

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6938545号
(P6938545)

(45) 発行日 令和3年9月22日 (2021.9.22)

(24) 登録日 令和3年9月3日 (2021.9.3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

A 6 1 P 3/12 (2006.01)

A 6 1 P 3/12

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/08

C O 7 D 417/12 (2006.01)

C O 7 D 417/12 C S P

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

請求項の数 68 (全 486 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-560884 (P2018-560884)
 (86) (22) 出願日 平成29年5月19日 (2017.5.19)
 (65) 公表番号 特表2019-516737 (P2019-516737A)
 (43) 公表日 令和1年6月20日 (2019.6.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/033634
 (87) 国際公開番号 W02017/201468
 (87) 国際公開日 平成29年11月23日 (2017.11.23)
 審査請求日 令和2年5月18日 (2020.5.18)
 (31) 優先権主張番号 62/339,773
 (32) 優先日 平成28年5月20日 (2016.5.20)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/432,152
 (32) 優先日 平成28年12月9日 (2016.12.9)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 506030826
 ゼノン・ファーマシューティカルズ・イン
 コーポレイテッド
 XENON PHARMACEUTICA
 LS INC.
 カナダ、ブイ5ジー・4ダブリュー8、ブ
 リティッシュ・コロンビア、バーナビー、
 ギルモア・ウェイ3650番
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

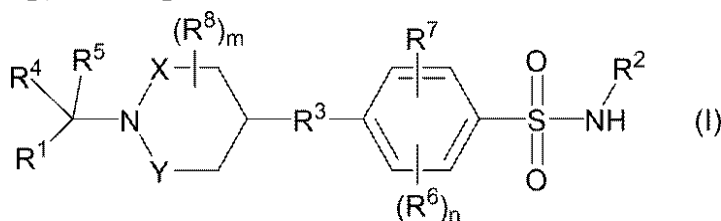
(54) 【発明の名称】 ベンゼンスルホンアミド化合物および治療剤としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化 6 6 7】



10

の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物であって、式 (I) において：

n は、1、2 または 3 であり；

m は、4 であり；

X は、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり；Y は、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^{13} は、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換された $C_{3\sim 15}$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_{6\sim 18}$ アリール、必要に応じて置換され

20

たアラルキル、必要に応じて置換された3～18員のN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換された5～14員のN-ヘテロアリール、必要に応じて置換された5～14員のO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された5～14員のS-ヘテロアリールであり；

R²は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R³は、-O-または-N(R¹³)-であり；

R⁴およびR⁵は各々独立して、水素、C₁～₁₂アルキル、C₁～₁₂ハロアルキル、必要に応じて置換されたC₃～₁₅シクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたC₆～₁₈アリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換された3～18員のヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換された5～14員のヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキルであるか；

あるいはR⁴とR¹とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたC₃～₁₅シクロアルキル、または必要に応じて置換された3～18員のヘテロシクリルを形成し、そしてR⁵は、水素、C₁～₁₂アルキル、C₁～₁₂ハロアルキル、必要に応じて置換されたC₃～₁₅シクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたC₆～₁₈アリール、必要に応じて置換された3～18員のヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換された5～14員のヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各R⁶は独立して、水素、C₁～₁₂アルキル、C₁～₁₂アルケニル、ハロ、C₁～₁₂ハロアルキル、シアノ、-OR¹⁴または必要に応じて置換されたC₃～₁₅シクロアルキルであり；

R⁷は、ハロ、C₁～₁₂ハロアルキル、シアノまたは-OR¹⁴であり；

各R⁸は独立して、水素、C₁～₁₂アルキル、ハロ、C₁～₁₂ハロアルキルまたは-OR¹⁴であるか；

あるいは2個のR⁸は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたC₃～₁₅シクロアルキルを形成し得；

R⁹、R¹⁰、R¹¹およびR¹²は各々独立して、水素、C₁～₁₂アルキル、C₁～₁₂ハロアルキルまたは-OR¹⁴であるか；

あるいはR⁹とR¹¹とは、必要に応じて置換されたC₁～₁₂アルキレン鎖を形成し；そして

R¹³は、水素、C₁～₁₂アルキルまたはC₁～₁₂ハロアルキルであり；

各R¹⁴は各々独立して、水素、C₁～₁₂アルキル、C₁～₁₂ハロアルキル、必要に応じて置換されたC₆～₁₈アリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R¹⁷は、直接結合または必要に応じて置換されたC₁～₁₂アルキレン鎖であり；

ただし、R³が-O-である場合、R²は、必要に応じて置換されたチアジアゾリルではなく、

各アラルキルは、式-R_b-R_cの基を指し、式中、R_bは、C₁～₁₂アルキレン鎖であり、R_cは、1個またはそれより多くのC₆～₁₈アリール基であり；

各シクロアルキルアルキルは、式-R_bR_gの基を指し、式中、R_bは、C₁～₁₂アルキレン鎖であり、R_gは、C₃～₁₅シクロアルキル基であり；

各ヘテロシクリルアルキルは、式-R_bR_hの基を指し、式中、R_bは、C₁～₁₂アルキレン鎖であり、R_hは、3～18員のヘテロシクリル基であり；

各ヘテロアリールアルキルは、式-R_bR_iの基を指し、式中、R_bは、C₁～₁₂アルキレン鎖であり、R_iは、5～14員のヘテロアリール基であり；

各必要に応じて置換されたアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキルおよびヘテロアリールアルキルの各アルキレン鎖基、および各必要に応じて置換されたアルキレン鎖は、以下の基：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、

