(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507783
(P2025-507783A)
(43)公表日　令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 213/74 (2006.01)		C07D	213/74	CSP　4C086
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	111
A61P 31/04 (2006.01)		A61P	31/04	
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	133
A61K 31/496 (2006.01)		A61K	31/496	

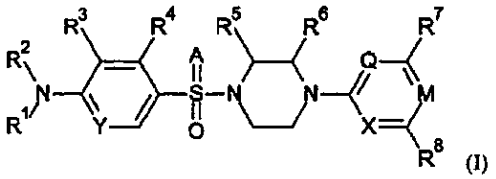
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全152頁）　最終頁に続く

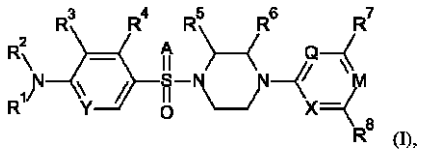
(21)出願番号　特願2024-550888(P2024-550888)
(86)(22)出願日　令和5年3月2日(2023.3.2)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月28日(2024.8.28)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/055251
(87)国際公開番号　WO2023/166103
(87)国際公開日　令和5年9月7日(2023.9.7)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/079326
(32)優先日　令和4年3月4日(2022.3.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　591003013
エフ．ホフマン－ラ ロシュ アーゲー
Ｆ．ＨＯＦＦＭＡＮＮ－ＬＡ ＲＯＣＨＥ ＡＫＴＩＥＮＧＥＳＥＬＬＳＣＨＡＦＴ
スイス・シーエイチ－４０７０バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ１２４
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100188374
弁理士　一宮 維幸
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　細菌感染症の処置のためのベンズアミド化合物

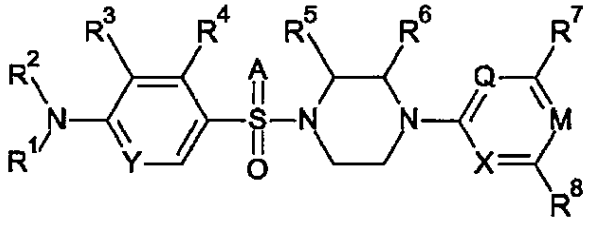
(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）





（式中、Ｒ１～Ｒ８、Ｙ、Ａ、Ｑ、ＸおよびＭは、本明細書に記載の通りである）の化合物およびその薬学的に許容され得る塩、前記化合物を含む組成物ならびに前記化合物を使用する方法に関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）、
【化１】



(I)

（式中、
Ｒ^{1}はＣＯＲ^{9}であり；
Ｒ^{9}は、（（ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル）アミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、
１－オキサ－２，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エニル、
４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル、
Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換された４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、
６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、
アミノもしくはアミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノで置換されたインダニル、
イソインドリニル、
ピペラジニルＣ$_{1-6}$アルキル、
ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、
アミノＣ$_{1-6}$アルキル、アゼチジニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびカルボキシから独立して選択される置換基で１回もしくは２回置換されたピラゾリル、
（アミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されたピリジニル、または
（（アミノ（カルボキシ）Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）ピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（アミノＣ$_{3-7}$シクロアルキル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（アミノＣ３－７シクロアルキル）ピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（オキソオキサゾリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（オキソピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（ピペリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロリル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）ピペラジニル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）ピロリジニル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（Ｃ$_{1-6}$アルキル－２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピロリル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ジアミノＣ$_{1-6}$アルキルカルボニル）アミノ、（モルホリニルＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ピペラジニルＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ピペリジニルＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、［（（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$アミノカルボニルＣ$_{1-6}$アルキル）アミノ］Ｃ$_{1-6}$アルキル、［（（ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル）$_{2}$アミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ］Ｃ$_{1-6}$アルキル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、アミノＣ$_{1-6}$アルコキシ、アミノＣ$_{1-6}$アルキル、アミノピロリジニル、アゼチジニルＣ$_{1-6}$アルコキシ、アゼチジニルＣ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルカルボニルオキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシおよびピペラジニルから独立

して選択される置換基で１回または２回置換されたフェニルであり；
　R^2はＨであり；
　R^3は、Ｈ、ヒドロキシもしくはC_{1-6}アルコキシであるか；または
　R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒になって、ピロリジニルを形成し；
　R^4は、Ｈ、ヒドロキシもしくはC_{1-6}アルコキシであり；
　R^5は、ＨもしくはC_{1-6}アルキルであり；
　R^6は、ＨもしくはC_{1-6}アルキルであるか；または
　R^5およびR^6は、それらが結合している原子と一緒になって、C_{3-7}シクロアルキルを形成し；
　R^7は、ハロゲン、シアノ、ハロC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルコキシカルボニルであり；
　R^8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、アミノ、C_{3-7}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたはハロC_{1-6}アルキルであり；
　ＹはＣＨまたはＮであり；
　Ａは、Ｏ、Ｎ（ＣＮ）またはＮ（C_{1-6}アルキル）であり；
　ＱはＣＨまたはＮであり；
　ＸはＣＨまたはＮであり；
　ＭはＮまたはＣR^{10}であり；R^{10}は、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-7}シクロアルキルであり；
　但し、Ｑ、ＸおよびＭは同時にＮではない）
　の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２】
　R^1がＣＯR^9であり；
　　R^9が６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、
　　アミノもしくはアミノC_{1-6}アルキルアミノで置換されたインダニル、
　　イソインドリニル、
　　ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、
　　（アミノC_{1-6}アルキルアミノ）C_{1-6}アルキルで置換されたピリジニル、または
　　（（アミノC_{1-6}アルキル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル）C_{1-6}アルキル、（アミノC_{1-6}アルキル）ピロリジニル、（アミノC_{1-6}アルキルアミノ）C_{1-6}アルキル、アミノC_{1-6}アルコキシ、アミノC_{1-6}アルキル、アミノピロリジニル、アゼチジニルC_{1-6}アルコキシ、カルボキシおよびピペラジニルから独立して選択される置換基で１回もしくは２回置換されたフェニルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
　R^1がＣＯR^9であり；R^9が、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、アミノインダニル、（３－アミノプロピルアミノ）インダニル、イソインドリニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、（（３－アミノプロピルアミノ）メチル）ピリジニル、（（３－アミノプロピルアミノ）メチル）フェニル、（（３－アミノプロピルアミノ）エチル）フェニル、カルボキシフェニル、（アミノエトキシ）フェニル、（アゼチジン－３－イルメトキシ）フェニル、（アミノピロリジン－１－イル）フェニル、（アミノエチル）フェニル、（ピペラジン－１－イル）フェニル、（３－アミノプロポキシ）$_2$フェニル、（１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－イル）フェニル、（１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－３－イル）フェニルまたは［［１－（アミノメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル］フェニルである、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
　R^2がＨであり；R^3がＨであるか；またはR^2およびR^3が、それらが結合している

原子と一緒になってピロリジニルを形成する、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
R^4がＨであり；R^5がＨであり；R^6がＨである、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
R^7が、ハロゲンまたはハロC_{1-6}アルキルである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
R^7が、ブロモ、トリフルオロメチルまたはジフルオロエチルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
R^8が、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルである、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
R^8が、クロロまたはメチルである、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
ＹがＣＨである、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
ＡがＯである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
ＸがＮである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
ＭがＣＨである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
R^1がCOR^9であり；
R^9が６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、
アミノまたはアミノC_{1-6}アルキルアミノで置換されたインダニル、
イソインドリニル、
ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、
（アミノC_{1-6}アルキルアミノ）C_{1-6}アルキルで置換されたピリジニル、または
（（アミノC_{1-6}アルキル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル）C_{1-6}アルキル、（アミノC_{1-6}アルキル）ピロリジニル、（アミノC_{1-6}アルキルアミノ）C_{1-6}アルキル、アミノC_{1-6}アルコキシ、アミノC_{1-6}アルキル、アミノピロリジニル、アゼチジニルC_{1-6}アルコキシ、カルボキシおよびピペラジニルから独立して選択される置換基で１回または２回置換されたフェニルであり、
R^2がＨであり；
R^3がＨであるか；または
R^2およびR^3が、それらが結合している原子と一緒になって、ピロリジニルを形成し；
R^4がＨであり；
R^5がＨであり；
R^6がＨであり；
R^7が、ハロゲンまたはハロC_{1-6}アルキルであり；
R^8が、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルであり；
ＹがＣＨであり；
ＡがＯであり；
ＱがＣＨまたはＮであり；
ＸがＮであり；

ＭがＣＨである、
請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１５】
R^1がＣＯR^9であり；R^9が、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、アミノインダニル、（３－アミノプロピルアミノ）インダニル、イソインドリニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、（（３－アミノプロピルアミノ）メチル）ピリジニル、（（３－アミノプロピルアミノ）メチル）フェニル、（（３－アミノプロピルアミノ）エチル）フェニル、カルボキシフェニル、（アミノエトキシ）フェニル、（アゼチジン－３－イルメトキシ）フェニル、（アミノピロリジン－１－イル）フェニル、（アミノエチル）フェニル、（ピペラジン－１－イル）フェニル、（３－アミノプロポキシ）$_2$フェニル、（１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－イル）フェニル、（１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－３－イル）フェニルまたは［［１－（アミノメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル］フェニルであり；
R^2がＨであり；
R^3がＨであるか；または
R^2およびR^3が、それらが結合している原子と一緒になって、ピロリジニルを形成し；
R^4がＨであり；
R^5がＨであり；
R^6がＨであり；
R^7が、ブロモ、トリフルオロメチルまたはジフルオロエチルであり；
R^8が、クロロまたはメチルであり；
ＹがＣＨであり；
Ａが Ｏであり；
ＱがＣＨまたはＮであり；
ＸがＮであり；
ＭがＣＨである、
請求項１４に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１６】
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［２－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［２－アミノ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－（４－ブロモ－６－クロロ－２－ピリジル）ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［５－シクロプロピ

ル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－エトキシ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－エチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［４－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［５－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－（４，５－ジクロロ－２－ピリジル）ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［４－シアノ－６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－シアノ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（１，１－ジフルオロエチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
メチル２－［４－［４－［［３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］ベンゾイル］アミノ］フェニル］スルホニルピペラジン－１－イル］－６－クロロ－ピリジン－４－カルボキシレート；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－（６－クロロ－４－シアノ－２－ピリジル）ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［［５－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－２，５－ジアザビシクロ［４．２．０］オクタン－２－イル］スルホニル］フェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－シア

ノ－スルホンイミドイル］フェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－メチル－スルホンイミドイル］フェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－３－メトキシ－フェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－３－ヒドロキシ－フェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－ピリジル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－メトキシ－フェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－ヒドロキシ－フェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－１－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－カルボキサミド；
［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－メタノン；
４－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］－２－メチル－ピラゾール－３－カルボン酸；
［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］メタノン；
［１－（３－アミノプロピル）ピラゾール－４－イル］－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］メタノン；
［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）メタノン；
［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－（１－オキサ－２，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エン－３－イル）メタノン；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－ピペラジン－１－イル－アセトアミド；
１－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－２－（２－ヒドロキシエチルアミノ）エタノン；
２－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］安息香酸；

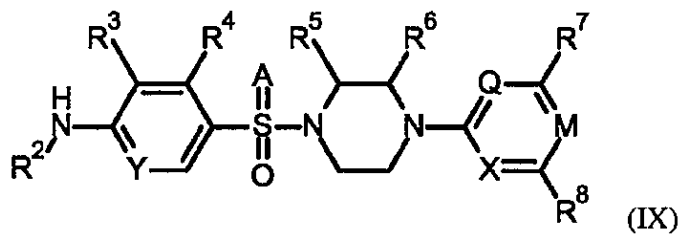
［２－アセトキシ－４－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］フェニル］アセテート；
Ｎ－［４－［４－［４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［４－［４－［６－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］イソインドリン－５－カルボキサミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－（２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）ベンズアミド；
３－（２－アミノエトキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－（アゼチジン－３－イルメチルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［（３Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［３，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル］ベンズアミド；
３－（２－アミノエチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－ピペラジン－１－イル－ベンズアミド；
２－アミノ－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；
５－（アミノメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－ヒドロキシ－ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－（２，４－ジアミノブタノイルアミノ）ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－２－カルボキサミド；
６－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－２－カルボキサミド；
５－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－３－カルボキサミド；
２－（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフル

オロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；
３－（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－５－［（５－メチル－２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピロール－１－イル）メチル］ベンズアミド；
１－（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；
３，４－ビス（３－アミノプロポキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－イル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－３－イル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［４－（３－アミノプロピル）ピペラジン－１－イル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノピロリジン－１－イル）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（７－アミノ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［２－（５－メチル－２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピロール－１－イル）エチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［［（２Ｓ）－２－（２－アミノエチル）ピロリジン－１－イル］メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［２－（３－モルホリノプロピルアミノ）エチル］ベンズアミド；
４－［２－（２－アミノ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）エチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［（４－ピペリジルメチルアミノ）メチル］ベンズアミド；
３－［［（３－アミノシクロブチル）メチルアミノ］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６

－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［（３－ピペラジン－１－イルプロピルアミノ）メチル］ベンズアミド；
３－［［３－（１－アミノシクロプロピル）ピロリジン－１－イル］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［［３－［ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロピルアミノ］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－５－［［３－（４－ピペリジル）プロピルアミノ］メチル］ベンズアミド；
３－［［１－（アミノメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
（２Ｒ）－２－アミノ－４－［［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチルアミノ］ブタン酸；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［［（２－オキソオキサゾリジン－４－イル）メチルアミノ］メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［［（５－オキソピロリジン－３－イル）メチルアミノ］メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［［［３－（ジメチルアミノ）－３－オキソ－プロピル］アミノ］メチル］ベンズアミド；
５－（３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１－イルメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－ベンズアミド；および
２－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１７】
請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物を調製するための方法であって、
ａ）式（ＩＸ）の化合物

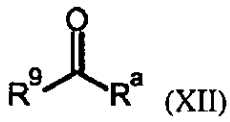
【化２】



(IX)

と、式（ＸＩＩ）の化合物

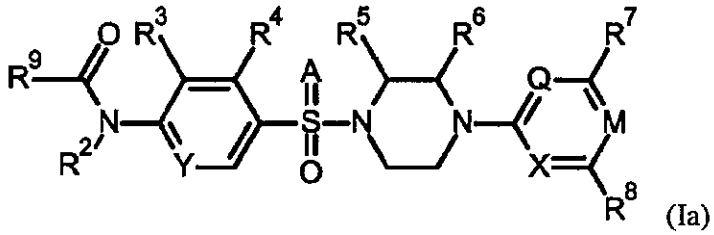
【化３】



(XII)

との間のカップリング反応またはアシル化反応を介して式（Ｉａ）の化合物

【化４】

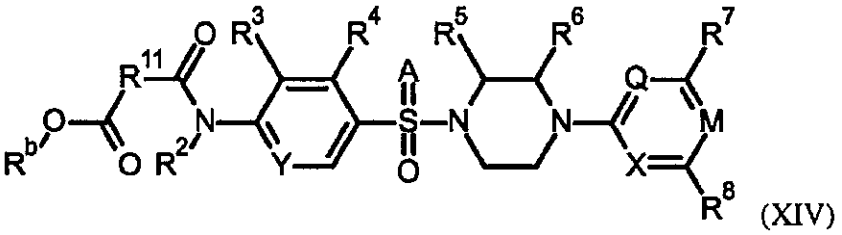


(Ia)

を形成する工程；

ｂ）式（ＸＩＶ）、

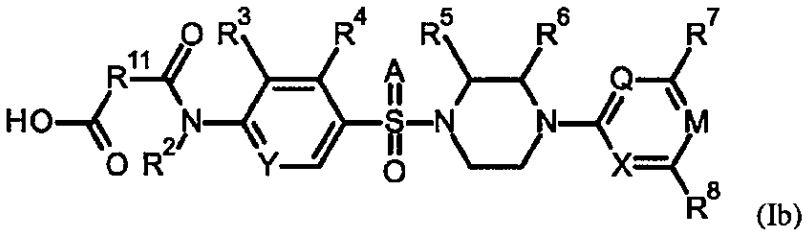
【化５】



(XIV)

の化合物の加水分解を介して式（Ｉｂ）の化合物

【化６】

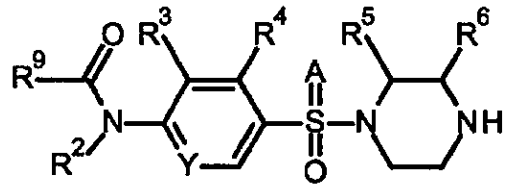


(Ib)

を形成する工程；

ｃ）式（ＸＶＩＩＩ）の化合物

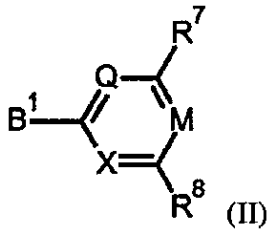
【化７】



(XVIII)

と式（ＩＩ）の化合物

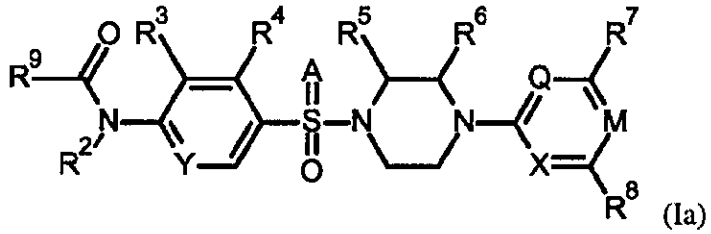
【化８】



(II)

との間の求核置換を介して式（Ｉａ）の化合物

【化９】



(Ia)

を形成する工程；

のいずれかを含み、

工程ａ）において、縮合試薬の存在下でカップリング反応が実施され、前記縮合試薬はＴＣＦＨであり；前記アシル化反応が塩基の存在下で実施され、前記塩基がＴＥＡであり；

工程ｂ）において、前記加水分解反応が塩基の存在下で実施され、前記塩基がＬｉＯＨであり；

工程ｃ）において、前記求核置換反応が塩基の存在下で実施され、前記塩基がCs_2CO_3であり；

式中、B^1はハロゲンであり；PG^1は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル基などの保護基であり；PG^2は、アセチル基などの保護基であり；R^aはハロゲンまたはＯＨであり；R^bは、メチルまたはエチルなどのC_{1-6}アルキルであり；R^{11}は、ピラゾリレン、フェニレンまたはアミノC_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキレンであり；R^2～R^9、Ｙ、Ａ、Ｑ、ＸおよびＭは、請求項１～１５のいずれか一項と同様に定義される、方法。

【請求項１８】

治療活性物質としての使用のための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項１９】

請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物と、治療不活性担体とを含む、医薬組成物。

【請求項２０】

ＬｐｘＨの阻害のための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２１】

細菌感染症、特に前記細菌がグラム陰性細菌である細菌感染症の処置または予防のための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２２】

細菌感染症、特に前記細菌がグラム陰性細菌である細菌感染症の処置または予防のための、医薬の調製のための請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２３】

前記グラム陰性細菌が、腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）、淋菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ）、インフルエンザ菌（Ｈａｅｍｏｐｈ

ｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、ピロリ菌（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｕｓ）、アシネトバクター・バウマンニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ）および緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）から選択される、請求項２１または２２に記載の化合物の使用。

【請求項２４】

前記グラム陰性細菌が、腸内細菌科であり、腸内細菌科が肺炎桿菌または大腸菌である、請求項２３に記載の化合物の使用。

【請求項２５】

細菌感染症、特に前記細菌がグラム陰性菌である細菌感染症の処置または予防に使用するための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項２６】

前記グラム陰性細菌が、腸内細菌科、淋菌、インフルエンザ菌、ピロリ菌、アシネトバクター・バウマンニおよび緑膿菌から選択される、請求項２５に記載の化合物。

【請求項２７】

前記グラム陰性細菌が、腸内細菌科であり、腸内細菌科が肺炎桿菌または大腸菌である、請求項２６に記載の化合物。

【請求項２８】

請求項１７に記載の方法に従って製造された場合の、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項２９】

細菌感染症、特に前記細菌がグラム陰性菌である細菌感染症を処置または予防するための方法であって、治療有効量の請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物を、処置または予防を必要とする患者に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、哺乳動物における細菌感染症の処置および／または防止に有用な有機化合物に関する。具体的には、これらの分子はＬＰＳ合成経路を阻害し得、特にＬｐｘＨを阻害し得、細菌感染症の処置に有用である。

【背景技術】

【０００２】

抗生物質の集中的な使用は、遺伝子ベースの耐性機構を生み出すために微生物に選択的な進化的圧力を及ぼしてきた。現代医学および社会経済的行動は、例えば人工関節内の病原性微生物の増殖が遅い状況を作り出すことによって、および例えば免疫無防備状態の患者において長期の宿主リザーバを支持することによって、耐性発生の問題を悪化させる。病院環境では、主要な感染源である黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）、肺炎連鎖球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、エンテロコッカス属（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐｐ．）、腸内細菌科（例えば、肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ）、アシネトバクター・バウマンニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ）および緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ））の数が増加しており、多剤耐性になりつつあり、したがって処置が困難になっている。これは、差別化された作用機序を有する新規薬剤が何十年もの間承認されていないので、状況が心配になりつつあるグラム陰性生物の場合に特に当てはまる。したがって、グラム陰性耐性細菌、特に第３世代セファロスポリンおよびカルバペネム耐性腸内細菌科ならびに多剤耐性緑膿菌およびアシネトバクター・バウマンニに対処する新規抗菌化合物に対する重要な医学的必要性がある。確立されたクラスの抗生物質に対する交差耐性の問題に取り組む１つの方法は、現在の抗生物質によって標的化されていない必須のタンパク質または機能を阻害することである。

【０００３】

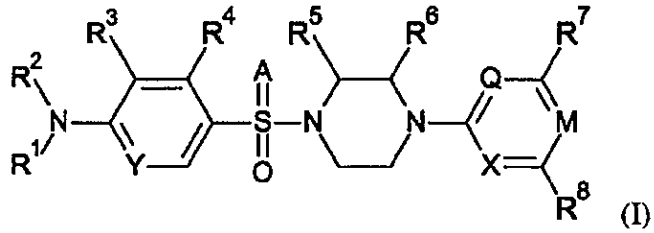
グラム陰性細菌は、その外膜が膜の完全性を維持するために重要であり、細菌の生存率に不可欠であるリポ多糖（ＬＰＳ）を含むという点で独特である（Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ　７６：２９５－３２９，２００７で再検討された）。ＬＰＳの主要な脂質成分は脂質Ａであり、脂質Ａ生合成の阻害は、細菌にとって致命的である。リピドＡは、９種の異なる酵素からなる経路を介して細菌内膜の細胞質表面で合成される。これらの酵素は、ほとんどのグラム陰性細菌において高度に保存されている。カルシニューリン様ホスファターゼ（ＣＬＰ）であるＬｐｘＨは、ＵＤＰ－２，３－ジアシル－グルコサミン（ＵＤＰ－ＤＡＧｎ）の加水分解を触媒して、脂質ＸおよびＵＭＰを生成する（２２，２４，２５）。ＬｐｘＨは、哺乳動物ホモログを有さず、グラム陰性細菌を標的とする新規抗生物質の開発のための良好な標的となる。

【発明の概要】

【０００４】

本発明は、式（Ｉ）

【化１】



(I)

（式中Ｃ

R^1はＣＯR^9であり；

R^9は、（（ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル）アミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、

１－オキサ－２，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エニル、

４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル、

Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換された４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、

６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、

アミノもしくはアミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノで置換されたインダニル、

イソインドリニル、

ピペラジニルＣ$_{1-6}$アルキル、

ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、

アミノＣ$_{1-6}$アルキル、アゼチジニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびカルボキシから独立して選択される置換基で１回もしくは２回置換されたピラゾリル、

（アミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されたピリジニル、または

（（アミノ（カルボキシ）Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）ピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（アミノＣ$_{3-7}$シクロアルキル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（アミノＣ３－７シクロアルキル）ピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（オキソオキサゾリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（オキソピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（ピペリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロリル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）ピペラジニル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）ピロリジニル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（Ｃ$_{1-6}$アルキル－２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピロリル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ジアミノＣ$_{1-6}$アルキルカルボニル）アミノ、（モルホリニルＣ$_{1-6}$アルキル

アミノ）C_{1-6}アルキル、（ピペラジニルC_{1-6}アルキルアミノ）C_{1-6}アルキル、（ピペリジニルC_{1-6}アルキルアミノ）C_{1-6}アルキル、［（（C_{1-6}アルキル）$_2$アミノカルボニルC_{1-6}アルキル）アミノ］C_{1-6}アルキル、［（（ヒドロキシC_{1-6}アルキル）$_2$アミノ）C_{1-6}アルキルアミノ］C_{1-6}アルキル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、アミノC_{1-6}アルコキシ、アミノC_{1-6}アルキル、アミノピロリジニル、アゼチジニルC_{1-6}アルコキシ、アゼチジニルC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキルカルボニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシおよびピペラジニルから独立して選択される置換基で１回または２回置換されたフェニルであり；

R^2はＨであり；

R^3は、Ｈ、ヒドロキシもしくはC_{1-6}アルコキシであるか；または

R^2およびR^3は、それらが結合している原子と一緒になって、ピロリジニルを形成し；

R^4は、Ｈ、ヒドロキシもしくはC_{1-6}アルコキシであり；

R^5は、ＨもしくはC_{1-6}アルキルであり；

R^6は、ＨもしくはC_{1-6}アルキルであるか；または

R^5およびR^6は、それらが結合している原子と一緒になって、C_{3-7}シクロアルキルを形成し；

R^7は、ハロゲン、シアノ、ハロC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルコキシカルボニルであり；

R^8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、アミノ、C_{3-7}シクロアルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシまたはハロC_{1-6}アルキルであり；

ＹはＣＨまたはＮであり；

Ａは、Ｏ、Ｎ（ＣＮ）またはＮ（C_{1-6}アルキル）であり；

ＱはＣＨまたはＮであり；

ＸはＣＨまたはＮであり；

ＭはＮまたはＣR^{10}であり；R^{10}は、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキルまたはC_{3-7}シクロアルキルであり；

但し、Ｑ、ＸおよびＭは同時にＮではない）

の新規化合物またはその薬学的に許容され得る塩に関する。

【発明を実施するための形態】

【０００５】

定義

「C_{1-6}アルキル」という用語は、１～６個、特に１～４個の炭素原子を含有する飽和直鎖または分枝鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチルなどを示す。特定の「C_{1-6}アルキル」基は、メチル、エチル、およびｎ－プロピルである。

【０００６】

「C_{1-6}アルキレン」という用語は、１～６個の炭素原子の直鎖もしくは分岐飽和二価炭化水素基または３～６個の炭素原子の二分岐飽和二価炭化水素基を示す。C_{1-6}アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、２－メチルプロピレン、ブチレン、２－エチルブチレン、ペンチレン、ヘキシレンが挙げられる。

【０００７】

「ハロゲン」および「ハロ」という用語は、本明細書で互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを示す。

【０００８】

「ハロC_{1-6}アルキル」という用語は、C_{1-6}アルキル基の水素原子の少なくとも１つが、同じまたは異なるハロゲン原子、特に、フルオロ原子で置き換えられているC_{1-6}アルキル基を示す。ハロC_{1-6}アルキルの例としては、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、もしくはトリフルオロメチル、モノフルオロエチル、ジフルオロエチル、

もしくはトリフルオロエチル、またはモノフルオロプロピル、ジフルオロプロピル、もしくはトリフルオロプロピル、例えば３，３，３－トリフルオロプロピル、２－フルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、またはトリフルオロメチルが挙げられる。

【０００９】

「C_{3-7}シクロアルキル」という用語は、３～７個の環炭素原子を含む一価の飽和単環式または二環式炭化水素基を意味する。二環式とは、共通して１つ以上の炭素原子を有する２個の飽和炭素環からなることを意味する。単環式シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルである。二環式シクロアルキルの例は、ビシクロ［１．１．０］ブチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルまたはビシクロ［２．２．２］オクタニルである。

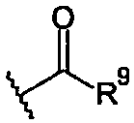
【００１０】

「C_{3-7}シクロアルコキシ」という用語は、C_{3-7}シクロアルキル－Ｏ－を示す。

【００１１】

「COR^9」という用語は

【化２】



を示す。

【００１２】

「オキソ」という用語は、二価の酸素原子＝Ｏを示す。

【００１３】

「フェニレン」という用語は、二価のフェニル基を示す。

【００１４】

「ピラゾリレン」という用語は、二価ピラゾリル基を示す。

【００１５】

「薬学的に許容され得る塩」という用語は、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない塩を意味する。薬学的に許容され得る塩は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。

【００１６】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸などの無機酸、ならびにギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、およびサリチル酸などの、脂肪族類、脂環式類、芳香族類、アリール基含有脂肪族（ａｒａｌｉｐｈａｔｉｃ）類、複素環式類、カルボン酸類、およびスルホン酸類の有機酸から選択される有機酸で形成される薬学的に許容され得る塩を示す。

【００１７】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」という用語は、有機塩基または無機塩基で形成される薬学的に許容され得る塩を示す。許容され得る無機塩基の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、およびアルミニウム塩が挙げられる。薬学的に許容され得る有機非毒性塩基から得られる塩は、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチ

ルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン（ｐｉｐｅｒｉｚｉｎｅ）、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、およびポリアミン樹脂などの、第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂の塩を含む。

【００１８】

「薬学的に活性のある代謝産物」という用語は、特定の化合物またはその塩の本体において代謝を経て生成される薬理学的に活性のある生成物を示す。体内に入った後、ほとんどの薬物はその物理特性および生物学的効果を変化させ得る化学反応のための基質となる。これらの代謝変換は、通常、本発明の化合物の極性に影響を及ぼし、薬物が体内に分配されて体内から排泄される方法を変化させる。しかしながら、場合によっては、治療効果のために薬物の代謝が必要とされる。

【００１９】

「治療有効量」という用語は、対象へ投与されると、（ｉ）特定の疾患、容態もしくは障害を処置するもしくは防止する、（ｉｉ）特定の疾患、容態もしくは障害のうちの１つ以上の症状を減弱させる、寛解させる、もしくは除去する、または（ｉｉｉ）本明細書に説明する特定の疾患、容態もしくは障害のうちの１つ以上の症状の発症を防止するもしくは遅延させる、本発明の化合物または分子の量を示す。治療有効量は、化合物、処置される疾患の状態、処置される疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、投与の経路および形態、担当の医師または獣医の判断、ならびに他の要因に依って変動し得る。

【００２０】

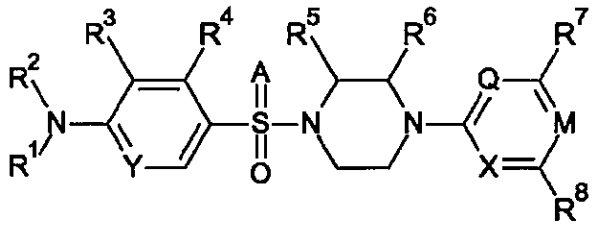
「医薬組成物」という用語は、薬学的に許容され得る賦形剤と一緒に治療有効量の活性医薬成分を含む混合物または溶液であって、哺乳動物、例えばそれを必要とするヒトに投与される、混合物または溶液を表す。

【００２１】

ＵＤＰ－２，３－ジアシルグルコサミン加水分解酵素（ＬｐｘＨ）の阻害剤

本発明は、（ｉ）式（Ｉ）、

【化３】



(I)

（式中、

R^1はＣＯR^9であり；

R^9は、（（ヒドロキシC_{1-6}アルキル）アミノ）C_{1-6}アルキル、

１－オキサ－２，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エニル、

４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル、

C_{1-6}アルキルで置換された４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾリル、

６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、

アミノもしくはアミノC_{1-6}アルキルアミノで置換されたインダニル、

イソインドリニル、

ピペラジニルC_{1-6}アルキル、

ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、

アミノC_{1-6}アルキル、アゼチジニル、C_{1-6}アルキルおよびカルボキシから独立して選択される置換基で１回もしくは２回置換されたピラゾリル、

（アミノC_{1-6}アルキルアミノ）C_{1-6}アルキルで置換されたピリジニル、または

（（アミノ（カルボキシ）C_{1-6}アルキル）アミノ）C_{1-6}アルキル、（（アミノC_{1-6}アルキル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル）C_{1-6}アルキル、

（（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）ピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（アミノＣ$_{3-7}$シクロアルキル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（アミノＣ３－７シクロアルキル）ピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（オキソオキサゾリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（オキソピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（（ピペリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロリル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）ピペラジニル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）ピロリジニル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノピロリジニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（Ｃ$_{1-6}$アルキル－２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピロリル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ジアミノＣ$_{1-6}$アルキルカルボニル）アミノ、（モルホリニルＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ピペラジニルＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ピペリジニルＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、［（（Ｃ$_{1-6}$アルキル）$_2$アミノカルボニルＣ$_{1-6}$アルキル）アミノ］Ｃ$_{1-6}$アルキル、［（（ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル）$_2$アミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ］Ｃ$_{1-6}$アルキル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタニル、アミノＣ$_{1-6}$アルコキシ、アミノＣ$_{1-6}$アルキル、アミノピロリジニル、アゼチジニルＣ$_{1-6}$アルコキシ、アゼチジニルＣ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルカルボニルオキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシおよびピペラジニルから独立して選択される置換基で１回または２回置換されたフェニルであり；

Ｒ^{2}はＨであり；

Ｒ^{3}は、Ｈ、ヒドロキシもしくはＣ$_{1-6}$アルコキシであるか；または

Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、それらが結合している原子と一緒になって、ピロリジニルを形成し；

Ｒ^{4}は、Ｈ、ヒドロキシもしくはＣ$_{1-6}$アルコキシであり；

Ｒ^{5}は、Ｈもしくはアルキルであり；

Ｒ^{6}は、Ｈもしくはアルキルであるか；または

Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、それらが結合している原子と一緒になって、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルを形成し；

Ｒ^{7}は、ハロゲン、シアノ、ハロＣ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{1-6}$アルコキシカルボニルであり；

Ｒ^{8}は、Ｈ、ハロゲン、シアノ、アミノ、Ｃ$_{3-7}$シクロアルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシまたはハロＣ$_{1-6}$アルキルであり；

ＹはＣＨまたはＮであり；

Ａは、Ｏ、Ｎ（ＣＮ）またはＮ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）であり；

ＱはＣＨまたはＮであり；

ＸはＣＨまたはＮであり；

ＭはＮまたはＣＲ^{10}であり；Ｒ^{10}は、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＣ$_{3-7}$シクロアルキルであり；

但し、Ｑ、ＸおよびＭは同時にＮではない）

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩に関する。

【００２２】

本発明のさらなる実施形態は，（ｉｉ）式（Ｉ）の化合物であって、式中、

Ｒ^{1}がＣＯＲ^{9}であり；

Ｒ^{9}が６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、

アミノもしくはアミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノで置換されたインダニル、

イソインドリニル、

ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、

（アミノC_{1-6}アルキルアミノ）C_{1-6}アルキルで置換されたピリジニル、または（（アミノC_{1-6}アルキル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル）C_{1-6}アルキル、（アミノC_{1-6}アルキル）ピロリジニル、（アミノC_{1-6}アルキルアミノ）C_{1-6}アルキル、アミノC_{1-6}アルコキシ、アミノC_{1-6}アルキル、アミノピロリジニル、アゼチジニルC_{1-6}アルコキシ、カルボキシおよびピペラジニルから独立して選択される置換基で１回もしくは２回置換されたフェニルである、化合物である。

【００２３】

本発明のさらなる実施形態は、（ｉｉｉ）R^1がCOR^9であり；R^9が６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、アミノインダニル、（３－アミノプロピルアミノ）インダニル、イソインドリニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、（（３－アミノプロピルアミノ）メチル）ピリジニル、（（３－アミノプロピルアミノ）メチル）フェニル、（（３－アミノプロピルアミノ）エチル）フェニル、カルボキシフェニル、（アミノエトキシ）フェニル、（アゼチジン－３－イルメトキシ）フェニル、（アミノピロリジン－１－イル）フェニル、（アミノエチル）フェニル、（ピペラジン－１－イル）フェニル、$(３－アミノプロポキシ)_2$フェニル、（１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－イル）フェニル、（１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－３－イル）フェニルまたは［［１－（アミノメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル］フェニルである、（ｉ）もしくは（ｉｉ）による式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００２４】

本発明のさらなる実施形態は、（ｉｖ）R^2がＨであり；R^3がＨであるか；またはR^2およびR^3が、それらが結合している原子と一緒になってピロリジニルを形成する、（ｉ）～（ｉｉｉ）のいずれか１つによる式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００２５】

本発明のさらなる実施形態は、（ｖ）R^4がＨであり；R^5がＨであり；R^6がＨである、（ｉ）～（ｉｖ）のいずれか１つによる式（Ｉ）の化合物である。

【００２６】

本発明のさらなる実施形態は、（ｖｉ）R^7がハロゲンまたはハロC_{1-6}アルキルである、（ｉ）～（ｖ）のいずれか１つによる式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００２７】

本発明のさらなる実施形態は、（ｖｉｉ）R^7が、ブロモ、トリフルオロメチルまたはジフルオロエチルである、（ｉ）～（ｖｉ）のいずれか１つによる式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００２８】

本発明のさらなる実施形態は、（ｖｉｉｉ）R^8が、ハロゲンまたはC_{1-6}アルキルである、（ｉ）～（ｖｉｉ）のいずれか１つによる式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００２９】

本発明のさらなる実施形態は、（ｉｘ）R^8が、クロロまたはメチルである、（ｉ）～（ｖｉｉｉ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００３０】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘ）ＹがＣＨである、（ｉ）～（ｉｘ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００３１】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉ）ＡがＯである、（ｉ）～（ｘ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００３２】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉｉ）ＸがＮである、（ｉ）～（ｘｉ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００３３】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉｉｉ）ＭがＣＨである、（ｉ）～（ｘｉｉ）のいずれか１つに記載の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００３４】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉｖ）

R^1がＣＯR^9であり；

R^9が６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、

アミノもしくはアミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノで置換されたインダニル、

イソインドリニル、

ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、

（アミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されたピリジニル、または

（（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキル）ピロリジニル、（アミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、アミノＣ$_{1-6}$アルコキシ、アミノＣ$_{1-6}$アルキル、アミノピロリジニル、アゼチジニルＣ$_{1-6}$アルコキシ、カルボキシおよびピペラジニルから独立して選択される置換基で１回または２回置換されたフェニルであり、

R^2がＨであり；

R^3がＨであるか；または

R^2およびR^3が、それらが結合している原子と一緒になって、ピロリジニルを形成し；

R^4がＨであり；

R^5がＨであり；

R^6がＨであり；

R^7が、ハロゲンまたはハロＣ$_{1-6}$アルキルであり；

R^8が、ハロゲンまたはＣ$_{1-6}$アルキルであり；

ＹがＣＨであり；

ＡがＯであり；

ＱがＣＨまたはＮであり；

ＸがＮであり；

ＭがＣＨである、

式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００３５】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｖ）

R^1がＣＯR^9であり；R^9が、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジニル、アミノインダニル、（３－アミノプロピルアミノ）インダニル、イソインドリニル、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジニル、（（３－アミノプロピルアミノ）メチル）ピリジニル、（（３－アミノプロピルアミノ）メチル）フェニル、（（３－アミノプロピルアミノ）エチル）フェニル、カルボキシフェニル、（アミノエトキシ）フェニル、（アゼチジン－３－イルメトキシ）フェニル、（アミノピロリジン－１－イル）フェニル、（アミノエチル）フェニル、（ピペラジン－１－イル）フェニル、（３－アミノプロポキシ）$_2$フェニル、（１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－イル）フェニル、（１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－３－イル）フェニルまたは［［１－（アミノメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル］フェニルであり；

R^2がＨであり；

R^3がＨであるか；または

R^2およびR^3が、それらが結合している原子と一緒になって、ピロリジニルを形成し；

R^4がＨであり；

Ｒ^{5}がＨであり；
Ｒ^{6}がＨであり；
Ｒ^{7}が、ブロモ、トリフルオロメチルまたはジフルオロエチルであり；
Ｒ^{8}が、クロロまたはメチルであり；
ＹがＣＨであり；
Ａが Ｏであり；
ＱがＣＨまたはＮであり；
ＸがＮであり；
ＭがＣＨである、
式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００３６】
本発明の別の実施形態は：
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［２－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［２－アミノ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－（４－ブロモ－６－クロロ－２－ピリジル）ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［５－シクロプロピル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－エトキシ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－エチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［４－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［５－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；

