

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7642635号
(P7642635)

(45)発行日 令和7年3月10日(2025.3.10)

(24)登録日 令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	207/48 (2006.01)	C 0 7 D	207/48
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02 1 0 5
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
請求項の数 32 (全156頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-529304(P2022-529304)	(73)特許権者	520446089
(86)(22)出願日	令和2年11月19日(2020.11.19)		インフェックス・セラピューティクス・
(65)公表番号	特表2023-502415(P2023-502415		リミテッド
	A)		I N F E X T H E R A P E U T I C S
(43)公表日	令和5年1月24日(2023.1.24)		L I M I T E D
(86)国際出願番号	PCT/GB2020/052961		英国エスケイ10・4ティジー、マック
(87)国際公開番号	WO2021/099793		ルズフィールド、オルダリー・パーク、
(87)国際公開日	令和3年5月27日(2021.5.27)		ミアサイド
審査請求日	令和5年11月16日(2023.11.16)	(74)代理人	100145403
(31)優先権主張番号	1916915.0		弁理士 山尾 憲人
(32)優先日	令和1年11月20日(2019.11.20)	(74)代理人	100150500
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		弁理士 森本 靖
		(74)代理人	100176474
			弁理士 秋山 信彦
		(72)発明者	ウィルキンソン, アンドリュー
			最終頁に続く

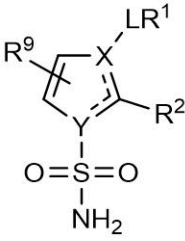
(54)【発明の名称】 メタローペターラクタマーゼ阻害剤としての1-アミノスルホニル-2-カルボキシピロール誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】



(I)

[式中：

XおよびYの一方はNであって、他方はCであり；

Lは、結合手または-(CH₂)_a-Q-(CH₂)_b-より選択されるリンカー基であり、ここでQは、O、NH、SO₂、CH=CH、およびC≡Cからなる群より選択されるか、またはQは不在であり；

R¹は、1個のR³基で置換される、6員の単環式の芳香族、炭素環式、ヘテロ芳香族またはヘテロ環式の環であり、R¹は、ハロ、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆ハロアル

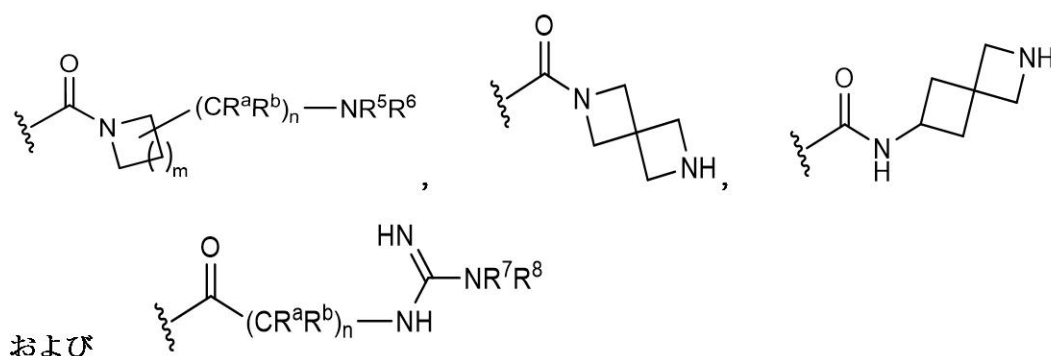
キルより選択される0または1個の基でさらに置換されてもよく；

R^2 は、 $-C(O)OH$ または $-C(O)OM$ であり；ここで、 M は第1族陽イオンであり；

R^3 は、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nNR^7R^8$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、

10

【化2】



20

からなる群より選択され；

R^4 は、発生する毎に、 H 、ハロ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 $-(CH_2)_f$ -アリール、 $-(CH_2)_d$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_g$ -ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで、 R^4 は、化学的に可能であるならば、発生する毎に、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}アルキル$ 、および $-C(=O)OC_{1-6}アルキル$ からなる群より独立して選択される1、2または3個の基で所望により置換されてもよく；

30

R^5 および R^6 は、各々独立して、 H または C_{1-6} アルキルであり；

ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 の各々が存在する場合、 R^4 、 R^5 または R^6 のうちの少なくとも1つは C_{1-6} アルキルであり；

R^7 および R^8 は、各々独立して、発生する毎に、 H または C_{1-4} アルキルより選択され；

R^9 は、 H 、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} ハロアルキルからなる群より選択され；

R^a および R^b は、各々独立して、発生する毎に、 H 、ハロ、 $-NH_2$ 、および C_{1-4} アルキルより選択され；

40

a 、 b 、 d 、 f および g は、整数として0～3より独立して選択され；

m は1、2または3より選択される整数であり；

n は1、2、3、4または5より選択される整数であり；および

【化3】

は、原子価の必須要件を満たすのに必要とされる単結合または二重結合を表す]で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

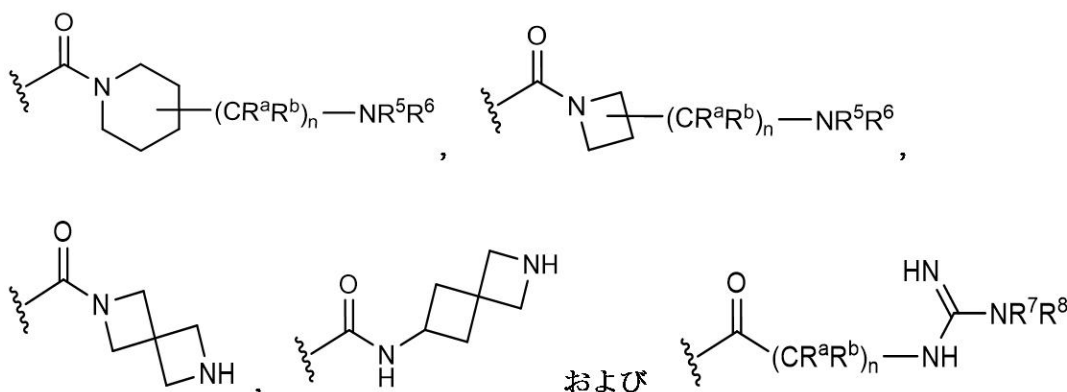
50

YがNであり、XがCである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^3 が、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、

【化4】



10

からなる群より選択される、請求項1または請求項2に記載の化合物。

20

【請求項4】

R^3 が、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{NHMe}$ 、 $-\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{OSO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3\text{OSO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{OSO}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3\text{OSO}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ 、 $-\text{CON}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CON}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CON}(\text{Me})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONMeCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{CONMeCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONMe}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{CONMe}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ より選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項5】

R^4 が、発生する毎に、H、ハロ、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、および置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキルからなる群より選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^4 が、発生する毎に、HおよびMeより独立して選択される、請求項5に記載の化合物。

40

【請求項7】

R^5 および R^6 が、各々独立して、H、Me、Et、 ^nPr 、 ^iPr および ^nBu からなる群より選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

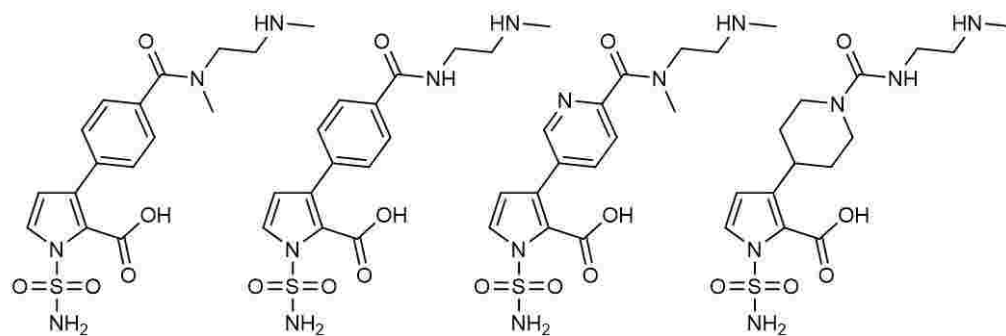
R^5 および R^6 が、各々独立して、HまたはMeである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

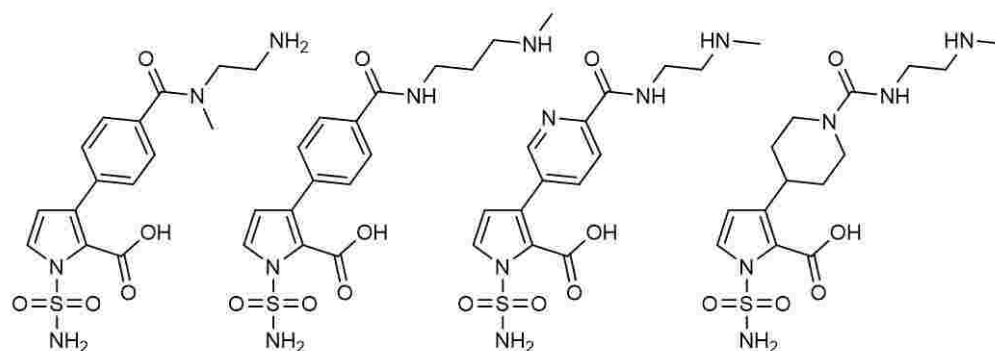
化合物が、

50

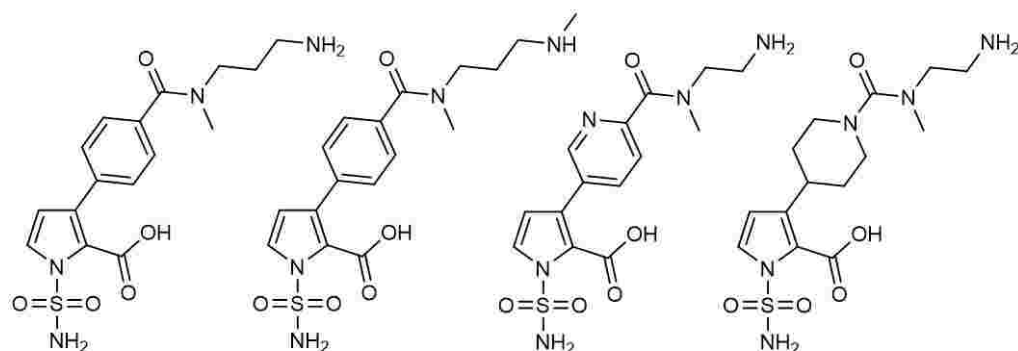
【化 5】



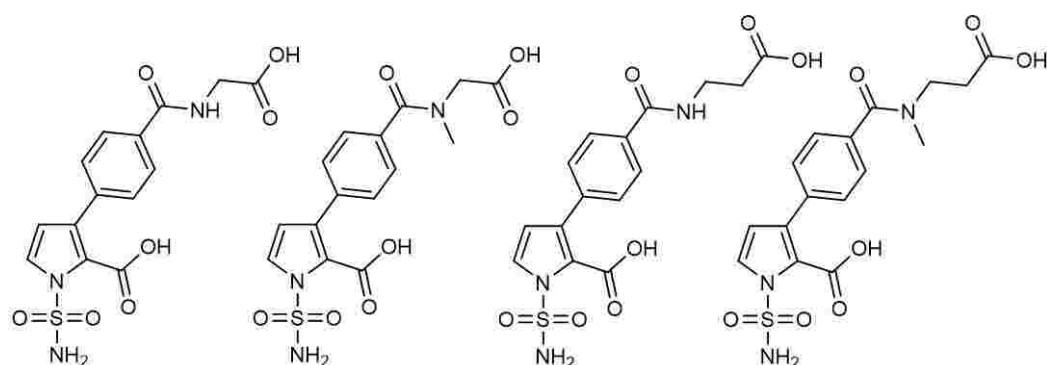
10



20



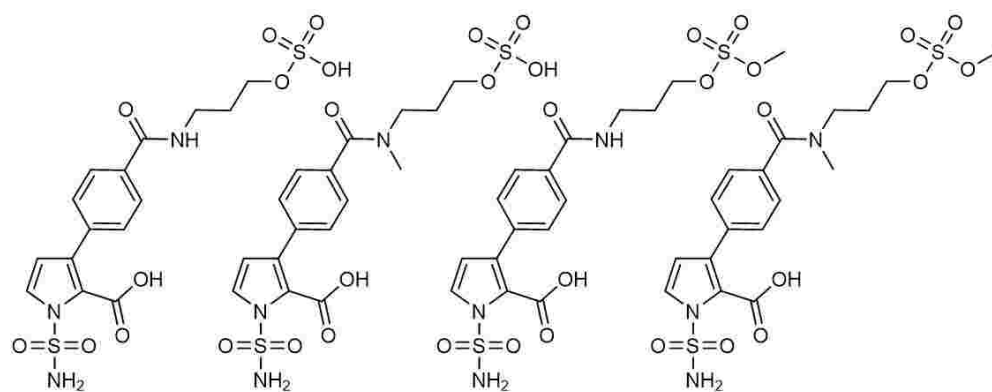
30



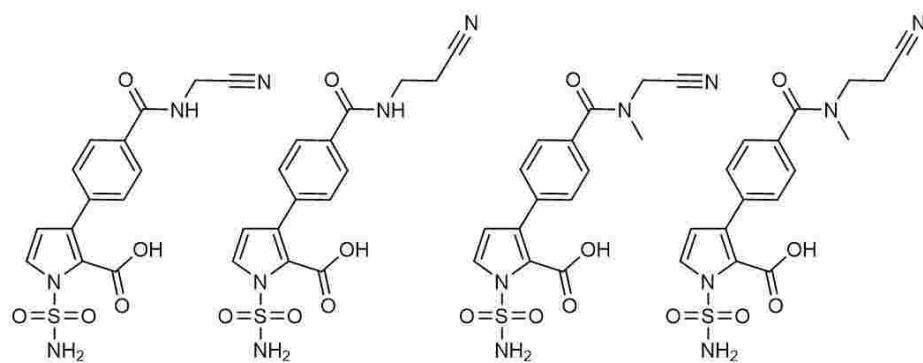
40

50

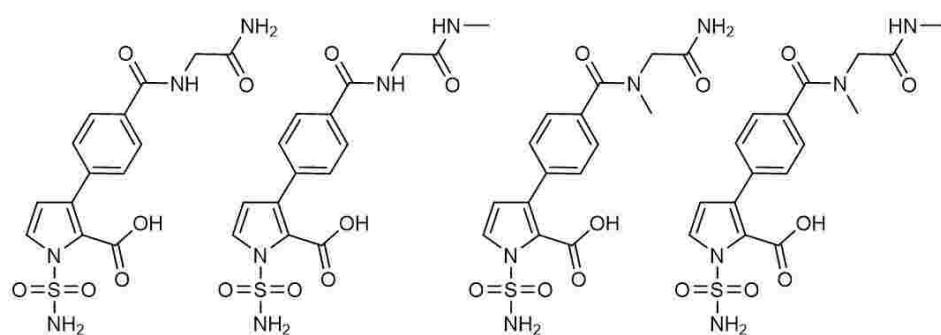
【化 6】



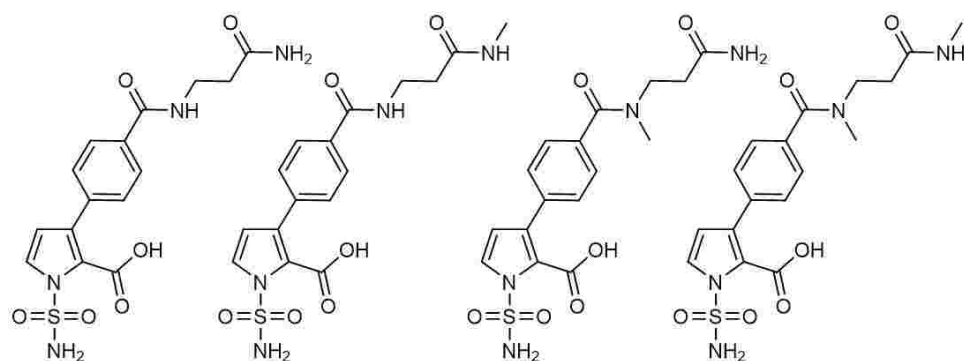
10



20



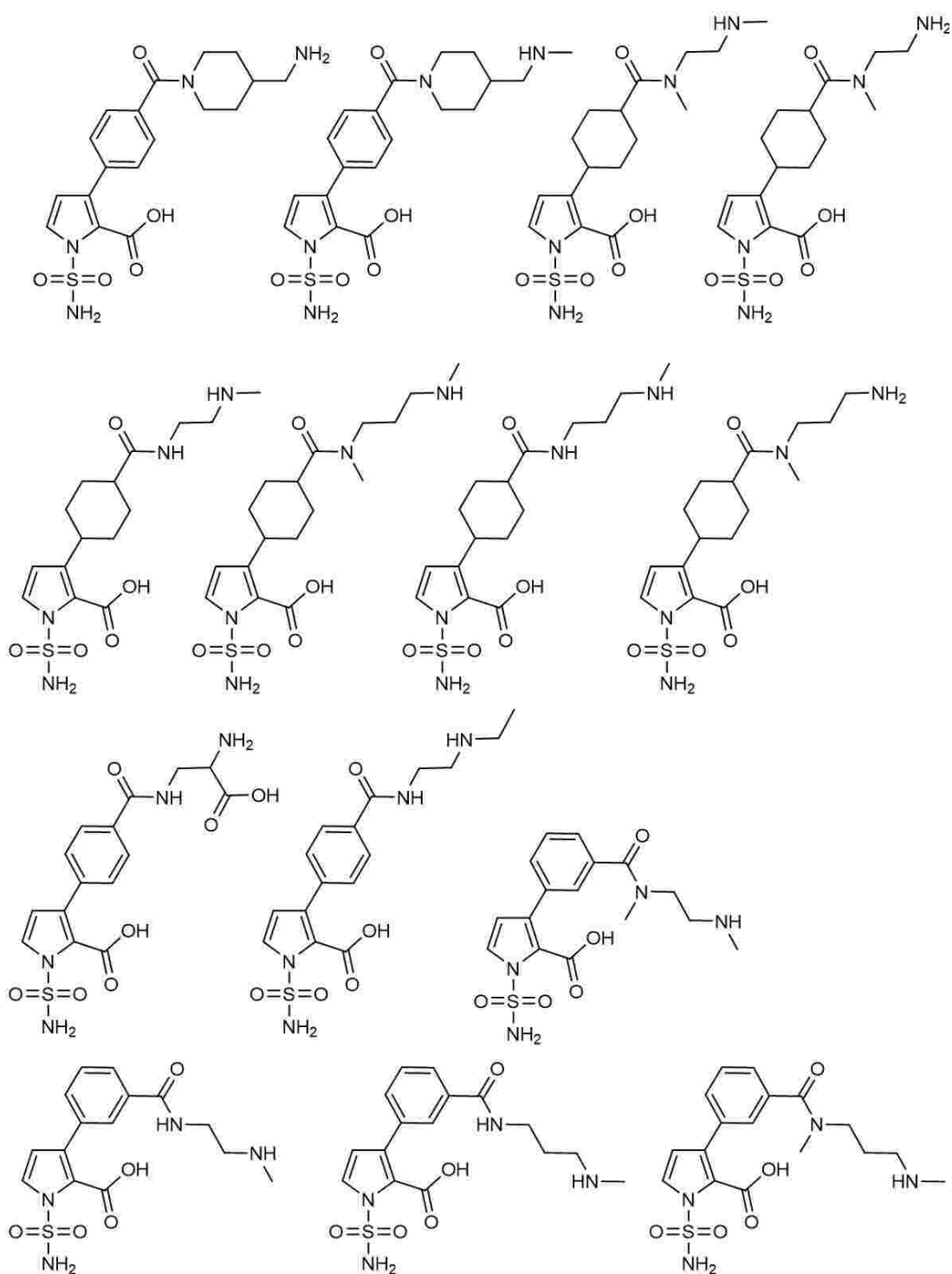
30



40

50

【化 7】



10

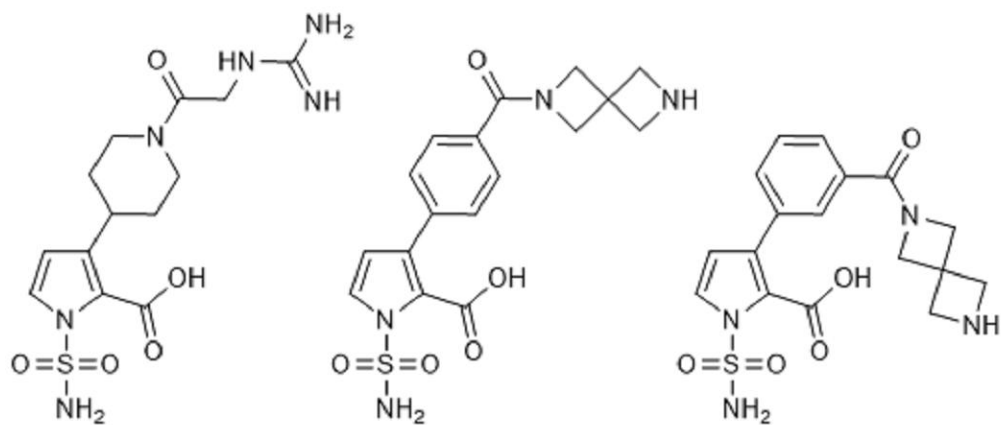
20

30

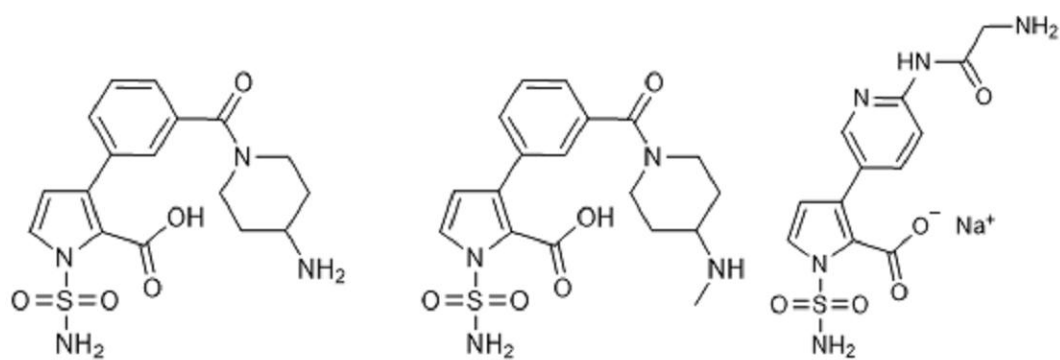
40

50

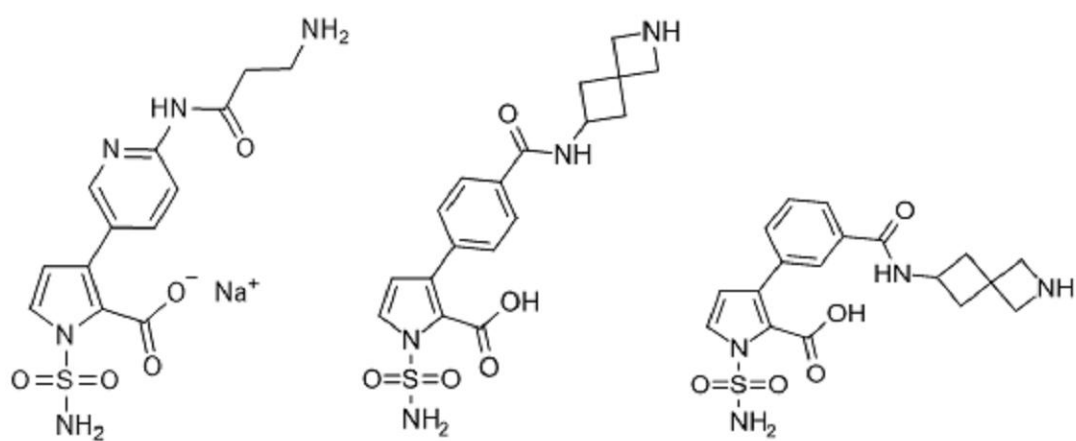
【化 8】



10



20

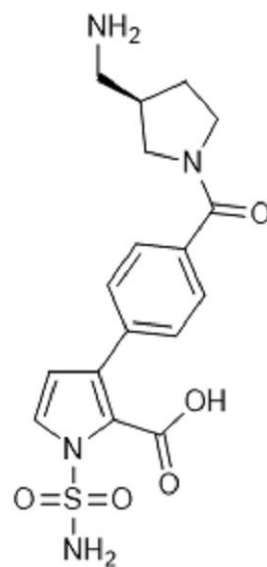
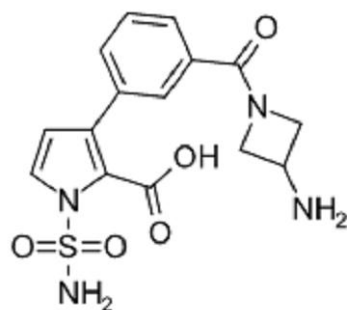
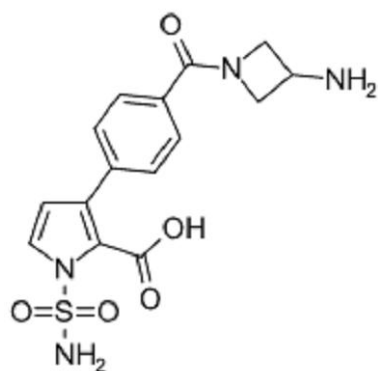


30

40

50

【化 9】



10

より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

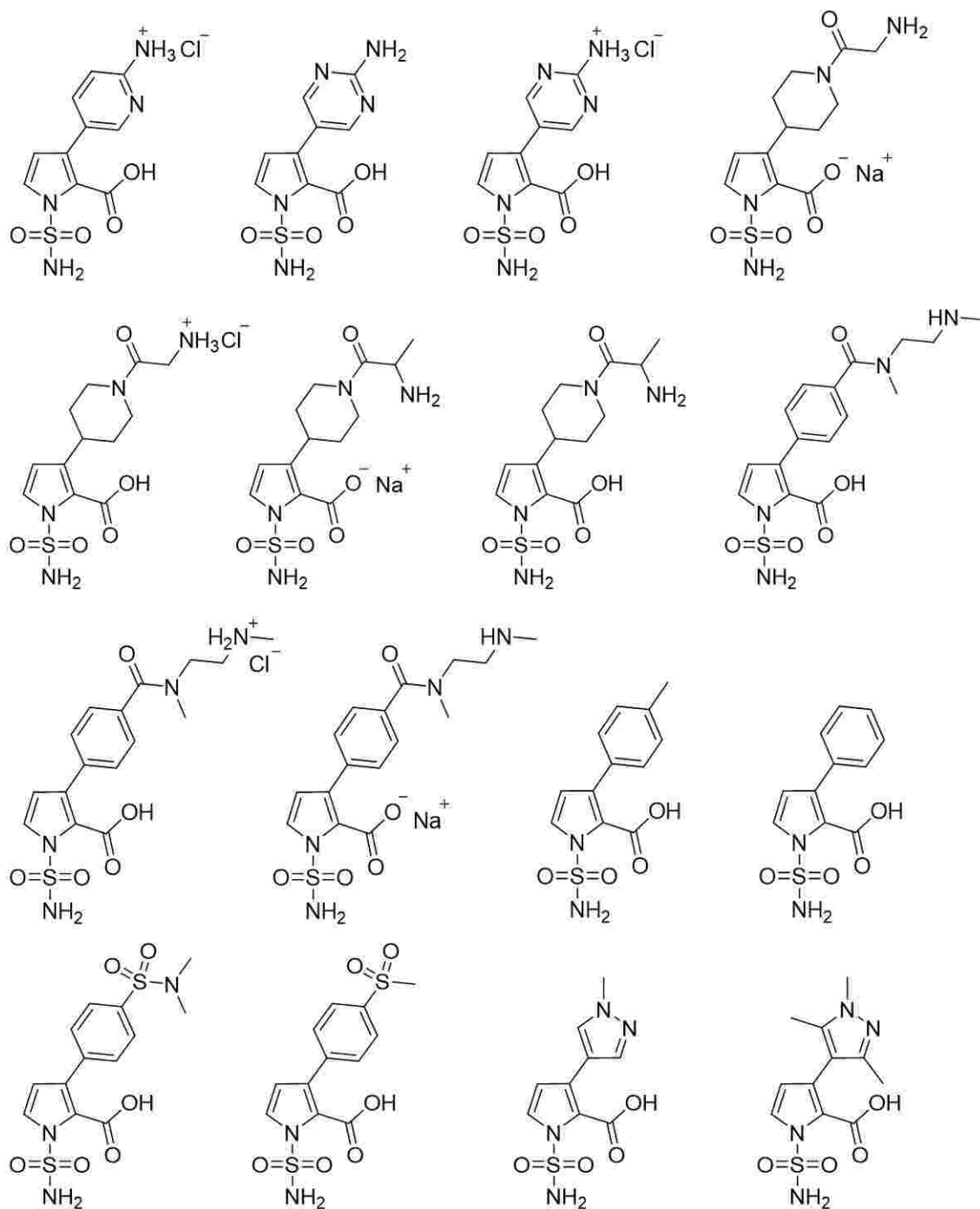
20

30

40

50

【化 10】



10

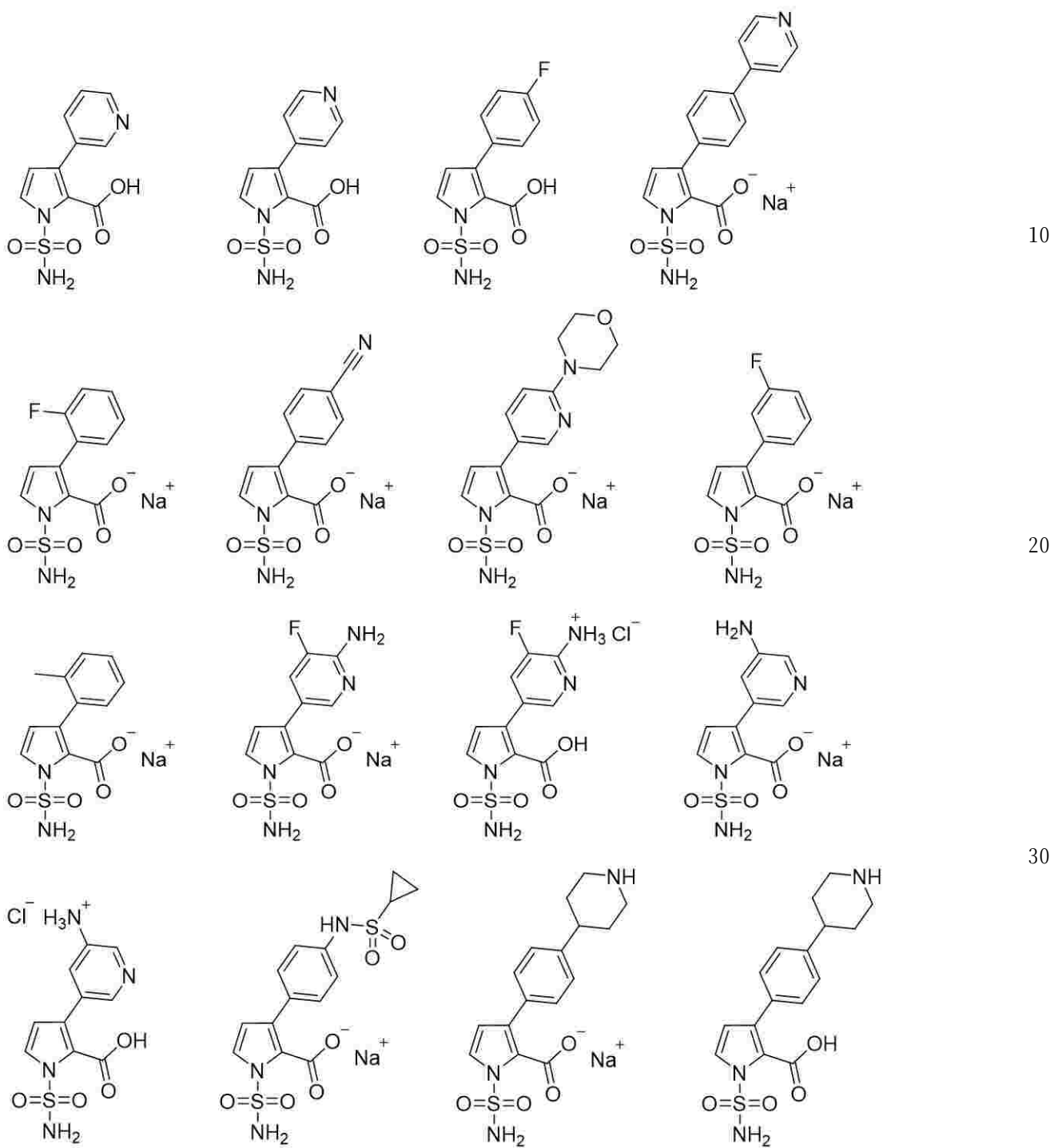
20

30

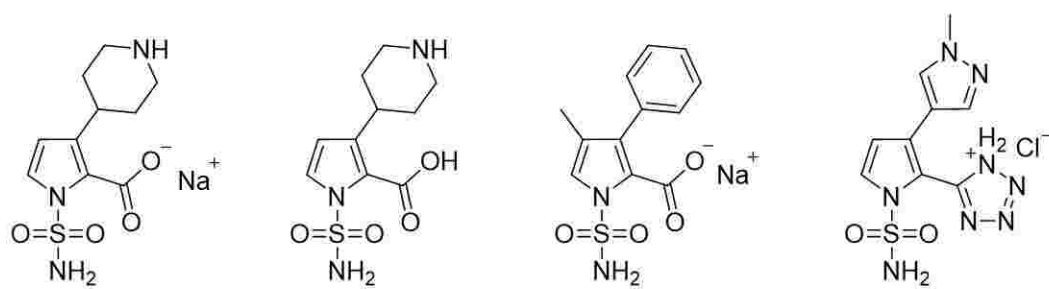
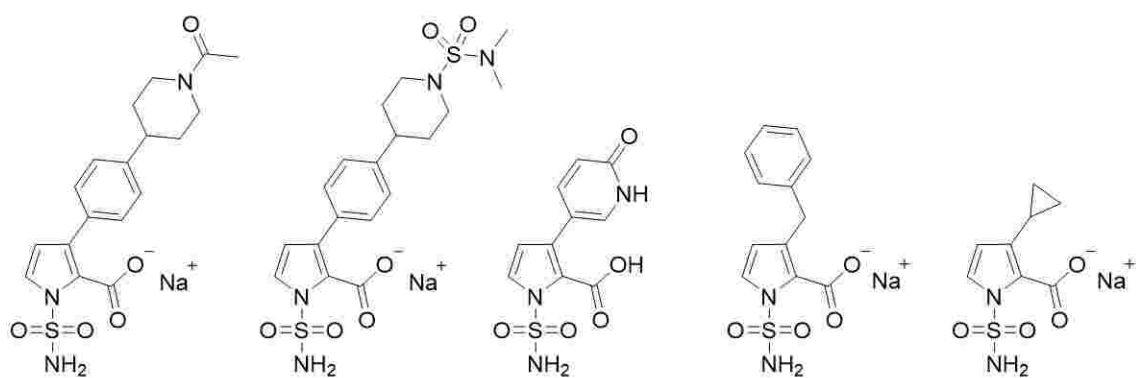
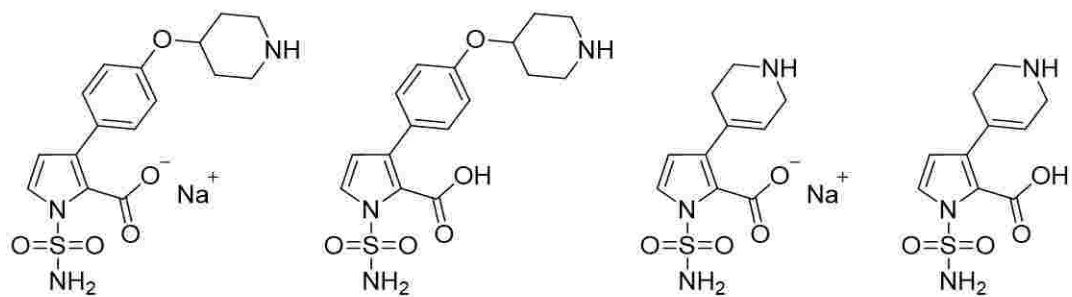
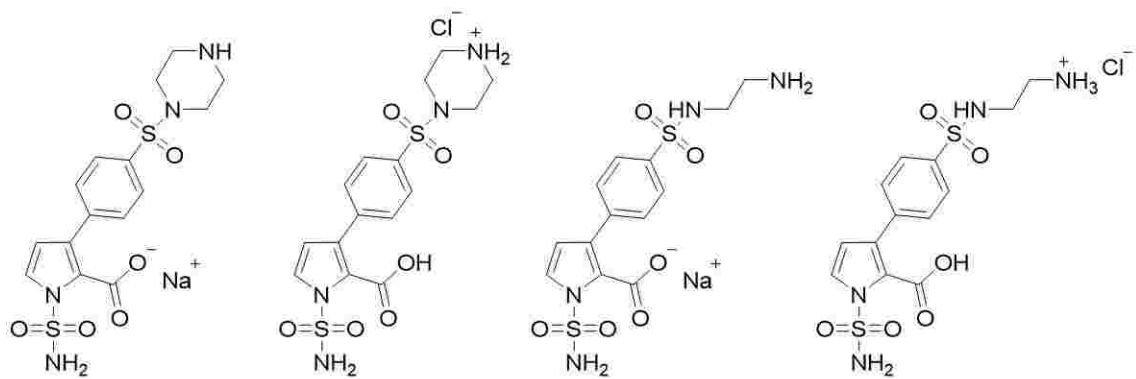
40

50

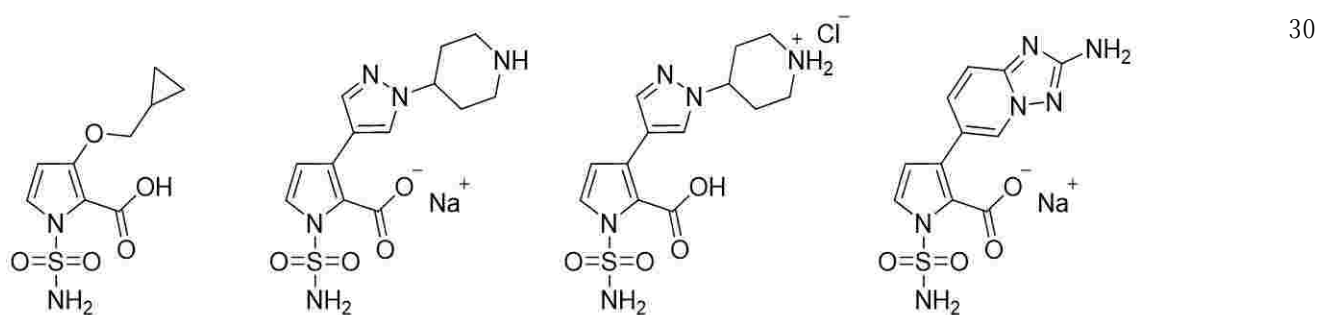
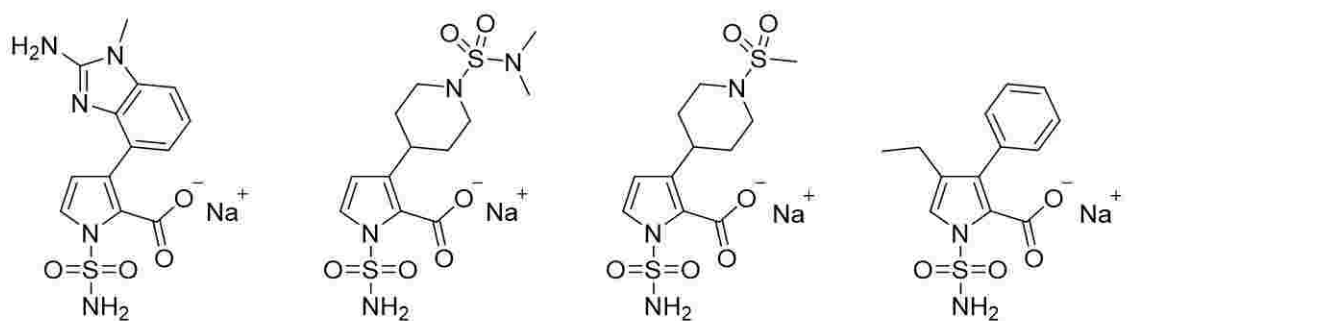
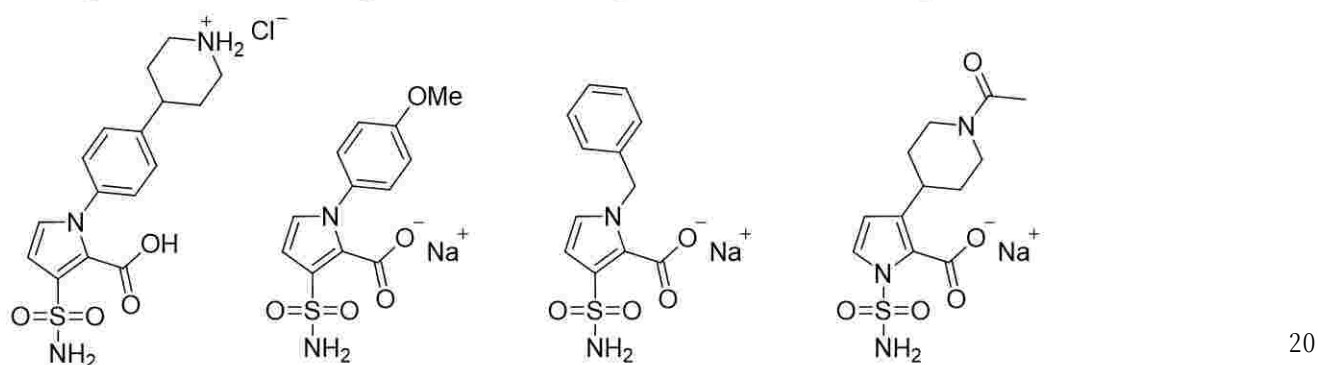
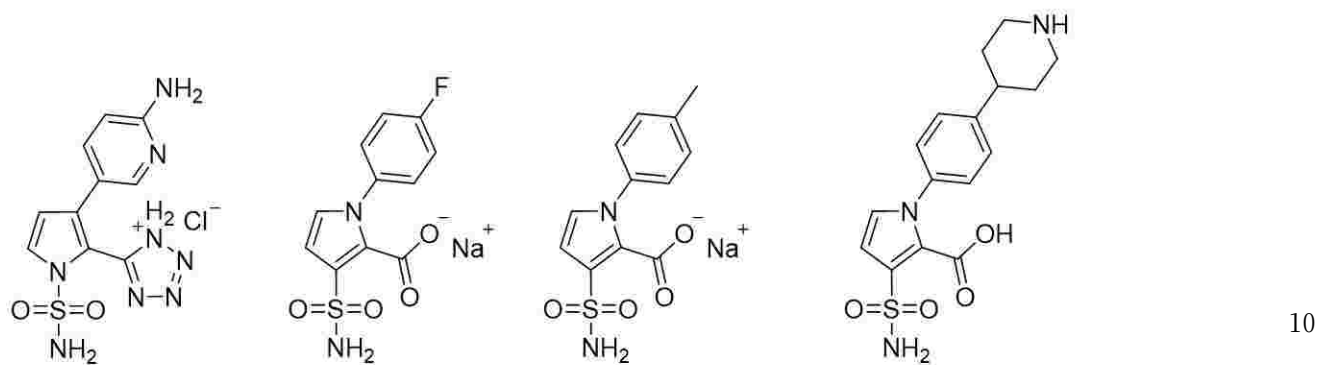
【化 1 1】



