフィー、特にフラッシュカラムクロマトグラフィーによって化合物を精製することができる。いくつかの場合、例えば、ダイオードアレイ検出器および／またはオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析計を備えるWaters自動精製装置を適当な予備充填逆相カラムおよび溶離液、例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニア水などの添加剤を含み得る水およびアセトニトリルの勾配と組み合わせて使用して、分取HPLCによって化合物を精製することができる。一部の例では、上記のような精製方法によって、例えば、十分に塩基性または酸性の官能性を有する本発明の化合物を塩の形態で、十分に塩基性の本発明の化合物の場合は例えばトリフルオロ酢酸塩またはギ酸塩を、あるいは、十分に酸性の本発明の化合物の場合は例えばアンモニウム塩を得ることができる。この種の塩を、当業者に知られている種々の方法によって、それぞれその遊離塩基もしくは遊離酸型に変換することができるし、後の生物学的アッセイに塩として使用することもできる。本明細書に記載される単離される本発明の化合物の具体的な形態（例えば、塩

、遊離塩基など）は必ずしも具体的な生物学的活性を定量化するために前記化合物を生物学的アッセイに適用することができる唯一の形態ではないことを理解すべきである。

【0250】

以下の実施例で報告される百分率収率は、最低モル量で使用された出発成分に基づく。ほとんどの反応条件は収率のために最適化しなかった。空気および水分に敏感な液体および溶液を注射器またはカニューレを介して移し、ゴム隔壁を通して反応容器に導入した。市販グレードの試薬および溶媒を、さらに精製することなく使用した。「真空中で濃縮」という用語は、約15mmHgの最低圧力でBuchiロータリーエバポレーターを使用することを指す。全ての温度は摂氏（℃）で補正しないで報告する。

【0251】

本発明をより良く理解することができるようにするために、以下の例を示す。これらの例

は単なる例示の目的のためのものであり、本発明の範囲をいかなる方法でも限定するものと解釈されるべきでない。本明細書で言及される全ての刊行物は、全体が参照により組み込まれる。

【0252】

分析用LC-MSおよびUPLC-MS条件

後の具体的な実験の説明において与えられるLC-MSおよびUPLC-MSデータは、（別段の記載がない限り）以下の条件を指す：

【0253】

方法A

機器：Waters Acquity UPLC MS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、50x2.1mm；溶離液A：水+0.1体積%ギ酸（99%）、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0~1.6分1~99%B、1.6~2.0分99%B；流量0.8ml/分；温度：60℃；DADスキャン：210~400nm。

10

【0254】

方法B

機器：Waters Acquity UPLC MS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、50x2.1mm；溶離液A：水+0.2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0~1.6分1~99%B、1.6~2.0分99%B；流量0.8ml/分；温度：60℃；DADスキャン：210~400nm。

20

【0255】

方法C：

機器：Waters Acquity UPLC MS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm；溶離液A：水+0.1体積%ギ酸（99%）、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0~4.5分1~99%B、4.5~5.0分99%B；流量0.8ml/分；温度：60℃；DADスキャン：210~400nm。

【0256】

方法D

機器：Waters Acquity UPLC MS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、50x2.1mm；溶離液A：水+0.2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0~4.5分5~95%B、4.5~5.0分95%B；流量0.8ml/分；温度：50℃；DADスキャン：210~400nm。

30

【0257】

方法E

機器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、50x2.1mm；溶離液A：水+0.1体積%トリフルオロ酢酸、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0~4.5分5~95%B、4.5~5.0分95%B；流量0.8ml/分；温度：50℃；DADスキャン：210~400nm。

【0258】

方法F（キラルHPLC）

機器：Agilent HPLC 1260；カラム：Chiralpak IB 3 μ 100x4, 6mm；溶離液A：ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン（99%）；溶離液B：エタノール；均一濃度：70%A+30%B；流量1.0ml/分；温度：25℃；注入：5 μ l；DAD@254nm

40

【0259】

方法G：

機器：Agilent UHPLC 1290 SingleQuad；カラム：Phenomenex Kinetex C18 1.7 50x2.1mm；溶離液A：水+0.1体積%トリフルオロ酢酸（99%）；溶離液B：アセトニトリル；勾配：0~4.5分5~95%B、4.5~5.0分95%B；流量0.8ml/分；温度：50℃；DAD @254nm。

【0260】

50

方法H

機器：Agilent：1260、Aurora SFC-Modul；カラム：Luna Hilic 5 μ m 100x4, 6 mm；

溶離液A：CO₂、溶離液B：メタノール+0.5体積%アンモニア（32%）；均一濃度：20 %B；

流量4.0ml/分；温度：37.5℃；BPR：100bar；MWD@254nm；

【0261】

方法I

機器：Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、50x2.1mm；溶離液A：水+0.1体積%ギ酸（99%）、溶離液B：メタノール；勾配：0~1.6分1~99%B、1.6~2.0分99%B；流量0.8ml/分；温度：60℃；DADスキャン：210~400nm。

【0262】

方法J

機器：Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、50x2.1mm；溶離液A：水+0.2体積%アンモニア水（32%）、溶離液B：メタノール；勾配：0~1.6分1~99%B、1.6~2.0分99%B；流量0.8ml/分；温度：60℃；DADスキャン：210~400nm。

【0263】

方法K：

機器：Agilent：1260、Aurora SFC-Modul；カラム：Chiralpak IA 5 μ m 100x4.6mm；溶離液A：CO₂、溶離液B：メタノール+0.2体積%ジエチルアミン（99%）；均一濃度：28%B；流量4.0ml/分；温度：37.5℃；BPR：100bar；MWD@254nm

【0264】

方法L：

機器：Agilent：1260、Aurora SFC-Modul；カラム：Chiralpak IA 5 μ m 100x4.6mm；溶離液A：CO₂、溶離液B：エタノール+0.2体積%アンモニア水（32%）；均一濃度：29%B；流量4.0ml/分；温度：37.5℃；BPR：100bar；MWD@220nm

【0265】

方法M

機器：Agilent：1260、Aurora SFC-Modul；カラム：Chiralpak IA 5 μ m 100x4.6mm；溶離液A：CO₂、溶離液B：メタノール+0.2体積%ジエチルアミン（99%）；均一濃度：28%B；流量4.0ml/分；温度：37.5℃；BPR：100bar；MWD@254nm

【0266】

方法N

機器：Agilent：1260、Aurora SFC-Modul；カラム：Chiralpak IA 5 μ m 100x4.6mm；溶離液A：CO₂、溶離液B：メタノール；均一濃度：21%B；流量4.0ml/分；温度：37.5℃；BPR：100bar；MWD@254nm

【0267】

方法O

機器：Agilent：1260、Aurora SFC-Modul；カラム：YMC Cellulose SC 3 μ m 100x4.6mm；溶離液A：ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン（99%）；溶離液B：エタノール；均一濃度：10%B；流量1.0ml/分；温度：25℃；DAD@254nm

フラッシュカラムクロマトグラフィー条件

【0268】

その後の具体的な実験の説明に記載されている「（フラッシュ）カラムクロマトグラフィーによる精製」とは、Biotage Isolera精製システムの使用を指す。技術仕様については、www.biotage.comの「Biotage製品カタログ」を参照されたい。

【0269】

一般的な実験手順

10

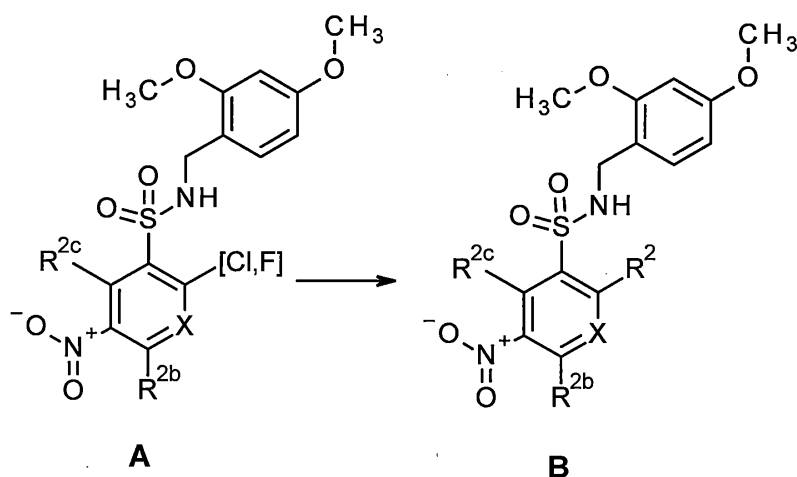
20

30

40

50

【化 5 0】



一般的手順GP1. 1

【0270】

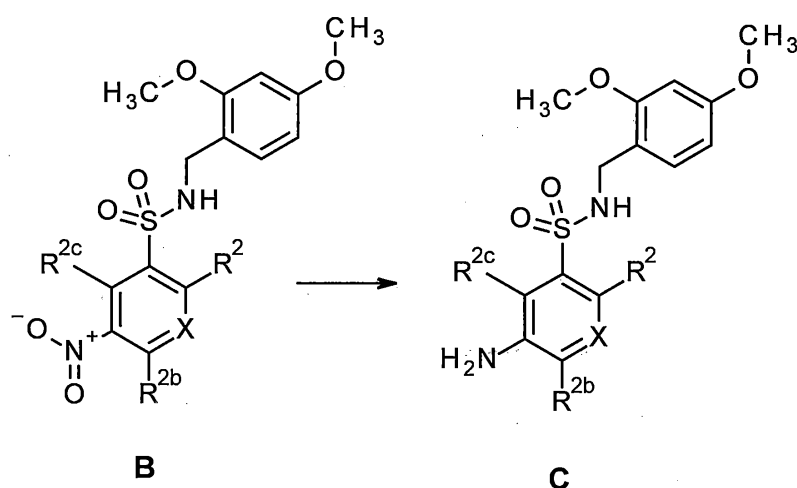
スルホンアミドA（例えば、1.29mmolスケール）をアセトニトリル（1.29mmolスケールの例では10mL）に溶解し、炭酸セシウム（1.0当量）および対応する求核試薬（1.0当量）を添加した。TLCが出発材料の消費を示すまで、攪拌を110℃で続けた。溶媒を減圧下で除去し、引き続いて水およびジクロロメタンを添加した。その後、相を分離し、有機相を乾燥させ、これを真空中で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく使用するか、または実施例に示されるように精製した。

【0271】

一般的手順GP1. 2

スルホンアミドA（例えば、1.29mmol）をアセトニトリル（1.29mmolスケールの例では15mL）に溶解し、微粉末炭酸カリウム（3.0当量）および対応するアゾール（1.5当量）を添加した。TLCが出発材料の消費を示すまで、攪拌を100～110℃で継続した。溶媒を減圧下で除去し、引き続いて水およびジクロロメタンを添加した。その後、相を分離し、有機相を乾燥させ、これを真空中で濃縮した。粗生成物を、さらに精製することなく使用するか、または実施例に示されるように精製した。

【化 5 1】



10

一般的手順GP2. 1

【0272】

粗ニトロ化合物B（例えば、1.29mmol）を、ジオキサン（1.29mmolスケールの例では15 mL）に溶解し、塩化スズ（II）二水和物（3.0当量）を添加し、反応混合物を70℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。濾液は、さらに精製することなく使用するか、または実施例に示されるように精製した。

20

【0273】

一般的手順GP2. 2

粗ニトロ化合物B（例えば、1.29mmol）を、ジオキサン（1.29mmolスケールの例では15mL）に溶解し、塩化スズ（II）二水和物（5.0当量）を添加し、反応混合物を70℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。濾液は、さらに精製することなく使用するか、または実施例に示されるように精製した。

30

【0274】

一般的手順GP2. 3

粗ニトロ化合物B（例えば、1.29mmol）を、メタノール（1.29mmolスケールの例では15mL）に溶解し、Pd/C（10%負荷、50mg）を添加した。フラスコを3回排気し、水素（1bar）を流し、室温で攪拌を続けた。反応の完了後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

【0275】

一般的手順GP2. 4

粗ニトロ化合物B（例えば、1.29mmol）を、メタノール/ジオキサン（1.29mmolスケールの例では15mL）に溶解し、Pd/C（10%負荷、50mg）を添加した。フラスコを3回排気し、水素（1bar）を流し、室温で攪拌を続けた。反応の完了後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

40

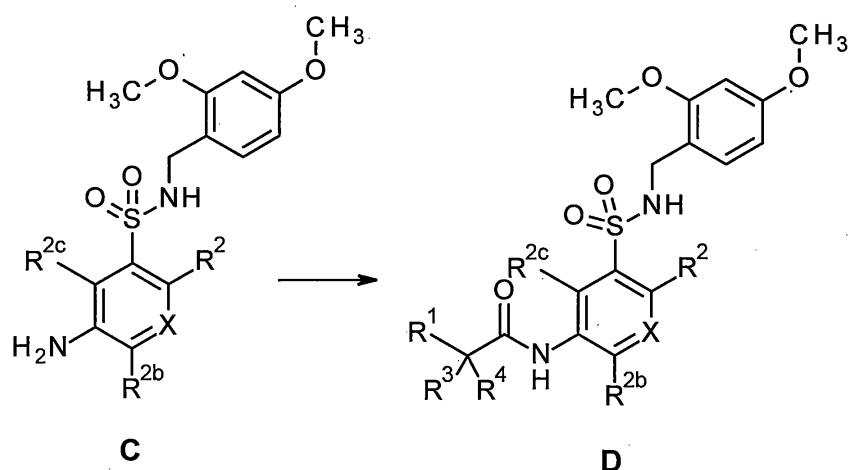
【0276】

一般的手順GP2. 5

粗ニトロ化合物B（例えば、1.29mmol）を、メタノール/ジオキサン（1.29mmolスケールの例では15mL）に溶解し、Pt/C（10%負荷、50mg）を添加した。フラスコを3回排気し、水素（1bar）を流し、室温で攪拌を続けた。反応の完了後、混合物を濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

50

【化 5 2】



10

【0 2 7 7】

一般的手順GP3. 1

粗置換アニリンC（例えば、1. 29mmol）を、ジメチルホルムアミド（1. 29mmolスケールの例では6mL）に溶解し、続いて対応する酸（実施例で示される量）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（酸に基づいて4. 5当量）およびHATU（酸に基づいて1. 5当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌するか、またはTLCが出発材料の消費を示すまで50℃で加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。酢酸エチルおよび水を添加し、有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

20

【0 2 7 8】

一般的手順GP3. 2

粗置換アニリンC（1. 29mmol）を、ジメチルホルムアミド（1. 29mmolスケールの例では10mL）に溶解し、続いて対応する酸（実施例で示される量）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（酸に基づいて2. 7当量）およびHATU（酸に基づいて1. 0当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌するか、またはTLCが出発材料の消費を示すまで50℃で加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。酢酸エチルおよび水を添加し、有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

30

【0 2 7 9】

一般的手順GP3. 3

粗置換アニリンC（1. 29mmol）を、ジメチルホルムアミド（1. 29mmolスケールの例では10mL）に溶解し、続いて対応する酸（実施例で示される量）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（酸に基づいて2. 7当量）およびHATU（酸に基づいて1. 0当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌するか、またはTLCが出発材料の消費を示すまで50℃で加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。酢酸エチルおよび水を添加し、有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

40

【0 2 8 0】

一般的手順GP3. 4

粗置換アニリンC（1. 29mmol）を、ジメチルホルムアミド（1. 29mmolスケールの例では10mL）に溶解し、続いて対応する酸（実施例で示される量）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（酸に基づいて2. 0当量）およびHATU（酸に基づいて1. 0当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌するか、またはTLCが出発材料の消費を示すまで50℃

50

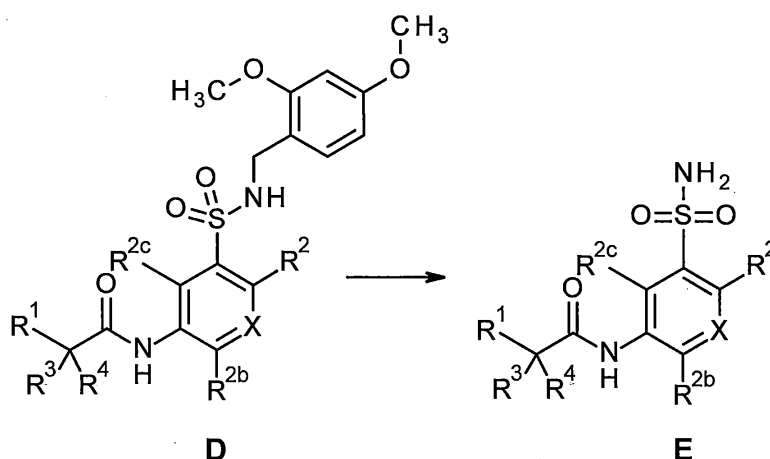
で加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。酢酸エチルおよび水を添加し、有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

【0281】

一般的手順GP3. 5

粗置換アニリンC (1.29mmol) を、ジメチルホルムアミド (1.29mmolスケールの例では10mL) に溶解し、続いて対応する酸 (実施例で示される量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (酸に基づいて4.0当量) およびHATU (酸に基づいて1.3当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌するか、またはTLCが出発材料の消費を示すまで50℃で加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。酢酸エチルおよび水を添加し、有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。

【化53】



【0282】

一般的手順GP4. 1

粗アミドD (例えば、1.29mmol) をジクロロメタン (1.29mmolスケールの例では5~10mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (50当量) を添加し、TLCが出発材料の消費を示すまで反応混合物を室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチルおよび水を粗生成物に添加し、有機相を乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を実施例に示されるように精製した。水抽出を用いない精製も可能であったが、HPLC精製をより困難にした。

【0283】

一般的手順GP4. 2

粗アミドD (例えば、1.29mmol) をジクロロメタン/トリフルオロ酢酸2/1 (1.29mmolスケールの例では6mL) に溶解し、TLCが出発材料の消費を示すまで反応混合物を室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチルおよび水を粗生成物に添加し、有機相を乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を実施例に示されるように精製した。水抽出を用いない精製も可能であったが、HPLC精製をより困難にした。

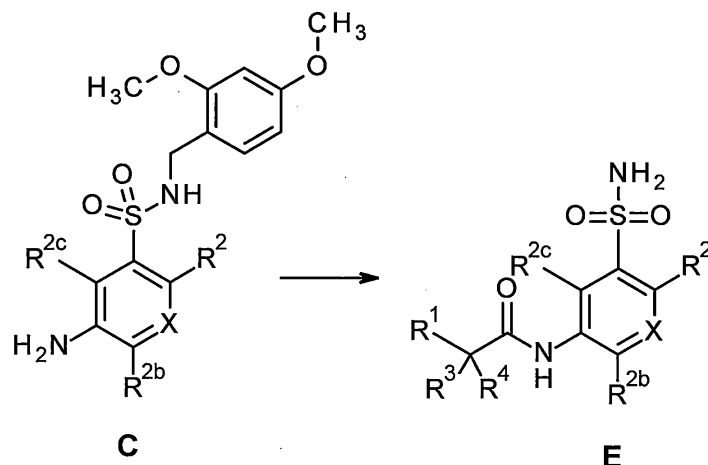
【0284】

一般的手順GP4. 3

粗アミドD (例えば、1.29mmol) をジクロロメタン/トリフルオロ酢酸1/1 (1.29mmolスケールの例では6mL) に溶解し、TLCが出発材料の消費を示すまで反応混合物を室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチルおよび水を粗生成物に添加し、有機相を乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を実施例に示されるように

精製した。水抽出を用いない精製も可能であったが、HPLC精製をより困難にした。

【化54】



【0285】

一般的手順GP5. 1

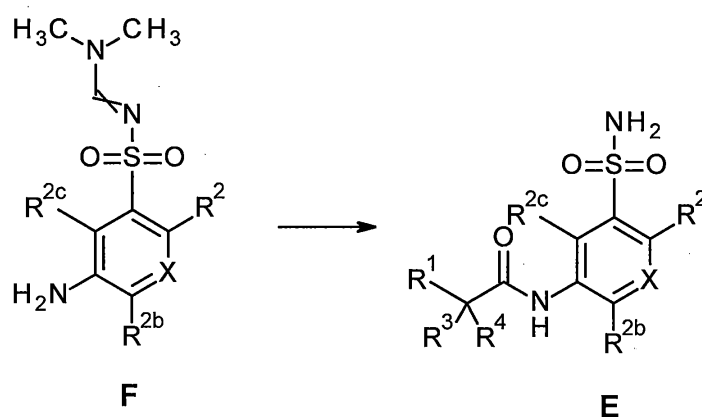
置換アニリンCの溶液（1-メチル-2-ピロリドン0.4mL中0.20mmol）、対応する酸（1-メチル-2-ピロリドン0.8mL中0.40mmol）、HATU（1-メチル-2-ピロリドン0.8mL中0.40mmol）、N-メチルモルホリン（4-ジメチルアミノピリジン2.5%含有1-メチル-2-ピロリドン0.267mL中0.80mmol）を加え、一晩振盪した。次に、これを真空中で濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸／ジクロロメタン3／1（水5%含有、2mL）に再溶解した。反応混合物を再び一晩振盪し、続いて真空濃縮およびHPLCによる精製を行った。

【0286】

一般的手順GP5. 2

置換アニリンCの溶液（1, 2-ジクロロエタン0.8mL中0.20mmol）およびHATU（1, 2-ジクロロエタン0.8mL中0.40mmol）を合し、対応する酸（0.40mmol）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（103mg、0.80mmol）を添加し、続いて一晩振盪した。次に、これを真空中で濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸（水5%含有、1mL）に再溶解した。反応混合物を再び一晩振盪し、続いて真空濃縮およびHPLCによる精製を行った。

【化 5 5】



10

【0287】

一般的手順GP6. 1

粗置換アニリンF (0.137mmol) を、ジメチルホルムアミド (0.137mmolスケールの例では2mL) に溶解し、続いて対応する酸 (実施例で示される量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (酸に基づいて2.7当量) およびHATU (酸に基づいて1.0当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、続いて真空中で濃縮した。酢酸エチルおよび水を添加し、有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。

20

【0288】

粗生成物をメタノール (1mL) に再溶解し、濃アンモニア水 (70μL) で処理し、一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、実施例に示されるように精製した。

【0289】

一般的手順GP6. 2

NMP (0.4mL) 中の粗置換アニリンF (実施例で示される量) を、対応する酸 (2当量) に添加し、続いてNMP (0.8mL) 中HATU (2当量) およびNMP (2.5% 4-ジメチルアミノピリジン含有、0.27mL) 中N-メチルモルホリン (4当量) を添加した。反応混合物を一晩振盪した。次に、メタノール (1mL) および濃アンモニア水 (2mL) を添加し、続いて室温で4日間振盪した。HPLCによる精製により、望ましい化合物Eを得た。

30

【0290】

一般的手順GP6. 3

粗置換アニリンF (0.137mmol) を、ジメチルホルムアミド (0.137mmolスケールの例では2mL) に溶解し、続いて対応する酸 (実施例で示される量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (酸に基づいて2.0当量) およびHATU (酸に基づいて1.0当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、続いて真空中で濃縮した。酢酸エチルおよび水を添加し、有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。

40

【0291】

粗生成物をメタノール (2mL) に再溶解し、濃アンモニア水 (1mL) で処理し、一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、実施例に示されるように精製した。

【0292】

一般的手順GP6. 4

粗置換アニリンF (0.137mmol) を、ジメチルホルムアミド (0.137mmolスケールの例では2mL) に溶解し、続いて対応する酸 (実施例で示される量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (酸に基づいて1.5当量) およびHATU (酸に基づいて1.0当量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、続いて真空中で濃縮した。ジクロロメタンおよ

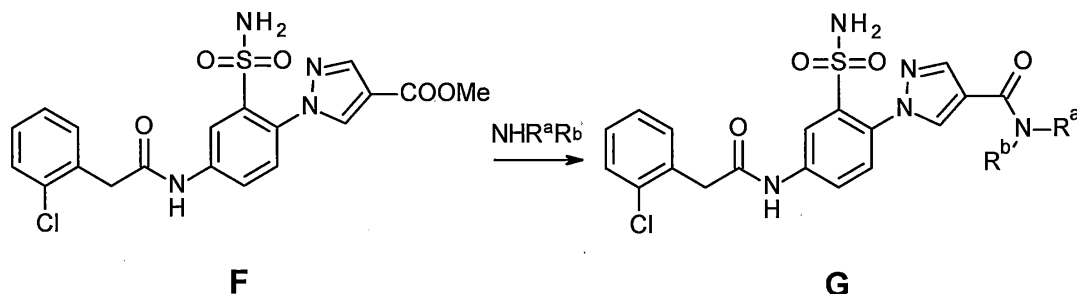
50

び水を添加し、有機相を乾燥させ、真空中で濃縮した。

【0293】

粗生成物をメタノール（2mL）に再溶解し、濃アンモニア水（1mL）で処理し、一晚攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、実施例に示されるように精製した。

【化56】



10

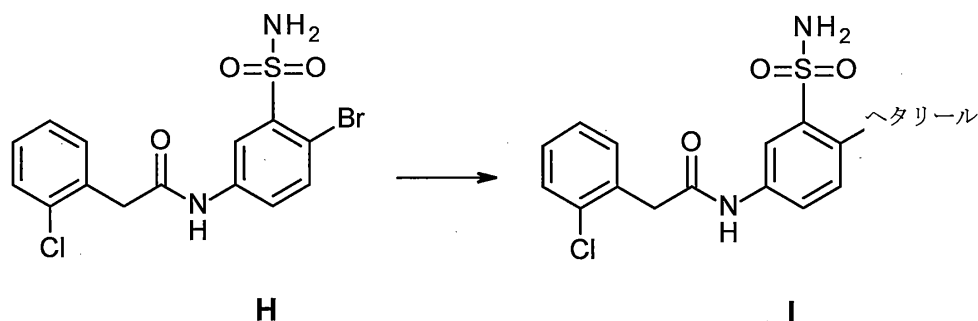
【0294】

一般的手順GP7. 1

メチル1-（4- { [（2-クロロフェニル）アセチル] アミノ} -2-スルファモイルフェニル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（実施例で示される量）を、THF（0.22mmolスケールの例では2mL）に溶解し、バイアルをアルゴンでフラッシュした。対応するアミン（2.5当量）を添加し、続いてビス（トリメチルアルミニウム）-1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] -オクタン（DABAL-Me₃, 3当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、1M HClでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、実施例に示されるように精製した。

20

【化57】



30

40

【0295】

一般的手順GP8. 1

N-（4-ブromo-3- { [（ジメチルアミノ）メチレン] スルファモイル} フェニル）-2-（2-クロロフェニル）アセトアミド（実施例で示される量）を、メタノール（0.33mmolスケールの例で1.5mL）に溶解し、窒素で脱気した。ビス（ピナコラト）ジボロン（2.5当量）、メシレート [（ジ（1-アダマンチル）-n-ブチルホスフィン）-2-（2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル）] パラジウム (II)（cataCXium（登録商標）A Pd G 3、0.05当量）およびN、N-ジイソプロピルエチルアミン（2.5当量）を添加し、これ

50

を50℃で1時間撹拌した。触媒を濾過によって除去し、濾液を真空中で減少させた。

【0296】

粗生成物n-プロパノール(0.33mmolスケールの例で1.5mL)に再溶解し、続いて窒素で脱気した。対応するヘタリールブロミド(2当量)、フッ化カリウム(0.23当量)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(0.05当量)およびトリフェニルホスフィン(0.05当量)を添加した。これを再び窒素を用いて脱気し、リン酸カリウム(2.5当量)を添加し、続いてマイクロ波中100℃で1時間照射した。反応混合物を真空中で濃縮し、水/ジクロロメタンで抽出した。有機相を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、実施例に示されるように精製した。

【0297】

一般的手順GP8.2

N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(実施例で示される量)を、メタノール(0.59mmolスケールの例で3mL)に溶解し、窒素で脱気した。ビス(ピナコラト)ジボロン(2.5当量)、メシレート[(ジ(1-アダマンチル)-n-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(cataCXium(登録商標)APdG3、0.05当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.5当量)を添加し、これを50℃で1時間撹拌した。触媒を濾過によって除去し、濾液を真空中で減少させた。

【0298】

粗生成物n-プロパノール(0.59mmolスケールの例で3mL)に再溶解し、続いて窒素で脱気した。対応するヘタリールブロミド(2当量)、フッ化カリウム(0.23当量)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(0.05当量)およびトリフェニルホスフィン(0.05当量)を添加した。これを再び窒素を用いて脱気し、リン酸カリウム(2.5当量)を添加し、続いてマイクロ波中100℃で1時間照射した。

【0299】

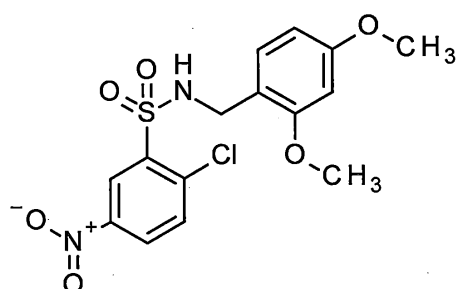
どんな沈殿も濾過によって除去し、濾液を真空中で濃縮し、メタノール(0.59mmolスケールの例で2mL)に再び溶解させた。水酸化アンモニウム水溶液(33%、2mL)を添加した。それを、UPLC-MSが脱保護の完了を示すまで撹拌した。大部分の例では、一晩の撹拌で十分であったが、特定の例では、それよりも長い撹拌とさらなる水酸化アンモニウム水溶液の添加が必要であった。その後、反応混合物を真空中で濃縮し、実施例に示されるように精製した。

【0300】

中間体の合成

中間体1

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
【化58】



2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンクロリド(10.8g、42.2mmol)のジクロ

ロメタン（108mL）中溶液に、重炭酸ナトリウム（7.09g、84.4mmol）および1-（2,4-ジメトキシフェニル）メタンアミン（7.05g、42.2mmol）を添加した。混合物を一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、引き続いて水（75mL）および酢酸エチル（75mL）を添加した。10分間攪拌した後、得られた沈殿を濾過により分離し、これを40℃で一晩真空中で乾燥させて、表題化合物（14.1g、36.5mmol、収率86%）を得た。

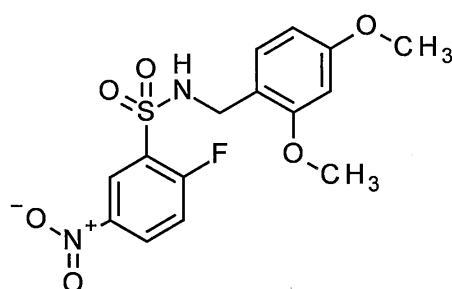
LC-MS（方法A）：Rt=1.17分；MS（ESI^{neg}）：m/z=385 [M-H]⁻ -
 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.56 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.10 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H).

10

【0301】

中間体2

N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2-フルオロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
 【化59】



20

1-（2,4-ジメトキシフェニル）メタンアミン（0.669g、4.00mmol）のジクロロメタン（40mL）中溶液に、氷冷下でN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（1.29g、10.0mmol）を添加した。25分間にわたって、2-フルオロ-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（0.958g、4.00mmol）のジクロロメタン（10mL）中溶液をゆっくり添加した。氷冷下で2時間攪拌を継続し、引き続いて室温で一晩攪拌した。これを水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。Biotage Isolera system（シリカゲル、勾配n-ヘキサン／酢酸エチル）でのカラムクロマトグラフィーにより、表題化合物を得た（400mg、1.08mmol、収率27%、純度70%）。

30

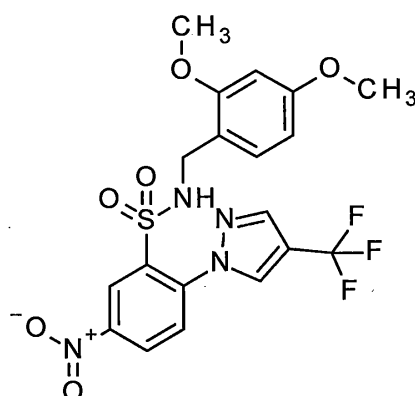
LC-MS（方法A）：Rt=1.12分；MS（ESI^{neg}）：m/z=369 [M-H]⁻ -
 【0302】

中間体3

N-（2,4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロ-2-〔4-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕ベンゼンスルホンアミド

40

【化 6 0】



10

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (5.69g、14.7mmol) のアセトニトリル (170mL) 中溶液に、4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (3.00g、22.1mmol) および粉末炭酸カリウム (6.09g、44.1mmol) を添加し、これを100℃で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮することにより、粗表題化合物がもたらされ (7.50g、定量的、純度約95%)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.31分 ; MS (ESIpos) : m/z=487 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.52 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.03-8.09 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.94 (s, 1H) .

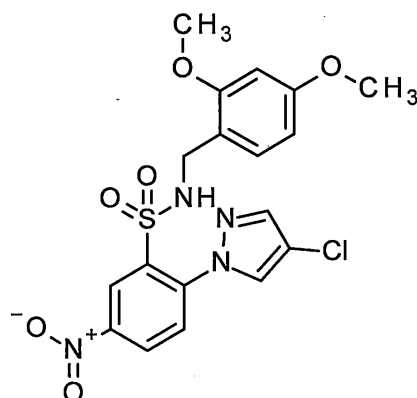
【0303】

中間体4

2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

30

【化 6 1】



40

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (5.03g、13.0mmol) のアセトニトリル (150mL) 中溶液に、4-クロロ-1H-ピラゾール (2.00g、19.5mmol) および粉末炭酸カリウム (5.39g、39.0mmol) を添加し、これを100℃で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタ

50

ンおよび水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させた。真空中で濃縮することにより、粗表題化合物がもたらされ（6.27g、定量的、純度約95%）、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS（方法A）：Rt=1.26分；MS（ESIpos）：m/z=453 [M+H]⁺

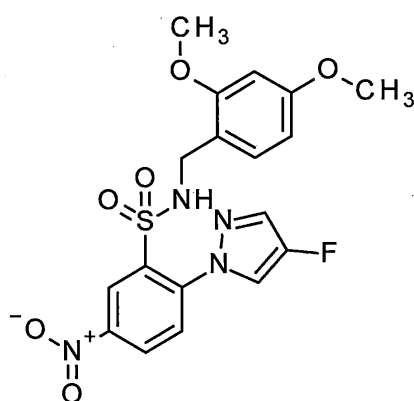
¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.57 (s, 1H)。

【0304】

中間体5

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化62】



2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（5.00g、11.6mmol）のアセトニトリル（135mL）中溶液に、4-フルオロ-1H-ピラゾール（1.50g、17.4mmol）および粉末炭酸カリウム（4.82g、34.9mmol）を添加し、これを100℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空中で濃縮することにより、粗表題化合物がもたらされ（5.54g、定量的、純度約85%）、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS（方法A）：Rt=1.23分；MS（ESIpos）：m/z=437 [M+H]⁺

¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H)。

【0305】

中間体6

2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

10

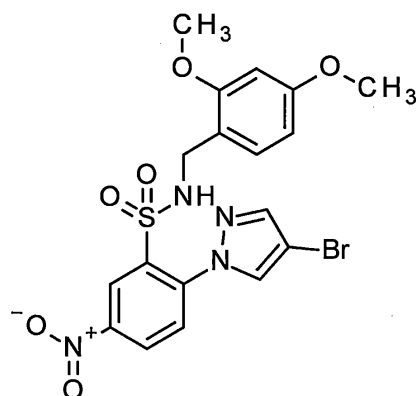
20

30

40

50

【化 6 3】



10

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.75g、4.54mmol) のアセトニトリル (53mL) 中溶液に、4-ブロモ-1H-ピラゾール (1.00g、6.80mmol) および粉末炭酸カリウム (1.88g、13.6mmol) を添加し、これを100℃で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空中で濃縮することにより、粗表題化合物がもたらされ (2.38g、定量的、純度約95%)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.29分 ; MS (ESIpos) : m/z=497 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.00-8.10 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H) .

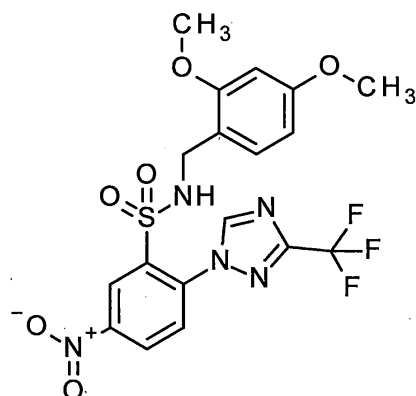
【0306】

中間体7

30

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化 6 4】



40

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.00g、5.17mmol) のアセトニトリル (60mL) 中溶液に、3-(トリフルオロメチル)

50

)-1H-1, 2, 4-トリアゾール (1.06g、7.76mmol) および粉末炭酸カリウム (2.14g、15.5mmol) を添加し、これを100℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空中で濃縮することにより、粗表題化合物がもたらされ (2.33g、収率79%、純度約85%)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS (方法A) : Rt=1.26分; MS (ESIpos) : m/z=488 [M+H]⁺

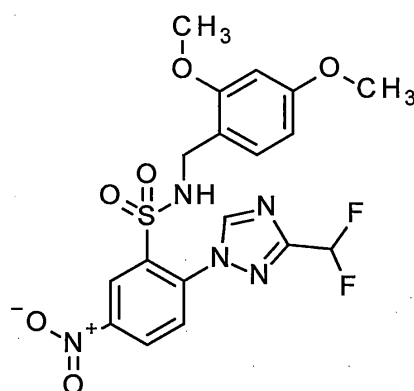
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.59 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.26 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.21 (s, 1H) .

【0307】

中間体8

2-[3-(ジフルオロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化65】



2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (550mg、1.42mmol) のアセトニトリル (15mL) 中溶液に、3-(ジフルオロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール (254mg、2.13mmol) および粉末炭酸カリウム (589mg、4.27mmol) を添加し、これをマイクロ波中120℃で1時間照射した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。水相をジクロロメタンで3回洗浄した。次に、合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (504mg、1.07mmol、収率76%、純度95%) 。

LC-MS (方法A) : Rt=1.12分; MS (ESIpos) : m/z=470 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.56 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.17-8.25 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 9.12 (s, 1H) .

【0308】

中間体9

2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

10

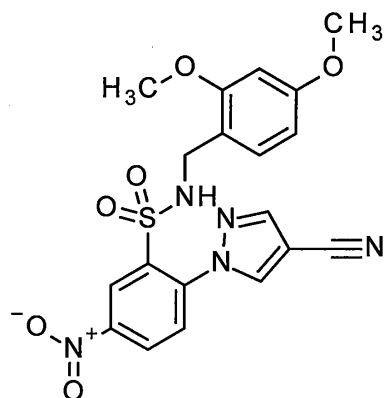
20

30

40

50

【化 6 6】



10

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (15.0g、38.8mmol) のアセトニトリル (450mL) 中溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (5.41g、93.1mmol) および粉末炭酸カリウム (16.1g、116mmol) を添加し、これを100℃で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水で抽出した。純粋な表題化合物が沈殿し、これを濾別した (9.09g 20.5mmol、収率53%、純度97%)、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空濃縮により、さらなる粗表題化合物がもたらされた (9.11g、純度約60%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.17分; MS (ESI^{neg}) : m/z=442 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.53 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.41-8.54 (m, 2H), 9.17 (br s, 1H) .

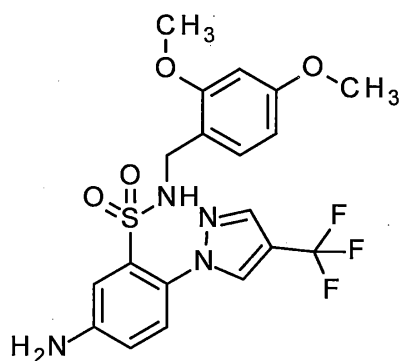
【0309】

30

中間体10

5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化 6 7】



40

Pd/C (10%負荷、750mg) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (7

50

・50g、14.7mmol) のメタノール (120mL) 溶液に添加し、室温で4時間、水素雰囲気下で攪拌した。一部の酢酸エチルを添加して沈殿生成物を溶解し、続いて濾過し、洗浄し、真空濃縮して粗表題化合物を得 (6.50g、定量的、純度約95%)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS (方法A) : Rt=1.20分 ; MS (ESIpos) : m/z=457 [M+H]⁺

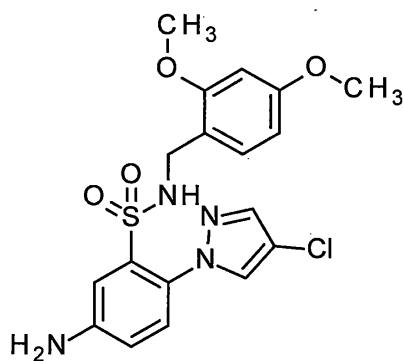
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.94 (d, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.41-6.48 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.56 (s, 1H) .

【0310】

中間体11

5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド

【化68】



Pt/C (10%負荷、600mg) を、粗2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (6.27g、13.9mmol) のエタノール (100mL) 溶液に添加し、室温で24時間、水素雰囲気下で攪拌した。触媒を濾別し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮して粗表題化合物を得 (5.99g、定量的、純度約90%)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS (方法A) : Rt=1.23分 ; MS (ESIpos) : m/z=423 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.41-6.47 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.15 (d, 1H) .

【0311】

中間体12

5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

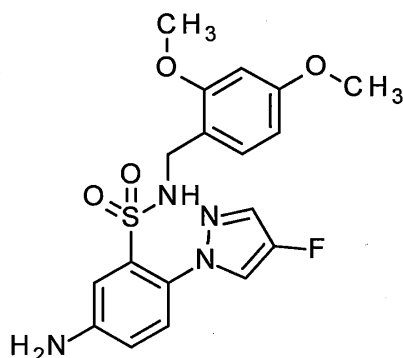
20

30

40

50

【化 6 9】



10

Pt/C (10%負荷、1.76 g) を、粗N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (5.50g、12.6mmol) の、エタノール (125mL) とジオキサン (200mL) の混合物中溶液に添加し、室温で8時間、水素雰囲気下で撹拌した。触媒を濾別し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮して粗表題化合物を得 (5.07g、定量的、純度約90%)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.10分

MS (ESIpos) : m/z=407 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.69 (s, 3H) , 3.72 (s, 3H) , 3.92 (d, 2H) , 5.93 (s, 2H) , 6.42-6.47 (m, 2H) , 6.78 (dd, 1H) , 7.08-7.19 (m, 4H) , 7.74 (dd, 1H) , 8.07 (dd, 1H) .

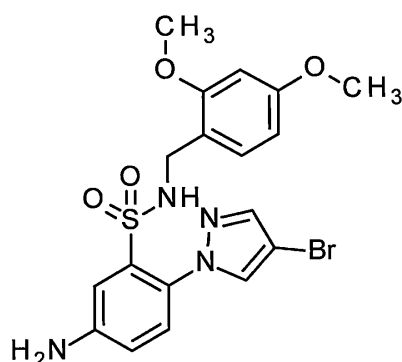
【0312】

中間体13

5-アミノ-2- (4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド

30

【化 7 0】



40

Pt/C (10%負荷、1.76g) を、粗2- (4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (5.60g、12.8mmol) のエタノール (140mL) 溶液に添加し、室温で14時間、水素雰囲気下で撹拌した。触媒を濾別し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮して粗表題化合物を得 (1.87g、定量的、純度約90%)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した

50

。

LC-MS (方法A) : Rt=1.18分 ; MS (ESIpos) : m/z=467 (M+H) +

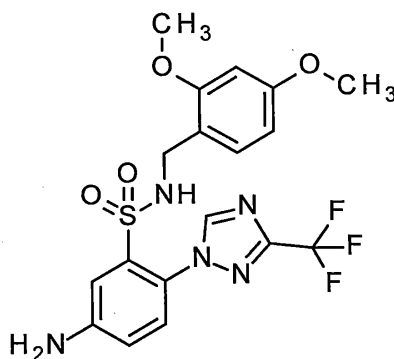
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.69 (s, 3H) , 3.72 (s, 3H) , 3.92 (d, 2H) , 5.95 (s, 2H) , 6.39-6.48 (m, 2H) , 6.77 (dd, 1H) , 7.08-7.23 (m, 4H) , 7.79 (d, 1H) , 8.15 (d, 1H) .

【0313】

中間体14

5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-ベンゼンスルホンアミド

【化71】



Pd/C (10%負荷、170mg) を、粗N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (2.33g、4.78mmol) のメタノール (45mL) 溶液に添加し、室温で一晩、水素雰囲気下で撹拌した。触媒を濾別し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮して粗表題化合物を得 (2.04g、定量的、純度約95%)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS (方法A) : Rt=1.13分 ; MS (ESIpos) : m/z=458 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.69 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H) , 3.91 (s, 2H) , 6.15 (s, 2H) , 6.40-6.49 (m, 2H) , 6.80 (dd, 1H) , 7.09 (d, 1H) , 7.14 (d, 1H) , 7.28 (d, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 8.91 (d, 1H) .

【0314】

中間体15

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[3-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル}アセトアミド

10

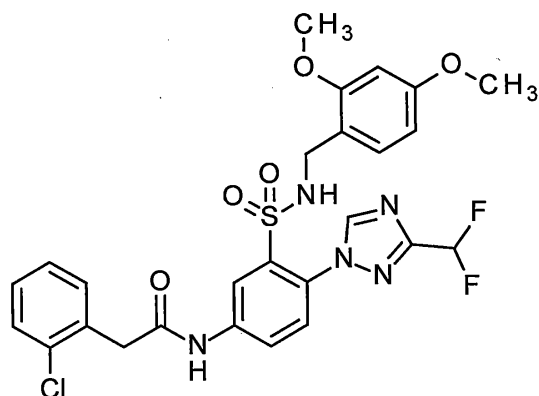
20

30

40

50

【化 7 2】



Pd/C (10% 負荷、22mg) を、2- [3- (ジフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (252mg、0. 53mmol) のメタノール (3. 5mL) およびテトラヒドロフラン (1. 5mL) 中溶液に添加し、室温で6時間、水素雰囲気下で撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をエタノール (5mL) に再溶解、白金/バナジウム (55mg、1/2% 担持炭) を添加し、これを水素雰囲気下で3時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して213mgの粗5-アミノ-2- [3- (ジフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。前のステップで得た粗材料 (213mg) を、ジメチルホルムアミド (5mL) に溶解し、続いて (2-クロロフェニル) 酢酸 (124mg、0. 727mmol) 、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (196mg、1. 94mmol) およびHATU (276mg、0. 727mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル/水で抽出した。水相を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、それを分取HPLCによって精製した (112mg、0. 189mmol、2ステップでの収率36%、純度90%) 。

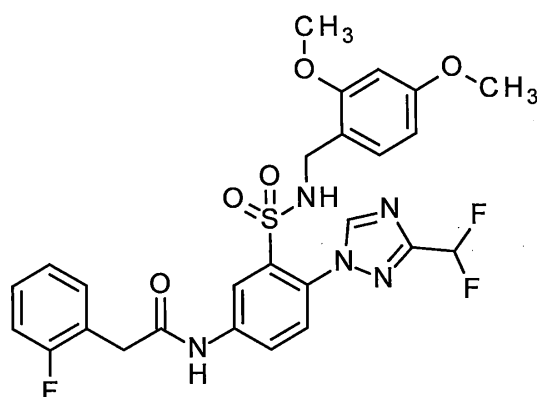
LC-MS (方法B) : Rt=1. 26分; MS (ESIpos) : m/z=592 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3. 63 (s, 3H) , 3. 68 (s, 3H) , 3. 92 (s, 2H) , 3. 99 (d, 2H) , 6. 33-6. 39 (m, 2H) , 7. 06 (d, 1H) , 7. 21 (t, 1H) , 7. 30-7. 38 (m, 2H) , 7. 44-7. 51 (m, 2H) , 7. 60 (d, 1H) , 7. 68 (t, 1H) , 7. 95 (dd, 1H) , 8. 20 (d, 1H) , 8. 92 (s, 1H) , 10. 79 (s, 1H) .

【0315】

中間体16

N- {4- [3- (ジフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

【化 7 3】



Pd/C (10% 負荷、22mg) を、2- [3- (ジフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリ
アゾール-1-イル] -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホン
アミド (252mg、0. 53mmol) のメタノール (3. 5mL) およびテトラヒドロフラン (1. 5mL) 中溶液に添加し、室温で6時間、水素雰囲気下で撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をエタノール (5mL) に再溶解、白金/バナジウム (55mg、1/2% 担持炭) を添加し、これを水素雰囲気下で3時間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して213mgの粗5-アミノ-2- [3- (ジフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。前のステップで得た粗材料 (213mg) を、ジメチルホルムアミド (5mL) に溶解し、続いて (2-フルオロフェニル) 酢酸 (112mg、0. 727mmol) 、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (196mg、1. 94mmol) およびHATU (276mg、0. 727mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル/水で抽出した。水相を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、それを分取HPLCによって精製した (94mg、0. 163mmol、2ステップでの収率31%、純度90%)

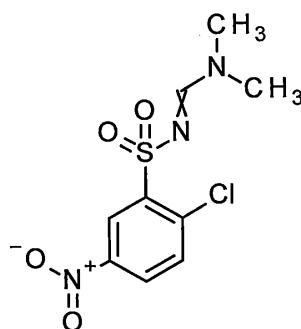
LC-MS (方法B) : Rt=1. 21分、MS (ESIpos) : m/z=576 [M+H] +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3. 62 (s, 3H) , 3. 67 (s, 3H) , 3. 82 (s, 2H) , 3. 99 (d, 2H) , 6. 33-6. 37 (m, 2H) , 7. 07 (d, 1H) , 7. 17-7. 24 (m, 2H) , 7. 21 (t, 1H) , 7. 31-7. 38 (m, 1H) , 7. 40-7. 46 (m, 1H) , 7. 60 (d, 1H) , 7. 67 (t, 1H) , 7. 94 (dd, 1H) , 8. 18 (d, 1H) , 8. 92 (s, 1H) , 10. 76 (s, 1H) .

【0316】

中間体17

2-クロロ-N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 7 4】



10

1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (3. 02g、25. 4mmol) を、2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (3. 00g、12. 7mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (43mL) 中溶液に添加し、室温で2日間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタン/水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させた。真空中で濃縮することにより、粗表題化合物が得られ (4. 18g、定量的、純度約90%)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

LC-MS (方法A) : Rt=0. 86分; MS (ESIpos) : m/z=292 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2. 94-2. 96 (m, 3H), 3. 20 (s, 3H), 7. 91 (d, 1H), 8. 31-8. 33 (m, 1H), 8. 39 (dd, 1H), 8. 69 (d, 1H) .

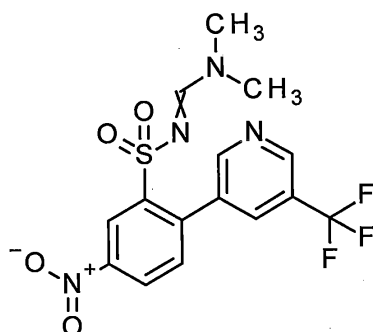
【0 3 1 7】

中間体18

N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化 7 5】

30



40

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1. 10g、3. 77mmol) を、脱気したn-プロパノール (33mL) に溶解し、[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ボロン酸 (1. 08g、5. 68mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (132mg、0. 189mmol) およびトリフェニルホスフィン (49. 5mg、0. 189mmol) で処理した。脱気した2M炭酸カリウム水溶液 (5. 65mL) を添加し、バイアルを密封し、100℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、水を添加し、これを酢酸エチルで3回抽出し、続いて真空中で濃縮した。

50

部分的に脱保護した標的分子を、NDMF中1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミンとともに室温で攪拌することによって、以前に記載されるように再び保護した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製し（Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル／水+0.1%アンモニア水（32%））、表題化合物を得た（174mg、0.432mmol、収率11%、純度95%）。

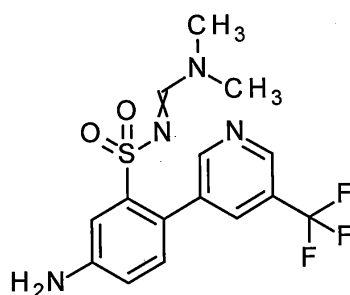
LC-MS（方法B）：Rt=1.08分；MS（ESIpos）：m/z=403 [M+H]⁺ +
 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ [ppm] 2.76 (s, 3H), 2.99 (s, 3H),
 7.76 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H),
 8.76 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.09 (dd, 1H)。

【0318】

中間体19

5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化76】



Pd/C（10%負荷、21mg）を、N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド（174mg、0.39mmol）の、メタノール（10mL）とジオキサン（10mL）の混合物中溶液に添加し、水素雰囲気下で室温で一晩攪拌した。触媒を濾別し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮して表題化合物を得（140mg、定量的、純度95%）、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

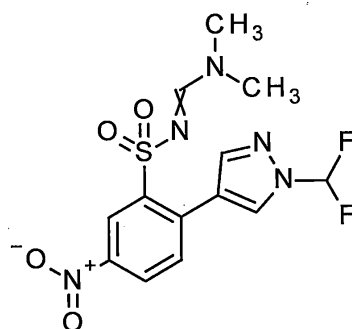
LC-MS（方法A）：Rt=0.90分；MS（ESIpos）：m/z=373 [M+H]⁺ +

【0319】

中間体20

2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化77】



2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.00g, 3.43mmol) を、脱気したn-プロパノール (30mL) に溶解し、1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.25g, 5.14mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (121mg, 0.171mmol) およびトリフェニルホスフィン (45.0mg, 0.171mmol) で処理した。脱気した2M炭酸カリウム水溶液 (5.14mL) を添加し、バイアルを密封し、100℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、水を添加し、これを酢酸エチルで3回抽出し、続いて真空中で濃縮した。

残渣をメタノール (25mL) とn-プロパノール (25mL) の混合物に再溶解し、精製をより容易にするために、濃アンモニア水 (50mL) を添加して標的分子を完全に脱保護した。反応混合物をジクロロメタンおよび酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥させ、それに続いて真空中で濃縮し、分取HPLC (Chromatorex C-18 10μm, 125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) により精製して、2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-ニトロベンゼンスルホンアミドを得た (83mg)。

次に、脱保護した標的分子を、DMF中1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミンとともに室温で撹拌することによって、以前に記載されるように再び保護した。真空濃縮により表題化合物を得 (418mg)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

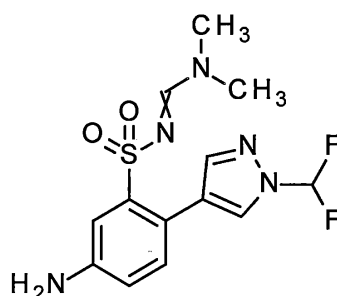
LC-MS (方法B) : Rt=0.98分; MS (ESIpos) : m/z=374 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.76 (d, 3H), 3.02 (s, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.91-7.93 (m, 2H), 7.95 (t, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.77 (d, 1H) .

【0320】

中間体21

5-アミノ-2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-ベンゼンスルホンアミド

【化78】



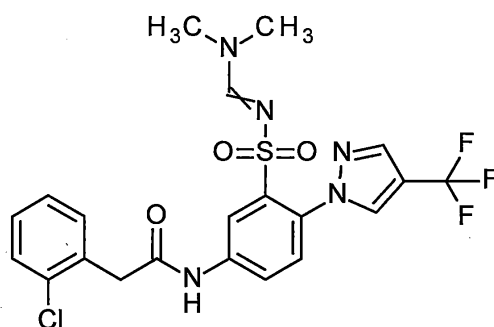
Pd/C (10%負荷、54mg) を、2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (418mg, 1.01mmol) の、メタノール (10mL) とジオキササン (10mL) の混合物中溶液に添加し、水素雰囲気下で室温で一晩撹拌した。触媒を濾別し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を真空中で濃縮して粗表題化合物を得 (370mg、定量的、純度90%)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS (方法A) : Rt=0.74分; MS (ESIpos) : m/z=344 [M+H]⁺ +
【0321】

中間体22

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイ

ル} -4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル) アセトアミド
【化79】



10

2- (2-クロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド (2.00g、3.92mmol) を、ジメチルホルムアミド (13.3mL) に溶解し、ジメチルホルムアミドジメチルアセテート (935mg、7.85mmol) で処理し、それに続いて週末にわたって室温で撹拌した。反応混合物を真空中で減少させ、ジクロロメタンおよび水で抽出した。所望の化合物は既に部分的に沈殿していた。有機相を乾燥させ、真空中で濃縮し、n-プロパノール懸濁液として撹拌し、続いて濾過することによってさらに精製した。沈殿した全ての画分を合して、次のステップに十分な純度の表題化合物を得た (1.33g、2.59mmol、収率66%、純度95%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.19分; MS (ESIpos) : m/z=514 [M+H]⁺

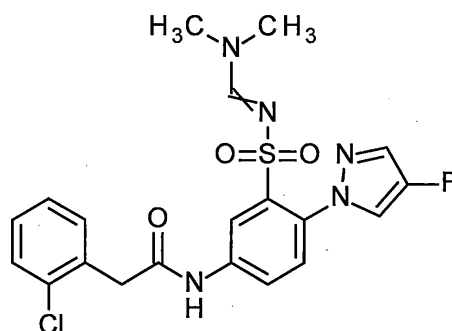
主要なE/Z異性体1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.77 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.62-8.64 (m, 1H), 10.80 (s, 1H)。

【0322】

30

中間体23

2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} -4- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル] アセトアミド
【化80】



40

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド (125mg、0.31mmol) を、ジメチルホルム

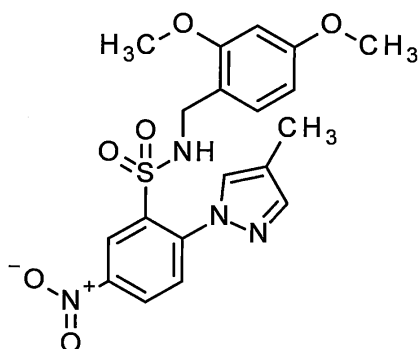
50

アミド (1mL) に溶解し、ジメチルホルムアミドジメチルアセテート (72.9mg、0.61mmol) で処理し、それに続いて週末にわたって室温で攪拌した。反応混合物を真空中で減少させ、ジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、次のステップに十分な純度の表題化合物を得た (167mg、定量的)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.06分; MS (ESIpos) : m/z=464 [M+H]⁺
【0323】

中間体24

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
【化81】



2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (800mg、2.07mmol) のアセトニトリル (16mL) 溶液に、4-メチル-1H-ピラゾール (260μl、3.1mmol、CAS-RN 7554-65-5) および粉末炭酸カリウム (857mg、6.20mmol) を添加し、これをマイクロ波中140℃で2時間照射した。さらなる4-メチル-1H-ピラゾール (347μl、4.1mmol) を添加した後、混合物を再びマイクロ波中140℃で2時間照射した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。水相をジクロロメタンで3回洗浄した。次に、合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (718mg、収率64%、純度80%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.30分; MS (ESIpos) : m/z=433 [M+H]⁺
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.13 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.17 (d, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H)。

【0324】

中間体25

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

10

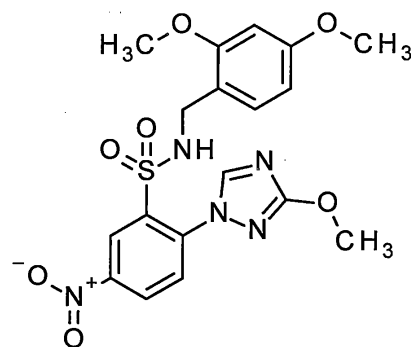
20

30

40

50

【化 8 2】



10

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (700mg、1.81mmol) のアセトニトリル (19mL) 溶液に、3-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール (269mg、2.71mmol) および粉末炭酸カリウム (750mg、5.43mmol) を添加し、混合物をマイクロ波中120℃で1時間照射した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。水相をジクロロメタンで3回洗淨した。次に、合した有機相を食塩水で洗淨し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (293mg、収率31%、純度85%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.08分 ; MS (ESIpos) : m/z=450 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.30 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H)。

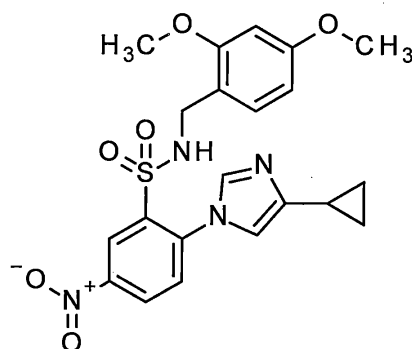
【0325】

中間体26

30

2-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 8 3】



40

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (700mg、1.81mmol) のアセトニトリル (14mL) 中溶液に、5-シクロプロピル-1H-イミダゾール (294mg、2.71mmol、CAS-RN 89830-98-8) および粉末炭酸カリ

50

ウム (750mg、5.43mmol) を添加し、混合物をマイクロ波中120℃で1時間照射した。4-シクロプロピル-1H-イミダゾール (196mg、1.81mmol) を添加し、マイクロ波照射を140℃で2時間継続した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。水相をジクロロメタンで3回洗浄した。次に、合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (309mg、収率22%、純度60%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.06分; MS (ESIpos) : m/z=459 [M+H]⁺

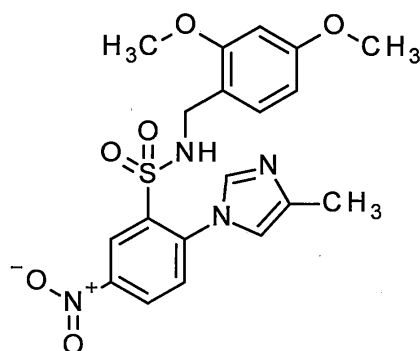
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0.71 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H)

【0326】

中間体27

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化84】



2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (700mg、1.81mmol) のアセトニトリル (14mL) 中溶液に、5-メチル-1H-イミダゾール (223mg、2.71mmol、CAS-RN 822-36-6) および粉末炭酸カリウム (750mg、5.43mmol) を添加し、混合物をマイクロ波中110℃で2時間照射した。4-メチル-1H-イミダゾール (223mg、2.71mmol) を添加し、マイクロ波照射を110℃で2時間継続した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。水相をジクロロメタンで3回洗浄した。次に、合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した252mg、収率29%、純度90%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.03分; MS (ESIpos) : m/z=433 [M+H]⁺

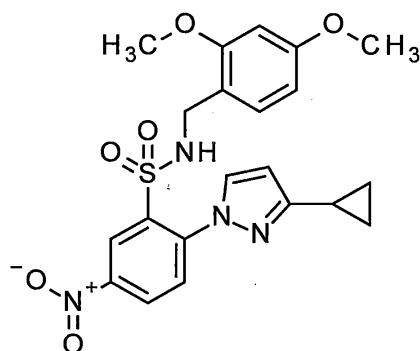
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.18 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 (t, 1H) .

【0327】

中間体28

2-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 8 5】



10

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (700mg、1.81mmol) のアセトニトリル (14mL) 中溶液に、3-シクロプロピル-1H-ピラゾール (240μl、2.71mmol、CAS-RN 100114-57-6) および粉末炭酸カリウム (750mg、5.43mmol) を添加し、混合物をマイクロ波中120℃で1時間照射した。5-シクロプロピル-1H-ピラゾール (240μl、2.71mmol) を添加し、マイクロ波照射を140℃で2時間継続した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。水相をジクロロメタンで3回洗浄した。次に、合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (187mg、収率21%、純度95%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.34分、MS (ESIpos) : m/z=459 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0.76 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.39 (dd, 1H).

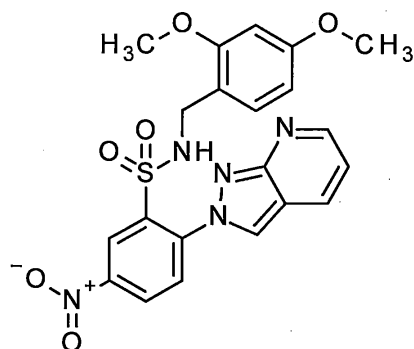
30

【0328】

中間体29

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-(2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化 8 6】



40

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (7

50

00mg、1.81mmol) のアセトニトリル (18mL) 中溶液に、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (307mg、2.58mmol、CAS-RN 271-73-8) および粉末炭酸カリウム (750mg、5.43mmol) を添加し、混合物をマイクロ波中120℃で2時間照射した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。水相をジクロロメタンで3回洗浄した。次に、合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (428mg、収率37%、純度70%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.24分; MS (ESIpos) : m/z=470 [M+H]⁺

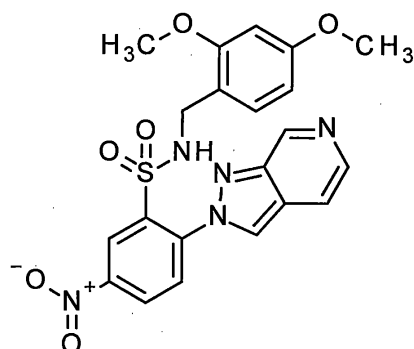
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.51 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.98 (t, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H).

【0329】

中間体30

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-(2H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

【化87】



2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (700mg、1.81mmol) のアセトニトリル (18mL) 中溶液に、1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン (307mg、2.58mmol、CAS-RN 271-47-6) および粉末炭酸カリウム (750mg、5.43mmol) を添加し、混合物をマイクロ波中120℃で2時間照射した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。水相をジクロロメタンで3回洗浄した。次に、合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (610mg、収率72%、純度95%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.15分、MS (ESIpos) : m/z=470 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.15 (d, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.99 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).

【0330】

中間体31

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-(2H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

10

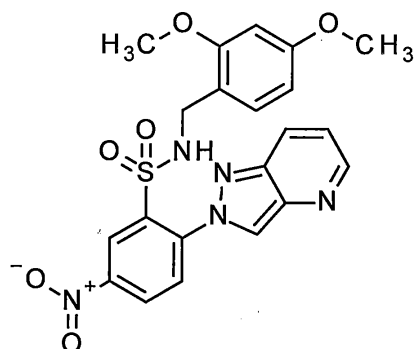
20

30

40

50

【化 8 8】



10

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (700mg、1.81mmol) のアセトニトリル (18mL) 中溶液に、1H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン (307mg、2.58mmol、CAS-RN 272-52-6) および粉末炭酸カリウム (750mg、5.43mmol) を添加し、混合物をマイクロ波中120℃で2時間照射した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。水相をジクロロメタンで3回洗浄した。次に、合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (270mg、収率20%、純度60%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.16分; MS (ESIpos) : m/z=470 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.55 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H)。

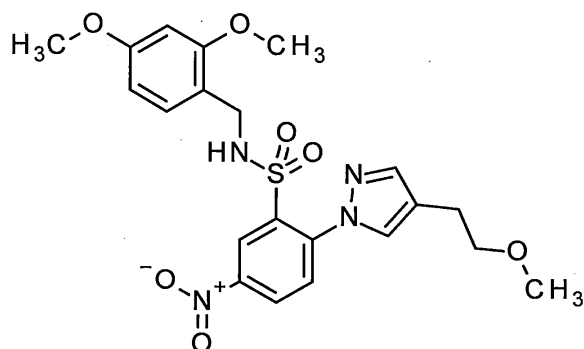
【0331】

中間体32

30

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化 8 9】



40

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.41g、3.65mmol) のアセトニトリル (16mL) 中溶液に、4-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール (260μl、3.1mmol、CAS-RN 1696383-18-12) および粉

50

末炭酸カリウム (1.51g、10.9mmol) を添加し、これをマイクロ波中140℃で2時間照射した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をHPLCにより精製した (300mg、収率15%、純度85%)。

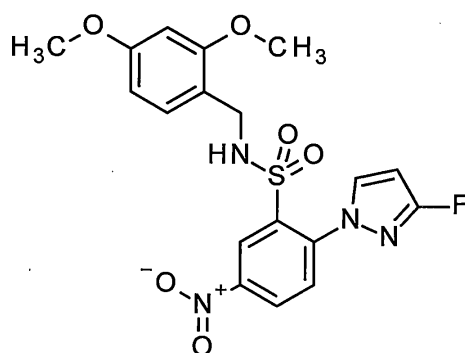
LC-MS (方法B) : Rt=1.26分; MS (ESIpos) : m/z=477 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.75 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H) .

【0332】

中間体33

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化90】



2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (700mg、1.81mmol) のアセトニトリル (19mL) 中溶液に、3-フルオロ-1H-ピラゾール (234mg、2.71mmol、CAS-RN 14521-81-4) および粉末炭酸カリウム (750mg、5.43mmol) を添加し、混合物をマイクロ波中120℃で2時間照射した。3-フルオロ-1H-ピラゾール (234mg、2.71mmol) を添加し、マイクロ波照射を120℃で2時間継続した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をジクロロメタンおよび水で抽出した。水相をジクロロメタンで3回洗浄した。次に、合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (567mg、収率61%、純度85%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.25分; MS (ESIpos) : m/z=437 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.52 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H) .

【0333】

中間体34

N-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-アミン

10

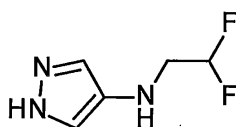
20

30

40

50

【化91】



1H-ピラゾール-4-アミン (300mg、純度95%、3.43mmol) のアセトニトリル (17mL) 中溶液に、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (690μl、5.1mmol、CAS-RN 74427-22-8)、粉末炭酸カリウム (1.06g、7.65mmol)、およびトリエチルアミン (720μL、5.1mmol) を添加した。混合物を一晩120℃に加熱した。後処理のために、これを濾過し、固体を酢酸エチルですすいだ。濾液の真空濃縮とそれに続くフラッシュクロマトグラフィーによって表題化合物がもたらされた (505mg、収率90%、純度90%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.43分

MS (ESIpos) : m/z=148 (M+H) +

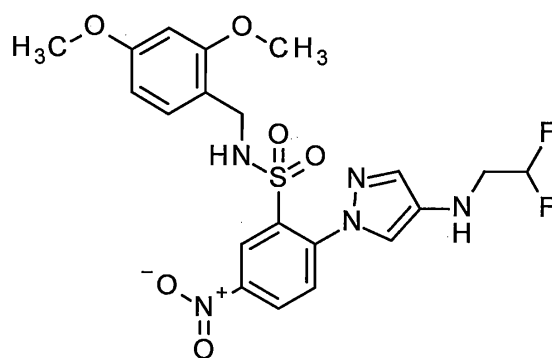
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.23 (tdd, 2H), 4.72 (t, 1H), 6.05 (tt, 1H), 7.12 (s, 2H), 12.10 (s, 1H)。

【0334】

中間体35

2-{4-[(2,2-ジフルオロエチル) アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} -N-(2,4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化92】



2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (623mg、1.53mmol) のアセトニトリル (16mL) 中溶液に、N-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-アミン (500mg、3.06mmol) および粉末炭酸カリウム (634mg、4.59mmol) を添加し、これをマイクロ波中120℃で12時間照射した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (280mg、収率31%、純度85%)。

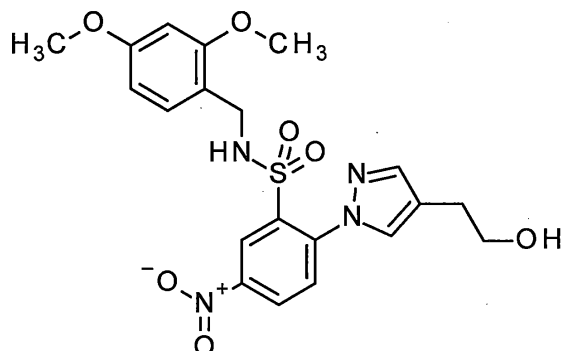
LC-MS (方法A) : Rt=1.23分 ; MS (ESIpos) : m/z=498 [M+H] +

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.38 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 5.49 (t, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.15 (tt, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.38 (dd, 1H)。

【0335】

中間体36

N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド
【化93】



10

2-クロロ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (661mg、1.71mmol) のアセトニトリル (13mL) 中溶液に、2- (1H-ピラゾール-4-イル) エタノール (383mg、3.42mmol、CAS-RN 180207-57-2) および粉末炭酸カリウム (944mg、6.83mmol) を添加し、混合物をマイクロ波中140℃で2時間照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (285mg、収率34%、純度95%)。

20

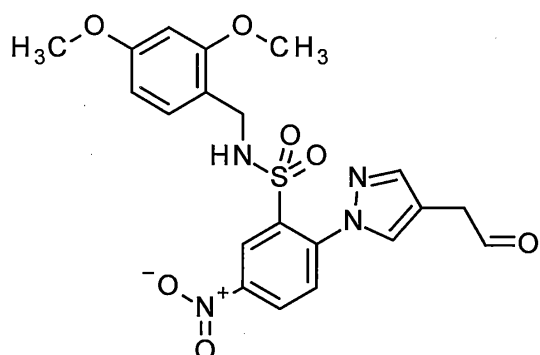
LC-MS (方法B) : Rt=1.08分; MS (ESIpos) : m/z=463 (M+H) +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] : 2.66 (t, 2H) , 3.42 (s, 3H) , 3.60 (s, 3H) , 3.62 (td, 2H) , 4.17 (d, 2H) , 4.75 (t, 1H) , 6.11 (d, 1H) , 6.26 (dd, 1H) , 7.09 (d, 1H) , 7.78 (d, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 8.19 (d, 1H) , 8.28 (t, 1H) , 8.40 (dd, 1H) .

30

【0336】

中間体37

N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- [4- (2-オキソエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド
【化94】



40

N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1H-ピラゾール

50

ル-1-イル] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (279mg、573 μmol 、純度95%) のジクロロメタン (19mL) 中溶液に、1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ) -1 λ 5, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H) -オン (486mg、1.15mmol) を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を、チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10%) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1:1) で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下で濃縮することにより、粗表題化合物がもたらされ、これをさらに精製することなく使用した (440mg、収率33%、純度20%)。

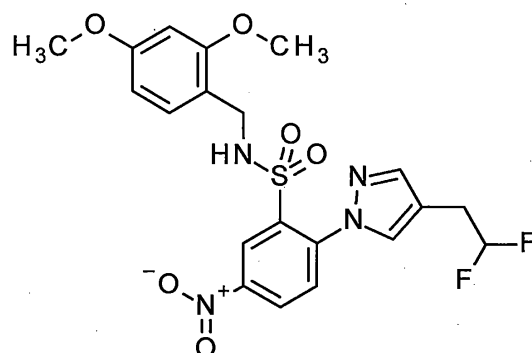
LC-MS (方法B) : Rt=1.11分; MS (ESIpos) : m/z=461 (M+H) +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 4.17 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.71 (t, 1H).

【0337】

中間体38

2- [4- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化95】



粗N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- [4- (2-オキソエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (440mg、191 μmol 、純度20%) のテトラヒドロフラン (500 μL) 中溶液に、2-メトキシ-N- (2-メトキシエチル) -N- (トリフルオロ- λ 4-スルファニル) エタンアミン (210mL、トルエン中2.7M、570 μmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄した。有機相を、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により表題化合物を得た (56mg、収率43%、純度70%)。

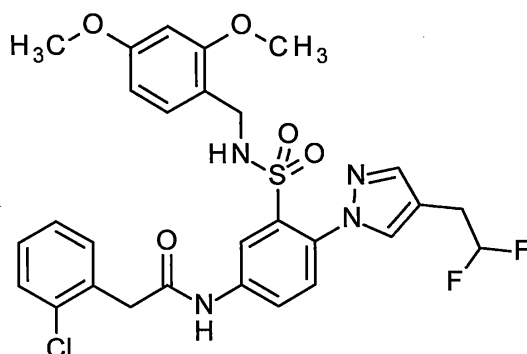
LC-MS (方法B) : Rt=1.26分; MS (ESIpos) : m/z=483 (M+H) +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.16 (td, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.12 (d, 1H), 6.26 (tt, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H).

【0338】

中間体39

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [4- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド

【化 9 6】



10

塩化スズ (II) ニ水和物 (530mg、2.35mmol) を、2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (227mg、469 μ mol) のジオキサン (6mL) 中溶液に添加し、続いて70℃で6時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、真空中で濃縮して、245mgの粗5-アミノ-2-[4-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (217mg) をDMF (6mL) に溶解し、それに続いて(2-クロロフェニル)酢酸 (84mg、492 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (230 μ L、1.3mmol) およびHATU (187mg、492 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で3.5時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (336mg、純度40%、2ステップでの収率47%)。

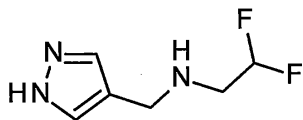
30

LC-MS (方法A) : Rt=1.34分; MS (ESIpos) : m/z=605 (M+H) +
【0339】

中間体40

2,2-ジフルオロ-N-(1H-ピラゾール-4-イルメチル)エタンアミン

【化 9 7】



40

1-(1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンジヒドロクロリド (500mg、2.94mmol) のアセトニトリル (30mL) 中溶液に、2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (590 μ L、4.4mmol、CAS-RN 74427-22-8)、粉末炭酸カリウム (1.02g、7.35mmol)、およびトリエチルアミン (1.2mL、8.8mmol) を添加した。混合物を4時間100℃に、そして一晩70℃に加熱した。後処理のために、これを濾過し、固体をジクロロメタンですすいだ。濾液の真空濃縮とそれに続くジクロロメタンによ

50

る残渣の抽出および有機相の蒸発によって表題化合物がもたらされた（482mg、収率86%、純度85%）。

LC-MS（方法B）：Rt=0.49分；MS（ESIpos）：m/z=162（M+H）+
 1H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ [ppm]：2.82（td，2H），3.61（s，2H），
 5.98（tt，1H），7.50（s，2H）。

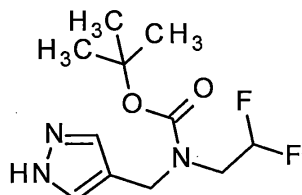
【0340】

中間体41

tert-ブチル（2，2-ジフルオロエチル）（1H-ピラゾール-4-イルメチル）カルバメート

【化98】

10



2，2-ジフルオロ-N-（1H-ピラゾール-4-イルメチル）エタンアミン（370mg、2.30mmol）のジクロロメタン（23mL）中溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート（551mg、2.53mmol）を添加し、混合物を室温で90分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合した有機相を減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した（302mg、収率45%、純度90%）。

20

LC-MS（方法B）：Rt=0.95分；MS（ESIpos）：m/z=262（M+H）+
 1H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ [ppm]：2.82（td，2H），3.62（s，2H），
 5.99（tt，1H），7.74（s，2H），8.12（s，2H）。

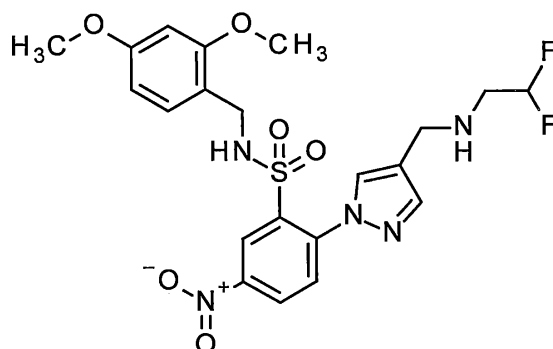
【0341】

中間体42

2-（4- { [（2，2-ジフルオロエチル）アミノ]メチル} -1H-ピラゾール-1-イル）-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【化99】

30



40

2-クロロ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（200mg、517 μmol）のアセトニトリル（10mL）中溶液に、tert-ブチル（2，2-ジフルオロエチル）（1H-ピラゾール-4-イルメチル）カルバメート（300mg、純度90%、1.03mmol）および粉末炭酸カリウム（286mg、2.07mmol）を添加し、混合物を

50

マイクロ波中120℃で4時間照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(84mg、収率22%、純度70%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.21分 : MS (ESIpos) : m/z=512 (M+H) +

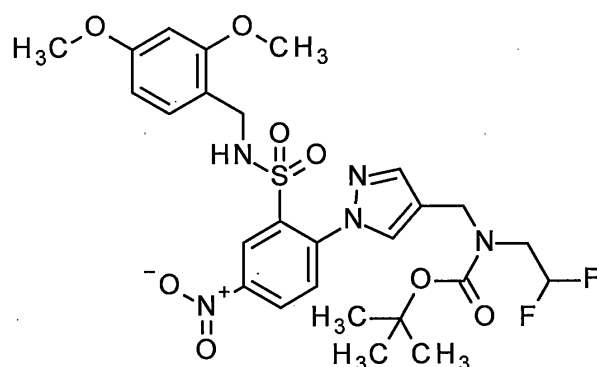
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.89 (td, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.16 (d, 2H), 6.02 (tt, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.41 (dd, 1H)

【0342】

中間体43

tert-ブチル (2, 2-ジフルオロエチル) [(1- {2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-ニトロフェニル} -1H-ピラゾール-4-イル) メチル] カルバメート

【化100】



2- (4- { [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] メチル} -1H-ピラゾール-1-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (370 mg、723 μmol) のジクロロメタン (7mL) 中溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボナート (174mg、796 μmol) および4- (ジメチルアミノ) ピリジン (4.4mg、36 μmol) を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。別のジ-tert-ブチルジカルボナート (174mg、796 μmol) および4- (ジメチルアミノ) ピリジン (4.4mg、36 μmol) を添加し、撹拌を3時間継続した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合した有機相を減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (150mg、収率17%、純度50%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.42分

MS (ESIpos) : m/z=612 (M+H) +

【0343】

中間体44

tert-ブチル { [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] メチル} (2, 2-ジフルオロエチル) カルバメート

10

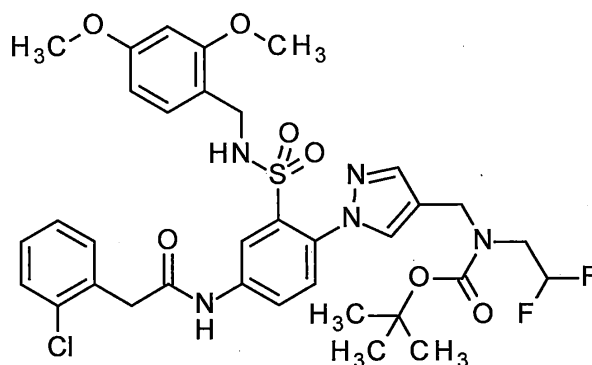
20

30

40

50

【化101】



10

塩化スズ (II) ニ水和物 (277mg、1.23mmol) を、tert-ブチル (2, 2-ジフルオロエチル) [(1- {2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-ニトロフェニル} -1H-ピラゾール-4-イル) メチル] カルバメート (150mg、123 μ mol、純度50%) のジオキサン (3mL) 中溶液に添加し、続いて70℃で4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、真空中で濃縮して、74mgの粗tert-ブチル [(1- {4-アミノ-2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -1H-ピラゾール-4-イル) メチル] (2, 2-ジフルオロエチル) カルバメートを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (74mg) をDMF (2.5mL) に溶解し、それに続いて (2-クロロフェニル) 酢酸 (33mg、191 μ mol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (89 μ L、510 μ mol) およびHATU (72.6mg、191 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で3時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (76mg、純度50%、2ステップでの収率42%)。

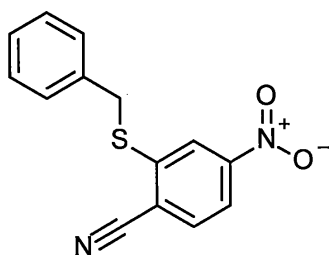
30

LC-MS (方法A) : Rt=1.36分; MS (ESIpos) : m/z=734 (M+H) +
【0344】

中間体45

2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロベンゾニトリル

【化102】



40

2-ブロモ-4-ニトロベンゾニトリル (400mg、1.76mmol) のジオキサン (34mL) 中溶液に、フェニルメタンチオール (197 μ L、1.67mmol)、(9, 9-ジメチル-9H

50

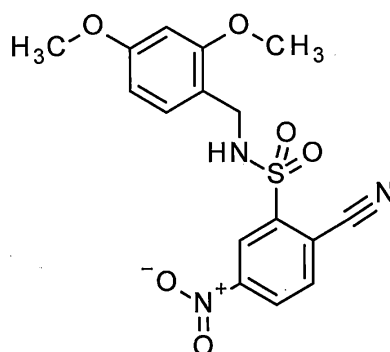
ーキサンテンー4, 5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)(51mg、88 μ mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物(91mg、88 μ mol)、およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(614 μ L、3.5mmol)を添加し、混合物を100℃で3時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水および酢酸エチルに溶かした。水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(457mg、収率91%、純度95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 4.58 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.30 (d, 1H)。

【0345】

中間体46

2-シアノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
【化103】



2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロベンゾニトリル(450mg、1.55mmol、純度95%)を、酢酸(15mL)中、N-クロロスクシンイミド(634mg、4.75mmol)とともに室温で3時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、390mgの粗2-シアノ-5-ニトロベンゼンスルホンニルクロリドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料(390mg)をジクロロメタン(7.7mL)に溶解し、続いて1-(2, 4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(291mg、1.74mmol)、および炭酸水素ナトリウム(531mg、6.33mmol)を0℃で添加した。反応混合物を0℃で1時間および室温で1時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、水および酢酸エチルに溶かした。水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(118mg、収率12%、純度60%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.05分; MS (ESIpos) : m/z=378 (M+H) +

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 3.56 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.11 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.76 (t, 1H)。

【0346】

中間体47

2-[(2, 4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-N'-ヒドロキシ-4-ニトロベンゼンカルボキシミドアミド

10

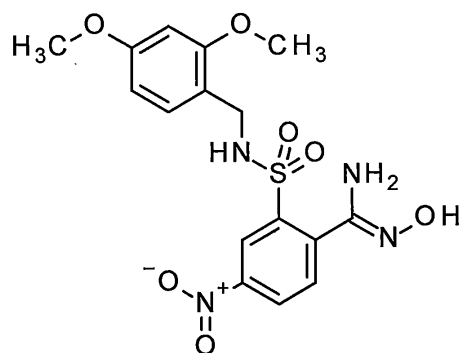
20

30

40

50

【化104】



10

ヒドロキシアノモニウムクロリド (258mg、3.71mmol) を、DMSO (5mL) に溶解した。カリウム tert-ブチラート (416mg、3.71mmol) を少量ずつ10℃で添加し、それに続いて1時間攪拌した。次に、2-シアノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (140mg、371μmol) のDMSO (3mL) 溶液を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ入れた。沈殿を濾過し、真空乾燥させて表題化合物を得た (126mg、収率74%、純度90%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.99分; MS (ESI^{neg}) : m/z=409 (M-H) -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.47 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.25 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 10.02 (s, 1H)。

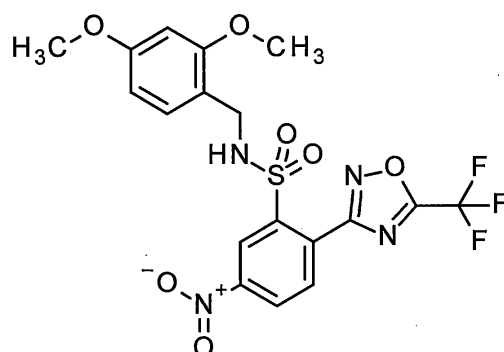
【0347】

中間体48

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化105】

30



40

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-N'-ヒドロキシ-4-ニトロベンゼンカルボキシミジアミド (125mg、305μmol) を、テトラヒドロフラン (2.5mL) 中、トリフルオロ酢酸無水物 (47μL、340μmol) とともに還流で2時間および室温で一晩攪拌した。別のトリフルオロ酢酸無水物 (43μL、300μmol) を添加し、反応物を90分間加熱還流した。反応混合物を水に溶かし、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (87mg、収率56%、純度95%)。

50

LC-MS (方法A) : Rt=1.36分; MS (ESI^{neg}) : m/z=487 (M-H) -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.54 (s, 3H), 3.64 (s, 3H),
 4.07 (d, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.99
 (d, 1H), 8.13 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H).

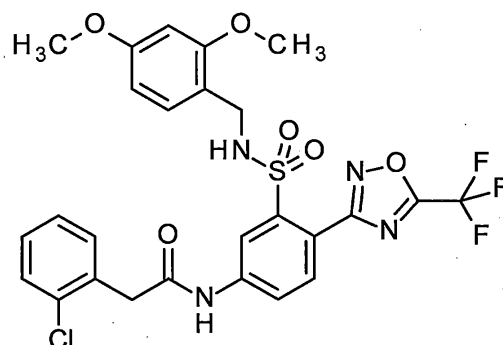
【0348】

中間体49

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]
 }-4-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]フェニル
 }アセトアミド

【化106】

10



20

塩化スズ(II)二水和物(196mg、870μmol)を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)
)-5-ニトロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-
 イル]ベンゼンスルホンアミド(85.0mg、174μmol)のジオキサン(2.2mL)溶液
 に添加し、続いて70℃で4時間および室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し
 た。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで
 濾過し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して74mgの粗5-アミノ-N-(2,4-
 ジメトキシベンジル)-2-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ベンゼン
 スルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステッ
 プに使用した。

30

前のステップで得た粗材料(70mg)をDMF(3mL)に溶解し、それに続いて(2-クロ
 ロフェニル)酢酸(31.3mg、183μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(11
 0μL、610μmol)およびHATU(69.7mg、183μmol)を添加した。反応混合物を室
 温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回
 抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真
 空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した(112mg、純度
 40%、2ステップでの収率8%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.36分; MS (ESI^{neg}) : m/z=609 (M-H) -
 【0349】

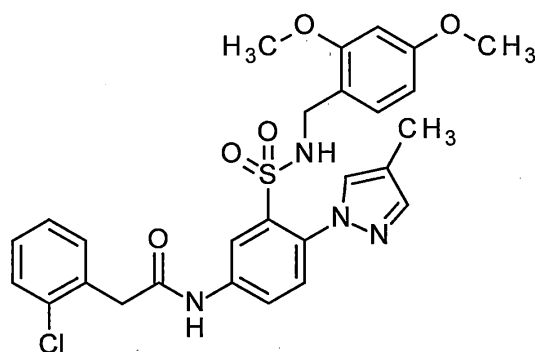
40

中間体50

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]
 }-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}アセトアミド

50

【化 1 0 7】



10

白金／バナジウム（130mg、1／2%担持炭）を、N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2-（4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（540mg、純度80%、1.00mmol）のエタノール（12mL）溶液に添加し、水素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して520mgの粗5-アミノ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2-（4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料（520mg）を、DMF（13mL）に溶解し、続いて（2-クロロフェニル）酢酸（331mg、1.94mmol）、DMF（900 μ L、5.2mmol）およびHATU（737mg、1.94mmol）を添加した。反応混合物を室温で72時間攪拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これを分取HPLCによって精製した（176mg、純度60%、2ステップでの収率19%）。

LC-MS（方法B）：Rt=1.34分；MS（ESIpos）：m/z=555 [M+H]⁺

¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ [ppm] 2.09（s，3H），3.59（s，3H），3.66（s，3H），3.79（s，2H），4.01（d，2H），6.33（d，1H），6.34（dd，1H），7.07（d，1H），7.15（m，2H），7.33（m，2H），7.44（d，1H），7.60（s，1H），7.77（t，1H），7.83（s，1H），7.93（dd，1H），8.06（d，1H），10.63（s，1H）。

30

【0350】

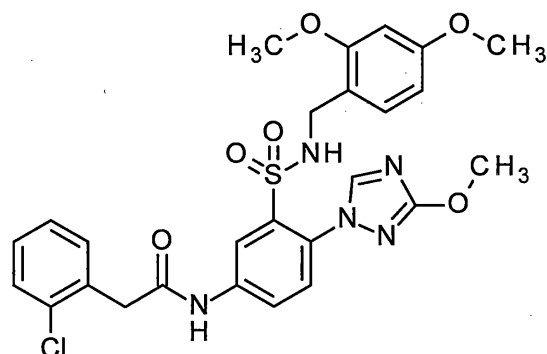
中間体51

2-（2-クロロフェニル）-N-〔3-〔（2，4-ジメトキシベンジル）スルファモイル〕-4-（3-メトキシ-1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）フェニル〕アセトアミド

40

50

【化108】



10

白金／バナジウム（71mg、1／2％担持炭）を、N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2-（3-メトキシ-1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（290mg、純度85％、0.55mmol）のエタノール（6mL）溶液に添加し、水素雰囲気下で室温で2日間撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮して520mgの粗5-アミノ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-2-（3-メトキシ-1H-1，2，4-トリアゾール-1-イル）ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料（200mg）を、DMF（5mL）に溶解し、続いて（2-クロロフェニル）酢酸（331mg、1.94mmol）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（332μL、1.9mmol）およびHATU（272mg、0.72mmol）を添加した。反応混合物を室温で24時間撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これを分取HPLCによって精製した（17mg、純度60％、2ステップでの収率3％）。

LC-MS（方法B）：Rt=1.16分；MS（ESIpos）：m/z=572 [M+H]⁺

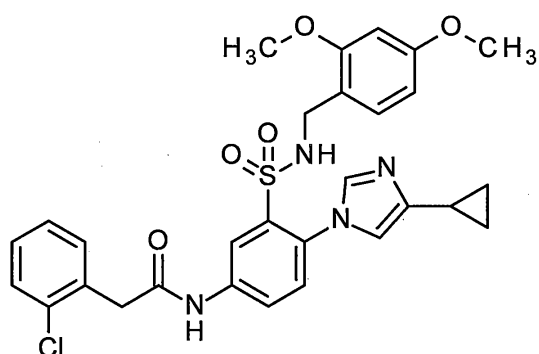
30

【0351】

中間体52

2-（2-クロロフェニル）-N-〔4-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-3-〔（2，4-ジメトキシベンジル）スルファモイル〕フェニル〕アセトアミド

【化109】



40

塩化スズ（II）二水和物（244mg、1.08mmol）を、2-（4-シクロプロピル-1H-

50

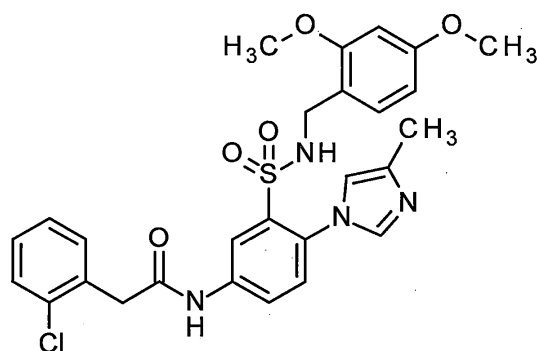
イミダゾール-1-イル) -N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (99.0mg、216 μ mol) のジオキサン (5mL) 溶液に添加し、70°Cで2時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して140mgの粗5-アミノ-2-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料 (140mg) を、DMF (3.4mL) に溶解し、続いて (2-クロロフェニル) 酢酸 (83.6mg、490 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (230 μ L、1.3mmol) およびHATU (186mg、490 μ mol) を添加した。反応混合物を60°Cで一晩撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (35mg、純度52%、2ステップでの収率15%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.25分; MS (ESIpos) : m/z=581 [M+H]⁺ [0352]

中間体53

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル}アセトアミド
【化110】



塩化スズ (II) 二水和物 (784mg、1.08mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (300mg、695 μ mol) のジオキサン (16mL) 溶液に添加し、70°Cで2.5時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して243mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料 (243mg) を、DMF (6.2mL) に溶解し、続いて (2-クロロフェニル) 酢酸 (154mg、904 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (420 μ L、2.4mmol) およびHATU (344mg、904 μ mol) を添加した。反応混合物を60°Cで一晩撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをHPLCにより精製した (69mg、純度85%、2ステップでの収率15%)。

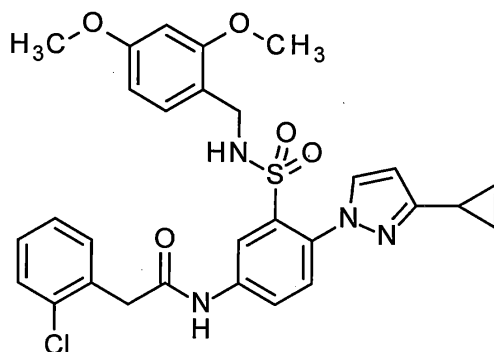
LC-MS (方法B) : Rt=1.19分、MS (ESIpos) : m/z=555 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.13 (s, 3H), 3.64 (s, 3H),

3. 71 (s, 3H) , 3. 89 (d, 2H) , 3. 90 (s, 2H) , 6. 42 (dd, 1H) , 6. 44 (d, 1H) , 6. 88 (d, 1H) , 7. 04 (d, 1H) , 7. 32 (m, 2H) , 7. 33 (d, 1H) , 7. 45 (m, 2H) , 7. 51 (d, 1H) , 7. 71 (t, 1H) , 7. 88 (dd, 1H) , 8. 26 (d, 1H) , 10. 73 (s, 1H) .

【0353】

中間体54

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド
【化111】



塩化スズ (II) 二水和物 (437mg、1. 94mmol) を、2- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (187mg、387 μ mol) のジオキサン (9mL) 溶液に添加し、70℃で4. 5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して170mgの粗5-アミノ-2- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料 (170mg) を、DMF (3. 3mL) に溶解し、続いて (2-クロロフェニル) 酢酸 (81mg、475 μ mol) 、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (220 μ L、1. 3mmol) およびHATU (180mg、475 μ mol) を添加した。反応混合物を60℃で一晩攪拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (306mg、純度60%、2ステップでの収率82%) 。

LC-MS (方法B) : Rt=1. 39分 ; MS (ESIpos) : m/z=581 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0. 61 (m, 2H) , 0. 87 (m, 2H) , 1. 89 (m, 1H) , 3. 57 (s, 3H) , 3. 68 (s, 3H) , 3. 90 (s, 2H) , 4. 00 (d, 2H) , 6. 24 (d, 1H) , 6. 36 (d, 1H) , 6. 37 (dd, 1H) , 7. 08 (d, 1H) , 7. 33 (m, 2H) , 7. 45 (d, 1H) , 7. 46 (m, 2H) , 7. 83 (t, 1H) , 7. 91 (d, 1H) , 7. 94 (dd, 1H) , 8. 10 (d, 1H) , 10. 66 (s, 1H) .

【0354】

中間体55

2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-2-イル) フェニル} アセトアミド

10

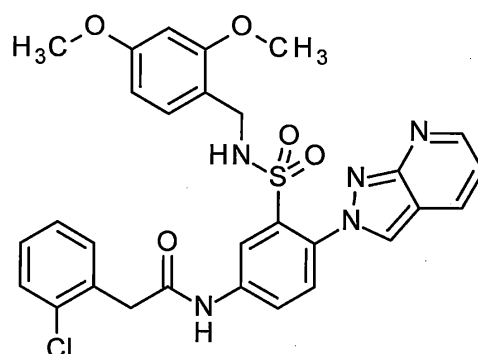
20

30

40

50

【化 1 1 2】



塩化スズ (II) 二水和物 (721mg、3.19mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-(2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (428mg、純度70%、639 μ mol) のジオキサン (15mL) 溶液に添加し、70℃で4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して339mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(2H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料 (339mg) を、DMF (6.4mL) に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸 (158mg、925 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (430 μ L、2.5mmol) およびHATU (352mg、925 μ mol) を添加した。反応混合物を100℃で5時間撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (751mg、純度45%、2ステップでの収率89%)。

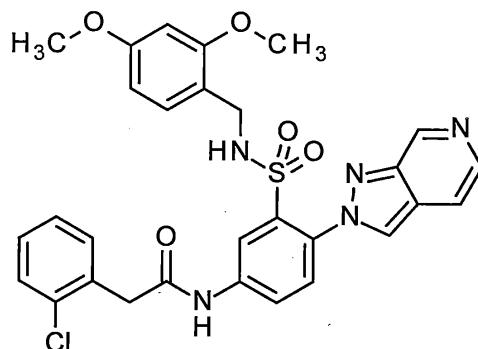
LC-MS (方法B) : Rt=1.30分; MS (ESIpos) : m/z=592 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.68 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 6.37 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 10.74 (s, 1H)。

【0355】

中間体56

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)フェニル}アセトアミド

【化 1 1 3】



10

塩化スズ (II) 二水和物 (1.39g、6.17mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-(2H-ピラゾロ [3,4-c] ピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (610mg、1.23mmol) のジオキサン (28mL) 中溶液に添加し、70℃で4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して498mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(2H-ピラゾロ [3,4-c] ピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (498mg) を、DMF (9.9mL) に溶解し、続いて(2-クロロフェニル) 酢酸 (246mg、1.44mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (670μL、3.8mmol) およびHATU (549mg、1.44mmol) を添加した。反応混合物を60℃で一晩撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (1.09g、純度50%、2ステップでの収率75%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.26分; MS (ESIpos) : m/z=592 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.79 (s, 1H) .