４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－（４，５－ジクロロ－２－ピリジル）ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［４－シアノ－６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－シアノ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（１，１－ジフルオロエチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
メチル２－［４－［４－［［３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］ベンゾイル］アミノ］フェニル］スルホニルピペラジン－１－イル］－６－クロロ－ピリジン－４－カルボキシレート；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－（６－クロロ－４－シアノ－２－ピリジル）ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［［５－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－２，５－ジアザビシクロ［４．２．０］オクタン－２－イル］スルホニル］フェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－シアノ－スルホンイミドイル］フェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－メチル－スルホンイミドイル］フェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－３－メトキシ－フェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－３－ヒドロキシ－フェニル］ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－ピリジル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－メトキシ－フェニル］ベンズアミド；
３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－

（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－ヒドロキシ－フェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－１－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－カルボキサミド；
［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－メタノン；
４－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］－２－メチル－ピラゾール－３－カルボン酸；
［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］メタノン；
［１－（３－アミノプロピル）ピラゾール－４－イル］－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］メタノン；
［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）メタノン；
［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－（１－オキサ－２，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エン－３－イル）メタノン；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－ピペラジン－１－イル－アセトアミド；
１－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－２－（２－ヒドロキシエチルアミノ）エタノン；
２－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］安息香酸；
［２－アセトキシ－４－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］フェニル］アセテート；
Ｎ－［４－［４－［４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［４－［４－［６－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］イソインドリン－５－カルボキサミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－（２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）ベンズアミド；
３－（２－アミノエトキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－（アゼチジン－３－イルメチルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（

トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［（３Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［３，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル］ベンズアミド；
３－（２－アミノエチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－ピペラジン－１－イル－ベンズアミド；
２－アミノ－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；
５－（アミノメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－ヒドロキシ－ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－（２，４－ジアミノブタノイルアミノ）ベンズアミド；
４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－２－カルボキサミド；
６－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－２－カルボキサミド；
５－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－３－カルボキサミド；
２－（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；
３－（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－５－［（５－メチル－２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピロール－１－イル）メチル］ベンズアミド；
１－（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；
３，４－ビス（３－アミノプロポキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－イル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニ

ルフェニル］ベンズアミド；
３－［１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－３－イル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［４－（３－アミノプロピル）ピペラジン－１－イル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（３－アミノピロリジン－１－イル）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
４－［２－（７－アミノ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［２－（５－メチル－２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピロール－１－イル）エチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［［（２Ｓ）－２－（２－アミノエチル）ピロリジン－１－イル］メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［２－（３－モルホリノプロピルアミノ）エチル］ベンズアミド；
４－［２－（２－アミノ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）エチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［（４－ピペリジルメチルアミノ）メチル］ベンズアミド；
３－［［（３－アミノシクロブチル）メチルアミノ］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［（３－ピペラジン－１－イルプロピルアミノ）メチル］ベンズアミド；
３－［［３－（１－アミノシクロプロピル）ピロリジン－１－イル］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
３－［［３－［ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロピルアミノ］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－５－［［３－（４－ピペリジル）プロピルアミノ］メチル］ベンズアミド；
３－［［１－（アミノメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；

（２Ｒ）－２－アミノ－４－［［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチルアミノ］ブタン酸；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［［（２－オキソオキサゾリジン－４－イル）メチルアミノ］メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［［（５－オキソピロリジン－３－イル）メチルアミノ］メチル］ベンズアミド；
Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［［［３－（ジメチルアミノ）－３－オキソ－プロピル］アミノ］メチル］ベンズアミド；
５－（３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１－イルメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－ベンズアミド；および
２－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
から選択される式（Ｉ）もしくは（Ｉａ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である。

【００３７】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｖｉｉｉ）治療活性物質として使用するための（ｉ）～（ｘｖｉ）のいずれか１つに記載の化合物または薬学的に許容され得る塩である。

【００３８】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｉｘ）請求項（ｉ）～（ｘｖｉ）のいずれか１つに記載の化合物および治療不活性担体を含む医薬組成物である。

【００３９】
本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘ）ＬｐｘＨの阻害のための、（ｉ）～（ｘｖｉ）のいずれか１つに記載の化合物の使用である。

【００４０】
本発明のさらなる態様は、（ｘｘｉ）細菌感染症、特に細菌がグラム陰性細菌である細菌感染症の処置または予防のための、（ｉ）～（ｘｖｉ）のいずれか１つに記載の化合物の使用である。

【００４１】
本発明のさらなる態様は、（ｘｘｉｉ）細菌感染症、特に細菌がグラム陰性細菌である細菌感染症の処置または予防のための医薬の調製のための、（ｉ）～（ｘｖｉ）のいずれか１つに記載の化合物の使用である。

【００４２】
本発明のさらなる態様は、（ｘｘｉｉｉ）グラム陰性細菌が、腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）、淋菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ）、インフルエンザ菌（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、ピロリ菌（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｕｓ）、アシネトバクター・バウマンニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ）および緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）から選択される、（ｘｘｉ）または（ｘｘｉｉ）に記載の化合物の使用である。

【００４３】
本発明のさらなる態様は、（ｘｘｉｖ）グラム陰性細菌が腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）であり、腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）が肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）または大腸菌（Ｅｓｃｈ

ｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）である、（ｘｘｉｉｉ）に記載の化合物の使用である。

【００４４】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｖ）細菌感染症、特に細菌がグラム陰性細菌である細菌感染症の処置または予防に使用するための（ｉ）～（ｘｖｉ）のいずれか１つに記載の化合物または薬学的に許容され得る塩である。

【００４５】

本発明のさらなる態様は、（ｘｘｖｉ）グラム陰性細菌が、腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）、淋菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ）、インフルエンザ菌（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ　ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、ピロリ菌（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ　ｐｙｌｏｒｕｓ）、アシネトバクター・バウマンニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ　ｂａｕｍａｎｎｉｉ）および緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）から選択される、（ｘｘｖ）に記載の化合物である。

【００４６】

本発明のさらなる態様は、（ｘｘｖｉｉ）グラム陰性細菌が腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）であり、腸内細菌科（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ）が肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）または大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉ）である、（ｘｘｖｉ）に記載の化合物である。

【００４７】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｖｉｉｉ）（ｘｖｉｉ）の方法に従って製造される場合の、（ｉ）～（ｘｖｉ）のいずれか１つに記載の化合物または薬学的に許容され得る塩である。

【００４８】

本発明のさらなる実施形態は、（ｘｘｉｘ）細菌感染症、特に細菌がグラム陰性細菌である細菌感染症を処置または予防するための方法であって、治療有効量の（ｉ）～（ｘｖｉ）のいずれか１つで定義される化合物を、処置または予防を必要とする患者に投与することを含む方法である。

【００４９】

医薬組成物および投与

別の実施形態は、本発明の化合物と、治療不活性担体、希釈剤または添加物とを含有する医薬組成物または医薬品、ならびにこのような組成物および医薬品を調製するために本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例では、式（Ｉ）の化合物が、周囲温度で、適切なｐＨで、および所望の程度の純度で、生理学的に許容され得る担体、すなわち、使用される投与量および濃度においてレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによって、生薬投与形態に製剤化され得る。製剤のｐＨは、特定の用途および化合物の濃度に主に依存するが、好ましくは約３～約８の範囲である。一例では、式（Ｉ）の化合物は、ｐＨ５の酢酸緩衝剤中で製剤化される。別の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は無菌である。化合物は、例えば、固体もしくは非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、または水溶液として保管され得る。

【００５０】

組成物は、良好な医療行為と一致した様式で製剤化、投薬、および投与される。これに関連して考慮すべき因子としては、治療される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療施術者に知られている他の因子が挙げられる。投与される化合物の「有効量」は、このような考慮事項によって支配され、ＬｐｘＨ酵素を標的とすることによる脂質Ａ生合成の阻害を通じて細菌負荷を減少させるかまたは宿主生存を改善するために必要な最小量である。例えば、このような量は、正常な細胞、または全体として哺乳動物に毒性である量を下回り得る。

【００５１】

一例では、１回の投薬当たり非経口投与される本発明の化合物の薬学的有効量は、１日当たり約０．１～１０００ｍｇ／患者の体重ｋｇ、あるいは約１～１００ｍｇ／患者の体

重ｋｇの範囲となり、使用される化合物の典型的な初期範囲は、０．３～１５ｍｇ／ｋｇ／日となる。別の実施形態では、錠剤およびカプセル剤などの経口単位剤形が、好ましくは約５～約５０００ｍｇの本発明の化合物を含有する。

【００５２】

本発明の化合物は、経口、局所（頬側および舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、クモ膜下腔内、硬膜外および鼻腔内、ならびに局所処置で所望される場合、病変内投与を含む、任意の好適な手段によって投与され得る。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。

【００５３】

本発明の化合物は、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、溶液、分散液、懸濁液、シロップ剤、スプレー、坐剤、ゲル、乳濁液、パッチ等の任意の簡便な投与形態で投与してもよい。このような組成物は、医薬品における従来の構成成分、例えば希釈剤、担体、ｐＨ調整剤、甘味料、充填剤、およびさらなる活性剤を含有してもよい。

【００５４】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体または添加物とを混合することにより調製される。好適な担体および賦形剤は、当業者によく知られており、例えば、Ａｎｓｅｌ，Ｈｏｗａｒｄ Ｃ．ら、Ａｎｓｅｌ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００４；Ｇｅｎｎａｒｏ，Ａｌｆｏｎｓｏ Ｒ．ら、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ、Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０００；およびＲｏｗｅ，Ｒａｙｍｏｎｄ Ｃ．Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ．Ｃｈｉｃａｇｏ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，２００５に詳細に記載されている。製剤はまた、薬物（すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物）を見栄え良く提供するためまたは薬学的製品（すなわち、医薬品）の製造を補助するための、１つまたは複数のバッファー、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、平滑剤、乳化剤、懸濁化剤、保存料、酸化防止剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料、香味料、希釈剤およびその他既知の添加剤を含み得る。

【００５５】

適切な経口剤形の例は、約４０～４００ｍｇの無水ラクトース、約５～５０ｍｇのクロスカルメロースナトリウム、約５～５０ｍｇのポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）Ｋ３０、および約１～１０ｍｇのステアリン酸マグネシウムを配合された約１０～５００ｍｇの本発明の化合物を含有する錠剤である。粉末化成分は、最初に一緒に混合され、その後、ＰＶＰの溶液と混合される。生じる組成物は、乾燥し、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合して、従来の機器を使用して錠剤に圧縮し得る。エアゾール製剤の例は、例えば５～１０００ｍｇの本発明の化合物を好適な緩衝溶液、例えばリン酸緩衝剤に溶解し、所望であれば、等張化剤、例えば塩化ナトリウムなどの塩を添加することによって調製され得る。溶液は、不純物および汚染物を除去するために、例えば、０．２ミクロンのフィルタを使用してフィルタにかけ得る。

【００５６】

したがって、一実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体または薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物を含む。さらなる実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその立体異性体または薬学的に許容され得る塩を、薬学的に許容され得る担体または賦形剤と共に含む医薬組成物を含む。

【００５７】

別の実施形態は、細菌感染症の処置および／または防止に使用するための式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物を含む。

【００５８】

以下の組成物ＡおよびＢは、本発明の典型的な組成物を例示するが、単にその代表とし

ての役割を果たす。
【００５９】
組成物Ａ
本発明の化合物は、有効成分として、以下の組成の錠剤を生産するために、それ自体公知の様式で使用し得る。
錠剤あたり
有効成分　２００ｍｇ
微結晶セルロース　１５５ｍｇ
コーンスターチ　２５ｍｇ
タルク　２５ｍｇ
ヒドロキシプロピルメチルセルロース　２０ｍｇ
４２５ｍｇ
【００６０】
組成物Ｂ
本発明の化合物は、有効成分として、以下の組成のカプセル剤を製造するために、それ自体公知の方法で使用し得る。
カプセル剤あたり
有効成分　１００．０ｍｇ
コーンスターチ　２０．０ｍｇ
ラクトース　９５．０ｍｇ
タルク　４．５ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム　０．５ｍｇ
２２０．０ｍｇ
【００６１】
適応症および処置方法
本発明の化合物は、ほとんどのグラム陰性細菌において必須であるＬＰＳ合成経路の重要な酵素であるＬｐｘＨ酵素の阻害剤である。したがって、本発明の化合物は、感受性生物の細菌増殖を防止し得、かつ、細菌感染症、好ましくはグラム陰性細菌感染症（全て特許請求の範囲）、例えば院内肺炎、尿路感染、全身感染（菌血症および敗血症）、皮膚および軟部組織感染、外科感染、眼感染、腹腔内感染、肺感染およびグラム陰性細菌、例えば第三世代セファロスポリン耐性およびカルバペネム耐性肺炎桿菌（例えば、肺炎桿菌、大腸菌）および多剤耐性緑膿菌およびアシネトバクター・バウマンニまたはアシネトバクター属、例えば、淋菌、インフルエンザ菌、ピロリ菌（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ　ｐｙｌｏｒｕｓ）、例えば、バクテロイド属、例えば、バクテロイデス・フラジリス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ　ｄｉｓｔａｓｏｎｉｓ、カンピロバクター・ジェジュニ、カンピロバクター・フィタスまたはカンピロバクター・コリ、フランシセラ・ツラレンシスおよびプロビデンシア属、例えば、プロビデンシア・スチュアーティイ、プロビデンシア・レットゲリまたはプロビデンシア・アルカリファシエンスおよびシュードモナス属の予防または処置のために；ならびに洗浄目的のために、例えば、手術器具、カテーテルおよび人工インプラントから病原性微生物および細菌を除去するために、または部屋または領域を無菌にするために、有用である。
【００６２】
本発明の生成物は、例えば、非経口的に、例えば注射によって、または経口的に、経口的に、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬ゼラチンカプセル剤および軟ゼラチンカプセル剤、溶液、乳剤または懸濁液の形態で、または直腸に、例えば坐剤の形態で投与され得る。これらの化合物を含有する医薬組成物は、当業者によく知られている従来の手順を使用して、例えば、適切な非毒性の不活性な治療的に適合性の固体または液体担体材料、および必要に応じて通常の薬学的アジュバントと一緒に、成分を剤形に組み合わせることによって調製され得る。化合物は、最終的に、適切な経口、非経口または局所剤形の組成物に具体化されると考えられる。本発明の組成物は、任意の成分として、薬学的調製物

の製造において通常使用される様々なアジュバントのいずれかを含有し得る。したがって、例えば、本発明の組成物を所望の経口剤形に製剤化する際に、任意成分として、充填剤、例えば共沈水酸化アルミニウム－炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムまたはラクトース；トウモロコシデンプン等の崩壊剤；および潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウムなどを使用してもよい。しかしながら、本明細書で指定される任意の成分は例としてのみ与えられ、本発明はその使用に限定されないことを十分に理解されたい。当技術分野で周知の他のこのようなアジュバントを、本発明を実施する際に使用し得る。このような担体材料として適しているのは、無機担体材料だけでなく有機担体材料でもある。したがって、錠剤、コーティング錠、糖衣錠および硬ゼラチンカプセル剤には、例えば、ラクトース、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩を使用し得る。軟質ゼラチンカプセル剤に適した担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪ならびに半固体および液体ポリオールである（活性物質の性質に応じる。しかしながら、軟質ゼラチンカプセル剤の場合、担体は必要とされない）。溶液およびシロップの調製に適した担体材料は、例えば、水、ポリオール、ショ糖、転化糖およびグルコースである。座薬に適した担体材料は、例えば、天然または硬化油、ワックス、脂肪、および半固体または液体ポリオールである。薬学的アジュバントとしては、通常の保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味料、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、コーティング剤および酸化防止剤が考えられる。

【００６３】

合成

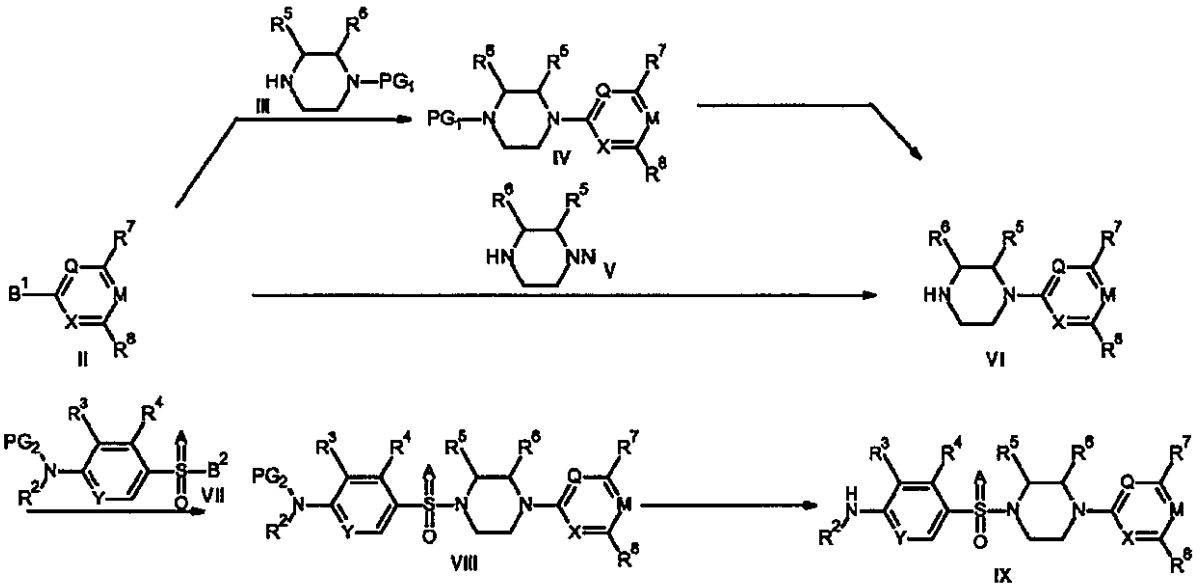
本発明の化合物は、任意の従来の手段によって調製し得る。これらの化合物およびその出発物質を合成するための好適な方法は、以下のスキームおよび実施例に示されている。全ての置換基、特に、R^1、R^2、R^3、R^4、Y、Q^1、Q^2、Q^3、Q^4およびQ^5は、上記で定義されている。さらに、特に明記しない限り、全ての反応、反応条件、略語および記号は、有機化学の当業者に周知の意味を有する。

【００６４】

式（Ｉ）の化合物を調製するための一般的な合成経路を以下に示す。

スキーム１：

【化４】



式中、B^1およびB^2はハロゲンであり；PG^1は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル基などの保護基であり；PG^2は、アセチル基などの保護基である。

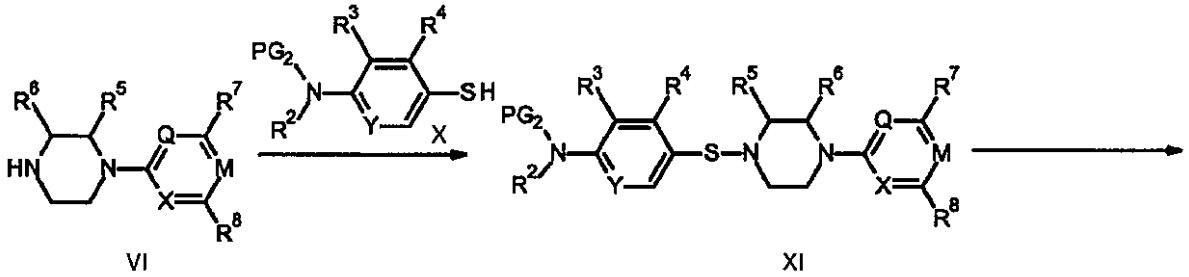
【００６５】

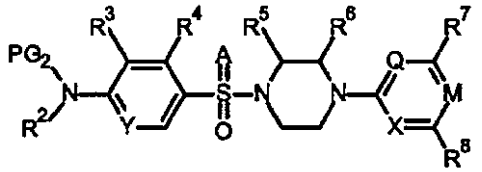
式（ＩＩ）の化合物と式（ＩＩＩ）の化合物との間の求核置換反応により、式（ＩＶ）の化合物を得、これを、ＴＦＡなどの適切な酸、またはＨ$_2$下のパラジウム炭素などの還元試薬で脱保護して、式（ＶＩ）の化合物を得る。あるいは、ＴＥＡなどの適切な塩基の存在下で、式（ＩＩ）の化合物と式（Ｖ）の化合物との間の求核置換反応を用いて、式（ＶＩ）の化合物を直接得ることが可能であった。式（ＶＩＩＩ）の化合物は、ハロゲン化フェニルスルホニルクロリド（ＶＩＩ）と式（ＶＩ）の化合物との間のスルホン化反応から得ることが可能であった。化合物（ＩＸ）の形成は、式（ＶＩＩＩ）の化合物をＨＣｌなどの適切な酸またはＫ$_2$ＣＯ$_3$などの塩基で処理することによって達成し得る。.

【００６６】

スキーム２：

【化５】





式中、ＰＧ^{2}は、アセチル基などの保護基である。

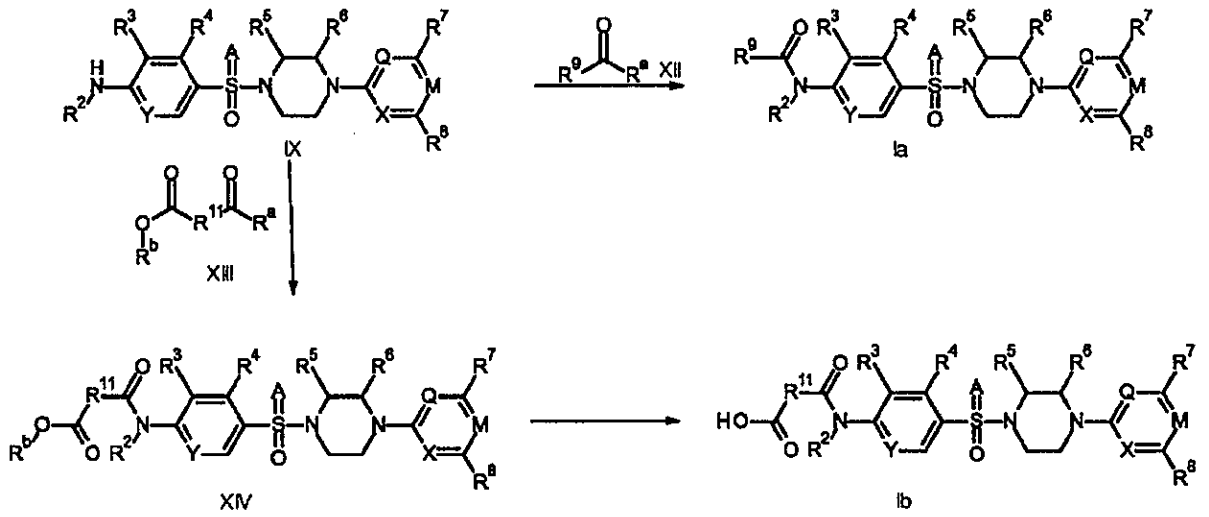
【００６７】

あるいは、式（ＶＩＩＩ）の化合物は、スキーム２に示される方法でも調製し得る。式（ＸＩ）の化合物は、ＣｕＯなどの触媒の存在下で、式（ＶＩ）の化合物と式（Ｘ）の化合物との間のカップリング反応によって得ることが可能である。式（ＸＩ）の化合物を酸化すると、ＰＩＤＡなどの適切な酸化剤試薬の存在下で式（ＶＩＩＩ）の化合物が得られる。

【００６８】

スキーム３：

【化６】



式中、R^aはハロゲンまたはＯＨであり；R^bは、メチルまたはエチルなどのC_{1-6}アルキルであり、R^{11}は、ピラゾリレン、フェニレンまたはアミノC_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキレンである。

【００６９】

式（Ｉａ）の化合物は、ＴＣＦＨなどの縮合試薬の存在下での式（ＩＸ）の化合物と式（ＸＩＩ）の化合物との間のカップリング反応、またはＴＥＡなどの塩基の存在下でのアシル化反応によって調製し得る。

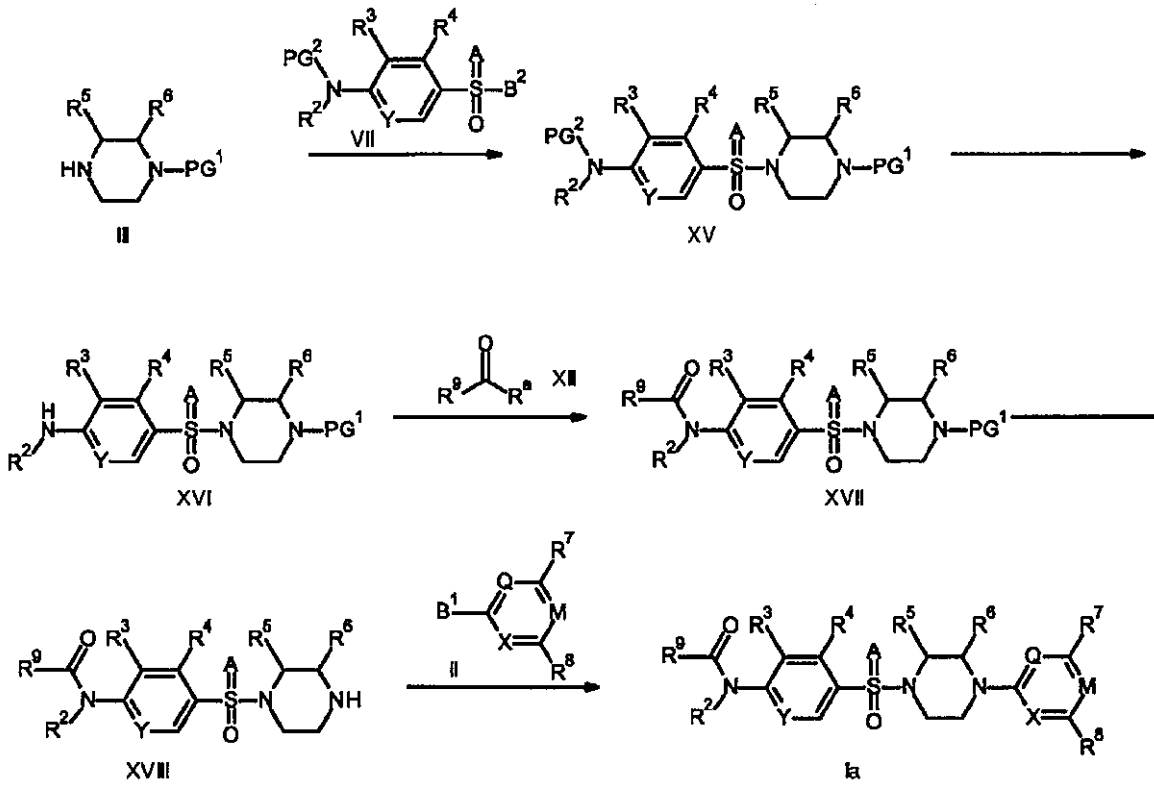
【００７０】

式（Ｉｂ）の化合物は、式（ＩＸ）の化合物と式（ＸＩＩＩ）の化合物との間のカップリング反応またはアシル化反応から出発して式（ＸＩＶ）の化合物を得ることによって調製し得る。ＬｉＯＨなどの適切な塩基の存在下での式（ＸＩＶ）の化合物の加水分解により、式（Ｉｂ）の化合物が得られる。

【００７１】

スキーム４：

【化７】



式（ＸＶ）の化合物は、ＤＩＰＥＡまたはＴＥＡなどの適切な塩基の存在下での式（ＩＩ）の化合物と式（ＶＩＩ）の化合物との間の求核置換反応から得ることが可能である。ＨＣｌなどの適切な酸、またはK_2CO_3などの塩基の存在下での式（ＸＶ）の化合物の脱保護により、式（ＸＶＩ）の化合物が得られる。式（ＸＶＩＩ）の化合物は、ＴＥＡなどの適切な塩基の存在下で、式（ＸＶＩ）の化合物と式（ＸＩＩ）の化合物との間のアシル化反応によって得ることが可能である。場合によっては、式（ＸＶＩＩ）の化合物は別のPG^1によってさらに保護される必要がある。H_2雰囲気下、ＴＦＡなどの適切な酸またはパラジウム炭素などの還元試薬を使用して、式（ＸＶＩＩ）の化合物の脱保護により式（ＸＶＩＩＩ）の化合物が得られる。Cs_2CO_3などの適切な塩基の存在下での式（ＩＩ）の化合物と式（ＸＶＩＩＩ）の化合物との間の求核置換により、式（Ｉａ）の化合物が得られる。場合によっては、式（Ｉａ）の化合物をさらに脱保護してPG^1を除去する必要がある。

【００７２】

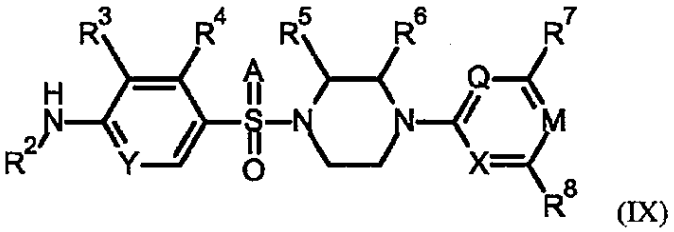
本発明の化合物は、当技術分野で周知の方法、例えば、（キラル）ＨＰＬＣまたはＳＦＣによって分離し得るジアステレオマーまたは鏡像異性体の混合物として取得し得る。

【００７３】

また、本発明は、以下の工程のいずれかを含む、式（Ｉ）の化合物の調製方法にも関する：

ａ）式（ＩＸ）の化合物

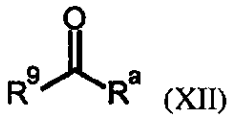
【化８】



(IX)

と、式（ＸＩＩ）の化合物

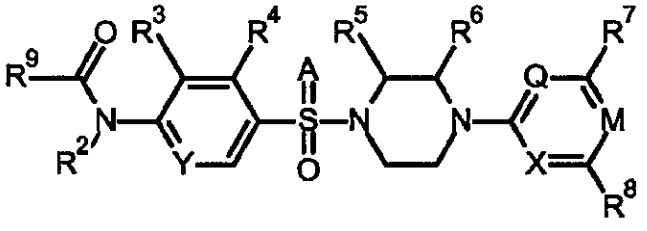
【化９】



(XII)

との間のカップリング反応またはアシル化反応を介して式（Ｉａ）の化合物

【化１０】

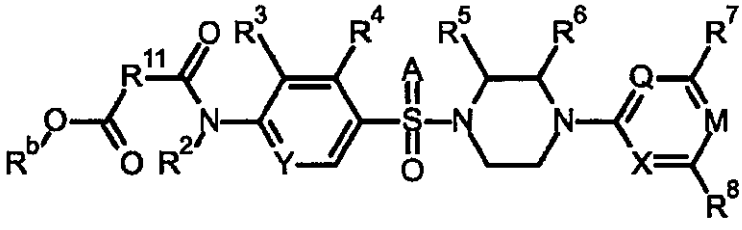


(Ia)

を形成する工程；

ｂ）式（ＸＩＶ）の化合物

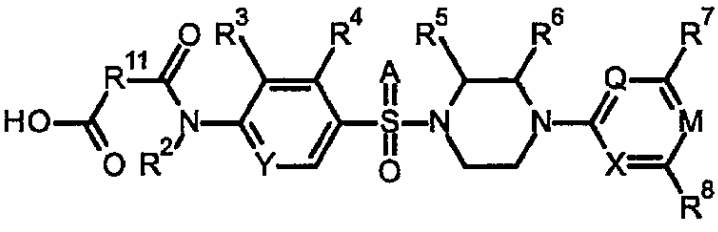
【化１１】



(XIV)

の加水分解を介して式（Ｉｂ）の化合物

【化１２】

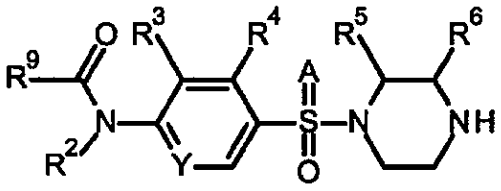


(Ib)

を形成する工程；

ｃ）式（ＸＶＩＩＩ）の化合物

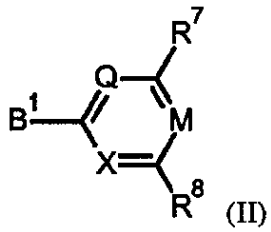
【化１３】



(XVIII)

と式（ＩＩ）の化合物

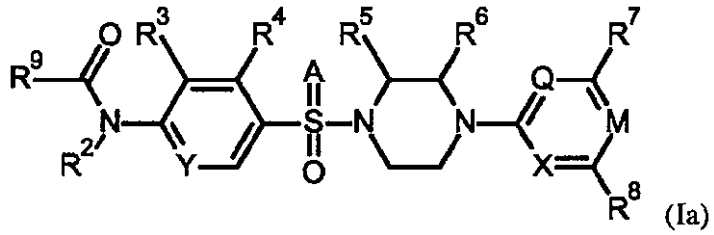
【化１４】



(II)

との間の求核置換を介して式（Ｉａ）の化合物

【化１５】



(Ia)

を形成する工程；

（式中、Ｂ^{1}はハロゲンであり；ＰＧ^{1}は、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル基などの保護基であり；ＰＧ^{2}は、アセチル基などの保護基であり；Ｒ^{a}はハロゲンまたはＯＨであり；Ｒ^{b}は、メチルまたはエチルなどのＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{11}は、ピラゾリレン、フェニレンまたはアミノＣ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキレンである。）

【００７４】

上記の方法によって製造された場合の式（Ｉ）の化合物も、本発明の目的である。

【実施例】

【００７５】

実施例

本発明は、以下の実施例を参照することによってより十分に理解される。しかしながら、これらは、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【００７６】

略語

本発明は、以下の実施例を参照することによってより十分に理解される。しかしながら、本実施例は、本発明の範囲を制限するものとして解釈されるべきではない。

【００７７】

本明細書で使用される略語は、以下のとおりである。

ａｑ．水溶液

ＤＡＳＴ：ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド

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

ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン

ＤＭＥＤＡ：１，２－ジメチルエチレンジアミン

ＤＭＰ：Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン

ＦＡ：ギ酸

ＦＢＳ：ウシ胎仔血清

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

ＩＣ$_{50}$：ある阻害剤について可能な最大応答の５０％をもたらす、その阻害剤のモル濃度。

ＨＰＬＣ：高速液体クロマトグラフィー
ＭＳ（ＥＳＩ）：質量分析（電子スプレーイオン化）
ＭｅＣＮ：アセトニトリル
ＭｓＣｌ：メチルスルホニルクロリド
ＭＴＢＥ：メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル
ｏｂｓｄ：実測値
ＰＥ：石油エーテル
ＰＩＤＡ：フェニルヨード（ＩＩＩ）ジアセテート
ＴＣＦＨ：クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＴＥＡ：トリエチルアミン
δ：化学シフト
ＳＦＣ：超臨界流体クロマトグラフィー
ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー

【００７８】

一般的な実験条件

中間体および最終化合物を、次の機器のいずれか１つを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した：ｉ）Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ１システムおよびＱｕａｄ　１２／２５カートリッジモジュール、ｉｉ）ＩＳＣＯ　ｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィー機器。シリカゲルのブランドおよび細孔径：ｉ）ＫＰ－ＳＩＬ　６０Å、粒径：４０－６０μｍ；ｉｉ）ＣＡＳ登録番号：シリカゲル：６３２３１－６７－４、粒径：４７－６０ミクロンシリカゲル；ｉｉｉ）Ｑｉｎｇｄａｏ　Ｈａｉｙａｎｇ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．、ＬｔｄのＺＣＸ、細孔：２００－３００または３００－４００。

【００７９】

中間体および最終化合物を、ＸＢｒｉｄｇｅ（商標）Ｐｒｅｐ－Ｃ１８（５μｍ、ＯＢＤ（商標）３０×１００ｍｍ）カラム、ＳｕｎＦｉｒｅ（商標）Ｐｒｅｐ－Ｃ１８（５μｍ、ＯＢＤ（商標）３０×１００ｍｍ）カラム、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ－Ｃ１８（１０μｍ、２５×１５０ｍｍ）またはＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－Ｃ１８（１０μｍ、２５×１５０ｍｍ）を使用する逆相カラムでの分取ＨＰＬＣによって精製した。Ｗａｔｅｒｓ　ＡｕｔｏＰ精製システム（Ｓａｍｐｌｅ　Ｍａｎａｇｅｒ　２７６７、ポンプ２５２５、検出器：Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱおよびＵＶ　２４８７、溶媒系：アセトニトリルおよび水中０．１％水酸化アンモニウム；アセトニトリルおよび水中０．１％　ＦＡまたはアセトニトリルおよび水中０．１％　ＴＦＡ）。またはＧｉｌｓｏｎ－２８１精製システム（ポンプ３２２、検出器：ＵＶ　１５６、溶媒系：アセトニトリルおよび水中０．０５％水酸化アンモニウム；アセトニトリルおよび水中０．２２５％ＦＡ；アセトニトリルおよび水中０．０５％　ＨＣｌ；アセトニトリルおよび水中０．０７５％　ＴＦＡ；またはアセトニトリルおよび水）。

【００８０】

ＳＦＣキラル分離のために、中間体を、Ｍｅｔｔｌｅｒ　Ｔｏｌｅｄｏ　Ｍｕｌｔｉｇｒａｍ　ＩＩＩシステムＳＦＣ、Ｗａｔｅｒｓ　８０Ｑ分取ＳＦＣまたはＴｈａｒ　８０分取ＳＦＣ、溶媒系：CO_2およびＩＰＡ（ＩＰＡ中０．５％　ＴＥＡ）またはCO_2およびＭｅＯＨ（ＭｅＯＨ中０．１％　$NH_3 \cdot H_2O$）、背圧１００バール、検出ＵＶ２５４または２２０ｎｍを使用して、キラルカラム（Ｄａｉｃｅｌ　ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ、５μｍ、３０×２５０ｍｍ）、ＡＳ（１０μｍ、３０×２５０ｍｍ）またはＡＤ（１０μｍ、３０×２５０ｍｍ）によって分離した。

【００８１】

化合物のＬＣ／ＭＳスペクトルを、ＬＣ／ＭＳ（Ｗａｔｅｒｓ（商標）Ａｌｌｉａｎｃｅ　２７９５－Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　Ａｌｌｉａｎｃｅ　２０２０－Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ、またはＡｇｉｌｅｎｔ　Ａｌｌｉａｎｃｅ　６１１０

－Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ）を用いて得た。ＬＣ／ＭＳ条件は以下の通りであった（実行時間３分または１．５分）：
酸性条件Ｉ：Ａ：H_2O中０．１％　ＴＦＡ；Ｂ：アセトニトリル中０．１％　ＴＦＡ；
酸性条件ＩＩ：Ａ：H_2O中０．０３７５％　ＴＦＡ；Ｂ：アセトニトリル中０．０１８７５％　ＴＦＡ；
塩基性条件Ｉ：Ａ：H_2O中０．１％　$NH_3 \cdot H_2O$；Ｂ：アセトニトリル；
塩基性条件ＩＩ：Ａ：H_2O中０．０２５％　$NH_3 \cdot H_2O$；Ｂ：アセトニトリル；
中性条件：Ａ：H_2O；Ｂ：アセトニトリル。

【００８２】

質量スペクトル（ｍａｓｓ　ｓｐｅｃｔｒａ：ＭＳ）：一般的に、親質量を示すイオンのみを報告し、特に明記しない限り、引用された質量イオンは正の質量イオン$(MH)^+$である。

【００８３】

ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　４００ＭＨｚを用いて取得した。

【００８４】

マイクロ波支援反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ　Ｓｉｘｔｙマイクロ波合成装置において実施した。空気に敏感な試薬を含む全ての反応を、アルゴンまたは窒素雰囲気下で行った。試薬は、別段の記述がない限り、さらに精製することなく、商業的供給元から受け取ったまま使用した。

【００８５】

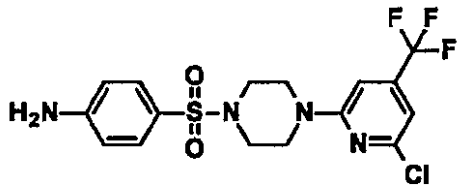
調製例

以下の実施例は、本発明の意味を説明することを意図しているが、決して本発明の意味の範囲内での限定を表すものではない。

【００８６】

中間体１：４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルアニリン

【化１６】

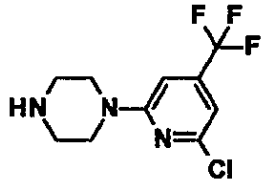


Int-1

【００８７】

工程１：１－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン

【化１７】



Int-1a

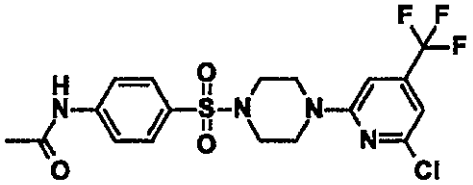
ピペラジン（４７．８６ｇ、５５５．５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）中溶液に、２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（１５．０ｇ、６９．４５ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。完了後、混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機