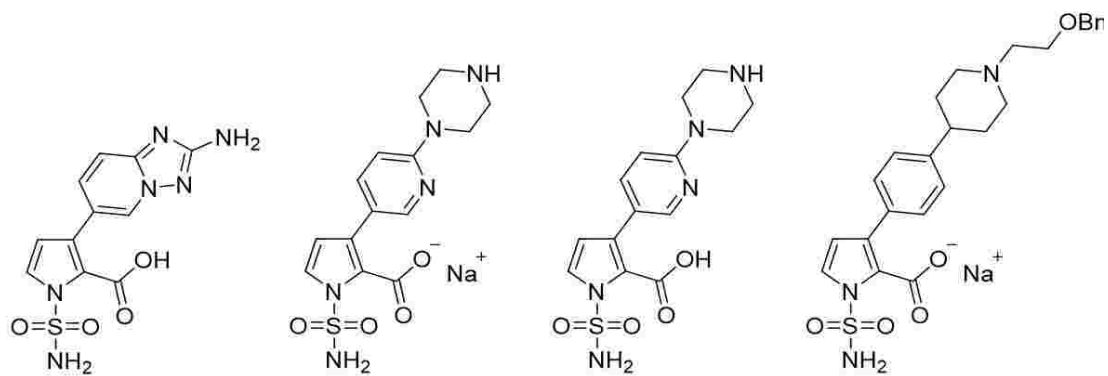
【化 1 2】



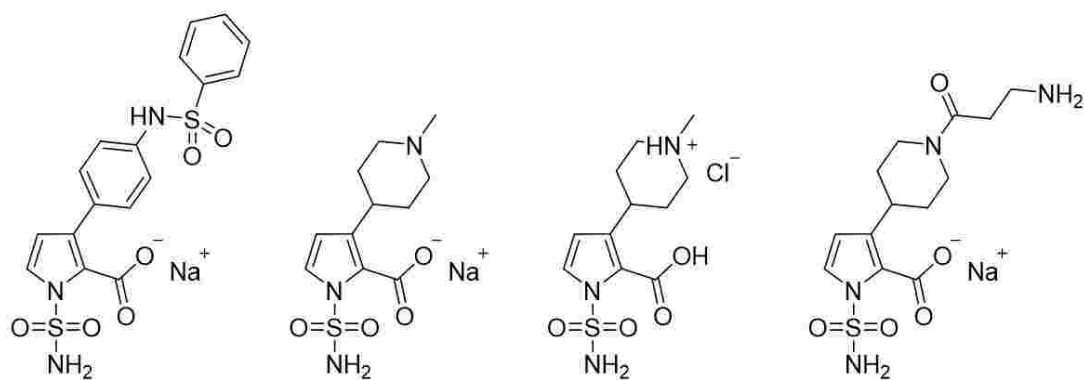
【化 1 3】



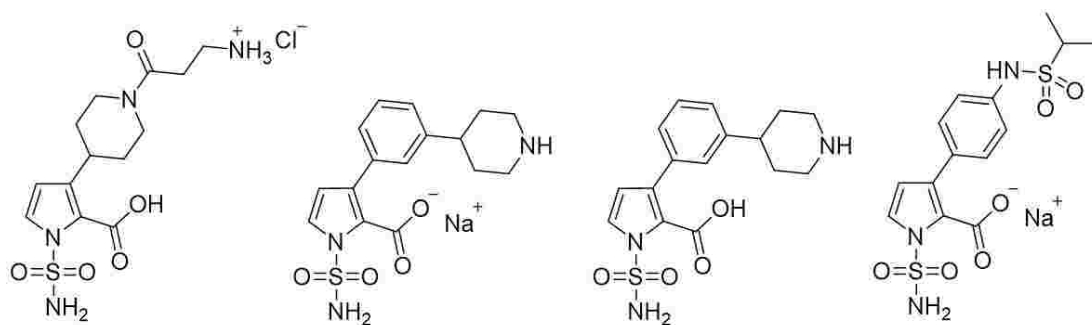
【化 1 4】



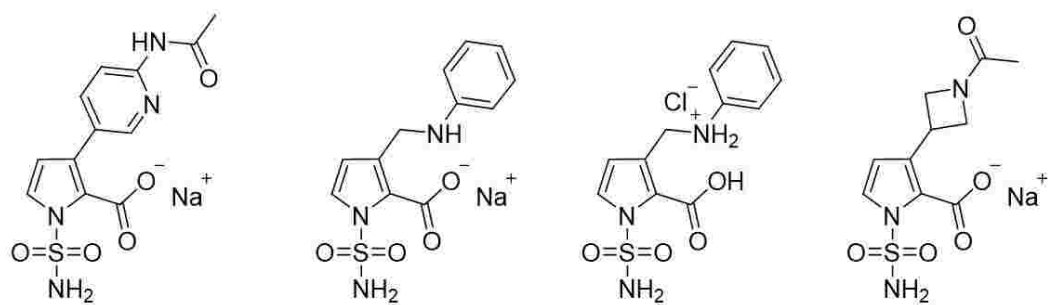
10



20



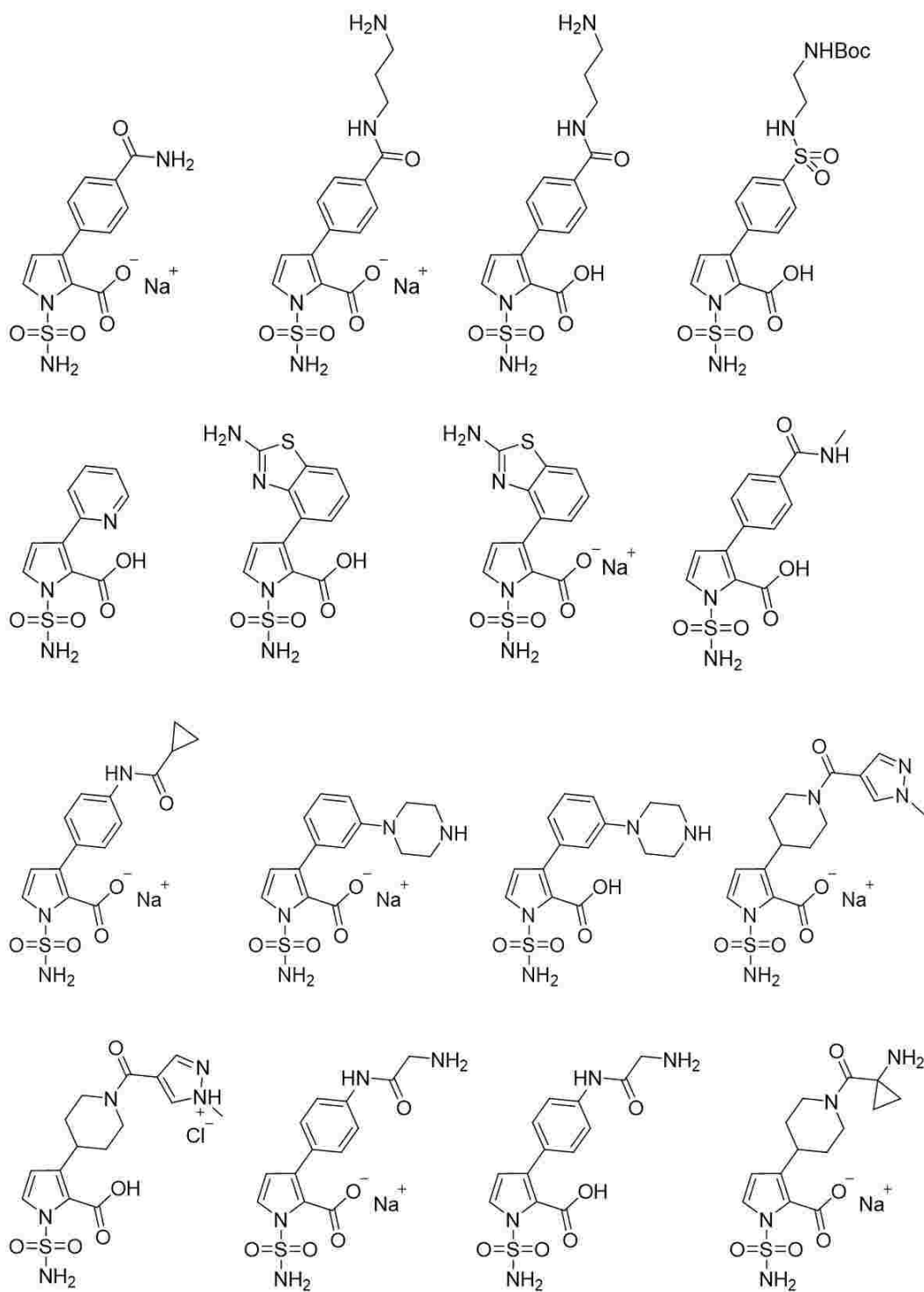
30



40

50

【化 15】



10

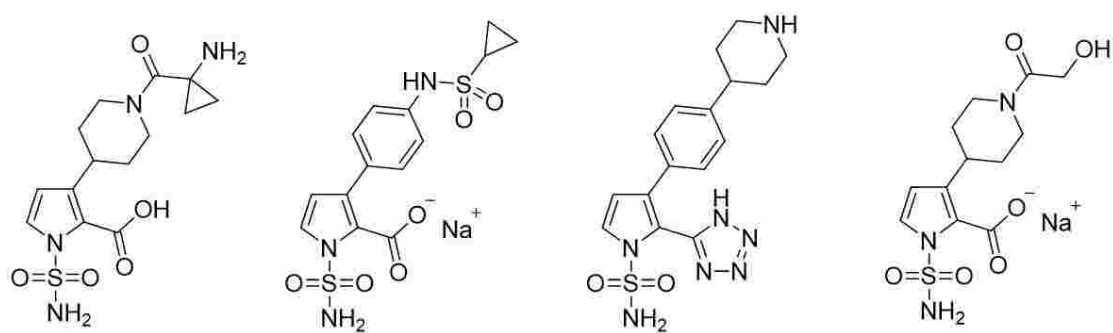
20

30

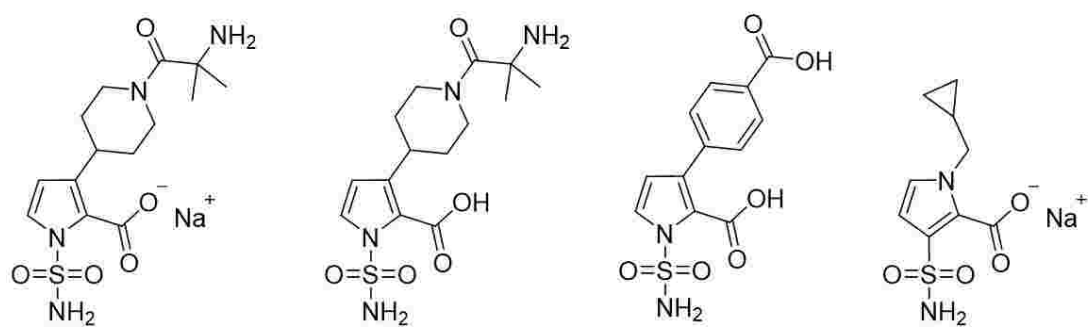
40

50

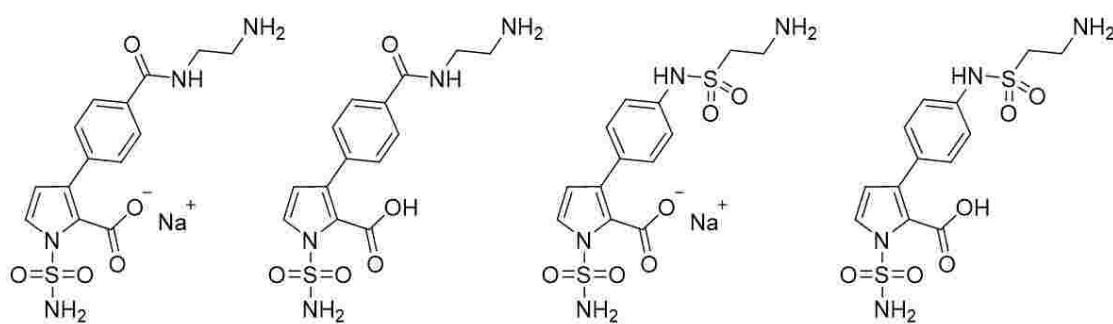
【化 16】



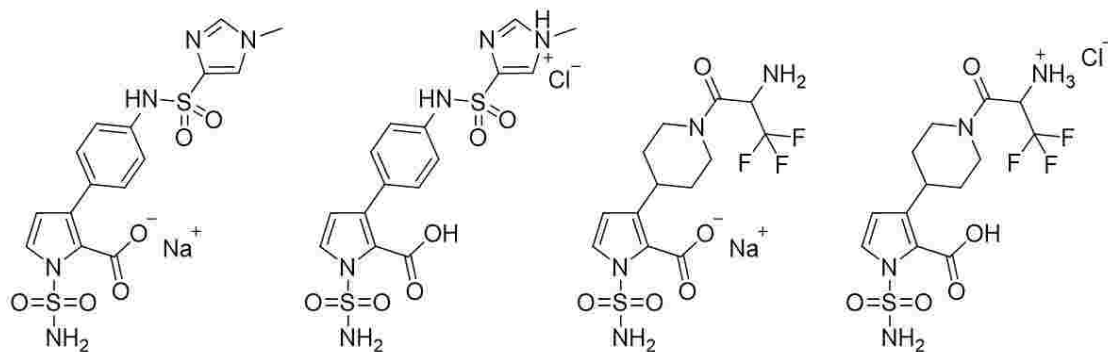
10



20



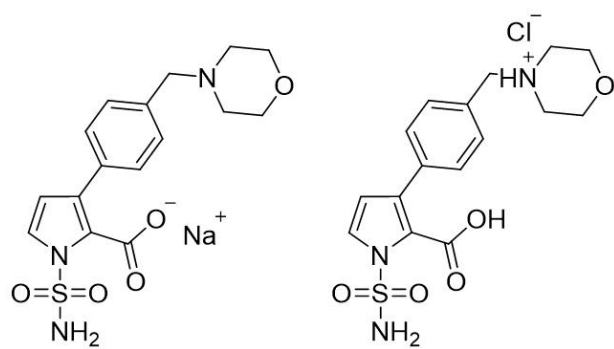
30



40

50

【化 1 7】



10

より選択される、化合物。

【請求項 1 1】

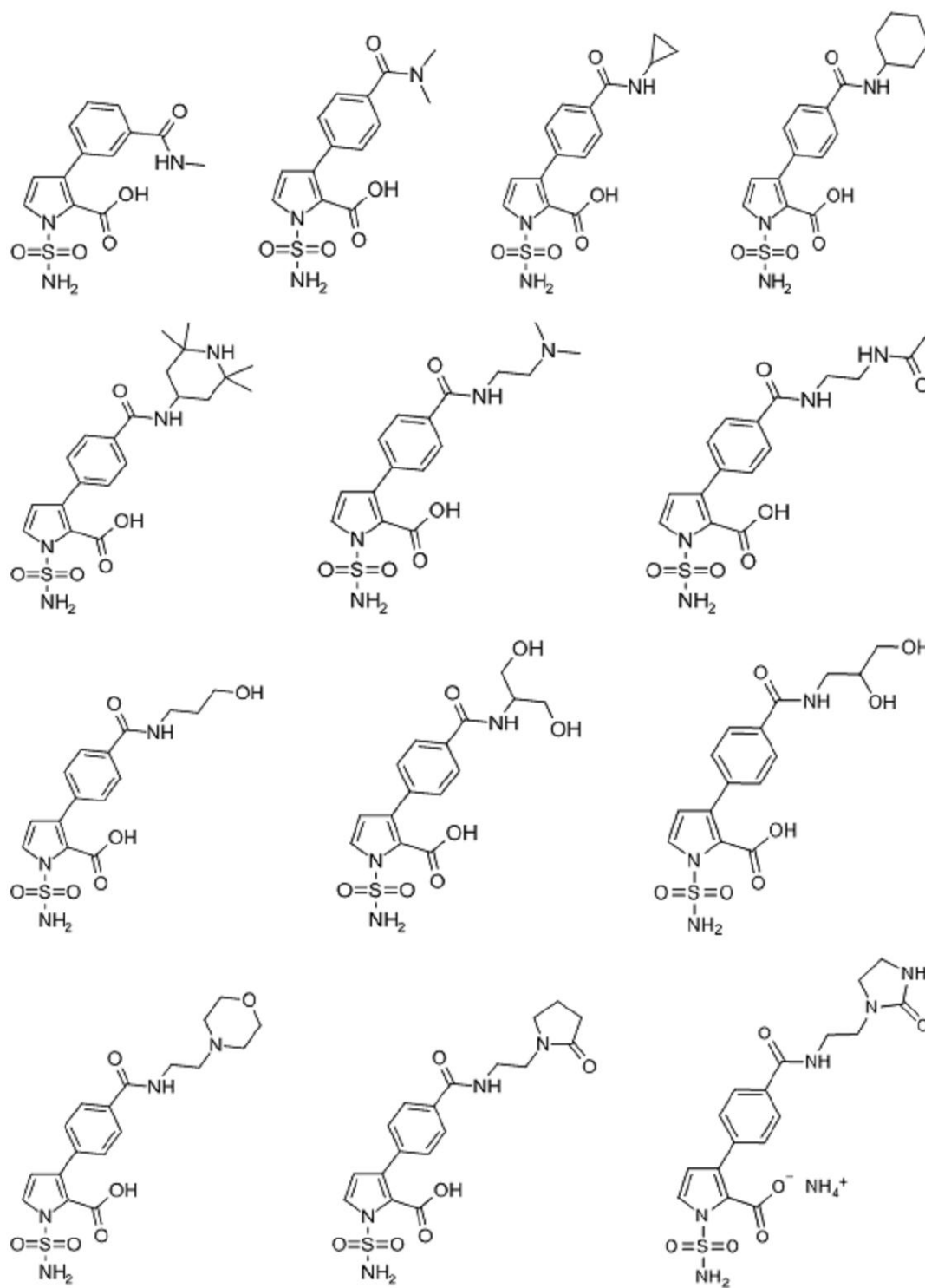
20

30

40

50

【化 18】



10

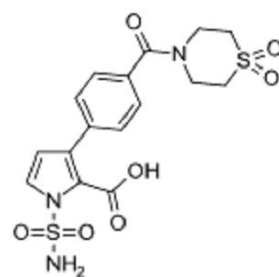
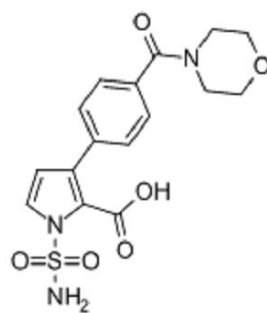
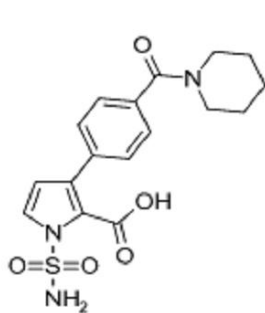
20

30

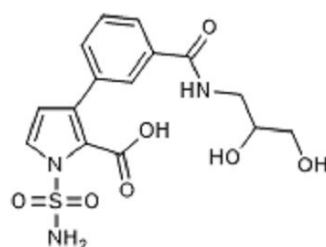
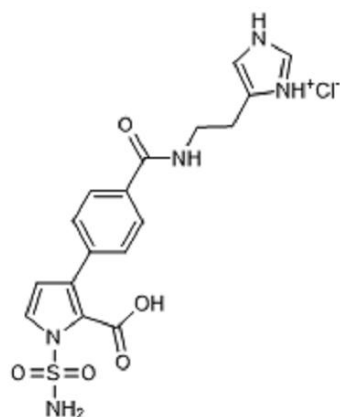
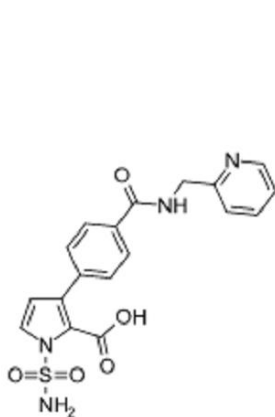
40

50

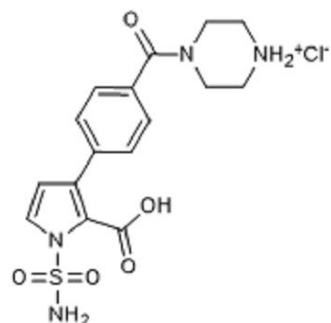
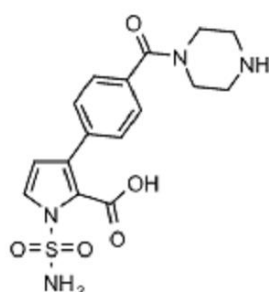
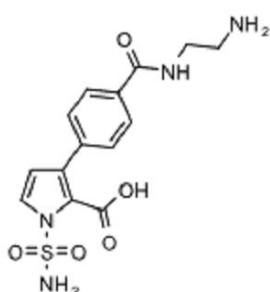
【化 19】



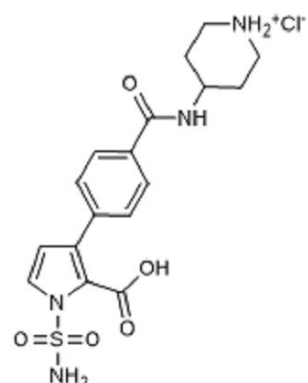
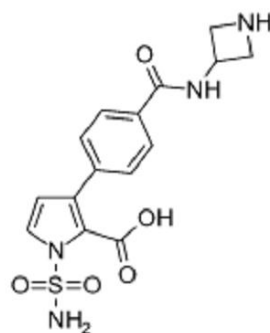
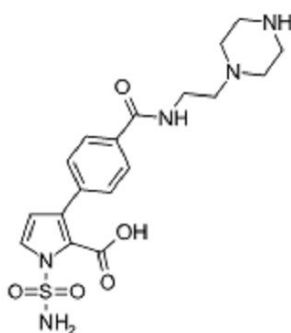
10



20



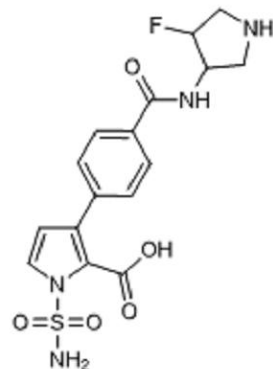
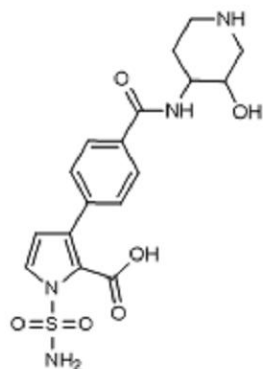
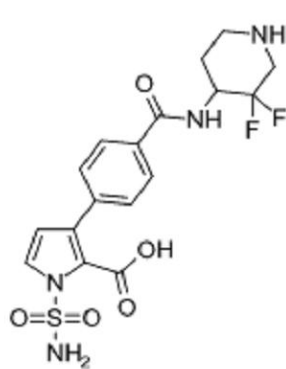
30



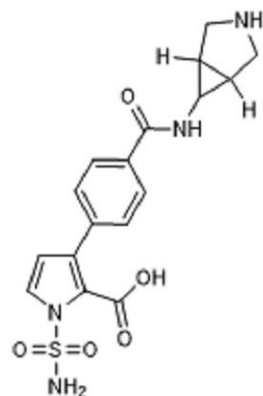
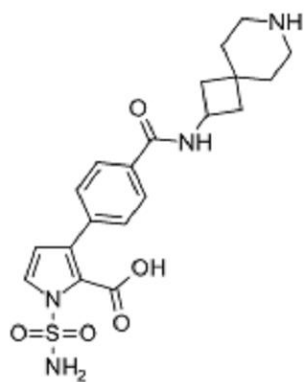
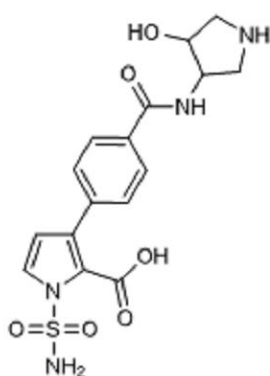
40

50

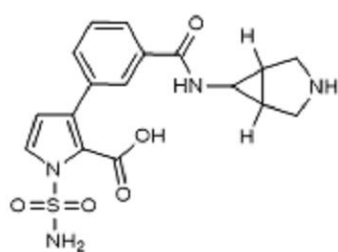
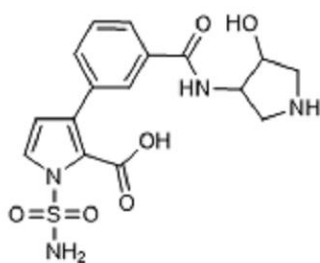
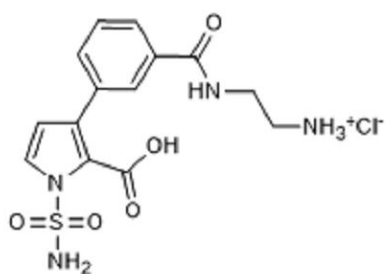
【化 20】



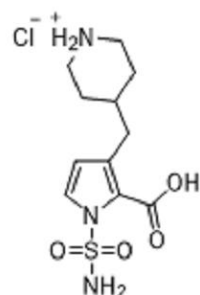
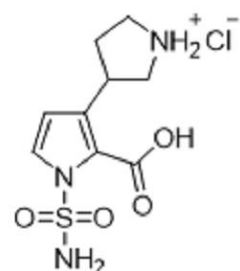
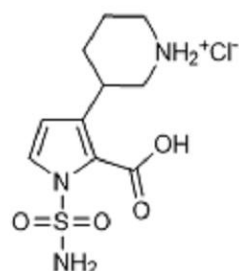
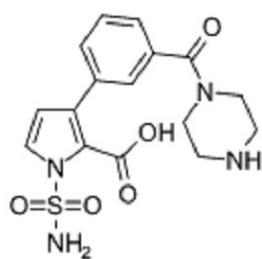
10



20



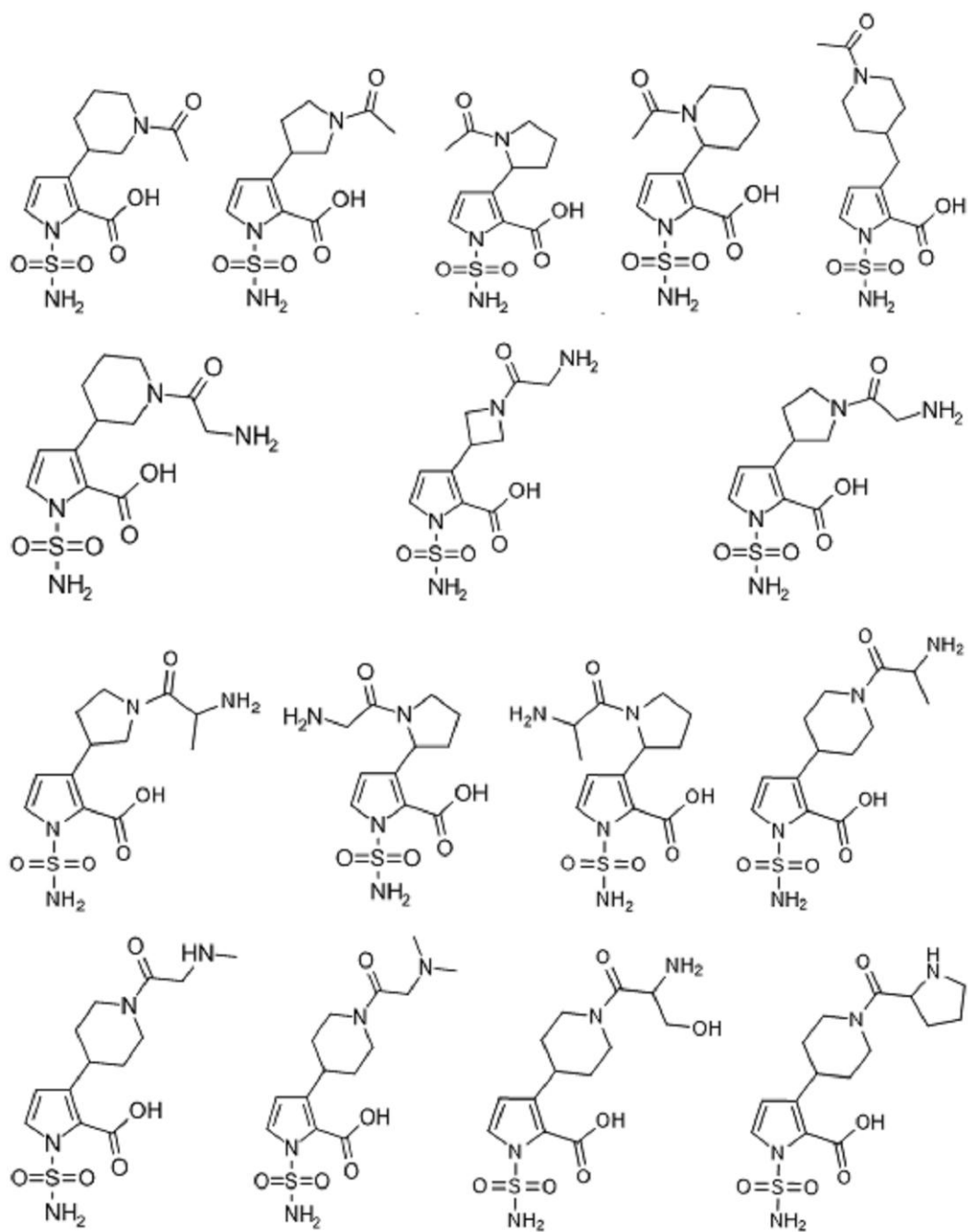
30



40

50

【化 2 1】



10

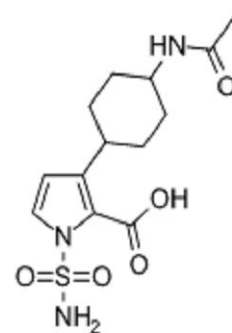
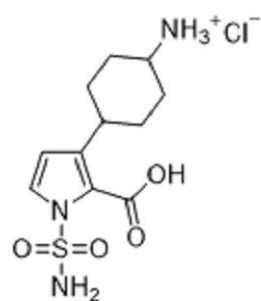
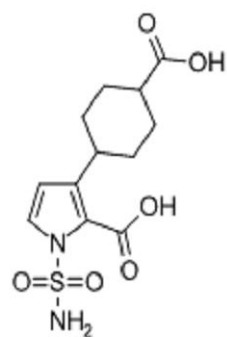
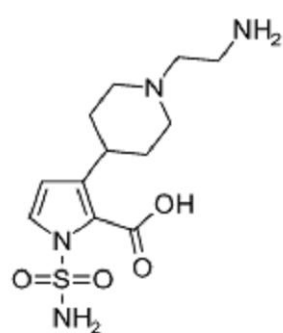
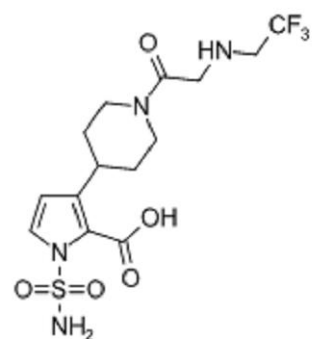
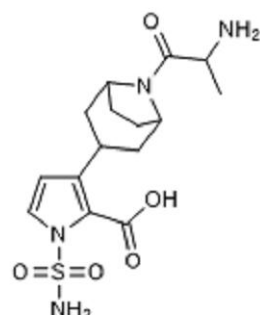
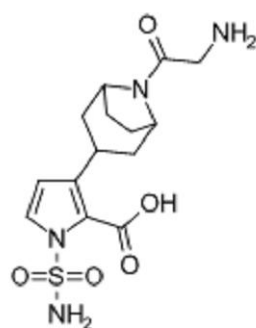
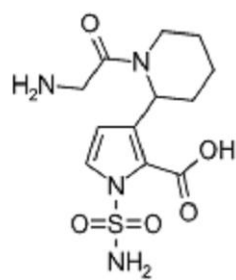
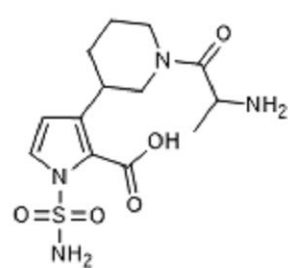
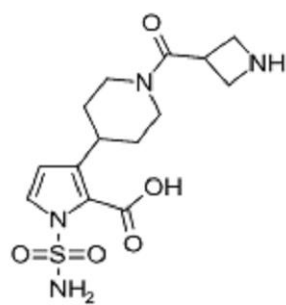
20

30

40

50

【化 2 2】



10

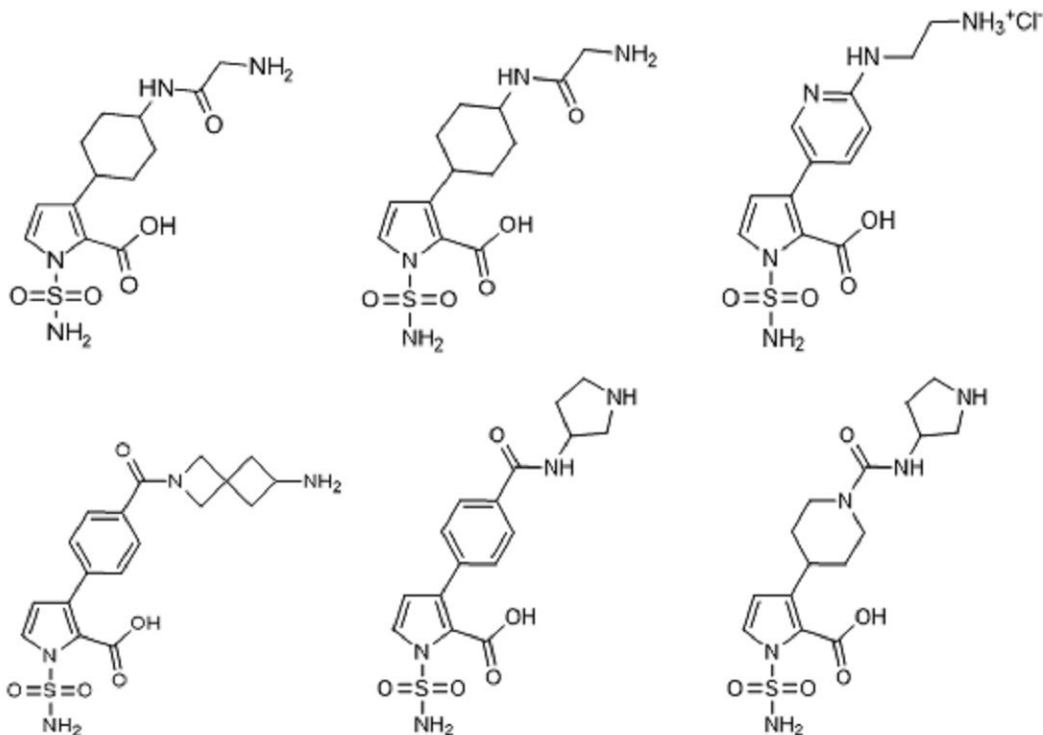
20

30

40

50

【化 2 3】



10

20

より選択される、化合物。

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、1 または複数の医薬的に許容される賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、1 または複数の賦形剤と組み合わせて含む、メタロ-β-ラクタマーゼ活性を阻害するための医薬組成物。

30

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、1 または複数の医薬的に許容される賦形剤と組み合わせて含む、メタロ-β-ラクタマーゼ活性が関与する疾患または障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、1 または複数の医薬的に許容される賦形剤と組み合わせて含む、好気性もしくは嫌気性グラム陽性菌、または好気性もしくは嫌気性グラム陰性菌によって引き起こされる疾患または障害を治療するための医薬組成物。

40

【請求項 1 6】

疾患または障害が、メタロ-β-ラクタマーゼを産生するグラム陽性菌によって引き起こされる、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

疾患または障害が、肺炎、呼吸器感染、尿路感染、腹腔内感染、皮膚および軟組織感染、血流感染、敗血症、分娩内および分娩後感染、人工関節感染、心内膜炎、急性細菌性髄膜炎および熱性好中球減少症より選択される、請求項 1 5 または 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

疾患または障害が、市中肺炎、院内肺炎（病院獲得／人工呼吸器獲得）、嚢胞性線維症に伴う呼吸器感染、非嚢胞性線維症気管支拡張症、COPD、尿路感染、腹腔内感染、皮

50

膚および軟組織感染、菌血症、敗血症、分娩内および分娩後感染、人工関節感染、心内膜炎、急性細菌性髄膜炎および発熱性好中球減少症より選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

疾患または障害が、市中肺炎、院内肺炎（病院獲得／人工呼吸器獲得）、嚢胞性線維症に伴う呼吸器感染、非嚢胞性線維症気管支拡張症、COPD、尿路感染、腹部内感染、皮膚および軟組織感染、菌血症、および敗血症より選択される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、1 または複数の医薬的に許容される賦形剤と組み合わせて含む、細菌感染を治療するための医薬組成物。

10

【請求項 21】

請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、抗菌剤と組み合わせて含む、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

化合物と、抗菌剤とが、同じ剤形にて提供される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

抗菌剤がカルバペネムであって、好ましくは該カルバペネムが、メロペネム、ファロペネム、イミペネム、エルタペネム、ドリペネム、パニペネム／ベタミブロンおよびピアペネム、ラズペネム、テビペネム、レナペネム、およびトメペネムからなる群より選択される、請求項 21 または 22 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 24】

抗菌剤がメロペネムである、請求項 23 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

細菌感染が、1 または複数の以下のファミリー：ストレプトコッカス、アシネトバクター、スタフィロコッカス、クロストリディオイデス、シュードモナス、エシェリキア、サルモネラ、クレブシエラ、レジオネラ、ナイセリア、エンテロコッカス、エンテロバクター、セラチア、ステノトロフォモナス、アエロモナス、マイコバクテリウム、モルガネラ、エルシニア、パスツレラ、ヘモフィルス、シトロバクター、ブルクホルダー、ブルセラ、またはモラキセラの細菌により引き起こされる、請求項 20～24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 26】

請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と、抗菌剤との組み合わせを含む、細菌感染を予防または治療するための剤。

【請求項 27】

請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と、抗菌剤との組み合わせを含む、疾患または障害を予防または治療するための剤。

40

【請求項 28】

疾患または障害が、好気性または嫌気性グラム陽性菌、あるいは好気性または嫌気性グラム陰性菌によって引き起こされる、請求項 27 に記載の剤。

【請求項 29】

疾患または障害が、メタローβ-ラクタマーゼを産生するグラム陽性菌によって引き起こされる、請求項 28 に記載の剤。

【請求項 30】

疾患または障害が、肺炎、呼吸器感染、尿路感染、腹腔内感染、皮膚および軟組織感染、血流感染、敗血症、分娩内および分娩後感染、人工関節感染、心内膜炎、急性細菌性髄膜炎および熱性好中球減少症より選択される、請求項 28 または 29 に記載の剤。

50

【請求項 3 1】

疾患または障害が、市中肺炎、院内肺炎（病院獲得／人工呼吸器獲得）、嚢胞性線維症に伴う呼吸器感染、非嚢胞性線維症気管支拡張症、COPD、尿路感染、腹腔内感染、皮膚および軟組織感染、菌血症、敗血症、分娩内および分娩後感染、人工関節感染、心内膜炎、急性細菌性髄膜炎および発熱性好中球減少症より選択される、請求項 3 0 に記載の剤。

【請求項 3 2】

疾患または障害が、市中肺炎、院内肺炎（病院獲得／人工呼吸器獲得）、嚢胞性線維症に伴う呼吸器感染、非嚢胞性線維症気管支拡張症、COPD、尿路感染、腹部内感染、皮膚および軟組織感染、菌血症、および敗血症より選択される、請求項 3 1 に記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、他の抗菌剤と組み合わせて、より具体的にはカルバペネム系として知られる一連の抗菌剤と組み合わせて、細菌感染症を治療するのに用いることのできる化合物に関する。本発明の新規な化合物は、酵素阻害剤であり、より詳細にはメタローβ-ラクタマーゼ阻害剤である。

【0002】

毎年、ヨーロッパ全体で、400万人以上の人々が医療関連感染に罹患し、結果として約37,000人が死亡している（Public Health England）。多剤耐性菌の患者数が増加したことで、患者の予後が悪化し、入院期間が長期化し、コリスチンおよびポリミキシンBなどの「最後の手段」であり、毒性の可能性がある抗微生物剤の使用が余儀なくされている。介入がなければ、2050年までに、抗生物質耐性菌は、毎年、1000万人以上の人々の死亡を引き起こし、このことは100兆米国の経済負担に相当するであろうと推定されている。

【0003】

臨床の場では、抗生物質耐性のグラム陰性菌は、肺炎、血流感染、手術部位感染、皮膚および軟組織感染、および尿路感染を含む、多種多様な感染症を引き起こす。これらの病原菌に対する効果的な治療の選択肢は限られており、ESKAPE病原体群（*Enterococcus faecium*、*Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae*、*Acinetobacter baumannii*、*Pseudomonas aeruginosa*、および *Enterobacter species*）のグラム陰性菌に感染した患者では、経験による抗生物質療法は失敗することが多い。

【0004】

2017年に、世界保健機関（WHO）は、加盟国が研究および開発を最も必要としている分野に焦点を当てることの手助けとして、細菌性病原体の優先リストを発表した。これらの細菌のうちで、WHOは、次のグラム陰性菌：カルバペネム耐性アシネトバクター・バウマニ（*A. baumannii*）；カルバペネム耐性シュードモナス・エルギノーザ（*P. aeruginosa*）；カルバペネム耐性およびESBL産生腸内細菌（クレブシエラ・ニューモニエ（*K. pneumoniae*）およびエシェリヒア・コリ（*E. coli*）を含む）を重要な優先事項として分類した。結果として、カルバペネム耐性グラム陰性菌は、重要なアンメットーメディカルニーズとして定義される。カルバペネムなどのβ-ラクタムの作用機序は、細菌の細胞壁のペプチドグリカン鎖を結ぶ、トランスペプチダーゼの活性部位に共有結合することに関与する。このことが、細胞壁の合成に阻害をもたらし、最終的に細胞死に至る。カルバペネムの利点は他の大部分のβ-ラクタムと比べて活性スペクトルが広いことであり、最近まで、それらの使用は耐性の獲得による影響を有意には受けなかった。

【0005】

多剤耐性グラム陰性菌に対する最後の砦としてカルバペネムを使用することが、メタローβ-ラクタマーゼ（MBL）クラスからカルバペネマーゼが出現することにより、評判を落とすこととなった。これらの酵素はカルバペネムに結合し、β-ラクタム環を切断し、抗生物質の不活性化をもたらし、アンブラー（Ambler）分類系は、アミノ酸配列に従って、既知のβ-ラクタマーゼ酵素を4つのクラスに分ける。クラスA、CおよびDのβ

10

20

30

40

50

ーラクタマーゼは、酵素の活性部位にあるセリン基と、β-ラクタム環のカルボニルとの一時的な結合を介してβ-ラクタムを切断する。このことは、アシル酵素の形成と、β-ラクタム環の切断をもたらす。その後で、活性化された水分子が、アシル-酵素の中間体を脱アシル化し、セリンとカルボニルとの間の結合を加水分解し、不活性化されたβ-ラクタムを遊離させる。MBLは、機構的および構造的にも、クラスA、CおよびDのセリン-β-ラクタマーゼとは異なる。この場合、β-ラクタムの切断は、共有結合の中間体を形成することなく、単一工程で起こる。MBLは、その活性部位にあるHis、CysおよびAsp残基に水分子および亜鉛イオンを配位させ、そこで水分子がβ-ラクタム環内で求核攻撃および結合切断を促進する。MBLの下位群は構造的に多様であり、B1およびB3酵素は活性部位に2個の亜鉛イオンを含有し、幅広い基質プロファイルを示す。B2群の酵素は単一の亜鉛イオンに依拠し、カルバペネムだけを加水分解する。臨床的に、NDM、VIMおよびIMPを含む、B1クラスのMBLが最も一般的であり、可動遺伝因子内で頻繁に同定されている。

【0006】

既存のセリン-β-ラクタマーゼ阻害剤（アンブラークラスA、Cおよび一部のクラスD β-ラクタマーゼに対して効果的）は、多数のβ-ラクタムの活性を回復させるのに成功した。阻害剤は、酵素の活性部位と、高い親和性で一時的に、または恒久的に結合し、β-ラクタムの結合を効果的に凌駕する。市販されているβ-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害剤の組み合わせには、アモキシシリンとクラブラン酸の組み合わせ（コアマキシクラブ）およびセフトジジムとアビバクタムの組み合わせ（アビカズ）が含まれる。今までのところ、臨床開発中、または臨床的に利用可能なメタローβ-ラクタマーゼ阻害剤（MBLI）はなく、それはカルバペネムの活性を回復させる広いスペクトルのMBLIの商業的な可能性を示している。

【0007】

臨床で使用された最初のカルバペネムは、微生物の複合感染を治療するための、イミペネムであった。イミペネムの欠点は、哺乳動物の腎臓において、それがデヒドロペプチダーゼ1（DHP1）によって加水分解されることであり、デヒドロペプチダーゼ阻害剤のシラスタチンと共同して処方される必要のあることである。メロペネムを含む、カルバペネムの後続のイテレーションは、カルバペネム部分の1-β位にメチル基が存在するためDHP1による加水分解を受けにくい。メロペネムは、グラム陽性菌に対しては、イミペネムほどの効力はないが、グラム陰性菌に対しては高い効力を有し、臨床で広く利用される。カルバペネムに対する耐性に対抗するために、本発明者らは、メタローβ-ラクタマーゼ酵素を阻害する、一連の化合物を見出した。該化合物は、メロペネムと一緒に投与される場合に、薬物耐性菌に対するメロペネムの効力を有意に向上させる。本発明は、具体的には、これらの化合物に、およびこれらの化合物とメロペネムなどのカルバペネムとの組み合わせに関する。本発明はまた、該化合物を使用する方法に、および該化合物を含む医薬製剤に関する。

【0008】

他に承認されたカルバペネム系薬剤も、本発明の化合物と一緒に製剤とすることで利益がある可能性があると考えられる。現在承認されている他のカルバペネムには、エルタペネム、ドリベネム、パニペネム、ピアペネムおよびテビペネムが含まれる。

【背景技術】

【0009】

比較的最近まで、細菌感染は、死亡、傷害および障害の最も一般的な原因の一つであった。19世紀には、一連の抗生物質が開発され、それは細菌感染の治療の成功が日常的になったことを意味した。しかしながら、抗生物質に対する細菌の耐性が有意な問題となっており、多くの人はこのことが人類の健康に対する最も有意な課題の一つとなるであろうと考える。実際、一部の細菌性病原体では、多剤耐性が既に一般的となっている。

【0010】

最大のアンメット-メディカルニーズは、多剤耐性のグラム陰性菌に対する効果的な治

10

20

30

40

50

療法が不足していることである。従って、WHOにて列挙された重大な懸念のある病原体に対して活性である新規な抗生物質を、または既存の細菌耐性機構を回避する薬物を見出すことが不可欠である。

【0011】

WO2015/112441は、一連の新規なメタローβ-ラクタマーゼ阻害剤、および細菌のβ-ラクタム抗生物質耐性を減らすことを意図とする、その使用を開示する。該化合物は、一連の置換1Hおよび2H-テトラゾール-5-イルフェニルスルホンアミドである。

US2016/0272601もまた、一連の新規な化合物、およびβ-ラクタム抗生物質と組み合わせて用いるためのメタローβ-ラクタマーゼ阻害剤としての使用を開示する。本開示の化合物は、チアゾール-4-カルボン酸誘導体である。

10

WO2017/093727は、メタローβ-ラクタマーゼの阻害剤であって、細菌感染の治療にて使用され得る、もう一つ別の一連の化合物を開示する。本開示の例示的な化合物は一連の置換1H-インドールである。

【発明の概要】

【0012】

カルバペネム、特にメロペネムなどのβ-ラクタムの望ましくない代謝を防止または遅らせることのできる化合物を提供することが、本発明の特定の実施態様の目的である。カルバペネム、例えば、メロペネムと、抗生物質耐性微生物を含むグラム陰性菌に対して活性である、本発明の化合物との製剤を提供することが、さらなる目的である。1または複数の他の抗生物質に対して耐性である細菌株に対して活性である、製剤にて含まれ得る化合物を提供することが、本発明の特定の実施態様の目的である。様々な異なる感染用に当該分野にて既知の多くの異なる抗生物質があるにもかかわらず、信頼できる方法にて効果的な治療を提供し得る抗生物質を持続して開発する必要がある。加えて、既知の抗生物質に付随する副作用を回避または軽減させ得る薬物についての要求も依然として存在する。特定の実施態様のさらなる目的は、目的とする選択部位にて選択的方法にて効果的である治療を提供することである。特定の実施態様のもう一つ別の目的は、投与後に適切な薬物動態特性および作用時間を有する、薬物を開発することである。

20

【0013】

本発明は既知のカルバペネムの欠点を克服しようとするものである。本発明はまた、メロペネムなどの既存のカルバペネムの効能を改善することを目的とする。特定の実施態様において、本発明は、抗生物質耐性の細菌株に対する抗生物質（特にカルバペネム）の活性を回復または長期化させ得る化合物を提供することを目的とする。また、メタローβ-ラクタマーゼ酵素の広いスペクトルを有する細菌株、例えば、VIM、NDM、およびIMPの一部またはすべてに対して抗生物質の抗生物質としての効能を向上させることが本発明の特定の実施態様の目的でもある。

30

【0014】

グラム陰性菌の耐性株に対して活性である、新規な抗生物質の製剤を提供することが、本発明の特定の実施態様の目的である。本発明の特定の実施態様のさらなる目的は、吸収後の薬物の代謝されたフラグメントがGRAS（一般に安全と認められる（Generally Regarded As Safe））である、抗生物質の製剤を提供することである。本発明のさらなる目的は、種に依存しない、および／または代謝作用の違いのために患者間変動を軽減させる、プロドラッグを提供することである。本発明のもう一つ別の目的は、食事時間に関する投与スケジュールを注意して制御することを必要とせずに、プロドラッグを摂食または空腹の患者に投与することのできるという意味で、食物の効果を克服し得るプロドラッグを提供することである。

40

本発明の新規な化合物は、上記した目的の一部またはすべてを満たしている。

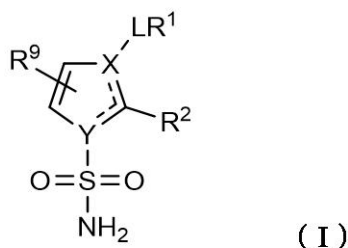
【発明を実施するための形態】

【0015】

1の態様において、本発明は、式（I）：

50

【化 1】



[式中:]

XおよびYの一方はNであり、他方はCであり；

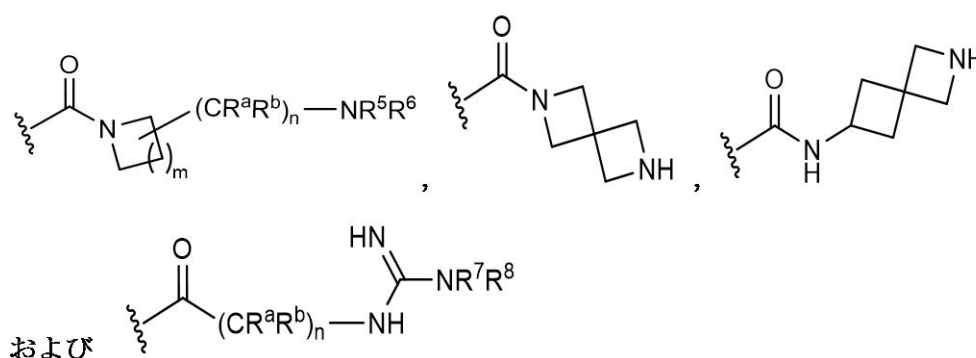
Lは、結合手または $-(CH_2)_a-Q-(CH_2)_b-$ より選択されるリンカー基であり、ここでQは、O、NH、SO₂、C=C、およびC≡Cからなる群より選択されるか、またはQは不在であり；

R¹は、1個のR³基で置換される6員の単環式の芳香族、炭素環式、ヘテロ芳香族またはヘテロ環式の環であり、R¹はハロ、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆ハロアルキルより選択される0または1個の基でさらに置換されてもよく；

R²は $-C(O)OH$ または $-C(O)OM$ であり；ここで、Mは族1のカチオンであり；

R³は、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nNR^7R^8$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、

【化 2】



より選択され；

R⁴は、発生する毎に、H、ハロ、 $-OH$ 、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルケニル、 $-(CH_2)_f$ -アリール、 $-(CH_2)_d$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_g$ -ヘテロシクリルより選択され；ここでR⁴は、化学的に可能であるならば、発生する毎に、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}アルキル$ 、および $-C(=O)OC_{1-6}アルキル$ からなる群より独立して選択される1、2または3個の基で所望により置換されてもよく；

R⁵およびR⁶は、各々独立して、HまたはC₁₋₆アルキルであり；

ここで、R⁴、R⁵およびR⁶の各々が存在する場合、R⁴、R⁵またはR⁶のうちの少

なくとも1つはC₁–6アルキルであり；

R⁷およびR⁸は、各々独立して、発生する毎に、HまたはC₁–4アルキルより選択され；

R⁹は、H、C₁–4アルキル、およびC₁–4ハロアルキルからなる群より選択され；

R^aおよびR^bは、各々独立して、発生する毎に、H、ハロ、–NH₂、およびC₁–4アルキルより選択され；

a、b、d、fおよびgは、整数として0～3より独立して選択され；

mは1、2または3より選択される整数であり；

nは1、2、3、4または5より選択される整数であり；

nは1、2、3、4または5より選択される整数であり；および

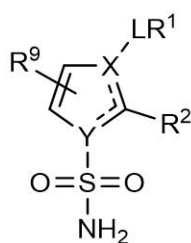
【化3】

は、原子価の必須要件を満たすのに必要とされる単結合または二重結合を表す]
で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0016】

1の態様において、本発明は、式(I)：

【化4】



(I)

[式中：

XおよびYの一方はNであり、他方はCであり；

Lは、結合手または–(CH₂)_a–Q–(CH₂)_b–より選択されるリンカー基であり、ここでQは、O、NH、SO₂、C=C、およびC≡Cからなる群より選択されるか、またはQは不在であり；

R¹は、1個のR³基で置換される6員の単環式の芳香族、ヘテロ芳香族またはヘテロ環式の環であり、R¹は、ハロ、C₁–6アルキル、またはC₁–6ハロアルキルより選択される0または1個の基でさらに置換されてもよく；

R²は、–C(O)OHまたは–C(O)OMであり；ここで、Mは族1のカチオンであり；

R³は、–CONR⁴(CR^aR^b)_nNR⁵R⁶、–CONR⁴(CR^aR^b)_nOSO₂OR⁵、–CONR⁴(CR^aR^b)_nCN、–CONR⁴(CR^aR^b)_nC(=O)OH、–CONR⁴(CR^aR^b)_nC(=O)NR⁷R⁸、–NR⁴CO(CR^aR^b)_nNR⁷R⁸、–NR⁴CO(CR^aR^b)_nOSO₂OR⁵、–NR⁴CO(CR^aR^b)_nCN、–NR⁴CO(CR^aR^b)_nC(=O)OH、–NR⁴CO(CR^aR^b)_nC(=O)NR⁷R⁸、–SO₂NR⁴(CR^aR^b)_nNR⁵R⁶、–SO₂NR⁴(CR^aR^b)_nOSO₂OR⁵、–SO₂NR⁴(CR^aR^b)_nCN、–SO₂NR⁴(CR^aR^b)_nC(=O)OH、–SO₂NR⁴(CR^aR^b)_nC(=O)NR⁷R⁸、

10

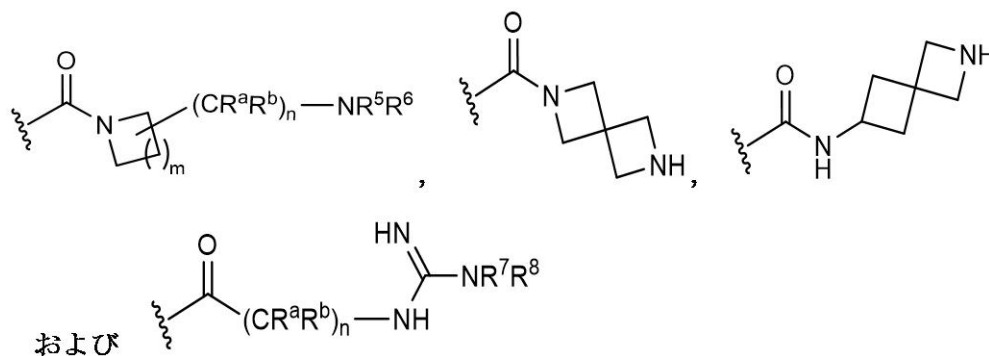
20

30

40

50

【化 5】



10

からなる群より選択され；

R^4 は、発生する毎に、H、ハロ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 $-(CH_2)_f$ -アリール、 $-(CH_2)_d$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_g$ -ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで、 R^4 は、化学的に可能であるならば、発生する毎に、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}アルキル$ 、および $-C(=O)OC_{1-6}アルキル$ からなる群より独立して選択される1、2または3個の基で所望により置換されてもよく；