10

20

30

40

50

ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ 、 $-S(O)_pOR^{22}$ 、 $-S(O)_tR^{22}$ 、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ のうちの1つによって置換され得；

各必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキルの各シクロアルキル基および各必要に応じて置換されたシクロアルキルは、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、オキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ 、 $-R^{21}N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ 、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ からなる群より独立して選択される1個またはそれより多くの置換基によって必要に応じて置換され得；

各必要に応じて置換されたアラルキルの各アリール基および各必要に応じて置換されたアリールは、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （式中、pは、1から2である）、 $-R^{21}N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ 、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ からなる群より独立して選択される1個またはそれより多くの置換基によって必要に応じて置換され得；

各必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキルの各ヘテロシクリル基、各必要に応じて置換されたヘテロシクリル、および各必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリルは、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （式中、pは、1から2である）、 $-R^{21}N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （式中、pは、1から2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （式中、tは、0から2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ からなる群より独立して選択される1個またはそれより多くの置換基によって必要に応じて置換され得；

各ヘテロアリールアルキルの各ヘテロアリール基、各必要に応じて置換されたヘテロアリール、各必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、各必要に応じて置換されたO-ヘテロアリール、各必要に応じて置換されたS-ヘテロアリール、および必要に応じて置換されたチアジアゾリルは、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （式中、pは、1から2である）、 $-R^{21}N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （式中、pは、1から2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （式中、tは、0から2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ からなる群より独立して選択される1個またはそれより多くの置換基によって必要に応じて置換され得；

10

20

30

40

50

R^{20} C(O) R^{22} 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_p R^{22}$ 、 $-R^{21}N=C(O)R^{20}R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_p OR^{22}$ 、 $-R^{21}-S(O)_t R^{22}$ および $-R^{21}-S(O)_p N(R^{20})_2$ からなる群より独立して選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって必要に応じて置換され得；

ここで、

各 p は、独立して 1 から 2 であり；

各 t は、独立して 0 から 2 であり；

各 R^{20} は、独立して、水素、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 15$ シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 $C_6 \sim 18$ アリール、アラルキル、3～18 員のヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、5～14 員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

各 R^{21} は、独立して、直接結合または直鎖もしくは分枝鎖の $C_1 \sim 12$ アルキレン鎖であり；

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $C_1 \sim 12$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 15$ シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、 $C_6 \sim 18$ アリール、アラルキル、3～18 員のヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、5～14 員のヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；

N-ヘテロアリールは、少なくとも 1 個の窒素を含む 5 から 14 員の環系であり；

O-ヘテロアリールは、5 から 14 員の環系であり、存在するヘテロ原子が酸素のみであり；そして

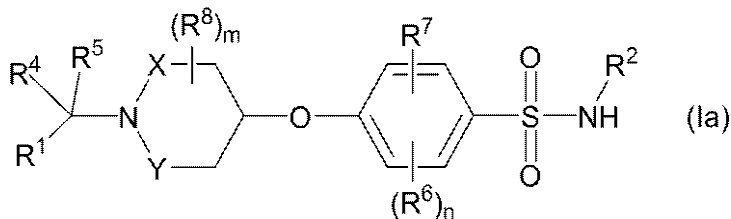
S-ヘテロアリールは、5 から 14 員の環系であり、存在するヘテロ原子が硫黄のみである、

個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 2】

R^3 は $-O-$ であり、ここで前記化合物は、以下の式 (Ia)：

【化 668】



を有する、

請求項 1 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 3】

n は、1 または 2 であり；

m は、4 であり；

X は、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり；

Y は、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^1 は、 $C_1 \sim 12$ アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換された $C_3 \sim 15$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_6 \sim 18$ アリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換された 3～18 員の N-ヘテロシクリル、必要に応じて置換された 5～14 員の N-ヘテロアリール、必要に応じて置換された 5～14 員の O-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された 5～14 員の S-ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 12$ アルキルまたは $C_1 \sim 12$ ハロア

ルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された $C_{3 \sim 15}$ シクロアルキルを形成し、そして R^5 は、水素、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{1 \sim 12}$ ハロアルキルまたは必要に応じて置換された $C_{6 \sim 18}$ アリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{1 \sim 12}$ アルケニル、ハロ、 $C_{1 \sim 12}$ ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換された $C_{3 \sim 15}$ シクロアルキルであり；

R^7 は、ハロ、 $C_{1 \sim 12}$ ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、ハロ、 $C_{1 \sim 12}$ ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された $C_{3 \sim 15}$ シクロアルキルを形成し得；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は、各々独立して、水素、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{1 \sim 12}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 12}$ アルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換された $C_{1 \sim 12}$ アルキレン鎖を形成し；そして