層を食塩水（３００ｍＬ×４）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、化合物Ｉｎｔ－１ａ（１８ｇ、６７．７６ｍｍｏｌ、収率９７．６％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値：２６５．８（ＭＨ＋）．

【００８８】

工程２：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］アセトアミド

【化１８】



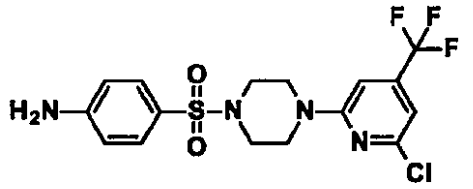
Int-1b

化合物Ｉｎｔ－１ａ（５００．０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．８１ｍＬ、４．６３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中溶液に、４－アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド（４６８．０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を室温までゆっくり加温し、室温で１時間撹拌した。完了後、混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２０％で溶出）によって精製して、化合物Ｉｎｔ－１ｂ（８００ｍｇ、収率９２％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４６３．２．

【００８９】

工程２：４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルアニリン

【化１９】



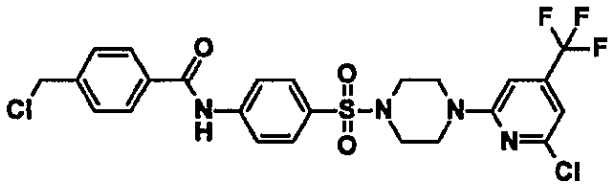
Int-1

化合物Ｉｎｔ－１ａ（９７０．０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、塩酸（１２Ｍ、５ｍＬ）を室温で添加した。混合物を４０℃で１時間加熱した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを飽和$NaHCO_3$（水溶液、３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、化合物Ｉｎｔ－１（８３０ｍｇ、収率９４．１１％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４２１．２．

【００９０】

中間体２：４－（クロロメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２０】



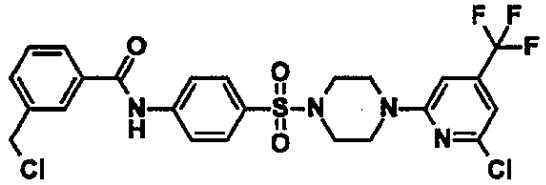
Int-2

化合物Ｉｎｔ－１（８２０．０ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．８１ｍＬ、５．８５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、４－（クロロメチル）ベンゾイルクロリド（７３６．６８ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１時間撹拌した。完了後、混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）により精製して、化合物Ｉｎｔ－２（６００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、収率５３．７％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５７３．２．

【００９１】

中間体３：３－（クロロメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２１】



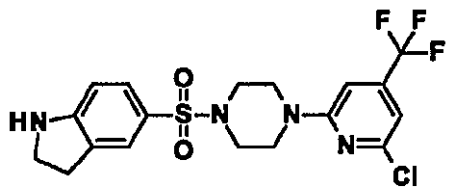
Int-3

化合物Ｉｎｔ－１（２．０ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．６ｍＬ、１１．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）中溶液に、３－（クロロメチル）ベンゾイルクロリド（１．０８ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を１時間撹拌した。完了後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２０％で溶出）により精製して、Ｉｎｔ－３（２．０ｇ、３．４９ｍｍｏｌ、収率７３．４％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５７３．２．

【００９２】

中間体４：５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン

【化２２】

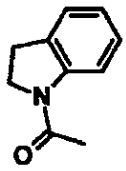


Int-4

【００９３】

工程１：１－インドリン－１－イルエタノン

【化２３】



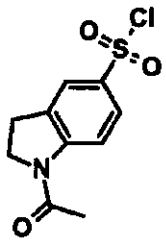
Int-4a

インドリン（６．５ｇ、５４．５ｍｍｏｌ）の無水酢酸（２０ｍＬ）中溶液を８０℃で２時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮して、未精製のＩｎｔ－４ａ（８．９ｇ、５４．６ｍｍｏｌ、収率１００％）を黄色のゴム状物として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：１６２．１。

【００９４】

工程２：１－アセチルインドリン－５－スルホニルクロリド

【化２４】



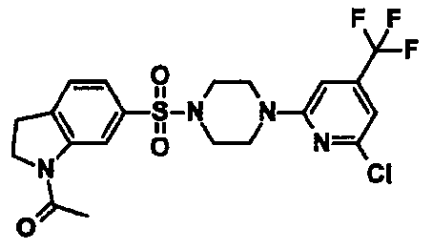
Int-4b

化合物Ｉｎｔ－４ａ（８．２ｇ、５０．９ｍｍｏｌ）のスルフロクロリド酸（２３７ｇ、２．０３モル）中溶液を室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を氷上に注ぎ、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の化合物Ｉｎｔ－４ｂ（３．０ｇ、収率２２．７％）を得て、これを次の工程で直接使用した。

【００９５】

工程３：１－［６－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］エタノン

【化２５】



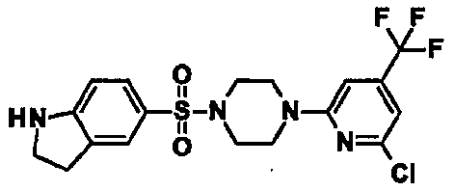
Int-4c

化合物Ｉｎｔ－１ａ（１．８ｇ、６．７８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．８ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に、化合物Ｉｎｔ－４ｂ（１．５ｇ、５．８ｍｍｏｌ）を０℃で分割して添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２０％で溶出）によって精製して、化合物Ｉｎｔ－４ｃ（２．５ｇ、７５．３％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４８９．３．

【００９６】

工程４：６－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン

【化２６】



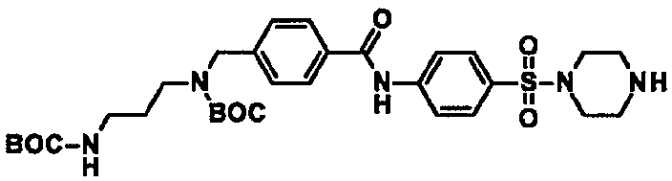
Int-4

化合物Ｉｎｔ－４ｃ（２．０ｇ、４．０９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液に、塩酸（１２Ｍ、５ｍＬ）を室温で添加した。混合物を７０℃で１時間加熱した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを飽和$NaHCO_3$（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の化合物Ｉｎｔ－４（１．０ｇ、収率５４．７％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４４７．２．

【００９７】

中間体５：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［［４－［（４－ピペラジン－１－イルスルホニルフェニル）カルバモイル］フェニル］メチル］カルバメート

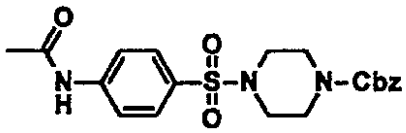
【化２７】



Int-5

工程１：ベンジル４－（４－アセトアミドフェニル）スルホニルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２８】



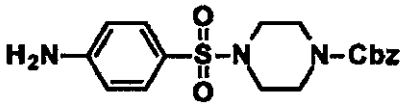
Int-5a

ベンジルピペラジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）および４－アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド（５．３ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（６．８８ｇ、６８．１ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをヘキサンですすぎ、所望の生成物Ｉｎｔ－５ａ（９．２ｇ、収率９７．１％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４１８．２．

【００９８】

工程２：ベンジル４－（４－アミノフェニル）スルホニルピペラジン－１－カルボキシレート

【化２９】



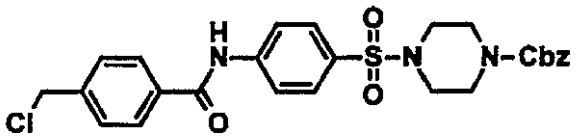
Int-5b

Ｉｎｔ－５ａ（９．２ｇ、２２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中混合物に、ＡｃＣｌ（８ｍＬ、２２ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。混合物を６０℃で４時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮して、未精製の化合物Ｉｎｔ－５ｂ（８．０ｇ、収率９６．７％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３７６．２．

【００９９】

工程３：ベンジル４－［４－［［４－（クロロメチル）ベンゾイル］アミノ］フェニル］スルホニルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３０】



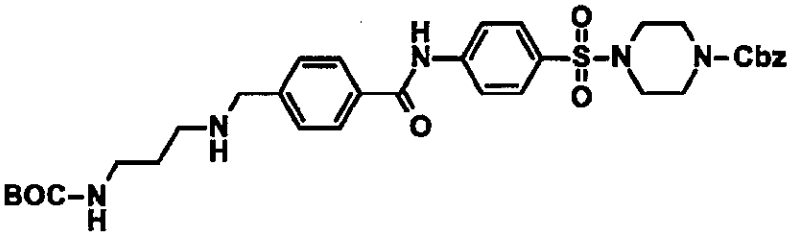
Int-5c

化合物Ｉｎｔ－５ｂ（２．０ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．６ｍＬ、１１．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）中溶液に、４－（クロロメチル）ベンゾイルクロリド（１．０８ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１時間撹拌した。完了後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２０％で溶出）により精製して、化合物Ｉｎｔ－５ｃ（２．０ｇ、収率７３．４％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５２８．２．

【０１００】

工程４：ベンジル４－［４－［［４－［［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピルアミノ］メチル］ベンゾイル］アミノ］フェニル］スルホニルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３１】



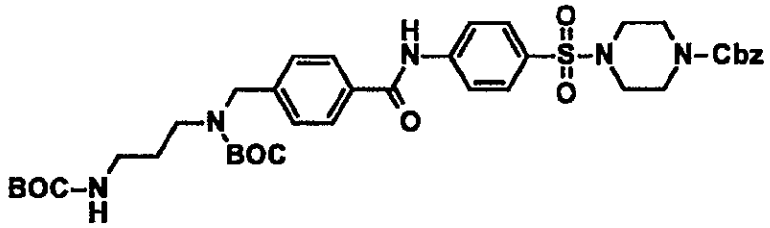
Int-5d

化合物Ｉｎｔ－５ｃ（２．０ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．７ｍＬ、１５．３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメート（１．２ｍＬ、５．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中混合物を７０℃で１６時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、化合物Ｉｎｔ－５ｄ（１．５ｇ、収率５９．５％）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６６６．３．

【０１０１】

工程５：ベンジル４－［４－［［４－［［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］メチル］ベンゾイル］アミノ］フェニル］スルホニルピペラジン－１－カルボキシレート

【化３２】



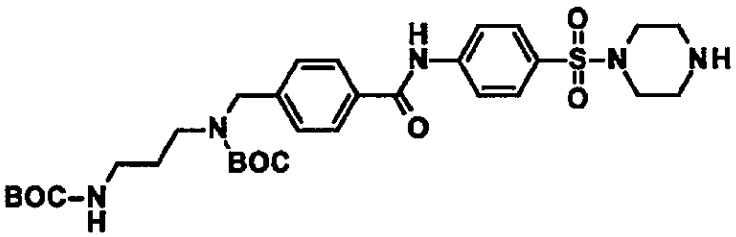
Int-5e

化合物Ｉｎｔ－５ｄ（１．５ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．０ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）中混合物に、Ｂｏｃ無水物（１．０ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ添加し、室温で１時間撹拌した。完了後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（４０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１０％で溶出）によって精製して、化合物Ｉｎｔ－５ｅ（１．６ｇ、２．０８ｍｍｏｌ、収率９２．８％）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：７６６．３．

【０１０２】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［［４－［（４－ピペラジン－１－イルスルホニルフェニル）カルバモイル］フェニル］メチル］カルバメート

【化３３】



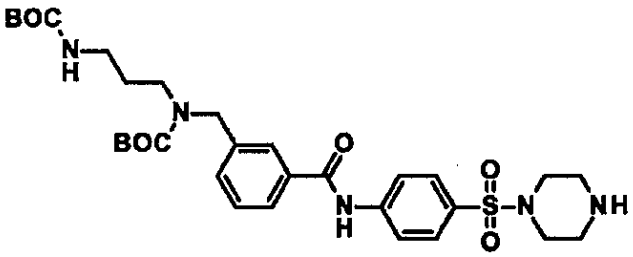
Int-5

H_2バルーン下で、化合物Ｉｎｔ－５ｅ（１．６ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２００ｍｇ、炭素上１０％Ｐｄ）の混合物を室温で８時間撹拌した。完了後、混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧濃縮して未精製のＩｎｔ－５（１．２ｇ、９１．３％）を得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６３２．３．

【０１０３】

中間体６：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［［３－［（４－ピペラジン－１－イルスルホニルフェニル）カルバモイル］フェニル］メチル］カルバメート

【化３４】



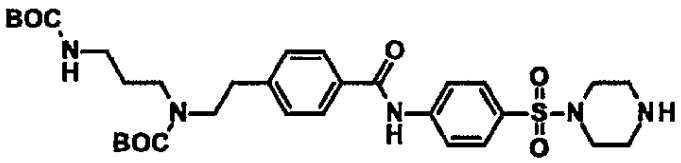
Int-6

工程３において４－（クロロメチル）ベンゾイルクロリドを３－（クロロメチル）ベンゾイルクロリドに置き換えることによって化合物Ｉｎｔ－５の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物Ｉｎｔ－６（１．０ｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６２３．３．

【０１０４】

中間体７：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［２－［４－［（４－ピペラジン－１－イルスルホニルフェニル）カルバモイル］フェニル］エチル］カルバメート

【化３５】



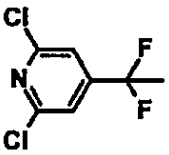
Int-7

工程３において４－（クロロメチル）ベンゾイルクロリドを４－（２－ブロモエチル）ベンゾイルクロリドに置き換えることによって化合物Ｉｎｔ－５の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物Ｉｎｔ－７（１．１ｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６４６．３．

【０１０５】

中間体８：２，６－ジクロロ－４－（１，１－ジフルオロエチル）ピリジン

【化３６】

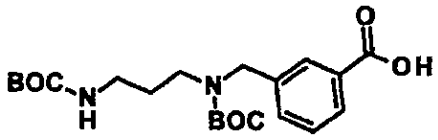


１－（２，６－ジクロロ－４－ピリジル）エタノン（３００．０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１当量）をＤＡＳＴ（２．０ｍＬ）に溶解し、反応物を室温で６時間撹拌した。完了後、混合物を氷水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ緩衝液）によって精製して、化合物Ｉｎｔ－８（１６７ｍｇ、収率４４．９０％）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：２１２．１．

【０１０６】

中間体９：３－［［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］メチル］安息香酸

【化３７】

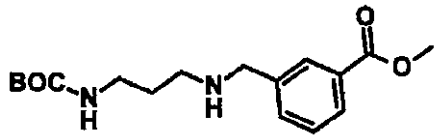


Int-9

【０１０７】

工程１：メチル３－［［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピルアミノ］メチル］ベンゾエート

【化３８】



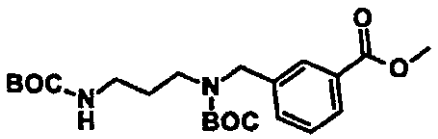
Int-9a

メチル３－（ブロモメチル）ベンゾエート（２．０ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメート（２．２８ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１２．１ｇ、８．７３ｍｍｏｌ、）およびＫＩ（０．０５ｍＬ、０．８７０ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中混合物を１時間で６０℃まで加熱した。完了後、混合物を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを水（２０ｍＬ）で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、化合物Ｉｎｔ－９ａ（２．８ｇ、収率４９．７４％）を無色の油状物として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３２３．１．

【０１０８】

工程２：メチル３－［［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］メチル］ベンゾエート

【化３９】



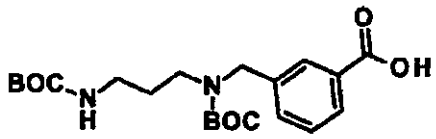
Int-9b

メチルＩｎｔ－９ａ（２．８ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中溶液に、Na_2CO_3（１．８４ｇ、１７．３７ｍｍｏｌ）およびＢＯＣ無水物（１．９０ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、化合物Ｉｎｔ－９ｂ（３．５ｇ、収率４７．６９％）を無色の油状物として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４２３．２．

【０１０９】

工程３：３－［［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］メチル］安息香酸

【化４０】



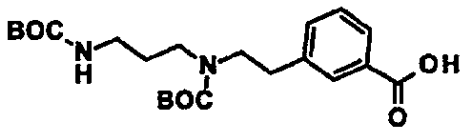
Int-9

Ｉｎｔ－９ｂ（３．５ｇ、８．２８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ（１．６６ｇ、４１．４２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮してＥｔＯＨを除去した。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＨＣｌ（水溶液２ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨを５～６に調整した。水層をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、化合物Ｉｎｔ－９（１．４ｇ、収率４１．３７％）を無色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４０９．２．

【０１１０】

中間体１０：３－［２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］エチル］安息香酸

【化４１】



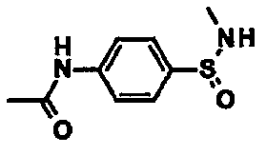
Int-10

工程１においてメチル３－（ブロモメチル）ベンゾエートをメチル３－（２－ブロモエチル）ベンゾエートに置き換えることによって化合物Ｉｎｔ－９の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物Ｉｎｔ－１０（１．２ｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４２３．１．

【０１１１】

中間体１１：Ｎ－（４－メチルスルフィナモイルフェニル）アセトアミド

【化４２】

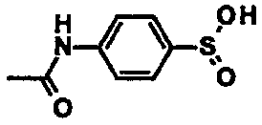


Int-11

【０１１２】

工程１：４－アセトアミドベンゼンスルフィン酸

【化４３】



Int-11a

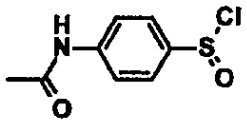
亜硫酸ナトリウム（１２．８４ｇ、１０１．８５ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（１０

．２７ｇ、１２２．２２ｍｍｏｌ）の水（５５ｍＬ）中溶液に、Ｎ－アセチルスルファニリルクロリド（１１．９ｇ、５０．９３ｍｍｏｌ）を７０℃でゆっくり添加した。添加後、混合物を７０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、０℃で６０％H_2SO_4（５０ｍＬ）で酸性化し、得られた沈殿物を濾過によって回収した。濾過ケーキを２０％ H_2SO_4水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、減圧乾燥させて、化合物Ｉｎｔ－１１ａ（８ｇ、収率７８．８５％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：２００．０．

【０１１３】

工程２：４－アセトアミドベンゼンスルフィニルクロリド

【化４４】



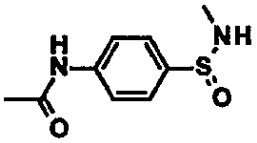
Int-11b

化合物Ｉｎｔ－１１ａ（７．０ｇ、３５．１４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）およびＴＨＦ（３０ｍＬ）中溶液に、$SOCl_2$（１６．７２ｇ、１４０．５４ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を１５℃で４時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して、未精製の化合物Ｉｎｔ－１１ｂ（７ｇ、収率９１．５３％）を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。

【０１１４】

工程３：Ｎ－（４－メチルスルフィナモイルフェニル）アセトアミド

【化４５】

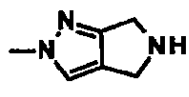


Int-11

【０１１５】

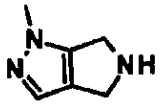
中間体１２Ａおよび１２Ｂ：２－メチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール（Ｉｎｔ－１２Ａ）および１－メチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール（Ｉｎｔ－１２Ｂ）

【化４６】



Int-12A

および



Int-12B

【０１１６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－カルボキシレート（Ｉｎｔ－１１Ａａ）およびｔｅｒｔ－ブチル１－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－カルボキシレート（Ｉｎｔ－１１Ｂａ）

【化４７】



Int-12Aa および Int-12Ba

ｔｅｒｔ－ブチル４，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－カルボキシレート（６００ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（２２９．４ｍｇ、５．７４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた懸濁混合物を室温で１５分間撹拌した。次いで、ヨードメタン（１２２１ｍｇ、８．６ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、混合物を２５℃で４時間撹拌した。完了後、反応物を氷水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝５０％で溶出）によって精製して、Ｉｎｔ－１２Ａａおよび１２Ｂａの混合物（４００ｍｇ、収率３７．４８％）を褐色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：２２４．１．

【０１１７】

工程２：２－メチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール（Ｉｎｔ－１２Ａ）および１－メチル－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール（Ｉｎｔ－１２Ｂ）

【化４８】



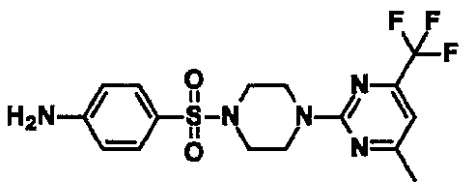
Int-12A および Int-12B

化合物Ｉｎｔ－１２Ａａおよび１２Ｂａ（４００ｍｇ、１．７９２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）およびＴＦＡ（２ｍＬ）中混合物を室温で４時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して、Ｉｎｔ－１２Ａおよび１２ＢのＴＦＡ塩（２００ｍｇ、収率５６．４８％）を褐色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：１２４．１．

【０１１８】

中間体１３：４－［４－［４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルアニリン

【化４９】



Int-13

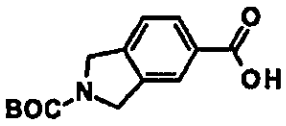
工程１において２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを２－クロロ

－４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジンに置き換えることによって化合物Ｉｎｔ－１の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物Ｉｎｔ－１３（１．２ｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４０２．１．

【０１１９】

中間体１４：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イソインドリン－５－カルボン酸

【化５０】

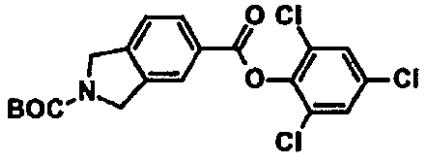


Int-14

【０１２０】

工程１：２－ｔｅｒｔ－ブチル５－（２，４，６トリクロロフェニル）イソインドリン－２，５－ジカルボキシレート

【化５１】



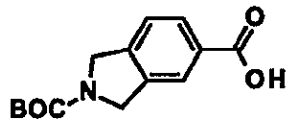
Int-14a

ｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモイソインドリン－２－カルボキシレート（２３８．０ｍｇ、０．８００ｍｍｏｌ）のトルエン（４ｍＬ）中溶液に、９，９－ジメチル－４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン（９２．３７ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（１７．９２ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．２２ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ、２当量）および（２，４，６－トリクロロフェニル）ギ酸塩（２１５．９５ｍｇ、０．９６０ｍｍｏｌ）を順に添加した。反応混合物をN_2下にて９０℃で１５時間加熱した。完了後、反応混合物を濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＦＡ）により精製して、化合物Ｉｎｔ－１４ａ（２６０ｍｇ、収率７３．５８％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：４４２．０．

【０１２１】

工程２：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）イソインドリン－５－カルボン酸

【化５２】



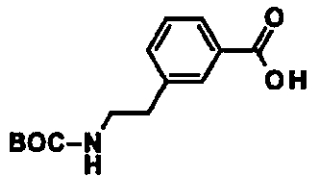
Int-14

化合物Ｉｎｔ－１４ａ（２４０．０ｍｇ、０．５４０ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（２１６．８４ｍｇ、５．４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．０２ｍＬ）および水（０．１０２ｍＬ）中溶液を２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化した。溶液をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、化合物Ｉｎｔ－１４（１３０ｍｇ、収率９１．０８％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：２６４．０．

【０１２２】

中間体１５：３－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチル］安息香酸

【化５３】



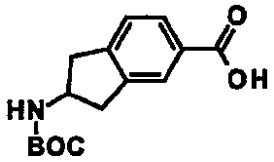
Int-15

工程１においてｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモイソインドリン－２－カルボキシレートをｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－（３－ブロモフェニル）エチル］カルバメートに置き換えることによって化合物Ｉｎｔ－１４の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物Ｉｎｔ－１５（１．３ｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：２６６．０．

【０１２３】

中間体１６：２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）インダン－５－カルボン酸

【化５４】



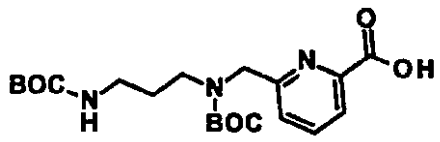
Int-16

工程１においてｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモイソインドリン－２－カルボキシレートをｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモインダン－２－イル）カルバメートに置き換えることによって化合物Ｉｎｔ－１４の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物Ｉｎｔ－１６（１．１ｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：２７８．１．

【０１２４】

中間体１７：６－［［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］メチル］ピリジン－２－カルボン酸

【化５５】



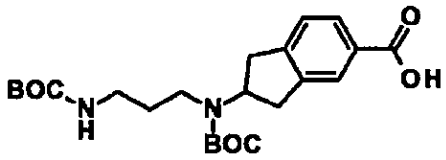
Int-17

工程１においてメチル３－（ブロモメチル）ベンゾエートをメチル６－（ブロモメチル）ピリジン－２－カルボキシレートに置き換えることによって化合物Ｉｎｔ－９の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物Ｉｎｔ－１７（１．０ｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４１０．２

【０１２５】

中間体１８：２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］インダン－５－カルボン酸

【化５６】

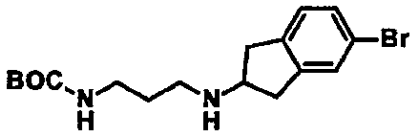


Int-18

【０１２６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［（５－ブロモインダン－２－イル）アミノ］プロピル］カルバメート

【化５７】



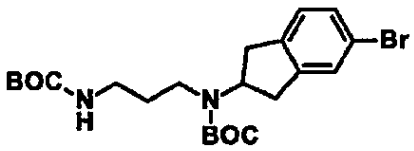
Int-18a

５－ブロモインダン－２－オン（６００．０ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメート（０．９９ｇ、５．６９ｍｍｏｌ）および無水Na_2SO_4（４００ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）中混合物を２５℃で３時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（８９３．２１ｍｇ、１４．２１ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、２５℃でさらに１２時間撹拌した。完了後、混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の化合物Ｉｎｔ－１８ａ（８００ｍｇ、収率７６．２％）を淡黄色の油状物として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［$(M+H)^+$］：３６９．１．

【０１２７】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（５－ブロモインダン－２－イル）－Ｎ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］カルバメート

【化５８】



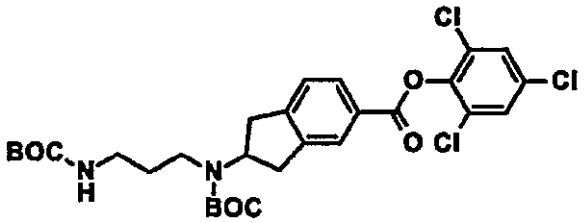
Int-18b

化合物Ｉｎｔ－１８ａ（８００．０ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ無水物（０．５７ｇ、２．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（０．３ｍＬ、２．１７ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を１５℃で１２時間撹拌した。完了後、混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２０％で溶出）により精製して、化合物Ｉｎｔ－１８ｂ（９００ｍｇ、収率８８．５１％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［$(M+H)^+$］：４６９．３．

【０１２８】

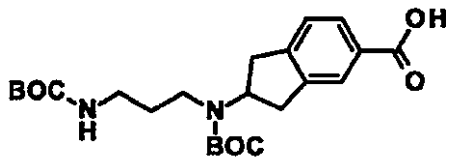
工程３：（２，４，６－トリクロロフェニル）２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］インダン－５－カル

ボキシレート
【化５９】



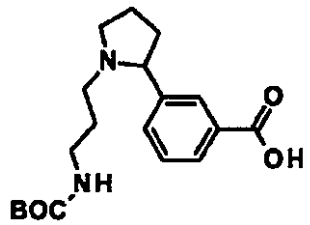
Int-18c

工程１においてｔｅｒｔ－ブチル５－ブロモイソインドリン－２－カルボキシレートを化合物１８ｂに置き換えることによって、化合物Ｉｎｔ－１４ａの調製と同様に標記化合物を調製した。化合物Ｉｎｔ－１８ｃ（８００ｍｇ）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６１３．０．
【０１２９】
工程４：２－［ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］インダン－５－カルボン酸
【化６０】



Int-18

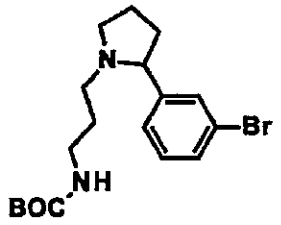
工程２において化合物Ｉｎｔ－１４ａを化合物Ｉｎｔ－１８ｃに置き換えることによって、化合物Ｉｎｔ－１４の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物Ｉｎｔ－１８（３００ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４３５．２．
【０１３０】
中間体１９：３－［１－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］ピロリジン－２－イル］安息香酸
【化６１】



Int-19

【０１３１】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［２－（３－ブロモフェニル）ピロリジン－１－イル］プロピル］カルバメート

【化６２】



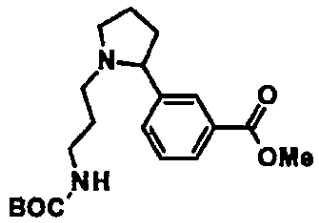
Int-19a

２－（３－ブロモフェニル）ピロリジン（２．０ｇ、８．８５ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２．４４ｇ、１７．６９ｍｍｏｌ）、ＫＩ（０．２３ｍＬ、４．４２ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－クロロプロピル）カルバメート（２．５６ｇ、１３．２７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中混合物を６５℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＦＡ）により精製して、化合物Ｉｎｔ－１８ａ（２．５ｇ、収率７３．７３％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３８３．２．

【０１３２】

工程２：メチル３－［１－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］ピロリジン－２－イル］ベンゾエート

【化６３】



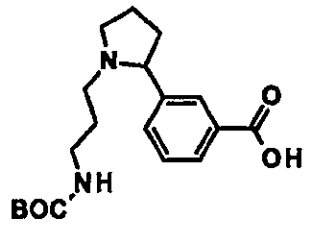
Int-19b

Ｉｎｔ－１９ａ（１０００．０ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．６５ｍＬ、４．７ｍｍｏｌ）および［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）（１１４．５３ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）の混合物を二酸化炭素でパージし、ＣＯ雰囲気下、８０℃で１６時間加熱した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝１０％で溶出）によって精製して、化合物ｉｎｔ－１９ｂ（５００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３６３．３．

【０１３３】

工程３：３－［１－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］ピロリジン－２－イル］安息香酸

【化６４】



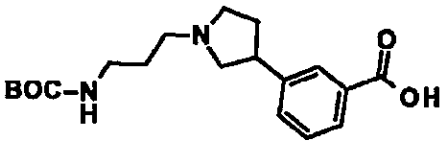
Int-19

化合物Ｉｎｔ－１９ｂ（４００．０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（２６４．３１ｍｇ、１１．０４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９．３５ｍＬ）および水（９．３５ｍＬ）中混合物を６０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を、１Ｎ　ＨＣｌ溶液を用いてＰＨ＝５～６に酸性化した。混合物をＥＡ：ＭｅＯＨ＝１０：１（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝２０％）によってさらに精製して、化合物Ｉｎｔ－１９（１００ｍｇ、収率２６．０１％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３４９．１．

【０１３４】

中間体２０：３－［１－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］ピロリジン－３－イル］安息香酸

【化６５】



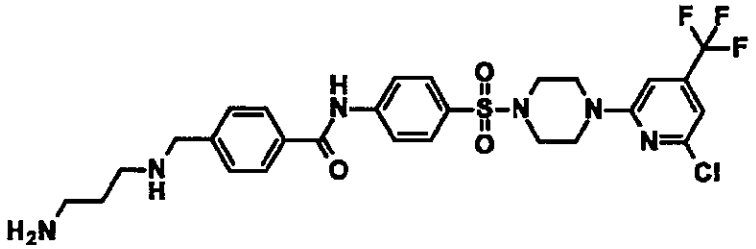
Int-20

工程１において２－（３－ブロモフェニル）ピロリジンを３－（３－ブロモフェニル）ピロリジンに置き換えることによって化合物Ｉｎｔ－１９の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物Ｉｎｔ－２０（３００ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３４９．１．

【０１３５】

実施例００１：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化６６】

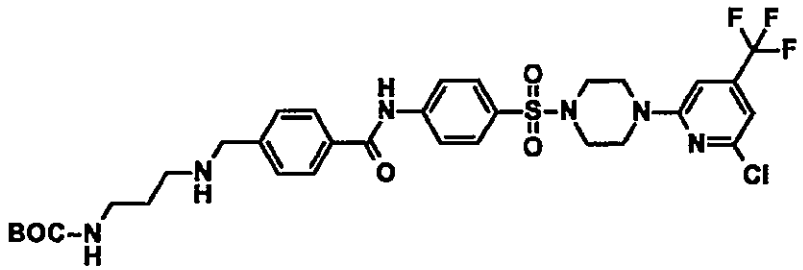


001

【０１３６】

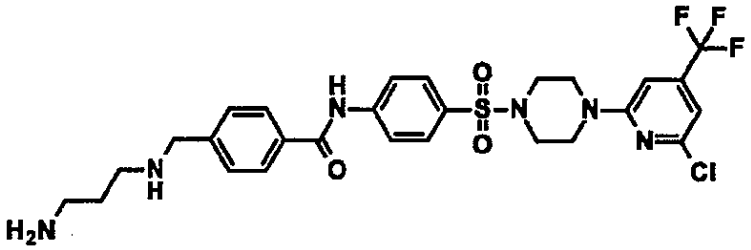
工程１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［［４－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カル

バモイル］フェニル］メチルアミノ］プロピル］カルバメート
【化６７】



001a

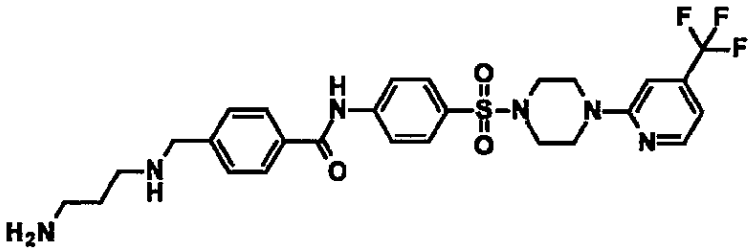
化合物Ｉｎｔ－２（６０．０ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメート（３６．４６ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２８．９２ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）およびＫＩ（８．３ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を６０℃で２時間加熱した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを水（２０ｍＬ）で希釈した。水層をＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、化合物００１ａ（５５ｍｇ、収率７３．９１％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）］$^+$：７１１．３．
【０１３７】
工程２：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド
【化６８】



001

化合物００１ａ（５５．０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（０．６ｍＬ、７．７３ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＨＣｌ）によって精製し、実施例００１（２５ｍｇ、収率４８．０７％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）］$^+$：６１１．３．
実施例００１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．７８（ｓ，１Ｈ），９．６８－９．５３（ｍ，２Ｈ），８．１５－８．０１（ｍ，７Ｈ），７．８０－７．７３（ｍ，４Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．０６－２．９５（ｍ，６Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，２Ｈ）．
【０１３８】
実施例００２：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化６９】



002

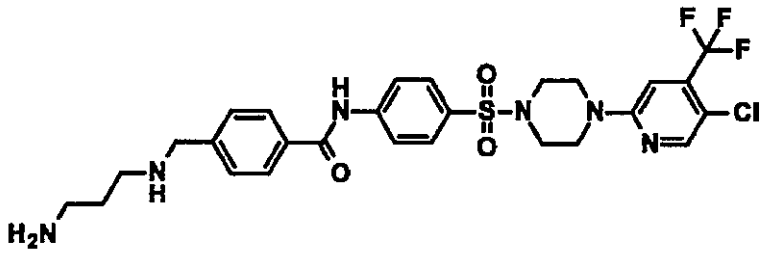
Ｉｎｔ－１を調製する工程１において、化合物２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンに置き換えることによって、実施例００１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例００２（１００ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５７７．２．

実施例００２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．７１（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝４．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝５．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，４Ｈ），２．９７（ｓ，４Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｓ，２Ｈ），１．７４（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６３．５７（ｓ，３Ｆ）．

【０１３９】

実施例００３：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化７０】

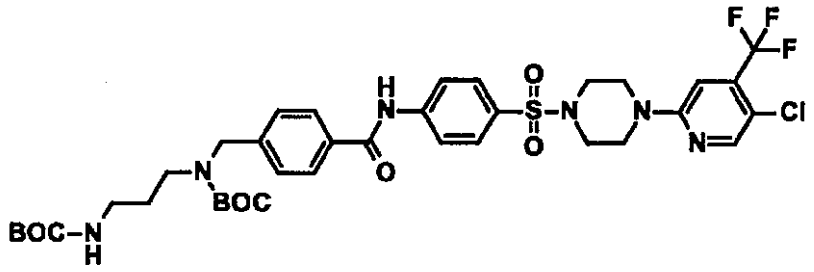


003

【０１４０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［［４－［［４－［４－［５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチル］カルバメート

【化７１】



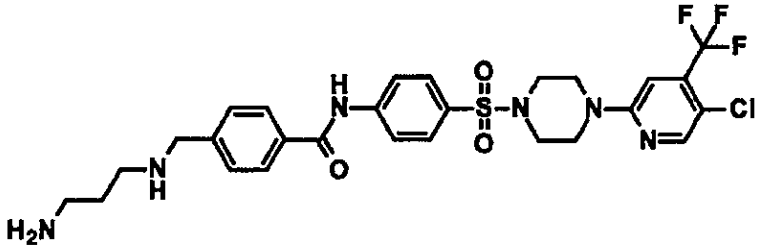
003a

２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（３８．８３ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）、化合物Ｉｎｔ－５（８０．０ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（５ｍＬ）中混合物を１００℃で１時間加熱した。完了後、混合物を５０ｍＬの水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２５ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝３０％で溶出）によって精製して、所望の生成物化合物００３ａ（６５ｍｇ、収率４０．１１％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：８１１．２．

【０１４１】

工程２：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化７２】



003

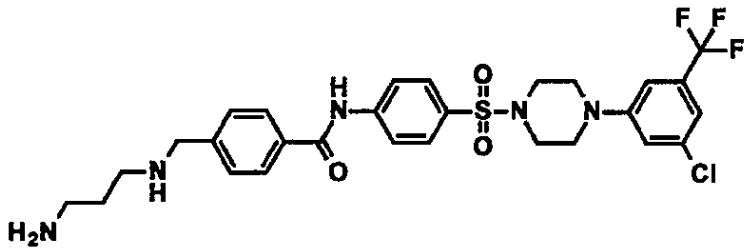
化合物００３ａ（５５．０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）のＴＦＡ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）中溶液を室温で４時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製し、実施例００３（３５ｍｇ、収率７８．２％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６１１．２．

実施例００３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ １０．７０（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，４Ｈ），２．９８（ｓ，４Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．７９（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ－６３．４３（ｓ，３Ｆ）．

【０１４２】

実施例００４：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化７３】

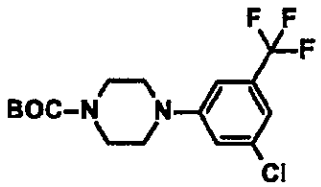


004

【０１４３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペラジン－１－カルボキシレート

【化７４】



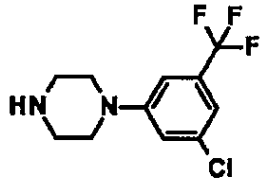
004a

１－クロロ－３－ヨード－５－（トリフルオロメチル）ベンゼン（２．０ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．８２ｇ、９．７９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１．２４ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．８ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）、プロリン（２２５ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中混合物を、マイクロ波反応器中、１３０℃で３時間撹拌した。完了後、混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２０％で溶出）によって精製して、化合物００４ａ（１．０ｇ、収率４２．０％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３６５．１．

【０１４４】

工程２：１－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペラジン

【化７５】



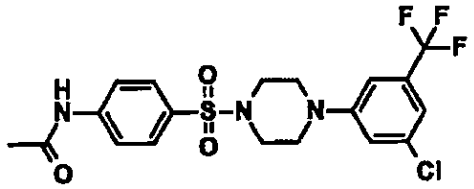
004b

化合物００４ａ（８００ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（２．５ｇ、２１．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、未精製の化合物００４ｂ（５８０ｍｇ、収率１００％）を黄色のゴム状物として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：２６５．１．

【０１４５】

工程３：Ｎ－［４－［４－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］アセトアミド

【化７６】



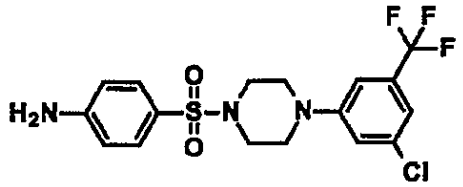
004c

化合物００４ｂ（５８０ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）、４－アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド（５１０ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５００ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の未精製の残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝１５％で溶出）によって精製して、化合物００４ｃ（１．０ｇ、収率４２．０％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４６２．１．

【０１４６】

工程４：４－［４－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペラジン－１－イル］スルホニルアニリン