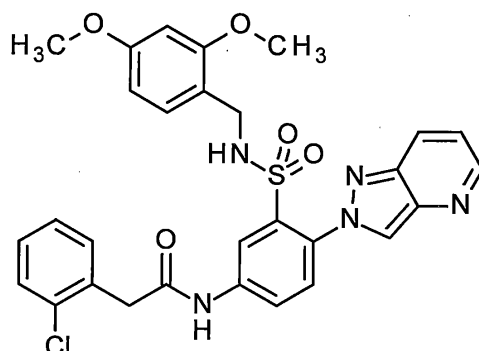
【0356】

中間体57

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-(2H-ピラゾロ [4,3-b] ピリジン-2-イル) フェニル} アセトアミド

40

【化 1 1 4】



10

塩化スズ (II) 二水和物 (389mg、1.72mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-(2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (270mg、純度60%、345 μ mol) のジオキサン (8mL) 中溶液に添加し、70℃で195分間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して214mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (214mg) を、DMF (3mL) に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸 (75mg、437 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (25 μ L、150 μ mol) およびHATU (166mg、437 μ mol) を添加した。反応混合物を80℃で一晩撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (405mg、純度25%、2ステップでの収率50%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.25分; MS (ESI^{neg}) : m/z=590 [M-H]⁻

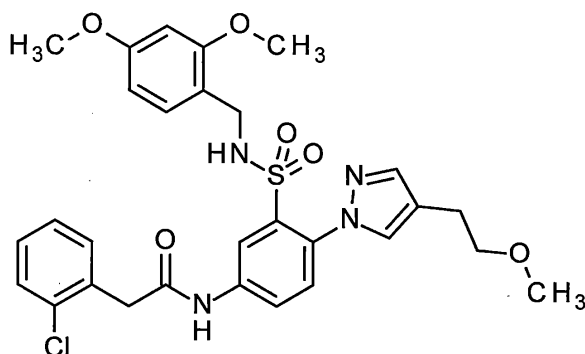
30

【0 3 5 7】

中間体58

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-[4-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化 1 1 5】



40

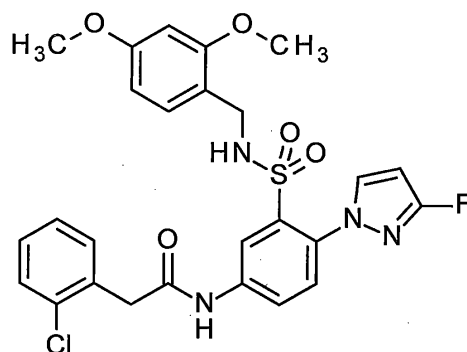
50

塩化スズ (II) 二水和物 (389mg、1.72mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (928mg、純度80%、1.56mmol) のジオキサン (20mL) 中溶液に添加し、70℃で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、真空中で濃縮して578mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。前のステップで得た粗材料 (255mg) を、DMF (6mL) に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸 (195mg、1.14mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (400μL、2.3mmol) およびHATU (434mg、1.14mmol) を添加した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (556mg、純度50%、2ステップでの収率30%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.32分 ; MS (ESIpos) : m/z=599 [M+H]⁺ [0358]

中間体59

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル]-4-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル} アセトアミド
[化116]



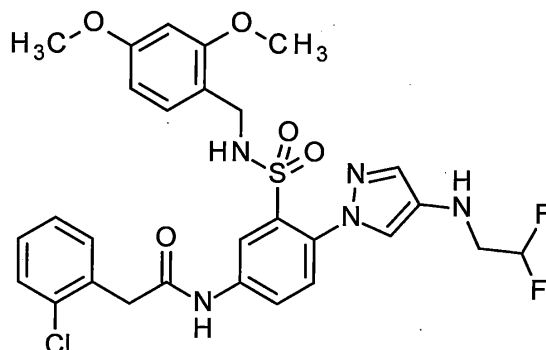
塩化スズ (II) 二水和物 (1.21g、5.36mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (550mg、純度85%、1.07mmol) のジオキサン (25mL) 中溶液に添加し、70℃で3時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して1.0gの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料 (1.0g) を、DMF (7.6mL) に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸 (189mg、1.11mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (64μL、370μmol) およびHATU (421mg、1.11mmol) を添加した。反応混合物を60℃で一晩攪拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (847mg、純度40%、2ステップでの収率57%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.34分; MS (ESIpos) : m/z=559 [M+H]⁺
【0359】

中間体60

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル)アセトアミド
【化117】



塩化スズ(II)二水和物(318mg、1.41mmol)を、2-{4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(140mg、281μmol)のジオキサン(3.6mL)中溶液に添加し、70℃で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して114mgの粗5-アミノ-2-{4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料(107mg)を、DMF(4.5mL)に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸(48mg、282μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(160μL、940μmol)およびHATU(107mg、282μmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した(196mg、純度30%、2ステップでの収率34%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.27分; MS (ESIpos) : m/z=620 [M+H]⁺
【0360】

中間体61

N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

10

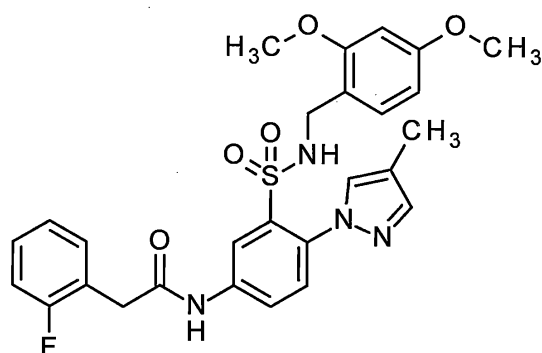
20

30

40

50

【化 1 1 8】



10

塩化スズ (II) 二水和物 (1.49g、6.61mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (715mg、純度80%、1.32mmol) のジオキサン (17mL) 中溶液に添加し、70℃で4.5時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して440mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (435mg) を、DMF (8mL) に溶解し、続いて (2-フルオロフェニル) 酢酸 (187mg、1.22mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (565 μ L、3.2mmol) および HATU (462mg、1.22mmol) を添加した。反応混合物を60℃で一晩撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (634mg、純度65%2ステップでの収率58%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.31分; MS (ESIpos) : m/z=539 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.09 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 10.65 (s, 1H)。

【0361】

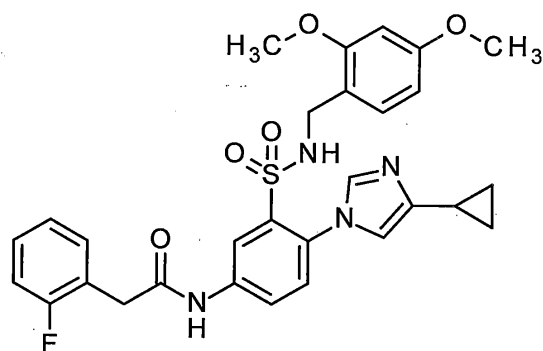
中間体62

2-(2-フルオロフェニル)-N-{4-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)-スルファモイル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 1 1 9】



10

塩化スズ (II) 二水和物 (650mg、2.88mmol) を、2-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (440.0mg、純度60%、576 μ mol) のジオキサン (13mL) 中溶液に添加し、70℃で4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して252mgの粗5-アミノ-2-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

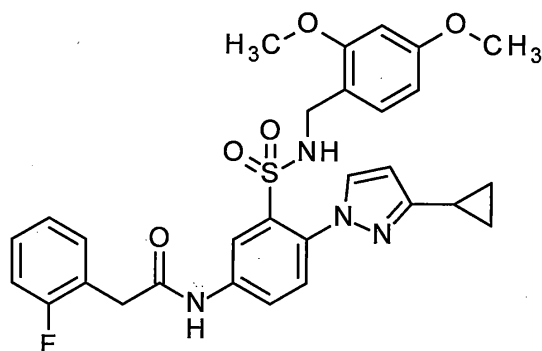
前のステップで得た粗材料 (250mg) を、DMF (1.2mL) に溶解し、続いて (2-フルオロフェニル) 酢酸 (27.0mg、175 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (81 μ L、470 μ mol) および HATU (67mg、175 μ mol) を添加した。反応混合物を60℃で一晩撹拌し、100℃でさらに2.5時間撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (50mg、純度50%、2ステップでの収率8%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.21分; MS (ESIpos) : m/z=565 [M+H]⁺
[0362]

中間体63

N-{4-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド
【化 1 2 0】



40

50

塩化スズ (II) 二水和物 (783mg、3.47mmol) を、2- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -N- (2,4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (530mg、純度60%、694 μ mol) のジオキサン (16mL) 中溶液に添加し、70°Cで4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して315mgの粗5-アミノ-2- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -N- (2,4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料 (315mg) を、DMF (5.7mL) に溶解し、続いて (2-フルオロフェニル) 酢酸 (127mg、827 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (380 μ L、2.2mmol) およびHATU (314mg、827 μ mol) を添加した。反応混合物を60°Cで一晩撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (507mg、純度50%、2ステップでの収率65%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.36分; MS (ESIpos) : m/z=565 [M+H]⁺

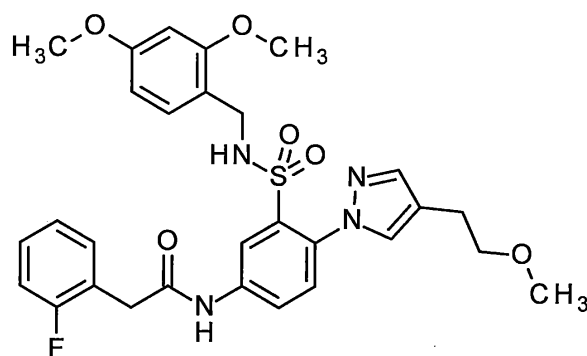
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0.61 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

【0363】

中間体64

N- {3- [(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [4- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

【化121】



塩化スズ (II) 二水和物 (389mg、1.72mmol) を、N- (2,4-ジメトキシベンジル) -2- [4- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (928mg、純度80%、1.56mmol) のジオキサン (20mL) 中溶液に添加し、70°Cで4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、真空中で濃縮して578mgの粗5-アミノ-N- (2,4-ジメトキシベンジル) -2- [4- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。前のステップで得た粗材料 (255mg) を、DMF (6mL) に溶解し、続いて (2-フルオロ

フェニル) 酢酸 (176mg、1.14mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (400 μ L、2.3mmol) および HATU (434mg、1.14mmol) を添加した。反応混合物を室温で2日間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (503mg、純度50%、2ステップでの収率28%)。

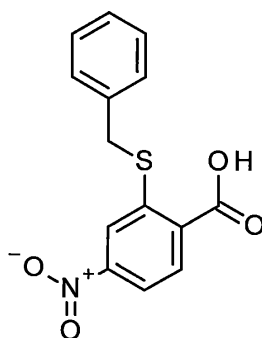
LC-MS (方法A) : Rt=1.29分; MS (ESIpos) : m/z=583 [M+H]⁺

【0364】

中間体65

2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロ安息香酸

【化122】



2-ブロモ-4-ニトロ安息香酸 (5.00g、20.3mmol) のジオキサン (500mL) 中溶液に、フェニルメタチオール (2.4 mL、20.3mmol)、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン) (588mg、1.02mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)クロロホルム付加物 (1.05g、1.02 μ mol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (7.1 mL、41mmol) を添加し、混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (6.2g、収率96%、純度85%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.14分; MS (ESIneg) : m/z=288 (M-H)⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 4.37 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.99 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.20 (d, 1H)。

【0365】

中間体66

2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロベンゾヒドラジド

10

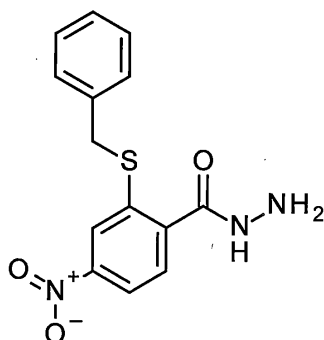
20

30

40

50

【化 1 2 3】



10

2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロ安息香酸 (8.41g、29.1mmol) のテトラヒドロフラン (220mL) 中のスラリーに、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (6.6g、32mmol)、1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン (3.68g、32mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.6 mL、32mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。次に、ヒドラジン水和物 (1:1) (1.6 mL、32mmol) を添加し、室温での攪拌を21時間続けた。水を反応混合物に添加し、それを酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (3.71g、収率36%、純度85%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.95分 ; MS (ESIpos) : m/z=304 (M+H) +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] : 4.36 (s, 2H) , 4.56 (s, 2H) , 7.26 (dd, 1H) , 7.33 (dd, 2H) , 7.41 (d, 2H) , 7.56 (d, 1H) , 8.01 (dd, 1H) , 8.14 (d, 1H) , 9.78 (s, 1H) .

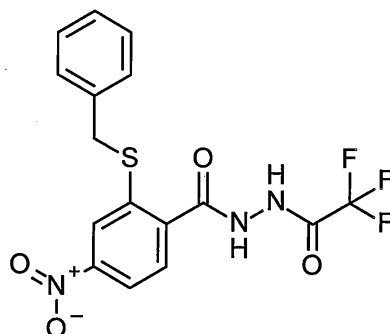
【0 3 6 6】

中間体67

30

2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロ-N'-(トリフルオロアセチル)ベンゾヒドラジド

【化 1 2 4】



40

2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロベンゾヒドラジド (3.70g、純度85%、10.4mmol) のアセトニトリル (86mL) 中のスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.2mL、12mmol)、およびトリフルオロ酢酸無水物 (1.6mL、11mmol) を-50℃で添加した。混合物を室温まで温ませ、17時間攪拌した。反応物を水酸化ナト

50

リウム水溶液（5%）に注入した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（4.35g、収率84%、純度80%）。

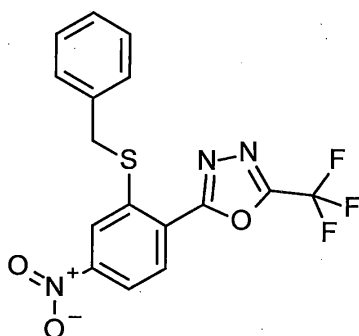
LC-MS（方法A）：Rt=1.13分；MS（ESI^{neg}）：m/z=398（M-H）-
 1H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ [ppm]：4.38（s，2H），7.25（dd，1H），7.33（dd，2H），7.42（d，2H），7.66（d，1H），8.03（dd，1H），8.16（d，1H）。

【0367】

中間体68

2-[2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロフェニル]-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール

【化125】



2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロ-N'-(トリフルオロアセチル)ベンゾヒドラジド（4.34g、純度80%、8.69mmol）および3,3,3-トリエチル-1-(メトキシカルボニル)ジアザチアン-3-イウム-1-イド 2,2-ジオキシド（8.29g、34.8mmol）のテトラヒドロフラン（150mL）溶液を、マイクロ波中150℃で30分間照射した。水を反応混合物に添加し、それを酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（3.28g、収率94%、純度95%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.43分；MS（ESI^{pos}）：m/z=382（M+H）+
 1H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ [ppm]：4.55（s，2H），7.29（dd，1H），7.35（dd，2H），7.47（d，2H），8.16（dd，1H），8.22（d，1H），8.38（d，1H）。

【0368】

中間体69

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

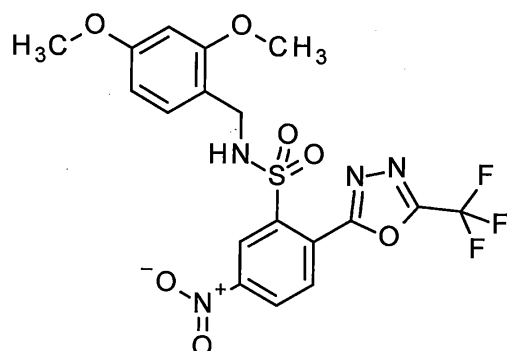
20

30

40

50

【化 1 2 6】



10

2- [2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロフェニル] -5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (3. 60g、純度95%、8. 97mmol) を、酢酸 (80mL) 中、N-クロロスクシンイミド (3. 59g、26. 9mmol) とともに室温で6時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、9. 14gの粗5-ニトロ-2- [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] ベンゼンスルホニルクロリドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (3. 21g) をジクロロメタン (42mL) に溶解し、続いて炭酸水素ナトリウム (1. 51g、17. 9mmol) を添加し、1- (2, 4-ジメトキシフェニル) メタンアミン (1. 31mL、9mmol) を室温でゆっくり添加した。反応混合物を室温で17時間撹拌した。水を反応混合物に添加し、それをジクロロメタンで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (582mg、収率13%、純度95%) 。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 31分 ; MS (ESI^{neg}) : m/z=487 (M-H) -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 56 (s, 3H) , 3. 65 (s, 3H) , 4. 06 (d, 2H) , 6. 22 (d, 1H) , 6. 26 (dd, 1H) , 6. 97 (d, 1H) , 8. 14 (d, 1H) , 8. 43 (d, 1H) , 8. 51 (t, 1H) , 8. 55 (dd, 1H) .

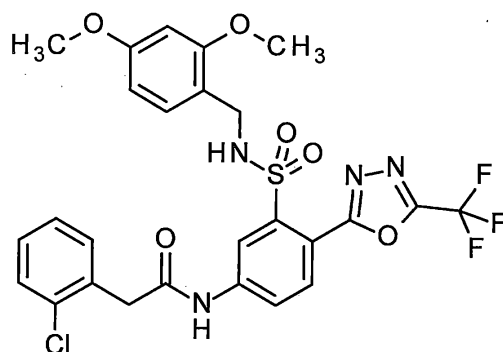
30

【0 3 6 9】

中間体70

2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] フェニル} アセトアミド

【化 1 2 7】



40

50

塩化スズ (II) 二水和物 (1.02g、4.51mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド (464mg、純度95%、903 μ mol) のジオキサン (12 mL) 中溶液に添加し、続いて70℃で7時間および室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して485mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

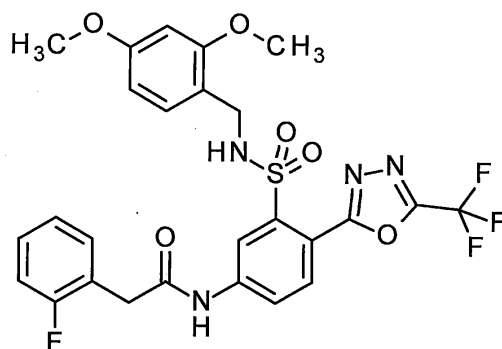
前のステップで得た粗材料 (207mg) を、DMF (9mL) に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸 (154mg、902 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (310 μ L、1.8mmol) およびHATU (343mg、902 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (369mg、純度40%、2ステップでの収率10%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.81分; MS (ESI^{neg}) : m/z=609 (M-H) -
【0370】

中間体71

N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]フェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化128】



塩化スズ (II) 二水和物 (1.02g、4.51mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド (464mg、純度95%、903 μ mol) のジオキサン (12 mL) 中溶液に添加し、続いて70℃で7時間および室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して485mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

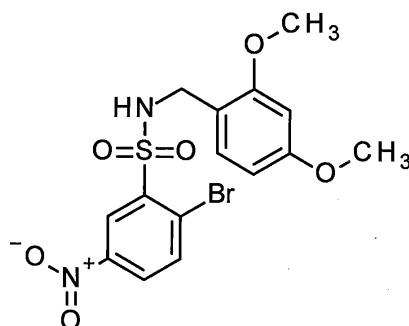
前のステップで得た粗材料 (207mg) を、DMF (9mL) に溶解し、続いて(2-フルオロフェニル)酢酸 (139mg、902 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (310 μ L、1.8mmol) およびHATU (343mg、902 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中

で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した（403mg、純度40%、2ステップでの収率16%）。

LC-MS（方法A）：Rt=0.77分；MS（ESI^{neg}）：m/z=593（M-H）⁻【0371】

中間体72

2-ブロモ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド【化129】



10

20

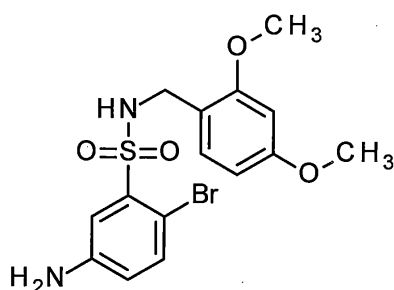
2-ブロモ-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド（5.00g、16.6mmol）を、ジクロロメタン（48ml）に溶解し、重炭酸ナトリウム（2.80g、33.3mmol）を添加し、続いて1-（2，4-ジメトキシフェニル）メタンアミン（2.7ml、18mmol）をゆっくり添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。ジクロロメタンおよび水を添加した。相を分離し、有機相を食塩水で洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をジエチルエーテルから結晶化させた（5.57g、収率78%）。

LC-MS（方法B）：Rt=1.16分；MS（ESI^{neg}）：m/z=429 [M-H]⁻【0372】

中間体73

5-アミノ-2-ブロモ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミド【化130】

30



40

塩化アンモニウム（3.52g、65.7mmol）および鉄粉末（3.67g、65.7mmol）を水（150ml）に懸濁した。次に、2-ブロモ-N-（2，4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（5.67g、13.1mmol）のTHF/メタノール（1/1；150ml）溶液を添加し、反応物を80℃で2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗物質を酢酸エチルと水に分配した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した（5.10g、純度9

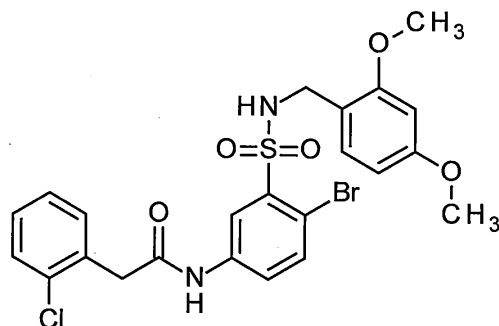
50

6%、収率97%)

LC-MS (方法A) : Rt=1.05分; MS (ESI^{neg}) : m/z=399 [M-H] -
【0373】

中間体74

N- {4-ブromo-3- [(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2
- (2-クロロフェニル) アセトアミド
【化131】



10

20

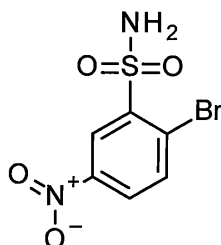
5-アミノ-2-ブromo-N- (2,4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (5.00g、12.5mmol) を、DMF (100ml) に溶解し、(2-クロロフェニル) 酢酸 (2.55g、15.0mmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (11ml、62mmol) およびHATU (6.16g、16.2mmol) を添加した。反応物を50℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して (Biotage、酢酸エチル/ヘキサン) 表題化合物を得た (5.70g、純度94%、収率83%)

LC-MS (方法A) : Rt=1.29分; MS (ESI^{neg}) : m/z=551 [M-H] -
【0374】

30

中間体75

2-ブromo-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
【化132】



40

2-ブromo-5-ニトロベンゼンスルホンクロリド (20.0g、66.6mmol) を、1,4-ジオキサン (100ml) に溶解し、0℃に冷却した。アンモニア水 (400ml、0.50M、200mmol) をゆっくり添加し、反応が完了するまで室温で攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンを添加した。有機相を水で3回洗浄した。懸濁液を濾過し (固体が生成物である)、有機相を食塩水で洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をジエチルエーテルから再結晶化させて、16

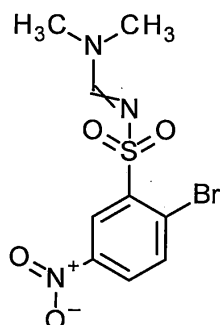
50

・4gを得た（純度93%、収率88%）。

LC-MS（方法B）：Rt=0.45分；MS（ESIpos）：m/z=281 [M+H]⁺
【0375】

中間体76

2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
【化133】



10

2-ブロモ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（16.4g、58.3mmol）を、室温でDMF（200ml）に溶解しおよび1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン（15ml、120mmol）を添加した。反応が完了するまで、攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンと食塩水に分配した。有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使した（19.2g、純度78%、収率98%）。

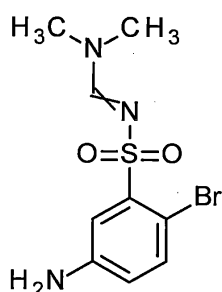
20

LC-MS（方法A）：Rt=0.92分；MS（ESIpos）：m/z=336 [M+H]⁺
【0376】

中間体77

5-アミノ-2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ベンゼンスルホンアミド
【化134】

30



40

2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（12.7g、37.8mmol）を、メタノール（170ml）に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。白金担持炭（5%負荷、1.61g、8.26mmol）を添加し、フラスコを排気し、その後水素（1bar）でフラッシュした。反応が完了するまで、室温で攪拌を継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した（5.5g、純度76%、収率59%）。

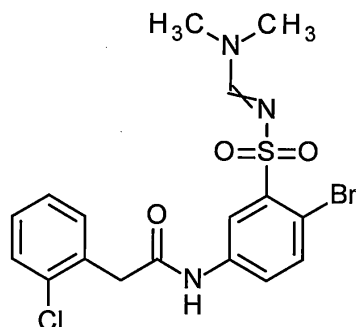
LC-MS（方法A）：Rt=0.75分；MS（ESIpos）：m/z=306 [M+H]⁺

50

【0377】

中間体78

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-
2-(2-クロロフェニル)アセトアミド
【化135】



10

5-アミノ-2-ブromo-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ベンゼンスルホンアミド
(4.85g、15.8mmol)を、DMF(100ml)に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸
(3.24g、19.0mmol)を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(13ml、
79mmol)およびHATU(9.64g、25.3mmol)を添加した。反応混合物を50℃で3時
間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相
を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除
去した。粗物質をジクロロメタンに懸濁し、濾過し、溶媒を除去し、粗物質をさらに精製
することなく次のステップに使用した(15.7g)。

20

LC-MS(方法B): Rt=1.08分; MS(ESIpos): m/z=458 [M+H]⁺

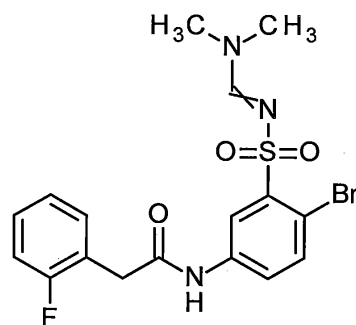
この中間体はHCl塩としても使用することができる。

【0378】

中間体79

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-
2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド
【化136】

30



40

5-アミノ-2-ブromo-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ベンゼンスルホンアミド
(1.00g、3.27mmol)を、DMF(21ml)に溶解し、(2-フルオロフェニル)酢酸
(604mg、3.92mmol)を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.7
ml、16mmol)およびHATU(1.99g、5.23mmol)を添加した。反応物を50℃で16

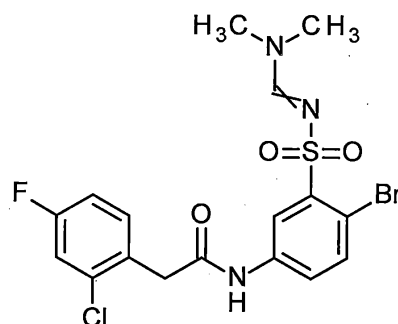
50

時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をtert-ブチルメチルエーテル／ヘキサン（1／1）に懸濁し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使

した（1.17g、純度85%、収率81%）。
LC-MS（方法B）：Rt=1.05分；MS（ESIpos）：m/z=442 [M+H]⁺
【0379】

中間体80

N-（4-ブromo-3- { [（ジメチルアミノ）メチリデン] スルファモイル} フェニル）
-2-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）アセトアミド
【化137】



5-アミノ-2-ブromo-N- [（ジメチルアミノ）メチリデン] ベンゼンスルホンアミド
（1.00g、3.27mmol）を、DMF（21ml）に溶解し、（2-クロロ-4-フルオロフェ
ニル）酢酸（739mg、3.92mmol）を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルア
ミン（2.7ml、16mmol）およびHATU（1.99g、5.23mmol）を添加した。反応物
を50℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、水および酢酸エチルを添加した。相
を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶
媒を減圧下で除去した。粗物質をジクロロメタンおよびジエチルエーテル中で摩砕し、濾
過した。この固体を、さらなる精製を行わずに次のステップで使

した（1.10g、純度82%、収率71%）。
LC-MS（方法A）：Rt=1.12分；MS（ESI neg）：m/z=474 [M-H]⁻
【0380】

中間体81

2-（2-クロロフェニル）-N- [3- { [（ジメチルアミノ）メチリデン] スルファモ
イル} -4-（1H-ピラゾール-4-イル）フェニル] アセトアミド

10

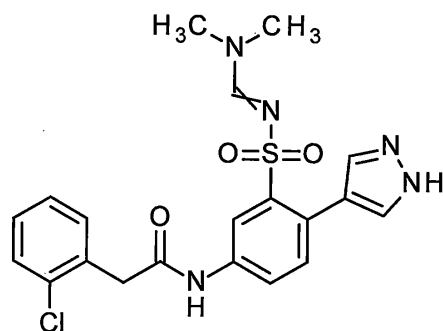
20

30

40

50

【化 1 3 8】



10

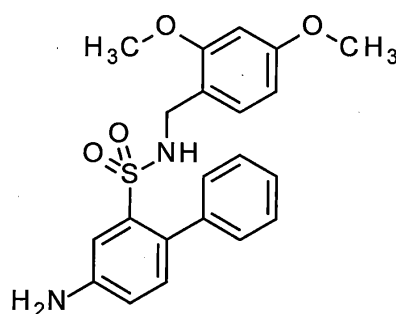
2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)アセトアミド (1.30g, 2.45mmol) を、ジクロロメタン (20ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (4.7ml, 61mmol) を添加し、反応が完了するまで室温で攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をトルエンとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用了。

20

LC-MS (方法A) : Rt=0.93分 ; MS (ESIpos) : m/z=446 [M+H]⁺
【0381】

中間体82

4-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ビフェニル-2-スルホンアミド
【化 1 3 9】



30

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (300mg, 776μmol) およびフェニルボロン酸 (113mg, 931μmol) を、DMF (10ml) に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (1:1) (CAS 95464-05-4) (127mg, 155μmol) および炭酸カリウム水溶液 (1.2ml, 1.0M, 1.2mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中120℃で1時間加熱した。その後、水および酢酸エチルを添加し、相を分離した。水相を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機層をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)、260mgを得た (純度99%、収率78%)。

40

LC-MS (方法A) : Rt=1.33分 ; MS (ESIpos) : m/z=429 [M+H]⁺

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-ニトロビフェニル-2-スルホンアミド (260mg, 607μmol) を、THF (15ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウ

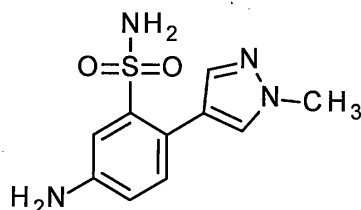
50

ム担持炭（10%負荷、6.46mg、60.7 μ mol）を添加し、フラスコを排気し、その後水素（1bar）でフラッシュした。反応が完了するまで、室温で攪拌を継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した（270mg）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.20分；MS（ESIpos）：m/z=399 [M+H]⁺
【0382】

中間体83

5-アミノ-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド
【化140】



10

2-ブロモ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（800mg、2.85mmol）および1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（1.18g、5.69mmol）を、n-プロパノール（38ml）に溶解し、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（CAS 13965-03-2）（100mg、142 μ mol）、トリフェニルホスフィン（37.3mg、142 μ mol）および炭酸カリウム水溶液（4.3ml、2.0M、8.5mmol）を添加した。反応物をアルゴンで5分間パージし、その後マイクロ波中120℃で1時間加熱した（4bar/40W）。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をメタノールとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

20

2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（800mg、2.83mmol）を、THF（78ml）に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭（10%負荷、308mg、2.89mmol）を添加し、フラスコを排気し、その後水素（1bar）でフラッシュした。反応が完了するまで、室温で攪拌を継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をTHFとともに共蒸留し、さらに精製することなく次のステップに使用した（1.6g）。

30

LC-MS（方法B）：Rt=0.50分；MS（ESIpos）：m/z=253 [M+H]⁺
【0383】

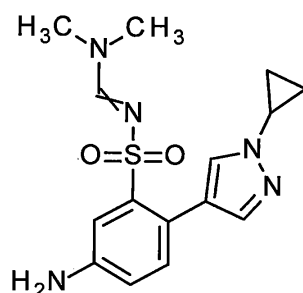
中間体84

5-アミノ-2-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル）-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ベンゼンスルホンアミド

40

50

【化 1 4 1】



10

2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (674mg、2.85mmol) および1-シクロプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.00g、4.27mmol) を、n-プロパノール (34ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (100mg、142μmol) およびトリフェニルホスフィン (37.3mg、142μmol) を添加した。反応物をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (5.7ml、1.0M、5.7mmol) を添加した。反応物を100℃で3時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

20

2-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.17g、3.79mmol) および1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (1.0ml、7.6mmol) を、DMF (25ml) に溶解し、反応が完了するまで反応物を室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

2-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.84g、5.06mmol) を、THF (30ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、53.9g、506μmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。反応が完了するまで、室温で攪拌を継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (1.3g、純度53%、3ステップでの収率75%)。

30

LC-MS (方法A) : Rt=0.70分 ; MS (ESIpos) : m/z=334 [M+H]⁺

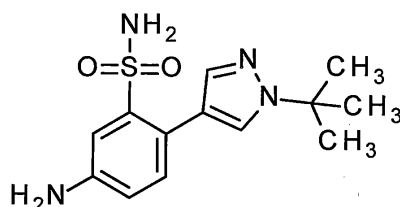
【0384】

中間体85

5-アミノ-2-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

40

【化 1 4 2】



50

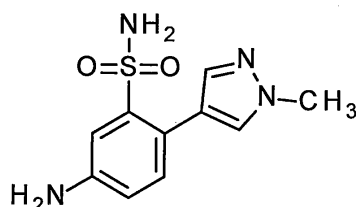
2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (200mg、686 μ mol) および1-tert-ブチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (206mg、823 μ mol) を、n-プロパノール (9.2ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (24.1mg、34.3 μ mol)、トリフェニルホスフィン (8.99mg、34.3 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (860 μ l、2.0 M、1.7mmol) を添加した。反応物をアルゴンで5分間パージし、80℃で16時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

2-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (250mg、771 μ mol) を、メタノール (50ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、83.6mg、786 μ mol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。反応が完了するまで、室温で攪拌を続けた。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (230mg)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.80分 ; MS (ESIpos) : m/z=295 [M+H]⁺ [0385]

中間体86

5-アミノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド
【化143】



2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (800mg、2.83mmol) を、メタノール (100ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、308mg、2.89mmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。反応が完了するまで、攪拌を続けた。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をTHFとともに共蒸留し、さらに精製することなく次のステップに使用した (1.59g)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.50分 ; MS (ESIpos) : m/z=253 [M+H]⁺ [0386]

中間体87

5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

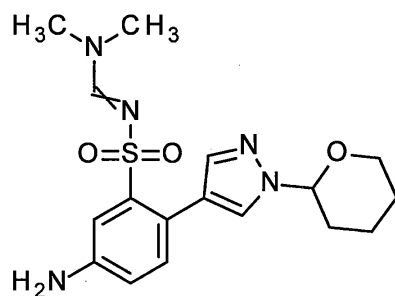
20

30

40

50

【化 1 4 4】



10

2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.0g、6.86mmol) および1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (3.81gmg、13.7mmol) を、n-プロパノール (92ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (241mg、342μmol)、トリフェニルホスフィン (90mg、340μmol) および炭酸カリウム水溶液 (8.6ml、2.0M、17mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物を80℃で16時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用了。

20

5-ニトロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド (3.00g、8.51mmol) および1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (2.3ml、17mmol) を、DMF (29ml) に溶解し、室温で24時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンおよび食塩水を添加した。相を分離し、有機相を水で洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用了。

N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロ-2-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド (3.50g、8.59mmol) を、メタノール (860ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、932mg、8.76mmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。撹拌を室温で継続した。1時間後、フラスコを3回排気し、水素でフラッシュした。撹拌を3時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (3.4g)。

30

LC-MS (方法A) : Rt=0.88分 ; MS (ESIpos) : m/z=378 [M+H]⁺

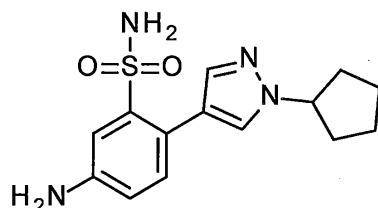
【0387】

中間体88

5-アミノ-2-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

40

【化 1 4 5】



50

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (550mg、1.89mmol) および1-シクロペンチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (989mg、3.77mmol) を、n-プロパノール (25ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (66.4mg、94.3 μ mol)、トリフェニルホスフィン (24.7mg、94.3 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (2.4ml、2.0M、4.7mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物を80℃で16時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用了。

2-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (640mg、1.90mmol) を、メタノール (50ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、206mg、1.94mmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で4時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (590mg)。

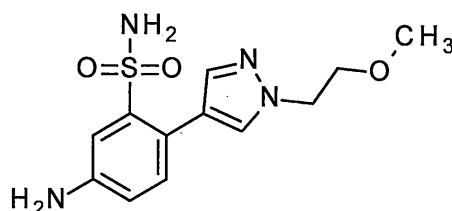
LC-MS (方法A) : Rt=0.87分 ; MS (ESIpos) : m/z=307 [M+H]⁺

【0388】

中間体89

5-アミノ-2-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化146】



2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (550mg、1.89mmol) および1-(2-メトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (951mg、3.77mmol) を、n-プロパノール (25ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (66.4mg、94.3 μ mol)、トリフェニルホスフィン (24.7mg、94.3 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (2.4ml、2.0M、4.7mmol) を添加した。反応物を80℃で16時間加熱した。反応物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をTHFとともに共蒸留し、さらに精製することなく次のステップに使用した。

2-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (620mg、1.90mmol) を、メタノール (50ml) に溶解し、フラスコを窒素でパージした。その後、パラジウム担持炭 (10%負荷、206mg、1.94mmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。反応が完了するまで反応物を室温で攪拌した。混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (580mg)。

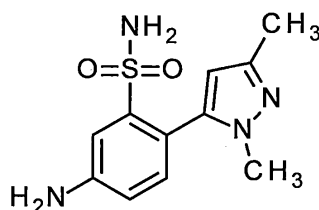
LC-MS (方法A) : Rt=0.59分 ; MS (ESIpos) : m/z=297 [M+H]⁺

【0389】

中間体90

5-アミノ-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化 1 4 7】



10

2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1.19mmol) および (1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) ボロン酸 (333mg、2.38mmol) を、n-プロパノール (110ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (41.9mg、59.5μmol)、トリフェニルホスフィン (21.6mg、59.5μmol) および炭酸カリウム水溶液 (1.8ml、2.0M、3.6mmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物をマイクロ波中120℃で1時間加熱した (4bar/40W)。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をメタノールとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用了。

20

2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (450mg、1.52mmol) を、メタノール (33ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、165mg、1.55mmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で4時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をTHFとともに共蒸留し、さらに精製することなく次のステップに使用した (435mg)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.56分; MS (ESIpos) : m/z=267 [M+H]⁺

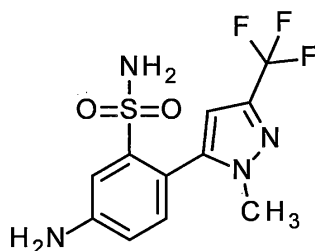
【0390】

中間体91

5-アミノ-2-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド

30

【化 1 4 8】



40

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (550mg、1.89mmol) および1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (1.04g、3.77mmol) を、n-プロパノール (25ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (66.4mg、94.3μmol)、トリフェニルホスフィン (24.7mg、94.3μmol) および炭酸カリウム水溶液 (2.4ml、2.0M、4.7mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで5分間パージし、反応

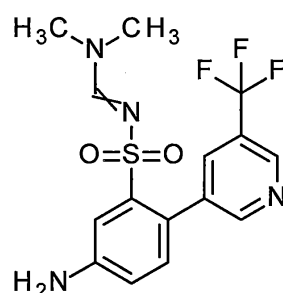
50

物を80℃で16時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。2- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-イル] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (660mg、1.88mmol) を、メタノール (190ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。白金担持炭 (5%負荷、375mg、1.92mmol) を添加し、フラスコを空にし、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で18時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (600mg)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.86分; MS (ESIpos) : m/z=321 [M+H] +
【0391】

中間体92

5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -2- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -ベンゼンスルホンアミド
【化149】

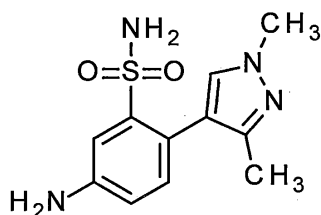


5-アミノ-2-ブロモ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] ベンゼンスルホンアミド (300mg、980μmol) および [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ボロン酸 (374mg、1.96mmol) を、DMF (27ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (12.8mg、49.0μmol) およびフッ化カリウム (14.2mg、245μmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (34.5mg、49.0μmol) とそれに続いてリン酸カリウム水溶液 (730 μl、2.0 M、1.5mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (365mg)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.91分; MS (ESIpos) : m/z=373 [M+H] +
【0392】

中間体93

5-アミノ-2- (1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
【化150】



10

20

30

40

50

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (550mg、1.89mmol) および1,3-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (837mg、3.77mmol) を、n-プロパノール (25ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (66.4mg、94.3μmol)、トリフェニルホスフィン (24.7mg、94.3μmol) および炭酸カリウム水溶液 (2.4ml、2.0M、4.7mmol) を添加した。反応物を80℃で16時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をTHFとともに共蒸留し、さらに精製することなく次のステップに使用した。

2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (560mg、1.89mmol) を、メタノール (50ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、205mg、1.93mmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で16時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (500mg)。

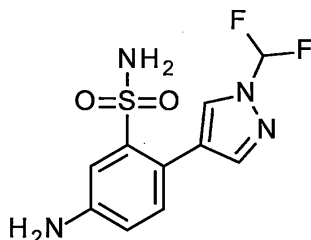
LC-MS (方法A) : Rt=0.63分 ; MS (ESIpos) : m/z=267 [M+H]⁺

【0393】

中間体94

5-アミノ-2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化151】



2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (800mg、2.3mmol) および1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (700mg、2.87mmol) を、n-プロパノール (15ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (84mg、119μmol) およびトリフェニルホスフィン (31mg、119μmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (3.6ml、2.0M、7.2mmol) を添加した。反応物を100℃で16時間加熱した。水および酢酸エチルを添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.16g、5.79mmol) を、テトラヒドロフラン (50ml) に溶解し、白金担持炭 (5%負荷、307mg、1.57mmol) を添加した。フラスコを3回排気し、水素 (1bar) でフラッシュした。反応物を室温で4時間攪拌した。UPLC-MSによれば反応は完了していなかったため、同じ量の白金担持炭を添加し、反応物を水素雰囲気下でさらに16時間攪拌した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をさらに精製することなく次のステップに送った。

5-アミノ-2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ベンゼンスルホンアミド (670mg、1.95mmol) を、メタ

ノール (25ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液 (25ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製し (Biotage、勾配 ジクロロメタン/酢酸エチル)、その後のHPLC精製 (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって53mgを得た (純度99%、3ステップでの収率9%)。反応を繰り返し、粗物質をこの中間体を用いる次のステップに使用した。

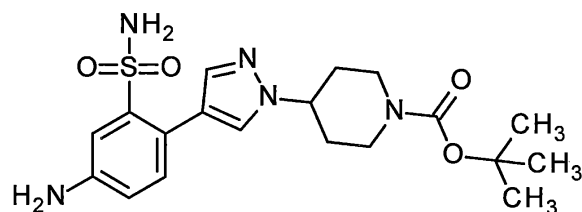
LC-MS (方法B) : Rt=0.58分; MS (ESIpos) : m/z=289 [M+H]⁺

【0394】

中間体95

tert-ブチル4-[4-(4-アミノ-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化152】



2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (250mg、857 μ mol) およびtert-ブチル4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (485mg、1.29mmol) を、n-プロパノール (12ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (30.2mg、42.9 μ mol)、トリフェニルホスフィン (11.2mg、42.9 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (1.1ml、2.0M、2.1mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物を80 $^{\circ}$ Cで16時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

tert-ブチル4-[4-(4-ニトロ-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (400mg、886 μ mol) を、テトラヒドロフラン (89ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、96.1mg、904 μ mol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で4時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (380mg)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.98分; MS (ESIpos) : m/z=422 [M+H]⁺

【0395】

中間体96

1-(オキセタン-2-イルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

10

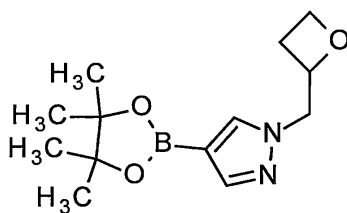
20

30

40

50

【化 1 5 3】



10

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (500mg、2.58mmol) を、DMF (20.0ml) に溶解し、2-(ブロモメチル)オキセタン (778mg、5.15mmol) および炭酸セシウム (1.68g、5.15mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中100℃で1時間加熱した (0bar/18W)。懸濁液を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。試薬をさらに精製することなく次のステップに使用した (770mg)。

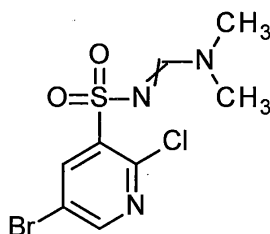
LC-MS (方法B) : Rt=0.83分 ; MS (ESIpos) : m/z=266 [M+H]⁺ [0396]

中間体97

20

5-ブromo-2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ピリジン-3-スルホンアミド

【化 1 5 4】



30

5-ブromo-2-クロロピリジン-3-スルホンアミド (3.86g、14.2mmol) および1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (3.8ml、28mmol) を、DMF (40ml) に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンおよび食塩水を添加した。相を分離し、有機相を水で洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (5.12g)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.89分 ; MS (ESIpos) : m/z=326 [M+H]⁺ [0397]

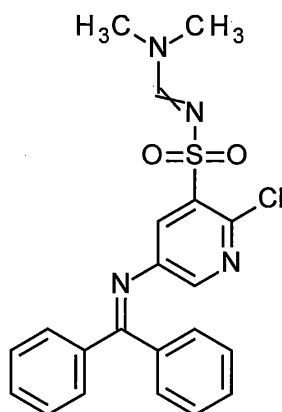
40

中間体98

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド

50

【化 1 5 5】



10

5-ブロモ-2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ピリジン-3-スルホンアミド (5.00g、15.3mmol)、1,1-ジフェニルメタンイミン (3.9ml、23mmol)、キサントホス (886mg、1.53mmol) および酢酸パラジウム (II) (172mg、765 μmol) を、ジオキサン (150ml) に溶解した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸セシウム (15.0g、45.9mmol) を添加した。反応物を100℃で1時間加熱し、その後、溶媒を減圧下で除去し、水および酢酸エチルを添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質の半分をさらなる精製を行わずに使用し、3gをアンモニアでコートしたシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して、1.00gを得た (純度78%、出発物質の総量に基づく収率15%)

20

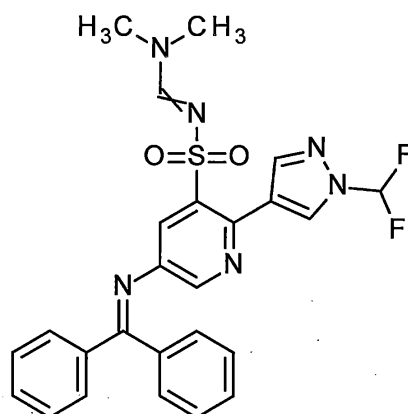
LC-MS (方法B) : Rt=1.26分; MS (ESIpos) : m/z=427 [M+H]⁺ [0398]

中間体99

2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド

30

【化 1 5 6】



40

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド (1.50g、3.51mmol、粗物質) および1-(ジ

50

フルオロメチル) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (1.71g、7.03mmol) を、n-プロパノール (30ml) / DMF (15ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (371mg、527 μ mol)、トリフェニルホスフィン (225mg、0.85mmol)、フッ化カリウム (408mg、7.03mmol) およびリン酸カリウム水溶液 (1.8ml、2.0M、3.5mmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物をマイクロ波中100°Cで1時間加熱した (1bar/30W)。溶媒を減圧下で除去し、水および酢酸エチルを添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質を、アンモニアをコートしたシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル) によって精製した (1.54g、純度65%、収率86%)。

10

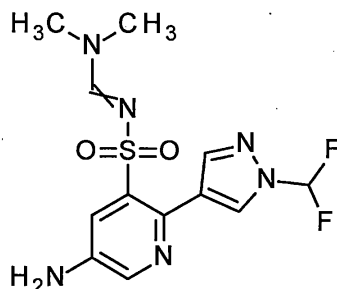
LC-MS (方法B) : Rt=1.26分; MS (ESIpos) : m/z=509 [M+H]⁺

【0399】

中間体100

5-アミノ-2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ピリジン-3-スルホンアミド

【化157】



20

2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド (1.54g、3.03mmol) を、ジオキサン (15ml) に溶解し、HCl水溶液 (2.0ml、3.0M、6.1mmol) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (2.45g)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=0.66分; MS (ESIpos) : m/z=345 [M+H]⁺

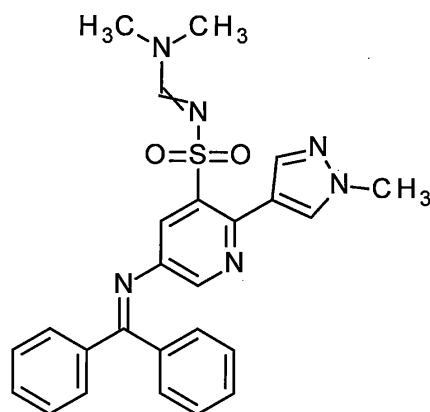
【0400】

中間体101

N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

40

【化 1 5 8】



10

DMFをモレキュラーシーブスで乾燥させ、アルゴン进行パージした。次に、2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド (350mg、820 μ mol)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (341mg、1.64mmol) およびフッ化カリウム (143mg、2.46mmol) を、無水および脱気したDMF (15ml) に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (CAS 53199-31-8) (251mg、492 μ mol) を添加した。反応物を100°Cで18時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (450mg)。

20

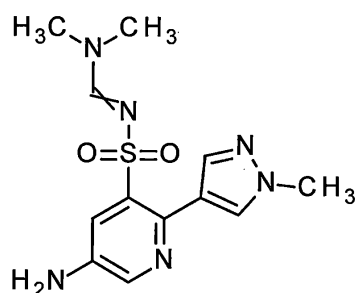
LC-MS (方法A) : Rt=1.16分 ; MS (ESIpos) : m/z=473 [M+H]⁺ [0401]

中間体102

30

5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化 1 5 9】



40

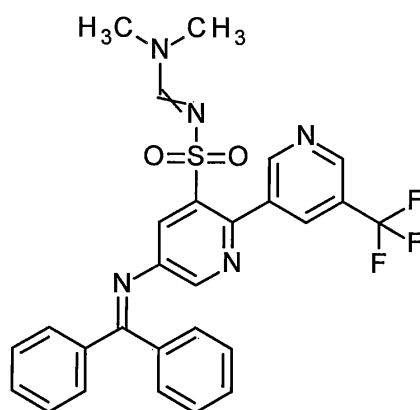
N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (430mg、910 μ mol) を、ジオキサン (16.0ml) に溶解し、HCl水溶液 (610 μ l、3.0M、1.8mmol) を添加し、反応物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (500mg)。

50

LC-MS (方法B) : Rt=0.52分 ; MS (ESIpos) : m/z=309 [M+H]⁺
[0402]

中間体103

N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]-5'-(トリフルオロメチル)-2,3'-ビピリジン-3-スルホンアミド
[化160]



10

20

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド (150mg、351μmol) および [5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] ボロン酸 (80.5mg、422μmol) を、n-プロパノール (10ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (12.4mg、17.6μmol)、トリフェニルホスフィン (4.61mg、17.6μmol) および炭酸カリウム水溶液 (1.1ml、1.0M、1.1mmol) を添加した。反応物を100℃で1時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を酢酸エチルと水に分配した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質を、DMF (10ml) に溶解し、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (140μl、1.1mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (260mg)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.33分 ; MS (ESIpos) : m/z=538 [M+H]⁺
[0403]

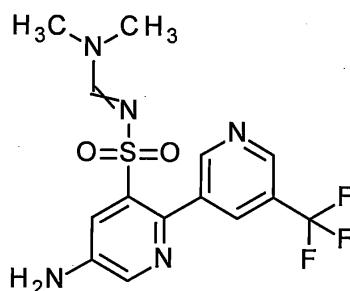
中間体104

5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5'-(トリフルオロメチル)-2,3'-ビピリジン-3-スルホンアミド

40

50

【化161】



10

N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]-5'-(トリフルオロメチル)-2,3'-ビピリジン-3-スルホンアミド (230mg、428 μ mol) を、ジオキサン (20ml) に溶解し、HCl水溶液 (290 μ l、3.0M、860 μ mol) を添加し、攪拌を室温で2時間継続した。その後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (250mg)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.81分; MS (ESIpos) : m/z=374 [M+H]⁺

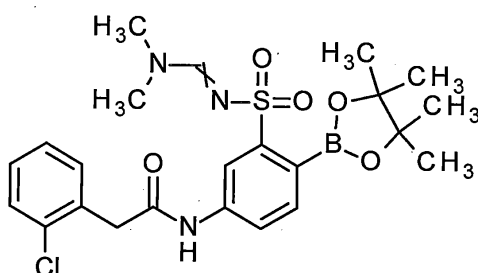
【0404】

20

中間体105

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミド

【化162】



30

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (250mg、545 μ mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン (346mg、1.4 mmol) および CataCXium APre Cat (20.0mg、27.2 μ mol) を、メタノール (10 ml) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (237 μ l、1.4 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。反応物を50℃で2時間攪拌した。この溶液をそのまま次のステップで使用した。

40

反応は、そのスケールだけ複数回実施した。

LC-MS (方法B) : Rt=1.23分; MS (ESIpos) : m/z=506 [M+H]⁺

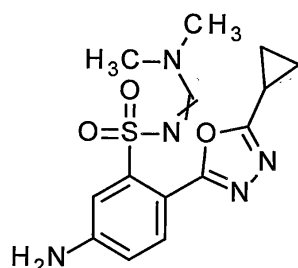
【0405】

中間体106

5-アミノ-2-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-ベンゼンスルホンアミド

50

【化 1 6 3】



10

2-ブロモ-4-ニトロ安息香酸 (1.50g、6.10mmol) を、DMF (50ml) に溶解し、シクロプロパンカルボヒドラジド (671mg、6.71mmol)、HATU (2.78g、7.32mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.3ml、30mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質を酢酸エチルと水に分配した。相を分離し、水相を水で3回抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (7.9g)。

2-ブロモ-N'-(シクロプロピルカルボニル)-4-ニトロベンゾヒドラジド (7.87g、24.0mmol) を、DMF (100ml) に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (8.4ml、48mmol) および4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (4.57g、24.0mmol) を連続的に添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。同じ量の試薬を添加し、攪拌を2時間継続した。その後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質を酢酸エチルに溶解した。水で洗浄した後、水相を酢酸エチルで3回抽出し、合した有機層をワットマン濾紙で乾燥させた。粗物質をシリカゲルで精製して (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)、1.35gを得た (純度85%、2ステップでの収率18%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.16分 ; MS (ESIpos) : m/z=310 [M+H]⁺

2-(2-ブロモ-4-ニトロフェニル)-5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール (1.00g、3.22mmol) を、1,4-ジオキサン (75ml) に溶解し、キサントホス (93.3mg、161μmol)、ジパラジウムートリス (ジベンジリデンアセトン) クロロホルム錯体 (CAS 52522-40-4) (167mg、161μmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.1ml、6.4mmol) を添加した。反応物を100℃に加熱し、フェニルメタンチオール (360μl、3.1mmol) の1,4-ジオキサン (1ml) 中溶液を添加した。攪拌を100℃で1時間継続した。その後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質を酢酸エチルと水に分配した。相を分離し、水相を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (1.42g)。

30

2-[2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロフェニル]-5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール (1.42g、4.02mmol) を、酢酸 (40ml) に溶解し、N-クロロスクシンイミド (1.61g、12.1mmol) を添加し、反応物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (1.96g)。

40

2-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (1.96g、5.94mmol) を、アンモニアの1,4-ジオキサン (0.5M、300ml) 中溶液に添加し、攪拌を室温で16時間継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を1,4-ジオキサン (100ml) に再溶解し、反応が完了するまで濃アンモニア溶液で処理した。溶媒を減圧下で除去した。粗物質を1,4-ジオキサンに懸濁し、懸濁液を濾過した。濾液を濃縮し、純粋な生成物をHPLC精製 (3回、Chromatorex C-18 10μm、125×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) の後に得、3.

50

6gを生じた（194%、純度43%）。

LC-MS（方法A）：Rt=0.88分；MS（ESIpos）：m/z=311 [M+H]⁺

2-（5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（3.60g、11.6mmol）を、DMF（40ml）に溶解し、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン（3.1ml、23mmol）を添加した。反応が完了するまで反応物を室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。シリカゲルでのクロマトグラフィー（Biotage、ヘキサン／酢酸エチル）の後に、純粋な化合物を得た（0.4g、純度99%、収率9%）。

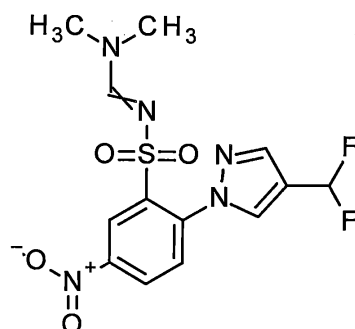
LC-MS（方法B）：Rt=0.91分；MS（ESIpos）：m/z=366 [M+H]⁺

2-（5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-N-〔（ジメチルアミノ）メチリデン〕-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（400mg、1.09mmol）を、THF（200ml）に溶解し、白金担持炭（5%負荷、214mg、109μmol）を添加した。フラスコを排気し、その後水素（1bar）でフラッシュした。攪拌を室温で4時間継続した。LC-MSは不完全な反応を示した。混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をエタノール（200ml）に溶解し、パラジウム担持炭（10%負荷、214mg、109μmol）を添加した。フラスコを排気し、その後水素（1bar）でフラッシュし、反応物を3時間攪拌した。その後、より多くの触媒（214mg、109μmol）を添加し、攪拌をさらに3時間継続した。混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した（260mg、純度85%、収率70%）。

LC-MS（方法A）：Rt=0.71分；MS（ESIpos）：m/z=336 [M+H]⁺
【0406】

中間体107

2-〔4-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル〕-N-〔（ジメチルアミノ）メチレン〕-5-ニトロベンゼンスルホンアミド
【化164】



2-クロロ-N-〔（ジメチルアミノ）メチレン〕-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（2.02g、6.94mmol）および1-（1H-ピラゾール-4-イル）エタノン（1.00g、10.4mmol）を、アセトニトリルに溶解し、粉末炭酸カリウム（2.88g、20.8mmol）を添加し、反応混合物を100℃で一晩攪拌した。次に、これを真空中で濃縮し、ジクロロメタン／水で抽出した。有機相を食塩水で再び洗浄し、続いて硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。

保護基が部分的に失われたので、これをDMF（6.6mL）に再溶解し、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン（0.882g、7.4mmol）を添加した。これを一晩攪拌し、真空中で濃縮し、ジクロロメタン／水で抽出した。有機相を食塩水で再び洗浄し、続いて硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、1.3gの粗N-〔（ジメチルアミノ）メチレン〕-2-（3-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル）-5-ニトロベンゼンス

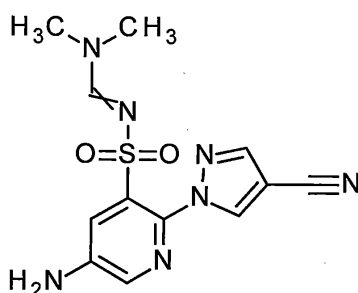
ルホンアミドを得た。

ビス(2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (Deoxo-Fluor (登録商標)) ; 3.09mLの2.7Mトルエン溶液、8.34mmol) を、前のステップで得た粗材料 (1.03g、2.94mmol) に添加し、反応混合物を80℃で5時間攪拌した。エチルアセテートおよび2M炭酸カリウム水溶液を抽出のために添加した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。Biotage系での(フラッシュ) カラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物をもたらした (600mg、1.61mmol、3ステップでの収率24%、純度90%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.96分; MS (ESIpos) : m/z=374 [M+H]⁺ [0407]

中間体108

5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ピリジン-3-スルホンアミド
【化165】



2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド (480mg、1.12mmol) を、DMSO (14mL) に溶解した。1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (209mg、2.25mmol)、ヨウ化カリウム (187mg、1.12mmol) およびリン酸カリウム (358mg、1.69mmol) を添加し、反応混合物を100℃で一晩攪拌した。その後、これを真空中で濃縮し、ジクロロメタン/水で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて真空中で濃縮した。

部分的に脱保護されたため、材料をDMF (2mL) に再溶解し、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (0.4mL) とともに一晩攪拌した。その後、これを真空中で濃縮し、ジクロロメタン/水で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて真空中で濃縮した。

LC-MS (方法A) : Rt=1.22分、MS (ESIpos) : m/z=484 [M+H]⁺

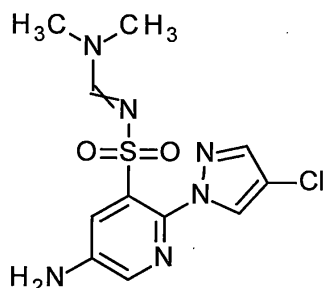
前のステップで得た化合物を、ジオキサン (2.5mL) に溶解し、ジオキサン中2M HCl (1.18mL、2.36mmol) を添加し、続いて一晩攪拌した。これを真空中で濃縮し、酢酸エチル/水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して粗表題化合物 (110mg) を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS (方法A) : Rt=0.58分、MS (ESIpos) : m/z=320 [M+H]⁺ [0408]

中間体109

5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ピリジン-3-スルホンアミド

【化 1 6 6】



10

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド (1.00g, 2.34mmol) を、DMSO (18mL) に溶解した。4-クロロ-1H-ピラゾール (480mg, 4.69mmol)、ヨウ化カリウム (389mg, 2.34mmol) およびリン酸カリウム (746mg, 3.51mmol) を添加し、反応混合物を100℃で一晩撹拌した。その後、これを真空中で濃縮し、ジクロロメタン/水で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて真空中で濃縮した。部分的に脱保護されたため、材料をDMF (2mL) に再溶解し、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (0.5mL) とともに一晩撹拌した。一晩撹拌すると沈殿が生じ、これを濾過により除去した (229mgの純粋な2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド)。濾液を真空中で濃縮し、ジクロロメタン/水で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて真空中で濃縮することにより、粗2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド (549mg) を得た。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.31分、MS (ESIpos) : m/z=493 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.80 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (d, 1H)。

30

前のステップで得た純粋な材料 (229mg) を、ジオキサン (2.0mL) に溶解し、ジオキサン中2M HCl (1.00mL, 2.00mmol) を添加し、続いて一晩撹拌した。これを真空中で濃縮し、酢酸エチル/水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗表題化合物を得 (200mg)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS (方法A) : Rt=0.71分、MS (ESIpos) : m/z=329 [M+H]⁺
 [0409]

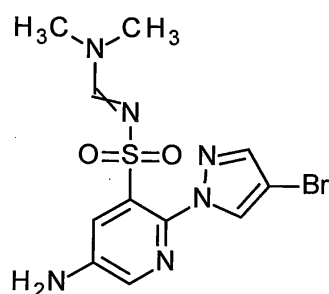
40

中間体110

5-アミノ-2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ピリジン-3-スルホンアミド

50

【化 1 6 7】



10

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド (1.00g, 2.34mmol) を、DMSO (18mL) に溶解した。4-ブロモ-1H-ピラゾール (689mg, 4.69mmol)、ヨウ化カリウム (389mg, 2.34mmol) およびリン酸カリウム (746mg, 3.51mmol) を添加し、反応混合物を100℃で一晩撹拌した。その後、これを真空中で濃縮し、ジクロロメタン/水で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて真空中で濃縮した。部分的に脱保護されたため、材料をDMF (2mL) に再溶解し、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (0.5mL) とともに一晩撹拌した。一晩撹拌すると沈殿が生じ、これを濾過により除去した (213mgの純粋な2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド)。濾液を真空中で濃縮し、ジクロロメタン/水で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて真空中で濃縮することにより、粗2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド (758mg) を得た。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.32分、MS (ESIpos) : m/z=537/539 [M+H]⁺ + 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.79 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H)。

30

前のステップで得た純粋な材料 (213mg) を、ジオキサン (2.0mL) に溶解し、ジオキサン中2M HCl (1.00mL, 2.00mmol) を添加し、続いて一晩撹拌した。これを真空中で濃縮し、酢酸エチル/水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗表題化合物を得 (168mg)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS (方法A) : Rt=0.73分、MS (ESIpos) : m/z=373/375 [M+H]⁺ + [0410]

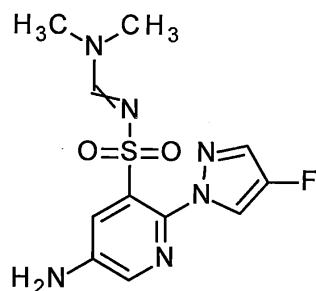
40

中間体111

5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

50

【化 1 6 8】



10

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド (1.00g, 2.34mmol) を、DMSO (18mL) に溶解した。4-フルオロ-1H-ピラゾール (403mg, 4.69mmol)、ヨウ化カリウム (389mg, 2.34mmol) およびリン酸カリウム (746mg, 3.51mmol) を添加し、反応混合物を100℃で一晩撹拌した。その後、これを真空中で濃縮し、ジクロロメタン/水で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて真空中で濃縮した。

部分的に脱保護されたため、材料をジメチルホルムアミド (2mL) に再溶解し、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (0.5mL) とともに一晩撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタン/水で抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて真空中で濃縮することにより、粗N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (723mg) を得た。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.25分、MS (ESIpos) : m/z=477 [M+H]⁺

前のステップで得た粗材料 (723mg) を、ジオキサン (4.0mL) に溶解し、ジオキサン中2M HCl (3.00mL, 6.00mmol) を添加し、続いて一晩撹拌した。これを真空中で濃縮し、酢酸エチル/水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗表題化合物を得 (455mg)、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

30

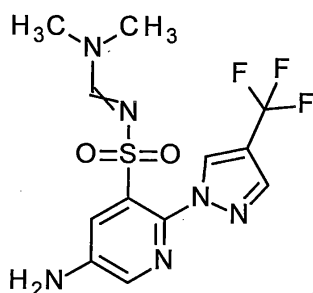
LC-MS (方法A) : Rt=0.62分、MS (ESIpos) : m/z=313 [M+H]⁺

【0 4 1 1】

中間体112

5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-ピリジン-3-スルホンアミド

【化 1 6 9】



40

反応を1gのスケールで3回実行した。2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]

50

－5－〔（ジフェニルメチリデン）アミノ〕ピリジン－3－スルホンアミド（3.00g、7.03mmol）および4－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール（1.43g、10.5mmol）を、DMSO（110ml、1.6mol）に溶解し、ヨウ化カリウム（583mg、3.51mmol）およびリン酸カリウム（2.24g、10.5mmol）を添加した。反応物を100℃のマイクロ波中で5時間加熱した。その後、固体を濾別し、濾液に酢酸エチルおよび水を添加した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー（Biotage、酢酸エチル／ヘキサン）により精製して、15.7gを得た（収率424%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.40分；MS（ESIpos）：m/z=472 [M+H]⁺

5－〔（ジフェニルメチリデン）アミノ〕－2－〔4－（トリフルオロメチル）－1H－ピラゾール－1－イル〕ピリジン－3－スルホンアミド（3.50g、7.42mmol）を、1,4-ジオキサン（100ml）に溶解し、HCl（4.9ml、3.0M、15mmol）を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を酢酸エチルと水に分配した。その後、有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をアセトニトリルおよび水に溶解し、一晚凍結乾燥させた。

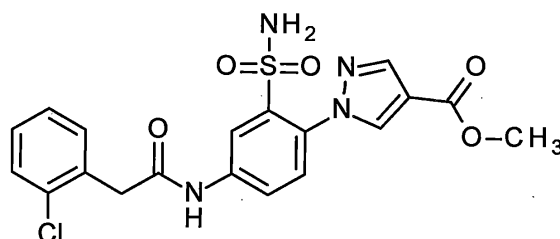
LC-MS（方法B）：Rt=0.56分；MS（ESIpos）：m/z=307 [M+H]⁺

【0412】

中間体113

メチル1－（4－〔（2-クロロフェニル）アセチル〕アミノ〕－2－スルファモイルフェニル）－1H－ピラゾール－4－カルボキシレート

【化170】



一般的手順GP1.2、GP2.3、GP3.3およびGP4.1に従って、2-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（2.04g、5.29mmol）、メチル1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（1.00g、7.93mmol）および（2-クロロフェニル）酢酸（10.5g、6.16mmol）を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後にヘキサン／酢酸エチル（2／1）からの結晶化によって精製した（1.10g、2.45mmol、4ステップでの収率46%、純度90%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.01分；MS（ESIpos）：m/z=449 [M+H]⁺

【0413】

中間体114

N-（4-ブromo-3-スルファモイルフェニル）-2-（2-クロロフェニル）アセトアミド

10

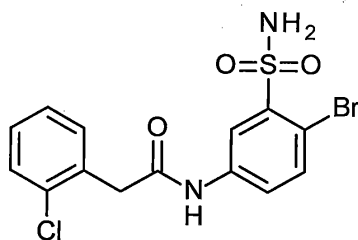
20

30

40

50

【化 1 7 1】



10

3-アミノベンゼンスルホンアミド (70.0g、406mmol) を、ジメチルホルムアミド (540mL) に溶解し、0℃に冷却した。N-ブロモスクシンイミド (76.0g、427mmol) のジメチルホルムアミド (300mL) 中溶液を、1.5時間にわたって添加した。これを1時間以内に室温まで温ませ、攪拌を室温で2時間継続した。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル (500mL) で抽出し、水 (250mL) および食塩水溶液 (300mL) で数回洗浄した。水相を酢酸エチルで2回再抽出し、全ての有機相を合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、141gの粗5-アミノ-2-ブロモベンゼンスルホンアミドを得た。

20

LC-MS (方法A) : Rt=0.56分 ; MS (ESIpos) : m/z=251/253 [M+H]⁺ + 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 5.71 (s, 2H), 6.60 (dd, 1H), 7.25-7.24 (br s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.34 (d, 1H) .

前のステップで得た粗5-アミノ-2-ブロモベンゼンスルホンアミドの一部 (54.3g) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (38.8g、0.23mmol) をジメチルホルムアミド (1000mL) に懸濁し、0℃に冷却した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン (83.9g、0.65mmol) および1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b] ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU、90.5g、0.24mmol) を、温度を10℃以下に保ちながらゆっくり添加した。これを一晩、室温まで温ませた。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル (1250mL) で抽出し、1M水酸化ナトリウム溶液 (500mL) で洗浄し、水 (500mL) で2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。この粗生成物 (66g) を、ジクロロメタン (350mL) に懸濁し、超音波浴中で振盪すると、表題化合物の白色の沈殿が生じ、これを濾別し、乾燥炉で乾燥させた (25.0g、61.9mmol、2ステップで40%、純度96%)。LC-MS (方法A) : Rt=1.00分 ; MS (ESIpos) : m/z=403/405 [M+H]⁺ + 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.86 (s, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H), 8.34-8.38 (m, 1H), 10.65 (s, 1H) .

30

【0 4 1 4】

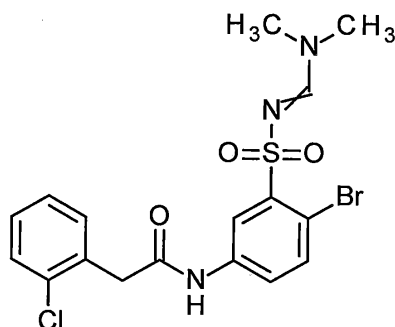
中間体115

40

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

50

【化 1 7 2】



10

N-(4-ブromo-3-スルファモイルフェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (25.0g、61.9mmol) を、ジメチルホルムアミド (320mL) に溶解し、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (14.6g、119mmol) を添加した。これを室温で3時間攪拌し、続いて真空中で濃縮し、酢酸エチル (80mL) で抽出した。これらの条件下で、表題化合物は溶液の状態になり、氷冷によって再結晶化した。この沈殿を濾別し、少量の酢酸エチルで洗浄して、純粋な表題化合物を得た (25.8g、56.2mmol、純度 97%、収率91%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.09分 ; MS (ESIpos) : m/z=458/460 [M+H]⁺ + 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.93 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.63 (s, 1H)。

【0 4 1 5】

中間体116および中間体117

トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (409mg、0.45mmol) および2-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル (テトラメチルジ-tBuXPhos、215mg、0.45mmol) を、トルエン (12mL) に溶解し、排気し、アルゴンで3回フラッシュした。混合物を120℃に加熱し (茶色がかった色となる)、2-ブromo-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (3.00g、8.92mmol) および4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール (2.08g、15.2mmol) を添加し、それに続いてリン酸カリウム (3.79g、17.9mmol) を添加し、20℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、食塩水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。標的化合物を再保護するために、粗物質をジメチルホルムド (dimethylformide) (9mL) に再溶解し、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (1.5mL) を添加した。これを室温で一晩攪拌し、ジクロロメタン/水で抽出した。有機相を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。Biotage Isolera systemでのクロマトグラフィーにより、2つの表題化合物を精製および分離することが可能になった。

30

40

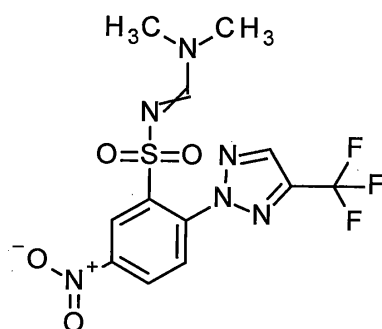
【0 4 1 6】

中間体116

N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

50

【化 1 7 3】



10

193mg、0.492mmol、収率6%、純度90%

LC-MS (方法A) : Rt=1.06分 ; MS (ESIpos) : m/z=393 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.87 (s, 3H) , 3.14 (s, 3H) , 7.92 (s, 1H) , 8.07 (d, 1H) , 8.62 (dd, 1H) , 8.79 (d, 1H) , 8.87 (s, 1H) .

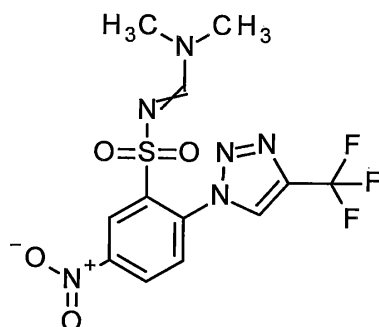
【0 4 1 7】

20

中間体117

N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化 1 7 4】



30

180mg、0.459mmol、収率5%、純度90%

LC-MS (方法A) : Rt=1.04分 ; MS (ESIpos) : m/z=393 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.80 (d, 3H) , 3.08 (s, 3H) , 7.88 (s, 1H) , 8.11 (d, 1H) , 8.65 (dd, 1H) , 8.77 (d, 1H) , 9.35 (d, 1H) .

【0 4 1 8】

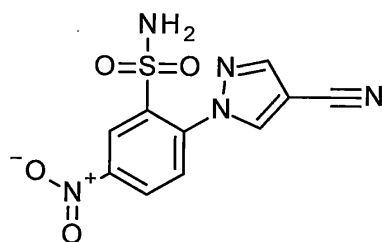
40

中間体118

2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

50

【化175】



10

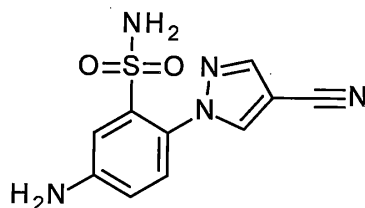
2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (250mg、1.06mmol) を、アセトニトリル (10mL) に溶解し、それに続いて1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (148mg、1.59mmol) および微粉末炭酸カリウム (438mg、3.17mmol) を添加した。反応混合物を100℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、ジクロロメタンおよび水を添加し、有機相を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。分取HPLCによる精製 (Chromatorex C-18 10μm、125×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) により、表題化合物を得た (128mg、0.436mmol、収率41%、純度70%)。LC-MS (方法A) : Rt=0.78分; MS (ESIpos) : m/z=294 [M+H]⁺ + 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 7.94 (br d, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.04 (d, 1H)。

20

【0419】

中間体119

5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド
【化176】



30

2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (128mg、0.44mmol) を、メタノール (17mL) およびジオキサン (3mL) に溶解した。フラスコを排気し、窒素でフラッシュし、続いてパラジウム炭素 (13mg、10%負荷) を添加した。これを再び排気し、次に水素でフラッシュし、続いて水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。水素を除去し、触媒を濾別し、濾液を真空中で濃縮した。これをジクロロメタンに再溶解し、再び真空中で濃縮して表題化合物を得た (81mg、0.308mmol、収率70%、純度79%)。

40

LC-MS (方法B) : Rt=0.46分; MS (ESIpos) : m/z=264 [M+H]⁺ + 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 6.06 (s, 2H), 6.77 (dd, 1H), 7.17-7.23 (m, 4H), 8.23 (d, 1H), 8.71 (d, 1H)。

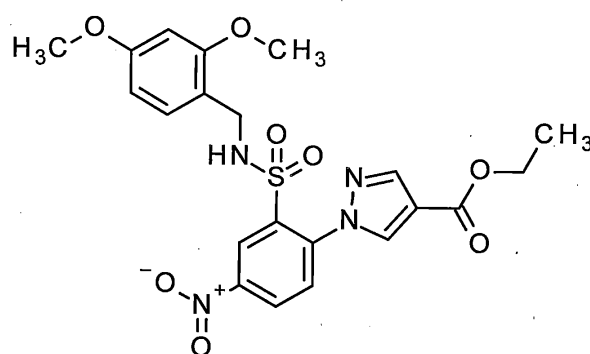
【0420】

中間体120

エチル1-{2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-ニトロフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

50

【化177】



10

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (5 g、12.9 mmol) のアセトニトリル (250 mL) 中溶液に、エチル1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (2.72 g、19.4 mmol、CAS-RN 37622-90-5) および粉末炭酸カリウム (5.36 g、38.8 mmol) を添加し、これを19時間90℃に加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下で濃縮することにより、表題化合物がもたらされ、これをさらに精製することなく使用した (7.8 g、収率98%、純度80%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.27分 ; MS (ESIpos) : m/z=491 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.30 (t, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.84 (s, 1H) .

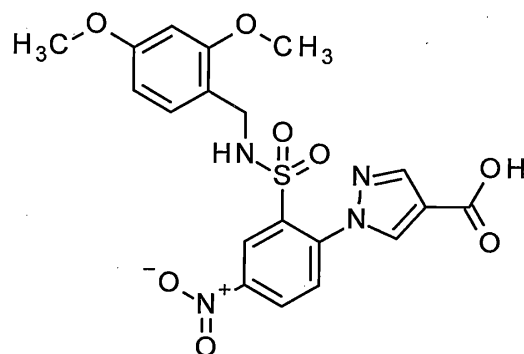
【0421】

中間体121

1- {2- [(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-ニトロフェニル} -1H-ピラゾール-4-カルボン酸

30

【化178】



40

エチル1- {2- [(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-ニトロフェニル} -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (7.8 g、12.9 mmol、純度80%) のテトラヒドロフラン (129 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (1.55 g、64.6 mmol) の水 (1

50

1. 6mL) 中溶液を添加し、これを室温で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗物質を水 (15mL) に懸濁し、HCl水溶液 (55mL、1.0M) を用いてpH5に酸性化した。スラリーを30分間攪拌し、濾過した。沈殿を50℃の真空で乾燥させた (5.7g、収率91%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.08分; MS (ESIpos) : m/z=463 [M+H]⁺

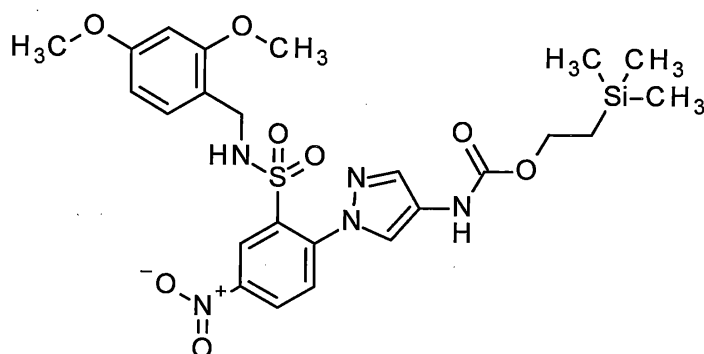
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.50 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.14 (d, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.12 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.82 (br s, 1H) .

【0422】

中間体122

2-(トリメチルシリル)エチル (1-{2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-ニトロフェニル}-1H-ピラゾール-4-イル)カルバメート

【化179】



1-{2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-ニトロフェニル}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (5.7g、11.7mmol、純度95%) およびトリエチルアミン (2.45mL、17.6mmol) のジオキサン (59mL) 中溶液に、ジフェニルリン酸アジド (6.45g、23.4mmol) を添加し、溶液を75分間50℃に加熱した。次に、2-(トリメチルシリル)エタノール (8.39mL、58.5mmol) を添加し、混合物を100℃で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄した。有機相を、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により表題化合物を得た (6.5g、収率86%、純度89%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.46分; MS (ESIpos) : m/z=578 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0.07 (s, 9H), 1.03 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 4.21 (m, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 9.74 (s, 1H) .

【0423】

中間体123

2-(トリメチルシリル)エチル [1-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルバメート

10

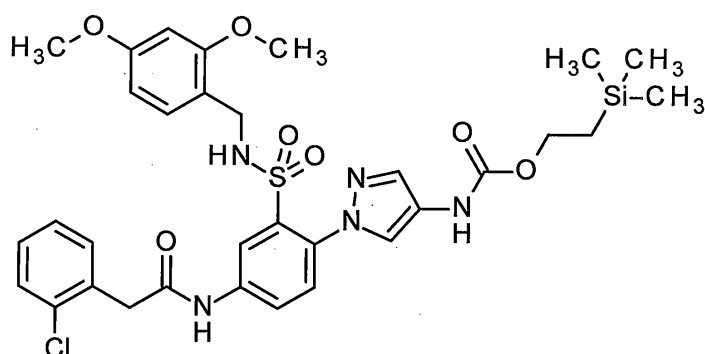
20

30

40

50

【化 180】



10

塩化スズ (II) ニ水和物 (11.1g、50.3mmol) を、2-(トリメチルシリル)エチル (1-{2-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4-ニトロフェニル} -1H-ピラゾール-4-イル) カルバメート (6.5g、純度89%、10.1mmol) のジオキサン (129mL) 中溶液に添加し、続いて70℃で4時間および室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を5%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、次に酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して、5.5gの粗2-(トリメチルシリル)エチル (1-{4-アミノ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -1H-ピラゾール-4-イル) カルバメートを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (5.5g) を、DMF (154mL) に溶解し、続いて (2-クロロフェニル) 酢酸 (2.74g、16.1mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.6mL、32.1mmol) およびHATU (6.11g、16.1mmol) を添加した。反応混合物を室温で17時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (10.55g、純度50%、2ステップでの収率75%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.49分; MS (ESIpos) : m/z=700 [M+H]⁺ [0424]

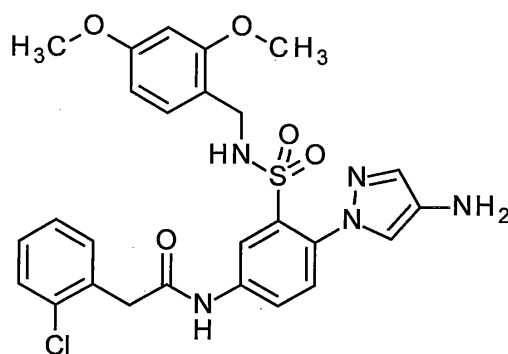
中間体124

N-{4-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2-(2-クロロフェニル) アセトアミド

40

50

【化 1 8 1】



10

2- (トリメチルシリル) エチル [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] カルバメート (10.55g、7.53mmol) のテトラヒドロフラン (4mL) 中溶液に、テトラブチルフッ化アンモニウムのテトラヒドロフラン中の1M溶液 (15.1mL、15.1mmol) を添加し、混合物を2.5時間50℃に加熱した。さらなるテトラブチルフッ化アンモニウムのテトラヒドロフラン中1M溶液 (3.77mL、3.77mmol) を添加し、50℃への加熱を3時間継続した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (2.9g、収率55%、純度80%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.18分; MS (ESIpos) : m/z=556 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.56 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.95 (d, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.30 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

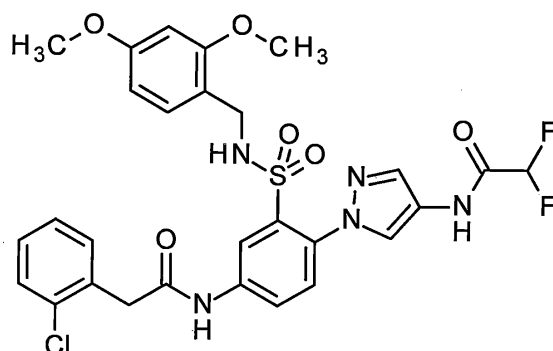
30

【0 4 2 5】

中間体125

N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -2, 2-ジフルオロアセトアミド

【化 1 8 2】



40

50

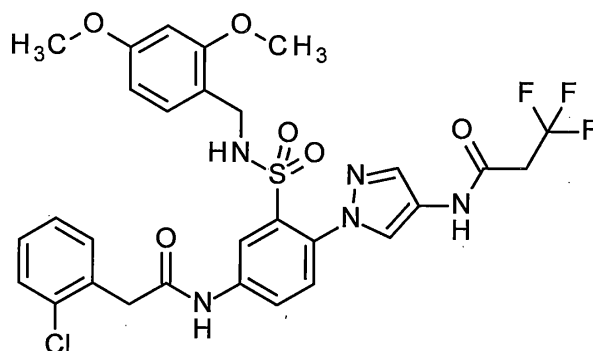
N- {4- (4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (200mg、360 μ mol) を、DMF (6.9mL) に溶解し、ジフルオロ酢酸 (45.4 μ L、719 μ mol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (251 μ L、1.44mmol) およびHATU (274mg、719 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して粗表題化合物を得 (251mg)、これをさらに精製することなく使用した。

LC-MS (方法B) : Rt=1.24分; MS (ESIpos) : m/z=634 [M+H] +
[0426]

10

中間体126

N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド
[化183]



20

N- {4- (4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (200mg、288 μ mol、純度80%)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (150 μ L、863 μ mol)、および3, 3, 3-トリフルオロプロパノイルクロリド (35.6 μ L、345 μ mol) のTHF (400 μ L) 中の混合物を、室温で7日間激しく攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物をジクロロメタンで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して粗表題化合物を得 (285mg)、これをさらに精製することなく使用した。

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.27分; MS (ESIpos) : m/z=666 [M+H] +
[0427]

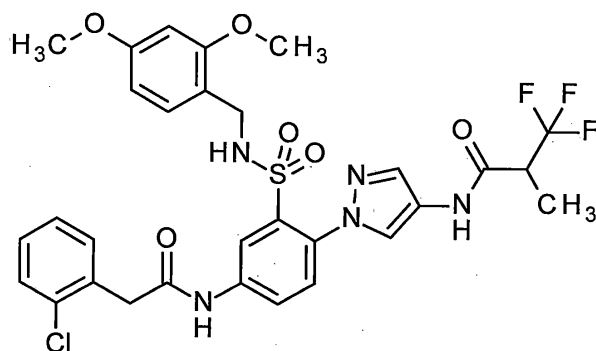
中間体127

40

(±) -N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロパンアミド

50

【化 1 8 4】



10

N- {4- (4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (216mg、350 μ mol、純度90%)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (305 μ L、1.75mmol)、および (±)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロパノイルクロリド (112mg、700 μ mol) の混合物を0℃で合し、室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物をジクロロメタンで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して粗表題化合物を得 (327mg)、これをさらに精製することなく使用した。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.31分; MS (ESIpos) : m/z=680 [M+H]⁺

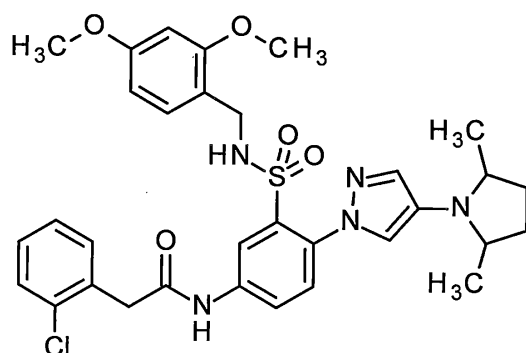
【0 4 2 8】

中間体128

2- (2-クロロフェニル) -N- (3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- {4- (2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル) -1H-ピラゾール-1-イル} フェニル) アセトアミド (立体異性体の混合物)

【化 1 8 5】

30



40

N- {4- (4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (400mg、575 μ mol、純度80%) のアセトニトリル (10mL) 中溶液に、2, 5-ジブromoヘキサン (107 μ L、691 μ mol、CAS-RN 24774-58-1) および粉末炭酸カリウム (191mg、1.38mmol) を添加し、混合物を90℃で6日間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥さ

50

せた。減圧下で濃縮することにより、粗表題化合物（531mg）が立体異性体の混合物としてもたらされ、これをさらに精製することなく使用した。

LC-MS（方法A）：Rt=1.29分および1.36分；MS（ESIpos）：m/z=638 [M+H]⁺ + each.

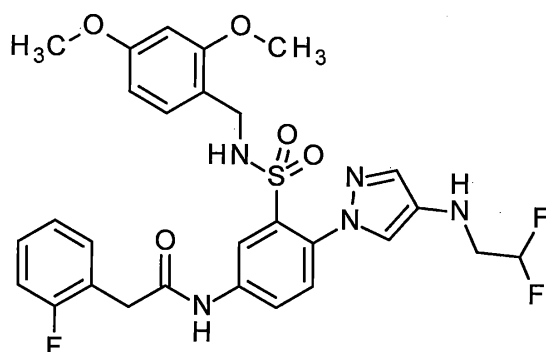
【0429】

中間体129

N-（4- {4- [（2,2-ジフルオロエチル）アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} -3- [（2,4-ジメトキシベンジル）スルファモイル] フェニル）-2-（2-フルオロフェニル）アセトアミド

【化186】

10



20

塩化スズ（II）二水和物（621mg、2.75mmol）を、2- {4- [（2,2-ジフルオロエチル）アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} -N-（2,4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（274mg、551μmol）のジオキサン（7.1mL）中溶液に添加し、70℃で4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して114mgの粗5-アミノ-2- {4- [（2,2-ジフルオロエチル）アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} -N-（2,4-ジメトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

30

前のステップで得た粗材料（230mg）を、DMF（10mL）に溶解し、続いて（2-フルオロフェニル）酢酸（114mg、738μmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（343μL、1.97mmol）およびHATU（281mg、738μmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した（426mg、純度60%、2ステップでの収率77%）。

40

LC-MS（方法B）：Rt=1.25分；MS（ESIpos）：m/z=604 [M+H]⁺ +

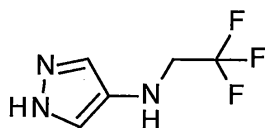
【0430】

中間体130

N-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾール-4-アミン

50

【化187】



1H-ピラゾール-4-アミン (300mg、純度95%、3.43mmol) のアセトニトリル (17mL) 中溶液に、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (741μl、5.1mmol、CAS-RN 6226-25-1)、粉末炭酸カリウム (1.06g、7.65mmol)、およびトリエチルアミン (720μL、5.1mmol) を添加した。混合物を4時間90℃に加熱し、室温で一晩攪拌した。後処理のために、これを濾過し、固体を酢酸エチルですすいだ。濾液の真空濃縮とそれに続くフラッシュクロマトグラフィーによって表題化合物がもたらされた (435mg、収率73%、純度95%)。

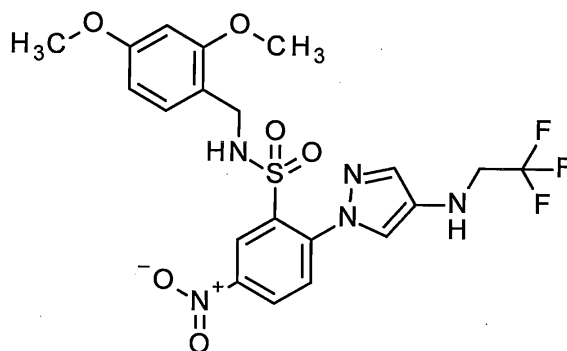
LC-MS (方法A) : Rt=0.61分; MS (ESIpos) : m/z=166 (M+H) +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.62 (qd, 2H), 5.06 (t, 1H), 7.13 (s, 2H), 12.12 (s, 1H) .

【0431】

中間体131

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-{4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}ベンゼンスルホンアミド

【化188】



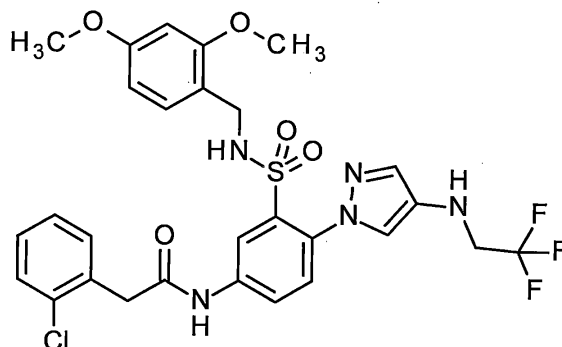
2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (371mg、911μmol) のアセトニトリル (9.6mL) 中溶液に、N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-アミン (430mg、1.82mmol) および粉末炭酸カリウム (377mg、2.73mmol) を添加し、これをマイクロ波中120℃で12時間照射した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (345mg、収率55%、純度75%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.28分; MS (ESIpos) : m/z=516 [M+H] +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.38 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.81 (qd, 2H), 4.16 (d, 2H), 5.80 (t, 1H), 6.08 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.38 (dd, 1H) .

【0432】

中間体132

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-{4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}フェニル)アセトアミド
【化189】



10

塩化スズ(II)二水和物(558mg、2.47mmol)を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-{4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}ベンゼンスルホンアミド(340mg、495 μ mol、純度75%)のジオキサン(6.3mL)中溶液に添加し、70°Cで4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して320mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-{4-[(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料(315mg)を、DMF(8.2mL)に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸(116mg、681 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(316 μ L、1.82mmol)およびHATU(259mg、681 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した(528mg、純度55%、2ステップでの収率92%)。

30

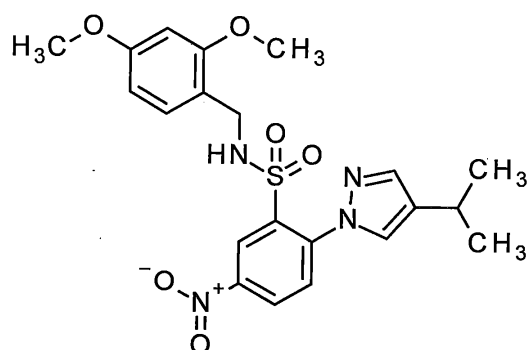
LC-MS(方法B): Rt=1.33分; MS(ESIpos): m/z=638 [M+H]⁺
【0433】

中間体133

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

40

【化190】



10

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.0g、2.59mmol) のアセトニトリル (13mL) 中溶液に、4-イソプロピル-1H-ピラゾールヒドロクロリド (568mg、3.88mmol、CAS-RN 1390654-61-1) および粉末炭酸カリウム (1.43g、10.3mmol) を添加した。混合物をマイクロ波中120℃で一晩照射し、別の晩に130℃で照射した。反応混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (646mg、収率49%、純度90%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.37分; MS (ESIpos) : m/z=461 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.24 (d, 6H), 2.89 (sept, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.40 (dd, 1H)。

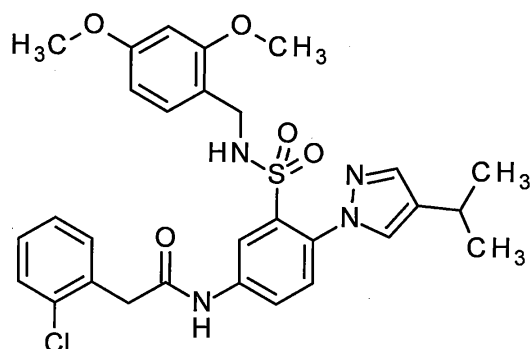
【0434】

中間体134

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}アセトアミド

30

【化191】



40

塩化スズ (II) 二水和物 (1.42g、6.29mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (644mg、1.26mmol、純度90%) のジオキサン (16mL) 中溶液に添加し、70℃で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン

50

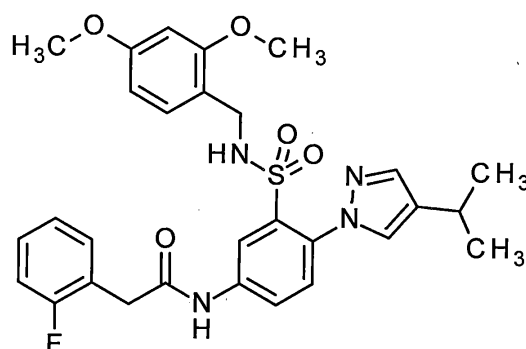
濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して443mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料(220mg)を、DMF(5mL)に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸(124mg、728 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(338 μ L、1.94mmol)およびHATU(277mg、728 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した(410mg、純度65%、2ステップでの収率73%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.43分; MS(ESIpos): m/z=583 [M+H]⁺
[0435]

中間体135

N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド
[化192]



粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド(220mg)を、DMF(5mL)に溶解し、続いて(2-フルオロフェニル)酢酸(112mg、728 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(338 μ L、1.94mmol)およびHATU(277mg、728 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した(407mg、純度65%、2ステップでの収率74%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.40分; MS(ESIpos): m/z=567 [M+H]⁺
[0436]

中間体136

2-[(ジメチルアミノ)メチレン]-4,4,4-トリフルオロ-N,N-ジメチルブタン-1-イミニウムヘキサフルオロホスフェート

10

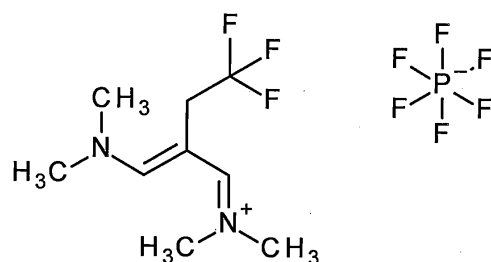
20

30

40

50

【化193】



10

4, 4, 4-トリフルオロブタン酸 (5. 0g、35. 2mmol、CAS-RN 406-93-9) のDMF (17. 5mL) 中溶液に、50℃でリン酸トリクロリド (3. 28mL、35. 2mmol) を滴下した。70℃で2時間攪拌した後、溶液を室温に冷却した。この反応混合物および5N NaOH (12. 7mL、63. 3mmol) を、温度を<10℃に維持して、水 (46mL) 中55%ヘキサフルオロリン酸 (6. 1mL、38. 0mmol) および5N NaOH (14. 1mL) の混合物に30分にわたって同時に添加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、濾別した。黄色の固体を水で洗浄し、次に<40℃の真空中で乾燥させて表題化合物を得た (545mg、収率4%、純度95%) 。

20

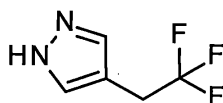
LC-MS (方法A) : Rt=0. 56分; MS (ESIpos) : m/z=209 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 30 (s, 12H) , 3. 62 (q, 2H) , 7. 72 (s, 2H) .

【0437】

中間体137

4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -1H-ピラゾール

【化194】



30

ヒドラジン-水和物 (82mg、1. 69mmol) を、2- [(ジメチルアミノ) メチレン] -4, 4, 4-トリフルオロ-N, N-ジメチルブタン-1-イミニウムヘキサフルオロホスフェート (543mg、1. 53mmol) のメタノール (7. 5mL) 中の攪拌溶液に滴下した。得られた溶液を90分間還流し、室温に冷却した。濃塩酸 (378μL) を添加し、加熱還流を2時間継続した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を水に溶かし、2M NaOH (3mL) でpH10に調整した。生成物をジクロロメタンで抽出した。合した抽出物をワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、(226mg、収率88%、純度90%) これをさらに精製することなく使用した。

40

LC-MS (方法B) : Rt=0. 71分; MS (ESIpos) : m/z=151 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 48 (q, 2H) , 7. 44 (s, 1H) , 7. 72 (s, 1H) , 12. 85 (s, 1H) .

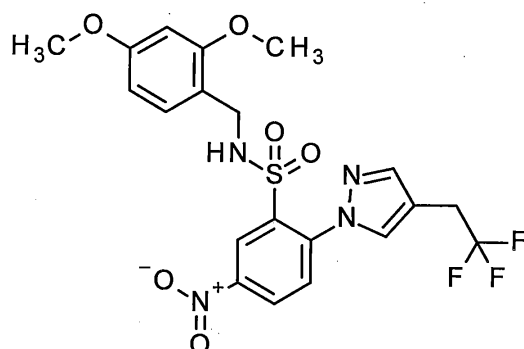
【0438】

中間体138

N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロ-2- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエ

50

チル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド
【化195】



10

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (417mg、1.08mmol) のアセトニトリル (17mL) 中溶液に、4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール (270mg、1.62mmol、純度90%) および粉末炭酸カリウム (447mg、3.24mmol) を添加した。混合物をマイクロ波中120℃で195分間照射した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させた。減圧下での濃縮により表題化合物がもたらされ、それをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (185mg、収率29%、純度85%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.33分; MS (ESIpos) : m/z=501 [M+H]⁺
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.46 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.65 (q, 1H), 4.16 (d, 2H), 6.14 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H) .

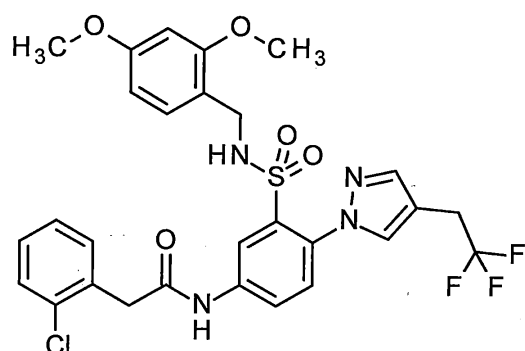
【0439】

30

中間体139

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化196】



40

塩化スズ (II) 二水和物 (344mg、1.53mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル

50

)-5-ニトロ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(180mg、306 μ mol、純度85%)のジオキサン(3.9mL)中溶液に添加し、70℃で4時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙を用いて乾燥させ、真空中で濃縮して196mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料(145mg)を、DMF(6mL)に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸(63mg、371 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(215 μ L、1.24mmol)およびHATU(141mg、371 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で2日間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した(220mg、純度85%、2ステップでの収率98%)。

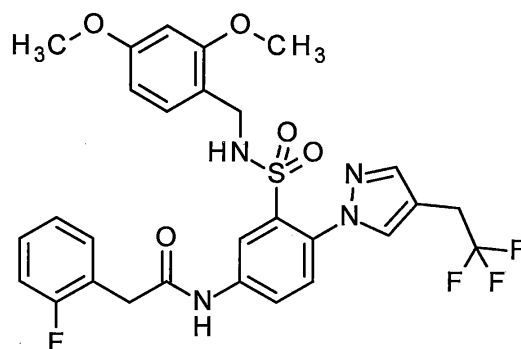
LC-MS(方法A): Rt=1.37分; MS(ESIpos): m/z=623 [M+H]⁺

【0440】

中間体140

N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化197】



粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(89mg)を、DMF(4mL)に溶解し、続いて(2-フルオロフェニル)酢酸(117mg、760 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(165 μ L、950 μ mol)およびHATU(217mg、570 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で3日間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した(136mg、純度85%、2ステップでの収率98%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.36分; MS(ESIpos): m/z=607 [M+H]⁺

【0441】

中間体141

2-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

10

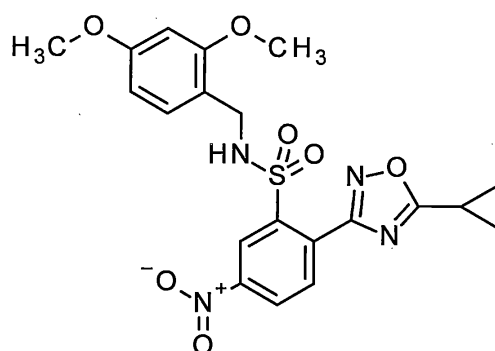
20

30

40

50

【化198】



10

2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-N'-ヒドロキシ-4-ニトロベンゼンカルボキシミドアミド (84mg、205 μ mol) を、トルエン (4.2mL) 中シクロプロパンカルボン酸無水物 (51 μ L、450 μ mol) とともに還流で一晩攪拌した。別のシクロプロパンカルボン酸無水物 (27 μ L、225 μ mol) を添加し、反応物を3時間加熱還流した。反応混合物を水に溶かし、酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した60mg、収率48%、純度75%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.32分; MS (ESI^{neg}) : m/z=459 (M-H) -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.19 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 6.07 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H) .

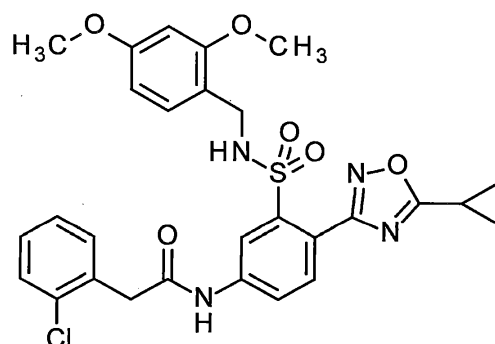
【0442】

中間体142

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル}アセトアミド

30

【化199】



40

塩化スズ (II) 二水和物 (252mg、1.12mmol) を、2-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (103mg、224 μ mol) のジオキサン (2.9mL) 中溶液に添加し

50

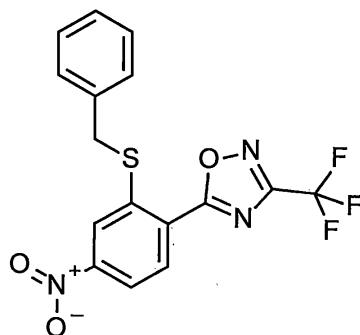
、続いて70℃で4時間および室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。酢酸エチルを残渣に添加し、混合物を食塩水で抽出した。有機相をセライトで濾過し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して118mgの粗5-アミノ-2-（5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル）-N-（2, 4-ジメトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗材料（118mg）を、DMF（4.4mL）に溶解し、続いて（2-クロロフェニル）酢酸（76.4mg、448μmol）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（156μL、896μmol）およびHATU（170mg、448μmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。次に、有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した（135mg、純度95%、2ステップでの収率98%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.35分；MS（ESIpos）：m/z=583 [M+H]⁺
【0443】

中間体143

5-〔2-（ベンジルスルファニル）-4-ニトロフェニル〕-3-（トリフルオロメチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール
【化200】



2-（ベンジルスルファニル）-4-ニトロ安息香酸（715mg、2.35mmol、純度95%）のトルエン（7.4mL）懸濁液に、塩化チオニル（343μL、4.70mmol）を添加した。混合物を210分間70℃に加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエンとともに共蒸留し、次にTHF（10mL）に溶解した。2, 2, 2-トリフルオロ-N-ヒドロキシエタンイミドアミド（341mg、2.53mmol、CAS-RN 4314-35-6）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（1.20mL、6.90mmol）を添加し、混合物を室温で一晩および還流で2時間攪拌した。水を反応混合物に添加し、それを酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した（640mg、収率69%、純度95%）。

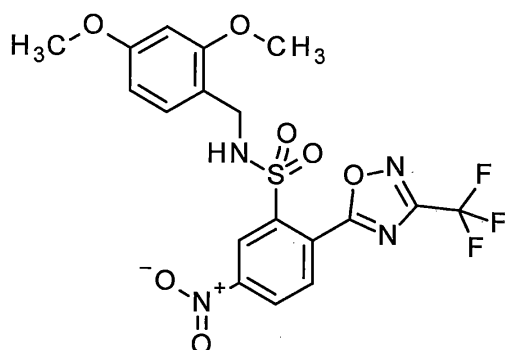
LC-MS（方法B）：Rt=1.51分；MS（ESIpos）：m/z=382 (M+H)⁺
1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：4.57 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.38 (d, 1H)。

【0444】

中間体144

N-（2, 4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロ-2-〔3-（トリフルオロメチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル〕ベンゼンスルホンアミド

【化 2 0 1】



10

5-[2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロフェニル]-3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール (636mg、1.58mmol、純度95%)を、酢酸 (15mL) 中N-クロロスクシンイミド (952mg、7.13mmol) とともに室温で5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して565mgの粗5-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ベンゼンスルホニルクロリドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (565mg) を、ジクロロメタン (8mL) に溶解し、続いて炭酸水素ナトリウム (531mg、6.32mmol) を添加し、1-(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (291μL、1.74mmol) を室温でゆっくり添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を反応混合物に添加し、それをジクロロメタンで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (153mg、収率16%、純度80%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.36分 ; MS (ESI^{neg}) : m/z=487 (M-H) -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.57 (s, 3H) , 3.65 (s, 3H) , 4.06 (d, 2H) , 6.24 (d, 1H) , 6.26 (dd, 1H) , 6.97 (d, 1H) , 8.18 (d, 1H) , 8.44 (d, 1H) , 8.55 (dd, 1H) , 8.56 (t, 1H) .