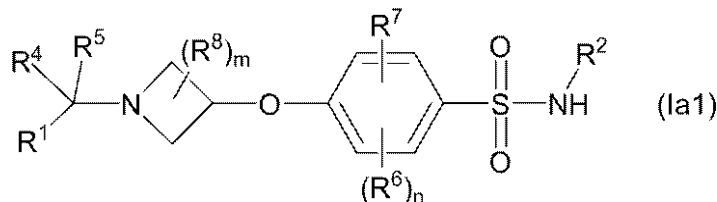
各 R^{14} は各々独立して、水素、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{1 \sim 12}$ ハロアルキル、必要に応じて置換された $C_{6 \sim 18}$ アリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換された $C_{1 \sim 12}$ アルキレン鎖である、請求項2に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項4】

XとYとの両方が直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式(Ia1)：

【化669】



を有する、

請求項3に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項5】

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールである、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルであり、

各必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルおよび必要に応じて置換されたチアジアゾリルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ 、 $-R^{21}N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ 、 $-R^{21}-S(O)$

$\text{R}^{2\ 2}$ および $-\text{R}^{2\ 1}-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{2\ 0})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

4-((1-ベンジルアゼチジン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項 6 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

R^2 は、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールである、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルであり、

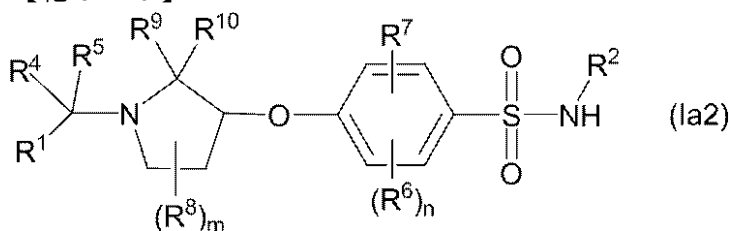
該必要に応じて置換されたピリジニルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{OR}^{2\ 0}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{2\ 0}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{N}(\text{R}^{2\ 0})_2$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\ 0}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2\ 0}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2\ 0})_2$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{N}(\text{R}^{2\ 0})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2\ 2}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{N}(\text{R}^{2\ 0})\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\ 2}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{N}(\text{R}^{2\ 0})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{2\ 2}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}\text{N}=\text{C}(\text{OR}^{2\ 0})\text{R}^{2\ 0}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{2\ 2}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{2\ 2}$ および $-\text{R}^{2\ 1}-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{2\ 0})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

X は $-\text{C}(\text{R}^9)\text{R}^{1\ 0}-$ であり、そして Y は直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式 (I a 2) :

【化 670】



を有する、

請求項 3 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 11】

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールである、請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルであり、

各必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルおよび必要に応じて置換されたチアジアゾリルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{OR}^{2\ 0}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{2\ 0}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{N}(\text{R}^{2\ 0})_2$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\ 0}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2\ 0}$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{2\ 0})_2$ 、 $-\text{R}^{2\ 1}-\text{N}(\text{R}^{2\ 0})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2\ 2}$ 、

$-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ 、 $-R^{21}N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

請求項 11 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 13】

R^2 は、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリアルである、請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 14】

R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルであり、

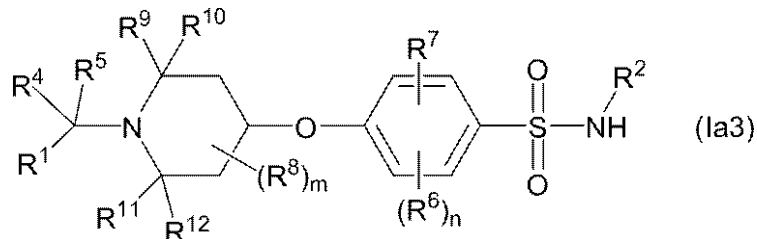
該必要に応じて置換されたピリジニルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリアル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ 、 $-R^{21}N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

請求項 10 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

X は $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そして Y は $-C(R^{11})R^{12}-$ であり、ここで前記化合物は、以下の式 (Ia3)：

【化 671】



を有する、

請求項 3 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 16】

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリアルである、請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルであり、

各必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルおよび必要に応じて置換されたチアジアゾリルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリアル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ 、 $-$

$R^{2\ 1}N=C(OR^{2\ 0})R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-S(O)_pOR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-S(O)_tR^{2\ 2}$ および $-R^{2\ 1}-S(O)_pN(R^{2\ 0})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

R^1 は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^9 、 $R^{1\ 0}$ 、 $R^{1\ 1}$ および $R^{1\ 2}$ は各々独立して、水素またはアルキルである、
請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

R^1 は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；

R^9 と $R^{1\ 1}$ とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し；そして

$R^{1\ 1}$ および $R^{1\ 2}$ は各々独立して、水素またはアルキルである、

請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

R^2 は、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールである、請求項 15 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 21】