【化７７】



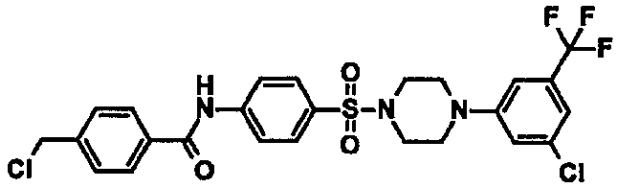
004d

化合物００４ｃ（４００ｍｇ、８６６μｍｏｌ）、ＨＣｌ水溶液（１ｍＬ、８６６μｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中混合物を、マイクロ波反応器中、１００℃で１０分間加熱した。溶媒を除去した後、残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２０ｍＬ×２）および食塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の化合物００４ｄ（３６３．６ｍｇ、１００％）を白色固体として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４１９．９．

【０１４７】

工程５：４－（クロロメチル）－Ｎ－［４－［４－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化７８】



004e

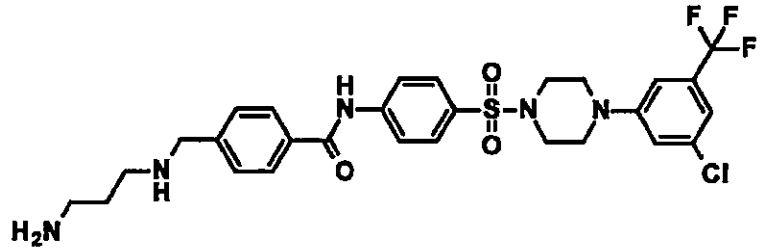
化合物００４ｄ（１９０ｍｇ、４５３μｍｏｌ）、４－（クロロメチル）ベンゾイルクロリド（１２８ｍｇ、６７９μｍｏｌ）およびピリジン（１０７ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ

）のＤＣＭ（３ｍＬ）中混合物を室温で４時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２０％で溶出）によって精製して、化合物００４ｅ（３６．１ｍｇ、収率３０．０％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５７２．１．

【０１４８】

工程６：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）フェニル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化７９】



004

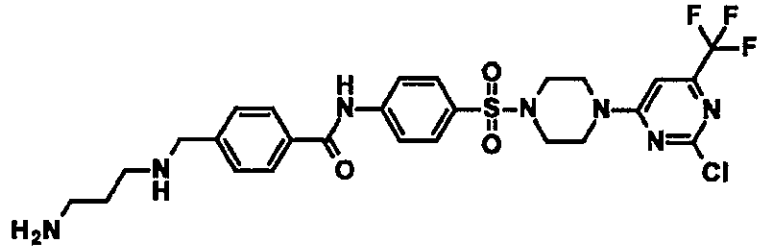
化合物００４ｄ（８０ｍｇ、１４０μｍｏｌ）、プロパン－１，３－ジアミン（５１．８ｍｇ、６９９μｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中混合物を１００℃で３時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、実施例００４（２９．１ｍｇ、３２．９４％）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６１０．３．

実施例００４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ ８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ），７．９３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ），７．７７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．９ Ｈｚ），７．４９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），３．７６（ｓ，２Ｈ），３．３－３．４（ｍ，４Ｈ），３．０－３．０（ｍ，４Ｈ），２．８－２．９（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｓ，２Ｈ），１．６－１．７（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ－６１．３８（ｓ，３Ｆ）．

【０１４９】

実施例００５：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［２－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化８０】



005

工程１において化合物２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを化合物２，４－ジクロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジンに置き換え、反応を室温で実施することによって

実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例００５（３２ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６１２．１．

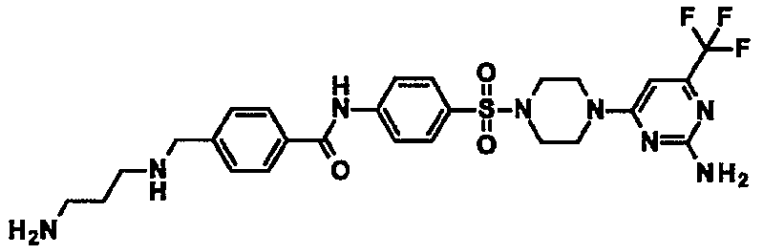
実施例００５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ １０．

７０（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｓ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｓ，４Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），２．９９（ｓ，４Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝２０．２　Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６９．４８（ｓ，３Ｆ）．

【０１５０】

実施例００６：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［２－アミノ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化８１】



006

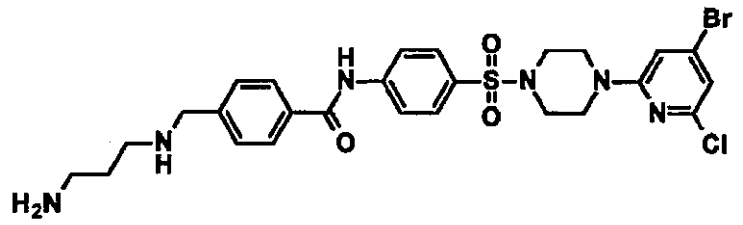
工程１において化合物２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを化合物２－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミンに置き換え、反応物をマイクロ波反応器中１６０℃で１時間加熱することによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例００６（１０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５９３．２．

実施例００６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．７０（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｓ，２Ｈ），６．１０（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，４Ｈ），２．８０－２．９７（ｍ，６Ｈ），２．６５（ｓ，２Ｈ），１．７７（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　－６３．４３（ｓ，３Ｆ）．

【０１５１】

実施例００７：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－（４－ブロモ－６－クロロ－２－ピリジル）ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化８２】



007

工程１において化合物２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを４－ブロモ－２，６－ジクロロ－ピリジンに置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例００７（８ｍｇ）を灰白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６２１．１．

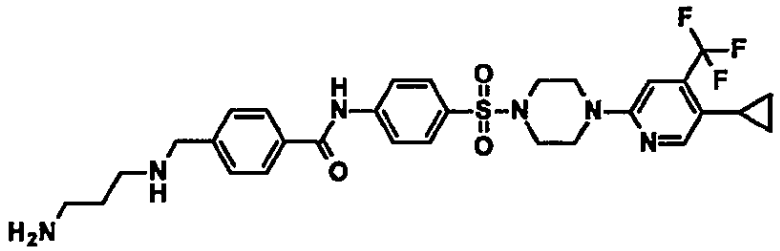
実施例００７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．

６５（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，４Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝４．３　Ｈｚ，４Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｓ，２Ｈ）．

【０１５２】

実施例００８：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［５－シクロプロピル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化８３】

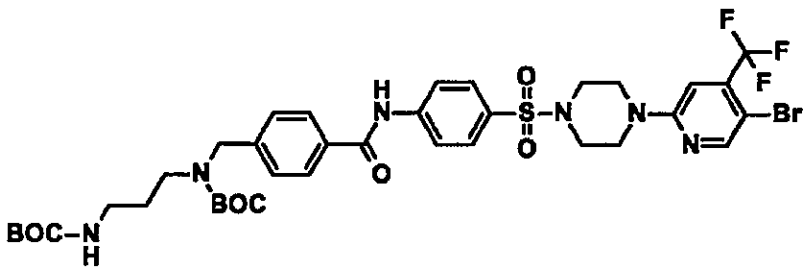


008

【０１５３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［［４－［［４－［４－［５－ブロモ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチル］－Ｎ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］カルバメート

【化８４】



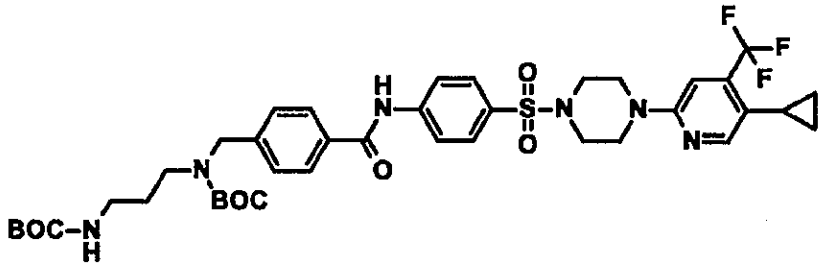
008a

化合物００８ａは、工程１において２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを５－ブロモ－２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンに置き換えることによって、化合物００３ａの調製と同様に調製した。化合物００８ａ（４８ｍｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：８５５．１．

【０１５４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［［４－［［４－［４－［５－シクロプロピル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチル］カルバメート

【化８５】



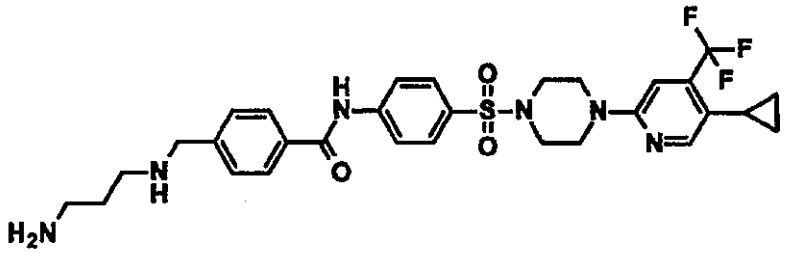
008b

Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（４．７２ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、化合物００８ａ（７２．０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（３．１１ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’、６’－ジメトキシビフェニル（０．８６ｍｇ）のトルエン（８．１７ｍＬ）および水（０．８１７ｍＬ）中の混合物をN_2でバブリングし、９０℃で１２時間撹拌した。完了後、反応物をブフナー漏斗でフィルタにかけ、濾液を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＦＡ）によって精製して、化合物００８ｂ（３２ｍｇ、収率４１．９％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：８１７．１．

【０１５５】

工程３：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［５－シクロプロピル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化８６】



008

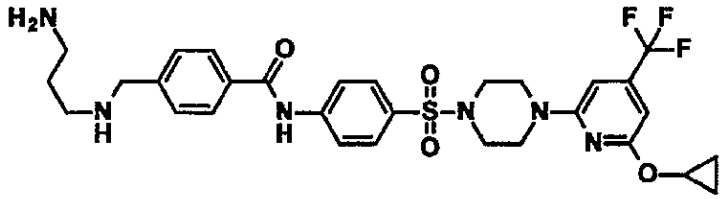
４ＭＴＦＡ／ジオキサン（５ｍＬ）中の化合物００８ｂ（３０．０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を室温で４時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製し、実施例００８（８ｍｇ、収率２３．５３％）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６１７．１．

実施例００８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．６９（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，２Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｓ，４Ｈ），２．９７（ｓ，４Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．５８（ｓ，２Ｈ），１．８５（ｓ，１Ｈ），１．７１（ｓ，２Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，２Ｈ），０．６９（ｄ，Ｊ＝４．７ Ｈｚ，２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ－６１．５９（ｓ，３Ｆ）．

【０１５６】

実施例００９：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化８７】

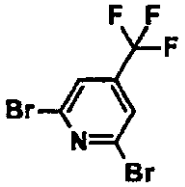


009

【０１５７】

工程１：２，６－ジブロモ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン

【化８８】



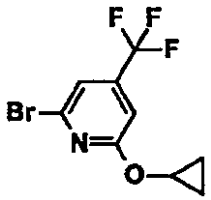
009a

２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（２．６５ｍＬ、１８．１ｍｍｏｌ）を装入したフラスコに、ＡｃＯＨ（３０ｍＬ、１６６ｍｍｏｌ）中のＨＢｒを添加した。反応物を８５℃で加熱し、一晩撹拌した。完了後、反応物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮して、未精製の化合物００９ａ（４．３１ｇ、収率７８％）を黄色の油状物として得、これを次の工程で直接使用した。

【０１５８】

工程２：２－ブロモ－６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）ピリジン

【化８９】



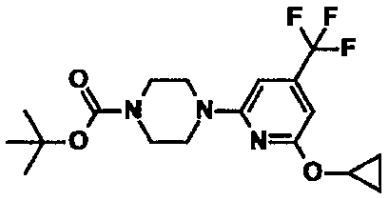
009b

化合物００９ａ（０．４ｇ、１．３１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解し、引き続いてシクロプロパノール（１００ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ）、次いでＮａＨ（７８．７ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を密閉管に添加した。反応物を９０℃で加熱し、同じ温度で一晩撹拌し続けた。完了後、反応物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。得られた残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮して、化合物００９ｂ（３６６ｍｇ、収率１００％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：２８２．０．

【０１５９】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート

【化９０】



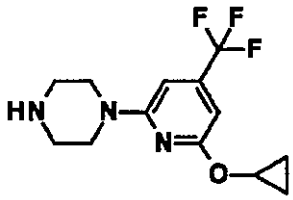
009c

化合物００９ｂ（８００ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１．０６ｇ、５．６７ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．１８ｇ、８．５１ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（２０ｍＬ）に溶解した。反応物を１００℃で加熱し、一晩撹拌した。出発物質が消費された後、反応物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮して、化合物００９ｃ（１．０ｇ、収率９１％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：３８８．４．

【０１６０】

工程４：１－［６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン

【化９１】



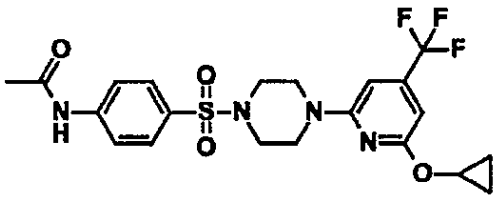
009d

化合物００９ｃ（１．０ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２．５ｍＬ）に溶解し、引き続いてＴＦＡ（２．５ｍＬ、１．８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で撹拌し、１時間後に完了した。次いで、反応混合物を減圧濃縮し、形成された残渣をトルエンと２回共沸し、化合物００９ｄ（０．６ｇ、収率８０％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：２８８．４．

【０１６１】

工程５：Ｎ－［４－［４－［６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］アセトアミド

【化９２】



009e

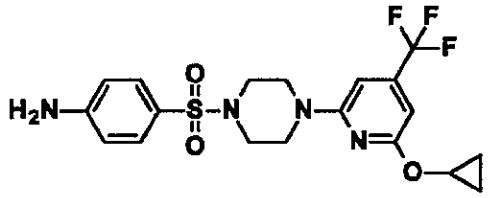
化合物００９ｄ（７４ｍｇ、２５８μｍｏｌ）、ピリジン（２４９μＬ、３．０９ｍｍｏｌ）および４－アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド（３００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２．５ｍＬ）中混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで室温まで加温

した。完了後、反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の化合物００９ｅ（１００ｍｇ、収率８０．６％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４８５．２．

【０１６２】

工程５：４－［４－［６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルアニリン

【化９３】



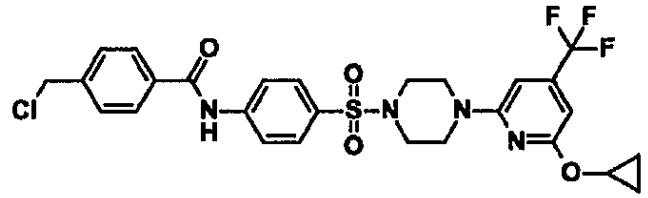
009f

化合物００９ｅ（１００ｍｇ、２０６μｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解した。撹拌溶液にＨＣｌ（２ｍＬ、８ｍｍｏｌ）を滴下した。次いで、混合物を７０℃で加熱し、一晩撹拌し続けた。完了後、反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮して、未精製の化合物００９ｆ（９０ｍｇ、収率９８．６％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４４３．２．

【０１６３】

工程６：４－（クロロメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化９４】



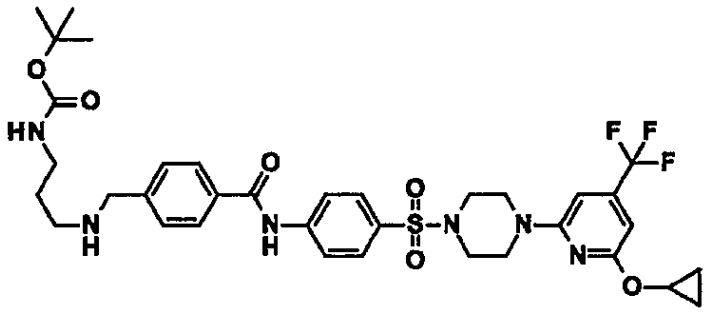
009g

化合物００９ｆ（１００ｍｇ、２２６μｍｏｌ）、４－（クロロメチル）ベンゾイルクロリド（１２８ｍｇ、６７８μｍｏｌ）およびＴＥＡ（９４．５μＬ、６７８μｍｏｌ）を室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２５％で溶出）により精製して、化合物００９ｇ（１２０ｍｇ、収率８９．２％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５９５．０．

【０１６４】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［［４－［［４－［４－［６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチルアミノ］プロピル］カルバメート

【化９５】



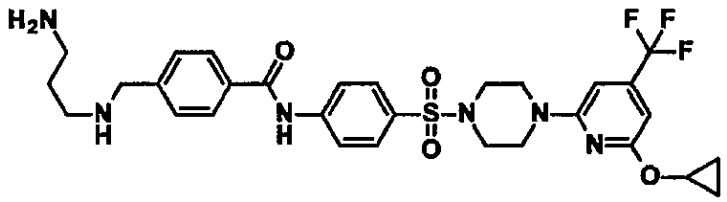
009h

化合物００９ｇ（０．１ｇ、１６８μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノプロピル）カルバメート（５８．６ｍｇ、３３６μｍｏｌ）をＭｅＣＮ（１．６８ｍＬ）に溶解し、引き続いて炭酸カリウム（６９．７ｍｇ、５０４μｍｏｌ）を添加した。反応物を７０℃で３時間撹拌した。完了後、反応物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧濃縮し、未精製の化合物００９ｈ（１０５ｍｇ、収率８５．７％）が黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：７３３．３．

【０１６５】

工程８：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－（シクロプロポキシ）－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化９６】



009

化合物００９ｈ（０．２ｇ、２７３μｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、引き続いてＴＦＡ（２．５ｍＬ、１．８６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、実施例００９（２０ｍｇ、収率７．３％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：６３３．１．

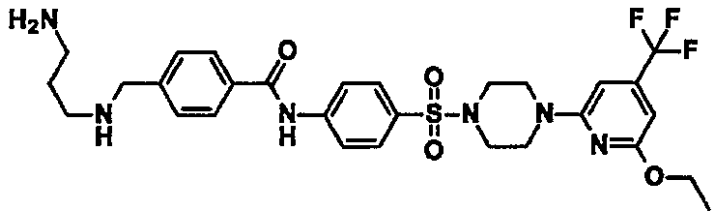
実施例００９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ ８．９１－９．０８（ｍ，１ Ｈ），８．００－８．１５（ｍ，３ Ｈ），７．７３－７．７９（ｍ，３ Ｈ），７．５６－７．６９（ｍ，２ Ｈ），６．５４－６．７１（ｍ，１ Ｈ），６．２２－６．３７（ｍ，１ Ｈ），４．０４－４．３２（ｍ，３ Ｈ），３．６０－３．８３（ｍ，４ Ｈ），２．９２－３．０７（ｍ，６ Ｈ），２．７５－２．９２（ｍ，２ Ｈ），２．０２－２．１５（ｍ，１ Ｈ），１．８０－２．００（ｍ，２ Ｈ），０．７０－０．８２（ｍ，２ Ｈ），０．５５－０．７０（ｍ，２ Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ－６３．４８（ｍ，３Ｆ）．

【０１６６】

実施例０１０：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－エトキシ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スル

ホニルフェニル］ベンズアミド

【化９７】



010

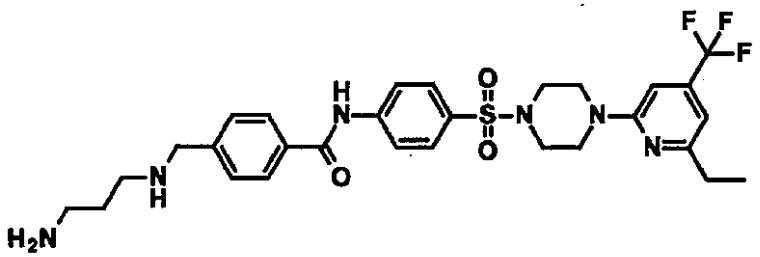
工程２においてシクロプロパノールの代わりにエタノールを使用することによって実施例００９の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０１０（１５ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６２１．１．

実施例０１０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　７．９８－８．１７（ｍ，３　Ｈ），７．７３－７．８７（ｍ，４　Ｈ），７．５９－７．７０（ｍ，２　Ｈ），６．４８－６．６１（ｍ，１　Ｈ），６．１７－６．３１（ｍ，１　Ｈ），４．１５－４．３６（ｍ，４　Ｈ），３．６２－３．７６（ｍ，４　Ｈ），２．９３－３．０９（ｍ，６　Ｈ），２．７９－２．９３（ｍ，２　Ｈ），１．７８－１．９８（ｍ，２　Ｈ），１．１８－１．３４（ｍ，３　Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ－６３．５５（ｍ，３Ｆ）．

【０１６７】

実施例０１１：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－エチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化９８】

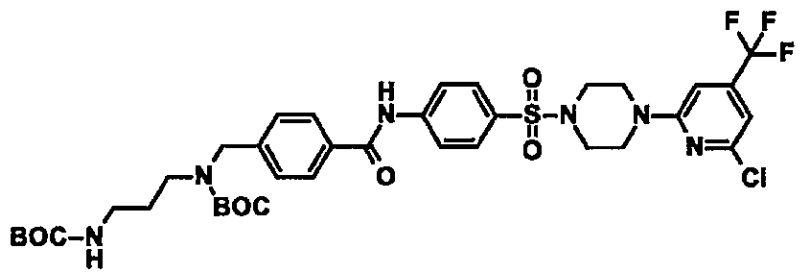


011

【０１６８】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［［４－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチル］カルバメート

【化９９】



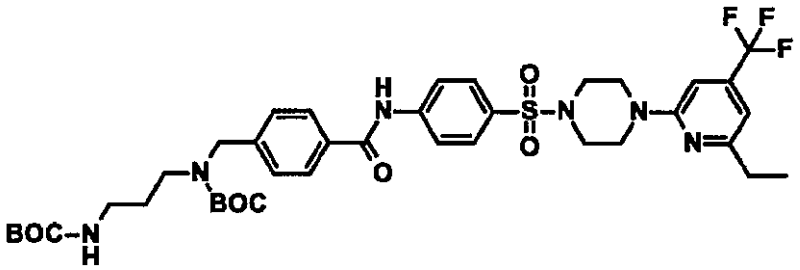
011a

化合物２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを化合物２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンに置き換えることによって、化合物００３ａの調製の工程１と同様に標記化合物を調製した。化合物０１１ａ（１．０ｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：８１１．３．

【０１６９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［［４－［［４－［４－［６－エチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチル］カルバメート

【化１００】



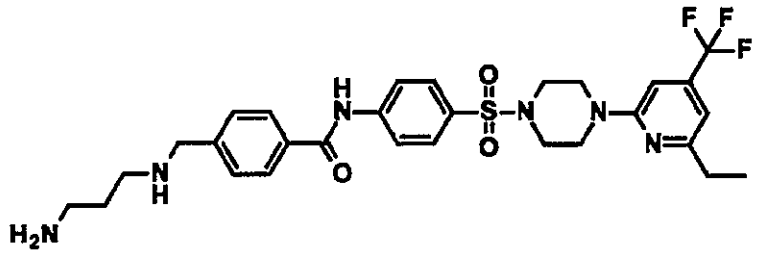
011b

化合物０１１ａ（４０．０ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）およびビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（５０．０ｍｇ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解した。次いで、Ａｌ（Ｅｔ）$_3$（１１．２６ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１２時間攪拌した。固体をフィルタにかけ、濾液を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝４０％で溶出）によって精製して化合物０１１ｂ（３５ｍｇ、収率７９．３８％）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：８０５．３．

【０１７０】

工程３：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－エチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１０１】



011

工程２において化合物００３ａを化合物０１１ｂに置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０１１（１４ｍｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６０５．２．

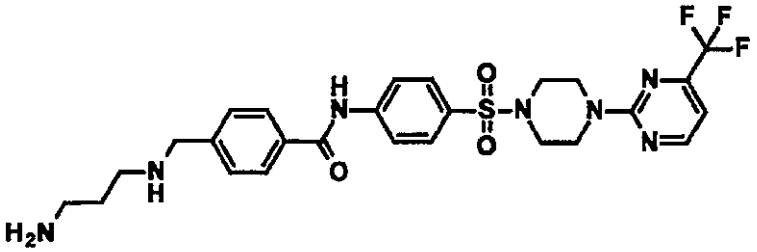
実施例０１１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．６８（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，２Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝１７．２　Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｓ，４Ｈ），２．９８（ｓ，４Ｈ），２．８５（ｓ

，２Ｈ），２．７０－２．５４（ｍ，４Ｈ），１．７２（ｓ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６３．４３（ｓ，３Ｆ）．

【０１７１】

実施例０１２：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［４－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１０２】



012

工程１において２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリミジンに置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０１２（１４ｍｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５７８．３．

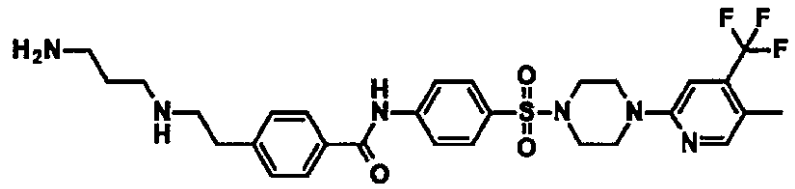
実施例０１２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．７０（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｓ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｓ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝４．７　Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，４Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），２．９９（ｓ，４Ｈ），２．８６（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｄ，Ｊ＝２０．２　Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｓ，２Ｈ）．

^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６９．４８（ｓ，３Ｆ）．

【０１７２】

実施例０１３：４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［５－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１０３】

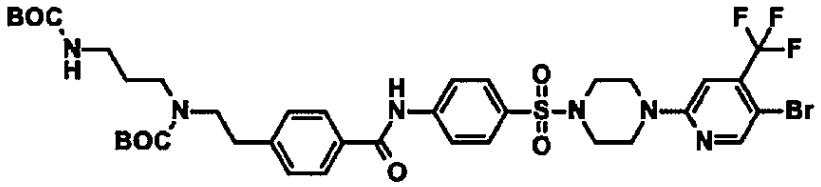


013

【０１７３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［４－［［４－［４－［５－ブロモ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］エチル］－Ｎ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］カルバメート

【化１０４】



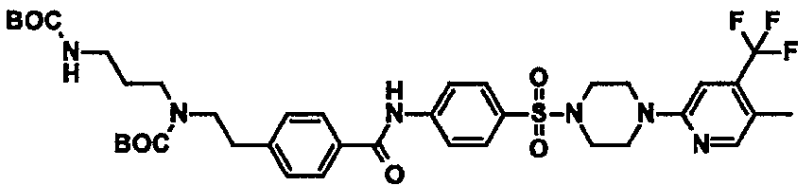
013a

工程１において、２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを５－ブロモ－２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンに置き換え、化合物Ｉｎｔ－５を化合物Ｉｎｔ－７に置き換えることによって、化合物００３ａの調製と同様に標記化合物を調製した。化合物０１３ａ（３１ｍｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：８６９．３．

【０１７４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［２－［４－［［４－［４－［５－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］エチル］カルバメート

【化１０５】



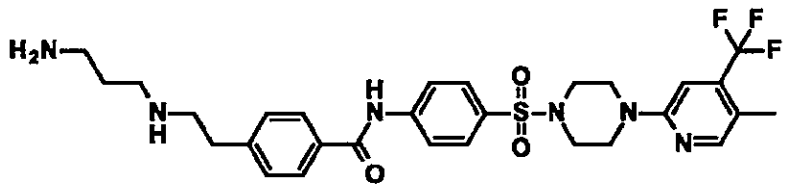
013b

［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）（５２．１６ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）、化合物０１３ａ（３１．０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）および２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（０．１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．３１ｍＬ）中混合物をN_2でバブリングし、次いで、マイクロ波反応器中、１１０℃で１時間加熱した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝５０％で溶出）によって精製して、化合物０１３ｂ（２１ｍｇ、収率６５．８８％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：８０５．１．

【０１７５】

工程３：４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［５－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１０６】



013

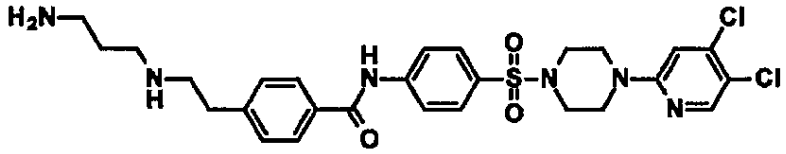
工程２において、化合物００３ａを化合物０１３ｂに置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０１３（６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６０５．３．

実施例０１３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．７１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），３．６４（ｓ，４Ｈ），２．９７（ｓ，４Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．６７（ｓ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．６８（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６２．８９（ｓ，３Ｆ）．

【０１７６】

実施例０１４：４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－（４，５－ジクロロ－２－ピリジル）ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１０７】



014

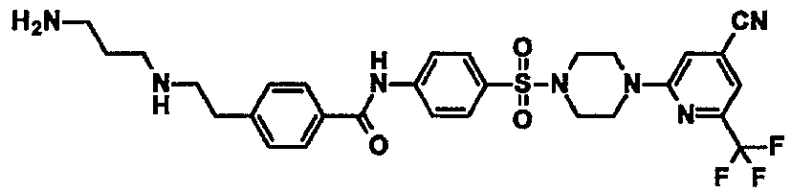
工程１において、化合物２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを２，４，５－トリクロロピリジンに置き換え、化合物Ｉｎｔ－５を化合物Ｉｎｔ－７に置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０１４（３１ｍｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５９１．２．

実施例０１４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ　８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝４．０　Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝１５．０　Ｈｚ，６Ｈ），２．９８（ｓ，６Ｈ），１．９３（ｓ，２Ｈ）．

【０１７７】

実施例０１５：４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［４－シアノ－６－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１０８】



015

工程１において、化合物２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを２－クロロ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－カルボニトリルに置き換え、化合物Ｉｎｔ－５を化合物Ｉｎｔ－７に置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０１５（１０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６１６．３．

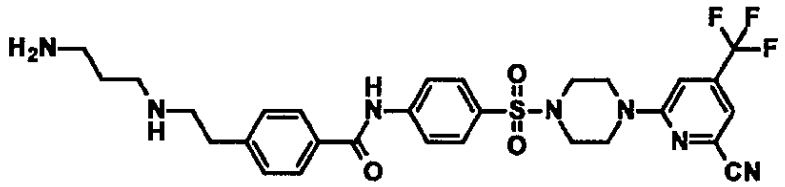
実施例０１５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　Ｍ　Ｈｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０

．６８（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｓ，５Ｈ），３．００（ｓ，４Ｈ），２．８１（ｓ，６Ｈ），２．６６（ｓ，２Ｈ），１．６７（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６７．７２（ｓ，３Ｆ）．

【０１７８】

実施例０１６：４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－シアノ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１０９】



016

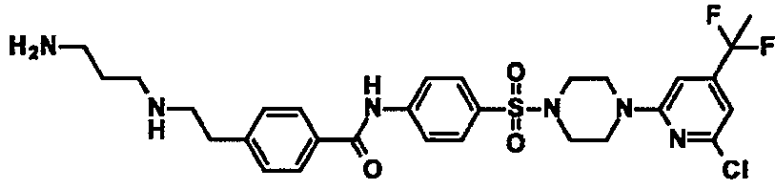
工程１において、化合物２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－カルボニトリルに置き換え、化合物Ｉｎｔ－５を化合物Ｉｎｔ－７に置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０１６（１０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６１６．２．

実施例０１６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ１０．６８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，２Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｓ，４Ｈ），２．９７（ｓ，４Ｈ），２．７９（ｓ，６Ｈ），２．６４（ｓ，２Ｈ），１．６５（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６３．７１（ｓ，３Ｆ）．

【０１７９】

実施例０１７：４－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（１，１－ジフルオロエチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１１０】



017

工程１において化合物２、５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを化合物Ｉｎｔ－８に置き換え、化合物Ｉｎｔ－５を化合物Ｉｎｔ－７に置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０１５（８ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６２１．１．

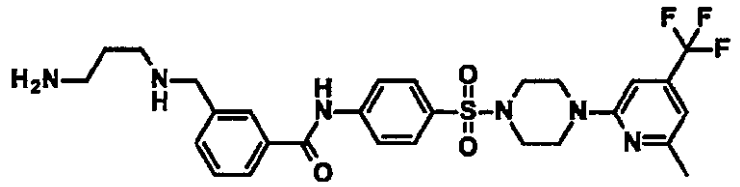
実施例０１７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．７０（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，２Ｈ），

７．９１（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），３．６７（ｓ，４Ｈ），２．９８（ｓ，４Ｈ），２．８３（ｓ，６Ｈ），２．６９（ｓ，２Ｈ），１．９１（ｔ，Ｊ＝１９．２　Ｈｚ，３Ｈ），１．７０（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　ｐｐｍ－８７．８７（ｓ，２Ｆ）．

【０１８０】

実施例０１８：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１１１】



018

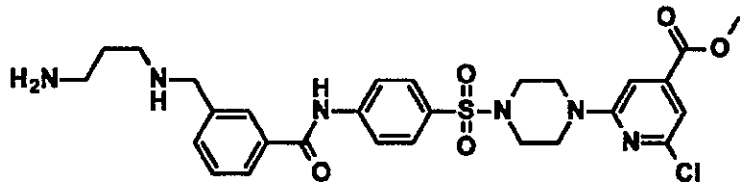
工程１において、２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを２－クロロ－６－メチル－４－（トリフルオロメチル）ピリジンに置き換え、化合物Ｉｎｔ－５を化合物Ｉｎｔ－６に置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０１８（８ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５９１．１．

実施例０１８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　７．９９（ｓ，１Ｈ），７．９－８．０（ｍ，３Ｈ），７．７－７．７（ｍ，２Ｈ），７．６－７．７（ｍ，１Ｈ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），４．２－４．３（ｍ，２Ｈ），３．６－３．６（ｍ，４Ｈ），３．１－３．１（ｍ，２Ｈ），２．９－３．０（ｍ，６Ｈ），２．３－２．３（ｓ，３Ｈ），２．０－２．１（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６６．５２（ｓ，３Ｆ）．

【０１８１】

実施例０１９：メチル２－［４－［４－［［３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］ベンゾイル］アミノ］フェニル］スルホニルピペラジン－１－イル］－６－クロロ－ピリジン－４－カルボキシレート

【化１１２】



019

工程１において、２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンをメチル２，６－ジクロロピリジン－４－カルボキシレートに置き換え、化合物Ｉｎｔ－５を化合物Ｉｎｔ－６に置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０１９（１２ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６０１．１．

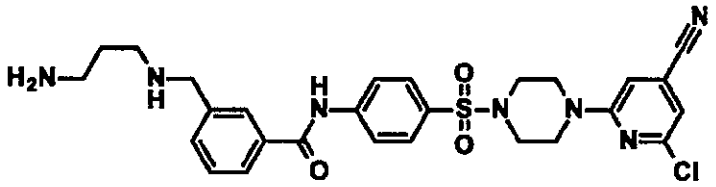
実施例０１９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　７．９８（ｓ，１Ｈ），７．９－８．０（ｍ，３Ｈ），７．７－７．７（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｄ

，１Ｈ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝０．７　Ｈｚ），６．９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝０．７　Ｈｚ），４．１９（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．６－３．６（ｍ，４Ｈ），２．９－３．１（ｍ，８Ｈ），１．９８（ｑｕｉｎ，２Ｈ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ）．

【０１８２】

実施例０２０：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－（６－クロロ－４－シアノ－２－ピリジル）ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１１３】



020

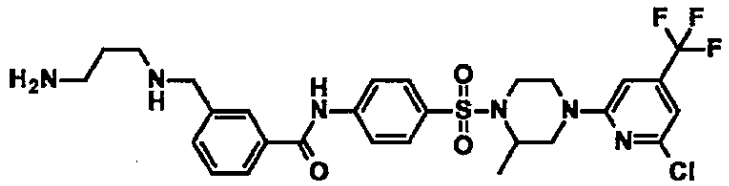
工程１において、２，５－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジンを２，６－ジクロロピリジン－４－カルボニトリルに置き換え、化合物Ｉｎｔ－５を化合物Ｉｎｔ－６に置き換えることによって、実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０２０（１５ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５６８．２．

実施例０２０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．０（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ），７．７０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ），７．６－７．７（ｍ，１Ｈ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．６－３．７（ｍ，４Ｈ），３．１－３．１（ｍ，２Ｈ），２．９－３．０（ｍ，６Ｈ），２．０１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ）．

【０１８３】

実施例０２１：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１１４】

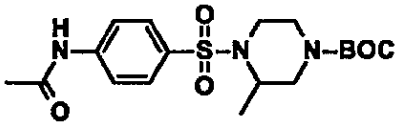


021

【０１８４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アセトアミドフェニル）スルホニル－３－メチル－ピペラジン－１－カルボキシレート

【化１１５】



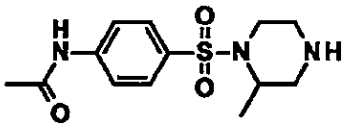
021a

４－Ｎ－ＢＯＣ－２－メチルピペラジン（８５７．１１ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．１９ｍＬ、８．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、Ｎ－アセチルスルファニルクロリド（１．０ｇ、４．２８ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応を２５℃で１時間行った。完了後、混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）および食塩水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、化合物０２１ａ（１．５ｇ、収率８８．１８％）を黄色固体として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｎａ）$^+$］：４２０．３．

【０１８５】

工程２：Ｎ－［４－（２－メチルピペラジン－１－イル）スルホニルフェニル］アセトアミド

【化１１６】



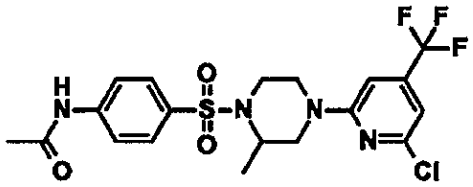
021b

化合物０２１ａ（１．５ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）およびＴＦＡ（１４．５４ｍＬ、１８８．６８ｍｍｏｌ）中混合物を２０℃で１時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して、化合物０２１ｂ（１．５ｇ、収率９６．６２％）を黄色の油状物として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：２９７．９．

【０１８６】

工程３：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］アセトアミド

【化１１７】



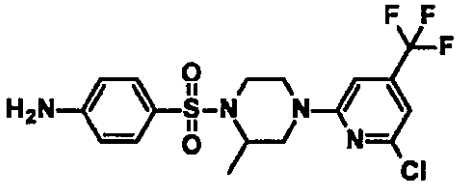
021c

化合物０２１ｂ（１．５ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．２７ｍＬ、７．２９ｍｍｏｌ）、２，６－ジクロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン（７８７．５２ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中混合物を９０℃で２４時間加熱した。完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）により精製して、化合物０２１ｃ（４００ｍｇ、収率２３％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４７７．１．

【０１８７】

工程４：４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］スルホニルアニリン

【化１１８】



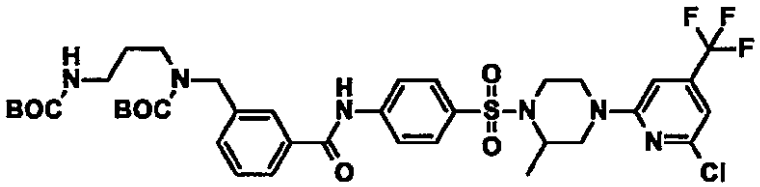
021d

化合物０２１ｄを、化合物００４ｃを化合物０２１ｃで置き換えることによって、化合物００４ｄの調製と同様に調製した。化合物０２１ｄ（１８０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$］：４３５．２．

【０１８８】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチル］カルバメート

【化１１９】



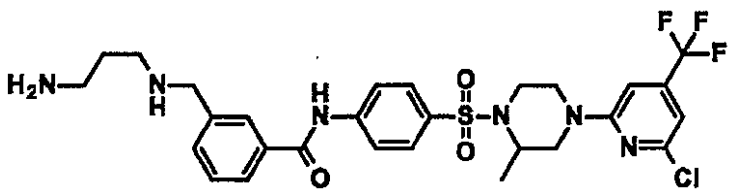
021e

化合物Ｉｎｔ－９（１００．０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２ｍＬ）中溶液に、３－メチルピリジン（４５．６ｍｇ、０．４９０ｍｍｏｌ）、メタンスルホニルクロリド（０．０３ｍＬ、０．３７０ｍｍｏｌ）を一度に添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、化合物０２１ｄ（１１７．１ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）により精製して、化合物０２１ｅ（７８ｍｇ、収率３７．９６％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：８２５．３．

【０１８９】

工程６：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１２０】



021

化合物０２１ｅ（７８．０ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦ

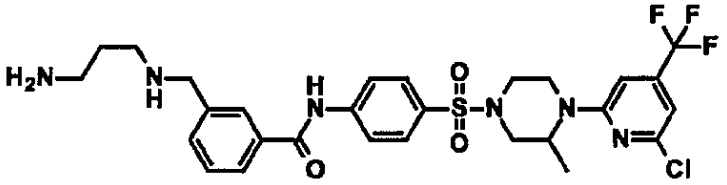
Ａ（０．３６ｍＬ）中混合物を２０℃で１時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）によって精製して、実施例０２１（２８ｍｇ、収率４７．０３％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６２５．５．