30

【0445】

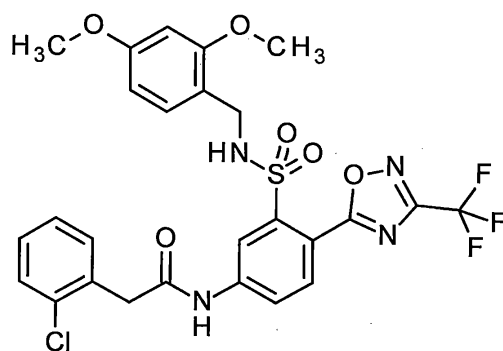
中間体145

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 2 0 2】



10

塩化スズ (II) ニ水和物 (425mg、1.88mmol) を、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド (230mg、純度80%、377 μ mol) のジオキサン (4.8 mL) 中溶液に添加し、続いて70℃で5時間および室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して217mgの粗5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (216mg) を、DMF (8mL) に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸 (129mg、754 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (263 μ L、1.51mmol) およびHATU (287mg、754 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (355mg、純度65%、2ステップでの収率98%)。

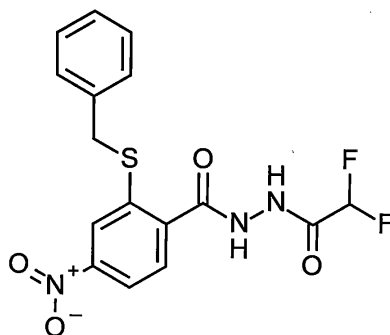
30

LC-MS (方法B) : Rt=1.43分 ; MS (ESI^{neg}) : m/z=609 (M-H) -
【0446】

中間体146

2-(ベンジルスルファニル)-N'-(ジフルオロアセチル)-4-ニトロベンゾヒドラジド

【化 2 0 3】



40

50

2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロベンゾヒドラジド (2.64g、純度95%、8.27mmol) のアセトニトリル (100mL) 中のスラリーに、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.73mL、9.92mmol)、およびジフルオロ無水酢酸 (1.13mL、9.10mmol) を-50℃で添加した。混合物を室温まで温ませ、5時間攪拌した。反応物を水酸化ナトリウム水溶液 (5%) に注入した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これを精製することなく使用した (3.57g、収率91%、純度80%)。

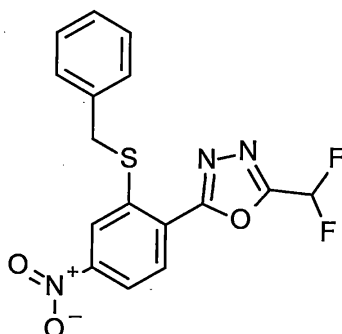
LC-MS (方法A) : Rt=1.08分; MS (ESI^{neg}) : m/z=380 (M-H) -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 4.32 (s, 2H), 5.97 (t, 1H),
 7.25 (dd, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H).

10

【0447】

中間体147

2- [2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロフェニル] -5- (ジフルオロメチル)
 -1, 3, 4-オキサジアゾール
 【化204】



20

2- (ベンジルスルファニル) -N' - (ジフルオロアセチル) -4-ニトロベンゾヒドラジド (3.57g、純度80%、7.49mmol) および3, 3, 3-トリエチル-1- (メトキシカルボニル) ジアザチアン-3-イウム-1-イド2, 2-ジオキシド (7.38g、31.0mmol) のテトラヒドロフラン (90mL) 中溶液を、マイクロ波中150℃で30分間照射した。水を反応混合物に添加し、それを酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (2.18g、収率76%、純度95%)。

30

LC-MS (方法A) : Rt=1.33分; MS (ESI^{pos}) : m/z=364 (M+H) +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 4.54 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H),
 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.59 (t, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H).

40

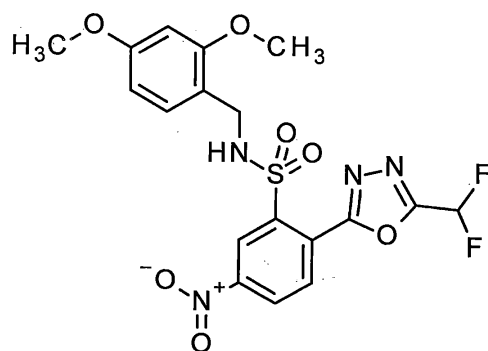
【0448】

中間体148

2- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼン-スルホンアミド

50

【化 2 0 5】



10

2- [2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロフェニル] -5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール (1. 23g、純度95%、2. 93mmol) を、酢酸 (29mL) 中N-クロロスクシンイミド (1. 76g、13. 2mmol) とともに室温で16時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、3gの粗2- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -5-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (3g) を、ジクロロメタン (13. 5mL) に溶解し、続いて炭酸水素ナトリウム (983mg、17. 7mmol) を添加し、1- (2, 4-ジメトキシフェニル) メタンアミン (484 μ L、3. 22mmol) を0℃でゆっくり添加した。反応混合物を0℃で3時間および室温で22時間撹拌した。水を反応混合物に添加し、それをジクロロメタンで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (242mg、収率16%、純度90%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1. 21分; MS (ESIpos) : m/z=488 (M+H+NH3) +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] : 3. 53 (s, 3H) , 3. 64 (s, 3H) , 4. 09 (d, 2H) , 6. 19 (d, 1H) , 6. 26 (dd, 1H) , 6. 99 (d, 1H) , 7. 64 (t, 1H) , 8. 14 (d, 1H) , 8. 33 (t, 1H) , 8. 39 (d, 1H) , 8. 52 (dd, 1H) .

30

【0 4 4 9】

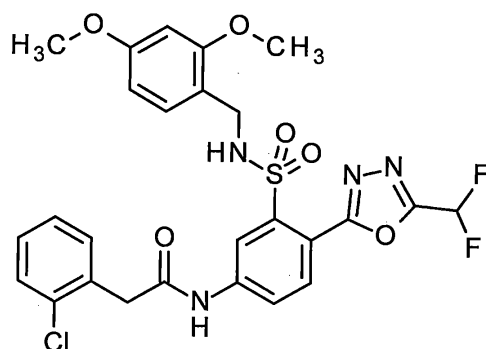
中間体149

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド

40

50

【化206】



10

塩化スズ(II)二水和物(1.12g、4.95mmol)を、2-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(466mg、990 μ mol)のジオキサン(12.7mL)中溶液に添加し、続いて70℃で4.5時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して489mgの粗5-アミノ-2-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミドを得、これをさらに精製することなく使用した。

20

前のステップで得た粗材料(218mg)を、DMF(5.1mL)に溶解し、続いて(2-クロロフェニル)酢酸(127mg、742 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(345 μ L、1.98mmol)およびHATU(282mg、742 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で23時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した(499mg、純度60%、2ステップでの収率23%)。

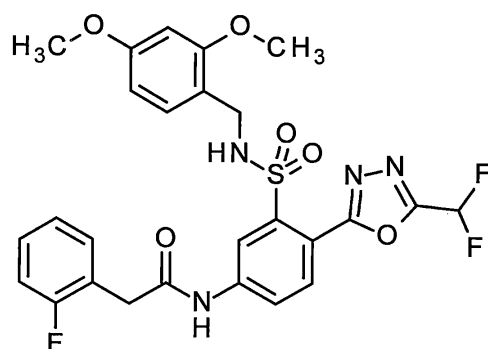
30

LC-MS(方法B): Rt=0.83分; MS(ESIpos): m/z=593(M+H)+
【0450】

中間体150

N-{4-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化207】



40

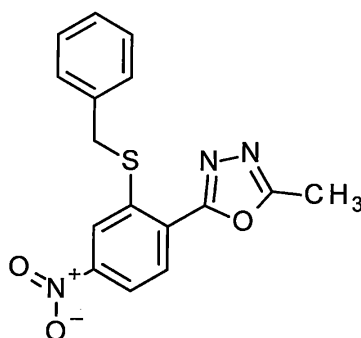
50

粗5-アミノ-2-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(218mg)を、DMF(5mL)に溶解し、続いて(2-フルオロフェニル)酢酸(92mg、594 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(207 μ L、1.19mmol)およびHATU(226mg、594 μ mol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した(466mg、純度37%、2ステップでの収率60%)。

LC-MS(方法B): Rt=0.80分; MS(ESIpos): m/z=577 [M+H]⁺
[0451]

中間体151

5-[2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロフェニル]-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール
[化208]



2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロ安息香酸(1.94g、6.69mmol)のトルエン(20mL)懸濁液に、塩化チオニル(3.42mL、46.8mmol)を添加した。混合物を150分間70℃に加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエンとともに共蒸留し、次にTHF(77mL)に溶解した。この溶液を、アセトヒドラジド(991mg、13.4mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.28mL、7.36mmol)のTHF(11mL)中溶液に30分にわたって適下し、混合物を室温で還流で75分間攪拌した。水を反応混合物に添加し、それを酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して2.44gの粗N'-アセチル-2-(ベンジルスルファニル)-4-ニトロベンゾヒドラジドを得た。

粗ヒドラジド(2.43g)および3,3,3-トリエチル-1-(メトキシカルボニル)ジアザチアン-3-イウム-1-イド 2,2-ジオキシド(7.55g、31.7mmol)のテトラヒドロフラン(75mL)中溶液を、マイクロ波中150℃で30分間照射した。水を反応混合物に添加し、それを酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(2.08g、収率86%、純度90%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.25分; MS(ESIpos): m/z=328 (M+H)⁺

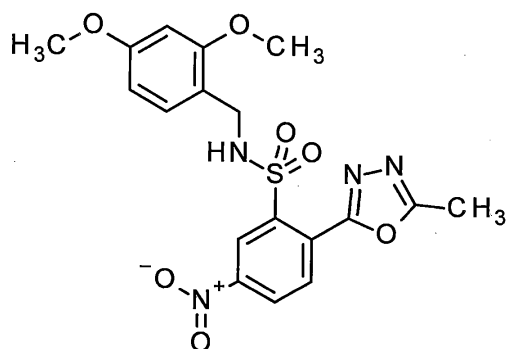
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.61 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H).

[0452]

中間体152

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2

ーイル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド
【化209】



10

2- [2- (ベンジルスルファニル) -4-ニトロフェニル] -5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール (1. 81g、5. 51mmol) を、酢酸 (55mL) 中、N-クロロスクシンイミド (3. 32g、24. 8mmol) とともに室温で210分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、7. 34gの粗2- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -5-ニトロベンゼンスルホンニルクロリドを得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (7. 34g) を、ジクロロメタン (61mL) に溶解し、続いて炭酸水素ナトリウム (1. 85g、22. 1mmol) を添加し、1- (2, 4-ジメトキシフェニル) メタンアミン (911 μ L、6. 07mmol) を0°Cでゆっくり添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。水を反応混合物に添加し、それをジクロロメタンで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (462mg、収率17%、純度90%) 。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 13分 ; MS (ESIpos) : m/z=435 (M+H) +

30

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2. 65 (s, 3H) , 3. 44 (s, 3H) , 3. 61 (s, 3H) , 4. 14 (d, 2H) , 6. 11 (d, 1H) , 6. 24 (dd, 1H) , 7. 01 (d, 1H) , 8. 08 (d, 1H) , 8. 16 (t, 1H) , 8. 28 (d, 1H) , 8. 48 (dd, 1H) .

【0453】

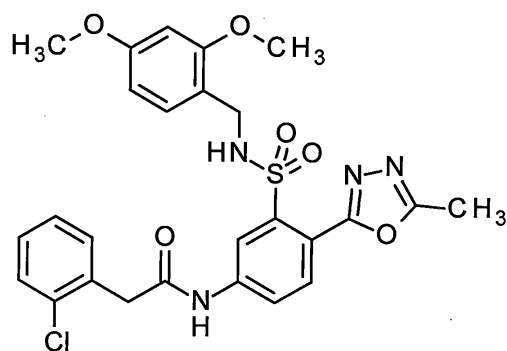
中間体153

2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル} アセトアミド

40

50

【化 2 1 0】



10

塩化スズ (II) 二水和物 (1.07g、4.75mmol) を、N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -5-ニトロベンゼン
スルホンアミド (459mg、951 μ mol、純度90%) のジオキサン (12.1mL) 中溶液に
添加し、続いて70°Cで4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。水を残渣に添加
し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相をセライトで濾過し、ワットマン
濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して459mgの粗5-アミノ-2- (5-メチル-1, 3, 4-
オキサジアゾール-2-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンア
ミドを得、これをさらに精製することなく使用した。

20

前のステップで得た粗材料 (127mg) を、DMF (3.2mL) に溶解し、続いて (2-クロ
ロフェニル) 酢酸 (80.1mg、470 μ mol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (21
8 μ L、1.25mmol) およびHATU (179mg、470 μ mol) を添加した。反応混合物を室
温で17時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3
回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、
真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (260mg、純
度60%、2ステップでの収率88%)。

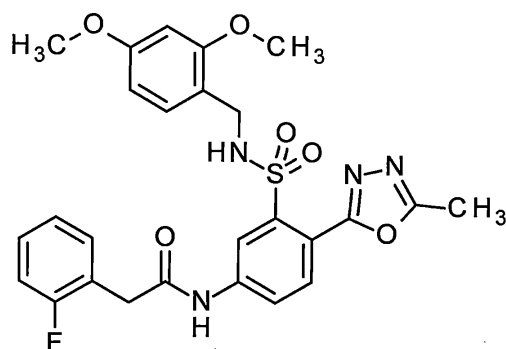
30

LC-MS (方法B) : Rt=1.23分; MS (ESIpos) : m/z=557 (M+H) +

【0454】

中間体154

N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (5-メチル-1, 3,
4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド
【化 2 1 1】



40

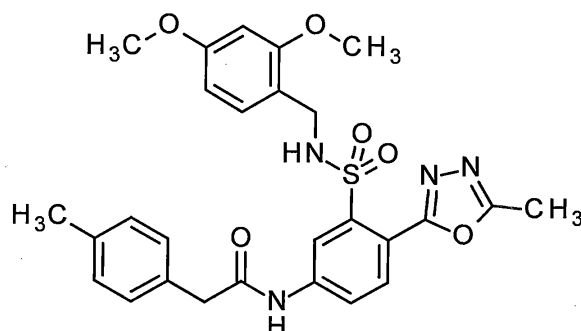
50

粗5-アミノ-2- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (229mg) を、DMF (5mL) に溶解し、続いて (2-フルオロフェニル) 酢酸 (147mg、951 μ mol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (331 μ L、1.90mmol) およびHATU (362mg、951 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (427mg、純度60%、2ステップでの収率88%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.17分; MS (ESIpos) : m/z=541 [M+H]⁺
【0455】

中間体155

N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル} -2- (4-メチルフェニル) アセトアミド
【化212】



粗5-アミノ-2- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -N- (2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (229mg) を、DMF (5mL) に溶解し、続いて (4-メチルフェニル) 酢酸 (143mg、952 μ mol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (332 μ L、1.90mmol) およびHATU (362mg、952 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。次に、全ての有機相を合し、食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製することなく使用した (351mg、純度72%、2ステップでの収率88%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.25分; MS (ESIpos) : m/z=537 [M+H]⁺
【0456】

中間体156

tert-ブチル 3- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} フェニル) -1H-ピロール-1-カルボキシレート

10

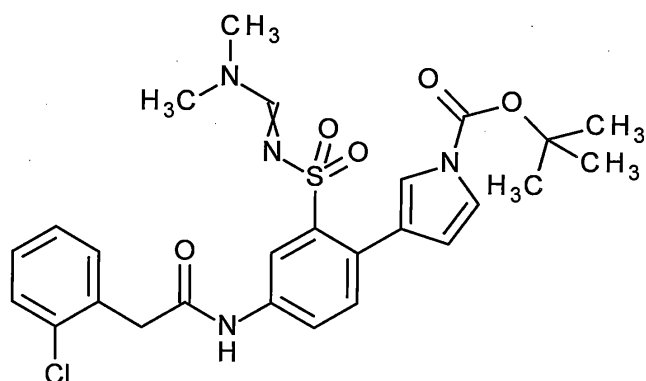
20

30

40

50

【化 2 1 3】



N- (4-ブロモ-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (500mg、1.09mmol)、tert-ブチル3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート (479mg、1.64mmol) およびフッ化カリウム (139mg、2.4mmol) を、無水および脱気したDMF (11ml) に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (CAS 53199-31-8) (28mg、54μmol) を添加した。反応物を100℃で3時間加熱した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、反応混合物に添加し、それを酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (470mg、収率75%、純度95%)。

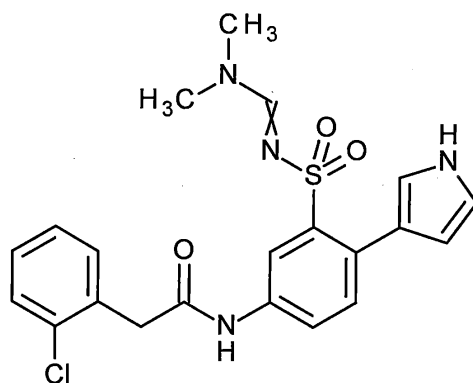
LC-MS (方法A) : Rt=1.30分; MS (ESIpos) : m/z=545 (M+H) +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.57 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 6.41 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

【0457】

中間体157

2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} -4- (1H-ピロール-3-イル) フェニル] アセトアミド

【化 2 1 4】



tert-ブチル3-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-フェニル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート (350mg、610 μ mol、純度95%)を、ジクロロメタン (6mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.18mL、15.3mmol) で処理し、続いて室温で5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (60mg、収率18%、純度80%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.01分; MS (ESIpos) : m/z=445 (M+H) +

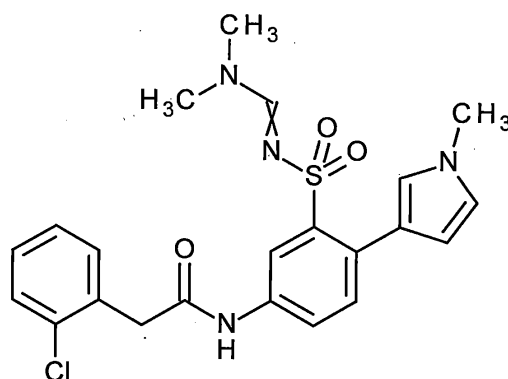
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.66 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.16 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).

【0458】

中間体158

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-4-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)フェニル]アセトアミド

【化215】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (200mg、436 μ mol)、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロール (181mg、872 μ mol、CAS-RN 953040-54-5) およびフッ化カリウム (76mg、1.3mmol) を、無水および脱気したDMF (4.4ml) に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (0) (11mg、22 μ mol、CAS-RN 53199-31-8) を添加した。反応物を100°Cで4時間加熱した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、反応混合物に添加し、それを酢酸エチルで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗表題化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (107mg、収率51%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.07分; MS (ESIpos) : m/z=459 (M+H) +

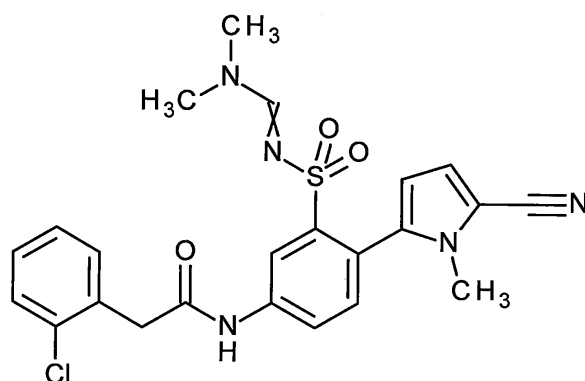
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.67 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.09 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.49 (s, 1H).

【0459】

中間体159

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル]アセトアミド

【化 2 1 6】



10

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (250mg、545 μ mol)、(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル) ボロン酸 (163mg、1.09mmol、CAS-RN 860617-71-6) およびフッ化カリウム (95mg、1.64mmol) を、無水および脱気したDMF (5.5ml) に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (14mg、27 μ mol、CAS-RN 53199-31-8) を添加した。反応物を100℃で3時間加熱した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、反応混合物に添加し、それを酢酸エチルで抽出した。生成物は両方の相から沈殿し、これを濾別し、減圧下で乾燥させて、表題化合物を十分な純度で得た (100mg、収率35%、純度94%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.13分 ; MS (ESIpos) : m/z=484 (M+H) +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.82 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.12 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.73 (s, 1H)。

30

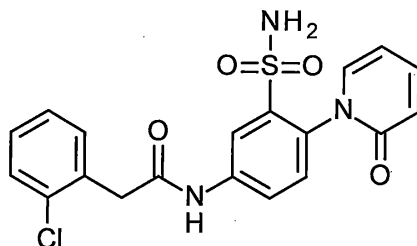
【0 4 6 0】

実施例の合成

実施例1

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 2 1 7】



40

一般的手順GP1. 1、GP2. 2、GP3. 1およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、ピリジン-2-オール (123mg、1.29mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (2

50

40mg、1.41mmol)を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸)と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (9.3mg、0.0222mmol、4ステップでの収率1%、純度98%)。O-連結位置異性体も単離した。

LC-MS (方法B) : Rt=0.74分 ; MS (ESIpos) : m/z=418 [M+H]⁺

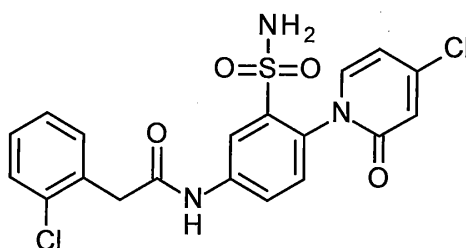
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.89 (s, 2H), 6.32 (td, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.74 (s, 1H) .

【0461】

実施例2

N-[4-(4-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)-アセトアミド

【化218】



一般的手順GP1. 1、GP2. 1、GP3. 1およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.50g、3.88mmol)、4-クロロピリジン-2-オール (502mg、3.88mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (634mg、3.72mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって、続いて第2の分取HPLC (Phenomenex Kinetex C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製した (7.3mg、0.0161mmol、4ステップでの収率1%、純度97%)。O-連結位置異性体も単離した。

LC-MS (方法C) : Rt=1.91分 ; MS (ESIpos) : m/z=452 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.90 (s, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.76 (s, 1H) .

【0462】

実施例3

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3,5-ジクロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-スルファモイルフェニル]-アセトアミド

10

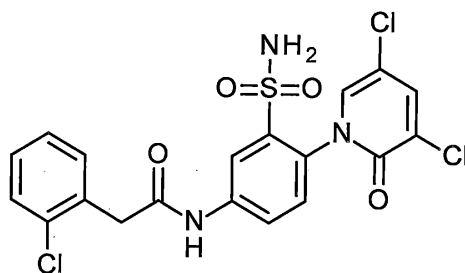
20

30

40

50

【化 2 1 9】



10

一般的手順GP1. 1、GP2. 1、GP3. 1およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (3. 00g、7. 76mmol)、3, 5-ジクロロピリジン-2-オール (1. 27g、7. 76mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (879mg、5. 16mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Phenomenex Kinetex C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%トリフルオロ酢酸) とそれに続くメタノールからの結晶化によって精製した (13mg、0. 0267mmol、4ステップでの収率1%、純度99%)。

LC-MS (方法C) : Rt=2. 14分; MS (ESIpos) : m/z=486 [M+H]⁺

20

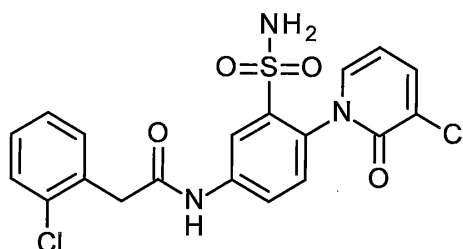
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 90 (s, 2H), 7. 29-7. 36 (m, 2H), 7. 38 (s, 2H), 7. 43-7. 49 (m, 3H), 7. 83 (d, 1H), 7. 90 (dd, 1H), 8. 04 (d, 1H), 8. 36 (d, 1H), 10. 77 (s, 1H) .

【0 4 6 3】

実施例4

N-[4-(3-クロロ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)-アセトアミド

【化 2 2 0】



30

一般的手順GP1. 1、GP2. 1、GP3. 1およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1. 50g、3. 88mmol)、3-クロロピリジン-2-オール (502mg、3. 88mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (646mg、3. 78mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) とそれに続くメタノールからの結晶化によって精製した (21. 8mg、0. 0482mmol、4ステップでの収率1%、純度98%)。O-連結位置異性体も単離した。

40

LC-MS (方法C) : Rt=1. 83分; MS (ESIpos) : m/z=452 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 91 (s, 2H), 6. 33 (t, 1H), 7. 25-7. 36 (m, 4H), 7. 41-7. 47 (m, 3H), 7. 53 (dd, 1H), 7. 83 (dd, 1H), 7. 92 (dd, 1H), 8. 37 (d, 1H), 10. 77 (s, 1H) .

50

【0464】

実施例5および6

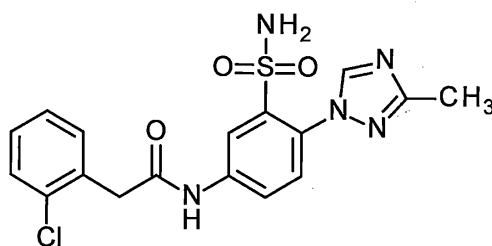
一般的手順GP1. 2、GP2. 3、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール (161mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (202mg、1. 18mmol) を、中間体を精製することなく2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミドおよび2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミドに変換した。2つの位置異性体を、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製および分離した。

【0465】

実施例5

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-アセトアミド

【化221】



37mg、0. 0912mmol、4ステップでの収率7%、純度98%

LC-MS (方法A) : Rt=0. 89分; LC-MS (方法F) : Rt=3. 37分; MS (ESIpos) : m/z=406 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2. 36 (s, 3H), 3. 92 (s, 2H), 7. 30-7. 37 (m, 2H), 7. 42-7. 52 (m, 4H), 7. 56 (d, 1H), 7. 96 (dd, 1H), 8. 39 (d, 1H), 8. 66 (s, 1H), 10. 83 (s, 1H).

【0466】

実施例6

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-アセトアミド

10

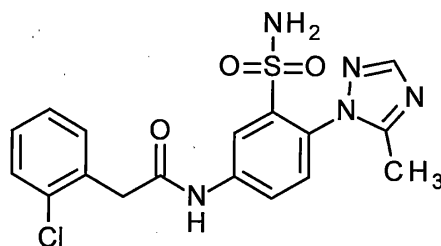
20

30

40

50

【化 2 2 2】



10

8mg、0.0197mmol、4ステップでの収率2%、純度97%

LC-MS (方法A) : Rt=0.89分; LC-MS (方法F) : Rt=1.68分; MS (ESIpos) : $m/z=452$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.22 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).

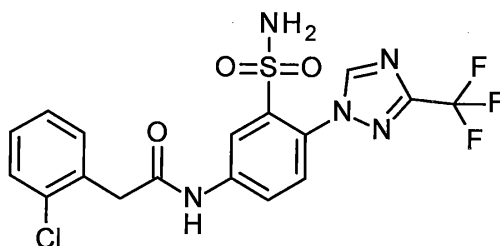
【0467】

20

実施例7

2-((2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化 2 2 3】



30

一般的手順GP1.2、GP2.3、GP3.2およびGP4.2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、5-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール (266mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (175mg、1.02mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10μm、125×30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) によって精製した (35mg、0.0761mmol、4ステップでの収率6%、純度98%)。

40

LC-MS (方法B) : Rt=0.79分; MS (ESIpos) : $m/z=460$ [M+H]⁺

¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.93 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.87 (s, 1H).

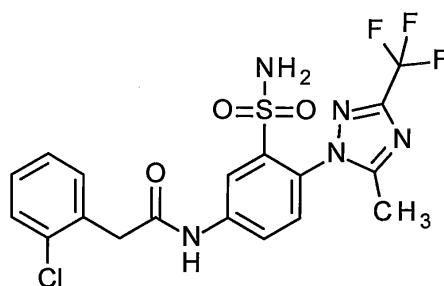
【0468】

実施例8

2-((2-クロロフェニル)-N-{4-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

50

【化 2 2 4】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 3、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、3-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール (293mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (203mg、1. 19mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (49. 4mg、0. 104mmol、4ステップでの収率8%、純度98%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 08分; MS (ESIpos) : m/z=474 [M+H]⁺

20

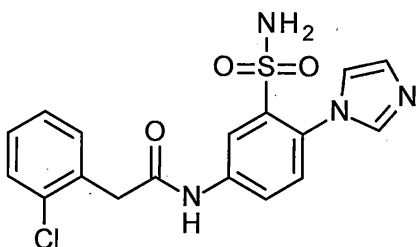
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2. 29 (s, 3H), 3. 93 (s, 2H), 7. 30-7. 37 (m, 2H), 7. 44-7. 50 (m, 2H), 7. 61 (s, 2H), 7. 65 (d, 1H), 7. 95 (dd, 1H), 8. 46 (d, 1H), 10. 91 (s, 1H) .

【0 4 6 9】

実施例9

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化 2 2 5】



30

一般的手順GP1. 2、GP2. 3、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、1H-イミダゾール (132mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (203mg、1. 19mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (6mg、0. 0154mmol、4ステップでの収率1%、純度99%)。

40

LC-MS (方法B) : Rt=0. 68分; MS (ESIpos) : m/z=391 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 91 (s, 2H), 7. 02 (t, 1H), 7. 30-7. 37 (m, 3H), 7. 40 (d, 1H), 7. 43-7. 49 (m, 2H), 7. 52 (s, 2H), 7. 75 (t, 1H), 7. 89 (dd, 1H), 8. 40 (d, 1H), 10. 78 (s, 1

50

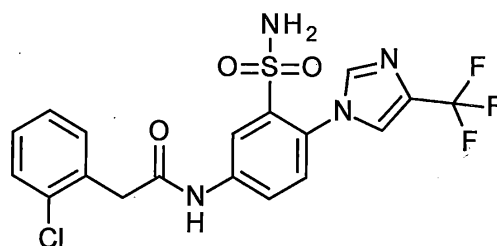
H) .

【0470】

実施例10

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化226】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 3、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール (264mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (199mg、1.17mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (11mg、0.0240mmol、4ステップでの収率2%、純度99%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.05分; MS (ESIpos) : m/z=459 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.83 (s, 1H) .

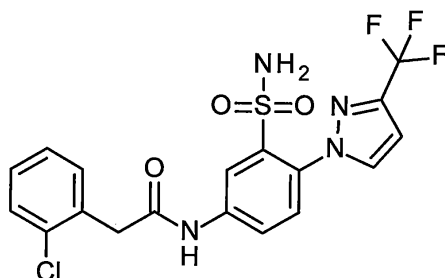
30

【0471】

実施例11

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化227】



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (264mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (243mg、1.42mmol) を、中間体を精製することなく表題化合

50

物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (6.7mg、0.0146mmol、4ステップでの収率1%、純度98%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.05分; MS (ESIpos) : m/z=459 [M+H]⁺

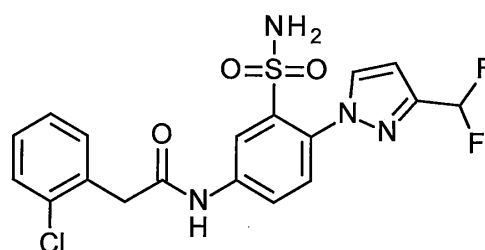
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.40–7.52 (m, 4H), 7.61 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.26–8.30 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.85 (s, 1H) .

【0472】

実施例12

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化228】



一般的手順GP1. 2、GP2. 3、GP3. 3およびGP4. 1に従って、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (250mg、0.68mmol)、3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール (120mg、1.01mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (102mg、0.60mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%アンモニア水 (32%)) によって2回精製した (4mg、0.00907mmol、4ステップでの収率1%、純度80%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.95分; MS (ESIpos) : m/z=441 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 6.75–6.78 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.82 (s, 1H) .

【0473】

実施例13

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

10

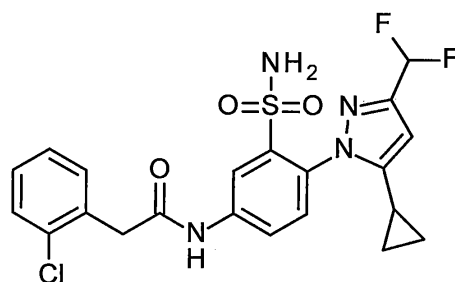
20

30

40

50

【化 2 2 9】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 3、GP3. 3およびGP4. 2に従って、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (350mg、0.95mmol)、5-シクロプロピル-3-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール (224mg、1.42mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (202mg、1.18mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製し、続いて別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (12.7mg、0.0264mmol、4ステップでの収率3%、純度90%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.19分; MS (ESIpos) : m/z=481 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0.70-0.75 (m, 2H), 0.76-0.84 (m, 2H), 1.52-1.60 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.84 (s, 1H)。

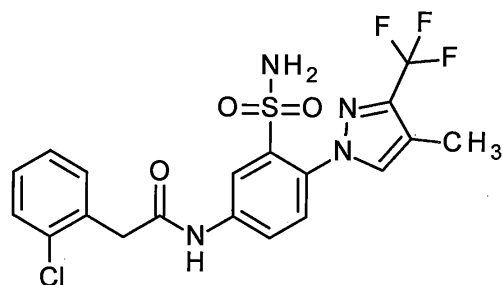
【0 4 7 4】

実施例14

30

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化 2 3 0】



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (291mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (255mg、1.50mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm

50

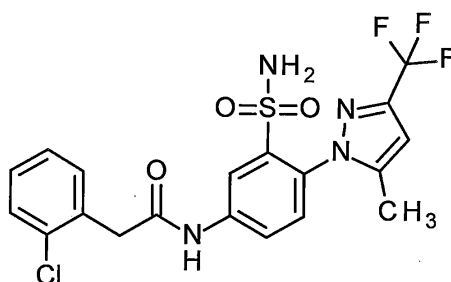
、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水（32%））によって2回、続いて別の分取HPLC（Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水＋0.1%ギ酸）によって精製した（43mg、0.0909mmol、4ステップでの収率7%、純度97%）。
LC-MS（方法B）：Rt=1.18分；MS（ESIpos）：m/z=473 [M+H]⁺
1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ [ppm] 2.19 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.83 (s, 1H)。

【0475】

実施例15

2-（2-クロロフェニル）-N- {4- [5-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化231】



一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（500mg、1.29mmol）、5-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール（291mg、1.94mmol）および（2-クロロフェニル）酢酸（268mg、1.57mmol）を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC（Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水（32%））によって2回精製した（36.5mg、0.0772mmol、4ステップでの収率6%、純度98%）。

LC-MS（方法B）：Rt=1.13分；MS（ESIpos）：m/z=473 [M+H]⁺
1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ [ppm] 2.12 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.31–7.36 (m, 2H), 7.44–7.49 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.88 (s, 1H)。

【0476】

実施例16

2-（2-クロロフェニル）-N- [3-スルファモイル-4-（1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル）フェニル] アセトアミド

10

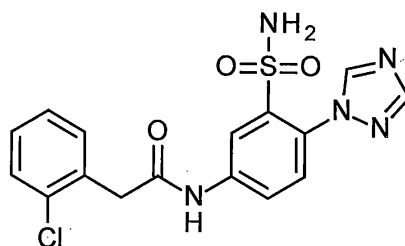
20

30

40

50

【化 2 3 2】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 3、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、1H-1, 2, 4-トリアゾール (134mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (303mg、1. 77mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2% アンモニア水 (32%)) によって精製した (27mg、0. 0689mmol、4ステップでの収率5%、純度97%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0. 68分; MS (ESIpos) : m/z=392 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3. 92 (s, 2H), 7. 30-7. 37 (m, 2H), 7. 43-7. 50 (m, 4H), 7. 59 (d, 1H), 7. 98 (dd, 1H), 8. 23 (s, 1H), 8. 42 (d, 1H), 8. 82 (s, 1H), 10. 85 (s, 1H) .

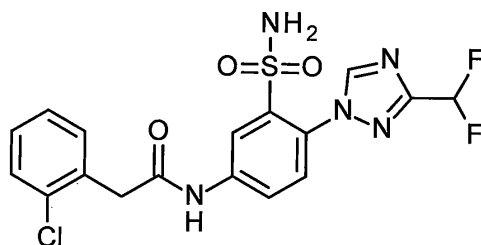
【0 4 7 7】

実施例17

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[3-(ジフルオロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化 2 3 3】

30



40

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[3-(ジフルオロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-3-[(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド (112mg、0. 189mmol) を、ジクロロメタン (5mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (129mg、1. 14mmol) で処理し、続いて室温で一晩および55 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌した。これを真空中で濃縮し、ジクロロメタンおよび重炭酸ナトリウム溶液で抽出した。水相をジクロロメタンで2回、1-ブタノールで2回再抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮した。HPLCによる精製により、表題化合物を得た (5mg、0. 0113mmol、6%、純度95%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0. 79分; MS (ESIpos) : m/z=442 [M+H]⁺ +

1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3. 93 (s, 2H), 7. 21 (t, 1H),

50

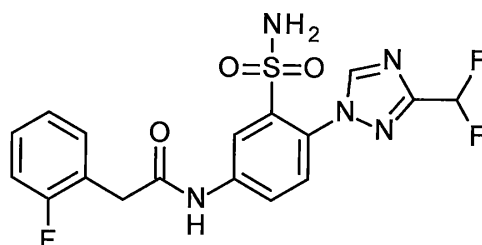
7. 30–7. 37 (m, 2H) , 7. 43–7. 49 (m, 2H) , 7. 55 (s, 2H) , 7. 64 (d, 1H) , 7. 97 (dd, 1H) , 8. 44 (d, 1H) , 8. 95 (s, 1H) , 10. 90 (s, 1H)) .

【0478】

実施例18

N- {4- [3- (ジフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

【化234】



10

N- {4- [3- (ジフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド (94mg、0. 163mmol) を、ジクロロメタン (5mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (112mg、0. 979mmol) で処理し、続いて室温で一晩および55℃で1時間攪拌した。これを真空中で濃縮し、ジクロロメタンおよび重炭酸ナトリウム溶液で抽出した。水相をジクロロメタンで2回、1-ブタノールで2回再抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、真空中で濃縮した。HPLCによる精製により、表題化合物を得た (2mg、0. 00470mmol、3%、純度98%) 。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0. 70分 ; MS (ESIpos) : m/z=426 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3. 82 (s, 2H) , 7. 07–7. 37 (m, 4H) , 7. 39–7. 44 (m, 1H) , 7. 55 (s, 2H) , 7. 64 (d, 1H) , 7. 96 (d, 1H) , 8. 43 (d, 1H) , 8. 95 (s, 1H) , 10. 86 (s, 1H) .

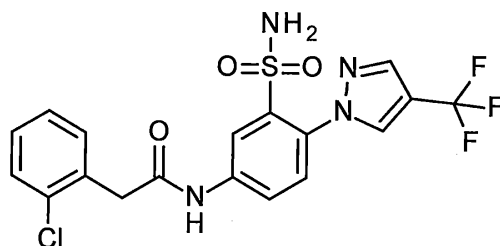
30

【0479】

実施例19

2- (2-クロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

【化235】



40

5-アミノ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (22. 3g、48. 9mmol) を、DMF (460mL) に溶解し、続いて (2-クロロフェニル) 酢酸 (12. 5g、73. 3mmol) 、N,

50

N-ジイソプロピルエチルアミン (25.3g、195mmol) およびHATU (27.9g、73.3mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次にそれを真空中で濃縮し、ジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を重炭酸ナトリウム溶液、食塩水および塩化アンモニウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、再び真空中で濃縮した。保護された生成物は、塩化アンモニウムでの洗浄中に既に部分的に沈殿していたので、硫酸ナトリウムでの乾燥の前に除去された。

両方、つまり残渣と沈殿をジクロロメタン (150mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (75mL) で処理し、続いて室温で一晩撹拌した。

この場合も、生成物は既に部分的に沈殿していたので、除去された。残りの溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を重炭酸塩溶液および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、最後に真空中で濃縮した。水系後処理の間、生成物は再び部分的に沈殿した。合した沈殿画分と有機相の濃縮画分を合し、還流酢酸エチルからの結晶化により精製して、表題化合物を得た (12.3g、26.8mmol、2ステップでの収率55%、純度98%)。

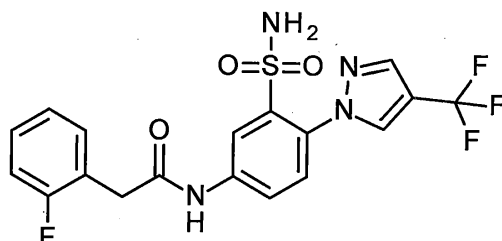
LC-MS (方法B) : Rt=1.06分; MS (ESIpos) : m/z=459 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.83 (s, 1H) .

【0480】

実施例20

2-(2-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化236】



5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (350mg、0.767mmol) を、DMF (15mL) に溶解し、続いて (2-フルオロフェニル) 酢酸 (130mg、0.843mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (496mg、3.83mmol) およびHATU (466mg、1.23mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次にそれを真空中で濃縮し、ジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で再び濃縮した。

残渣をジクロロメタン (10mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (4.37g、38.3mmol) で処理し、続いて室温で一晩撹拌した。これを真空中で濃縮し、分取HPLC (Chromatorex C-18 10μm、125×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) により精製して、表題化合物を得た (60.5mg、0.137mmol、2ステップでの収率18%、純度98%)。

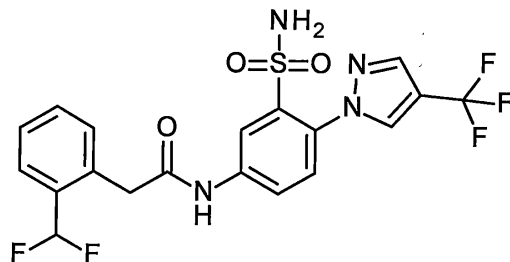
LC-MS (方法A) : Rt=1.10分; MS (ESIpos) : m/z=443 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.82 (s, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.31-7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.82 (s, 1H) .

【0481】

実施例21

2- [2- (ジフルオロメチル) フェニル] -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

【化237】



10

5-アミノ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (350mg、0.767mmol) を、DMF (15mL) に溶解し、続いて [2- (ジフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (157mg、0.843mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (496mg、3.83mmol) および HATU (466mg、1.23mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次にそれを真空中で濃縮し、ジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で再び濃縮した。

20

残渣をジクロロメタン (10mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (4.37g、38.3mmol) で処理し、続いて室温で一晩撹拌した。これを真空中で濃縮し、分取HPLC (Chromatorex C-18 10μm、125×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) により精製して、表題化合物を得た (65mg、0.137mmol、2ステップでの収率18%、純度95%)

LC-MS (方法A) : Rt=1.14分; MS (ESIpos) : m/z=475 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.95 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.81 (s, 1H).

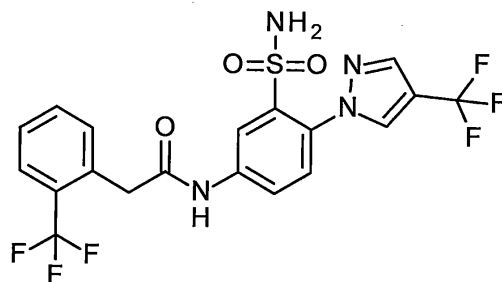
30

【0482】

実施例22

N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} -2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド

【化238】



40

50

5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(350mg、0.767mmol)を、DMF(15mL)に溶解し、続いて[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸(172mg、0.843mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(496mg、3.83mmol)およびHATU(466mg、1.23mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次にそれを真空中で濃縮し、ジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で再び濃縮した。

残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(4.37g、38.3mmol)で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。これを真空中で濃縮し、分取HPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)により精製して表題化合物を得た(48mg、0.0975mmol、2ステップでの収率13%、純度95%)。

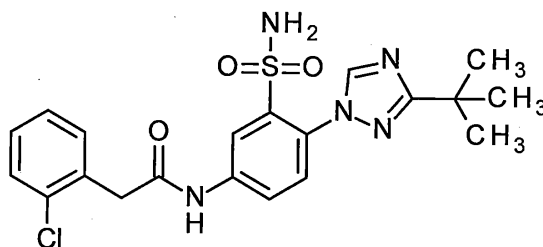
LC-MS(方法A): Rt=1.18分; MS(ESIpos): m/z=493 [M+H]⁺ +
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 4.01 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.49-7.63 (m, 3H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。

【0483】

実施例23

N-[4-(3-tert-ブチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

【化239】



一般的手順GP1.2、GP2.4、GP3.4およびGP4.2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(500mg、1.29mmol)、3-tert-ブチル-1H-1,2,4-トリアゾール(242mg、1.94mmol)および(2-クロロフェニル)酢酸(296mg、1.74mmol)を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))によって精製した(96mg、0.214mmol、4ステップでの収率17%、純度97%)。

LC-MS(方法B): Rt=0.92分; MS(ESIpos): m/z=448 [M+H]⁺ +
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.34 (s, 9H), 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.83 (s, 1H)。

【0484】

実施例24

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-クロロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

10

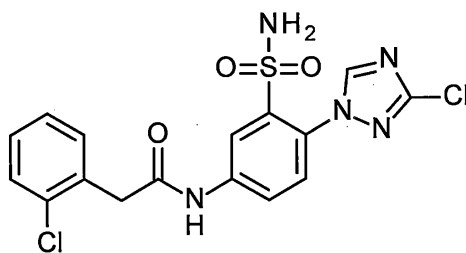
20

30

40

50

【化 2 4 0】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、3-クロロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール (201mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (203mg、1. 19mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (9mg、0. 0211mmol、4ステップでの収率2%、純度97%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0. 70分 ; MS (ESIpos) : m/z=426 [M+H]⁺

20

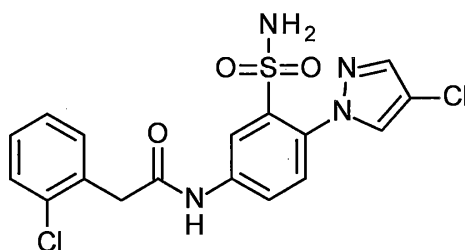
¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 92 (s, 2H), 7. 31-7. 35 (m, 2H), 7. 43-7. 49 (m, 2H), 7. 60 (s, 2H), 7. 62 (d, 1H), 7. 95 (dd, 1H), 8. 42 (d, 1H), 8. 81 (s, 1H), 10. 87 (s, 1H) .

【0 4 8 5】

実施例25

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化 2 4 1】



30

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、4-クロロ-1H-ピラゾール (199mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (313mg、1. 83mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (55mg、0. 129mmol、4ステップでの収率10%、純度99%)。

40

LC-MS (方法B) : Rt=0. 95分 ; MS (ESIpos) : m/z=425 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 91 (s, 2H), 7. 31-7. 37 (m, 2H), 7. 41 (s, 2H), 7. 44-7. 49 (m, 2H), 7. 55 (d, 1H), 7. 87 (s, 1H), 7. 97 (dd, 1H), 8. 35 (d, 1H), 8. 38 (d, 1H), 10. 81 (s,

50

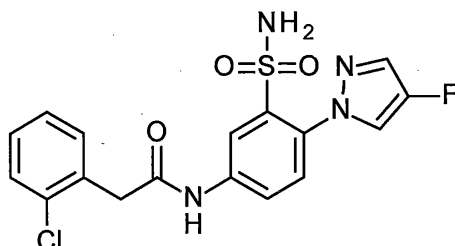
1H) .

【0486】

実施例26

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化242】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、4-フルオロ-1H-ピラゾール (167mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (151mg、1.89mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (43mg、0.105mmol、4ステップでの収率8%、純度97%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.88分 ; MS (ESIpos) : m/z=409 [M+H]⁺

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.91 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.79 (s, 1H) .

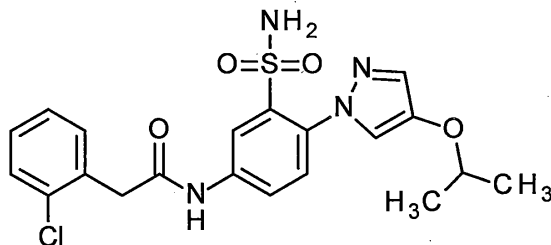
【0487】

30

実施例27

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-イソプロポキシ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化243】



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 5およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1.03mmol)、4-イソプロポキシ-1H-ピラゾール (196mg、1.55mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (264mg、1.55mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水

50

+0.1%ギ酸)によって精製した(16mg、0.0356mmol、4ステップでの収率3%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.13分; MS (ESIpos) : m/z=449 [M+H]⁺

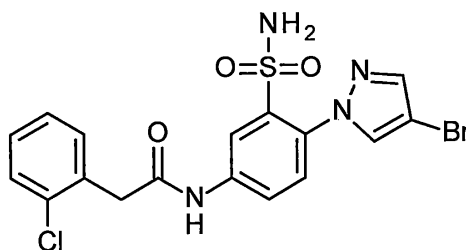
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.27 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 4.25-4.32 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H)。

【0488】

実施例28

N-[4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

【化244】



一般的手順GP1.2、GP2.2、GP3.5およびGP4.1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(400mg、1.03mmol)、4-ブロモ-1H-ピラゾール(228mg、1.55mmol)および(2-クロロフェニル)酢酸(264mg、1.55mmol)を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC(Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した(27mg、0.0575mmol、4ステップでの収率6%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.10分; MS (ESIpos) : m/z=469/471 [M+H]⁺

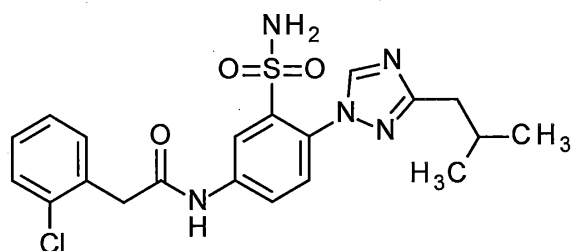
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)。

【0489】

実施例29

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-イソブチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化245】



10

20

30

40

50

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、4-イソブチル-1H-ピラゾール (243mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1.94mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) によって精製した (27mg、0.0603mmol、4ステップでの収率5%、純度98%)。

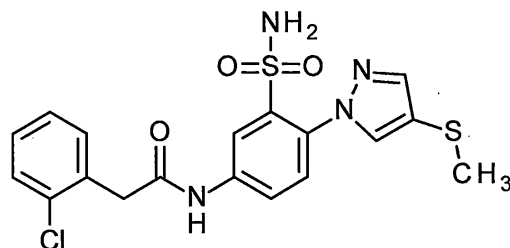
LC-MS (方法B) : Rt=0.93分; MS (ESIpos) : m/z=448 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0.93 (d, 6H), 1.99-2.11 (m, 1H), 2.57 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

【0490】

実施例30

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[4-(メチルスルファニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化246】



一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 5およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1.03mmol)、4-(メチルスルファニル)-1H-ピラゾール (177mg、1.55mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (264mg、1.55mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (31mg、0.0709mmol、4ステップでの収率7%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.09分; MS (ESIpos) : m/z=437 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.40 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

【0491】

実施例31

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-メトキシ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

10

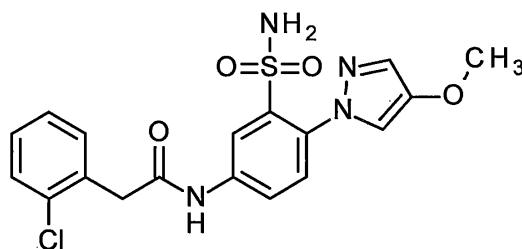
20

30

40

50

【化 2 4 7】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、4-メトキシ-1H-ピラゾール (190mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (304mg、1. 78mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (83mg、0. 0197mmol、4ステップでの収率15%、純度98%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0. 90分; MS (ESIpos) : m/z=421 [M+H]⁺

20

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 75 (s, 3H), 3. 90 (s, 2H), 7. 29-7. 36 (m, 2H), 7. 40-7. 48 (m, 4H), 7. 51 (d, 1H), 7. 59 (d, 1H), 7. 89 (d, 1H), 7. 97 (dd, 1H), 8. 34 (d, 1H), 10. 74 (s, 1H) .

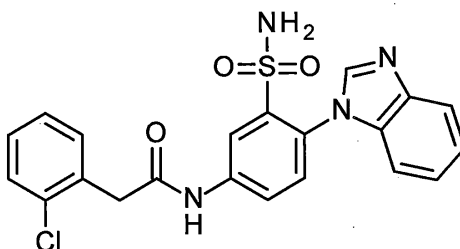
【0 4 9 2】

実施例32

N-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル) アセトアミド

【化 2 4 8】

30



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、1H-ベンゾイミダゾール (229mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (322mg、1. 89mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (83mg、0. 0197mmol、4ステップでの収率15%、純度98%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0. 83分; MS (ESIpos) : m/z=441 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 94 (s, 2H), 7. 07-7. 12 (m, 1H), 7. 20-7. 28 (m, 2H), 7. 30-7. 37 (m, 2H), 7. 44-7. 52 (

50

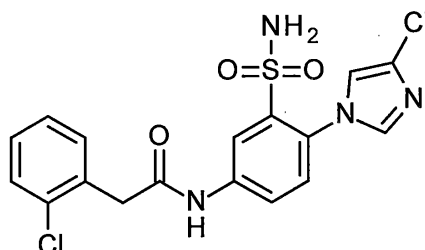
m, 3H), 7.58 (s, 2H), 7.69–7.74 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

【0493】

実施例33

N-[4-(4-クロロ-1H-イミダゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

【化249】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、4-クロロ-1H-イミダゾール (199mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (255mg、1.50mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール/水+0.1%ギ酸) によって精製した (23mg、0.0541mmol、4ステップでの収率4%、純度96%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.75分、MS (ESIpos) : m/z=425 [M+H]⁺ + 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.90 (s, 2H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.40–7.48 (m, 4H), 7.65 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)。

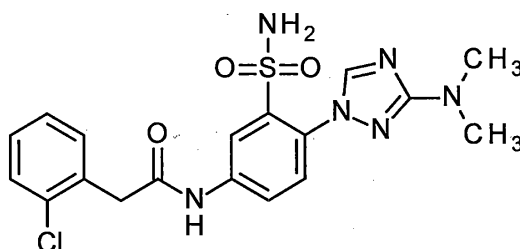
30

【0494】

実施例34

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[3-(ジメチルアミノ)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化250】



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、N,N-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン (217mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (310mg、1.82mmol) を、中間体を精製するこ

50

となく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール／水+0.1%ギ酸) によって精製した (45mg、0.103mmol、4ステップでの収率8%、純度99%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.80分; MS (ESIpos) : m/z=435 [M+H]⁺

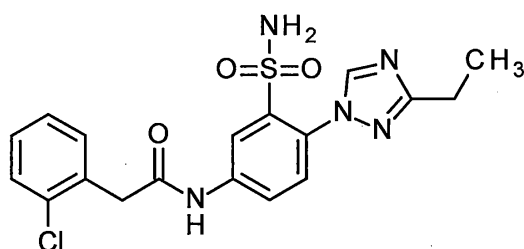
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.93 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)。

【0495】

実施例35

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化251】



一般的手順GP1.2、GP2.4、GP3.4およびGP4.2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、3-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール (188mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (286mg、1.67mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール／水+0.1%ギ酸) によって精製した (20mg、0.0476mmol、4ステップでの収率4%、純度97%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.75分; MS (ESIpos) : m/z=420 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.25 (t, 3H), 2.73 (q, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.82 (s, 1H)。

【0496】

実施例36および実施例37

一般的手順GP1.2、GP2.4、GP3.4およびGP4.2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール (212mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (310mg、1.82mmol) を、中間体を精製することなく (2-クロロフェニル)-N-[4-(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミドおよび2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミドに変換した。2つの位置異性体を、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニ

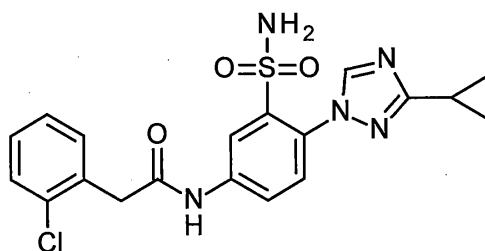
トリル／水＋0.1%ギ酸)によって精製および分離した。

【0497】

実施例36

(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化252】



10

83.4mg、0.124mmol、4ステップでの収率10%、純度98%

LC-MS (方法E) : Rt=1.86分; MS (ESIpos) : m/z=432 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0.83-0.88 (m, 2H), 0.94-1.01 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

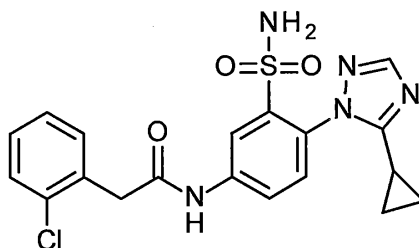
20

【0498】

実施例37

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化253】



30

12.6mg、0.0292mmol、4ステップでの収率2%、純度98%

LC-MS (方法E) : Rt=1.82分; MS (ESIpos) : m/z=432 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0.92 (s, 4H), 1.63-1.71 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.86 (s, 1H).

40

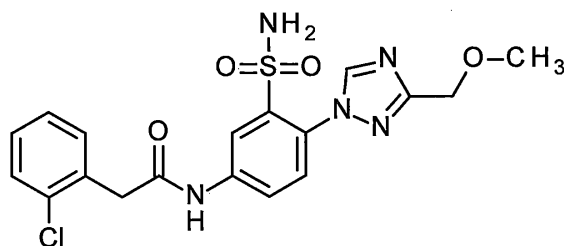
【0499】

実施例38

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

50

【化 2 5 4】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、3-(メトキシメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール (219mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (306mg、1. 80mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (14. 5mg、0. 0333mmol、4ステップでの収率3%、純度98%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0. 67分; MS (ESIpos) : m/z=436 [M+H]⁺

20

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 31 (s, 3H), 3. 92 (s, 2H), 4. 50 (s, 2H), 7. 29-7. 37 (m, 2H), 7. 43-7. 49 (m, 4H), 7. 60 (d, 1H), 7. 97 (dd, 1H), 8. 41 (d, 1H), 8. 78 (s, 1H), 10. 84 (s, 1H) .

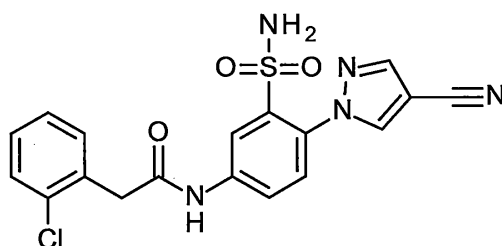
【0500】

実施例39

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化 2 5 5】

30



40

【0501】

方法1: Pd/C (10%負荷、350mg) を、2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (9. 09g、20. 5mmol) のメタノール (120mL) とテトラヒドロフラン (250mL) との混合物中溶液に添加し、水素流通下、室温で3時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、続いてテトラヒドロフランで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。これを酢酸エチル/水で抽出した。炭酸ナトリウム溶液を添加し、これを一晚攪拌した。得られる沈殿を濾過によって除去し、廃棄した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮して、粗5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (6. 37g) を得、これをさらに精製することなく次のステ

50

ップに使用した。

LC-MS (方法B) : Rt=1.06分; MS (ESIpos) : m/z=414 [M+H]⁺
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.69 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)
, 3.92 (br d, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.40-6.48 (m, 2H), 6.78 (dd,
1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.27 (br t, 1H), 8.25 (s,
1H), 8.70 (s, 1H) .

前のステップで得た粗材料 (6.37g) を、DMF (87mL) に溶解し、続いて (2-クロロフェニル) 酢酸 (3.94g、23.1mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.97g、46.2mmol) および HATU (8.78g、23.1mmol) を添加した。反応混合物を週末にわたって室温で撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル/水で抽出した。有機相を塩化アンモニウム、重炭酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、再び真空中で濃縮して、粗2-(2-クロロフェニル)-N-{4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)-スルファモイル]フェニル}アセトアミド (9.77g) を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS (方法B) : Rt=1.27分; MS (ESIpos) : m/z=566 [M+H]⁺

前のステップで得た粗材料 (9.77g) を、ジクロロメタン (30mL) とトリフルオロ酢酸 (15mL) との混合物に溶解し、室温で一晩撹拌した。これを真空中で濃縮し、ジクロロメタンに溶解し、真空中で再び濃縮して、残っているトリフルオロ酢酸を除去した。次にこれをジクロロメタン/水の混合物中で週末にわたって撹拌した。得られる沈殿を濾過により除去し、純粋な表題化合物を得た (5.40g、13.0mmol、3ステップでの収率63%、純度97%)。純度は、酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶化によってさらに改善させることができた。

LC-MS (方法B) : Rt=0.84分、MS (ESIpos) : m/z=416 [M+H]⁺
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.91 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.84 (br s, 1H) .

【0502】

方法2: 5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (81mg、0.31mmol) を、ジメチルホルムアミド (1mL) に溶解し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (119mg、0.92mmol)、(2-クロロフェニル) 酢酸 (63mg、0.37mmol) および HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート、140mg、0.37mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次にこれを真空中で濃縮し、酢酸エチルおよび水を添加し、有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。分取HPLCによる精製 (Chromatorex C-18 10μm、125×30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) により、表題化合物を得た (33mg、0.0794mmol、収率26%、純度50%)。

【0503】

実施例40

N-[4-(4-tert-ブチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

10

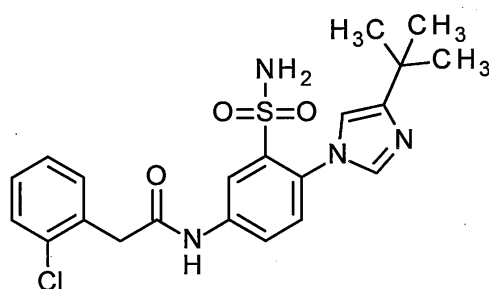
20

30

40

50

【化 2 5 6】



10

一般的手順GP1. 2 (但し、4. 5当量の4-tert-ブチル-1H-イミダゾールおよび9当量の塩基、2回目は100℃)、GP2. 4、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29 mmol)、4-tert-ブチル-1H-イミダゾール (723mg、5. 82mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (333mg、1. 95mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (YMC Trairt C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (25mg、0. 0559mmol、4ステップでの収率4%、純度97%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0. 91分; MS (ESIpos) : m/z=447 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1. 24 (s, 9H), 3. 90 (s, 2H), 6. 99 (d, 1H), 7. 28-7. 36 (m, 2H), 7. 36-7. 49 (m, 5H), 7. 63 (d, 1H), 7. 87 (dd, 1H), 8. 38 (d, 1H), 10. 75 (s, 1H) .

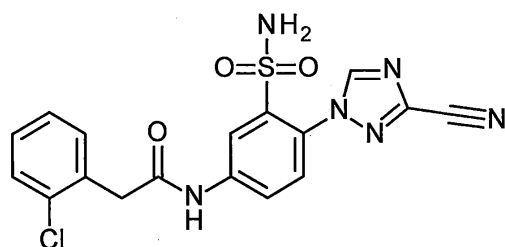
【0504】

実施例41

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-シアノ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

30

【化 2 5 7】



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 5およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1. 03mmol)、1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル (145mg、1. 55mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (264mg、1. 55mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (YMC Trairt C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) (によって精製した3. 8mg、0. 00912 mmol、4ステップでの収率1%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 98分; MS (ESIpos) : m/z=417 [M+H]⁺ +

50

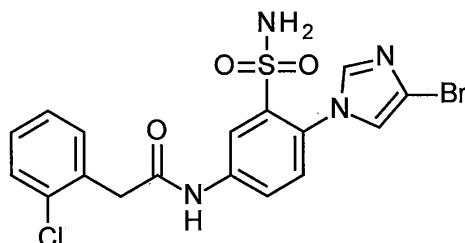
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 3.93 (s, 2H), 7.28–7.38 (m, 2H), 7.41–7.51 (m, 2H), 7.60–7.69 (m, 3H), 7.92–8.02 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

【0505】

実施例42

N-[4-(4-ブromo-1H-イミダゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

【化258】



一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、4-ブromo-1H-イミダゾール (285mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1.94mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール/水+0.1%ギ酸) によって精製した (20mg、0.0426mmol、4ステップでの収率3%、純度98%)。

LC-MS (方法A) : R_t =0.97分; MS (ESIpos) : m/z =469/471 [M+H]⁺ + $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 3.91 (s, 2H), 7.29–7.35 (m, 2H), 7.41–7.48 (m, 4H), 7.65 (s, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

【0506】

実施例43および実施例44

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン (231mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1.94mmol) を、中間体を精製することなく2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミドおよび2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミドに変換した。2つの位置異性体を、最後に分取HPLC (YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製および分離した。

【0507】

実施例43

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

10

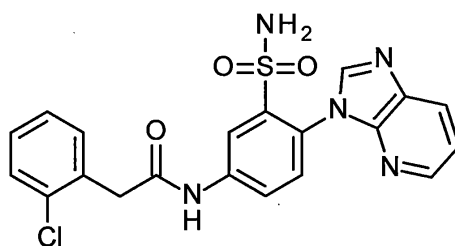
20

30

40

50

【化 2 5 9】



10

1mg、0.00226mmol、4ステップでの収率1%、純度98%

LC-MS (方法G) : Rt=1.52分; MS (ESIpos) : m/z=442 [M+H]⁺

¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.93 (s, 2H), 7.26 (dd, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).

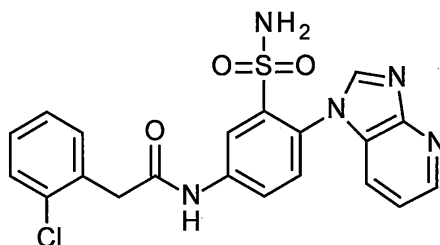
【0508】

実施例44

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 2 6 0】



30

5mg、0.0113mmol、4ステップでの収率1%、純度95%

LC-MS (方法G) : Rt=1.61分; MS (ESIpos) : m/z=442 (M+H)⁺

¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.94 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.84 (s, 1H).

【0509】

実施例45および実施例46

40

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 5およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン (231mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1.94mmol) を、中間体を精製することなく2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミドおよび2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミドに変換した。2つの位置異性体を、最後に分取HPLC (Phenomenex Kinetex C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Luna Hilic 5μ 250×30mm、CO₂/メタノール+0.5%アンモニア (32%)) によって精製およ

50

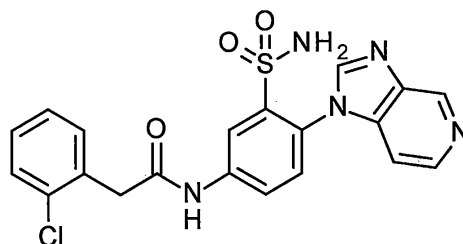
び分離した。

【0510】

実施例45

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化261】



10

5mg、0.0113mmol、4ステップでの収率1%、純度95%

LC-MS (方法H) : Rt=2.75分、MS (ESIpos) : m/z=442 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.94 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.37-8.43 (m, 1H), 8.47-8.54 (m, 2H), 9.15 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

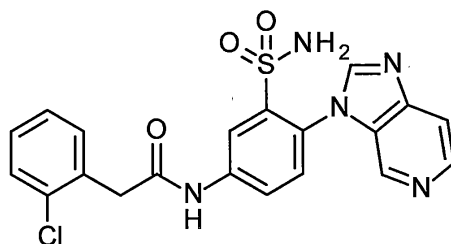
20

【0511】

実施例46

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化262】



30

5mg、0.0113mmol、4ステップでの収率1%、純度85%

LC-MS (方法H) : Rt=3.34分 ; MS (ESIpos) : m/z=442 [M+H]⁺

¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.94 (s, 2H), 7.27-7.39 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.73-7.82 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.42-8.48 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).

40

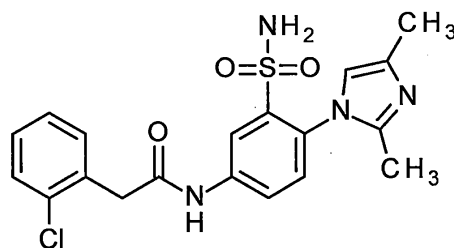
【0512】

実施例47

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

50

【化 2 6 3】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、2,4-ジメチル-1H-イミダゾール (207mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (262mg、1.53mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (Waters YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (1mg、0.00239mmol、4ステップでの収率1%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.76分; MS (ESIpos) : m/z=419 [M+H]⁺

20

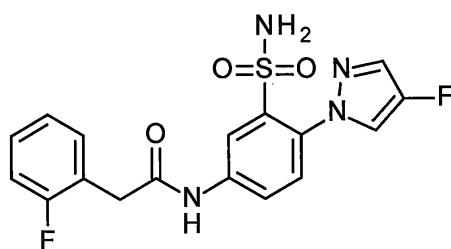
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.97 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.77 (s, 1H) .

【0513】

実施例48

2-(2-フルオロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化 2 6 4】



30

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (450mg、1.17mmol)、4-フルオロ-1H-ピラゾール (150mg、1.75mmol) および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (284mg、1.85mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (38mg、0.0969mmol、4ステップでの収率8%、純度93%)。

40

LC-MS (方法A) : Rt=0.97分; MS (ESIpos) : m/z=393 [M+H]⁺

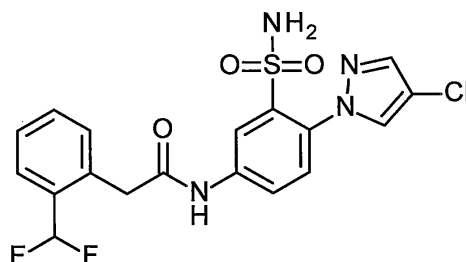
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.80 (s, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.76 (s, 1H) .

【0514】

50

実施例49

N-〔4-〔4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル〕-3-スルファモイルフェニル〕-2-〔2-〔ジフルオロメチル〕フェニル〕アセトアミド
【化265】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-〔2, 4-ジメトキシベンジル〕-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、4-クロロ-1H-ピラゾール (199mg、1. 94mmol) および〔2-〔ジフルオロメチル〕フェニル〕酢酸 (330mg、1. 77mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (29mg、0. 0659mmol、4ステップでの収率5%、純度90%)。

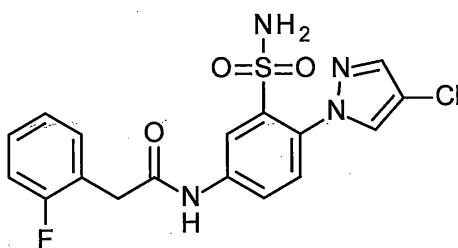
20

LC-MS (方法A) : Rt=1. 09分 ; MS (ESIpos) : m/z=441 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 94 (s, 2H) , 7. 23 (t, 1H) , 7. 38-7. 46 (m, 4H) , 7. 49-7. 62 (m, 3H) , 7. 86 (d, 1H) , 7. 95 (dd, 1H) , 8. 34 (d, 1H) , 8. 35 (d, 1H) , 10. 77 (s, 1H) .
【0515】

実施例50

N-〔4-〔4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル〕-3-スルファモイルフェニル〕-2-〔2-フルオロフェニル〕アセトアミド
【化266】

30



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-〔2, 4-ジメトキシベンジル〕-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、4-クロロ-1H-ピラゾール (199mg、1. 94mmol) および〔2-フルオロフェニル〕酢酸 (273mg、1. 77mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (25mg、0. 0659mmol、4ステップでの収率5%、純度90%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 04分 ; MS (ESIpos) : m/z=409 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 80 (s, 2H) , 7. 16-7. 23 (m, 2H) , 7. 30-7. 44 (m, 4H) , 7. 54 (d, 1H) , 7. 86 (d, 1H) , 7. 96

50

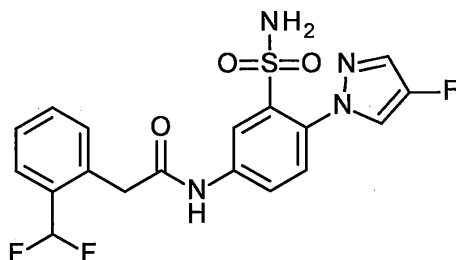
(dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

【0516】

実施例51

2-[2-(ジフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化267】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (450mg、1.17mmol)、4-フルオロ-1H-ピラゾール (150mg、1.75mmol) および 2-(ジフルオロメチル)フェニル酢酸 (343mg、1.85mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (24mg、0.566mmol、4ステップでの収率5%、純度90%)。

20

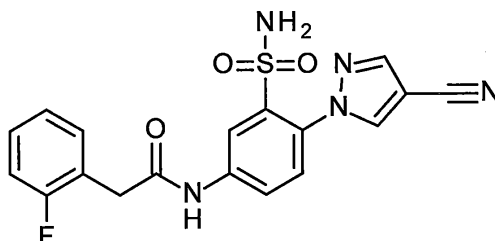
LC-MS (方法A) : Rt=1.02分; MS (ESIpos) : m/z=425 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.94 (s, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

【0517】

実施例52

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化268】



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 4およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.00g、2.59mmol)、1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (361mg、3.88mmol) および (2-フルオロフェニル)酢酸 (226mg、1.47mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (YMC Triart C-18 5 μ m, 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) によ

50

て精製した (44mg、0.110mmol、4ステップでの収率4%、純度98%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.73分; MS (ESIpos) : m/z=400 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.81 (s, 2H), 7.16–7.23 (m, 2H), 7.30–7.50 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.82 (s, 1H) .

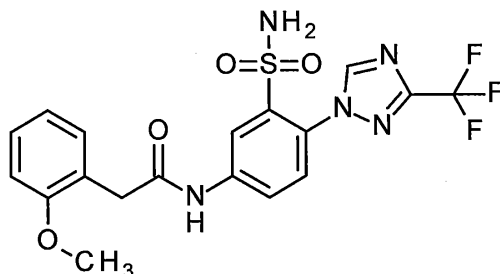
【0518】

実施例53

2-(2-メトキシフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化269】

10



20

一般的手順GP5.1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (0.20mmol) および (2-メトキシフェニル) 酢酸 (0.40mmol) を表題化合物に変換した (3.4mg、0.00747mmol、収率4%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.07分; MS (ESIpos) : m/z=456 [M+H] +

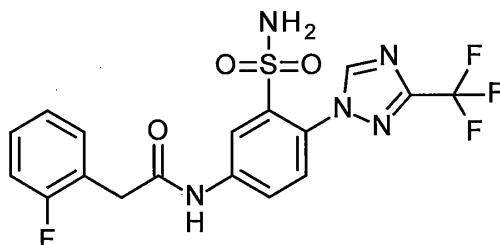
【0519】

実施例54

2-(2-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化270】

30



40

一般的手順GP5.1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (0.20mmol) および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (0.40mmol) を表題化合物に変換した (12.7mg、0.0286mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.07分; MS (ESIpos) : m/z=444 [M+H] +

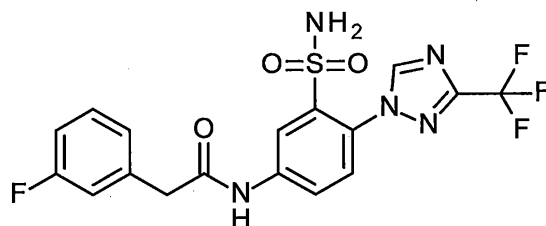
【0520】

実施例55

2-(3-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

50

ル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド
【化271】



10

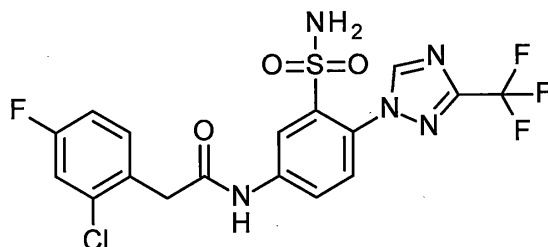
一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) -2-[3-(トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3-フルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (11. 6mg、0. 0262mmol、収率13%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 08分; MS (ESIpos) : m/z=444 [M+H]⁺
【0521】

実施例56

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル) -N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド
【化272】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) -2-[3-(トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-4-フルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (13. 8mg、0. 0289mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 13分; MS (ESIpos) : m/z=478 [M+H]⁺
【0522】

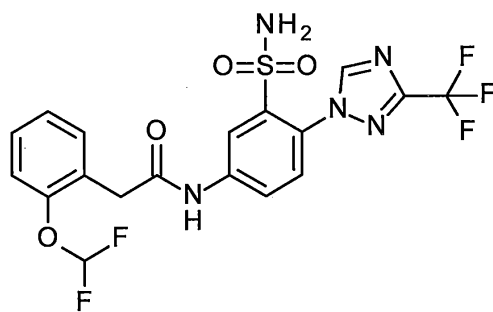
実施例57

2-[2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] -N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

40

50

【化 2 7 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (0.20mmol) および [2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]酢酸 (0.40mmol) を表題化合物に変換した (3.4mg、0.00692mmol、収率3%、純度100%)。

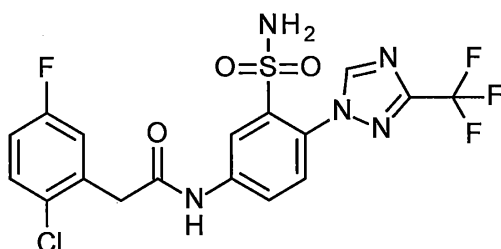
LC-MS (方法A) : Rt=1.12分 ; MS (ESIpos) : m/z=492 [M+H]⁺

【0523】

実施例58

2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化 2 7 4】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (0.20mmol) および (2-クロロ-5-フルオロフェニル)酢酸 (0.40mmol) を表題化合物に変換した (5.2mg、0.0109mmol、収率5%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.13分 ; MS (ESIpos) : m/z=478 [M+H]⁺

【0524】

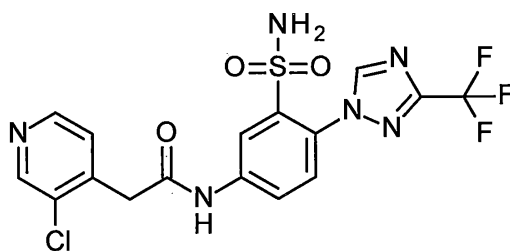
実施例59

2-(3-クロロピリジン-4-イル)-N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 2 7 5】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3-クロロピリジン-4-イル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (8. 0mg、0. 0174mmol、収率9%、純度82%)。

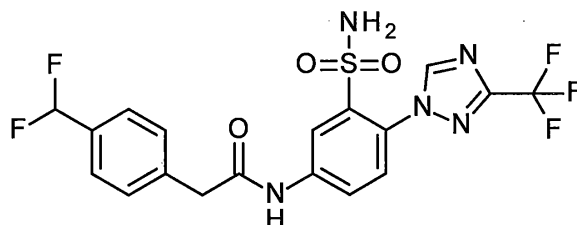
LC-MS (方法A) : Rt=0. 92分; MS (ESIpos) : m/z=461 [M+H]⁺

【0 5 2 5】

実施例60

2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]フェニル} アセトアミド
【化 2 7 6】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [4-(ジフルオロメチル)フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (11. 4mg、0. 0240mmol、収率12%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 10分; MS (ESIpos) : m/z=476 [M+H]⁺

【0 5 2 6】

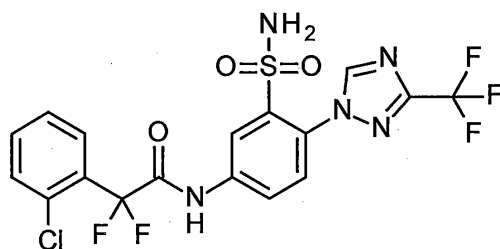
実施例61

2-(2-クロロフェニル)-2, 2-ジフルオロ-N-{3-スルファモイル-4-[3-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]フェニル} アセトアミド

40

50

【化 2 7 7】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-((2,4-ジメトキシベンジル)-2-((3-((トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.20mmol) および (2-クロロフェニル) (ジフルオロ) 酢酸 (0.40mmol) を表題化合物に変換した (16.2mg、0.0327mmol、収率16%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.17分 ; MS (ESIpos) : m/z=496 (M+H) +

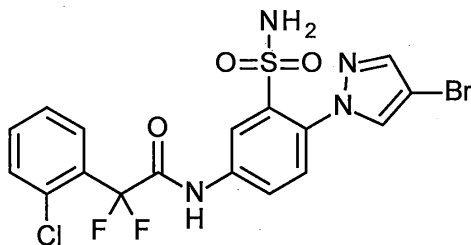
【0527】

実施例62

N-((4-((4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル)-2-((2-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセトアミド

20

【化 2 7 8】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-((4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-((2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0.20mmol) および (2-クロロフェニル) (ジフルオロ) 酢酸 (0.40mmol) を表題化合物に変換した (5.8mg、0.0115mmol、収率6%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.21分 ; MS (ESIpos) : m/z=505 [M+H] +

【0528】

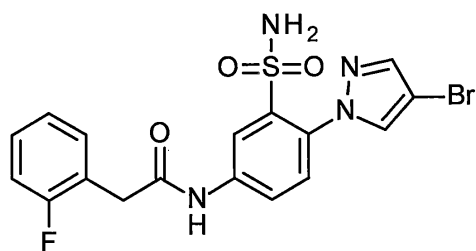
実施例63

N-((4-((4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル)-2-((2-フルオロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 2 7 9】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-フルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(9. 6mg、0. 0212mmol、収率11%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 10分; MS(ESIpos): m/z=453 [M+H]⁺

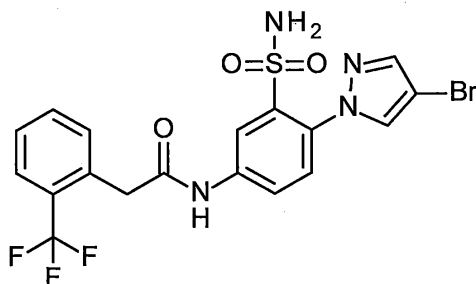
【0 5 2 9】

実施例64

N-[4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

20

【化 2 8 0】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(23. 4mg、0. 0465mmol、収率23%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 19分; MS(ESIpos): m/z=503 [M+H]⁺

【0 5 3 0】

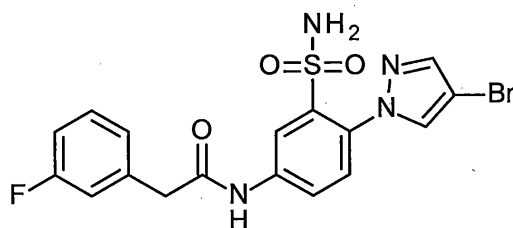
実施例65

N-[4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(3-フルオロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 2 8 1】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(3-フルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(12. 3mg、0. 0271mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 12分; MS(ESIpos): m/z=453 [M+H]⁺

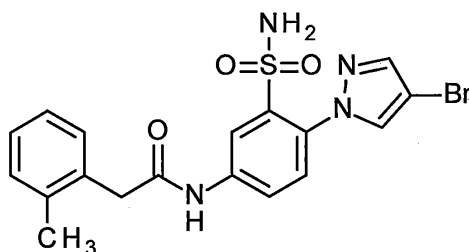
【0 5 3 1】

実施例66

N-[4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-メチルフェニル)アセトアミド

20

【化 2 8 2】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-メチルフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(25. 9mg、0. 0576mmol、収率29%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 15分; MS(ESIpos): m/z=449 [M+H]⁺

【0 5 3 2】

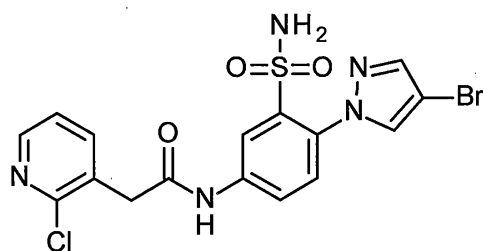
実施例67

N-[4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセトアミド

40

50

【化 2 8 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロピリジン-3-イル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(13. 4mg、0. 0285mmol、収率14%、純度79%)。

LC-MS(方法A): Rt=0. 98分; MS(ESIpos): m/z=470 [M+H]⁺

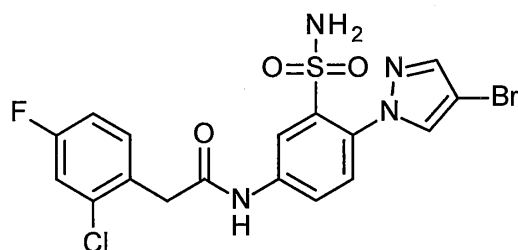
【0 5 3 3】

実施例68

N-[4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アセトアミド

20

【化 2 8 4】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-4-フルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(3. 0mg、0. 00615mmol、収率3%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 17分; MS(ESIpos): m/z=487 [M+H]⁺

【0 5 3 4】

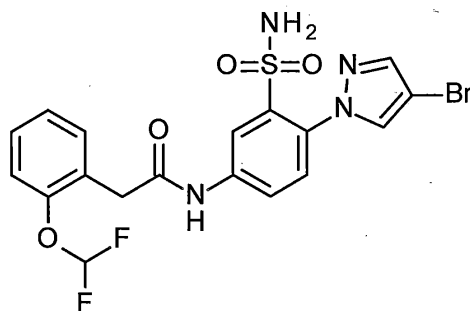
実施例69

N-[4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]アセトアミド

40

50

【化 2 8 5】



10

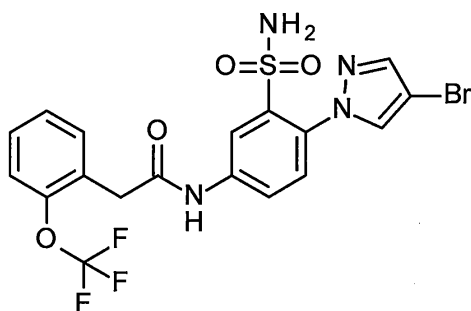
一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (21. 5mg、0. 0429mmol、収率21%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 15分; MS (ESIpos) : m/z=501 [M+H]⁺ [0 5 3 5]

実施例70

20

N-[4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-(トリフルオロメトキシ) フェニル) アセトアミド
【化 2 8 6】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (16. 8mg、0. 0324mmol、収率16%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 22分; MS (ESIpos) : m/z=519 [M+H]⁺ [0 5 3 6]

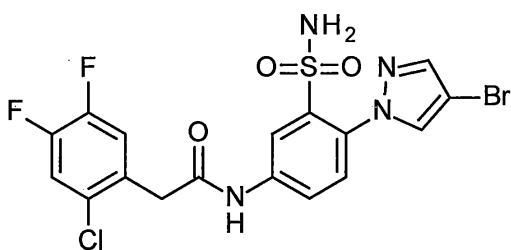
40

実施例71

N-[4-(4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル) アセトアミド

50

【化 2 8 7】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(4. 6mg、0. 00910mmol、収率5%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 20分; MS(ESIpos): m/z=505 [M+H]⁺

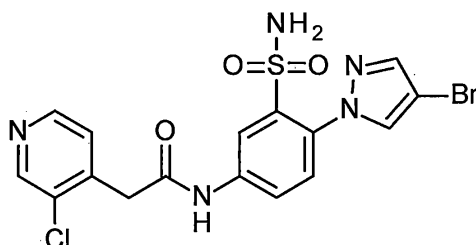
【0 5 3 7】

実施例72

N-[4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(3-クロロピリジン-4-イル)アセトアミド

20

【化 2 8 8】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(3-クロロピリジン-4-イル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(5. 9mg、0. 0125mmol、収率6%、純度92%)。

LC-MS(方法A): Rt=0. 96分; MS(ESIpos): m/z=470 [M+H]⁺

【0 5 3 8】

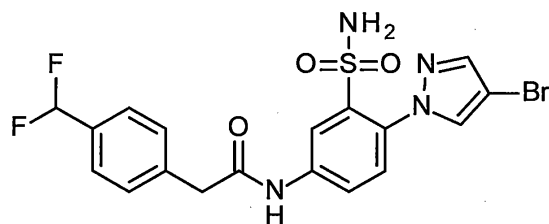
実施例73

N-[4-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

40

50

【化 2 8 9】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および[4-(ジフルオロメチル)フェニル]酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(15.7mg、0.0323mmol、収率16%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.14分; MS(ESIpos): m/z=485 [M+H]⁺

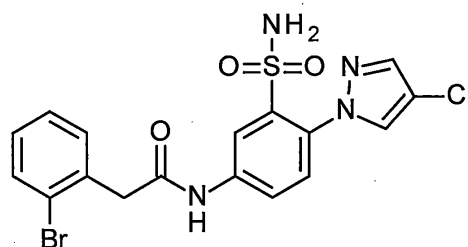
【0539】

実施例74

2-(2-ブromoフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 2 9 0】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-ブromoフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(28.8mg、0.0613mmol、収率31%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.14分; MS(ESIpos): m/z=469 [M+H]⁺

【0540】

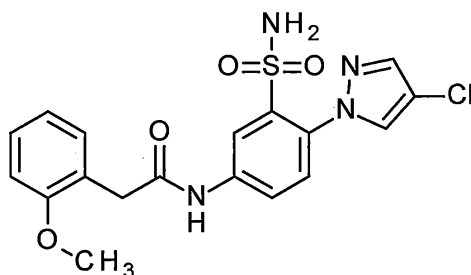
実施例75

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド

40

50

【化 2 9 1】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-メトキシフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(2. 7mg、0. 0642mmol、収率3%、純度100%)。

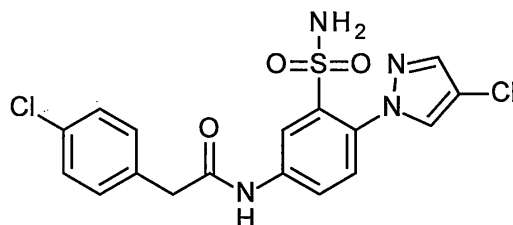
LC-MS(方法A): Rt=1. 09分; MS(ESIpos): m/z=421 [M+H]⁺

【0 5 4 1】

実施例76

2-(4-クロロフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 2 9 2】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(4-クロロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(5. 8mg、0. 0136mmol、収率7%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 17分; MS(ESIpos): m/z=425 [M+H]⁺

【0 5 4 2】

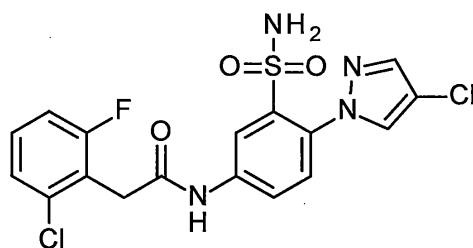
実施例77

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 2 9 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-6-フルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(33. 9mg、0. 0765mmol、収率38%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 14分; MS(ESIpos): m/z=443 [M+H]⁺

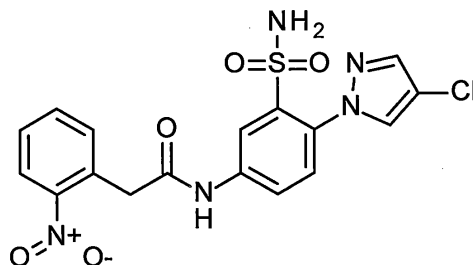
【0 5 4 3】

実施例78

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-ニトロフェニル)アセトアミド

20

【化 2 9 4】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-ニトロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(8. 3mg、0. 0190mmol、収率10%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 07分; MS(ESIpos): m/z=436 [M+H]⁺

【0 5 4 4】

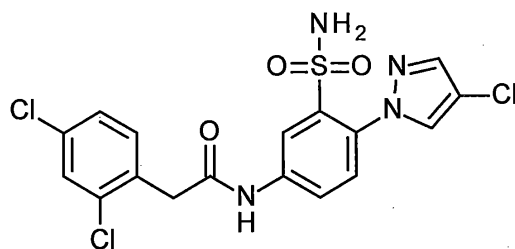
実施例79

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2, 4-ジクロロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 2 9 5】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2,4-ジクロロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(4.2mg、0.00914mmol、収率5%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.23分; MS(ESIpos): m/z=459 [M+H]⁺

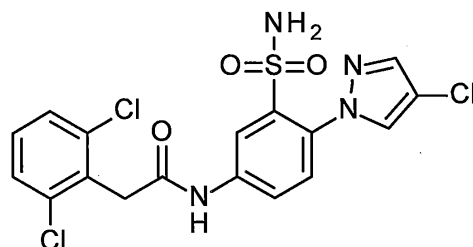
【0545】

実施例80

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミド

20

【化 2 9 6】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2,6-ジクロロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(43.4mg、0.0944mmol、収率47%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.18分; MS(ESIpos): m/z=459 [M+H]⁺

【0546】

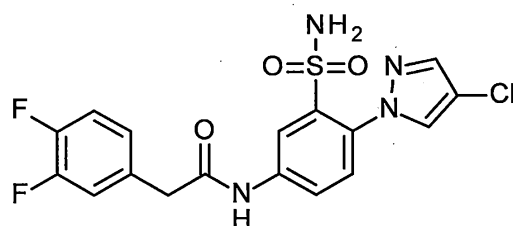
実施例81

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 2 9 7】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(7.1mg、0.0166mmol、収率8%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.13分; MS(ESIpos): m/z=427 [M+H]⁺

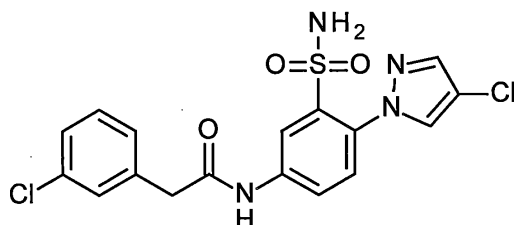
【0547】

実施例82

2-(3-クロロフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 2 9 8】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(3-クロロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(11.4mg、0.0268mmol、収率13%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.17分、MS(ESIpos): m/z=425 [M+H]⁺

【0548】

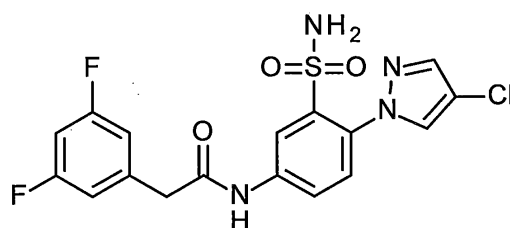
実施例83

40

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(3,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド

50

【化 2 9 9】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(3, 5-ジフルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(6. 3mg、0. 0148mmol、収率7%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 14分; MS(ESIpos): m/z=427 [M+H]⁺

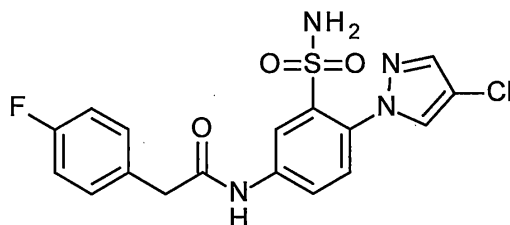
【0 5 4 9】

実施例84

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

20

【化 3 0 0】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(4-フルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(8. 2mg、0. 0201mmol、収率10%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 10分; MS(ESIpos): m/z=409 [M+H]⁺

【0 5 5 0】

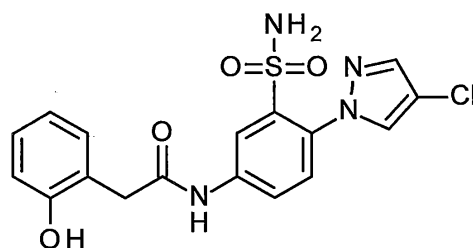
実施例85

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-ヒドロキシフェニル)アセトアミド

40

50

【化 3 0 1】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-ヒドロキシフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(12. 5mg、0. 0307mmol、収率15%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 00分; MS(ESIpos): m/z=407 [M+H]⁺

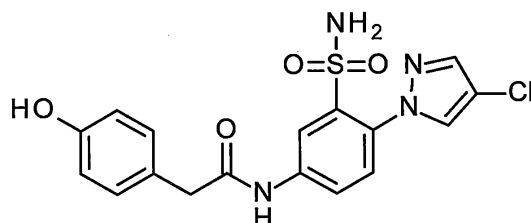
【0 5 5 1】

実施例86

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド

20

【化 3 0 2】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(4-ヒドロキシフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(5. 5mg、0. 0135mmol、収率7%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=0. 93分; MS(ESIpos): m/z=407 [M+H]⁺

【0 5 5 2】

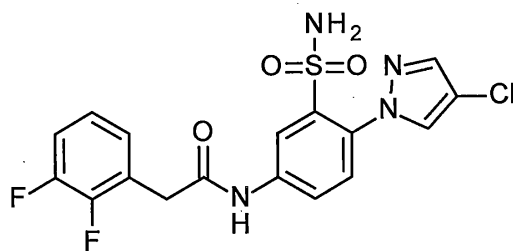
実施例87

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2, 3-ジフルオロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 3 0 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2,3-ジフルオロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(18.4mg、0.0431mmol、収率22%、純度100%)。

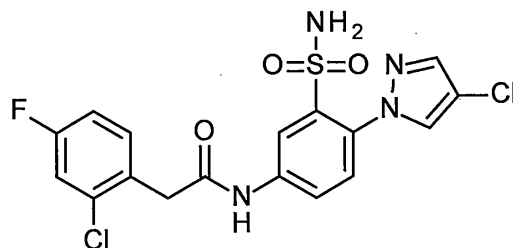
LC-MS(方法A): Rt=1.12分; MS(ESIpos): m/z=427 [M+H]⁺

【0553】

実施例88

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 3 0 4】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-クロロ-4-フルオロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(14.5mg、0.0327mmol、収率16%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.16分; MS(ESIpos): m/z=443 [M+H]⁺

【0554】

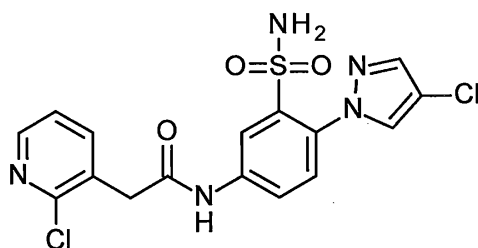
実施例89

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロピリジン-3-イル)アセトアミド

40

50

【化 3 0 5】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロピリジン-3-イル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(21. 3mg、0. 0500mmol、収率25%、純度81%)。

LC-MS(方法A): Rt=0. 96分、MS(ESIpos): m/z=426 [M+H]⁺

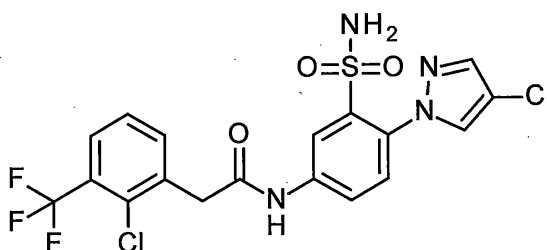
【0 5 5 5】

実施例90

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

20

【化 3 0 6】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(30. 4mg、0. 0616mmol、収率31%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 24分、MS(ESIpos): m/z=493 [M+H]⁺

【0 5 5 6】

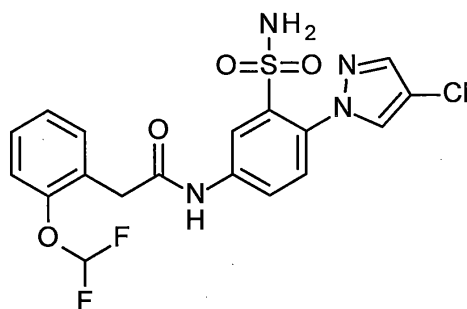
実施例91

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]アセトアミド

40

50

【化 3 0 7】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (20. 7mg、0. 0453mmol、収率23%、純度100%)。

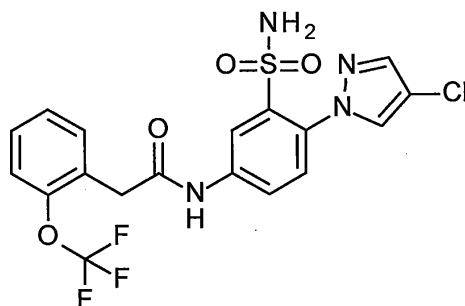
LC-MS (方法A) : Rt=1. 14分; MS (ESIpos) : m/z=457 [M+H]⁺ [0 5 5 7]

実施例92

20

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] アセトアミド

【化 3 0 8】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (14. 1mg、0. 0297mmol、収率15%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 21分; MS (ESIpos) : m/z=475 [M+H]⁺ [0 5 5 8]

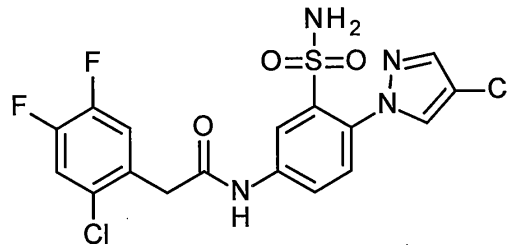
40

実施例93

2-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

50

【化 3 0 9】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (9. 8mg、0. 0212mmol、収率11%、純度100%)。

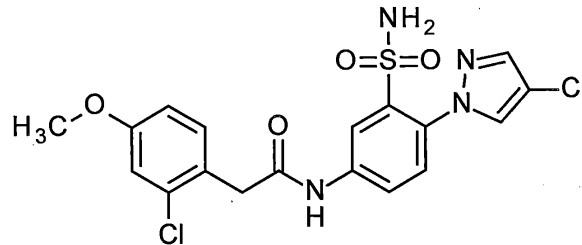
LC-MS (方法A) : Rt=1. 19分; MS (ESIpos) : m/z=461 [M+H]⁺

【0 5 5 9】

実施例94

2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化 3 1 0】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-4-メトキシフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (16. 4mg、0. 0360mmol、収率18%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 14分; MS (ESIpos) : m/z=455 [M+H]⁺

【0 5 6 0】

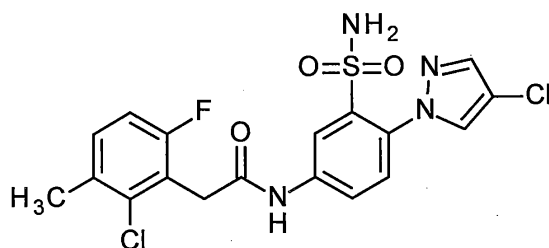
実施例95

2-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

40

50

【化 3 1 1】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (18. 3mg、0. 0400mmol、収率20%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 21分 ; MS (ESIpos) : m/z=457 [M+H]⁺

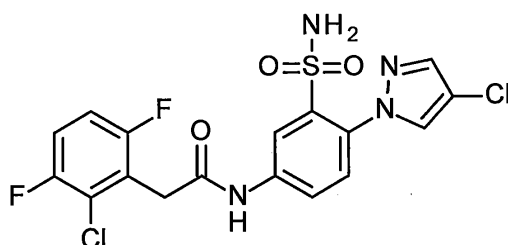
【0 5 6 1】

実施例96

2-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 3 1 2】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (20. 1mg、0. 0436mmol、収率22%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 16分 ; MS (ESIpos) : m/z=461 [M+H]⁺

【0 5 6 2】

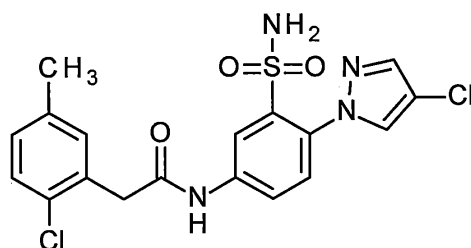
実施例97

2-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 3 1 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-5-メチルフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (29. 6mg、0. 0674mmol、収率34%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 20分 ; MS (ESIpos) : m/z=439 [M+H]⁺

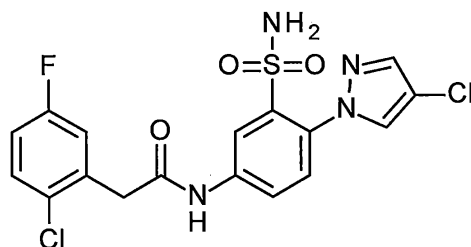
【0 5 6 3】

実施例98

2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 3 1 4】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-5-フルオロフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (17. 2mg、0. 0388mmol、収率19%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 15分 ; MS (ESIpos) : m/z=443 [M+H]⁺

【0 5 6 4】

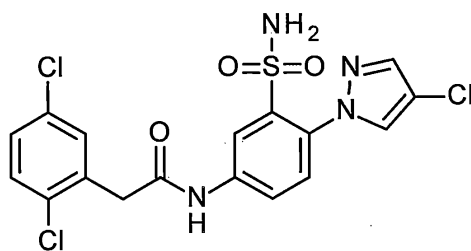
実施例99

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2, 5-ジクロロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 3 1 5】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2,5-ジクロロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(26.1mg、0.0568mmol、収率28%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.22分; MS(ESIpos): m/z=459 [M+H]⁺

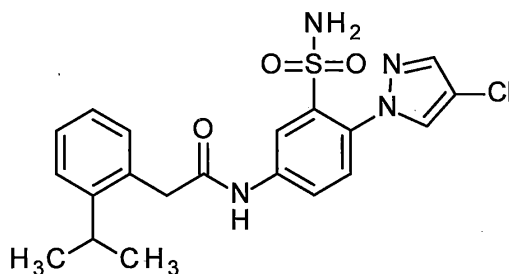
【0565】

実施例100

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-イソプロピルフェニル)アセトアミド

20

【化 3 1 6】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-イソプロピルフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(24.2mg、0.0559mmol、収率28%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.25分; MS(ESIpos): m/z=433 [M+H]⁺

【0566】

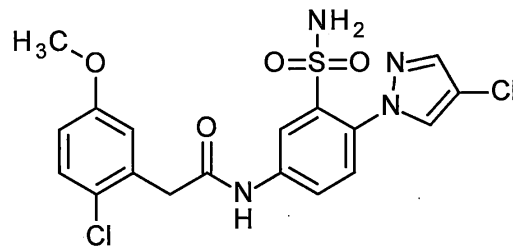
実施例101

2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 3 1 7】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-5-メトキシフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(8. 0mg、0. 0176mmol、収率9%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 15分; MS(ESIpos): m/z=455 [M+H]⁺

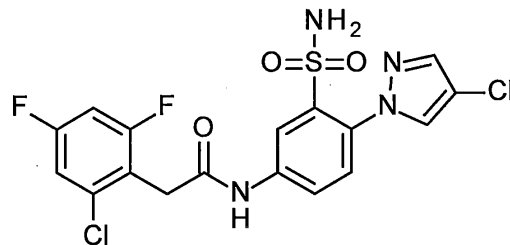
【0 5 6 7】

実施例102

2-(2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 3 1 8】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(25. 8mg、0. 0559mmol、収率28%、純度92%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 18分; MS(ESIpos): m/z=461 [M+H]⁺

【0 5 6 8】

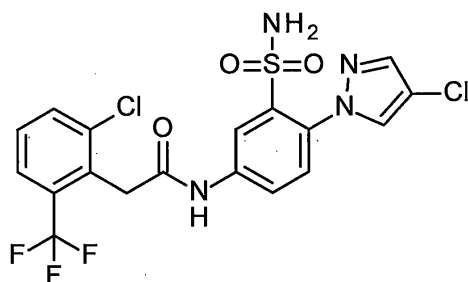
実施例103

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

40

50

【化 3 1 9】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (26. 7mg、0. 0541mmol、収率27%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 22分; MS (ESIpos) : m/z=493 [M+H] +