20

R^5 および R^6 は、各々独立して、Hまたは C_{1-6} アルキルであり；

ここで、 R^4 、 R^5 および R^6 の各々が存在する場合、 R^4 、 R^5 または R^6 のうちの少なくとも1つは C_{1-6} アルキルであり；

R^7 および R^8 は、各々独立して、発生する毎に、Hまたは C_{1-4} アルキルより選択され；

R^9 は、H、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} ハロアルキルからなる群より選択され；

R^a および R^b は、各々独立して、発生する毎に、H、ハロ、 $-NH_2$ 、および C_{1-4} アルキルより選択され；

a、b、d、fおよびgは、整数として0～3より独立して選択され；

30

mは1、2または3より選択される整数であり；

nは1、2、3、4または5より選択される整数であり；および

【化 6】

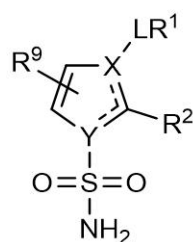
は、原子価の必須要件を満たすのに必要とされる単結合または二重結合を表す]で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0017】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (I)：

40

【化 7】



(I)

50

[式中：

XおよびYの一方はNであり、他方はCであり；

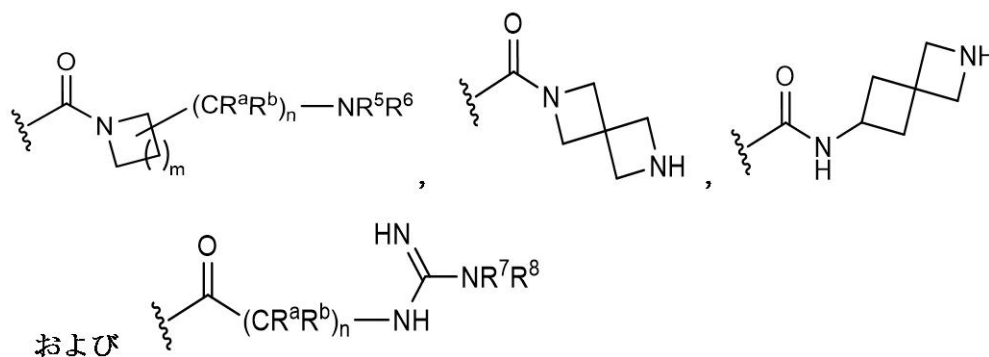
Lは、結合手または $-(CH_2)_a-Q-(CH_2)_b-$ より選択されるリンカー基であり、ここでQは、O、NH、SO₂、C=C、およびC≡Cからなる群より選択されるか、またはQは不在であり；

R¹は、1個のR³基で置換される6員の単環式の炭素環式環であり、R¹はハロ、C₁-6アルキル、またはC₁-6ハロアルキルより選択される0または1個の基でさらに置換されてもよく；

R²は $-C(O)OH$ または $-C(O)OM$ であり；ここで、Mは族1のカチオンであり；

R³は、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nNR^7R^8$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-NR^4CO(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-SO_2NR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、

【化8】



からなる群より選択され；

R⁴は、発生する毎に、H、ハロ、 $-OH$ 、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-8シクロアルキル、C₃-8シクロアルケニル、 $-(CH_2)_f$ -アリール、 $-(CH_2)_d$ -ヘテロアリール、 $-(CH_2)_g$ -ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでR⁴は、化学的に可能であるならば、発生する毎に、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-NHC(=O)OC_{1-6}アルキル$ 、および $-C(=O)OC_{1-6}アルキル$ からなる群より独立して選択される1、2または3個の基で所望により置換されてもよく；

R⁵およびR⁶は、各々独立して、HまたはC₁-6アルキルであり；

ここで、R⁴、R⁵およびR⁶の各々が存在する場合、R⁴、R⁵またはR⁶のうちの少なくとも1つはC₁-6アルキルであり；

R⁷およびR⁸は、各々独立して、発生する毎に、HまたはC₁-4アルキルより選択され；

R⁹は、H、C₁-4アルキル、およびC₁-4ハロアルキルからなる群より選択され；

R^aおよびR^bは、各々独立して、発生する毎に、H、ハロ、 $-NH_2$ 、およびC₁-4アルキルより選択され；

a、b、d、fおよびgは、整数として0~3より独立して選択され；

mは1、2または3より選択される整数であり；

nは1、2、3、4または5より選択される整数であり；および

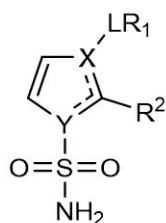
【化 9】

は、原子価の必須要件を満たすのに必要とされる単結合または二重結合を表す]
で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0018】

実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (II) :

【化 10】



(II)

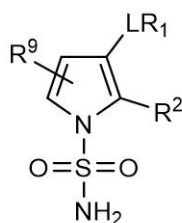
10

[式中：X、Y、L、R¹およびR²は、式 (I) にて定義される通りである]
で示される化合物である。

20

実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (III) :

【化 11】



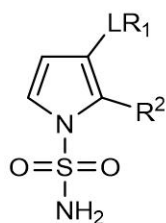
(III)

30

[式中：L、R¹、R²およびR⁹は、式 (I) にて定義される通りである]
で示される化合物であってもよい。

実施態様において、式 (III) の化合物は、式 (IV) :

【化 12】



(IV)

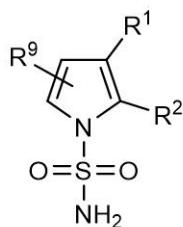
40

[式中：L、R¹およびR²は、式 (I) にて定義される通りである]
で示される化合物であってもよい。

実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (V) :

50

【化 1 3】



(V)

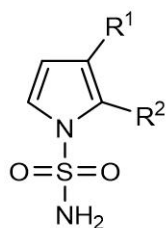
10

[式中：R¹、R²およびR⁹は、式（I）にて定義される通りである]
で示される化合物であってもよい。

【0019】

実施態様において、式（I）の化合物は、式（VI）：

【化 1 4】



(VI)

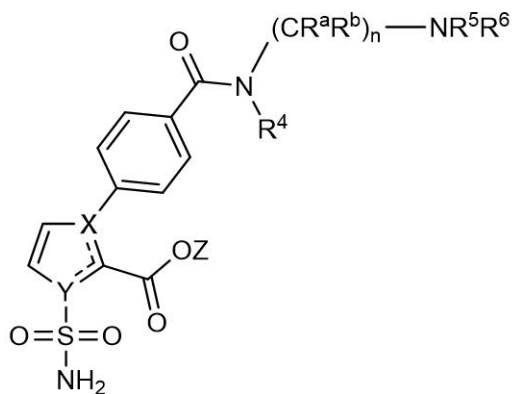
20

[式中：R¹およびR²は、式（I）にて定義される通りである]
で示される化合物であってもよい。

【0020】

実施態様において、式（I）の化合物は、式（VII）：

【化 1 5】



(VII)

30

[式中：X、Y、R⁴、R⁵、R⁶、R^a、R^bおよびnは、式（I）にて定義される通り
であり、ZはHまたはMを表す]
で示される化合物である。

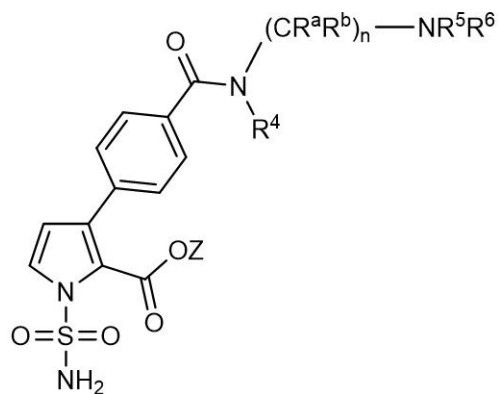
【0021】

実施態様において、式（I）の化合物は、式（VIII）：

40

50

【化 16】



10

(VIII)

【式中： R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b および n は、式（I）にて定義される通りであり、 Z はHまたはMを表す】

で示される化合物である。

かくして、実施態様において、 Y はNであり、 X はCである。

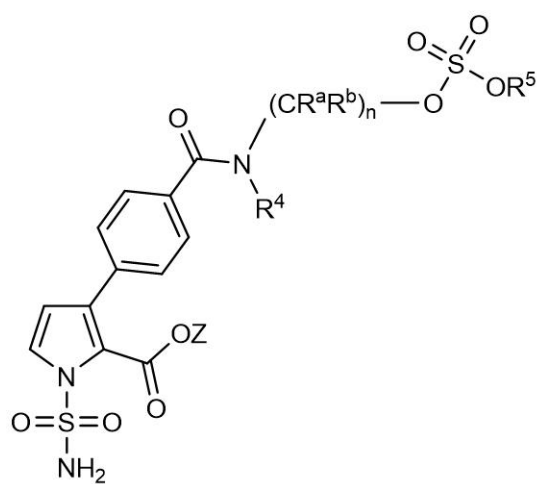
代替となる実施態様において、 Y はCであり、 X はNである。

【0022】

実施態様において、式（I）の化合物は、式（IX）：

20

【化 17】



30

(IX)

【式中： R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b および n は、式（I）にて定義される通りであり、 Z はHまたはMを表す】

で示される化合物である。

かくして、実施態様において、 Y はNであり、 X はCである。

40

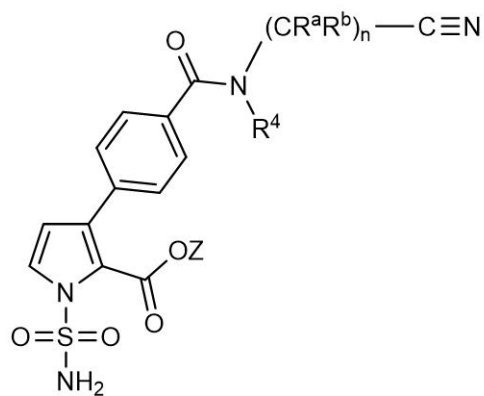
代替となる実施態様において、 Y はCであり、 X はNである。

【0023】

実施態様において、式（I）の化合物は、式（X）：

50

【化 18】



10

【式中： R^4 、 R^a 、 R^b および n は式（I）にて定義される通りであり、 Z はHまたはMを表す】

で示される化合物である。

かくして、実施態様において、 Y はNであり、 X はCである。

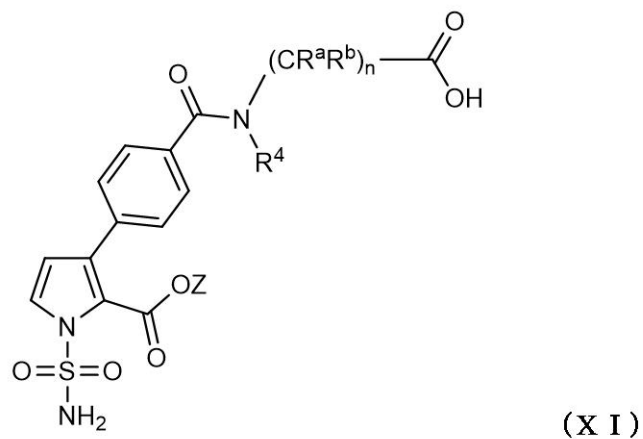
代替となる実施態様において、 Y はCであり、 X はNである。

【0024】

実施態様において、式（I）の化合物は、式（XI）：

20

【化 19】



30

【式中： R^4 、 R^a 、 R^b および n は、式（I）にて定義される通りであり、 Z はHまたはMを表す】

で示される化合物である。

かくして、実施態様において、 Y はNであり、 X はCである。

代替となる実施態様において、 Y はCであり、 X はNである。

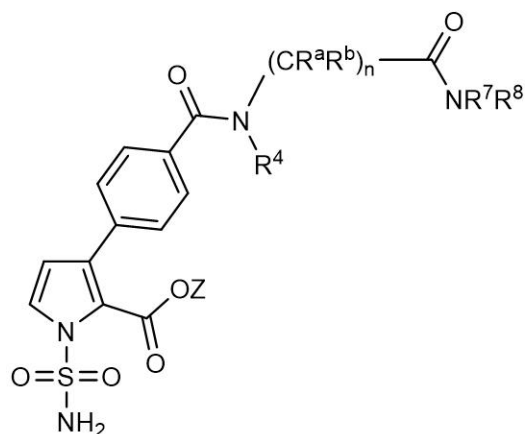
40

【0025】

実施態様において、式（I）の化合物は、式（XII）：

50

【化 2 0】



(X I I)

〔式中： R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^a 、 R^b および n は、式（I）にて定義される通りであり、 Z はHまたはMを表す〕

で示される化合物である。

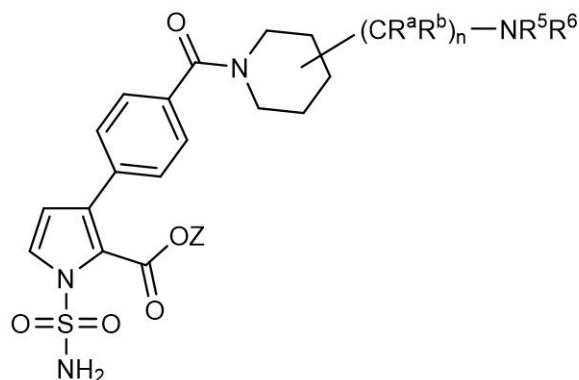
かくして、実施態様において、 Y はNであり、 X はCである。

代替となる実施態様において、 Y はCであり、 X はNである。

【0 0 2 6】

実施態様において、式（I）の化合物は、式（X I I I）：

【化 2 1】



(X I I I)

〔式中： R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b および n は、式（I）にて定義される通りであり、 Z はHまたはMを表す〕

で示される化合物である。

かくして、実施態様において、 Y はNであり、 X はCである。

代替となる実施態様において、 Y はCであり、 X はNである。

【0 0 2 7】

以下の実施態様は、式（I）～（X I I I）のいずれかの化合物に適用される。これらの実施態様は独立しており、交換可能である。1のいずれの実施態様も、化学的に可能であるならば、他のいずれの実施態様と組み合わせられてもよい。言い換えれば、以下の実施態様にて記載されるいずれの特徴も（化学的に可能であるならば）、1または複数の他の実施態様に記載の特徴と組み合わせられてもよい。特に、化合物が本明細書中で例示として記載されるか、または説明されている場合、その化合物を包含する、一般性のいずれかのレベルで表現される、以下に列挙される2またはそれ以上のいずれの実施態様も組み合わせ、本開示の一部を形成する、さらなる実施態様を提供してもよい。

【0 0 2 8】

実施態様において、 R^1 は、1個の R^3 基で置換される、6員の単環式の芳香族、シクロアルキル、ヘテロ芳香族またはヘテロ環式の環であり、 R^1 はハロ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルより選択される0または1個の基でさらに置換されてもよい。 R^3 基は、原子価の考慮が許される場合に、単環式環系にある環原子上で置換される。

実施態様において、 R^1 は、1個の R^3 基で置換される、6員の単環式の芳香族、ヘテロ芳香族またはヘテロ環式の環であり、 R^1 はハロ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルより選択される0または1個の基でさらに置換されてもよい。 R^3 基は、原子価の考慮が許される場合に、単環式環系にある環原子上で置換される。

【0029】

実施態様において、 R^1 は、1個の R^3 基で置換される、6員の単環式シクロアルキルの環であり、 R^1 はハロ、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルより選択される0または1個の基でさらに置換されてもよい。 R^3 基は、原子価の考慮が許される場合に、単環式環系にある環原子上で置換される。

R^3 置換基は、 R^1 の、式(I)の化合物中の残りの分子との、結合点を基準として、6員環の R^1 のメタまたはパラ位にて置換されてもよい。実施態様において、 R^3 置換基は、 R^1 の、式(I)の化合物中の残りの分子との、結合点を基準として、6員環の R^1 のパラ位にて置換されるのが好ましい。

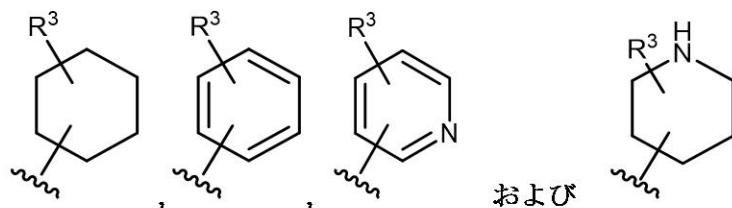
【0030】

R^1 は、6員のヘテロアリール、6員のシクロアルキル、6員のアリール、6員のヘテロシクロアルケニル、または6員のヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^1 は、6員のヘテロアリール、6員のアリール、6員のヘテロシクロアルケニル、または6員のヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^1 は6員のシクロアルキルであってもよい。

【0031】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、

【化22】

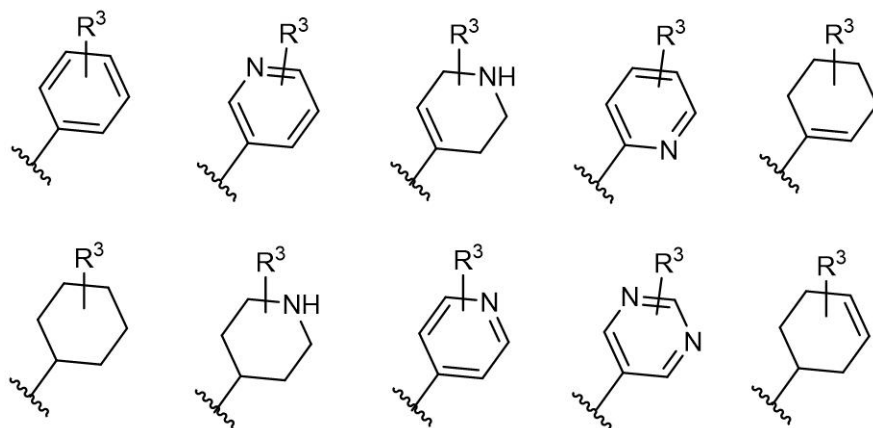


より選択される。

【0032】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、

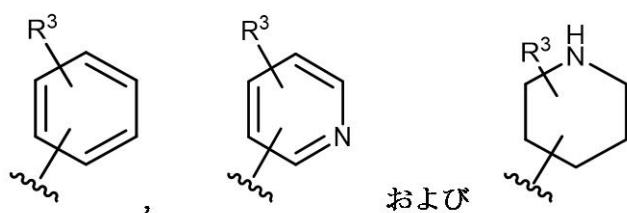
【化23】



より選択される。

【0033】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、
【化24】

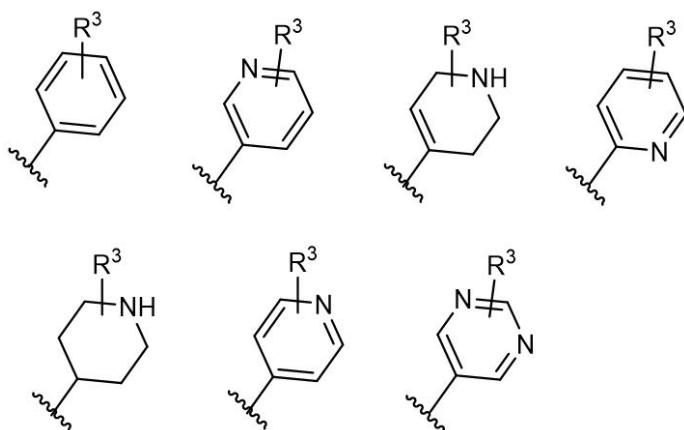


より選択される。

10

【0034】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、
【化25】



20

より選択される。

【0035】

いくつかの実施態様において、 R^1 はアリールであり、好ましくは R^3 で置換されるフェニルである。 R^1 は、フェニル、ピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、およびピリミジンより選択され得る。

30

いくつかの実施態様において、 R^1 はシクロアルキルであり、好ましくは R^3 で置換されるシクロヘキシルである。

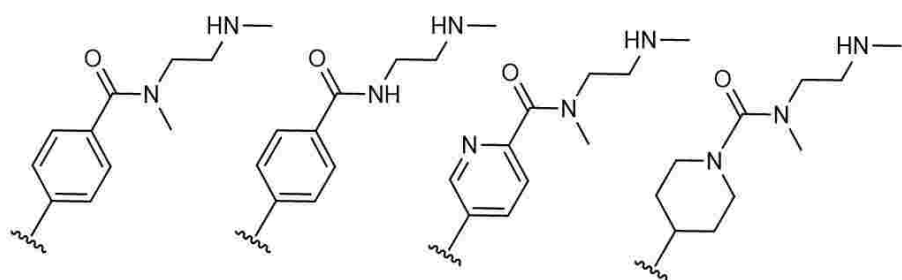
【0036】

いくつかの実施態様において、 R^1 は、

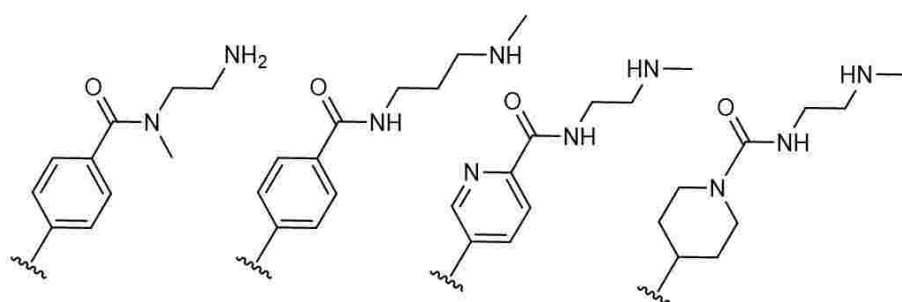
40

50

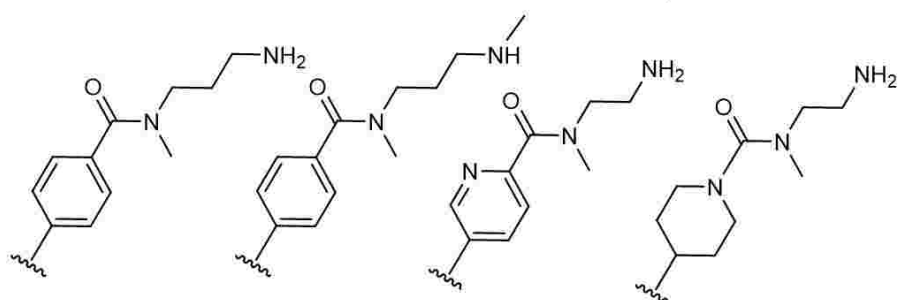
【化 2 6】



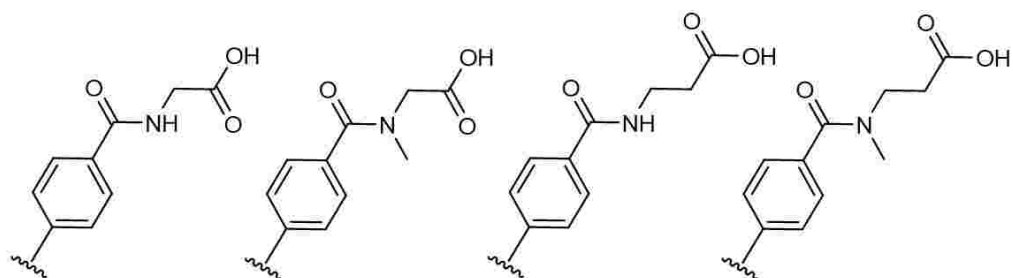
10



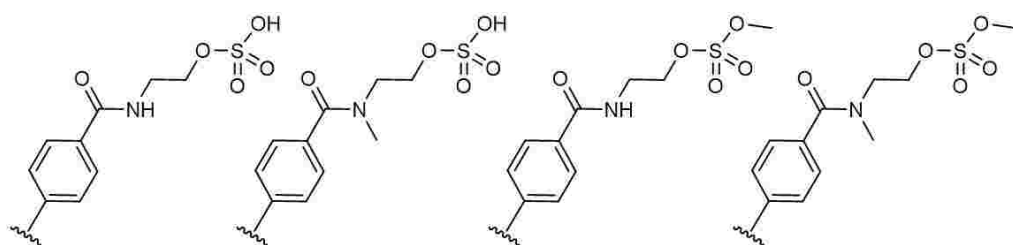
20



30

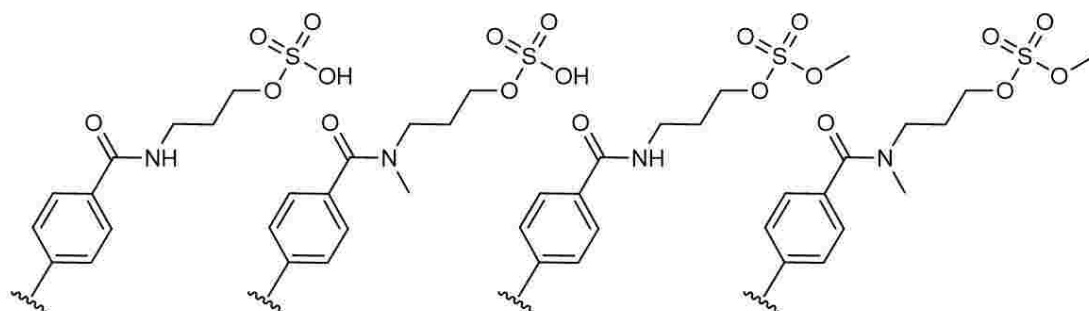


40

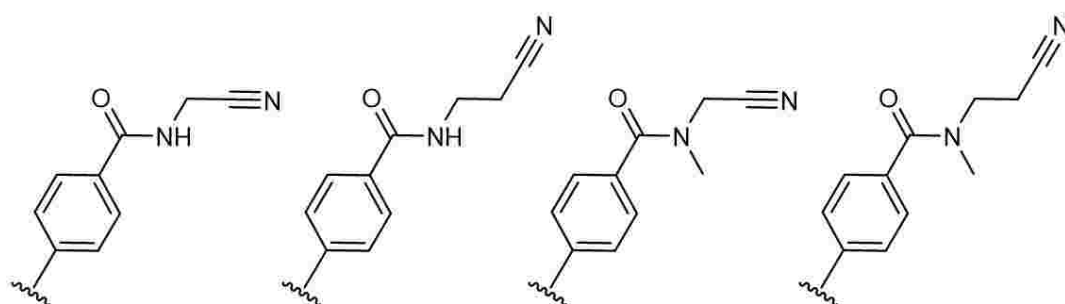


50

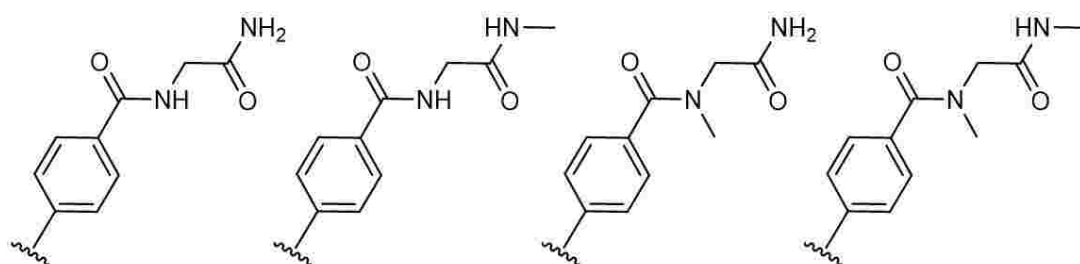
【化 2 7】



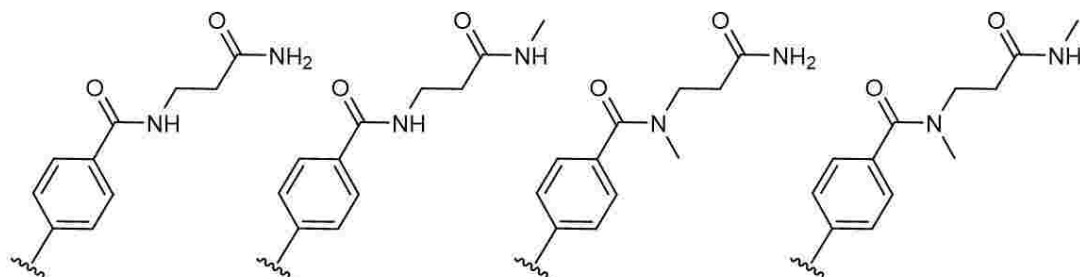
10



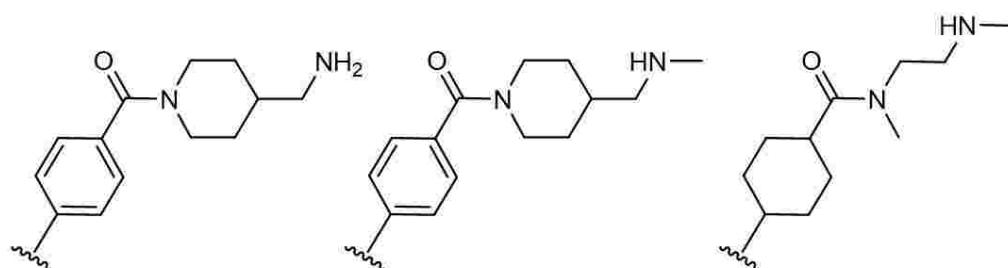
20



30

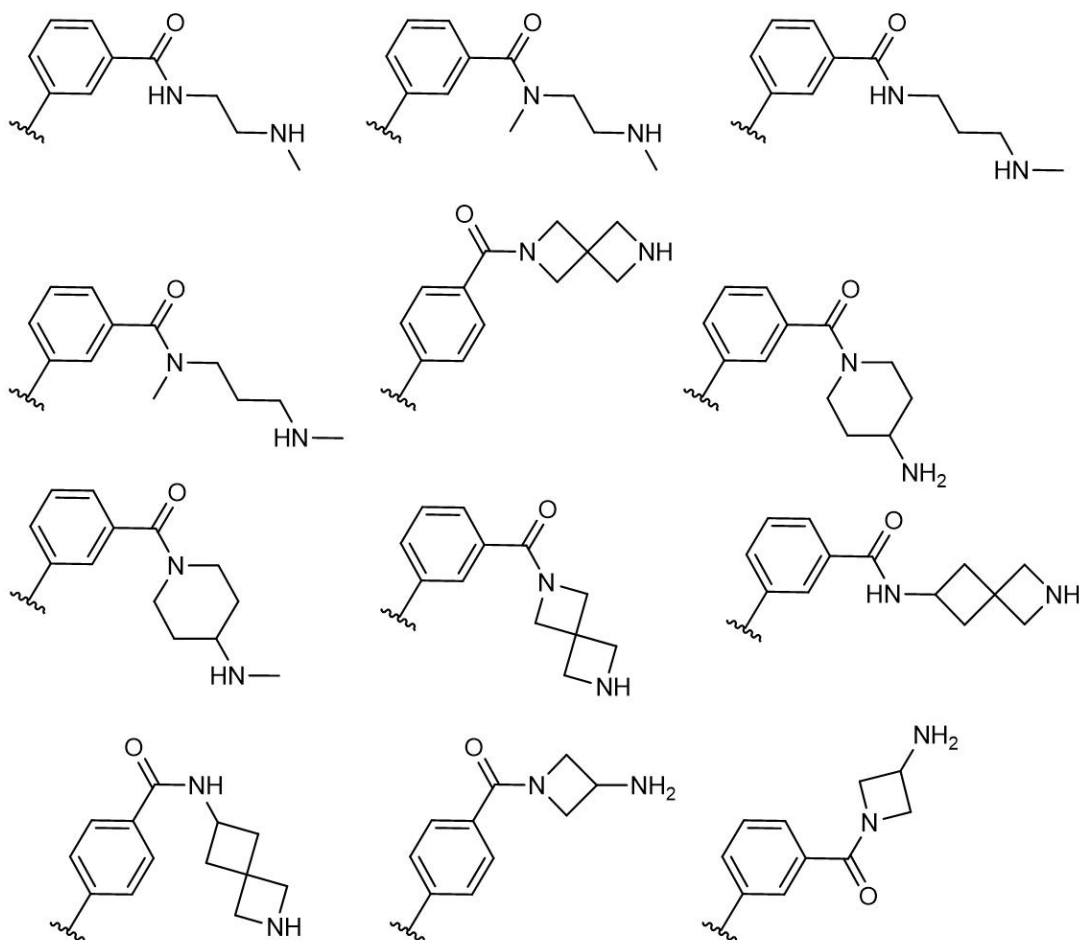


40



50

【化 2 8】



10

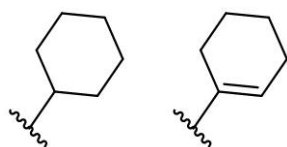
20

より選択される。

【0037】

代替となる実施態様において、 R^1 は飽和または部分飽和の6員の炭素環式環系である。好ましい環には、

【化 2 9】

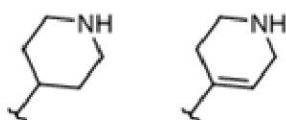


が含まれる。

【0038】

代替となる実施態様において、 R^1 は飽和または部分飽和の6員のヘテロ環式環系である。該環は、ピロール核と炭素結合していても、または窒素結合していてもよい。炭素結合環の場合には、好ましい環には、

【化 3 0】



が含まれる。

30

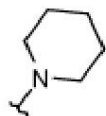
40

50

【0039】

窒素結合環の場合には、好ましい環には、

【化31】



が含まれる。

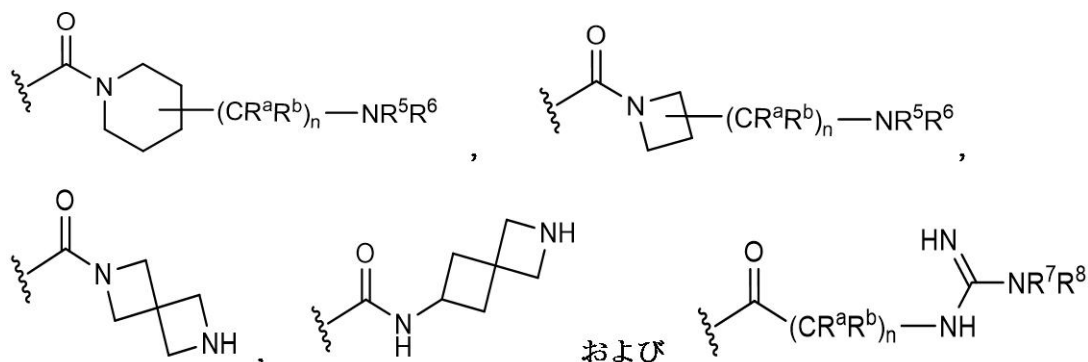
【0040】

実施態様において、 R^2 は $-C(O)OH$ または $-C(O)OM$ である。実施態様において、 R^2 は $-C(O)OH$ である。実施態様において、 R^2 は $-C(O)OM$ である。

【0041】

実施態様において、 R^3 は、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、

【化32】

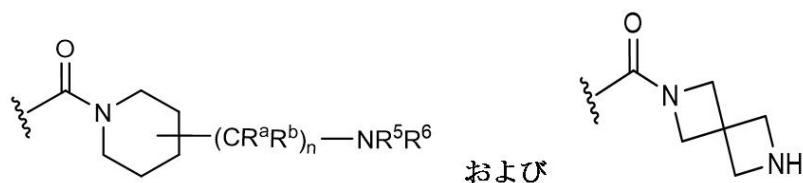


からなる群より選択される。

【0042】

実施態様において、 R^3 は、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、

【化33】



からなる群より選択される。

R^4 は、 H 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニル、 $-(CH_2)_f-C_{6-10}$ アリール、 $-(CH_2)_d-5\sim 10$ 員のヘテロアリール、 $-(CH_2)_g-3\sim 10$ 員のヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで、 R^4 は、化学的に可能であるならば、発生する毎に、ハロ、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-NHC(=O)Otert-ブチル$ 、および $-C(=O)Otert-ブチル$ からなる群より独立して選択される1、2または3個の基で所望により置換されてもよい。

【0043】

実施態様において、 R^4 は、 H 、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、3～10員のヘテロシクリル、 C_{3-8} シクロアルキルからなる群より選択され；ここで各 R^5 は、それ自体が、化学的に可能であるならば、発生する毎に、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SO_2N(C_{1-4}アルキル)_2$ 、 $-NHC(=O)Otert\text{-}ブチル$ 、および $-C(=O)Otert\text{-}ブチル$ からなる群よりからなる群より独立して選択される1または2個の基で所望により置換されてもよい。

【0044】

実施態様において、 R^4 は、発生する毎に、 H 、 $-OH$ 、メチル、プロピル、メチルアミン、エチルアミン、 n -プロピルアミン、イソプロピルアミン、トリフルオロエチルアミン、ピペリジン、シクロプロピル、シクロプロピルアミン、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2NHC(=O)Otert\text{-}ブチル$ 、メチルピラゾール、ピペラジン、 $-C(=O)Otert\text{-}ブチル$ で置換されるピペラジンからなる群より選択される。

実施態様において、 R^4 は、 H 、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、および置換または非置換の C_{3-8} シクロアルキルからなる群より選択される。

好ましくは、 R^4 は H または Me である。

【0045】

R^5 および R^6 は、各々独立して、 H または C_{1-6} アルキルである。実施態様において、 R^5 および R^6 は、各々独立して、 H 、 Me 、 Et 、 nPr 、 iPr および nBu からなる群より選択される。

実施態様において、 R^5 は H である。実施態様において、 R^5 は Me または Et である。

実施態様において、 R^6 は H である。実施態様において、 R^6 は Me または Et である。

実施態様において、 R^7 は H である。実施態様において、 R^7 は Me または Et である。

【0046】

実施態様において、 R^8 は H である。実施態様において、 R^8 は Me または Et である。実施態様において、 R^9 は H 、 Me 、エチルまたは CF_3 である。実施態様において、 R^9 は H 、 Me または CF_3 である。いくつかの実施態様において、 R^9 は H である。

L は、結合手、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-O-$ 、または $-OCH_2-$ であってもよい。 L は、結合手または $-CH_2-$ であってもよい。 L は結合手であってもよい。 L は O または NH であってもよい。 L は $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ であってもよい。

【0047】

実施態様において、 L は結合手または $-CH_2-$ であり、 X は C であって、 Y は N である。実施態様において、 L は結合手であり、 X は C であって、 Y は N である。

実施態様において、 a は0または1である。実施態様において、 a は0である。

実施態様において、 b は0または1である。実施態様において、 b は0である。

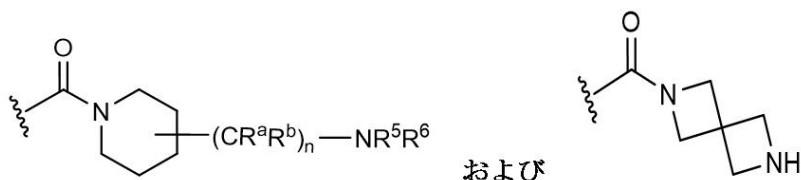
実施態様において、 d は0または1である。実施態様において、 d は0である。実施態様において、 f は0または1である。実施態様において、 f は0である。

実施態様において、 g は0または1である。実施態様において、 g は0である。実施態様において、 M は Na または K であり、好ましくは Na である。

【0048】

実施態様において、 Y は N であり、 X は C であり、 R^9 は H であり、 L は結合手であって、 R^3 は、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nNR^5R^6$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nOSO_2OR^5$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nCN$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)OH$ 、 $-CONR^4(CR^aR^b)_nC(=O)NR^7R^8$ 、

【化34】



10

20

30

40

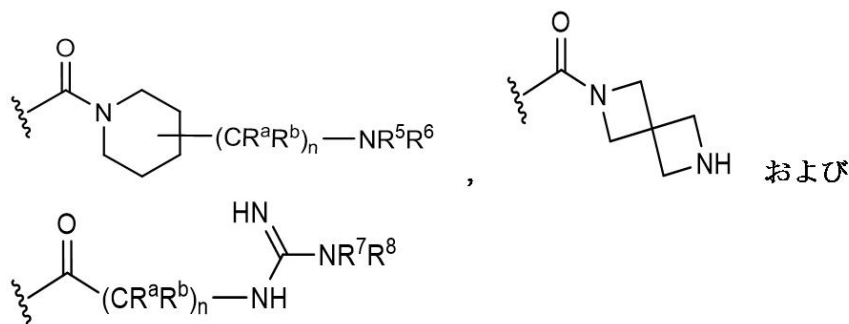
50

より選択される。

【0049】

実施態様において、YはNであり、XはCであり、R⁹はHであり、Lは結合手であつて、R³は、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CONR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、

【化35】



10

より選択される。

【0050】

実施態様において、YはNであり、XはCであり、R⁹はHであり、Lは結合手であつて、R³は、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=\text{O})\text{OH}$ 、および $-\text{SO}_2\text{NR}^4(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ より選択される。

20

実施態様において、YはNであり、XはCであり、R⁹はHであり、Lは結合手であつて、R³は、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{OSO}_2\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_n\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=\text{O})\text{OH}$ 、および $-\text{NR}^4\text{CO}(\text{CR}^a\text{R}^b)_nC(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ より選択される。