実施例０２１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　ｐｐｍ　８．１０－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．６３－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），４．１７－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．０６－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），３．７１－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９２（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄ，３Ｈ）．

【０１９０】

実施例０２２：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１２１】



022

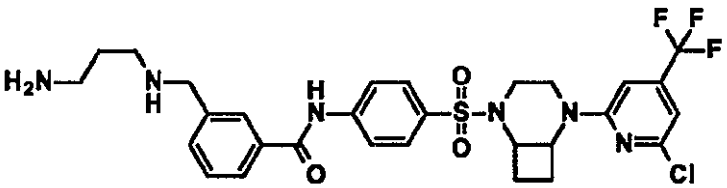
工程１において４－Ｎ－ＢＯＣ－３－メチルピペラジンを４－Ｎ－ＢＯＣ－２－メチルピペラジンに置き換えることにより、実施例０２１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０２２（１８ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６２５．１．

実施例０２２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　８．１２－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．９５－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），７．００－６．９４（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，２Ｈ），３．７２－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｄ，３Ｈ）．

【０１９１】

実施例０２３：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［［５－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－２，５－ジアザビシクロ［４．２．０］オクタン－２－イル］スルホニル］フェニル］ベンズアミド

【化１２２】



023

工程１において４－Ｎ－ＢＯＣ－２－メチルピペラジンをｔｅｒｔ－ブチル２，５－ジ

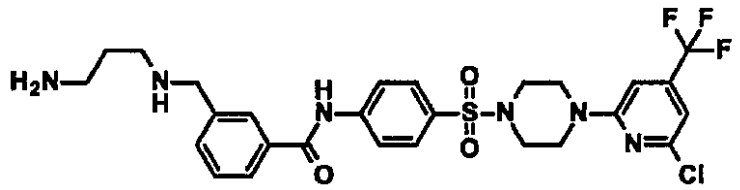
アザビシクロ［４．２．０］オクタン－２－カルボキシレートに置き換えることにより、実施例０２１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０２３（１０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：６３７．２．

実施例　０２３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０１－１０．７０（ｍ，１Ｈ），９．７５－９．４４（ｍ，２Ｈ），８．３３－８．２６（ｍ，１Ｈ），８．２０－８．０８（ｍ，５Ｈ），８．０５－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．６５－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．７３（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９２（ｍ，４Ｈ）．

【０１９２】

実施例０２４：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１２３】



024

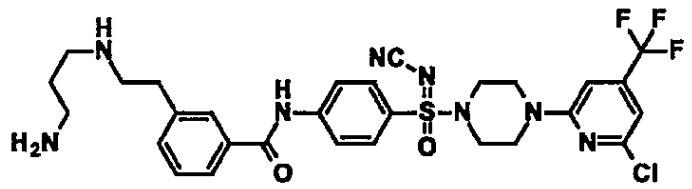
工程１において化合物Ｉｎｔ－５を化合物Ｉｎｔ－６に置き換えることによって実施例００３の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０２４（１０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：６１１．１．

実施例０２４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤ$_{3}$ＯＤ，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ），７．８－７．８（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．４１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１３．７　Ｈｚ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．１－３．１（ｍ，２Ｈ），２．９－３．０（ｍ，２Ｈ），２．８－２．９（ｍ，２Ｈ），１．９－２．１（ｍ，４Ｈ），１．５７（ｄｑ，２Ｈ，Ｊ＝４．３，１２．５　Ｈｚ）．

【０１９３】

実施例０２５：３－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－シアノ－スルホンイミドイル］フェニル］ベンズアミド

【化１２４】

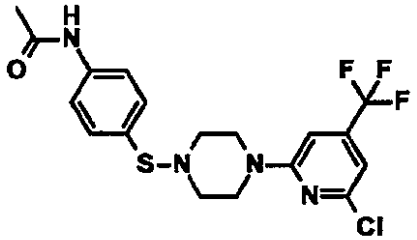


025

【０１９４】

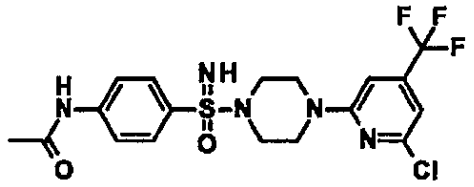
工程１：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル

］ピペラジン－１－イル］スルファニルフェニル］アセトアミド
【化１２５】



025a

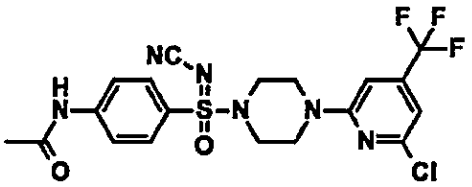
４－アセトアミドチオフェノール（２．６４ｇ、１５．８１ｍｍｏｌ）、化合物Ｉｎｔ－１ａ（３．５ｇ、１３．１７ｍｍｏｌ）、１，１０－フェナントロリン（４７４．８４ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）および酸化銅（２１０．８ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２５ｍＬ）中混合物を、酸素（１．５Ｌ、０．７５０ｍｍｏｌ）下（１５Ｐｓｉ、バルーン１つ）にて６０℃で２４時間撹拌した。完了後、混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２０％で溶出）により精製して、化合物０２５ａ（３ｇ、収率５２．８５％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４３０．９．
【０１９５】
工程２：Ｎ－［４－［［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホンイミドイル］フェニル］アセトアミド
【化１２６】



025b

化合物０２５ａ（８００．０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ中のアンモニア（２．７９ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）中溶液に、ＰＩＤＡ（１．７９ｇ、５．５７ｍｍｏｌ）を室温で分割して添加した。反応混合物を１５℃で１２時間撹拌した。完了後、混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝１０％で溶出）により精製して、化合物０２５ｂ（６００ｍｇ、収率６９．９６％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４６１．９．
【０１９６】
工程３：Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－シアノ－スルホンイミドイル］フェニル］アセトアミド

【化１２７】



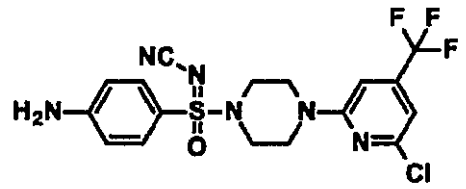
025c

化合物０２５ｂ（５５０．０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中溶液に、２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（２９３．３ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３２９．１４ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（４５．３６ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を酸素（１．５Ｌ、１．１９ｍｍｏｌ、１当量）下（１バルーン圧）、７５℃で１２時間撹拌した。完了後、混合物をＥＡ（２００ｍＬ）で希釈し、フィルタにかけた。濾液を濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ中１５％ＥＡ）により精製して、化合物０２５ｃ（３００ｍｇ、収率５０．３２％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４８７．０．

【０１９７】

工程４：［（４－アミノフェニル）－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－オキソ－λ^｛６｝－スルファニリデン］シアナミド

【化１２８】



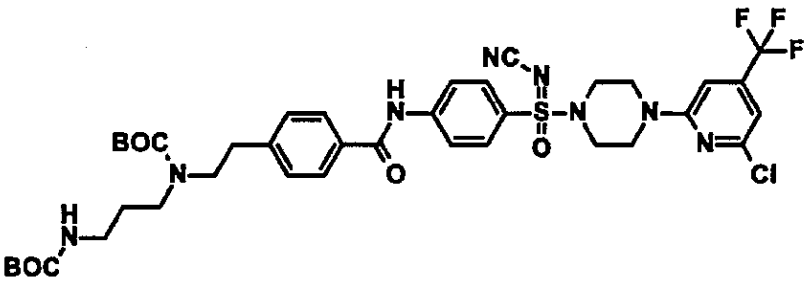
025d

化合物０２５ｃ（１２０．０ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）のイソプロピルアルコール（４ｍＬ）中溶液に濃塩酸（１．０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝５０％で溶出）によって精製して、化合物０２５ｄ（７０ｍｇ、収率６３．８５％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４４４．９．

【０１９８】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］－Ｎ－［２－［３－［［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－シアノ－スルホンイミドイル］フェニル］カルバモイル］フェニル］エチル］カルバメート

【化１２９】



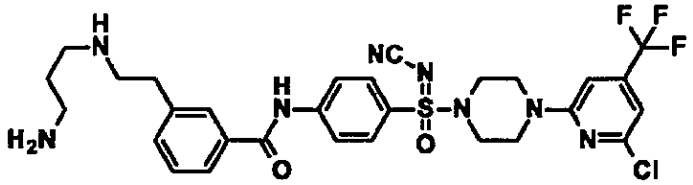
025d

化合物Ｉｎｔ－９（７９．７８ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）および３－メチルピリジン（４３．９６ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ、３当量）のＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中溶液に、ＭｓＣｌ（０．０２ｍＬ、０．２４０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で３時間撹拌した。次いで、化合物０２５ｃ（７０．０ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、混合物を３０℃で１２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＦＡ）によって精製し、化合物０２５ｄ（８０ｍｇ、収率５９．８６％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：８４９．３．

【０１９９】

工程６：３－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－シアノ－スルホンイミドイル］フェニル］ベンズアミド

【化１３０】



025

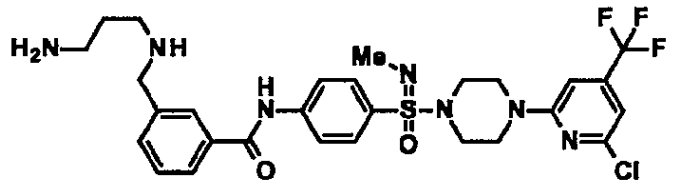
化合物０２５ｄ（７０．０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）およびＴＦＡ（０．３ｍＬ、０．０８０ｍｍｏｌ）中混合物を１５℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、実施例０２５（２０．５ｍｇ、収率２９．９２％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６４９．３．

実施例０２５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ ８．３３－８．４３（ｍ，１ Ｈ），８．１５－８．２４（ｍ，２ Ｈ），７．９７－８．０７（ｍ，２ Ｈ），７．８３－７．９１（ｍ，２ Ｈ），７．４９－７．５８（ｍ，２ Ｈ），７．１５－７．１８（ｍ，１ Ｈ），７．０１－７．０６（ｍ，１ Ｈ），３．８０－３．８４（ｍ，４ Ｈ），３．２３－３．３２（ｍ，４ Ｈ），２．８６－２．９５（ｍ，６ Ｈ），２．７３－２．８１（ｍ，２ Ｈ），１．７０－１．８１（ｍ，２ Ｈ）．

【０２００】

実施例０２６：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－メチル－スルホンイミドイル］フェニル］ベンズアミド

【化１３１】

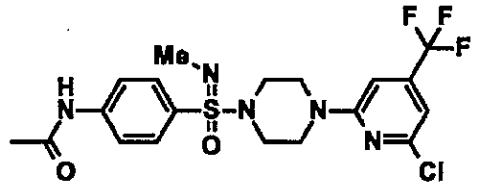


026

【０２０１】

工程１：Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－メチル－スルホンイミドイル］フェニル］アセトアミド

【化１３２】



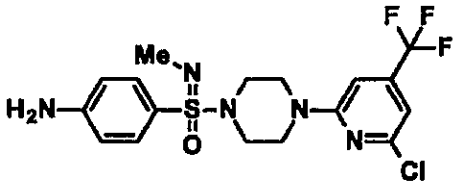
026a

化合物Ｉｎｔ－１ａ（１．０ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）中溶液に、ＮＣＳ（１．１１ｇ、８．２９ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を４５℃で１時間撹拌した。次いで、トリエチルアミン（１．５８ｍＬ、１１．３１ｍｍｏｌ）および化合物Ｉｎｔ－１１（８００．０ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ）を反応混合物に連続的に添加し、４５℃で３時間撹拌した。完了後、混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ中２０％ＥＡ）により精製して、化合物０２６ａ（８００ｍｇ、収率４０．７９％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４７６．０．

【０２０２】

工程２：４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－メチル－スルホンイミドイル］アニリン

【化１３３】



026b

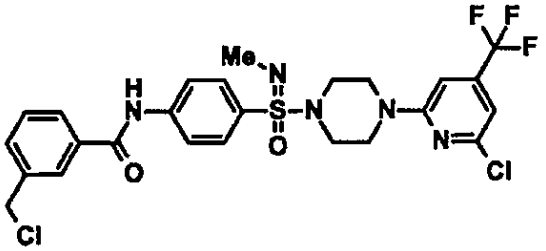
化合物０２６ａ（７００．０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）および濃塩酸（４．０ｍＬ、４８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中混合物を５０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤として$NH_3 \cdot H_2O$）によって精製して、化合物０２６ｂ（５００ｍｇ、収率７７．１％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４３３．９．

【０２０３】

工程３：３－（クロロメチル）－Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフ

ルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－メチル－スルホンイミドイル］フェニル］ベンズアミド

【化１３４】



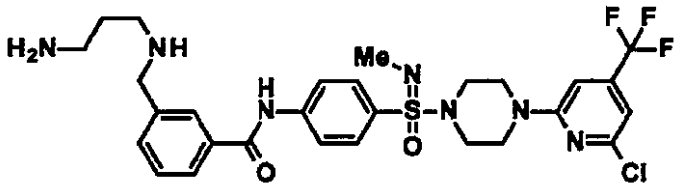
026c

化合物０２６ｂ（１５０．０ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）および３－（クロロメチル）ベンゾイルクロリド（７８．４３ｍｇ、０．４１０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中混合物に、ＴＥＡ（０．１４ｍＬ、１．０４ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＦＡ）により精製して、化合物０２６ｃ（１５０ｍｇ、収率７３．２５％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５８６．３．

【０２０４】

工程４：３－［２－（３－アミノプロピルアミノ）エチル］－Ｎ－［４－［Ｓ－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－シアノ－スルホンイミドイル］フェニル］ベンズアミド

【化１３５】



026

化合物０２６ｃ（１００．０ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）、１，３－ジアミノプロパン（１０１．１１ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（７０．７ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ）およびＫＩ（０．０１ｍＬ、０．１７０ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で１時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＨＣｌ）によって精製して、実施例０２６（６８．４ｍｇ、収率６４．１９％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６２４．３．

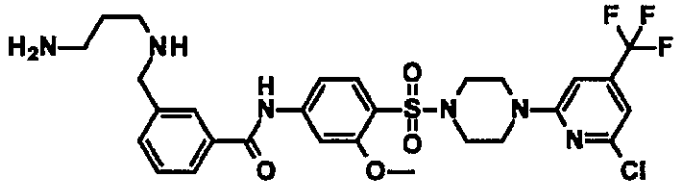
実施例０２６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．９５－１１．１２（ｍ，１　Ｈ），９．６３－９．８７（ｍ，２　Ｈ），８．３１－８．４０（ｍ，１　Ｈ），８．１５－８．２７（ｍ，４　Ｈ），７．９８－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．９４（ｍ，２　Ｈ），７．７６－７．８７（ｍ，１　Ｈ），７．５４－７．６４（ｍ，１　Ｈ），７．０７－７．１９（ｍ，１　Ｈ），６．９２－７．０１（ｍ，１　Ｈ），４．１５－４．３０（ｍ，２　Ｈ），３．６５－３．８３（ｍ，４　Ｈ），２．９９－３．２０（ｍ，６　Ｈ），２．８８－２．９８（ｍ，２　Ｈ），２．７４－２．８４（ｍ，３　Ｈ），１．９８－２．１６（ｍ，２　Ｈ）．

【０２０５】

実施例０２７：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６

－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－３－メトキ－シフェニル］ベンズアミド

【化１３６】

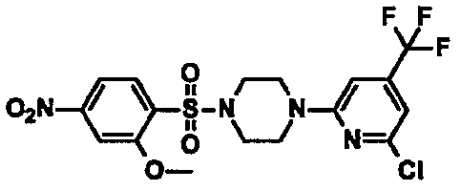


027

【０２０６】

工程１：１－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］－４－（２－メトキシ－４－ニトロ－フェニル）スルホニル－ピペラジン

【化１３７】



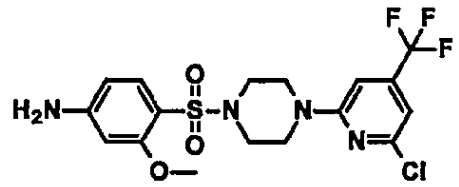
027a

４－アセトアミドベンゼンスルホニルクロリドを２－メトキシ－４－ニトロベンゼンスルホニルクロリドに置き換えることによって、化合物Ｉｎｔ－１ｂの調製と同様に標記化合物を調製した。化合物０２７ａ（４００ｍｇ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４８３．０．

【０２０７】

工程２：４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－３－メトキシアニリン

【化１３８】



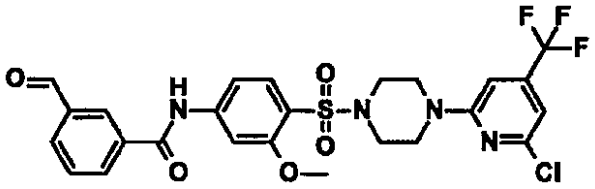
027b

化合物０２７ａ（４００．０ｍｇ、０．８３０ｍｍｏｌ）およびＦｅ（４６５．８４ｍｇ、８．３２ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）およびＮＨ$_4$Ｃｌ（飽和３ｍＬ）中混合物を６５℃で１時間加熱した。完了後、混合物をフィルタにかけ、濾液を水（２５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の化合物０２７ｂ（３２０ｍｇ、収率８１．９１％）を得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４５１．１．

【０２０８】

工程３：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－３－メトキシ－フェニル］－４－ホルミル－ベンズアミド

【化１３９】



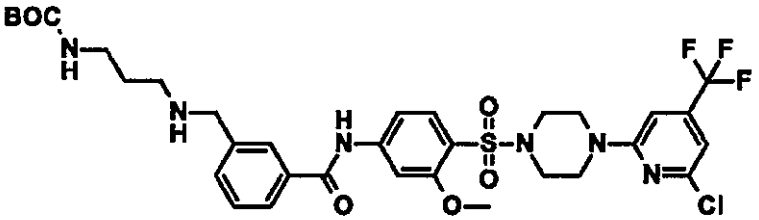
027c

４－ホルミル安息香酸（４９．９５ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２．８６ｍＬ）中混合物に、塩化オキサリル（４２．２３ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ、１当量）および１滴のＤＭＦを添加した。得られた混合物を室温で撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去して残渣を得、これを化合物０２７ｂ（１５０．０ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．２ｍＬ）、ＤＭＡＰ（２５ｍｇ）のＤＣＭ（１２．８６ｍＬ）中混合物に添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去して残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝５０％で溶出）によって精製して、所望の生成物である化合物０２７ｃ（１８０ｍｇ、収率３３．８１％）を無色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５８３．０．

【０２０９】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－３－メトキシ－フェニル］カルバモイル］フェニル］メチルアミノ］プロピル］カルバメート

【化１４０】



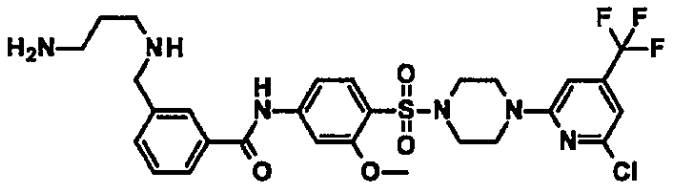
027d

Ｎ－ＢＯＣ－１、３－ジアミノプロパン（８９．６６ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ）、化合物０２７ｃ（１５０．０ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）およびＴｉ（ＯＥｔ）$_{4}$（５８．６９ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３２．３４ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ、２当量）をこの混合物に添加し、得られた混合物を室温でさらに１時間撹拌した。完了後、食塩水（２０ｍＬ）をこの混合物に添加した。混合物をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×２）で抽出し、食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝５０％で溶出）によって精製して、所望の生成物である化合物０２７ｄ（４０ｍｇ、収率１９．３％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：７４１．２．

【０２１０】

工程４：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－３－メトキシ－フェニル］ベンズアミド

【化１４１】



027

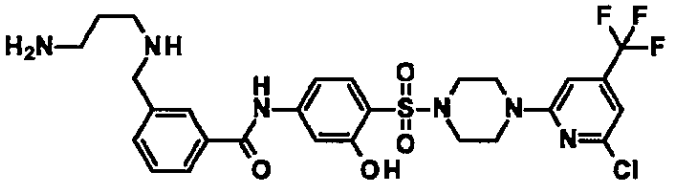
化合物０２７ｄ（６０．０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）のＨＣｌ－ジオキサン（５ｍＬ、４Ｍ）中混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水＝３５～４５％）によって精製して、所望の生成物である実施例０２７（添加剤としてのＴＦＡ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６４１．２．

実施例０２７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ １０．６８（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６６－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．１１－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，６．９ Ｈｚ，２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ｐｐｍ－５８．７２（ｓ，３Ｆ）．

【０２１１】

実施例０２８：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－３－ヒドロキシ－フェニル］ベンズアミド

【化１４２】



028

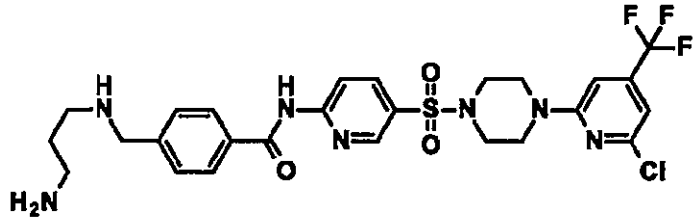
実施例０２７（４０．０ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中混合物に、ＢＢｒ$_{3}$（１５６．３１ｍｇ、０．６２０ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、混合物を２０ｍＬの氷水に注ぎ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（１５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、実施例０２８（２．６ｍｇ、収率６．０３％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６２７．２．

実施例０２８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ｐｐｍ ８．０６（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．７７（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），４．３２（ｓ，２Ｈ），３．７１（ｓ，４Ｈ），３．２６－３．２９（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｓ，２Ｈ），３．０５（ｓ，２Ｈ），２．１０（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ ｐｐｍ－６６．５０（ｓ，３Ｆ）．

【０２１２】

実施例０２９：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－ピリジル］ベンズアミド

【化１４３】

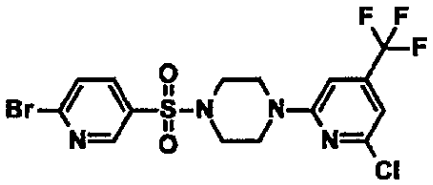


029

【０２１３】

工程１：１－［（６－ブロモ－３－ピリジル）スルホニル］－４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン

【化１４４】



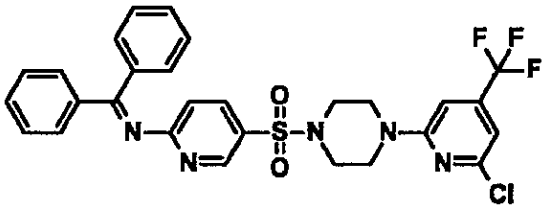
029a

４－アセトアミドベンゼンスルホニルクロリドをブロモ－ピリジン－３－スルホニルクロリドに置き換えることによって、化合物Ｉｎｔ－１ｂの調製と同様に標記化合物を調製した。化合物０２９ａ（３５０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４８４．９．

【０２１４】

工程２：Ｎ－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－ピリジル］－１，１－ジフェニル－メタンイミン

【化１４５】



029b

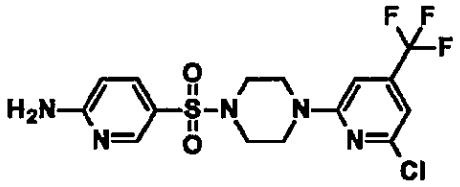
化合物０２９ａ（３５０．０ｍｇ、０．７２０ｍｍｏｌ）、ベンゼンメタンイミン（２００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（６５．９９ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ＢＩＮＡＰ（４４．８７ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（３５２．１８ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中混合物をＮ$_2$下、９０℃で１６時間加熱した。室温に冷却した後、混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２０％で溶出）によって精製して、所望の生成物である化合物０２９ｂ（３００ｍｇ、収率３９．０７％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ実測

値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５８６．１．

【０２１５】

工程３：５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルピリジン－２－アミン

【化１４６】



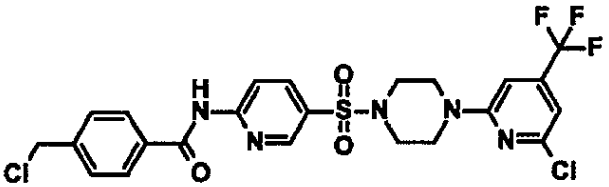
029c

化合物０２９ｂ（２００．０ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中混合物に、塩酸（０．５ｍＬ、６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝７０％で溶出）によって精製して、所望の生成物である化合物０２９ｃ（１２０ｍｇ、収率８０．０２％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：４２２．１．

【０２１６】

工程４：４－（クロロメチル）－Ｎ－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－ピリジル］ベンズアミド

【化１４７】



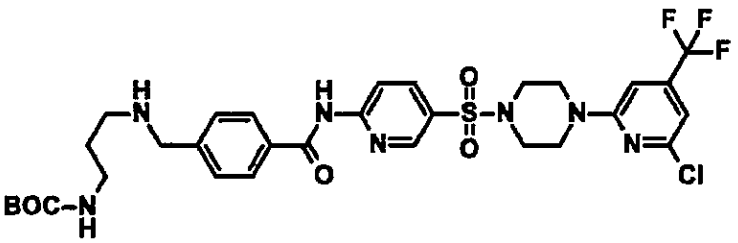
029d

化合物０２９ｄを、化合物Ｉｎｔ－１を化合物０２９ｃで置き換えることによって、化合物Ｉｎｔ－２の調製と同様に調製した。化合物０２９ｄ（１７ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５７４．０．

【０２１７】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［［４－［［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－ピリジル］カルバモイル］フェニル］メチルアミノ］プロピル］カルバメート

【化１４８】



029e

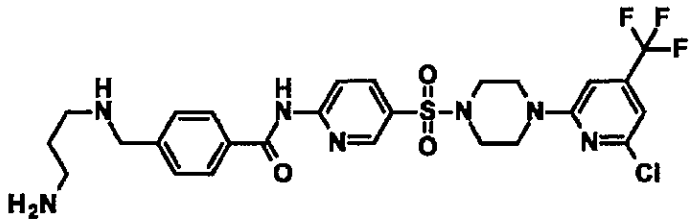
化合物０２９ｅを、工程１において化合物Ｉｎｔ－２を化合物０２９ｄに置き換えるこ

とによって、化合物００１ａの調製と同様に調製した。化合物０２９ｅ（４０ｍｇ）を無色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：７１２．１．

【０２１８】

工程６：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－ピリジル］ベンズアミド

【化１４９】



029

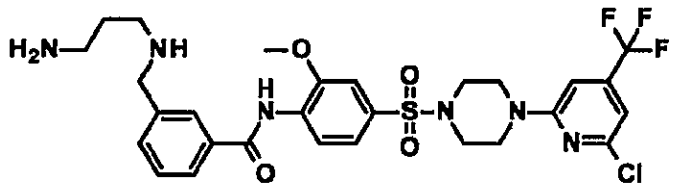
工程２において化合物００１ａを化合物０２９ｅに置き換えることによって、実施例００１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０２９（４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：６１２．２．

実施例０２９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　８．７１（ｄ，Ｊ＝２．３　Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，２Ｈ），８．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．３　Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．７６（ｓ，６Ｈ），３．０７（ｓ，４Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，２Ｈ），１．６９（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６３．４５（ｓ，３Ｆ）．

【０２１９】

実施例０３０：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－メトキシ－フェニル］ベンズアミド

【化１５０】



030

工程１において、２－メトキシ－４－ニトロベンゼンスルホニルクロリドを３－メトキシ－４－ニトロベンゼンスルホニルクロリドに置き換えることによって、実施例０２７の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０３０（４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：６４１．２．

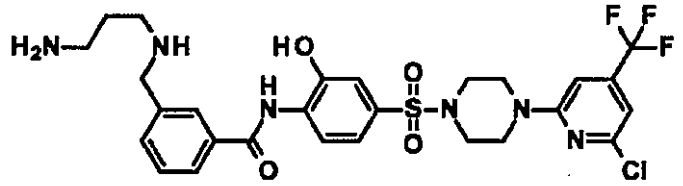
実施例０３０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　９．６１（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝１９．４　Ｈｚ，６Ｈ），３．０５（ｓ，４Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｓ，２Ｈ），１．７１（ｓ，２Ｈ

）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６３．４６（ｓ，３Ｆ）．

【０２２０】

実施例０３１：３－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニル－２－ヒドロキシ－フェニル］ベンズアミド

【化１５１】



031

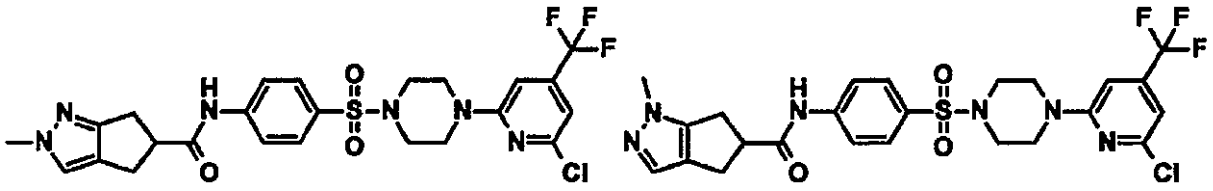
実施例０２７を実施例０３０に置き換えることにより、実施例０２８の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０３１（６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６２７．２．

実施例０３１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　８．２７（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｔ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｓ，４Ｈ），２．８７（ｄｄ，Ｊ＝１９．４，１２．４　Ｈｚ，６Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝６．３　Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．８１（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６３．５０（ｓ，３Ｆ）．

【０２２１】

実施例０３２および０３３：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－カルボキサミド（実施例０３２）およびＮ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－１－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－カルボキサミド（実施例０３３）

【化１５２】



032

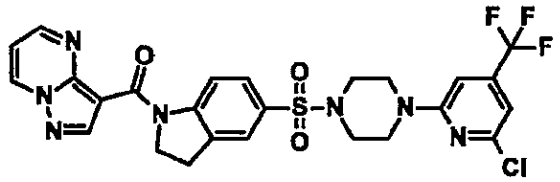
033

化合物Ｉｎｔ－１（１３０ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中混合物溶液に、ＤＩＥＡ（０．２０４ｍＬ、１．２４ｍｍｏｌ）、トリホスゲン（４５．８３ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で１５分間撹拌した。次いで、化合物Ｉｎｔ－１２Ａおよび１２Ｂの混合物（８０．６、ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、０℃でさらに２時間撹拌した。完了後、混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてNH_4HCO_3）によって精製して、１１０ｍｇの所望の生成物の混合物を得た。さらなるＳＦＣ精製により、純粋な実施例０３２（１９．２ｍｇ、収率１０．７３％）を白色固体として、実施例０３３（１９．２ｍｇ

、収率１０．７３％）を白色固体として得た。
実施例０３２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　７．５５－７．６１（ｍ，４Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，４Ｈ），３．０１（ｓ，４Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）－６５．０３．ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５７０．１．
実施例０３３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　ｐｐｍ　７．６４－７．６９（ｍ，４Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝６．９　Ｈｚ，４Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，４Ｈ），３．０９（ｓ，４Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）－６５．０３．ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５７０．１．

【０２２２】
実施例０３４：［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－イル－メタノン

【化１５３】

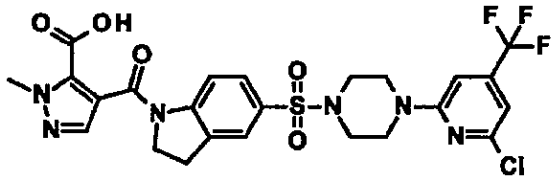


034

ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボン酸（８４．４４ｍｇ、０．５２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に、塩化オキサリル（０．３ｍＬ）を添加し、反応物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して未精製の残渣を得、これを４ｍＬのＤＣＭに再溶解した。化合物Ｉｎｔ－４（５０．０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１２９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に、上記溶液を滴下した。反応物を室温で４時間撹拌した。次いで、混合物を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝５０％で溶出）によって精製して、実施例０３４（９ｍｇ、収率１３．５４％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５９２．１．
実施例０３４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　９．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．０，１．７　Ｈｚ，１Ｈ），８．７０－８．７７（ｍ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝３９．６，７．９　Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，６．５　Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｓ，４Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝７．０　Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｓ，４Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　ｐｐｍ－６３．４６（ｓ，３Ｆ）．

【０２２３】
実施例０３５：４－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］－２－メチル－ピラゾール－３－カルボン酸

【化１５４】

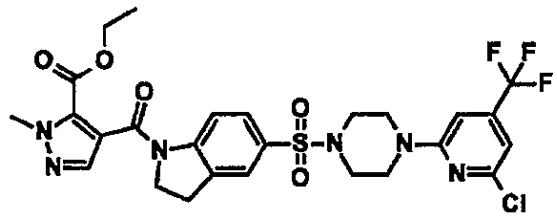


035

【０２２４】

工程１：エチル４－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］－２－メチル－ピラゾール－３－カルボキシレート

【化１５５】



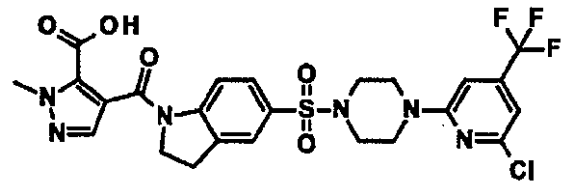
035a

化合物０３５ａを、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボン酸を５－エトキシカルボニル－１－メチル－ピラゾール－４－カルボン酸に置き換えることにより、実施例０３４の調製と同様に調製した。化合物０３５ａ（５０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６２７．２．

【０２２５】

工程２：４－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］－２－メチル－ピラゾール－３－カルボン酸

【化１５６】



035

エチル化合物０３５ａ（２０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（２．９３ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ／水（４／４／１ｍＬ）中溶液。得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物に０．１ｍＬの２Ｍ　ＨＣｌ水溶液を添加した。得られた混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、実施例０３５（３．５ｍｇ、収率１８．２１％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５９９．１．

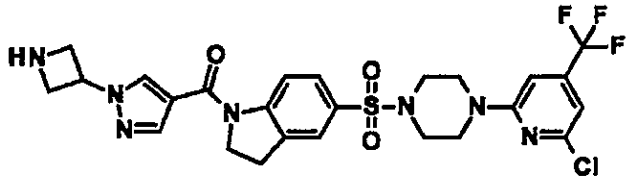
実施例０３５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ　８．４１（ｄ，Ｊ＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６５（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，７．６　Ｈｚ，４Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝７．７　Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，１２．０　Ｈｚ，４Ｈ）．^{1}

^{9}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　ｐｐｍ－６６．４６（ｓ，３Ｆ）．

【０２２６】

実施例０３６：［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］メタノン

【化１５７】

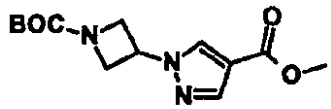


036

【０２２７】

工程１：メチル１－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－カルボキシレート

【化１５８】



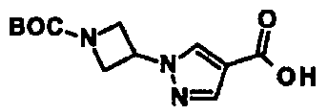
036a

メチル１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキシレート（６３ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中溶液に、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３２５．５６ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモアゼチジン－１－カルボキシレート（１２９．７５ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた懸濁混合物を９０℃で１６時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝５０％で溶出）によって精製して、所望の未精製の化合物０３６ａ（５０ｍｇ、収率７１．３２％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：２８１．０．

【０２２８】

工程２：１－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－カルボン酸

【化１５９】



036b

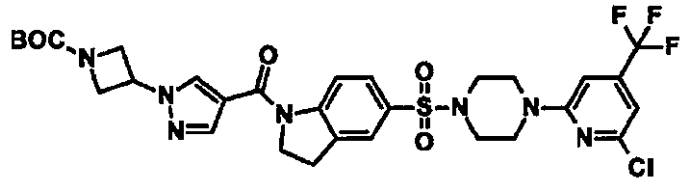
化合物０３６ａ（５０ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（８．１８ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＭｅＯＨ／水（５／５／０．５ｍＬ）中溶液を室温で１６時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝５０％で溶出）によって精製して、所望の未精製の化合物０３６ｂ（３０ｍｇ、収率６３．０５％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：２６７．１．

【０２２９】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル３－［４－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロ

メチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート

【化１６０】



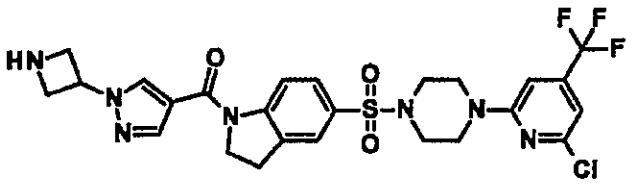
036c

化合物０３６ｂ（３０ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（４５ｍＬ）中溶液に、１－メチルイミダゾール（２７．６１ｍｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）、ＴＣＦＨ（６２．８６ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。次いで、化合物Ｉｎｔ－４の溶液を混合物に添加し、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。完了後、反応物を１０ｍＬの水でクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝５０％）によって精製して、化合物０３６ｃ（３０ｍｇ、収率１９．２％）を無色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６９６．１．

【０２３０】

工程４：［１－（アゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］メタノン

【化１６１】



036

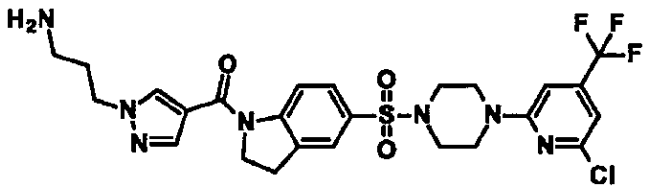
化合物０３６（３０ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。次いで、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、実施例０３６（５ｍｇ、収率１１．０８％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５９６．１．

【０２３１】

実施例０３６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ８．２８（ｄ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，２Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝４０．０，３１．３ Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），５．５４－５．４２（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，４Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．７７－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），３．１２－３．０２（ｍ，４Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ－６３．４６（ｓ，３Ｆ）．

実施例０３７：［１－（３－アミノプロピル）ピラゾール－４－イル］－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］メタノン

【化１６２】



037

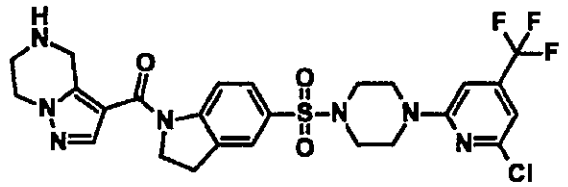
工程１においてｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモアゼチジン－１－カルボキシレートをｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートに置き換えることによって、実施例０３６の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物０３７ａ（５０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５９７．２．

実施例０３７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　８．４４（ｄ，Ｊ＝２２．７　Ｈｚ，２Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝１１．２　Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝４０．１，７．７　Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，４Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｓ，４Ｈ），２．６７（ｓ，２Ｈ），２．０３（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　ｐｐｍ－６３．４７（ｓ，３Ｆ）．

【０２３２】

実施例０３８：［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）メタノン

【化１６３】

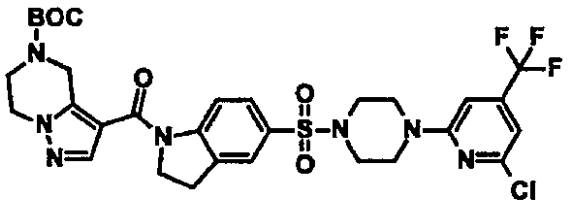


038

【０２３３】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－５－カルボキシレート

【化１６４】



038a

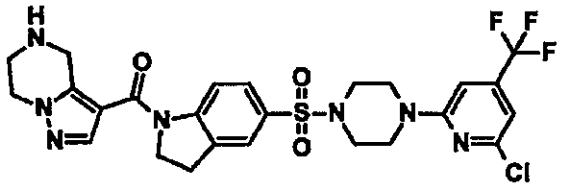
ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボン酸を５－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－カルボン酸に置

き換えることにより、実施例０３４の調製と同様に標記化合物を調製した。化合物０３８ａ（９５ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：６９６．２．

【０２３４】

工程２：［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）メタノン

【化１６５】



038

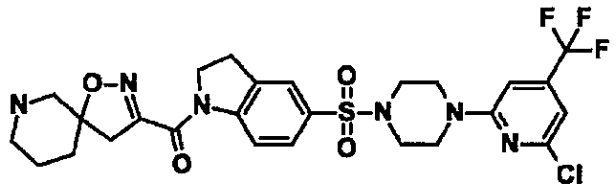
２Ｍ ＨＣｌ／ＥＡ（１０ｍＬ）中の化合物０３８ａ（９５．０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）を室温で４時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧下で除去して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製し、実施例０３８（４０ｍｇ、収率４６．１１％）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５９６．２．