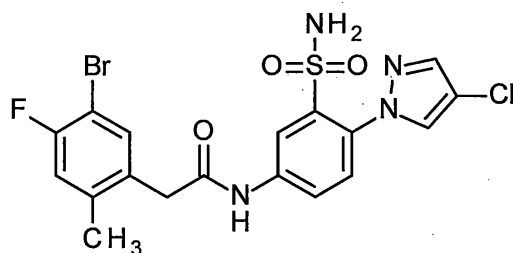
【0 5 6 9】

実施例104

20

2-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 3 2 0】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (5-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (11. 2mg、0. 0223mmol、収率11%、純度83%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 24分、MS (ESIpos) : m/z=501 [M+H] +

【0 5 7 0】

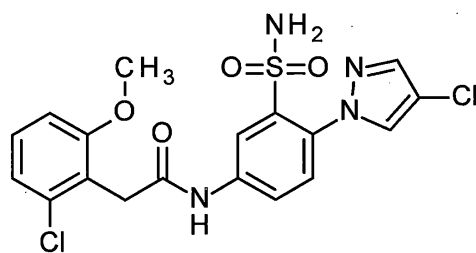
40

実施例105

2-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

50

【化 3 2 1】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-クロロ-6-メトキシフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(23.6mg、0.0518mmol、収率26%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.16分; MS(ESIpos): m/z=455 [M+H]⁺

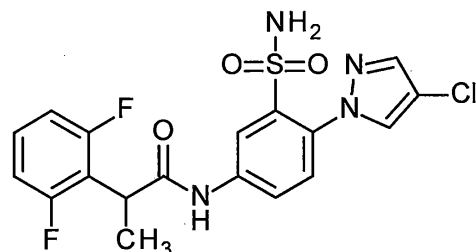
【0571】

実施例106

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパンアミド

20

【化 3 2 2】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および2-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパン酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(21.1mg、0.0479mmol、収率24%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.17分; MS(ESIpos): m/z=441 [M+H]⁺

【0572】

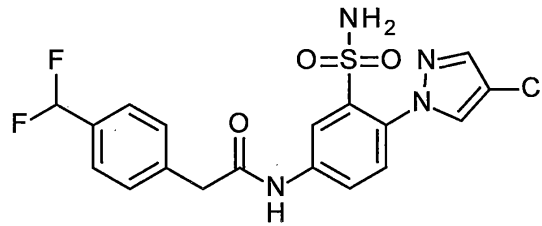
実施例107

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

40

50

【化 3 2 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および[4-(ジフルオロメチル)フェニル]酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(20.0mg、0.0454mmol、収率23%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.13分; MS(ESIpos): m/z=441 [M+H]⁺

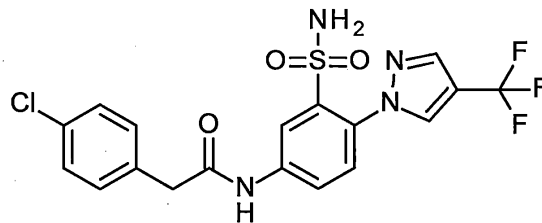
【0573】

実施例108

2-(4-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

20

【化 3 2 4】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(4-クロロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(18.5mg、0.0403mmol、収率23%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.22分; MS(ESIpos): m/z=459 [M+H]⁺

【0574】

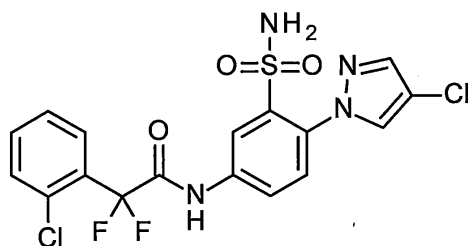
実施例109

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2,2-ジフルオロアセトアミド

40

50

【化 3 2 5】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-クロロフェニル)(ジフルオロ)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(3.4mg、0.00737mmol、収率4%、純度81%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.20分; MS(ESIpos): m/z=461 [M+H]⁺

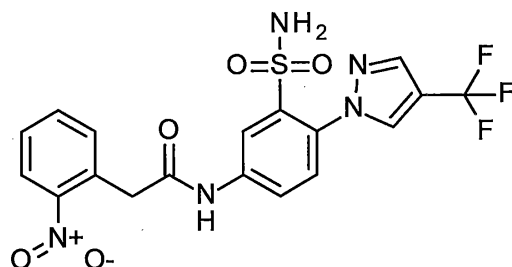
【0575】

実施例110

2-(2-ニトロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

20

【化 3 2 6】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-ニトロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(14.0mg、0.0298mmol、収率15%、純度91%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.13分; MS(ESIpos): m/z=470 [M+H]⁺

【0576】

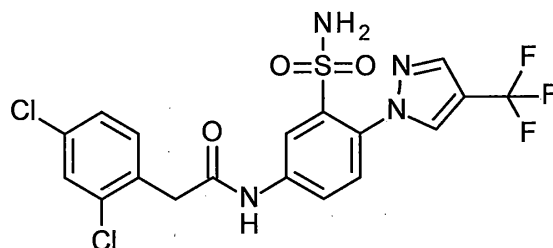
実施例111

2-(2,4-ジクロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 3 2 7】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2,4-ジクロロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(16.4mg、0.0332mmol、収率17%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.28分; MS(ESIpos): m/z=493 [M+H]⁺

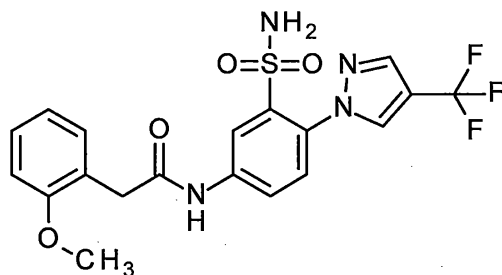
【0577】

実施例112

2-(2-メトキシフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

20

【化 3 2 8】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-メトキシフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(13.8mg、0.0304mmol、収率15%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.15分; MS(ESIpos): m/z=455 [M+H]⁺

【0578】

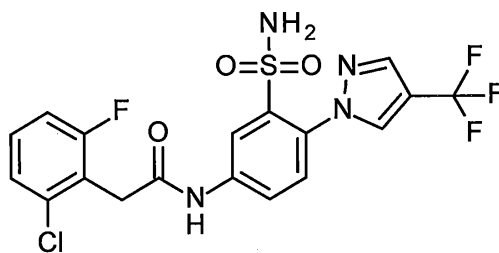
実施例113

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 3 2 9】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-6-フルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (10. 0mg、0. 0210mmol、収率10%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 20分; MS (ESIpos) : m/z=477 [M+H]⁺

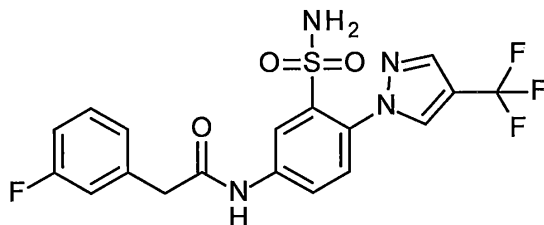
【0 5 7 9】

実施例114

2-(3-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

20

【化 3 3 0】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3-フルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (13. 5mg、0. 0305mmol、収率15%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 16分; MS (ESIpos) : m/z=443 [M+H]⁺

【0 5 8 0】

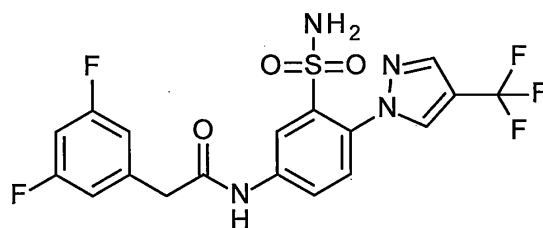
実施例115

2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

40

50

【化 3 3 1】



10

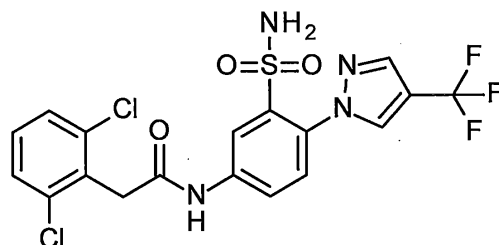
一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (16. 4mg、0. 0356mmol、収率18%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 19分; MS (ESIpos) : m/z=461 [M+H]⁺
【0 5 8 1】

実施例116

2-(2, 6-ジクロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド
【化 3 3 2】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2, 6-ジクロロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (15. 8mg、0. 0320mmol、収率16%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 23分; MS (ESIpos) : m/z=493 [M+H]⁺
【0 5 8 2】

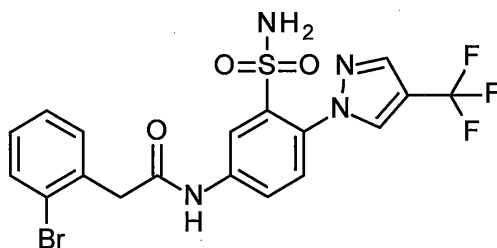
実施例117

2-(2-ブロモフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

40

50

【化 3 3 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-ブロモフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (7. 4mg、0. 0147mmol、収率7%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 20分; MS (ESIpos) : m/z=503 [M+H]⁺

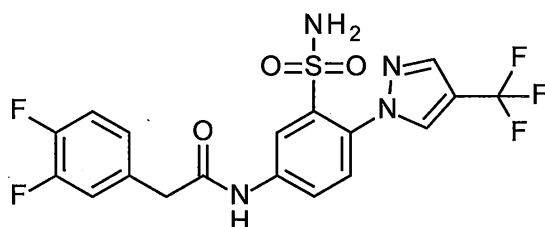
【0 5 8 3】

実施例118

2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

20

【化 3 3 4】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3, 4-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (13. 3mg、0. 0289mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 18分; MS (ESIpos) : m/z=461 [M+H]⁺

【0 5 8 4】

実施例119

2-(4-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

40

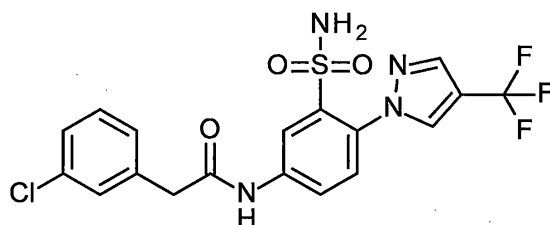
50

Nc1cc(C(F)(F)F)nn1-c2ccc(cc2NC(=O)Cc3ccc(F)cc3)S(=O)(=O)N

一般的手順GP5.1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(4-フルオロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(20.9mg、0.0472mmol、収率24%、純度100%)。

实施例 120

20



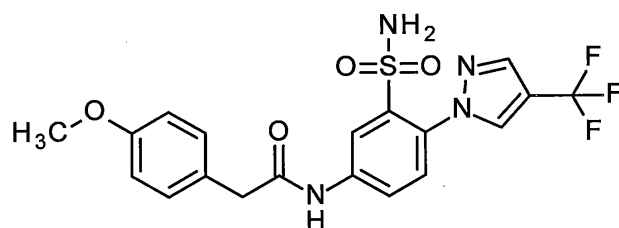
一般的手順GP5.1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(3-クロロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(12.6mg、0.0275mmol、収率14%、純度100%)。

实施例 121

实施例 121

40

【化 3 3 7】



10

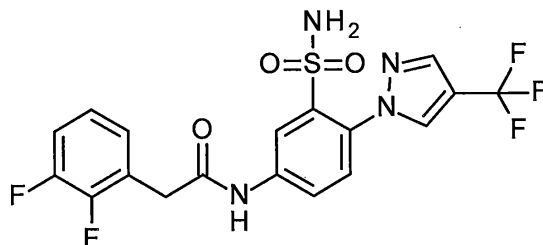
一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (4-メトキシフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (14. 3mg、0. 0315mmol、収率16%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 13分 ; MS (ESIpos) : m/z=455 [M+H]⁺
【0 5 8 7】

実施例122

2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド
【化 3 3 8】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2, 3-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (8. 0mg、0. 0174mmol、収率92%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 17分 ; MS (ESIpos) : m/z=461 [M+H]⁺
【0 5 8 8】

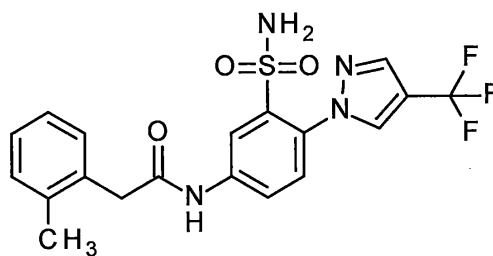
実施例123

2-(2-メチルフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

40

50

【化 3 3 9】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-メチルフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(21.4mg、0.0488mmol、収率24%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.19分; MS(ESIpos): m/z=439 [M+H]⁺

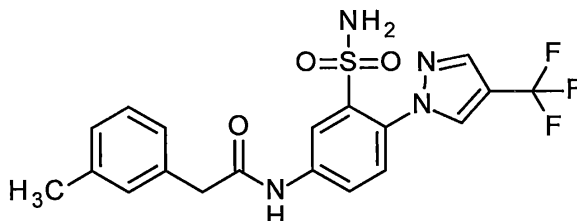
【0589】

実施例124

2-(3-メチルフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

20

【化 3 4 0】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(3-メチルフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(15.8mg、0.0360mmol、収率18%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.20分; MS(ESIpos): m/z=439 [M+H]⁺

【0590】

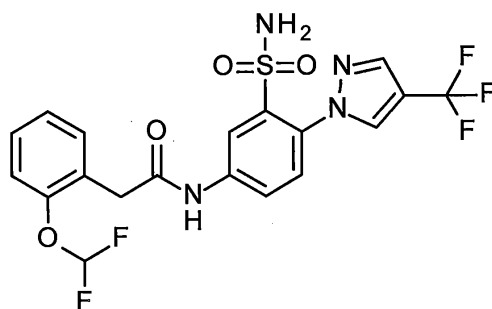
実施例125

2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}-アセトアミド

40

50

【化 3 4 1】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (5. 3mg、0. 0108mmol、収率5%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 19分; MS (ESIpos) : m/z=491 [M+H]⁺

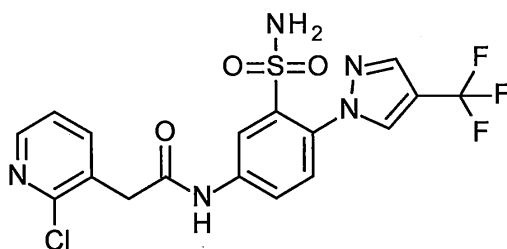
【0 5 9 1】

20

実施例126

2-(2-クロロピリジン-3-イル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

【化 3 4 2】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロピリジン-3-イル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (12. 7mg、0. 0276mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 03分; MS (ESIpos) : m/z=460 [M+H]⁺

【0 5 9 2】

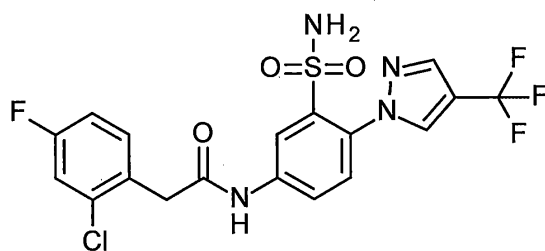
40

実施例127

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

50

【化 3 4 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-4-フルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (9. 1mg、0. 0191mmol、収率10%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 21分; MS (ESIpos) : m/z=477 [M+H]⁺

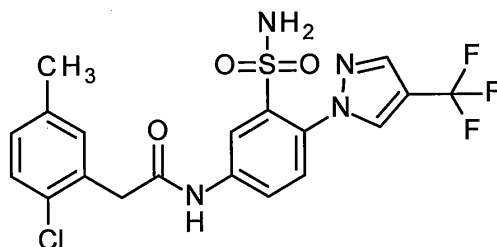
【0 5 9 3】

実施例128

2-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

20

【化 3 4 4】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-5-メチルフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (13. 7mg、0. 0290mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 25分; MS (ESIpos) : m/z=473 [M+H]⁺

【0 5 9 4】

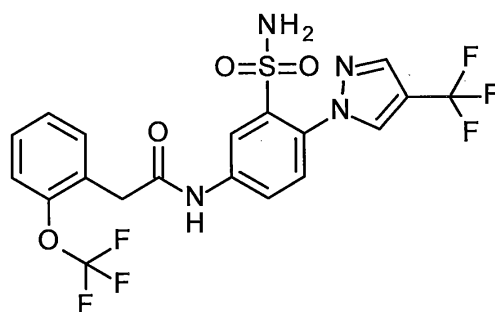
実施例129

N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル}-2-[2-(トリフルオロメトキシ)-フェニル] アセトアミド

40

50

【化 3 4 5】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (9. 5mg、0. 0189mmol、収率9%、純度100%)。

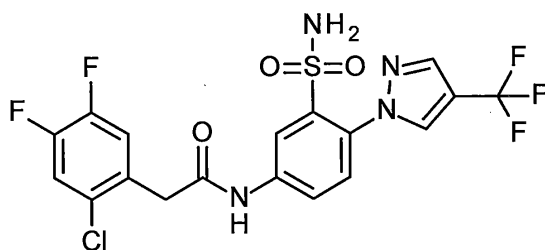
LC-MS (方法A) : Rt=1. 25分 ; MS (ESIpos) : m/z=509 [M+H]⁺
【0 5 9 5】

実施例130

20

2-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

【化 3 4 6】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (17. 1mg、0. 0346mmol、収率17%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 24分、MS (ESIpos) : m/z=495 [M+H]⁺
【0 5 9 6】

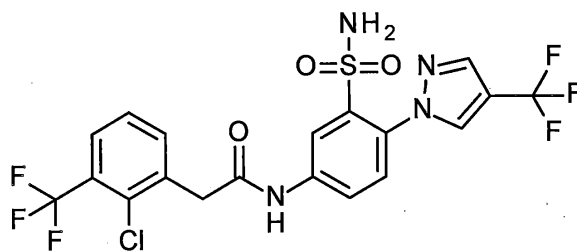
実施例131

40

2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル]-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

50

【化 3 4 7】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (15. 3mg、0. 0290mmol、収率15%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 28分 ; MS (ESIpos) : m/z=527 [M+H]⁺

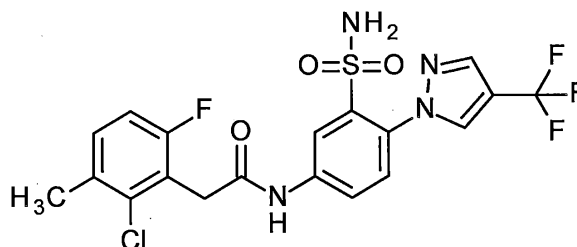
【0 5 9 7】

実施例132

2-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

20

【化 3 4 8】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (10. 9mg、0. 0222mmol、収率11%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 25分 ; MS (ESIpos) : m/z=491 [M+H]⁺

【0 5 9 8】

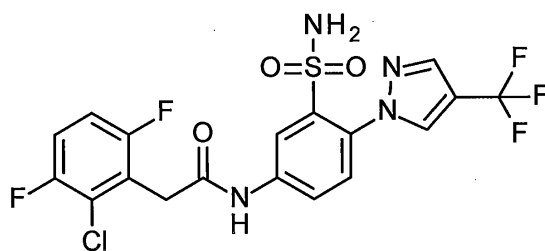
実施例133

2-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

40

50

【化 3 4 9】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (16. 4mg, 0. 0331mmol、収率17%、純度100%)。

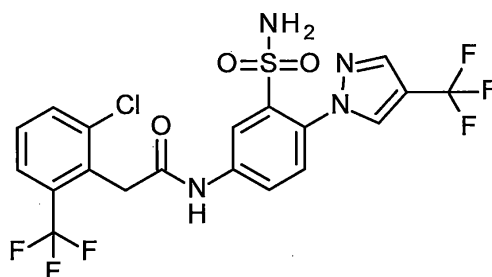
LC-MS (方法A) : Rt=1. 21分 ; MS (ESIpos) : m/z=495 [M+H] +

【0 5 9 9】

実施例134

2-[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル} アセトアミド
【化 3 5 0】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (11. 2mg, 0. 0213mmol、収率11%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 26分 ; MS (ESIpos) : m/z=527 [M+H] +

【0 6 0 0】

実施例135

2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル} アセトアミド

40

50

COc1ccc(cc1Cl)CC(=O)Nc2ccc(cc2S(=O)(=O)N)c3cc(C(F)(F)F)nn3

10

一般的手順GP5.1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-クロロ-4-メトキシフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(17.9mg、0.0366mmol、収率18%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.19分; MS (ESIpos) : m/z=489 [M+H]⁺

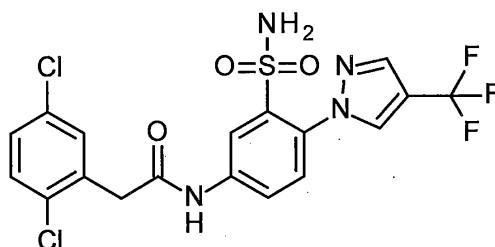
【 0 6 0 1 】

实施例 136

2- (2, 5-ジクロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

20

【化 3 5 2】



30

一般の手順GP5.1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2,5-ジクロロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(10.3mg、0.0209mmol、収率10%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.26分; MS (ESIpos) : m/z=493 [M+H]⁺

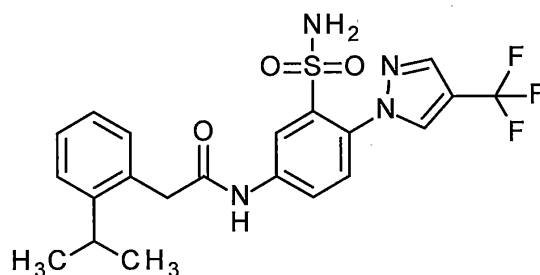
【 0 6 0 2 】

实施例 137

40

2- (2-イソプロピルフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

【化 3 5 3】



10

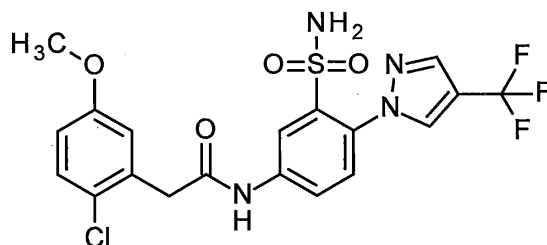
一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-イソプロピルフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (19. 8mg、0. 0424mmol、収率21%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 30分; MS (ESIpos) : m/z=467 [M+H]⁺
【0603】

実施例138

2-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド
【化 3 5 4】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-5-メトキシフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (6. 7mg、0. 0137mmol、収率7%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 20分; MS (ESIpos) : m/z=489 [M+H]⁺
【0604】

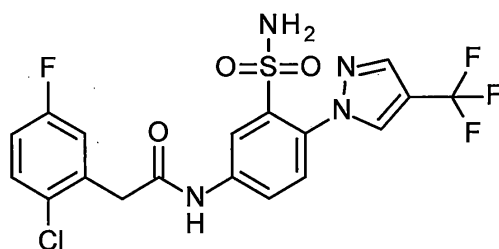
実施例139

2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

40

50

【化 3 5 5】



10

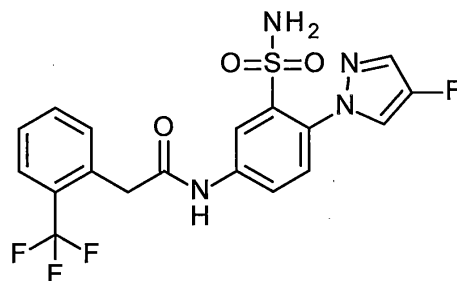
一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-5-フルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (12. 6mg、0. 0264mmol、収率13%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 21分; MS (ESIpos) : m/z=477 [M+H]⁺
【0605】

実施例140

N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル] アセトアミド
【化 3 5 6】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(トリフルオロメチル)フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (11. 8mg、0. 0267mmol、収率13%、純度92%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 12分; MS (ESIpos) : m/z=443 [M+H]⁺
【0606】

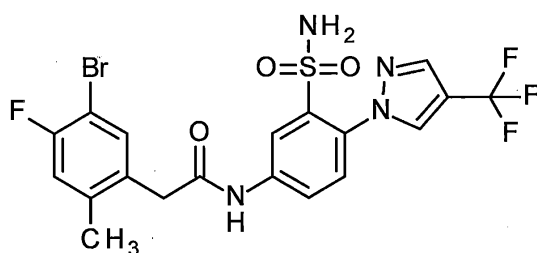
40

実施例141

2-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル} アセトアミド

50

【化 3 5 7】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (5-ブromo-4-フルオロ-2-メチルフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (19. 5mg、0. 0364mmol、収率18%、純度100%)。

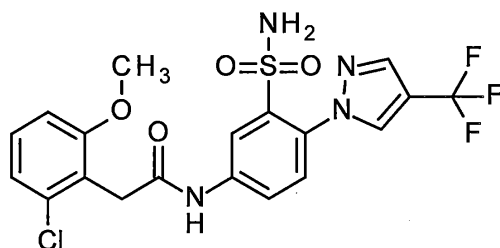
LC-MS (方法A) : Rt=1. 29分 ; MS (ESIpos) : m/z=535 [M+H]⁺
【0607】

実施例142

20

2-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

【化 3 5 8】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-6-メトキシフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (23. 8mg、0. 0487mmol、収率24%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 21分 ; MS (ESIpos) : m/z=489 [M+H]⁺
【0608】

40

実施例143

2-(2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

50

NC(=O)c1ccc(cc1N2C=CC=C2N3C=CC=C3C(F)(F)F)S(=O)(=O)c4cc(Cl)c(F)cc4F

10

一般的手順GP5.1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(7.7mg、0.0156mmol、収率8%、純度91%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.23分; MS (ESIpos) : m/z=495 [M+H]⁺

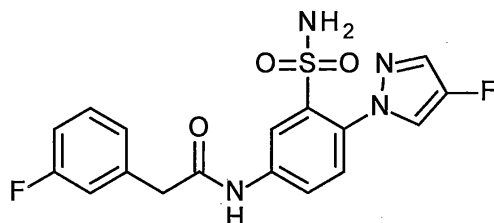
【 0 6 0 9 】

实施例 144

2- (3-フルオロフェニル) -N- [4- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) -
3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

20

【化 3 6 0】



30

一般の手順GP5.1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(3-フルオロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(12.9mg、0.0328mmol、収率16%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.04分; MS (ESIpos) : m/z=393 [M+H]⁺

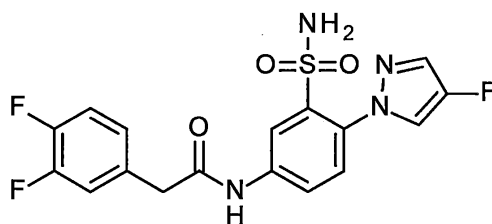
【 0 6 1 0 】

实施例 145

2- (3, 4-ジフルオロフェニル) -N- [4- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

40

【化 3 6 1】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3, 4-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (16. 0 mg、0. 0390mmol、収率19%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 07分; MS (ESIpos) : m/z=411 [M+H]⁺

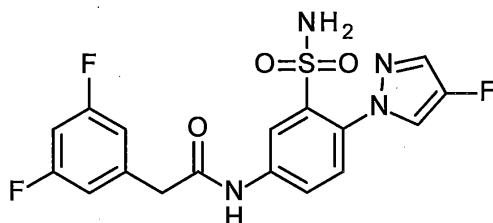
【0 6 1 1】

実施例146

2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

20

【化 3 6 2】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (11. 4 mg、0. 0278mmol、収率14%、純度81%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 08分; MS (ESIpos) : m/z=411 [M+H]⁺

【0 6 1 2】

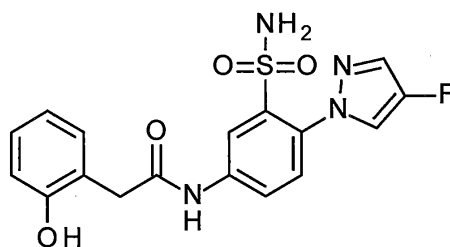
実施例147

N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-ヒドロキシフェニル) アセトアミド

40

50

【化 3 6 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-ヒドロキシフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (8. 8mg、0. 0225mmol、収率11%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 93分 ; MS (ESIpos) : m/z=391 [M+H]⁺

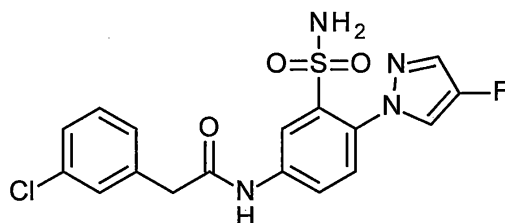
【0 6 1 3】

実施例148

2-(3-クロロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

20

【化 3 6 4】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3-クロロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (15. 2mg、0. 0372mmol、収率19%、純度86%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 11分 ; MS (ESIpos) : m/z=409 [M+H]⁺

【0 6 1 4】

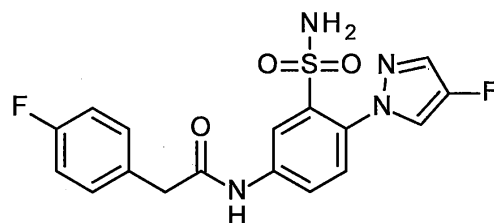
実施例149

2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

40

50

【化 3 6 5】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (4-フルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (20. 3mg、0. 0517mmol、収率26%、純度92%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 04分 ; MS (ESIpos) : m/z=393 [M+H] +

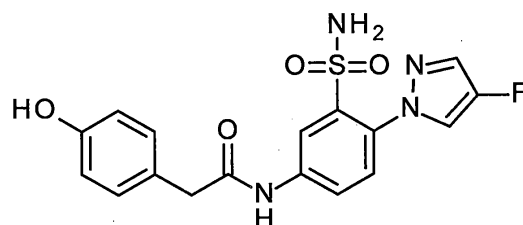
【0 6 1 5】

実施例150

N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド

20

【化 3 6 6】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (4-ヒドロキシフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (13. 9mg、0. 0356mmol、収率18%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 85分 ; MS (ESIpos) : m/z=391 [M+H] +

【0 6 1 6】

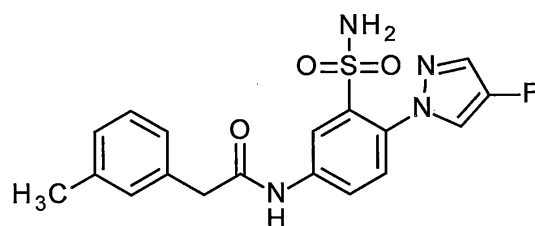
実施例151

N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(3-メチルフェニル)アセトアミド

40

50

【化 3 6 7】



10

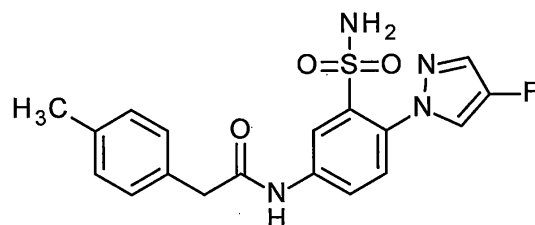
一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3-メチルフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (6. 1mg、0. 0157mmol、収率8%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 09分、MS (ESIpos) : m/z=389 [M+H]⁺
【0 6 1 7】

実施例152

N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-メチルフェニル)アセトアミド
【化 3 6 8】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (4-メチルフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (11. 4mg、0. 0293mmol、収率15%、純度91%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 09分; MS (ESIpos) : m/z=389 [M+H]⁺
【0 6 1 8】

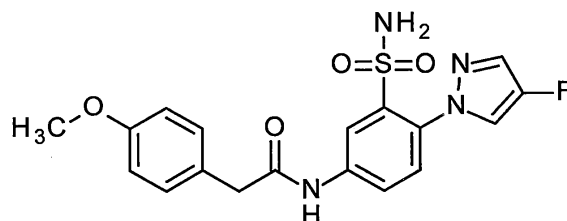
実施例153

N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド

40

50

【化 3 6 9】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (4-メトキシフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (21. 8mg、0. 0539mmol、収率27%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 01分、MS (ESIpos) : m/z=405 [M+H]⁺

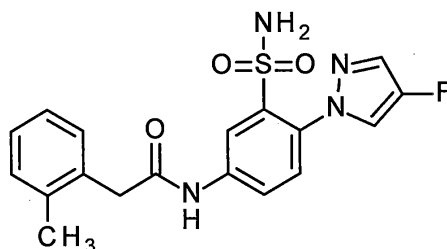
【0 6 1 9】

実施例154

N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-メチルフェニル)アセトアミド

【化 3 7 0】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-メチルフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (18. 9mg、0. 0487mmol、収率24%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 07分、MS (ESIpos) : m/z=389 [M+H]⁺

【0 6 2 0】

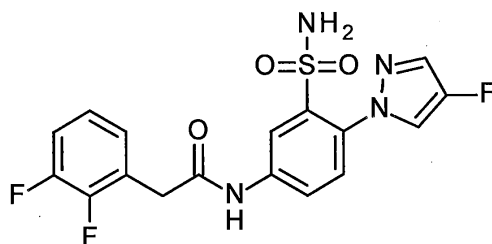
実施例155

2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 3 7 1】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2,3-ジフルオロフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(10.4mg、0.0253mmol、収率13%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.05分; MS(ESIpos): m/z=411 [M+H]⁺

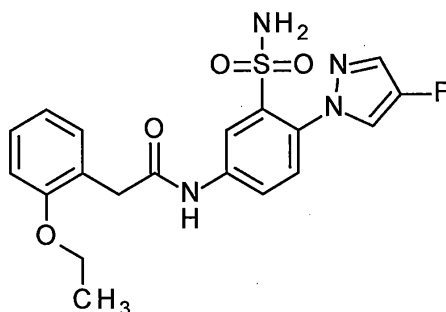
【0621】

実施例156

2-(2-エトキシフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 3 7 2】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-エトキシフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(20.2mg、0.0483mmol、収率24%、純度92%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.10分; MS(ESIpos): m/z=419 [M+H]⁺

【0622】

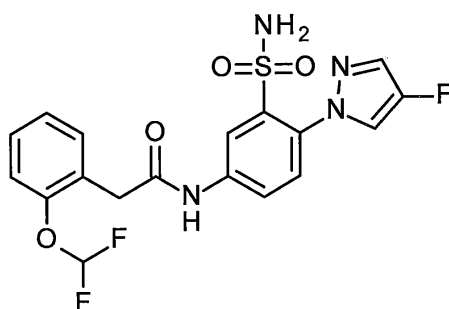
実施例157

2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 3 7 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (14. 9mg、0. 0338mmol、収率17%、純度88%)。

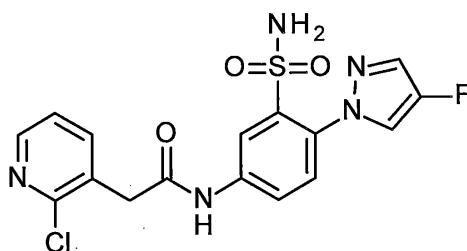
LC-MS (方法A) : Rt=1. 08分; MS (ESIpos) : m/z=441 [M+H]⁺
【0 6 2 3】

20

実施例158

2-(2-クロロピリジン-3-イル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化 3 7 4】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロピリジン-3-イル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (7. 1mg、0. 0173mmol、収率9%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 88分; MS (ESIpos) : m/z=410 [M+H]⁺
【0 6 2 4】

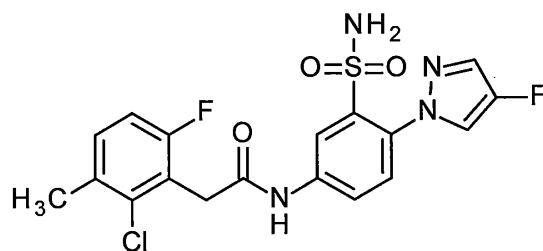
40

実施例159

2-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

50

【化 3 7 5】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (17. 7mg、0. 0401mmol、収率20%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 15分; MS (ESIpos) : m/z=441 [M+H]⁺

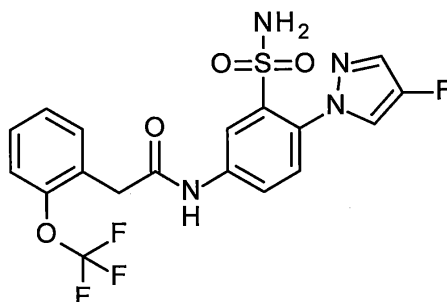
【0 6 2 5】

実施例160

N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセトアミド

20

【化 3 7 6】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(トリフルオロメトキシ)フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (16. 4mg、0. 0358mmol、収率18%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 15分; MS (ESIpos) : m/z=459 [M+H]⁺

【0 6 2 6】

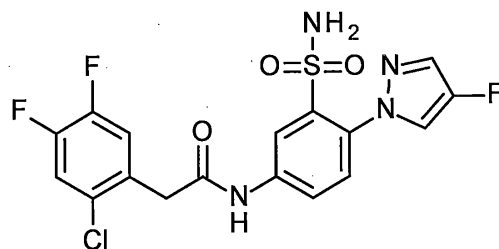
実施例161

2-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]

40

50

【化 3 7 7】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (6. 4mg、0. 0144mmol、収率7%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 13分 ; MS (ESIpos) : m/z=445 [M+H]⁺

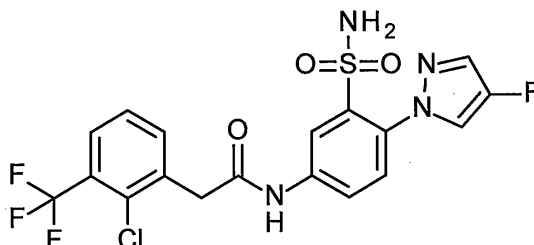
【0 6 2 7】

実施例162

2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

20

【化 3 7 8】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (13. 6mg、0. 0285mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 19分 ; MS (ESIpos) : m/z=477 [M+H]⁺

【0 6 2 8】

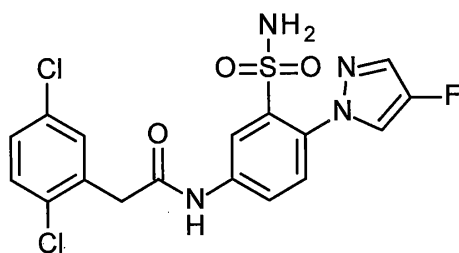
実施例163

2-(2, 5-ジクロロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

40

50

【化 3 7 9】



10

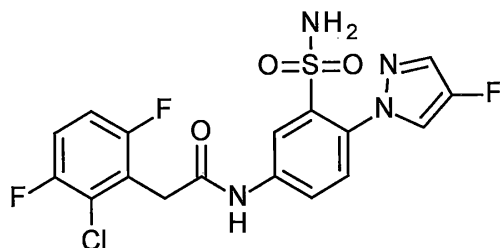
一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2, 5-ジクロロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(13. 8mg、0. 0311mmol、収率16%、純度92%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 16分; MS(ESIpos): m/z=443 [M+H]⁺
【0629】

実施例164

2-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-N-[4-((4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド
【化380】

20



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(19. 1mg、0. 0429mmol、収率22%、純度90%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 10分; MS(ESIpos): m/z=445 [M+H]⁺
【0630】

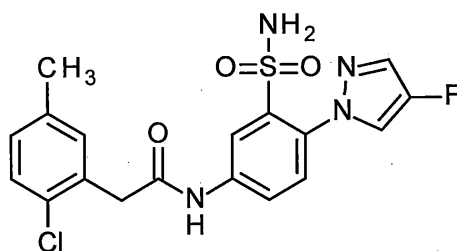
実施例165

2-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-N-[4-((4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド

40

50

【化 3 8 1】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-5-メチルフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (20. 6mg、0. 0487mmol、収率24%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 14分 ; MS (ESIpos) : m/z=423 [M+H] +

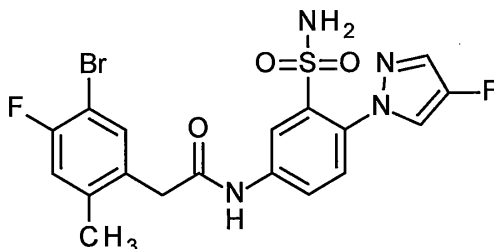
【0 6 3 1】

実施例166

2-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 3 8 2】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (5-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (13. 7mg、0. 0282mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 19分 ; MS (ESIpos) : m/z=485 [M+H] +

【0 6 3 2】

実施例167

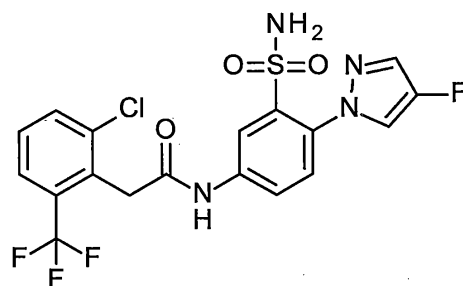
N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-イソプロピルフェニル)アセトアミド

40

50

CC(C)c1ccccc1CC(=O)Nc2ccc(cc2S(=O)(=O)N)c3cc(F)nn3Nc1ccc(cc1S(=O)(=O)c2cc3cc(F)nn3cc2)NC(=O)Cc4cc(F)cc(Cl)c4

【化 3 8 5】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-クロロ-6-(トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (10. 8mg、0. 0226mmol、収率11%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 16分、MS (ESIpos) : m/z=477 [M+H]⁺

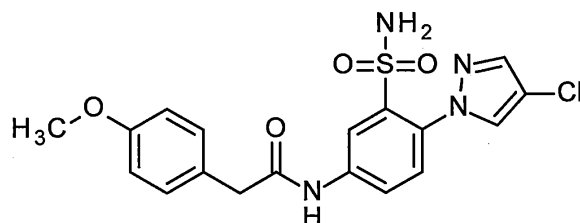
【0 6 3 5】

実施例170

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-メトキシフェニル) アセトアミド

20

【化 3 8 6】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (4-メトキシフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (12. 2mg、0. 0290mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 07分 ; MS (ESIpos) : m/z=421 [M+H]⁺

【0 6 3 6】

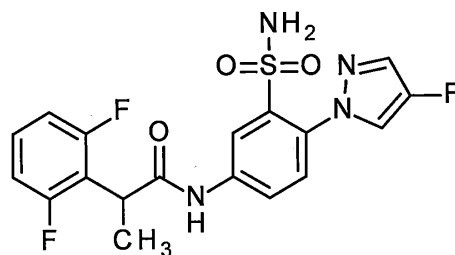
実施例171

2-(2, 6-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] プロパンアミド

40

50

【化 3 8 7】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2, 6-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (12. 2 mg、0. 0287mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 11分; MS (ESIpos) : m/z=425 [M+H]⁺

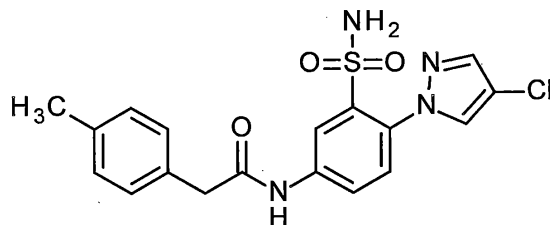
【0 6 3 7】

実施例172

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-メチルフェニル) アセトアミド

20

【化 3 8 8】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (4-メチルフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (8. 8mg、0. 0217mmol、収率11%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 15分、MS (ESIpos) : m/z=405 [M+H]⁺

【0 6 3 8】

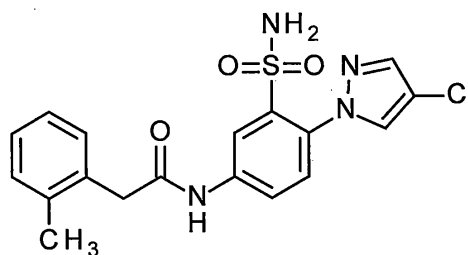
実施例173

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-メチルフェニル) アセトアミド

40

50

【化 3 8 9】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-メチルフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (13. 7mg、0. 0338mmol、収率17%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 13分 ; MS (ESIpos) : m/z=405 [M+H]⁺

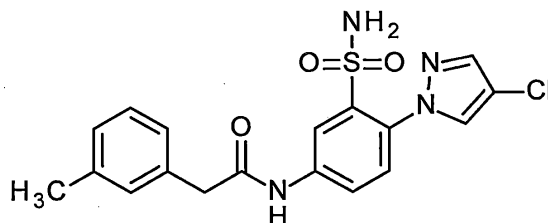
【0 6 3 9】

実施例174

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(3-メチルフェニル)アセトアミド

20

【化 3 9 0】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3-メチルフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (27. 3mg、0. 0674mmol、収率34%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 15分 ; MS (ESIpos) : m/z=405 [M+H]⁺

【0 6 4 0】

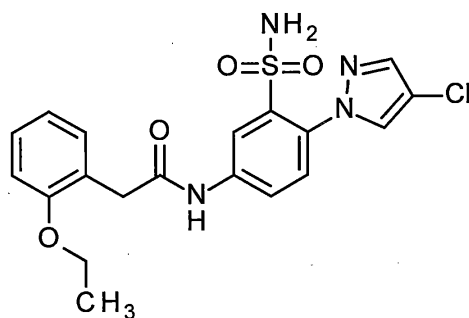
実施例175

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-エトキシフェニル)アセトアミド

40

50

【化 3 9 1】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-エトキシフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(28.3mg、0.0651mmol、収率33%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.15分; MS(ESIpos): m/z=435 [M+H]⁺

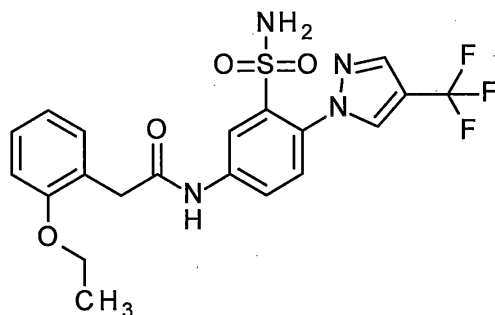
【0641】

20

実施例176

2-(2-エトキシフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化 3 9 2】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-エトキシフェニル)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(4.9mg、0.0105mmol、収率5%、純度100%)。

40

LC-MS(方法A): Rt=1.21分; MS(ESIpos): m/z=469 [M+H]⁺

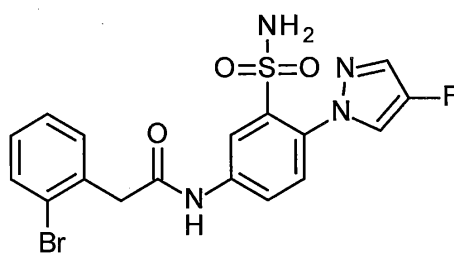
【0642】

実施例177

2-(2-ブロモフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

50

【化 3 9 3】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-ブロモフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (17. 9mg、0. 0395mmol、収率20%、純度91%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 09分; MS (ESIpos) : m/z=453 [M+H]⁺

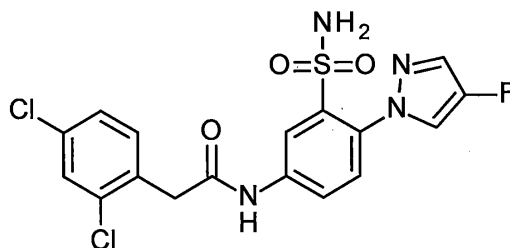
【0 6 4 3】

実施例178

2-(2, 4-ジクロロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

20

【化 3 9 4】



30

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2, 4-ジクロロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (8. 3mg、0. 0187mmol、収率9%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 18分; MS (ESIpos) : m/z=443 [M+H]⁺

【0 6 4 4】

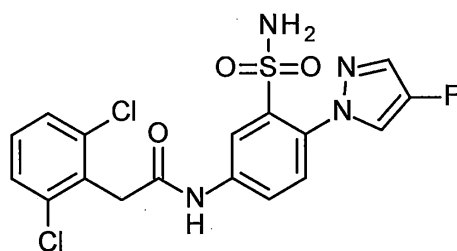
実施例179

2-(2, 6-ジクロロフェニル)-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

40

50

【化 3 9 5】



10

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2, 6-ジクロロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (20. 0mg、0. 0451mmol、収率23%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 13分 ; MS (ESIpos) : m/z=443 [M+H]⁺

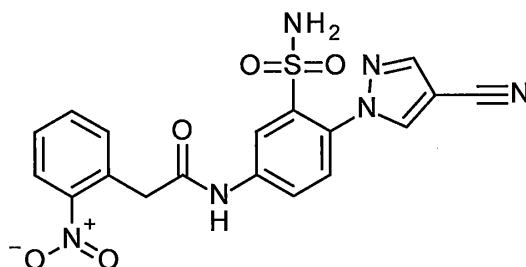
【0 6 4 5】

実施例180

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-ニトロフェニル) アセトアミド

20

【化 3 9 6】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-ニトロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (19. 0mg、0. 0446mmol、収率22%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 95分 ; MS (ESIpos) : m/z=427 [M+H]⁺

【0 6 4 6】

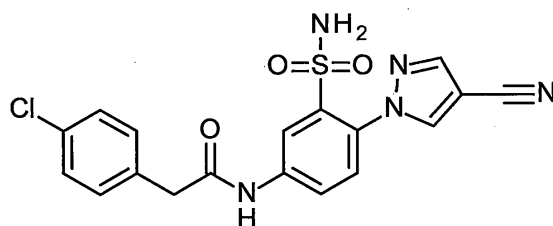
実施例181

2-(4-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

40

50

【化 3 9 7】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(4-クロロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(17. 8mg、0. 0428mmol、収率21%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 07分; MS(ESIpos): m/z=416 [M+H]⁺

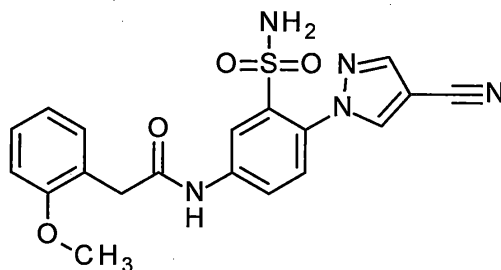
【0 6 4 7】

実施例182

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド

20

【化 3 9 8】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-メトキシフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(24. 1mg、0. 0586mmol、収率29%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=0. 99分; MS(ESIpos): m/z=412 [M+H]⁺

【0 6 4 8】

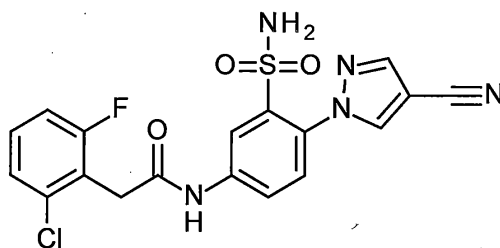
実施例183

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 3 9 9】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-6-フルオロフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (37. 3mg、0. 0860mmol、収率43%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 04分; MS (ESIpos) : m/z=434 [M+H]⁺

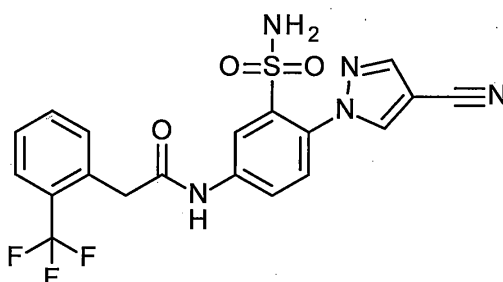
【0 6 4 9】

実施例184

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(トリフルオロメチル)フェニルアセトアミド

20

【化 4 0 0】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (28. 1mg、0. 0625mmol、収率31%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 08分; MS (ESIpos) : m/z=450 [M+H]⁺

【0 6 5 0】

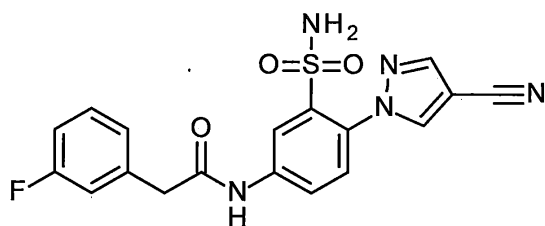
実施例185

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(3-フルオロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 4 0 1】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(3-フルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(24. 7mg、0. 0618mmol、収率31%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=0. 99分; MS(ESIpos): m/z=400 [M+H]⁺

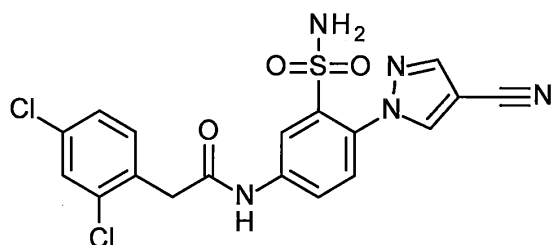
【0 6 5 1】

実施例186

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2, 4-ジクロロフェニル)アセトアミド

20

【化 4 0 2】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2, 4-ジクロロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(25. 9mg、0. 0575mmol、収率29%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 13分; MS(ESIpos): m/z=450 [M+H]⁺

【0 6 5 2】

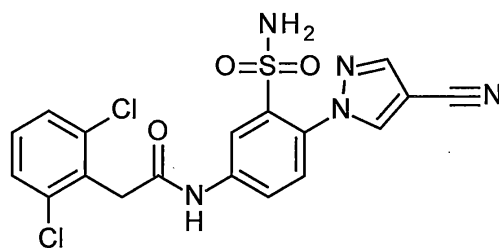
実施例187

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2, 6-ジクロロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 4 0 3】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-（4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル）-N-（2，4-ジメトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミド（0. 20mmol）および（2，6-ジクロロフェニル）酢酸（0. 40mmol）を表題化合物に変換した（27. 8mg、0. 0617mmol、収率31%、純度100%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1. 08分；MS（ESIpos）：m/z=450 [M+H]⁺

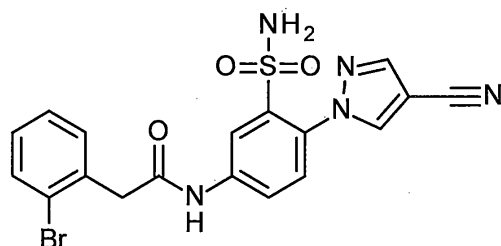
【0 6 5 3】

実施例188

2-（2-ブロモフェニル）-N-〔4-（4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル）-3-スルファモイルフェニル〕アセトアミド

20

【化 4 0 4】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-（4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル）-N-（2，4-ジメトキシベンジル）ベンゼンスルホンアミド（0. 20mmol）および（2-ブロモフェニル）酢酸（0. 40mmol）を表題化合物に変換した（32. 0mg、0. 0695mmol、収率35%、純度100%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1. 04分；MS（ESIpos）：m/z=460 [M+H]⁺

【0 6 5 4】

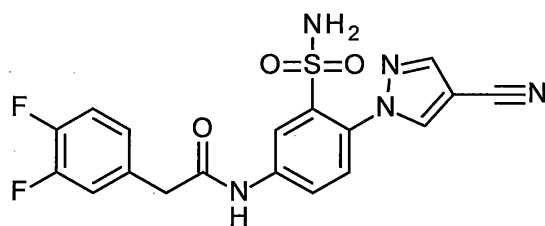
実施例189

N-〔4-（4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル）-3-スルファモイルフェニル〕-2-（3，4-ジフルオロフェニル）アセトアミド

40

50

【化 4 0 5】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3, 4-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (4. 0mg、0. 00958mmol、収率5%、純度86%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 03分 ; MS (ESIpos) : m/z=418 [M+H] +

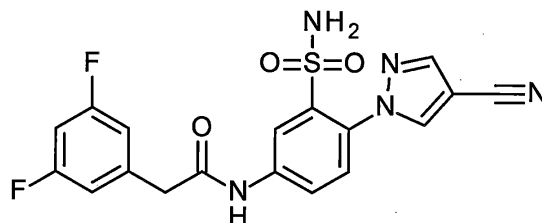
【0 6 5 5】

実施例190

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニル) アセトアミド

20

【化 4 0 6】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (6. 2mg、0. 0149mmol、収率7%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 03分 ; MS (ESIpos) : m/z=418 [M+H] +

【0 6 5 6】

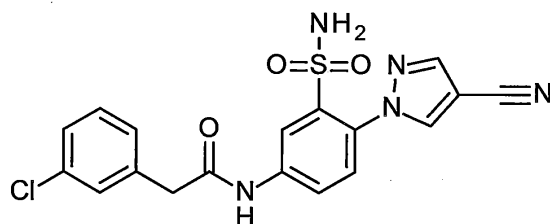
実施例191

2-(3-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

40

50

【化 4 0 7】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3-クロロフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (28. 6mg、0. 0688mmol、収率34%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 07分 ; MS (ESIpos) : m/z=416 [M+H]⁺

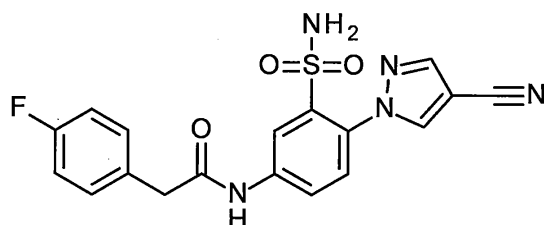
【0 6 5 7】

実施例192

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

20

【化 4 0 8】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (4-フルオロフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (8. 7mg、0. 0218mmol、収率11%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 99分 ; MS (ESIpos) : m/z=400 [M+H]⁺

【0 6 5 8】

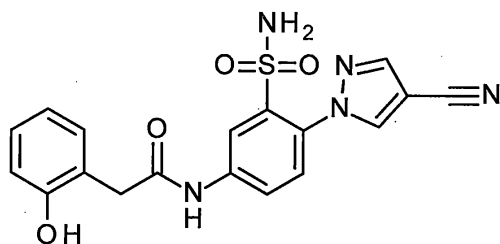
実施例193

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-ヒドロキシフェニル)アセトアミド

40

50

【化 4 0 9】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-ヒドロキシフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(18: 5mg、0. 0466mmol、収率23%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=0. 88分; MS(ESIpos): m/z=398 [M+H]⁺

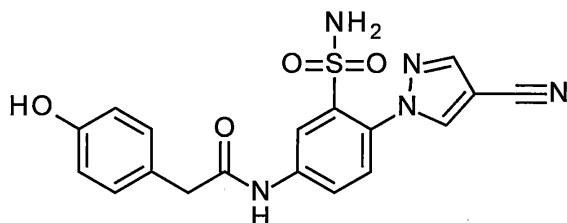
【0 6 5 9】

実施例194

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド

20

【化 4 1 0】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(4-ヒドロキシフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(14. 4mg、0. 0362mmol、収率18%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=0. 79分; MS(ESIpos): m/z=398 [M+H]⁺

【0 6 6 0】

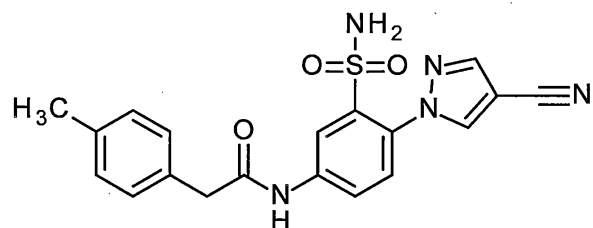
実施例195

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-メチルフェニル)アセトアミド

40

50

【化 4 1 1】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(4-メチルフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(27. 2mg、0. 0688mmol、収率34%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 04分; MS(ESIpos): m/z=396 [M+H]⁺

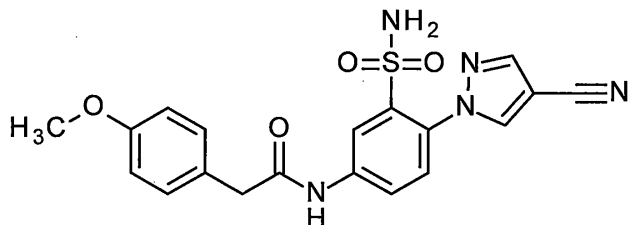
【0 6 6 1】

実施例196

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド

20

【化 4 1 2】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(4-メトキシフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(25. 9mg、0. 0629mmol、収率31%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=0. 96分; MS(ESIpos): m/z=412 [M+H]⁺

【0 6 6 2】

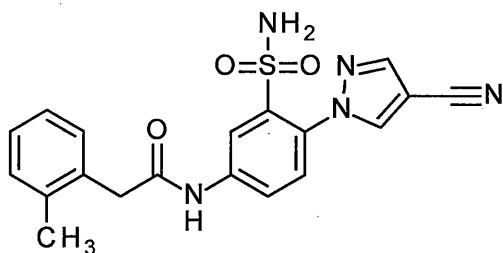
実施例197

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-メチルフェニル)アセトアミド

40

50

【化 4 1 3】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-メチルフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (14. 9mg、0. 0377mmol、収率19%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 03分 ; MS (ESIpos) : m/z=396 [M+H]⁺

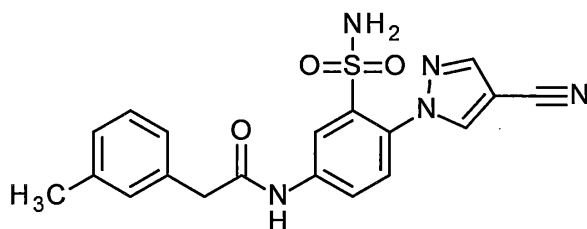
【0663】

実施例198

N-[4-(4-((4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル)-2-(3-メチルフェニル)アセトアミド]

20

【化 4 1 4】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3-メチルフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (22. 0mg、0. 0556mmol、収率28%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 04分 ; MS (ESIpos) : m/z=396 [M+H]⁺

【0664】

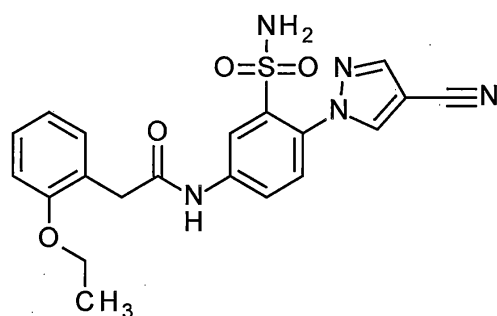
実施例199

N-[4-(4-((4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル)-2-(2-エトキシフェニル)アセトアミド]

40

50

【化 4 1 5】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-エトキシフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (27. 6mg、0. 0649mmol、収率32%、純度100%)。

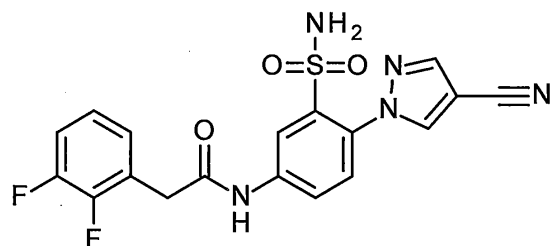
LC-MS (方法A) : Rt=1. 05分 ; MS (ESIpos) : m/z=426 [M+H]⁺ [0665]

実施例200

20

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2, 3-ジフルオロフェニル) アセトアミド

【化 4 1 6】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2, 3-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (28. 0mg、0. 0671mmol、収率34%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 01分 ; MS (ESIpos) : m/z=418 [M+H]⁺ [0666]

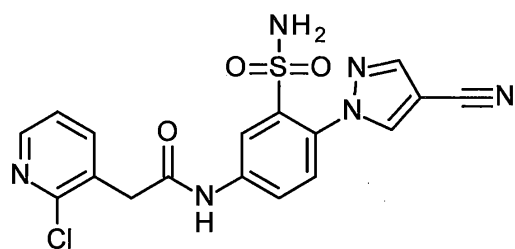
40

実施例201

2-(2-クロロピリジン-3-イル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

50

【化 4 1 7】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロピリジン-3-イル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(20. 7mg、0. 0497mmol、収率25%、純度92%)。

LC-MS(方法A): Rt=0. 83分; MS(ESIpos): m/z=417 [M+H]⁺

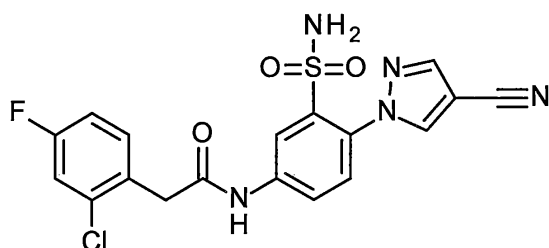
【0 6 6 7】

実施例202

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 4 1 8】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-4-フルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(23. 4mg、0. 0539mmol、収率27%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 06分; MS(ESIpos): m/z=434 [M+H]⁺

【0 6 6 8】

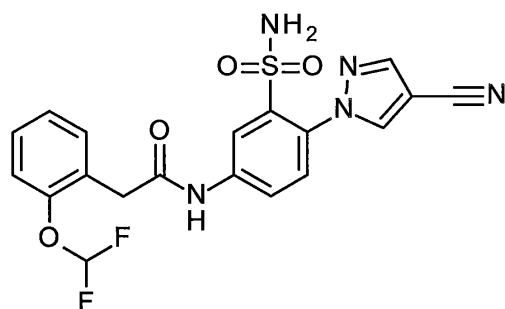
実施例203

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-(ジフルオロメトキシ)フェニル]アセトアミド

40

50

【化 4 1 9】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(ジフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (28. 4mg、0. 0635mmol、収率32%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 03分; MS (ESIpos) : m/z=448 [M+H]⁺

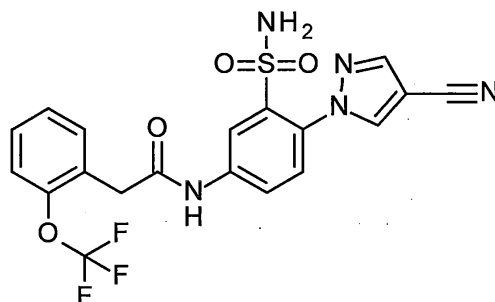
【0 6 6 9】

実施例204

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(トリフルオロメトキシ) フェニル アセトアミド

20

【化 4 2 0】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-(トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (25. 1mg、0. 0539mmol、収率27%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 11分; MS (ESIpos) : m/z=466 [M+H]⁺

【0 6 7 0】

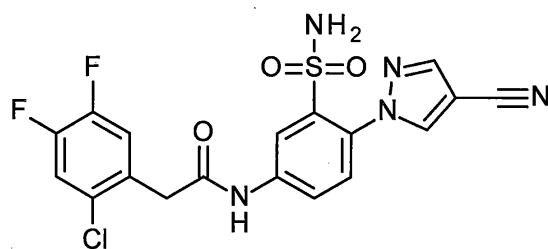
実施例205

2-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

40

50

【化 4 2 1】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (16. 5mg、0. 0365mmol、収率18%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 09分 ; MS (ESIpos) : m/z=452 [M+H]⁺

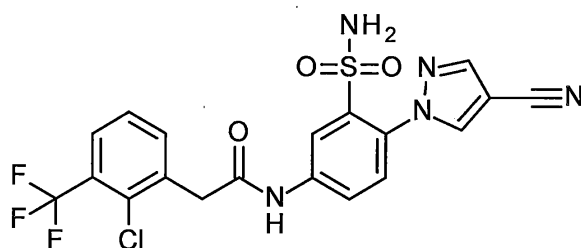
【0 6 7 1】

実施例206

2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 4 2 2】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および [2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (14. 4mg、0. 0298mmol、収率15%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 15分 ; MS (ESIpos) : m/z=484 [M+H]⁺

【0 6 7 2】

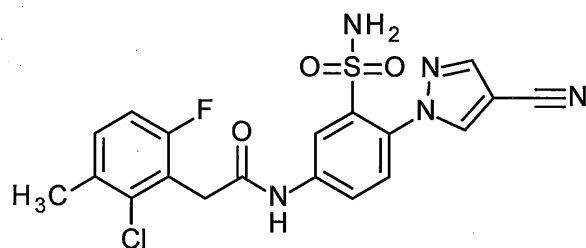
実施例207

40

2-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

50

【化 4 2 3】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(28. 1mg、0. 0627mmol、収率31%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 11分; MS(ESIpos): m/z=448 [M+H]⁺

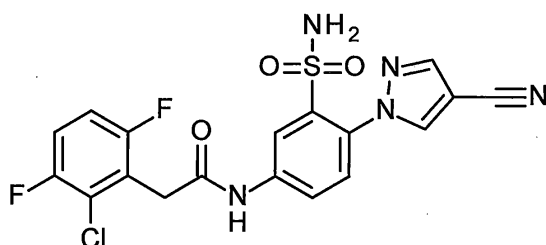
【0 6 7 3】

実施例208

2-(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 4 2 4】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-3, 6-ジフルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(6. 5mg、0. 0144mmol、収率7%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 05分; MS(ESIpos): m/z=452 [M+H]⁺

【0 6 7 4】

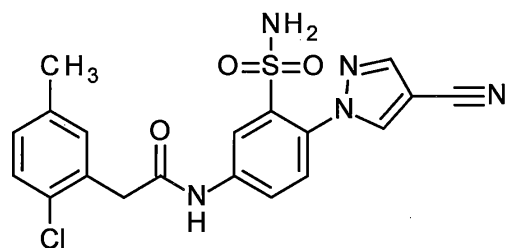
実施例209

40

2-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

50

【化 4 2 5】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-5-メチルフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (19. 4mg、0. 0451mmol、収率23%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 10分 ; MS (ESIpos) : m/z=430 [M+H]⁺

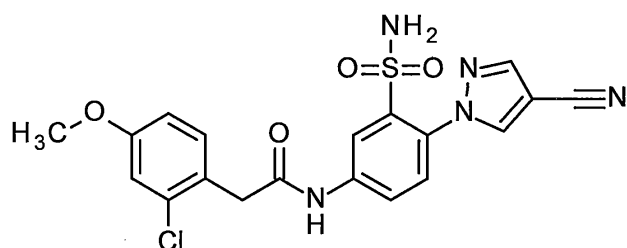
【0 6 7 5】

実施例210

2-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 4 2 6】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-4-メトキシフェニル)酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (14. 9mg、0. 0334mmol、収率17%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 04分 ; MS (ESIpos) : m/z=446 [M+H]⁺

【0 6 7 6】

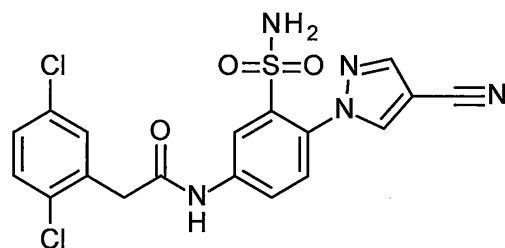
実施例211

40

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2, 5-ジクロロフェニル)アセトアミド

50

【化 4 2 7】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2, 5-ジクロロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (17. 1mg、0. 0380mmol、収率19%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 12分; MS (ESIpos) : m/z=450 [M+H]⁺

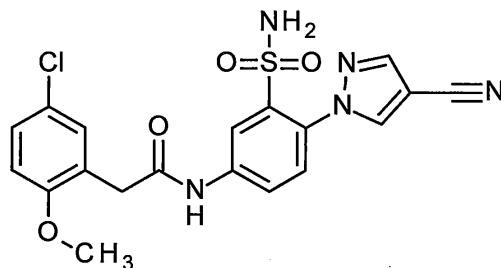
【0 6 7 7】

実施例212

2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

20

【化 4 2 8】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (5-クロロ-2-メトキシフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (26. 8mg、0. 0601mmol、収率30%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 08分; MS (ESIpos) : m/z=446 [M+H]⁺

【0 6 7 8】

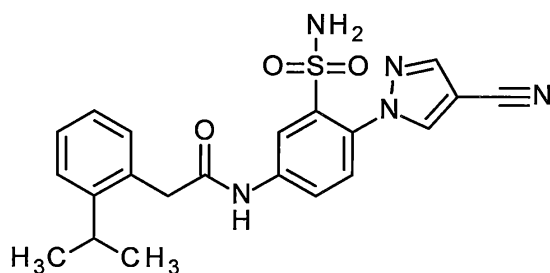
実施例213

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-(プロパン-2-イル)フェニル) アセトアミド

40

50

【化 4 2 9】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-イソプロピルフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(33. 3mg、0. 0786mmol、収率39%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 15分; MS(ESIpos): m/z=424 [M+H]⁺

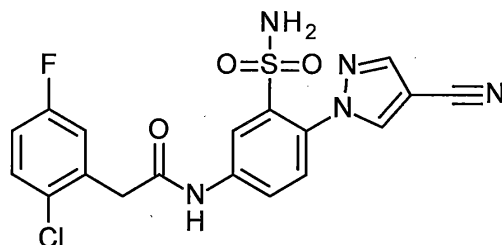
【0 6 7 9】

実施例214

2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 4 3 0】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-5-フルオロフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(23. 0mg、0. 0530mmol、収率27%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 04分、MS(ESIpos): m/z=434 [M+H]⁺

【0 6 8 0】

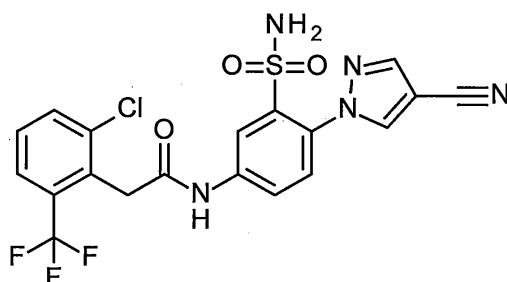
実施例215

2-[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 4 3 1】



10

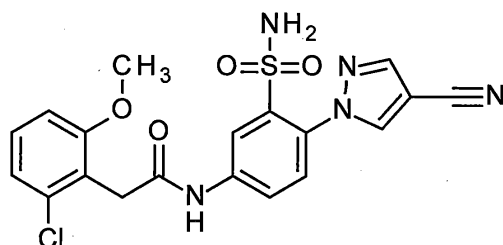
一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(25. 0mg、0. 0517mmol、収率26%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 12分; MS(ESIpos): m/z=484 [M+H]⁺
【0681】

実施例216

2-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド
【化 4 3 2】

20



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0. 20mmol)および(2-クロロ-6-メトキシフェニル)酢酸(0. 40mmol)を表題化合物に変換した(7. 8mg、0. 0175mmol、収率9%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 06分; MS(ESIpos): m/z=446 [M+H]⁺
【0682】

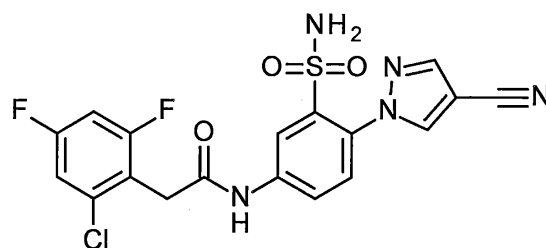
実施例217

2-(2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 4 3 3】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (18. 0mg、0. 0398mmol、収率20%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 07分; MS (ESIpos) : m/z=452 [M+H]⁺

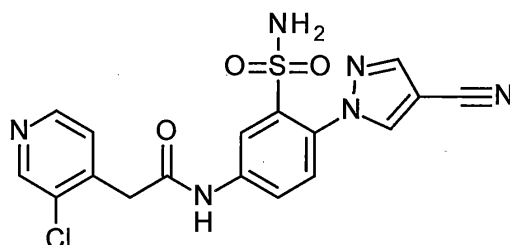
【0683】

実施例218

2-(3-クロロピリジン-4-イル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

20

【化 4 3 4】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2, 4-ジメトキシベンジル) ベンゼンスルホンアミド (0. 20mmol) および (3-クロロピリジン-4-イル) 酢酸 (0. 40mmol) を表題化合物に変換した (31. 2mg、0. 0748mmol、収率37%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 81分; MS (ESIpos) : m/z=417 [M+H]⁺

【0684】

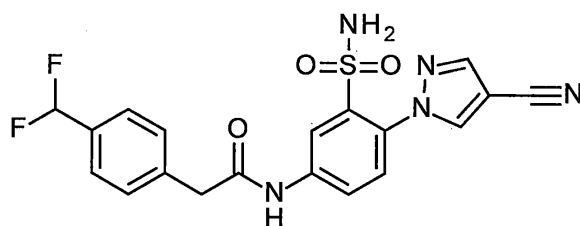
実施例219

N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル] アセトアミド

40

50

【化 4 3 5】



10

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および[4-(ジフルオロメチル)フェニル]酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(21.8mg、0.0505mmol、収率25%、純度100%)。

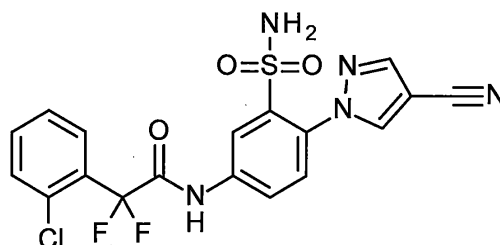
LC-MS(方法A): Rt=1.02分; MS(ESIpos): m/z=432 [M+H]⁺

【0685】

実施例220

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2,2-ジフルオロアセトアミド

【化 4 3 6】



30

一般的手順GP5. 2に従って、5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-クロロフェニル)(ジフルオロ)酢酸(0.40mmol)を表題化合物に変換した(10.9mg、0.0241mmol、収率12%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.09分; MS(ESIpos): m/z=452 [M+H]⁺

【0686】

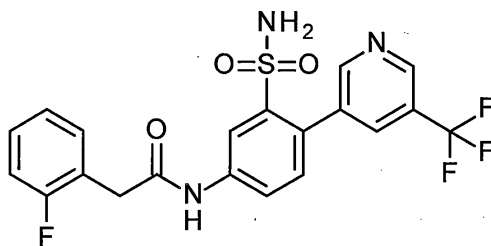
実施例221

2-(2-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 4 3 7】



10

一般的手順GP6に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(47.0mg、0.126mmol)および(2-フルオロフェニル)酢酸(29.2mg、0.189mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製した(14mg、0.0309mmol、2ステップでの収率25%、純度97%)。

LC-MS(方法B): Rt=0.97分; MS(ESIpos): m/z=454 [M+H]⁺
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.80 (s, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.52 (m, 5H), 7.87 (dd, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

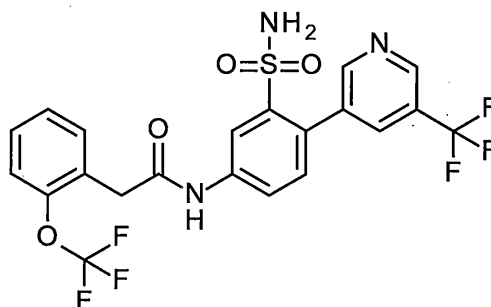
20

【0687】

実施例222

N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}-2-[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセトアミド

【化 4 3 8】



30

一般的手順GP6に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(47.0mg、0.126mmol)および[2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]酢酸(41.7mg、0.189mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製した(14mg、0.0270mmol、2ステップでの収率21%、純度98%)。

LC-MS(方法B): Rt=1.11分; MS(ESIpos): m/z=520 [M+H]⁺
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.85 (s, 2H), 7.34-7.49 (m, 6H), 7.51 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

40

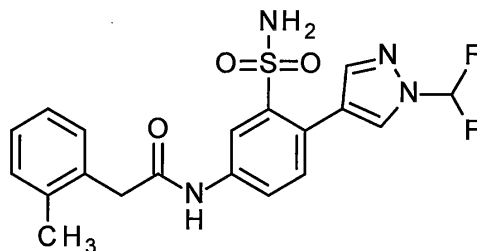
50

【0688】

実施例223

N- {4- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3-スルファモイルフェニル} -2- (2-メチルフェニル) アセトアミド

【化439】



10

一般的手順GP6に従って、5-アミノ-2- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] ベンゼンスルホンアミド (47.0mg、0.137mmol) および (2-メチルフェニル) 酢酸 (30.8mg、0.205mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製した (13mg、0.0309mmol、2ステップでの収率23%、純度97%)。

20

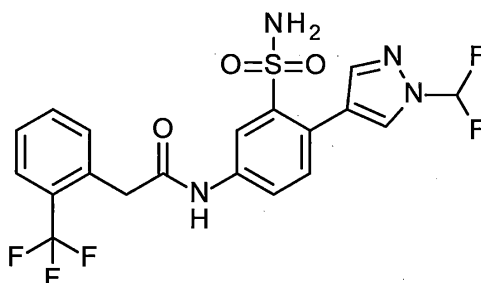
LC-MS (方法B) : Rt=0.93分; MS (ESIpos) : m/z=421 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.72 (s, 2H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.57 (s, 1H).

【0689】

実施例224

N- {4- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3-スルファモイルフェニル} -2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド

【化440】



40

一般的手順GP6に従って、5-アミノ-2- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] ベンゼンスルホンアミド (47.0mg、0.137mmol) および [2- (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (42.0mg、0.205mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製した (14mg、0.0295mmol、2ステップでの収率22%、純度97%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.00分; MS (ESIpos) : m/z=475 [M+H]⁺ +

50

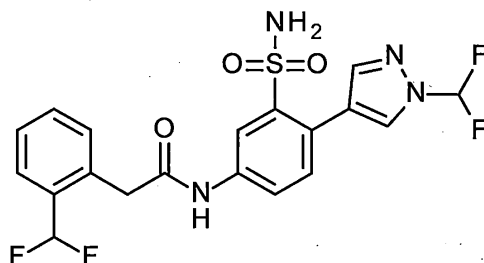
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] : 3.97 (s, 2H) , 7.40 (s, 2H) , 7.45–7.57 (m, 3H) , 7.63–7.74 (m, 2H) , 7.83 (dd, 1H) , 7.84 (t, 1H) , 8.01 (s, 1H) , 8.34 (d, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 10.62 (s, 1H) .

【0690】

実施例225

2- [2- (ジフルオロメチル) フェニル] -N- {4- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化441】



一般的手順GP6に従って、5-アミノ-2- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] ベンゼンスルホンアミド (47.0mg、0.137mmol) および [2- (ジフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (38.2mg、0.205mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製した (14mg、0.0307mmol、2ステップでの収率22%、純度99%)。

LC-MS (方法B) : R_t =0.94分; MS (ESIpos) : m/z =457 [M+H]⁺

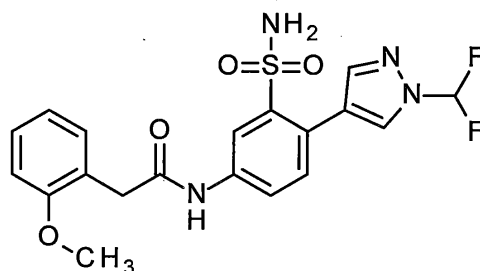
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] : 3.92 (s, 2H) , 7.24 (t, 1H) , 7.30–7.56 (m, 6H) , 7.60 (d, 1H) , 7.84 (dd, 1H) , 7.84 (t, 1H) , 8.01 (s, 1H) , 8.34 (d, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 10.62 (s, 1H) .

【0691】

実施例226

N- {4- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3-スルファモイルフェニル} -2- (2-メトキシフェニル) アセトアミド

【化442】



一般的手順GP6.1に従って、5-アミノ-2- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] ベンゼンスルホンアミド (47.0mg、0.137mmol) および (2-メトキシフェニル) 酢酸 (34.1mg、0.205mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセト

ニトリル／水＋0.2%アンモニア水（32%））により精製した（15mg、0.0344mmol、2ステップでの収率25%、純度98%）。

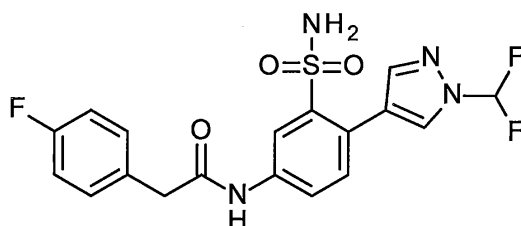
LC-MS（方法B）：Rt=0.89分；MS（ESIpos）：m/z=437 [M+H]⁺
 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.67（s, 2H）, 3.77（s, 3H）, 6.91（td, 1H）, 6.98（dd, 1H）, 7.20-7.29（m, 2H）, 7.39（s, 2H）, 7.46（d, 1H）, 7.84（t, 1H）, 7.84（dd, 1H）, 8.01（s, 1H）, 8.36（d, 1H）, 8.42（s, 1H）, 10.47（s, 1H）。

【0692】

実施例227

N- {4- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3-スルファモイルフェニル} -2- (4-フルオロフェニル) アセトアミド

【化443】



一般的手順GP6.1に従って、5-アミノ-2- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] ベンゼンスルホンアミド（47.0mg、0.137mmol）および（4-フルオロフェニル）酢酸（31.6mg、0.205mmol）を表題化合物に変換し、分取HPLC（Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水（32%））により精製した（14mg、0.0330mmol、2ステップでの収率24%、純度98%）。

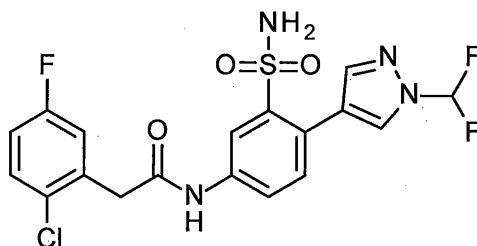
LC-MS（方法B）：Rt=0.89分；MS（ESIpos）：m/z=425 [M+H]⁺
 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.68（s, 2H）, 7.12-7.20（m, 2H）, 7.32-7.44（m, 4H）, 7.46（d, 1H）, 7.83（t, 1H）, 7.84（dd, 1H）, 8.00（s, 1H）, 8.33（d, 1H）, 8.42（s, 1H）, 10.57（s, 1H）。

【0693】

実施例228

2- (2-クロロ-5-フルオロフェニル) -N- {4- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化444】



10

20

30

40

50

一般的手順GP6. 1に従って、5-アミノ-2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(47.0 mg、0.137mmol)および(2-クロロ-5-フルオロフェニル)酢酸(38.7mg、0.205mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製した(13mg、0.0283mmol、2ステップでの収率21%、純度99%)。

LC-MS(方法B): Rt=0.95分; MS(ESIpos): m/z=459 [M+H]⁺

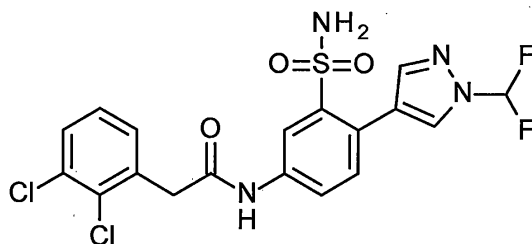
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.90 (s, 2H), 7.20 (td, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

【0694】

実施例229

2-(2,3-ジクロロフェニル)-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化445】



一般的手順GP6. 1に従って、5-アミノ-2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(47.0 mg、0.137mmol)および(2,3-ジクロロフェニル)酢酸(42.1mg、0.205mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製した(14mg、0.0295mmol、2ステップでの収率22%、純度98%)。

LC-MS(方法B): Rt=1.02分; MS(ESIpos): m/z=475 [M+H]⁺

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.97 (s, 2H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.67 (s, 1H).

【0695】

実施例230

2-(3-クロロピリジン-4-イル)-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

10

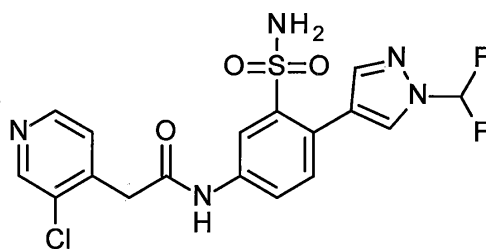
20

30

40

50

【化 4 4 6】



10

一般的手順GP6. 1に従って、5-アミノ-2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド (47.0 mg、0.137mmol) および (3-クロロピリジン-4-イル) 酢酸 (35.2mg、0.205 mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製した (11mg、0.0249mmol、2ステップでの収率18%、純度98%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.72分; MS (ESIpos) : m/z=442 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.96 (s, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.73 (s, 1H)。

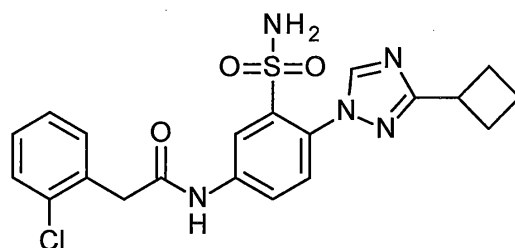
20

【0696】

実施例231

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-シクロブチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 4 4 7】



30

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (350mg、0.904mmol)、3-シクロブチル-1H-1,2,4-トリアゾール (167mg、1.36mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (231mg、1.36mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (YMC Triart 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (8.8mg、0.0197mmol、4ステップでの収率2%、純度97%)。

40

LC-MS (方法A) : Rt=1.03分; MS (ESIpos) : m/z=446 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.85-1.97 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 4H), 3.63 (quin, 1H), 3.91 (s, 2

50

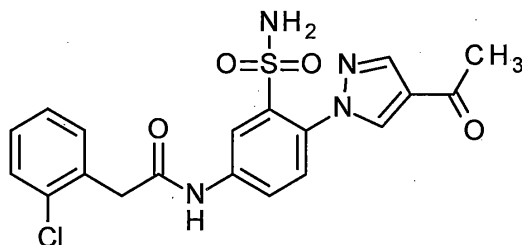
H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.38–7.50 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

【0697】

実施例232

N-[4-(4-アセチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

【化448】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (350mg、0.904mmol)、1-(1H-ピラゾール-4-イル)エタノン (149mg、1.36mmol) および (2-クロロフェニル)酢酸 (231mg、1.36mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (YMC Triart 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (5.4mg、0.0125mmol、4ステップでの収率1%、純度97%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=0.94分; MS (ESIpos) : m/z=433 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.44 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.29–7.37 (m, 2H), 7.38–7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 10.82 (s, 1H).

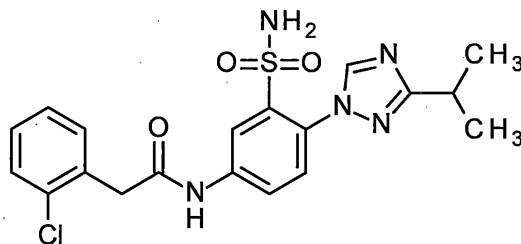
30

【0698】

実施例233

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化449】



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (350mg、0.904mmol)、3-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール (51mg、1.36mmol) および (2-

50

クロロフェニル) 酢酸 (231mg、1.36mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (YMC Triart 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (16mg、0.0369mmol、4ステップでの収率4%、純度96%)。

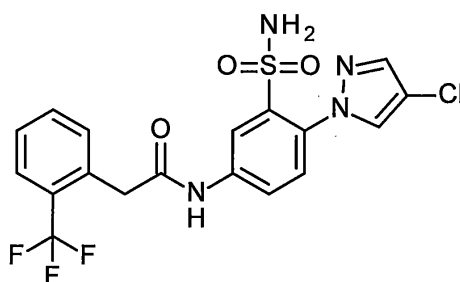
LC-MS (方法A) : Rt=1.00分、MS (ESIpos) : m/z=434 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.28 (d, 6H), 3.05 (sept., 1H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.82 (s, 1H) .

【0699】

実施例234

N-[4-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド
【化450】



一般的手順GP3. 3およびGP4. 1に従って、5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (500mg、1.18mmol) および [2-(トリフルオロメチル)フェニル] 酢酸 (362mg、1.77mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (70mg、0.153mmol、2ステップでの収率13%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.13分; MS (ESIpos) : m/z=459 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.99 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.32-8.38 (m, 2H), 10.78 (s, 1H) .

【0700】

実施例235

エチル1-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシラート

10

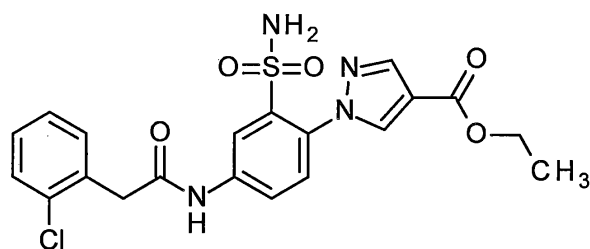
20

30

40

50

【化 4 5 1】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.00g、0.645mmol)、エチル1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (544mg、3.88mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (661mg、3.88mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (YMC Triart 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (22mg、0.0475mmol、4ステップでの収率7%、純度98%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.95分 ; MS (ESIpos) : m/z=463 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.29 (t, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 10.82 (s, 1H) .

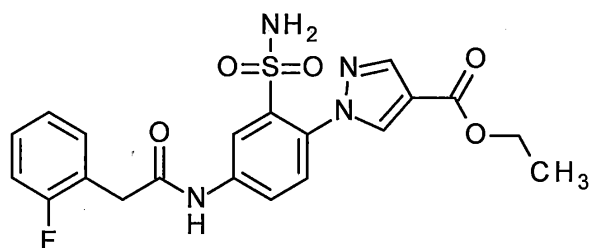
【0701】

実施例236

エチル1-(4-{[(2-フルオロフェニル)アセチル]アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

【化 4 5 2】

30



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.00g、0.645mmol)、エチル1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (544mg、3.88mmol) および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (596mg、3.88mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (YMC Triart 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (28mg、0.0627mmol、4ステップでの収率10%、純度95%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.92分 ; MS (ESIpos) : m/z=447 [M+H]⁺ +

50

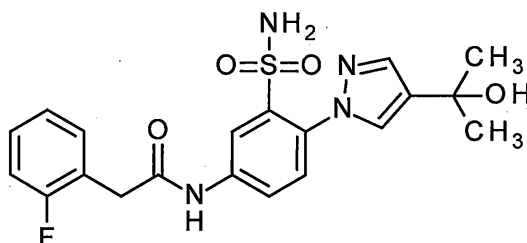
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1. 29 (t, 3H) , 3. 81 (s, 2H) , 4. 26 (q, 2H) , 7. 16–7. 22 (m, 2H) , 7. 30–7. 37 (m, 1H) , 7. 41 (m, 3H) , 7. 58 (d, 1H) , 7. 96 (dd, 1H) , 8. 12 (d, 1H) , 8. 37 (d, 1H) , 8. 62 (d, 1H) , 10. 79 (s, 1H) .

【0702】

実施例237

2- (2-フルオロフェニル) -N- {4- [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化453】



1. 4Mメチルマグネシウムブロミドのトルエン／テトラヒドロフラン (4. 8mL、6. 72 mmol) 中溶液を、窒素雰囲気下0℃でエチル1- (4- { [(2-フルオロフェニル) アセチル] アミノ} -2-スルファモイルフェニル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (250mg、0. 600mmol) のテトラヒドロフラン (10mL) 中溶液にゆっくり添加した。攪拌を0℃で2時間継続し、続いて室温で一晩攪拌した。これを飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を合し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。

分取HPLCによる精製 (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水 +0. 2%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0. 1%アンモニア水 (32%)) によって、表題化合物がもたらされた (25mg、0. 0578mmol、10%、純度95%) 。

LC-MS (方法B) : R_t =0. 79分; MS (ESIpos) : m/z =433 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 1. 45 (s, 6H) , 3. 79 (s, 2H) , 4. 98 (s, 1H) , 7. 15–7. 23 (m, 2H) , 7. 30–7. 37 (m, 1H) , 7. 41 (td, 1H) , 7. 50 (d, 1H) , 7. 48 (s, 2H) , 7. 71 (d, 1H) , 7. 94 (d, 1H) , 7. 97 (dd, 1H) , 8. 33 (d, 1H) , 10. 73 (s, 1H) .

【0703】

実施例238

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

10

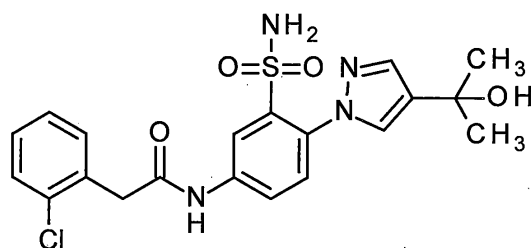
20

30

40

50

【化 4 5 4】



10

1. 4Mメチルマグネシウムブロミドのトルエン／テトラヒドロフラン（2.8mL、3.89mmol）中溶液を、窒素雰囲気下0℃でエチル1-（4- { [（2-クロロフェニル）アセチル] アミノ } -2-スルファモイルフェニル）-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（150mg、0.324mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）中溶液にゆっくり添加した。攪拌を0℃で2時間継続し、続いて室温で一晩攪拌した。これを飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。有機相を合し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。

分取HPLCによる精製（Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水（32%））により、表題化合物がもたらされた（30mg、0.0668mmol、21%、純度97%）。

20

LC-MS（方法B）：Rt=0.85分；MS（ESIpos）：m/z=449 [M+H]⁺ +
1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：1.45（s, 6H）, 3.89（s, 2H）, 4.98（s, 1H）, 7.29-7.36（m, 2H）, 7.41-7.54（m, 5H）, 7.72（d, 1H）, 7.94（d, 1H）, 7.98（dd, 1H）, 8.34（d, 1H）, 10.75（s, 1H）。

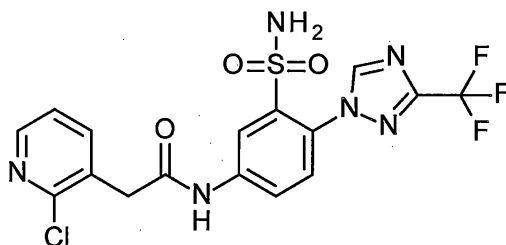
【0704】

実施例239

2-（2-クロロピリジン-3-イル）-N- {3-スルファモイル-4- [3-（トリフルオロメチル）-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

30

【化 4 5 5】



40

一般的手順GP5. 1に従って、5-アミノ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2- [3-（トリフルオロメチル）-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド（0.20mmol）および（2-クロロピリジン-3-イル）酢酸（0.40mmol）を表題化合物に変換した（4.0mg、0.00868mmol、収率4%、純度98%）。

LC-MS（方法B）：Rt=0.63分；MS（ESIpos）：m/z=461 [M+H]⁺ +
1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.97（s, 2H）, 7.45（dd, 1H）, 7.63-7.70（m, 3H）, 7.91（dd, 1H）, 7.95（dd, 1H）, 8.35（dd

50

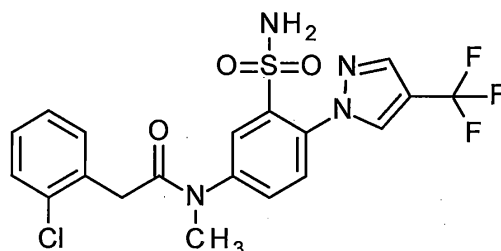
, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.04–9.06 (m, 1H), 10.95 (s, 1H).

【0705】

実施例240

2-(2-クロロフェニル)-N-メチル-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化456】



10

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アセトアミド (200mg、0.39mmol) を、テトラヒドロフラン (5mL) に溶解し、水素化ナトリウム (14.4mg、0.39mmol、純度65%) で少量ずつ処理した。室温で10分間撹拌した後、メチルtert-ブチルエーテル中2Mヨードメタン溶液を添加し、撹拌を一晩継続した。反応混合物を水および酢酸エチルで抽出し、有機相を塩化アンモニウムおよび食塩水溶液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空中で濃縮することにより、2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)-N-メチルアセトアミドがもたらされ、これをメタノール (1mL) に再溶解した。アンモニア水 (1mL、33%) を添加し、撹拌を一晩継続した。第2のバッチのアンモニア水 (1mL、33%) を添加し、週末にわたって撹拌を継続した。反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCにより精製し (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) で、表題化合物を得た (28mg、0.0592mmol、収率15%、純度99%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.00分; MS (ESIpos) : m/z=473 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : NMe overlapped by water signal, 3.55–3.90 (m, 2H), 7.25–7.31 (m, 2H), 7.31–7.36 (m, 1H), 7.39–7.44 (m, 1H), 7.55–7.64 (m, 2H), 7.71–7.78 (m, 1H), 7.80–7.84 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

30

【0706】

実施例241および実施例242

トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (81.7mg、0.079mmol) and ジ-tert-ブチル (2', 4', 6'-トリイソプロピル-3, 4, 5, 6-тетраメチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル) ホスフィン (42.9mg、0.089mmol) を、トルエン (1.2mL) に溶解し、排気し、アルゴンを3回充填し、その後加熱還流した (褐色となった)。別のフラスコ中で、2-ブromo-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (600mg、1.79mmol) および4-(トリフルオロメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール (294mg、2.15mmol) をトルエン (1.2mL) に溶解し、排気し、アルゴンを3回充填し、その後熱い触媒溶液に添加した。リン酸カリウム (758mg、3.58mmol) を添加し、これを還流で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、食塩水溶液で2回洗浄し、続いて硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空濃縮により、2つ

40

50

の位置異性体の粗混合物を得、これをさらなる精製を行わずに次のステップで使用した。前のステップで得た中間体をメタノール（9 mL）に再溶解し、パラジウム担持炭（90 mg、10% 負荷）を添加し、これを水素雰囲気下で5時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、続いて真空中で濃縮した。

粗中間体を、DMF（10 mL）に再溶解した。（2-クロロフェニル）酢酸（383 mg、2.25 mmol）、HATU（855 mg、2.25 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（775 mg、5.99 mmol）を添加し、これを一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタンおよび水で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、続いて濾過し、真空中で濃縮した。

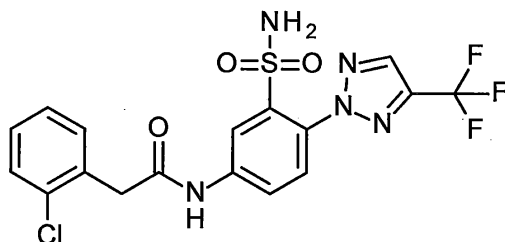
前のステップで得た中間体をメタノール（5 mL）に再溶解し、アンモニア水（2.5 mL、33%）を添加し、続いて一晩攪拌した。第2のバッチのアンモニア水（2 mL、33%）を添加し、これを再び一晩攪拌した。これを真空中で濃縮し、分取HPLC（Chromatorex C-18 10 μm、125x30 mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸）により精製して、2つの位置異性体2-（2-クロロフェニル）-N- {3-スルファモイル-4- [4-（トリフルオロメチル）-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル] フェニル} アセトアミド（17 mg、0.0370 mmol、収率2%、純度85%）および2-（2-クロロフェニル）-N- {3-スルファモイル-4- [4-（トリフルオロメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド（11 mg、0.0239 mmol、収率1%、純度90%）を得、これらはそのHPLC条件下で分離することができた。

【0707】

実施例241

2-（2-クロロフェニル）-N- {3-スルファモイル-4- [4-（トリフルオロメチル）-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル] フェニル} アセトアミド

【化457】



LC-MS（方法A）：Rt=1.18分；MS（ESIpos）：m/z=460 [M+H]⁺
 1H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.93（s, 2H）, 7.30-7.48（m, 6H）, 7.75（d, 1H）, 8.00（dd, 1H）, 8.46（d, 1H）, 8.69（s, 1H）, 10.91（s, 1H）。

【0708】

実施例242

2-（2-クロロフェニル）-N- {3-スルファモイル-4- [4-（トリフルオロメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

10

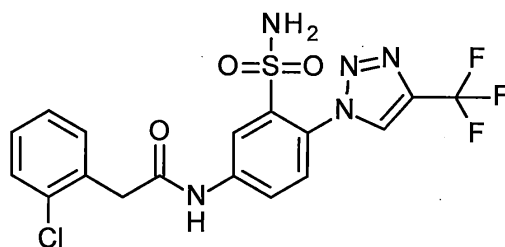
20

30

40

50

【化 4 5 8】



10

LC-MS (方法A) : Rt=1.12分 ; MS (ESIpos) : m/z=460 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.94 (s, 2H) , 7.30-7.36 (m, 2H) , 7.43-7.48 (m, 2H) , 7.65 (s, 2H) , 7.67 (d, 1H) , 7.98 (dd, 1H) , 8.46 (d, 1H) , 9.16 (d, 1H) , 10.92 (s, 1H) .

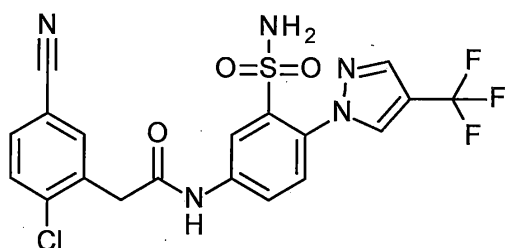
【0709】

実施例243

2-(2-クロロ-5-シアノフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

20

【化 4 5 9】



30

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド (50mg、0.11mmol) を、トリフルオロ酢酸 (0.25mL) に溶解し、N-ヨードスクシンイミド (111mg、0.28mmol) で少量ずつ処理した。反応混合物を室温で5分間、その後65℃で3.5時間攪拌した。酢酸エチル (100mL) を添加し、これを10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、続いて重炭酸ナトリウム水溶液による (pH8への) 中和およびもう1回の水による洗浄ステップを行った。次に、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で濃縮した。

これを圧力管中でDMSO (0.5mL) に再溶解し、シアン化銅 (I) (14.6mg、0.16mmol) およびN,N-ジメチルエチレンジアミン (14.4mg、0.16mmol) を添加し、密封した圧力管を、2時間140℃に加熱した。反応混合物を分取HPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) によって、続いて第2の分取HPLC (Chiralpak IA 5μ 250x30mm、エタノール/ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン) および第3の分取HPLC (Chiralpak IE 5μ 250x30mm、エタノール/ヘキサン+0.1体積%ジエチルアミン) によって精製して、表題化合物を得た (5mg、0.0103mmol、収率9%、純度98%)。

40

LC-MS (方法A) : Rt=1.14分 ; MS (ESIpos) : m/z=484 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, chloroform-d) δ [ppm] : 3.84 (s, 2H) , 7.31 (d, 1H) , 7.46-7.49 (m, 2H) , 7.61-7.64 (m, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 7

50

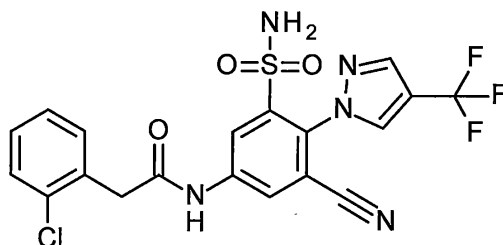
. 96-7.98 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H).