【0051】

種々の置換基について上記される様々な実施態様は、互いに独立して適用され得る。これらの実施態様は、下記される発明の他のすべての態様に、同様にして適用される。

30

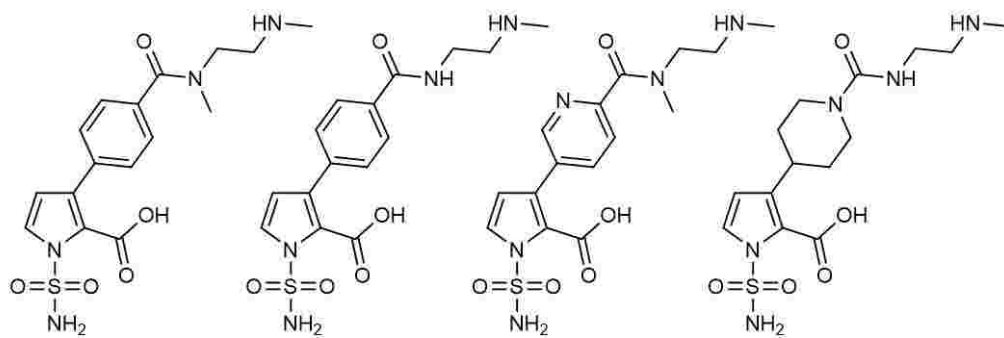
【0052】

本発明の実施態様において、式(I)に係る化合物は、

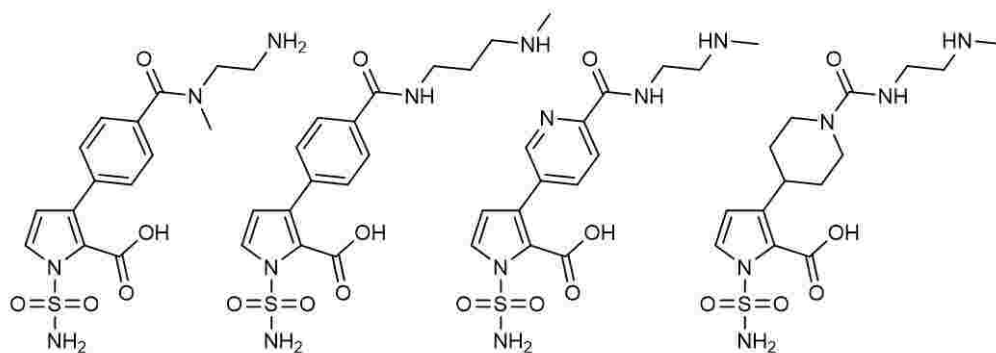
40

50

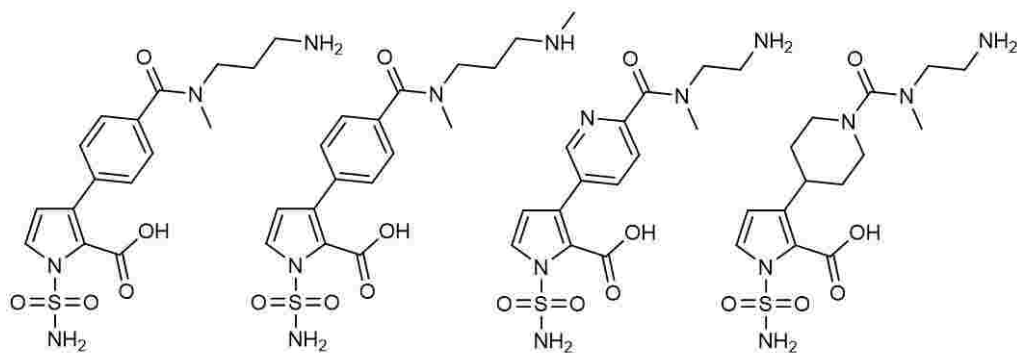
【化 3 6】



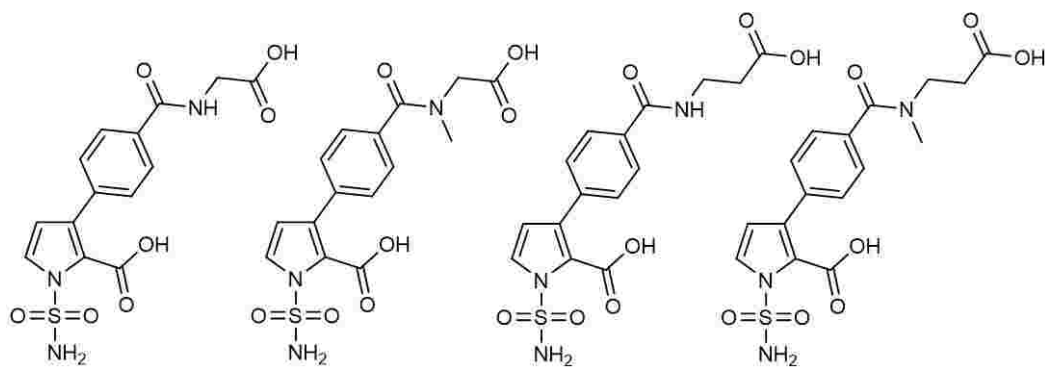
10



20



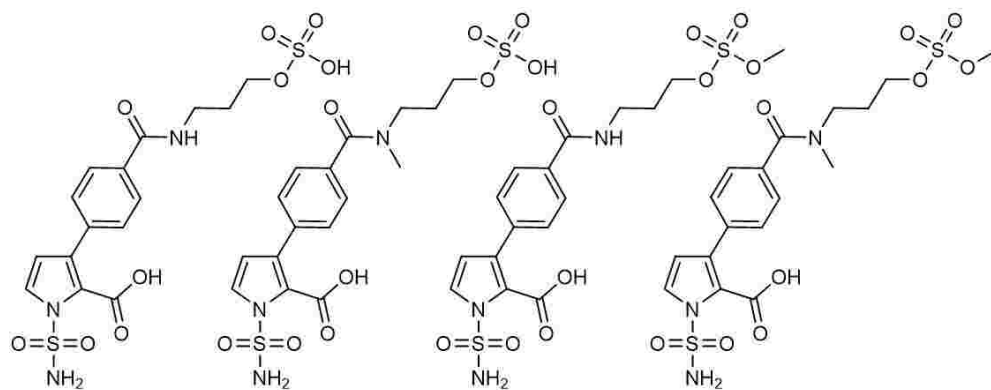
30



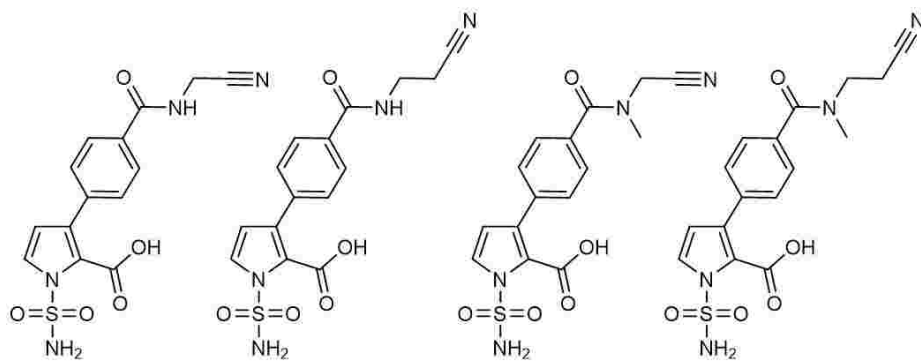
40

50

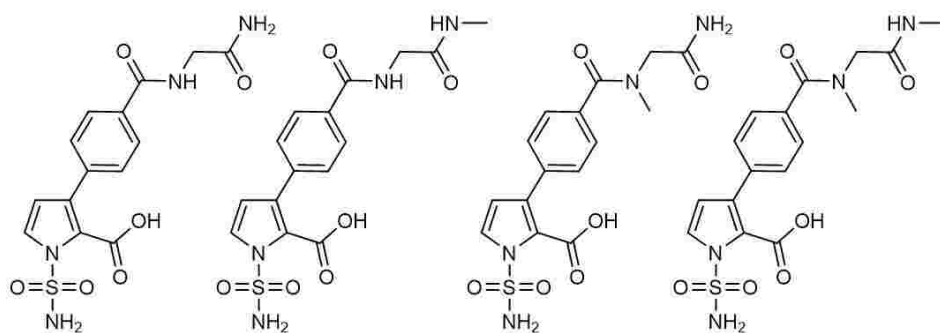
【化 3 7】



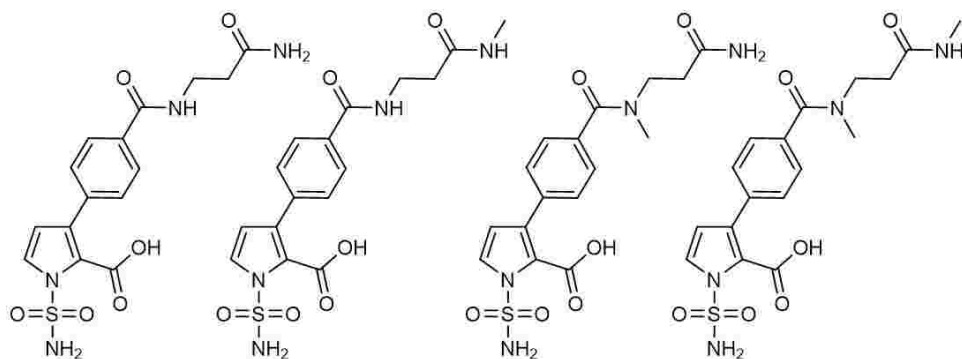
10



20



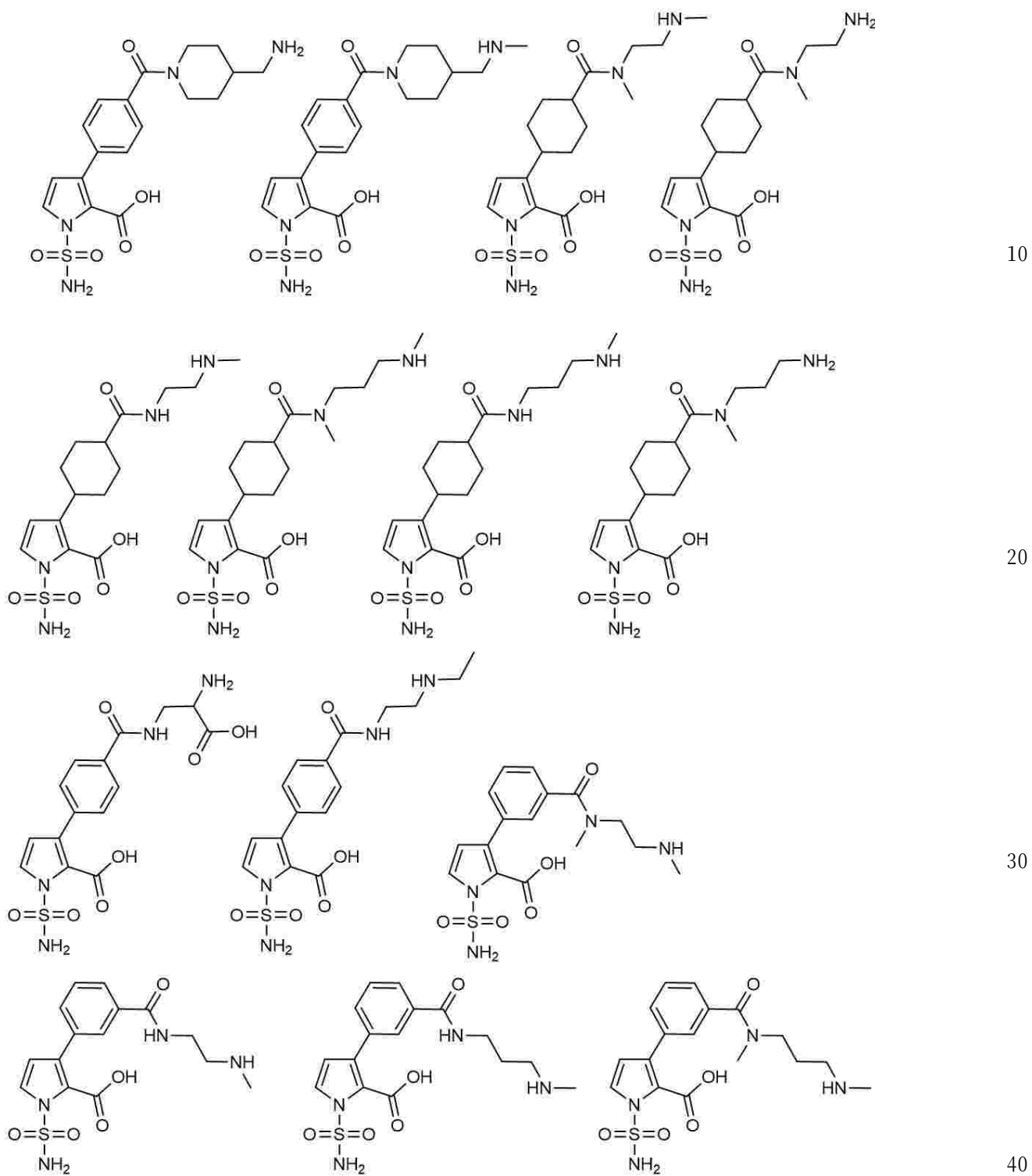
30



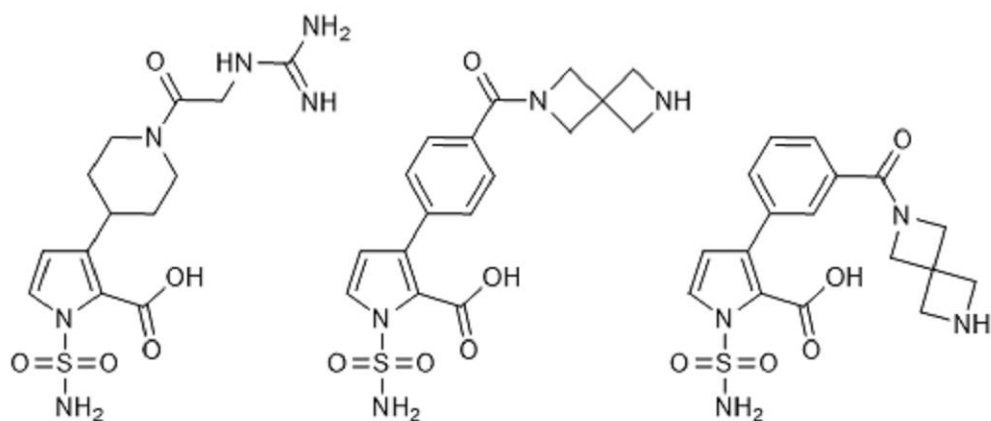
40

50

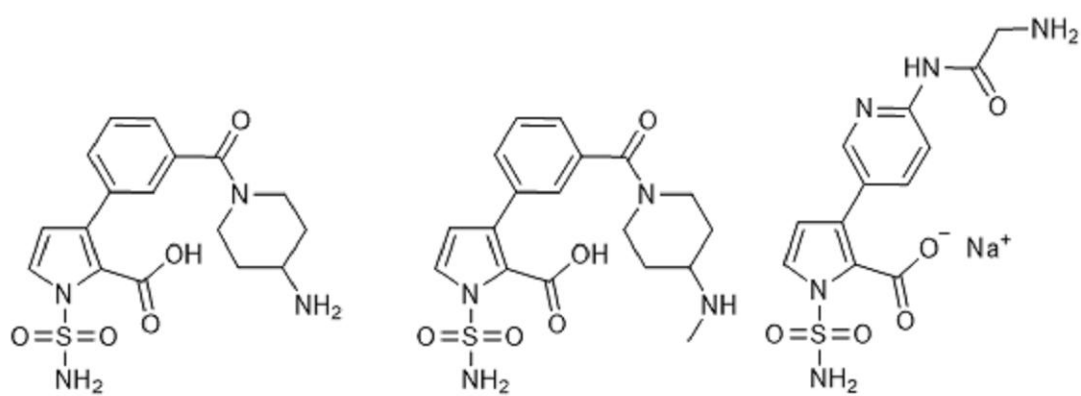
【化 3 8】



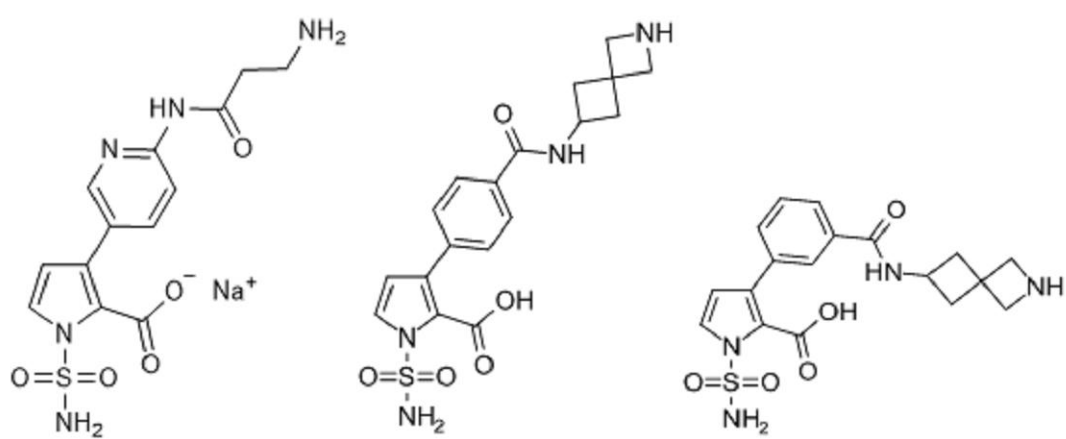
【化 3 9】



10



20

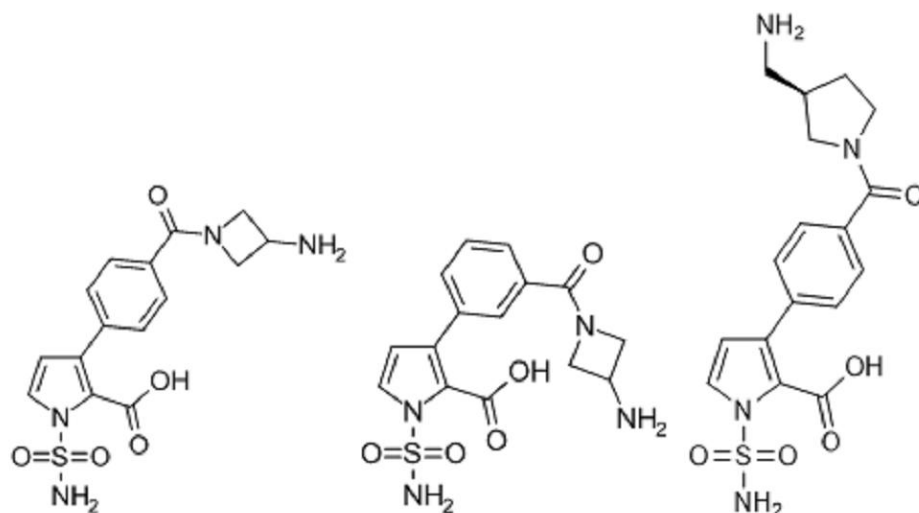


30

40

50

【化 4 0】



10

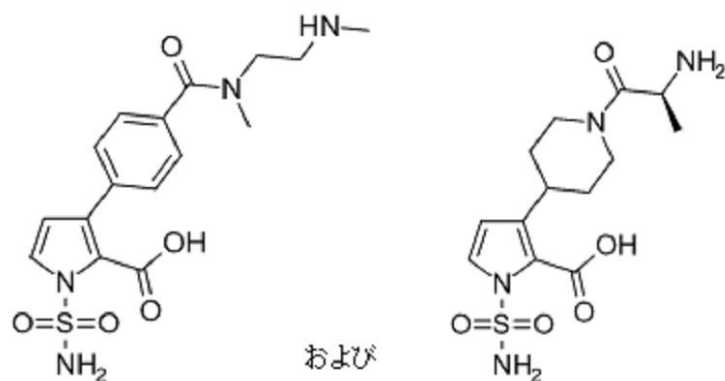
より選択される化合物であってもよい。

【 0 0 5 3】

実施態様において、式（I）に係る化合物は、

20

【化 4 1】



および

30

より選択される化合物であってもよい。

【 0 0 5 4】

これらの化合物は、特定の従来の分野における化合物と比べて、とりわけ可溶性である。該化合物はまた、特定の従来の分野における化合物よりも、オフターゲット相互作用が少ない。

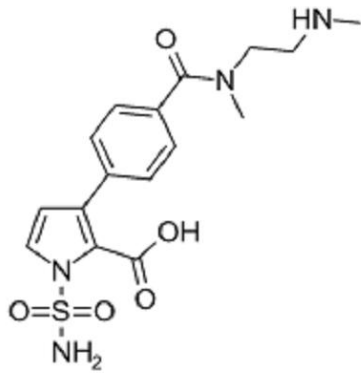
【 0 0 5 5】

実施態様において、式（I）に係る化合物は

40

50

【化 4 2】



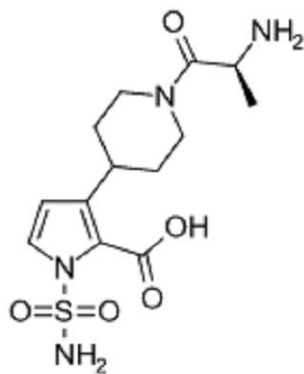
10

で示される。

【 0 0 5 6】

実施態様において、式（I）に係る化合物は

【化 4 3】



20

で示される。

【 0 0 5 7】

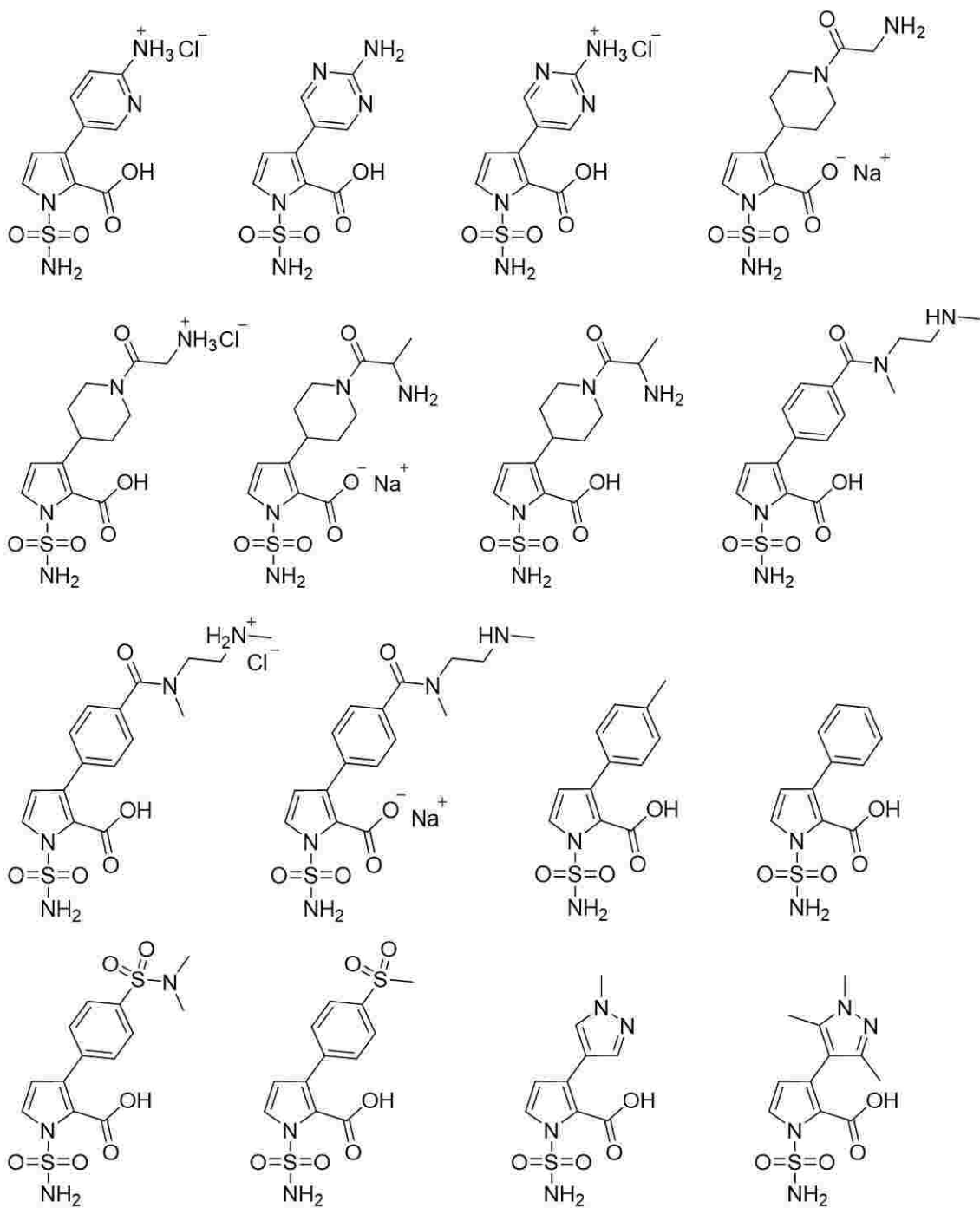
もう一つ別の態様において、本発明は、

30

40

50

【化 4 4】



10

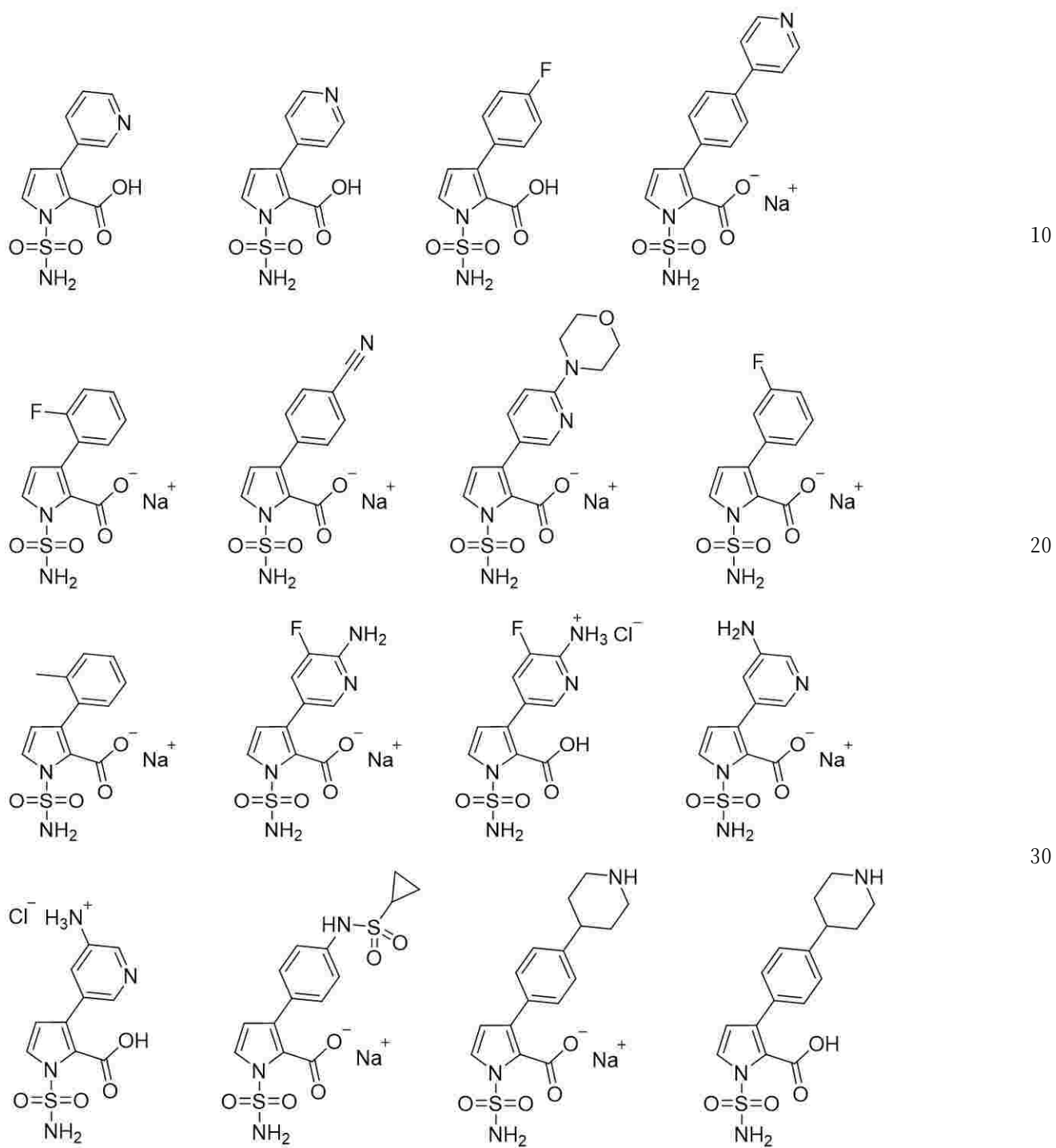
20

30

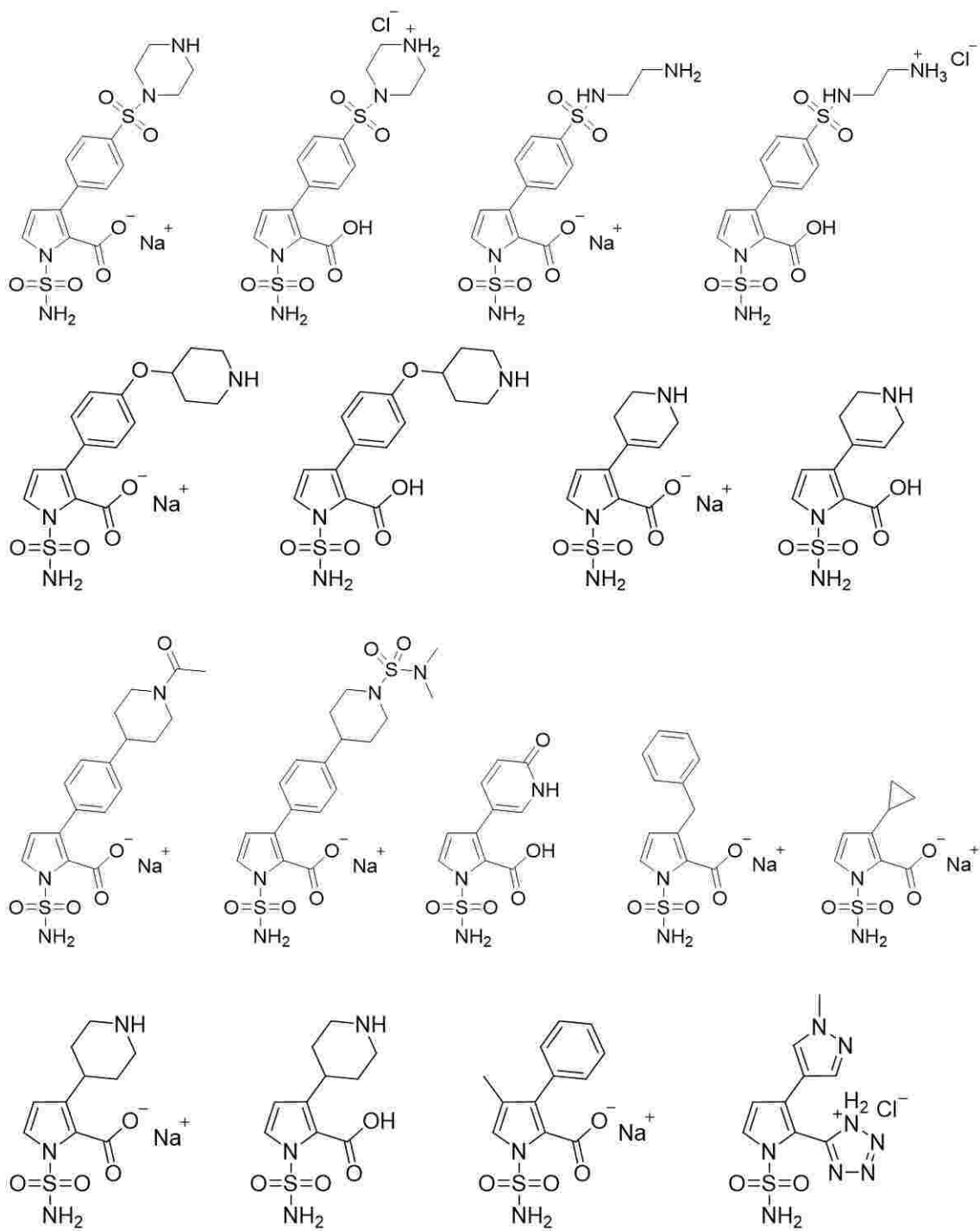
40

50

【化 4 5】



【化 4 6】



10

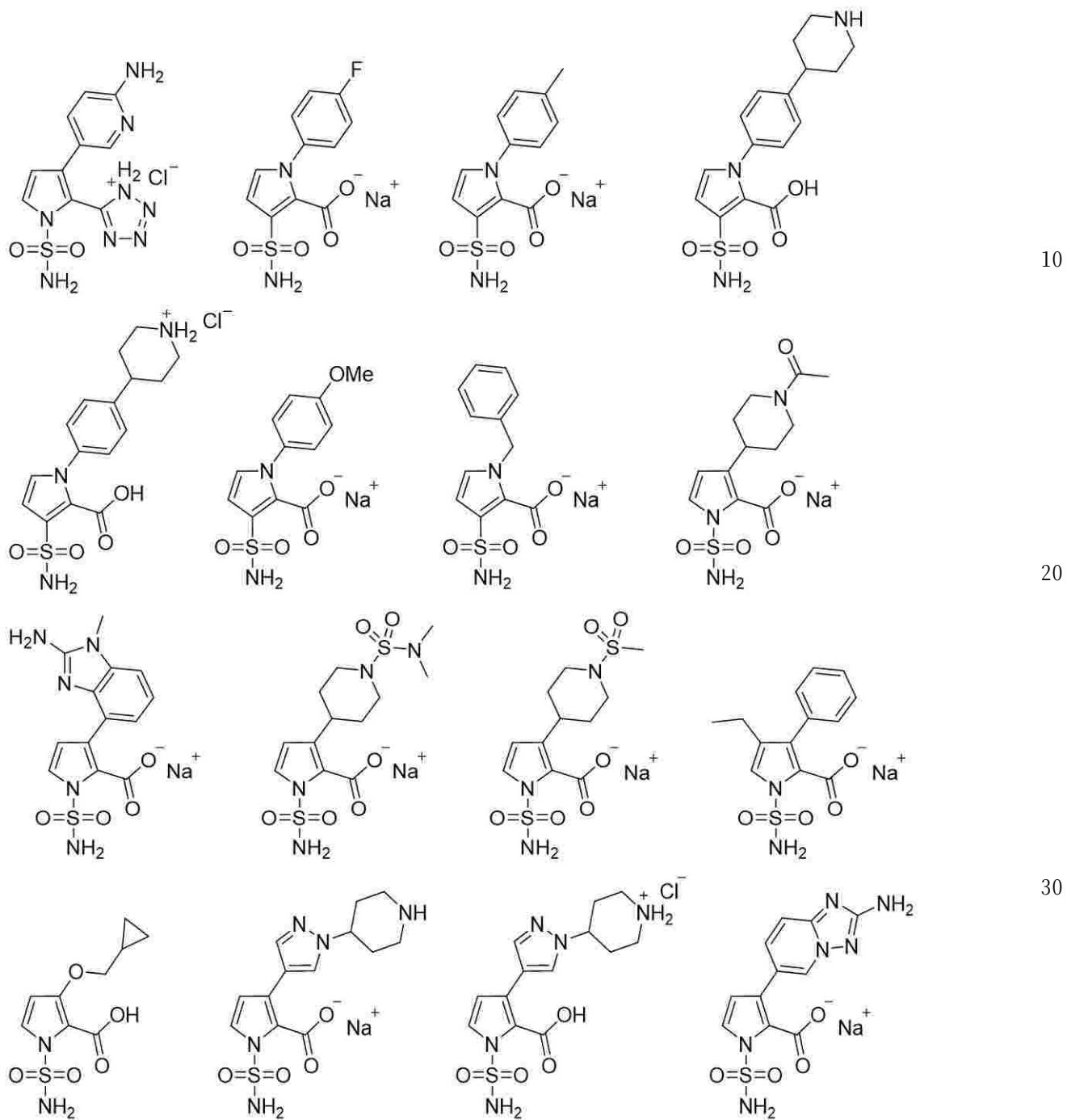
20

30

40

50

【化 4 7】



10

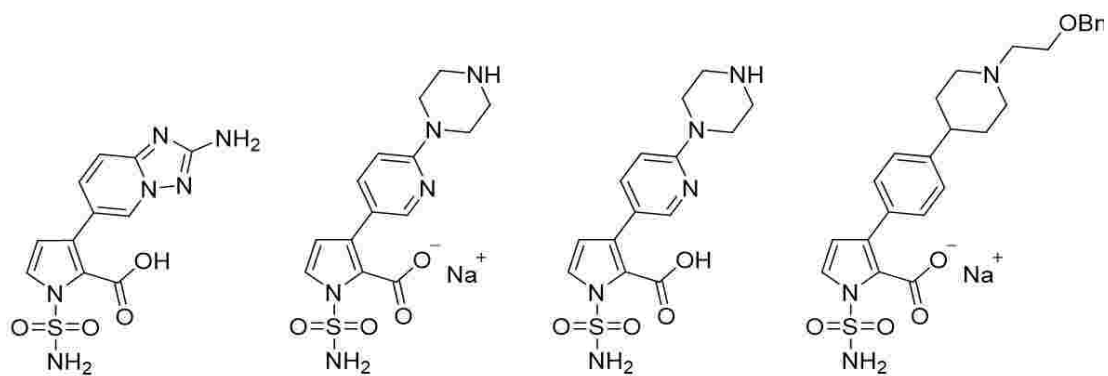
20

30

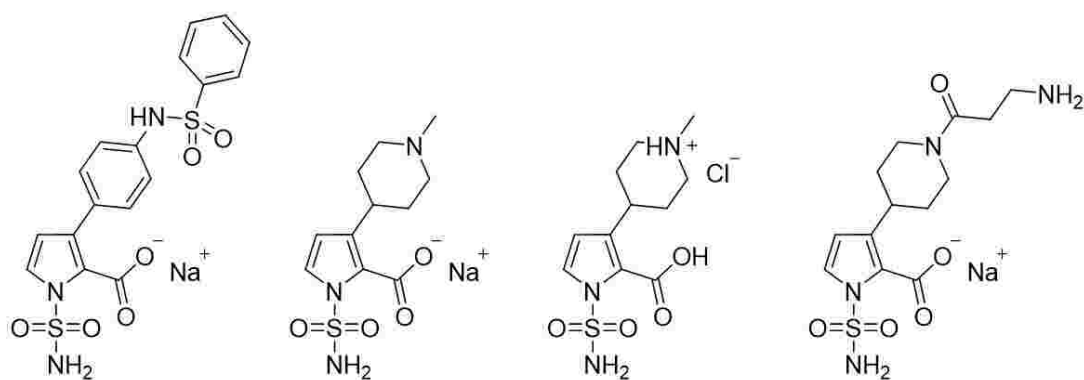
40

50

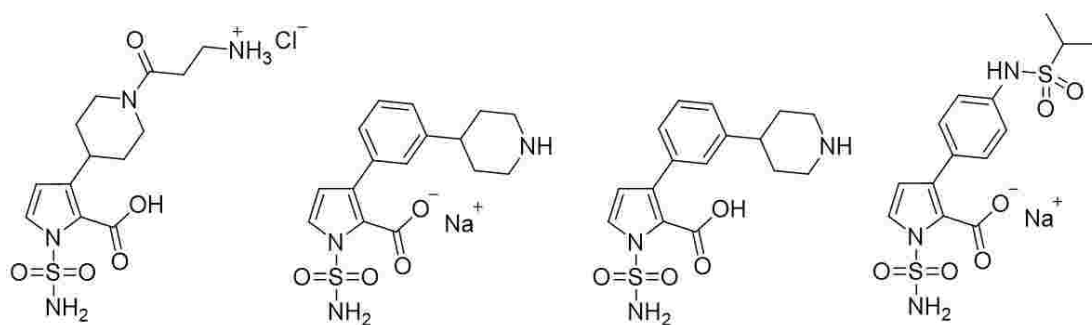
【化 4 8】



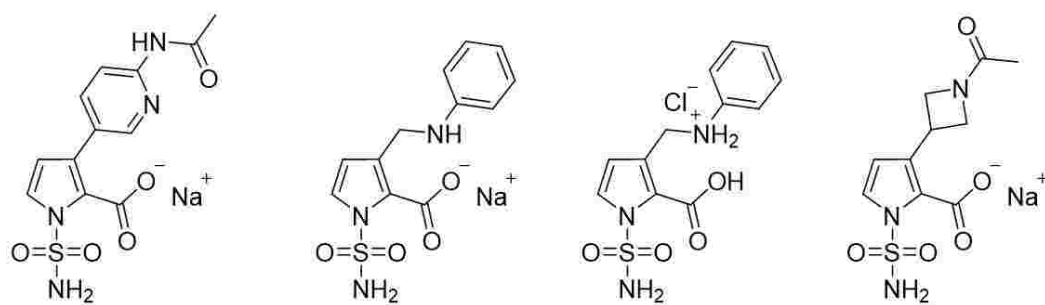
10



20



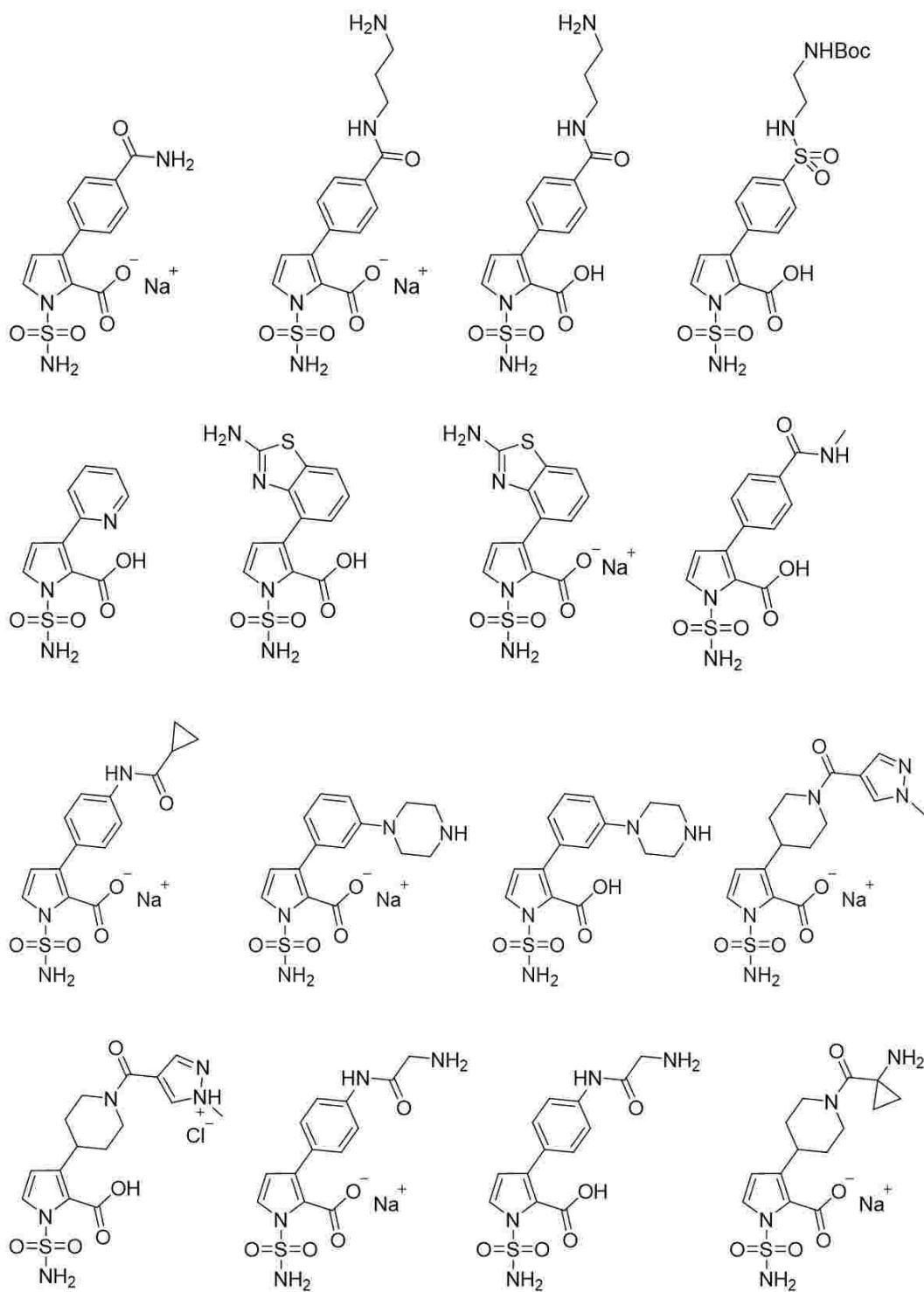
30



40

50

【化 4 9】



10

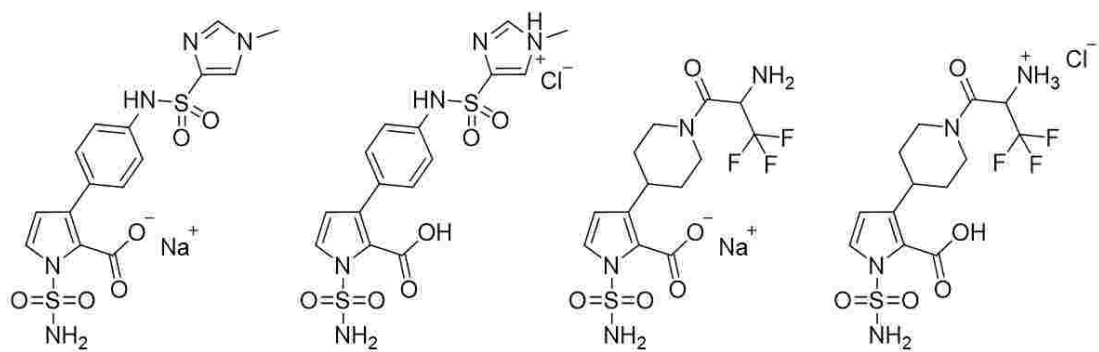
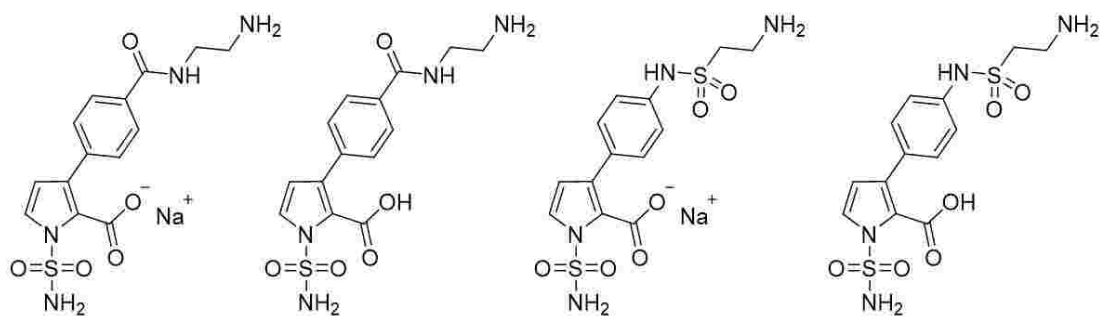
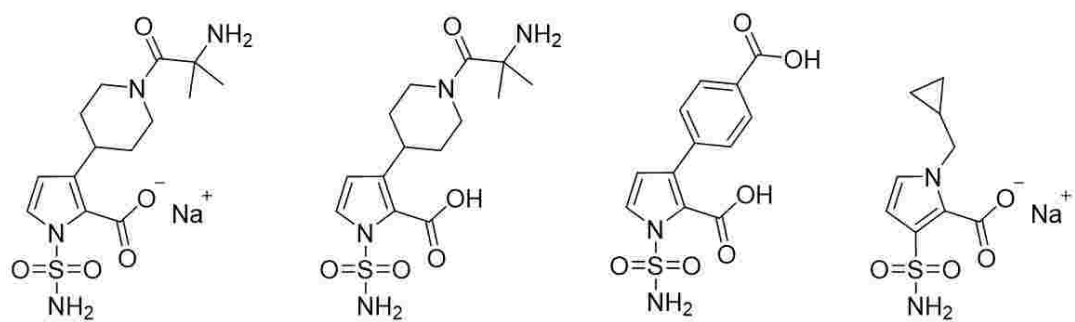
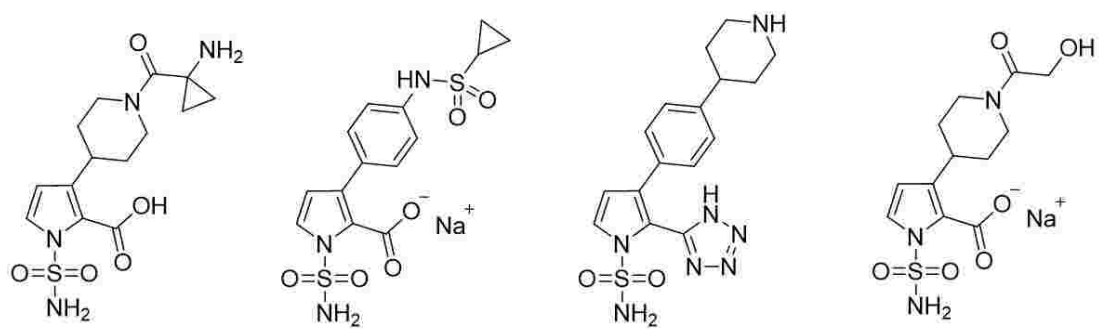
20

30

40

50

【化 50】



10

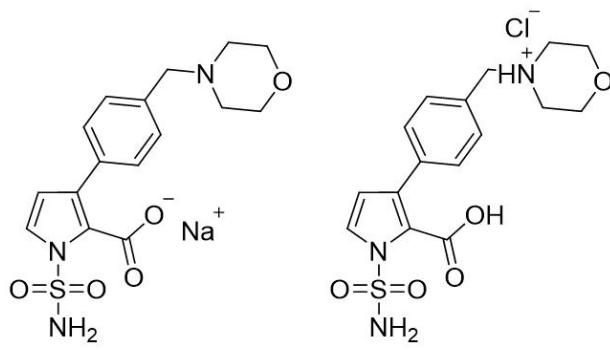
20

30

40

50

【化 5 1】



10

より選択される化合物を提供する。

【 0 0 5 8 】

もう一つ別の態様において、本発明は

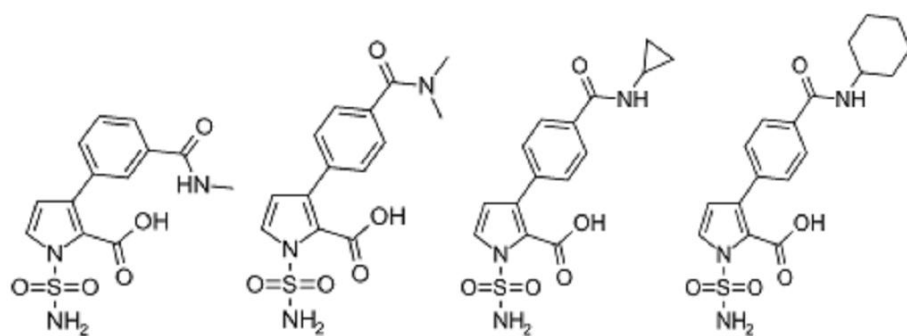
20

30

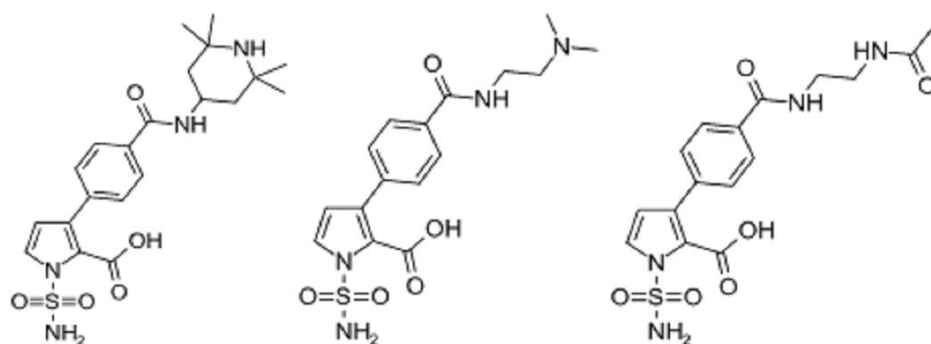
40

50

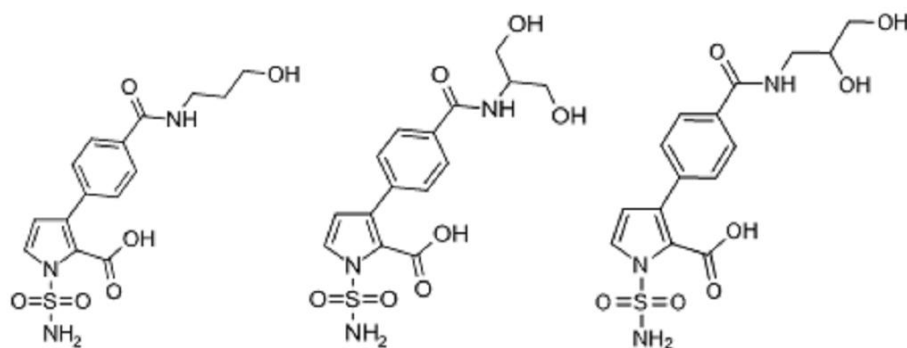
【化 5 2】



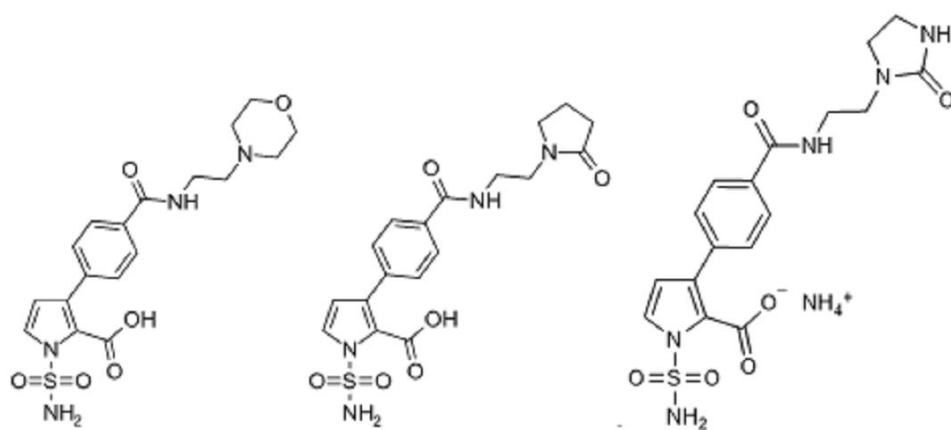
10



20



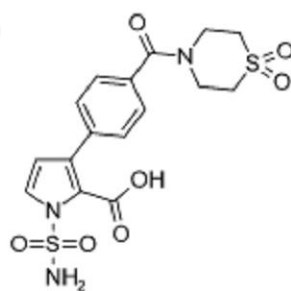
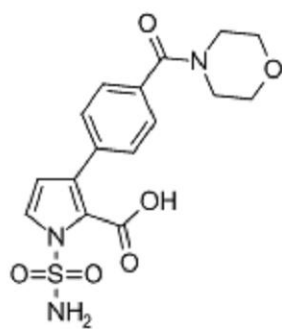
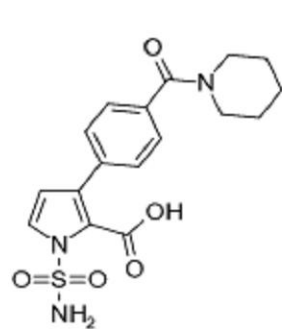
30



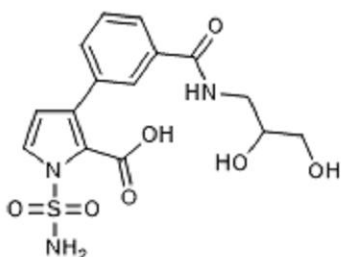
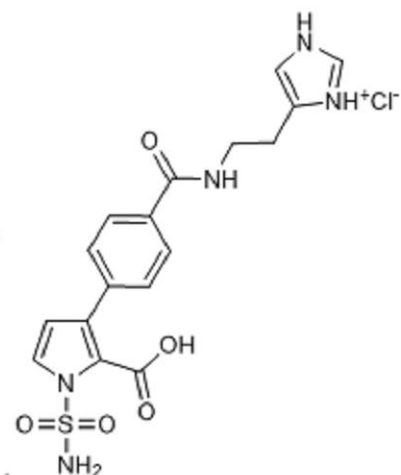
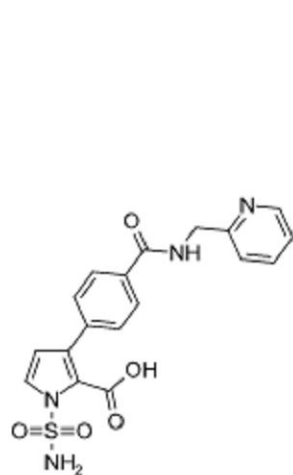
40

50

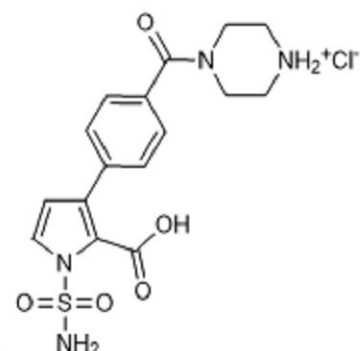
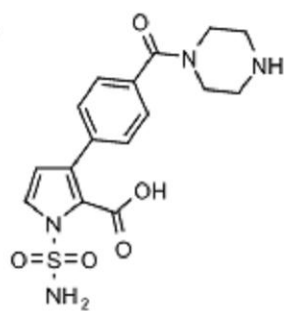
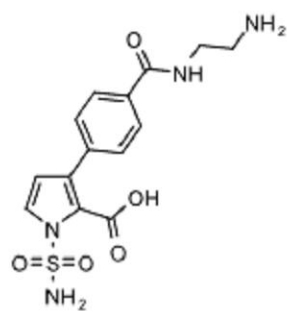
【化 5 3】