実施例０３８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ ８．２０（ｄ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１１．５ Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，４Ｈ），３．２４（ｔ，Ｊ＝８．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝４．２ Ｈｚ，４Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ－６３．４７（ｓ，３Ｆ）．

【０２３５】

実施例０３９：［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－（１－オキサ－２，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エン－３－イル）メタノン

【化１６６】

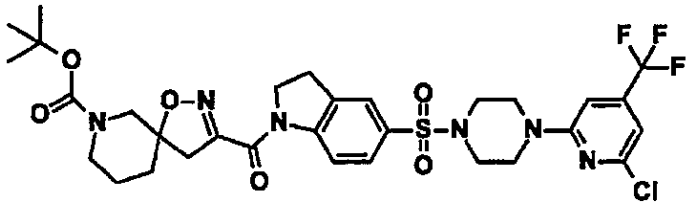


039

【０２３６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］－１－オキサ－２，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エン－９－カルボキシレート

【化１６７】



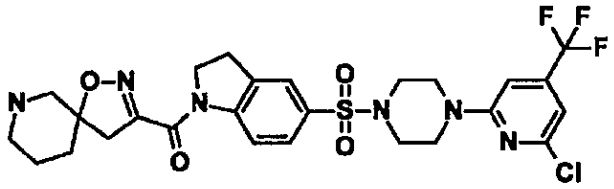
039a

７－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－オキサ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エン－３－カルボン酸（３５ｍｇ、１２３μｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２．５ｍＬ）中溶液に、１－メチルイミダゾール（３０．３ｍｇ、３６９μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６９．１ｍｇ、２４６μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。次いで、化合物Ｉｎｔ－４（５９ｍｇ、１３２μｍｏｌ）のＭｅＣＮ中溶液を添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌した。完了後、反応物を水（１０ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の化合物０３９ａ（８０ｍｇ、収率９１％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｎａ）$^+$］：７３５．６０．

【０２３７】

工程２：［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－（１－オキサ－２，９－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エン－３－イル）メタノン

【化１６８】



039

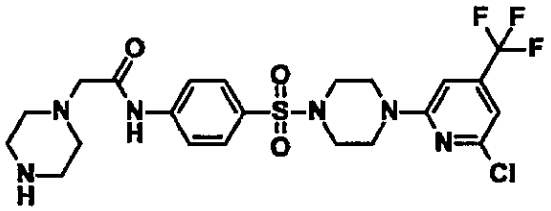
化合物０３９ａ（７０ｍｇ、９８．２μｍｏｌ）をＤＣＭ（７．５ｍＬ）に溶解し、引き続いてＴＦＡ（２ｍＬ、９８．２μｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で撹拌し、２時間完了させた。完了後、反応物を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製し、実施例０３９（３４．８７ｍｇ、収率４６．４％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６１３．３．

実施例０３９：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ ８．８－９．１（ｍ，１Ｈ），８．６－８．８（ｍ，１Ｈ），８．２４（ｂｒ ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ），７．５－７．８（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｓ，２Ｈ），３．７－３．８（ｍ，４Ｈ），３．１－３．３（ｍ，６Ｈ），２．９－３．０（ｍ，５Ｈ），１．７－２．１（ｍ，４Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ－６３．４６（ｍ，３Ｆ）．

【０２３８】

実施例０４０：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－ピペラジン－１－イル－アセトアミド

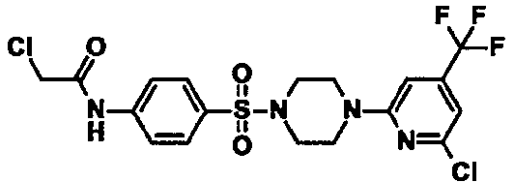
【化１６９】



040

工程１：２－クロロ－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］アセトアミド

【化１７０】



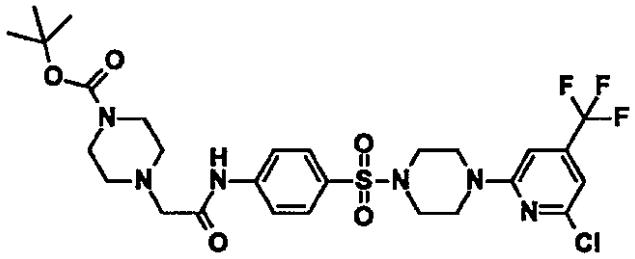
040a

化合物Ｉｎｔ－１（１００ｍｇ、２３８μｍｏｌ）、クロロアセチルクロリド（６７．１ｍｇ、５９４μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４６８ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を室温で４時間撹拌した。完了後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の生成物０４０ａ（１１８ｍｇ、収率１００％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：４９６．８．

【０２３９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルアニリノ］－２－オキソエチル］ピペラジン－１－カルボキシレート

【化１７１】



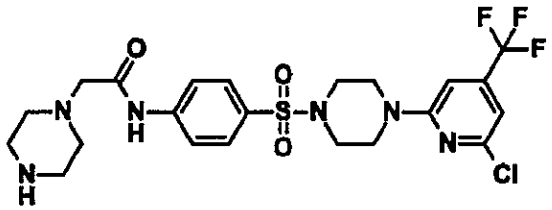
040b

化合物０４０ｂ（６０ｍｇ、１２１μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（４４．９ｍｇ、２４１μｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、引き続いてＤＩＰＥＡ（４６．８ｍｇ、６３．２μＬ、３６２μｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。完了後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮し、未精製の生成物０４０ｂ（７５ｍｇ、収率９６．１％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６４７．８．

【０２４０】

工程３：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－ピペラジン－１－イル－アセトアミド

【化１７２】



040

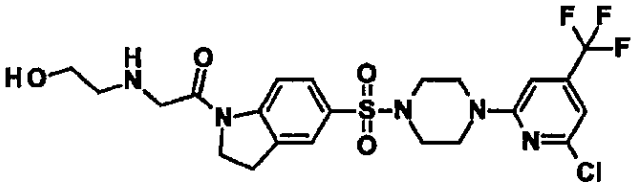
ＤＣＭ（５ｍＬ）およびＴＦＡ（２ｍＬ、１０８μｍｏｌ）中の化合物０４０ｂ（７０ｍｇ、１０８μｍｏｌ）を室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、実施例０４０（２９ｍｇ、収率３８．５％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５４７．５．

実施例０４０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　８．４－８．７（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ），７．６６（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．８－６．９（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｂｒ　ｄ，４Ｈ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ），３．１０（ｓ，６Ｈ），２．８９（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝４．４　Ｈｚ），２．７－２．８（ｍ，４Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ－６３．４６（ｍ，３Ｆ）．

【０２４１】

実施例０４１：１－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－イル］－２－（２－ヒドロキシエチルアミノ）エタノン

【化１７３】



041

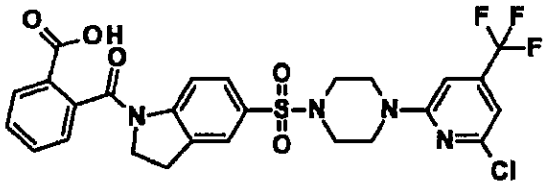
工程１において化合物Ｉｎｔ－１を化合物Ｉｎｔ－４で置き換え、工程２においてｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレートを２－アミノエタノールで置き換えることによって、化合物０４０の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０４１（２０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５４８．５．

実施例０４１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　８．８－９．１（ｍ，２Ｈ），８．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ），７．５－７．８（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９－７．０（ｍ，１Ｈ），４．０－４．３（ｍ，４Ｈ），３．７２（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），３．０８（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｓ，４Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ－６３．４５（ｍ，３Ｆ）．

【０２４２】

実施例０４２：２－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］安息香酸

【化１７４】



042

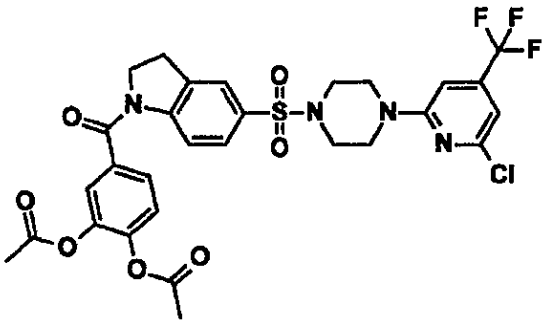
工程１において、５－エトキシカルボニル－１－メチル－ピラゾール－４－カルボン酸を２－メトキシカルボニル安息香酸に置き換えることにより、実施例０３５の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０４２（１５．１ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５９５．２．

Ｅｘａｍｐｌｅ ０４２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ ８．３０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．５５（ｍ，４Ｈ），７．５３－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．６３（ｍ，６Ｈ），３．１４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．０６－２．８２（ｍ，５Ｈ）．

【０２４３】

実施例０４３：［２－アセトキシ－４－［５－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルインドリン－１－カルボニル］フェニル］アセテート

【化１７５】



043

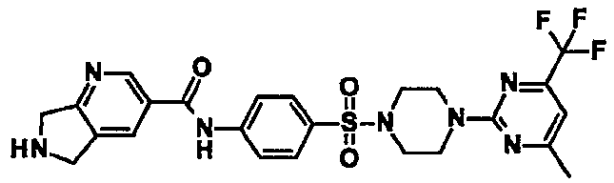
（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－オキサ－２，７－ジアザスピロ［４．５］デカ－２－エン－３－カルボン酸を７－３，４－ジアセトキシ安息香酸で置き換えることにより、化合物０３９ａの調製工程と同様に標記化合物を調製した。実施例０４３（９ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６６７．６．

実施例０４３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ ７．５－７．８（ｍ，４Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），３．９－４．２（ｍ，２Ｈ），３．６－３．８（ｍ，４Ｈ），３．１－３．３（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｂｒ ｔ，４Ｈ，Ｊ＝４．８ Ｈｚ），２．３０（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ－６３．４６（ｍ，３Ｆ）．

【０２４４】

実施例０４４：Ｎ－［４－［４－［４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド

【化１７６】

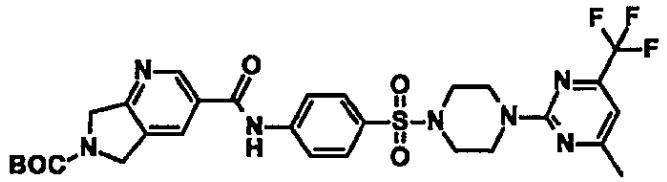


044

【０２４５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－［［４－［４－［４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート

【化１７７】



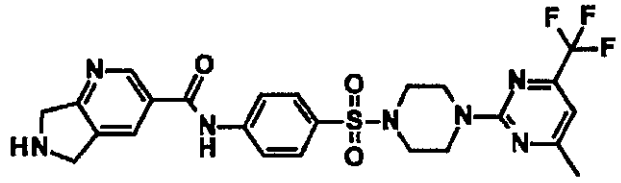
044a

６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸（８０．０ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（１ｍＬ）中溶液に、３－メチルピリジン（５６．３８ｍｇ、０．６１０ｍｍｏｌ）、メタンスルホニルクロリド（０．０４ｍＬ、０．４５０ｍｍｏｌ、１．５当量）を一度に添加した。反応物を５０℃で１時間加熱し、次いで、化合物Ｉｎｔ－１３（１３３．６６ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。反応物を５０℃でさらに３時間撹拌した。完了後、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）により精製して、実施例０４４ａ（８５ｍｇ、収率４３．３６％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６４８．２．

【０２４６】

工程２：Ｎ－［４－［４－［４－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド塩酸塩

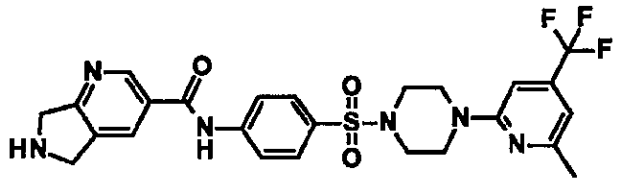
【化１７８】



044

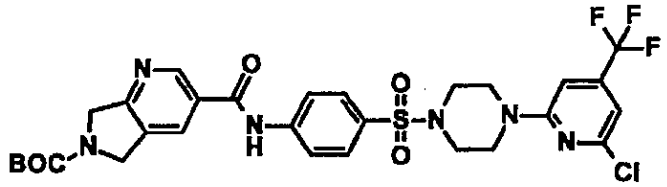
化合物０４４ａ（８５．０ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．０ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）中混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了後、反応溶液を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＨＣｌ）によって精製して、実施例０４４（７４ｍｇ、収率９５．９９％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［

（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５４８．２．
実施例０４４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１１．０３－１０．９７（ｍ，１Ｈ），１０．３０－１０．０９（ｍ，２Ｈ），９．１１－９．０５（ｍ，１Ｈ），８．４１－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．１１－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．７１（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．６８－４．６２（ｍ，２Ｈ），４．５９－４．５３（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．７９（ｍ，４Ｈ），３．０３－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ）．
【０２４７】
実施例０４５：Ｎ－［４－［４－［６－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド
【化１７９】



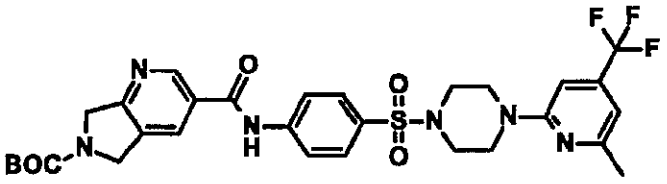
045

【０２４８】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－６－カルボキシレート
【化１８０】



045a

化合物０４５ａを、化合物Ｉｎｔ－１３を化合物Ｉｎｔ－１で置き換えることによって、化合物０４４ａの調製工程と同様に調製した。化合物０４５ａ（３４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６６７．２．
【０２４９】
工程２：Ｎ－［４－［４－［６－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド
【化１８１】



045b

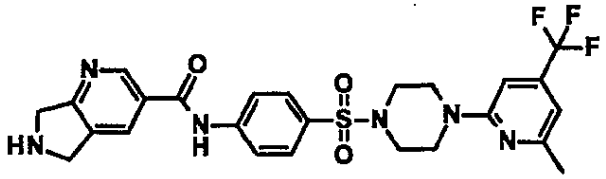
トリメチルボロキシン（３３．９５ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ）、化合物０４５ｂ（１

５０．０ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（６７．９ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）およびクロロ［（ジ（１－アダマンチル）－Ｎ－ブチルホスフィン）－２－（２－アミノビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（１５．０３ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）および水（０．８００ｍＬ）中混合物をＡｒ下、７０℃で３時間撹拌した。完了後、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＦＡ）により精製して、化合物０４５ｂ（１０５ｍｇ、収率８５．４４％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６４７．２．

【０２５０】

工程３：Ｎ－［４－［４－［６－メチル－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド

【化１８２】



045

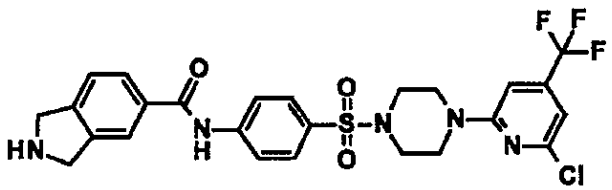
化合物０４５ｂ（１００．０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）およびＴＦＡ（１．０ｍＬ）中溶液を２５℃で１時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＨＣｌ）によって精製して、実施例０４５（４８．３ｍｇ、収率５３．５５％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５４７．３．

実施例０４５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ １１．０９－１１．２４（ｍ，１ Ｈ），１０．３８－１０．６２（ｍ，２ Ｈ），９．０６－９．１４（ｍ，１ Ｈ），８．３６－８．４２（ｍ，１ Ｈ），８．０４－８．１６（ｍ，２ Ｈ），７．６７－７．８６（ｍ，２ Ｈ），６．９０－６．９８（ｍ，１ Ｈ），６．７６－６．８５（ｍ，１ Ｈ），４．５７（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．５０ Ｈｚ，４ Ｈ），３．６８－３．７９（ｍ，４ Ｈ），２．９０－３．０４（ｍ，４ Ｈ），２．３５－２．４３（ｍ，３ Ｈ）．

【０２５１】

実施例０４６：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］イソインドリン－５－カルボキサミド

【化１８３】



046

工程１において、６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５，７－ジｇヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸を化合物Ｉｎｔ－１４に置き換え、化合物Ｉｎｔ－１３を化合物Ｉｎｔ－１に置き換えることによって、実施例０４４の調製と同様に標記化

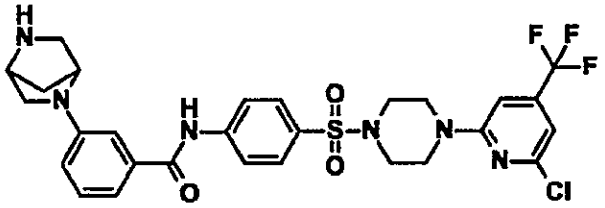
合物を調製した。実施例０４５（２２．８５ｍｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５６６．１．

実施例０４６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ １０．８７－１０．６４（ｍ，１Ｈ），１０．１１－９．７０（ｍ，２Ｈ），８．１２－８．０３（ｍ，２Ｈ），８．０１－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．７５－４．４２（ｍ，４Ｈ），３．７８－３．６４（ｍ，４Ｈ），２．９８（ｂｒ ｔ，Ｊ＝４．６ Ｈｚ，４Ｈ）．

【０２５２】

実施例０４７：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－（２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）ベンズアミド

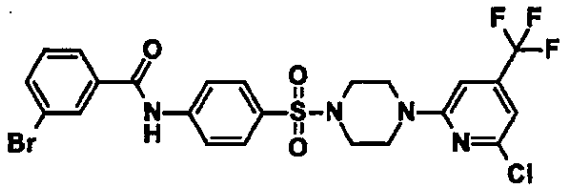
【化１８４】



047

工程１：３－ブロモ－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１８５】



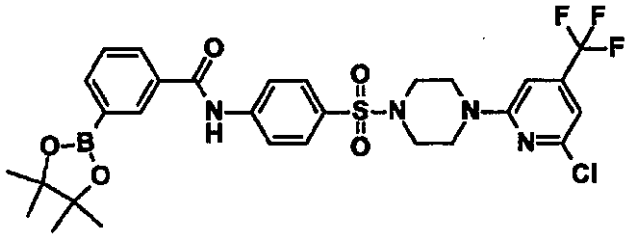
047a

化合物Ｉｎｔ－１（０．５ｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、３－ブロモベンゾイルクロリド（０．３ｇ、１．３６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３３１μＬ、２．３８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２ｍＬ）中混合物を室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の化合物０４７ａ（７００ｍｇ、収率９５．７％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６０４．８．

【０２５３】

工程２：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－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

【化１８６】



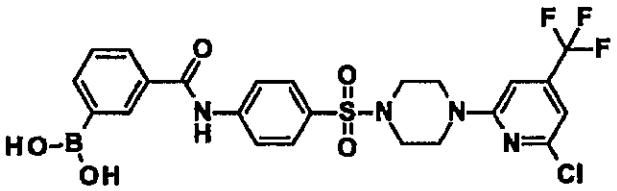
047b

化合物０４７ａ（１．０ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（４６３ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（４０６ｍｇ、４．１４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中混合物を５分間脱気し、次いで、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（６７．６ｍｇ、８２．８μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を密閉管中９０℃で２時間撹拌した。完了後、反応物を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝３０％で溶出）により精製して、化合物０４７ｂ（０．６ｇ、収率５５．４％）を橙色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６５１．３．

【０２５４】

工程３：［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］ボロン酸

【化１８７】



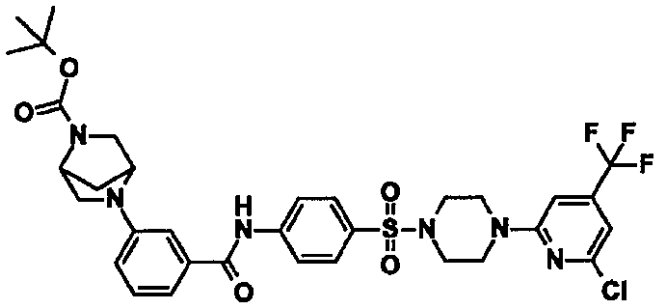
047c

化合物０４７ｂ（０．５ｇ、７６８μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解し、引き続いて６Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を９０℃で４時間加熱した。完了後、反応物を減圧濃縮して、未精製の０４７ｃ（０．４ｇ、９１．６％）を褐色の油状物として得、これを次の工程で直接使用した。

【０２５５】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル５－［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート

【化１８８】



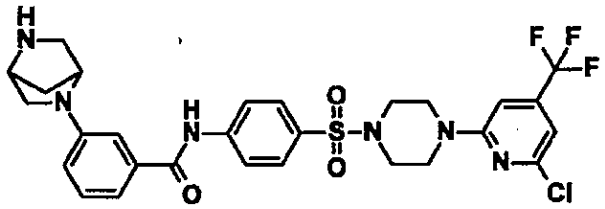
047d

化合物０４７ｃ（１３０ｍｇ、２２９μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（４５．３ｍｇ、２２９μｍｏｌ）、塩化銅（Ｉ）（２２．６ｍｇ、２２９μｍｏｌ）、ＴＥＡ（１００μＬ、６８６μｍｏｌ）およびモレキュラーシーブ４Å（０．２ｇ、２２９μｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中混合物を空気中で１２時間撹拌した。次いで、混合物をフィルタにかけ、濾液を減圧濃縮して、未精製の緑色の残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝４０％で溶出）によって精製して、化合物０４７ｄ（９０ｍｇ、収率５４．６％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：７２１．２．

【０２５６】

工程５：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－（２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）ベンズアミド

【化１８９】



047

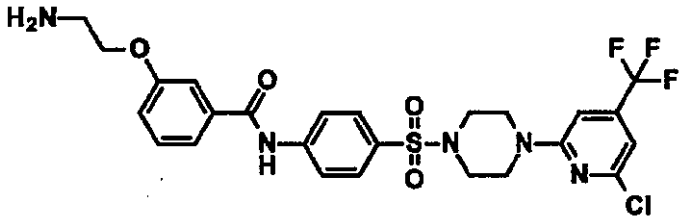
化合物０４７ｄ（１００ｍｇ、１３９μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、引き続いてＴＦＡ（２ｍＬ、１３９μｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。完了後、反応物を減圧濃縮し、分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、実施例０４７（１．５ｍｇ、収率１．４％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６２１．２．

実施例０４７：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ ８．００（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ），７．８２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ），７．３－７．５（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），４．７８（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），３．８２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４，１０．６ Ｈｚ），３．７－３．８（ｍ，４Ｈ），３．４１（ｂｒ ｓ，３Ｈ），３．１－３．２（ｍ，５Ｈ），２．３５（ｂｒ ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．４ Ｈｚ），２．０－２．２（ｍ，１Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ－６６．４９（ｍ，３Ｆ）．

【０２５７】

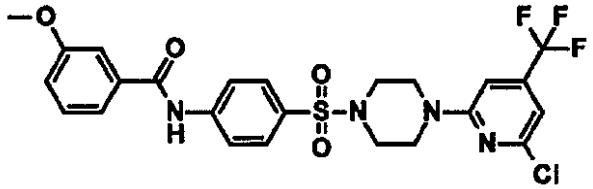
実施例０４８：３－（２－アミノエトキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベ

ンズアミド
【化１９０】



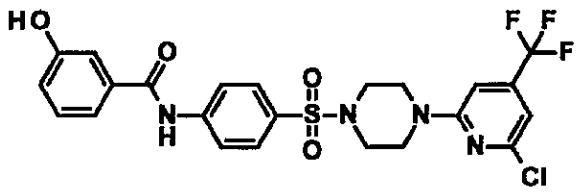
048

【０２５８】
工程１：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－メトキシ－ベンズアミド
【化１９１】



048a

化合物Ｉｎｔ－１（８００．０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（８ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（０．７９ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ、３当量）、３－メトキシベンゾイルクロリド（０．５３ｍＬ、３．８ｍｍｏｌ、２当量）を順に添加した。反応物を２０℃で１時間撹拌した。完了後、混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）および食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）により精製して、化合物０４８ａ（１０００ｍｇ、収率９４．７９％）を赤色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［$(M+H)^+$］：５５５．２．
【０２５９】
工程２：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－ヒドロキシ－ベンズアミド
【化１９２】



048b

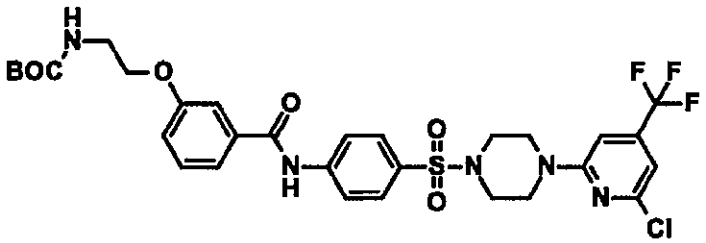
化合物０４８ａ（９８０．０ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ、１当量）、BBr_3（０．０１ｍＬ、２．６５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液を２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）でクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：Ｐ

Ｅ＝２０％で溶出）によって精製して、化合物０４８ｂ（８１０ｍｇ、収率８４．８％）を赤色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５６３．２．

【０２６０】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェノキシ］エチル］カルバメート

【化１９３】



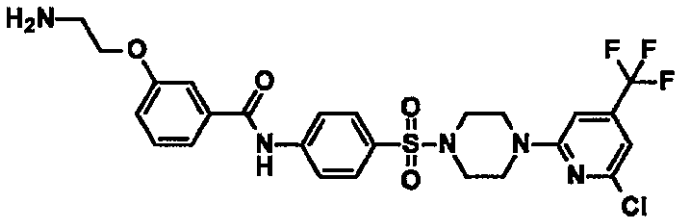
048c

化合物０４８ｂ（１５０．０ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモエチル）カルバメート（１２４．２８ｍｇ、０．５５０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１１４．９７ｍｇ、０．８３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．２５ｍＬ）中混合物を９０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）により精製して、化合物０４８ｃ（１１０ｍｇ、収率５７．９８％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：６８４．２．

【０２６１】

工程４：３－（２－アミノエトキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化１９４】

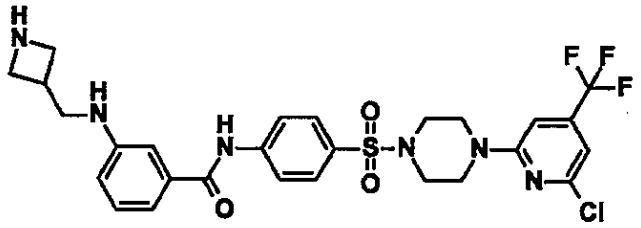


048

化合物０４８ｃ（１１０．０ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）中混合物を２０℃で１時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＨＣｌ）によって精製して、実施例０４８（４５ｍｇ、収率４５．１％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５８４．１．

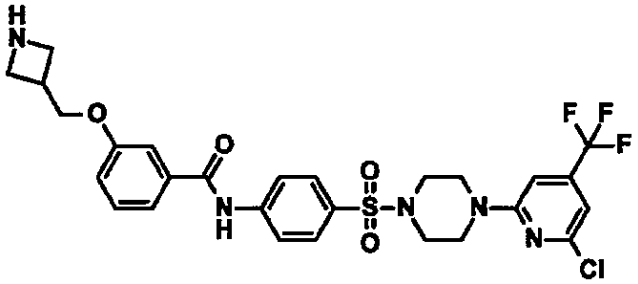
実施例０４８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ：１０．７３（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．１３（ｍ，３Ｈ），８．１１－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９９－６．９４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９４（ｍ，４Ｈ）．

【０２６２】
実施例０４９：３－（アゼチジン－３－イルメチルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド；
【化１９５】



049

工程４においてｔｅｒｔ－ブチル２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレートをｔｅｒｔ－ブチル３－（アミノメチル）アゼチジン－１－カルボキシレートに置き換えることによって、実施例０４７の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０４９（１ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６０９．４．
実施例０４９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　ｐｐｍ　７．８－７．９（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ），７．３－７．５（ｍ，１Ｈ），７．０－７．２（ｍ，３Ｈ），６．７－６．９（ｍ，３Ｈ），５．２５（ｂｒ，２Ｈ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ），４．０６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．４，１０．７　Ｈｚ），３．８２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．２，１０．９　Ｈｚ），３．６－３．７（ｍ，４Ｈ），３．３４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ），２．９－３．１（ｍ，４Ｈ），２．１０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝７．５　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）δ　ｐｐｍ－６６．４８（ｍ，３Ｆ）．
【０２６３】
実施例０５０：３－（アゼチジン－３－イルメトキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド
【化１９６】



050

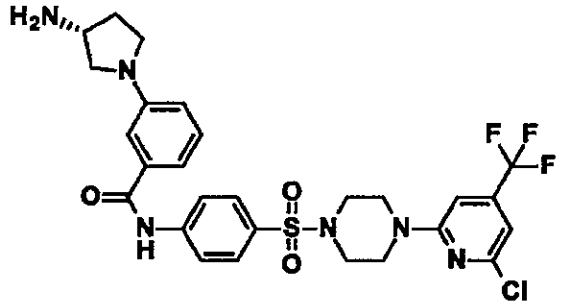
工程３においてｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモエチル）カルバメートをｔｅｒｔ－ブチル３－（ブロモメチル）アゼチジン－１－カルボキシレートに置き換えることによって、実施例０４８の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０５０（５６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６１０．４．
実施例０５０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．７４－１０．６９（ｍ，１Ｈ），９．１２－８．９８（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝

８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．７８－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．１３－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，４Ｈ）．

【０２６４】

実施例０５１：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［（３Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル］ベンズアミド

【化１９７】



051

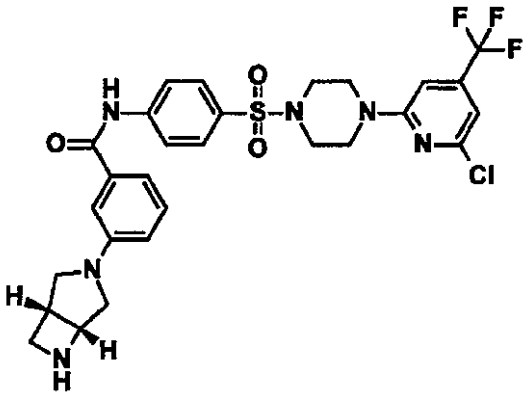
工程２においてｔｅｒｔ－ブチル－３，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－カルボキシレートをｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピロリジン－３－イルカルバメート塩酸塩に置き換えることにより、実施例０５２の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０５１（１８ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６０９．９．

実施例０５１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．５６（ｓ，１Ｈ），８．０－８．２（ｍ，５Ｈ），７．７５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ），７．３－７．４（ｍ，１Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），７．０－７．２（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９，８．１　Ｈｚ），３．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７－３．８（ｍ，４Ｈ），３．５－３．６（ｍ，３Ｈ），３．０－３．１（ｍ，４Ｈ），２．３－２．４（ｍ，１Ｈ），２．０－２．２（ｍ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６３．４６（ｍ，３Ｆ）．

【０２６５】

実施例０５２：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－（３，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル）ベンズアミド

【化１９８】

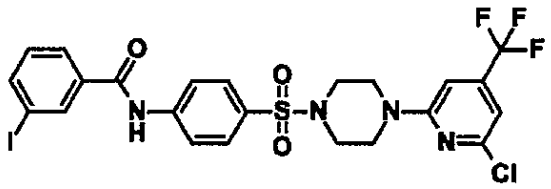


052

【０２６６】

工程１：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－ヨード－ベンズアミド

【化１９９】



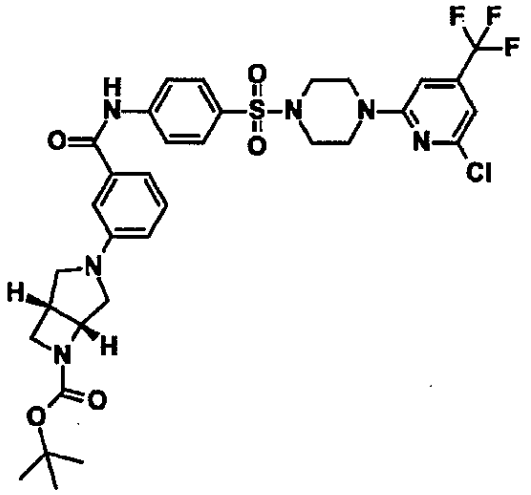
052a

化合物Ｉｎｔ－１（０．１５ｇ、３５６μｍｏｌ）、３－ヨードベンゾイルクロリド（１９０ｍｇ、７１３μｍｏｌ）およびＴＥＡ（１００μＬ、７１３μｍｏｌ）を室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝２０％で溶出）により精製して、化合物０５２ａ（１８０ｍｇ、収率７７．６％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６５１．２．

【０２６７】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル－３－［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］－３，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－カルボキシレート

【化２００】



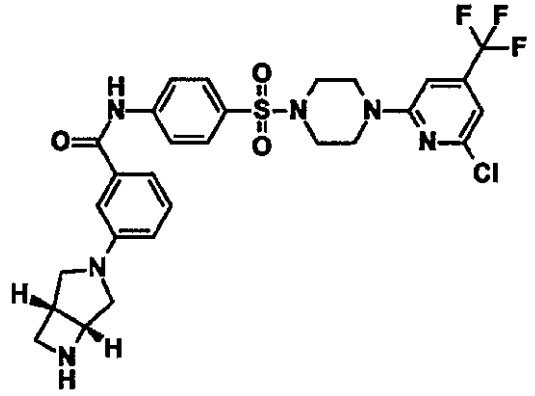
052b

Cs_2CO_3（１５０ｍｇ、４６１μｍｏｌ）、クロロ［（ジ（１－アダマンチル）－Ｎ－ブチルホスフィン）－２－（２－アミノビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（１５．４ｍｇ、２３μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル－３，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－６－カルボキシレート（４５．７ｍｇ、２３０μｍｏｌ）、Ｎ－（４－（（４－（６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－３－ヨードベンズアミド（７５ｍｇ、１１５μｍｏｌ）の脱気した１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中混合物をマイクロ波反応器中にて７５℃で１時間加熱した。完了後、混合物を氷水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝４０％で溶出）によって精製して、化合物０５２ｂ（５０ｍｇ、収率６０．２％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ実測値（ESI^+）［$(M+H)^+$］：７２１．２．

【０２６８】

工程３：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－（３，６－ジアザビシクロ［３．２．０］ヘプタン－３－イル）ベンズアミド

【化２０１】



052

化合物０５２ｂ（５０ｍｇ、６９．３μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、引き続いてＴＦＡ（２ｍＬ、６９．３μｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で撹拌し、１時間後に完了した。完了後、反応物を減圧濃縮し、分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によっ

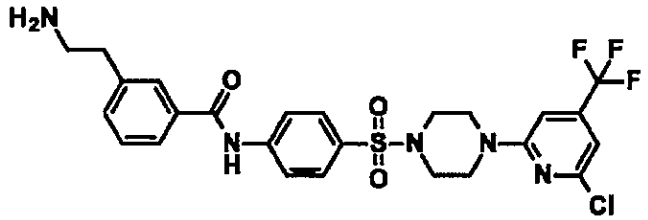
て精製して、実施例０５２（２．７ｍｇ、収率５．２％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：６２１．２．

実施例０５２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　８．０１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ），７．８２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ），７．４６（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝５．０　Ｈｚ），７．１－７．３（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），４．６０（ｓ，３Ｈ），４．１９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ），３．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．６　Ｈｚ），３．７－３．８（ｍ，４Ｈ），３．５－３．６（ｍ，２Ｈ），３．１－３．２（ｍ，４Ｈ），３．０－３．１（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６６．４９（ｍ，３Ｆ）．

【０２６９】

実施例０５３：３－（２－アミノエチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２０２】



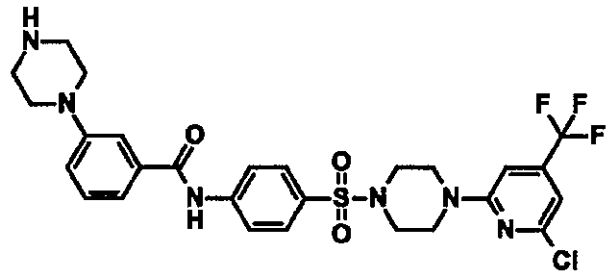
工程１において、６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸を化合物Ｉｎｔ－１５に置き換え、化合物Ｉｎｔ－１３を化合物Ｉｎｔ－１に置き換えることによって、実施例０４４の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０５３（９３．９ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ＋）［（Ｍ＋Ｈ）＋］：５６８．３．

実施例０５３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．５１－１０．８４（ｍ，１　Ｈ），８．０３－８．１１（ｍ，２　Ｈ），７．７２－７．８３（ｍ，４　Ｈ），７．４１－７．４７（ｍ，２　Ｈ），７．０７－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．９４－６．９９（ｍ，１　Ｈ），３．６５－３．８０（ｍ，４　Ｈ），２．９９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝４．７７　Ｈｚ，４　Ｈ），２．７０－２．８７（ｍ，４　Ｈ）．

【０２７０】

実施例０５４：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－ピペラジン－１－イル－ベンズアミド

【化２０３】



０５４

工程１において、６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸を３－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）安息香酸に置き換え、化合物Ｉｎｔ－１３を化合物Ｉｎｔ－１に置き換えることによって、実施例０４４の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０５４（１

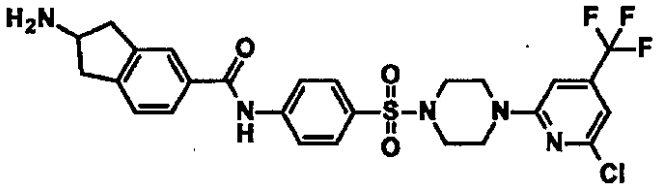
００．２ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６０９．３．

実施例０５４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．４６－１０．７０（ｍ，１　Ｈ），７．９８－８．１４（ｍ，２　Ｈ），７．６９－７．８４（ｍ，２　Ｈ），７．２９－７．５１（ｍ，３　Ｈ），７．０８－７．２０（ｍ，２Ｈ），６．９４－７．０１（ｍ，１　Ｈ），３．６４－３．８３（ｍ，４　Ｈ），３．０８－３．１６（ｍ，４　Ｈ），２．９８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝４．６３　Ｈｚ，４　Ｈ），２．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．５０　Ｈｚ，４　Ｈ）．

【０２７１】

実施例０５５：２－アミノ－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド

【化２０４】



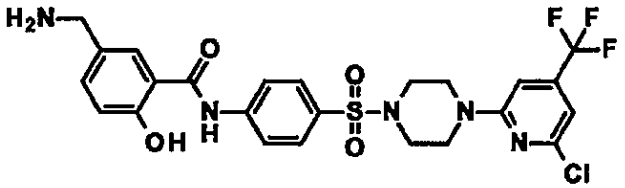
工程１において、６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸を化合物Ｉｎｔ－１６に置き換え、化合物Ｉｎｔ－１３を化合物Ｉｎｔ－１に置き換えることによって、実施例０４４の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０５５（４９．６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：５８０．３．

実施例０５５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．４７－１０．６４（ｍ，１　Ｈ），８．０４－８．１４（ｍ，２　Ｈ），７．７０－７．８７（ｍ，４　Ｈ），７．３０－７．４０（ｍ，１　Ｈ），７．０８－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．９９（ｍ，１　Ｈ），３．６５－３．８３（ｍ，５　Ｈ），３．０９－３．１５（ｍ，２　Ｈ），２．９９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１６　Ｈｚ，４　Ｈ），２．６０－２．７０（ｍ，２　Ｈ）．

【０２７２】

実施例０５６：５－（アミノメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－ヒドロキシ－ベンズアミド

【化２０５】

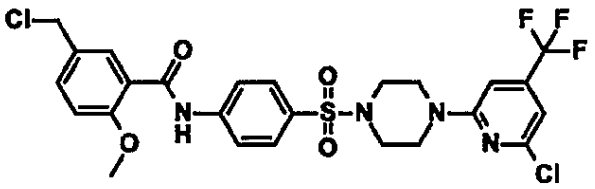


056

【０２７３】

工程１：Ｎ－（４－（（４－（６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－５－（クロロメチル）－２－メトキシベンズアミド

【化２０６】



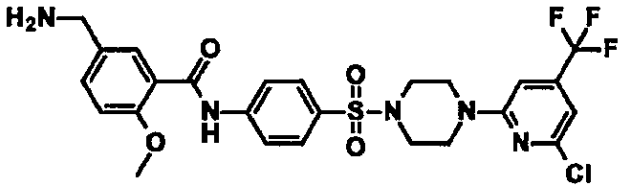
056a

５－（クロロメチル）－２－メトキシ－安息香酸（１００．０ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液に、$SOCl_2$（９２．８４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を２０℃で３０分間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣を乾燥ＤＣＭ（５ｍＬ）に再溶解した。次いで、化合物Ｉｎｔ－１（０．２１ｇ、０．５００ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．１０ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を上記溶液に添加した。混合物を２０℃で３時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧濃縮して、化合物０５６ａ（２８０ｍｇ、収率９３．０９％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６０３．２．