【0710】

実施例244

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-シアノ-5-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化460】



10

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アセトアミド (51.4mg, 0.10mmol)、N-シアノ-4-メチル-N-フェニルベンゼンスルホンアミド、(54.5mg, 0.20mmol)、トリス(アセトニトリル)ペンタメチルシクロペンタジエニルロジウム(III)ヘキサフルオロアンチモナート(8.3mg, 0.01mmol)および炭酸銀(11.0mg, 0.04mmol)を圧力管に添加し、これをアルゴンでフラッシュし、続いてジオキサン(0.5mL)を添加した。管を密封し、反応混合物を130℃で一晩攪拌した。水を添加し、これをジクロロメタンで2回抽出した。有機相を合し、真空中で濃縮し、分取HPLC(Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水(32%))により精製して、2-(2-クロロフェニル)-N-(3-シアノ-5-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アセトアミドを得た。この中間体を、メタノール(2mL)に再溶解し、アンモニア水(1mL、25%)を添加し、続いて50℃で一晩攪拌し、真空中で濃縮し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5μm 100x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(6.3mg, 0.0130mmol、収率13%、純度95%)。

20

30

LC-MS(方法B): Rt=0.81分; MS(ESIpos): m/z=484 [M+H]⁺

¹H-NMR(400MHz, chloroform-d) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.66 (d, 1H).

【0711】

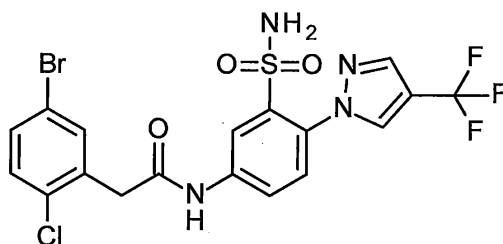
実施例245

2-(5-ブロモ-2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 4 6 1】



10

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド(100mg、0.22mmol)を、トリフルオロ酢酸に溶解し、N-ブロモスクシンイミド(48.4mg、0.27mmol)を添加し、これを60℃で一晩攪拌した。別のバッチのN-ブロモスクシンイミド(19.4mg、0.11mmol)を添加し、これを再び60℃で一晩攪拌した。水(1mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(1mL)を添加し、これを酢酸エチルで3回抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。分取HPLCによる精製(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水(32%))とそれに続く別の分取HPLC(Chiralpak ID 5 μ 250x30mm、エタノール/ヘキサン+0.1%トリフルオロ酢酸)およびもう1回の1M HClによる洗浄ステップによって、2-(5-ブロモ-2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミドを得た(8.3mg、0.0154mmol、収率7%、純度98%)。

20

LC-MS(方法B): Rt=1.19分; MS(ESIpos): m/z=537/539 [M+H]⁺ + 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.93 (s, 2H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.86 (s, 1H)。

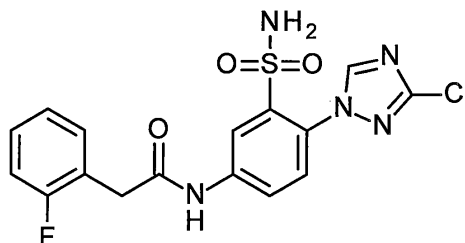
【0712】

30

実施例246

N-[4-(3-クロロ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化 4 6 2】



40

一般的手順GP1.2、GP2.5、GP3.3およびGP4.2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(161mg、1.03mmol)、3-クロロ-1H-1,2,4-トリアゾール(201mg、1.56mmol)および(2-フルオロフェニル)酢酸(273mg、1.77mmol)を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニト

50

リル／水＋0.1%ギ酸)によって、続いて第2の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水 (32%)) によって、そして第3の分取HPLC (YMC Triart C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (13mg、0.0317mmol、4ステップでの収率3%、純度98%)。

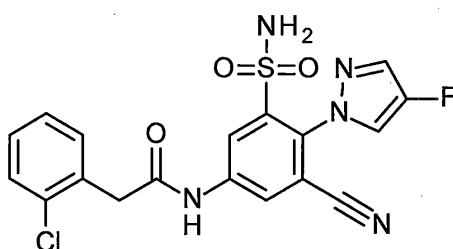
LC-MS (方法B) : Rt=0.66分; MS (ESIpos) : m/z=410 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.82 (s, 2H), 7.15–7.23 (m, 2H), 7.30–7.44 (m, 2H), 7.54–7.66 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.85 (s, 1H) .

【0713】

実施例247

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化463】



2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]アセトアミド (51.4 mg、0.11mmol)、N-シアノ-4-メチル-N-フェニルベンゼンスルホンアミド、(58.7mg、0.22mmol)、トリス(アセトニトリル)ペンタメチルシクロペンタジエニルロジウム(III)ヘキサフルオロアンチモナート (8.3mg、0.01mmol) および炭酸銀 (11.9mg、0.04mmol) を圧力管に添加し、これをアルゴンでフラッシュし、続いてジオキサン (0.5mL) を添加した。管を密封し、反応混合物を130℃で一晩攪拌した。水を添加し、これをジクロロメタンで2回抽出した。有機相を合し、真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製して、2-(2-クロロフェニル)-N-[3-シアノ-5-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]アセトアミドを得た。

この中間体を、メタノール (2mL) に再溶解し、アンモニア水 (2mL) を添加し、続いて50℃で一晩攪拌した。水を添加し、これをジクロロメタンで3回抽出した。合した有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮した。分取HPLCによる精製 (Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水＋0.1%アンモニア水 (32%)) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水 (32%)) によって、表題化合物を得た (4.9mg、0.013mmol、収率10%、純度95%)。

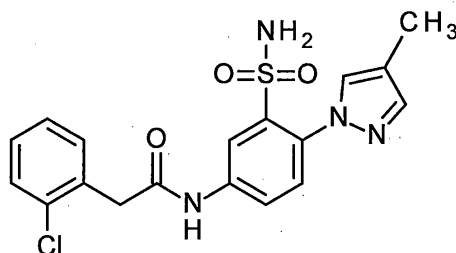
LC-MS (方法A) : Rt=1.08分; MS (ESIpos) : m/z=434 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, methanol-d₄) δ [ppm] : 3.94 (s, 2H), 7.27–7.33 (m, 2H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.56 (d, 1H) .

【0714】

実施例248

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-

スルファモイルフェニル] アセトアミド
【化 4 6 4】



10

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}アセトアミド (170mg、306 μ mol) を、ジクロロメタン (8mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (142 μ L、1.84mmol) で処理し、続いて室温で3時間攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (71 μ L、0.92mmol) を添加し、攪拌を室温で一晩継続した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (26mg、収率21%、純度99%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.02分; MS (ESIpos) : m/z=405 [M+H]⁺

20

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.10 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.75 (s, 1H)。

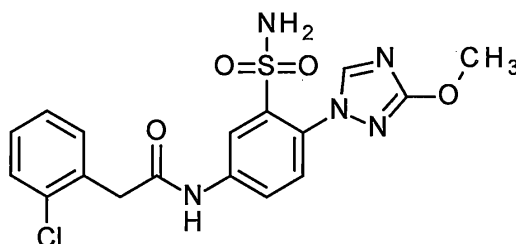
【0715】

実施例249

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 4 6 5】

30



40

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(3-メトキシ-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル}アセトアミド (17mg、18 μ mol、純度60%) を、ジクロロメタン (0.8mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (13.7 μ L、178 μ mol) で処理し、続いて室温で6時間攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (13.7 μ L、178 μ mol) を添加し、攪拌を室温で一晩継続した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (4.3mg、収率47%、純度82%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.73分; MS (ESIpos) : m/z=422 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.26 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.95

50

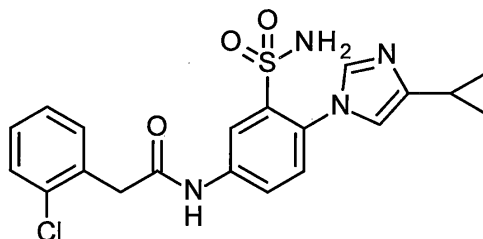
(dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.77 (s, 1H).

【0716】

実施例250

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化466】



10

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-(4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル}アセトアミド (35.0mg, 60.2 μmol) を、ジクロロメタン (1.6mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (231 μL, 3.0mmol) で処理し、続いて室温で48時間攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (13.7 μL, 178 μmol) を添加し、攪拌を室温で一晩継続した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (13.4mg, 収率51%、純度99%)。

20

LC-MS (方法D) : Rt=0.84分; MS (ESIpos) : m/z=431 [M+H]⁺

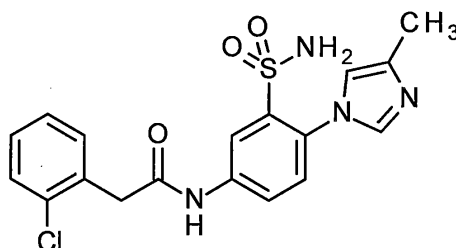
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

【0717】

実施例251

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化467】



40

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル}アセトアミド (69.5mg, 125 μmol) を、ジクロロメタン (4.0mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (480 μL, 6.3mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (12mg, 収率22%、純度95%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.74分; MS (ESIpos) : m/z=405 [M+H]⁺

50

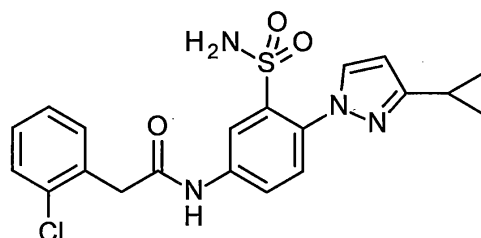
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 2. 14 (s, 3H) , 3. 90 (s, 2H) , 7. 01 (d, 1H) , 7. 32 (m, 2H) , 7. 36 (d, 1H) , 7. 45 (m, 2H) , 7. 47 (s, 2H) , 7. 60 (d, 1H) , 7. 86 (dd, 1H) , 8. 37 (d, 1H) , 10. 76 (s, 1H) .

【0718】

実施例252

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化468】



2- (2-クロロフェニル) -N- {4- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド (306mg、527 μmol) を、ジクロロメタン (6. 8mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (410 μL 、5. 3mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (12mg、収率5%、純度90%) 。

LC-MS (方法A) : R_t =1. 13分 ; MS (ESIpos) : m/z =431 [M+H] +

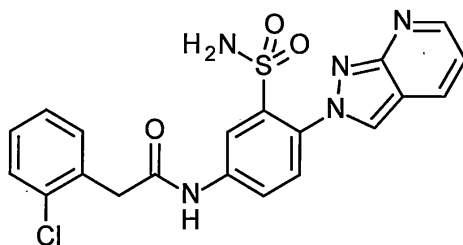
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 0. 69 (m, 2H) , 0. 93 (m, 2H) , 1. 98 (m, 1H) , 3. 89 (s, 2H) , 6. 23 (d, 1H) , 7. 32 (m, 2H) , 7. 45 (m, 2H) , 7. 49 (d, 1H) , 7. 54 (s, 2H) , 7. 96 (dd, 1H) , 7. 94 (d, 1H) , 8. 33 (d, 1H) , 10. 74 (s, 1H) .

【0719】

実施例253

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-2-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化469】



2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (2H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-2-イル) フェニル} アセトアミド (751mg、863 μmol 、純度68%) を、ジクロロメタン (11mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2. 0mL、26mmol) で処理し、続いて室温で48時間攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (2. 66mL、34. 5mmol) を添加し、攪拌を室温で1時間継続した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (41mg、収率11%、純度98%)

。

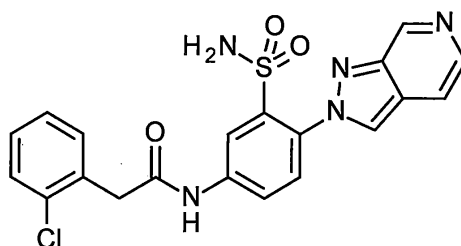
LC-MS (方法A) : Rt=0.99分; MS (ESIpos) : m/z=442 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.93 (s, 2H), 7.31 (s, 2H),
 7.34 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 8.02
 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.56 (dd
 , 1H), 10.83 (s, 1H) .

【0720】

実施例254

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)
)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化470】



2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]
 }-4-(2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)フェニル}アセトアミド (1.
 09g、1.84mmol) を、ジクロロメタン (24mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.4
 mL、18mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLC
 によって精製して表題化合物を得た (210mg、収率26%、純度99%)。

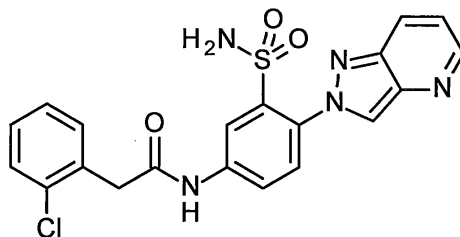
LC-MS (方法A) : Rt=0.78分; MS (ESIpos) : m/z=442 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.94 (s, 2H), 7.33 (s, 2H),
 7.34 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.04
 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1
 H), 10.88 (s, 1H) .

【0721】

実施例255

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-2-イル)
)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化471】



2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]
 }-4-(2H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-2-イル)フェニル}アセトアミド (40
 5mg、171μmol、純度25%) を、ジクロロメタン (2.2mL) に溶解し、トリフルオロ
 酢酸 (790μL、10mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃

縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た（20mg、収率25%、純度95%）。

LC-MS（方法A）：Rt=0.97分；MS（ESIpos）：m/z=442 [M+H]⁺

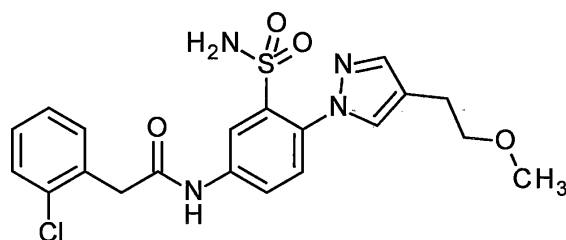
¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm] 3.93 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.82 (ddd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.63 (dd, 1H), 10.86 (s, 1H)。

【0722】

実施例256

2-（2-クロロフェニル）-N- {4- [4-（2-メトキシエチル）-1H-ピラゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化472】



2-（2-クロロフェニル）-N- {3- [（2，4-ジメトキシベンジル）スルファモイル] -4- [4-（2-メトキシエチル）-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド（551mg、570 μmol、純度62%）を、ジクロロメタン（7.3mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（2.2mL、28mmol）で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た（203mg、収率74%、純度94%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.02分；MS（ESIpos）：m/z=449 [M+H]⁺

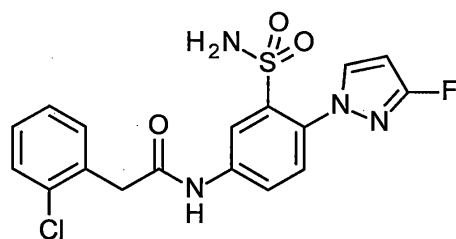
¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm] 2.72 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.75 (s, 1H)。

【0723】

実施例257

2-（2-クロロフェニル）-N- [4-（3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル）-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化473】



2-（2-クロロフェニル）-N- {3- [（2，4-ジメトキシベンジル）スルファモイル] -4-（3-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル）フェニル} アセトアミド（840mg、601 μmol、純度40%）を、ジクロロメタン（7.7mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸

(2.3mL、30mmol) で処理し、続いて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (36mg、収率14%、純度95%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.93分; MS (ESIpos) : $m/z=409$ [M+H]⁺

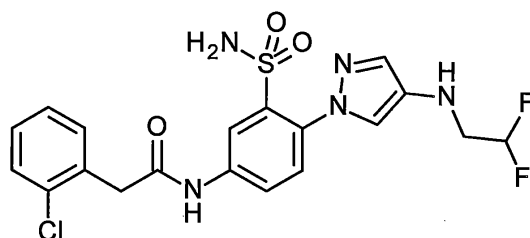
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.90 (s, 2H), 6.26 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.79 (s, 1H)。

【0724】

実施例258

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド

【化474】



2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{4-[(2,2-ジフルオロエチル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-イル}-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル)アセトアミド (190mg、184 μ mol、純度60%) を、ジクロロメタン (2.4mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (710 μ L、9.2mmol) で処理し、続いて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (13mg、収率14%、純度90%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.97分; MS (ESIpos) : $m/z=470$ [M+H]⁺

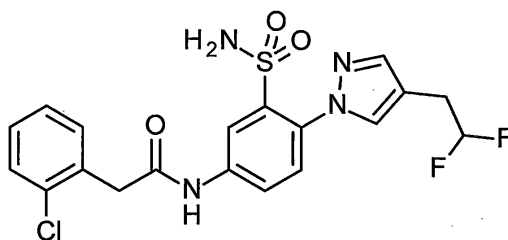
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.34 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.18 (t, 1H), 6.12 (tt, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.71 (s, 1H)。

【0725】

実施例259

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[4-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化475】



2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[4-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル}アセトアミド (336mg、222 μ mol、純度40%) を、ジクロロメタン (4.3mL) に溶解し

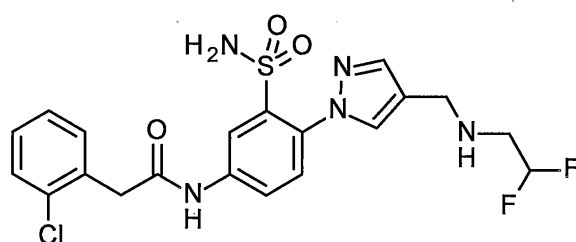
、トリフルオロ酢酸（860 μ L、11mmol）で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た（66mg、収率62%、純度95%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.08分；MS（ESIpos）：m/z=455 [M+H]⁺
¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ [ppm] 3.12 (td, 2H), 6.22 (tt, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.77 (s, 1H)。

【0726】

実施例260

2-（2-クロロフェニル）-N-〔4-（4-〔（2,2-ジフルオロエチル）アミノ〕メチル）-1H-ピラゾール-1-イル）-3-スルファモイルフェニル〕アセトアミド
 【化476】



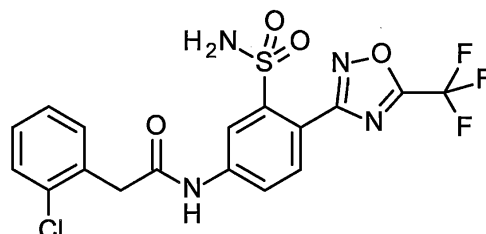
tert-ブチル〔1-（4-〔（2-クロロフェニル）アセチル〕アミノ）-2-〔（2,4-ジメトキシベンジル）スルファモイル〕フェニル）-1H-ピラゾール-4-イル〕メチル〕（2,2-ジフルオロエチル）カルバメート（75.0mg、102 μ mol）を、ジクロロメタン（3.0 μ L）に溶解し、トリフルオロ酢酸（390 μ L、5.1mmol）で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た（9mg、収率16%、純度90%）。

LC-MS（方法A）：Rt=0.79分；MS（ESIpos）：m/z=484 [M+H]⁺
¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ [ppm] 2.87 (td, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 6.01 (tt, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.76 (s, 1H)。

【0727】

実施例261

2-（2-クロロフェニル）-N-〔3-スルファモイル-4-〔5-（トリフルオロメチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕フェニル〕アセトアミド
 【化477】



2-（2-クロロフェニル）-N-〔3-〔（2,4-ジメトキシベンジル）スルファモイル〕-4-〔5-（トリフルオロメチル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル〕フェニル〕アセトアミド（112mg、156 μ mol、純度85%）を、ジクロロメタン（3.0mL）に

溶解し、トリフルオロ酢酸（600 μ L、7.8 mmol）で処理し、続いて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た（8 mg、収率10%、純度90%）。

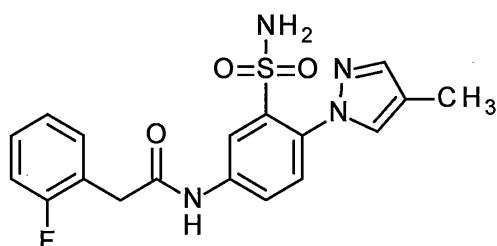
LC-MS（方法A）：Rt=1.19分；MS（ESIpos）：m/z=461 [M+H]⁺ +
 1H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ [ppm] 3.93 (s, 2H), 7.33 (m, 2H),
 7.44 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.90 (s, 1H)。

【0728】

実施例262

2-（2-フルオロフェニル）-N-〔4-（4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）-3-スルファモイルフェニル〕アセトアミド

【化478】



N-〔3-〔（2,4-ジメトキシベンジル）スルファモイル〕-4-（4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル）フェニル〕-2-（2-フルオロフェニル）アセトアミド（599 mg、純度65%、1.003 mmol）を、ジクロロメタン（29 mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（514 μ L、6.67 mmol）で処理し、続いて室温で一晩撹拌した。さらにトリフルオロ酢酸（257 μ L、334 μ mol）を添加し、撹拌を室温で2時間継続した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た（85 mg、純度96%）。

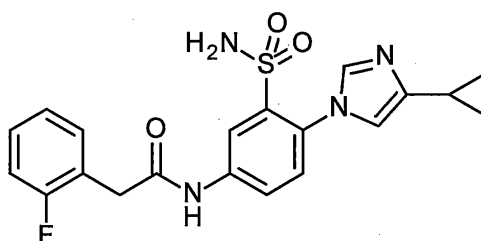
LC-MS（方法D）：Rt=1.02分 MS（ESIpos）：m/z=389 [M+H]⁺ +
 1H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ [ppm] 2.09 (s, 3H), 3.79 (s, 2H),
 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.41 (ddd, 1H), 7.48 (s, 2H),
 7.49 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.73 (s, 1H)。

【0729】

実施例263

N-〔4-（4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル）-3-スルファモイルフェニル〕-2-（2-フルオロフェニル）アセトアミド

【化479】



10

20

30

40

50

N- {4- (4-シクロプロピル-1H-イミダゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド (50.0mg、44.3 μmol、純度50%) を、ジクロロメタン (280 μL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (170 μL、2.2mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (2.3mg、収率11%、純度90%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.74分; MS (ESIpos) : m/z=415 [M+H] +

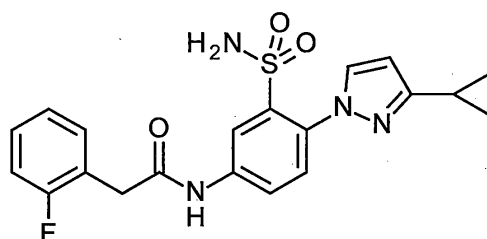
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0.68 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

【0730】

実施例264

N- [4- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

【化480】



N- {4- (3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド (507mg、494 μmol、純度55%) を、ジクロロメタン (3.2mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (230 μL、3.0mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (799 μL、10.4mmol) を添加し、攪拌を室温で4時間継続した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (115mg、収率53%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.09分; MS (ESIpos) : m/z=415 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 0.69 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

【0731】

実施例265

2- (2-フルオロフェニル) -N- {4- [4- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

10

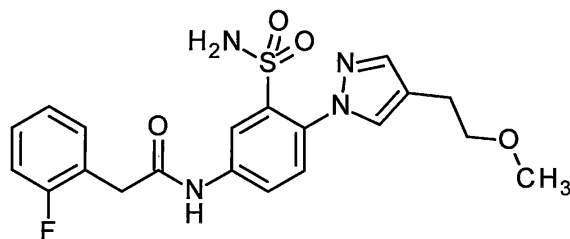
20

30

40

50

【化 4 8 1】



N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [4-(2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} -2-(2-フルオロフェニル) アセトアミド (500mg、566 μ mol、純度66%) を、ジクロロメタン (7.3mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.2mL、28mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (197mg、収率72%、純度90%)。

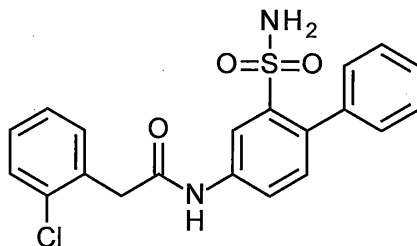
LC-MS (方法A) : Rt=1.06分; MS (ESIpos) : m/z=433 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.72 (t, 2H), 3.28 (s, 3H),
 3.52 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.33 (m, 1H),
 7.40 (ddd, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.92 (s, 1H),
 7.96 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

【 0 7 3 2 】

实施例 266

2- (2-クロロフェニル) -N- (2-スルファモイルビフェニル-4-イル) アセトアミ
ド

【化 4 8 2】



2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (300mg、776 μ mol) およびフェニルボロン酸 (113mg、931 μ mol) を、DMF (10ml) に溶解し、続いてビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (127mg、155 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (1.2ml、1.0M、1.2mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中120°Cで1時間加熱した。その後、酢酸エチルを添加し、水で洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル1/1) により精製して、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-ニトロビフェニル-2-スルホンアミド260mgを得た (純度99%、収率78%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.33分; MS (ESI^{neg}) : m/z=427 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.62 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.28-6.37 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.3

3 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H).

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-ニトロビフェニル-2-スルホンアミド (260 mg、607 μ mol) を、THF (15 ml) に溶解し、パラジウム担持炭 (10% 負荷、6.46 mg、60.7 μ mol) を添加した。フラスコを排気し、水素 (1 bar) でパージし、反応が完了するまで室温で撹拌を継続した。混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

4-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル) ビフェニル-2-スルホンアミド (90.0 mg、226 μ mol) を、DMF (4.0 ml) に溶解し、(2-クロロフェニル) 酢酸 (46.2 mg、271 μ mol) を添加し、続いて N,N-ジイソプロピルエチルアミン (190 μ l、1.1 mmol) および HATU (129 mg、339 μ mol) を添加した。反応混合物を 50°C で 16 時間加熱した。その後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

2-(2-クロロフェニル)-N-{2-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] ビフェニル-4-イル} アセトアミド (490 mg、889 μ mol) を、ジクロロメタン (2 ml) に溶解し、トリフルイン酸 (2.0 ml、26 mmol) で処理した。反応が完了するまで反応物を室温で撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗物質を、酢酸エチルに溶解し、NaOH/NaCl の水溶液 (90 g 水中 30 g/5 g) を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、粗物質を HPLC クロマトグラフィー (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30 mm、アセトニトリル/水 + 0.1% ギ酸) により精製して表題化合物を得た (43 mg、純度 97%、3 ステップでの収率 12%)

LC-MS (方法 A) : Rt = 1.13 分; MS (ESIpos) : m/z = 401 [M+H]⁺

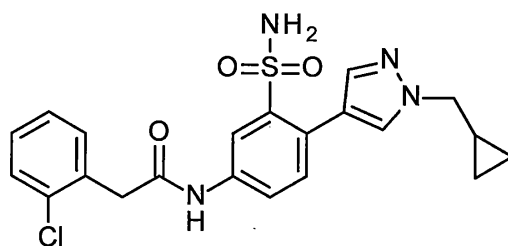
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.89 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 5H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.60 (s, 1H).

[0733]

実施例 267

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

[化 483]



N-(4-ブromo-3-{ [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル)-2-(2-クロロフェニル) アセトアミド (200 mg、436 μ mol)、1-(シクロプロピルメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (216 mg、872 μ mol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (15.3 mg、21.8 μ mol)、フッ化カリウム (50.7 mg、872 μ mol) およびトリフェニルホスフィン (5.72 mg、21.8 μ mol) を、n-プロパノール (3.6 ml) に溶解した。その後、フッ化カリウム (50.7 mg、872 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (540 μ l、2.0 M、1.1 mmol) を添加し、溶液をアルゴンで 5 分間パージした。反応混合物を 80°C で 3 時間加熱した。粗物質をセライ

トで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)アセトアミド (240mg、480 μ mol) を、メタノール (4.9ml) に溶解し、32%水酸化ナトリウム水溶液 (210 μ l、7.2mmol) を添加した。反応が完了するまで反応物を80℃で加熱し、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をジクロロメタンと水に分配し、有機相を合し、ワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、最終化合物を得た (9.20mg、純度95%、2ステップでの収率4%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.00分; MS (ESIpos) : m/z=445 [M+H]⁺

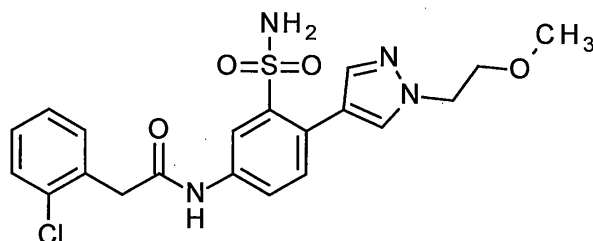
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 0.30-0.43 (m, 2H), 0.50-0.59 (m, 2H), 1.21-1.34 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 8.01-8.09 (m, 1H), 8.28-8.35 (m, 1H), 10.57 (s, 1H) .

【0734】

実施例268

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化484】



5-アミノ-2-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド (190mg、641 μ mol) を、DMF (4.5ml) に溶解し、HATU (390mg、1.03mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (560 μ l、3.2mmol) および (2-クロロフェニル)酢酸 (131mg、769 μ mol) を添加した。反応混合物を50℃で18時間撹拌した。その後、水およびジクロロメタンを添加し、相分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製した (70.0mg、純度95%、収率23%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.92分; MS (ESIpos) : m/z=449 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.24 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.56 (s, 1H) .

【0735】

実施例269

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

10

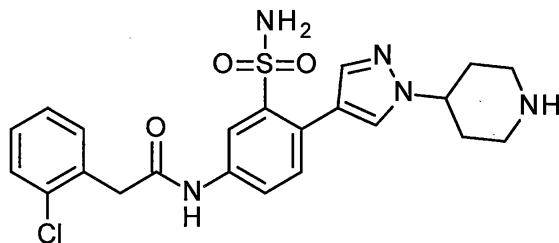
20

30

40

50

【化 4 8 5】



10

tert-ブチル4-〔4-〔4-アミノ-2-スルファモイルフェニル〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート (190mg、451 μ mol) を、DMF (3.2ml) に溶解し、(2-クロロフェニル) 酢酸 (92.3mg、541 μ mol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (390 μ l、2.3mmol) およびHATU (274mg、721 μ mol) を添加した。反応物を50℃で18時間撹拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

tert-ブチル4-〔4-〔4-〔(2-クロロフェニル) アセチル〕アミノ〕-2-スルファモイルフェニル〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート (260mg、453 μ mol) を、ジクロロメタン (2.7ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.7ml、23mmol) を添加し、反応が完了するまで室温で撹拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をトルエンとともに2回共蒸留した。HPLC精製 (1回目: Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%) ; 次に Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) の後に純粋な表題化合物が得られた (2.6mg、純度96%、3ステップでの収率2%) 。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.87分; MS (ESI^{neg}) : m/z=472 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.87-2.03 (m, 2H) , 2.04-2.13 (m, 2H) , 2.73-2.86 (m, 2H) , 3.15-3.23 (m, 2H) , 3.88 (s, 2H) , 4.25-4.38 (m, 1H) , 7.21 (s, 2H) , 7.25-7.38 (m, 2H) , 7.41-7.50 (m, 3H) , 7.74 (s, 1H) , 7.82 (dd, 1H) , 8.07 (s, 1H) , 8.29-8.36 (m, 2H) , 10.61 (s, 1H) .

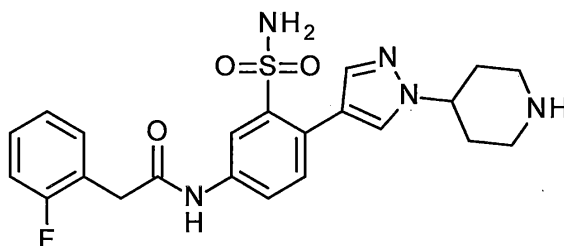
30

【0736】

実施例270

2-〔2-フルオロフェニル〕-N-〔4-〔1-〔ピペリジン-4-イル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕-3-スルファモイルフェニル〕アセトアミド

【化 4 8 6】



40

tert-ブチル4-〔4-〔4-アミノ-2-スルファモイルフェニル〕-1H-ピラゾール-1-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート (190mg、451 μ mol) を、DMF (3.7ml

50

に溶解し、(2-フルオロフェニル)酢酸(83.4mg、541 μ mol)を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(390 μ l、2.3mmol)およびHATU(274mg、721 μ mol)を添加した。反応物を50℃で18時間攪拌した。次に、水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

tert-ブチル4-[4-(4-{[(2-フルオロフェニル)アセチル]アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(250mg、448 μ mol)を、ジクロロメタン(2.6ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.7ml、22mmol)を添加し、反応が完了するまで室温で攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をトルエンとともに2回共蒸留した。HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))の後に、純粋な表題化合物が得られた(13.6mg、純度90%、3ステップでの収率12%)。

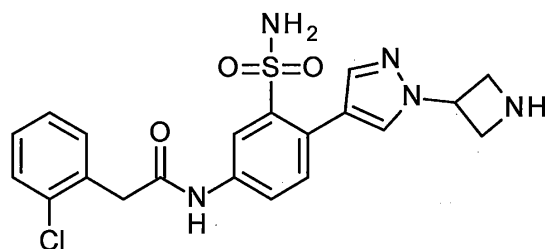
LC-MS(方法B): Rt=0.81分; MS(ESI^{neg}): m/z=456 [M-H]⁻
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.74-1.96 (m, 2H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.17-4.32 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 4H), 7.26-7.48 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.51-10.61 (m, 1H)。

【0737】

実施例271

N-{4-[1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

【化487】



2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(170mg、583 μ mol)およびtert-ブチル3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート(305mg、874 μ mol)を、n-プロパノール(7.8ml)に溶解し、ピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(CAS 13965-03-2)(20.5mg、29.1 μ mol)、トリフェニルホスフィン(7.64mg、29.1 μ mol)および炭酸カリウム水溶液(730 μ l、2.0M、1.5mmol)を添加した。この溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物を80℃で16時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

tert-ブチル3-[4-(4-ニトロ-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート(250mg、590 μ mol)を、THF(59ml)/メタノール(50ml)に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭(10%負荷、64.1mg、602 μ mol)を添加し、フラスコを排気し、その後水素(1bar)でフラッシュした。攪拌を室温で4時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減

圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

tert-ブチル3-[4-(4-アミノ-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート (230mg、585 μ mol) を、DMF (4.1ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (120mg、701 μ mol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (510 μ l、2.9mmol) およびHATU (356mg、935 μ mol) を添加した。反応物を50°Cで18時間撹拌した。次に、水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

tert-ブチル3-[4-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート (150mg、275 μ mol) を、ジクロロメタン (1.6ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.1ml、14mmol) を添加し、反応が完了するまで室温で撹拌を継続した。ジクロロメタンおよび水を添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をトルエンとともに共蒸留し、HPLCによる精製 (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール/水+0.2%アンモニア水 (32%)、その後Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) の後に純粋な生成物を得た (4.90mg、純度90%、3ステップでの収率4%)。

LC-MS (方法I) : Rt=1.05分; MS (ESI^{neg}) : m/z=444 [M-H] -

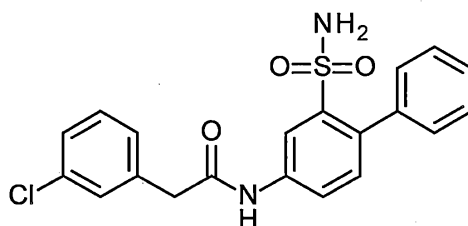
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.87 (s, 2H), 3.94-4.04 (m, 2H), 4.07-4.18 (m, 2H), 5.23-5.35 (m, 1H), 7.09-7.28 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.76-7.88 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.28-8.38 (m, 2H), 10.61 (s, 1H) .

【0738】

実施例272

2-(3-クロロフェニル)-N-(2-スルファモイルビフェニル-4-イル)アセトアミド

【化488】



4-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ビフェニル-2-スルホンアミド (75.0mg、188 μ mol) を、DMF (1.5ml) に溶解し、(3-クロロフェニル)酢酸 (38.5mg、226 μ mol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (160 μ l、940 μ mol) およびHATU (107mg、282 μ mol) を添加した。反応物を60°Cで2時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく使用した。

2-(3-クロロフェニル)-N-{2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]ビフェニル-4-イル}アセトアミド (340mg、617 μ mol) を、ジクロロメタン (1.9ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.9ml、24mmol) を添加し、反応が完了するまで室温で撹拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を酢酸エチルに溶解し、水酸化ナトリウム/塩化ナトリウムの水溶液 (90g水中30g/5g) で洗浄した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で

除去した。粗物質をHPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸)により精製して、表題化合物を得た(41.7mg、純度98%、2ステップでの収率17%)。

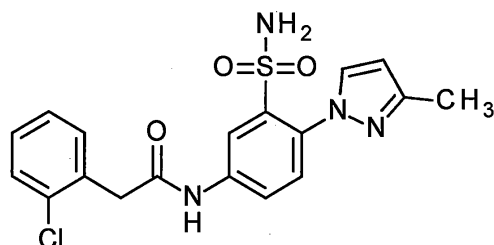
LC-MS (方法A) : Rt=1.16分; MS (ESI^{neg}) : m/z=399 [M-H]⁻
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.73 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.29-7.40 (m, 8H), 7.43 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

【0739】

実施例273

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化489】



2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、3-メチル-1H-ピラゾール (159mg、1.94mmol) および炭酸カリウム (536mg、3.88mmol) を、アセトニトリル (15ml) に溶解し、反応を100℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.16mmol) を、酢酸エチル／エタノール (1/1、40ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、123mg、116 μ mol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。撹拌を室温で18時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (410mg、1.02mmol) を、DMF (30ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (209mg、1.22mmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (890 μ l、5.1mmol) およびHATU (799mg、2.04mmol) を添加した。反応物を50℃で3時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン／酢酸エチル) によって精製して、80mgを得た (3ステップでの収率14%)。

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}アセトアミド (80.0mg、144 μ mol) を、ジクロロメタン (2.0ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.5ml、19mmol) を添加し、反応が完了するまで室温で撹拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、HPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水 (32%)) による精製の後に純粋な表題化合物を得た (9.00mg、純度95%、

収率15%)。

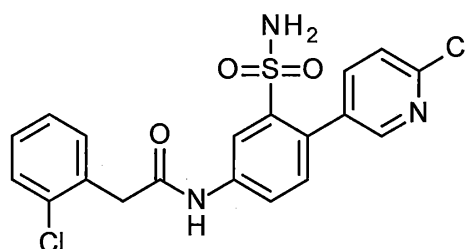
LC-MS (方法B) : Rt=0.98分; MS (ESI^{neg}) : m/z=403 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.27 (s, 3H), 3.90 (s, 2H),
 6.31 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.52 (s, 2H),
 7.86-8.08 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.75 (s, 1H) .

【0740】

実施例274

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化490】



2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (632mg、1.88mmol) および2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (450mg、1.88mmol) を、n-プロパノール (35ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (66.1mg、93.9μmol) およびトリフェニルホスフィン (24.6mg、93.9μmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (5.6ml、1.0M、5.6mmol) を添加した。反応物を100℃で3時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (660mg、1.79mmol) を、THF (50ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。白金担持炭 (5%負荷、698mg、179μmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で2時間継続した。白金担持炭 (698mg、179μmol) を再び添加し、攪拌を2時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ベンゼンスルホンアミド (630mg、1.86mmol) を、DMF (25ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (381mg、2.23mmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.6ml、9.3mmol) およびHATU (1.41g、3.72mmol) を添加した。反応物を50℃で16時間攪拌した。水および酢酸エチルを添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ジクロロメタン中2%勾配のエタノール) によって精製して、100mgを得た (3ステップでの収率11%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.15分; MS (ESI^{neg}) : m/z=489 [M-H] -
 2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]-スルファモイル}フェニル]アセトアミド (100mg、204

μmol) を、メタノール (30ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液 (30ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (4.90mg、純度95%、収率5%)。

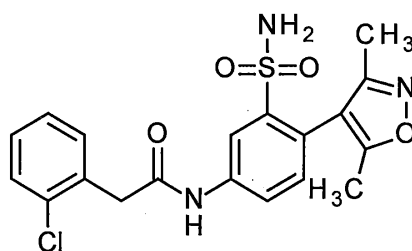
LC-MS (方法B) : Rt=1.01分; MS (ESI^{neg}) : m/z=434 [M-H]⁻
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.90 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.84 (ddd, 2H), 8.36 (dd, 2H), 10.70 (s, 1H) .

【0741】

実施例275

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化491】



2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1.19mmol) および (3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル) ボロン酸 (335mg、2.38mmol) を、n-プロパノール (110ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (41.9mg、59.5 μmol)、トリフェニルホスフィン (21.6mg、59.5 μmol) および炭酸カリウム水溶液 (1.8ml、2.0M、3.6mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中120℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をメタノールとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (450mg、1.51mmol) を、メタノール (69ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、164mg、1.54mmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で4時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をTHFとともに共蒸留し、さらに精製することなく次のステップに使用した。

5-アミノ-2-(3,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (200mg、748 μmol) を、DMF (5.3ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (153mg、898 μmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (620 μl、3.7mmol) およびHATU (455mg、1.20mmol) を添加した。反応物を50℃で4時間攪拌し、次に水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。HPLC精製 (Waters XBridge C18 5 μ 100x30mm、メタノール/水+0.2%アンモニア水 (32%)) の後に純粋な生成物を得た (28.4mg、純度95%、3ステップでの収率9%)。

LC-MS (方法J) : Rt=0.99分; MS (ESI^{neg}) : m/z=418 [M-H]⁻
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.94 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H), 7.42-7.48

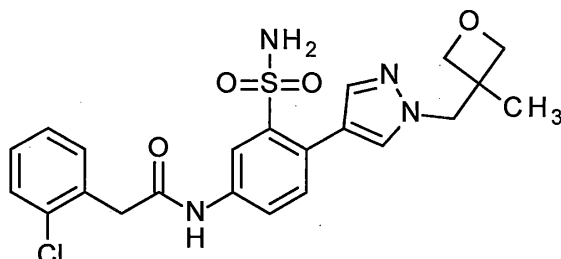
(m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.67 (s, 1H).

【0742】

実施例276

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{1-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド

【化492】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (225mg、490 μmol) および 1-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (273mg、981 μmol) を、n-プロパノール (9.0 ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (17.3mg、24.5 μmol)、トリフェニルホスフィン (6.43mg、24.5 μmol) および フッ化カリウム (6.55mg、113 μmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (610 μl、2.0M、1.2mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-{1-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}フェニル)アセトアミド (270mg、509 μmol) を、メタノール (5.2 ml) に溶解し、反応が完了するまで50℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (300 μl) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (20.8mg、純度95%、2ステップでの収率8%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.99分; MS (ESI neg) : m/z=473 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ [ppm] = 1.17 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.61 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

【0743】

実施例277

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-{4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

10

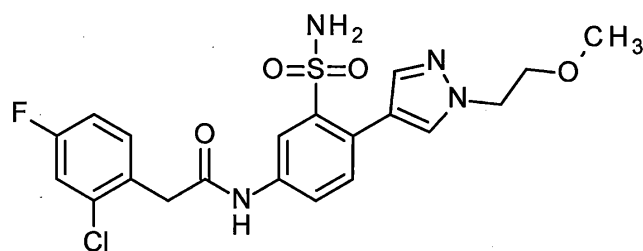
20

30

40

50

【化 4 9 3】



10

N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アセトアミド (250mg、524 μ mol) および 1-(2-メトキシエチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (264mg、1.05mmol) を、n-プロパノール (9.6ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (18.5mg、26.2 μ mol) およびトリフェニルホスフィン (6.88mg、26.2 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (660 μ l、2.0M、1.3mmol) を添加した。反応物を120°Cで1時間加熱した (5bar/25W)。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して表題化合物を得た (37.8mg、純度95%、収率15%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.93分; MS (ESI^{neg}) : m/z=465 [M-H]⁻
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.25 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.23 (td, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

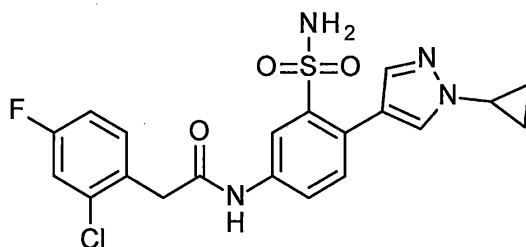
【0744】

実施例278

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

30

【化 4 9 4】



40

N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)アセトアミド (250mg、524 μ mol) および 1-シクロプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (246mg、1.05mmol) を、n-プロパノール (9.6ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (18.5mg、26.2 μ mol) およびトリフェニルホスフィン (6.88mg、26.2 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (660 μ l、

50

2.0M、1.3mmol)を添加した。反応物をマイクロ波中120℃で1時間加熱した加熱した(2bar/25W)。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をメタノール(5ml)に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液(0.2ml)によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC(Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(38.2mg、純度95%、2ステップでの収率15%)。

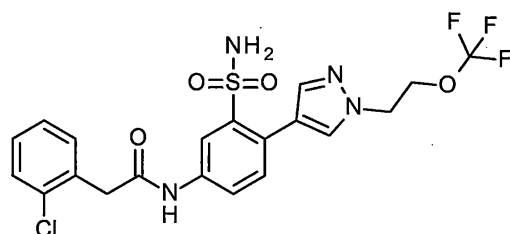
LC-MS(方法B): Rt=0.98分; MS(ESI^{neg}): m/z=447 [M-H]⁻
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.94-1.01 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 3.74 (tt, 1H), 3.87 (s, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

【0745】

実施例279

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-スルファモイル-4-{1-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}フェニル)アセトアミド

【化495】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(250mg、545 μ mol)および4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1H-ピラゾール(334mg、1.09mmol)を、n-プロパノール(10ml)に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(CAS 13965-03-2)(19.2mg、27.2 μ mol)およびトリフェニルホスフィン(7.15mg、27.2 μ mol)を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液(680 μ l、2.0M、1.4mmol)を添加した。反応物を80℃で18時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-{1-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}フェニル)アセトアミド(250mg、448 μ mol)を、メタノール(4.6ml)に溶解し、反応が完了するまで室温で32%水酸化ナトリウム水溶液(0.2ml)によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC(Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(1.60mg、純度95%、2ステップでの収率1%)。

LC-MS(方法B): Rt=1.06分; MS(ESI^{neg}): m/z=501 [M-H]⁻
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.88 (s, 2H), 4.48 (s, 4H)

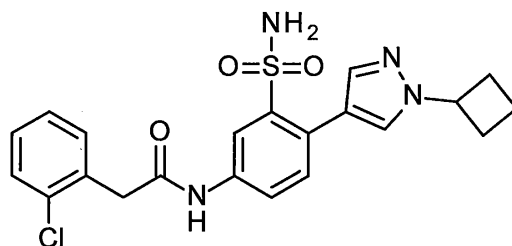
), 7.14 (s, 2H), 7.28–7.37 (m, 2H), 7.41–7.49 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.59 (s, 1H).

【0746】

実施例280

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化496】



10

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (225mg, 490 μmol) および (1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸 (163mg, 981 μmol) を、n-プロパノール (9.0ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (17.3mg, 24.5 μmol)、トリフェニルホスフィン (6.43mg, 24.5 μmol) およびフッ化カリウム (6.55mg, 113 μmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (610 μl, 2.0M, 1.2mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]-スルファモイル}フェニル]アセトアミド (250mg, 500 μmol) を、メタノール (5.1ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (0.2ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30mm, アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (71.8mg, 純度95%, 2ステップでの収率31%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.10分; MS (ESI^{neg}) : m/z=443 [M-H]⁻.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.74–1.84 (m, 2H), 2.35–2.44 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.85 (quin, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.42–7.48 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

30

40

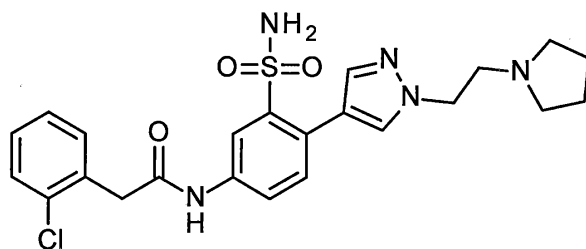
【0747】

実施例281

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{1-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド

50

【化 4 9 7】



10

N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (90.0mg、196 μ mol) および 1-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (114mg、392 μ mol) を、n-プロパノール (3.6ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (6.90mg、9.81 μ mol)、トリフェニルホスフィン (2.57mg、9.81 μ mol) およびフッ化カリウム (2.62mg、45.1 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (250 μ l、2.0M、490 μ mol) を添加した。反応物をマイクロ波中100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-{1-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}フェニル)アセトアミド (110mg、203 μ mol) を、メタノール (2.1ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (80 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (4.00mg、純度95%、収率4%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=0.81分 ; MS (ESI^{neg}) : m/z=486 [M-H]⁻ - 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.69 (s, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.58 (s, 1H) .

30

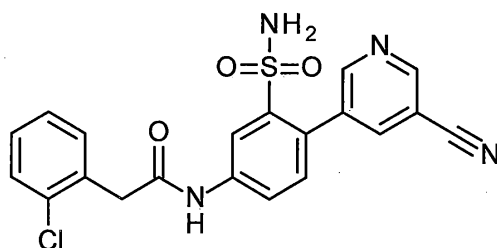
【0748】

実施例282

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-シアノピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 4 9 8】

40



N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)

50

－2－（2－クロロフェニル）アセトアミド（250mg、545 μ mol）および5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ピリジン－3－カルボニトリル（125mg、545 μ mol）を、*n*－プロパノール（10ml）に溶解し、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（CAS 13965－03－2）（19.2mg、27.2 μ mol）およびトリフェニルホスフィン（7.15mg、27.2 μ mol）を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液（1.6ml、1.0M、1.6mmol）を添加した。反応物を100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

10

2－（2－クロロフェニル）－N－〔4－（5－シアノピリジン－3－イル）－3－{〔（ジメチルアミノ）メチリデン〕スルファモイル}フェニル〕アセトアミド（270mg、560 μ mol）を、メタノール（25ml）に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液（25ml）によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、HPLCを2回実行すること（1回目Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水（32%）その後Chromatorex C－18 10 μ m、125×30mm、アセトニトリル／水＋0.1%ギ酸）により粗物質を精製して、最終生成物を得た（10.4mg、純度98%、2ステップでの収率4%）。

LC－MS（方法B）：Rt＝0.90分；MS（ESI^{neg}）：m/z＝425 [M－H][－] 1H－NMR（400MHz，DMSO－d₆）： δ [ppm]＝3.91（s，2H），7.30－7.39（m，3H），7.41－7.53（m，4H），7.89（dd，1H），8.27（t，1H），8.39（d，1H），8.79（d，1H），9.02（d，1H），10.74（s，1H）。

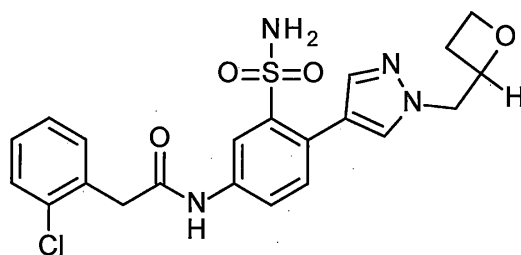
20

【0749】

実施例283

2－（2－クロロフェニル）－N－（4－{1－[オキセタン－2－イルメチル]－1H－ピラゾール－4－イル}－3－スルファモイルフェニル）アセトアミド

【化499】



30

N－（4－ブromo－3－{〔（ジメチルアミノ）メチリデン〕スルファモイル}フェニル）－2－（2－クロロフェニル）アセトアミド（250mg、545 μ mol）および1－[オキセタン－2－イルメチル]－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾール（288mg、1.09mmol）を、*n*－プロパノール（10ml）に溶解し、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（CAS 13965－03－2）（19.2mg、27.2 μ mol）、トリフェニルホスフィン（7.15mg、27.2 μ mol）およびフッ化カリウム（7.28mg、125 μ mol）を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液（680 μ l、2.0M、1.4mmol）を添加した。反応物をマイクロ波中100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC（Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水（32%））により精製して、最終生成物を得た（16.7mg、純度95%、2ステップでの収率6%）。

40

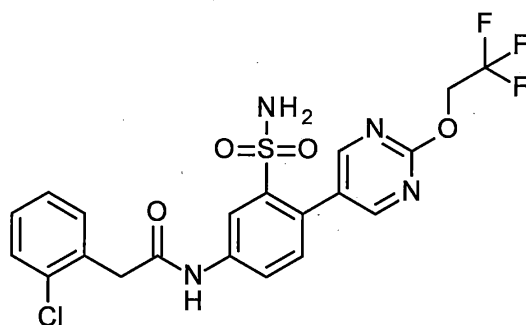
50

LC-MS (方法B) : Rt=0.88分; MS (ESI^{neg}) : m/z=459 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.34-2.46 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.29-4.51 (m, 4H), 4.98-5.05 (m, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.58 (s, 1H).

【0750】

実施例284

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル]フェニル}アセトアミド
 【化500】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (210mg、458 μmol) および 5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン (251mg、824 μmol) を、n-プロパノール (6.2ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (16.1mg、22.9 μmol)、トリフェニルホスフィン (6.00mg、22.9 μmol)、フッ化カリウム (53.2mg、915 μmol) および炭酸カリウム水溶液 (690 μl、2.0M、1.4mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物を80℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル]フェニル)アセトアミド (250mg、450 μmol) を、メタノール (4.6ml) に溶解し、室温で18時間、25%アンモニア水溶液 (4.6ml) によって処理した。その後、32%水酸化ナトリウム水溶液 (50 μl) を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (2回、Chromatorex C-18 10 μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (2.50mg、純度95%、2ステップでの収率1%)。

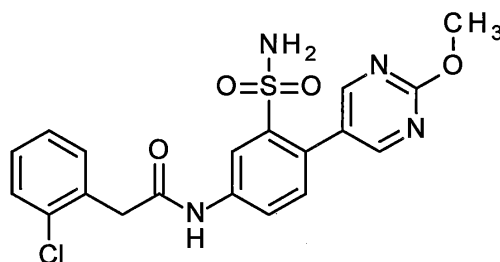
LC-MS (方法B) : Rt=1.05分; MS (ESI^{neg}) : m/z=499 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.91 (s, 2H), 5.09 (q, 2H), 7.30-7.48 (m, 7H), 7.89 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.61 (s, 2H), 10.71 (s, 1H).

【0751】

実施例285

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化501】



10

表題化合物を、2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-イル]フェニル}アセトアミドの脱保護における副生成物として単離した(56.8mg、純度95%、収率28%)。

LC-MS(方法B): Rt=0.85分; MS(ESI^{neg}): m/z=431 [M-H]⁻
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.90 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.53 (s, 2H), 10.70 (s, 1H)。

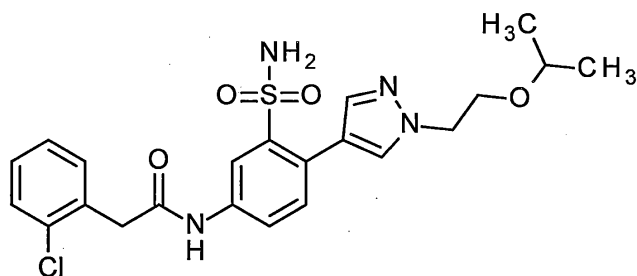
【0752】

20

実施例286

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{1-[2-(プロパン-2-イルオキシ)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド

【化502】



30

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミドヒドロクロリド(1:1)(200mg、404 μmol)、1-[2-(プロパン-2-イルオキシ)エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(226mg、808 μmol)およびフッ化カリウム(51.6mg、888 μmol)を、無水および脱気したDMF(8.0ml)に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(CAS 53199-31-8)(10.3mg、20.2 μmol)を添加した。反応物を100℃で18時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

40

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-{1-[2-(プロパン-2-イルオキシ)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}フェニル)アセトアミド(230mg、432 μmol)を、メタノール(4.4ml)に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液(170 μl)によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHP

50

LC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水 (32%)、その後アセトニトリル／水+0.1%ギ酸) によって精製し、表題化合物を得た (11.8mg、純度95%、2ステップでの収率5%)。

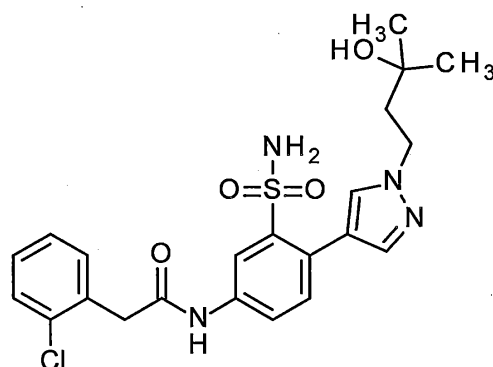
LC-MS (方法A) : Rt=1.11分; MS (ESI^{neg}) : m/z=475 [M-H] -
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.05 (d, 6H), 3.54 (spt, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.24 (t, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.57 (s, 1H) .

【0753】

実施例287

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化503】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミドヒドロクロリド (1:1) (250mg、505 μ mol)、2-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]ブタン-2-オール (283mg、1.01mmol) およびフッ化カリウム (64.5mg、1.11mmol) を、無水および脱気したDMF (14ml) に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (CAS 53199-31-8) (12.9mg、25.2 μ mol) を添加した。反応物を100℃で18時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)アセトアミド (250mg、470 μ mol) を、メタノール (4.8ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (180 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (31.3mg、純度95%、2ステップでの収率14%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.92分; MS (ESI^{neg}) : m/z=475 [M-H] -
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 1.88-1.99 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.16-4.23 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s,

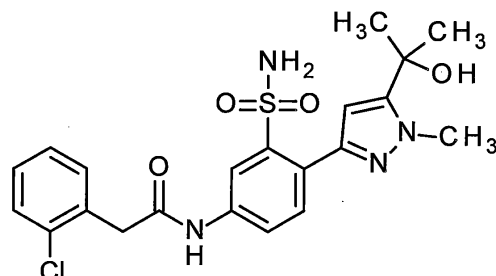
1H) .

【0754】

実施例288

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化504】



N- (4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミドヒドロクロリド (1:1) (500mg、1.01mmol) およびメチル 1-メチル-3- (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (537mg、2.02mmol) を、n-プロパノール (19ml) に溶解し、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (35.5mg、50.5μmol)、トリフェニルホスフィン (13.2mg、50.5μmol) およびフッ化カリウム (13.5mg、232μmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (1.3ml、2.0M、2.5mmol) を添加した。反応物を100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル) により精製した (260mg、収率47%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.10分; MS (ESI^{neg}) : m/z=516 [M-H] - プロピル3- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -フェニル) -1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (250mg、458μmol) を、無水THF (8.3ml) に溶解し、THF中メチルマグネシウムブロミド (14ml、1.0M、14mmol) を添加した。反応を22℃で18時間攪拌し、次に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

2- (2-クロロフェニル) -N- (3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- [5- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル] フェニル) アセトアミド (250mg、483μmol) を、メタノール (5.0ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (0.6ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、最終生成物を得た (10.1mg、純度95%、2ステップでの収率4%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.02分; MS (ESI^{neg}) : m/z=461 [M-H] - 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.55 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.45 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.49-7.78 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H), 8

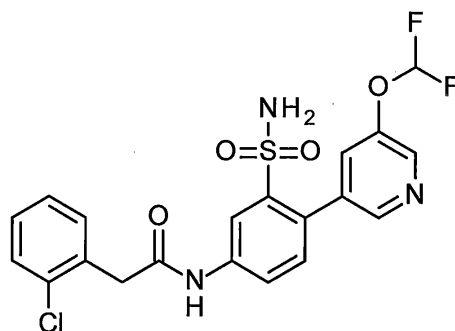
. 28 (d, 1H) , 10. 64 (s, 1H) .

【 0 7 5 5 】

実施例289

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [5- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化 5 0 5】



10

N- (4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミドヒドロクロリド (1 : 1) (250mg、505 μ mol) およびカリウム [5- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル] (トリフルオロ) ボレート (380mg、1. 51mmol) を、n-プロパノール (9. 3ml) に溶解し、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (17. 8mg、25. 2 μ mol) 、トリフェニルホスフィン (6. 62mg、25. 2 μ mol) およびフッ化カリウム (7. 33mg、126 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (760 μ l、2. 0M、1. 5mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中100°Cで2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

2- (2-クロロフェニル) -N- (4- [5- (ジフルオロメトキシ) ピリジン-3-イル] -3- { [(ジメチルアミノ) -メチリデン] スルファモイル} フェニル) アセトアミド (250mg、478 μ mol) を、メタノール (4. 9ml) に溶解し、反応が完了するまで80°Cで32%水酸化ナトリウム水溶液 (0. 6ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (39. 1mg、純度95%、2ステップでの収率17%) 。

30

LC-MS (方法A) : Rt=1. 09分 ; MS (ESI^{neg}) : m/z=466 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3. 91 (s, 2H) , 7. 15-7. 54 (m, 8H) , 7. 65 (t, 1H) , 7. 88 (dd, 1H) , 8. 39-8. 49 (m, 3H) , 10. 71 (s, 1H) .

40

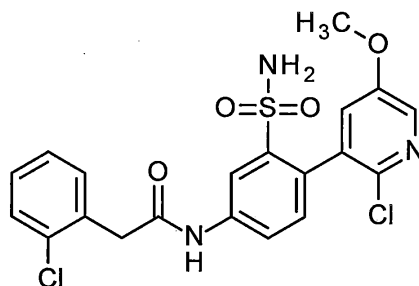
【 0 7 5 6 】

実施例290

N- [4- (2-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル) -3-スルファモイルフェニル] -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド

50

【化 5 0 6】



10

DMFをモレキュラーシーブスで乾燥させ、アルゴンをパージした。次に、N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミドヒドロクロリド(1:1)(250mg、505 μ mol)、(2-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(189mg、1.01mmol)およびフッ化カリウム(64.5mg、1.11mmol)を、無水および脱気したDMF(14ml)に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてCataCXium A(CataXCium A) Pre Cat(18.4mg、25.2 μ mol)を添加した。反応物を100℃で18時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

N-[4-(2-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(350mg、純度25%、168 μ mol)を、メタノール(1.7ml)に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液(0.2ml)によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製して、表題化合物を得た(25.5mg、純度90%、2ステップでの収率29%)。

30

LC-MS(方法A): Rt=1.08分; MS(ESI^{neg}): m/z=464 [M-H]⁻
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.70 (s, 1H)。

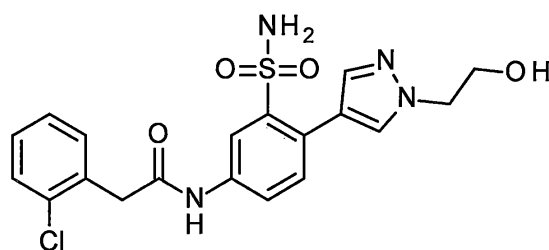
【0 7 5 7】

実施例291

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

40

【化 5 0 7】



10

DMFをモレキュラーシーブスで乾燥させ、アルゴンをパージした。次に、N-(4-ブ
 モー3- { [(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-ク
 ロロフェニル)アセトアミドヒドロクロリド(1:1)(250mg、505 μ mol)、2-[4-
 (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラ
 ザール-1-イル]エタノール(240mg、1.01mmol)およびフッ化カリウム(65.0
 mg、1.1mmol)を、無水および脱気したDMF(6.6ml)に溶解し、溶液を再びアルゴ
 ンで5分間パージし、続いてビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(C
 AS 53199-31-8)(12.9mg、25.2 μ mol)を添加した。反応物を100℃で4時間
 加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに
 精製することなく次のステップに使用した。

20

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモ
 イル}-4-[1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)ア
 セトアミド(250mg、510 μ mol)を、メタノール(5.2ml)に溶解し、反応が完了す
 るまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液(0.2ml)によって処理した。溶媒を減圧下
 で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相
 をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC(Chromatorex
 C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製して、表
 題化合物を得た(28.1mg、純度90%、2ステップでの収率11%)。第2の画分を、さら
 にジエチルエーテルから結晶化させた(47.1mg、純度95%、2ステップでの収率20%
)。

30

LC-MS(方法A): Rt=0.89分; MS(ESI^{neg}): m/z=433 [M-H]⁻
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.75 (q, 2H), 3.88 (s, 2H)
), 4.16 (t, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H)
), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.01 (s, 1
 H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

【0 7 5 8】

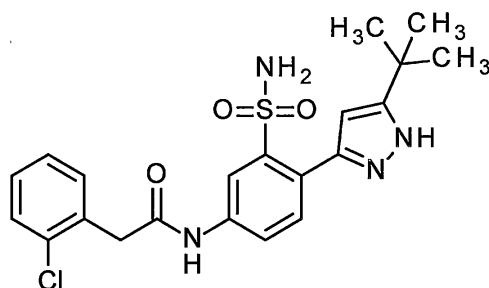
実施例292

N-[4-(5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-スルファモイルフェニ
 ル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 5 0 8】



10

DMFをモレキュラーシーブスで乾燥させ、アルゴンをパージした。次に、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミドヒドロクロリド(1:1)(250mg、505 μ mol)、カリウム(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)トリフルオロホウ酸塩(232mg、1.01mmol)およびフッ化カリウム(65.0mg、1.1mmol)を、無水および脱気したDMF(14ml)に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(CAS 53199-31-8)(12.9mg、25.2 μ mol)を添加した。反応物を100℃で18時間加熱した。その後、混合物をシリカゲルで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を除去した後、反応を繰り返した。セライトで濾過した後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

N-[4-(5-tert-ブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(270mg、純度30%、161 μ mol)を、メタノール(1.7ml)に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液(63 μ l)によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))によって精製して、表題化合物を得た(10.1mg、純度90%、2ステップでの収率12%)。

30

LC-MS(方法B): Rt=1.15分; MS(ESI neg): m/z=445 [M-H] -
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.33 (s, 9H), 3.88 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.86-7.97 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 10.64 (s, 1H), 12.89 (s, 1H) .

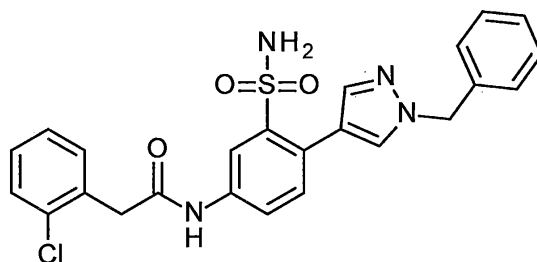
【0 7 5 9】

実施例293

N-[4-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

40

【化509】



10

N-(4-bromo-3-({[(dimethylamino)methylidene]sulfonyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (200mg, 436 μ mol) および1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporolan-2-yl)-1H-pyrazole (248mg, 872 μ mol) を、n-プロパノール (8.0ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (15.3mg, 21.8 μ mol) およびトリフェニルホスフィン (5.72mg, 21.8 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (540 μ l, 2.0M, 1.1mmol) を添加した。反応物を80℃で2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

N-[4-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-({[(dimethylamino)methylidene]sulfonyl}phenyl)-2-(2-chlorophenyl)acetamide (250mg, 466 μ mol) を、メタノール (4.8ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (0.6ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (5.50mg、純度80%、2ステップでの収率2%)。

LC-MS (方法J) : Rt=1.29分; MS (ESI^{neg}) : m/z=479 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.88 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.22-7.37 (m, 8H), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.60 (s, 1H) .

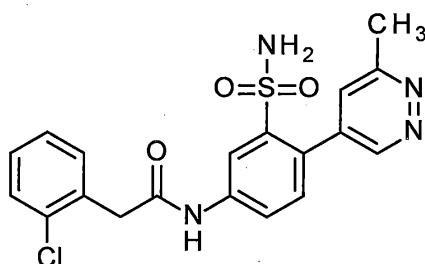
30

【0760】

実施例294

2-(2-chlorophenyl)-N-[4-(6-methylpyridazin-4-yl)-3-sulfonylphenyl]acetamide

【化510】



40

50

2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1.19mmol) および3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリダジン (524mg、2.38mmol) を、n-プロパノール (110ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (41.9mg、59.5 μ mol)、トリフェニルホスフィン (21.6mg、59.5 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (1.8ml、2.0M、3.6mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中120℃で1時間加熱した (4bar/40W)。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

2-(6-メチルピリダジン-4-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1.36mmol) を、THF (140ml) / メタノール (50ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (148mg、1.39mmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で4時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

5-アミノ-2-(6-メチルピリダジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (200mg、757 μ mol) を、DMF (5.3ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (155mg、908 μ mol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (630 μ l、3.8mmol) およびHATU (460mg、1.21mmol) を添加した。反応物を50℃で18時間攪拌した。次に、水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (1回目Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸、次にChromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって2回精製して、表題化合物を得た (2.20mg、純度95%、3ステップでの収率1%)。

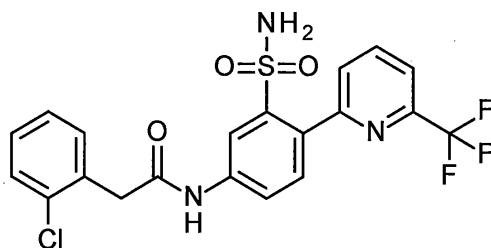
LC-MS (方法B) : Rt=0.78分; MS (ESI^{neg}) : m/z=415 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.66 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 5H), 7.89 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 10.75 (s, 1H) .

【0761】

実施例295

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]フェニル}アセトアミド

【化511】



N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (150mg、327 μ mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビー1,3,2-ジオキサボロラン (208mg、817 μ mol) およびCataCXium A (CataXCium A) Pre Cat (11.9mg、16.3 μ mol) を、アルゴン雰囲気下で無水メタノール (20.0ml) に溶解し、続いてN,N-ジイソプロ

ピルエチルアミン (140 μ l、820 μ mol) を添加した。反応物を 50°C で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、フッ化カリウム (38.0mg、654 μ mol) および 2-ブromo-6-(トリフルオロメチル)ピリジン (148mg、654 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで 5 分間パージし、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (CAS 53199-31-8) (8.35mg、16.3 μ mol) を添加した。反応物を 80°C で 2 時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[6-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル]フェニル)アセトアミド (56.0mg、107 μ mol) を、メタノール (25ml) に溶解し、反応が完了するまで 80°C で 32% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.6ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質を HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (5.50mg、純度 95%、2 ステップでの収率 10%)。

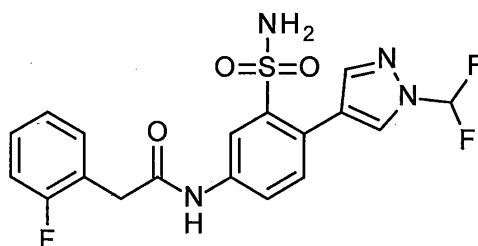
LC-MS (方法 B) : Rt=1.16 分; MS (ESI neg) : m/z=468 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.92 (s, 2H), 7.07 (br s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.92-8.04 (m, 3H), 8.18-8.24 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.76 (s, 1H) .

【0762】

実施例 296

N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化 512】



N-(4-bromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (250mg、565 μ mol) および 1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (276mg、1.13mmol) を、n-プロパノール (10ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (19.9mg、28.3 μ mol)、トリフェニルホスフィン (7.41mg、28.3 μ mol) および フッ化カリウム (7.55mg、130 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで 5 分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (710 μ l、2.0M、1.4mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中 100°C で 1 時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

N-(4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (280mg、584 μ mol) を、メタノール (2.4ml) に溶解し、反応が完了するまで 80°C で 32% 水酸化ナトリウム水溶液 (0.2ml) によって処理した。溶媒を減圧下で

除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (21.8mg、純度96%、2ステップでの収率8%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.00分; MS (ESIpos) : m/z=425 [M+H]⁺

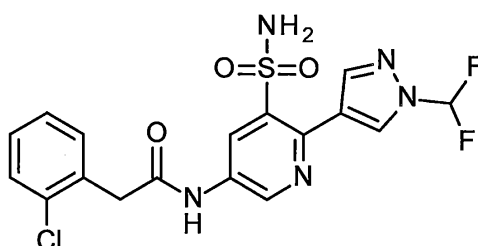
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.77 (s, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.66-7.96 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.61 (s, 1H)。

【0763】

実施例297

2-(2-クロロフェニル)-N-[6-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-スルファモイルピリジン-3-イル]アセトアミド

【化513】



5-アミノ-2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ピリジン-3-スルホンアミド (750mg、2.18mmol) を、DMF (43ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (372mg、2.18mmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.9ml、11mmol) およびHATU (994mg、2.61mmol) を添加した。反応物を50℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、水および酢酸エチルを添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、160mgを得た (4ステップでの収率15%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.00分; MS (ESI^{neg}) : m/z=495 [M-H]⁻

2-(2-クロロフェニル)-N-(6-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}ピリジン-3-イル)アセトアミド (160mg、322 μ mol) を、メタノール (10ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液 (10ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (2回、Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (18.9mg、純度92%、収率13%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.71分; MS (ESI^{neg}) : m/z=440 [M-H]⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.94 (s, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.71-8.08 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.88 (s, 1H)。

【0764】

実施例298

N-[4-(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

10

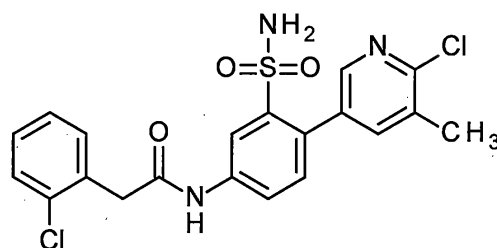
20

30

40

50

【化 5 1 4】



10

DMFをモレキュラーシーブスで乾燥させ、アルゴンをパージした。次に、N-(4-ブ
 モー3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2-(2-ク
 ロロフェニル) アセトアミドヒドロクロリド (1:1) (300mg、606 μ mol)、(6-ク
 ロロ-5-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸 (208mg、1.21mmol) およびフッ化カ
 リウム (77.4mg、1.33mmol) を、無水および脱気したDMF (9.3ml) に溶解し、
 溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラ
 ジウム (0) (CAS 53199-31-8) (15.5mg、30.3 μ mol) を添加した。反応物
 を100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、
 粗物質を再びこの反応条件に供した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧
 下で除去し、さらに精製することなく次のステップに使用した。

20

N-[4-(6-クロロ-5-メチルピリジン-3-イル) -3-{ [(ジメチルアミノ) メ
 チリデン] スルファモイル} フェニル] -2-(2-クロロフェニル) アセトアミド (250
 mg、495 μ mol) を、メタノール (2.0ml) に溶解し、室温で18時間、25%アンモニ
 ア水溶液 (10ml) によって処理した。その後、32%水酸化ナトリウム水溶液 (0.2ml)
 を添加し、反応が完了するまで反応物を80℃で加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質
 をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙
 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、
 125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) およびシリカゲルで
 のクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン中35%酢酸エチル) によって精製し、ジクロ
 ロメタン/ジエチルエーテルから再結晶させた後に純粋な表題化合物を得た (6.30mg、
 純度90%、2ステップでの収率3%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.05分; MS (ESI^{neg}) : m/z=448 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.36 (s, 3H), 3.90 (s, 2H),
 7.29-7.39 (m, 5H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H),
 8.19 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.70 (s, 1H)。

【0765】

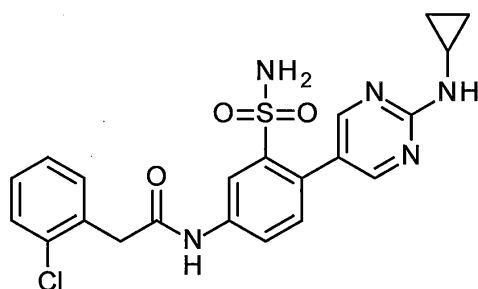
実施例299

2-(2-クロロフェニル) -N-{4-[2-(シクロプロピルアミノ) ピリミジン-5-
 イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

40

50

【化 5 1 5】



10

DMFをモレキュラーシーブスで乾燥させ、アルゴンをパージした。次に、N-(4-ブロ
モ-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロ
ロフェニル)アセトアミドヒドロクロリド(1:1)(250mg、505 μ mol)、N-シク
ロプロピル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)
ピリミジン-2-アミン(264mg、1.01mmol)およびフッ化カリウム(64.5mg、
1.11mmol)を、無水および脱気したDMF(7.7ml)に溶解し、溶液を再びアルゴンで
5分間パージし、続いてビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(CAS 5
3199-31-8)(12.9mg、25.2 μ mol)を添加し、溶液をアルゴンでパージした。
反応物を100℃で2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で
除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-[2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-
イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)アセト
アミド(250mg、487 μ mol)を、メタノール(2.0ml)に溶解し、室温で4時間、25
%アンモニア水溶液(10ml)によって処理した。その後、32%水酸化ナトリウム水溶液
(0.2ml)を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物
質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾
紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m
、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))によって精製して
、表題化合物を得た(34.0mg、純度95%、2ステップでの収率14%)。

30

LC-MS(方法B): Rt=0.91分; MS(ESI^{neg}): m/z=456 [M-H]⁻
1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.48-0.53 (m, 2H), 0.6
5-0.71 (m, 2H), 2.73 (tq, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.28-7.39 (m, 5
H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.36 (d,
1H), 10.65 (s, 1H)。

【0766】

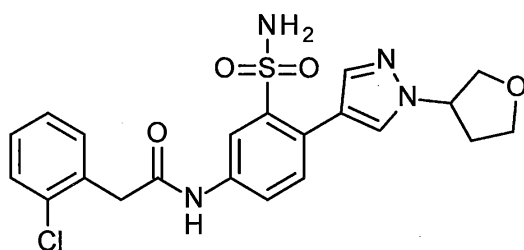
実施例300

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[1-(テトラヒドロフラン
-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 5 1 6】



10

DMFをモレキュラーシーブスで乾燥させ、アルゴンをパージした。次に、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(250mg、545 μ mol)、1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(288mg、1.09mmol)およびフッ化カリウム(69.6mg、1.20mmol)を、無水および脱気したDMF(7.7ml)に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(CAS 53199-31-8)(13.9mg、27.2 μ mol)を添加した。反応物を再びアルゴンで1分間パージし、100℃で18時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質を再びこの反応条件に供した。濾過および溶媒の除去後、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)アセトアミド(300mg、純度20%、116 μ mol)を、メタノール(0.5ml)に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液(45 μ l)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))によって精製し、ジクロロメタン/ジエチルエーテルからの結晶化の後に純粋な表題化合物を得た(4.70mg、純度95%、2ステップでの収率8%)。

30

LC-MS(方法A): Rt=0.98分; MS(ESI^{neg}): m/z=459 [M-H]⁻
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.36-2.42 (m, 1H), 3.76-3.91 (m, 4H), 3.92-4.04 (m, 3H), 4.99-5.11 (m, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.58 (s, 1H) .

【0767】

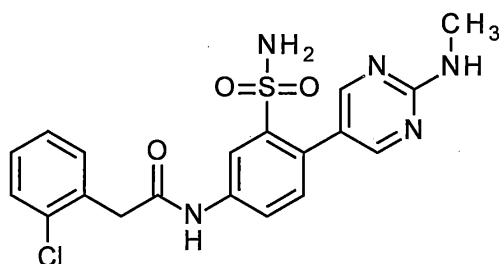
実施例301

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[2-(メチルアミノ)ピリジン-5-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

40

50

【化 5 1 7】



10

N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (250mg、545 μ mol) および N-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン (256mg、1.1mmol) を、n-プロパノール (8.1ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (19.2mg、27.2 μ mol)、トリフェニルホスフィン (5.4 μ l、27 μ mol)、フッ化カリウム (7.91mg、136 μ mol) およびリン酸カリウム水溶液 (540 μ l、2.0M、1.1mmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物をマイクロ波中100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[2-(メチルアミノ)-ピリミジン-5-イル]フェニル)アセトアミド (300mg、616 μ mol) を、メタノール (2.5ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (240 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、酢酸エチル) によって精製し、固体をジエチルエーテル/酢酸エチル中で摩砕し、その後濾液をHPLC精製 (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) に供して、表題化合物を得た (36.0mg、純度95%、2ステップでの収率13%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=0.84分 ; MS (ESI^{neg}) : m/z=430 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.84 (d, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.18 (q, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.64 (s, 1H) .

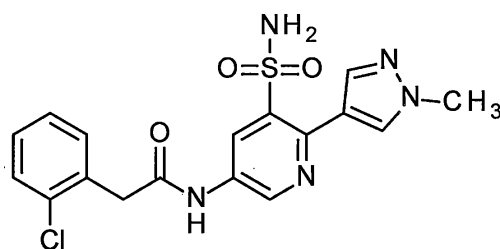
【0768】

実施例302

2-(2-クロロフェニル)-N-[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-スルファモイルピリジン-3-イル]アセトアミド

40

【化 5 1 8】



10

5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (500mg、1.62mmol) を、DMF (15ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (277mg、1.62mmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.4ml、8.1mmol) およびHATU (925mg、2.43mmol) を添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、水および酢酸エチルを添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ジクロロメタン中2%勾配のエタノール) によって精製して、120.0mgを得た (3ステップでの収率16%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.93分; MS (ESI^{neg}) : m/z=459 [M-H] -
2-(2-クロロフェニル)-N-[5-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル]アセトアミド (120mg、260μmol) を、メタノール (20ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液 (20ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (2.60mg、純度97%、収率2%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.65分; MS (ESI^{neg}) : m/z=404 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.81-3.98 (m, 5H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.77 (s, 1H)。

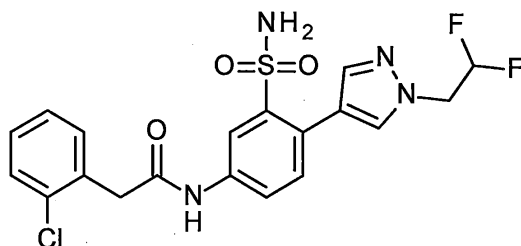
30

【0769】

実施例303

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化 5 1 9】



40

DMFをモレキュラーシーブスで乾燥させ、アルゴンをパージした。次に、N-(4-ブロ

50

モ-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (250mg、545 μ mol)、1- (2, 2-ジフルオロエチル) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (281mg、1.09mmol) およびフッ化カリウム (69.6mg、1.20mmol) を、無水および脱気したDMF (8.3ml) に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (CAS 53199-31-8) (13.9mg、27.2 μ mol) を添加した。反応物を100°Cで1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質を、無水DMF (8.0ml) に溶解した。1- (2, 2-ジフルオロエチル) -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (281mg、1.09mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (19.2mg、27.2 μ mol) およびリン酸カリウム水溶液 (540 μ l、2.0M、1.1mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中100°Cで1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、100mgを得た (収率36%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.07分; MS (ESI^{neg}) : m/z=508 [M-H] - 2- (2-クロロフェニル) -N- (4- [1- (2, 2-ジフルオロエチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3- { [(ジメチルアミノ) -メチリデン] スルファモイル} フェニル) アセトアミド (100mg、196 μ mol) を、メタノール (0.8ml) に溶解し、室温で一晩32%水酸化ナトリウム水溶液 (280 μ l) で処理した。32%水酸化ナトリウム水溶液 (280 μ l) を添加し、反応が完了するまで反応物を50°Cで加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (9.20mg、純度95%、収率10%)。

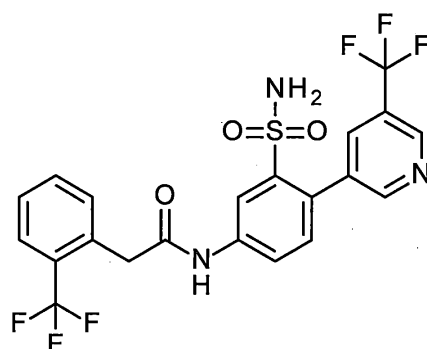
LC-MS (方法A) : Rt=1.02分; MS (ESI^{neg}) : m/z=453 [M-H] - 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.88 (s, 2H), 4.65 (td, 2H), 6.19-6.59 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.59 (s, 1H)。

【0770】

実施例304

N- {3-スルファモイル-4- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] フェニル} -2- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド

【化520】



5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] -2- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド (185mg、497 μ mol) を、DMF (3.5m

l) に溶解し、[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸(122mg、596 μmol)を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(410 μl 、2.5mmol)およびHATU(302mg、795 μmol)を添加した。反応物を50℃で2時間撹拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー(Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)によって精製して200mgを得た(純度41%、2ステップでの収率72%)。

LC-MS(方法B): $R_t=1.21$ 分; MS(ESI^{neg}): $m/z=557$ [M-H] -
N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[5-(トリフル
オロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド(200mg、358 μmol)を、メタノール(1.5ml)に溶解し、室温で
一晩25%アンモニア水溶液(0.5ml)によって処理した。次に、32%水酸化ナトリウム
水溶液(0.2ml)を添加し、反応が完了するまで50℃で撹拌を継続した。溶媒を減圧下
で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相
をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマ
トグラフィー(Biotage、ヘキサン中40%酢酸エチル)によって精製し、その後HPLC(C
hromatorex C-18 10 μm 、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水
(32%))によって、表題化合物を得た(10.0mg、純度95%、収率5%)。

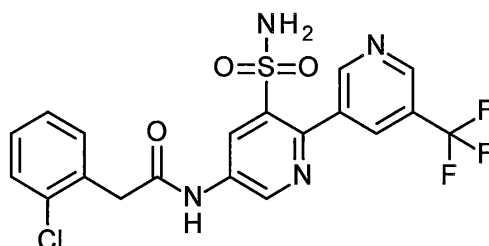
LC-MS(方法A): $R_t=1.18$ 分; MS(ESI^{neg}): $m/z=502$ [M-H] -
1H-NMR(500MHz, DMSO- d_6): Shift [ppm] = 4.00 (s, 2H), 7.28-7.
45 (m, 2H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.73 (d,
1H), 7.87 (dd, 1H), 8.08-8.23 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (d,
1H), 8.82 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 10.70 (s, 1H) .

【0771】

実施例305

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-スルファモイル-5'-(トリフルオロメチル)-2,
3'-ビピリジン-5-イル]アセトアミド

【化521】



5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5'-(トリフルオロメチル)-2,
3'-ビピリジン-3-スルホンアミド(250mg、670 μmol)を、DMF(10ml)に溶解
し、(2-クロロフェニル)酢酸(126mg、737 μmol)を添加し、続いてN,N-ジイソ
プロピルエチルアミン(580 μl 、3.3mmol)およびHATU(306mg、804 μmol)を
添加した。反応物を50℃で3時間撹拌した。次に、同じ量の酸を添加し、撹拌を2時間継
続した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢
酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し
た。粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μm 、125x30mm、アセトニトリル/水
+0.1%アンモニア水(32%))によって精製して、160mgを得た(3ステップでの収
率45%)。

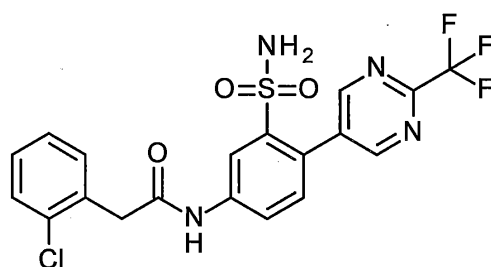
LC-MS(方法B): $R_t=1.13$ 分; MS(ESI^{neg}): $m/z=524$ [M-H] -

2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -5'- (トリフルオロメチル) -2, 3'-ビピリジン-5-イル] アセトアミド (160mg、304 μ mol) を、メタノール (20ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液 (20ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (11.6mg、純度99%、収率8%)。LC-MS (方法B) : Rt=0.81分; MS (ESI^{neg}) : m/z=469 [M-H] -
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.96 (s, 2H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 8.28-8.35 (m, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.02 (dd, 2H), 10.99 (s, 1H)。
 【0772】

10

実施例306

2- (2-クロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] フェニル} アセトアミド
 【化522】



20

ボロン酸エステル中間体2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] アセトアミド (250mg、494 μ mol) を含有する溶液に、5-ブromo-2- (トリフルオロメチル) ピリミジン (224mg、988 μ mol) およびフッ化カリウム (57.4mg、988 μ mol) をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (12.6mg、24.7 μ mol) を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80°Cで1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

30

2- (2-クロロフェニル) -N- (3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- [2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] フェニル) アセトアミド (300mg、570 μ mol) を、メタノール (2.3ml) に溶解し、室温でアンモニア水溶液 (810 μ l、7.0M、5.7mmol) によって処理した。その後、32%水酸化ナトリウム水溶液 (200 μ l) を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (19.1mg、純度95%、3ステップでの収率7%)。

40

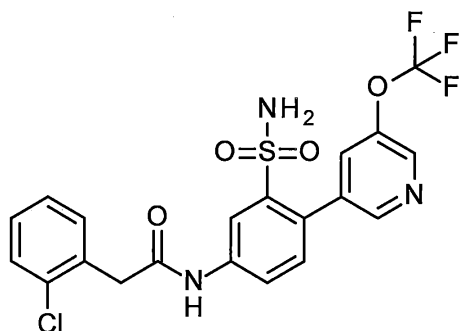
LC-MS (方法B) : Rt=0.98分; MS (ESI^{neg}) : m/z=469 [M-H] -
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.92 (s, 2H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.03 (s, 2H), 10.77 (s, 1H)。
 【0773】

実施例307

2- (2-クロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [5- (トリフルオロメトキ

50

シ) ピリジン-3-イル] フェニル} アセトアミド
【化523】



10

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミド (100mg、197 μ mol) を含有する溶液に、3-ブromo-5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン (95.7mg、395 μ mol) およびフッ化カリウム (23.0mg、395 μ mol) をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (5.05mg、9.88 μ mol) を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80°Cで1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、81.3mgを得た (収率76%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.21分; MS (ESI^{neg}) : m/z=539 [M-H] -
2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[5-(トリフルオロメトキシ)-ピリジン-3-イル]フェニル]アセトアミド (190mg、351 μ mol) を、メタノール (1.4ml) に溶解し、室温でアンモニア水溶液 (500 μ l、7.0M、3.5mmol) によって処理した。18時間後、32%水酸化ナトリウム水溶液 (200 μ l) を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (27.3mg、純度95%、3ステップでの収率15%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.11分; MS (ESI^{neg}) : m/z=484 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.91 (s, 2H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.43-7.53 (m, 4H), 7.80-7.97 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.73 (s, 1H)。

【0774】

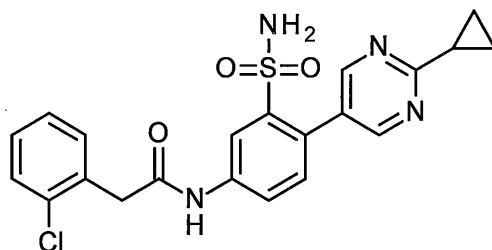
実施例308

40

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

50

【化 5 2 4】



10

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミド(100mg、198 μ mol)を含有する溶液に、5-ブロモ-2-シクロプロピルピリミジン(78.7mg、395 μ mol)およびフッ化カリウム(23.0mg、395 μ mol)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(CAS 13965-03-2)(5.05mg、9.88 μ mol)を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー(Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、50.0mgを得た(収率51%)。

20

LC-MS(方法B): Rt=1.15分; MS(ESI^{neg}): m/z=496 [M-H]⁻
2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル]アセトアミド(50.0mg、100 μ mol)を、メタノール(0.4ml)に溶解し、室温でアンモニア水溶液(140 μ l、7.0M、3.5mmol)によって処理した18時間後、32%水酸化ナトリウム水溶液(200 μ l)を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(6.30mg、純度95%、収率13%)。

30

LC-MS(方法B): Rt=0.95分; MS(ESI^{neg}): m/z=441 [M-H]⁻
1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.93-1.17 (m, 4H), 2.11-2.28 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.19-7.40 (m, 3H), 7.42-7.59 (m, 4H), 7.87 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.57 (s, 2H), 10.70 (s, 1H)。

【0 7 7 5】

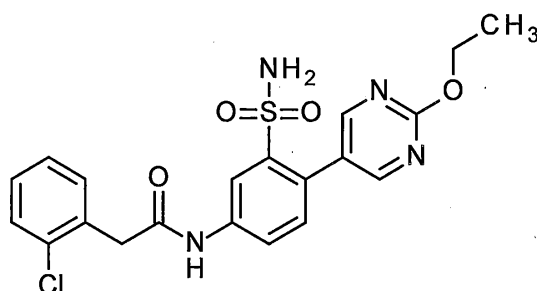
実施例309

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 5 2 5】



10

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミド(100mg、198 μ mol)を含有する溶液に、5-ブロモ-2-エトキシピリミジン(80.3mg、395 μ mol)およびフッ化カリウム(23.0mg、395 μ mol)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(CAS 13965-03-2)(5.05mg、9.88 μ mol)を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー(Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、50.0mgを得た(収率50%)。

20

LC-MS(方法B): Rt=1.15分; MS(ESI^{neg}): m/z=500 [M-H]⁻

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(2-エトキシピリミジン-5-イル)フェニル]アセトアミド(50.0mg、99.6 μ mol)を、メタノール(0.4ml)に溶解し、室温でアンモニア水溶液(140 μ l、7.0M、3.5mmol)によって処理した。18時間後、32%水酸化ナトリウム水溶液(200 μ l)を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(1.00mg、純度95%、収率2%)。

30

LC-MS(方法B): Rt=0.96分; MS(ESI^{neg}): m/z=445 [M-H]⁻

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.37 (t, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.09-7.63 (m, 7H), 7.87 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 10.68 (s, 1H)。

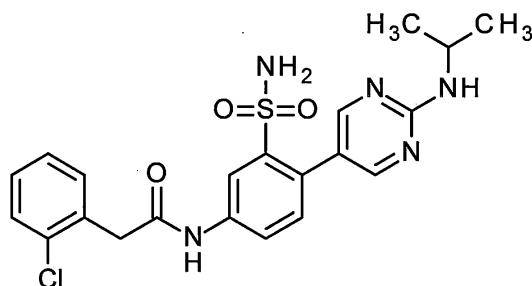
【0776】

実施例310

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[2-(プロパン-2-イルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

40

【化 5 2 6】



10

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミド(100mg、198 μ mol)を含有する溶液に、5-ブロモ-N-(プロパン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(85.4mg、395 μ mol)およびフッ化カリウム(23.0mg、395 μ mol)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(CAS 13965-03-2)(5.05mg、9.88 μ mol)を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80°Cで1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー(Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、50.0mgを得た(収率49%)。

20

LC-MS(方法B): Rt=1.17分; MS(ESI^{neg}): m/z=513[M-H]⁻ 2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[2-(プロパン-2-イル-アミノ)ピリミジン-5-イル]フェニル)アセトアミド(50.0mg、97.1 μ mol)を、メタノール(0.4ml)に溶解し、室温でアンモニア水溶液(140 μ l、7.0M、3.5mmol)によって処理した。18時間後、32%水酸化ナトリウム水溶液(200 μ l)を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(2.70mg、純度95%、収率6%)。

30

LC-MS(方法B): Rt=1.03分; MS(ESI^{neg}): m/z=458[M-H]⁻ ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.18(d, 6H), 3.89(s, 2H), 4.07(spt, 1H), 7.10(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.31-7.39(m, 4H), 7.42-7.50(m, 2H), 7.83(dd, 1H), 8.23(s, 2H), 8.35(d, 1H), 10.63(s, 1H)。

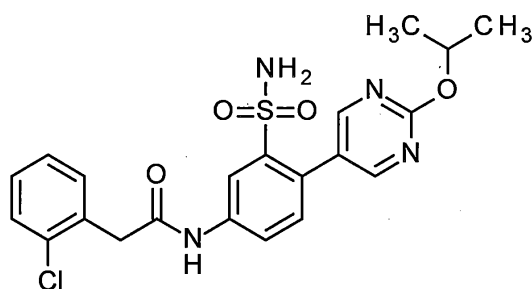
【0777】

実施例311

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[2-(プロパン-2-イルオキシ)ピリミジン-5-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

40

【化 5 2 7】



10

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミド(100mg、198 μ mol)を含有する溶液に、5-ブromo-2-(プロパン-2-イルオキシ)ピリミジン(94.6mg、436 μ mol)およびフッ化カリウム(25.3mg、436 μ mol)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、パラジウム-トリ-tert-ブチルホスファン(1:2)(5.57mg、10.9 μ mol)を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

LC-MS(方法B): Rt=1.16分; MS(ESIpos): m/z=516 [M+H]⁺

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[2-(プロパン-2-イルオキシ)-ピリミジン-5-イル]フェニル)アセトアミド(150mg、291 μ mol)を、メタノール(1.1ml)に溶解し、50℃で4時間、32%水酸化ナトリウム水溶液(140 μ l)によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(23.7mg、純度95%、2ステップでの収率17%)。

30

LC-MS(方法B): Rt=1.02分; MS(ESIneg): m/z=459 [M-H]⁻

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.35 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.24 (quin, 1H), 6.99-7.67 (m, 7H), 7.85-8.04 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 10.68 (s, 1H)。

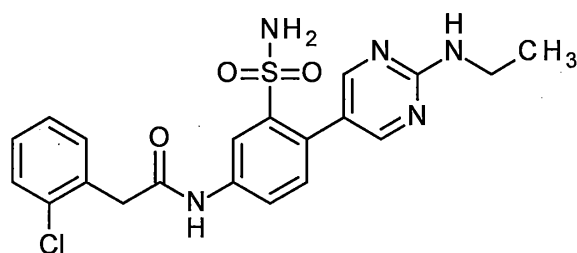
【0778】

実施例312

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[2-(エチルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化 5 2 8】

40



50

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミド(100mg、198 μ mol)を含有する溶液に、5-ブロモ-N-エチルピリミジン-2-アミン(88.1mg、436 μ mol)およびフッ化カリウム(25.3mg、436 μ mol)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(CAS 53199-31-8)(5.57mg、10.9 μ mol)を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

LC-MS(方法B): Rt=1.05分; MS(ESIpos): m/z=501 [M+H]⁺

10

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[2-(エチルアミノ)-ピリミジン-5-イル]フェニル)アセトアミド(150mg、299 μ mol)を、メタノール(1.2ml)に溶解し、反応が完了するまで50℃で32%水酸化ナトリウム水溶液(140 μ l)によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、最終生成物25.1mgを得た(純度95%、2ステップでの収率18%)。

LC-MS(方法B): Rt=0.95分; MS(ESIpos): m/z=446 [M+H]⁺

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.15 (t, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.14-7.41 (m, 6H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.64 (s, 1H) .

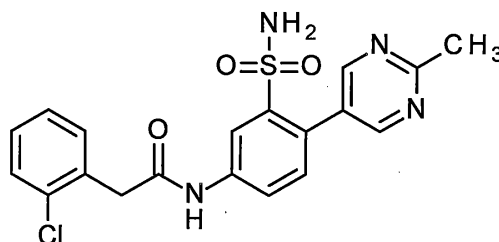
20

【0779】

実施例313

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-メチルピリミジン-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化529】



30

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミド(100mg、198 μ mol)を含有する溶液に、5-ブロモ-2-メチルピリミジン(75.4mg、436 μ mol)およびフッ化カリウム(25.3mg、436 μ mol)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(CAS 53199-31-8)(5.57mg、10.9 μ mol)を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

40

LC-MS(方法B): Rt=0.98分; MS(ESIpos): m/z=472 [M+H]⁺

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル]アセトアミド(150mg、318 μ mol)を、メタノール(1.3ml)に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナ

50

トリウム水溶液 (200 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にWaters XBrigde C18 5 μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) により精製して、表題化合物を得た (10.0mg、純度93%、2ステップでの収率7%)。

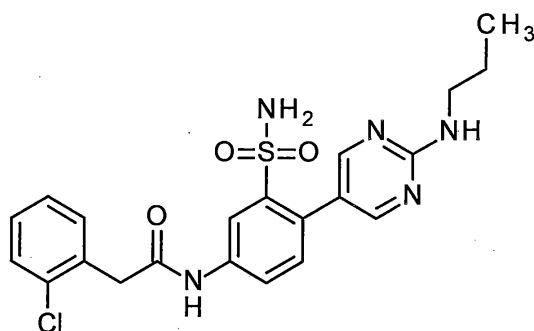
LC-MS (方法A) : Rt=1.12分; MS (ESIpos) : m/z=417 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.67 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.41-7.58 (m, 4H), 7.88 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.63 (s, 2H), 10.71 (s, 1H) .

【0780】

実施例314

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-[2-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化530】



ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミド (150mg、297 μ mol) を含有する溶液に、5-ブromo-N-プロピルピリミジン-2-アミン (141mg、654 μ mol) およびフツ化カリウム (38.0mg、654 μ mol) をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (CAS 53199-31-8) (8.35mg、16.3 μ mol) を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、90.0mgを得た (収率53%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.12分; MS (ESIpos) : m/z=515 [M+H]⁺

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[2-(プロピルアミノ)-ピリミジン-5-イル]フェニル)アセトアミド (90.0mg、175 μ mol) を、メタノール (1.8ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で32%水酸化ナトリウム水溶液 (200 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (30.3mg、純度95%、収率36%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.01分; MS (ESIpos) : m/z=460 [M+H]⁺

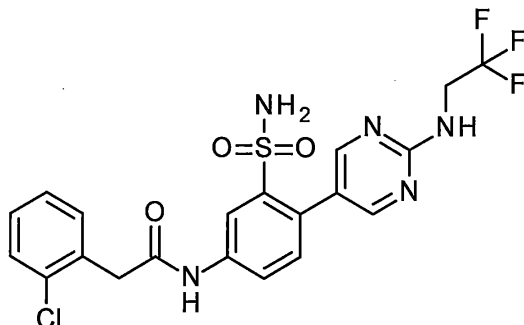
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 0.91 (t, 3H), 1.56 (sxt, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.21-7.37 (m, 6H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 10.64 (s, 1H) .