R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルまたは必要に応じて置換されたピリミジニルであり、

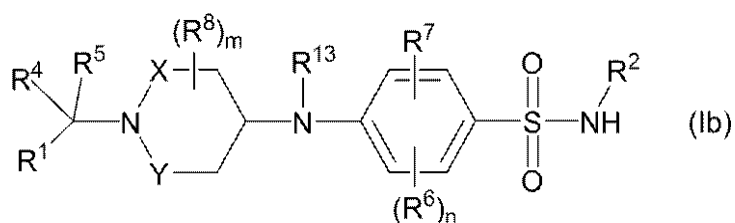
各必要に応じて置換されたピリジニルおよび必要に応じて置換されたピリミジニルが、
アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{2\ 1}-OR^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-OC(O)-R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)OR^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})C(O)OR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})C(O)R^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})S(O)_pR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}N=C(OR^{2\ 0})R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-S(O)_pOR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-S(O)_tR^{2\ 2}$ および $-R^{2\ 1}-S(O)_pN(R^{2\ 0})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 22】

R^3 は $-N(R^{1\ 3})-$ であり、ここで前記化合物は、以下の式 (Ib)：

【化 672】



を有する、

請求項 1 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 23】

n は、1 または 2 であり；

m は、4 であり；

X は、直接結合または $-C(R^9)R^{1\ 0}-$ であり；

10

20

30

40

50

Yは、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^1 は、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換された $C_{3\sim 15}$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_{6\sim 18}$ アリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換された3～18員のN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換された5～14員のN-ヘテロアリール、必要に応じて置換された5～14員のO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された5～14員のS-ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、 $C_{1\sim 12}$ アルキルまたは $C_{1\sim 12}$ ハロアルキルであるか；

10

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された $C_{3\sim 15}$ シクロアルキルを形成し、そして R^5 は、水素、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、 $C_{1\sim 12}$ ハロアルキルまたは必要に応じて置換された $C_{6\sim 18}$ アリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、 $C_{1\sim 12}$ アルケニル、ハロ、 $C_{1\sim 12}$ ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換された $C_{3\sim 15}$ シクロアルキルであり；

R^7 は、ハロ、 $C_{1\sim 12}$ ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、ハロ、 $C_{1\sim 12}$ ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された $C_{3\sim 15}$ シクロアルキルを形成し得；

20

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、 $C_{1\sim 12}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 12}$ アルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換された $C_{1\sim 12}$ アルキレン鎖を形成し；そして

R^{13} は、水素、 $C_{1\sim 12}$ アルキルまたは $C_{1\sim 12}$ ハロアルキルであり；

各 R^{14} は各々独立して、水素、 $C_{1\sim 12}$ アルキル、 $C_{1\sim 12}$ ハロアルキル、必要に応じて置換された $C_{6\sim 18}$ アリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

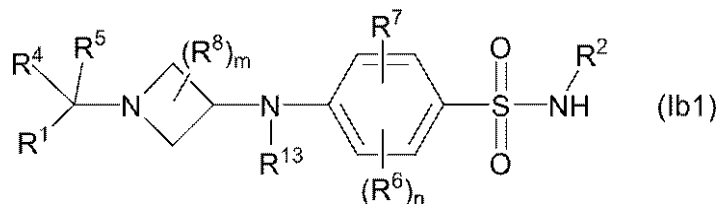
R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換された $C_{1\sim 12}$ アルキレン鎖である、請求項22に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

30

【請求項24】

XとYとの両方が直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式(Ib1)：

【化673】



40

を有する、

請求項23に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項25】

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールである、請求項24に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項26】

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリ

50

ルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルであり、

各必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルおよび必要に応じて置換されたチアジアゾリルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ 、 $-R^{21}N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

請求項 25 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 27】

R^2 は、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールである、請求項 24 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 28】

R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルであり、

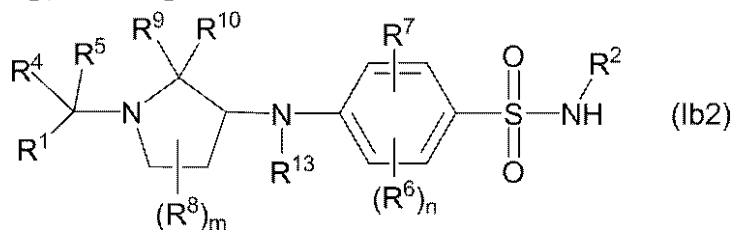
各必要に応じて置換されたピリジニルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ 、 $-R^{21}N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

請求項 27 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 29】

X は $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そして Y は直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式 (Ib2) :

【化 674】



を有する、

請求項 23 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 30】

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールである、請求項 29 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 31】

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルであり、

各必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルおよ

び必要に応じて置換されたチアジアゾリルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{2\ 1}-OR^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-OC(O)-R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)OR^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})C(O)OR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})C(O)R^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})S(O)_pR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}N=C(OR^{2\ 0})R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-S(O)_pOR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-S(O)_tR^{2\ 2}$ および $-R^{2\ 1}-S(O)_pN(R^{2\ 0})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

請求項 30 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 3 2】

R^2 は、必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、請求項 3 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 3】