【０２７４】

工程２：５－（アミノメチル）－Ｎ－（４－（（４－（６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－メトキシベンズアミド

【化２０７】



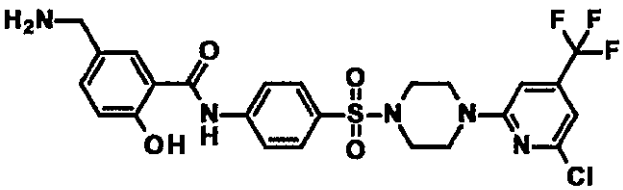
056b

化合物０５６ａ（２００．０ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中溶液に、$NH_3 \cdot H_2O$（１．０ｍＬ、０．４３０ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を密閉管中、５０℃で４時間撹拌した。完了後、溶液を水（１５ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の化合物０５６ｂ（１８５ｍｇ、収率９５．５８％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５８４．１．

【０２７５】

工程３：５－（アミノメチル）－Ｎ－（４－（（４－（６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－ヒドロキシベンズアミド

【化２０８】



056

化合物０５６ｂ（１００．０ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）

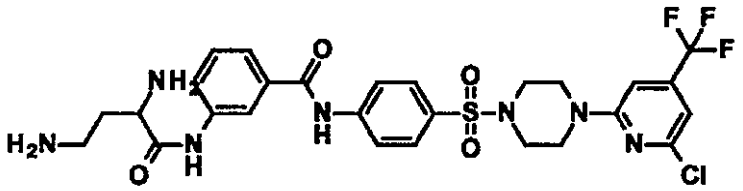
中混合物に、$AlCl_3$（１１２．９２ｍｇ、０．８６０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で１５時間撹拌した。完了後、溶媒を減圧濃縮して、残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＨＣｌ）によって精製して、実施例０５６（６．１ｍｇ、収率６．１３％）を青色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５７０．０．

実施例０５６：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ１１．６５－１１．４５（ｍ，１Ｈ），１０．７７（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．１７（ｍ，３Ｈ），８．０７－７．９８（ｍ，３Ｈ），７．８０－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），４．０７－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．０６－２．９４（ｍ，４Ｈ）．

【０２７６】

実施例０５７：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－（２，４－ジアミノブタノイルアミノ）ベンズアミド

【化２０９】

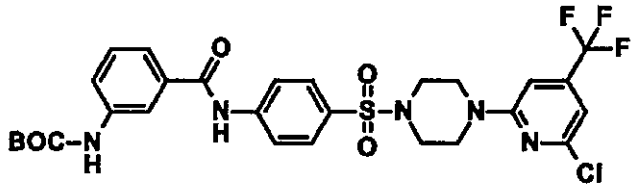


057

【０２７７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］カルバメート

【化２１０】



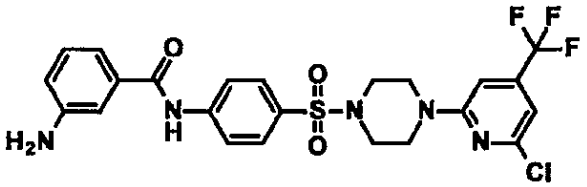
057a

３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）安息香酸（５６３．７５ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）および$SOCl_2$（２．８３ｇ、２３．７６ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）およびＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中混合物を２５℃で６時間撹拌した。次いで、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを乾燥ＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に再溶解し、化合物Ｉｎｔ－１（５００．０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．５ｍＬ、３．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中混合物に添加した。混合物を１５℃で２時間撹拌した。完了後、混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、食塩水（５０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＦＡ）により精製して、化合物０５７ａ（６２０ｍｇ、収率８１．５３％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６４０．１．

【０２７８】

工程２：３－アミノ－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２１１】



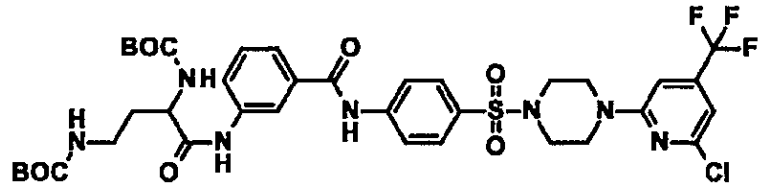
057b

化合物０５７ａ（６２０．０ｍｇ、０．９７０ｍｍｏｌ）、塩酸のジオキサン（２０．０ｍＬ、８０ｍｍｏｌ）中混合物を２５℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これをＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）に再溶解し、K_2CO_3水溶液でｐＨ８．０まで塩基性化した。有機層を食塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して、化合物０５７ｂ（５００ｍｇ、収率９５．６％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５４０．１．

【０２７９】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－４－［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］アニリノ］－４－オキソ－ブチル］カルバメート

【化２１２】



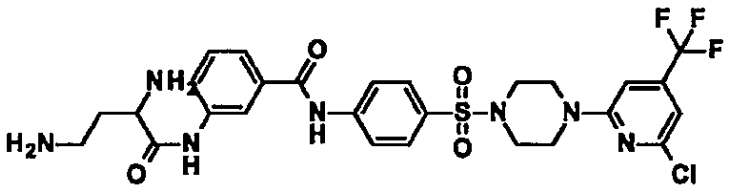
057c

２，４－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ブタン酸（１７６．８９ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）および３－メチルピリジン（１３７．９８ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（３．０３ｍＬ）中溶液に、ＭｓＣｌ（０．０５ｍＬ、０．５９０ｍｍｏｌ）を添加し、１５℃で４時間撹拌した。次いで、化合物０５７ｂ（２００．０ｍｇ、０．３７０ｍｍｏｌ）を上記混合物に添加し、これを５０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して、未精製の化合物０５７ｃ（２００ｍｇ、収率６４．２６％）を黄色の油状物として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：８４０．３．

【０２８０】

工程４：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－（２，４－ジアミノブタノイルアミノ）ベンズアミド

【化２１３】



057

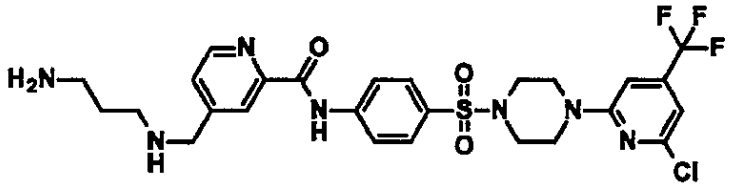
化合物０５７ｃ（２００．０ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）のジオキサン中ＨＣｌ（５．０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）中混合物を２５℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてNH_4HCO_3）によって精製して、実施例０５７（３２．８ｍｇ、収率２１．２７％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６４０．２．

実施例０５７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．２７－１０．９６（ｍ，１　Ｈ），８．１７－８．３０（ｍ，１　Ｈ），８．０４－８．１１（ｍ，２　Ｈ），７．９０－７．９６（ｍ，１　Ｈ），７．７３－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．６９（ｍ，１　Ｈ），７．４４－７．５３（ｍ，１　Ｈ），７．０７－７．１１（ｍ，１　Ｈ），６．９４－６．９９（ｍ，１　Ｈ），３．７０－３．８０（ｍ，４　Ｈ），３．２９－３．４４（ｍ，５　Ｈ），２．９９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝４．５２　Ｈｚ，４　Ｈ）．

【０２８１】

実施例０５８：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－２－カルボキサミド；

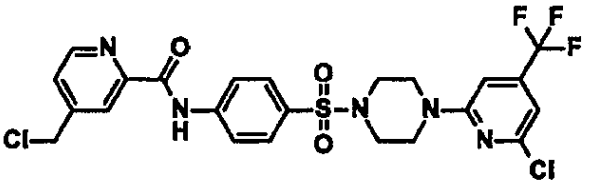
【化２１４】



058

工程１：４－（クロロメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－２－カルボキサミド

【化２１５】



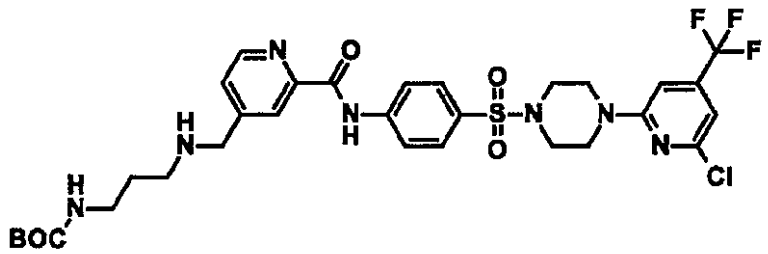
058a

３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）安息香酸を４－（クロロメチル）ピリジン－２－カルボン酸に置き換えることによって、化合物０５７ａの調製と同様に化合物０５８ａを調製した。化合物０５８ａ（２００ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５７４．２．

【０２８２】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［［２－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］－４－ピリジル］メチルアミノ］プロピル］カルバメート

【化２１６】



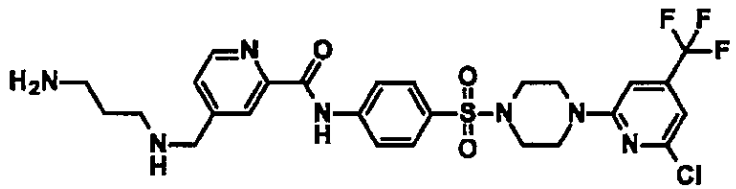
058b

化合物０５８ａ（２００．０ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１４４．３７ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、ＫＩ（０．０１ｍＬ、０．１７０ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメート（１２１．３４ｍｇ、０．７００ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中混合物を７０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して、未精製の化合物０５８ｂ（２００ｍｇ、収率８０．６５％）を黄色の油状物として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ESI^+）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：７１２．２．

【０２８３】

工程３：４－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－２－カルボキサミド

【化２１７】



058

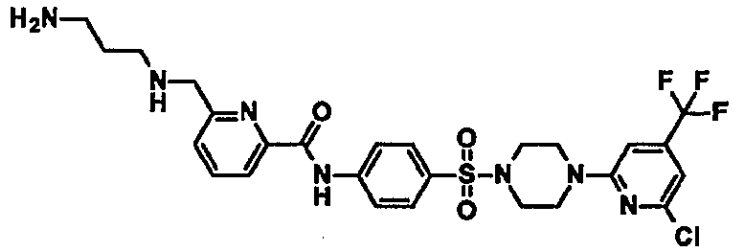
化合物０５８ｂ（２００．０ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）およびＴＦＡ（３．２ｇ、２８．０８ｍｍｏｌ）中混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてNH_4HCO_3）によって精製して、実施例０５８（９７．５ｍｇ、収率５６．３％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ESI^+）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６１２．３．

実施例０５８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ １１．２５－１０．８４（ｍ，１Ｈ），８．６６（ｄ，Ｊ＝４．９ Ｈｚ，１Ｈ），８．３０－８．０８（ｍ，３Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．６１－３．８３（ｓ，２Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．９５－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．４０（ｍ，２Ｈ）．

【０２８４】

実施例０５９：６－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－２－カルボキサミド

【化２１８】



059

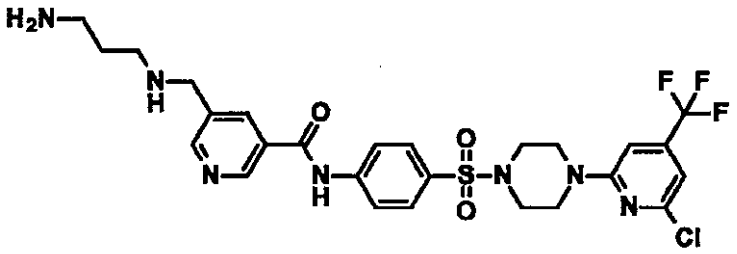
工程１において、６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸を化合物Ｉｎｔ－１７に置き換え、化合物Ｉｎｔ－１３を化合物Ｉｎｔ－１に置き換えることによって、実施例０４４の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０５９（５１．３ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６１２．３．

実施例０５９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　８．２０（ｄ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ，２Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，５Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝４．８　Ｈｚ，５Ｈ），２．６２－２．５７（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｔ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ，２Ｈ）．

【０２８５】

実施例０６０：５－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ピリジン－３－カルボキサミド；

【化２１９】



060

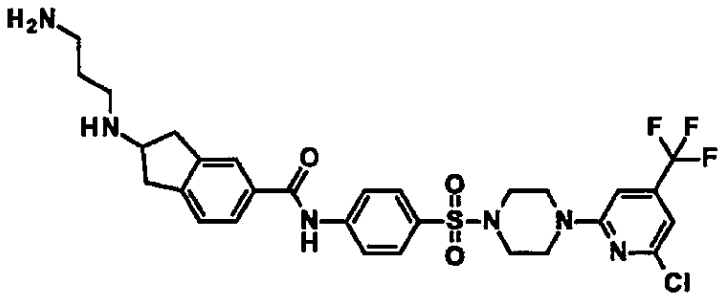
工程１において４－（クロロメチル）ピリジン－２－カルボン酸を５－（ブロモメチル）ピリジン－３－カルボン酸に置き換えることによって、実施例０５８の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０６０（３８ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６１２．０．

実施例０６０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ：８．９５（ｓ，１Ｈ），８．７５－８．６４（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．１７（ｍ，１Ｈ），８．１０－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９８－６．９１（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），３．７４－３．６８（ｍ，４Ｈ），２．９９（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），２．６６－２．５２（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｓ，２Ｈ）．

【０２８６】

実施例０６１：２－（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；

【化２２０】



061

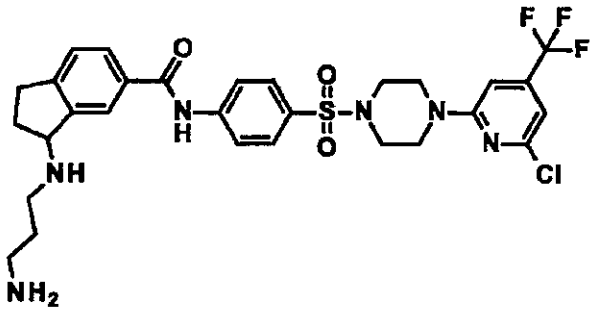
工程１において、６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸を化合物Ｉｎｔ－１８に置き換え、化合物Ｉｎｔ－１３を化合物Ｉｎｔ－１に置き換えることによって、実施例０４４の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０６１（８７．９ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６３７．２．

実施例０６１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．６６－１０．８２（ｍ，１　Ｈ），９．７１－９．９７（ｍ，２　Ｈ），８．０７－８．３７（ｍ，５　Ｈ），７．８２－７．９６（ｍ，２　Ｈ），７．７０－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．５１（ｍ，１　Ｈ），７．０５－７．１５（ｍ，１　Ｈ），６．８７－７．００（ｍ，１　Ｈ），３．９８－４．１５（ｍ，１　Ｈ），３．６３－３．７９（ｍ，４　Ｈ），３．２２－３．３７（ｍ，４　Ｈ），３．０８－３．１８（ｍ，２　Ｈ），２．９１－３．０２（ｍ，６　Ｈ），２．００－２．１０（ｍ，２　Ｈ）．

【０２８７】

実施例０６２：３－（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；

【化２２１】

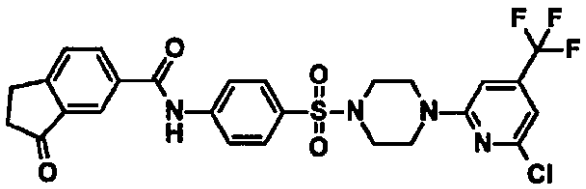


062

【０２８８】

工程１：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－１－オキソ－インダン－５－カルボキサミド

【化２２２】



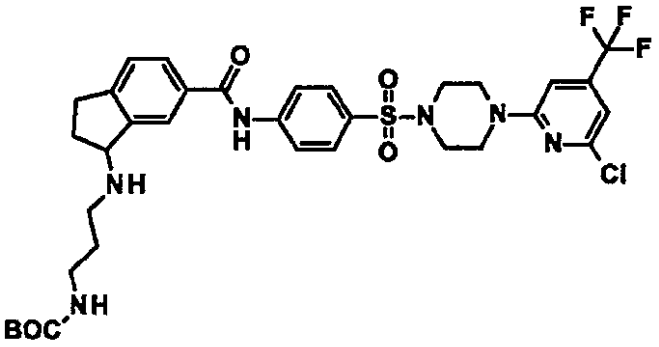
062a

３－オキソインダン－５－カルボン酸（２００．０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、化合物Ｉｎｔ－１（４７７．７７ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）および３－メチルピリジン（０．４３ｍＬ、４．５４ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中混合物に、ＭｓＣｌ（５２０．１８ｍｇ、４．５４ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。混合物を４５℃に加熱し、２時間撹拌した。完了後、混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＦＡ）により精製して、化合物０６２ａ（１８０ｍｇ、収率２７．３８％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５７９．２．

【０２８９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［［６－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］インダン－１－イル］アミノ］プロピル］カルバメート

【化２２３】



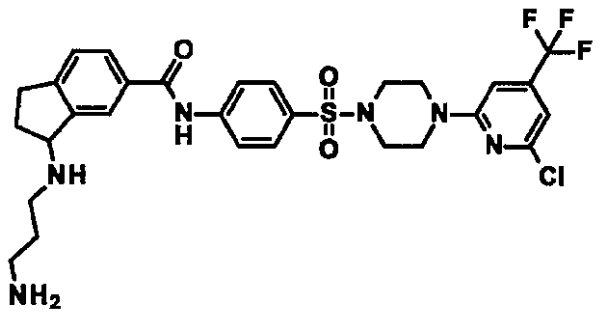
062b

化合物０６２ａ（１００．０ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメート（６０．１９ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）およびチタン（ＩＶ）イソプロポキシド（９８．１８ｍｇ、０．３５０ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）中混合物を５０℃で１５時間撹拌した。次いで、混合物を減圧濃縮して残渣を得た。ＭｅＯＨ中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４３．４１ｍｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）を上記残渣に添加し、混合物を５０℃で４時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して、未精製の化合物０６２ｂ（１００ｍｇ、収率７８．５４％）を黄色の油状物として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：７３７．４．

【０２９０】

工程３：３－（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド

【化２２４】



062

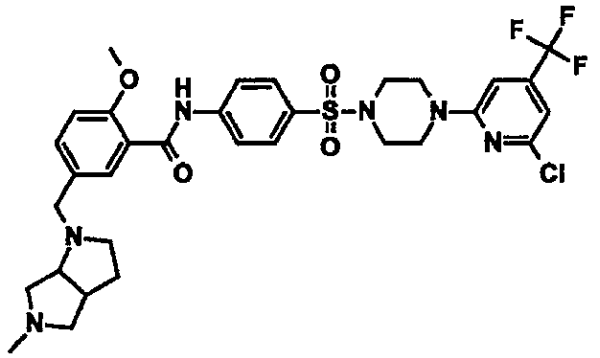
化合物０６２ｂ（１００．０ｍｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）およびＴＦＡ（１０．０ｍＬ）中混合物を２５℃で２時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＨＣｌ）によって精製し、実施例０６２（１．９ｍｇ、収率２．１６％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６３７．３．

実施例０６２：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ １０．８５（ｓ，１Ｈ），９．６６－９．２３（ｍ，２Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．０５（ｍ，４Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．９ Ｈｚ，３Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．８０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．８９（ｍ，７Ｈ），２．４７－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９６（ｍ，２Ｈ）．

【０２９１】

実施例０６３：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－５－［（５－メチル－２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピロール－１－イル）メチル］ベンズアミド

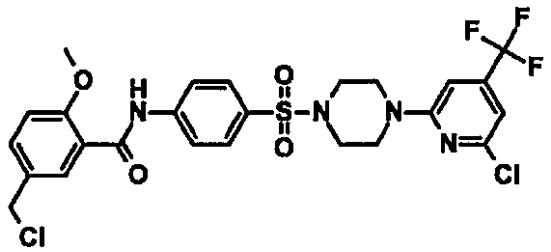
【化２２５】



063

工程１：５－（クロロメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－ベンズアミド

【化２２６】



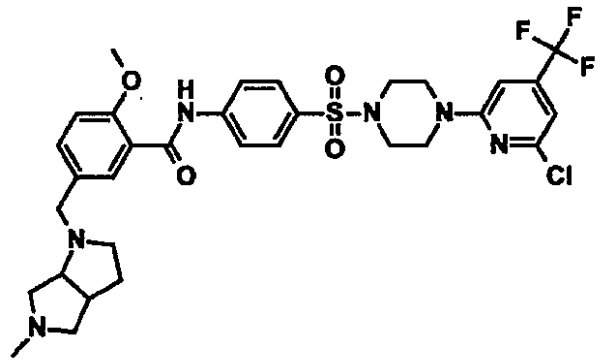
063a

５－（クロロメチル）－２－メトキシベンゾイルクロリド（６８７ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）、化合物Ｉｎｔ－１（０．６６０ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（７９４ｍｇ、７．８４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中混合物を室温で１６時間撹拌した。完了後、混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の化合物０６３ａ（９４６ｍｇ、１００％）を得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）］$^+$：６０３．１

【０２９２】

工程２：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－５－［（５－メチル－２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１－イル）メチル］ベンズアミド

【化２２７】



063

化合物０６３ａ（０．０６０ｇ、９９．４μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３８．６ｍｇ、２９８μｍｏｌ）および５－メチルオクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール（２５．１ｍｇ、１９９μｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中混合物を８０℃で一晩撹拌した。完了後、混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、生成物（１ｍｇ、１．４１％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）］$^+$：６９３．１

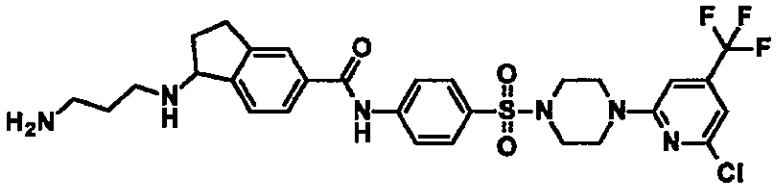
実施例０６３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ｐｐｍ １０．５３（ｓ，１Ｈ），８．００－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．４８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８６（ｍ，３Ｈ），３．８０－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．３７（ｍ，３Ｈ），３．００－２．９５（ｍ，６Ｈ），２．８０－２．７２（ｍ，４Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，１Ｈ），

１．５６－１．４６（ｍ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６８．５５（ｓ，３Ｆ）．

【０２９３】

実施例０６４：１－（３－アミノプロピルアミノ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］インダン－５－カルボキサミド；

【化２２８】



064

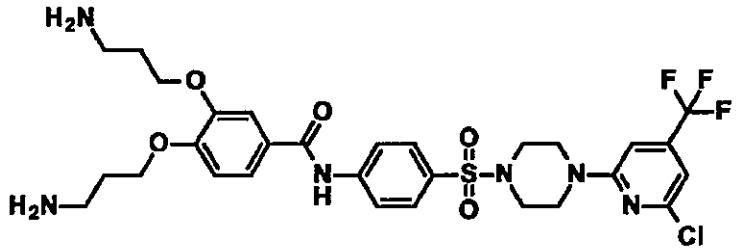
工程１において３－オキソインダン－５－カルボン酸を１－オキソインダン－５－カルボン酸に置き換えることによって、実施例０６２の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０６４（８７．９ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６３７．３．

実施例０６４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．７９（ｓ，１Ｈ），１０．０３－９．４５（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，４Ｈ），８．０４－７．９２（ｍ，３Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），５．９２－５．６７（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．８６－３．７３（ｍ，４Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．０７－２．９３（ｍ，７Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，２Ｈ）．

【０２９４】

実施例０６５：３，４－ビス（３－アミノプロポキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２２９】

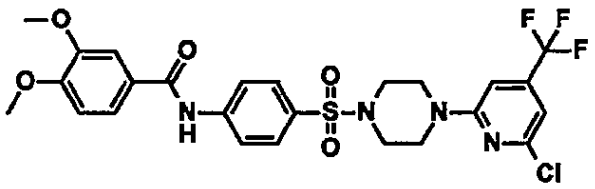


065

【０２９５】

工程１：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３，４－ジメトキシ－ベンズアミド

【化２３０】



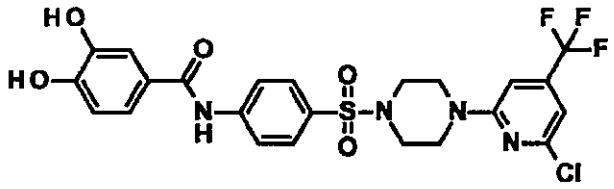
065a

ＳＯＣｌ$_2$（４．０ｍＬ、０．７５０ｍｍｏｌ、１当量）を、３，４－ジメトキシ安息香酸（２７４．４４ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）のトルエン（４ｍＬ）中溶液に室温で添加した。その後、１００℃まで３時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣を４ｍＬのＤＣＭに再溶解し、これを室温で化合物Ｉｎｔ－１（３１７ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中混合物に滴下した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝５０％で溶出）によって精製して化合物０６５ａ（３８７ｍｇ、収率８３．４３％）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５８５．１．

【０２９６】

工程２：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３，４－ジヒドロキシ－ベンズアミド

【化２３１】



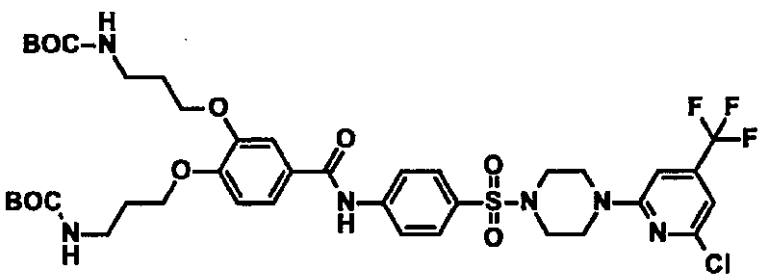
065b

化合物（１８７．０ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に、ＢＢｒ$_3$（２４０．２４ｍｇ、０．９６０ｍｍｏｌ）を２５℃で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加して反応をクエンチした。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製し、化合物０６５ｂ（９６ｍｇ、収率４８．５３％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：５５７．１．

【０２９７】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［２－［３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロポキシ］－４－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェノキシ］プロピル］カルバメート

【化２３２】



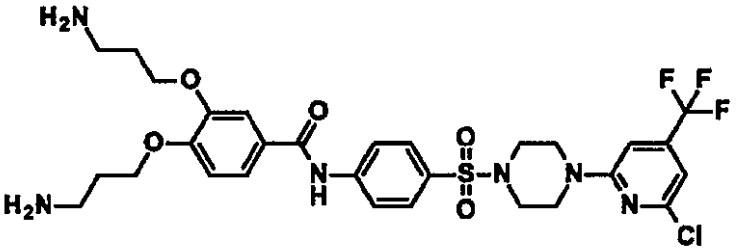
065c

化合物０６５ｂ（５６．０ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２０．０ｍｇ）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－ヨードプロピル）カルバメート（０．０８ｍＬ、０．１５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．４ｍＬ）中混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物を水（５ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（８ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、化合物０６５ｃ（４５ｍｇ、収率４６．２３％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：８７１．３．

【０２９８】

工程４：３，４－ビス（３－アミノプロポキシ）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２３３】



065

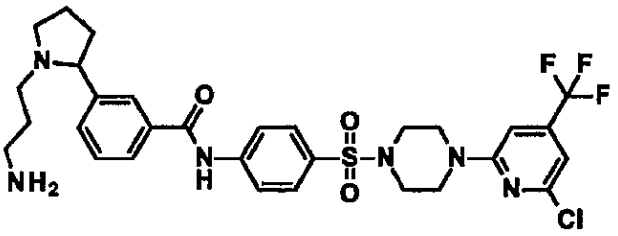
化合物０６５ｃ（４５．０ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を４ＭＴＦＡ／ジオキサン（４ｍＬ）に溶解し、混合物を室温で４時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、実施例０６５（２３ｍｇ、収率６５．６９％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６７１．３．

実施例０６５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ｐｐｍ １０．６７（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．７０－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．１６（ｓ，４Ｈ），３．７２（ｓ，４Ｈ），２．９９（ｓ，８Ｈ），２．０４（ｓ，４Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ｐｐｍ－６３．４６（ｓ，３Ｆ）．

【０２９９】

実施例０６６：３－［１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－イル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２３４】



066

工程１において、６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸を化合物Ｉｎｔ－１９に置き換え、化合物Ｉｎｔ－１３を化合物Ｉｎｔ－１に置き換えることによって、実施例０４４の調製と同様に標記化合

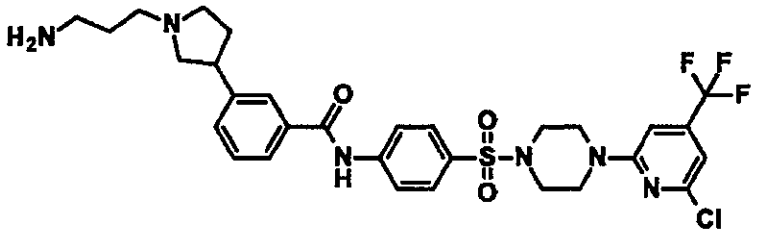
物を調製した。実施例０６６（２２．８５ｍｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６５１．２．

実施例０６６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　８．０６（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．６１－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．００（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝４．５　Ｈｚ，４Ｈ），２．６０－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．０６（ｍ，４Ｈ），１．９５－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．４７（ｍ，３Ｈ）．

【０３００】

実施例０６７：３－［１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－３－イル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２３５】



067

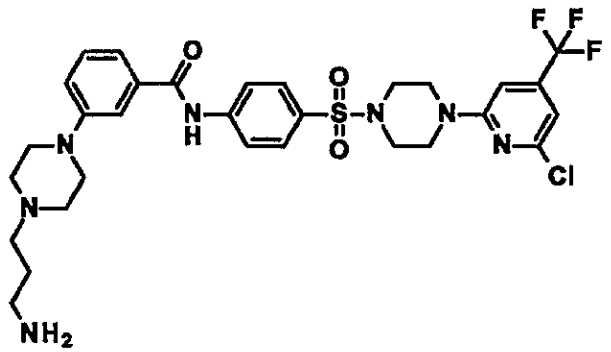
工程１において、６－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－５，７－ジヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－カルボン酸を化合物Ｉｎｔ－２０に置き換え、化合物Ｉｎｔ－１３を化合物Ｉｎｔ－１に置き換えることによって、実施例０４４の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０６７（２２．８５ｍｇ）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６５１．２．

実施例０６７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　８．０６（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．８６－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｓ，３Ｈ），７．５９－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９３（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．０２－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．９２－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３２－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５０（ｍ，２Ｈ）．

【０３０１】

実施例０６８：３－［４－（３－アミノプロピル）ピペラジン－１－イル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２３６】

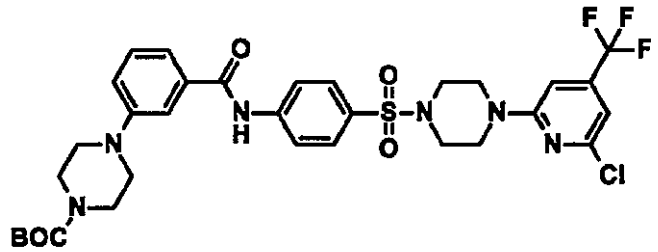


068

【０３０２】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］ピペラジン－１－カルボキシレート

【化２３７】



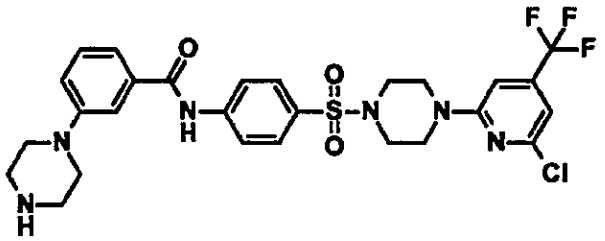
068a

３－（４－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル）安息香酸（３００．０ｍｇ、０．９８０ｍｍｏｌ）、３－メチルピリジン（１８２．３９ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）およびＭｓＣｌ（０．１１ｍＬ、１．４７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、化合物Ｉｎｔ－１（４１２．１ｍｇ、０．９８０ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、これを室温でさらに２時間撹拌した。完了後、混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、化合物０６８ａ（２１０ｍｇ、収率３０．２４％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：７０９．２．

【０３０３】

工程２：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－ピペラジン－１－イル－ベンズアミド

【化２３８】



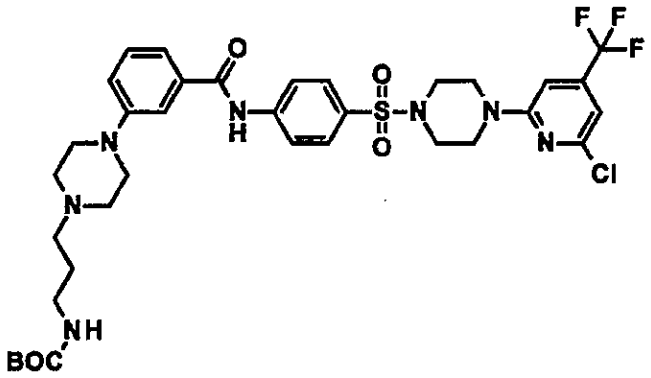
068b

化合物０６８ａ（２１０．０ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１．１４ｍＬ）中混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して、化合物０６８ｂ（１８０ｍｇ、収率９９．８％）を黄色の油状物として得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６０９．１．

【０３０４】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［４－［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］ピペラジン－１－イル］プロピル］カルバメート

【化２３９】



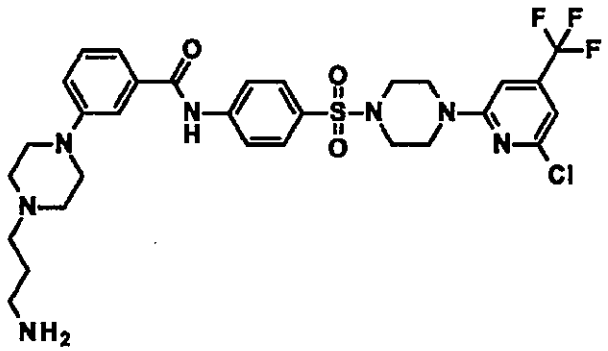
068c

化合物０６８ｂ（１９０．０ｍｇ、０．３１０ｍｍｏｌ）、ＫＩ（０．０ｍＬ、０．０３０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６２０ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－クロロプロピル）カルバメート（９０．６２ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中混合物を８０℃で１６時間撹拌した。完了後、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これを分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、化合物０６８ｃ（１２０ｍｇ、収率５０．２％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：７６６．２．

【０３０５】

工程４：３－［４－（３－アミノプロピル）ピペラジン－１－イル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２４０】



068

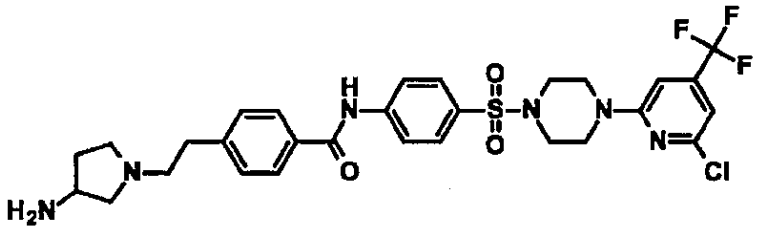
化合物０６８ｃ（１２０．０ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（０．６ｍＬ）中混合物を室温で１時間撹拌した。完了後、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）によって精製して、実施例０６８（６５ｍｇ、収率６２．０１％）を黄色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６６６．０．

実施例０６７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　ｐｐｍ：８．０７－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｓ，２Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），３．７４－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．２３－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．９７（ｓ，４Ｈ），２．３７－２．３２（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ）．

【０３０６】

実施例０６９：４－［２－（３－アミノピロリジン－１－イル）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

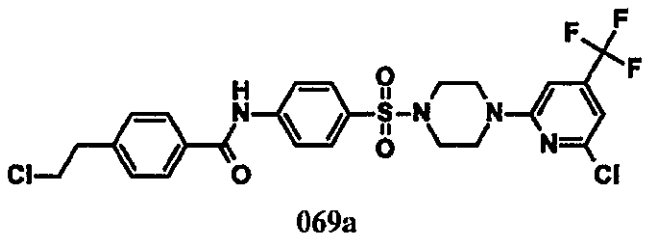
【化２４１】



069

工程１：４－（２－クロロエチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２４２】



069a

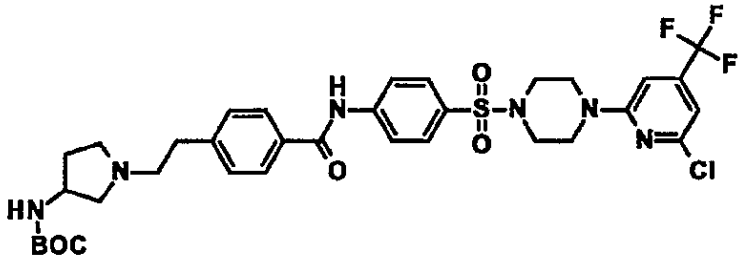
化合物Ｉｎｔ－１（１．２６ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．５１ｇ、２．０９ｍＬ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中混合物に、４－（２－クロロエチル）ベンゾイルクロ

リド（１．０３ｇ、５．０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液を０℃で滴下した。混合物を室温までゆっくり加温し、４０分間撹拌した。完了後、混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝１０％で溶出）により精製して、化合物０６９ａ（０．８５０ｇ、４８％）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）］$^+$：５８７．１

【０３０７】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［２－［４－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］エチル］ピロリジン－３－イル］カルバメート

【化２４３】



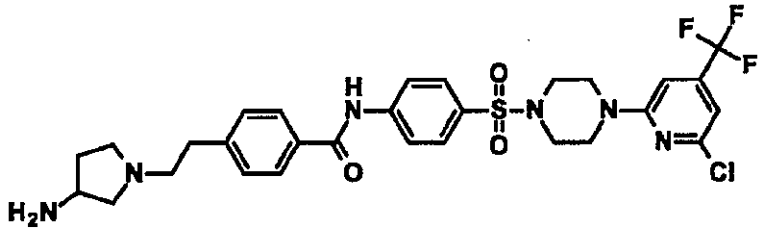
069b

ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－３－イルカルバメート（６６．６ｍｇ、３５７μｍｏｌ）、化合物０６９ａ（０．０７０ｇ、１１９μｍｏｌ）およびK_2CO_3（４９．４ｍｇ、３５７μｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中混合物を８０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄した。有機物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の化合物０６９ｂ（８７．９ｍｇ、１００％）を得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）］$^+$：７３６．９．

【０３０８】

工程３：４－［２－（３－アミノピロリジン－１－イル）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２４４】



069

化合物０６９ｂ（０．０８７９ｇ、１１９μｍｏｌ）のＴＦＡ（１ｍＬ）中混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、混合物を減圧濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、実施例０６９（８ｍｇ、１０．５％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）］$^+$：６３７．２

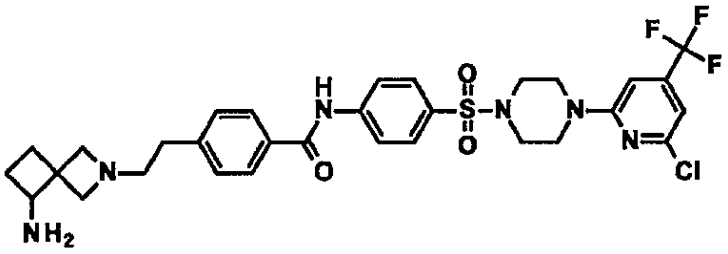
実施例０６９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０３（ｍ，２Ｈ），７．９２－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６７－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝３．０，８．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．６７（ｍ，３

Ｈ），２．６１－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．２　Ｈｚ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６８．５３（ｓ，３Ｆ）．

【０３０９】

実施例０７０：４－［２－（７－アミノ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２４５】



070

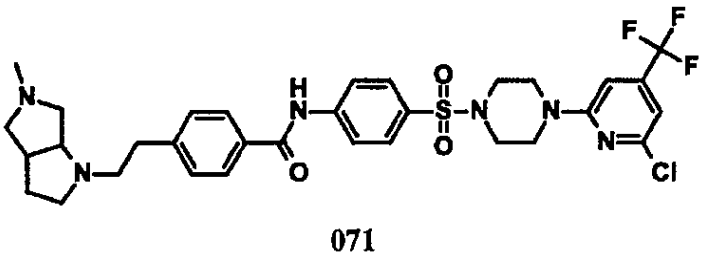
工程２においてｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－３－イルカルバメートをｔｅｒｔ－ブチル（２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－５－イル）カルバメートに置き換えることによって、実施例０６９の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０７０（３ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６６３．１．

実施例０７０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），８．００－７．９５（ｍ，Ｊ＝８．１　Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．１４－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．４５（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．９４－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６　Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６８．４４（ｓ，３Ｆ）．

【０３１０】

実施例０７１：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［２－（５－メチル－２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロピロロ［２，３－ｃ］ピロール－１－イル）エチル］ベンズアミド