10



20

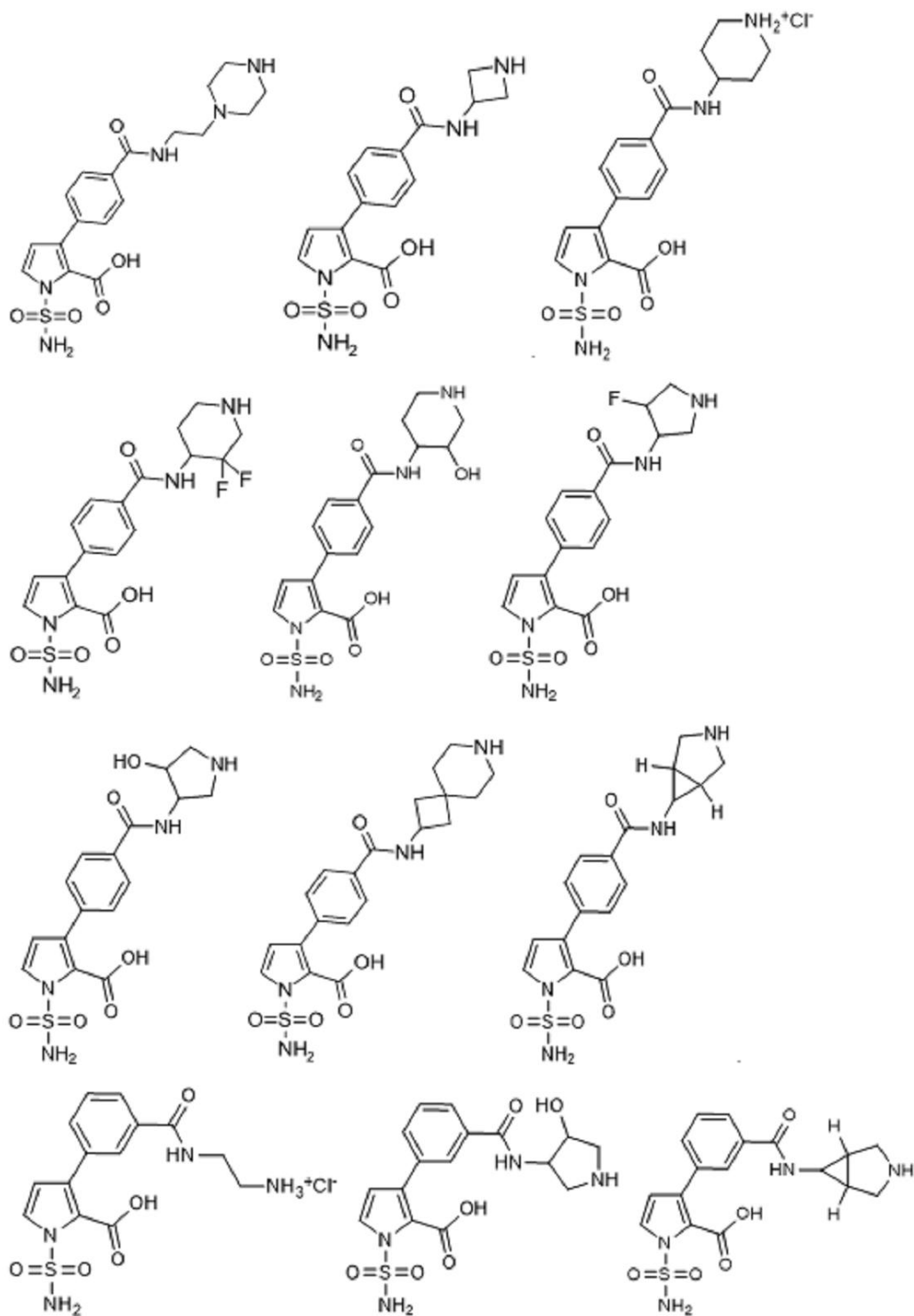


30

40

50

【化 5 4】



10

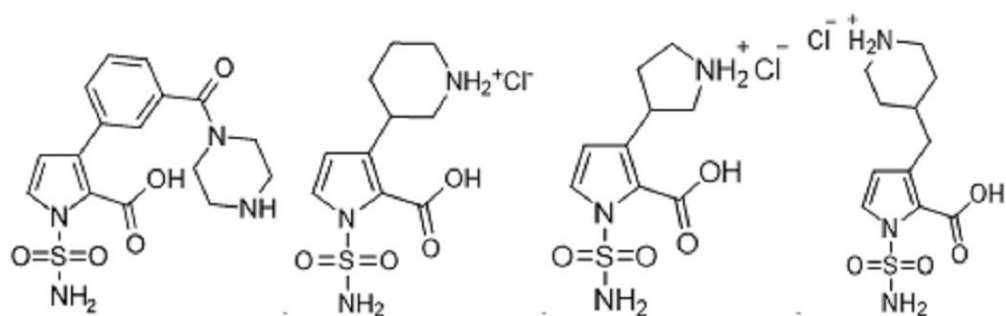
20

30

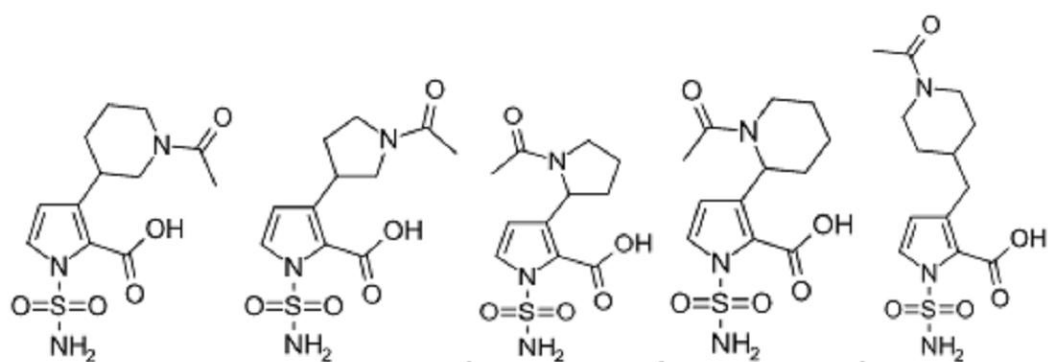
40

50

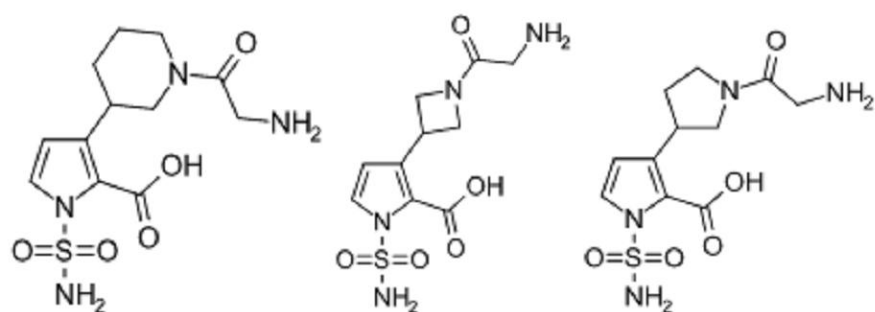
【化 5 5】



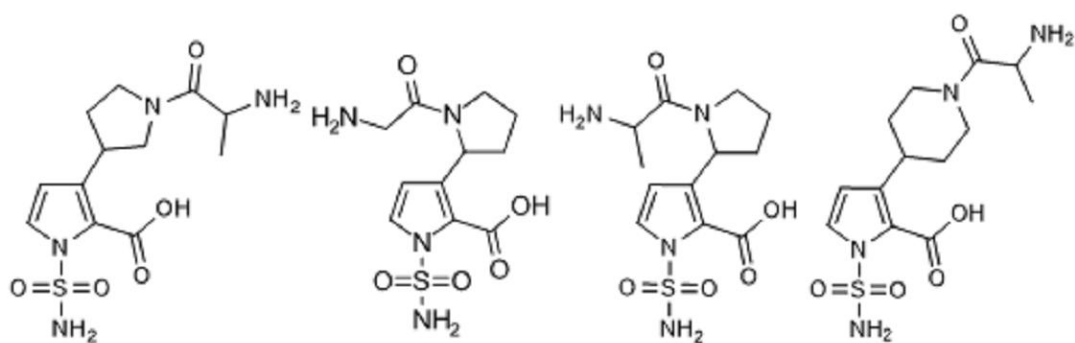
10



20



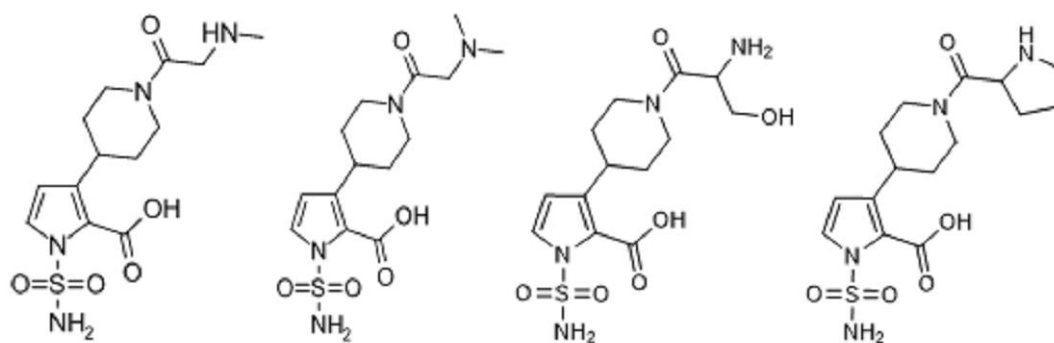
30



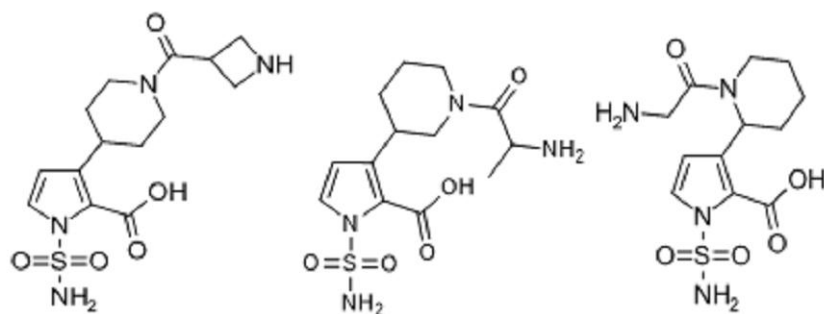
40

50

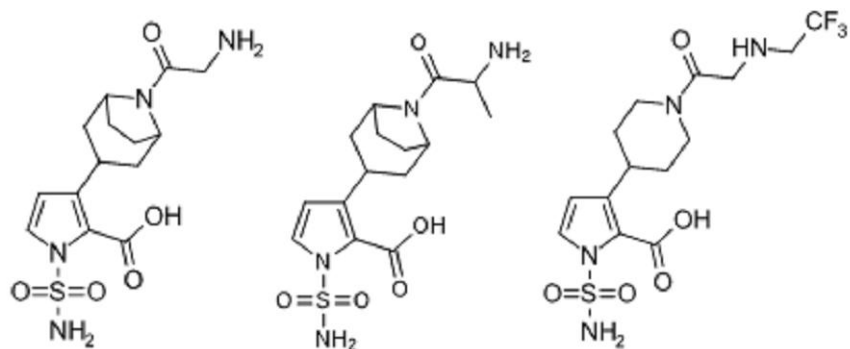
【化 5 6】



10



20

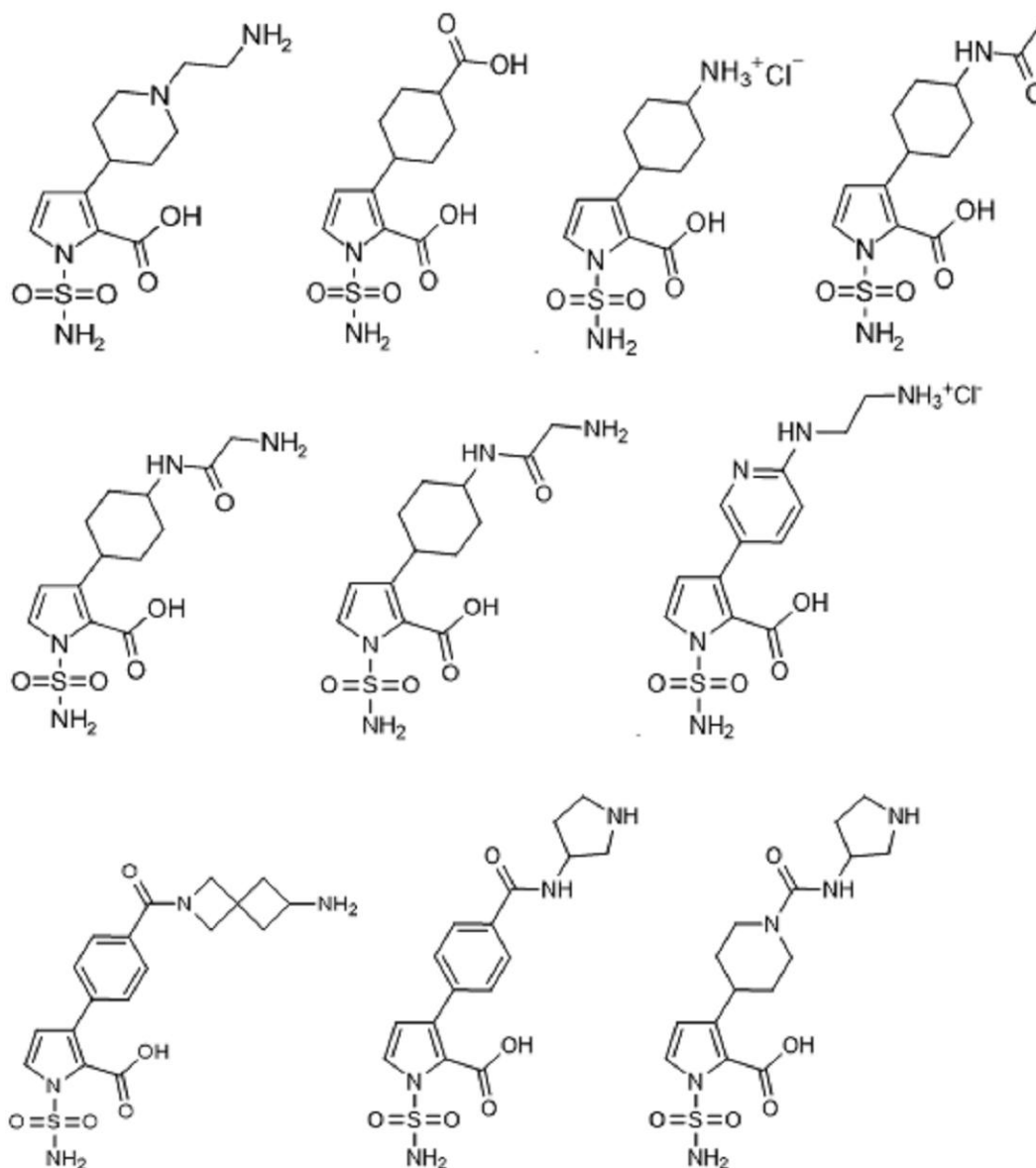


30

40

50

【化 5 7】



10

20

30

より選択される化合物を提供する。

【0059】

本発明のさらなる実施態様によれば、式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物または溶媒和物を、1または複数の医薬的に許容される賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物が提供される。

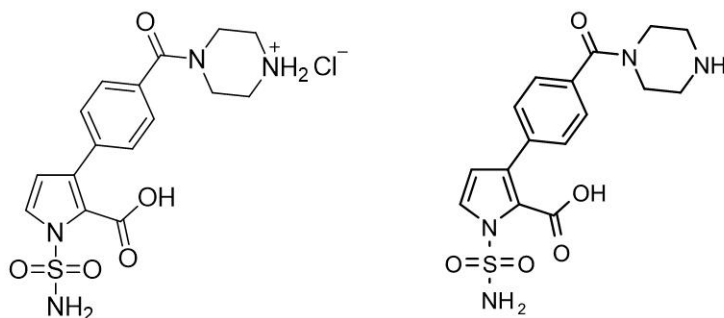
【0060】

本発明の化合物は、本願を通して、化合物または化合物の塩として記載されている。当業者であれば、化合物が塩に変換され得ること、塩が化合物に変換され得ること、言い換えればその塩に対応する遊離酸または遊離塩基に変換され得ることを理解するであろう。従って、化合物が開示されているか、塩が開示されている場合、本発明はまた、適宜、対応する塩の形態、遊離酸の形態、または遊離塩基の形態をも包含する。例えば、下記の塩の開示はまた、下記に示される対応する遊離酸の開示も対象とする。このことは本明細書に開示されるすべての化合物または塩に適用される。

40

50

【化58】



10

【0061】

本発明の化合物はメタロ-β-ラクタマーゼ（MBL）の阻害剤である。上記されるように、多数の細菌がβ-ラクタム系抗菌剤（BLA）に対する耐性を展開しており、主な耐性機構の一つがMBLによるBLAの加水分解である。本発明の化合物はこの問題を解決する。特に、細菌性MBLの式（I）の化合物による阻害は、BLAの1または複数の化合物を本発明の化合物と一緒に投与した場合に、それらの活性を有意に強化し得る。

【0062】

式（I）の化合物および式（I）の化合物を含有する組成物を用いて治療することのできる細菌感染には、グラム陰性菌またはグラム陽性菌により引き起こされる感染が含まれる。例えば、細菌感染は、以下のファミリー：ストレプトコッカス、アシネトバクター、スタフィロコッカス、クロストリディオイデス、シュードモナス、エシェリキア、サルモネラ、クレブシエラ、レジオネラ、ナイセリア、エンテロコッカス、エンテロバクター、セラチア、ステノトロフォモナス、アエロモナス、マイコバクテリウム、モルガネラ、エルシニア、パストツレラ、ヘモフィルス、シトロバクター、ブルクホルダー、ブルセラ、またはモラキセラの1または複数の細菌により引き起こされる可能性がある。

20

【0063】

本発明が対象とする細菌の具体例としては、以下の一連の細菌の細菌株：エシェリヒア、アシネトバクター、シュードモナス、およびクレブシエラが挙げられる。

細菌感染は、例えば、エシェリキア・コリ、アシネトバクター・バウマニ、シュードモナス・エルギノーザまたはクレブシエラ・ニューモニエから選択される1つまたは複数の細菌によって引き起こされ得る。

30

【0064】

本発明の1つの態様において、本発明は、メタロ-β-ラクタマーゼ活性の阻害に使用するための、式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

もう一つ別の態様において、本発明は、メタロ-β-ラクタマーゼ活性が関与する疾患または障害の治療に使用するための、式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を提供する。

【0065】

実施態様において、本発明の化合物は、好気性もしくは嫌気性グラム陽性菌または好気性もしくは嫌気性グラム陰性菌によって引き起こされる疾患または障害の治療に使用するためのものであってもよい。実施態様において、疾患または障害は、メタロ-β-ラクタマーゼを産生するグラム陽性細菌によって引き起こされる。

40

【0066】

実施態様において、本発明の化合物は、肺炎、呼吸器感染、尿路感染、腹腔内感染、皮膚および軟組織感染、血流感染、敗血症、分娩内および分娩後感染、人工関節感染、心内膜炎、急性細菌性髄膜炎および熱性好中球減少症より選択される疾患または障害の治療に使用するためのものであってもよい。

【0067】

50

実施態様において、本発明の化合物は、市中肺炎、院内肺炎（病院獲得／人工呼吸器獲得）、嚢胞性線維症に伴う呼吸器感染、非嚢胞性線維症気管支拡張症、COPD、尿路感染、腹腔内感染、皮膚および軟組織感染、菌血症、敗血症、分娩内および分娩後感染、人工関節感染、心内膜炎、急性細菌性髄膜炎および発熱性好中球減少症より選択される疾患または障害の治療に使用するためのものであってもよい。

【0068】

実施形態において、本発明の化合物は、市中肺炎、院内肺炎（病院獲得／人工呼吸器獲得）、嚢胞性線維症に伴う呼吸器感染、非嚢胞性線維症気管支拡張症、COPD、尿路感染、腹部内感染、皮膚および軟組織感染、菌血症、および敗血症より選択される疾患または障害の治療に使用するためのものであってもよい。

実施態様において、本発明の化合物は、該化合物が1または複数のBLAと組み合わせて投与される、治療方法に使用するためのものであってもよい。

【0069】

式(I)の化合物の投与は、すべてが同じ剤形中に存在する1または複数のBLAと一緒にあってもよいし、または1または複数のBLAが別々の剤形にて提供され、1または複数の式(I)の化合物が別々の剤形にて提供されるケースであってもよい。好ましい実施態様において、効果的な抗菌治療は、式(I)の化合物とBLAとからなるであろう。BLAは、好ましくはメロペネムであろう。もう一つ別の好ましい実施態様では、式(I)の化合物は、好ましくはメロペネムであり得るBLAと、単一の製剤、すなわち単一の剤形で共投与される。

【0070】

式(I)の化合物は、経口使用に適する剤形（例えば、錠剤、ロゼンジ、ハードカプセルまたはソフトカプセル、水性または油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末または顆粒、シロップまたはエリキシルとして）で提示されてもよく、または局所使用に適した剤形（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、あるいは水性または油性溶液もしくは懸濁液として）であってもよい。他の適切な剤形には、吸入による投与（例えば、微細化粉末または液体エアロゾルとして）、気腹による投与（例えば、微細化粉末として）または非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内または筋肉内投与のための滅菌水性または油性溶液として、または直腸投与用の坐剤として）を意図するものも含まれる。好ましい実施態様では、経口投与または静脈内投与が好ましく、静脈内投与が最も好ましい。

【0071】

経口投与製剤は、活性化合物とともに、1または複数の以下の賦形剤：希釈剤、潤滑剤、結合剤、乾燥剤、甘味剤、香料、着色剤、湿潤剤および発泡剤を含有してもよい。

MBLIとBLAが別々の剤形で提供される場合、これらは同時に投与されてもよいし、順次投与されてもよい。通常、MBLI、すなわち本発明の式(I)の化合物およびBLA、すなわち抗菌性化合物を単一の剤形で投与することが好ましい。好ましくは、これは静脈内剤形であり、より好ましくは固形剤形である。錠剤、カプセル、カプレットが特に好ましい。

【0072】

細菌を含有する細胞、または実際には他の生物学的材料またはサンプルを、本発明の化合物と接触させる方法は、効果的には、細菌を本発明の化合物に暴露することを意味する。

式(I)の化合物はメタローβ-ラクタマーゼの阻害剤であり、したがって、本発明は、インビトロまたはインビボにて細菌のメタローβ-ラクタマーゼ活性を阻害する方法を提供する。この方法は、細胞を、効果的な量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と接触させるか、または細胞を、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物と接触させることを含む。

【0073】

したがって、本発明の一態様では、インビトロまたはインビボにて細菌性メタローβ-ラクタマーゼ活性を阻害する方法であって、細胞を効果的な量の式(I)の化合物、また

はその医薬的に許容できる塩、水和物もしくは溶媒和物と接触させるか；または細胞を式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容できる塩、水和物もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物と接触させることを含む、方法を提供する。

【0074】

本発明はまた、細菌感染の治療を必要とする患者において、該感染を予防または治療する方法であって、該患者に、治療的に効果的な量の抗菌剤と式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の組み合わせを投与するか、あるいは該患者に治療的に効果的な量の抗菌剤と式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含有する医薬組成物を組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

10

【0075】

本発明はまた、疾患または障害を予防または治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、治療的に効果的な量の抗菌剤と式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の組み合わせを投与するか、あるいは該患者に治療的に効果的な量の抗菌剤と式（Ⅰ）の化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含有する医薬組成物を組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0076】

実施態様において、本発明は、好気性または嫌気性グラム陽性菌あるいは好気性または嫌気性グラム陰性菌によって引き起こされる疾患または障害を予防または治療する方法を提供する。実施態様において、疾患または障害は、メタローβ-ラクタマーゼを産生するグラム陽性菌によって引き起こされる。

20

【0077】

実施態様において、本発明は、肺炎、呼吸器感染、尿路感染、腹腔内感染、皮膚および軟組織感染、血流感染、敗血症、分娩内および分娩後感染、人工関節感染、心内膜炎、急性細菌性髄膜炎および熱性好中球減少症より選択される疾患または障害を予防または治療する方法を提供する。

【0078】

実施態様において、本発明は、市中肺炎、院内肺炎（病院獲得／人工呼吸器獲得）、嚢胞性線維症に伴う呼吸器感染、非嚢胞性線維症気管支拡張症、COPD、尿路感染、腹腔内感染、皮膚および軟組織感染、菌血症、敗血症、分娩内および分娩後感染、人工関節感染、心内膜炎、急性細菌性髄膜炎および発熱性好中球減少症より選択される疾患または障害を予防または治療する方法を提供する。

30

【0079】

実施形態において、本発明は、市中肺炎、院内肺炎（病院獲得／人工呼吸器獲得）、嚢胞性線維症に伴う呼吸器感染、非嚢胞性線維症気管支拡張症、COPD、尿路感染、腹部内感染、皮膚および軟組織感染、菌血症、および敗血症より選択される疾患または障害を予防または治療する方法を提供する。

【0080】

実施態様において、抗菌剤はカルバペネムである。限定するものではないが、カルバペネムの例として、メロペネム、ファロペネム、イミペネム、エルタペネム、ドリペネム、パニペネム／ベタミプロンおよびピアペネム、ならびにラズベネム、テビペネム、レナペネムおよびトメペネムが挙げられる。

40

【0081】

本発明はまた、細菌感染を阻害する方法であって、細胞を、効果的な量の式（Ⅰ）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と、適切な抗菌剤と組み合わせて、接触させることを含む、方法を提供する。細胞の接触は、インビトロまたはインビボで行われてもよく、インビボでの接触が好ましい。

本発明のもう一つ別の態様は、療法にて用いるための、式（Ⅰ）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、あるいは式（Ⅰ）の化合物またはその

50

医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物を提供する。

【0082】

本発明のさらなる態様は、細菌感染を治療するのに用いるための、式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を含有する医薬を提供する。治療は、治療的であっても、予防的、すなわち予防的治療であってもよい。好ましい実施態様において、治療は治療的であり；これは該治療が細菌感染の全体的なレベルを低下させることを意味する。

【0083】

本発明のさらなる態様は、式（I）の化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、あるいは式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、およびBLAを含有する医薬組成物を含む、部品構成キットを提供する。該キットは、式（I）の化合物とBLAとの併用量を提供する、細菌感染の治療における使用説明書、および／または包装と共に提供されてもよい。

【0084】

本明細書で使用される化学用語は、当該分野で一般に受け入れられている意味を有する。

「ハロ」なる語は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードをいう。

「アルキル」なる語は、1～6個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖アルキル基およびそのアナログを包含する。「プロピル」などの個々のアルキル基への言及は、直鎖バージョンに対してだけ固有であり、「イソプロピル」などの個々の分枝鎖アルキル基への言及は、分枝鎖バージョンに対してだけ固有である。同様に、C4アルキルは、直鎖ブチル、二級ブチル（sec-ブチル）、または三級ブチル（tert-ブチル）であってもよい。用語は、発生する毎に、該用語の他の利用とは無関係に、上記の定義内の任意の意味を有してもよい。同じコメントが、複数回で使用される、本明細書で定義された他の用語にも適用され、したがって、それは全体的に定義された意味の中から各回で独立して選択される。

【0085】

疑問を避けるために、「C₃₋₈シクロアルキル」なる語は、3～8個の炭素原子を含有する炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはビシクロ[2.2.1]ヘプチルを意味し；「C₃₋₈シクロアルケニル」なる語は、少なくとも1個の二重結合を含有する炭化水素環、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、3-シクロヘキセン-1-イルなどのシクロヘキセニルまたはシクロヘプテニル、またはシクロオクテニルを意味する。

【0086】

「アリール」なる語は、5～12個の炭素原子を有する環状または多環状の芳香族環を意味する。アリールなる語は、一価の種および二価の種の両方を包含する。アリール基の例には、フェニル、ピフェニル、ナフチル等が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、アリールはフェニルである。

ヘテロ環式環は、飽和、不飽和または芳香族であってもよい。芳香族ヘテロ環種は、一般にヘテロアリール環と称される。

【0087】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」または「ヘテロサイクル」なる語は、非芳香族飽和または部分飽和単環式、縮合、架橋、またはスピロ二環式ヘテロ環系を意味する。ヘテロシクリルなる語は一価の種と二価の種の両方を包含する。単環式ヘテロ環式環は、約3～12個（適切には3～7個）の環原子を、環内に窒素、酸素または硫黄から選択される1～5個（適切には1、2または3個）のヘテロ原子と一緒に含有する。二環式ヘテロサイクルは、環内に7～17員の原子、適切には7～12員の原子を含有する。二環式ヘテロサイクルは、約7～約17個の環原子、適切には7～12個の環原子を含有する。二環式ヘテロ環式環は、縮合、スピロ、または架橋環系であってもよい。ヘテロ環基の例としては、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニルなどの環状エーテル、および置換環状エーテルが挙げられる。含窒素ヘテロサイクルには、例えば、アゼ

10

20

30

40

50

チジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロトリアジニル、テトラヒドロピラゾリル等が含まれる。典型的な含硫黄ヘテロサイクルには、テトラヒドロチエニル、ジヒドロ-1,3-ジチオール、テトラヒドロ-2H-チオピラン、およびヘキサヒドロチエピンが含まれる。その他のヘテロサイクルには、ジヒドロオキサチオリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロオキサジアゾリル、テトラヒドロジオキサゾリル、テトラヒドロオキサチアゾリル、ヘキサヒドロトリアジニル、テトラヒドロオキサジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジオキソリニル、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンズイミダゾリル、およびオクタヒドロベンゾチアゾリルが含まれる。また、硫黄を含むヘテロサイクルには、SO基またはSO₂基を含有する酸化硫黄ヘテロサイクルが含まれる。例には、テトラヒドロチエン1,1-ジオキシドおよびチオモルホリニル1,1-ジオキシドなどのテトラヒドロチエニルおよびチオモルホリニルのスルホキシドおよびスルホン形態が含まれる。1または2個のオキソ(=O)またはチオキソ(=S)置換基を有するヘテロシクリル基の適切なものは、例えば、2-オキソピロリジニル、2-チオキソピロリジニル、2-オキソイミダゾリジニル、2-チオキソイミダゾリジニル、2-オキシピペリジニル、2,5-ジオキシピロリジニル、2,5-ジオキソイミダゾリジニルまたは2,6-ジオキソピペリジニルである。特定のヘテロシクリル基は、窒素、酸素または硫黄から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する飽和単環式3~7員ヘテロシクリル、例えばアゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル1,1-ジオキシド、チオモルホリニル、チオモルホリニル1,1-ジオキシド、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニルまたはホモピペラジニルである。当業者に明らかなように、いずれのヘテロサイクルも、炭素または窒素原子などの任意の適切な原子を介して別の基と連結されてもよい。しかしながら、本明細書におけるピペリジノまたはモルホリノへの言及は、環窒素を介して連結されているピペリジン-1-イルまたはモルホリン-4-イル環をいう。

【0088】

「架橋環系」とは、2個の環が2個以上の原子を共有する環系を意味する。例えば、Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992を参照のこと。架橋ヘテロシクリル環系の例としては、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン、アザビシクロ[3.2.1]オクタンおよびキヌクリジンが挙げられる。

【0089】

「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」なる語は、窒素、酸素または硫黄から選択される1または複数(例えば1~4、特に1、2または3)のヘテロ原子を組み込んだ芳香族単環式、二環式、または多環式環を意味する。ヘテロアリールなる語は、一価の種と二価の種の両方を包含する。ヘテロアリール基の例は、5~12個の環員、より一般的には5~10個の環員を含有する単環基および二環基である。ヘテロアリール基は、例えば、5員または6員の単環式環または9員または10員の二環式環、例えば、5員環と6員環が縮合して、または2個の6員環が縮合して形成される二環式構造であり得る。各環は、典型的には、窒素、硫黄および酸素から選択される約4個までのヘテロ原子を含有してもよい。典型的には、ヘテロアリール環は、最大3個、より一般的には最大2個のヘテロ原子、例えば単一のヘテロ原子を含有するであろう。1の実施形態では、ヘテロアリール環は、少なくとも1個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように塩基性とすることができ、インドールまたはピロールの窒素の場合のように本質的に非塩基性とすることもできる。一般に、環の任意のアミノ基の置換基を含む、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は、5未満であろう。

【0090】

ヘテロアリールの例には、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾ

10

20

30

40

50

リル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアゼニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シノリニル、プテリジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、フェナジニル、ベンズイソキノリニル、ピリドピラジニル、チエノ〔2,3-b〕フラニル、2H-フロ〔3,2-b〕ピラニル、5H-ピリド〔2,3-d〕オキサジニル、1H-ピラゾロ〔4,3-d〕オキサゾリル、4H-イミダゾ〔4,5-d〕チアゾリル、ピラジノ〔2,3-d〕ピリダジニル、イミダゾ〔2,1-b〕チアゾリル、イミダゾ〔1,2-b〕〔1,2,4〕トリアジニルが含まれる。「ヘテロアリール」はまた、少なくとも1つの環が芳香環であり、他の1または複数の環が非芳香族、飽和または部分飽和環である、部分芳香族二環系または多環系を含む：ただし、少なくとも1つの環は窒素、酸素または硫黄から選択される1または複数のヘテロ原子を含むことを条件とする。部分芳香族ヘテロアリール基の例としては、例えば、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンズチエニル、ジヒドロベンズフラニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ〔1,4〕ジオキシニル、ベンゾ〔1,3〕ジオキサリル、2,2-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾチエニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラニル、インドリニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロピリド〔2,3-b〕ピラジニルおよび3,4-ジヒドロ-2H-ピリド〔3,2-b〕〔1,4〕オキサジニルが挙げられる。

10

20

【0091】

5員ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、フラザニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサトリアゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリル基が挙げられるが、これらに限定されない。

6員ヘテロアリール基の例としては、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、およびトリアジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

5員または6員のヘテロ環式環が好ましい。

【0092】

式Iの化合物を構成する様々な官能基および置換基は、典型的には、式Iの化合物の分子量が1000を超えないように選択される。より一般的には、化合物の分子量は、900未満、例えば800未満、または700未満、または650未満、または600未満であろう。より好ましくは、分子量は550未満であり、例えば、500未満である。

30

【0093】

本発明は本発明の化合物の医薬的に許容される塩を検討する。本発明の化合物の適切な医薬的に許容される塩には、第1族カチオン（例えば Na^+ ）、第2族カチオン（例えば K^+ ）またはアンモニウム（例えば NH_4^+ ）との塩が含まれる。また、本発明の化合物中に塩基性窒素が存在する場合には、該化合物は、塩酸塩、リン酸塩または他の無機酸の塩を形成してもよい。また、塩には、化合物の酸付加塩および塩基付加塩を含めてもよい。

40

【0094】

適切な酸付加塩は、非毒性の塩を形成する酸から形成される。例として、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カムシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩化水素／塩化物、臭化水素／臭化物、ヨウ化水素／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、1,5-ナフタレンジルスホン酸塩、2-ナフシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸／リン酸水素／リン酸二水素、糖酸塩、ステアリン酸塩、スクシン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩が

50

挙げられます。

【0095】

適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛の塩が挙げられる。酸と塩基のヘミ塩も形成されることがあり、例えば、ヘミスルフェートおよびヘミカリウム塩がある。適切な塩に関する総説は、「Handbook of Pharmaceutical Salts: StahlおよびWermuth著 Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照のこと。

【0096】

本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、例えば、1または複数の次の方法によって製造され得る：

(i) 本発明の化合物を所望の酸または塩基と反応させるか；

(ii) 本発明の化合物の適切な前駆体から酸または塩基に不安定な保護基を除去するか、または適切な環状前駆体、例えばラクトンまたはラクタムを所望の酸または塩基を用いて開環するか；または

(iii) 適切な酸または塩基との反応、または適切なイオン交換カラムを用いることにより、本発明の化合物の1つの塩をもう一つ別の塩に変換することによって製造され得る。

【0097】

これらの方法は、典型的には、溶液中で実施される。得られた塩を沈降させ、濾過により回収するか、または溶媒の蒸発により回収することができる。得られた塩のイオン化の程度は、完全にイオン化したものからほとんどイオン化していないものまで様々である。

本発明の化合物、すなわち式(I)の化合物は、状況によっては多数の異なる互変異性体の形態で存在してもよく、式(I)の化合物への言及は、そのようなすべての形態を包含する。

同じ分子式を有するが、その原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と称される。

【0098】

空間における原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と称される。互いに鏡像でない立体異性体を「ジアステレオマー」と称し、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体を「エナンチオマー」と称する。化合物に不斉中心がある場合、例えば4つの異なる基と結合している場合、それはキラル化合物として知られている。キラル化合物は、(キラル中心が1つの場合に)その一対のエナンチオマーのどちらか一方、または両方の形で存在することができる。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴づけられ、Cahn-Ingold-PrelogのRおよびS配列規則によって記載される。分子内に1個より多くの不斉中心がある場合、nがキラル中心の数であるとする、考えられる立体異性体の数は 2^n である。唯一の例外が、分子内に対称性が存在する場合、異性体の数が最大の 2^n から減少することである。

【0099】

本発明の化合物は、1または複数の非対称中心を有することができ；したがって、そのような化合物は、個々の(R)または(S)立体異性体として、あるいはそれらの混合物として製造され得る。

本発明の化合物のいくつかは、幾何学的異性体中心(EおよびZ異性体)を有しているもよい。

本発明は、メタローβ-ラクタマーゼ阻害活性を有するすべての異性体およびその混合物を包含することが理解される。

立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は、当該分野で周知である(「Advanced Organic Chemistry」、第7版 J. March, John Wiley and Sons, New York, 2013における議論を参照のこと)。

【0100】

10

20

30

40

50

アミン官能基を含有する式Ⅰの化合物も、N-オキシドを形成し得る。本明細書において、アミン官能基を含有する式Ⅰの化合物への言及も、N-オキシドを包含する。化合物が複数のアミン官能基を含有する場合、1または複数の窒素原子が酸化されてN-オキシドを形成してもよい。N-オキシドの特定の例は、3級アミンまたは含窒素ヘテロサイクルの窒素原子のN-オキシドである。N-オキシドは、対応するアミンを過酸化水素または過酸（例えばペルオキシカルボン酸）などの酸化剤で処理することによって形成され得；このことは、上記で言及した、J. MarchによるAdvanced Organic Chemistryなどの一般教科書に記載されている。N-オキシドは、当業者に公知の種々の方法で製造することができ；例えば、アミン化合物をジクロロメタンなどの溶媒中でm-クロロペルオキシ安息香酸（mCPBA）と反応させることにより製造することができる。

10

【0101】

本発明はまた、1または複数の同位体置換を含んでなる、本明細書で定義される本発明の化合物を包含する。例えば、Hは、 ^1H 、 ^2H （D）、および ^3H （T）を含む、任意の同位体形態とすることができ；Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C を含む、任意の同位体形態とすることができ；Oは、 ^{16}O および ^{18}O を含む、任意の同位体形態等とすることができる。同様に、N、S、Pの同位体異性体も利用できる。

【0102】

合成および実施例

次の化合物は、本発明に従って合成され得る、化合物の例を示す。また、いくつかの化合物を生物学的アッセイにて試験し、その結果を以下に示す。該化合物はメタローβ-ラクタマーゼの阻害剤としての活性を示し、かくして、感染症、とりわけ、抗生物質耐性感染症の治療にて有用性がある。

20

【0103】

一般的な実験

バイオテッジ・イニシエータープラス（Biotage Initiator+）（登録商標）マイクロ波合成装置を用いて、マイクロ波アシスト反応を密封したバイアルにて行った。

【0104】

この書面を通して、次の略語を用いた：

Bn — ベンジル

Boc — tert-ブチルオキシカルボニル

30

Cbz — カルボキシベンジル

DCM — ジクロロメタン

DIPEA — N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DME — 1,2-ジメトキシエタン

DMF — N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO — ジメチルスルホキシド

HBTU — N,N,N',N'-テトラメチル-O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウム・ヘキサフルオロリン酸

ホビダーグラブス触媒（Hoveyda-Grubbs Catalyst）（登録商標）第2世代 — ジクロロ[1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン]（2-イソプロポキシフェニルメチレン）ルテニウム（II）

40

NMP — 1-メチル-2-ピロリジノン

Pd(dppf)Cl₂ — [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）

SEM — 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル

TFA — トリフルオロ酢酸

THF — テトラヒドロフラン

XPhos Pd G2 — クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム（II）

50

【0105】

分析方法

^1H および ^{19}F NMRスペクトルはすべて、ブルカー (Bruker) AVI 500と5mm QNPを用いて得られた。化学シフトは百万分の一 (δ) で表され、溶媒を基準とする。カップリング定数はヘルツ (Hz) で表される。

LC-MSは、ウォーターズ・アリアンス (Waters Alliance) ZQ (方法A、B、CおよびE) またはウォーターズ・アクイティ (Waters Acquity) H-クラス UPLC (方法D) で、以下に詳述する方法を用いて得られた。波長は254および210nmであった。

【0106】

方法A

カラム：YMC-トリアート (Triart) C18、2.0 x 50 mm、5 μm ；流速：0.8 mL／分；注入容量：6 μL

移動相：A＝水、B＝アセトニトリル、C＝1：1 水：アセトニトリル＋1.0%ギ酸

【表1】

時間	%A	%B	%C
初期	90	5	5
4.0	0	95	5
6.0	0	95	5

【0107】

方法B

カラム：YMC-トリアート C18、2.0 x 50 mm、5 μm ；流速：0.8 mL／分；注入容量：6 μL

移動相：A＝水、B＝アセトニトリル、C＝1：1 水：アセトニトリル＋1.0%アンモニア (水溶液)

【表2】

時間	%A	%B	%C
初期	90	5	5
4.0	0	95	5
6.0	0	95	5

【0108】

方法C

カラム：YMC-トリアート C18、2.0 x 50 mm、5 μm ；流速：0.8 mL／分；注入容量：6 μL

移動相：A＝水、B＝アセトニトリル、C＝1：1 水：アセトニトリル＋1.0％ギ酸
【表 3】

時間	%A	%B	%C
初期	95	0	5
2.0	95	0	5
12.0	0	95	5
14.0	0	95	5

10

【0109】

方法 D

カラム：C₁₈、2.1 x 100 mm、1.7 μm；流速：0.6 mL／分；注入容量：5 μL

20

移動相：A＝水＋0.1％ギ酸、B＝アセトニトリル＋0.1％ギ酸

【表 4】

時間	%A	%B
初期	98	2
0.5	98	2
6.5	2	98
7.5	2	98

30

【0110】

方法 E

カラム：YMC－トリアート C₁₈、2.0 x 50 mm、5 μm；流速：0.8 mL／分；注入容量：6 μL

40

移動相：A＝水、B＝アセトニトリル、C＝1：1 水：アセトニトリル＋1.0％アンモニア（水溶液）

50

【表 5】

時間	%A	%B	%C
初期	97.5	0	2.5
3.0	0	95	5
5.0	0	95	5

10

【0111】

方法 F

カラム：YMC-トリアート C18、2.0 x 50 mm、5 μm；流速：0.8 mL／分；

注入容量：6 μL

移動相：A＝水、B＝アセトニトリル、C＝1：1 水：アセトニトリル＋1.0 %ギ酸

【表 6】

時間	%A	%B	%C
初期	97.5	0	2.5
3.0	0	95	5
5.0	0	95	5

20

30

【0112】

分取性HPLCクロマトグラフィーを、以下に詳述される方法を用い、ウォーターズ
オート リンクス マス ダイレクティッド コレクター（Waters Auto Lynx Mass Directed Fraction Collector）を使用して行った。

【0113】

方法 A

カラム：CSH C18、3.0 x 100 mm、5 μm；流速：80 mL／分；注入容量：
2500 μL；作動時間：6.5 分間（下記に示す勾配の範囲）で、次に95 %（A中%B）
に1.25 分間に供する

移動相 A＝水＋0.1 %ギ酸、B＝アセトニトリル＋0.1 %ギ酸

40

50

【表 7】

方法名	勾配の範囲 (A 中% B)
0.60 – 0.80 分間	2 – 12 %
0.80 – 1.00 分間	5 – 15 %
1.00 – 1.11 分間	8 – 18 %
1.22 – 1.33 分間	15 – 25 %
1.78 – 1.90 分間	40 – 50 %

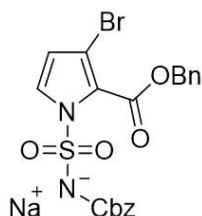
10

【0114】

中間体 1：ナトリウム ベンジルオキシカルボニル-（2-ベンジルオキシカルボニル-3-ブロモ-ピロール-1-イル）スルホニル-アザニド

20

【化 59】



【0115】

工程 A：ベンジル 3-ブロモ-1H-ピロール-2-カルボキシレート

30

メチル 3-ブロモ-1H-ピロール-2-カルボキシレート（63 g、309 ミリモル）をベンジルアルコール（267 g、2.47 モル）に加え、つづいてジ-n-ブチルスズオキシド（3.84 g、15.4 ミリモル）を添加し、該混合物を 125℃で 24 時間攪拌した。低沸点の材料を減圧下で除去した。反応物を 125℃でさらに 4 日間加熱した。ベンジルアルコールを真空蒸留を介して除去し、残渣を、シリカゲルプラグを介し、石油エーテル中 20 – 30% ジエチルエーテルで溶出して精製した。該残渣を 20% ジエチルエーテル：石油エーテルに溶かし、固体を得るように混合物に生成物を播種し、その固体を 10 分間攪拌し、次に濾過して乾燥させた。得られた固体を次に石油エーテル中にて 10 分間にわたってスラリー状にし、その後で濾過して所望の生成物（72.5 g、84%）を白色の固体として得た。

40

^1H NMR（500 MHz、 CDCl_3 ） δ 9.14（br s, 1H）、7.50 – 7.30（m, 5H）、6.82（d, $J=3.2$ Hz, 1H）、6.34（d, $J=3.2$ Hz, 1H）、5.35（s, 2H）

【0116】

工程 B：ナトリウム ベンジルオキシカルボニル-（2-ベンジルオキシカルボニル-3-ブロモ-ピロール-1-イル）スルホニル-アザニド

水素化ナトリウム（鉱油中 60%、23.6 g、589 ミリモル）の無水 THF（200 mL）中懸濁液を窒素雰囲気下にて -10℃に冷却し、つづいてベンジル 3-ブロモ-1H-ピロール-2-カルボキシレート（55 g、196 ミリモル）の無水 THF（200 mL）中溶液を、温度を確実に -5℃より下に維持しながら、45 分間にわたって滴下

50

して加えた。反応混合物を室温にまで加温させ、1時間攪拌し、その後で -10°C に再び冷却した。反応混合物にベンジル N-クロロスルホニルカルバメート (53.9 g、216ミリモル) を、温度を確実に -5°C より下に維持しながら、30分間にわたって少しずつ添加した。反応混合物を室温にまで加温させ、2時間攪拌し、その後で -10°C に再び冷却し、50:50 水:ブライン (250 mL) を滴下して加えることでクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチル (3 x 100 mL) 中に抽出し、有機相を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、該溶液をデカントさせ、減圧下で濃縮乾固させた。残渣をジエチルエーテル (200 mL) 中でスラリー状にし、濾過し、吸引乾燥させることで精製した。この固体をジエチルエーテル (250 mL) 中で再びスラリー状にし、濾過し、吸引乾燥させて所望の生成物 (99.8 g、99%) を白色の固体として得た。

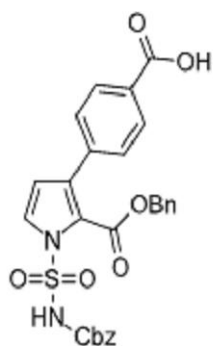
10

^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56–7.52 (m, 2H)、7.36–7.26 (m, 9H)、6.17 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H)、5.23 (s, 2H)、4.85 (s, 2H)

LC-MS (方法A) : $R_T=3.38$ 分間、 $m/z=491.4/493.4$ [M-H]⁻ [0117]

中間体2: 4-[2-ベンジルオキシカルボニル-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-3-イル]安息香酸
【化60】

20



30

【0118】

工程A: ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-(4-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ピロール-2-カルボキシレート

ナトリウム ベンジルオキシカルボニル-(2-ベンジルオキシカルボニル-3-ブromoピロール-1-イル)スルホニル-アザニド (35.0 g、67.9ミリモル)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾエート (22.7 g、74.7ミリモル) および XPhos Pd G2 (2.67 g、3.40ミリモル) の1,4-ジオキサン (350 mL) 中の攪拌した懸濁液を脱気処理に付し、窒素でパージし、つづいて三塩基性リン酸カリウム水溶液 (3 M、67.92 mL) を添加した。該混合物を 45°C で2時間加熱した。反応混合物を冷却させ、相を分離させ、有機相を減圧下で濃縮乾固させた。残渣を酢酸エチル (300 mL) に溶かし、水 (2 x 300 mL) および重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2 x 300 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で約60 mLにまで濃縮した。これをジエチルエーテル (150 mL) で希釈し、得られた溶液を石油エーテルに激しく攪拌しながら滴下して加えた。固体を沈殿させ、濾過で単離し、吸引乾燥に付し所望の生成物 (40.4 g、100%) をオフホワイトの固体として得た。

40

^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 7.61 (brd, $J=7.6\text{ Hz}$, 2H)、7.56 (brs, 1H)、7.11–6.86 (m, 11H)、6.58 (brd, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H)、5.87 (brs, 1H)、4.86 (brs, 2H)、4.78 (s, 2H)、1.61 (s, 9H)

50

LC-MS (方法 A) : $R_T = 3.93$ 分間、 $m/z = 589.6$ $[M-H]^-$
 【0119】

工程 B : 4 - [2-ベンジルオキシカルボニル-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-3-イル]安息香酸

ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-(4-tert-ブトキシカルボニルフェニル)ピロール-2-カルボキシレート (40.5 g、68.6 ミリモル) の DCM (300 mL) 中の攪拌した溶液に、TFA (76 mL、1.03 モル) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、ついで減圧下で濃縮乾固させた。残渣をイソプロパノールでトリチュレートし、濾過し、吸引乾燥に付し、所望の生成物 (25.0 g、68%) をオフホワイトの固体として得た。

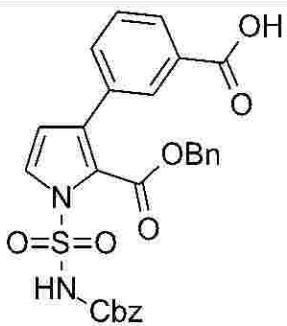
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (br d, $J = 7.9$ Hz, 2H)、7.49 (br s, 1H)、7.44-7.23 (m, 10H)、7.19 (br d, $J = 6.4$ Hz, 2H)、6.51 (br s, 1H)、5.22 (s, 2H)、5.12 (s, 2H)

LC-MS (方法 A) : $R_T = 3.20$ 分間、 $m/z = 533.5$ $[M-H]^-$
 【0120】

さらなる中間体

以下の中間体は、4 - [2-ベンジルオキシカルボニル-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-3-イル]安息香酸 (中間体 2) と同様の方法にて製造された。

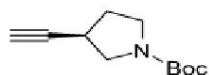
【表 8】

中間体	構造	名称	分析データ
中間体 3		3-[2-ベンジ ルオキシカル ボニル-1-(ベ ンジルオキシ カルボニルス ルファモイ ル)ピロール- 3-イル]安息 香酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (br d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (br t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.26 (m, 3H), 7.16 (br d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.50 (br d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.11 (s, 2H). LC-MS (方法 A) : $R_T = 3.06$ min, m/z $= 533.4$ $[M-H]^-$