R^1 は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^2 は、必要に応じて置換されたチアゾリルまたはイソオキサゾリルである、請求項 3 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 3 4】

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

30

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 4 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (3 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - (2 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

40

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

50

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - シクロプロピル - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 5 - ジクロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (4 - プロピルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

20

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - クロロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - フェネチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (イソチアゾール - 3 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

30

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (イソチアゾール - 3 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 3 - ((3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) 安息香酸メチル ;

40

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (エチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

50

(S) - 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - イソプロポキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 6 - ジメチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロ - 2 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - フェネチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (((2 R, 3 R) - 1 - ベンジル - 2 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - クロロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 10

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルベンジル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 20

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (((3 S, 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 30

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 40

4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (イソチアゾール - 4 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 50

－イル) (メチル) アミノ) －3－メチル－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) －4－((1－ベンジルピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －2－フルオロ－5－メチル－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －4－((1－ベンジルピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －5－(ジフルオロメチル) －2－フルオロ－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －5－クロロ－2－フルオロ－4－(メチル (1－(2－メチルベンジル) ピロリジン－3－イル) アミノ) －N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －5－クロロ－2－フルオロ－4－((1－(2－ヒドロキシベンジル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －5－クロロ－2－フルオロ－4－((1－(3－フルオロベンジル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －5－クロロ－4－((1－(2, 3－ジフルオロベンジル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －2－フルオロ－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －5－クロロ－2－フルオロ－4－(メチル (1－(3－(トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン－3－イル) アミノ) －N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －5－クロロ－2－フルオロ－4－((1－(2－フルオロ－3－メチルベンジル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －5－クロロ－2－フルオロ－4－((1－(2－フルオロ－5－メトキシベンジル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －5－クロロ－4－((1－(3－(ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －2－フルオロ－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) －4－((1－ベンジル－3－メチルピロリジン－3－イル) アミノ) －3－クロロ－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －2－フルオロ－5－メチル－4－(メチル (1－(2－メチルベンジル) ピロリジン－3－イル) アミノ) －N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －2－フルオロ－4－((1－(4－ヒドロキシベンジル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －5－メチル－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －4－((1－ベンジルピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －N－(チアゾール－4－イル) －3－(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －2－フルオロ－4－((1－(2－フルオロ－3－メチルベンジル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －5－メチル－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －4－((1－(2, 5－ジフルオロベンジル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －3－メチル－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －4－((1－ベンジルピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －2－フルオロ－3－メチル－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －4－((1－(4－プロモベンジル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －5－クロロ－2－フルオロ－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) －5－クロロ－2－フルオロ－4－((1－(2－フルオロベンジル) ピロリジ

10

20

30

40

50

ン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-メトキシベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

(S)-4-((5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル) アミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル) (メチル) アミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2,6-ジフルオロ-3-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -3-クロロ-2,6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

20

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-5-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ) -3-クロロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -3-クロロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(3-メチルベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

30

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(3-メチルベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-((1-(3-クロロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

40

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミドビス(トリフルオロ酢酸) 塩;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -3-クロロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

3-クロロ-4-(メチル((S)-1-((S)-1-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

3-クロロ-4-(メチル((S)-1-((R)-1-フェニルエチル) ピロリジン

50

- 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;
 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N -
 - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (S) - 3 - クロロ - 4 - (メチル (1 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピロリ
 ジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) ア
 ミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) ア
 ミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;
 (R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) 10
 アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;
 4 - ((t r a n s - 1 - ベンジル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3
 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;
 4 - ((c i s - 1 - ベンジル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - ク
 ロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド; および
 (S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フル
 オロ - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド
 から選択される、請求項 33 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶
 媒和物。

【請求項 35】

R^1 は、必要に応じて置換された N - ヘテロシクリル、必要に応じて置換された N - ヘ
 テロアリール、必要に応じて置換された O - ヘテロアリールまたは必要に応じて置換され
 た S - ヘテロアリールであり; そして

R^2 は、必要に応じて置換されたチアゾリルであり、

該必要に応じて置換されたチアゾリルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル
 、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロ
 アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロ
 アリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ 、 $-R^{21}N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ 、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ からなる群より選択される 1 個または
 それより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、
 請求項 29 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 36】

(S) - 4 - ((1 - ((1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル
) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チア
 ザール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((4 - メチルチアゾール -
 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベ
 ンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (ピリジン - 2 - イルメチル
) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンア
 ミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((1 - (2, 2, 2 - トリ
 フルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミ
 ノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((2 - メチルチアゾール -
 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベ

ンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ((1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((5 - メチルフラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((2 - イソプロピルオキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (キノリン - 8 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ((4 - シクロプロピルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ((6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (チアゾール - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ((2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((4 - メチルオキサゾール

10

20

30

40

50

－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)アミノ)－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－2－フルオロ－4－((1－((3－イソプロポキシピリジン－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)(メチル)アミノ)－5－メチル－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－2－フルオロ－4－((1－((3－フルオロ－6－メチルピリジン－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)(メチル)アミノ)－3－メチル－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－5－クロロ－2－フルオロ－4－((1－((3－メトキシピリジン－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)(メチル)アミノ)－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