【化２４６】



071

工程２において、ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－３－イルカルバメートを５－メチルオクタヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロールに置き換えることによって、化合物０６９ｂの調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０７１（４ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６７６．８．

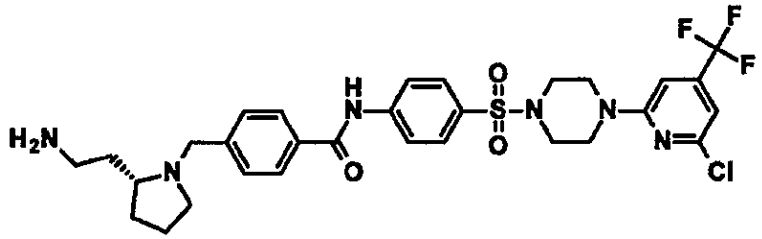
実施例０７１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．５９（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０４（ｍ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．９４－７

．８８（ｍ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．７７－７．７３（ｍ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．３９（ｍ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０４（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．９３－２．８０（ｍ，５Ｈ），２．７０－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．５２（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．５６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１１．３　Ｈｚ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６８．５５（ｓ，２Ｆ）

【０３１１】

実施例０７２：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［［（２Ｓ）－２－（２－アミノエチル）ピロリジン－１－イル］メチル］ベンズアミド

【化２４７】



072

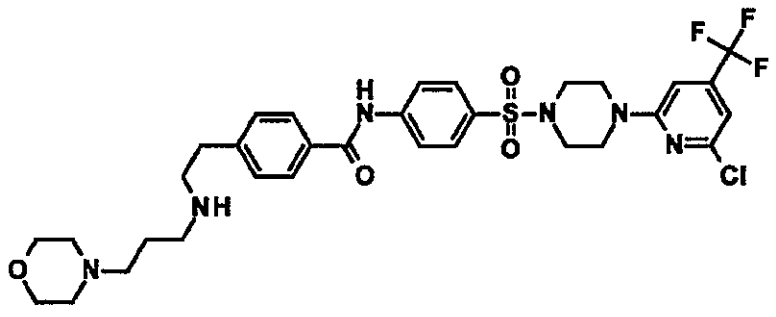
工程１において、化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートをｔｅｒｔ－ブチルＮ－［２－［（２Ｒ）－ピロリジン－２－イル］エチル］カルバメートに置き換えることによって、実施例００１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０７２（３１ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６５１．１．

実施例０７２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　８．０９－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．９５－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），４．０８－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．２６－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．８２－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，２Ｈ）．

【０３１２】

実施例０７３：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［２－（３－モルホリノプロピルアミノ）エチル］ベンズアミド

【化２４８】



073

工程２においてｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－３－イルカルバメートを３－モルホリノ

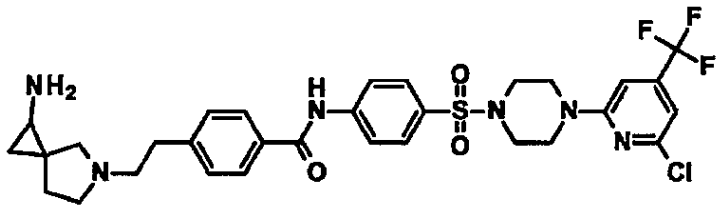
プロパン－１－アミンに置き換えることによって、化合物０６９ｂの調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０７３（１０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６９５．２．

実施例０７３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０３（ｍ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．７９－７．７３（ｍ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．８２－３．６１（ｍ，８Ｈ），３．２４（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１０Ｈ），２．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．^{19}ＦＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６８．３５（ｓ，３Ｆ）．

【０３１３】

実施例０７４：４－［２－（２－アミノ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル）エチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２４９】



074

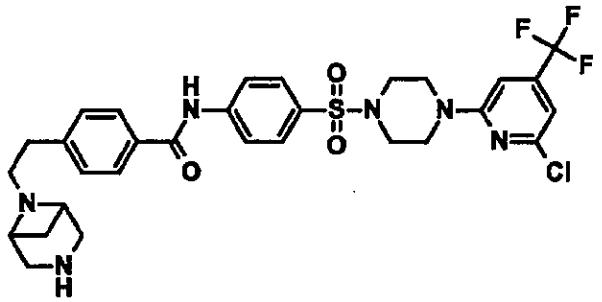
工程２において、ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－３－イルカルバメートをｔｅｒｔ－ブチル（５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－１－イル）カルバメート塩酸塩に置き換えることによって、実施例０６９の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０７４（５．５ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６６３．１．

実施例０７４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０４（ｍ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），８．００－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．７４（ｍ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．４７－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９９
（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝４．６　Ｈｚ，４Ｈ），２．８８－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），１．２６－１．１３（ｍ，１Ｈ），１．１１－０．９７（ｍ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６８．４２（ｓ，３Ｆ）．

【０３１４】

実施例０７５：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－４－［２－（３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）エチル］ベンズアミド

【化２５０】



075

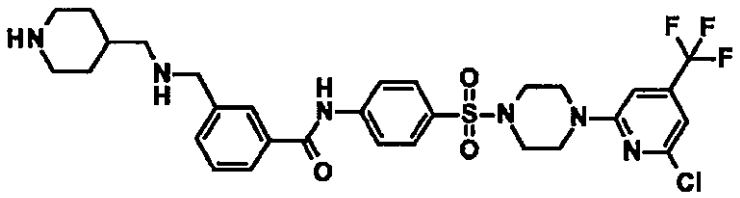
工程２においてｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－３－イルカルバメートをｔｅｒｔ－ブチル３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－カルボキシレートに置き換えることによって、実施例０６９の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０７５（３ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６４９．１．

実施例０７５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．６２（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０４（ｍ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．９９－７．９４（ｍ，Ｊ＝８．２　Ｈｚ，２Ｈ），７．７８－７．７４（ｍ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，Ｊ＝８．３　Ｈｚ，２Ｈ），７．１１－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９６（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．７０（ｍ，４Ｈ），３．５０－３．３８（ｍ，８Ｈ），３．０１－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．６０－２．５２（ｍ，４Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６８．３１（ｓ，３Ｆ）．

【０３１５】

実施例０７６：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［（４－ピペリジルメチルアミノ）メチル］ベンズアミド

【化２５１】



076

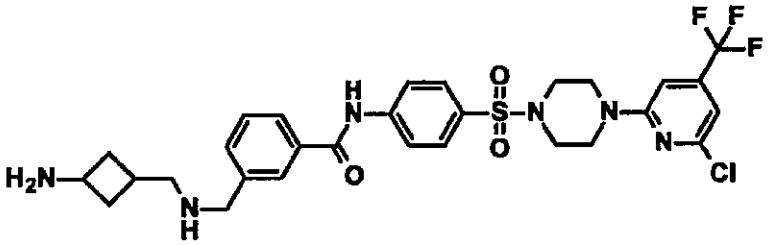
工程１において、化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートをｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）ピペリジン－１－カルボキシレートに置き換え、Ｉｎｔ－２をＩｎｔ－３に置き換えることによって、実施例００１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０７６（１０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６５１．１．

実施例０７６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９－８．０（ｍ，３Ｈ），７．７－７．７（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．６－３．７（ｍ，４Ｈ），３．３４（ｂｒ　ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１３．０　Ｈｚ），２．９－３．０（ｍ，８Ｈ），１．９－２．１（ｍ，３Ｈ），１．３－１．５（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ－６６．４８（ｓ，３Ｆ）．

【０３１６】

実施例０７７：３－［［（３－アミノシクロブチル）メチルアミノ］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２５２】



077

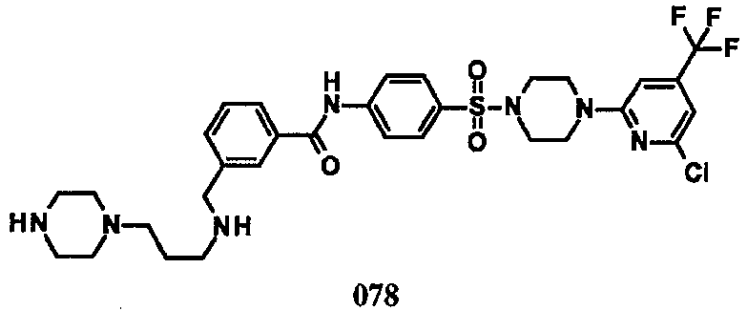
工程１において、化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートをｔｅｒｔ－ブチルＮ－［（３－アミノシクロブチル）メチル］カルバメートに置き換え、Ｉｎｔ－２をＩｎｔ－３に置き換えることによって、実施例００１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０７７（１０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６３７．１．

実施例０７７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．０－８．０（ｍ，１Ｈ），７．８－８．０（ｍ，３Ｈ），７．７－７．８（ｍ，２Ｈ），７．６－７．７（ｍ，１Ｈ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．１－４．３（ｍ，２Ｈ），３．６－３．８（ｍ，５Ｈ），３．１－３．２（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８　Ｈｚ），３．０－３．０（ｍ，４Ｈ），２．４－２．６（ｍ，２Ｈ），２．２－２．４（ｍ，２Ｈ），１．８－２．０（ｍ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ－６６．４８（ｓ，３Ｆ）．

【０３１７】

実施例０７８：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［（３－ピペラジン－１－イルプロピルアミノ）メチル］ベンズアミド

【化２５３】



078

工程１において、化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートをｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノプロピル）ピペラジン－１－カルボキシレートに置き換え、Ｉｎｔ－２をＩｎｔ－３に置き換えることによって、実施例００１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０７８（１２ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６８０．２．

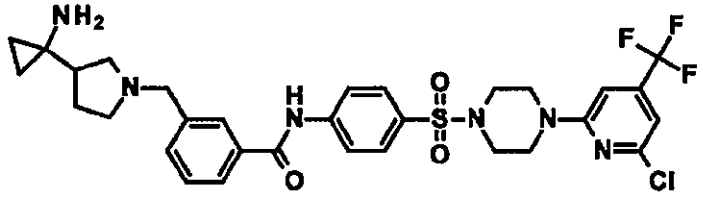
実施例０７８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　８．０－８．０（ｍ，１Ｈ），７．９－８．０（ｍ，３Ｈ），７．７－７．７（ｍ，２Ｈ），７．６－７．７（ｍ，１Ｈ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．６－３．７（ｍ，４Ｈ），３．１－３．２（ｍ，４Ｈ），３．１－３．１（ｍ，２Ｈ），３．０－３．０（ｍ，４Ｈ），２．６２（ｂｒ　ｓ，

４Ｈ），２．４９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ），１．８－１．９（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ－６６．４９（ｓ，３Ｆ）．

【０３１８】

実施例０７９：３－［［３－（１－アミノシクロプロピル）ピロリジン－１－イル］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２５４】



079

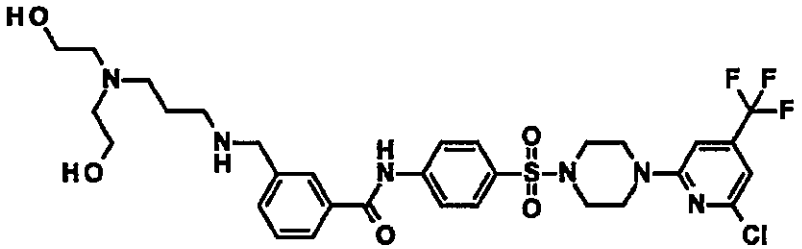
工程１において、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートをｔｅｒｔ－ブチルＮ－（１－ピロリジン－３－イルシクロプロピル）カルバメートに置き換え、化合物Ｉｎｔ－２を化合物Ｉｎｔ－３に置き換えることによって、実施例００１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０７９（４６ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６６３．１．

実施例０７９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９－８．０（ｍ，３Ｈ），７．６－７．８（ｍ，３Ｈ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．４－４．５（ｍ，２Ｈ），３．６－３．７（ｍ，４Ｈ），３．５－３．６（ｍ，１Ｈ），３．３－３．５（ｍ，２Ｈ），３．０－３．０（ｍ，４Ｈ），２．９－３．１（ｍ，１Ｈ），２．７－２．９（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｂｒ　ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．１，１１．７　Ｈｚ），１．６－１．８（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｓ，４Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ－６６．４７（ｓ，３Ｆ）．

【０３１９】

実施例０８０：３－［［３－［ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ］プロピルアミノ］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２５５】



080

化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートを２－［３－アミノプロピル（２－ヒドロキシエチル）アミノ］エタノールに置き換え、Ｉｎｔ－２をＩｎｔ－３に置き換えることによって、化合物００１ａを調製する工程と同様に標記化合物を調製した。実施例０８０（１８ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６９９．１．

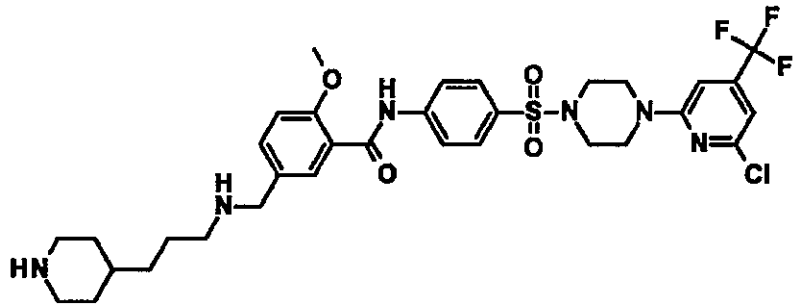
実施例０８０：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．０－８．０（ｍ，１Ｈ），７．９－８．０（ｍ，３Ｈ），７．７－７．７（ｍ，２Ｈ），７．６－７．７（ｍ，１Ｈ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７３

（ｓ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），３．６－３．７（ｍ，４Ｈ），３．１－３．２（ｍ，４Ｈ），３．１－３．１（ｍ，２Ｈ），３．０－３．０（ｍ，４Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．６　Ｈｚ），１．８－１．９（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ－６６．４９（ｓ，３Ｆ）．

【０３２０】

実施例０８１：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－５－［［３－（４－ピペリジル）プロピルアミノ］メチル］ベンズアミド

【化２５６】

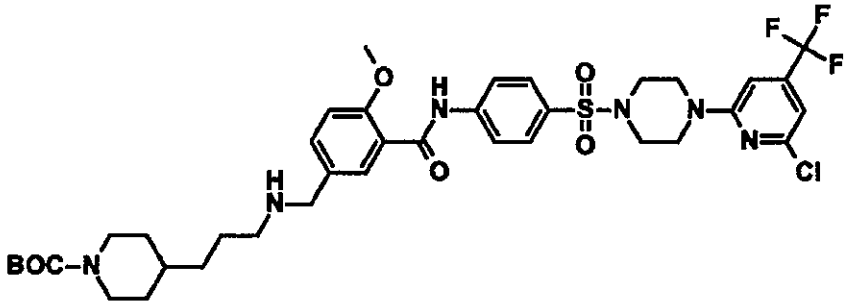


081

【０３２１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］－４－メトキシ－フェニル］メチルアミノ］プロピル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２５７】



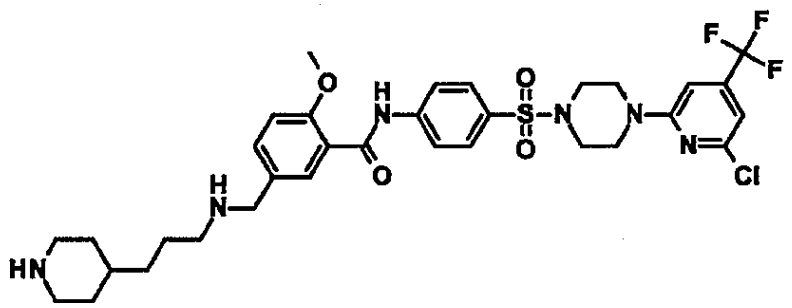
081a

化合物０５６ａ（６０ｍｇ、９９．４μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３８．６ｍｇ、２９８μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４８．２ｍｇ、１９９μｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中混合物を８０℃で一晩撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の化合物０８１ａ（８０ｍｇ、１００％）を得て、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）］$^+$：８０９．０

【０３２２】

工程２：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－５－［［３－（４－ピペリジル）プロピルアミノ］メチル］ベンズアミド

【化２５８】



081

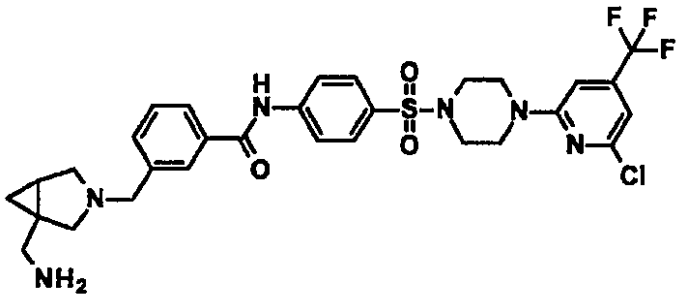
化合物０８１ａ（８０ｍｇ、９８．８μｍｏｌ）のＴＦＡ（１ｍＬ）中混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を減圧濃縮して、残渣を得、これをＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）により精製して、実施例０８１（３ｍｇ、４％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）］$^{+}$：７０９．１．

実施例０８１：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．５７－１０．５３（ｍ，１Ｈ），８．７３－８．６９（ｍ，１Ｈ），８．０１－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．７４（ｍ，４Ｈ），７．１１－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９６（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．７３－３．７１（ｍ，４Ｈ），３．００－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．８９－２．８６（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５６（ｍ，５Ｈ），１．２７－１．２３（ｍ，５Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６８．４６（ｓ，３Ｆ）．

【０３２３】

実施例０８２：３－［［１－（アミノメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル］メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２５９】

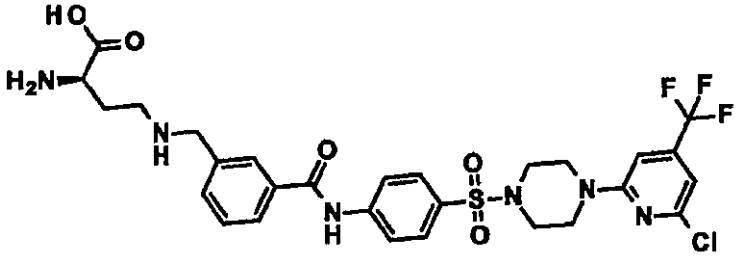


082

工程１において、化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートをｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－イルメチル）カルバメートに置き換え、化合物Ｉｎｔ－２を化合物Ｉｎｔ－３に置き換えることによって、実施例００１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０８２（２６．１ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６４９．２．

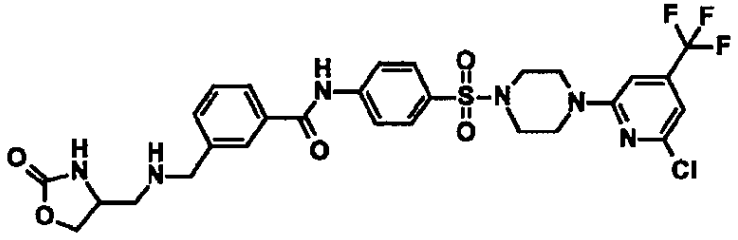
実施例０８２：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　８．０－８．０（ｍ，１Ｈ），７．９６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ），７．９－７．９（ｍ，２Ｈ），７．７－７．７（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９　Ｈｚ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．３－４．５（ｍ，２Ｈ），３．６－３．７（ｍ，４Ｈ），３．４－３．６（ｍ，４Ｈ），３．３２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１３．８　Ｈｚ），２．９－３．１（ｍ，５Ｈ），１．８９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），０．９－１．３（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐ

ｍ－６６．４８（ｓ，３Ｆ）．
【０３２４】
実施例０８３：（２Ｒ）－２－アミノ－４－［［３－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチルアミノ］ブタン酸；
【化２６０】



083

工程１において、化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートを（２Ｒ）－４－アミノ－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ブタン酸に置き換え、化合物Ｉｎｔ－２を化合物Ｉｎｔ－３に置き換えることによって、実施例００１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０８４（２ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６５５．１．
実施例０８３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．１１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１．５　Ｈｚ），８．０－８．１（ｍ，３Ｈ），７．８－７．９（ｍ，２Ｈ），７．７－７．８（ｍ，１Ｈ），７．６－７．７（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），４．３６（ｓ，２Ｈ），４．０９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．２，８．４　Ｈｚ），３．７－３．８（ｍ，４Ｈ），３．３－３．５（ｍ，２Ｈ），３．１－３．２（ｍ，４Ｈ），２．２－２．５（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ－６６．４９（ｓ，３Ｆ）．
【０３２５】
実施例０８４：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［［（２－オキソオキサゾリジン－４－イル）メチルアミノ］メチル］ベンズアミド
【化２６１】



084

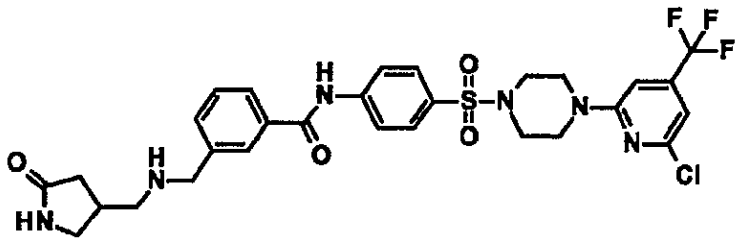
工程１において、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートを４－（アミノメチル）オキサゾリジン－２－オンに置き換え、化合物Ｉｎｔ－２を化合物Ｉｎｔ－３に置き換えることによって、化合物００１ａの調製工程と同様に標記化合物を調製した。実施例０８４（２０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６５３．１．
実施例０８４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　７．８－８．０（ｍ，２Ｈ），７．７－７．８（ｍ，２Ｈ），７．７－７．７（ｍ，２Ｈ），７．３－７．５（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．３－４．４

（ｍ，２Ｈ），３．６－３．７（ｍ，５Ｈ），３．３－３．４（ｍ，３Ｈ），３．１０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．７，９．１　Ｈｚ），３．０－３．０（ｍ，４Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ－６６．４９（ｓ，３Ｆ）．

【０３２６】

実施例０８５：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［［（５－オキソピロリジン－３－イル）メチルアミノ］メチル］ベンズアミド

【化２６２】



085

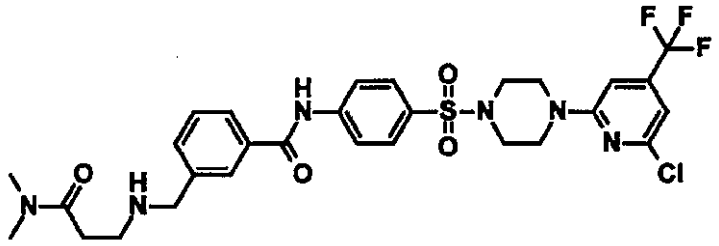
工程１において、化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートを４－（アミノメチル）ピロリジン－２－オンに置き換え、化合物Ｉｎｔ－２を化合物Ｉｎｔ－３に置き換えることによって、化合物００１ａの調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０８５（３２ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６５１．２．

実施例０８５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９－８．０（ｍ，１Ｈ），７．９－７．９（ｍ，２Ｈ），７．７－７．８（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｓ，２Ｈ），３．６－３．７（ｍ，４Ｈ），３．５０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９，１０．１　Ｈｚ），３．１５（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝３．６，７．３　Ｈｚ），３．０８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６，１０．１　Ｈｚ），３．０－３．０（ｍ，４Ｈ），２．７９（ｑｕｉｎｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１５．３　Ｈｚ），２．４４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８，１６．９　Ｈｚ），２．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７，１６．９　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ－６６．４９（ｓ，３Ｆ）．

【０３２７】

実施例０８６：Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－３－［［［３－（ジメチルアミノ）－３－オキソ－プロピル］アミノ］メチル］ベンズアミド

【化２６３】



086

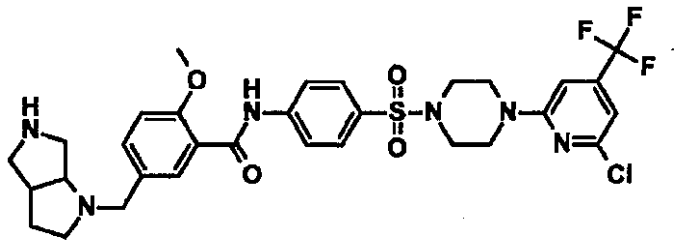
化合物ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（３－アミノプロピル）カルバメートを３－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパンアミドに置き換え、化合物Ｉｎｔ－２を化合物Ｉｎｔ－３に置き換えることによって、化合物００１ａの調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０８６（３２ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：６５３

．１．

実施例０８６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD，４００　ＭＨｚ）δ　ｐｐｍ　８．００（ｓ，１Ｈ），７．９－８．０（ｍ，３Ｈ），７．７１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．８　Ｈｚ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８　Ｈｚ），７．５－７．６（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），３．６－３．７（ｍ，４Ｈ），３．０－３．０（ｍ，４Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｓ，３Ｈ），２．８－２．８（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２　Ｈｚ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，CD_3OD）δ　ｐｐｍ－６６．４８（ｓ，３Ｆ）．

実施例０８７：５－（３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１－イルメチル）－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］－２－メトキシ－ベンズアミド

【化２６４】



087

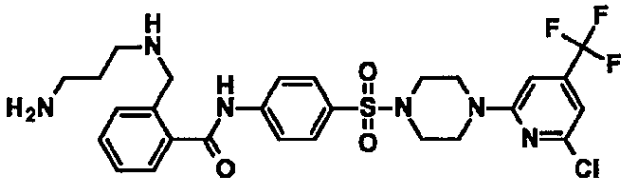
工程１において、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレートをｔｅｒｔ－ブチル２，３，３ａ，４，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピロール－５－カルボキシレートに置き換えることによって、実施例０８１の調製と同様に標記化合物を調製した。実施例０８７（２０ｍｇ）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６７９．０．

実施例０８７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ　１０．４６（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．７　Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．９　Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝２．１　Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝２．２，８．４　Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．６　Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．７６（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．６１（ｍ，４Ｈ），３．３８－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．８９（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３２（ｍ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　ｐｐｍ－６８．５３（ｓ，３Ｆ）．

【０３２８】

実施例０８８：２－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

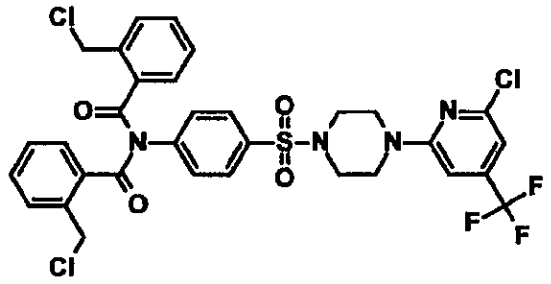
【化２６５】



088

工程１：２－（クロロメチル）－Ｎ－［２－（クロロメチル）ベンゾイル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－

イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド
【化２６６】

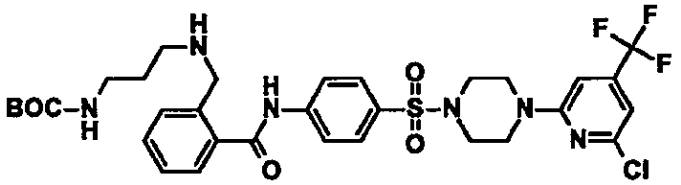


088a

化合物Ｉｎｔ－１（４００ｍｇ、９５０μｍｏｌ）およびＴＥＡ（２８８ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中混合物に、２－（クロロメチル）ベンゾイルクロリド（２１６ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を室温で滴下し、混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（４０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を減圧濃縮して未精製の生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：ＰＥ＝１０％で溶出）によって精製して、化合物０８８ａ（２００ｍｇ、収率２９％）を白色固体として得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：７２５．２．

【０３２９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［３－［［２－［［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］カルバモイル］フェニル］メチルアミノ］プロピル］カルバメート
【化２６７】



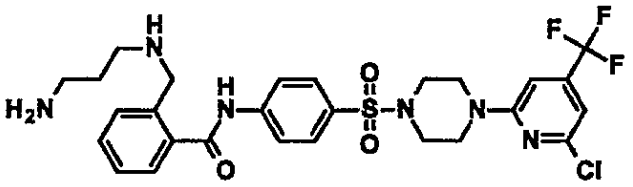
088b

化合物０８９ａ（１２０ｍｇ、１６５μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノプロピル）カルバメート（４３．２ｍｇ、２４８μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（６４ｍｇ、４９６μｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中混合物を７０℃で１０時間加熱した。完了後、混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧濃縮して未精製の化合物０８８ｂ（１１８ｍｇ、収率１００％）を得て、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^+$）［（Ｍ＋Ｈ）$^+$］：７１１．２．

【０３３０】

工程３：２－［（３－アミノプロピルアミノ）メチル］－Ｎ－［４－［４－［６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］ピペラジン－１－イル］スルホニルフェニル］ベンズアミド

【化２６８】



088

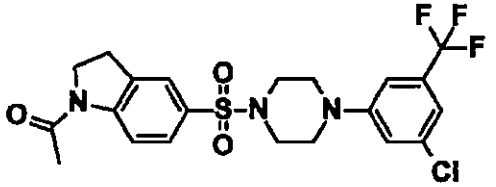
化合物０８８（７０ｍｇ、９８．４μｍｏｌ）のＴＦＡ（１０ｍＬ）中の未精製の溶液を室温で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（添加剤としてＴＦＡ）によって精製して、実施例０８８（１０ｍｇ、収率１５．８％）を得た。ＭＳ実測値（ＥＳＩ$^{+}$）［（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$］：６１１．１．

実施例０８８：^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD，４００ ＭＨｚ）δ ｐｐｍ ７．９－７．９（ｍ，２Ｈ），７．８－７．９（ｍ，１Ｈ），７．７－７．７（ｍ，２Ｈ），７．５－７．６（ｍ，３Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．６－３．７（ｍ，４Ｈ），３．１－３．２（ｍ，２Ｈ），２．９－３．０（ｍ，６Ｈ），２．０５（ｑｕｉｎ，２Ｈ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ｐｐｍ－６６．４８（ｓ，３Ｆ）．

【０３３１】

文献（Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（１０２）、２０２０、１０４０５５）に開示され、ＬＰＳ合成経路阻害活性を有し、排出欠損大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）株に対して抗生物質活性を示すことが報告されている化合物Ｆ－１を、本発明における参照化合物として選択した。

【化２６９】



化合物Ｆ－1

【０３３２】

生物学的実施例

実施例０８９：最小発育阻害濃度プロトコル（ＭＩＣ）アッセイ：

本発明の化合物の抗菌活性を、一般的に使用されている品質管理株大腸菌（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｃｏｌｉ）ＡＴＣＣ ２５９２２およびリファンピン耐性変異株肺炎桿菌（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａ）ＡＴＣＣ ４３８１６に対して評価した。両方とも元々はヒト臨床サンプルに由来し、ＡＴＣＣ（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）から入手可能である。大腸菌（ＡＴＣＣ ２５９２２）および肺炎桿菌（ＡＴＣＣ ４３８１６）の増殖を阻害する化合物のインビトロ効力を、ＭＩＣ（最小阻害濃度）ブロス希釈法によって評価した。具体的には、以下のように１０ｍＭ ＤＭＳＯ原液から化合物希釈液を調製した：ｉ）２０μＬ ＤＭＳＯ中の連続２倍希釈液をマスタープレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ、カタログ番号：６５１２０１）に調製し、ｉｉ）１８０μＬの無菌蒸留水を各アリコートに添加し、ｉｉｉ）１０μＬの希釈された化合物を新しいアッセイプレート（Ｃｏｓｔａｒ、３５９９）に移した。

【０３３３】

各試験微生物のバイアルを液体窒素冷凍庫の気相中で凍結された状態に維持した。所定のＣＦＵ／ｍＬを有する大腸菌ＡＴＣＣ ２５９２２（ＫＷＩＫＳＴＩＫ、０３３５Ｋ）および肺炎桿菌ＡＴＣＣ ４３８１６の２つの株の単回使用凍結バイアルを冷凍庫から取

り出し、室温で解凍し、カチオン調整ミューラーヒントンブロス（ＣＡＭＨＢ）で希釈して、５×１０^{5}ＣＦＵ／ｍＬの最終接種量を達成した。細菌を含有する９０μＬのブロスを、予め分注された化合物希釈物を含有するアッセイプレートに分注し、ピペット操作によって５回混合した。

【０３３４】

次いで、アッセイプレートを周囲空気中３５℃で２０時間インキュベートした。インキュベーション後、微生物の目に見える増殖を阻止する薬物の最低濃度であるＭＩＣ（μｇ／ｍＬ）を拡大鏡の助けを借りて読み取り、記録した。

【０３３５】

【表１】

表１：*大腸菌*および*肺炎桿菌*に対する本発明の化合物のＭＩＣ値

実施例番号	ＭＩＣ（μｇ／mL）		実施例番号	ＭＩＣ（μｇ／mL）	
	大腸菌 ＡＴＣＣ ２５９２２	*肺炎桿菌* ＡＴＣＣ ４３８１６		*大腸菌* ＡＴＣＣ ２５９２２	*肺炎桿菌* ＡＴＣＣ ４３８１６
Ｆ－１	＞２４	＞２４	０４４	０．９１	１．８
００１	０．５１	１．５	０４５	０．９１	３．６
００２	１．８	５．４	０４６	０．４７	０．４７
００３	１．４	３．８	０４７	１．１	２．３
００４	１．９	３．８	０４８	０．４８	０．９７
００５	１．９	７．７	０５０	１	１
００６	３．７	１５	０５１	０．５６	１．１
００７	０．９７	０．９７	０５２	１．１	２．３
００８	Ｎ．Ａ．	７．７	０５３	０．４４	０．８９
００９	５．４	１１	０５４	０．４８	０．９５
０１０	５．３	１１	０５５	０．４５	０．９１
０１１	３．８	７．６	０５６	３．８	３．８
０１２	１．８	３．６	０５７	１	２
０１３	０．９４	Ｎ．Ａ．	０５８	３．８	３．８
０１４	１５	３０	０５９	１．９	３．８
０１５	１．９	３．８	０６０	０．４８	１．９
０１６	１．９	３．８	０６１	０．５３	１．１
０１７	０．９７	０．９７	０６２	２．１	４．２
０１８	０．６４	２．６	０６３	４．３	４．３
０１９	２．６	５．２	０６４	２．１	４．２
０２０	１．２	２．５	０６５	０．２６	０．５２
０２１	３．９	７．８	０６６	０．５１	１
０２２	３．９	３．９	０６７	０．５１	１
０２３	４．２	４．２	０６８	１	２．１
０２４	０．４８	０．９６	０６９	１．２	２．３
０２５	１．３	５．１	０７０	１．２	２．４
０２６	３．９	７．８	０７１	４．２	４．２
０２７	４	４	０７２	１	２
０２８	４．６	９．３	０７３	１．４	２．９
０２９	１．９	３．８	０７４	２．８	２．８
０３０	４	８	０７５	２．７	５．５
０３１	３．９	３．９	０７６	０．６９	２．７
０３２	７．１	７．１	０７７	０．６８	２．７
０３３	３．６	３．６	０７８	１．４	５．７
０３４	０．９２	０．９２	０７９	１．１	２．２
０３５	３．７	７．５	０８０	１．４	２．９
０３６	３．７	７．４	０８１	１．５	２．９
０３７	３．７	７．５	０８２	０．６９	１．４
０３８	３．７	７．４	０８４	４．８	４．８
０４０	２．１	８．３	０８５	１．２	Ｎ．Ａ．
０４１	１	８．３	０８６	２．４	Ｎ．Ａ．
０４２	０．９９	２	０８７	１．２	２．５
０４３	４．２	２．１	０８８	１．３	２．６

【０３３６】

実施例０９０：ヒトミクロソーム安定性アッセイ

ヒト肝臓ミクロソームにおける試験化合物の代謝安定性の事前評価のために、ヒトミクロソーム安定性アッセイを使用する。

ヒト肝臓ミクロソーム（Ｃａｔ．ＮＯ．：４５２１１７、Ｃｏｒｎｉｎｇ、ＵＳＡ）を、１００ｍＭのリン酸カリウム緩衝液、ｐＨ７．４中、３７℃で１０分間試験化合物とともにプレインキュベートした。ＮＡＤＰＨ再生系を添加することによって、反応を開始した。最終的なインキュベーション混合物は、１００ｍＭのリン酸カリウム緩衝液、ｐＨ７．４中に１μＭの試験化合物、０．５ｍｇ／ｍＬの肝臓ミクロソームタンパク質、１ｍＭの$MgCl_2$、１ｍＭのＮＡＤＰ、１ユニット／ｍＬのイソクエン酸脱水素酵素および６ｍＭのイソクエン酸を含有した。３７℃で、０、３、６、９、１５および３０分のインキュベーション時間後に、３００μＬの冷アセトニトリル（内部標準を含む）を１００μＬのインキュベーション混合物に加えて、この反応を終止させた。沈殿および遠心分離の後、サンプル中に残存している化合物の量を、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳによって決定した。また、０分および３０分でのＮＡＤＰＨ再生系なしの対照も調製し、分析した。本発明の化合物は、上述のアッセイにおいて測定された良好なヒト肝ミクロソーム安定性を示した。結果を以下の表２に示す。（ヒトミクロソームクリアランス：＜７ｍＬ／分／ｋｇ（低）；７～１６．２ｍＬ／分／ｋｇ（中）；＞１６．２ｍＬ／分／ｋｇ（高）

【０３３７】

【表２】

表２：本発明の化合物のヒトミクロソームクリアランス値

実施例番号	ヒトミクロソームのクリアランス（mL／分／kg）	実施例番号	ヒトミクロソームのクリアランス（mL／分／kg）
Ｆ－１	１４	０３９	９．４
００１	６．２	０４１	６．２
０１２	６．２	０４３	６．２
０２０	８．８	０６８	６．２
０３４	６．２	０７８	６．２

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P31/04 C07D213/72 C07D239/42 C07D295/26 C07D401/12
C07D401/14 C07D413/12 C07D487/04 C07D487/08 C07D498/10
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/121212 A2 (H LEE MOFFIT CANCER CT AND RES [US]; UNIV SOUTH FLORIDA [US] ET AL.) 21 October 2010 (2010-10-21) page 33; compound JF028 page 37; compounds JHE-02-035A page 49; claim 14 -----	1,4-6, 10,11, 13,18, 19,28
A	PATEL H S ET AL: "Synthesis and antimicrobial activity of some new phthalimide derivative", ORIENTAL JOURNAL OF CHEMISTRY, ORIENTAL SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY, INC, IN, vol. 19, no. 3, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 647-652, XP008164258, ISSN: 0970-020X page 650; compound 3d -----	1-29
	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 June 2023	26/06/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Jeanjean, Fabien

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055251

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/072369 A1 (UNIV DUKE [US]) 15 April 2021 (2021-04-15) page 1, paragraph 3 page 22 - page 25; compounds 16, 25, 27-30, 33-39 page 140; claim 1 -----	1-29

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/055251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010121212 A2	21-10-2010	US 2012034186 A1	09-02-2012
		WO 2010121212 A2	21-10-2010
WO 2021072369 A1	15-04-2021	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 295/26 (2006.01)	C07D	295/26	
C07D 239/48 (2006.01)	C07D	239/48	
A61K 31/506 (2006.01)	A61K	31/506	
A61K 31/519 (2006.01)	C07D	487/04	142
C07D 401/14 (2006.01)	A61K	31/519	
C07D 498/10 (2006.01)	C07D	401/14	
C07D 487/08 (2006.01)	C07D	498/10	
C07D 401/12 (2006.01)	C07D	487/08	
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D	401/12	
C07D 413/12 (2006.01)	C07D	487/04	139
	A61K	31/5377	
	C07D	413/12	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　デイ，ファビアン
スイス国　４０７０　バーゼル，グレンツァッハーシュトラーセ　１２４，エフ．ホフマン－ラ　ロシュ　アーゲー
(72)発明者　ディーン，シヤオ
中華人民共和国　２０１２０３　シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン　７２０，ビルディング　ナンバー　５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者　シー，ホウグワーン
中華人民共和国　２０１２０３　シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン　７２０，ビルディング　ナンバー　５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者　タン，シュエフェイ
中華人民共和国　２０１２０３　シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン　７２０，ビルディング　ナンバー　５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者　ウー，ジュン
中華人民共和国　２０１２０３　シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン　７２０，ビルディング　ナンバー　５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者　ジェン，ジアミン
中華人民共和国　２０１２０３　シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン　７２０，ビルディング　ナンバー　５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド
(72)発明者　ジョウ，ミーンウエイ
中華人民共和国　２０１２０３　シャンハイ，ツァイルン・ロード，レーン　７２０，ビルディング　ナンバー　５，ロシュ・アールアンドディー・センター（チャイナ）リミテッド

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BC42 BC50 BC69 BC73 CB03 CB05 GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZB35 ZC20