【0781】

実施例315

2- (2-クロロフェニル) -N- (3-スルファモイル-4- {2- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] ピリミジン-5-イル} フェニル) アセトアミド

【化531】



10

ボロン酸エステル中間体2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] アセトアミド (150mg、297 μ mol) を含有する溶液に、5-ブロモ-N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピリミジン-2-アミン (167mg、654 μ mol) およびフッ化カリウム (38.0mg、654 μ mol) をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (CAS 53199-31-8) (8.35mg、16.3 μ mol) を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、150mgを得た (純度80%、収率66%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.14分; MS (ESIpos) : m/z=555 [M+H⁺]

2- (2-クロロフェニル) -N- (3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- {2- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] ピリミジン-5-イル} フェニル) アセトアミド (150mg、純度80%、216 μ mol) を、メタノール (2.2ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で32%水酸化ナトリウム水溶液 (200 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (41.3mg、純度95%、収率36%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=0.99分; MS (ESIpos) : m/z=500 [M+H⁺]

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.90 (s, 2H), 4.12-4.25 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.81-7.92 (m, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 10.66 (s, 1H)。

40

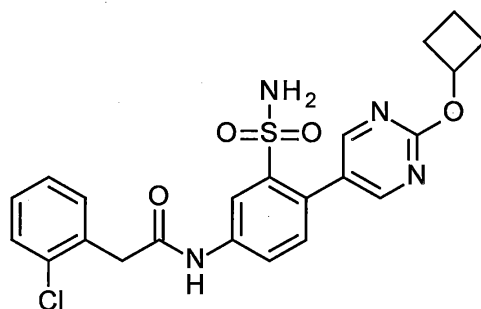
【0782】

実施例316

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [2- (シクロブチルオキシ) ピリミジン-5-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

50

【化 5 3 2】



10

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミドを含有する溶液に(150mg、297 μ mol)、5-ブromo-2-(シクロブチルオキシ)ピリミジン(150mg、654 μ mol)およびフッ化カリウム(38.0mg、654 μ mol)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(CAS 53199-31-8)(8.35mg、16.3 μ mol)を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー(Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、110mgを得た(収率64%)。

20

LC-MS(方法B): Rt=1.20分; MS(ESIpos): m/z=528 [M+H⁺]

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-[2-(シクロブチルオキシ)ピリミジン-5-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)アセトアミド(110mg、208 μ mol)を、メタノール(2.3ml)に溶解し、反応が完了するまで室温で32%水酸化ナトリウム水溶液(200 μ l)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(10.6mg、純度95%、収率10%)。

30

LC-MS(方法B): Rt=1.07分; MS(ESIpos): m/z=473 [M+H⁺]

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.59-1.71 (m, 1H), 1.81 (q, 1H), 2.06-2.24 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.08-5.26 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 10.69 (s, 1H)。

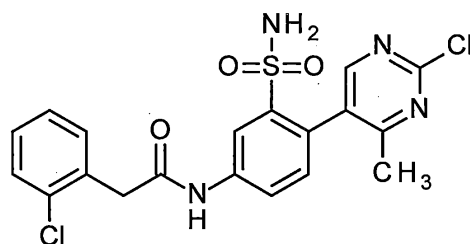
【0783】

実施例317

N-[4-(2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

40

【化 5 3 3】



10

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミドを含有する溶液に(400mg、792 μ mol)、5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルピリミジン(362mg、1.74mmol)およびフッ化カリウム(101mg、1.74mmol)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(CAS 53199-31-8)(22.3mg、43.6 μ mol)を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー(Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、124mgを得た(収率28%)。

20

LC-MS(方法B): Rt=1.12分; MS(ESI^{neg}): m/z=504 [M-H⁺]

N-[4-(2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(124mg、245 μ mol)を、メタノール(2.5ml)に溶解し、反応が完了するまで室温で32%水酸化ナトリウム水溶液(200 μ l)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%)、次にWaters XBrigde C18 5 μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)により精製して、表題化合物を得た(2.60mg、純度95%、収率2%)。

30

LC-MS(方法A): Rt=1.04分; MS(ESI^{pos}): m/z=451 [M+H⁺]

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.20 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.41-7.56 (m, 4H), 7.89 (dd, 1H), 8.31-8.45 (m, 2H), 10.73 (s, 1H)。

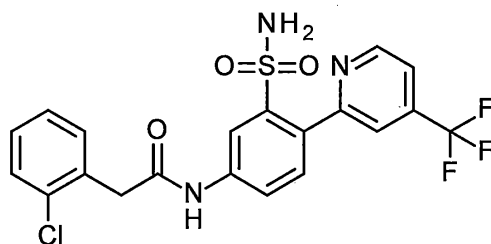
【0784】

実施例318

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]フェニル}アセトアミド

【化 5 3 4】

40



50

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミドを含有する溶液に(300mg、594 μ mol)、2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(296mg、1.31mmol)およびフッ化カリウム(76.0mg、1.31mmol)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(CAS 53199-31-8)(16.7mg、32.7 μ mol)を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で3時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー(Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、150mgを得た(収率44%)。

10

LC-MS(方法B): Rt=1.17分; MS(ESIpos): m/z=525 [M+H]⁺

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[4-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル]フェニル)アセトアミド(50.0mg、95.2 μ mol)を、メタノール(1.2ml)に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液(200 μ l)によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(9.90mg、純度95%、収率21%)。

LC-MS(方法B): Rt=1.17分; MS(ESIpos): m/z=470 [M+H]⁺

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.91 (s, 2H), 6.90-7.22 (s, 1H), 7.25-7.42 (m, 3H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.73 (s, 1H)。

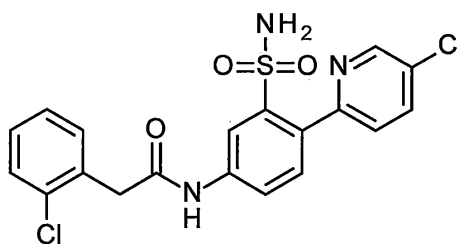
20

【0785】

実施例319

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化535】



30

ボロン酸エステル中間体2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]アセトアミドを含有する溶液に(300mg、594 μ mol)、2-ブromo-5-クロロピリジン(252mg、1.31mmol)およびフッ化カリウム(76.0mg、1.31mmol)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(CAS 53199-31-8)(16.7mg、32.7 μ mol)を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80℃で3時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー(Biotage、ヘキサン/酢酸エチル)により精製して、100mgを得た(収率31%)

40

LC-MS(方法B): Rt=1.11分; MS(ESIneg): m/z=489 [M-H]⁻

50

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -フェニル] アセトアミド (68.8mg、140 μ mol) を、メタノール (0.6ml) に溶解し、室温で1時間、32%水酸化ナトリウム水溶液 (200 μ l) によって処理し、続いて反応が完了するまで80°Cで攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にWaters XBridge C18 5 μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (7.20mg、純度93%、収率11%)。

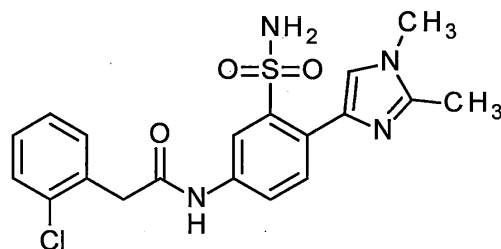
LC-MS (方法B) : Rt=1.13分; MS (ESI^{neg}) : m/z=434 [M-H] +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.91 (s, 2H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.03-8.15 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

【0786】

実施例320

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化536】



ボロン酸エステル中間体2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] アセトアミド (100mg、198 μ mol) を含有する溶液に、4-ブロモ-1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール (76.3mg、436 μ mol) およびフッ化カリウム (25.3mg、436 μ mol) をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (7.67mg、10.9 μ mol) を添加した。この溶液を再びアルゴンでパージし、反応物を80°Cで2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル) により精製して、11.6mgを得た (収率11%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.8分; MS (ESI^{pos}) : m/z=472 [M-H] +
 2- (2-クロロフェニル) -N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- (1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル) フェニル] アセトアミド (11.6mg、24.5 μ mol) を、メタノール中アンモニア (1.2ml、7M、10当量) に溶解し、室温で一晩攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLCクロマトグラフィー (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (1.80mg、純度95%、収率17%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.99分; MS (ESI^{pos}) : m/z=419 [M+H] +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.34 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.40-7.55

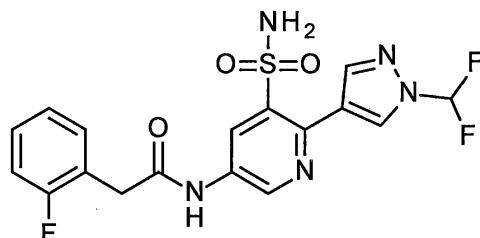
(m, 3H), 7.87 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.31 (s, 2H), 10.57 (s, 1H).

【0787】

実施例321

N- {6- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -5-スルファモイル
ピリジン-3-イル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

【化537】



10

5-アミノ-2- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] ピリジン-3-スルホンアミド (400mg、1.16mmol) を、DMF (10ml) に溶解し、(2-フルオロフェニル) 酢酸 (179mg、1.16mmol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.0ml、5.8mmol) およびHATU (530mg、1.39mmol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、30.0mgを得た (収率5%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.99分; MS (ESIpos) : m/z=481 [M+H]⁺

N- (6- [1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-4-イル] -5- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -ピリジン-3-イル) -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド (30.0mg、62.4μmol) を、メタノール中アンモニア (10ml、7M) に溶解し、室温で攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (10.1mg、純度99%、収率38%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=0.66分; MS (ESIpos) : m/z=426 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.83 (s, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.71-8.07 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.86 (s, 1H)。

【0788】

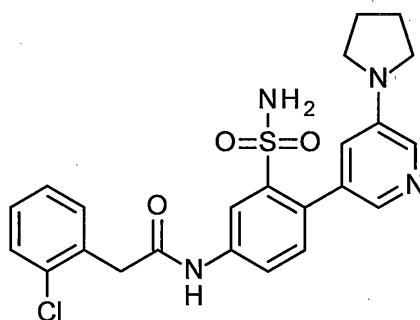
40

実施例322

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [5- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

50

【化 5 3 8】



10

N- (4-ブロモ-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (250mg、545 μ mol) および [5- (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-イル] ボロン酸 (209mg、1.09mmol) を、n-プロパノール (8.1ml) に溶解し、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (19.2mg、27.2 μ mol)、トリフェニルホスフィン (7.16mg、27 μ mol) およびフッ化カリウム (7.91mg、136 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、リン酸カリウム水溶液 (540 μ l、2.0M、1.1mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中100℃で3時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.16分; MS (ESIpos) : m/z=526 [M+H]⁺
2- (2-クロロフェニル) -N- (3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- [5- (ピロリジン-1-イル) -ピリジン-3-イル] フェニル) アセトアミド (190mg、361 μ mol) を、メタノール (1.5ml) に溶解し、室温で1時間、32%水酸化ナトリウム水溶液 (200 μ l、3.6mmol) によって処理し、続いて反応が完了するまで80℃で撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (79.1mg、純度95%、2ステップでの収率44%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.08分; MS (ESIpos) : m/z=417 [M+H]⁺
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.87-2.06 (m, 4H), 3.22-3.30 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.86-6.97 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 3H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.65 (s, 1H)。

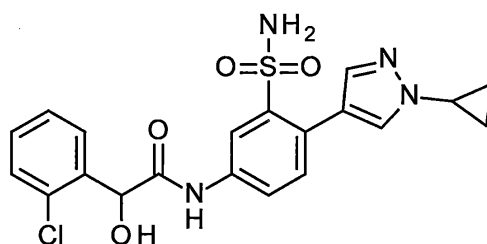
【0789】

実施例323

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) -3-スルファモイルフェニル] -2-ヒドロキシエタンアミド

40

【化539】



10

N-(4-bromo-3-((2-chlorophenyl)acetyl)phenyl)-2-((2-chlorophenyl)acetamido)-1H-pyrazole-4-carboxamide (1.45 g, 3.16 mmol)、1-cyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporolan-2-yl)-1H-pyrazole (740 mg, 3.16 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (111 mg, 158 μmol) およびトリフェニルホスフィン (41.5 mg, 158 μmol) を、n-プロパノール (40 ml) に溶解し、溶液をアルゴンで5分間パージした。その後、炭酸カリウム水溶液 (9.5 ml, 1.0 M, 9.5 mmol) を添加し、反応混合物を80℃で1時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで3回洗浄した。合した有機層をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage Isolera、勾配 ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して、310 mgを得た (収率20%)。

20

この中間体アミド (310 mg, 638 μmol) を、メタノール (30 ml) に溶解し、25%アンモニア水溶液 (30 ml) で処理した。反応物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μm, 125x30 mm, アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) により精製して、表題化合物を得た (43.3 mg, 純度99%、収率15%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.88分; MS (ESIpos) : m/z=447 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 0.98 (dd, 2H), 1.04-1.14 (m, 2H), 3.67-3.80 (m, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.30-7.49 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.42 (s, 1H)。

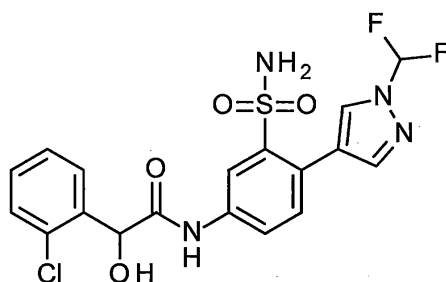
30

【0790】

実施例324

2-((2-chlorophenyl)-N-(4-((1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-sulfamoylphenyl)-2-hydroxyetanamido)-1H-pyrazole-4-carboxamide

【化540】



40

50

この化合物は、鈴木反応（炭酸カリウムを塩基として使用した場合に観察）の間に形成された副生成物として単離された：

N-（4-ブromo-3- { [（ジメチルアミノ）メチリデン] スルファモイル} フェニル）-2-（2-クロロフェニル）アセトアミド（1.10g、2.40mmol）、1-（ジフルオロメチル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（585mg、2.40mmol）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（CAS 13965-03-2）（84.4mg、120 μ mol）およびトリフェニルホスフィン（31.4mg、120 μ mol）を、n-プロパノール（40ml）に溶解し、溶液をアルゴンで5分間パージした。その後、炭酸カリウム水溶液（7.2ml、1.0M、7.2mmol）を添加し、反応混合物を100℃で1時間撹拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで3回洗浄した。合した有機層をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー（Biotage Isolera、勾配 ヘキサン／酢酸エチル）によって精製して、460mgを得た（収率39%）。

この中間体アミド（460mg、928 μ mol）を、メタノール（40ml）に溶解し、25%アンモニア水溶液（40ml）で処理した。反応物を室温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC（Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸）により精製して、表題化合物を得た（4.7mg、純度95%、収率1%）。

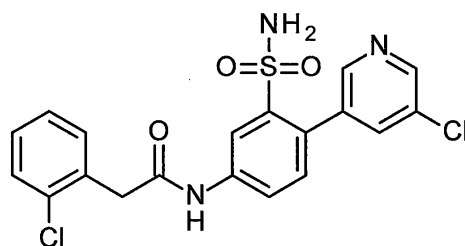
LC-MS（方法B）：Rt=0.86分；MS（ESIpos）：m/z=457 [M+H]⁺ +
1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）： δ [ppm] = 5.52 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.30-7.44 (m, 4H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.67-8.06 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 10.50 (s, 1H) .

【0791】

実施例325

2-（2-クロロフェニル）-N-〔4-（5-クロロピリジン-3-イル）-3-スルファモイルフェニル〕アセトアミド

【化541】



2-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（1.00g、2.59mmol）および（5-クロロピリジン-3-イル）ボロン酸（814mg、5.17mmol）を、DMF（10ml）に溶解し、続いてビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（CAS 13965-03-2）（273mg、388 μ mol）および炭酸カリウム水溶液（6.2ml、1.0M、6.2mmol）を添加した。反応物をマイクロ波中120℃で1時間加熱した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー（Biotage、ヘキサン／酢酸エチル1／1）により精製して、700mgを得た（収率58%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.20分；MS（ESIpos）：m/z=396 [M+H]⁺ +
鉄（421mg、7.54mmol）および酢酸アンモニウム（404mg、7.54mmol）を水（20ml）に懸濁した。2-（5-クロロピリジン-3-イル）-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-5-ニトロベンゼンスルホンアミド（700mg、1.51mmol）を、THF／メタノ

ール (10ml/10ml) に溶解し、この水性懸濁液に添加した。反応混合物を80℃で2時間加熱し、反応の完了後に反応物をセライトで濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を、酢酸エチルおよび水に溶解した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

5-アミノ-2-(5-クロロピリジン-3-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼンスルホンアミド (690mg, 1.59mmol) を、ジクロロメタン (9.4ml) に溶解し、溶液を0℃に冷却した。(2-クロロフェニル)塩化アセチル (110μl, 800μmol) およびトリエチルアミン (1.3ml, 9.5mmol) を添加し、0℃で4時間撹拌を続けた。(2-クロロフェニル)塩化アセチル (110μl, 800μmol) を添加し、室温で18時間撹拌を続けた。その後、水を添加し、相を分離した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をカラムシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン中酢酸エチルの10%勾配) によって精製して、179mgを得た (収率19%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.32分; MS (ESIpos) : m/z=586 [M+H]⁺

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-(5-クロロピリジン-3-イル)-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル}アセトアミド (179mg, 305μmol) を、ジクロロメタン (3.9ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (3.9ml, 50mmol) を添加し、反応が完了するまで室温で撹拌を続けた。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLCクロマトグラフィー (Chromatorex C-18 10μm, 125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (12.0mg、純度95%、収率9%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.07分; MS (ESIpos) : m/z=436 [M+H]⁺

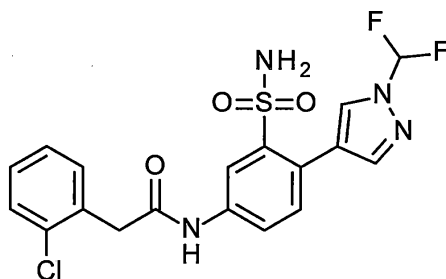
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.90 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.41 (s, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.82-7.94 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 10.70 (s, 1H)。

【0792】

実施例326

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化542】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (1.50g, 3.27mmol)、1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (958mg, 3.92mmol) およびフッ化カリウム (418mg, 7.19mmol) を、DMF (36ml) に溶解した。混合物をアルゴンで5分間パージし、続いてビス (

トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (CAS 53199-31-8) (83.5mg、163 μ mol) を添加した。反応物を100℃で1時間加熱し、ガラス繊維濾紙で濾過し、手順を繰り返した。その後、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (2.78g)。

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)アセトアミド (2.78g、5.61mmol) を、メタノール (90ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液 (90ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ジクロロメタン中8%エタノール) により精製し、その後HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (1.09g、純度99%、2ステップで34%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.94分; MS (ESIpos) : m/z=441 [M+H]⁺

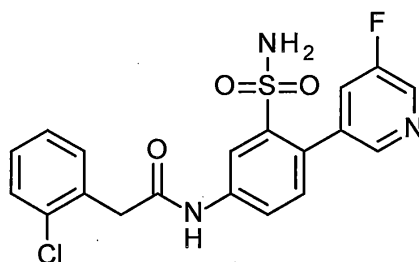
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.89 (s, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.69-8.00 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.43 (m, 1H), 10.65 (s, 1H)。

【0793】

実施例327

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化543】



2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1.19mmol) および (5-フルオロピリジン-3-イル) ボロン酸 (335mg、2.38mmol) を、n-プロパノール (110ml、1.5mol) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (41.9mg、59.5 μ mol)、トリフェニルホスフィン (21.6mg、59.5 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (1.8ml、2.0M、3.6mmol) を添加した。反応物を120℃で1時間加熱した (4bar/40W)。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

2-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1.35mmol) を、メタノール (37ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。白金担持炭 (5%負荷、71.4mg、366 μ mol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。反応が完了するまで、室温で攪拌を継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (400mg)。

5-アミノ-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (200mg、748 μ mol) を、DMF (5.3ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (153mg、89

8 μ mol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (620 μ l, 3.7 mmol) およびHATU (455mg, 1.20 mmol) を添加した。反応物を50°Cで18時間攪拌した。その後、ジクロロメタンおよび水を添加し、相を分離した。水相をジクロロメタンで洗浄し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にWaters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (4.70mg、純度95%、3ステップでの収率1%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.93分; MS (ESIpos) : m/z=420 [M+H]⁺

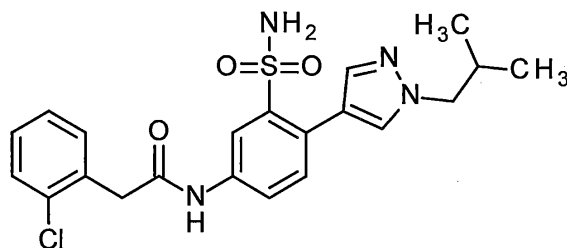
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.90 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.40 (s, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.34-8.44 (m, 2H), 8.57 (d, 1H), 10.71 (s, 1H).

【0794】

実施例328

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化544】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (200mg, 436 μ mol) および1-(2-メチルプロピル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (220 μ l, 870 μ mol) を、n-プロパノール (5.9ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (15.3mg, 21.8 μ mol)、トリフェニルホスフィン (5.72mg, 21.8 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (540 μ l, 2.0M, 1.1mmol) を添加した。反応物をアルゴンで5分間パージし、その後80°Cで3時間加熱した。次に、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。

粗物質をメタノール (51ml) に溶解し、反応が完了するまで40°Cで32%水酸化ナトリウム水溶液 (100ml) によって処理した。反応混合物を、2N HClの添加によって中和させた。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンおよび水を添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m, 125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (10.9mg、純度98%、3ステップでの収率5%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.09分; MS (ESI^{neg}) : m/z=445 [M-H]⁻

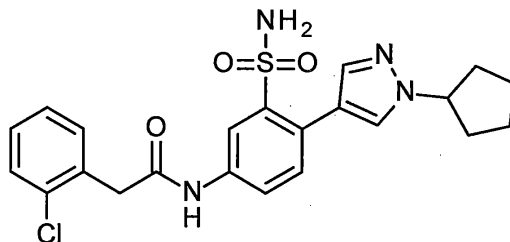
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 0.86 (d, 6H), 2.01-2.22 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.92 (d, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 3H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H).

【0795】

実施例329

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化545】



10

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (200mg、436 μ mol) および1-シクロペンチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (229mg、872 μ mol) を、n-プロパノール (5.9ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (15.3mg、21.8 μ mol)、トリフェニルホスフィン (5.72mg、21.8 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (540 μ l、2M、1.1mmol) を添加した。反応混合物をアルゴンで5分間パージし、その後80℃で2時間攪拌した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (250mg)。

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]-スルファモイル}フェニル]アセトアミド (250mg、486 μ mol) を、メタノール (5.0ml) に溶解し、反応が完了するまで65℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (300 μ l) によって処理した。ジクロロメタンおよび水を添加し、相を分離した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にChromatorex C-18 10 μ m、125×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (7.80mg、純度98%、収率3%)。

20

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.12分; MS (ESIpos) : m/z=459 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.56-1.71 (m, 2H), 1.74-1.89 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 2H), 2.03-2.17 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.63-4.77 (m, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.56 (s, 1H)。

【0796】

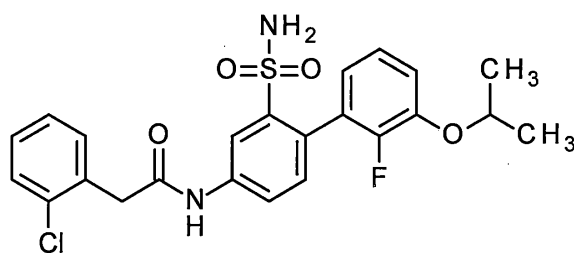
40

実施例330

2-(2-クロロフェニル)-N-[2'-フルオロ-3'-(プロパン-2-イルオキシ)-2-スルファモイルピフェニル-4-イル]アセトアミド

50

【化 5 4 6】



10

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (250mg、545 μ mol) および [2-フルオロ-3-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル] ボロン酸 (108mg、545 μ mol) を、n-プロパノール (10ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (19.2mg、27.2 μ mol) およびトリフェニルホスフィン (7.15mg、27.2 μ mol) を添加した。反応混合物をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (1.6ml、1.0M、1.6mmol) を添加した。反応物を100°Cで2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (630mg)。

20

2-(2-クロロフェニル)-N-[2-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-2'-フルオロ-3'-(プロパン-2-イルオキシ)ビフェニル-4-イル]アセトアミド (630mg、1.18mmol) を、メタノール (25ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で33%アンモニア水溶液 (25ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、最終生成物を得た (37.6mg、純度95%、2ステップでの収率6%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.24分; MS (ESIpos) : m/z=477 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.24-1.34 (m, 6H), 3.89 (s, 2H), 4.54-4.66 (m, 1H), 6.77-6.90 (m, 1H), 7.00-7.11 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.22-7.39 (m, 3H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.65 (s, 1H)。

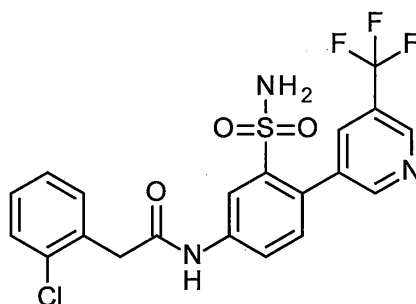
30

【0797】

実施例331

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

【化 5 4 7】



40

50

N- (4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (500mg、1.09mmol) および [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ボロン酸 (520mg、2.72mmol) を、n-プロパノール (15ml) に溶解し、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (38.4mg、54.5 μ mol)、トリフェニルホスフィン (14.3mg、54.5 μ mol)、フッ化カリウム (23.1mg、270 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (1.4ml、2.0M、2.7mmol) を添加した反応物をマイクロ波中100°Cで1時間加熱した (1bar/15W)。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

10

2- (2-クロロフェニル) -N- (3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- [5- (トリフルオロメチル) -ピリジン-3-イル] フェニル) アセトアミド (1.50g、2.86mmol) を、メタノール (29ml) に溶解し、反応が完了するまで80°Cで32%水酸化ナトリウム水溶液 (1.6ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン中40%酢酸エチル) によって精製し、その後HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (562mg、純度95%、2ステップでの収率40%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.13分; MS (ESI^{neg}) : m/z=468 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.91 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.42-7.51 (m, 4H), 7.88 (dd, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 10.73 (s, 1H) .

20

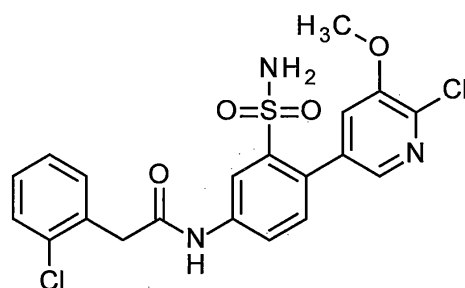
【0798】

実施例332

N- [4- (6-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル) -3-スルファモイルフェニル] -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド

【化548】

30



40

N- (4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミドヒドロクロリド (1:1) (250mg、純度50%、252 μ mol) および2-クロロ-3-メトキシ-5- (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン (81.6mg、303 μ mol) を、DMF (7ml) に溶解し、フッ化カリウム (32.3mg、555 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス (トリ-tert-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (CAS 53199-31-8) (6.45mg、12.6 μ mol) を添加した。この溶液を再びアルゴンで1分間パージし、次に100°Cで18時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用

50

した (270mg)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.12分; MS (ESIpos) : m/z=521 [M+H]⁺

N-[4-(6-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (270mg、259μmol) を、メタノール (2.7ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (100μl、850μmol) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (24.2mg、純度95%、2ステップでの収率19%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.02分; MS (ESIpos) : m/z=466 [M+H]⁺

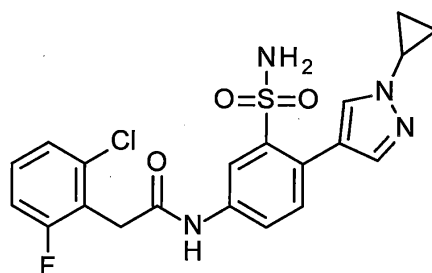
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : Shift [ppm] = 3.86-3.91 (m, 5H), 7.28-7.39 (m, 5H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.68 (s, 1H)。

【0799】

実施例333

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化549】



5-アミノ-2-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ベンゼンスルホンアミド (200mg、600μmol) を、DMF (10ml) に溶解し、(2-クロロ-6-フルオロフェニル)酢酸 (136mg、720μmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (520μl、3.0mmol) およびHATU (456mg、1.20mmol) を添加した。反応物を50℃で16時間加熱した。その後、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (750mg)。

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル]アセトアミド (302mg、600μmol) を、メタノール (5.0ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液 (10ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (21.5mg、純度94%、5ステップでの収率8%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.03分; MS (ESIneg) : m/z=447 [M-H]⁻

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 0.91-1.00 (m, 2H), 1.04-1.12 (m, 2H), 3.66-3.79 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 7.13-7.33 (m, 3H), 7.33-7.46 (m, 3H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.74-7.81

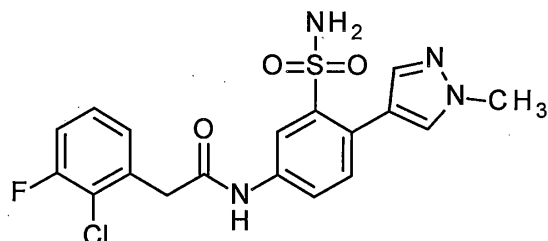
(m, 1H), 8.00–8.08 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

【0800】

実施例334

2-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-N-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化550】



10

5-アミノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (200mg、793 μmol) を、DMF (6.6ml) に溶解し、(2-クロロ-3-フルオロフェニル)酢酸 (179mg、951 μmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (690 μl、4.0mmol) およびHATU (482mg、1.27mmol) を添加した。反応物を50℃で18時間撹拌した。その後、水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (111mg、純度95%、4ステップでの収率32%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.90分; MS (ESI neg) : m/z=421 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ [ppm] = 3.86 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.27–7.45 (m, 4H), 7.64–7.68 (m, 1H), 7.77–7.83 (m, 1H), 7.94–7.98 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.60 (s, 1H).

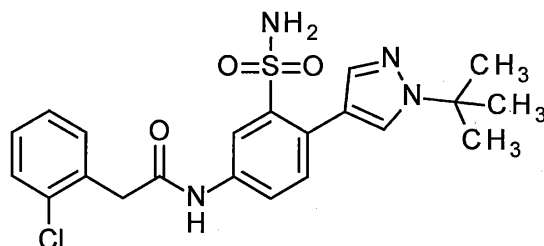
30

【0801】

実施例335

N-[4-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

【化551】



40

5-アミノ-2-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (125mg、425 μmol) を、DMF (3.0ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (86.9mg、510 μmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (370

50

μl、2.1mmol) およびHATU (258mg、679μmol) を添加した。反応物を50℃で18時間攪拌した。水およびジクロロメタンを添加し、相を分離した。水相をジクロロメタンで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にWaters XBridge C18 5μ 100×30mm、メタノール/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (5.60mg、純度80%、4ステップでの収率2%)。

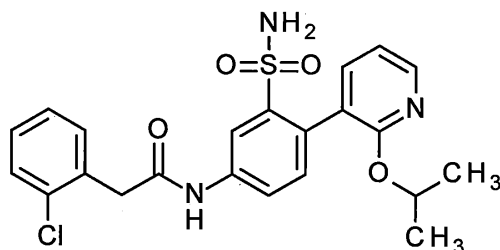
LC-MS (方法B) : Rt=1.07分; MS (ESI^{neg}) : m/z=445 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.54 (s, 9H), 3.87 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.56 (s, 1H) .

【0802】

実施例336

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[2-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化552】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (200mg、436μmol) および [2-(プロパン-2-イルオキシ)ピリジン-3-イル] ボロン酸 (78.9mg、436μmol) を、n-プロパノール (10ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (15.3mg、21.8μmol)、トリフェニルホスフィン (5.72mg、21.8μmol) を添加した。混合物を窒素で5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (1.3ml、1.0M、1.3mmol) を添加した。反応物を100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (590mg)。

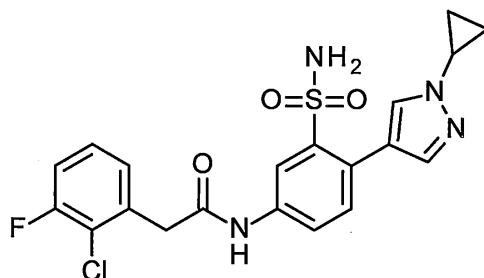
2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[2-(プロパン-2-イルオキシ)-ピリジン-3-イル]フェニル)アセトアミド (590mg、1.15mmol) を、メタノール (51ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液 (51ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た19.5mg、純度96%、2ステップでの収率4%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.15分; MS (ESI^{neg}) : m/z=458 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.15 (d, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.15-5.28 (m, 1H), 6.86-6.99 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.75-7.85 (m, 1H), 8.07-8.14 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.61 (s, 1H) .

【0803】

実施例337

2- (2-クロロ-3-フルオロフェニル) -N- [4- (1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド
【化553】



10

5-アミノ-2- (1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) -N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] ベンゼンスルホンアミド (200mg、600 μ mol) を、DMF (10ml) に溶解し、(2-クロロ-3-フルオロフェニル) 酢酸 (136mg、720 μ mol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (520 μ l、3.0mmol) およびHATU (456mg、1.20mmol) を添加した。反応物を50°Cで16時間攪拌した。その後、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (810mg)。

20

2- (2-クロロ-3-フルオロフェニル) -N- [4- (1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) -3- { [(ジメチルアミノ) -メチリデン] スルファモイル} フェニル] アセトアミド (302mg、600 μ mol) を、メタノール (5ml) に溶解し、25%アンモニア水溶液 (5ml) によって室温で16時間処理し、次に同じ量のアンモニア溶液を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にWaters XBrigde C18 5 μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (19.7mg、純度98%、2ステップでの収率7%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=1.06分; MS (ESI^{neg}) : m/z=502 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 0.90-1.00 (m, 2H), 1.03-1.14 (m, 2H), 3.68-3.81 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.28-7.49 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.61 (s, 1H) .

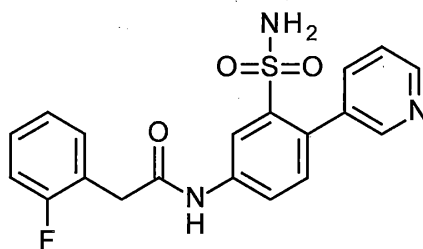
【0804】

実施例338

2- (2-フルオロフェニル) -N- [4- (ピリジン-3-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

40

【化 5 5 4】



10

2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.00g、2.59mmol) およびピリジン-3-イルボロン酸 (477mg、3.88mmol) を、DMF (8.0ml) に溶解し、続いて炭酸カリウム水溶液 (4.1ml、1.0M、4.1mmol) を添加した。反応物をアルゴンで5分間パージし、ビビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (273mg、388μmol) を添加した。反応物をマイクロ波中120℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、390mgを得た (収率35%)。

20

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (390mg、908μmol) を、THF (20ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、966mg、908μmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で2時間継続した。その後、同じ量のパラジウム担持炭を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (490mg)。

30

5-アミノ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(ピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (245mg、613μmol) を、DMF (5.0ml) に溶解し、(2-フルオロフェニル)酢酸 (113mg、736μmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (530μl、3.1mmol) およびHATU (303mg、797μmol) を添加した。反応物を50℃で16時間攪拌した。酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (490mg)。

N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(ピリジン-3-イル)フェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (328mg、613μmol) を、ジクロロメタン (2.0ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.0ml、26mmol) を添加し、反応が完了するまで室温で攪拌を継続した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液に添加した。ジクロロメタンを添加し、相を分離した。水相をジクロロメタンで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (49.2mg、純度97%、4ステップでの収率21%)。

40

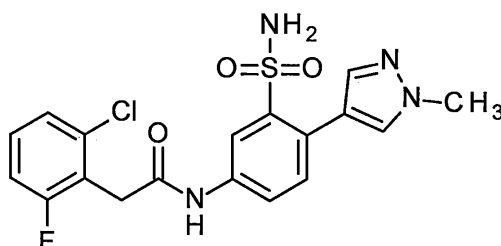
LC-MS (方法A) : Rt=0.75分 ; MS (ESI^{neg}) : m/z=384 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.79 (s, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 4H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.49-8.58 (m, 2H), 10.65 (s, 1H)。

【0805】

50

実施例339

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド
【化555】



10

5-アミノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (200mg、793 μ mol) を、DMF (6.6ml) に溶解し、(2-クロロ-6-フルオロフェニル)酢酸 (179mg、951 μ mol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (690 μ l、4.0mmol) およびHATU (482mg、1.27mmol) を添加した。反応物を50℃で18時間撹拌した。水およびジクロロメタンを添加し、相を分離した。水相をジクロロメタンで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (67.6mg、純度95%、2ステップでの収率19%)。

20

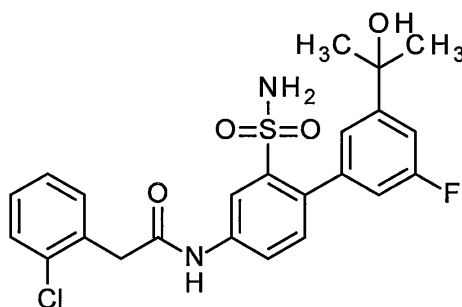
LC-MS (方法B) : Rt=0.89分; MS (ESI^{neg}) : m/z=421 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.86 (s, 3H), 3.92 (d, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.65 (s, 1H)。

【0806】

30

実施例340

2-(2-クロロフェニル)-N-[3'-フルオロ-5'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-スルファモイルビフェニル-4-イル]アセトアミド
【化556】



40

2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (330mg、1.39mmol) および[3-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]ボロン酸 (552mg、2.79mmol) を、n-プロパノール (130ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (49.1mg、69.7 μ mol)、トリ

50

フェニルホスフィン (18.3mg、69.7 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (2.1ml、2.0M、4.2mmol) を添加した。反応物をアルゴンで5分間パージし、その後マイクロ波中120°Cで2時間加熱した (4bar/40W)。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (550mg)。

3'-フルオロ-5'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-ニトロビフェニル-2-スルホンアミド (330mg、931 μ mol) を、THF (93ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。白金担持炭 (5%負荷、185mg、950 μ mol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で1時間継続した。その後、フラスコを排気し、水素で3回パージし、反応が完了するまで攪拌を継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (350mg)。

10

4-アミノ-3'-フルオロ-5'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ビフェニル-2-スルホンアミド (175mg、539 μ mol) を、DMF (3.8ml) に溶解し、(2-クロロフェニル) 酢酸 (110mg、647 μ mol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (470 μ l、2.7mmol) およびHATU (328mg、863 μ mol) を添加した。反応物を50°Cで18時間攪拌した。その後、水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (2回、Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、メタノール/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (10.0mg、純度98%、3ステップでの収率4%)。

20

LC-MS (方法J) : Rt=1.28分; MS (ESI^{neg}) : m/z=475 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.43 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.99-7.08 (m, 1H), 7.12-7.22 (s, 2H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.76-7.90 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.65 (s, 1H)。

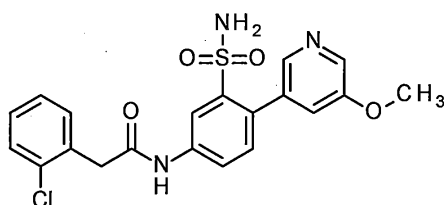
【0807】

実施例341

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-メトキシピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

30

【化557】



40

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (250mg、545 μ mol) および3-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (192mg、817 μ mol) を、n-プロパノール (10ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (19.2mg、27.2 μ mol) およびトリフェニルホスフィン (7.15mg、27.2 μ mol) を添加し、溶液をアルゴンで5分間パージした。その後、炭酸カリウム水溶液 (1.6ml、1.0M、1.6mmol) を添加し、反応物を100°Cで2時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ジクロロメタン中5%エ

50

タノール)により精製して、60mgを得た(収率23%)。

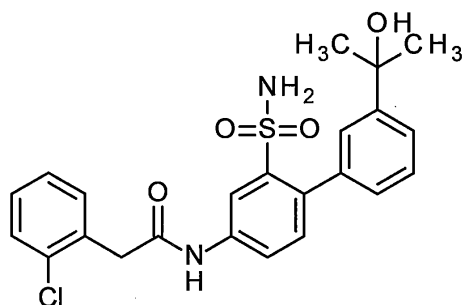
LC-MS(方法B): Rt=1.05分; MS(ESI^{neg}): m/z=485 [M-H]⁻
 2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]アセトアミド(60.0mg、123μmol)を、メタノール(10ml)に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液(10ml)によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC(Waters XBrigde C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(4.2mg、純度90%、2ステップでの収率8%)。
 LC-MS(方法B): Rt=0.92分; MS(ESI^{neg}): m/z=430 [M-H]⁻
¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 7.31 (d, 3H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.82-7.92 (m, 1H), 8.12-8.35 (m, 2H), 8.41-8.53 (m, 1H).

【0808】

実施例342

2-(2-クロロフェニル)-N-[3'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-スルファモイルビフェニル-4-イル]アセトアミド

【化558】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(200mg、436μmol)および[3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]ボロン酸(157mg、872μmol)を、n-プロパノール(12ml)に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(CAS 13965-03-2)(15.3mg、21.8μmol)、トリフェニルホスフィン(7.90mg、21.8μmol)およびフッ化カリウム(50.7mg、872μmol)を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液(650μl、2.0M、1.3mmol)を添加した。反応物を80℃で2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した(250mg)。

2-(2-クロロフェニル)-N-[2-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-3'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビフェニル-4-イル]アセトアミド(250mg、486μmol)を、メタノール(1.8ml)に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液(140μl)によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC((Waters XBrigde C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%)、次にChromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))によって精製して、表題化合物を得た(7.70mg、純度95%、2ステップでの収率3%)

LC-MS(方法B): Rt=1.02分; MS(ESI^{neg}): m/z=457 [M-H]⁻
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.43 (s, 6H), 3.89 (s, 2H)

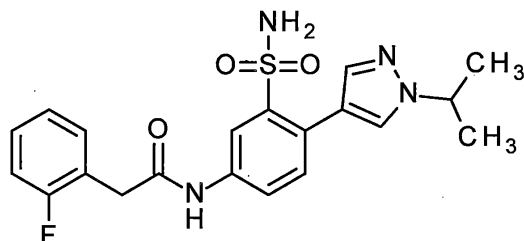
), 5.01 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.18–7.40 (m, 5H), 7.42–7.52 (m, 4H), 7.82 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.62 (s, 1H).

【0809】

実施例343

2-(2-フルオロフェニル)-N-{4-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化559】



10

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (250mg、565 μ mol) および1-(プロパン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (267mg、1.13mmol) を、n-プロパノール (10ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (19.9mg、28.3 μ mol)、トリフェニルホスフィン (7.41mg、28.3 μ mol) およびフッ化カリウム (7.55mg、130 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (710 μ l、2.0M、1.4mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中120°Cで1時間加熱した加熱した (4bar/25W)。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (270mg)。

20

N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (250mg、530 μ mol) を、メタノール (15ml) に溶解し、反応が完了するまで80°Cで32%水酸化ナトリウム水溶液 (470 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (47.5mg、純度95%、2ステップでの収率20%)。

30

LC-MS (方法A) : Rt=1.00分; MS (ESI^{neg}) : m/z=415 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.44 (d, 6H), 3.76 (s, 2H), 4.43–4.56 (m, 1H), 7.09–7.24 (m, 4H), 7.27–7.51 (m, 3H), 7.67–7.74 (m, 1H), 7.77–7.85 (m, 1H), 8.02–8.05 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H)。

40

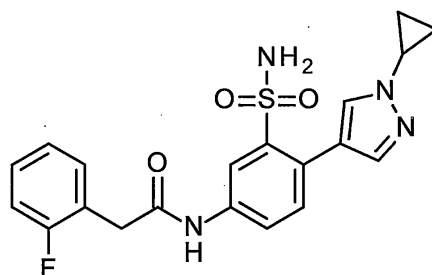
【0810】

実施例344

N-[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

50

【化560】



10

5-アミノ-2-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル）-N-〔（ジメチルアミノ）メチリデン〕ベンゼンスルホンアミド（200mg、600 μ mol）を、DMF（10ml）に溶解し、（2-フルオロフェニル）酢酸（111mg、720 μ mol）を添加し、続いてN，N-ジイソプロピルエチルアミン（520 μ l、3.0mmol）およびHATU（456mg、1.20mmol）を添加した。反応物を50℃で16時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用了。

20

N-〔4-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-〔〔（ジメチルアミノ）メチリデン〕スルファモイル〕フェニル〕-2-（2-フルオロフェニル）アセトアミド（282mg、600 μ mol）を、メタノール（5ml）に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液（5+5ml）によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC（Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水（32%））により精製して、表題化合物を得た（27.2mg、純度98%、2ステップでの収率11%）。

LC-MS（方法B）：Rt=0.91分；MS（ESI^{neg}）：m/z=413 [M-H]⁻ 1H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）： δ [ppm] = 0.91-1.01（m，2H），1.04-1.13（m，2H），3.67-3.82（m，3H），7.13-7.26（m，4H），7.28-7.37（m，1H），7.37-7.47（m，2H），7.67（d，1H），7.80（dd，1H），7.98-8.07（m，1H），8.30（d，1H），10.55（s，1H）。

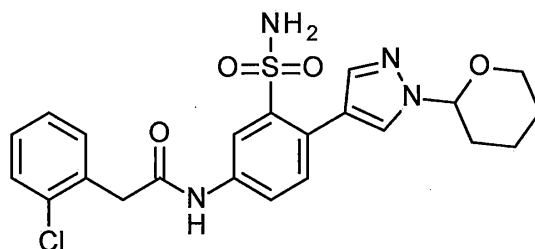
30

【0811】

実施例345

2-（2-クロロフェニル）-N-〔3-スルファモイル-4-〔1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕フェニル〕アセトアミド

【化561】



40

5-アミノ-N-〔（ジメチルアミノ）メチリデン〕-2-〔1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-イル〕ベンゼンスルホンアミド（3.40g、9.

50

01mmol) を、DMF (63ml) に溶解し、(2-クロロフェニル) 酢酸 (1.84g、10.8mmol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (7.8ml、45mmol) およびHATU (5.48g、14.4mmol) を添加した。反応物を50℃で18時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタンおよび水を添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質を、アンモニアをコートしたシリカゲルでのクロマトグラフィー (ヘキサン中酢酸エチルの10%勾配) により精製して2.1gを得た (純度50%、収率43%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.12分; MS (ESI^{neg}) : m/z=528 [M-H] -
2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)アセトアミド (350mg、660μmol) を、メタノール (15ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (190μl) によって処理した。HCl水溶液 (100μl、6.0M) を添加してpHを7に調整した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (31mg、純度80%、3ステップでの収率8%)。

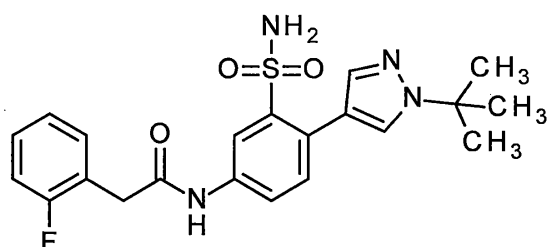
LC-MS (方法B) : Rt=1.02分; MS (ESI^{neg}) : m/z=473 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.45-1.61 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.88-2.01 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.81-3.98 (m, 3H), 5.42 (dd, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.77 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.59 (s, 1H)。

【0812】

実施例346

N-[4-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化562】



5-アミノ-2-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (125mg、425μmol) を、DMF (3.5ml) に溶解し、(2-フルオロフェニル) 酢酸 (78.5mg、510μmol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (370μl、2.1mmol) およびHATU (258mg、679μmol) を添加した。反応物を50℃で18時間撹拌し、水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にWaters XBridge C18 5μ 100×30mm、メタノール/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (12.8mg、純度96%、2ステップでの収率7%)。

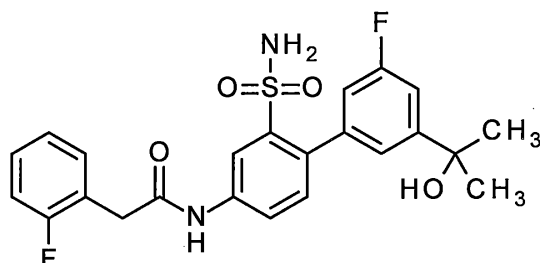
LC-MS (方法B) : Rt=1.03分; MS (ESI^{neg}) : m/z=429 [M-H] -

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.54 (s, 9H), 3.77 (s, 2H), 7.11–7.22 (m, 4H), 7.29–7.37 (m, 1H), 7.37–7.43 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.78–7.85 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

【0813】

実施例347

N-[3'-フルオロ-5'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-スルファモイルビフェニル-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド
【化563】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (500mg、1.13mmol) および [3-(エトキシカルボニル)-5-フルオロフェニル] ボロン酸 (479mg、2.26mmol) を、n-プロパノール (21ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (39.8mg、56.5 μ mol)、トリフェニルホスフィン (14.8mg、56.5 μ mol) およびフッ化カリウム (15.1mg、260 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンでパージし、炭酸カリウム水溶液 (1.4ml、2.0M、2.8mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、220mgを得た (収率37%)。

LC-MS (方法B) : R_t =1.28分; MS (ESI $^-$) : m/z =528 [M-H] - エチル2'-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-5-フルオロ-4'-{[(2-フルオロフェニル)アセチル]アミノ}ビフェニル-3-カルボキシレート (220mg、415 μ mol) を、無水THF (7.6ml) に溶解し、THF中メチルマグネシウムブロミド溶液 (12ml、1.0M、12mmol) を添加し、攪拌を室温で18時間継続した。次に、酢酸エチルを添加し、続いて飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した。沈殿を濾別し、相を分離し、有機相を減圧下で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (430mg)。

N-[2-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-3'-フルオロ-5'-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ビフェニル-4-イル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (250mg、485 μ mol) を、メタノール (1.8ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (430 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (50.2mg、純度95%、2ステップでの収率21%)。

LC-MS (方法B) : R_t =1.01分; MS (ESI $^-$) : m/z =459 [M-H] -
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.43 (s, 6H), 3.79 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.98–7.10 (m, 1H), 7.15–7.37 (m, 8H), 7.3

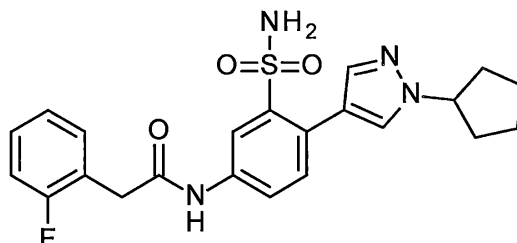
8-7.45 (m, 1H), 7.76-7.86 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H).

【0814】

実施例348

N-[4-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化564】



10

5-アミノ-2-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (290mg、947 μ mol) を、DMF (7.8ml) に溶解し、(2-フルオロフェニル)酢酸 (175mg、1.14mmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (820 μ l、4.7mmol) およびHATU (576mg、1.51mmol) を添加した。反応物を50℃で16時間撹拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をメタノール (2ml) に溶解し、32%水酸化ナトリウム水溶液 (210 μ l) によって80℃で2時間処理した。6N HCl水溶液を添加して、pHを7に調整した。その後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、メタノール/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (37.1mg、純度95%、3ステップでの収率8%)

20

30

LC-MS (方法J) : Rt=1.26分; MS (ESI^{neg}) : m/z=441 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.57-1.73 (m, 2H), 1.73-1.89 (m, 2H), 1.89-2.03 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.63-4.79 (m, 1H), 7.13-7.25 (m, 4H), 7.28-7.49 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.76-7.85 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H).

【0815】

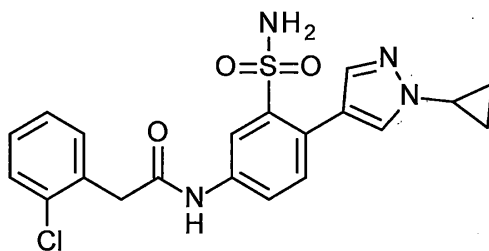
実施例349

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 5 6 5】



10

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (500mg、1.09mmol)、1-シクロプロピル-4-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (510mg、2.18mmol) およびフッ化カリウム (139mg、2.4mmol) を、無水および脱気したDMF (30ml) に溶解し、溶液を再びアルゴンで5分間パージし、続いてビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム (0) (CAS 53199-31-8) (28mg、54 μmol) を添加した。反応物を100℃で2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル]アセトアミド (560mg、1.15mmol) を、メタノール (54ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (560 μl) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、酢酸エチル/ヘキサン) によって、その後HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (192mg、純度95%、2ステップでの収率37%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.96分; MS (ESI neg) : m/z=429 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ [ppm] = 0.94-1.01 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 2H), 3.67-3.80 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.57 (s, 1H) .

30

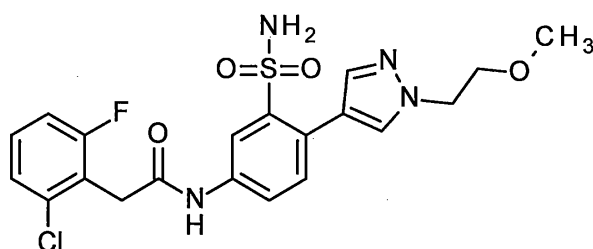
【0816】

実施例350

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-{4-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化 5 6 6】

40



50

5-アミノ-2-[1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド (190mg、641 μ mol) を、DMF (5.3ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (145mg、769 μ mol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (560 μ l、3.2mmol) およびHATU (390mg、1.03mmol) を添加した。反応物を50℃で16時間撹拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にWaters XBrigde C18 5 μ 100×30mm、メタノール/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (53.8mg、純度99%、3ステップでの収率18%)。

10

LC-MS (方法I) : Rt=1.17分; MS (ESI^{neg}) : m/z=465 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.24 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.92 (d, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.32-7.50 (m, 3H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.66 (s, 1H) .

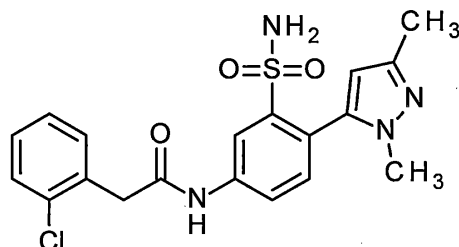
【0817】

実施例351

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化567】

20



30

5-アミノ-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (200mg、751 μ mol) を、DMF (5.3ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (154mg、901 μ mol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (620 μ l、3.8mmol) およびHATU (457mg、1.20mmol) を添加した。反応物を50℃で5時間撹拌した。水およびジクロロメタンを添加し、相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質を、アンモニアをコートしたシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ヘキサン/酢酸エチル) によって精製し、次にHPLC精製 (Waters XBrigde C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) に供して、表題化合物を得た (12.6mg、純度95%、3ステップでの収率4%)。

40

LC-MS (方法B) : Rt=0.87分; MS (ESI^{neg}) : m/z=417 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.16 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.72 (s, 1H) .

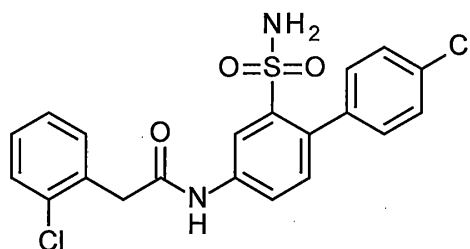
【0818】

実施例352

2-(2-クロロフェニル)-N-(4'-クロロ-2-スルファモイルビフェニル-4-イル)

50

）アセトアミド
【化568】



10

2-クロロ-N-((2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1.03mmol) および (4-クロロフェニル) ボロン酸 (243mg、1.55mmol) を、DMF (50ml) に溶解し、続いてビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (109mg、155μmol) および炭酸カリウム水溶液 (2.5ml、1.0M、2.5mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中120℃で1時間加熱した (2bar、50W)。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、467mgを得た (純度82%、収率97%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=1.39分; MS (ESI^{neg}) : m/z=461 [M-H] -
4'-クロロ-N-((2,4-ジメトキシベンジル)-4-ニトロビフェニル-2-スルホンアミド (467mg、1.01mmol) を、ジオキサン (4.8ml) に溶解し、塩化スズ (II) 二水和物 (1.14g、5.04mmol) を添加した。反応物を70℃で2時間撹拌した。その後、混合物をシリカゲルで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに懸濁し、再び濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (230mg)。

4-アミノ-4'-クロロ-N-((2,4-ジメトキシベンジル) ビフェニル-2-スルホンアミド (110mg、254μmol) を、DMF (1.8ml) に溶解し、(2-クロロフェニル) 酢酸 (52.0mg、305μmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (210μl、1.3mmol) およびHATU (155mg、407μmol) を添加した。反応物を50℃で4時間撹拌し、水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (150mg)。

30

N-{4'-クロロ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] ビフェニル-4-イル}-2-(2-クロロフェニル) アセトアミド (150mg、256μmol) を、ジクロロメタン (1.5ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (990μl、13mmol) を添加し、反応が完了するまで室温で撹拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をトルエンとともに共蒸留した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (29.8mg、純度95%、3ステップでの収率25%)。

40

LC-MS (方法B) : Rt=1.20分; MS (ESI^{neg}) : m/z=432 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.89 (s, 2H), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 4H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.82 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H)。

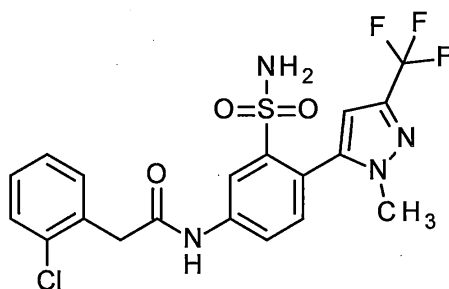
【0819】

実施例353

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

50

【化569】



10

5-アミノ-2-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド (300mg、937 μ mol) を、DMF (6.6ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (192mg、1.12mmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (820 μ l、4.7mmol) およびHATU (570mg、1.50mmol) を添加した。反応物を50℃で18時間攪拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、メタノール/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にアセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (28.2mg、純度99%、3ステップでの収率6%)。LC-MS (方法A) : Rt=1.14分; MS (ESI^{neg}) : m/z=471 [M-H] - 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.59 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 5H), 7.85-7.93 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.79 (s, 1H)。

20

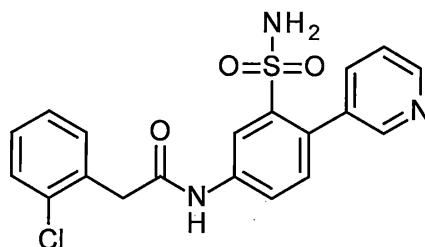
【0820】

実施例354

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(ピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

30

【化570】



40

N-{4-ブromo-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル}-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (250mg、451 μ mol) およびピリジン-3-イル硼酸 (83.2mg、677 μ mol) を、DMF (10ml) に溶解し、続いて炭酸カリウム水溶液 (1.1ml、1.0M、1.1mmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (47.7mg、67.7 μ mol) を添加した。反応物をマイクロ波中120℃で30分間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾

50

乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (740mg)。

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(ピリジン-3-イル)フェニル}アセトアミド (347mg、628 μ mol) を、ジクロロメタン (5.0ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5.0ml、65mmol) を添加した。反応が完了するまで、室温で攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (49.6mg、純度95%、2ステップでの収率19%)。

10

LC-MS (方法B) : Rt=0.85分; MS (ESI^{neg}) : m/z=400 [M-H]⁻
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.90 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.49-8.59 (m, 2H), 10.66 (s, 1H)。

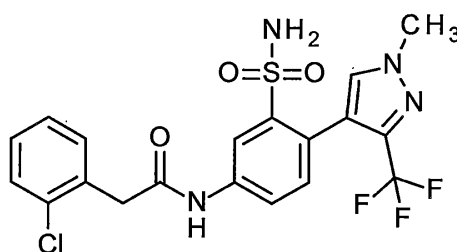
【0821】

実施例355

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化571】

20



30

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (200mg、436 μ mol) および [1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル] ボロン酸 (169mg、872 μ mol) を、n-プロパノール (8.0ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (15.3mg、21.8 μ mol) およびトリフェニルホスフィン (5.72mg、21.8 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (540 μ l、2.0M、1.1mmol) を添加した。反応物を80 $^{\circ}$ Cで2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (250mg)。

40

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル)アセトアミド (250mg、474 μ mol) を、メタノール (4.9ml) に溶解し、反応が完了するまで80 $^{\circ}$ Cで32%水酸化ナトリウム水溶液 (130 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (3.60mg、純度98%、2ステップでの収率2%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.20分; MS (ESI^{neg}) : m/z=471 [M-H]⁻

50

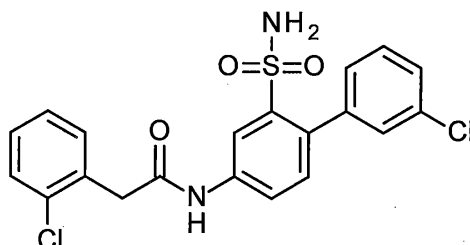
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.88 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.14–7.29 (m, 3H), 7.29–7.39 (m, 2H), 7.41–7.53 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.84–7.89 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

【0822】

実施例356

2-(2-クロロフェニル)-N-(3'-クロロ-2-スルファモイルビフェニル-4-イル)アセトアミド

【化572】



2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (400mg、1.03mmol) および (3-クロロフェニル) ボロン酸 (243mg、1.55mmol) を、DMF (20ml) に溶解し、続いてビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (109mg、155 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (2.5ml、1.0M、2.5mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中120℃で1時間加熱した (2bar、50W)。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、702mgを得た。

LC-MS (方法A) : Rt=1.39分 ; MS (ESI^{neg}) : m/z=461 [M-H]⁻

3'-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-ニトロビフェニル-2-スルホンアミド (470mg、1.02mmol) を、ジオキサン (4.9ml) に溶解し、塩化スズ(II)二水和物 (1.15g、5.08mmol) を添加した。反応物を70℃で2時間撹拌した。その後、混合物をシリカゲルで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに懸濁し、再び濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (652mg)。

4-アミノ-3'-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)ビフェニル-2-スルホンアミド (200mg、純度60%、277 μ mol) を、DMF (2.0ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (56.7mg、333 μ mol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (230 μ l、1.4mmol) およびHATU (169mg、443 μ mol) を添加した。反応物を50℃で4時間撹拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (170mg)。

N-{3'-クロロ-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]ビフェニル-4-イル}-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (170mg、290 μ mol) を、ジクロロメタン (1.5ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.1ml) を添加し、反応が完了するまで室温で撹拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をトルエンとともに共蒸留した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (22.6mg、純度95%、4ステップでの収率17%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1.15分 ; MS (ESI^{neg}) : m/z=433 [M-H]⁻

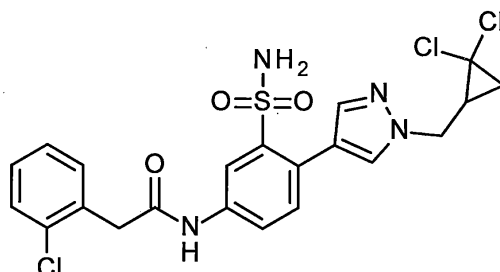
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.90 (s, 2H), 7.22–7.29 (m, 3H), 7.31–7.35 (m, 3H), 7.38–7.42 (m, 3H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

【0823】

実施例357

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{1-[(2,2-ジクロロシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド

【化573】



2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]アセトアミド (200mg、448 μmol) を、DMF (3ml) に溶解し、炭酸セシウム (292mg、897 μmol)、ヨウ化カリウム (74.5mg、448 μmol) および2-(ブロモメチル)-1,1-ジクロロシクロプロパン (101mg、493 μmol) を添加した。反応物を100℃で18時間攪拌した。同じ量の試薬を添加し、攪拌を100℃で24時間継続した。次に、水および酢酸エチルを添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{1-[(2,2-ジクロロシクロプロピル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)アセトアミド (302mg、531 μmol) を、メタノール (4.4ml) に溶解し、室温で25%アンモニア水溶液 (4.4ml) によって処理した。16時間後、32%水酸化ナトリウム水溶液 (200 μl) を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (6.80mg、純度95%、3ステップでの収率2%)。

LC-MS (方法B) : R_t =1.11分; MS (ESI $^-$) : m/z =511 [M-H] $^-$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.57–1.71 (m, 1H), 1.81–1.90 (m, 1H), 2.26–2.35 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 4.33 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.27–7.40 (m, 2H), 7.40–7.53 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.80–7.86 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.30–8.39 (m, 1H), 10.59 (s, 1H).

【0824】

実施例358

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

10

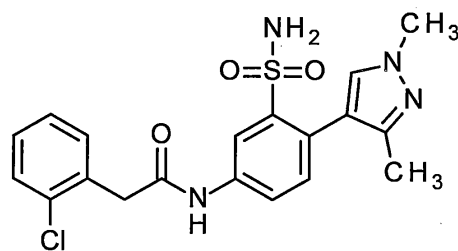
20

30

40

50

【化 5 7 4】



10

5-アミノ-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (250mg、939 μ mol) を、DMF (6.6ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (192mg、1.13mmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (820 μ l、4.7mmol) およびHATU (571mg、1.50mmol) を添加した。反応物を50℃で18時間攪拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をメタノール (4ml) に溶解し、32%水酸化ナトリウム水溶液 (210 μ l) を添加した。反応物を80℃で2時間攪拌した。その後、反応物を6N HClで中和し、水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にChromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、最終化合物を得た (19.6mg、純度90%、3ステップでの収率4%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.94分; MS (ESI^{neg}) : m/z=417 [M-H]⁻
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.77-7.88 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.58 (s, 1H)。

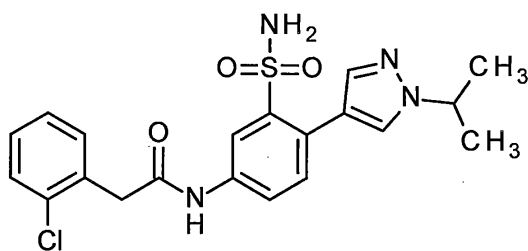
30

【0825】

実施例359

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化 5 7 5】



40

2-クロロ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、2.11mmol) および1-(プロパン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (998mg、4.23mmol) を、n-プロパノール (28ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-0

50

3-2) (74.4mg、106 μ mol)、トリフェニルホスフィン (27.7mg、106 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (3.2ml、2.0M、6.3mmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物をマイクロ波中120°Cで1時間加熱した (4bar/40W)。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をメタノールとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用了 (700mg)。

5-ニトロ-2-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド (700mg、2.26mmol) を、THF (230ml) およびメタノール (50ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、245mg、2.30mmol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で16時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (600mg)。

5-アミノ-2-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド (300mg、1.07mmol) を、DMF (7.5ml) に溶解し、(2-クロロフェニル) 酢酸 (219mg、1.28mmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (880 μ l、5.4mmol) およびHATU (651mg、1.71mmol) を添加した。反応物を50°Cで18時間攪拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (66.6mg、純度95%、3ステップでの収率14%)。

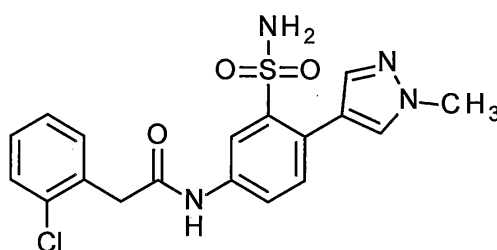
LC-MS (方法I) : Rt=1.27分; MS (ESI^{neg}) : m/z=431 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.45 (d, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.45-4.58 (m, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.27-7.40 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

【0826】

実施例360

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化576】



N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (900mg、1.96mmol) および1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (490mg、2.35mmol) を、DMF (25ml) に溶解し、続いてフッ化カリウム (251mg、4.32mmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0) (CAS 53199-31-8) (50.1mg、98.1 μ mol) を添加した。反応物を100°Cで1時間加熱した。混合物をガラス繊維濾紙によって濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をもう一度上記の反応手順に供した。その後、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで

抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (2.39g)。

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]アセトアミド (2.39g、5.20mmol) を、メタノール (80ml) に溶解し、室温で25%アンモニア水溶液 (80ml) によって処理した。UPLCにより不完全な反応が示され、25%アンモニア水溶液 (80ml) を添加し、反応が完了するまで攪拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (Biotage、ジクロロメタン中10%エタノール) とそれに続くHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (327mg、純度98%、2ステップでの収率15%)。

10

LC-MS (方法B) : Rt=0.86分; MS (ESI^{neg}) : m/z=403 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.78-3.96 (m, 5H), 7.17 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

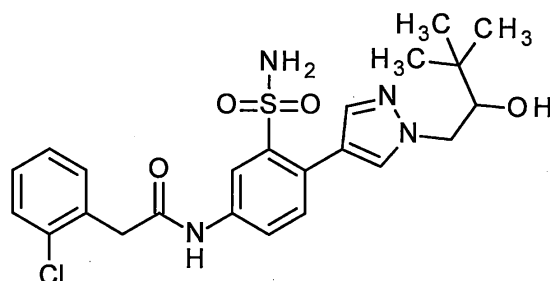
【0827】

実施例361

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化577】

20



30

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]アセトアミド (250mg、561 μ mol) を、DMF (10ml) に溶解し、2-tert-ブチルオキシラン (1.68g、16.8mmol) および炭酸セシウム (365mg、1.12mmol) を添加した。反応物をマイクロ波中130 $^{\circ}$ Cで30分間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した (306mg)。

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-{1-[2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルブチル]-1H-ピラゾール-4-イル}フェニル)アセトアミド (306mg、560 μ mol) を、メタノール (5.8ml) に溶解し、反応が完了するまで80 $^{\circ}$ Cで32%水酸化ナトリウム水溶液 (480 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (8.80mg、純度95%、2ステップでの収率3%)。

40

LC-MS (方法B) : Rt=1.28分; MS (ESI^{neg}) : m/z=489 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 0.93 (s, 9H), 3.37-3.51 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 3H), 4.26 (dd, 1H), 4.91 (d, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.70 (s, 1

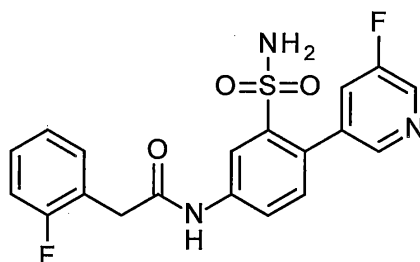
50

H) , 7.84 (dd, 1H) , 8.02 (s, 1H) , 8.31 (d, 1H) , 10.58 (s, 1H) .
【0828】

実施例362

2- (2-フルオロフェニル) -N- [4- (5-フルオロピリジン-3-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化578】



N- (4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド (750mg、1.70mmol) および (5-フルオロピリジン-3-イル) ボロン酸 (478mg、3.39mmol) を、n-プロパノール (15 ml) に溶解し、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 139 65-03-2) (59.7mg、84.8 μmol) およびトリフェニルホスフィン (22.2mg、84.8 μmol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (2.1ml、2.0M、4.2mmol) を添加した。反応物を100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使した (970mg)。

N- [3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- (5-フルオロピリジン-3-イル) フェニル] -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド (970mg、2.12mmol) を、メタノール (50ml) に溶解し、25%アンモニア水溶液 (50ml) によって室温で4時間処理した。UPLCにより不完全な反応が示されたので、25%アンモニア水溶液 (50ml) を再び添加した。反応が完了するまで、室温で撹拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (126mg、純度99%、2ステップでの収率15%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.83分; MS (ESI neg) : m/z=402 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ [ppm] = 3.80 (s, 2H) , 7.14-7.24 (m, 2H) , 7.30-7.47 (m, 5H) , 7.68-7.75 (m, 1H) , 7.87 (dd, 1H) , 8.33-8.44 (m, 2H) , 8.57 (d, 1H) , 10.69 (s, 1H) .

【0829】

実施例363

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

10

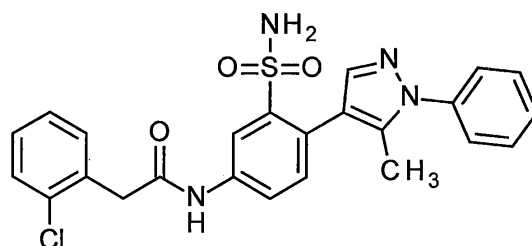
20

30

40

50

【化 5 7 9】



10

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (170mg、583 μ mol) および5-メチル-1-フェニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (248mg、874 μ mol) を、n-プロパノール (7.8ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (20.5mg、29.1 μ mol)、トリフェニルホスフィン (7.64mg、29.1 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (730 μ l、2.0M、1.5mmol) を添加した。反応物を80℃で16時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使した (210mg)。保護基を、反応条件下で部分的に除去した。混合物を次のステップに供した。

20

2-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (210mg、586 μ mol) を、メタノール (30ml) およびTHF (59ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、63.6mg、598 μ mol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で16時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (190mg)。

5-アミノ-2-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (190mg、579 μ mol) を、DMF (4.1ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (118mg、694 μ mol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (500 μ l、2.9mmol) およびHATU (352mg、926 μ mol) を添加した。反応物を50℃で16時間攪拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をメタノール (5ml) に溶解し、脱保護が完了するまで45℃で32%水酸化ナトリウム水溶液 (130 μ l) で処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBrigde C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)、次にWaters XBrigde C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (10.0mg、純度95%、3ステップでの収率3%)

30

40

LC-MS (方法A) : Rt=1.35分; MS (ESI^{neg}) : m/z=479 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.16 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.51-7.62 (m, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.84-7.93 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H) .

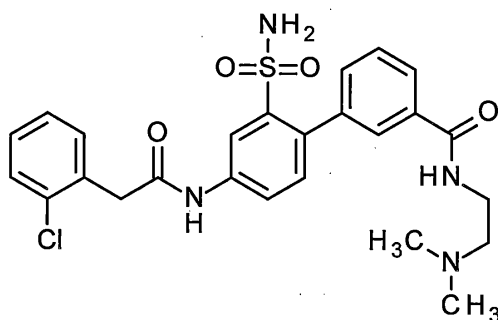
【0830】

実施例364

4'-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2'-スルファモイルピフェニル-3-カルボキサミド

50

【化 5 8 0】



10

N- (4-ブロモ-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (300mg、654 μ mol) および N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンズアミド (229mg、719 μ mol) を、n-プロパノール (13ml) に溶解し、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (23. 0mg、32. 7 μ mol) およびトリフェニルホスフィン (8. 58mg、32. 7 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (2. 0ml、1. 0M、2. 0mmol) を添加した。反応物を100℃で2時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質を酢酸エチルと水に分配した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップでを使用した (350 mg)。

20

4'- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -2'- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] -スルファモイル} ビフェニル-3-カルボキサミド (350mg、614 μ mol) を、メタノール (40ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液 (40ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (19. 5mg、純度96%、2ステップでの収率6%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=0. 95分; MS (ESI^{neg}) : m/z=513 [M-H] -
 1H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2. 20 (s, 6H) , 2. 44 (t, 2H) , 3. 34-3. 40 (m, 2H) , 3. 90 (s, 2H) , 7. 17 (s, 2H) , 7. 28 (d, 1H) , 7. 30-7. 36 (m, 2H) , 7. 42-7. 49 (m, 3H) , 7. 51-7. 58 (m, 1H) , 7. 76-7. 86 (m, 3H) , 8. 16 (s, 1H) , 8. 31-8. 44 (m, 2H) , 10. 63 (s, 1H) .

【0 8 3 1】

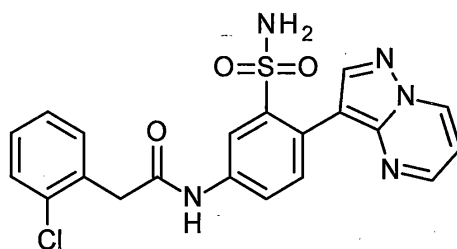
40

実施例365

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-3-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

50

【化 5 8 1】



10

2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (229mg、680 μ mol) および3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (250mg、1.02mmol) を、n-プロパノール (9.1ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (23.9mg、34.0 μ mol)、トリフェニルホスフィン (8.92mg、34.0 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (850 μ l、2.0M、1.7mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物を80℃で4時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンと水に分配した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (260mg)。

20

N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロ-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (260mg、694 μ mol) を、メタノール (30ml) およびTHF (70ml) に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭 (10%負荷、75.4mg、708 μ mol) を添加し、フラスコを排気し、その後水素 (1bar) でフラッシュした。攪拌を室温で16時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

30

5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (330mg、958 μ mol) を、DMF (6.7ml) に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸 (196mg、1.15mmol) を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン (830 μ l、4.8mmol) およびHATU (583mg、1.53mmol) を添加した。反応物を50℃で16時間攪拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した (480mg)。

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(ピラゾロ[1,5-a]-ピリミジン-3-イル)フェニル]アセトアミド (450mg、905 μ mol) を、メタノール (10ml) に溶解し、反応が完了するまで80℃で3.2%水酸化ナトリウム水溶液 (100 μ l) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製して、表題化合物を得た (9.60mg、純度95%、4ステップでの収率2%)。

40

LC-MS (方法B) : Rt=0.90分; MS (ESI^{neg}) : m/z=440 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.90 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.51-8.61 (m, 1H), 9.11-9.21 (m, 1H), 10.64 (s, 1H)。

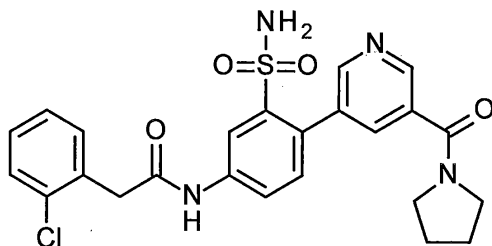
50

【0832】

実施例366

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [5- (ピロリジン-1-イルカルボニル) ピリジン-3-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化582】



10

N- (4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (250mg、545 μ mol) およびピロリジン-1-イル [5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピリジン-3-イル] メタノン (165mg、545 μ mol) を、DMF (10ml) に溶解し、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (CAS 13965-03-2) (19.2mg、27.2 μ mol)、トリフェニルホスフィン (7.15mg、27.2 μ mol) を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、炭酸カリウム水溶液 (1.6ml、1.0M、1.6mmol) を添加した。反応物を100℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップでを使用した (280mg)。

20

2- (2-クロロフェニル) -N- (3- { [(ジメチルアミノ) メチリデン] スルファモイル} -4- [5- (ピロリジン-1-イルカルボニル) ピリジン-3-イル] フェニル) アセトアミド (280mg、505 μ mol) を、メタノール (25ml) に溶解し、反応が完了するまで室温で25%アンモニア水溶液 (25ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (67.3mg、純度97%、2ステップでの収率26%)。

30

LC-MS (方法B) : Rt=0.89分; MS (ESI^{neg}) : m/z=497 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.73-1.99 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.82-7.89 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.71 (s, 1H)。

【0833】

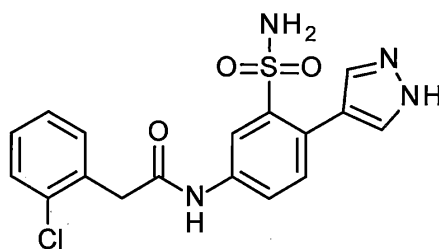
40

実施例367

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (1H-ピラゾール-4-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

50

【化 5 8 3】



10

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}アセトアミド (197mg、414 μ mol) を、ジクロロメタン (5ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (950 μ l、12mmol) を添加し、反応が完了するまで室温で攪拌を継続した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製して、表題化合物を得た (30.9mg、純度95%、収率18%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=0.89分; MS (ESI^{neg}) : m/z=389 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.88 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.70-7.91 (m, 2H), 7.91-8.11 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.57 (s, 1H), 12.92 (s, 1H)。

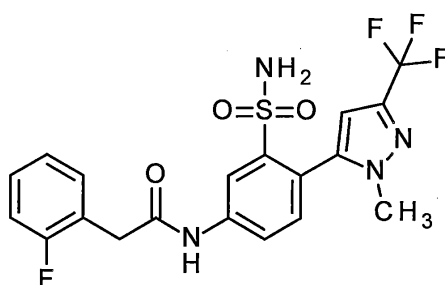
【0834】

実施例368

2-(2-フルオロフェニル)-N-{4-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化 5 8 4】

30



40

2-クロロ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (550mg、1.89mmol) および1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (1.04g、3.77mmol) を、n-プロパノール (25ml) に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (66.4mg、94.3 μ mol)、トリフェニルホスフィン (24.7mg、94.3 μ mol) および炭酸カリウム水溶液 (2.4ml、2.0M、4.7mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物を80℃で16時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去

50

し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した（660mg）。

2- [1-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド（660mg、1.88mmol）を、メタノール（30ml）およびTHF（30ml）に溶解しに溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。白金担持炭（5%負荷、375mg、1.92mmol）を添加し、フラスコを空にし、その後水素（1bar）でフラッシュした。攪拌を室温で4時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した（600mg）。部分的脱保護が反応条件下で観察され、混合物を次のステップに送った。

5-アミノ-2- [1-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド（300mg、937 μ mol）を、DMF（7.8ml）に溶解し、（2-フルオロフェニル）酢酸（173mg、1.12mmol）を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン（820 μ l、4.7mmol）およびHATU（570mg、1.50mmol）を添加した。反応物を50℃で18時間攪拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。

粗物質をメタノール（20ml）に溶解し、80℃で2時間32%水酸化ナトリウム水溶液（1.6ml）によって処理した。反応物を中和し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC（Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水（32%）、次にWaters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸）によって精製して、表題化合物を得た（10.2mg、純度95%、3ステップでの収率2%）。

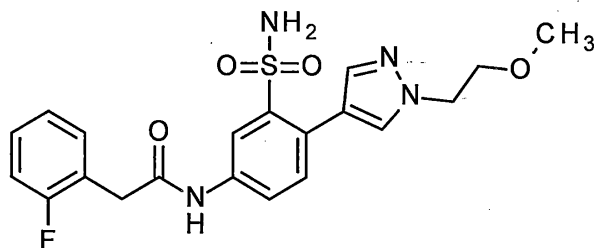
LC-MS（方法A）：Rt=1.10分；MS（ESI^{neg}）：m/z=455 [M-H]⁻ 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）： δ [ppm] = 3.58 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.29-7.48 (m, 5H), 7.84-7.93 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.77 (s, 1H)。

【0835】

実施例369

2-（2-フルオロフェニル）-N- {4- [1-（2-メトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化585】



5-アミノ-2- [1-（2-メトキシエチル）-1H-ピラゾール-4-イル] ベンゼンスルホンアミド（190mg、641 μ mol）を、DMF（5.3ml）に溶解し、（2-フルオロフェニル）酢酸（119mg、769 μ mol）を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン（560 μ l、3.2mmol）およびHATU（390mg、1.03mmol）を添加した。反応物を50℃で16時間攪拌し、次に水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC（Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル

／水＋0.2%アンモニア水（32%））によって精製して、表題化合物を得た（66.4mg、純度95%、収率23%）。

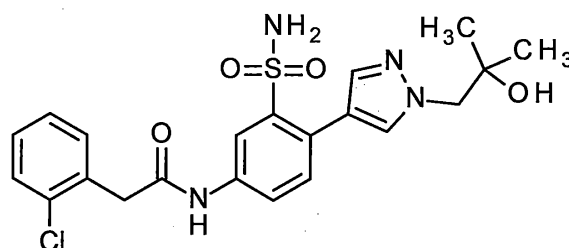
LC-MS（方法B）：Rt=0.96分；MS（ESI^{neg}）：m/z=529 [M-H]⁻
¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ [ppm] = 3.24 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.09 (s, 2H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.29-7.48 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.55 (s, 1H)。

【0836】

実施例370

2-（2-クロロフェニル）-N- {4- [1-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化586】



2-（2-クロロフェニル）-N- [3- { [（ジメチルアミノ）メチリデン] スルファモイル} -4-（1H-ピラゾール-4-イル）フェニル] アセトアミド（180mg、404 μmol）を、DMF（4ml）に溶解し、2, 2-ジメチルオキシラン（1.3ml、14mmol）および炭酸セシウム（263mg、807 μmol）を添加し、反応物をマイクロ波中130℃で30分加熱した（2bar/35W）。その後、混合物を濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した（250mg）。

2-（2-クロロフェニル）-N-（3- { [（ジメチルアミノ）メチリデン] スルファモイル} -4- [1-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル）-1H-ピラゾール-4-イル] フェニル）アセトアミド（250mg、483 μmol）を、メタノール（5.0ml）に溶解し、反応が完了するまで80℃で32%水酸化ナトリウム水溶液（270 μl）によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。相を分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC（Waters XBridge C18 5 μm 100×30mm、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水（32%）、次にChromatorex C-18 10 μm、125×30mm、アセトニトリル／水＋0.2%アンモニア水（32%））によって精製して、表題化合物を得た（2.60mg、純度95%、2ステップでの収率1%）。

LC-MS（方法B）：Rt=0.88分；MS（ESI^{neg}）：m/z=461 [M-H]⁻
¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ [ppm] = 1.09 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.57 (s, 1H)。

【0837】

実施例371

2-（5-クロロ-2-フルオロフェニル）-N- [4-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

10

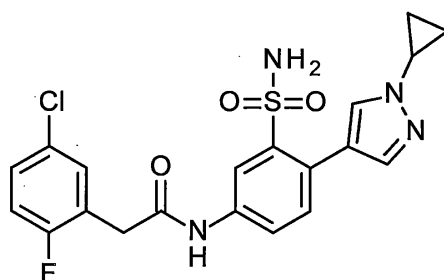
20

30

40

50

【化 5 8 7】



10

5-アミノ-2-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ベンゼンスルホンアミド(200mg、600 μ mol)を、DMF(10ml)に溶解し、(5-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸(136mg、720 μ mol)を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(520 μ l、3.0mmol)およびHATU(456mg、1.20mmol)を添加した。反応物を50℃で16時間撹拌した。水および酢酸エチルを添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。この粗物質を、さらなる精製を行わずに次のステップで利用した。

20

2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-[4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル]アセトアミド(302mg、600 μ mol)を、メタノール(5.0ml)に溶解し、室温で25%アンモニア水溶液(5.0ml)によって処理した。16時間後、同じ量のアンモニアを添加し、反応が完了するまで撹拌を継続した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、表題化合物を得た(27.6mg、純度96%、ステップでの収率10%)。

LC-MS(方法B): Rt=0.99分; MS(ESI^{neg}): m/z=447 [M-H]⁻
 1H-NMR(600MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 1.03-1.08 (m, 2H), 1.13-1.19 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.37 (d, 1H)。

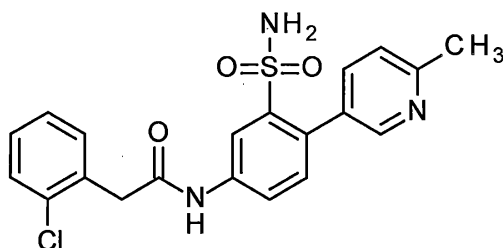
30

【0838】

実施例372

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 5 8 8】



40

2-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

50

(200mg、595 μ mol) および2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(261mg、1.19mmol)を、*n*-プロパノール(55ml)に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(CAS 13965-03-2)(20.9mg、29.7 μ mol)、トリフェニルホスフィン(10.8mg、29.7 μ mol)および炭酸カリウム水溶液(890 μ l、2.0M、1.8mmol)を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、マイクロ波中120℃で1時間加熱した。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をTHFとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した。脱保護が反応条件下で観察され、遊離スルホンアミドを次のステップに送った。

2-(6-メチルピリジン-3-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(450mg、1.53mmol)を、メタノール(70ml)に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭(10%負荷、167mg、1.56mmol)を添加し、フラスコを排気し、その後水素(1bar)でフラッシュした。攪拌を室温で4時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をTHFとともに共蒸留し、さらに精製することなく次のステップに使用した(400mg)。

5-アミノ-2-(6-メチルピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(200mg、760 μ mol)を、DMF(5.3ml)に溶解し、(2-クロロフェニル)酢酸(155mg、911 μ mol)を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(630 μ l、3.8mmol)およびHATU(462mg、1.22mmol)を添加した。反応物を50℃で16時間攪拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))によって精製して、表題化合物を得た(33.3mg、純度95%、3ステップでの収率10%)。

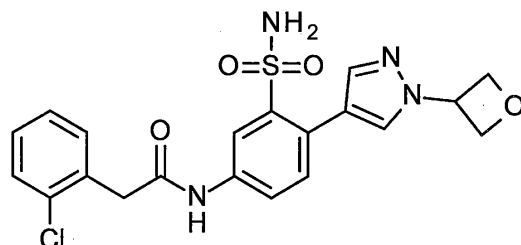
LC-MS(方法B): Rt=0.94分; MS(ESI^{neg}): m/z=414 [M-H]⁻
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.11 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.20-7.39 (m, 6H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H), 8.31-8.44 (m, 2H), 10.66 (s, 1H)。

【0839】

実施例373

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化589】



2-ブロモ-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(100mg、356 μ mol)および1-(オキセタン-3-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(107mg、427 μ mol)を、*n*-プロパノール(4.8ml)に溶解し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(CAS 13965-03-2)(12.5mg、17.8 μ mol)、トリフェニルホスフィン(4.67mg、17.8 μ mol)および炭酸カリウム水溶液(530 μ l、2.0M、1.1mmol)を添加した。溶液をアルゴンで5分間パージし、反応物をマイクロ波中120℃で1時間加熱した(4bar/40W)

。その後、混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をメタノールとともに共蒸留し、さらなる精製を行わずに次のステップで使用した（120mg）。

5-ニトロ-2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド（120mg、370 μ mol）を、THF（37ml）に溶解し、フラスコを窒素でフラッシュした。パラジウム担持炭（10%負荷、40.2mg、377 μ mol）を添加し、フラスコを排気し、その後水素（1bar）でフラッシュした。攪拌を室温で4時間継続した。反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した（110mg）。

5-アミノ-2-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ベンゼンスルホンアミド（110mg、374 μ mol）を、DMF（2.6ml）に溶解し、（2-クロロフェニル）酢酸（76.5mg、448 μ mol）を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン（330 μ l、1.9mmol）およびHATU（227mg、598 μ mol）を添加した。反応物を50℃で18時間攪拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC（Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール/水+0.2%アンモニア水（32%））によって精製して、表題化合物を得た（38.6mg、純度95%、3ステップでの収率22%）。

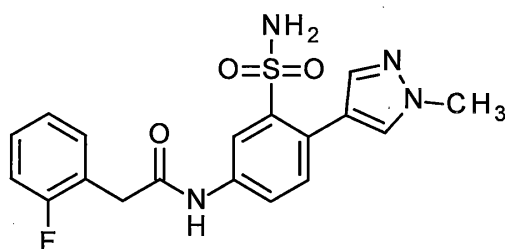
LC-MS（方法J）：Rt=1.09分；MS（ESI^{neg}）：m/z=445 [M-H]⁻
 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）： δ [ppm] = 3.88 (s, 2H), 4.86-5.00 (m, 4H), 5.54-5.68 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.78-7.86 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.27-8.35 (m, 1H), 10.58 (s, 1H) .

【0840】

実施例374

2-(2-フルオロフェニル)-N-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化590】



5-アミノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド（200mg、793 μ mol）を、DMF（6.6ml）に溶解し、（2-フルオロフェニル）酢酸（147mg、951 μ mol）を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン（350 μ l、4.0mmol）およびHATU（482mg、1.27mmol）を添加した。反応物を50℃で18時間攪拌した。水およびジクロロメタンを添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC（Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸）によって精製して、表題化合物を得た（75.6mg、純度95%、収率23%）。

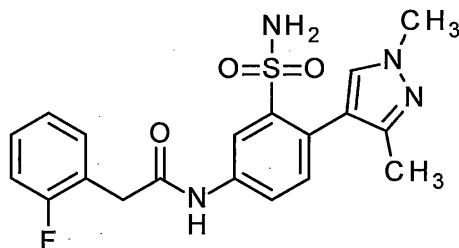
LC-MS（方法A）：Rt=0.90分；MS（ESI^{neg}）：m/z=387 [M-H]⁻
 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）： δ [ppm] = 3.76 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.12-7.27 (m, 4H), 7.30-7.44 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.55 (s, 1H) .

【0841】

実施例375

N- [4- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3-スルファモイルフェニル]
]-2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

【化591】



10

(ジメチルアミノ) メチレン保護／非保護出発物質の混合物を使用した：

5-アミノ-2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミ
ド (250mg、939 μ mol) を、DMF (7.8ml) に溶解し、(2-フルオロフェニル) 酢
酸 (174mg、1.13mmol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (82
0 μ l、4.7mmol) およびHATU (571mg、1.50mmol) を添加した。反応物を50℃で
18時間撹拌した。ジクロロメタンおよび水を添加した。相を分離し、水相をジクロロメタ
ンで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残
渣をメタノール (10ml) に再溶解し、80℃で2時間32%水酸化ナトリウム水溶液 (0.2
ml) によって処理した。反応混合物を中和し、水およびジクロロメタンを添加した。相を
分離し、合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物質を
(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水
(32%)) によって精製して、表題化合物を得た (28.0mg、純度90%、収率7%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.94分; MS (ESI^{neg}) : m/z=456 [M-H]⁻
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.99 (s, 3H), 3.77 (s, 5H), 6.91 (s, 2H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.29-7.46 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 10.56 (s, 1H).

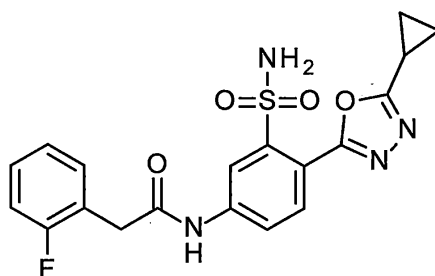
30

【0842】

実施例376

N- [4- (5-シクロプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-スルファ
モイルフェニル] -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

【化592】



40

5-アミノ-2- (5-シクロプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -N- [(ジメチルアミノ) メチリデン] ベンゼンスルホンアミド (100mg、298 μ mol) を、D

50

MF (5.0ml) に溶解し、(2-フルオロフェニル) 酢酸 (55.2mg、358 μ mol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (260 μ l、1.5mmol) およびHATU (227mg、596 μ mol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (290mg)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.00分 ; MS (ESIpos) : m/z=472 [M+H]⁺

N-[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-フェニル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (290mg、615 μ mol) を、メタノール (50ml) に溶解し、室温で2時間、濃アンモニア溶液 (10ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、HPLC精製 (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) の後に純粋な表題化合物を得た (56.8mg、純度98%、2ステップでの収率22%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.02分 ; MS (ESIpos) : m/z=417 [M+H]⁺

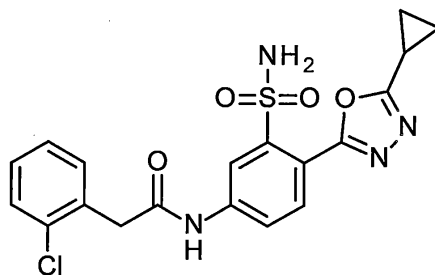
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.07-1.22 (m, 4H), 2.34 (tt, 1H), 3.82 (s, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.88 (s, 1H)。

【0843】

実施例377

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化593】



5-アミノ-2-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]ベンゼンスルホンアミド (100mg、298 μ mol) を、DMF (5.0ml) に溶解し、(2-クロロフェニル) 酢酸 (61.0mg、358 μ mol) を添加し、続いてN, N-ジイソプロピルエチルアミン (260 μ l、1.5mmol) およびHATU (227mg、596 μ mol) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。その後、0.5当量の全ての試薬を添加し、室温で16時間攪拌を継続した。その後、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合した有機相をワットマン濾紙で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した (340mg)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.05分 ; MS (ESIpos) : m/z=488 [M+H]⁺

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]-スルファモイル}フェニル]アセトアミド (340mg、697 μ mol) を、メタノール (10ml) に溶解し、室温で2時間、濃アンモニア溶液 (10ml) によって処理した。溶媒を減圧下で除去し、HPLC精製 (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) の後に

純粋な生成物を得た (56.6mg、純度93%、2ステップでの収率17%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.06分; MS (ESIpos) : m/z=433 [M+H]⁺

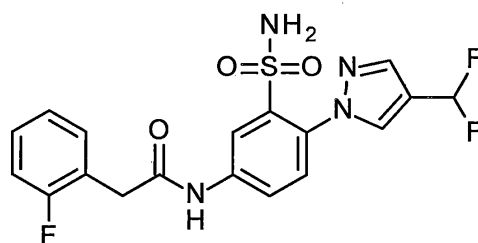
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.06-1.22 (m, 4H), 2.28-2.39 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 10.90 (s, 1H) .

【0844】

実施例378

N- {4- [4- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

【化594】



一般的手順GP2.3およびGP6.1に従って、2- [4- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (250mg、0.670mmol)、および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (154mg、1.00mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した。

LC-MS (方法A) : Rt=1.02分、MS (ESIpos) : m/z=425 [M+H]⁺

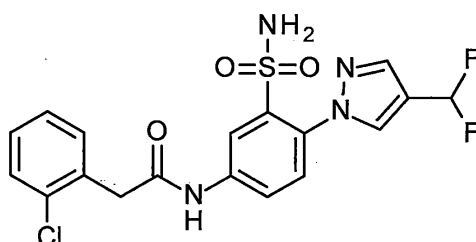
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.80 (s, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.30-7.47 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 10.79 (s, 1H) .

【0845】

実施例379

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [4- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化595】



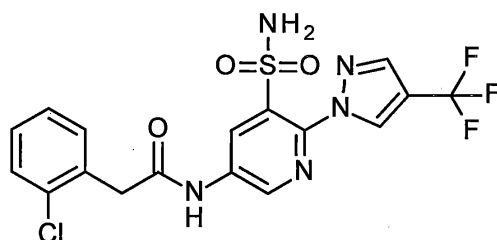
一般的手順GP2.3およびGP6.1に従って、2- [4- (ジフルオロメチル) -1H-ピラ

ゾール-1-イル]-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロベンゼンスルホンアミド(250mg、0.670mmol)、および(2-クロロフェニル)酢酸(154mg、1.00mmol)を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した。LC-MS(方法A):Rt=1.05分、MS(ESIpos):m/z=441[M+H]⁺ +
 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 10.81 (s, 1H)。

【0846】

実施例380

2-(2-クロロフェニル)-N-{5-スルファモイル-6-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド
 【化596】



5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-スルホンアミド(250mg、690 μ mol)および(2-クロロフェニル)酢酸(177mg、1.03mmol)を、DMF(10ml)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(600 μ l、3.4mmol)および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド(310 μ l、1.0mmol)を連続して添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。その後、溶媒を減圧下で除去し、酢酸エチルおよび水を添加した。相を分離し、有機相をワットマン濾紙で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をさらに精製することなく次のステップに使用した(400mg)。

2-(2-クロロフェニル)-N-(5-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-6-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-イル)アセトアミド(400mg、777 μ mol)を、メタノール(37ml)に溶解し、50 $^{\circ}$ Cで1時間、40%水酸化ナトリウム水溶液(24 μ l、1.9mmol)によって処理した。その後、溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLCクロマトグラフィー(Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))により精製して、3.8mgの表題化合物を得た(純度95%、2ステップでの収率1%)。

LC-MS(方法B):Rt=0.93分;MS(ESIpos):m/z=460[M+H]⁺ +
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3.95 (s, 2H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 11.06 (s, 1H)。

【0847】

実施例381

2-(2-フルオロフェニル)-N-{5-スルファモイル-6-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}アセトアミド

10

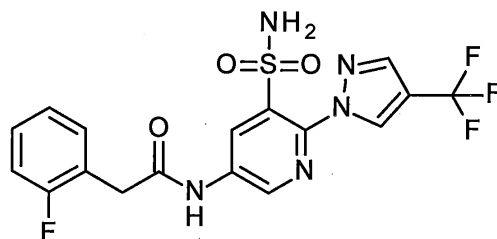
20

30

40

50

【化597】



10

表題化合物は、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン-3-スルホンアミド(250mg、690 μ mol)から出発する実施例380と同様に、HPLC精製(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水(32%))の後に2ステップで得た(12.8mg、純度90%、収率4%)。

LC-MS(方法B): Rt=0.90分; MS(ESIpos): m/z=444 [M+H]⁺

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.85 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 7.29-7.47 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

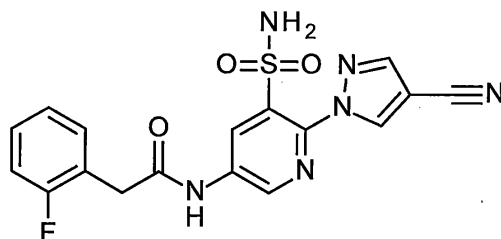
20

【0848】

実施例382

N-[6-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-スルファモイルピリジン-3-イル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化598】



30

一般的手順GP6.1に従って、粗5-アミノ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ピリジン-3-スルホンアミド(200mg)および(2-フルオロフェニル)酢酸(145mg、0.94mmol)を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した(13mg、0.0325mmol、5ステップでの収率2%、純度99%)。

40

LC-MS(方法A): Rt=0.96分、MS(ESIpos): m/z=401 [M+H]⁺

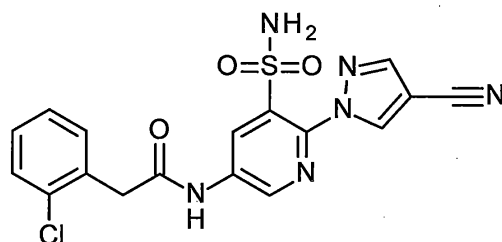
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.85 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.63 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 11.06 (s, 1H).

【0849】

実施例383

50

2- (2-クロロフェニル) -N- [6- (4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -5-スルファモイルピリジン-3-イル] アセトアミド
【化599】



10

一般的手順GP6. 1に従って、粗5-アミノ-2- (4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] ピリジン-3-スルホンアミド (55mg) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (41mg, 0. 26mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換した。表題化合物は反応の間に沈殿したので濾過によって得られ、さらなる精製は必要なかった (20. 5mg, 0. 0492mmol、5ステップでの収率9%、純度97%) 。

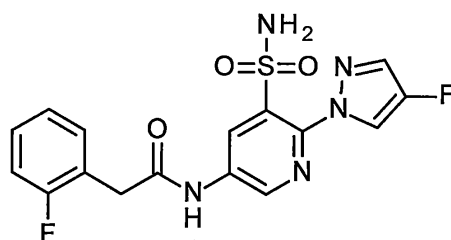
20

LC-MS (方法A) : Rt=1. 01分、MS (ESIpos) : m/z=417 [M+H] +
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 95 (s, 2H) , 7. 30-7. 37 (m, 2H) , 7. 43-7. 50 (m, 2H) , 7. 63 (s, 2H) , 8. 36 (d, 1H) , 8. 87 (d, 1H) , 8. 90 (d, 1H) , 9. 10 (d, 1H) , 11. 08 (s, 1H) .

【0850】

実施例384

2- (2-フルオロフェニル) -N- [6- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) -5-スルファモイルピリジン-3-イル] アセトアミド
【化600】



30

一般的手順GP6. 1に従って、粗5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -2- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-スルホンアミド (150mg) および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (111mg, 0. 72mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (24mg, 0. 061mmol、5ステップでの収率8%、純度97%) 。

40

LC-MS (方法A) : Rt=0. 98分、MS (ESIpos) : m/z=394 [M+H] +
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 94 (s, 2H) , 7. 30-7. 37 (m, 2H) , 7. 44-7. 49 (m, 2H) , 7. 60 (s, 2H) , 7. 93 (dd, 1H) , 8. 50 (dd, 1H) , 8. 83 (d, 1H) , 8. 88 (d, 1H) , 10. 99 (s, 1H) .

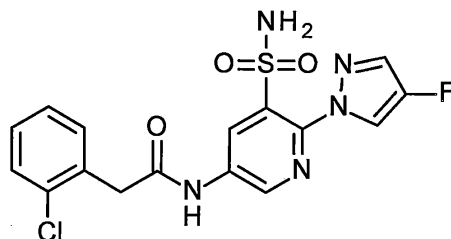
50

【0851】

実施例385

2- (2-クロロフェニル) -N- [6- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) -5-スルファモイルピリジン-3-イル] アセトアミド

【化601】



10

一般的手順GP6. 1に従って、粗5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -2- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン-3-スルホンアミド (150mg) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (123mg、0. 72mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (25mg、0. 061mmol、5ステップでの収率8%、純度98%) 。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1. 03分、MS (ESIpos) : m/z=410 [M+H]⁺

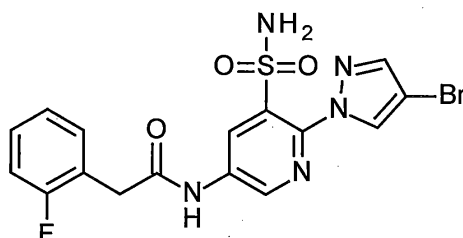
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 84 (s, 2H) , 7. 16-7. 23 (m, 2H) , 7. 31-7. 38 (m, 1H) , 7. 42 (td, 1H) , 7. 60 (s, 2H) , 7. 93 (dd, 1H) , 8. 50 (dd, 1H) , 8. 83 (d, 1H) , 8. 88 (d, 1H) , 10. 97 (s, 1H) .

【0852】

実施例386

N- [6- (4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル) -5-スルファモイルピリジン-3-イル] -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド

【化602】



40

一般的手順GP6. 1に従って、粗5-アミノ-2- (4-ブromo-1H-ピラゾール-1-イル) -N- [(ジメチルアミノ) メチレン] ピリジン-3-スルホンアミド (84mg) および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (50. 5mg、0. 33mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換した。目的生成物は反応の間に沈殿したので濾過によって得られ、さらなる精製は必要なかった (14mg、0. 0308mmol、5ステップでの収率12%、純度97%) 。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 10分、MS (ESIpos) : m/z=454/456 [M+H]⁺

50

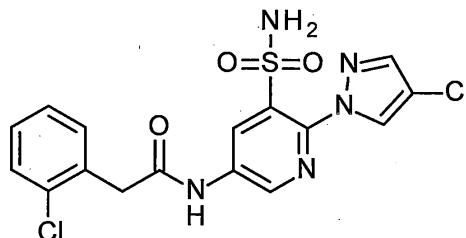
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] : 3.84 (s, 2H), 7.16–7.23 (m, 2H), 7.31–7.38 (m, 1H), 7.42 (td, 1H), 7.59–7.65 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 10.99 (s, 1H).

【0853】

実施例387

2-(2-クロロフェニル)-N-[6-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-スルファモイルピリジン-3-イル]アセトアミド

【化603】



一般的手順GP6.1に従って、粗5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ピリジン-3-スルホンアミド(100mg)および(2-クロロフェニル)酢酸(77.8mg、0.46mmol)を、中間体を精製することなく2表題化合物に変換した。表題化合物は反応の間に沈殿したので濾過によって得られ、さらなる精製は必要なかった(38mg、0.0891mmol、5ステップでの収率27%、純度99%)。

LC-MS (方法A) : $R_t=1.13$ 分、MS (ESIpos) : $m/z=426$ [M+H]⁺

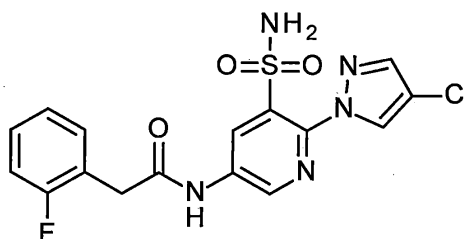
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] : 3.94 (s, 2H), 7.30–7.37 (m, 2H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.89 (d, 1H), 11.01 (s, 1H).

【0854】

実施例388

N-[6-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-スルファモイルピリジン-3-イル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化604】



一般的手順GP6.1に従って、粗5-アミノ-2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ピリジン-3-スルホンアミド(100mg)および(2-フルオロフェニル)酢酸(70mg、0.46mmol)を、中間体を精製することなく表題化合物に変換した。表題化合物は反応の間に沈殿したので濾過によって得られ、さ

らなる精製は必要なかった（8mg、0.0195mmol、5ステップでの収率6%、純度99%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.08分、MS（ESIpos）：m/z=410 [M+H]⁺

¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.84（s, 2H）, 7.16–7.24（m, 2H）, 7.31–7.38（m, 1H）, 7.42（td, 1H）, 7.60（s, 2H）, 7.94（d, 1H）, 8.58（d, 1H）, 8.83（d, 1H）, 8.88（d, 1H）, 10.99（s, 1H）。

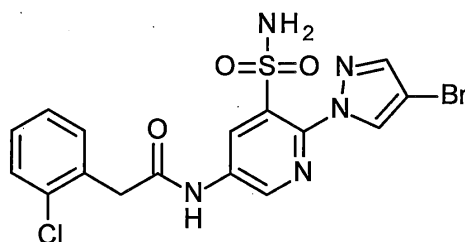
【0855】

実施例389

N-〔6-（4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル）-5-スルファモイルピリジン-3-イル〕-2-（2-クロロフェニル）アセトアミド

10

【化605】



20

一般的手順GP6.1に従って、粗5-アミノ-2-（4-ブロモ-1H-ピラゾール-1-イル）-N-〔（ジメチルアミノ）メチレン〕ピリジン-3-スルホンアミド（84mg）および（2-クロロフェニル）酢酸（55.9mg、0.33mmol）を、中間体を精製することなく表題化合物に変換した。表題化合物は反応の間に沈殿したので濾過によって得られ、さらなる精製は必要なかった（20mg、0.0425mmol、5ステップでの収率17%、純度98%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.14分、MS（ESIpos）：m/z=470/472 [M+H]⁺

30

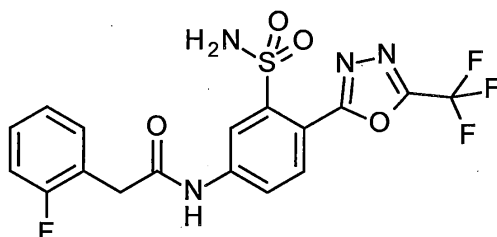
¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.94（s, 2H）, 7.31–7.36（m, 2H）, 7.43–7.49（m, 2H）, 7.60（s, 2H）, 7.94（d, 1H）, 8.57（d, 1H）, 8.83（d, 1H）, 8.87（d, 1H）, 11.02（s, 1H）。

【0856】

実施例390

2-（2-フルオロフェニル）-N-〔3-スルファモイル-4-〔5-（トリフルオロメチル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル〕フェニル〕アセトアミド

【化606】



40

2-（2-フルオロフェニル）-N-〔3-〔（2,4-ジメトキシベンジル）スルファモイ

50

ル] -4- [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] フェニル} アセトアミド (268mg、451 μ mol) を、ジクロロメタン (7.3mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.7mL、23mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (25mg、収率12%、純度99%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.93分

MS (ESIpos) : m/z=445 (M+H) +

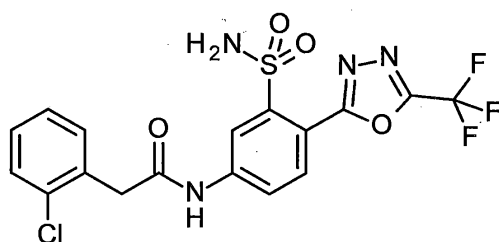
¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.85 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 11.00 (s, 1H) .