10

(S)－4－((1－((6－ブロモピリジン－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)(メチル)アミノ)－5－クロロ－2－フルオロ－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－4－((1－((1H－ピロール－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)(メチル)アミノ)－5－クロロ－2－フルオロ－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－5－クロロ－2－フルオロ－4－(メチル(1－((5－メチルフラン－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)アミノ)－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

20

(S)－2－フルオロ－5－メチル－4－(メチル(1－(チアゾール－4－イルメチル)ピロリジン－3－イル)アミノ)－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－4－((1－((1,5－ジメチル－1H－ピラゾール－3－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)(メチル)アミノ)－2－フルオロ－5－メチル－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－3－クロロ－2,6－ジフルオロ－4－(メチル(1－((6－メチルピリジン－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)アミノ)－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－5－クロロ－2－フルオロ－4－(メチル(1－((1－メチル－1H－ピロール－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)アミノ)－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

30

(S)－4－((1－((1H－インドール－3－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)(メチル)アミノ)－5－クロロ－2－フルオロ－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－2－フルオロ－5－メチル－4－(メチル(1－((5－(トリフルオロメチル)フラン－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)アミノ)－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－2－フルオロ－5－メチル－4－(メチル(1－(オキサゾール－4－イルメチル)ピロリジン－3－イル)アミノ)－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

40

(S)－2－フルオロ－5－メチル－4－(メチル(1－((1－(2,2,2－トリフルオロエチル)－1H－ピラゾール－3－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)アミノ)－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－2－フルオロ－4－((1－((3－メトキシピリジン－2－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)(メチル)アミノ)－5－メチル－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)－5－クロロ－2－フルオロ－4－(メチル(1－((1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)アミノ)－N－(チアゾール－4－イル)ベンゼンスルホンアミド；

50

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - ((6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (イソキノリン - 8 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((2 - イソプロピルチアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

20

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((5 - メチルイソチアゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ((1 H - インドール - 5 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

30

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

40

(S) - 4 - ((1 - ((5 - クロロチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チア

50

ゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-((6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((5-メチルチオフェン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

10

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((2-メチル-5-(トリフルオロメチル)オキサゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-((2,5-ジメチルオキサゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;および

20

(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(メチル(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、請求項35に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項37】

R¹は、アルキル、-R¹⁷-OR¹⁴または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり;そして

30

R⁴およびR⁵は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか;

あるいはR⁴とR¹とは、これらが結合している炭素と一緒に、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そしてR⁵は、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールである、

請求項29に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項38】

2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル((S)-1-((1s,3R)-3-フェニルシクロブチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

40

(S)-5-クロロ-4-((1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(3,3-ジメチルブチル)ピロリジン-3-イル

50

) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - (((S) - 1 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (1 - (2 - フルオロフェニル) シクロブチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

5 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((1 r, 3 S) - 3 - フェニルシクロブチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - (シクロヘキシルメチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

20

3 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

5 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ネオペンチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; および

(S) - 4 - ((1 - (3, 3 - ジメチルブチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

30

から選択される、請求項 37 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 39】

R² は、必要に応じて置換された 6 員 N - ヘテロアリールである、請求項 29 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 40】

R² は、必要に応じて置換されたピリジニルであり、

各必要に応じて置換されたピリジニルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{2\ 1}-OR^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-OC(O)-R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)OR^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})C(O)OR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})C(O)R^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})S(O)_pR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}N=C(OR^{2\ 0})R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-S(O)_pOR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-S(O)_tR^{2\ 2}$ および $-R^{2\ 1}-S(O)_pN(R^{2\ 0})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

40

請求項 39 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 41】

50

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - (メチル (1 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドビス (トリフルオロ酢酸) 塩 ;

3 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - (((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ; および

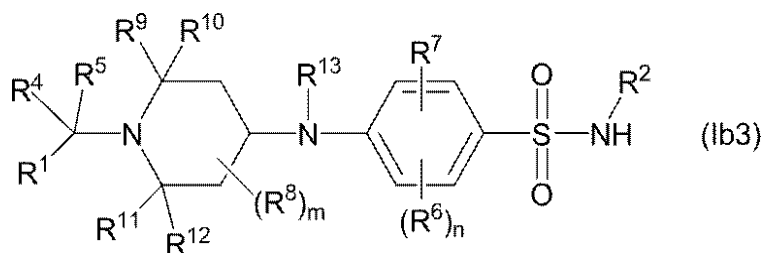
5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、請求項 40 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 42】

X は $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そして Y は $-C(R^{11})R^{12}-$ であり、ここで前記化合物は、以下の式 (Ib3) :

【化 675】



を有する、

請求項 22 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 43】

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリアルである、請求項 42 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 44】

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルであり、

各必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルおよび必要に応じて置換されたチアジアゾリルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R$

R^{20} 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}\text{N}=\text{C}(\text{OR}^{20})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ および $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{20})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