【0121】

中間体 4 : tert-ブチル (3R)-3-エチニルピロリジン-1-カルボキシレート

【化 6 1】



【0 1 2 2】

1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリル-プロパン-2-オン（アセトニトリル中 85 %、409 mg、1.81 ミリモル）を、tert-ブチル（3S）-3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート（524 μ L、1.81 ミリモル）および炭酸カリウム（501 mg、3.62 ミリモル）のメタノール（10 mL）中溶液に外界温度で添加し、1 時間攪拌した。反応混合物を DCM（50 mL）と水（20 mL）との間に分配した。有機相を分離し、水相を DCM（2 x 20 mL）で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中 0-100 % 酢酸エチル）に付して精製し、所望の生成物（315 mg、89 %）を無色の油として得た。

¹H NMR（500 MHz、CDCl₃） δ 3.77-3.41（m, 2H）、3.39-3.17（m, 2H）、3.05-2.82（m, 1H）、2.24-2.08（m, 2H）、2.02-1.88（m, 1H）、1.46（s, 9H）

【0 1 2 3】

さらなる中間体

以下の中間体は、tert-ブチル（3R）-3-エチニルピロリジン-1-カルボキシレート（中間体 4）と同様の方法にて製造された。

【表 9】

中間体	構造	名称	分析データ
中間体 5		tert-ブチル 3-エチニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート	¹ H NMR（500 MHz, CDCl ₃ ） δ 4.31-4.10（m, 2H）、2.86-2.76（br m, 1H）、2.03（s, 1H）、2.00-1.91（m, 2H）、1.90-1.71（m, 4H）、1.70-1.58（m, 2H）、1.46（s, 9H）

【0 1 2 4】

中間体 6：ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-（4-ピペリジル）ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩

10

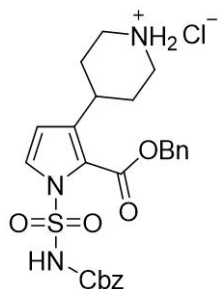
20

30

40

50

【化 6 2】



【0125】

工程 A : tert-ブチル 4- (2-ベンジルオキシカルボニル-1H-ピロール-3-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 4-エチニルピペリジン-1-カルボキシレート (29.0 g、139 ミリモル) を無水 1,4-ジオキサン (400 mL) に溶かした。これに炭酸銀 (19.1 g、69.3 ミリモル) を添加し、該混合物を 100℃ に加熱した。この温度に達すれば、フラスコをアルミ箔で覆い、2-イソシアノ酢酸ベンジル (30.3 g、173 ミリモル) の無水 1,4-ジオキサン (150 mL) 中溶液を 2 時間にわたって滴下して加えた。添加して、該混合物を 100℃ でさらに 2 時間維持し、次に真空下で蒸発させ、得られた黑色残渣を石油エーテル中 60% ジエチルエーテルで希釈した。該混合物を、シリカのプラグを介して、石油エーテル中 60% ジエチルエーテルで溶出してフラッシュさせた。得られたフラクションを次に真空下で濃縮し、石油エーテルでトリチュレートし、真空下で揮発物を除去し、所望の生成物 (44 g、83%) を淡黄色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 11.60 (br s, 1H)、7.56–7.28 (m, 5H)、6.90 (s, 1H)、6.12 (s, 1H)、5.27 (s, 2H)、4.11–3.90 (m, 2H)、3.27–3.17 (m, 1H)、2.60–2.50 (m, 2H)、1.75–1.65 (m, 2H)、1.45–1.32 (m, 11H) ;

LC-MS (方法 A) : R_T = 3.95 分間、 m/z = 383.4 [M-H] $^-$

【0126】

工程 B : tert-ブチル 4- [2-ベンジルオキシカルボニル-1- (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) ピロール-3-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート・ナトリウム塩

水素化ナトリウム (鉱油中 60%、5.62 g、140 ミリモル) の無水 THF (100 mL) 中懸濁液を窒素雰囲気下にて -10℃ に冷却した。これに、つづいて tert-ブチル 4- (2-ベンジルオキシカルボニル-1H-ピロール-3-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (18.0 g、46.8 ミリモル) の THF (100 mL) 中溶液を、温度を確実に -5℃ より下に維持しながら、30 分間にわたって滴下して加えた。反応混合物をこの温度で 1 時間攪拌させ、ついで -10℃ に再び冷却した。ベンジル N-クロロスルホニルカルバメート (12.8 g、51.5 ミリモル) を、温度を確実に -5℃ より下に維持しながら、5 分毎に 2 g のバッチで添加した。次に、反応混合物を室温にまで加温させ、90 分間攪拌し、その後で -10℃ に再び冷却し、ブライン (250 mL) を滴下して加えることでクエンチさせた。反応混合物を酢酸エチル (3 x 100 mL) 中に抽出し、有機相を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固に付した。残渣を DCM (30 mL) に溶かし、次にジエチルエーテルを攪拌しながら添加し、つづいて石油エーテル中 60% ジエチルエーテルを添加し、どんよりと濁った溶液を得た。混合物を 20 分間攪拌し、次に窒素雰囲気下で濾過した。得られた固体をジエチルエーテルに再び懸濁させ、30 分間攪拌し、濾過して所望の生成物 (23.4 g、77%) を無色の固体として得た。

LC-MS (方法 A) : R_T = 2.50 分間、 m/z = 596.5 [M-H] $^-$

【0127】

工程 C：ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-（4-ピペリジル）ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩

tert-ブチル 4-〔2-ベンジルオキシカルボニル-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-3-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート・ナトリウム塩（5.60 g、9.37 ミリモル）を 1,4-ジオキサン（25 mL）に溶かし、ついで 1,4-ジオキサン中 4 M HCl（46.9 mL、187 ミリモル）を加えた。ついで反応物を室温で 3 時間攪拌し、その後でジエチルエーテル（100 mL）で希釈した。生成物をジエチルエーテルでトリチュレートして単離し、さらなるジエチルエーテル部（2 x 50 mL）で洗浄し、真空下で乾燥させ、所望の生成物（4.40 g、88 %）を無色の固体として得た。

^1H NMR（500 MHz、DMSO- d_6 ） δ 8.79–8.31（m, 2 H）、7.49–7.28（m, 11 H）、6.17（br s, 1 H）、5.30（s, 2 H）、5.04（s, 2 H）、3.29–3.20（m, 2 H）、3.13–3.02（m, 1 H）、2.76–2.62（m, 2 H）、1.82–1.61（m, 4 H）

LC-MS（方法 A）： R_T = 2.71 分間、 m/z = 496.5 [M-H]⁻ [0128]

さらなる中間体

以下の中間体は、ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-（4-ピペリジル）ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩（中間体 6）と同様の方法にて製造された。

10

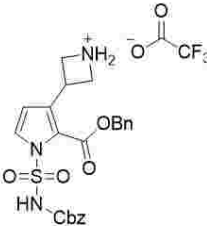
20

30

40

50

【表 10】

中間体	構造	名称	分析データ
中間体 7		ベンジル 3-(アゼチジン-3-イル)-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート・TFA塩	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.58–7.38 (m, 3H), 7.35–7.24 (m, 8H), 6.31 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.34–4.14 (m, 1H), 4.10 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.99–3.90 (m, 2H). LC-MS (方法 A): $R_T = 2.70\text{min}$, $m/z = 470.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
中間体 8*		ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-[ピロリジン-3-イル]ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩	LC-MS (方法 A): $R_T = 2.76\text{ min}$, $m/z = 484.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
中間体 9*		ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-[ピロリジン-2-イル]ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.47–7.46 (1H), 7.36–7.29 (m, 8H), 6.44 (br s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.73 (dt, $J=14.6, 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.29–3.17 (m, 2H), 2.23–2.16 (m, 1H), 2.09–2.02 (m, 1H), 1.98–1.88 (m, 1H). LC-MS (方法 A): $R_T = 2.86\text{min}$, $m/z = 482.5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

10

20

30

40

50

【表 1 2】

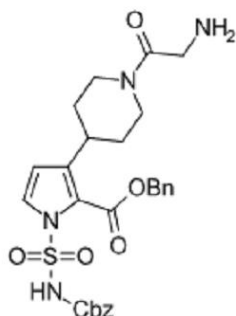
中間体 12		ベンジル 3-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 7.52-7.29 (m, 11H), 6.30 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.04 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.79 (br s, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H). LC-MS (方法 B): $R_T = 2.74$ min, $m/z = 524.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
中間体 13		ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-(4-ピペリジルメチル)ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩	LC-MS (方法 B): $R_T = 2.62$ min, $m/z = 510.4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

*：エナンチオピュアな出発材料が使用されたが、これらの中間体が合成される間にキラル中心のエピマー化が観察された。

【0129】

中間体 14：ベンジル 3-[1-(2-アミノアセチル)-4-ピペリジル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート

【化 6 3】



【0130】

工程 A：ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-[1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセチル]-4-ピペリジル]ピロール-2-カルボキシレート

ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-(4-ピペリジル)ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩 (250 mg, 0.47 ミリモル) を DMF (5 mL) に溶かし、次に DIPEA (408 μL , 2.34 ミリモル) を添加した。反応物

を10分間にわたって攪拌させ、その後でN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(17 μ L、0.47ミリモル)およびHBTU(213mg、0.56ミリモル)を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を1M水性HCl(50mL)中に注ぎ、得られた固体を濾過で単離し、真空下で乾燥させ、所望の生成物(244mg、79%)を無色の固体として得た。

^1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) δ 7.50(brd, $J=7.0\text{Hz}$, 2H)、7.44–7.27(m, 10H)、6.72–6.64(m, 1H)、6.21(brd, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)、5.29(s, 2H)、5.05(s, 2H)、4.44–4.26(m, 1H)、3.83–3.70(m, 4H)、3.10–2.98(m, 2H)、1.67–1.55(m, 2H)、1.39(s, 9H)

LC-MS(方法A): $R_T=3.74$ 分間、 $m/z=653.5$ [M-H] $^-$

【0131】

工程B: ベンジル 3-[1-(2-アミノアセチル)-4-ピペリジル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート

ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-[1-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセチル]-4-ピペリジル]ピロール-2-カルボキシレート(244mg、0.37ミリモル)を1,4-ジオキサン中4M HCl(1.86mL)に溶かし、次に該反応物を室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル(20mL)を添加し、無色の固体の形成がもたらされ、それを濾過で単離し、SCX-2カートリッジにてメタノール中アンモニアで溶出して遊離塩基とし、所望の生成物(180mg、87%)を無色の固体として得た。

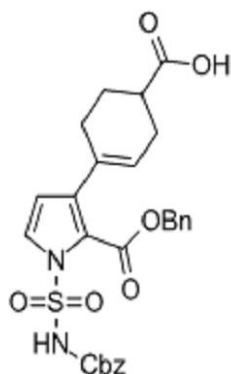
^1H NMR(500MHz、DMSO- d_6) δ 8.03(brs, 3H)、7.50(brd, $J=6.9\text{Hz}$, 2H)、7.44–7.28(m, 10H)、6.18(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H)、5.30(s, 2H)、5.06(s, 2H)、4.38(brd, $J=13.1\text{Hz}$, 1H)、3.95–3.76(m, 2H)、3.69(brd, $J=13.5\text{Hz}$, 1H)、3.09(tt, $J=12.0$ 、 3.5Hz , 1H)、2.83(brt, $J=12.1\text{Hz}$, 1H)、2.41–2.39(m, 1H)、1.66(brd, $J=13.0\text{Hz}$, 2H)、1.51(dq, $J=12.6$ 、 3.8Hz , 1H)、1.35–1.28(m, 1H); ^1H NMRは、材料をSCX-2カートリッジに通す前の塩酸塩のものである。

LC-MS(方法A): $R_T=2.84$ 分間、 $m/z=553.4$ [M-H] $^-$

【0132】

中間体15: 4-[2-ベンジルオキシカルボニル-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-3-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

【化64】



【0133】

工程A: ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-(4-エトキシカルボニルシクロヘキセン-1-イル)ピロール-2-カルボキシレート

三塩基性リン酸カリウム(891mg、4.20ミリモル)の水(2mL)中溶液を、X Phos Pd G2(55.0mg、69.9マイクロモル)、ナトリウム ベンジルオキ

シカルボニル- (2-ベンジルオキシカルボニル-3-ブromo-ピロール-1-イル) スルホニル-アザニド (690 mg、1.40ミリモル) およびエチル 4- (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (470 mg、1.68ミリモル) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中溶液に添加した。反応混合物を窒素下にて50℃に加熱し、6時間撹拌した。該混合物を室温にまで冷却させ、得られた層を分離した。有機層をブライン (30 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0-100%酢酸エチル) に付して精製し、所望の生成物 (170 mg、21%) を得た。フラクションを混合して再精製に付し、第2バッチの生成物を得た (220 mg、28%)。

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.49-7.47 (m, 2H)、7.35-7.24 (m, 8H)、7.12 (d, J=3.1 Hz, 1H)、5.99 (d, J=3.1 Hz, 1H)、5.65 (brs, 1H)、5.14 (d, J=3.7 Hz, 2H)、4.84 (s, 2H)、4.07 (q, J=7.0 Hz, 2H)、2.45-2.38 (m, 1H)、2.21-2.13 (m, 4H)、1.93-1.84 (m, 1H)、1.59-1.51 (m, 1H)、1.19 (t, J=7.0 Hz, 3H)

LC-MS (方法A) : R_T=4.11分間、m/z=565.6 [M-H]⁻
【0134】

工程B : 4- [2-ベンジルオキシカルボニル-1- (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) ピロール-3-イル] シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸

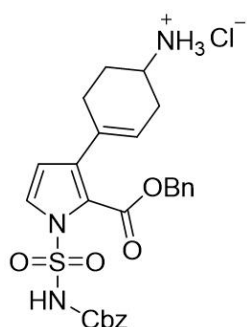
ベンジル 1- (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) -3- (4-エトキシカルボニルシクロヘキセン-1-イル) ピロール-2-カルボキシレート (220 mg、0.39ミリモル) をエタノール (2 mL) と水 (2 mL) との混合液に溶かし、つづいて水酸化リチウム・一水和物 (41 mg、0.97ミリモル) を添加した。撹拌を室温で一晩続け、つづいてさらに水酸化リチウム・一水和物 (41 mg、0.97ミリモル) を添加した。さらに24時間撹拌した後、3回目の水酸化リチウム・一水和物 (41 mg、0.97ミリモル) を添加した。さらに6時間経過した後、反応物を水および酢酸エチルで希釈し、次に分離させた。水層を2 M水性HCl (10 mL) で酸性とし、次に酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して所望の生成物 (210 mg、100%) を橙色のガムとして得た。

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.47-7.28 (m, 11H)、6.20 (brs, 1H)、5.66 (brd, J=1.7 Hz, 1H)、5.23 (brs, 2H)、5.06 (brs, 2H)、2.34-2.25 (m, 1H)、2.21-2.05 (m, 4H)、1.91-1.81 (m, 1H)、1.53-1.42 (m, 1H)

LC-MS (方法A) : R_T=3.34分間、m/z=537.5 [M-H]⁻
【0135】

中間体16 : ベンジル 3- (4-アミノシクロヘキセン-1-イル) -1- (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩

【化65】



【0136】

工程A : ベンジル 1- (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) -3- [4- (ter

t-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキセン-1-イル] ピロール-2-カルボキシレート

ナトリウム ベンジルオキシカルボニル- (2-ベンジルオキシカルボニル-3-ブromo-ピロール-1-イル) スルホニル-アザニド (2.75 g、5.57ミリモル) およびtert-ブチル N- [4- (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) シクロヘキサ-3-エン-1-イル] カルバメート (2.16 g、6.69ミリモル) のアルゴン下にある1,4-ジオキサン (30 mL) 中溶液に、XPhos Pd G2 (219 mg、279マイクロモル) を、つづいて三塩基性リン酸カリウム (3.55 g、16.7ミリモル) および水 (6 mL) を添加した。反応混合物を50℃で90分間攪拌し、塩化アンモニウム飽和水溶液 (50 mL) と水 (50 mL) とで希釈し、酢酸エチル (2 x 75 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0-100%酢酸エチル) に付して精製し、所望の生成物 (2.49 g、73%) をクリーム色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.42 (d, J=3.1 Hz, 1H)、7.21 (brd, J=6.1 Hz, 3H)、7.17-7.05 (m, 8H)、5.76 (brs, 1H)、5.23 (brs, 1H)、5.03-4.90 (m, 2H)、4.87 (s, 2H)、4.41-4.27 (m, 1H)、3.55 (brs, 1H)、2.13-1.86 (m, 4H)、1.77-1.54 (m, 1H)、1.45 (s, 9H)、1.20-1.10 (m, 1H)

LC-MS (方法A) : R_T=3.96分間、m/z=608.6 [M-H]⁻ [0137]

工程B: ベンジル 3- (4-アミノシクロヘキセン-1-イル) -1- (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩

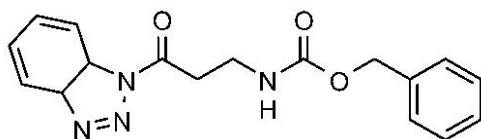
ベンジル 1- (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) -3- [4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキセン-1-イル] ピロール-2-カルボキシレート (2.49 g、4.08ミリモル) の1,4-ジオキサン中4M HCl (30.6 mL) 中溶液を20℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、石油エーテルと、つづいてジエチルエーテルとの共沸蒸留に付し、所望の生成物 (2.33 g、定量的収量) をクリーム色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.20 (brs, 3H)、7.46-7.28 (m, 11H)、6.22 (brd, J=2.7 Hz, 1H)、5.60 (brs, 1H)、5.32-5.18 (m, 2H)、5.05 (s, 2H)、3.07 (brs, 1H)、2.45-2.29 (m, 1H)、2.21 (brs, 2H)、2.18-2.03 (m, 1H)、1.91 (brd, J=10.1 Hz, 1H)、1.65-1.53 (m, 1H)

LC-MS (方法A) : R_T=2.83分間、m/z=508.5 [M-H]⁻ [0138]

中間体17: ベンジル N- [3- (3a,7a-ジヒドロベンゾトリアゾール-1-イル) -3-オキソプロピル] カルバメート

[化66]



[0139]

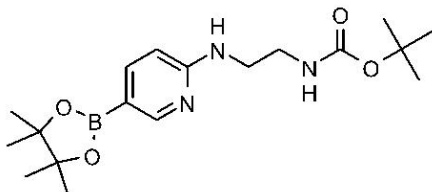
塩化チオニル (0.98 mL、13.4ミリモル) をベンゾトリアゾール (6.00 g、50.4ミリモル) の無水THF (50 mL) 中溶液に滴下して加え、窒素下にて室温で30分間にわたって攪拌した。3- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸 (2.5 g、11.2ミリモル) を該反応混合物に少しずつ加え、3時間にわたって激しく攪拌した。

得られた固体を濾過で除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（40 mL）に溶かし、2 M HCl 水溶液（2 x 20 mL）、炭酸ナトリウム飽和水溶液（2 x 20 mL）、ブライン（10 mL）で洗浄した。残りの有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物（3.42 g、94%）を白色の固体として得た。この材料をその後の工程においてさらに精製することなく使用した。

【0140】

中間体18：tert-ブチル N-〔2-〔〔5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-ピリジル〕アミノ〕エチル〕カルバメート

【化67】



10

【0141】

tert-ブチル N-〔2-〔（5-ブromo-2-ピリジル）アミノ〕エチル〕カルバメート（1.50 g、4.74ミリモル）、ビス（ピナコラト）ジボロン（1.57 g、6.17ミリモル）、Pd（dppf）Cl₂（174 mg、237マイクロモル）および酢酸カリウム（931 mg、9.49ミリモル）の1,4-ジオキサン（30 mL）中の攪拌した溶液を脱気処理に付し、窒素雰囲気下にて90℃で3時間加熱した。反応混合物を室温にまで冷却させ、減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル（40 mL）に懸濁させ、固体を濾過で除去した。濾液を集め、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（2 x 30 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次に残渣を最少容量のDCMに溶かし、つづいて過剰量の石油エーテルを添加した。得られた飽和溶液を濾過し、濾液を集め、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中50-100%酢酸エチル）に付して精製し、所望の生成物（630 mg、37%）を黄色のガムとして得た。

20

¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 8.21（d, J=0.9 Hz, 1H）、7.03（dd, J=8.3、1.5 Hz, 1H）、6.91（brt, J=4.8 Hz, 1H）、6.86（brt, J=5.3 Hz, 1H）、6.41（d, J=8.3 Hz, 1H）、3.30（td, J=6.9、4.8 Hz, 2H）、3.08（td, J=6.6、5.3 Hz, 2H）、1.38（s, 9H）、1.26（s, 12H）

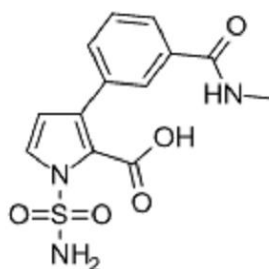
30

LC-MS（方法B）：R_T=3.30分間、m/z=364.3 [M+H]⁺

【0142】

実施例1（遊離酸）：3-〔3-（メチルカルバモイル）フェニル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

【化68】



40

【0143】

工程A：ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔3-（メチルカルバモイル）フェニル〕ピロール-2-カルボキシレート

50

ベンジル 1-（ベンジロキシカルボニルスルファモイル）-3-ブロモ-ピロール-2-カルボキシレート（513 mg、1.04ミリモル）およびN-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンズアミド（272 mg、1.04ミリモル）の1,4-ジオキサン（20 mL）中溶液に、XPhos Pd G2（82 mg、104マイクロモル）を、つづいて三塩基性リン酸カリウム（662 mg、3.12ミリモル）の水（6 mL）中溶液を添加し、該反応混合物を45℃で2時間加熱した。反応混合物を水（100 mL）、2 M水性HCl（20 mL）およびブライン（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0-100%酢酸エチル）に付して精製し、所望の生成物（230 mg、40%）を淡黄色の固体として得た。

10

¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 8.46（m, 1H）、7.85（s, 1H）、7.74（d, J=8.0 Hz, 1H）、7.46（d, J=3.0 Hz, 1H）、7.43（d, J=8.0 Hz, 1H）、7.37（d, J=8.0 Hz, 1H）、7.36-7.32（m, 5H）、7.28-7.23（m, 3H）、7.20（m, 2H）、6.45（d, J=3.0 Hz, 1H）、5.17（s, 2H）、5.06（s, 2H）、2.79（d, J=4.5 Hz, 3H）

LC-MS（方法B）：R_T=2.29分間、m/z=546.6 [M-H]⁻
【0144】

工程B：3-〔3-（メチルカルバモイル）フェニル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

20

10%パラジウム炭素（20 mg、197マイクロモル）をベンジル 1-（ベンジロキシカルボニルスルファモイル）-3-〔3-（メチルカルバモイル）フェニル〕ピロール-2-カルボキシレート（223 mg、407マイクロモル）のメタノール（20 mL）中溶液に添加し、水素雰囲気下にて90分間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、メタノール（150 mL）で溶出した。溶媒を真空下で除去し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル中0-100%メタノール）に付して精製し、ジエチルエーテルでトリチュレートし、所望の生成物（60 mg、41%）を白色の固体として得た。

¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 8.62（br s, 1H）、8.42（br d, J=4.5 Hz, 1H）、7.89（s, 1H）、7.69（d, J=7.5 Hz, 1H）、7.63（d, J=7.5 Hz, 1H）、7.40（t, J=7.5 Hz, 1H）、7.27（m, 1H）、6.33（d, J=3.0 Hz, 1H）、2.78（d, J=4.5 Hz, 3H）

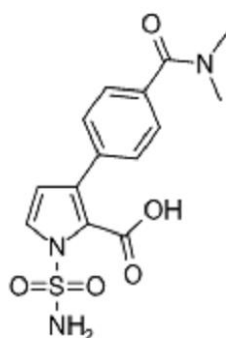
30

LC-MS（方法A）：R_T=2.24分間、m/z=322.4 [M-H]⁻
【0145】

実施例2（遊離酸）：3-〔4-（ジメチルカルバモイル）フェニル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

【化69】

40



50

【0146】

工程A：ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔4-（ジメチルカルバモイル）フェニル〕ピロール-2-カルボキシレート

HBTU（101mg、267マイクロモル）を、4-〔2-ベンジルオキシカルボニル-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-3-イル〕安息香酸（119mg、223マイクロモル）、THF中2Mジメチルアミン（134μL）およびDIPEA（116μL、668マイクロモル）のジクロロメタン（20mL）中溶液に添加し、該反応物を室温で一夜攪拌した。反応物を水（100mL）を添加してクエンチさせ、DCM（2x100mL）中に抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0-100%酢酸エチルに、つづいて酢酸エチル中0-40%メタノール）に付して精製し、所望の生成物（74mg、59%）を白色の固体として得た。

¹H NMR（500MHz、CDCl₃） δ 7.39-7.36（m, 4H）、7.33-7.27（m, 11H）、6.28（d, J=3.0Hz, 1H）、5.15（s, 2H）、4.86（s, 2H）、2.89（brs, 3H）、2.93（brs, 3H）

LC-MS（方法B）：R_T=2.28分間、m/z=560.5 [M-H]⁻

【0147】

工程B：3-〔4-（ジメチルカルバモイル）フェニル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

10%パラジウム炭素（7mg、64マイクロモル）を、ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔4-（ジメチルカルバモイル）フェニル〕ピロール-2-カルボキシレート（74mg、132マイクロモル）のメタノール（20mL）中溶液に添加し、1気圧の水素下、室温で90分間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、メタノール（150mL）で溶出した。溶媒を真空下で除去し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル中0-100%メタノール）に付し、ついでジエチルエーテルでトリチュレートして精製し、所望の生成物（20mg、45%）を白色の固体として得た。

¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆） δ 8.33（brs, 2H）、7.61（d, J=8.0Hz, 2H）、7.32（d, J=8.0Hz, 2H）、7.10（d, J=3.0Hz, 1H）、6.27（d, J=3.0Hz, 1H）、2.98（brs, 6H）；

LC-MS（方法A）：R_T=2.34分間、m/z=336.4 [M-H]⁻

【0148】

さらなる実施例

次の実施例は、3-〔4-（ジメチルカルバモイル）フェニル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸（実施例2）と同様の方法にて製造された。

10

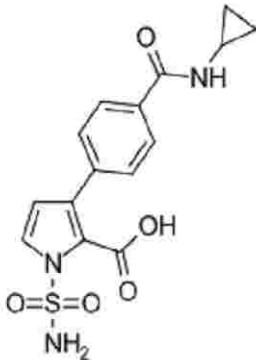
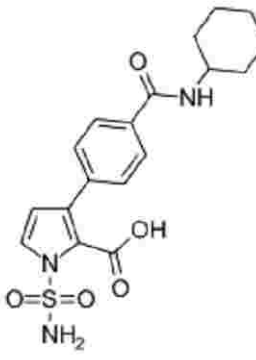
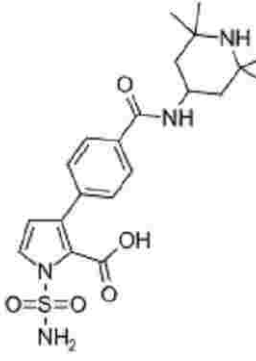
20

30

40

50

【表 13】

実施例	構造	名称	分析データ
実施例 3 (遊離酸) *		3-[4-(シクロ プロピルカル バモイル)フ ェニル]-1-ス ルファモイル -ピロール-2- カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (br s, 2H), 8.40 (d, <i>J</i> =4.0Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 2.85 (tq, <i>J</i> =7.5, 4.0Hz, 1H), 0.69 (m, 2H), 0.59 (m, 2H). LC-MS (方法 A): R _T = 2.42min, m/z = 348.3 [M-H] ⁻
実施例 4 (遊離酸) † †		3-[4-(シクロ ヘキシルカル バモイル)フ ェニル]-1-ス ルファモイル -ピロール-2- カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (br s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 4H), 1.12 (m, 1H). LC-MS (方法 A): R _T = 3.00min, m/z = 390.5 [M-H] ⁻
実施例 5 (遊離酸) † †		1-スルファモ イル-3-[4- [(2,2,6,6- テトラメチル -4-ピペリジ ル)カルバモ イル]フェニ ル]ピロール- 2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (br s, 2H), 8.33 (br s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 12H). LC-MS (方法 A): R _T = 2.27 min, m/z = 447.5 [M-H] ⁻

10

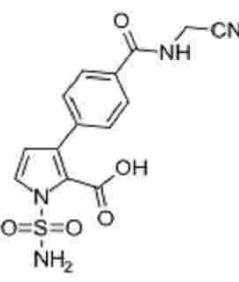
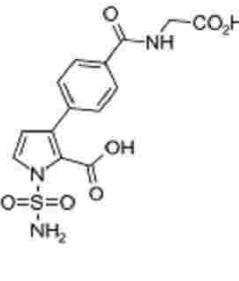
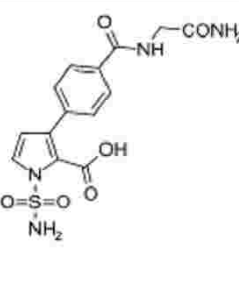
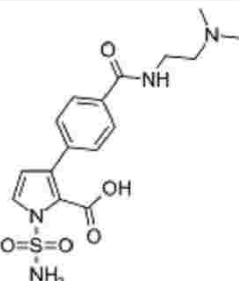
20

30

40

50

【表 1 4】

実施例 6 (遊離酸) *		3-[4-(シアノ メチルカルバ モイル)フェ ニル]-1-スル ファモイル-2- ピロール-2- カルボン酸	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.25 (br t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 9.00 (br s, 2H), 7.79 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.06 (br d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.29 (br s, 1H), 4.32 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 2H). LC-MS (方法 A): $R_T = 2.35$ min, $m/z = 347.3$ [M-H] $^-$
実施例 7 (遊離酸) **		3-[4-(カルボ キシメチルカ ルバモイル) フェニル]-1- スルファモイ ル-ピロール- 2-カルボン酸	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (br s, 2H), 8.65 (br s, 1H), 7.78 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.29 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H). LC-MS (方法 A): $R_T = 2.11\text{min}$, $m/z = 366.4$ [M-H] $^-$
実施例 8 (遊離酸)		3-[4-[(2-ア ミノ-2-オキ ソ-エチル)カ ルバモイル] フェニル]-1- スルファモイ ル-ピロール- 2-カルボン酸	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (brs, 2H), 8.62 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.65 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.37 (brs, 1H), 7.09 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.30 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H). LC-MS (方法 A): $R_T = 2.00\text{min}$, $m/z = 365.4$ [M-H] $^-$
実施例 9 (遊離酸) ††		3-[4-[2-(ジ メチルアミ ノ)エチルカ ルバモイル] フェニル]-1- スルファモイ ル-ピロール- 2-カルボン酸	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (br s, 2H), 8.44 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.37 (m, 4H), 2.25 (s, 6H). LC-MS (方法 A): $R_T = 1.92\text{min}$, $m/z = 379.5$ [M-H] $^-$

10

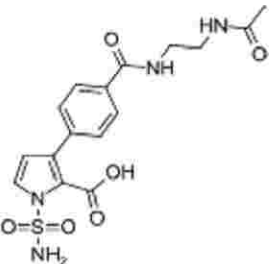
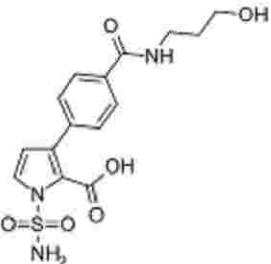
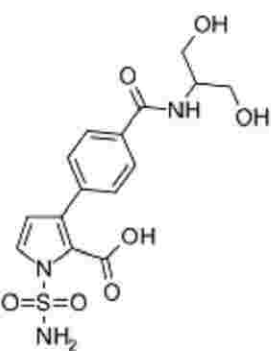
20

30

40

50

【表 15】

実施例 10 (遊離酸)		3-[4-(2-アセ トアミドエチ ルカルバモイ ル)フェニル] -1-スルファ モイル-ピロ ール-2-カル ボン酸	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (brs, 2H), 8.50 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 1.82 (s, 3H). LC-MS (方法 A): $R_t=2.16\text{min}$, $m/z = 393.4$ [M-H] $^-$
実施例 11 (遊離酸) *		3-[4-(3-ヒド ロキシプロピ ルカルバモイ ル)フェニル] -1-スルファ モイル-ピロ ール-2-カル ボン酸	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (brs, 2H), 8.42 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 1.68 (quin, $J=6.5\text{Hz}$, 2H). LC-MS (方法 A): $R_t=2.12\text{min}$, $m/z = 388.3$ [M-H] $^-$
実施例 12 (遊離酸) ††		3-[4-[[2-ヒ ドロキシ-1- (ヒドロキシ メチル)エチ ル]カルバモ イル]フェニ ル]-1-スルフ ァモイル-ピ ロール-2-カ ルボン酸	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (br s, 2H), 7.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.29 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.67 (br s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.53 (m, 4H). LC-MS (方法 A): $R_t = 1.88\text{min}$, $m/z = 382.4$ [M-H] $^-$

【0149】

10

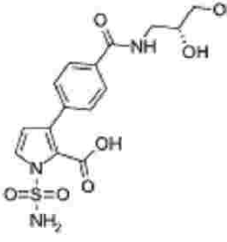
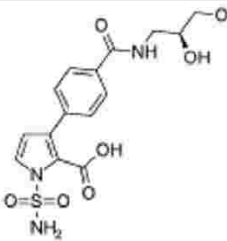
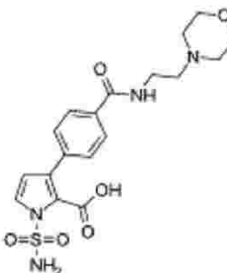
20

30

40

50

【表 16】

実施例 13 (遊離酸) † †		3-[4-[[[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]カルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (br s, 2H), 8.36 (t, <i>J</i> =5.5Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.5Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.5Hz, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =4.5Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H). LC-MS (方法 A): R _T = 1.95min, m/z = 382.4 [M-H] ⁻
実施例 14 (遊離酸)		3-[4-[[[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]カルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (br s, 2H), 8.34 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> =5.8Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H). 3.43-3.37ppm にある多重項は NMR の溶媒ピークにより不明瞭とされる。LC-MS (方法 A): R _T = 1.96min, m/z = 382.4 [M-H] ⁻
実施例 15 (遊離酸)		3-[4-(2-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (br s, 2H), 8.34 (brt, <i>J</i> =5.4Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 3.58 (t, <i>J</i> =4.5Hz, 4H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 4H). 2.49-2.46ppm にある多重項は NMR 溶媒ピークにより部分的に不明瞭とされる。LC-MS (方法 A): R _T = 1.84 min, m/z = 421.5 [M-H] ⁻

10

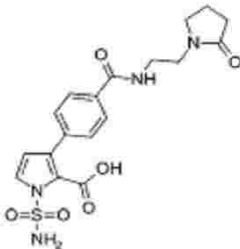
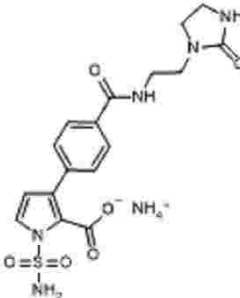
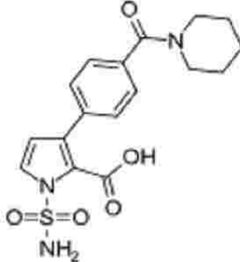
20

30

40

50

【表 17】

実施例 16 (遊離酸)		3-[4-[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)エチルカルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08 (br s, 2H), 8.47 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.55 (m, 6H), 2.19 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 1.91 (quin, $J=7.5\text{Hz}$, 2H). 3.44-3.55ppmにある多重項は残りの水ピークにより部分的に不明瞭とされる。LC-MS (方法 A): $R_t = 2.28\text{ min}$, $m/z = 419.4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$
実施例 17 (アンモニウム塩) ††		3-[4-[2-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)エチルカルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・アンモニウム塩	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (brs, 1H), 7.74 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.62 (br d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 8.00-7.40 (br s, 2H), 7.05 (br s, 1H), 6.29 (br d, $J=17.4\text{Hz}$, 2H), 3.48-3.16 (m, 8H). LC-MS (方法 A): $R_t = 2.14\text{ min}$, $m/z = 420.4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$
実施例 18 (遊離酸)		3-[4-(ピペリジン-1-カルボニル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (brs, 2H), 7.61 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.57 (brs, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.52 (brs, 4H). 3.40-3.30ppmにあるピークは残りの水ピークにより不明瞭とされる。LC-MS (方法 A): $R_t = 2.76\text{ min}$, $m/z = 376.4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

10

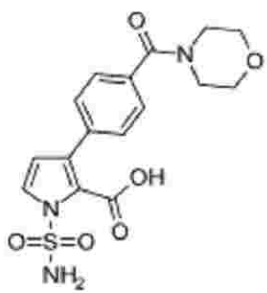
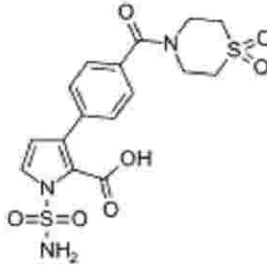
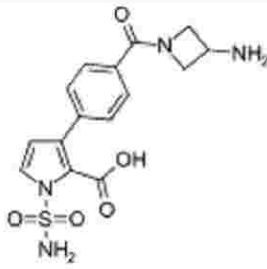
20

30

40

50

【表 18】

実施例 19 (遊離酸)		3-[4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95 (br s, 2H), 7.62 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.66-3.42 (m, 8H). LC-MS (方法 A): $R_t = 2.19\text{min}$, $m/z = 378.4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$
実施例 20 (遊離酸)		3-[4-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-カルボニル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (br s, 2H), 7.64 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 3.88 (br s, 4H), 3.26 (br s, 4H). LC-MS (方法 A): $R_t = 2.31\text{ min}$, $m/z = 426.4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$
実施例 21 (遊離酸)		3-[4-(3-アミノアゼチジン-1-カルボニル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.45(m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.66 (m, 1H). LC-MS (方法 A): $R_t = 1.54\text{min}$, $m/z = 363.3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

10

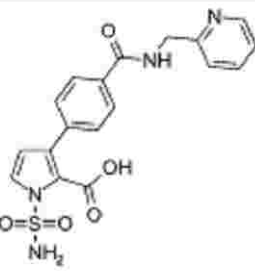
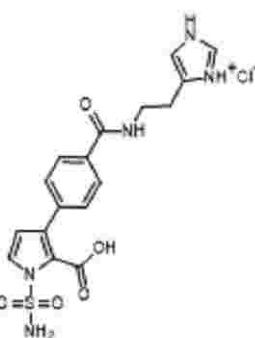
20

30

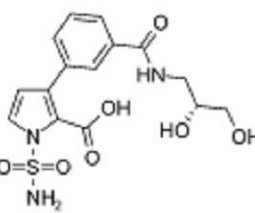
40

50

【表 19】

実施例 22 (遊離酸)		3-[4-(2-ピリ ジルメチルカ ルバモイル) フェニル]-1- スルファモイ ル-ピロール- 2-カルボン酸	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.08 (t, <i>J</i>=6.0Hz, 1H), 8.95 (brs, 2H), 8.52 (d, <i>J</i>=4.5Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i>=8.5Hz, 2H), 7.76 (td, <i>J</i>=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i>=8.5Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i>=7.0, 5.0Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i>=3.0Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i>=3.0Hz, 1H), 4.58 (d, <i>J</i>=6.0Hz, 2H). LC-MS (方法 A): <i>R</i>_T = 2.10min, <i>m/z</i> = 399.4 [M-H]⁻
実施例 23 (塩酸塩) ***		3-[4-[2-(1H- イミダゾール -4-イル)エチ ルカルバモイ ル]フェニル] -1-スルファ モイル-ピロ ール-2-カル ボン酸・塩酸 塩	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 14.09 (br s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (t, <i>J</i>=5.6Hz, 1H), 8.26 (br s, 2H), 7.83 (d, <i>J</i>=8.2Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 4H), 6.42 (d, <i>J</i>=3.1Hz, 1H), 3.58 (q, <i>J</i>=6.6Hz, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H). LC-MS (方法 A): <i>R</i>_T = 2.07min, <i>m/z</i> = 402.3 [M-H]⁻

【表 20】

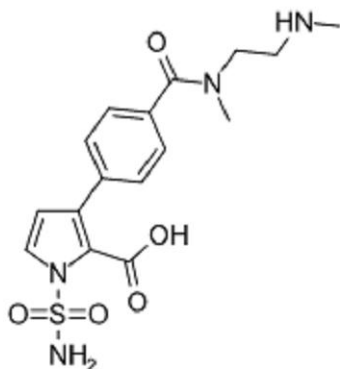
実施例 24 (遊離酸) ††		3-[3-[(2R)- 2,3-ジヒドロ キシプロピ ル]カルバモ イル]フェニ ル]-1-スルフ アモイル-ピ ロール-2-カ ルボン酸	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.10 (br s, 2H), 8.34 (t, <i>J</i>=5.5Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.72 (br d, <i>J</i>=7.5Hz, 1H), 7.65 (br d, <i>J</i>=7.5Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i>=7.5Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i>=3.0Hz, 1H), 6.26 (d, <i>J</i>=3.0Hz, 1H), 4.84 (br d, <i>J</i>=5.0Hz, 1H), 4.59 (br t, <i>J</i>=5.0Hz, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.22 (dd, <i>J</i>=13.5, 6.5Hz, 1H). 3.40-3.32ppm にあるピークは残りの水ピークにより部分的に不明瞭とされる。LC-MS (方法 A): <i>R</i>_T = 0.33min, <i>m/z</i> = 382.4 [M-H]⁻
--------------------------------	---	--	---

*：アミドカップリング工程は溶媒としてDMFを用いて行われた。**：アミドカップリングはベンジル保護カルボン酸を用いて行われた。***：塩酸塩は水素添加の前に形成された。++：水素添加工程は、溶解性を確保するために、アンモニアのメタノール中溶液を添加して行われた。

【0150】

実施例25（遊離酸）：3-[4-[メチル-[2-(メチルアミノ)エチル]カルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

【化70】



10

【0151】

工程A：ベンジル 3-[4-[2-[ベンジルオキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル-メチル-カルバモイル]フェニル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート

4-[2-ベンジルオキシカルボニル-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-3-イル]安息香酸(19.1g、35.7ミリモル)のDCM(150mL)中の攪拌した懸濁液に、DIPEA(31.1mL、179ミリモル)を、つづいてHBTU(14.9g、39.3ミリモル)を添加し、次にベンジル N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]カルバメート・塩酸塩(10.2g、39.3ミリモル)を加えた。1時間後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(200mL)に再び溶かし、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(3x200mL)で洗浄し、つづいて2M水性HCl(3x200mL)およびブライン(200mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過して濃縮乾固させた。残渣をDCM/石油エーテルの混合液から再び濃縮し、所望の生成物(28.0g、定量的収率)をクリーム色の泡沫固体として得た。

30

LC-MS(方法A)：R_T=3.49分間、m/z=737.8[M-H]⁻

【0152】

工程B：3-[4-[メチル-[2-(メチルアミノ)エチル]カルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

ベンジル 3-[4-[2-[ベンジルオキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル-メチル-カルバモイル]フェニル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート(26g、35.2ミリモル)のメタノール(250mL)中の攪拌した溶液に、メタノール中7Mアンモニア(10mL)を、つづいて10%パラジウム炭素(3.75g、1.76ミリモル)を添加した。その容器に空気をパージし、水素雰囲気下に置いた。1時間後、反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濃縮して白色の固体とした。2回のかかる実験からの粗材料を合わせ、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール、50：50から0：100への勾配溶出、および生成物が溶出するまで0：100で保持する)により5gの部分で精製し、ジエチルエーテル(100mL)でスラリー状とし、濾過で単離し、窒素流下で吸引乾燥に付し、所望の生成物(14.0g、2回の反応で52%の平均収率)を白色の固体として得た。

40

¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 8.82(b r s, 4H)、7.52

50

(b r d, $J=5.5\text{ Hz}$, 2 H)、7.33 (b r d, $J=7.9\text{ Hz}$, 2 H)、7.10 (d, $J=3.1\text{ Hz}$, 1 H)、6.26 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1 H)、3.69 (b r s, 2 H)、3.21–2.54 (m, 8 H)

LC–MS (方法C) : $R_T=4.43$ 分間、 $m/z=379.4$ [M–H][–]
【0153】

実施例25 (ナトリウム塩) : 3–[4–[メチル–[2–(メチルアミノ)エチル]カルバモイル]フェニル]–1–スルファモイル–ピロール–2–カルボン酸・ナトリウム塩
3–[4–[メチル–[2–(メチルアミノ)エチル]カルバモイル]フェニル]–1–スルファモイル–ピロール–2–カルボン酸 (200 mg、0.53ミリモル) のエタノール (1 mL) および水 (0.5 mL) の混合液中の懸濁液に、25 w/w % の水酸化ナトリウム水溶液 (84 μL 、0.53ミリモル) を添加し、得られた溶液を室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固させ、エタノール (2 x 5 mL) と共に共沸蒸留に付した。残渣をエタノール (2 mL) を用いて30分間にわたってスラリー状とさせ、濾過により固体を単離し、ジエチルエーテル (5 mL) で洗浄し、吸引乾燥に付し、所望のナトリウム塩 (132 mg、56%) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (500 MHz、DMSO–d₆) δ 7.61 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2 H)、7.29 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 2 H)、7.02 (s, 1 H)、6.22 (s, 1 H)、3.65–3.40 (m, 2 H)、2.97 (s, 3 H)、2.80–2.58 (m, 2 H)、2.24 (b r d, $J=78.4\text{ Hz}$, 3 H)

LC–MS (方法C) : $R_T=4.64$ 分間、 $m/z=379.4$ [M–H][–]
【0154】

さらなる実施例

次の実施例は、3–[4–[メチル–[2–(メチルアミノ)エチル]カルバモイル]フェニル]–1–スルファモイル–ピロール–2–カルボン酸 (実施例25) と同様の方法にて製造された。

10

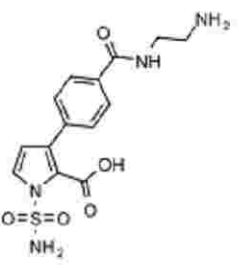
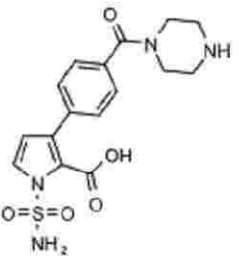
20

30

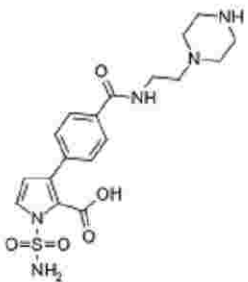
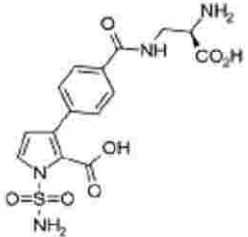
40

50

【表 2 1】

実施例	構造	名称	分析データ
実施例 26 (遊離酸)		3-[4-(2-アミノエチルカルバモイル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 2.72 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H). 3.31-3.28ppmにあるピークは NMR 溶媒により部分的に不明瞭とされる。LC-MS (方法 A): $R_t = 1.73\text{min}$, $m/z = 351.4$ $[\text{M-H}]^-$
実施例 27 (遊離酸)		3-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (br s, 2H), 7.61 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.37(m, 4H), 2.75-2.65(m, 4H). 3.60-3.37 ppmにあるピークは NMR 溶媒により部分的に不明瞭とされる。LC-MS (方法 A): $R_t = 1.43\text{ min}$, $m/z = 377.5$ $[\text{M-H}]^-$

【表 2 2】

実施例 28 (遊離酸)		3-[4-(2-ピペラジン -1-イルエチルカルバ モイル)フェニル]-1- スルファモイル-ピロ ール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98-8.54 (br s, 3H), 8.39 (br s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.08 (br d, <i>J</i> =2.7Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.04 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H). LC-MS (方法 B): <i>R</i> _T = 0.43min, <i>m/z</i> = 420.4 [M-H] ⁻
実施例 29 (遊離酸) *, †		3-[4-[[(2R)-2-アミ ノ-2-カルボキシ-エ チル]カルバモイル] フェニル]-1-スル ファモイル-ピロール- 2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (brs, 1H), 7.84 (brd, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.57 (brd, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 3.81-3.52 (m, 3H). LC-MS(方法 A): <i>R</i> _T = 1.76min, <i>m/z</i> = 395.4 [M-H] ⁻

10

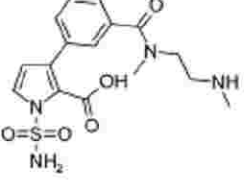
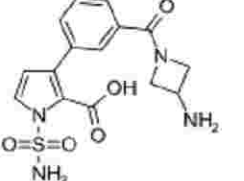
20

30

40

50

【表 2 3】

実施例 30 (遊離酸)		3-[3-[2-(メチル- [2-((メチルアミノ)エチ ル]カルバモイル]フ ェニル]-1-スルファ モイル-ピロール-2- カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.33-8.60 (br m, 3H), 7.45 (brd, <i>J</i> =4.5Hz, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.21-3.15(m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 0.47min, <i>m/z</i> = 379.4 [M-H] ⁻
実施例 31 (遊離酸) †		3-[3-(3-アミノアゼ チジン-1-カルボニ ル)フェニル]-1-スル ファモイル-ピロール -2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.81 (brs, 1H), 7.63 (brd, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.43 (brd, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 4.50 (brt, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 4.20 (brt, <i>J</i> =8.5Hz, 1H), 4.0 (brdd, <i>J</i> =8.5, 5.5Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H). LC-MS(方法 A): <i>R</i> _T = 1.74min, <i>m/z</i> = 363.3 [M-H] ⁻

*：遊離カルボン酸はベンジルを保護して導入された。†：水素添加工程は出発材料に十分なメタノール溶解性があったため、アンモニアの不在の下で行われた。

【0155】

実施例 32 (遊離酸)：3-[4-[2-(エチルアミノ)エチルカルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

10

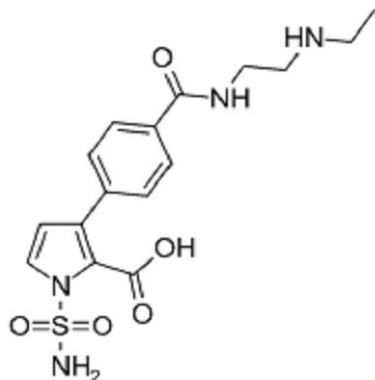
20

30

40

50

【化 7 1】



10

【0156】

工程 A：ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔4-〔2-〔tert-ブトキシカルボニル（エチル）アミノ〕エチルカルバモイル〕フェニル〕ピロール-2-カルボキシレート