【0857】

実施例391

2- (2-クロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] フェニル} アセトアミド

【化607】



2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- [5- (トリフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] フェニル} アセトアミド (276mg、451 μ mol) を、ジクロロメタン (7.3mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.7mL、23mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (23mg、収率11%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.97分

MS (ESIpos) : m/z=461 (M+H) +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.95 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 11.01 (s, 1H) .

【0858】

実施例392

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [3- (ピリジン-3-イル) -1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

10

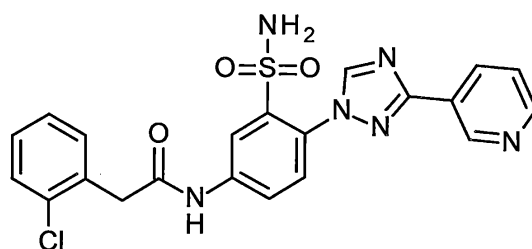
20

30

40

50

【化 6 0 8】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン (283mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (197mg、1. 15mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール/水+0. 1%トリフルオロ酢酸) によって精製した (10mg、0. 0213mmol、4ステップでの収率2%、純度96%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=0. 90分 ; MS (ESIpos) : m/z=469 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 94 (s, 2H) , 7. 31-7. 39 (m, 2H) , 7. 44-7. 50 (m, 2H) , 7. 55 (s, 2H) , 7. 61 (dd, 1H) , 7. 69 (d, 1H) , 8. 00 (dd, 1H) , 8. 46 (d, 1H) , 8. 48 (dt, 1H) , 8. 71 (dd, 1H) , 8. 93 (s, 1H) , 9. 28 (d, 1H) , 10. 88 (s, 1H) .

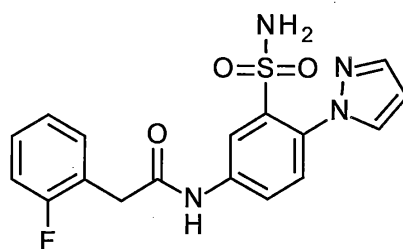
【0 8 5 9】

実施例393

2-(2-フルオロフェニル)-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化 6 0 9】

30



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 2およびGP4. 3に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (250mg、0. 65mmol)、1H-ピラゾール (66mg、0. 97mmol) および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (120mg、0. 78mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (11mg、0. 294mmol、4ステップでの収率5%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 91分 ; MS (ESIpos) : m/z=375 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 80 (s, 2H) , 6. 51 (t, 1H) , 7. 15-7. 23 (m, 2H) , 7. 30-7. 37 (m, 1H) , 7. 41 (td, 1H) , 7. 4

50

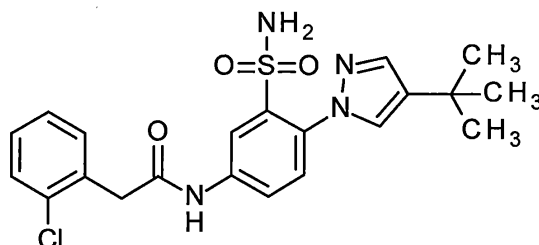
6 (s, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.75 (s, 1H).

【0860】

実施例394

N-[4-(4-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

【化610】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、4-tert-ブチル-1H-ピラゾール (241mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1.94mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって2回精製した (28mg、0.0626mmol、4ステップでの収率3%、純度97%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.26分; MS (ESIpos) : m/z=447 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.27 (s, 9H), 3.89 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 5.52 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

30

【0861】

実施例395および実施例396

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、2H-インダゾール (229mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (321mg、1.88mmol) を、中間体を精製することなく2つの表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製および分離した。

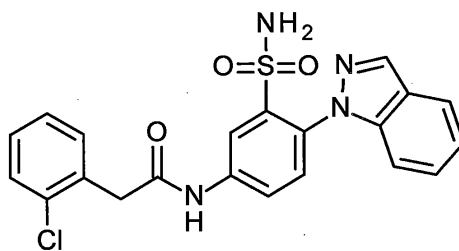
【0862】

実施例395

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1H-インダゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

【化 6 1 1】



10

58mg、0.132mmol、4ステップでの収率10%、純度99%

LC-MS (方法B) : Rt=1.33分; MS (ESIpos) : m/z=441 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.93 (s, 2H), 7.26 (ddd, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.89 (dt, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.84 (s, 1H).

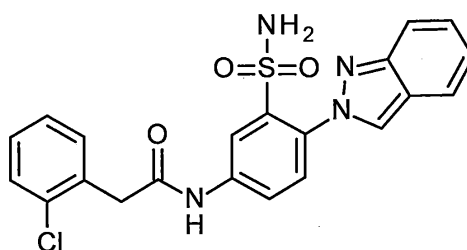
【0863】

実施例396

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2H-インダゾール-2-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 6 1 2】

20



30

14mg、0.0318mmol、4ステップでの収率2%、純度99%

LC-MS (方法B) : Rt=1.27分; MS (ESIpos) : m/z=441 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.93 (s, 2H), 7.14 (ddd, 1H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.64 (br s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 10.86 (s, 1H).

【0864】

実施例397および実施例398

一般的手順GP1.2、GP2.1、GP3.3およびGP4.1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、2H-インダゾール (229mg、1.94mmol) および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (290mg、1.88mmol) を、中間体を精製することなく2つの表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製および分離した。

【0865】

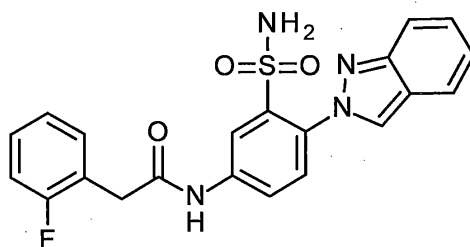
40

50

実施例397

2- (2-フルオロフェニル) -N- [4- (2H-インダゾール-2-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化613】



10

15mg、0.0353mmol、4ステップでの収率3%、純度99%

LC-MS (方法B) : Rt=1.21分; MS (ESIpos) : m/z=425 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.83 (s, 2H) , 7.11-7.24 (m, 3H) , 7.31-7.38 (m, 2H) , 7.43 (td, 1H) , 7.63 (br s, 2H) , 7.70 (d, 1H) , 7.74 (dd, 1H) , 7.78-7.82 (m, 1H) , 8.03 (dd, 1H) , 8.43 (d, 1H) , 8.72 (d, 1H) , 10.85 (s, 1H) .

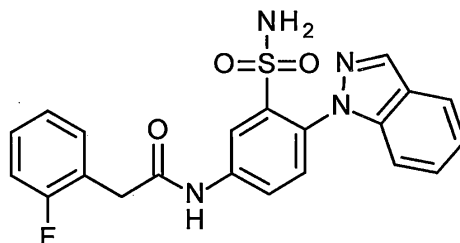
20

【0866】

実施例398

2- (2-フルオロフェニル) -N- [4- (1H-インダゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化614】



30

70mg、0.0165mmol、4ステップでの収率13%、純度99%

LC-MS (方法B) : Rt=1.27分; MS (ESIpos) : m/z=425 [M+H] +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.83 (s, 2H) , 7.17-7.23 (m, 2H) , 7.26 (t, 1H) , 7.29-7.39 (m, 4H) , 7.41-7.47 (m, 2H) , 7.64 (d, 1H) , 7.89 (d, 1H) , 8.05 (dd, 1H) , 8.40 (s, 1H) , 8.46 (d, 1H) , 10.84 (s, 1H) .

40

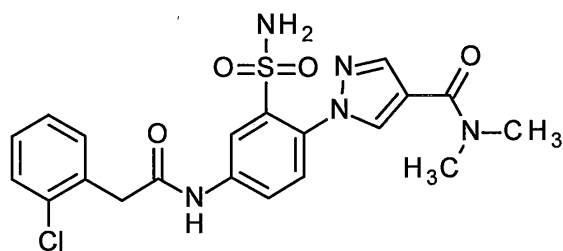
【0867】

実施例399

1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2-スルファモイルフェニル) -N, N-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

50

【化 6 1 5】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、N, N-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (270mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1. 94mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0. 1%ギ酸) によって2回精製した (35mg、0. 0758mmol、4ステップでの収率6%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 91分 ; MS (ESIpos) : m/z=462 [M+H]⁺

20

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2. 97 (br s, 3H), 3. 18 (br s, 3H), 3. 91 (s, 2H), 7. 30-7. 37 (m, 2H), 7. 38-7. 48 (m, 4H), 7. 60 (d, 1H), 7. 97 (dd, 1H), 8. 00 (d, 1H), 8. 38 (d, 1H), 8. 42 (d, 1H), 10. 80 (s, 1H) .

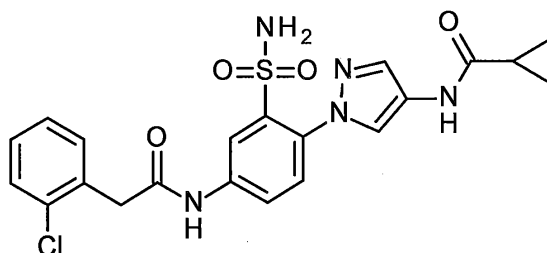
【0 8 6 8】

実施例400

N-[1-(4-{[(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル] シクロプロパンカルボキサミド

【化 6 1 6】

30



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、N-(1H-ピラゾール-4-イル) シクロプロパンカルボキサミド (293mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1. 94mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0. 1%ギ酸) によって2回精製した (44mg、0. 0928mmol、4ステップでの収率7%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 98分 ; MS (ESIpos) : m/z=474 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0. 76-0. 82 (m, 4H), 1. 72 (quin, 1H), 3. 90 (s, 2H), 7. 29-7. 36 (m, 2H), 7. 39-7. 48 (m, 4

50

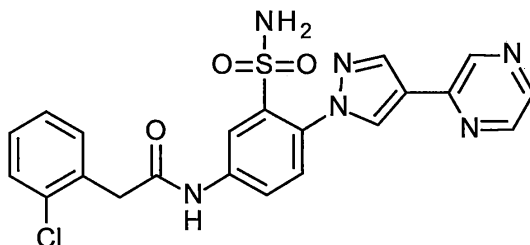
H) , 7. 52 (d, 1H) , 7. 77 (d, 1H) , 7. 95 (dd, 1H) , 8. 14 (s, 1H) , 8. 35 (d, 1H) , 10. 40 (s, 1H) , 10. 75 (s, 1H) .

【 0 8 6 9 】

実施例401

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [4- (ピラジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【 化 6 1 7 】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、2- (1H-ピラゾール-4-イル) ピラジン (283mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1. 94mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (41mg、0. 0874mmol、4ステップでの収率7%、純度97%) 。

20

LC-MS (方法A) : Rt=0. 98分 ; MS (ESIpos) : m/z=469 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 92 (s, 2H) , 7. 30-7. 37 (m, 2H) , 7. 43-7. 50 (m, 4H) , 7. 65 (d, 1H) , 8. 01 (dd, 1H) , 8. 40 (d, 1H) , 8. 43 (d, 1H) , 8. 49 (d, 1H) , 8. 62 (dd, 1H) , 8. 81 (d, 1H) , 9. 11 (d, 1H) , 10. 82 (s, 1H) .

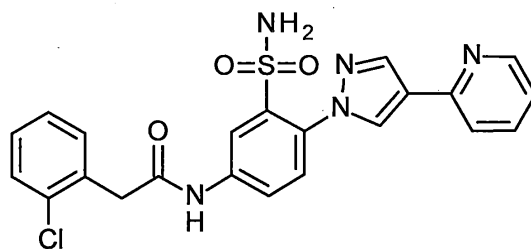
30

【 0 8 7 0 】

実施例402

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [4- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【 化 6 1 8 】



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、2- (1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン (281mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1. 94mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物

50

に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸) によって2回精製した (54mg、0.115mmol、4ステップでの収率9%、純度97%)。

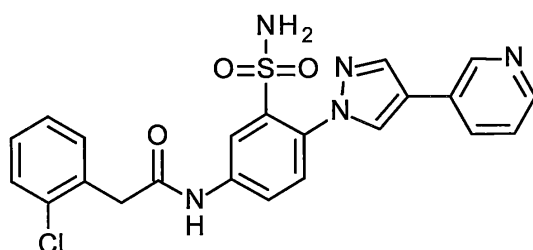
LC-MS (方法A) : Rt=0.91分 ; MS (ESIpos) : m/z=468 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.91 (s, 2H), 7.24 (ddd, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.76-7.85 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.57 (ddd, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.80 (s, 1H) .

【0871】

実施例403

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化619】



一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン (281mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1.94mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸) によって2回精製した (20mg、0.0427mmol、4ステップでの収率3%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.92分 ; MS (ESIpos) : m/z=468 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.92 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.40-7.52 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.09 (dt, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.81 (s, 1H) .

【0872】

実施例404

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[4-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

10

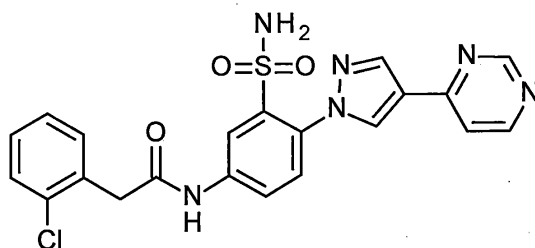
20

30

40

50

【化 6 2 0】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (250mg、0. 65mmol)、4-(1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン (142mg、0. 97mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (162mg、0. 95mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続く分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (6. 1mg、0. 0130mmol、4ステップでの収率2%、純度95%)。

20

LC-MS (方法I) : Rt=1. 21分; MS (ESIpos) : m/z=469 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 92 (s, 2H), 7. 28-7. 39 (m, 2H), 7. 43-7. 52 (m, 4H), 7. 64 (d, 1H), 7. 87 (dd, 1H), 8. 00 (dd, 1H), 8. 40 (d, 1H), 8. 46 (s, 1H), 8. 77 (d, 1H), 8. 87 (s, 1H), 9. 12 (d, 1H), 10. 83 (s, 1H)。

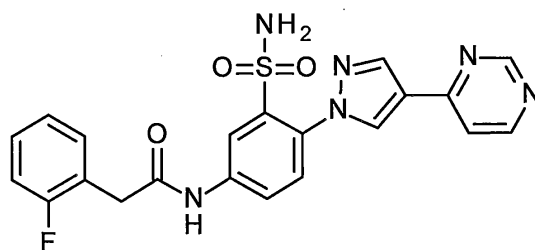
【0 8 7 3】

実施例405

2-(2-フルオロフェニル)-N-{4-[4-(ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化 6 2 1】

30



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-フルオロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (250mg、0. 65mmol)、4-(1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン (142mg、0. 97mmol) および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (146mg、0. 95mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続く分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (7. 3mg、0. 0161mmol、4ステップでの収率2%、純度95%)。

LC-MS (方法I) : Rt=1. 16分; MS (ESIpos) : m/z=453 [M+H]⁺ +

50

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 3. 81 (s, 2H) , 6. 50–8. 00 (very broad peak in the baseline, 2H) , 7. 15–7. 24 (m, 2H) , 7. 29–7. 37 (m, 1H) , 7. 42 (td, 1H) , 7. 64 (d, 1H) , 7. 87 (dd, 1H) , 8. 00 (dd, 1H) , 8. 40 (d, 1H) , 8. 46 (s, 1H) , 8. 77 (d, 1H) , 8. 87 (s, 1H) , 9. 12 (d, 1H) , 10. 85 (s, 1H) .

【0874】

実施例406および407

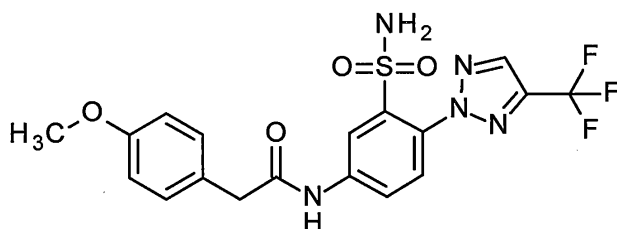
一般的手順GP2. 4およびGP6. 3に従って、N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミドとN-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドの位置異性体混合物(159mg、0. 404mmol)および(4-メトキシフェニル)酢酸(99. 8mg、0. 60mmol)を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、これを分取HPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%アンモニア水(32%))によって精製および分離した。

【0875】

実施例406

2-(4-メトキシフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル]フェニル}アセトアミド

【化622】



17mg、0. 0373mmol、3ステップでの収率9%、純度97%

LC-MS(方法B): Rt=0. 99分; MS(ESI^{neg}): m/z=454 [M-H]⁻

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 3. 64 (s, 2H) , 3. 73 (s, 3H) , 6. 90 (d, 2H) , 7. 27 (d, 2H) , 7. 39 (br s, 2H) , 7. 73 (d, 1H) , 8. 01 (dd, 1H) , 8. 42 (d, 1H) , 8. 69 (s, 1H) , 10. 78 (s, 1H) .

【0876】

実施例407

2-(4-メトキシフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

10

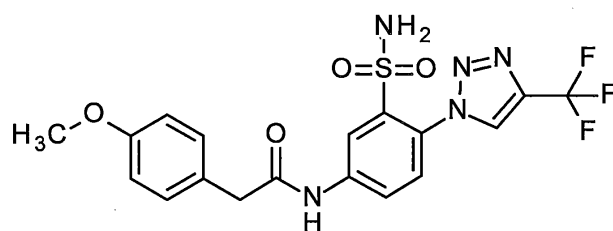
20

30

40

50

【化 6 2 3】



10

48mg、0.105mmol、3ステップでの収率26%、純度97%

LC-MS (方法B) : Rt=0.81分; MS (ESI^{neg}) : m/z=454 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.65 (s, 2H), 3.73 (s, 3H),
 6.91 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.33 (br s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.
 99 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

【0877】

実施例408および409

一般的手順GP2.4およびGP6.3に従って、N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-
 ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル]ベン
 ゼンスルホンアミドとN-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[4-(
 トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミ
 ドの位置異性体混合物(159mg、0.404mmol)および(4-メチルフェニル)酢酸(9
 0.1mg、0.60mmol)を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、これを分取
 HPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%アン
 モニア水(32%))によって精製および分離した。

20

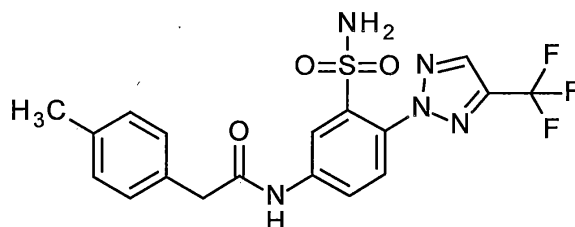
【0878】

実施例408

2-(4-メチルフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)
]-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル}フェニル}アセトアミド

30

【化 6 2 4】



40

別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0.1
 %ギ酸)による追加精製後、12.4mg、0.0282mmol、3ステップでの収率7%、純度9
 8%

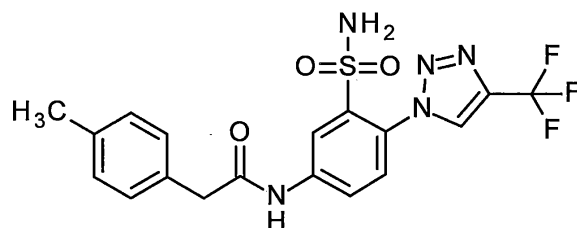
LC-MS (方法A) : Rt=1.19分; MS (ESI^{neg}) : m/z=438 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.28 (s, 3H), 3.67 (s, 2H),
 7.15 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.73 (d, 1H), 8.01
 (dd 1H), 8.42 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

【0879】

実施例409

50

2- (4-メチルフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド
【化625】



10

22. 3mg、0.0507mmol、3ステップでの収率13%、純度98%

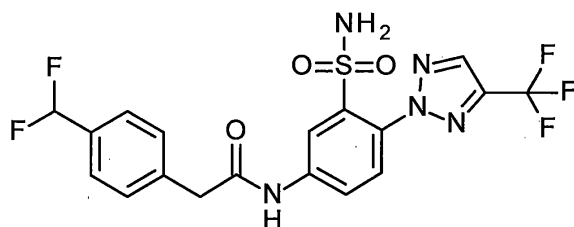
LC-MS (方法B) : Rt=0.98分; MS (ESI^{neg}) : m/z=438 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.28 (s, 3H), 3.67 (s, 2H),
7.15 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.62 (br s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.
99 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

【0880】

実施例410

20

2- [4- (ジフルオロメチル) フェニル] -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリ
フルオロメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] フェニル} アセトアミド
【化626】



30

一般的手順GP2.4およびGP6.4に従って、N- [(ジメチルアミノ)メチレン] -5-
ニトロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] ベ
ンゼンスルホンアミド (48mg、0.123mmol)、および [4- (ジフルオロメチル) フ
ェニル] 酢酸 (36.5mg、0.20mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変
換し、これは最後のステップの後に反応混合物から沈殿した (15mg、0.0316mmol、3
ステップでの収率26%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.16分; MS (ESI^{neg}) : m/z=474 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.81 (s, 2H), 7.02 (t, 1H)
7.45 (s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.01
(dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

【0881】

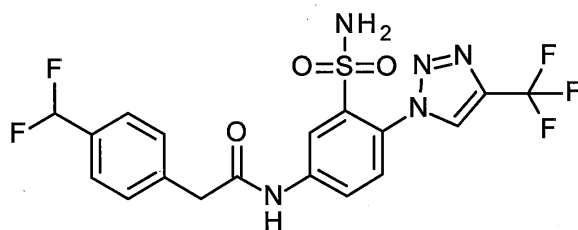
実施例411

40

2- [4- (ジフルオロメチル) フェニル] -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリ
フルオロメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

50

【化 6 2 7】



10

一般的手順GP2. 4およびGP6. 4に従って、N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (45mg、0. 115mmol)、および[4-(ジフルオロメチル)フェニル]酢酸 (40mg、0. 22mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%アンモニア水 (32%)) によって精製した (16mg、0. 0337mmol、3ステップでの収率29%、純度98%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0. 88分 ; MS (ESIpos) : m/z=476 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 82 (s, 2H) , 7. 03 (t, 1H) , 7. 37-7. 60 (m, 6H) , 7. 67 (d, 1H) , 7. 99 (dd, 1H) , 8. 43 (d, 1H) , 9. 16 (d, 1H) , 10. 89 (s, 1H) .

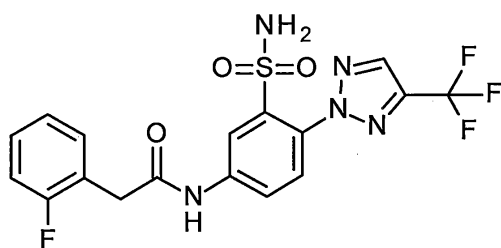
20

【0882】

実施例412

2-(2-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル]フェニル}アセトアミド

【化 6 2 8】



30

一般的手順GP2. 4およびGP6. 4に従って、N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド (48mg、0. 123mmol)、および(2-フルオロフェニル)酢酸 (30. 2mg、0. 20mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (3mg、0. 00677mmol、3ステップでの収率6%、純度97%)。

40

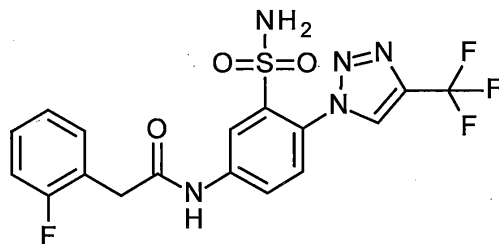
LC-MS (方法A) : Rt=1. 13分 ; MS (ESI^{neg}) : m/z=442 [M-H]⁻
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 83 (s, 2H) , 7. 15-7. 23 (m, 2H) , 7. 30-7. 51 (m, 4H) , 7. 75 (d, 1H) , 8. 00 (dd, 1H) , 8. 45 (d, 1H) , 8. 70 (d, 1H) , 10. 90 (s, 1H) .

【0883】

実施例413

50

2- (2-フルオロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド
 【化629】



10

一般的手順GP2. 4およびGP6. 4に従って、N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -5-ニトロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (45mg、0. 115mmol)、および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (33. 2mg、0. 22mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1% アンモニア水 (32%)) によって精製した (21mg、0. 0474mmol、3ステップでの収率41%、純度98%)。

20

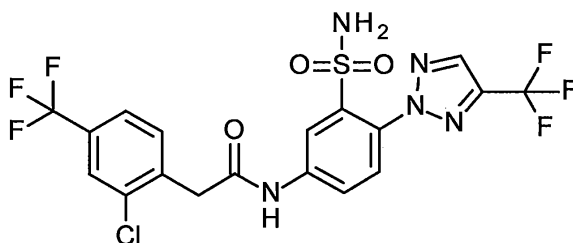
LC-MS (方法B) : Rt=0. 82分; MS (ESIpos) : m/z=444 [M+H] +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 83 (s, 2H), 7. 15-7. 23 (m, 2H), 7. 31-7. 38 (m, 1H), 7. 42 (td, 1H), 7. 57 (br s, 2H), 7. 67 (d, 1H), 7. 97 (dd, 1H), 8. 46 (d, 1H), 9. 17 (d, 1H), 10. 90 (s, 1H) .

【0884】

実施例414

2- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] フェニル} アセトアミド
 【化630】

30



40

一般的手順GP2. 4およびGP6. 4に従って、N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -5-ニトロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド (48mg、0. 123mmol)、および [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (46. 7mg、0. 20mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1% 酢酸) によって精製した (5mg、0. 00947mmol、3ステップでの収率5%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 29分; MS (ESIneg) : m/z=526 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 4. 06 (s, 2H), 7. 46 (br s, 2

50

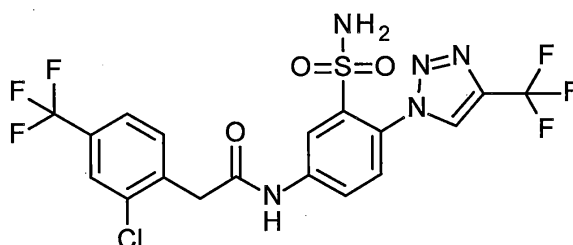
H), 7.68–7.78 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).

【0885】

実施例415

2- [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

【化631】



一般的手順GP2.4およびGP6.4に従って、N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -5-ニトロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド (45mg、0.115mmol)、および [2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸 (51.4mg、0.22mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) によって精製した (17mg、0.0322mmol、3ステップでの収率28%、純度97%)。

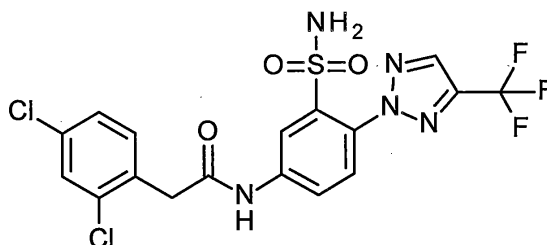
LC-MS (方法B) : Rt=1.04分; MS (ESIpos) : m/z=528 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 4.06 (s, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.65–7.77 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).

【0886】

実施例416

2- (2, 4-ジクロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] フェニル} アセトアミド

【化632】



一般的手順GP2.4およびGP6.4に従って、N- [(ジメチルアミノ) メチレン] -5-ニトロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] ベンゼンスルホンアミド (48mg、0.123mmol)、および (2, 4-ジクロロフェニル) 酢酸 (40.2mg、0.20mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、これは最後のステップの後に反応混合物から沈殿した (26mg、0.0526mmol、3ステップでの収率43%、純度97%)。

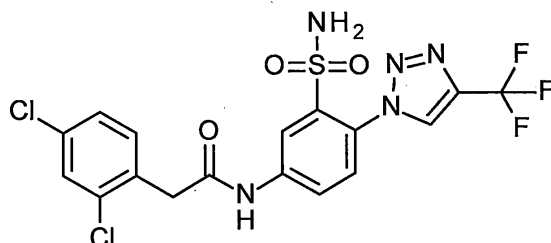
LC-MS (方法A) : Rt=1.26分; MS (ESI^{neg}) : m/z=492 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.94 (s, 2H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

【0887】

実施例417

2-(2,4-ジクロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド

【化633】



一般的手順GP2.4およびGP6.4に従って、N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (45mg、0.115mmol)、および(2,4-ジクロロフェニル)酢酸 (44.1mg、0.22mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) によって精製した (17mg、0.0344mmol、3ステップでの収率30%、純度97%)。

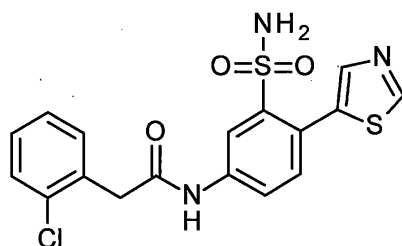
LC-MS (方法B) : Rt=0.98分; MS (ESI^{pos}) : m/z=494 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.94 (s, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.53-7.71 (m, 4H), 7.97 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

【0888】

実施例418

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-スルファモイル-4-(1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]アセトアミド

【化634】



一般的手順GP8.1に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (150mg、0.33mmol) および5-ブromo-1,3-チアゾール (97.3mg、0.59mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×

10

20

30

40

50

30mm、メタノール／水＋0.1%ギ酸）によって精製した（5.9mg、0.0145mmol、収率4%、純度90%）。

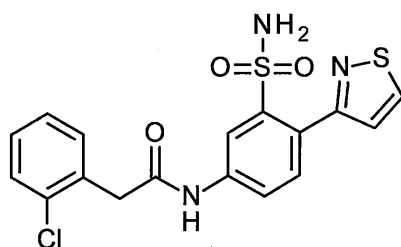
LC-MS（方法I）：Rt=1.22分；MS（ESIpos）：m/z=408 [M+H]⁺
 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.90（s, 2H）, 7.29-7.36（m, 2H）, 7.38（s, 2H）, 7.42-7.49（m, 3H）, 7.85（dd, 1H）, 7.94（s, 1H）, 8.40（d, 1H）, 9.13（s, 1H）, 10.72（s, 1H）。

【0889】

実施例419

2-（2-クロロフェニル）-N-〔3-スルファモイル-4-（1,2-チアゾール-3-イル）フェニル〕アセトアミド

【化635】



一般的手順GP8.2に従って、N-（4-ブromo-3-〔〔（ジメチルアミノ）メチレン〕スルファモイル〕フェニル）-2-（2-クロロフェニル）アセトアミド（300mg、0.65mmol）および3-ブromo-1,2-チアゾール（195mg、1.19mmol）を表題化合物に変換し、分取HPLC（Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル／水＋0.1%アンモニア水（32%））と、それに続く別の分取HPLC（Waters XBridge C18 5μm 100x30mm、メタノール／水＋0.2%アンモニア水（32%））によって精製した（2.9mg、0.00711mmol、収率1%、純度95%）。

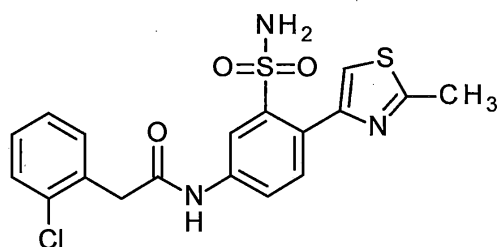
LC-MS（方法J）：Rt=1.19分；MS（ESIpos）：m/z=408 [M+H]⁺
 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm]：3.90（s, 2H）, 7.29-7.36（m, 2H）, 7.40-7.50（m, 4H）, 7.60-7.67（m, 2H）, 7.96（dd, 1H）, 8.36（d, 1H）, 9.15（d, 1H）, 10.74（s, 1H）。

【0890】

実施例420

2-（2-クロロフェニル）-N-〔4-（2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル）-3-スルファモイルフェニル〕アセトアミド

【化636】



一般的手順GP8.2に従って、N-（4-ブromo-3-〔〔（ジメチルアミノ）メチレン〕-スルファモイル〕フェニル）-2-（2-クロロフェニル）アセトアミド（300mg、0.65mmol）および4-ブromo-2-メチル-1,3-チアゾール（211mg、1.19mmol）

を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸) によって精製した (19mg、0.0450mmol、収率7%、純度97%)。

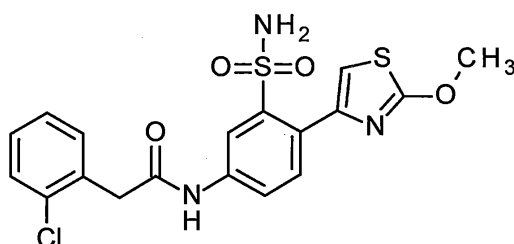
LC-MS (方法A) : Rt=1.06分; MS (ESIpos) : m/z=422 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.73 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.69 (s, 1H)。

【0891】

実施例421

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-メトキシ-1,3-チアゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化637】



一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (300mg、0.65mmol) および4-ブromo-2-メトキシ-1,3-チアゾール (230mg、1.19mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸) によって精製した (25mg、0.057mmol、収率9%、純度97%)。

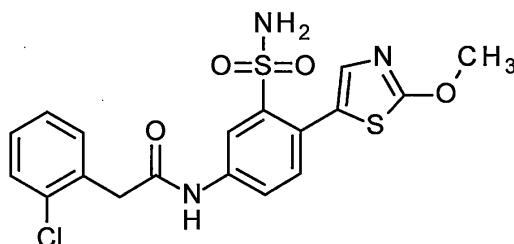
LC-MS (方法A) : Rt=1.08分; MS (ESIpos) : m/z=438 [M+H]⁺
 1H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.89 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.69 (s, 1H)。

【0892】

実施例422

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-メトキシ-1,3-チアゾール-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化638】



一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (300mg、0.

65mmol) および5-ブロモ-2-メトキシ-1,3-チアゾール (230mg、1.19mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (23mg、0.0525mmol、収率8%、純度98%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.97分; MS (ESIpos) : m/z=438 [M+H]⁺

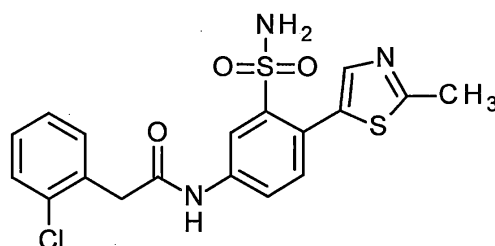
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.89 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.69 (s, 1H)。

【0893】

実施例423

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化639】



一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (300mg、0.65mmol) および5-ブロモ-2-メチル-1,3-チアゾール (211mg、1.19mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって2回精製した (20mg、0.0474mmol、収率7%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.99分; MS (ESIpos) : m/z=422 [M+H]⁺

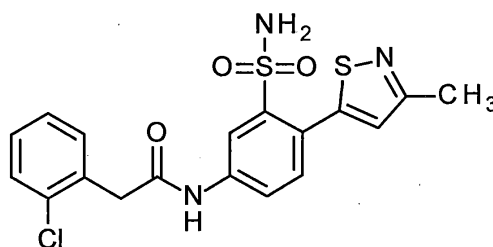
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.67 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.70 (s, 1H)。

【0894】

実施例424

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-メチル-1,2-チアゾール-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化640】



一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]

－スルファモイル} フェニル)－2－(2－クロロフェニル) アセトアミド (300mg、0.65mmol) および5－ブロモ－3－メチル－1, 2－チアゾール (211mg、1.19mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸)、によって、続いて別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール／水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (32mg、0.0758mmol、収率12%、純度97%)。

LC－MS (方法J) : Rt=1.22分; MS (ESIpos) : m/z=422 [M+H]⁺

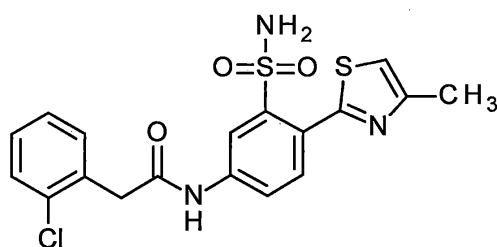
¹H－NMR (400MHz, DMSO－d₆) δ [ppm] : 2.45 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.28－7.36 (m, 3H), 7.39－7.50 (m, 5H), 7.87 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.75 (s, 1H) .

【0895】

実施例425

2－(2－クロロフェニル)－N－[4－(4－メチル－1, 3－チアゾール－2－イル)－3－スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化641】



一般的手順GP8.2に従って、N－(4－ブロモ－3－{[(ジメチルアミノ)メチレン]－スルファモイル}フェニル)－2－(2－クロロフェニル)アセトアミド (300mg、0.65mmol) および2－ブロモ－4－メチル－1, 3－チアゾール (211mg、1.19mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸) によって精製した (35mg、0.0830mmol、収率13%、純度98%)。

LC－MS (方法A) : Rt=1.10分; MS (ESIpos) : m/z=422 [M+H]⁺

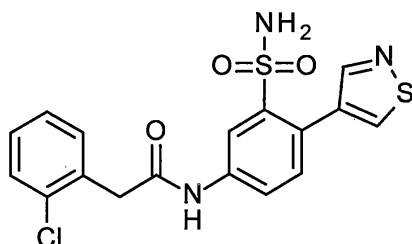
¹H－NMR (400MHz, DMSO－d₆) δ [ppm] : 2.43 (d, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.28－7.37 (m, 2H), 7.41－7.49 (m, 3H), 7.72－7.78 (m, 3H), 7.99 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.81 (s, 1H) .

【0896】

実施例426

2－(2－クロロフェニル)－N－[3－スルファモイル－4－(1, 2－チアゾール－4－イル)フェニル] アセトアミド

【化642】



10

20

30

40

50

一般的手順GP8. 2に従って、N-（4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] -スルファモイル} フェニル) -2-（2-クロロフェニル）アセトアミド（300mg、0. 65mmol）および4-ブromo-1, 2-チアゾール（195mg、1. 19mmol）を表題化合物に変換し、分取HPLC（Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0. 1%ギ酸）と、それに続く別の分取HPLC（Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0. 2%アンモニア水（32%））によって精製した（9mg、0. 0221mmol、収率3%、純度95%）。

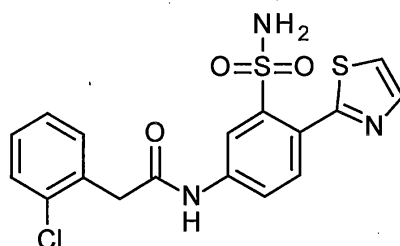
LC-MS（方法B）：Rt=0. 86分；MS（ESIpos）：m/z=408 [M+H]⁺ +
 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ [ppm]：3. 90（s, 2H）, 7. 30-7. 35（m, 2H）, 7. 37（s, 2H）, 7. 40（d, 1H）, 7. 42-7. 48（m, 2H）, 7. 85（dd, 1H）, 8. 38（d, 1H）, 8. 63（s, 1H）, 9. 04（s, 1H）, 10. 68（s, 1H）。

【0897】

実施例427

2-（2-クロロフェニル）-N- [3-スルファモイル-4-（1, 3-チアゾール-2-イル）フェニル] アセトアミド

【化643】



一般的手順GP8. 2に従って、N-（4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] -スルファモイル} フェニル) -2-（2-クロロフェニル）アセトアミド（300mg、0. 65mmol）および2-ブromo-1, 3-チアゾール（195mg、1. 19mmol）を表題化合物に変換し、分取HPLC（Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0. 1%ギ酸）と、それに続く別の分取HPLC（Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0. 2%アンモニア水（32%））によって精製した（6mg、0. 0147mmol、収率2%、純度95%）。

LC-MS（方法B）：Rt=1. 01分；MS（ESIpos）：m/z=408 [M+H]⁺ +
 1H-NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ [ppm]：3. 91（s, 2H）, 7. 29-7. 37（m, 2H）, 7. 42-7. 49（m, 2H）, 7. 73（s, 2H）, 7. 77（d, 1H）, 7. 91（d, 1H）, 7. 98-8. 03（m, 2H）, 8. 40（d, 1H）, 10. 82（s, 1H）。

【0898】

実施例428

2-（2-クロロフェニル）-N- [4-（4-シアノ-1, 3-チアゾール-2-イル）-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

10

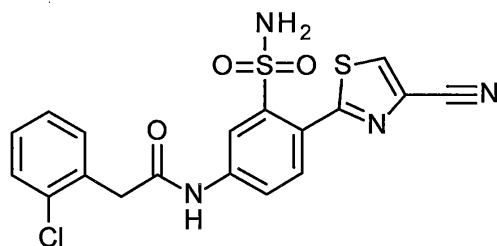
20

30

40

50

【化 6 4 4】



10

一般的手順GP8. 2に従って、N-(4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] -スルファモイル} フェニル) -2-(2-クロロフェニル) アセトアミド (300mg、0. 65mmol) および2-ブromo-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル (224mg、1. 19 mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって2回精製した (5mg、0. 0116mmol、収率 2%、純度95%)。

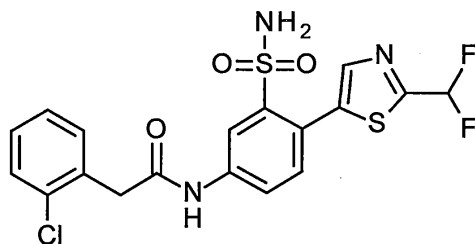
LC-MS (方法B) : Rt=0. 95分; MS (ESIpos) : m/z=433 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 92 (s, 2H), 7. 30-7. 36 (m, 2H), 7. 43-7. 53 (m, 4H), 7. 75 (d, 1H), 7. 98 (dd, 1H), 8. 42 (d, 1H), 9. 01 (s, 1H), 10. 87 (s, 1H) .

20

【0 8 9 9】

実施例429

2-(2-クロロフェニル) -N- {4- [2-(ジフルオロメチル) -1, 3-チアゾール -5-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド
【化 6 4 5】



30

一般的手順GP8. 2に従って、N-(4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] -スルファモイル} フェニル) -2-(2-クロロフェニル) アセトアミド (300mg、0. 65mmol) および5-ブromo-2-(ジフルオロメチル) -1, 3-チアゾール (254mg、1. 19mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって2回精製した (11mg、0. 0240 mmol、収率4%、純度85%)。

40

LC-MS (方法A) : Rt=1. 11分; MS (ESIpos) : m/z=458 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 90 (s, 2H), 7. 30-7. 35 (m, 2H), 7. 38 (tr, 1H), 7. 42-7. 48 (m, 2H), 7. 49-7. 55 (m, 3H), 7. 88 (dd, 1H), 8. 00 (s, 1H), 8. 42 (d, 1H), 10. 77 (s, 1H) .

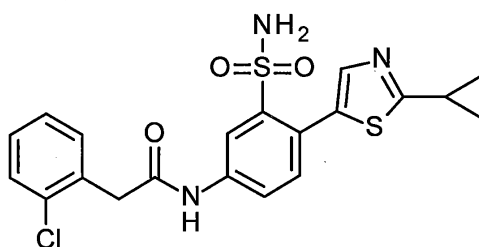
【0 9 0 0】

実施例430

2-(2-クロロフェニル) -N- [4-(2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-5-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

50

【化 6 4 6】



10

一般的手順GP8. 2に従って、N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(300mg、0.65mmol)および5-ブロモ-2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール(242mg、1.19mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した(26mg、0.0580mmol、収率9%、純度95%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.06分; MS(ESIpos): m/z=448 [M+H]⁺
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.97-1.02 (m, 2H), 1.09-1.15 (m, 2H), 2.39 (tt, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

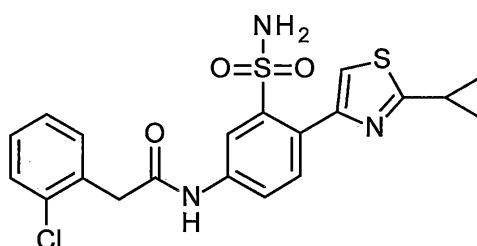
20

【0901】

実施例431

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 6 4 7】



30

一般的手順GP8. 2に従って、N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(300mg、0.65mmol)および4-ブロモ-2-シクロプロピル-1, 3-チアゾール(242mg、1.19mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した(12mg、0.0268mmol、収率4%、純度95%)。

40

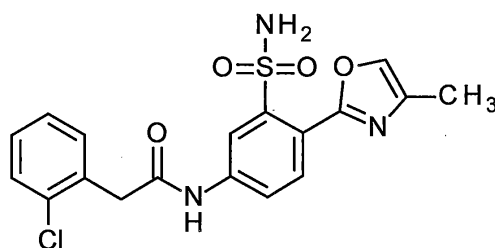
LC-MS(方法A): Rt=1.14分; MS(ESIpos): m/z=448 [M+H]⁺
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.95-0.99 (m, 2H), 1.16-1.21 (m, 2H), 1H overlapped by solvent signal, 3.89 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

【0902】

実施例432

50

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (4-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル) -
3-スルファモイルフェニル] アセトアミド
【化648】



10

一般的手順GP8. 2に従って、N- (4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] -スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (300mg、0. 65mmol) および4-ブromo-2-メチル-1, 3-オキサゾール 塩酸塩 (235mg、1. 19mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって2回精製した (1mg、0. 00246mmol、収率1%、純度80%)。

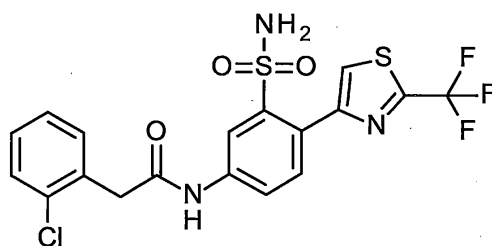
LC-MS (方法A) : Rt=1. 09分; MS (ESIpos) : m/z=406 [M+H]⁺
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2. 18 (d, 3H), 3. 90 (s, 2H), 7. 29-7. 36 (m, 2H), 7. 41-7. 49 (m, 2H), 7. 87 (s, 2H), 7. 91 (d, 1H), 7. 96-8. 03 (m, 2H), 8. 39 (d, 1H), 10. 83 (s, 1H).

20

【0903】

実施例433

2- (2-クロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [2- (トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] フェニル} アセトアミド
【化649】



30

一般的手順GP8. 2に従って、N- (4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] -スルファモイル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド (300mg、0. 65mmol) および4-ブromo-2- (トリフルオロメチル) -1, 3-チアゾール (275mg、1. 19mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (9mg、0. 0189mmol、収率3%、純度85%)。

40

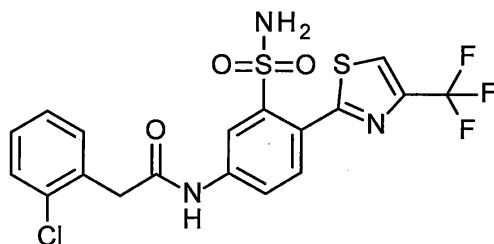
LC-MS (方法B) : Rt=1. 14分; MS (ESIpneg) : m/z=474 [M-H]⁻
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 91 (s, 2H), 7. 28-7. 38 (m, 4H), 7. 42-7. 49 (m, 2H), 7. 67 (d, 1H), 7. 95 (dd, 1H), 8. 35 (s, 1H), 8. 39 (d, 1H), 10. 76 (s, 1H).

【0904】

50

実施例434

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]フェニル}アセトアミド
【化650】



10

一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(300mg、0.65mmol)および2-ブromo-4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール(275mg、1.19mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)と、それに続く別の分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した(5mg、0.0105mmol、収率2%、純度97%)。

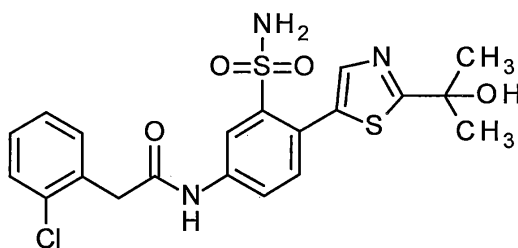
20

LC-MS(方法A): Rt=1.18分; MS(ESIpos): m/z=476 [M+H]⁺
1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.92 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.87 (s, 1H).
【0905】

実施例435

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド
【化651】

30



40

一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(300mg、0.65mmol)および2-(5-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル)プロパン-2-オール(263mg、1.19mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した(25mg、0.0537mmol、収率8%、純度99%)。

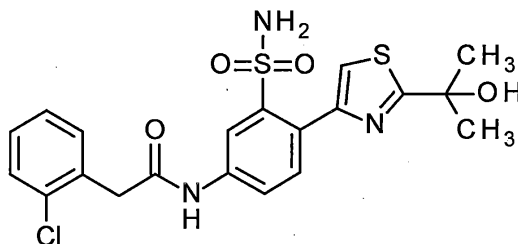
LC-MS(方法A): Rt=0.95分; MS(ESIpos): m/z=466 [M+H]⁺
1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.54 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 4H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

50

【0906】

実施例436

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド
【化652】



10

一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(300mg、0.65mmol)および2-(4-ブromo-1,3-チアゾール-2-イル)プロパン-2-オール(263mg、1.19mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した(42mg、0.0901mmol、収率14%、純度97%)。

20

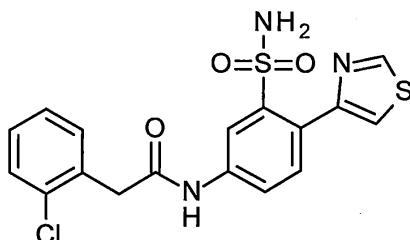
LC-MS(方法A): Rt=1.01分; MS(ESIpos): m/z=466 [M+H]⁺
1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.53 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 10.69 (s, 1H)。

【0907】

実施例437

2-(2-クロロフェニル)-N-[3-スルファモイル-4-(1,3-チアゾール-4-イル)フェニル]アセトアミド
【化653】

30



40

一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(600mg、1.31mmol)および4-ブromo-1,3-チアゾール(389mg、2.37mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)と、それに続く別の分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した(3mg、0.00735mmol、収率1%、純度97%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.02分; MS(ESIpos): m/z=408 [M+H]⁺
1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.89 (s, 2H), 7.29-7.36 (

50

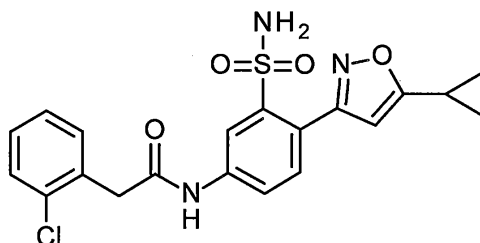
m, 2H), 7.41–7.49 (m, 2H), 7.54–7.65 (m, 3H), 7.92–7.97 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 9.25 (d, 1H), 10.70 (s, 1H).

【0908】

実施例438

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化654】



10

一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(300mg、0.65mmol)および3-ブromo-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール(223mg、1.19mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した(12mg、0.0427mmol、収率7%、純度97%)。

20

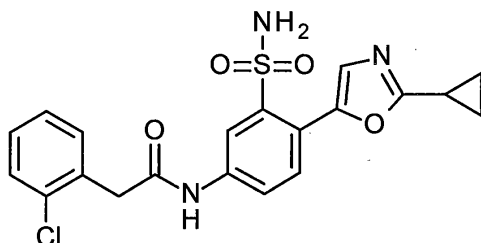
LC-MS(方法A): Rt=1.07分; MS(ESIpos): m/z=432 [M+H]⁺
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.79–0.85 (m, 2H), 1.00–1.07 (m, 2H), 2.00–2.07 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.28–7.36 (m, 2H), 7.40–7.50 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

【0909】

実施例439

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2-シクロプロピル-1,3-オキサゾール-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化655】



40

一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(300mg、0.65mmol)および5-ブromo-2-シクロプロピル-1,3-オキサゾール(223mg、1.19mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)と、それに続く別の分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、メタノール/水+0.1%ギ酸)により精製した(12mg、0.0427mmol、収率7%、純度97%)。

50

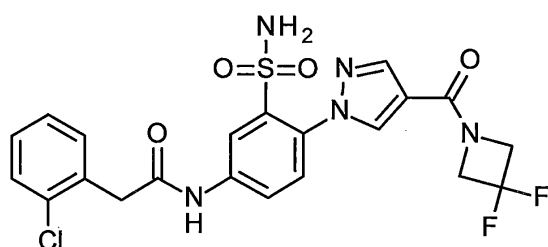
LC-MS (方法I) : Rt=1.31分 ; MS (ESIpos) : m/z=432 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0.98-1.10 (m, 4H) , 2.13-2.21 (m, 1H) , 3.89 (s, 2H) , 7.28-7.36 (m, 2H) , 7.39-7.48 (m, 5H) , 7.68 (d, 1H) , 7.89 (dd, 1H) , 8.37 (d, 1H) , 10.71 (s, 1H) .

【0910】

実施例440

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{4-[(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-1-イル}-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド

【化656】



一般的手順GP7.1に従って、メチル1-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (100 mg、0.22mmol) および3,3-ジフルオロアゼチジン (51.8mg、0.56mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (31mg、0.0608mmol、収率28%、純度97%)。

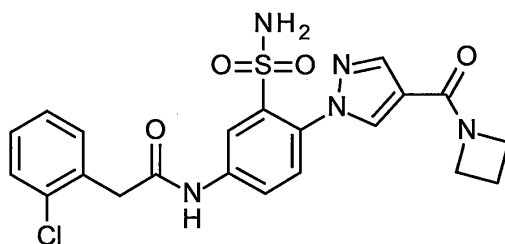
LC-MS (方法A) : Rt=0.97分 ; MS (ESIpos) : m/z=510 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.91 (s, 2H) , 4.35-4.56 (m, 2H) , 4.74-5.00 (m, 2H) , 7.30-7.37 (m, 2H) , 7.38-7.49 (m, 4H) , 7.59 (d, 1H) , 7.98 (dd, 1H) , 8.07 (s, 1H) , 8.39 (d, 1H) , 8.50 (s, 1H) , 10.82 (s, 1H) .

【0911】

実施例441

N-{4-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル}-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

【化657】



一般的手順GP7.1に従って、メチル1-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (100 mg、0.22mmol) およびアゼチジン (31.8mg、0.56mmol) を表題化合物に変換し

、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸) によって精製した (17mg、0.0359mmol、収率16%、純度98%)。

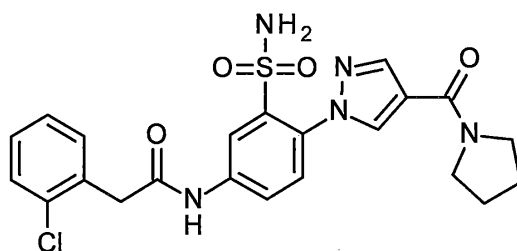
LC-MS (方法A) : Rt=0.90分; MS (ESIpos) : m/z=474 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.24-2.32 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.00 (br t, 2H), 4.39 (br. t, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)。

【0912】

実施例442

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化658】



一般的手順GP7.1に従って、メチル1-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (100mg、0.22mmol) およびピロリジン (39.6mg、0.56mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸) によって精製した (21mg、0.0430mmol、収率20%、純度98%)。

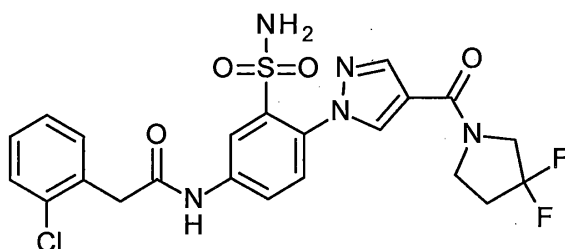
LC-MS (方法A) : Rt=0.95分; MS (ESIpos) : m/z=488 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1.79-1.88 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.60 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)。

【0913】

実施例443

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{4-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピラゾール-1-イル}-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド

【化659】



一般的手順GP7.1に従って、メチル1-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]ア

ミノ} -2-スルファモイルフェニル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (100 mg、0.22mmol) および3,3-ジフルオロピロリジン (59.7mg、0.56mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (31mg、0.0592mmol、収率27%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.99分; MS (ESIpos) : m/z=524 [M+H]⁺

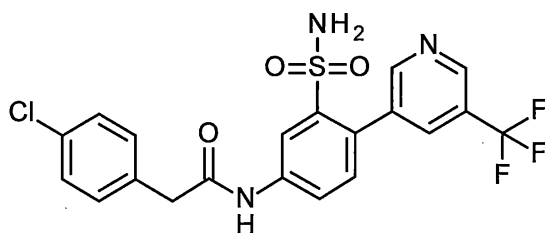
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.70 (br t, 1H), 3.88 (br t, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.97 (br t, 1H), 4.19 (br t, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.62 (br t, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.53 (br d, 1H), 10.81 (s, 1H), 2H probably overlapped by water signal

【0914】

実施例444

2-(4-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

【化660】



一般的手順GP6.2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド (0.20mmol) および(4-クロロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した (12.9mg、0.0275mmol、収率14%、純度100%)。

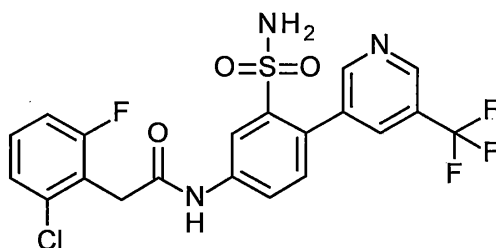
LC-MS (方法A) : Rt=1.15分; MS (ESIpos) : m/z=470 [M+H]⁺

【0915】

実施例445

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

【化661】



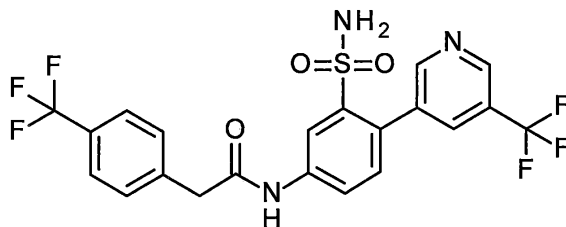
一般的手順GP6.2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド (0.20mmol)

および (2-クロロ-6-フルオロフェニル) 酢酸を表題化合物に変換した (18.0mg、0.0369mmol、収率18%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.13分 ; MS (ESIpos) : m/z=488 [M+H]⁺
【0916】

実施例446

N- {3-スルファモイル-4- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] フェニル} -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド
【化662】



10

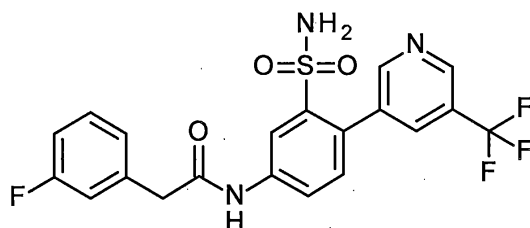
一般的手順GP6.2に従って、5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ)メチレン]-2- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド (0.20mmol) および [4- (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸を表題化合物に変換した (10.6mg、0.0211mmol、収率11%、純度100%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.20分 ; MS (ESIpos) : m/z=504 [M+H]⁺
【0917】

実施例447

2- (3-フルオロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] フェニル} アセトアミド
【化663】



30

一般的手順GP6.2に従って、5-アミノ-N- [(ジメチルアミノ)メチレン]-2- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド (0.20mmol) および (3-フルオロフェニル) 酢酸を表題化合物に変換した (20.7mg、0.0457mmol、収率23%、純度100%)。

40

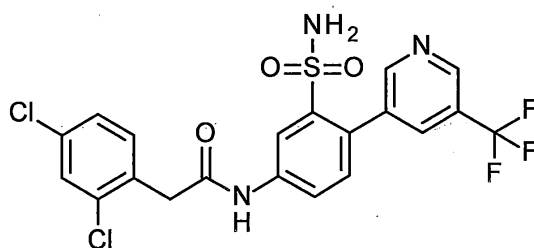
LC-MS (方法A) : Rt=1.09分 ; MS (ESIpos) : m/z=454 [M+H]⁺
【0918】

実施例448

2- (2,4-ジクロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] フェニル} アセトアミド

50

【化 6 6 4】



10

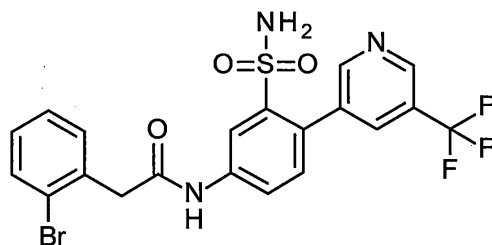
一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2,4-ジクロロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(15.0mg、0.0297mmol、収率15%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.22分; MS(ESIpos): m/z=504 [M+H]⁺
【0919】

実施例449

2-(2-ブロモフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド
【化 6 6 5】

20



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-ブロモフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(12.9mg、0.0251mmol、収率13%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.13分; MS(ESIpos): m/z=514 [M+H]⁺
【0920】

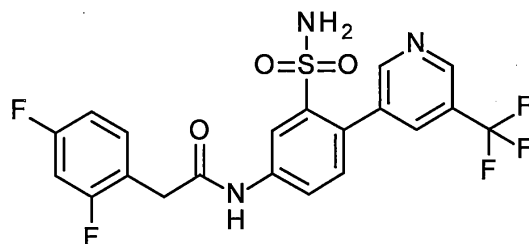
実施例450

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 6 6 6】



10

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2,4-ジフルオロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(13.9mg、0.0295mmol、収率15%、純度100%)。

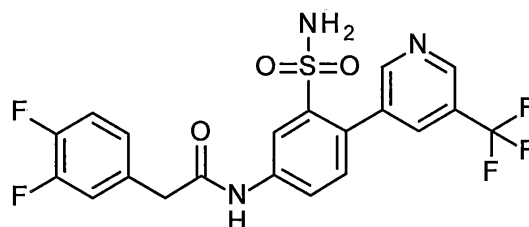
LC-MS(方法A): Rt=1.10分; MS(ESIpos): m/z=472 [M+H]⁺
【0921】

実施例451

20

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

【化 6 6 7】



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(20.3mg、0.0431mmol、収率22%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.12分; MS(ESIpos): m/z=472 [M+H]⁺
【0922】

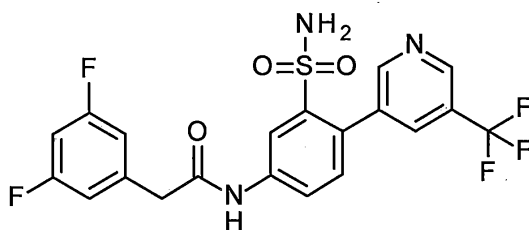
実施例452

40

2-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

50

【化 6 6 8】



10

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(20.3mg、0.0431mmol、収率22%、純度100%)。

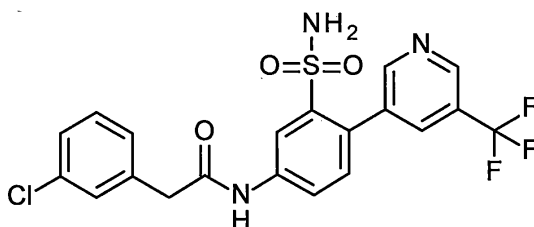
LC-MS(方法A): Rt=1.12分; MS(ESIpos): m/z=472 [M+H]⁺
【0923】

実施例453

2-(3-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

20

【化 6 6 9】



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(3-クロロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(7.0mg、0.0149mmol、収率7%、純度78%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.15分; MS(ESIpos): m/z=470 [M+H]⁺
【0924】

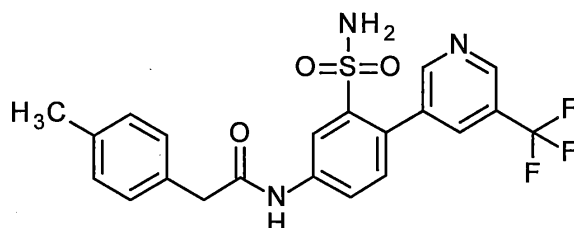
実施例454

2-(4-メチルフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 6 7 0】



10

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(4-メチルフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(13.2mg、0.0294mmol、収率15%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.13分; MS(ESIpos): m/z=450 [M+H]⁺

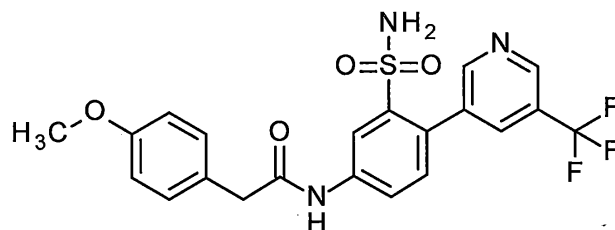
【0925】

実施例455

2-(4-メトキシフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

20

【化 6 7 1】



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(4-メトキシフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(17.9mg、0.0385mmol、収率19%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.06分; MS(ESIpos): m/z=466 [M+H]⁺

【0926】

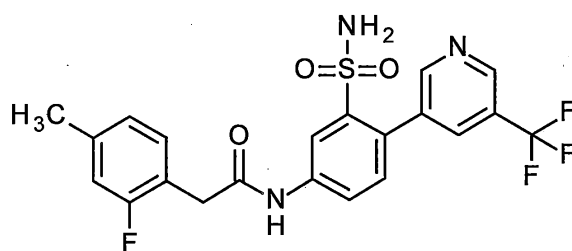
実施例456

2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 6 7 2】



10

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-フルオロ-4-メチルフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(21.6mg、0.0462mmol、収率23%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.14分; MS(ESIpos): m/z=468 [M+H]⁺

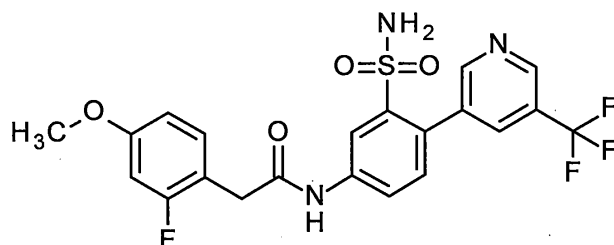
【0927】

実施例457

2-[2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

20

【化 6 7 3】



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(23.5mg、0.0486mmol、収率24%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.09分; MS(ESIpos): m/z=484 [M+H]⁺

【0928】

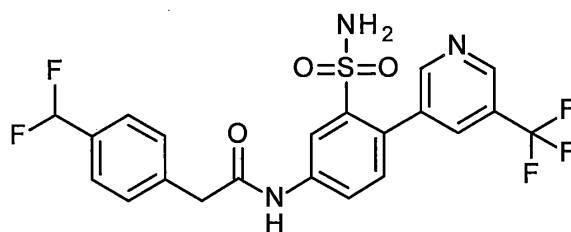
実施例458

2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-N-{3-スルファモイル-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル}アセトアミド

40

50

【化 6 7 4】



10

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド(0.20mmol)および[4-(ジフルオロメチル)フェニル]酢酸を表題化合物に変換した(17.1mg、0.0352mmol、収率18%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.11分; MS(ESIpos): m/z=486 [M+H]⁺

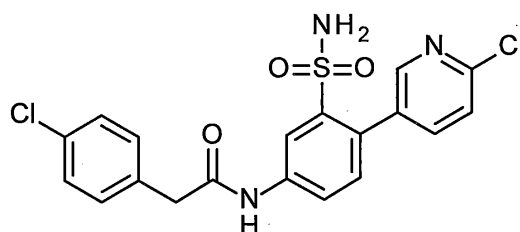
【0929】

実施例459

2-(4-クロロフェニル)-N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 6 7 5】



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0.21mmol)および(4-クロロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(14.0mg、0.0321mmol、収率15%、純度81%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.11分; MS(ESIpos): m/z=436 [M+H]⁺

【0930】

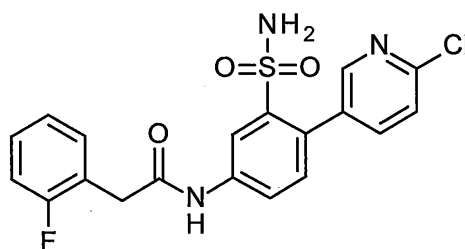
実施例460

N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 6 7 6】



10

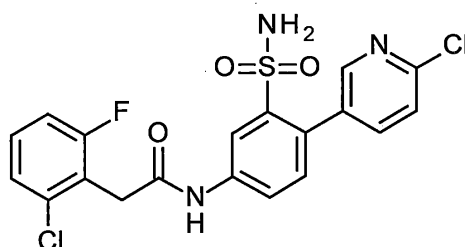
一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および(2-フルオロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(15. 0mg、0. 0357mmol、収率17%、純度91%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 02分; MS(ESIpos): m/z=420 [M+H]⁺
【0 9 3 1】

実施例461

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド
【化 6 7 7】

20



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および(2-クロロ-6-フルオロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(10. 3mg、0. 0223mmol、収率11%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 08分; MS(ESIpos): m/z=454 [M+H]⁺
【0 9 3 2】

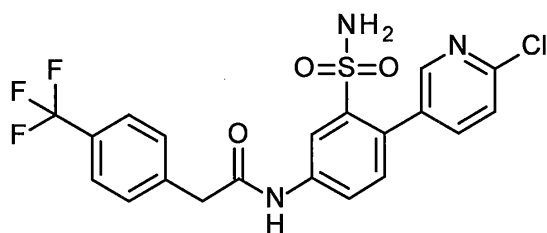
実施例462

N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

40

50

【化 6 7 8】



10

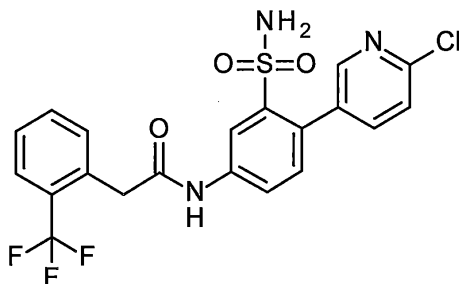
一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および[4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸を表題化合物に変換した(12. 6mg、0. 0268mmol、収率13%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 16分; MS(ESIpos): m/z=470 [M+H]⁺
【0933】

実施例463

N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド
【化 6 7 9】

20



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および[2-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸を表題化合物に変換した(20. 0mg、0. 0426mmol、収率20%、純度76%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 12分; MS(ESIpos): m/z=470 [M+H]⁺
【0934】

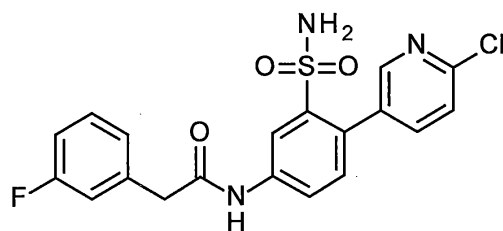
実施例464

N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(3-フルオロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 6 8 0】



10

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-（6-クロロピリジン-3-イル）-N-〔（ジメチルアミノ）メチレン〕ベンゼンスルホンアミド（0. 21mmol）および（3-フルオロフェニル）酢酸を表題化合物に変換した（13. 1mg、0. 0312mmol、収率15%、純度100%）。

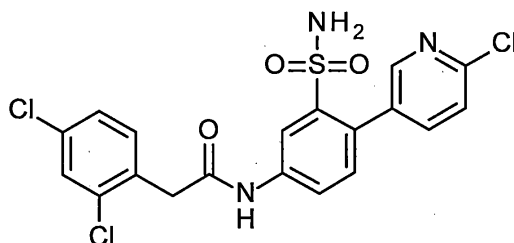
LC-MS（方法A）：Rt=1. 04分；MS（ESIpos）：m/z=420 [M+H]⁺
【0935】

実施例465

N-〔4-（6-クロロピリジン-3-イル）-3-スルファモイルフェニル〕-2-（2, 4-ジクロロフェニル）アセトアミド

20

【化 6 8 1】



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-（6-クロロピリジン-3-イル）-N-〔（ジメチルアミノ）メチレン〕ベンゼンスルホンアミド（0. 21mmol）および（2, 4-ジクロロフェニル）酢酸を表題化合物に変換した（13. 0mg、0. 0276mmol、収率13%、純度100%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1. 17分；MS（ESIpos）：m/z=470 [M+H]⁺
【0936】

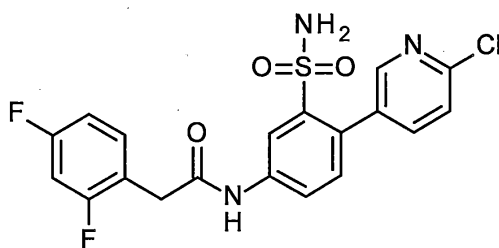
実施例466

N-〔4-（6-クロロピリジン-3-イル）-3-スルファモイルフェニル〕-2-（2, 4-ジフルオロフェニル）アセトアミド

40

50

【化 6 8 2】



10

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および(2, 4-ジフルオロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(13. 0mg、0. 0297mmol、収率14%、純度82%)。

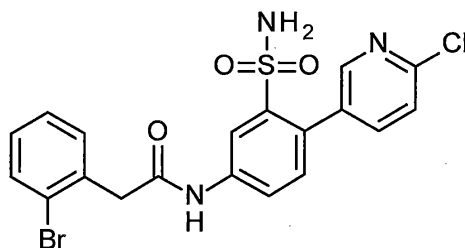
LC-MS(方法A): Rt=1. 05分; MS(ESIpos): m/z=438 [M+H]⁺
【0 9 3 7】

実施例467

2-(2-ブロモフェニル)-N-[4-((6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド

20

【化 6 8 3】



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および(2-ブロモフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(18. 8mg、0. 0391mmol、収率19%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 08分; MS(ESIpos): m/z=480 [M+H]⁺
【0 9 3 8】

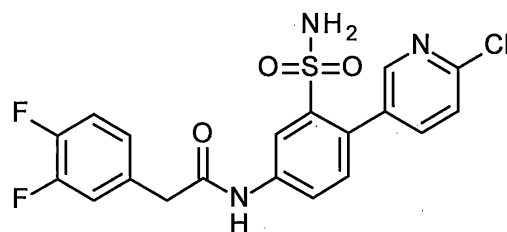
実施例468

N-[4-((6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)アセトアミド

40

50

【化 6 8 4】



10

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および(3, 4-ジフルオロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(13. 9mg、0. 0317mmol、収率15%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 07分; MS(ESIpos): m/z=438 [M+H]⁺

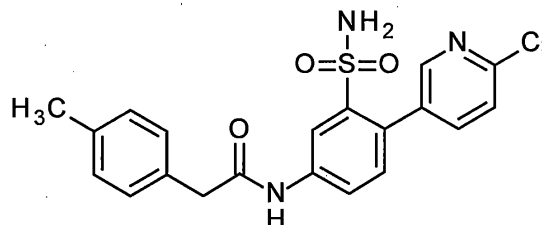
【0939】

実施例469

N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-メチルフェニル)アセトアミド

20

【化 6 8 5】



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および(4-メチルフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(9. 4mg、0. 0226mmol、収率11%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 08分; MS(ESIpos): m/z=416 [M+H]⁺

【0940】

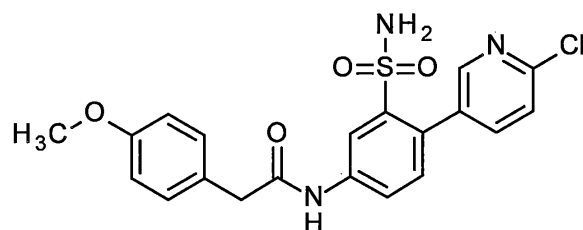
実施例470

N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド

40

50

【化 6 8 6】



10

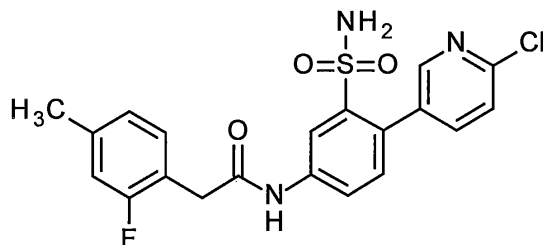
一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および(4-メトキシフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(18. 8mg、0. 0435mmol、収率21%、純度92%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 01分; MS(ESIpos): m/z=432 [M+H]⁺
【0941】

実施例471

N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)アセトアミド
【化 6 8 7】

20



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および(2-フルオロ-4-メチルフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(21. 2mg、0. 0489mmol、収率23%、純度85%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 09分; MS(ESIpos): m/z=434 [M+H]⁺
【0942】

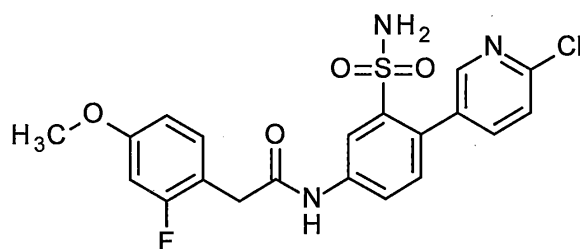
実施例472

N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)アセトアミド

40

50

【化 6 8 8】



10

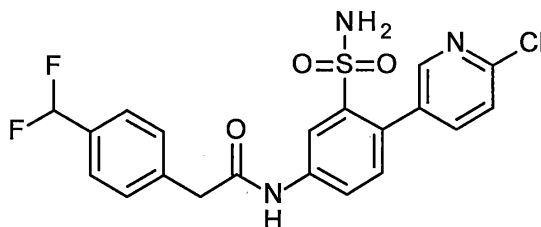
一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(15. 3mg、0. 0340mmol、収率16%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 04分; MS(ESIpos): m/z=450 [M+H]⁺
【0943】

実施例473

N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]アセトアミド
【化 6 8 9】

20



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0. 21mmol)および[4-(ジフルオロメチル)フェニル]酢酸を表題化合物に変換した(12. 6mg、0. 0279mmol、収率13%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 06分; MS(ESIpos): m/z=452 [M+H]⁺
【0944】

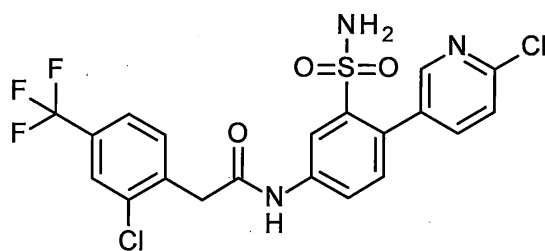
実施例474

N-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

40

50

【化 6 9 0】



10

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-2-(6-クロロピリジン-3-イル)-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]ベンゼンスルホンアミド(0.21mmol)および[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸を表題化合物に変換した(13.7mg、0.0272mmol、収率13%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.21分; MS(ESIpos): m/z=504 [M+H]⁺

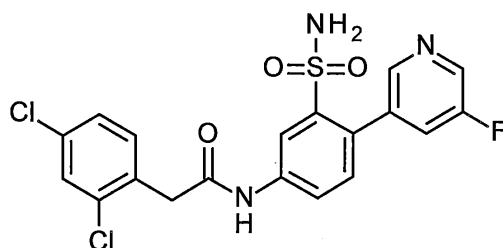
【0945】

実施例475

2-(2,4-ジクロロフェニル)-N-[4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 6 9 1】



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.25mmol)および(2,4-ジクロロフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(16.0mg、0.0352mmol、収率14%、純度100%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.11分; MS(ESIpos): m/z=454 [M+H]⁺

【0946】

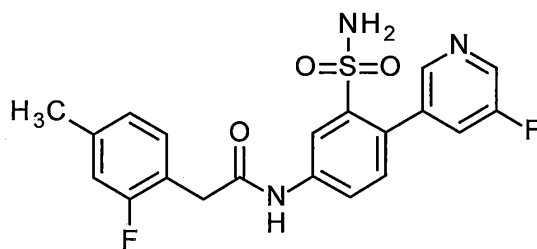
実施例476

2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N-[4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 6 9 2】



10

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(0. 25mmol)および(2-フルオロ-4-メチルフェニル)酢酸を表題化合物に変換した(42. 2mg、0. 101mmol、収率40%、純度73%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 03分; MS(ESIpos): m/z=418 [M+H]⁺

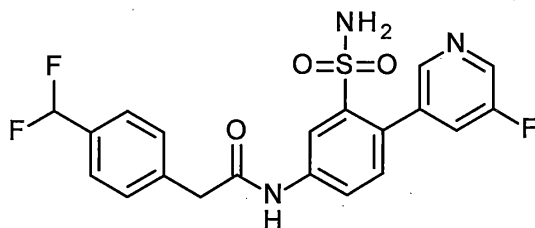
【0 9 4 7】

実施例477

2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(5-フルオロピリジン-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

20

【化 6 9 3】



30

一般的手順GP6. 2に従って、5-アミノ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2-(5-フルオロピリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(0. 25mmol)および[4-(ジフルオロメチル)フェニル]酢酸を表題化合物に変換した(27. 5mg、0. 0632mmol、収率25%、純度78%)。

LC-MS(方法A): Rt=1. 00分; MS(ESIpos): m/z=436 [M+H]⁺

【0 9 4 8】

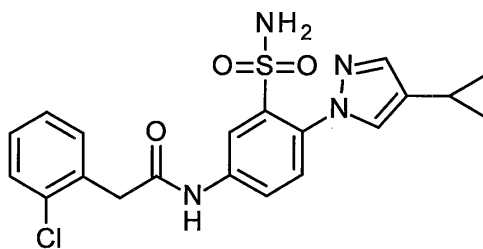
実施例478

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 6 9 4】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、4-シクロプロピル-1H-ピラゾール (210mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (330mg、1. 94mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって2回精製した (1mg、0. 00232mmol、4ステップでの収率2%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 27分; MS (ESIpos) : m/z=431 [M+H]⁺

20

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0. 55-0. 61 (m, 2H), 0. 84-0. 90 (m, 2H), 1. 73-1. 81 (m, 1H), 3. 89 (s, 2H), 7. 29-7. 37 (m, 2H), 7. 42-7. 51 (m, 5H), 7. 58 (s, 1H), 7. 88 (s, 1H), 7. 96 (dd, 1H), 8. 33 (d, 1H), 10. 74 (s, 1H)。

【0 9 4 9】

実施例479および実施例480

一般的手順GP1. 2、GP2. 1、GP3. 3およびGP4. 1に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、4, 6-ジフルオロ-2H-ベンゾトリアゾール (300mg、1. 94mmol) および (2-フルオロフェニル) 酢酸 (267mg、1. 74mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、これを最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Phenomenex Kinetex C18 EVO 5 μ 100 $\times$ 30mmk、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製および分離した。

30

【0 9 5 0】

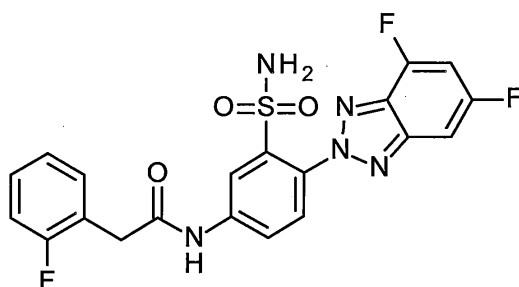
実施例479

N-[4-(4, 6-ジフルオロ-2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-フルオロフェニル) アセトアミド

40

50

【化 6 9 5】



10

11mg、0.0238mmol、4ステップでの収率2%、純度95%

LC-MS (方法J) : Rt=1.32分; MS (ESIpos) : m/z=460 [M-H] -

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.84 (s, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.81 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

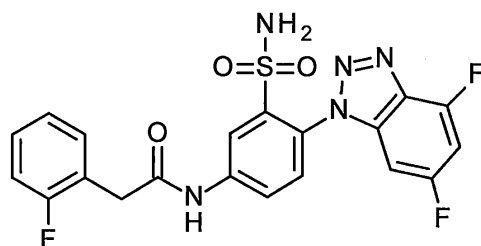
【0951】

20

実施例480

N-[4-(4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド

【化 6 9 6】



30

6.1mg、0.0132mmol、4ステップでの収率1%、純度95%

LC-MS (方法J) : Rt=1.22分; MS (ESIpos) : m/z=460 [M-H] -

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.85 (s, 2H), 7.15-7.24 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

40

【0952】

実施例481および実施例482

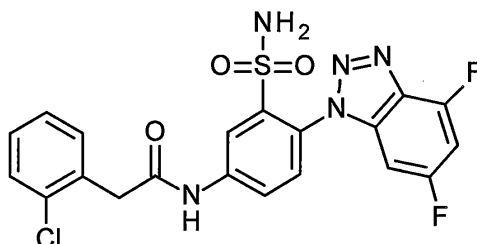
一般的手順GP1.2、GP2.1、GP3.3およびGP4.1に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、4,6-ジフルオロ-2H-ベンゾトリアゾール (300mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (296mg、1.74mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、これを最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Phenomenex Kinetex C18 EVO 5μ 100x30mmk、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製および分離した。

50

【0953】

実施例481

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4,6-ジフルオロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド
【化697】



10

10. 6mg、0.0222mmol、4ステップでの収率2%、純度95%

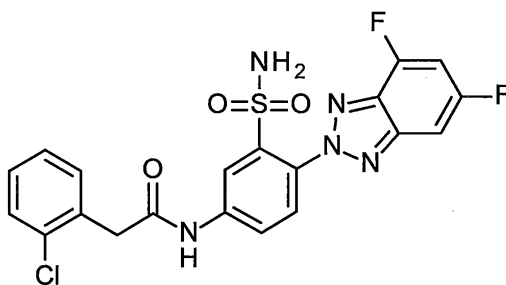
LC-MS (方法J) : Rt=1.28分; MS (ESIpos) : m/z=476 [M-H] -
1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ [ppm] : 3.95 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H),
7.30-7.38 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 5H), 7.66 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H),
8.53 (d, 1H), 10.95 (s, 1H).

20

【0954】

実施例482

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4,6-ジフルオロ-2H-ベンゾトリアゾール-2-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド
【化698】



30

13. 1mg、0.0274mmol、4ステップでの収率2%、純度95%

LC-MS (方法J) : Rt=1.36分; MS (ESIpos) : m/z=476 [M-H] -
1H-NMR (600MHz, DMSO-d6) δ [ppm] : 3.95 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H),
7.45-7.49 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.82 (dd, 1H),
7.88 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.97 (s, 1H).

40

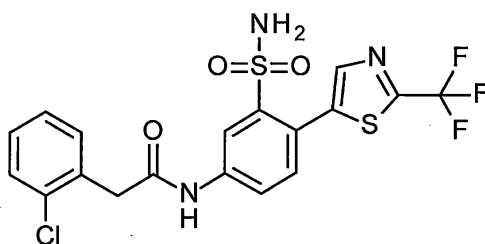
【0955】

実施例483

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-4-[2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-5-イル]フェニル}アセトアミド

50

【化 6 9 9】



10

一般的手順GP8. 2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド(300mg、0.65mmol)および5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール(275mg、1.19mmol)を表題化合物に変換し、分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸)によって精製した(11mg、0.0462mmol、収率7%、純度97%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.16分; MS(ESIpos): m/z=476 [M+H]⁺
 1H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.91 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.80 (s, 1H)。

20

【0956】

実施例484、実施例485、実施例486、実施例487および実施例488

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド(200mg、0.48mmol)、トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム(600mg、3.85mmol)および銅(II)トリフラート(35mg; 0.10mmol)の混合物に、アルゴン下、アセトニトリル(2mL)を添加した。激しく攪拌する、得られた混合物に、tert-ブチルヒドロペルオキシド(水中70質量%、0.53mL、3.85mmol)をシリンジポンプによって30分にわたって滴下した。さらに15時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。得られた濾液を真空中で約1mLに濃縮し、HPLCにより精製して、表題化合物を得、かつ分離した。

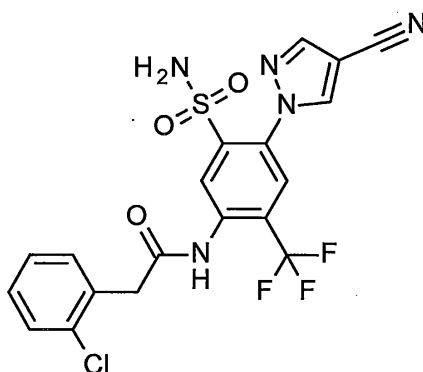
30

【0957】

実施例484

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

【化 7 0 0】



40

50

0.9mg、収率1%、純度85%

LC-MS (方法M) : Rt=2.63分 ; MS (ESIpos) : m/z=484 [M+H] +

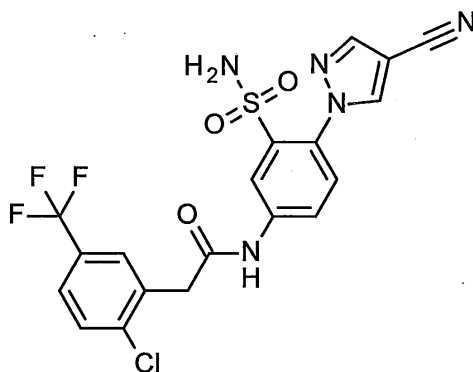
¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.99 (s, 2H) , 6.33 (s, 2H) , 7.35 (m, 2H) , 7.45 (m, 1H) , 7.48 (m, 1H) , 7.87 (s, 1H) , 8.14 (d, 1H) , 8.22 (bs, 1H) , 8.45 (d, 1H) , 8.76 (s, 1H) .

【0958】

実施例485

2- [2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [4- (4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化701】



6.5mg、収率2%、純度85%

LC-MS (方法M) : Rt=2.64分 ; MS (ESIpos) : m/z=484 [M+H] +

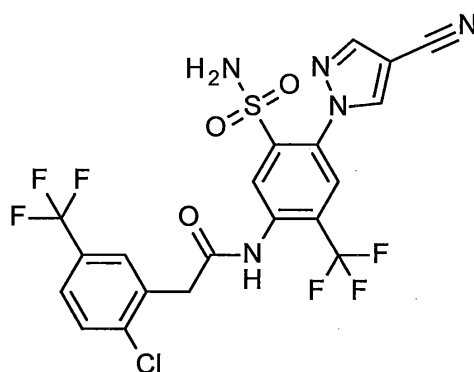
¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.99 (s, 2H) , 6.33 (s, 2H) , 7.35 (m, 2H) , 7.45 (m, 1H) , 7.48 (m, 1H) , 7.87 (s, 1H) , 8.14 (d, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 8.45 (d, 1H) , 8.76 (s, 1H) .

【0959】

実施例486

2- [2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- [4- (4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -5-スルファモイル-2- (トリフルオロメチル) フェニル] アセトアミド

【化702】



5.0mg、収率2%、純度90%

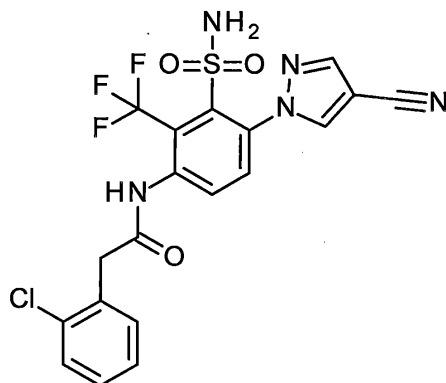
LC-MS (方法M) : Rt=2.93分 ; MS (ESIpos) : m/z=552 [M+H]⁺
 1H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4.07 (s, 2H) , 6.34 (s, 2H) , 7.66 (m, 2H) , 7.78 (m, 1H) , 7.89 (s, 1H) , 8.15 (d, 1H) , 8.39 (s, 1H) , 8.46 (d, 1H) , 8.67 (s, 1H) .

【0960】

実施例487

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

【化703】



0.7mg、収率1%、純度90%

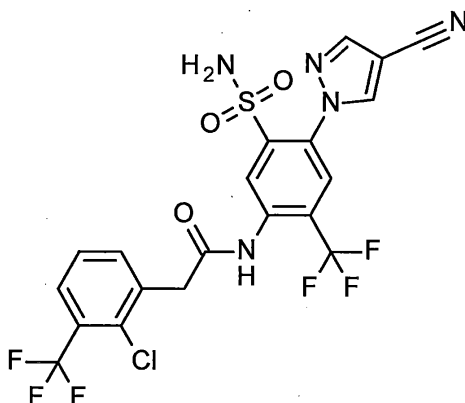
LC-MS (方法M) : Rt=2.33分 ; MS (ESIpos) : m/z=484 [M+H]⁺
 1H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.94 (s, 2H) , 6.08 (s, 2H) , 7.34 (m, 2H) , 7.43 (m, 1H) , 7.47 (m, 1H) , 7.73 (d, 1H) , 8.02 (d, 1H) , 8.13 (d, 1H) , 8.37 (s, 1H) , 8.47 (d, 1H) .

【0961】

実施例488

2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

【化704】



5.3mg、収率2%、純度90%

LC-MS (方法M) : Rt=2.89分 ; MS (ESIpos) : m/z=552 [M+H]⁺
 1H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4.13 (s, 2H) , 6.37 (s, 2H) , 7.54 (t, 1H) , 7.74 (d, 1H) , 7.81 (d, 1H) , 7.92 (s, 1H) , 8.18 (s, 1H) , 8.40 (s, 1H) , 8.49 (s, 1H) , 8.71 (s, 1H) .

【0962】

実施例489、実施例490および実施例491

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル)アセトアミド (150mg、0.30mmol)、トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム (378mg、2.42mmol) および銅(II)トリフラート (22mg; 0.06mmol) の混合物に、アルゴン下、アセトニトリル (1.5mL) を添加した。激しく攪拌する、得られた混合物に、tert-ブチルヒドロペルオキシド (H₂O中70質量%、0.33mL、2.42mmol) をシリンジポンプによって30分にわたって滴下した。さらに15時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。得られた濾液を真空中で約1mLに濃縮し、HPLCにより精製して、以下の中間体を得た：2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-2-(トリフルオロメチル)フェニル}アセトアミド (5.4mg、収率3.0%、純度95%)、2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル)アセトアミド (6.1mg、収率3.2%、純度90%)、2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-2-(トリフルオロメチル)フェニル}アセトアミド (5.0mg、収率2.8%、純度95%) および2-(2-クロロフェニル)-N-(4-[1-(ジフルオロメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル)アセトアミド (2.3mg、収率1.2%、純度90%)。

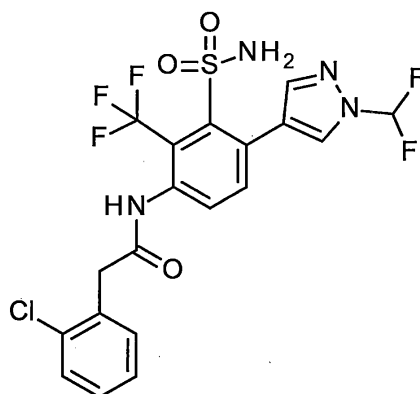
これらの中間体を個別にメタノール (0.5mL) に再溶解し、アンモニア水 (0.5mL) を添加し、続いて室温で2日間攪拌した。水を添加し、得られた混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合した有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得た。

【0963】

実施例489

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル}アセトアミド

【化705】



4. 3mg、収率3%、純度95%

LC-MS (方法M) : Rt=2.64分 ; MS (ESIpos) : m/z=509 [M+H]⁺

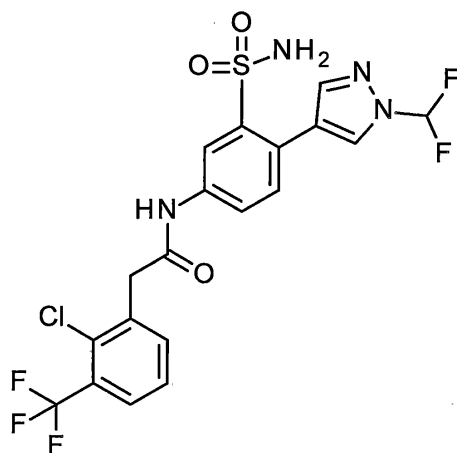
¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

【0964】

実施例490

2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド
【化706】

10



20

5. 0mg、収率3%、純度90%

LC-MS (方法M) : Rt=2.82分 ; MS (ESIpos) : m/z=509 [M+H]⁺

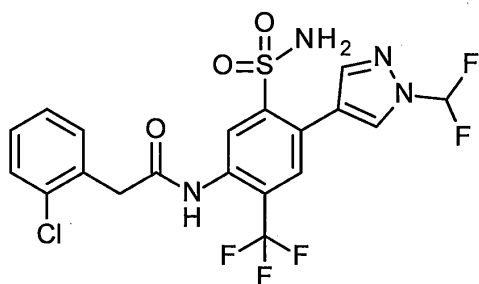
¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.99 (s, 2H), 5.50 (bs, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.88 (s, 1H).

【0965】

実施例491

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル}アセトアミド
【化707】

30



40

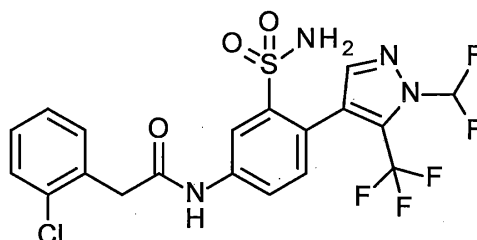
4. 6mg、収率3%、純度90%

50

LC-MS (方法M) : Rt=2.92分; MS (ESIpos) : m/z=509 [M+H]⁺
 1H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.95 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).
 【0966】

実施例492

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド
 【化708】



2.4mg、収率1%、純度80%

LC-MS (方法M) : Rt=2.87分; MS (ESIpos) : m/z=509 [M+H]⁺
 1H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.92 (s, 2H), 5.50 (bs, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.90 (s, 1H).
 【0967】

実施例493および実施例494

圧力管中で、2-(2-クロロフェニル)-N-(4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル)アセトアミド (200mg、0.40mmol) および1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビスクロ [2.2.2] オクタンビス (テトラフルオロボレート) (286mg、0.81mmol) の混合物に、アルゴン下、アセトニトリル (2mL) を添加した。得られた混合物を80℃で15時間激しく攪拌した後、真空中で濃縮し、HPLCにより精製して以下の中間体を得た：2-(2-クロロフェニル)-N-(4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-2-フルオロフェニル)アセトアミド (18.5mg、収率8.5%、純度95%) および2-(2-クロロフェニル)-N-(4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-5-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-2-フルオロフェニル)アセトアミド (4.9mg、収率2.0%、純度85%)。

これらの中間体を個別にメタノール (0.5mL) に再溶解し、アンモニア水 (0.5mL) を添加し、続いて室温で2日間攪拌した。水を添加し、得られた混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合した有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物を得た。

【0968】

実施例493

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロ-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

10

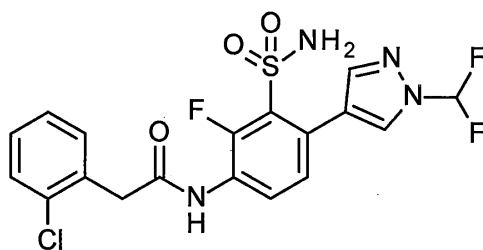
20

30

40

50

【化 7 0 9】



10

16. 1mg、収率8%、純度95%

LC-MS (方法M) : Rt=2.41分; MS (ESIpos) : m/z=459 [M+H] +

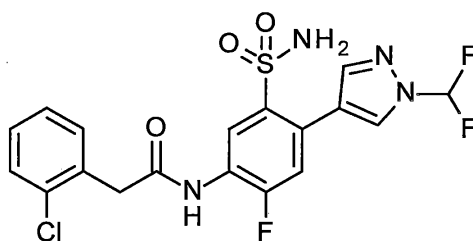
¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.95 (s, 2H), 5.95 (bs, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.47 (s, 1H).

【 0 9 6 9】

実施例494

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロ-5-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化 7 1 0】



30

4. 1mg、収率2%、純度85%

LC-MS (方法M) : Rt=2.56分; MS (ESIpos) : m/z=459 [M+H] +

¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.95 (s, 2H), 5.62 (bs, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.90 (d, 1H).

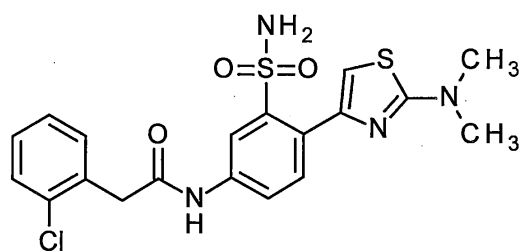
【 0 9 7 0】

実施例495

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[2-(ジメチルアミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]-3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

50

【化 7 1 1】



10

一般的手順GP8. 2に従って、N-(4-ブロモ-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] -スルファモイル} フェニル) -2-(2-クロロフェニル) アセトアミド (300mg、0. 65mmol) および4-ブロモ-N, N-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-アミン (123mg、0. 59mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、1 25x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (30mg、0. 0665mmol、収率10%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 13分; MS (ESIpos) : m/z=452 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 06 (s, 6H) , 3. 88 (s, 2H) , 6. 91 (s, 1H) , 7. 29-7. 35 (m, 2H) , 7. 42-7. 48 (m, 2H) , 7. 56 (d, 1H) , 7. 83 (s, 2H) , 7. 90 (dd, 1H) , 8. 27 (d, 1H) , 10. 65 (s, 1H) .

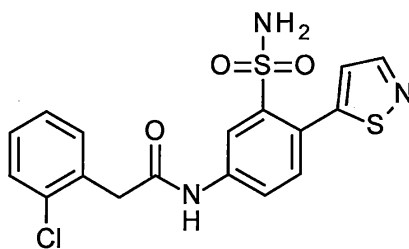
20

【0 9 7 1】

実施例496

2-(2-クロロフェニル) -N-[3-スルファモイル-4-(1, 2-チアゾール-5-イル) フェニル] アセトアミド

【化 7 1 2】



30

一般的手順GP8. 2に従って、N-(4-ブロモ-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] -スルファモイル} フェニル) -2-(2-クロロフェニル) アセトアミド (300mg、0. 65mmol) および5-ブロモ-1, 2-チアゾール (195mg、1. 19mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters Phenomenex Kinetex EVO C 18 5 μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (6. 5mg、0. 0159mmol、収率2%、純度97%)。

40

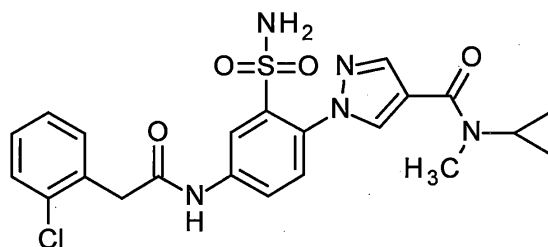
LC-MS (方法I) : Rt=1. 25分; MS (ESIpos) : m/z=408 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 90 (s, 2H) , 7. 29-7. 35 (m, 2H) , 7. 41-7. 52 (m, 5H) , 7. 56 (d, 1H) , 7. 88 (dd, 1H) , 8. 42 (d, 1H) , 8. 54 (d, 1H) , 10. 76 (s, 1H) .

50

【0972】

実施例497

1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2-スルファモイルフェニル)
) -N-シクロプロピル-N-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド
 【化713】



10

一般的手順GP7. 1に従って、THF (わずか0. 25mL) 中、メチル1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2-スルファモイルフェニル) -1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (100mg、0. 22mmol) およびN-メチルシクロプロパンアミン (39. 6mg、0. 56mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Chromatorex C-18 10μm、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (2. 4mg、0. 00492mmol、収率2%、純度97%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=0. 99分; MS (ESIpos) : m/z=488 [M+H]⁺

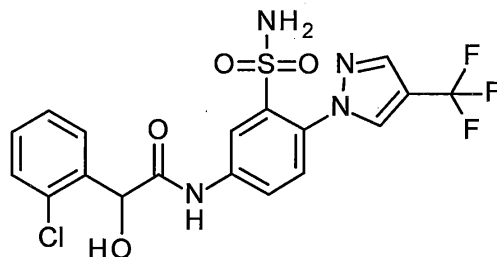
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 0. 58-0. 64 (m, 2H), 0. 80-0. 87 (m, 2H), 2. 97 (s, 3H), 3. 03-3. 11 (m, 1H), 3. 91 (s, 2H), 7. 29-7. 37 (m, 2H), 7. 37-7. 49 (m, 4H), 7. 58 (d, 1H), 7. 98 (dd, 1H), 8. 07 (s, 1H), 8. 38 (d, 1H), 8. 50 (s, 1H), 10. 81 (s, 1H) .