請求項 43 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 45】

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

10

(R)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ)-3-クロロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、請求項 44 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 46】

R^{21} は、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールである、請求項 42 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 47】

R^{21} は、必要に応じて置換されたピリジニルであり、

該必要に応じて置換されたピリジニルが、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-\text{R}^{21}-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}\text{N}=\text{C}(\text{OR}^{20})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ および $-\text{R}^{21}-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{20})_2$ からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る、

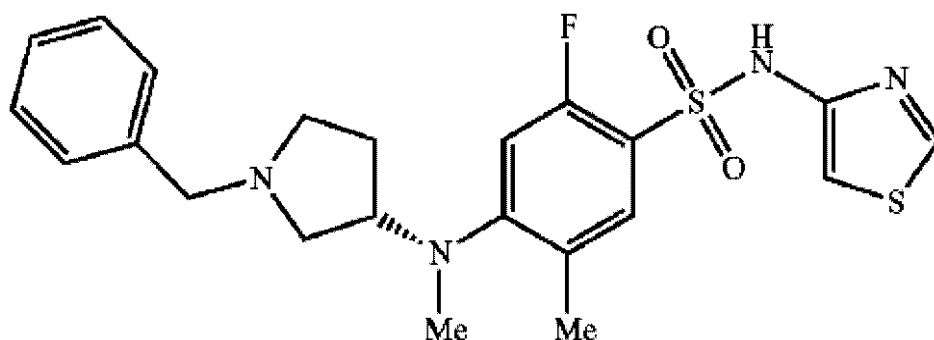
30

請求項 46 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 48】

式：

【化 676】



40

によって表される、(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンア

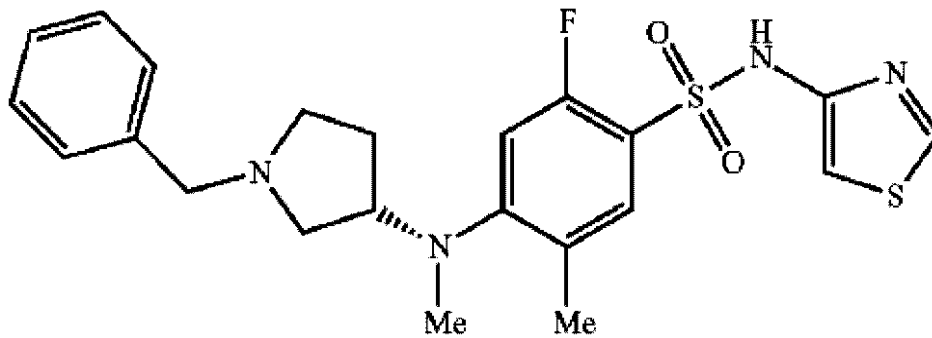
50

ミドである化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 49】

式：

【化 677】



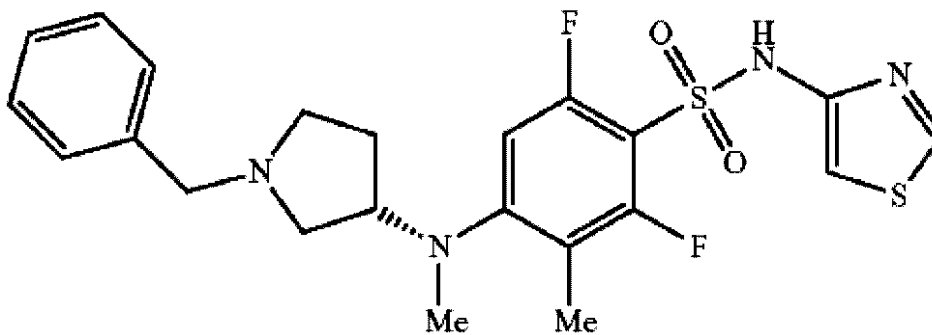
10

によって表される、(S)-4-((1-benzylpyrrolidin-3-yl)methyl)amino-2-fluoro-5-methyl-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide である、化合物。

【請求項 50】

式：

【化 678】



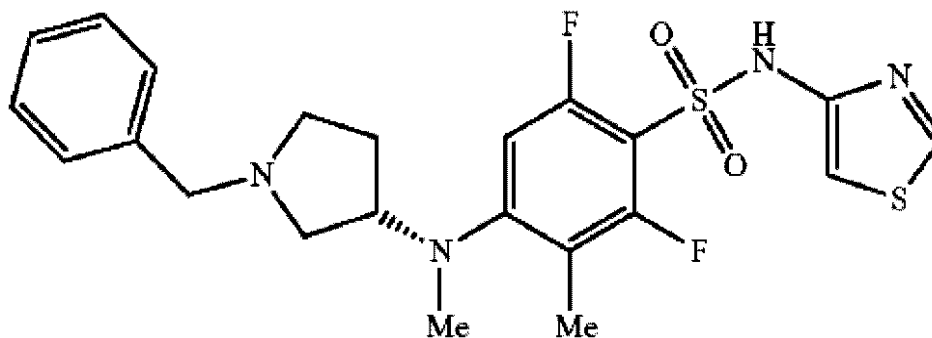
20

によって表される、(S)-4-((1-benzylpyrrolidin-3-yl)methyl)amino-2,6-difluoro-3-methyl-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide である化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 51】