HBTU（228 mg、0.60ミリモル）を4-〔2-ベンジルオキシカルボニル-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-3-イル〕安息香酸（268 mg、0.50ミリモル）、tert-ブチル N-（2-アミノエチル）-N-エチルカルバメート（104 mg、0.55ミリモル）およびDIPEA（262 μ L、1.50ミリモル）のDCM（20 mL）中溶液に添加し、反応混合物を室温で一夜にわたって撹拌させた。水（100 mL）を添加して反応物をクエンチさせ、DCM（2 x 100 mL）に抽出した。有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0-100%酢酸エチル、ついで酢酸エチル中0-100%メタノール）に、つづいてジエチルエーテルを用いるトリチュレーションに付して精製し、所望の生成物（200 mg、57%）を白色の固体として得た。

20

¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 8.50（br d, J=21.4 Hz、1H）、7.76（br s, 2H）、7.41-7.37（m, 4H）、7.34-7.26（m, 9H）、6.31（d, J=3.0 Hz, 1H）、5.16（s, 2H）、4.88（s, 2H）、3.43-3.26（m, 4H）、3.26-3.17（m, 2H）、1.42-1.32（m, 9H）、1.08-1.01（m, 3H）；2Hに相当するピークは水のピークのために不明瞭とされた。

30

LC-MS（方法B）：R_T=2.64分間、m/z=703.8 [M-H]⁻

【0157】

工程 B：ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔4-〔2-（エチルアミノ）エチルカルバモイル〕フェニル〕ピロール-2-カルボキシレート

1,4-ジオキサン中4M HCl（10 mL）を、ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔4-〔2-〔tert-ブトキシカルボニル（エチル）アミノ〕エチルカルバモイル〕フェニル〕ピロール-2-カルボキシレート（200 mg、0.28ミリモル）のDCM（10 mL）中懸濁液に添加し、反応混合物を室温で2時間撹拌させた。溶媒を真空下で除去し、SCX-2カートリッジにてメタノール中アンモニアで溶出して遊離塩基とし、所望の生成物（60 mg、35%）を白色の固体として得た。

40

LC-MS（方法A）：R_T=2.96分間、m/z=603.6 [M-H]⁻

【0158】

工程 C：3-〔4-〔2-（エチルアミノ）エチルカルバモイル〕フェニル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

10%パラジウム炭素（5 mg）を、ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔4-〔2-（エチルアミノ）エチルカルバモイル〕フェニル〕ピロール-2-カルボキシレート（60 mg、99マイクロモル）のメタノール（20 mL）

50

およびメタノール中1 Mアンモニア（20 mL）の混合液中の溶液に添加し、反応混合物を水素雰囲気下で90分間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、メタノール（150 mL）で溶出させた。溶媒を真空下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル中30–100%メタノール）に、つづいてジエチルエーテルを用いるトリチュレーションに付して精製し、所望の生成物（23 mg、58%）を白色の固体として得た。

^1H NMR（500 MHz、DMSO- d_6 ） δ 9.17（br s, 1H）、8.38（br s, 2H）、7.84（d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H）、7.63（d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H）、7.11（d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H）、6.29（d, $J=3.0\text{ Hz}$, 1H）、3.57–3.48（m, 2H）、3.00（t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H）、2.87（q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H）、1.12（t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H）

LC-MS（方法A）： $R_T=1.99$ 分間、 $m/z=379.4$ [M-H] $^-$

【0159】

さらなる実施例

次の実施例は、3- [4- [2-（エチルアミノ）エチルカルバモイル] フェニル] -1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸（実施例32）と同様の方法にて製造された。

10

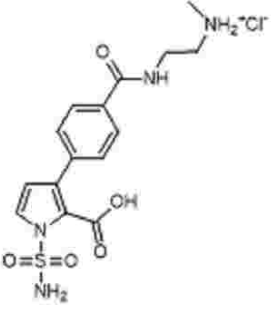
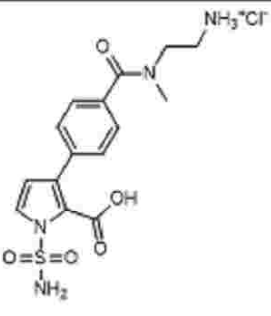
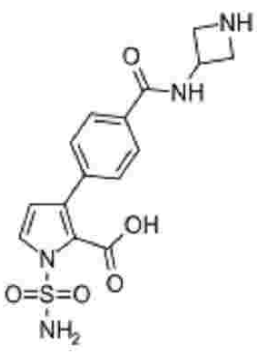
20

30

40

50

【表 2 4】

実施例	構造	名称	分析データ
実施例 33 (HCl 塩) †, ††		3-[4-[2-(メチルアミノ)エチルカルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・塩酸塩	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (br s, 1H), 8.76 (brs, 3H), 7.90 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J =3.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J =3.0 Hz, 1H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.58 (s, 3H). LC-MS (方法 A): R_t = 1.74 min, m/z = 365.3 [M-H] $^-$
実施例 34 (HCl 塩) *, †, ††		3-[4-[2-アミノエチル(メチル)カルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・塩酸塩	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60-8.19 (br s, 5H), 7.54-7.22 (br m, 5H), 6.37 (br s, 1H), 3.70 (br s, 2H), 3.06 (br s, 2H), 2.99 (s, 3H). LC-MS (方法 A): R_t = 1.68 min, m/z = 365.3 [M-H] $^-$
実施例 35 (遊離酸) †		3-[4-(アゼチジン-3-イルカルバモイル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, J =7.5 Hz, 1H), 8.88 (br s, 3H), 7.84 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J =3.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J =3.0 Hz, 1H), 4.84 (sxt, J =7.5 Hz, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H). LC-MS (方法 A): R_t = 1.78 min, m/z = 363.3 [M-H] $^-$

10

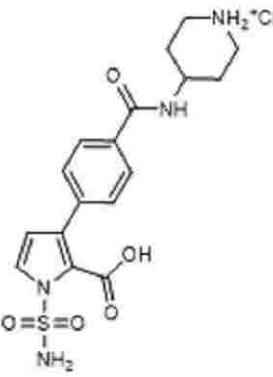
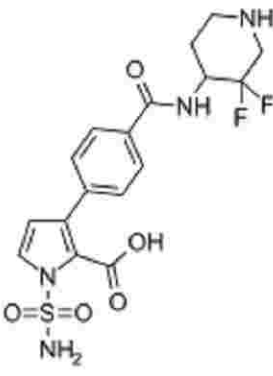
20

30

40

50

【表 2 5】

実施例 36 (HCl 塩) †, ††		3-[4-(4-ピペリ ジルカルバモイ ル)フェニル]- 1-スルファモイ ル-ピロール-2- カルボン酸・塩 酸塩	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (d, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.5Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> =8.5Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.42- 3.35 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H). LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 1.91 min, <i>m/z</i> = 391.4 [M-H] ⁻
実施例 37 (遊離酸) ††		3-[4-[(3,3-ジ フルオロ-4-ピ ペリジル)カル バモイル]フェ ニル]-1-スルフ アモイル-ピロ ール-2-カルボ ン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (br s, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> =9.0Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.5Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.5Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 4.58- 4.45 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.97 (br d, <i>J</i> =12.5Hz, 1H), 2.92- 2.83 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H). 3.45-3.35ppmにある ピークは水ピークにより 部分的に不明瞭とされる。 LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 2.02min, <i>m/z</i> = 427.4 [M- H] ⁻

10

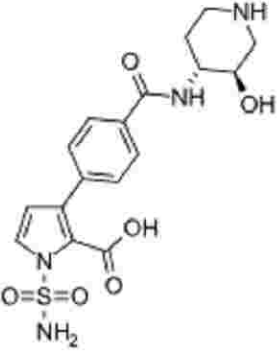
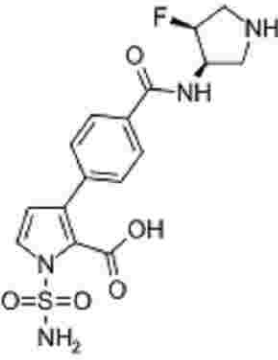
20

30

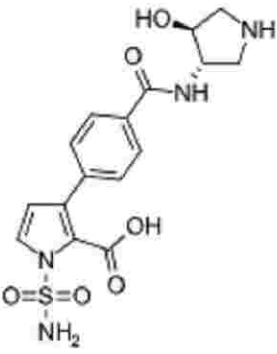
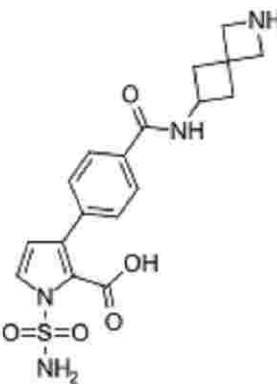
40

50

【表 2 6】

実施例 38 (遊離酸)		3-[4- [[[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-ヒ ドロキシ-4-ピ ペリジル]カル バモイル]フェ ニル]-1-スルフ アモイル-ピロ ール-2-カルボ ン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25 (d, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 5.16 (br s, 1H), 3.84- 3.75 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.15 (br dd, <i>J</i> =12.0, 4.5Hz, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.70- 2.62 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 1H). LC-MS (方法 A): R _T = 1.90min, <i>m/z</i> = 407.4 [M-H] -
実施例 39 (遊離酸)	 (ラセミ体混合物)	3-[4-[[シス-4- フルオロピロリ ジン-3-イル]カ ルバモイル]フェ ニル]-1-スルフ アモイル-ピロ ール-2-カルボ ン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (br d, <i>J</i> =6.7Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 5.25 (br dt, <i>J</i> =5.4, 3Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 2H), 3.17 (br t, <i>J</i> =11.0Hz, 2H). LC-MS (方法 A): R _T = 2.00min, <i>m/z</i> = 395.4 [M -H] -

【表 2 7】

実施例 40 (遊離酸)		3-[4- [[[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-ヒ ドロキシピロリ ジン-3-イル]カル バモイル]フェ ニル]-1-スル ファモイル-ピ ロール-2-カル ボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.43 (br s, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =8.1Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.1Hz, 2H), 7.12 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.41 (brt, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 4.23 (brs, 1H), 3.54 (dd, <i>J</i> =12.3, 6.0Hz, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.09 (d, <i>J</i> =12.3Hz, 1H). LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T =1.57min, <i>m/z</i> = 393.4 [M-H] ⁻
実施例 41 (遊離酸) ↓		3-[4-(2-アザ ピロ [3.3] ヘプ タン -6-イルカ ルバモイル)フェ ニル]-1-スル ファモイル-ピ ロール-2-カル ボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03-8.33 (m, 5H), 7.76 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 4.27 (sextet, <i>J</i> =7.9Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H). 2.59-2.54 にある多重項は NMR 溶媒により不明瞭とさ れる。LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 1.99min, <i>m/z</i> = 403.4 [M- H] ⁻

10

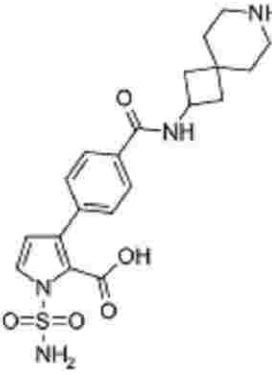
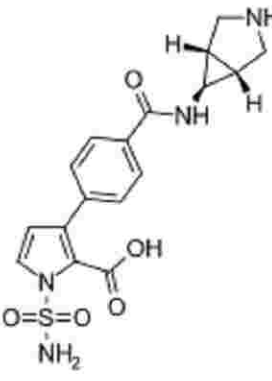
20

30

40

50

【表 28】

実施例 42 (遊離酸) †		3-[4-(7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イルカルバモイル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.88 (br s, 4H), 8.54 (d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> =8.2Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 4.42 (sextet, <i>J</i> =8.2Hz, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H). LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 2.03min, <i>m/z</i> = 431.4 [M-H] ⁻
実施例 43 (遊離酸) †, ††		3-[4-[[[(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]カルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.56 (br s, 2H), 8.48 (d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 3.41-3.21 (m, 4H), 2.86 (br s, 1H), 2.16 (br s, 2H). 3.41-3.21 にある多重項は残りの水ピークにより不明瞭とされる。LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 1.93min, <i>m/z</i> = 389.4 [M-H] ⁻

10

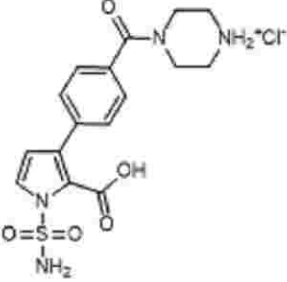
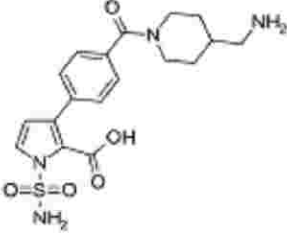
20

30

40

50

【表 29】

実施例 27 (HCl 塩) *, †, ‡		3-[4-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・塩酸塩	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.60 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 2H), 7.03 (d, <i>J</i>=3.0Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i>=3.0Hz, 1H), 3.49 (br s, 2H), 2.68 (br s, 4H), 2.54-2.48 (m, 2H). 2.54-2.48ppm にあるシグナルは残りの溶媒ピークにより不明瞭とされる。 LC-MS (方法 A): <i>R</i>_t = 1.48min, <i>m/z</i> = 377.3 [M-H]⁻
実施例 44 (遊離酸)		3-[4-[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボニル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.06 (br s, 4H), 7.60 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i>=8.0Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i>=3.0Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i>=3.0Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.74 (br s, 1H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H). 水/溶媒のピークにより不明瞭とされるため、さらなる 1H は観察されない。LC-MS (方法 F): <i>R</i>_t = 4.34min, <i>m/z</i> = 405.4 [M-H]⁻

10

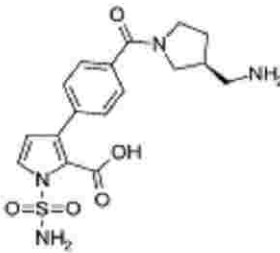
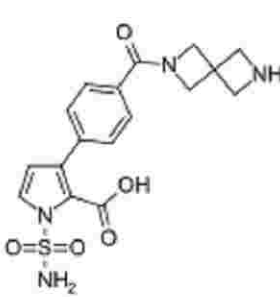
20

30

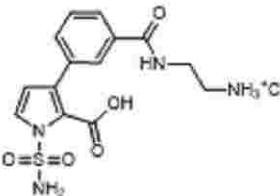
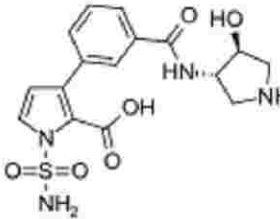
40

50

【表 3 0】

実施例 45 (遊離酸)		3-[4-[(3S)-3-(アミノメチル)ピロリジン-1-カルボニル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (br s, 4H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.45 (br d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 7.42 (br d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 3.2Hz, 1H), 6.27-6.25 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H). 3.30-3.23 にある多重項は水/溶媒ピークのため不明瞭とされる。 LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 1.77 min, <i>m/z</i> = 391.3 [M-H] ⁻
実施例 46 (遊離酸)		3-[4-(2,6-ジアザスピロ [3.3]ヘプタン -2-カルボニル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (br s, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.2Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.2Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 3.1Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 3.1Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 10.0Hz, 2H), 4.10 (d, <i>J</i> = 10.0Hz, 2H). LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 1.68 min, <i>m/z</i> = 389.4 [M-H] ⁻

【表 3 1】

実施例 47 (HCl 塩) †, ‡		3-[3-(2-アミノ エチルカルバモ イル)フェニル] -1-スルファモ イル-ピロール- 2-カルボン酸・ 塩酸塩	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (t, <i>J</i> =5.0Hz, 1H), 8.19 (br s, 4H), 7.94 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.32 (t, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> =6.0Hz, 2H). LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 1.82min, <i>m/z</i> = 351.3 [M-H] ⁻
実施例 48 (遊離酸)		3-[3- [[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-ヒ ドロキシピロリ ジン-3-イル]カ ルバモイル]フェ ニル]-1-スル ファモイル-ピ ロール-2-カル ボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (br s, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> =7.0Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =7.0Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.83 (t, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> =6.5Hz, 1H), 3.56 (br dd, <i>J</i> =12.5, 6.5Hz, 1H), 3.43 (br d, <i>J</i> =12.5Hz, 1H), 3.38 (br d, <i>J</i> =12.5Hz, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H). LC-MS(方法 A): <i>R</i> _T = 1.80min <i>m/z</i> = 393.3 [M-H] ⁻

10

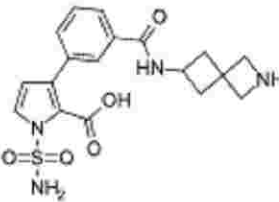
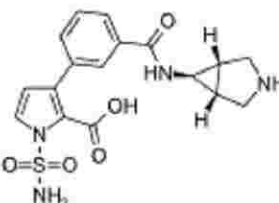
20

30

40

50

【表 3 2】

実施例 49 (遊離酸) ↓		3-[3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルカルバモイル)フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.23 (br s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H). 水/溶媒のピークにより不明瞭とされるため、さらなる 1H は観察されない。 LC-MS (方法 A): $R_T=2.08\text{min}$, $m/z=403.4$ [M-H]⁻
実施例 50 (遊離酸)		3-[3-[[[(1S,5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]カルバモイル]フェニル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.66 (br s, 2H), 8.48 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.37 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.21 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 3.13 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 2.88-2.83 (m, 1H), 1.84 (br s, 2H). LC-MS (方法 A): $R_T=2.12\text{min}$, $m/z=389.4$ [M-H]⁻

10

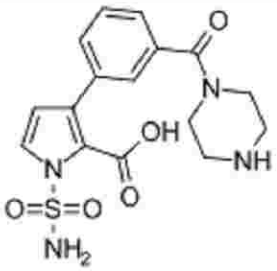
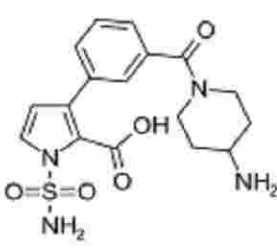
20

30

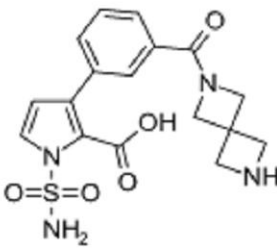
40

50

【表 3 3】

実施例 51 (遊離酸)		3-[3-(4-アミノ ピペリジン-1-カルボ ニル)フェニル]- 1-スルファモイ ル-ピロール-2- カルボン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (br s, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 3.80-3.55 (br m, 4H), 3.07 (br s, 4H). LC- MS (方法 A): <i>R</i> _T = 1.78 min, <i>m/z</i> = 377.4 [M-H] ⁻
実施例 52 (遊離酸)		3-[3-(4-アミノ ピペリジン-1-カルボ ニル)フェニル]- 1-スル ファモイル-ピ ロール-2-カル ボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (br s, 4H), 7.57- 7.53 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.23- 3.14 (m, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.83 (br s, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.45-1.37 (m, 2H). LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 0.35 min, <i>m/z</i> = 391.4 [M- H] ⁻

【表 3 4】

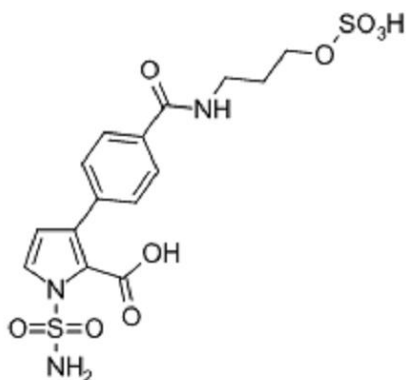
実施例 53 (遊離酸) †		3-[3-(2,6-ジア ザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カ ルボニル)フェ ニル]-1-スル ファモイル-ピ ロール-2-カル ボン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (br s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.17 (br s, 2H), 3.99 (br s, 4H). LC-MS(方法 A): <i>R</i> _T = 1.96 min, <i>m/z</i> = 389.4 [M-H] ⁻
----------------------	---	---	--

*：アミドカップリング工程は溶媒としてDMFを用いて行われた。†：水素添加工程はアンモニアの不在の下で行われた。‡：Boc脱保護工程ではHClの代わりにTFAが使用された。‡‡：SCX-2カートリッジを下方に通すことで遊離塩基とする変換はなされなかった。

【0160】

実施例54（遊離酸）：1-スルファモイル-3-[4-(3-スルホオキシプロピルカルバモイル)フェニル]ピロール-2-カルボン酸

【化72】



10

【0161】

三酸化硫黄・ピリジン複合体（48mg、299マイクロモル）を、ベンジル 1-(ベンジロキシカルボニルスルファモイル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル]ピロール-2-カルボキシレート（57mg、97マイクロモル）のピリジン（5mL）中溶液に添加し、反応混合物を60℃で3時間加熱した。溶媒を真空下で濃縮し、DCM（50mL）および水（50mL）を加え、相を分離させた。有機相を水（50mL）で洗浄し、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（36mg、107マイクロモル）を合わせた水相に添加した。水相をDCM（2x75mL）で抽出し、有機相をブライン（75mL）で洗浄し、MgSO4で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣をメタノール（25mL）に溶かし、10%パラジウム炭素（6mg、56マイクロモル）を添加し、その後で水素雰囲気下にて3時間にわたって水素添加を行った。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、メタノール（150mL）で溶出した。溶媒を真空下で除去し、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル中0-100%メタノール）に付して精製し、所望の生成物（18mg、41%）を白色の固体として得た。

20

¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆） δ 8.79（br s, 2H）、8.40（t, J=6.0Hz, 1H）、7.77（d, J=8.5Hz, 2H）、7.63（d, J=8.5Hz, 2H）、7.12-7.07（m, 1H）、6.30（d, J=3.0Hz, 1H）、3.80（t, J=6.5Hz, 2H）、3.44-3.23（m, 2H）、1.77（quin, J=6.5Hz, 2H）；3.44-3.23ppmにあるピークは残りの水のピークにより不明瞭とされる。

30

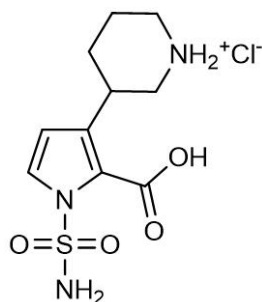
LC-MS（方法A）：R_T=2.28分間、m/z=446.3 [M-H]⁻

40

【0162】

実施例55（HCl塩）：3-[3-ピペリジル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・塩酸塩

【化 7 3】



10

【0163】

ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔3-ピペリジル〕ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩（186mg、375マイクロモル）のメタノール（10mL）中溶液に、10%パラジウム炭素（40mg、18.7マイクロモル）を添加し、得られた懸濁液を1気圧の水素下にて室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を通して濾過し、減圧下で濃縮乾固させ、ジエチルエーテル中でスラリーとし、減圧下で乾燥させ、所望の生成物（87mg、85%）を白色の固体として得た。

^1H NMR（500MHz、DMSO- d_6 ） δ 13.41（brs, 1H）、9.09（brs, 1H）、8.99（brs, 1H）、8.19（brs, 2H）、7.40（d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H）、6.31（d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H）、3.60（tt, $J=12.2$ 、 3.4Hz , 1H）、3.28-3.21（m, 2H）、2.95（brt, $J=10.2\text{Hz}$, 1H）、2.85（brt, $J=12.1\text{Hz}$, 1H）、1.89-1.81（m, 2H）、1.79-1.68（m, 1H）、1.66-1.56（m, 1H）；

20

LC-MS（方法C）： $R_T=0.97$ 分間、 $m/z=272.3$ [M-H] $^-$

【0164】

さらなる実施例

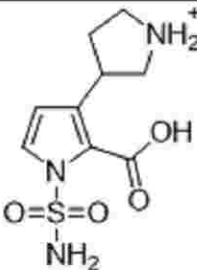
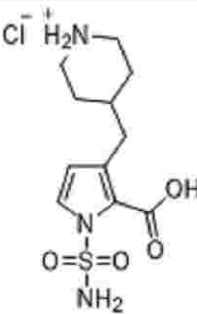
次の実施例は、3-〔3-ピペリジル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・塩酸塩（実施例55）と同様の方法にて製造された。

30

40

50

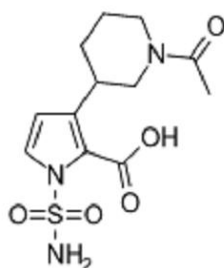
【表 3 5】

実施例	構造	名称	分析データ
実施例 56 (HCl 塩)		3-(ピロリジン-3-イル)-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・塩酸塩	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 13.41 (brs, 1H), 9.37 (brs, 1H), 9.21 (brs, 1H), 8.09 (brs, 2H), 7.45 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.80 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.26-3.09 (m, 2H), 3.07-2.90 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 1H). LC-MS (方法 A): $R_T = 0.58\text{ min}$, $m/z = 260.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
実施例 57 (HCl 塩)		3-(4-ピペリジルメチル)-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・塩酸塩	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (br s, 2H), 7.06 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.97 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.76 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H). LC-MS (方法 A): $R_T = 1.36\text{ min}$, $m/z = 286.3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0165】

実施例 58 (遊離酸) : 3-[1-アセチル-3-ピペリジル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

【化 7 4】



【0166】

工程 A：ベンジル 3-（1-アセチル-3-ピペリジル）-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-2-カルボキシレート

ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔3-ピペリジル〕ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩（466 mg、0.94 ミリモル）およびトリエチルアミン（300 μ L、2.15 ミリモル）の DCM（5 mL）中混合物を 0℃ に冷却し、つづいて塩化アセチル（68 μ L、1.12 ミリモル）を滴下して加えた。反応混合物を室温にまで加温させ、1 時間攪拌した。残渣を水（2 x 5 mL）、ブライン（5 mL）で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM：メタノール、100：0 から 90：10 への勾配溶出）に付して精製し、酢酸エチル（10 mL）に溶かし、水（2 x 10 mL）で、ついでブライン（10 mL）で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させて所望の生成物（262 mg、52%）をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 7.53–7.45（m, 3H）、7.44–7.34（m, 8H）、6.34（br s, 1H）、5.41–5.29（m, 2H）、5.11（d, J=7.9 Hz, 2H）、4.40（br d, J=12.5 Hz, 1H）、3.86–3.68（m, 1H）、3.09–2.89（m, 2H）、2.65–2.45（m, 1H）、2.06（s, 1.4H）、1.89（s, 1.6H）、1.86–1.75（m, 1H）、1.72–1.51（m, 2H）、1.35–1.17（m, 2H）；強制回転に起因して複雑なスペクトルが観察される。

LC-MS（方法 A）：R_T=3.37 分間、m/z=540.3 [M+H]⁺

〔0167〕

工程 B：3-〔1-アセチル-3-ピペリジル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

ベンジル 3-（1-アセチル-3-ピペリジル）-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-2-カルボキシレート（262 mg、0.49 ミリモル）のメタノール（10 mL）中溶液に、10%パラジウム炭素（52 mg、24 マイクロモル）を添加し、得られた懸濁液を 1 気圧の水素下にて室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を通して濾過し、減圧下で濃縮乾固させ、ジエチルエーテル中でスラリーとし、減圧下で乾燥させ、所望の生成物（125 mg、82%）を白色の固体として得た。

¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 8.34（br s, 2H）、7.37–7.29（m, 1H）、6.29–6.21（m, 1H）、4.48–4.31（m, 1H）、3.92–3.77（m, 1H）、3.29–3.19（m, 1H）、3.06–2.83（m, 1H）、2.60–2.44（m, 1H）、2.02（s, 3H）、1.91–1.82（m, 1H）、1.77–1.28（m, 3H）

LC-MS（方法 C）：R_T=5.78 分間、m/z=314.4 [M-H]⁻

〔0168〕

さらなる実施例

次の実施例は、3-〔1-アセチル-3-ピペリジル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸（実施例 58）と同様の方法にて製造された。

10

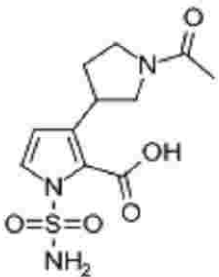
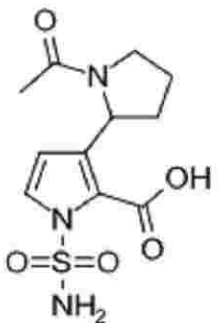
20

30

40

50

【表 3 6】

実施例	構造	名称	分析データ
実施例 59 (遊離酸)		3-[1-アセチルピロリジン-3-イル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81-7.80 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.32-6.20 (m, 1H), 4.25-3.05 (m, 5H), 2.25-1.80 (m, 5H). LC-MS (方法 A): $R_t = 1.99\text{min}$, $m/z = 302.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
実施例 60 (遊離酸)		3-[1-アセチルピロリジン-2-イル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.56 (br s, 2H), 7.04 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 0.8H), 6.95 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 0.2H), 5.80 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 0.8H), 5.77 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 0.2H), 5.68-5.66 (m, 0.8H), 5.52 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 0.2H), 3.52-3.28 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 0.8H), 2.06-2.02 (m, 0.2H), 1.97 (s, 0.6H), 1.84-1.73 (m, 3H), 1.71 (s, 2.4H).複数の回転異性体が観察されるため、ピークは複雑な分裂を示す。LC-MS (方法 A): $R_t = 5.13\text{min}$, $m/z = 300.3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$

10

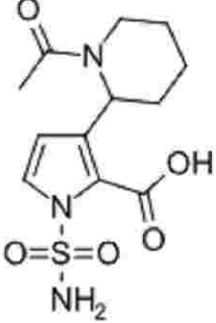
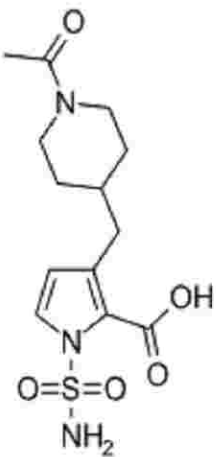
20

30

40

50

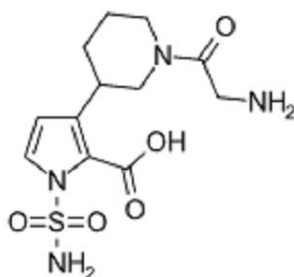
【表 3 7】

実施例 61 (遊離酸)		3-[1-アセチル-2- ピペリジル]-1-ス ルファモイル-ピ ロール-2-カルボ ン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (br s, 2H), 7.01 (br s, 1H), 6.08 (br s, 0.8 H), 5.98 (br s, 0.2H), 5.92 (s, 0.2H), 5.85 (s, 0.8H), 4.38-4.32 (m, 1H), 2.92 (br t, <i>J</i> =11.9Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.50-1.26 (m, 4H). 複数の回転異性体が観察 されるため、ピークは複雑な 分裂を示す。LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 2.44min, <i>m/z</i> = 314.4 [M-H] ⁻
実施例 62 (遊離酸)		3-[(1-アセチル- 4-ピペリジル)メ チル]-1-スルファ モイル-ピロール- 2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (brs, 2H), 7.08 (brd, <i>J</i> =2.5Hz, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> =2.5Hz, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> =13.0Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> =13.0Hz, 1H), 2.97- 2.87 (m, 1H), 2.68 (d, <i>J</i> =7.0Hz, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.62- 1.55 (m, 2H), 1.13-1.02 (m, 1H), 1.02-0.88 (m, 1H). LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 2.32min, <i>m/z</i> = 328.3 [M-H] ⁻

【0169】

実施例 63 (遊離酸) : 3-[1-(2-アミノアセチル)-3-ピペリジル]-1-ス
ルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

【化 7 5】



10

20

30

40

50

【0170】

工程A：ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔1-〔2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）アセチル〕-3-ピペリジル〕ピロール-2-カルボキシレート

N-（tert-ブトキシカルボニル）グリシン（194mg、1.11ミリモル）のDCM（5mL）中溶液に、DIPEA（875μL、5.02ミリモル）を、つづいてHBTU（419mg、1.11ミリモル）を添加した。室温で5分間攪拌した後、ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔3-ピペリジル〕ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩（500mg、1.00ミリモル）を加え、その後で室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固させ、酢酸エチル（10mL）に溶かし、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（2×10mL）、2M HCl（2×10mL）水溶液およびブライン（10mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル、90：10から0：100への勾配溶出）に付して精製し、所望の生成物（427mg、65%）をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR（500MHz、CDCl₃） δ 7.50（t, J=3.6Hz, 1H）、7.42-7.27（m, 10H）、6.13（brs, 1H）、5.65-5.41（m, 1H）、5.40-5.21（m, 2H）、5.20-5.07（m, 2H）、4.65-4.51（m, 1H）、3.92（brd, J=3.7Hz, 1H）、3.84-3.56（m, 2H）、3.20-3.04（m, 1H）、2.98-2.82（m, 1H）、2.54（brt, J=12.4Hz, 1H）、1.98-1.85（m, 1H）、1.75-1.64（m, 1H）、1.48（s, 4.5H）、1.45（s, 4.5H）、1.37-1.05（m, 2H）；強制回転に起因して複雑な分裂が観察された。

LC-MS（方法A）：R_T=3.80分間、m/z=653.7 [M-H]⁻

【0171】

工程B：ベンジル 3-〔1-（2-アミノアセチル）-3-ピペリジル〕-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-2-カルボキシレート

ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔1-〔2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）アセチル〕-3-ピペリジル〕ピロール-2-カルボキシレート（504mg、770マイクロモル）の1,4-ジオキサン中4M HCl（2mL）中溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固させ、SCX-2カートリッジにてメタノール中アンモニアで溶出して遊離塩基とし、SCX-2カートリッジにてメタノール中アンモニアで溶出して遊離塩基とし、所望の生成物（320mg、75%）をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR（500MHz、DMSO-d₆） δ 7.73（brs, 3H）、7.61-7.50（m, 2H）、7.36-7.23（m, 9H）、6.05（dd, J=8.9、3.1Hz, 1H）、5.29-5.14（m, 2H）、4.84（s, 2H）、4.38（brd, J=12.2Hz, 1H）、3.95-3.74（m, 2H）、3.67（brt, J=11.7Hz, 1H）、3.07-2.91（m, 1H）、2.89-2.79（m, 1H）、2.71-2.61（m, 1H）、1.90-1.77（m, 1H）、1.76-1.51（m, 2H）、1.48-1.21（m, 1H）；強制回転に起因して複雑な分裂が観察された。

LC-MS（方法A）：R_T=2.85分間、m/z=555.4 [M+H]⁺

【0172】

工程C：3-〔1-（2-アミノアセチル）-3-ピペリジル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

ベンジル 3-〔1-（2-アミノアセチル）-3-ピペリジル〕-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-2-カルボキシレート（320mg、577マイクロモル）のメタノール（9mL）およびメタノール中7Mアンモニア（1mL）の混合液中の溶液に、10%パラジウム炭素（61mg、29マイクロモル）を添加し、得られた懸濁液を1気圧の水素下にて室温で6時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録

10

20

30

40

50

商標)を通して濾過し、減圧下で濃縮乾固させ、ジエチルエーテル中にスラリーとし、減圧下で乾燥させ、所望の生成物(125mg、66%)を白色の固体として得た。

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (br s, 2H)、8.29 (br s, 3H)、7.09–6.99 (m, 1H)、6.10–6.03 (m, 1H)、4.46–4.29 (m, 2H)、4.00–3.89 (m, 1H)、3.86–3.77 (m, 1H)、3.35–3.27 (m, 1H)、2.70 (dd, $J=12.7$ 、 11.4 Hz, 1H)、2.66–2.58 (m, 1H)、1.89–1.69 (m, 3H)、1.45–1.33 (m, 1H) ; 強制回転に起因して複雑な分裂が観察された。ピークは80°Cで分解される。LC-MS (方法C) : $R_T=4.52$ 分間、 $m/z=329.4$ [M-H] $^-$

【0173】

さらなる実施例

次の実施例は、3-[1-(2-アミノアセチル)-3-ピペリジル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸(実施例63)と同様の方法にて製造された。

【表38】

実施例	構造	名称	分析データ
実施例 64 (遊離酸)		3-[1-(2-アミノアセチル)アゼチジン-3-イル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (br s, 5H), 7.11 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 4.22 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.03 (br t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.88 (br dd, $J=9.2$, 7.0Hz, 1H), 3.72-3.57 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H). LC-MS (方法 F) : $R_T=0.92$ min, $m/z=301.4$ [M-H] $^-$
実施例 65 (遊離酸)		3-[1-(2-アミノアセチル)ピロリジン-3-イル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.23-7.48 (m, 4H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.11-6.00 (m, 1H), 4.23-3.98 (m, 1H), 3.82-3.04 (m, 6H), 2.20-1.79 (m, 2H) 強制回転のため、複雑な分裂が観察される。LC-MS (方法 A) : $R_T=0.94$ min, $m/z=317.2$ [M+H] $^+$

10

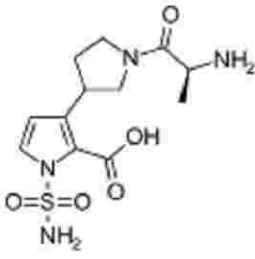
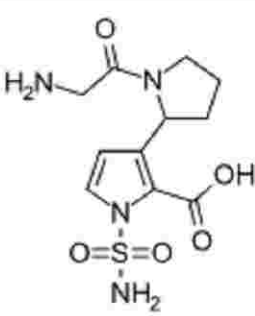
20

30

40

50

【表 3 9】

実施例 66 (遊離酸)	 (ジアステレオマーの混合物)	3- [1- [(2S)-2-アミノプロパノイル]ピロリジン-3-イル] -1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.09-7.01 (m, 1H), 6.13-6.02 (m, 1H), 4.30-2.99 (m, 6H), 2.23-1.79 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 3H). ジアステレオマーの混合物および強制回転のため、複雑な分裂が観察される。LC-MS (方法 A): $R_t = 0.87\text{min}$, $m/z = 331.2$ [M+H] ⁺
実施例 67 (遊離酸)		3- [(2S)-1-(2-アミノアセチル)ピロリジン-2-イル] -1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.07 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 0.8H), 6.94 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 0.2H), 5.86 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 0.8H), 5.81 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 0.2H), 5.77 (dd, $J=7.7$, 2.8Hz, 0.8H), 5.63 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 0.2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 3H). 強制回転に起因して複雑な分裂が観察された。LC-MS (方法 A): $R_t = 1.01\text{min}$, $m/z = 315.3$ [M-H] ⁻

10

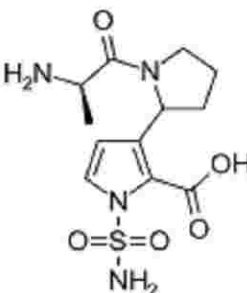
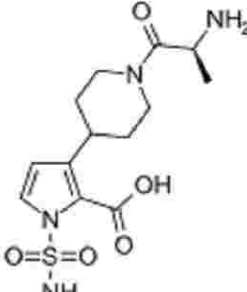
20

30

40

50

【表 40】

実施例 68 (遊離酸)	 (ジアステレオマーの混合物)	3- [1- [(2S)-2-アミノプロパノイル] ピロリジン-2-イル] -1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.37 (br s, 2H), 7.08-6.94 (m, 1H), 6.09-5.58 (m, 2H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.79-3.47 (m, 3H), 2.28-2.07 (m, 1H), 2.01-1.71 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 3H). ジアステレオマーの混合物および強制回転のため、複雑な分裂が観察される。LC-MS (方法 A): $R_T = 0.42\text{min}$, $m/z = 329.4$ [M-H] ⁻
実施例 69 (遊離酸) *		3- [1- [(2S)-2-アミノプロパノイル] -4-ピペリジル] -1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, D ₂ O) δ 7.11 (t, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 6.13 (dd, $J=9.2, 3.4\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.82 (br d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.84-2.72 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.42 (dd, $J=22.0, 6.7\text{Hz}$, 3H). LC-MS (方法 C): $R_T = 2.94\text{min}$, $m/z = 343.5$ [M-H] ⁻

10

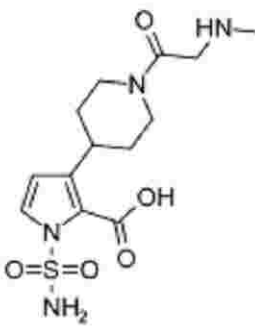
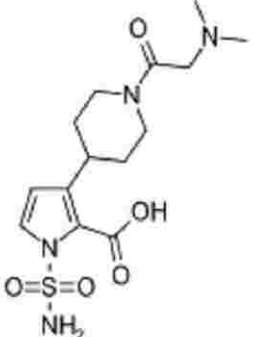
20

30

40

50

【表 4 1】

実施例 70 (遊離酸)		3-[1-[2-(メチル アミノ)アセチル] -4-ピペリジル]- 1-スルファモイル -ピロール-2-カル ボン酸	¹ H NMR (500MHz, D ₂ O) δ 7.10 (d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> =16.3Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> =16.3Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H). LC-MS (方法 A): R _T = 0.94min, m/z = 343.4 [M-H] -
実施例 71 (遊離酸)		3-[1-[2-(ジメチ ルアミノ)アセチ ル]-4-ピペリジ ル]-1-スルファモ イル-ピロール-2- カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, D ₂ O) δ 7.09 (d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.61 (s, 6H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H). LC-MS (方法 A): R _T = 1.52min, m/z = 357.2 [M-H] -

10

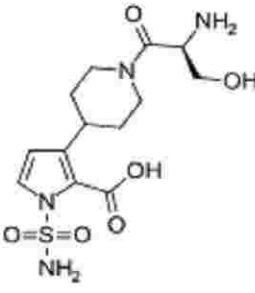
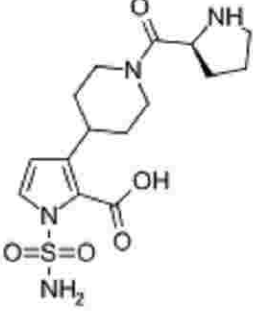
20

30

40

50

【表 4 2】

実施例 72 (遊離酸)		3-[1-[(2S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-プロパノイル]-4-ピペリジル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.72-9.14 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> =3.2Hz, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 5.05-4.86 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.16-3.91 (m, 2H), 3.71-3.49 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.51-1.23 (m, 2H). LC-MS (方法 A): R _T = 1.01min, <i>m/z</i> = 359.3 [M-H] ⁻
実施例 73 (遊離酸)		3-[1-[(2S)-ピロリジン-2-カルボニル]-4-ピペリジル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ 7.07-6.99 (m, 1H), 5.94 (dd, <i>J</i> =3.3, 5.4Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.87-2.66 (m, 2H), 2.24-2.12 (m, 1H), 1.89-1.55 (m, 5H), 1.40 (m, 2H). LC-MS (方法 A): R _T = 1.63 min, <i>m/z</i> = 369.4 [M-H] ⁻

10

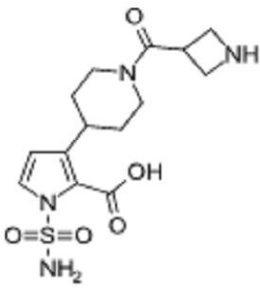
20

30

40

50

【表 4 3】

実施例 74 (遊離酸)		3-[1-(アゼチジン-3-カルボニル)-4-ピペリジル]-1-スルファモイルピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 6.96 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 5.95 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 3H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.65-2.48 (m, 1H), 1.77-1.70 (br m, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H). 2.65-2.48ppm にあるピークは残りの溶媒ピークにより部分的に不明瞭とされる。LC-MS (方法 A): <i>R</i> _T = 1.38min, <i>m/z</i> = 355.4 [M-H] ⁻
-----------------	---	---	---

10

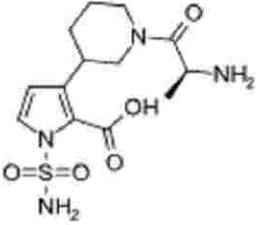
20

30

40

50

【表 4 4】

実施例 75 (遊離酸)	 (ジアステレオマーの混合物)	3- [1- [(2S)-2-アミノプロパノイル]-3-ピペリジル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (br s, 2H), 8.03 (br s, 3H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.11-6.01 (m, 1H), 4.84 (q, $J=7.0$Hz, 0.4H), 4.51-4.22 (m, 1.6H), 4.13 (br d, $J=12.5$Hz, 0.4H), 3.95-3.78 (m, 0.6H), 3.62-3.24 (m, 1H), 3.08-2.72 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 1.89-1.62 (m, 3H), 1.55-1.20 (m, 4H). ジアステレオマーの混合物および強制回転のため、複雑な分裂が観察される。ピークは 80℃で分解される。LC-MS (方法 C): $R_T = 4.80$ min, $m/z = 343.4$ [M-H]⁻ & $R_T = 4.89$min, $m/z = 343.4$ [M-H]⁻
-------------------------	---	--	--

10

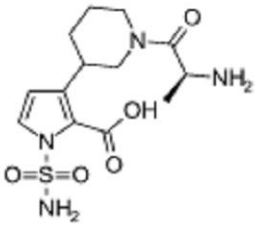
20

30

40

50

【表 4 5】

実施例 76 (遊離酸)	 (ジアステレオマー 1)	3- [1- [(2S)-2-ア ミノプロパノイ ル] -3-ピペリジ ル] -1-スルファモ イル-ピロール-2- カルボン酸	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.03 (d, <i>J</i>=3.2Hz, 0.75H), 7.00 (d, <i>J</i>=3.1Hz, 0.25H), 6.09 (d, <i>J</i>=3.2Hz, 0.75H), 6.03 (d, <i>J</i>=3.1Hz, 0.25H), 4.48-4.30 (m, 2H), 3.93 (br d, <i>J</i>=13.0Hz, 0.75H), 3.84 (br d, <i>J</i>=12.4Hz, 0.25H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 0.25H), 2.85 (t, <i>J</i>=12.4Hz, 0.75H), 2.67- 2.54 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 5H). 強制回転に起因して 複雑な分裂が観察され た。LC-MS (方法 D): R_t=2.14 min, m/z= 343.2 [M-H]⁻. 分取性 HPLC (方法 A): 0.80-1.00 分間
-------------------------	---	---	--

10

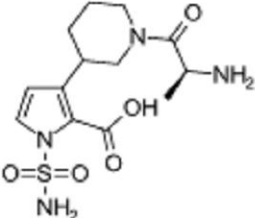
20

30

40

50

【表 4 6】

実施例 77 (遊離酸)	 (ジアステレオマー 2)	3-[1-[(2S)-2-ア ミノプロパノイ ル]-3-ピペリジ ル]-1-スルファモ イル-ピロール-2- カルボン酸	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.05 (d, <i>J</i>=3.2Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i>=3.2Hz, 1H), 4.91 (q, <i>J</i>=7.0Hz, 1H), 4.41 (br d, <i>J</i>=12.2Hz, 1H), 4.17 (br d, <i>J</i>=12.7Hz, 1H), 3.29- 3.23 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i>=6.7Hz, 3H). 3.29-3.23ppm にあるピー クは NMR 溶媒により不明 瞭とされる。強制回転に 起因して複雑な分裂が観 察された。LC-MS (方法 D): <i>R</i>_T=2.19min, <i>m/z</i>= 343.2 [M-H]⁻ 分取性 HPLC (方法 A): 0.80- 1.00 分間
-------------------------	---	---	--

10

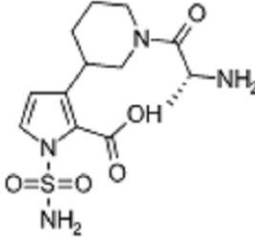
20

30

40

50

【表 4 7】

実施例 78 (遊離酸)	 (ジアステレオマー 1)	3- [1- [(2R)-2-ア ミノプロパノイ ル] -3-ピペリジ ル] -1-スルファモ イル-ピロール-2- カルボン酸	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.03 (d, <i>J</i>=3.2Hz, 0.75H), 7.00 (d, <i>J</i>=3.1Hz, 0.25H), 6.09 (d, <i>J</i>=3.2Hz, 0.75H), 6.03 (d, <i>J</i>=3.1Hz, 0.25H), 4.48-4.30 (m, 2H), 3.93 (br d, <i>J</i>=13.0Hz, 0.75H), 3.84 (br d, <i>J</i>=12.4Hz, 0.25H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 0.25H), 2.85 (t, <i>J</i>=12.4Hz, 0.75H), 2.67- 2.54 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 5H). 強制回転に起因して 複雑な分裂が観察され た。LCMS (方法 D): <i>R</i>_T: 2.16min, <i>m/z</i> = 343.2 [M-H] ⁻
-------------------------	---	---	---

10

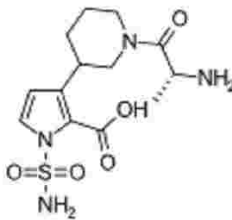
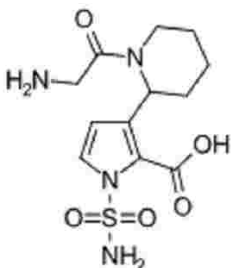
20

30

40

50

【表 4 8】

実施例 79 (遊離酸)	 (ジアステレオマー 2)	3-[(1-[(2R)-2-ア ミノプロピノイ ル]-3-ピペリジ ル]-1-スルファモ イル-ピロール-2- カルボン酸	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.05 (d, <i>J</i>=3.2Hz, 1H), 6.06 (d, <i>J</i>=3.2Hz, 1H), 4.91 (q, <i>J</i>=7.0Hz, 1H), 4.41 (br d, <i>J</i>=12.2Hz, 1H), 4.17 (br d, <i>J</i>=12.7Hz, 1H), 3.29- 3.23 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i>=6.7Hz, 3H). 3.29-3.23ppm にあるピー クは NMR の溶媒により不 明瞭とされる。強制回転 に起因して複雑な分裂が 観察された。LCMS (方法 D): <i>R</i>_T: 2.26min, <i>m/z</i> = 343.2 [M-H]⁻
実施例 80 (遊離酸)		3-[1-(2-アミノア セチル)-2-ピペリ ジル]-1-スルファ モイル-ピロール- 2-カルボン酸	¹H NMR (500MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.66-7.13 (br m, 2H) 7.05 (br d, <i>J</i>=2.6Hz, 1H), 6.21 (br s, 1H), 5.91-5.89 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H) 1.87- 1.71 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 2H). 強制回転に起因して 複雑な分裂が観察され た。LC-MS (方法 A): <i>R</i>_T = 0.50min, <i>m/z</i> = 329.4 [M-H]⁻