【0973】

30

実施例498

2- (2-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} エタンアミド
 【化714】



40

2- (2-クロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド (160mg、0. 35mmol) を、エチレングリコール (1. 2ml) に圧着封止可能なマイクロ波容器 (crimp sealable microwave vessel) (5ml) 中で溶解し、トリフルオロ酢酸銅 (II) 水和物 (151mg、0. 52mmol) を添加し、容器をセプタムで密封し、フラスコを150℃で12時間加熱した。ジ

50

クロロメタン (30ml) および水 (20ml) を添加し、層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出し (2×30ml)、有機層を合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗反応混合物を分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって、続いて第2の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア溶液 (32%)) により精製して、表題化合物を得た (1.5mg、0.003mmol、収率1%、純度98%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.98分; MS (ESIpos) : m/z=474 [M+H]⁺

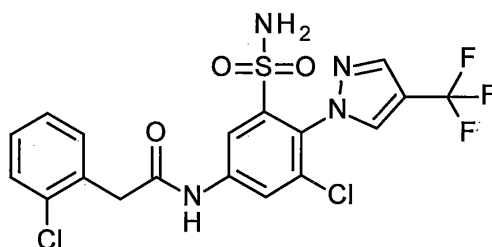
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.53 (d, 1H) 6.77 (br s, 1H) 7.29–7.49 (m, 5H) 7.55–7.66 (m, 2H) 8.07 (dd, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.61 (d, 1H) 8.73 (s, 1H) 10.72 (s, 1H)

【0974】

実施例499

2- (2-クロロフェニル) -N- {3-クロロ-5-スルファモイル-4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

【化715】



2- (2-クロロフェニル) -N- (3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] スルファモイル} -4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル) アセトアミド (135mg、0.26mmol) を、圧着封止可能なマイクロ波容器 (5ml) 中でジクロロエタン (1ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸銅 (II) 水和物 (91mg、0.32mmol) を添加し、容器をセプタムで密封し、フラスコを130℃で24時間加熱した。メタノール (3ml) およびアンモニア水 (25%、1ml) を添加し、フラスコを50℃で36時間加熱した。ジクロロメタン (30ml) および水 (20ml) を添加し、層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出し (2×30ml)、有機層を合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。得られた混合物を分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) により精製して、表題化合物を得た (5mg、0.01mmol、2ステップでの収率4%、純度81%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.26分; MS (ESIpos) : m/z=493 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.94 (s, 2H), 7.26–7.33 (m, 2H), 7.37–7.45 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.35 (s, 1H).

【0975】

実施例500

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (4-シアノ-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

10

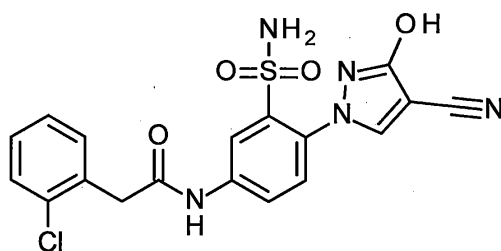
20

30

40

50

【化 7 1 6】



10

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル]アセトアミド (200mg、0.425mmol) を圧着封止可能なマイクロ波容器 (5ml) の中に入れ、容器を圧着して閉じ、アルゴンで5分間フラッシュした。アルゴン下80℃で1時間攪拌しておいた (1,5-シクロオクタジエン) (メトキシ) イリジウム (I) 二量体 (14mg、0.021mmol)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル (11.4mg、0.042mmol) およびビス (ピナコラト) ジボロン (129.4mg、0.51mmol) のTHF (0.42ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下で添加した。次に、容器を80℃で24時間加熱し、その後、溶媒を減圧下で除去した。水酸化カリウム (72mg、1.27mmol) 水 (2ml) およびジメチルホルムアミド (2ml) を添加し、過酸化水素 (水中30%溶液、0.13ml、1.27mmol) を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後アンモニア水 (4ml) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。追加量のアンモニア水 (6ml) を添加し、混合物を室温でさらに48時間攪拌した。ジクロロメタン (30ml) および水 (20ml) を添加し、層を分離し、水層をジクロロメタン (2×30ml) および酢酸エチル (30ml) で抽出し、有機層を合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。固体を最初にフラッシュクロマトグラフィー (MeOH:DCM 2:98~20:80) により精製し、続いて分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) で精製して、表題化合物を得た (5.5mg、0.01mmol、3ステップでの収率3%、純度95%)。

20

30

LC-MS (方法A) : Rt=1.84分; MS (ESIpos) : m/z=431 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.90 (s, 2H) 7.28-7.36 (m, 2H) 7.41-7.48 (m, 2H) 7.50 (br s, 2H) 7.55 (d, 1H) 7.95 (dd, 1H) 8.34 (d, 1H) 8.54 (s, 1H) 10.79 (s, 1H) 11.35-12.45 (br s, 1H)

【0976】

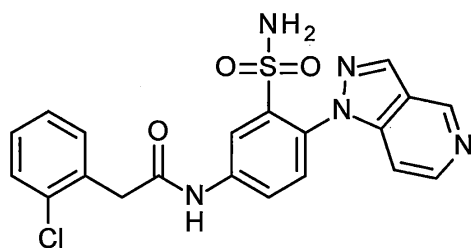
実施例501

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 7 1 7】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 2およびGP4. 3に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン (231mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (352mg、2. 07mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (4. 4mg、0. 0100mmol、4ステップでの収率1%、純度99%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=0. 72分; MS (ESIpos) : m/z=442 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 93 (s, 2H), 7. 26-7. 38 (m, 5H), 7. 44-7. 49 (m, 2H), 7. 63 (d, 1H), 8. 03 (dd, 1H), 8. 40 (d, 1H), 8. 47 (d, 1H), 8. 58 (d, 1H), 9. 21 (d, 1H), 10. 87 (s, 1H)。

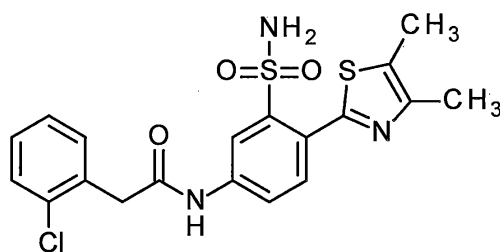
【0 9 7 7】

実施例502

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化 7 1 8】

30



40

一般的手順GP8. 2に従って、N-(4-ブロモ-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (300mg、0. 65mmol) および2-ブロモ-4, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール (114mg、0. 59mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100x30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (2. 5mg、0. 00573mmol、収率1%、純度99%)。

LC-MS (方法B) : Rt=1. 19分; MS (ESIpos) : m/z=436 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2. 32 (s, 3H), 2. 41 (s, 3H), 3. 90 (s, 2H), 7. 28-7. 36 (m, 2H), 7. 41-7. 49 (m, 2H), 7. 68

50

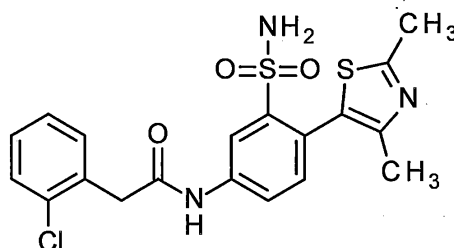
(d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.79 (s, 1H).

【0978】

実施例503

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化719】



10

一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (300mg, 0.65mmol) および5-ブromo-2,4-ジメチル-1,3-チアゾール (114mg, 0.59mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Laomatic XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (2.4mg, 0.00551mmol、収率1%、純度99%)。

20

LC-MS (方法B) : Rt=0.94分; MS (ESIpos) : m/z=436 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.03 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H), 10.69 (s, 1H).

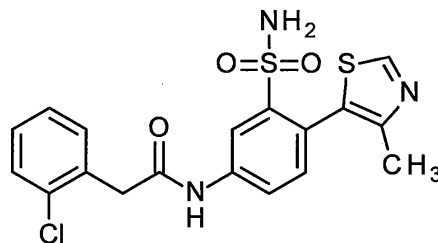
【0979】

30

実施例504

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化720】



40

一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]-スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (300mg, 0.65mmol) および5-ブromo-4-メチル-1,3-チアゾール (106mg, 0.59mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Laomatic XBridge C18

50

5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.2%アンモニア水（32%））によって精製した（3.7mg、0.00877mmol、収率1%、純度97%）。

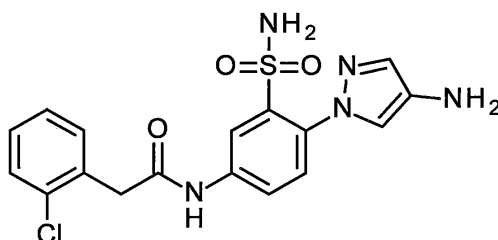
LC-MS（方法B）：Rt=0.90分；MS（ESIpos）：m/z=422 [M+H]⁺

¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ [ppm]：2.13（s, 3H）, 3.90（s, 2H）, 7.25–7.37（m, 5H）, 7.42–7.48（m, 2H）, 7.84（dd, 1H）, 8.37（d, 1H）, 9.01（s, 1H）, 10.71（s, 1H）。

【0980】

実施例505

N- {4- (4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド
【化721】



N- {4- (4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル) -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド（403mg、435 μ mol、純度60%）を、ジクロロメタン（5.6mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（1.7mL、22mmol）で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た（28mg、収率16%、純度100%）。

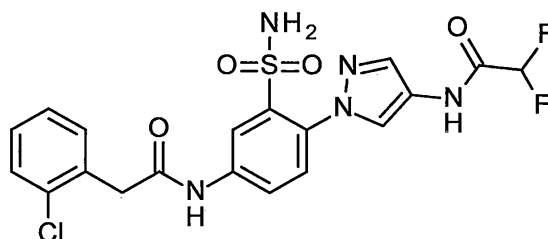
LC-MS（方法A）：Rt=0.74分；MS（ESIpos）：m/z=406 (M+H)⁺

¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆） δ [ppm] 3.88（s, 2H）, 4.14（s, 2H）, 7.30（d, 1H）, 7.32（m, 2H）, 7.35（d, 1H）, 7.44（m, 2H）, 7.45（d, 1H）, 7.48（s, 2H）, 7.94（dd, 1H）, 8.32（d, 1H）, 10.70（s, 1H）。

【0981】

実施例506

N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2-スルファモイルフェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -2, 2-ジフルオロアセトアミド
【化722】



N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -2, 2-ジフ

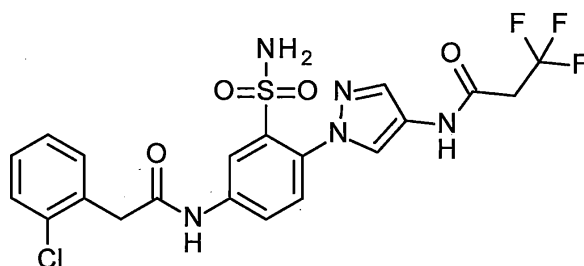
ルオロアセトアミド (231mg、182 μ mol、純度50%) を、ジクロロメタン (3.6mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.7mL、9.1mmol) で処理し、続いて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (8.6mg、収率10%、純度99%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.98分; MS (ESIpos) : m/z =484 (M+H) +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.90 (s, 2H), 6.44 (t, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.79 (s, 1H), 11.13 (s, 1H) .

【0982】

実施例507

N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2-スルファモイルフェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド
 【化723】



N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3, 3, 3-トリフルオロプロパンアミド (285mg、214 μ mol、純度50%) を、ジクロロメタン (2.8mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.8mL、10.7mmol) で処理し、続いて室温で195分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た (14.9mg、収率13%、純度95%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.03分; MS (ESIpos) : m/z =516 (M+H) +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.44 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.77 (s, 1H) .

【0983】

実施例508 (ラセミ)、実施例509 (エナンチオマーA) および実施例510 (エナンチオマーB)

【0984】

実施例508

N- [1- (4- { [(2-クロロフェニル) アセチル] アミノ} -2-スルファモイルフェニル) -1H-ピラゾール-4-イル] -3, 3, 3-トリフルオロ-2-メチルプロパンアミド

10

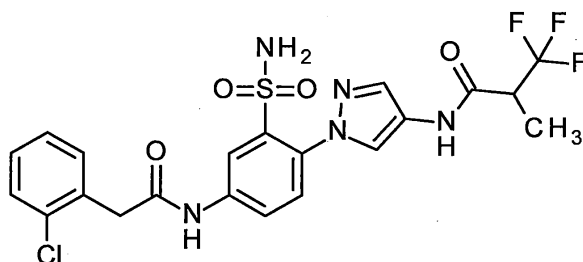
20

30

40

50

【化 7 2 4】



10

(±)-N-[1-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパンアミド (298mg、350 μmol、純度80%) を、ジクロロメタン (7mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.3mL、17.5mmol) で処理し、続いて室温で4時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (55mg、収率30%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.08分; MS (ESIpos) : m/z=530 (M+H) +

20

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1.35 (d, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.63 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)。

51mgのラセミ化合物を、キラル相HPLC (計測器: Sepiatec: Prep SFC100; カラム: Chiralpak IA 5 μm 250×30mm; 溶離液A: CO₂、溶離液B: メタノール; 均一濃度: 21%B; 流量100.0mL/分; 温度: 40°C; BPR: 150bar; MWD@254nm) によってエナンチオマーに分離し、以下の2つの異性体を得た:

【0985】

実施例509

30

N-[1-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパンアミド (エナンチオマーA)

20mg、純度96%

LC (方法N) : Rt=2.56分

【0986】

実施例510

N-[1-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-3,3,3-トリフルオロ-2-メチルプロパンアミド (エナンチオマーB)

20mg、純度99%

LC (方法N) : Rt=3.62分

【0987】

実施例511 (シスラセミ)、実施例512 (トランスエナンチオマーA) および実施例513 (トランスエナンチオマーB)

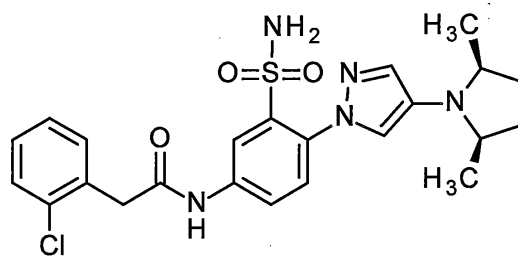
【0988】

実施例511

2-(2-クロロフェニル)-N-(4-{4-[(シス)-2,5-ジメチルピロリジン-1-イル]-1H-ピラゾール-1-イル}-3-スルファモイルフェニル)アセトアミド

50

【化 7 2 5】



10

2- (2-クロロフェニル) -N- (3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- {4- (2, 5-ジメチル-ピロリジン-1-イル) -1H-ピラゾール-1-イル} フェニル) アセトアミド (立体異性体の混合物) (531mg、575 μ mol、純度80%) を、ジクロロメタン (7.4mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.2mL、28.8mmol) で処理し、続いて室温で5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物をメソ異性体として得た (23.5mg、収率8%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.93分; MS (ESIpos) : m/z=488 (M+H) +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1.57 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.19 (d, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.72 (s, 1H)。

20

別の画分として、ラセミトランス異性体2- (2-クロロフェニル) -N- (4- {4- [(トランス) -2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル] -1H-ピラゾール-1-イル} -3-スルファモイルフェニル) アセトアミドを単離した (85.6mg、21%、純度70%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.02分; MS (ESIpos) : m/z=488 (M+H) +

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1.52 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.01 (d, 6H), 3.64 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.72 (s, 1H)。

30

80mgのラセミ化合物を、キラル相HPLC (計測器: Labomatic HD5000、Labocord-5000; Gilson GX-241、Labcol Vario 4000; カラム: YMC Cellulose SC 5 μ 250 $\times$ 30mm; 溶離液A: ヘキサン+0.1体積% ジエチルアミン (99%)、溶離液B: エタノール; 勾配: 20分で20~50%B; 流量40.0mL/分; UV@254nm) によってエナンチオマーに分離し、以下の2つの異性体を得た:

【0989】

実施例512

2- (2-クロロフェニル) -N- (4- {4- [(トランス) -2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル] -1H-ピラゾール-1-イル} -3-スルファモイルフェニル) アセトアミド (エナンチオマーA)

40

22.3mg、純度100%

LC (方法O) : Rt=4.35分

【0990】

実施例513

2- (2-クロロフェニル) -N- (4- {4- [(トランス) -2, 5-ジメチルピロリジン-1-イル] -1H-ピラゾール-1-イル} -3-スルファモイルフェニル) アセトアミド (エナンチオマーB)

21mg、純度99%

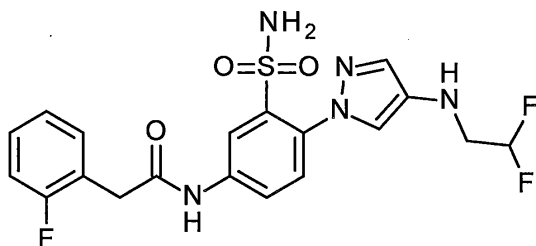
LC (方法O) : Rt=5.32分

50

【0991】

実施例514

N- (4- {4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} -3-スルファモイルフェニル) -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド
【化726】



10

N- (4- {4- [(2, 2-ジフルオロエチル) アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -フェニル) -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド (420mg, 417 μ mol, 純度60%) を、ジクロロメタン (5.4 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.6mL, 20.9mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (13.8mg, 収率7%、純度95%)。

20

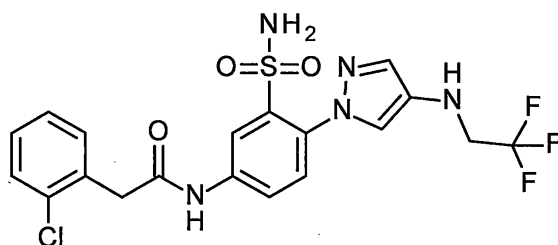
LC-MS (方法A) : Rt=0.99分; MS (ESIpos) : m/z=454 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.33 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 5.18 (t, 1H), 6.12 (tt, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.74 (s, 1H) .

【0992】

実施例515

2- (2-クロロフェニル) -N- (3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- {4- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} フェニル) アセトアミド
【化727】

30



40

2- (2-クロロフェニル) -N- (3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- {4- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] -1H-ピラゾール-1-イル} フェニル) アセトアミド (528mg, 455 μ mol, 純度55%) を、ジクロロメタン (5.9mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.8mL, 22.8mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (30mg, 収率13%、純度99%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.09分; MS (ESIpos) : m/z=488 [M+H]⁺ +

50

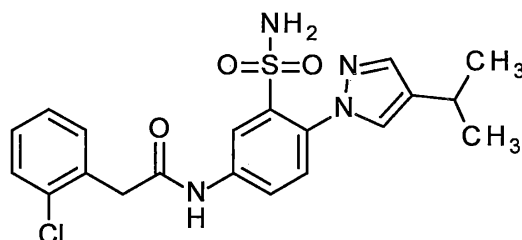
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.74 (dq, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.51 (t, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.72 (s, 1H).

【0993】

実施例516

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化728】



2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}アセトアミド (410 mg、457 μmol 、純度65%)を、ジクロロメタン (5.9 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.8 mL、22.9 mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (44 mg、収率22%、純度100%)。

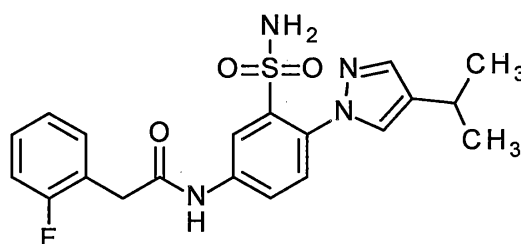
LC-MS (方法A) : R_t = 1.21分; MS (ESIpos) : m/z = 433 [M+H]⁺ +
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1.22 (d, 6H), 2.86 (sept, 1H), 3.89 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.74 (s, 1H).

【0994】

実施例517

2-(2-フルオロフェニル)-N-[4-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化729】



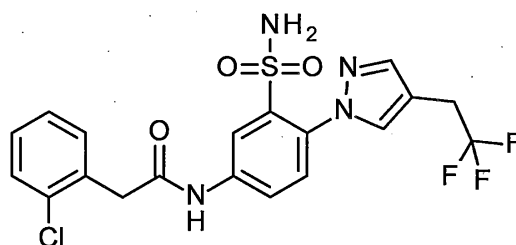
N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (407 mg、467 μmol 、純度65%)を、ジクロロメタン (6.0 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.8 mL、23.3 mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中

で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た（70mg、収率34%、純度95%）。
 LC-MS（方法A）：Rt=1.17分；MS（ESIpos）：m/z=417 [M+H]⁺
¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm] 1.22 (d, 6H), 2.86 (sept, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 10.72 (s, 1H)。

【0995】

実施例518

2-（2-クロロフェニル）-N- {3-スルファモイル-4- [4-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド
 【化730】



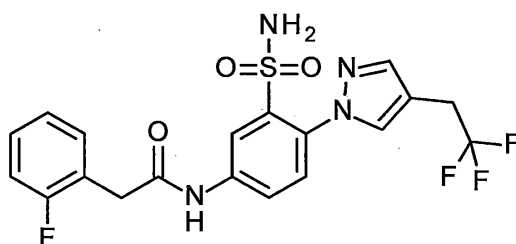
2-（2-クロロフェニル）-N- {3- [（2,4-ジメトキシベンジル）スルファモイル] -4- [4-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド（219mg、300μmol、純度85%）を、ジクロロメタン（6.0mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（1.2mL、15.0mmol）で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た（56mg、収率39%、純度100%）。

LC-MS（方法A）：Rt=1.13分；MS（ESIpos）：m/z=473 [M+H]⁺
¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ [ppm] 3.60 (q, 2H), 3.90 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.78 (s, 1H)。

【0996】

実施例519

2-（2-フルオロフェニル）-N- {3-スルファモイル-4- [4-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド
 【化731】



N- {3- [（2,4-ジメトキシベンジル）スルファモイル] -4- [4-（2,2,2-トリ

リフルオロエチル) - 1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} - 2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド (136mg、190 μ mol、純度85%) を、ジクロロメタン (3.8mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.7mL、9.50mmol) で処理し、続いて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (22mg、収率24%、純度95%)。

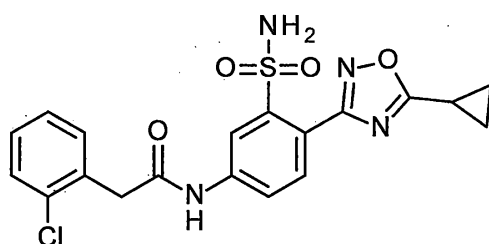
LC-MS (方法A) : Rt=1.09分; MS (ESIpos) : m/z=457 [M+H]⁺
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.60 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

【0997】

実施例520

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化732】



2- (2-クロロフェニル) -N- {4- (5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) -3- [(2,4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} アセトアミド (135mg、220 μ mol、純度95%) を、ジクロロメタン (4.4mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (847 μ L、11.0mmol) で処理し、続いて室温で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (13mg、収率14%、純度100%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.11分; MS (ESIpos) : m/z=433 [M+H]⁺
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 1.18 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.85 (s, 1H).

【0998】

実施例521

2- (2-クロロフェニル) -N- {3-スルファモイル-4- [3- (トリフルオロメチル) -1,2,4-オキサジアゾール-5-イル] フェニル} アセトアミド

10

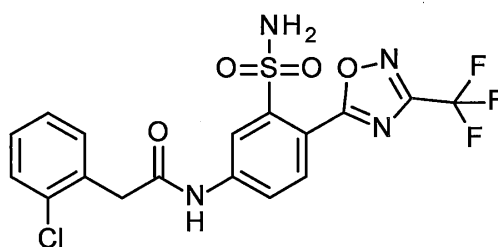
20

30

40

50

【化 7 3 3】



10

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-[3-(トリフルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]フェニル}アセトアミド (355mg、380 μ mol、純度65%) をジクロロメタン (4.9mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.46mL、19.0mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (13mg、収率7%、純度90%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.20分; MS (ESIpos) : m/z=461 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.94 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 11.01 (s, 1H)。

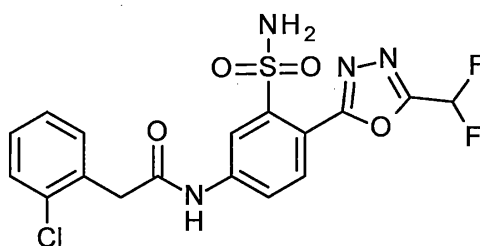
20

【0999】

実施例522

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化 7 3 4】



30

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[5-(ジフルオロメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]-3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]フェニル}アセトアミド (498mg、495 μ mol、純度60%) をジクロロメタン (6.4mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.91mL、24.8mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して表題化合物を得た (15mg、収率6%、純度90%)。

40

LC-MS (方法A) : Rt=1.08分; MS (ESIpos) : m/z=443 [M+H]⁺

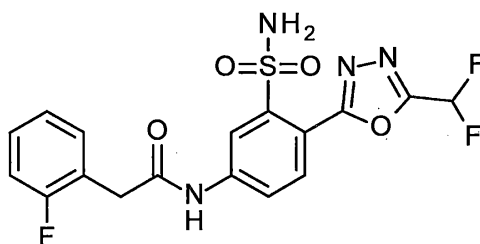
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.93 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H), 10.95 (s, 1H)。

【1000】

実施例523

50

N- {4- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -3-スルファモイルフェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド
【化735】



10

N- {4- [5- (ジフルオロメチル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル] -3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] フェニル} -2- (2-フルオロフェニル) アセトアミド (466mg、297 μ mol、純度37%) をジクロロメタン (3.8mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.14mL、14.9mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して表題化合物を得た (30mg、収率21%、純度90%)。

20

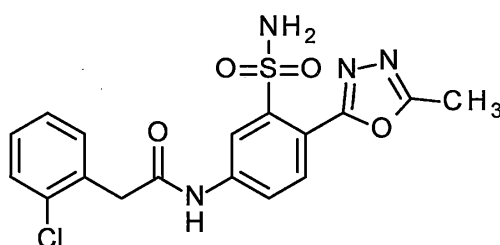
LC-MS (方法A) : Rt=1.01分; MS (ESIpos) : m/z=427 [M+H]⁺
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 3.83 (s, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 10.93 (s, 1H).

【1001】

実施例524

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド
【化736】

30



40

2- (2-クロロフェニル) -N- {3- [(2, 4-ジメトキシベンジル) スルファモイル] -4- (5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル} アセトアミド (260mg、313 μ mol、純度60%) をジクロロメタン (6.4mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.21mL、15.7mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して表題化合物を得た (51mg、収率39%、純度96%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.96分; MS (ESIpos) : m/z=407 [M+H]⁺
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.59 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.01

50

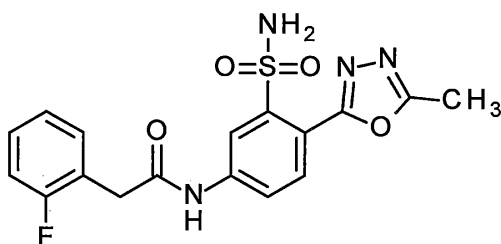
(dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.91 (s, 1H).

【1002】

実施例525

2-(2-フルオロフェニル)-N-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化737】



10

N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル}-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (427mg、476 μ mol、純度60%) をジクロロメタン (6.1mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.83mL、23.8mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して表題化合物を得た (105mg、収率51%、純度95%)。

20

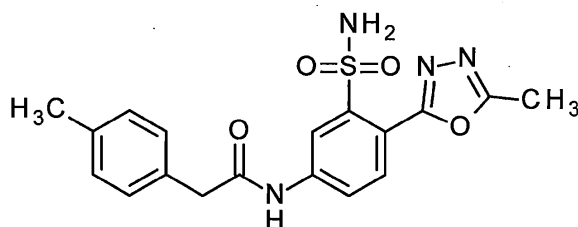
LC-MS (方法A) : Rt=0.93分; MS (ESIpos) : m/z=391 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.59 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.89 (s, 1H).

【1003】

実施例526

N-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(4-メチルフェニル)アセトアミド

【化738】



40

N-{3-[(2,4-ジメトキシベンジル)スルファモイル]-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル}-2-(4-メチルフェニル)アセトアミド (351mg、476 μ mol、純度72%) をジクロロメタン (6.1mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1.83mL、23.8mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、HPLCによって精製して表題化合物を得た (21mg、収率11%、純度95%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.85分; MS (ESIpos) : m/z=387 [M+H]⁺

50

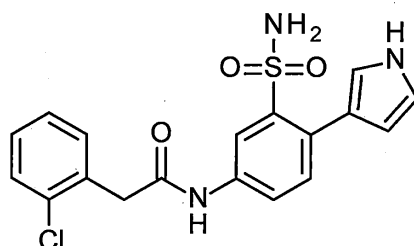
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 2.28 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 10.78 (s, 1H).

【1004】

実施例527

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1H-ピロール-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化739】



tert-ブチル3-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-フェニル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート (50mg、92 μmol) を、メタノール (2ml) に溶解し、室温で3日間、30%アンモニア水溶液 (2ml) で処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLCにより精製して22mgを得た (純度94%、収率58%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.97分; MS (ESIpos) : m/z=390 [M+H]⁺

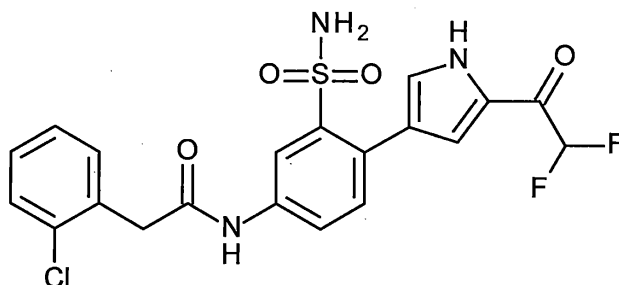
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.86 (s, 2H), 6.36 (ddd, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.83 (ddd, 1H), 7.13 (ddd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.50 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

【1005】

実施例528

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[5-(ジフルオロアセチル)-1H-ピロール-3-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

【化740】



2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-4-(1H-ピロール-3-イル)フェニル]アセトアミド (67mg、136 μmol、純度90%) を、ジクロロメタン (6mL) に溶解し、ジフルオロアセチル (93mg、813 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (242 μL、1.35 mmol) で処理し、続いて室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を、反応混合物に添加し、

それをジクロロメタンで抽出した。合した有機相を食塩水で洗浄し、ワットマン濾紙で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗2-(2-クロロフェニル)-N-(4-[1-(ジフルオロアセチル)-1H-ピロール-3-イル]-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル)アセトアミド(57mg)を得、これをさらに精製することなく使用した。

この粗アシル化生成物(57mg)をメタノール(1mL)およびTHF(1mL)に溶解し、50℃で3時間、25%アンモニア水溶液(2ml)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLCにより精製して7mgの表題化合物を得た(純度95%、収率13%)。

LC-MS(方法B): Rt=0.95分; MS(ESIpos): m/z=468 (M+H) +

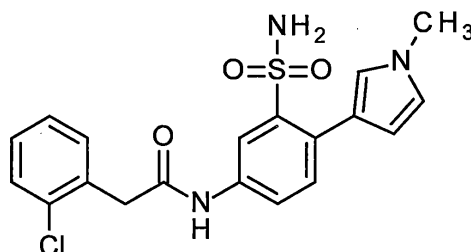
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.88 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.53 (s, 1H).

【1006】

実施例529

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化741】



2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-4-(1-メチル-1H-ピロール-3-イル)フェニル]アセトアミド(105mg、229 μmol)を、メタノール(0.8mL)に溶解し、室温で2日間、30%アンモニア水溶液(4.5ml)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をHPLCにより精製して30mgを得た(純度95%、収率31%)。

LC-MS(方法A): Rt=1.07分; MS(ESIpos): m/z=404 [M+H] +

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 3.65 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.31 (dd, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.50 (s, 1H).

【1007】

実施例530

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

10

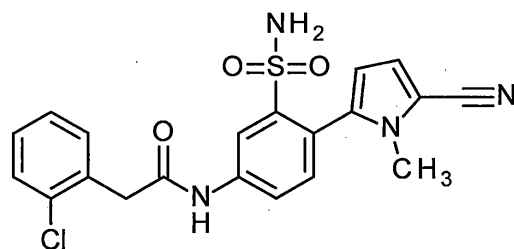
20

30

40

50

【化 7 4 2】



10

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル]アセトアミド (93mg、192 μ mol) を、メタノール (0.8mL) および THF (0.9mL) に溶解し、50°Cで一晩、30%アンモニア水溶液 (2ml) で処理した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を HPLC により精製して 43mg を得た (純度 99%、収率 51%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.07分; MS (ESIpos) : m/z=429 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.37 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.21 (d, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.74 (s, 1H)。

20

【1008】

実施例531、実施例532、実施例533および実施例534

2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アセトアミド (200mg、0.39mmol)、トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム (486mg、3.11mmol) および銅 (II) トリフラート (28mg; 0.08mmol) の混合物に、アルゴン下、アセトニトリル (4mL) を添加した。激しく攪拌する、得られた混合物に、tert-ブチルヒドロペルオキシド (H₂O中70質量%、0.42mL、3.11mmol) をシリンジポンプによって30分にわたって滴下した。さらに15時間攪拌した後、追加量のトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム (486mg、3.11mmol) およびtert-ブチルヒドロペルオキシド (H₂O中70質量%、0.42mL、3.11mmol) を添加した。反応混合物を12時間攪拌し、次に濾過した。得られた濾液を真空中で約1mLに濃縮し、HPLCにより精製して、以下の中間体を得た：2-(2-クロロフェニル)-N-(3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-2-(トリフルオロメチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アセトアミド (3.1mg、収率1.1%、純度80%)、2-(2-クロロフェニル)-N-(5-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-2-(トリフルオロメチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アセトアミド (5.5mg、収率1.8%、純度75%)、2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(5-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-2-(トリフルオロメチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アセトアミド (5.0mg、収率1.5%、純度75%)、2-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(5-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}-2-(トリフルオロメチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル)アセトアミド (3.9mg、収率1.3%、純度85%)。

30

40

対応する中間体をメタノール (0.5mL) に再溶解し、アンモニア水 (0.5mL) を添加し、続いて室温で2日間攪拌した。水を添加し、得られた混合物をジクロロメタンで3回抽出した。合した有機層を食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空中で濃縮し、選択した残渣をさ

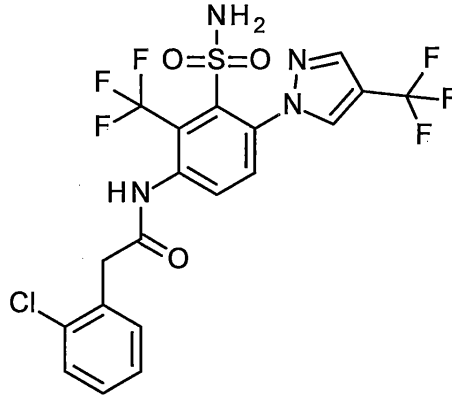
50

らにHPLCにより精製して、表題化合物を得た。表題化合物を得た。

【1009】

実施例531

2-(2-クロロフェニル)-N-{3-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド
【化743】



10

20

2.8mg、収率1.1%、純度80%

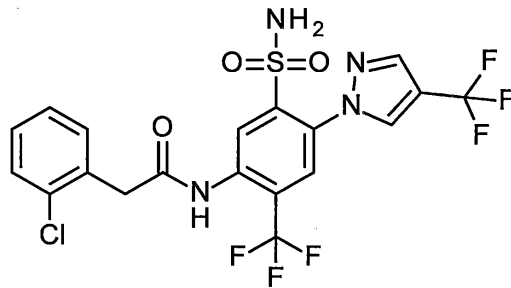
LC-MS (方法K) : Rt=2.93分 ; MS (ESIpos) : m/z=527 [M+H]⁺

¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.94 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

【1010】

実施例532

2-(2-クロロフェニル)-N-{5-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}アセトアミド
【化744】



30

40

0.6mg、収率0.2%、純度75%

LC-MS (方法K) : Rt=3.22分 ; MS (ESIpos) : m/z=527 [M+H]⁺

¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 3.99 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

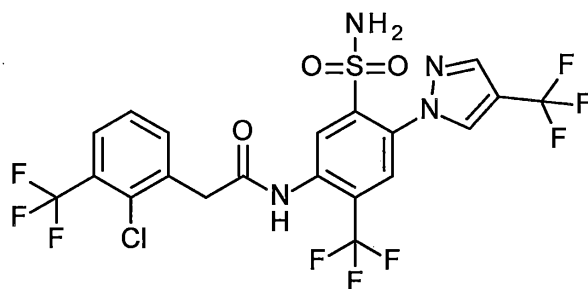
【1011】

実施例533

50

2- [2-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- {5-スルファモイル-2- (トリフルオロメチル) -4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

【化745】



10

1. 5mg、収率0.6%、純度95%

LC-MS (方法K) : Rt=3.42分; MS (ESIpos) : m/z=595 [M+H] +

¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4.10 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

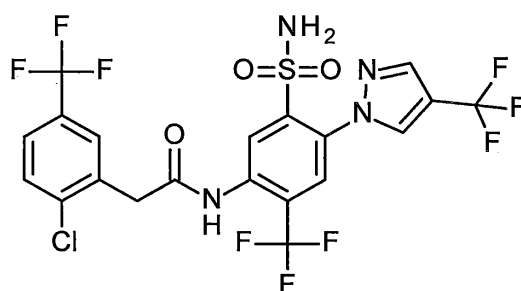
20

【1012】

実施例534

2- [2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -N- {5-スルファモイル-2- (トリフルオロメチル) -4- [4- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] フェニル} アセトアミド

【化746】



30

1. 4mg、収率0.6%、純度99%

LC-MS (方法K) : Rt=3.45分; MS (ESIpos) : m/z=595 [M+H] +

¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4.07 (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.66 (s, 1H).

40

【1013】

実施例535、実施例536、実施例537および実施例538

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド (200mg、0.49mmol)、トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム (611mg、3.91mmol) および銅 (II) トリフラート (35mg; 0.10mmol) の混合物に、アルゴン下、アセトニトリル (6mL) を添加した。激し

50

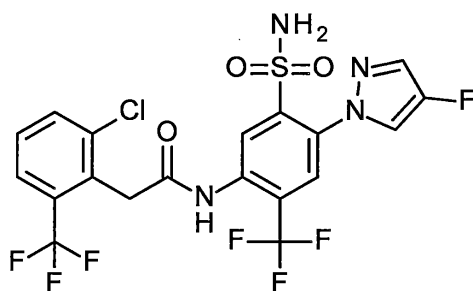
く攪拌する、得られた混合物に、tert-ブチルヒドロペルオキシド（H₂O中70質量%、0.54mL、3.91mmol）をシリンジポンプによって30分にわたって滴下した。さらに15時間攪拌した後、追加量のトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム（611mg、3.91mmol）およびtert-ブチルヒドロペルオキシド（H₂O中70質量%、0.54mL、3.91mmol）を添加した。反応混合物を12時間攪拌し、次に濾過した。得られた濾液を真空中で約1mLに濃縮し、HPLCにより精製して、分離された表題化合物を得た。

【1014】

実施例535

2-[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

【化747】



3.0mg、収率0.8%、純度70%

LC-MS（方法K）：Rt=3.10分；MS（ESIpos）：m/z=545 [M+H]⁺

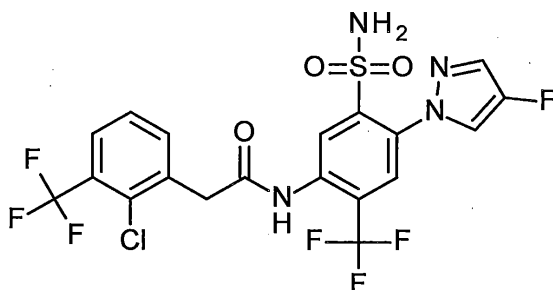
¹H-NMR（600MHz, CD₃CN）δ [ppm] 4.22 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H).

【1015】

実施例536

2-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

【化748】



5.4mg、収率1.8%、純度90%

LC-MS（方法K）：Rt=3.14分；MS（ESIpos）：m/z=545 [M+H]⁺

¹H-NMR（600MHz, CD₃CN）δ [ppm] 4.08 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.

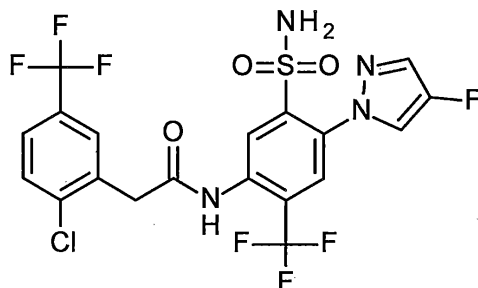
5.1 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

【1016】

実施例537

2-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

【化749】



10

6.5 mg、収率1.7%、純度70%

LC-MS (方法K) : Rt=3.19分; MS (ESIpos) : m/z=545 [M+H]⁺

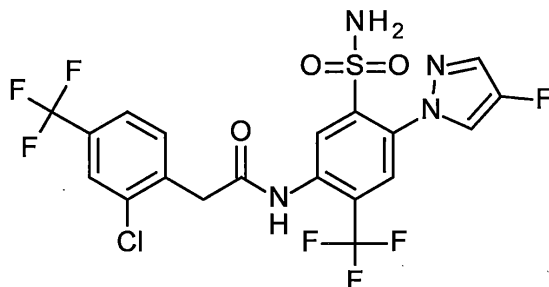
¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4.06 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

【1017】

実施例538

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[4-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-5-スルファモイル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

【化750】



20

30

40

3.2 mg、収率0.9%、純度75%

LC-MS (方法K) : Rt=3.23分; MS (ESIpos) : m/z=545 [M+H]⁺

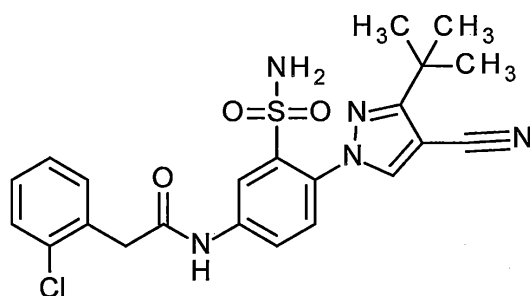
¹H-NMR (600MHz, CD₃CN) δ [ppm] 4.06 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

【1018】

実施例539

50

N- [4- (3-tert-ブチル-4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド
【化751】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1. 00g、2. 59mmol)、3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (579mg、3. 88mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (661mg、3. 88mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (303mg、0. 642mmol、4ステップでの収率25%、純度98%)。

20

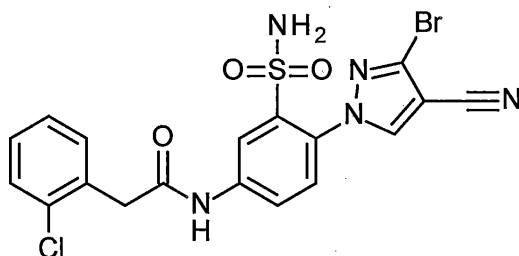
LC-MS (方法A) : Rt=1. 23分; MS (ESIpos) : m/z=472 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 1. 39 (s, 9H), 3. 91 (s, 2H), 7. 30-7. 36 (m, 2H), 7. 39-7. 48 (m, 4H), 7. 61 (d, 1H), 7. 98 (dd, 1H), 8. 38 (d, 1H), 8. 84 (s, 1H), 10. 84 (s, 1H) .

【1019】

実施例540

N- [4- (3-ブromo-4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] -2- (2-クロロフェニル) アセトアミド
【化752】

30



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (1. 00g、2. 59mmol)、3-ブromo-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (667mg、3. 88mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (480mg、2. 81mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (92mg、0. 186mmol、4ステップでの収率7%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 15分; MS (ESIpos) : m/z=494/496 [M+H]⁺ +

50

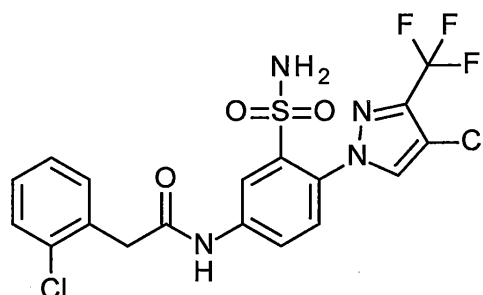
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 3. 92 (s, 2H) , 7. 30–7. 36 (m, 2H) , 7. 42–7. 48 (m, 2H) , 7. 55 (s, 2H) , 7. 60 (d, 1H) , 7. 94 (dd, 1H) , 8. 40 (d, 1H) , 8. 56 (s, 1H) , 10. 87 (s, 1H) .

【1020】

実施例541

2- (2-クロロフェニル) -N- {4- [4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化753】



10

20

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol) 、4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール (331mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (293mg、1. 72mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (90mg、0. 182mmol、4ステップでの収率14%、純度90%) 。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 26分 ; MS (ESIpos) : m/z=493 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] : 3. 92 (s, 2H) , 7. 30–7. 37 (m, 2H) , 7. 42–7. 49 (m, 2H) , 7. 53 (s, 2H) , 7. 62 (d, 1H) , 7. 95 (dd, 1H) , 8. 41 (d, 1H) , 8. 55 (d, 1H) , 10. 86 (s, 1H) .

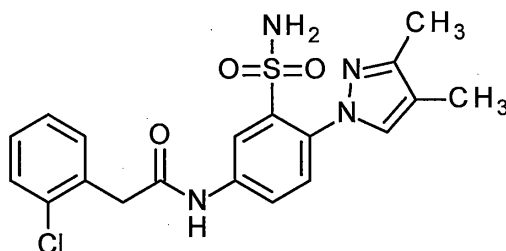
30

【1021】

実施例542

2- (2-クロロフェニル) -N- [4- (3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) -3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化754】



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N- (2, 4-ジメトキシベンジル) -5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol) 、3, 4-ジメチル-1H-ピラゾール (186mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェ

50

ニル) 酢酸 (216mg、1.27mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (27mg、0.0645mmol、4ステップでの収率5%、純度90%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.13分; MS (ESIpos) : m/z=419 [M+H]⁺

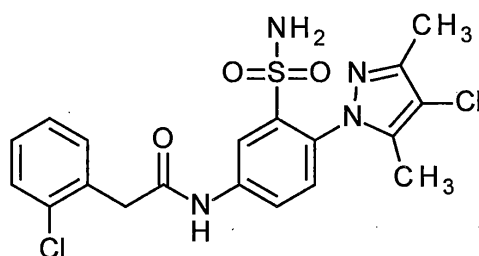
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.01 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.56 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 10.72 (s, 1H)。

【1022】

実施例543

N-[4-(4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド

【化755】



一般的手順GP1.2、GP2.2、GP3.2およびGP4.2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、4-クロロ-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール (253mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (291mg、1.71mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (52mg、0.115mmol、4ステップでの収率9%、純度98%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1.21分; MS (ESIpos) : m/z=453 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.02 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.96 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 10.82 (s, 1H)。

【1023】

実施例544

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

10

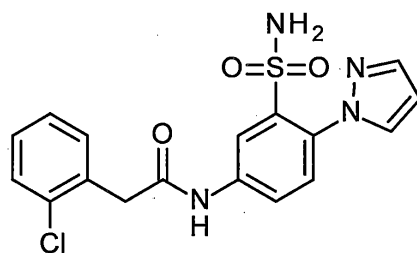
20

30

40

50

【化 7 5 6】



10

一般的手順GP1. 2、GP2. 4、GP3. 2およびGP4. 3に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、1H-ピラゾール (132mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (339mg、1. 99mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続くさらに2回の分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (25mg、0. 640mmol、4ステップでの収率5%、純度97%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1. 01分 ; MS (ESIpos) : m/z=391 [M+H]⁺
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 90 (s, 2H) , 6. 51 (dd, 1H) , 7. 29-7. 36 (m, 2H) , 7. 40-7. 50 (m, 4H) , 7. 53 (d, 1H) , 7. 78 (d, 1H) , 7. 98 (dd, 1H) , 8. 09 (dd, 1H) , 8. 36 (d, 1H) , 10. 77 (s, 1H) .

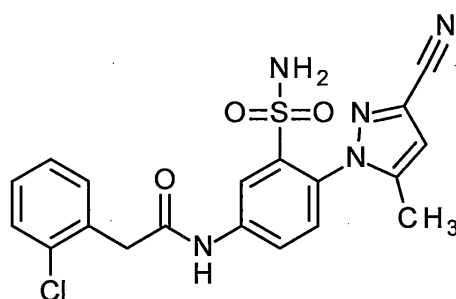
【1 0 2 4】

実施例545

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-シアノ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル] アセトアミド

【化 7 5 7】

30



40

一般的手順GP1. 2、GP2. 2、GP3. 2およびGP4. 2に従って、2-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1. 29mmol)、5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル (208mg、1. 94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (292mg、1. 71mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters YMC C18 5 μ 100 $\times$ 50mm、アセトニトリル/水+0. 2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (110mg、0. 256mmol、4ステップでの収率20%、純度90%)。

50

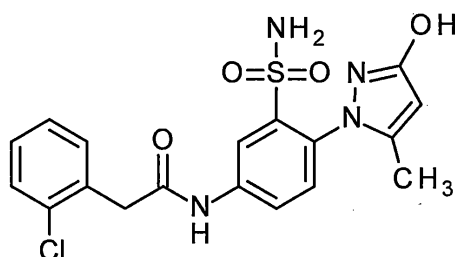
LC-MS (方法B) : Rt=0.94分; MS (ESI^{neg}) : m/z=428 [M-H] -
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.09 (s, 3H), 3.93 (s, 2H),
 6.92 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.39 (br s, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H),
 7.52 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.89 (s, 1H).

【1025】

実施例546

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(3-ヒドロキシ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化758】



一般的手順GP1.2、GP2.2、GP3.2およびGP4.2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、5-メチル-1H-ピラゾール-3-オール (190mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (229mg、1.34mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.2%アンモニア水 (32%)) によって精製した (16.1mg、0.0383mmol、4ステップでの収率3%、純度98%)。

LC-MS (方法B) : Rt=0.61分; MS (ESI^{pos}) : m/z=421 [M+H]⁺ +
 1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.01 (s, 3H), 3.89 (s, 2H),
 5.55 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H),
 8.32 (d, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.76 (s, 1H).

【1026】

実施例547および実施例548

一般的手順GP1.2、GP2.2、GP3.2およびGP4.2に従って、2-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド (500mg、1.29mmol)、5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (208mg、1.94mmol) および (2-クロロフェニル) 酢酸 (291mg、1.71mmol) を、中間体を精製することなく表題化合物に変換し、最後に分取HPLC (Waters XBridge C18 5μ 100×30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Sepiatec Prep SFC100; Chiralpak IA 5μm 250×30mm; 溶離液A: CO₂、溶離液B: エタノール+0.2体積%アンモニア水 (32%)) によって精製および分離した。

【1027】

実施例547

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

10

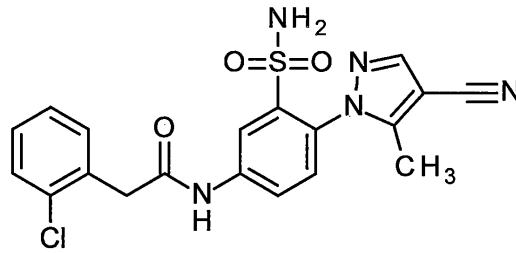
20

30

40

50

【化 7 5 9】



10

45mg、0.105mmol、4ステップでの収率8%、純度98%

LC-MS (方法A) : Rt=1.05分 ; MS (ESIpos) : m/z=430 [M+H]⁺

LC-MS (方法L) : Rt=1.69分

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.20 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.21-7.37 (m, 4H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.88 (s, 1H).

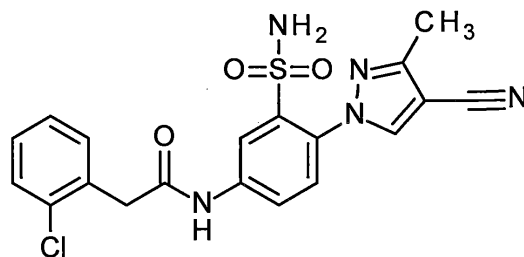
【1028】

20

実施例548

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 7 6 0】



30

95mg、0.221mmol、4ステップでの収率16%、純度98%

LC-MS (方法A) : Rt=1.05分 ; MS (ESIpos) : m/z=430 [M+H]⁺

LC-MS (方法L) : Rt=2.81分

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 2.37 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.37-7.50 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).

【1029】

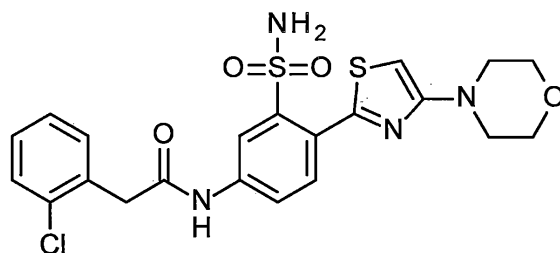
40

実施例549

2-(2-クロロフェニル)-N-{4-[4-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-3-スルファモイルフェニル}アセトアミド

50

【化 7 6 1】



10

一般的手順GP8. 2に従って、N-(4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] -スルファモイル} フェニル) -2-(2-クロロフェニル) アセトアミド (300mg、0. 65mmol) および4-(2-ブromo-1, 3-チアゾール-4-イル) モルホリン (148mg、0. 59mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって精製した (16mg、0. 0325mmol、収率5%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=1. 09分; MS (ESIpos) : m/z=493 [M+H]⁺

20

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 34-3. 40 (m, 4H), 3. 71-3. 77 (m, 4H), 3. 88 (s, 2H), 7. 05 (s, 1H), 7. 29-7. 36 (m, 2H), 7. 41-7. 48 (m, 2H), 7. 57 (d, 1H), 7. 62 (s, 2H), 7. 90 (dd, 1H), 8. 28 (d, 1H), 10. 66 (s, 1H) .

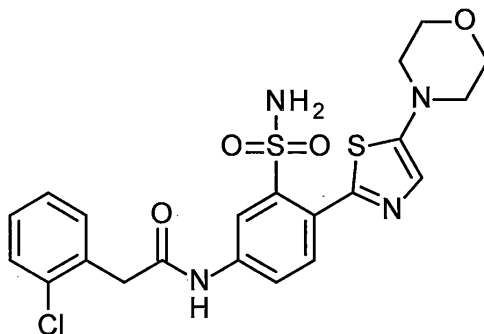
【1 0 3 0】

実施例550

2-(2-クロロフェニル) -N-{4-[5-(モルホリン-4-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] -3-スルファモイルフェニル} アセトアミド

【化 7 6 2】

30



40

一般的手順GP8. 2に従って、N-(4-ブromo-3- { [(ジメチルアミノ) メチレン] -スルファモイル} フェニル) -2-(2-クロロフェニル) アセトアミド (300mg、0. 65mmol) および4-(2-ブromo-1, 3-チアゾール-5-イル) モルホリン (148mg、0. 59mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0. 1%ギ酸) によって2回精製した (23mg、0. 0467mmol、収率8%、純度97%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0. 99分; MS (ESIpos) : m/z=493 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3. 37-3. 42 (m, 4H), 3. 69

50

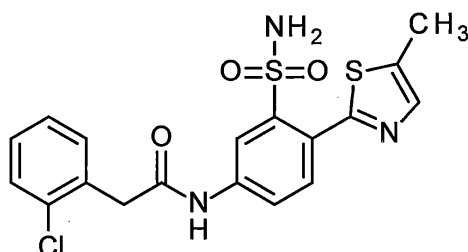
−3.76 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 7.27–7.35 (m, 5H), 7.38–7.47 (m, 3H), 7.81 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 10.65 (s, 1H).

【1031】

実施例551

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化763】



10

一般的手順GP8.2に従って、N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (300mg, 0.65mmol) および2-ブromo-5-メチル-1,3-チアゾール (211mg, 1.19mmol) を表題化合物に変換し、分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) と、それに続く別の分取HPLC (Waters Phenomenex Kin etex EVO C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル/水+0.1%ギ酸) によって精製した (2.1mg, 0.00498mmol、収率1%、純度98%)。

20

LC-MS (方法A) : Rt=1.14分; MS (ESIpos) : m/z=422 [M+H]⁺ +
1H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : methyl signal overlapped by solvent signal, 3.90 (s, 2H), 7.29–7.36 (m, 2H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.65–7.74 (m, 4H), 7.98 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 10.80 (s, 1H).

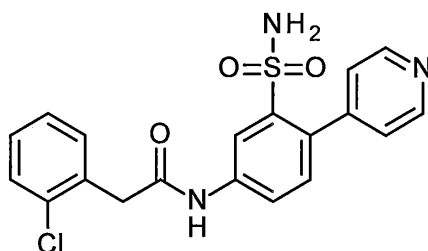
30

【1032】

実施例552

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(ピリジン-4-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化764】



40

N-(4-ブromo-3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド (500mg, 1.09mmol)、ピリジン-4-イルボロン酸 (268mg, 2.18mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)ジクロリド (CAS 13965-03-2) (38.4mg, 54.5 μ mol) およびトリフェニ

50

ルホスフィン (14.3mg、54.5 μ mol) を、*n*-プロパノール (10ml) に溶解した。アルゴンで5分間パージした後、炭酸カリウム水溶液 (2.7ml、1.0M、2.7mmol) を添加し、溶液を再びアルゴンで5分間パージした。反応混合物を100℃で1時間加熱した。同じ量の試薬を添加し、反応物を100℃で1時間加熱した。その後、粗物質をセライトで濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく次のステップに使用した。

前のステップで得た粗2-(2-クロロフェニル)-N-[3-{[(ジメチルアミノ)メチリデン]スルファモイル}-4-(ピリジン-4-イル)フェニル]アセトアミド (530mg、1.16mmol) を、メタノール (50ml) に溶解し、アンモニア水 (50ml) を添加した。反応が完了するまで反応物を室温で攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をHPLC (Chromatorex C-18 10 μ m、125x30mm、アセトニトリル/水+0.1%アンモニア水 (32%)) によって精製した。微量のトリフェニルホスフィンオキsidは、2回目のHPLCの実行後に除去され、表題化合物が得られた (79.3mg、純度90%、2ステップでの収率15%)

LC-MS (方法A) : Rt=0.80分; MS (ESIpos) : m/z=402 [M+H]⁺

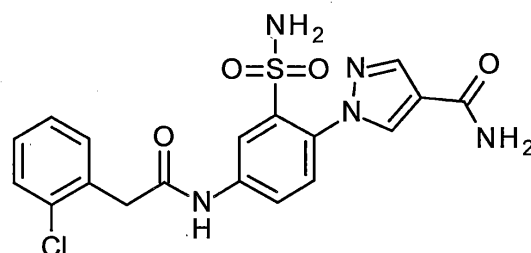
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.91 (s, 2H), 7.26-7.37 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.55-8.61 (m, 2H), 10.70 (s, 1H).

【1033】

実施例553

1-(4-{[(2-クロロフェニル)アセチル]アミノ}-2-スルファモイルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

【化765】



2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-{[(ジメチルアミノ)メチレン]スルファモイル}フェニル]アセトアミド (200mg、0.425mmol) を圧着封止可能なマイクロ波容器 (5ml) の中に入れ、容器を圧着して閉じ、アルゴンで5分間フラッシュした。アルゴン下80℃で1時間攪拌しておいた (1,5-シクロオクタジエン) (メトキシ) イリジウム (I) 二量体 (14mg、0.021mmol)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル (11.4mg、0.042mmol) およびビス (ピナコラト) ジボロン (129.4mg、0.51mmol) のTHF (0.42ml) 中溶液を、アルゴン雰囲気下で添加した。次に、容器を80℃で24時間加熱し、その後、溶媒を減圧下で除去した。水酸化カリウム (72mg、1.27mmol) 水 (2mL) およびジメチルホルムアミド (2ml) を添加し、過酸化水素 (水中30%溶液、0.13mL、1.27mmol) を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、アンモニア水 (4mL) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。追加量のアンモニア水 (6mL) を添加し、混合物を室温でさらに48時間攪拌した。ジクロロメタン (30mL) および水 (20mL) を添加し、層を分離し、水層をジクロロメタン (2x30mL) および酢酸エチル (30mL) で抽出し、有機層を合し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。固体を最初にフラッシュクロマトグラフィー (MeOH:DCM 2/98~20/80) により精製し、続いて分取HPLC (Waters XB

ridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸)で精製して、白色の固体を得た(9.7mg、0.01mmol、3ステップでの収率5%、純度92%)。

LC-MS (方法A) : Rt=0.84分; MS (ESIpos) : m/z=434 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.91 (s, 2 H) 7.19 (br s, 1 H) 7.27-7.37 (m, 2 H) 7.38-7.51 (m, 4 H) 7.57 (d, 1 H) 7.70 (br s, 1 H) 7.97 (dd, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.37 (d, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 10.81 (s, 1 H)。

【1034】

実施例554、実施例555、実施例556および実施例557

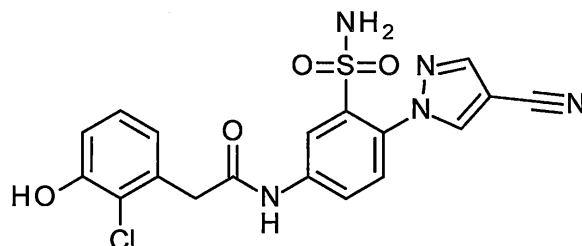
2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド(500mg、1.2mmol)、を、アセトニトリル(4mL)に溶解し、フェロセン(224mg、1.2mmol)をトリフルオロ酢酸(308 μ l、2.4mmol)とともに添加した。混合物を室温で攪拌し、過酸化水素(30%水溶液、491 μ l、4.81mmol)を、シリンジポンプを用いて15分にわたって添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、チオ硫酸ナトリウム水溶液(飽和溶液、2mL)を添加し、混合物をさらに5分間攪拌した。次に、食塩水(50mL)を添加し、水層をジクロロメタン(3 $\times$ 70mL)で抽出し、有機層を合し、過酸化水素テストを有機層で実施し(陰性の結果)、有機相を撥水フィルタに通し、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM 2/98 $\sim$ 20/80 $\sim$ 100/0)と、それに続く分取HPLC(Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm、アセトニトリル／水+0.1%ギ酸)により精製して、4つの分離された表題化合物を白色固体として得た。

【1035】

実施例554

2-(2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化766】



19.2mg、0.04mmol、収率4%、純度95%。

LC-MS (方法A) : Rt=0.82分; MS (ESIpos) : m/z=432 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.85 (s, 2 H) 6.85 (dd, 1 H) 6.90 (dd, 1 H) 7.05-7.14 (m, 1 H) 7.44 (br s, 2 H) 7.58 (d, 1 H) 7.97 (dd, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.39 (d, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 10.13 (br s, 1 H) 10.80 (s, 1 H)。

【1036】

実施例555

2-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

10

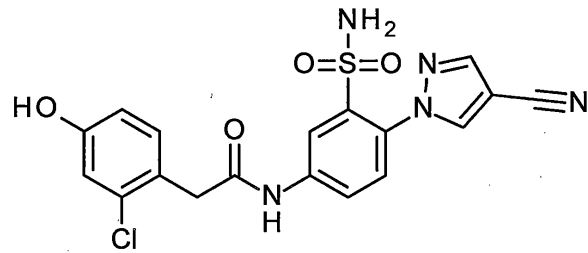
20

30

40

50

【化 7 6 7】



10

20mg、0.04mmol、収率4%、純度95%。

LC-MS (方法A) : Rt=0.84分 ; MS (ESIpos) : m/z=432 [M+H]⁺

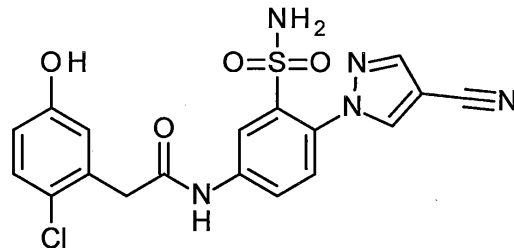
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.76 (s, 2H) 6.72 (dd, 1H) 6.83 (d, 1H) 7.22 (d, 1H) 7.44 (br s, 2H) 7.57 (d, 1H) 7.96 (dd, 1H) 8.31 (s, 1H) 8.39 (d, 1H) 8.86 (s, 1H) 9.84 (br s, 1H) 10.75 (s, 1H) .

【1037】

実施例556

2-((2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

【化 7 6 8】



30

17.4mg、0.04mmol、収率4%、純度95%。

LC-MS (方法A) : Rt=0.87分 ; MS (ESIpos) : m/z=432 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.79 (s, 2H) 6.70 (dd, 1H) 6.84 (d, 1H) 7.21 (d, 1H) 7.45 (br s, 2H) 7.58 (d, 1H) 7.98 (dd, 1H) 8.29-8.32 (m, 1H) 8.40 (d, 1H) 8.86 (s, 1H) 9.67 (s, 1H) 10.81 (s, 1H) .

【1038】

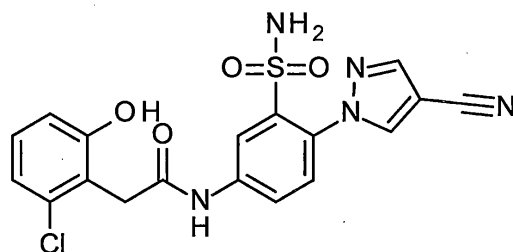
実施例557

2-((2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]アセトアミド

40

50

【化 7 6 9】



10

19.4mg、0.04mmol、収率4%、純度95%。

LC-MS (方法A) : Rt=0.93分 ; MS (ESIpos) : m/z=432 [M+H]⁺

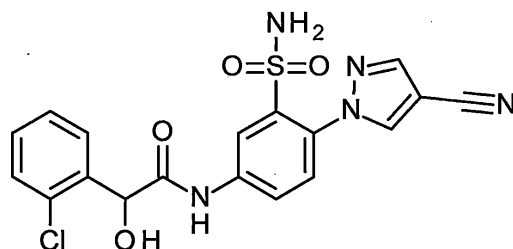
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] : 3.86 (s, 2H) 6.81 (d, 1H) 6.90 (dd, 1H) 7.07-7.14 (m, 1H) 7.44 (s, 2H) 7.56 (d, 1H) 7.94 (dd, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.41 (d, 1H) 8.85 (s, 1H) 10.02 (s, 1H) 10.74 (s, 1H) .

【1039】

実施例558

2-(2-クロロフェニル)-N-[4-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)-3-スルファモイルフェニル]-2-ヒドロキシアセトアミド

【化 7 7 0】



30

無菌増殖培地 (20mL) を含有する100mLのエrlenマイヤーフラスコに、ストレプトマイセス・アンチビオチクス (*Streptomyces antibioticus*) (NRRL3238) のDMSO凍結培養物 (0.2mL) を播種した。D- (+) -グルコース-水和物 (10g/L)、酵母抽出物 (1g/L)、牛肉抽出物 (1g/L)、トリプトース (2g/L) からなる増殖培地を、水酸化ナトリウム溶液 (水中16%) でpH7.2に調整し、121℃で20分間滅菌した。接種後、増殖フラスコを回転シェーカー (165rpm) 上27℃で72時間振盪した。同じ無菌増殖培地 (1000mL、同じ条件下で調製) を含有する2Lのエrlenマイヤーフラスコに、前培地 (5mL) を播種した。次いで、フラスコを回転シェーカー (165rpm) 上27℃で72時間振盪した。

40

10Lの発酵槽に同じ増殖培地 (8.3L) を充填し、pH7.2に調整した。シリコン油 (0.5mL) およびSynperonic (登録商標) (0.5mL) を添加し、これを121℃で40分間滅菌した。2Lのエrlenマイヤーフラスコの培養物を無菌条件下で発酵槽に添加した。発酵槽をゲージ圧 (0.7bar) 下で操作し、空気 (3L/分-1) を通気し、27℃で攪拌した (300rpm)。8時間後、DMF (20mL) に溶解した実施例39 (250mg、0.601mmol) を添加し、123.5時間発酵を継続した。

培養液をメチルイソブチルケトン (20L) で19.5時間、そして再びメチルイソブチルケ

50

トン (10L) で14.3時間抽出した。2つの有機相を合し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をメタノール／水混合物で処理した。この溶液をn-ヘキサン (50mL) で3回抽出した。メタノール／水層を濃縮乾固した。粗生成物をisolute (登録商標) に吸着させ、最初にBiotope Isoleraによって、次に分取HPLC (Waters XBridge C18 5 μ 、100 $\times$ 30mm; 溶離液A: 水+0.1体積%ギ酸 (99%)、溶離液B: アセトニトリル; 勾配: 0.00~0.50分10%B (40>70mL/分)、0.51~5.50分21~41%B (70mL/分)、室温) によってクロマトグラフィーを行って、表題化合物を得た。

25.3mg、0.0586mmol、収率10%、純度99%。

比旋光度: $[\alpha]_{D20} = -15^{\circ} + / - 0.2^{\circ}$ (C=1、DMSO)。

MS (ESIpos): m/z=432 [M+H]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 5.53 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.43 (br s, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.74 (s, 1H)。

【1040】

生物学的アッセイ

以下のアッセイを用いて、本発明による化合物の商業的有用性を説明することができる。

【1041】

実施例を選択された生物学的アッセイで1回または複数回試験した。2回以上試験した場合、データは平均値 (avg) または中央値のいずれかとして報告される、この際平均値は、算術平均値とも呼ばれ、得られた値の合計÷得られた値の数を表し、中央値は、昇順または降順で並べた場合の得られた値の群の中央の数を表す。設定されたデータの値の数が奇数の場合、中央値は中央の値になる。設定されたデータの値の数が偶数の場合、中央値は2つの中央の値の算術平均となる。

【1042】

アッセイの検出範囲外の測定値が存在するため平均値または中央値の有意な計算ができない場合 (下表では<または>によって表示される) は、個々の測定値が全て示される。

【1043】

実施例を1回または複数回合成した。2回以上合成した場合、生物学的アッセイのデータは、1つまたは複数の合成バッチの試験から得られたデータセットを利用して計算される平均値または中央値を表す。

【1044】

インビトロ試験

ヒトP2X4 HEK細胞FLIPRアッセイ

ヒトP2X4を安定に発現するHEK293細胞を、ポリ-D-リジンでコートした384ウェルプレートに30000細胞/ウェルの播種密度で播種し、一晚インキュベートした。P2X4機能は、蛍光イメージングプレートリーダー (FLEX/FLIPRステーション; Molecular Devices) でカルシウムキレート染料Fluo8-AM (Molecular Devices) を用いて細胞内カルシウム変化を測定することによって評価した。アッセイ当日、培地を取り出し、37°Cおよび30 μ Lの染料バッファー (ハンクス平衡塩溶液、10mM HEPES、1.8mM CaCl₂、1mM MgCl₂、2mM プロベネシド、5mM D-グルコース水和物、5 μ M Fluo8-AM、pH=7.4) 中5%CO₂で細胞を30分間インキュベートした。プロベネシド緩衝液 (ハンクス平衡塩溶液、10mM HEPES、1.8mM CaCl₂、1mM MgCl₂、2mM プロベネシド、5mM D-グルコース水和物、pH=7.4) に希釈した化合物を10 μ Lの体積で添加し、室温で30分間インキュベートさせた。最終アッセイDMSO濃度は0.5%であった。アゴニストBz-ATP (Tocris) を、EC₈₀値に相当する濃度で10 μ Lの体積で添加した。Bz-ATPのEC₈₀値は、各アッセイ日に化合物プロファイリングの前に求めた。蛍光は、2秒間隔で120秒間測定した。蛍光をモニターするために使用した励起波長および発光波長は、それぞれ470~495nmおよび515~575nmであった。基底蛍光と比較したピーク相対蛍光単位 (RFU) の増加に基づいてデータを分析し、このデータをアゴニスト対照に対して

10

20

30

40

50

正規化した。化合物を1プレートにつき3連試験し、平均値をExcel XLFit（登録商標）でプロットして、IC50値、最大阻害率およびヒル係数を決定した。

【1045】

【表2A】

実施例番号	ヒト P2X4 HEK 細胞 (FLIPR アッセイ) 平均 IC50[nM]	ヒト P2X4 HEK 細胞 (FLIPR アッセイ) 平均効力[%]
2	19384	50
3	942	76
4	259	83
5	249	91
6	1069	84
7	3081	73
8	2555	79
9	7	83
10	7	81
11	>25000	31
12	>25000	34
13	514	100
14	>25000	26
15	379	99
16	262	89
17	288	89
18	4700	66
19	47	71
20	140	67
21	170	67
22	224	76
23	1176	89
24	45	92
25	26	93
26	27	85
27	70	74
28	31	90
29	113	75
30	222	87
31	112	81

10

20

30

40

50

【表 2 B】

32	139	93
33	31	79
34	448	79
35	224	90
36	667	81
37	848	81
38	329	87
39	32	96
40	1236	90
41	357	70
42	24	71
43	210	87
44	378	97
45	75	74
46	916	87
47	472	66
48	297	82
49	135	94
50	149	88
51	134	94
52	154	82
53	169	52
54	557	75
55	1403	74
56	121	70
57	141	71
58	73	54
59	4650	73
60	917	80
61	400	79
62	249	94
63	130	87
64	104	83

10

20

30

40

50

【表 2 C】

65	355	62
66	86	90
67	1510	98
68	128	75
69	210	80
70	118	85
71	132	80
72	576	96
73	168	52
74	49	84
75	213	87
76	>25000	34
77	71	82
78	517	97
79	2035	78
80	79	96
81	>25000	40
82	>25000	36
83	>25000	36
84	>25000	29
85	42	92
86	353	97
87	342	82
88	80	87
89	2315	83
90	774	85
91	169	94
92	143	92
93	74	73
94	413	72
95	54	87
96	233	83
97	201	103

10

20

30

40

50

【表 2 D】

98	124	77
99	499	87
100	319	86
101	202	83
102	99	80
103	174	103
104	2231	95
105	108	101
106	4633	92
107	>25000	44
108	>25000	35
109	655	86
110	267	51
111	373	58
112	263	62
113	133	86
114	367	69
115	802	57
116	155	75
117	102	66
118	347	53
119	270	55
120	>25000	31
121	292	70
122	266	88
123	109	79
124	166	62
125	292	86
126	1906	92
127	209	85
128	107	91
129	157	89
130	284	71

10

20

30

40

50

【表 2 E】

131	155	58
132	80	62
133	107	82
134	147	89
135	73	90
136	211	84
137	1168	89
138	238	100
139	107	100
140	77	92
141	638	96
142	116	78
143	247	84
144	292	62
145	>25000	49
146	364	66
147	80	100
148	132	63
149	211	56
150	433	80
151	81	83
152	105	79
153	182	74
154	30	84
155	108	86
156	243	94
157	153	90
158	2598	89
159	12	82
160	58	89
161	>25000	43
162	19	92
163	93	89

10

20

30

40

50

【表 2 F】

164	27	83
165	42	93
166	1519	78
167	64	94
168	70	75
169	85	86
170	126	70
171	2238	90
172	48	58
173	28	80
174	45	79
175	226	88
176	268	71
177	35	83
178	40	70
179	35	89
180	319	77
181	179	59
182	161	89
183	39	96
184	67	96
185	248	71
186	40	78
187	33	84
188	31	89
189	199	60
190	540	58
191	180	76
192	575	69
193	427	84
194	325	84
195	86	68
196	164	75

10

20

30

40

50

【表 2 G】

197	86	87
198	136	94
199	299	85
200	131	90
201	4326	83
202	48	90
203	99	86
204	72	86
205	73	89
206	29	98
207	12	98
208	33	91
209	37	91
210	116	76
211	75	94
212	149	86
213	47	93
214	36	86
215	38	95
216	96	101
217	51	84
218	957	92
219	250	65
220	276	108
221	40	63
222	92	83
223	26	87
224	28	94
225	70	91
226	111	104
227	404	95
228	37	92
229	16	94

10

20

30

40

50

【表 2 H】

230	351	90
231	51	81
232	81	89
233	93	80
234	93	96
235	>25000	35
236	36	54
237	1885	72
238	682	76
239	2592	81
240	3438	93
241	48	92
242	37	86
243	496	87
244	141	73
245	474	88
246	252	100
247	69	64
248	84	74
249	8463	72
250	193	82
251	21	96
252	808	88
253	257	85
254	41	102
255	25	81
256	130	83
257	51	81
258	30	97
259	50	91
260	398	100
261	111	81
262	235	92

10

20

30

40

50

【表 2 I】

263	337	96
264	4067	76
265	352	84
266	7	94
267	2	98
268	5	103
269	1043	81
270	>25000	51
271	1146	82
272	507	90
273	35	60
274	19	97
275	507	82
276	195	96
277	186	90
278	93	102
279	61	96
280	60	101
281	481	76
282	56	80
283	60	94
284	54	94
285	246	97
286	6	87
287	31	78
288	275	68
289	6	89
290	36	81
291	100	95
292	58	87
293	76	75
294	174	75
295	>25000	9

10

20

30

40

50

【表 2 J】

296	136	87
297	32	87
298	108	104
299	203	88
300	27	100
301	10	74
302	56	97
303	97	91
304	73	65
305	21	49
306	278	80
307	115	62
308	64	91
309	317	93
310	86	59
311	285	104
312	37	69
313	713	82
314	27	83
315	34	81
316	362	86
317	1206	68
318	>25000	43
319	7277	73
320	>25000	51
321	87	84
322	186	81
323	2584	81
324	3050	59
325	9	94
326	17	95
327	11	94
328	12	94

10

20

30

40

50

【表 2 K】

329	13	100
330	14	101
331	25	66
332	326	89
333	15	101
334	18	98
335	20	98
336	28	109
337	30	96
338	32	91
339	33	92
340	34	89
341	41	86
342	41	101
343	42	101
344	44	102
345	46	93
346	46	105
347	85	89
348	47	96
349	37	99
350	49	87
351	51	88
352	54	91
353	57	87
354	60	92
355	62	76
356	63	96
357	71	87
358	74	88
359	77	84
360	132	93
361	97	83

10

20

30

40

50

【表 2 L】

362	102	78
363	108	110
364	715	77
365	113	89
366	128	97
367	131	83
368	133	100
369	141	110
370	143	76
371	152	99
372	166	83
373	167	89
374	386	82
375	660	79
376	9	98
377	27	80
378	89	84
379	29	87
380	299	69
381	1241	77
382	315	87
383	45	93
384	524	81
385	47	72
386	76	64
387	34	73
388	196	68
389	22	77
390	1698	91
391	186	98
392	9659	64

10

20

30

40

【1 0 4 6】

50

【表 3 A】

実施例番号	ヒト P2X4 HEK 細胞(FLIPR アッセイ) 平均 IC50[nM]	ヒト P2X4 HEK 細胞 (FLIPR アッセイ) 平均効力[%]
393	134 : 16400;>25000;>25000	49
394	740	86
395	73	86
396	9580;>25000;>25000;>25000;>25000	44
397	>25000	43
398	207	57
399	84	92
400	87	88
401	23	82
402	41	85
403	16	88
404	175	73
405	5665	65
406	6839	64
407	429	86
408	2645	74
409	445	85
410	5450	69
411	84	90
412	1595	68
413	74	89
414	>25000	20
415	200	69
416	8300;17800;>25000;>25000	51
417	51	68
418	15	91
419	274	89
420	69	75

10

20

30

40

50

【表 3 B】

421	680	86
422	46	90
423	53	86
424	29	88
425	50	74
426	24	86
427	72	65
428	27	57
429	108	91
430	86	87
431	2880	83
432	597	92
433	>25000	28
434	17800;>25000	50
435	588	77
436	12527	56
437	39	53
438	18	75
439	4	94
440	112	96
441	185	91
442	181	89
443	122	84
444	635	77
445	60	71
446	621	76
447	1022	68
448	472	63
449	135	73
450	148	72
451	244	86
452	76	65
453	74	77

10

20

30

40

50

【表 3 C】

454	1442	58
455	5	74
456	18	59
457	558	70
458	1075	85
459	1340	88
460	646	84
461	137	93
462	929	89
463	18	99
464	648	92
465	26	92
466	363	91
467	9	93
468	278	97
469	453	90
470	483	93
471	269	92
472	197	97
473	530	93
474	323	93
475	64	88
476	58	89
477	259	91
478	47	82
479	145	79
480	125	105
481	50	103
482	2341	73
483	71	86
484	401	63
485	128	100
486	7343	71

10

20

30

40

50

【表 3 D】

487	>25000	45
488	2330	78
489	2055	83
490	91	95
491	9092	67
492	531	92
493	228	90
494	205	94
495	128	75
496	22	87
497	54	97
498	18200;>25000	50
499	347	69
500	>25000	40
501	3	92
502	13785	49
503	47	102
504	33	98
505	131	93
506	391	91
507	180	86
508	172	63
509	326	71
510	439	73
511	343	60
512	4253	76
513	893	94
514	106	102
515	45	101
516	96	68
517	187	74
518	36	80
519	105	82

10

20

30

40

50

【表 3 E】

520	43	76
521	6900;17200;>25000;>25000;>25000;>25000	52
522	71	87
523	149	89
524	322	87
525	5170	72
526	331	51
527	125	86
528	42	95
529	72	92
530	33	112
531	2317	84
532	11500;12900;17000	60
533	>25000	26
534	>25000	17
535	3839	91
536	12400;16800	67
537	3618	95
538	3908	83
539	127	103
540	1	79
541	>25000	50
542	20	97
543	267	98
544	1	85
545	19	100
546	97	75
547	60	94
548	5	94
549	8	85
550	1	87

10

20

30

40

50

【表 3 F】

552	1	88
553	5	82
554	383	83
555	22	94
556	65	94
557	11	89
558	1377	75

10

【1047】

h/m/r P2X4 1321N1星状細胞腫細胞のFLIPR方法

ヒトP2X4またはラットP2X4またはマウスP2X4を安定に発現する1321N1星状細胞腫細胞を、コラーゲンI TC処理したマイクロプレートに10000細胞／ウェルの播種密度で播種し、一晚インキュベートした。P2X4機能は、蛍光イメージングプレートリーダー（FLEX／FLIPRステーション；Molecular Devices）でカルシウムキレート染料Fluo8-AM（Molecular Devices）を用いて細胞内カルシウム変化を測定することによって評価した。アッセイ当日、培地を取り出し、37℃および30μLの染料バッファー（ハanks平衡塩溶液、10mM HEPES、1.8mM CaCl₂、1mM MgCl₂、2mM プロベネシド、5mM D-グルコース水和物、5μM Fluo8-AM、pH=7.4）中5%CO₂で細胞を30分間インキュベートした。プロベネシド緩衝液（ハanks平衡塩溶液、10mM HEPES、1.8mM CaCl₂、1mM MgCl₂、2mM プロベネシド、5mM D-グルコース水和物、pH=7.4）に希釈した化合物を10μLの体積で添加し、室温で30分間インキュベートさせた。最終アッセイDMSO濃度は0.25%であった。アゴニストMg-ATP（Sigma）を、EC₈₀値に相当する濃度で10μLの体積で添加した。EC₈₀は、ヒトおよびマウスP2X4について0.5μM、ラットP2X4について5μMであると求められた。蛍光は、2秒間隔で120秒間測定した。蛍光をモニターするために使用した励起波長および発光波長は、それぞれ470～495nmおよび515～575nmであった。基底蛍光と比較したピーク相対蛍光単位（RFU）の増加に基づいてデータを分析し、このデータをアゴニスト対照に対して正規化した。化合物を1プレートにつき3連試験し、平均値をExcel XLFit（登録商標）でプロットして、IC₅₀値、最大阻害率およびヒル係数を決定した。

20

30

【1048】

【表 4】

実施例番号	ヒト P2X4 1321N1 星状細胞腫細胞(FLIPR アッセイ) 平均 IC ₅₀ [nM]	ヒト P2X4 1321N1 星状細胞腫細胞(FLIPR アッセイ) 平均効力[%]
19	57nM	60 %
39	64nM	83 %
326	46nM	80 %

40

50

【1049】

【表5】

実施例番号	マウス P2X4 1321N1 星状細胞腫細胞 (FLIPR アッセイ) 平均 IC ₅₀ [nM]	マウス P2X4 1321N1 星 状細胞腫細胞(FLIPR ア ッセイ) 平均効力[%]
19	43nM	69 %
39	37nM	87 %
326	26nM	87 %

10

【1050】

【表6】

実施例番号	ラット P2X4 1321N1 星状細胞腫細胞 (FLIPR アッセイ) 平均 IC ₅₀ [nM]	ラット P2X4 1321N1 星 状細胞腫細胞(FLIPR ア ッセイ) 平均効力[%]
19	71nM	57 %
39	308nM	87 %
326	325nM	99 %

20

【1051】

ヒトP2X4 HEK細胞電気生理学アッセイ

30

電気生理学アッセイA

ヒトP2X4を安定に発現するHEK293細胞を、T75細胞培養フラスコに7×10⁶細胞の密度で播種し、一晚インキュベートした。自動パッチクランププラットフォーム、PatchLiner（登録商標）（Nanion）をシングルホールモードで使用してP2X4機能を検定した。細胞外緩衝液の組成は、NaCl 145、KCl 4、HEPES 10、CaCl₂ 1、MgCl₂ 0.5、D-グルコース水和物 10（mMで表示）、pH=7.4であった。細胞内緩衝液は、CsF 135、EGTA 1、HEPES 10、NaCl 10（mMで表示）、pH 7.2を含んだ。アッセイ当日、Accumax（Sigma）を用いて細胞を回収し、細胞外緩衝液に再懸濁した。リガンドアゴニストであるアデノシン5'-三リン酸（ATP、5 μM）を5 μLの体積で添加し、細胞外緩衝液（40 μL）によって直接洗い落とした。細胞を-80mVで電位固定し、リガンドを5分毎に20分間適用した。この期間の間、アゴニスト応答は安定していたので、化合物をウェルモードにつき1つの濃度で測定した。細胞外緩衝液（最終アッセイDMSO濃度0.3%）に希釈した化合物を40 μLの体積で添加し、室温で8分間インキュベートさせた。データは、ピーク電流振幅の低下に基づいて分析し、アゴニスト対照に対して正規化した。平均値をExcel XLFit（登録商標）でプロットして、IC₅₀値、最大阻害率およびヒル係数を決定した。

40

【1052】

50

【表 7】

実施例番号	ヒト P2X4 HEK 細胞(PatchLiner 電気生理学) 平均 IC50[nM]
19	111
39	138
326	57
380	320

10

【1053】

電気生理学アッセイB

細胞培養条件：HEK-293 mito-Photina pcDNA3 (neo-) / pPURO N / pcDNA3_P2RX4、クローン2a/4 (HEK-293 mito-Photina / hP2RX4) 細胞を、5mLの200 mM Ultraglutamine1 (BioWhittakerカタログBE17-605E/U1)、5mLの100Xペニシリン/ストレプトマイシン (BioWhittakerカタログDE17-602E、最終濃度1%)、4mLの50mg/mL G418 (SigmaカタログG8168-100mL；最終濃度400 µg/mL)、10 µLの10mg/mLピューロマイシン (InvivoGenカタログant-pr-1；最終濃度0.2 µg/mL) および50mLのウシ胎児血清 (SigmaカタログF7524；最終濃度10%) を補足した、アール塩平衡塩溶液 (BioWhittakerカタログBE12-125F) を含むEMEMイーグル最小必須培地で培養した。

20

【1054】

実験プロトコル：HEK-293細胞株を、実験の72時間または96時間前に、500万または250万個の細胞濃度で、それぞれT225フラスコに播種する。実験の直前に、細胞をCa²⁺ / Mg²⁺ を含まないD-PBS (EurocloneカタログECB4004L) で2回洗浄し、トリプシン-EDTA (Sigma、カタログT4174、1/10希釈) によってフラスコから剥離する。次に、細胞を懸濁溶液：25 mL EX-CELL ACF CHO培地 (Sigma、カタログC5467)；0.625mL HEPES (BioWhittaker、カタログBE17-737E)；0.25mLの100Xペニシリン/ストレプトマイシン (BioWhittaker、カタログDE17-602E)、0.1mLの大豆トリプシン阻害剤10mg/mL (Sigma、カタログT6522) に再懸濁し、QPatch 16X上に置く。

30

【1055】

化合物調製および保存：化合物ストック溶液 (10mM；100%DMSO；-20℃で保存) を使用した。新鮮な溶液は、ストック (1または3mM、100%DMSO) から実験の直前に調製した (最終DMSO濃度0.1%)。

40

【1056】

DMSO溶液は、SIGMA (カタログ番号D-5879) から入手し、室温で保存した。

【1057】

QPatch16Xによるパッチクランプ分析 (図1)：標準的な細胞全膜電位固定実験をマルチホール技術を用いて室温で行う。

【1058】

hP2X4での電位固定実験には、データは2KHzでサンプリングする。ホールセル構成で密封および通過を確立した後、細胞を-90mVで保持し、hP2X4電流を、調査中の化合物の不在下 (ビヒクル期間、すなわち0.1%DMSO) または増加する濃度の調査中の化合物の存在下でアゴニストによって誘発する；図1の適用プロトコルを参照されたい。

50

【1059】

出力：アゴニストによって誘導される最大内向き電流（ATP 5 μ M）。

【1060】

細胞内溶液は、CsF 135、NaCl 10、EGTA 1、HEPES 10（mM）を含み（CsOHによりpH7.2）、細胞外溶液は、NaCl 145、KCl 4、MgCl₂ 0.5、CaCl₂ 1、HEPES 10、グルコース 10（mM）を含んでいた（NaOHによりpH7.4）。

【1061】

データ収集のために、Sophionソフトウェアを使用し、分析はExcelおよびGraphPad Prismを用いてオフラインで行った。

【1062】

可能な場合、すなわち試験した最大濃度による阻害%が50%を超えた場合、用量反応曲線データを次式にフィットさせた：

$$Y = 100 / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$$

〔Xは濃度の対数であり；Yは正規化された応答であり（100%から0%へ、Xが増加するにつれて減少）；LogIC₅₀はXと同じ対数単位であり；HillSlopeは単位のないスロープファクタまたは傾きである〕

【1063】

【表8】

実施例番号	ヒト P2X ₄ HEK 細胞(QPatch 電気生理学) 平均 IC ₅₀ [nM]	実験回数
19	278	4
20	195	4
25	222	5
26	222	5
321	227	4
326	51	6
331	155	5
349	117	3
360	205	3
380	157	4
381	2583	3

【1064】

エキスピボ試験

ヒト単球P2X₄アッセイ

アッセイの原理は、2',3'-O-(4-ベンゾイル-ベンゾイル)-ATP (Bz-ATP) による活性化の後、内因性P2X₄チャネルを通る初代ヒト単球へのカルシウム流入を測定することである。細胞内カルシウム濃度変化は、Fluor-8（商標）（Molecular Devices）装置でカルシウム感受性染料（Fluo-8）を用いて測定した。初代単球では、P2X₄はリソソーム膜に位置するので、細胞膜でP2X₄を露出させるためにエキソサイトーシスが引き起こされなければならない。

【1065】

ヒト末梢血単核細胞（PBMC）を、抗凝固処置された血液（血液細胞、BC）から密度勾配遠心分離によって単離した。全血をPBSで1：3に希釈した。試料30mLを、50mL遠心管（Falcon）中で15mL Biocoll（BIOCHROM）の上部に注意深く層状に重ねた。管を、ブレーキなしで室温で25分間914xgで遠心した。PBMC層を10mLピペットで取り出し、氷冷PBSを含む管に50mLの全体積で移した。細胞を、それぞれ10分間と5分間、4℃で300xgでペレット化することによって2回洗浄した。PBMCを10mL培地（X-vivo、Biozym Scientific）に再懸濁し、ノイバウアーチャンバで計数した。

【1066】

Miltenyi製単球単離キットII（#130-091-153）を説明書に従って用いて、ネガティブ選択によって単球を単離した。単離は速く行われなければならない。細胞および溶液はいつでも氷上で保持されなければならない。10exp8細胞のバッチ中のPBMCは、50mL Falcon管中で、ペレット化され（300xg、10分）、300μL MACS緩衝液によって再懸濁された。FcRブロッキング試薬（100μl）およびビオチン抗体（100μl）を添加し、混合し、氷上で10分間インキュベートした。MACS緩衝液（300μL）および抗ビオチンマイクロビーズ（100μL）を添加し、混合し、氷上で15分間インキュベートした。細胞をペレット化すること（300xg、10分間）によって洗浄し、500μL MACS緩衝液に再懸濁した。各バッチに1本の分離カラムをMACSセパレータに設置し、3mLのMACS緩衝液ですすいだ。細胞懸濁液をカラムに添加し、続いて洗浄用の3×3mLのMACS緩衝液を添加し、単球を含有する溶離剤を回収した。細胞をペレット化し（300xg、10分間）、X-vivo培地に再懸濁し、計数した。フィブロネクチンをコートしたマイクロプレート（384ウェル、ブラック、透明平底；Corning#3848）に50μL中30,000細胞／ウェルの密度で単球を播種し、一晚培養した（37℃、CO2 5%）。

【1067】

試験物質を、100%DMSOに10mMのストック濃度で溶解し、-20℃で一定分量で保存した。段階希釈（2x）をDMSO中で調製し、アッセイ緩衝液で500倍希釈してアンタゴニストプレートを生成した。Fluorimetry測定では、1ウェルにつき10μLを移し（4倍希釈）、最終最高濃度の5μMおよび0.05%DMSOがアッセイで得られた。アゴニストBzATPを一定量中10mMで保存し、15μMの中間体濃度に希釈して、アゴニストプレートを生成した。Fluorimetry測定では、3μMの最終アッセイ濃度が得られるように、1ウェルにつき10μLを移した（5倍希釈）。

【1068】

実験のために、細胞プレートの培地を手作業で廃棄し、70μL／ウェルの負荷緩衝液を添加し、1時間インキュベートした（37℃、5%CO2）。負荷緩衝液は、エキソサイトーシスを引き起こすために、HBSS（カルシウム／マグネシウムを含まない）、10mM Hepes pH7.4、5μM Fluo-8（AM）（Tebu-bio）および50mMメチルアミン（Sigma）を含んでいた。負荷緩衝液を手作業で廃棄し、30μL／ウェルの低カルシウムアッセイ緩衝液（KCl 5mM、NaCl 145mM、CaCl2 0.5mM、グルコース13mM、Hepes 10mM pH7.4）を添加した。アンタゴニストプレートを移し（10μL／ウェル）、15分後に室温でアゴニストプレート（10μL／ウェル）を移した。

【1069】

アゴニストの添加は、10秒ベースラインの後に240秒間記録された。分析のために、ベースライン補正を適用し、曲線の最大値を抽出した。データを0%阻害（3μM BzATPでのシグナル）および100%阻害（BzATP刺激なし）に対して正規化し、Prism GraphPadを用いて4パラメータのシグモイド阻害曲線にフィットさせてIC50値を得た。

【1070】

10

20

30

40

50

【表 9】

実施例番号	ヒト P2X4 単球 (FLIPR アッセイ) 異なるドナーに対する IC50(効力)
19	59nM(57%)、21nM(74%)、76nM(48%)、59nM(46%)、45nM(93%)
24	141nM(79%)、34nM(77%)、91nM(88%)
25	27nM(87%)、5nM(82%)、127nM(70%)、87nM(70%)、118nM(70%)、 59nM(53%)、63nM(68%)、39nM(111%)
26	290nM(71%)、182nM(88%)
28	78nM(64%)、164nM(90%)
39	105nM(88%)、32nM(81%)、71nM(78%)
170	303nM(60%)、183nM(69%)、110nM(54%)
321	158nM(49%)、94nM(49%)、157nM(60%)、537nM(60%)、173nM(34%)、 331nM(46%)、39nM(95%)
326	407nM(86%)、167nM(89%)、149nM(82%)、45nM(91%)、49nM(70%)
380	263nM(70%)、251nM(70%)、434nM(70%)、93nM(43%)、50nM(32%)、 207nM(107%)
387	122nM(35%)、104nM(51%)

【1071】

ヒト全血P2X4アッセイ

このアッセイでは、生体外で、健康な女性ボランティアの血液を最初にリポ多糖 (lipopolysaccharide) (LPS) で感作させ、その後ATPで刺激してインターロイキン1ベータ (IL-1 β) を放出させる。この系では、全血中でのIL-1 β の産生へのP2X4アンタゴニストの効力を試験した。細胞を最初に100ng/mlのLPSで2時間で処理し、次に3mMのATPで刺激し、異なる濃度の実施例19、28、39、321、326および380で3連処理した。1時間のインキュベーションの後、上清を取り、遠心分離後に上清中のIL-1 β を標準的なELISAキットを用いて検定した。アッセイは、3名の異なるドナーの血液で実施した（図2aおよび2b参照）。

【1072】

図2aおよび2bは、本発明による化合物の拘束力のない説明的な例として、リポ多糖 (lipopolysaccharide) による2時間の細胞のプライミングおよび指定された処置の後の、ATP刺激後のヒト全血中でのIL-1 β の生成への実施例19、28、39、321、326および380による化合物の効果を表す。データは、3名のドナーの血液の上清中のIL-1 β の絶対量 (pg/ml) をy軸に示し、対照の処置および異なる濃度による実施例の処置がx軸に示される。各バーについて、3つの技術的反復の平均およびSDが示される。データは、試験した実施例の全てではないがいくつかによる、IL-1 β 放出の阻害を示す。

【1073】

インビボ試験

疼痛行動読み出しを伴うマウスCFA炎症モデル

野生型雌C57BL/6マウス (Taconic) に、イソフルラン麻酔下で完全フロイントアジュバント (CFA) (30 μ L、1mg/mL、Sigma) を左後肢に足底注射した。CFA注射後2日目に、実施例326 (0.3、1、および3mg/kg、n=10/群) を動物に経口投与した。

自由行動動物における自発的疼痛関連行動を、公表された有効なプロトコル（Robinsonら、2012；Tetreaultら、2011；Gruenら、2014）に従って、化合物処置の1時間後に、体重負荷試験装置（DWB、Bioseb、フランス）を用いて評価した。行動試験のために、動物を、床に加わる圧力を測定するプレキシガラスチャンバの中に入れた。動物を装置内で5分間自由に行動させ、その後さらに5分間の試験期間の間の疼痛行動を記録した。相対体重分布は、足底内CFAで処理した（同側の）足に加わる体重に対する、未処理（反対側）の足に加わる体重の比を求めることによって計算される。

【1074】

図3は、本発明による化合物の拘束力のない説明的な例として、体重分布測定の前1時間前に実施例326またはビヒクルで経口的に処理したマウスの体重分布の比率をパーセント（y軸）で表す。各記号は、1匹のマウスの相対体重分布を表す。統計解析は、GraphPad PRISMソフトウェアを用いて、ビヒクル対照群に対する一元配置分散分析と、それに続くダネットの多重比較検定によって実施した、 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 。実施例326は、疼痛行動を有意に低下させた。

10

【1075】

ラットCFA誘導性機械痛覚過敏モデル

雄Sprague Dawleyラットを用いた。機械痛覚過敏は、フロイント完全アジュバント（CFA）25 μ Lを左後肢の足底面に注射することによって誘発した。加圧測定装置（Pressure Application Measurement apparatus）（Ugo Basile、Gemonio、イタリア）を用いて機械痛覚過敏を測定した。手短に言えば、行動反応（足引っ込み）が観察されるか、または圧力が1000gfに達するまで、直線的に増加する圧力を、後肢の足底側の約50mm²の範囲に印加した。行動反応が生じた圧力を「足引っ込み閾値」（PWT）として記録した。CFA注射したPWTと反対側のPWTの両方を、各処置群の各ラットについて、そして試験の各時点で測定した。ラットに、CFA注射の前1時間前に開始して約12時間の間隔で、試験化合物を3回経口投与した。機械痛覚過敏試験は、CFA注射の前2時間前と、最後の投与の2時間後に実施した（図4aおよび4b）。

20

【1076】

図4aおよび4bは、本発明による化合物の拘束力のない説明的な例として、CFA処置前と、CFA処置およびビヒクルまたは実施例39（図4a）または326（図4b）処置の26時間後の全ての試験動物の反対側の足の「足引っ込み閾値」をグラム（y軸）で表す。統計解析は、GraphPad PRISMソフトウェアを用いて、ビヒクル対照群に対する一元配置分散分析と、それに続くダネットの多重比較検定によって実施した、 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 。実施例39および326は、ビヒクル処置動物と比較してPWTを有意に増加させた。

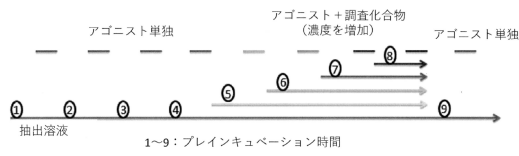
30

40

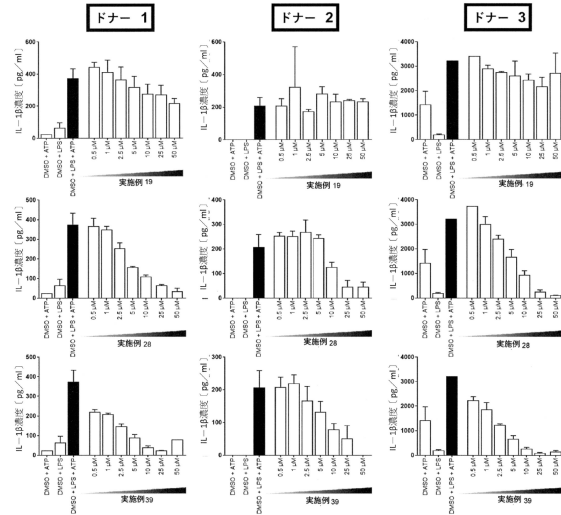
50

【図面】

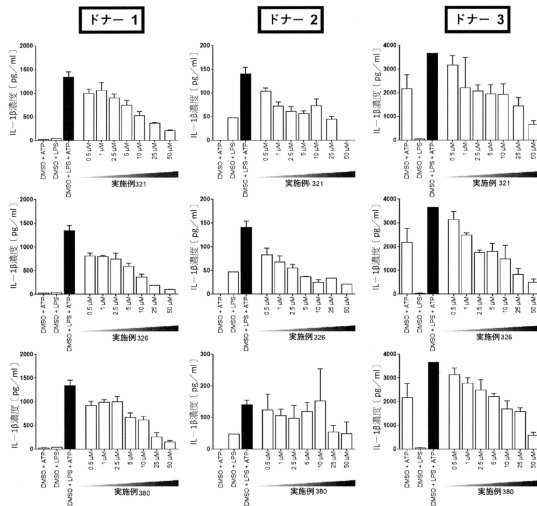
【図 1】



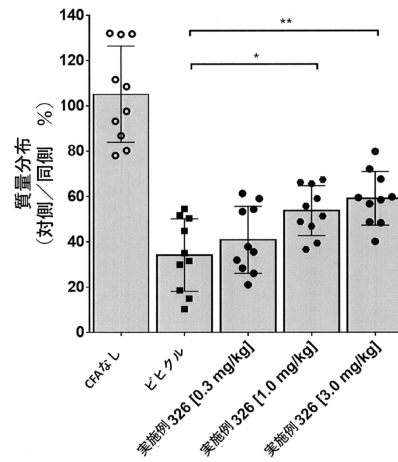
【図 2 a】



【図 2 b】



【図 3】



10

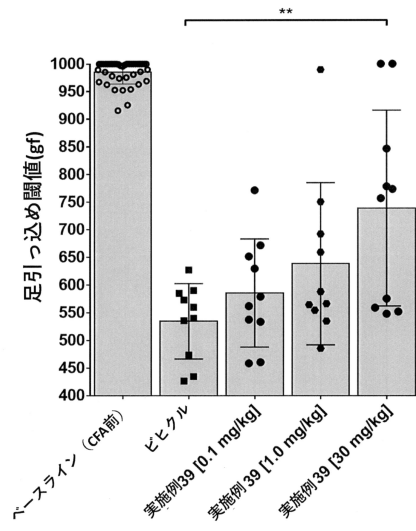
20

30

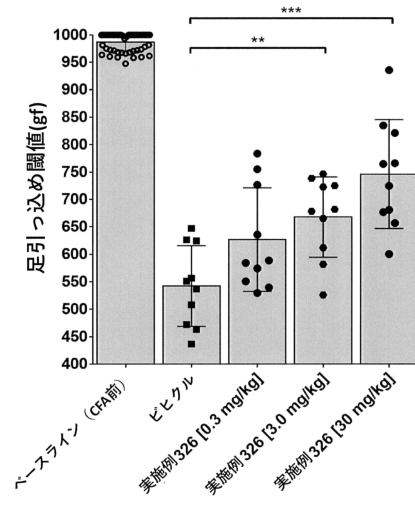
40

50

【図 4 a】



【図 4 b】



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 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/00	
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/02 (2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	33/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	39/02 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	39/02	
A 6 1 P	29/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
		A 6 1 P	9/10	1 0 1
		A 6 1 P	17/04	
		A 6 1 K	31/415	

ドイツ・４２１１９・ヴッパータール・フェラインシュトラッセ・１３

(72)発明者 アルヴェード・クレーフ

ドイツ・１０７０７・ベルリン・コンスタンツァー・シュトラッセ・８

(72)発明者 ニコ・ブロイアー

ドイツ・１４６１２・ファルケンゼー・ルツピナー・シュトラッセ・１０３

(72)発明者 シモン・アントニー・ヘルベルト

ドイツ・１０２４９・ベルリン・プーフENDORFシュトラッセ・７

(72)発明者 マルクス・コッホ

ドイツ・１３１８９・ベルリン・エッシェングラーベン・１６

(72)発明者 ヘンリック・ダーレフ

スウェーデン・７５３・１７・ウプサラ・サガルガタン・６セー

(72)発明者 マーレン・オスマース

ドイツ・１４６２４・ダルゴウーデーベリッツ・ザントドルンヴェーク・６０

(72)発明者 エリザベス・ハーデイカー

イギリス・SW17・９AY・トゥーティング・メリソン・ロード・９０

(72)発明者 アントン・リスチンスキー

ドイツ・63225・ランゲン・メルフェルダー・ラントシュトラッセ・16

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第2015/005467 (WO, A1)

LEMOINE, D. et al., Ligand-Gated Ion Channels: New Insights into Neurological Disorders and Ligand Recognition, Chemical Reviews, 2012年, 112(12), pp. 6285-6318

HERNANDEZ-OLMOS, V. et al., N-Substituted Phenoxazine and Acridone Derivatives: Structure-Activity Relationships of Potent P2X4 Receptor Antagonists, Journal of Medicinal Chemistry, 2012年, 55(22), pp. 9576-9588

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY/MARPAT (STN)