10

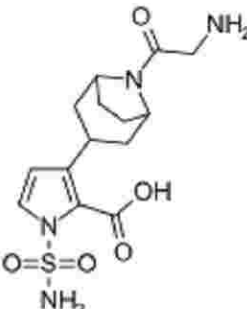
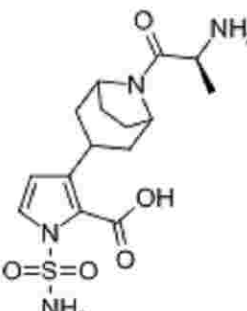
20

30

40

50

【表 4 9】

実施例 81 (遊離酸)		3-[8-(2-アミノアセチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 6.97 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> =11.2Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> =11.2Hz, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.59-1.50 (m, 1H). ピークはエンドおよびエキソ化合物の混合物による複雑な分裂を示す。LC-MS (方法 E): <i>R</i> _T = 0.41min, <i>m/z</i> = 355.4 [M-H] ⁻
実施例 82 (遊離酸)		3-[8-[(2S)-2-アミノプロパノイル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸	¹ H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 6.98 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.38-4.04 (m, 2H), 4.91-4.80 (m, 1H), 2.10-1.46 (m, 9H), 1.41-1.25 (m, 3H). ピークはエンドおよびエキソ化合物の混合物による複雑な分裂を示す。LC-MS (方法 E): <i>R</i> _T = 0.39min, <i>m/z</i> = 371.2 [M+H] ⁺

* : Cbz 保護のアミノ酸を用いてアミドカップリングを行い、つづいて Pd(OH)₂/C 触媒を用いて水素添加を行った。

【0174】

実施例 83 (遊離酸) : 3-[1-(2-グアニジノアセチル)-4-ピペリジル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

10

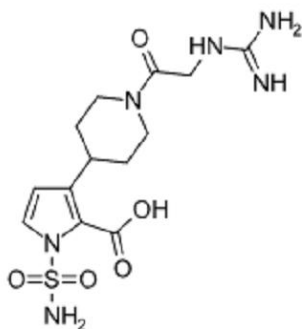
20

30

40

50

【化 7 6】



10

【0175】

工程 A：ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔1-（2-グアニジノアセチル）-4-ピペリジル〕ピロール-2-カルボキシレート

ベンジル 3-〔1-（2-アミノアセチル）-4-ピペリジル〕-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-2-カルボキシレート（180mg、0.32ミリモル）をアセトニトリル（5mL）に懸濁させ、ついで DIPEA（282μL、1.62ミリモル）を添加した。10分間攪拌した後、N,N'-ジ-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン（101mg、0.32ミリモル）を加え、混合物を室温で18時間攪拌させた。反応混合物を1M水性HCl（20mL）で希釈し、固体を沈殿させ、濾過により単離した。これを1,4-ジオキサン中4M HCl（972μL）に溶かし、室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテル（20mL）を加え、無色の固体の形成がもたらされ、それを濾過により単離した。これをSCX-2カートリッジにてメタノール中アンモニアで溶出して遊離塩基とし、真空下で濃縮して所望の生成物（60mg、31%）を無色の固体として得た。

20

$^1\text{H NMR}$ （500MHz、DMSO- d_6 ） δ 7.60（d, J=3Hz, 1H）、7.30-7.20（m, 10H）、7.17-6.99（m, 2H）、5.95（d, J=3.1Hz, 1H）、5.20（s, 2H）、4.84（s, 2H）、4.45-4.37（m, 1H）、4.16-3.98（m, 3H）、3.71-3.64（m, 1H）、3.05-2.85（m, 2H）、1.72-1.31（m, 4H）

30

LC-MS（方法A）： R_T =3.05分間、 m/z =595.4 [M-H] $^-$

【0176】

工程 B：3-〔1-（2-グアニジノアセチル）-4-ピペリジル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

10%パラジウム炭素（11mg、5.0マイクロモル）をベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-〔1-（2-グアニジノアセチル）-4-ピペリジル〕ピロール-2-カルボキシレート（60mg、0.10ミリモル）の1,4-ジオキサン（5mL）中溶液に添加し、1気圧の水素下にて5時間攪拌した。反応混合物をセラライト（登録商標）パッドを介して濾過し、メタノール（20mL）で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル（2x5mL）との共沸蒸留に付し、所望の生成物（38mg、87%）を無色の固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ （500MHz、DMSO- d_6 ） δ 9.64-9.01（br, 1H）、7.61-7.06（br, 6H）、6.99（d, J=3.1Hz, 1H）、5.97（d, J=3.1Hz, 1H）、4.47（brd, J=11.1Hz, 1H）、4.17-4.02（m, 2H）、3.78-3.61（m, 2H）、3.58-3.46（m, 1H）、3.10-3.00（m, 1H）、1.82-1.70（m, 2H）、1.59-1.45（m, 1H）、1.42-1.30（m, 1H）

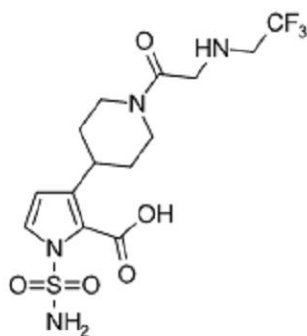
LC-MS（方法A）： R_T =1.66分間、 m/z =371.3 [M-H] $^-$

【0177】

実施例 84（遊離酸）：1-スルファモイル-3-〔1-〔2-（2,2,2-トリフルオ

50

ロエチルアミノ) アセチル] - 4 - ピペリジル] ピロール- 2 - カルボン酸
【化 7 7】



10

【0178】

工程 A : ベンジル 1 - (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) - 3 - [1 - [2 - (2,2,2-トリフルオロエチルアミノ) アセチル] - 4 - ピペリジル] ピロール- 2 - カルボキシレート

2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート (20 μ L、0.14 ミリモル) を、ベンジル 3 - [1 - (2-アミノアセチル) - 4 - ピペリジル] - 1 - (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) ピロール- 2 - カルボキシレート (85 mg、144 マイクロモル) の THF (0.5 mL) および DMF (0.5 mL) の混合液中の溶液に添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をトリエチルアミン (60 μ L、0.43 ミリモル) とチャージさせ、室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を 2,2,2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート (20 μ L、0.14 ミリモル) とリチャージさせ、さらに 90 分間攪拌させた。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチさせ、酢酸エチル (3 x 10 mL) 中に抽出させた。抽出液を合わせ、50 : 50 水 : ブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 40 - 100 % 酢酸エチル) に付して精製し、所望の生成物 (22 mg、24 %) を白色の固体として得た。

20

LC-MS (方法 A) : R_T = 3.50 分間、m/z = 635.7 [M-H]⁻

30

【0179】

工程 B : 1-スルファモイル- 3 - [1 - [2 - (2,2,2-トリフルオロエチルアミノ) アセチル] - 4 - ピペリジル] ピロール- 2 - カルボン酸

10 % パラジウム炭素 (7.4 mg、3.5 マイクロモル) を、ベンジル 1 - (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) - 3 - [1 - [2 - (2,2,2-トリフルオロエチルアミノ) アセチル] - 4 - ピペリジル] ピロール- 2 - カルボキシレート (22 mg、0.35 ミリモル) のメタノール (1 mL) 中溶液に添加し、1 気圧の水素下にて 3 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、メタノール (20 mL) で洗浄し、濾液を集め、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル (2 x 5 mL) との共沸蒸留に付し、所望の生成物 (11 mg、69 %) を白色の固体として得た。

40

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.48 (brs, 2H)、6.96 (brs, 1H)、5.96 (brs, 1H)、4.49 - 4.44 (m, 1H)、3.78 - 3.73 (m, 1H)、3.65 - 3.58 (m, 1H)、3.54 - 3.44 (m, 3H)、3.00 - 2.93 (m, 1H)、1.75 - 1.69 (2H)、1.47 - 1.24 (m, 5H)
¹⁹F NMR (470 MHz、DMSO-d₆) δ -70.77 (s, 3F)

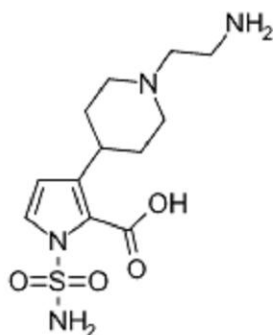
LC-MS (方法 A) : R_T = 2.16 分間、m/z = 411.4 [M-H]⁻

【0180】

実施例 85 (遊離酸) : 3 - [1 - (2-アミノエチル) - 4 - ピペリジル] - 1-スルファモイル-ピロール- 2 - カルボン酸

50

【化 78】



10

【0181】

工程 A：ベンジル 3-〔1-〔2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル〕-4-ピペリジル〕-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-2-カルボキシレート

トリエチルアミン（78 μ L、562 マイクロモル）を、ベンジル 1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）-3-（4-ピペリジル）ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩（100 mg、187 マイクロモル）およびベンジル（2-ブromoエチル）カルバメート（48 mg、187 マイクロモル）の DMF（2 mL）中溶液に添加した。反応物を 50℃ で一夜攪拌し、次に重炭酸ナトリウム飽和水溶液（10 mL）でクエンチさせ、酢酸エチル（3 x 5 mL）中に抽出させた。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮してカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中 0-100% 酢酸エチル）に付して精製し、所望の生成物（30 mg、24%）を得た。

20

¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 7.96（s, 1H）、7.59-7.51（m, 2H）、7.42-7.24（m, 13H）、5.76（s, 1H）、5.20（s, 2H）、5.06（s, 2H）、4.84（s, 2H）、3.61（br t, J=6.2 Hz, 1H）、1.89-1.65（m, 4H）、1.24（s, 8H）

LC-MS（方法 A）：R_T=3.42 分間、m/z=673.8 [M-H]⁻

【0182】

工程 B：3-〔1-（2-アミノエチル）-4-ピペリジル〕-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

30

10%パラジウム炭素（2.2 mg、2.1 マイクロモル）を、ベンジル 3-〔1-〔2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチル〕-4-ピペリジル〕-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-2-カルボキシレート（30 mg、42 マイクロモル）のメタノール（2 mL）中溶液に添加し、1 気圧の水素下にて 5 時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、メタノール中 1 M アンモニア（20 mL）で洗浄し、濾液を集め、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル中 0-100% 1 M NH₃/メタノール）に付して精製し、所望の生成物（4 mg、24%）をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR（500 MHz、メタノール-d₄） δ 7.02（d, J=3.4 Hz, 1H）、5.97（d, J=3.2 Hz, 1H）、2.89-2.81（m, 4H）、2.49-2.43（m, 1H）、2.13-2.05（m, 2H）、1.86-1.77（m, 2H）、1.66-1.53（m, 2H）、0.84-0.73（m, 2H）

40

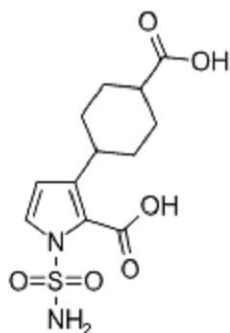
LC-MS（方法 A）：R_T=0.41 分間、m/z=315.4 [M-H]⁻

【0183】

実施例 86（遊離酸）：3-（4-カルボキシシクロヘキシル）-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

50

【化 79】



10

【0184】

10%パラジウム炭素(24mg、11マイクロモル)を、4-[2-ベンジルオキシカルボニル-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-3-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(30mg、56マイクロモル)のメタノール(5mL)中溶液に添加し、その混合物を1気圧の水素下にて室温で一夜攪拌した。該混合物をメタノールで希釈し、次にセライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。揮発物を真空下で除去し、残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、真空下で乾燥させ、所望の生成物(17mg、82%)をオフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (500MHz、DMSO- d_6) δ 13.66-12.76 (br, 1H)、12.72-11.84 (br, 1H)、8.25-7.90 (m, 2H)、7.32 (brs, 1H)、6.11 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H)、3.20-3.04 (m, 1H)、2.17-2.04 (m, 2H)、2.03-1.91 (m, 1H)、1.69-1.60 (m, 2H)、1.58-1.34 (m, 4H)

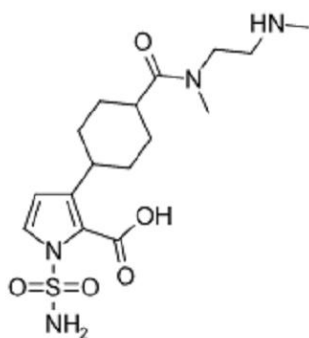
20

LC-MS (方法A) : $R_T=2.39$ 分間、 $m/z=315.3$ [M-H] $^-$

【0185】

実施例87(遊離酸) : 3-[4-[メチル-[2-(メチルアミノ)エチル]カルバモイル]シクロヘキシル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

【化 80】



30

【0186】

工程A : ベンジル 3-[4-[2-[ベンジルオキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル-メチル-カルバモイル]シクロヘキセン-1-イル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート

40

4-[2-ベンジルオキシカルボニル-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-3-イル]シクロヘキサ-3-エン-1-カルボン酸(90mg、167マイクロモル)のDCM(5mL)中の攪拌した懸濁液に、DIPEA(146 μ L、0.84ミリモル)を添加した。HBTU(70mg、184マイクロモル)を加え、次に数分後に、ベンジル N-メチル-N-[2-(メチルアミノ)エチル]カルバメート・塩酸塩(48mg、184マイクロモル)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、次に濃縮し、酢酸エチル(20mL)で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液(3 x 10mL

50

）で、つづいて2 M HCl水溶液（10 mL）で洗浄した。ついで有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して所望の生成物（121 mg、97%）をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 7.45–7.21（m, 16 H）、6.23（brs, 1 H）、5.70（brs, 1 H）、5.24（s, 2 H）、5.10–4.98（m, 4 H）、3.70–3.30（m, 6 H）、3.00–2.74（m, 6 H）、2.25–2.04（m, 3 H）、2.03–1.89（m, 1 H）、1.69–1.55（m, 1 H）、1.54–1.32（m, 1 H）；3.70–3.30 ppmにあるピークは残りの水によって不明瞭とされる。

LC-MS（方法A）：R_T=3.72分間、m/z=743.6 [M+H]⁺
【0187】

工程B：3-[4-[メチル-[2-(メチルアミノ)エチル]カルバモイル]シクロヘキシル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

10%パラジウム炭素（69 mg、33マイクロモル）を、ベンジル 3-[4-[2-[ベンジルオキシカルボニル(メチル)アミノ]エチル-メチル-カルバモイル]シクロヘキセン-1-イル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート（121 mg、163マイクロモル）のメタノール（5 mL）中溶液に添加した。混合物を1気圧の水素の下で室温にて3時間攪拌した。次に反応混合物をメタノールで希釈し、セライト（登録商標）を通して濾過し、メタノール中1 Mアンモニアで洗浄した。濾液を合わせ、真空下で濃縮して、メタノール中0.2 Mアンモニアに再び溶かし、さらなる部の10%パラジウム炭素（35 mg、16マイクロモル）を添加した。反応物を1気圧の水素の下で室温にて一夜攪拌し、次にメタノールで希釈し、セライト（登録商標）を通して濾過し、メタノール中1 Mアンモニアで洗浄した。揮発物を真空下で除去し、所望の生成物（45 mg、68%）を無色の固体として得た。

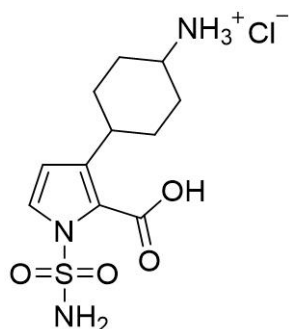
¹H NMR（500 MHz、DMSO-d₆） δ 6.94（t, J=3.0 Hz, 1 H）、5.98（d, J=3.1 Hz, 0.8 H）、5.95（s, 0.2 H）、3.01（brd, J=13.1 Hz, 3 H）、2.80（brd, J=6.0 Hz, 3 H）、2.33–2.25（m, 4 H）、2.22–2.11（m, 2 H）、1.82–1.63（m, 6 H）、1.57–1.48（m, 2 H）；シスおよびトランス異性体の混合物が観察された。

LC-MS（方法A）：R_T=2.15分間、m/z=385.5 [M-H]⁻；およびR_T=2.03分間、m/z=385.5 [M-H]⁻

【0188】

実施例88（HCl塩）：3-(4-アミノシクロヘキシル)-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・塩酸塩

【化81】



【0189】

ベンジル 3-(4-アミノシクロヘキセン-1-イル)-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩（150 mg、275マイクロモル）のメタノール（15 mL）中溶液に、10%パラジウム炭素（17 mg、162マイクロモル）を添加し、1気圧の水素下、室温で24時間攪拌した。反応混合物

をセライト（登録商標）を通して濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を濃縮乾固させた。固体をジエチルエーテルでトリチュレートし、溶媒を2回デカントして、所望の生成物（82 mg、87%）を明黄褐色の固体として得た。

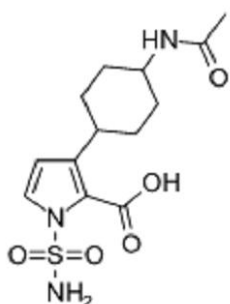
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (brs, 1H)、8.32–8.05 (brm, 5H)、7.36 (m, 1H)、6.50 (d, $J=3.1$ Hz, 0.5H)、6.23 (d, $J=3.1$ Hz, 0.5H)、3.75–3.43 (m, 1H)、3.17–3.06 (brm, 1H)、2.04–1.40 (m, 8H)；シスおよびトランス異性体の混合物が観察された。

LC-MS（方法A）： $R_T=0.42$ 分間、 $m/z=286.4$ [M-H] $^-$

【0190】

実施例89（遊離酸）：3-（4-アセトアミドシクロヘキシル）-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

【化82】



【0191】

工程A：ベンジル 3-（4-アセトアミドシクロヘキセン-1-イル）-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-2-カルボキシレート

HBTU（153 mg、403 マイクロモル）、DIPEA（320 μ L、1.83 ミリモル）および酢酸（23 μ L、403 マイクロモル）のDCM（10 mL）中混合物を20℃で5分間攪拌し、次にベンジル 3-（4-アミノシクロヘキセン-1-イル）-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩（200 mg、366 マイクロモル）を添加し、さらに3時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、酢酸エチル（50 mL）に溶かし、重炭酸ナトリウム飽和溶液（50 mL）、1M HCl（50 mL）水溶液およびブライン（50 mL）で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0–100%酢酸エチル）に付して精製し、所望の生成物（132 mg、65%）を白色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49–7.36 (m, 1H)、7.30 (m, 8H)、7.28–7.22 (m, 3H)、6.05–5.97 (m, 1H)、5.55–5.47 (m, 2H)、5.29–5.13 (m, 2H)、5.08 (s, 2H)、4.02 (brs, 1H)、2.32–2.09 (m, 3H)、2.00–1.93 (m, 3H)、1.85–1.75 (m, 1H)、1.71–1.55 (m, 1H)、1.52–1.35 (m, 1H)

LC-MS（方法A）： $R_T=3.24$ 分間、 $m/z=552.3$ [M+H] $^+$

【0192】

工程B：3-（4-アセトアミドシクロヘキシル）-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

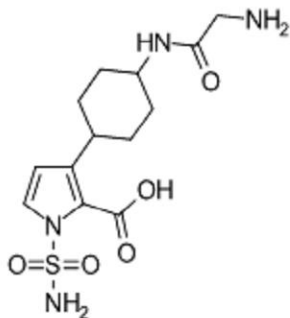
ベンジル 3-（4-アセトアミドシクロヘキセン-1-イル）-1-（ベンジルオキシカルボニルスルファモイル）ピロール-2-カルボキシレート（132 mg、239 マイクロモル）のメタノール（15 mL）中溶液に、10%パラジウム炭素（15 mg、141 マイクロモル）を添加し、水素雰囲気下にて室温で24時間攪拌した。反応混合物をセライト（登録商標）を通して濾過し、メタノールで洗浄し、濃縮乾固させた。残渣をジ

エチルエーテルでトリチュレートし、溶媒を2回デカントさせ、所望の生成物（43 mg、52%）を黄褐色の固体として得た。

^1H NMR（500 MHz、DMSO- d_6 ） δ 8.47（br s, 2H）、7.85–7.73（m, 1H）、7.30–7.19（m, 1H）、6.25–6.10（m, 1H）、3.61–3.30（m, 2H）、1.92–1.17（m, 11H）；シスおよびトランス異性体の混合物が観察された。

LC-MS（方法A）： R_T = 2.23分間、 m/z = 328.4 [M-H]⁻ [0193]

実施例90（遊離酸）：3-[4-[(2-アミノアセチル)アミノ]シクロヘキシル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸（立体異性体の混合物）
【化83】



【0194】

工程A：ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-[4-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセチル]アミノ]シクロヘキセン-1-イル]ピロール-2-カルボキシレート

N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン（71 mg、403マイクロモル）、HB TU（153 mg、403マイクロモル）およびDIPEA（320 μ L、1.83ミリモル）のDCM（10 mL）中混合物を室温で5分間攪拌し、次にベンジル 3-(4-アミノシクロヘキセン-1-イル)-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩（200 mg、366マイクロモル）を添加し、さらに20時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、酢酸エチル（50 mL）に再び溶かし、重炭酸ナトリウム飽和溶液（50 mL）、1 M HCl水溶液（50 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0–100%酢酸エチル）に付して精製し、所望の生成物（196 mg、80%）を白色の固体として得た。

^1H NMR（500 MHz、DMSO- d_6 ） δ 7.64（br d, J = 7.5 Hz, 1H）、7.46–7.29（m, 11H）、7.25（d, J = 3.1 Hz, 1H）、6.87（br t, J = 5.3 Hz, 1H）、6.18（d, J = 3.1 Hz, 1H）、5.61（br s, 1H）、5.25–5.19（m, 2H）、5.01（s, 2H）、3.75（br s, 1H）、3.52（br d, J = 5.0 Hz, 2H）、2.25–2.14（m, 3H）、1.96–1.85（m, 1H）、1.70（br d, J = 9.3 Hz, 1H）、1.45（m, 1H）、1.35（s, 9H）

LC-MS（方法A）： R_T = 3.52分間、 m/z = 667.5 [M+H]⁺ [0195]

工程B：ベンジル 3-[4-[(2-アミノアセチル)アミノ]シクロヘキセン-1-イル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート

ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-[4-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセチル]アミノ]シクロヘキセン-1-イル]ピロール-2-カルボキシレート（196 mg、294マイクロモル）のジオキサン中4 M H

CL (10 mL) 中の溶液を室温で90分間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、SCX-2カラムにてメタノール中アンモニアで溶出して遊離塩基とし、所望の生成物 (127 mg、76%) をクリーム色の固体として得た。

^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.50 (br d, $J=6.9$ Hz, 4H)、7.46–7.26 (m, 9H)、7.13 (d, $J=3.1$ Hz, 1H)、6.02 (d, $J=3.1$ Hz, 1H)、5.63 (br s, 1H)、5.15 (d, $J=1.8$ Hz, 2H)、4.84 (s, 2H)、3.87–3.77 (m, 1H)、3.48 (s, 2H)、2.33–2.17 (m, 3H)、2.03–1.86 (m, 1H)、1.85–1.67 (m, 1H)、1.56–1.38 (m, 1H)

LC-MS (方法A) : $R_T=2.85$ 分間、 $m/z=567.4$ [$M+H$] $^+$

[0196]

工程C : 3-[4-[(2-アミノアセチル)アミノ]シクロヘキシル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸

ベンジル 3-[4-[(2-アミノアセチル)アミノ]シクロヘキセン-1-イル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート (127 mg、224 マイクロモル) の、メタノール中7Mアンモニア (2、3滴) を含む、メタノール (15 mL) 中溶液に、10%パラジウム炭素 (14 mg、132 マイクロモル) を添加し、水素雰囲気下にて室温で3日間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、メタノールで洗浄し、濃縮乾固させた。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、溶媒を2回デカントさせ、所望の生成物 (1.42 mg、2%) を黄褐色の固体として得た。

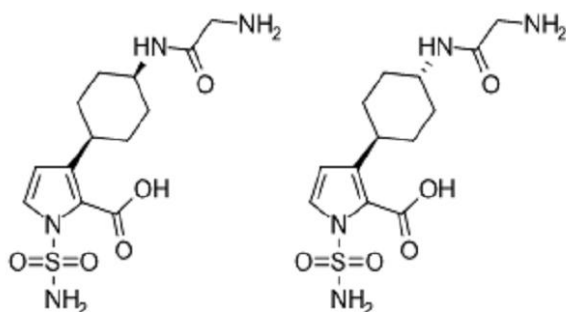
^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.81–8.02 (br m, 5H)、7.08–6.95 (m, 1H)、6.08–6.02 (m, 1H)、4.02–3.52 (m, 4H)、1.98–1.19 (m, 8H) ; シスおよびトランス異性体の混合物が観察された。

LC-MS (方法A) : $R_T=1.60$ 分間、 $m/z=343.4$ [$M-H$] $^-$ & $R_T=1.77$ 分間、 $m/z=343.4$ [$M-H$] $^-$

[0197]

実施例91 (遊離酸) & 実施例92 (遊離酸) : 3-[4-[(2-アミノアセチル)アミノ]シクロヘキシル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸 (分離した立体異性体)

[化84]



[0198]

3-[4-[(2-アミノアセチル)アミノ]シクロヘキシル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸 (60 mg、174 マイクロモル) を、分取性HPLC (方法A、0.60–0.80分) を用いて分離した。個々の生成物のフラクションを、SCX-2カラムに通し、メタノール中アンモニアで溶出して、異性体1 (6.4 mg、9%) を白色の固体として、異性体2 (8.9 mg、14%) を白色の固体として得た。

異性体1 : ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.37–7.83 (br m, 5H)、6.93–6.88 (m, 1H)、6.05 (d, $J=3.4$ Hz, 1H)、4.

0.7–3.99 (m, 1H)、3.56 (s, 2H)、3.49–3.40 (m, 1H)、1.75–1.50 (m, 8H)

LC-MS (方法A) : $R_T = 1.68$ 分間、 $m/z = 343.4$ [M-H]⁻

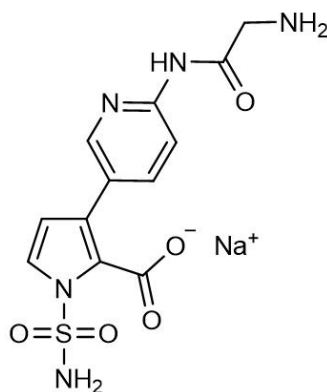
異性体2 : ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.91–8.00 (br m, 5H)、7.05–7.00 (m, 1H)、6.05 (d, J=3.1 Hz, 1H)、3.65–3.58 (m, 3H)、3.42–3.37 (m, 1H)、1.92–1.81 (m, 2H)、1.77 (br d, J=11.6 Hz, 2H)、1.44–1.27 (m, 4H)

LC-MS (方法A) : $R_T = 1.73$ 分間、 $m/z = 343.4$ [M-H]⁻

【0199】

実施例93 (ナトリウム塩) : 3-[6-[(2-アミノアセチル)アミノ]-3-ピリジル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・ナトリウム塩

【化85】



【0200】

工程A : ベンジル 3-(6-アミノ-3-ピリジル)-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート・ナトリウム塩

ナトリウム ベンジルオキシカルボニル-(2-ベンジルオキシカルボニル-3-プロモ-ピロール-1-イル)スルホニル-アザニド (2.00 g、4.05ミリモル)、6-アミノピリジン-3-ボロン酸 (726 mg、5.26ミリモル) および炭酸ナトリウム (1.29 g、12.2ミリモル) の、1,4-ジオキサン (20 mL) および水 (10 mL) の混合液中の混合物を、窒素を15分間にわたって通気することで脱気処理に付し、つづいて Pd(dppf)Cl₂ (296 mg、0.40ミリモル) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下にて1時間にわたって加熱して還流させ、次に室温にまで冷却させ、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 30 mL) 中に抽出させた。有機相を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール、100：0から80：20への勾配溶出) に、つづいてカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール：メタノール中1 M アンモニア、100：0：0から80：20：0への、ついで80：0：30への勾配溶出) に付して精製し、次にジエチルエーテル中にてスラリーとし、所望の生成物 (685 mg、33%) を黄褐色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 7.95 (dd, J=2.7、0.6 Hz, 1H)、7.40–7.45 (m, 3H)、7.25–7.35 (m, 9H)、6.44–6.48 (m, 1H)、6.19 (br d, J=2.7 Hz, 2H)、6.15 (d, J=3.2 Hz, 1H)、5.13 (s, 2H)、4.86 (s, 2H)

LC-MS (方法A) : $R_T = 2.71$ 分間、 $m/z = 506.9$ [M+H]⁺

【0201】

工程B : ベンジル 3-[6-[[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル]アミノ]-3-ピリジル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート・ナトリウム塩

ベンジル 3-(6-アミノ-3-ピリジル)-1-(ベンジルオキシカルボニルスル

ファモイル) ピロール-2-カルボキシレート・ナトリウム塩 (200 mg、378 マイクロモル) およびベンジル N- [2- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -2-オキソ-エチル] カルバメート (176 mg、567 マイクロモル) の THF (3 mL) 中溶液を、マイクロ波照射下にて 70 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を、さらにベンジル N- [2- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -2-オキソ-エチル] カルバメート (176 mg、567 マイクロモル) でチャージさせ、70 °C でさらに 1 時間照射した。反応混合物を水 (10 mL) でクエンチさせ、酢酸エチル (3 x 20 mL) 中に抽出させた。有機相を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：石油エーテル、10：90 から 100：0 までの勾配溶出) に付して精製し、所望の生成物 (112 mg、43%) を白色の固体として得た。

10

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H)、8.31 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.97 (br d, J=8.3 Hz, 1H)、7.70 (dd, J=8.3、2.1 Hz, 1H)、7.56 (br t, J=6.1 Hz, 1H)、7.40-7.37 (m, 5H)、7.35-7.25 (m, 11H)、6.28 (d, J=3.1 Hz, 1H)、5.15 (s, 2H)、5.07 (s, 2H)、4.87 (s, 2H)、3.89 (br d, J=6.1 Hz, 2H)

LC-MS (方法 B) : R_T=2.45 分間、m/z=698.4 [M+H]⁺
[0202]

工程 C : 3- [6- [(2-アミノアセチル) アミノ] -3-ピリジル] -1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・ナトリウム塩

20

10%パラジウム炭素 (24 mg、11 マイクロモル) を、ベンジル 3- [6- [[2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) アセチル] アミノ] -3-ピリジル] -1- (ベンジルオキシカルボニルスルファモイル) ピロール-2-カルボキシレート・ナトリウム塩 (77 mg、110 マイクロモル) のメタノール中 7 M アンモニア (0.3 mL) およびメタノール (2 mL) の混合液中の溶液に添加し、1 気圧の水素下にて室温で 3 時間撹拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、メタノール (2 x 10 mL) で、ついでメタノール中 7 M アンモニア (10 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル (3 x 5 mL) でスラリー状とし、減圧下で乾燥させて所望の生成物 (20 mg、45%) を白色の固体として得た。

30

¹H NMR (500 MHz、メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J=2.1 Hz, 1H)、8.00 (br s, 1H)、7.84 (dd, J=8.5、2.4 Hz, 1H)、7.11 (d, J=3.2 Hz, 1H)、6.18 (d, J=3.2 Hz, 1H)、3.41-3.38 (m, 2H)

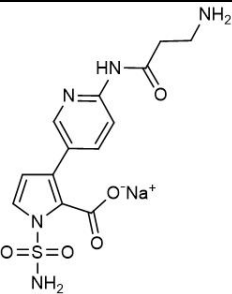
LC-MS (方法 A) : R_T=1.01 分間、m/z=338.3 [M-H]⁻
[0203]

さらなる実施例

次の実施例は、3- [6- [(2-アミノアセチル) アミノ] -3-ピリジル] -1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・ナトリウム塩 (実施例 93) と同様の方法にて製造された。

40

【表 5 0】

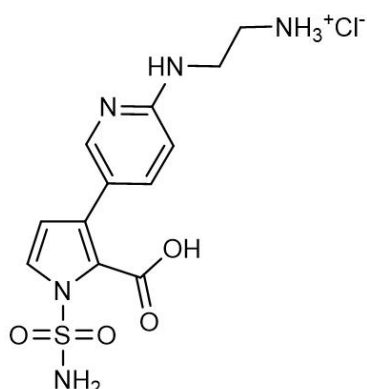
実施例	構造	名称	分析データ
実施例94 (ナトリウム salt)		3-[6-(3-アミノプロパノ イルアミノ)-3-ピリジル]-1-スルファモイル-ピ ロール-2-カルボン酸, ナ トリウム salt	¹ H NMR (500 MHz, メタ ノール- <i>d</i> ₄) δ 8.34 (d, <i>J</i> =2.0Hz, 1H), 7.93 (br d, <i>J</i> =8.5Hz, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.0Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 6.12 (d, <i>J</i> =3.1Hz, 1H), 2.88 (t, <i>J</i> =6. 5Hz, 2H), 2.48 (t, <i>J</i> =6.5H z, 2H). LC-MS (方法 A): R _T = 1.18 min, m/z = 35 2.3 [M-H] ⁻ .

10

【0204】

実施例95(HCl塩): 3-[6-(2-アミノエチルアミノ)-3-ピリジル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・塩酸塩

【化86】



20

【0205】

工程A: ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ]-3-ピリジル]ピロール-2-カルボキシレート

ナトリウム ベンジルオキシカルボニル-(2-ベンジルオキシカルボニル-3-ブromo-ピロール-1-イル)スルホニル-アザニド(200mg、387マイクロモル)およびtert-ブチル N-[2-[[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジル]アミノ]エチル]カルバメート(211mg、465マイクロモル)の1,4-ジオキサン(3.2mL)中溶液に、XPhos Pd G2(31mg、39マイクロモル)を、つづいて三塩基性リン酸カリウム(329mg、1.6ミリモル)の水(1.0mL)中溶液を添加した。バイアルを脱気処理に付し、次にマイクロ波照射下で45℃に2時間加熱した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(3x10mL)中に抽出させた。有機抽出液を2M水性HCl(2x20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:石油エーテル:メタノール、30:70:0から100:0:0への、ついで80:0:20への勾配溶出)に付して精製し、所望の生成物(146mg、58%)を白色の固体として得た。

40

¹H NMR(500MHz、DMSO-*d*₆) δ 7.99(s, 1H)、7.44-7.42(m, 3H)、7.34-7.26(m, 10H)、6.88(br t, *J*=4.7Hz, 1H)、6.47(br s, 1H)、6.15(d, *J*=1.7Hz, 1H)、5.13(s,

50

2 H)、4.85 (s, 2 H)、3.31–3.27 (m, 2 H)、3.13–3.08 (m, 2 H)、1.38 (s, 9 H)

LC-MS (方法B) : $R_T = 2.41$ 分間、 $m/z = 648.5$ [M-H]⁻
【0206】

工程B: ベンジル 3-[6-(2-アミノエチルアミノ)-3-ピリジル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩

1,4-ジオキサン中4M HCl (0.5 mL)を、ベンジル 1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)-3-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチルアミノ]-3-ピリジル]ピロール-2-カルボキシレート (146 mg、225 マイクロモル) のジクロロメタン (0.5 mL) 中溶液に添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (5 mL) で希釈し、減圧下で濃縮し、ジクロロメタン (3 x 5 mL) と共沸蒸留に付し、所望の生成物 (141 mg、定量的収率) をオフホワイトの固体として得た。

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.07–8.03 (m, 4 H)、7.83 (brs, 1 H)、7.44–7.40 (m, 3 H)、7.35–7.28 (m, 9 H)、6.94 (brs, 1 H)、6.33 (d, J=3.1 Hz, 1 H)、5.19 (s, 2 H)、4.93 (s, 2 H)、3.64–3.60 (m, 2 H)、3.09–3.04 (m, 2 H)

LC-MS (方法A) : $R_T = 2.50$ 分間、 $m/z = 548.4$ [M-H]⁻
【0207】

工程C: 3-[6-(2-アミノエチルアミノ)-3-ピリジル]-1-スルファモイル-ピロール-2-カルボン酸・塩酸塩

10%パラジウム炭素 (18 mg、8.5 マイクロモル) を、ベンジル 3-[6-(2-アミノエチルアミノ)-3-ピリジル]-1-(ベンジルオキシカルボニルスルファモイル)ピロール-2-カルボキシレート・塩酸塩 (50 mg、85 マイクロモル) のメタノール (2 mL) 中溶液に添加し、反応混合物を1気圧の水素下にて室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、メタノール (2 x 10 mL) で、ついでメタノール中7Mアンモニア (10 mL) で洗浄した。洗浄液を合わせ、減圧下で濃縮し、ジエチルエーテル (3 x 5 mL) でスラリー状とし、減圧下で乾燥させ、所望の生成物 (13 mg、34%) を黄色の固体として得た。

¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 13.24 (brs, 1 H)、8.18 (brs, 2 H)、8.06 (s, 1 H)、7.98 (brs, 2 H)、7.47 (brd, J=2.1 Hz, 1 H)、6.37 (brs, 1 H)、3.60–3.56 (m, 2 H)、3.06–3.01 (m, 2 H)

LC-MS (方法A) : $R_T = 0.53$ 分間、 $m/z = 324.3$ [M-H]⁻
【0208】

生物学的実施例 1

本発明の化合物をメタロ-β-ラクタマーゼ阻害アッセイにおいて試験し、該化合物の作用機構を調査した。結果は、酵素活性を50%まで阻害するのに必要とされる試験物質の濃度 (IC₅₀) として報告される。化合物は、試験したメタロ-β-ラクタマーゼの強力かつ特異的な阻害と一致するIC₅₀値を示した。

メタロ-β-ラクタマーゼ酵素の機能の阻害は、1.5 nM NDM-1、100 μM ニトロセフィン、および一定範囲の濃度の化合物を含有する、pH 7.5 のバッファー (50 mM HEPES、150 mM NaCl、0.1 mM ZnSO₄、20 μg/mL PEG 4000) 中、37℃で行われた。490 nmの吸光度をBMG LABTECH FLUOstar Omegaマイクロプレートリーダーを用いて1分毎に30分間測定した。IC₅₀は、GraphPad Prismを用いて、化合物の対数濃度に対するODの平均増加/分より測定した。そのデータを下記の表1にて提供する。

【0209】

表 1

10

20

30

40

50

【表 5 1】

実施例番号	NDM-1 IC ₅₀ (nM)
1	223.45
2	110.95
6	843.0
7	650.5
8	404.85
9	373.1
10	373.8
11	527.1
12	1057.5
13	565.6
15	1791.8
16	622.75
17	393.7
21	78.0
25	318.8
26	420.15
27	130.7
31	3330.0
32	1060.9
35	200.4
36	409.55
38	652.3
43	272.6

10

20

30

40

50

【表 5 2】

44	186.95
47	163.3
58	433.2
59	1609.0
63	1761.5
69	1483
72	1567
73	567.55
74	1553.9
85	399.15
87	248.15
93	161.64
94	2489
95	377

10

20

【0210】

MICは、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のブロス微量希釈ガイドライン (Cockerillら、2012) に従って、細菌を、抗菌剤のMHB-II (カチオン調整のMueller-Hintonブロス、pH 7.4) 中の連続希釈液に暴露することにより測定された。

30

コンビネーションMICは、4 mg / L の試験物質をMHB-IIに添加して、MICの測定に記載されるように行われた。

【0211】

細胞傷害性は、ヒトHep G2細胞 (ATCC HB-8065) を 2×10^5 細胞 / ウェルの密度で播種し、5 % CO₂ 中、37 °C で24時間インキュベートして評価された。細胞を2倍希釈した一連の試験物質に暴露した。24時間暴露した後、細胞の生存率を、CellTiter-Glo (登録商標) (Promega, WI, USA) を用い、その使用説明書に従って測定した。結果は、細胞の生存率を50 %まで減少させるのに必要とされる試験物質の濃度 (CC₅₀) として報告される。

40

【0212】

以下の参考文献は、本発明の化合物の評価にて使用されるアッセイ方法に対するさらなる情報を提供し、かかる方法に関するこれらの文献の開示は本明細書に具体的に組み込まれるものとする。疑義を避けるために、それらの各々の文献に記載の方法の開示は、具体的に、本発明の教示および開示の部分を形成するものとする。下記の最後の2つの文献は、相乗効果の存在を確立し、説明するための方法論を提供するものであり、かくして本明細書に記載の操作は、本発明の化合物と、メロペネムなどのカルバペネムとの間の相乗活性を説明するのに使用され得る。

【0213】

50

COCKERILL, F.R., WICKLER, M.A., ALDER, J., DUDLAY, M.N., ELIOPOULOS, G. M., FERRARO, M.J., HARDY, D.J., ANDHECHT, D.W., HINDLER, J.A., PATEL, J. B., POWEL, M., SWENSON, J.M., THOMPSON, J.B., TRACZEWSKI, M.M., TURNIDGE, J.A., WEINSTEIN, M.P. & ZIMMER, B.L., 2012, 好氣的に増殖する細菌における希釈抗菌剤感受性試験の方法 (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically) (M07-A9), Wayne: 臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)

【0214】

PILLAI, S.K., MOELLERING, R.C. & ELIOPOULOS, G.M., 2005, 抗菌剤の組み合わせ (Antimicrobial combinations); 医学的検査での抗生物質 (Antibiotics in Laboratory Medicine), Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, pp. 365-440
BURKHART, C.G., BURKHART, C.N. & ISHAM, N., 2006, アリルアミンと過酸化ベンゾイルとを組み合わせることによる相乗的な抗菌活性と、酵母および細菌種に対する対象の範囲の拡大 (Synergistic Antimicrobial Activity by Combining an Allylamine with Benzoyl Peroxide with Expanded Coverage against Yeast and Bacterial Species.) British Journal of Dermatology 154 (2): 341-344

【0215】

生物学的実施例 2

本発明の化合物を試験し、以下の表に示されるように、メロペネム活性において有意な改善がもたらされることを示した。試験したすべての化合物は、メロペネムだけを用いるベースライン研究と比べて、種々の異なる細菌株に対してメロペネム活性の有意な改善をもたらした。試験した化合物のいくつかは、メロペネム単独と比較して、メロペネムのMICを10倍または20倍よりも大きく改善した。試験した化合物のうちで最も活性の低いものであっても、メロペネム単独と比較して、メロペネムのMICを少なくとも4倍以上改善する活性を示した。該化合物は、メロペネムと併用した場合、広範囲の異なる細菌株に対して効果的である。

【0216】

本発明の化合物を、表2のI-V列にある第1パネルの細菌株に対して試験した。必要に応じて、さらなる調査に適すると考えられる化合物を、表2のVIとVII列にある第2パネルの細菌株に対して試験した。

【0217】

表2: メロペネム併用のMIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

10

20

30

40

50

【表 5 3】

Ex No	I	II	III	IV	V	VI	VII
	<i>E. coli</i> ATCCBAA -2452	<i>E. coli</i> NCTC13476	<i>K. pneumoniae</i> ATCC BAA2146	<i>A. baumannii</i> SG698	<i>K. pneumoniae</i> NCTC13440	<i>K. pneumoniae</i> NCTC13443	<i>K. pneumoniae</i> NCTC13439
	NDM-1	IMP	NDM-1	NDM-1	VIM-1	NDM-1	VIM-1
メロ ペネム	1	4	16	8	1	128	0.5
1	A	A	B	試験せず	B	試験せず	試験せず
2	A	A	B	試験せず	B	試験せず	試験せず
3	A	A	C	D	B	試験せず	試験せず
4	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
5	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
6	A	A	B	C	A	試験せず	試験せず
7	A	A	B	C	A	D	A
8	A	A	B	試験せず	A	試験せず	試験せず
9	A	A	B	C	A	試験せず	試験せず
10	A	A	C	試験せず	B	試験せず	試験せず
11	A	A	B	C	A	試験せず	試験せず
12	A	A	B	C	A	試験せず	試験せず
13	A	A	B	C	A	E	A
14	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
15	A	A	C	試験せず	B	試験せず	試験せず
16	A	A	D	試験せず	B	試験せず	試験せず
17	A	A	C	試験せず	A	試験せず	試験せず
18	B	B	C	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず

10

20

30

40

50

【表 5 4】

19	B	A	C	試験せず	B	試験せず	試験せず
20	B	A	C	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
21	A	A	B	B	A	D	B
22	B	A	D	試験せず	B	試験せず	試験せず
23	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
24	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
25	A	A	B	C	B	D	B
26	A	A	B	C	A	C	A
27	A	A	B	B	A	試験せず	試験せず
28	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
29	A	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
30	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
31	A	A	B	試験せず	A	試験せず	試験せず
32	A	A	B	試験せず	B	試験せず	試験せず
33	A	A	B	C	A	D	A
34	A	A	B	C	B	試験せず	試験せず
35	A	A	B	C	A	試験せず	試験せず
36	A	A	B	C	B	試験せず	試験せず
37	B	A	D	試験せず	B	試験せず	試験せず
38	A	A	B	C	A	E	A
39	A	A	C	試験せず	A	試験せず	試験せず
40	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
41	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
42	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
43	A	A	C	C	A	試験せず	試験せず
44	A	A	B	C	A	D	B

10

20

30

40

50

【表 5 5】

45	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
46	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
47	A	A	B	C	A	E	A
48	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
49	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
50	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
51	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
52	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
53	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
54	A	A	B	D	B	試験せず	試験せず
55	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
56	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
57	B	A	C	C	B	試験せず	試験せず
58	A	A	B	C	A	試験せず	試験せず
59	A	A	C	試験せず	A	試験せず	試験せず
60	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
61	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
62	A	A	C	D	B	試験せず	試験せず
63	A	A	B	試験せず	A	試験せず	試験せず
64	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
65	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
66	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
67	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
68	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
69	A	A	B	C	B	E	B
70	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず

10

20

30

40

50

【表 5 6】

71	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
72	A	A	B	C	B	試験せず	試験せず
73	A	A	B	試験せず	B	試験せず	試験せず
74	A	A	B	試験せず	B	試験せず	試験せず
75	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
76	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
77	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
78	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
79	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
80	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
81	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
82	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
83	A	A	C	C	B	試験せず	試験せず
84	B	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
85	A	A	B	試験せず	B	試験せず	試験せず
86	A	A	C	試験せず	B	試験せず	試験せず
87	A	A	B	C	B	試験せず	試験せず
88	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
89	A	A	C	試験せず	B	試験せず	試験せず
90	A	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
91	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
92	A	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず
93	A	A	B	C	A	D	A
94	A	A	B	C	B	試験せず	試験せず
95	A	A	B	C	B	D	A

【0218】

表のポイント：上記した表2の次の文字は、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を単位とする、 $A \leq 0.1$ 、 $B \leq 1$ 、 $C \leq 5$ 、 $D \leq 10$ 、 $E \leq 40$ および $F \leq 80$ のMIC（最小阻害濃度）値を表す。

【0219】

生物学的実施例3

化合物を細胞傷害性についても試験した。表3に示される下記のデータは試験化合物が有意ないずれの細胞傷害活性も示さなかったことを示す。

【0220】

表3：細胞傷害性アッセイ

10

20

30

40

50

【表 5 7】

実施例番号	HepG2 CC ₅₀ (μg/mL)
1	>256
2	>256
3	>256
6	>256
7	>256
8	>128
9	>256
10	>256
11	>256
12	>128
13	>256
15	>256
16	>256
17	>256
21	>256
25	>256
26	>256
27	>256
31	>256
32	>256
33	>256
35	>256
36	>256
38	>256
43	>256
44	>256
47	>256

10

20

30

40

50

【表 5 8】

54	>256
57	>256
58	>256
62	>256
63	>256
69	>256
72	>256
73	>256
74	>256
83	>256
85	>128
87	>256
93	>256
94	>256
95	>256

10

20

【0 2 2 1】

生物学の実施例 4

化合物を溶解性研究でも試験した。各サンプル（2 mg）を 1.75 mL の透明なバイアルに秤量して入れ、つづいてセイライン（40 μ L、50 mg/mL となるようにした）を添加した。特記されない限り、化合物は遊離塩基として試験された。得られた各混合物をかき混ぜ（必要な場合）、それぞれの溶解度を肉眼で同定した。

【0 2 2 2】

30

【表 5 9】

実施例番号	溶解度
25	可溶性
69	可溶性
W02019/220125 実施例 45	不溶性
W02019/220125 実施例 51(塩酸塩)	ボーダライン上の 可溶性
W02019/220125 実施例 62	可溶性
W02019/220125 実施例 63	不溶性

40

【0 2 2 3】

生物学の実施例 5

50

化合物を、Cerep SafetyScreen44 Panelにおいて、オフターゲット阻害についても試験した。表5に示される下記のデータは、試験した4種の化合物のうち、2種の化合物は、44のいずれのターゲットでも $\geq 50\%$ の阻害を示さないのに対して、他の2種の化合物は、44のターゲットのうちの2つで $\geq 50\%$ 阻害を示した。

【0224】

表5：オフターゲット阻害

【表60】

実施例番号	100 μ Mで阻害が $\geq 50\%$ の標的の数
W02019/220125 実施例 1	2
W02019/220125 実施例 25	2
25	0
69	0

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/407 (2006.01)
 A 6 1 K 31/401 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 A 6 1 K 31/541 (2006.01)
 C 0 7 D 403/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)
 C 0 7 D 487/10 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 C 0 7 D 451/02 (2006.01)
 A 6 1 K 31/46 (2006.01)

A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/407
 A 6 1 K 31/401
 A 6 1 K 31/454
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/541
 C 0 7 D 403/10
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/4178
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/403
 C 0 7 D 487/10
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 401/04
 C 0 7 D 401/14
 C 0 7 D 451/02
 A 6 1 K 31/46

C S P

英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、ミア
 サイド、インフェックス・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者

クーパー, イアン

英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、ミア
 サイド、インフェックス・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者

オー, デイビッド

英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、ミア
 サイド、インフェックス・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者

フィンレイソン, ジョナサン

英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、ミア
 サイド、インフェックス・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者

バント, アダム

英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、ミア
 サイド、インフェックス・セラピューティクス・リミテッド

(72)発明者

アペルクヴィスト, ピア

スウェーデン 17169 フッディング、フムレバック 37

(72)発明者

ヴァルバリ, ハンス

スウェーデン エスエー 141 22 フッディング、ピーオー・ボックス 1086

(72)発明者

ヴォーンセル, フレドリク

スウェーデン エスエー 431 66 メルンダル、ソルホイズガータン 5

(72)発明者

カーカム, ジェイムズ

英国エスケイ 10・4 ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク、ミア
 サイド、インフェックス・セラピューティクス・リミテッド

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献

特許第 7836853 (JP, B2)

国際公開第 2015/112441 (WO, A1)

特表 2016-520658 (JP, A)
国際公開第 2019/221122 (WO, A1)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)