式：

【化 679】



30

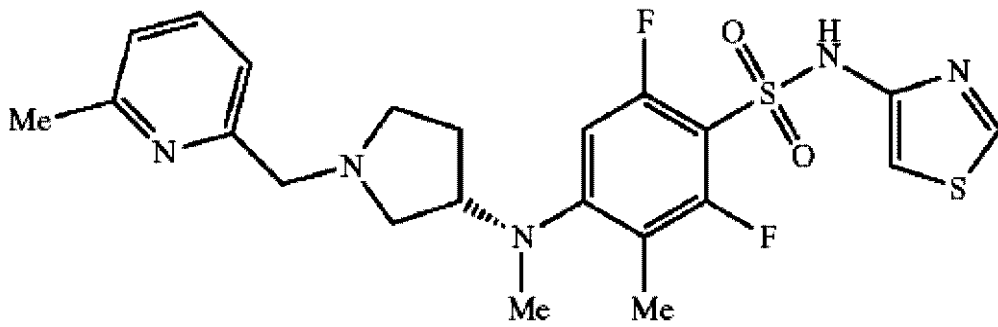
40

によって表される、(S)-4-((1-benzylpyrrolidin-3-yl)methyl)amino-2,6-difluoro-3-methyl-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide である、化合物。

【請求項 52】

50

式：
【化 6 8 0】

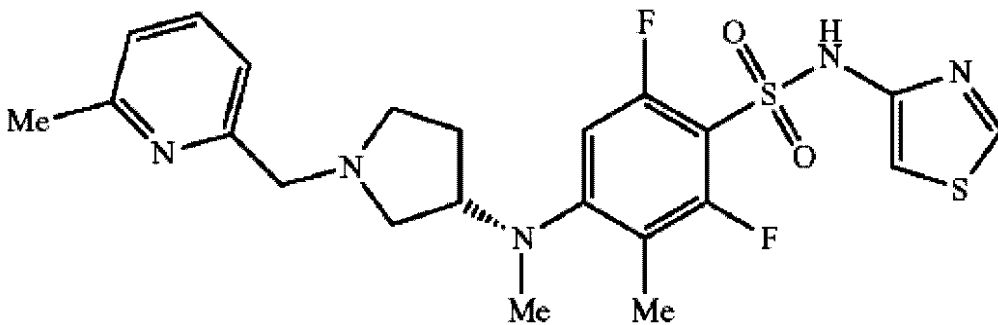


10

によって表される、(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(メチル(1-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5 3】

式：
【化 6 8 1】



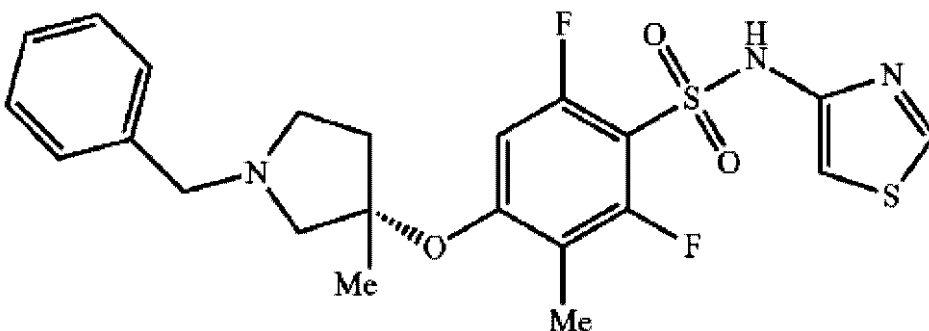
20

によって表される、(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(メチル(1-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、化合物。

30

【請求項 5 4】

式：
【化 6 8 2】



40

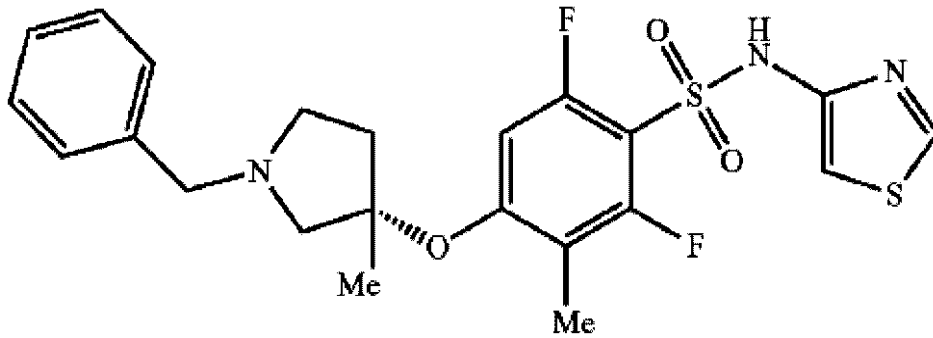
によって表される、(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5 5】

式：

50

【化 6 8 3】



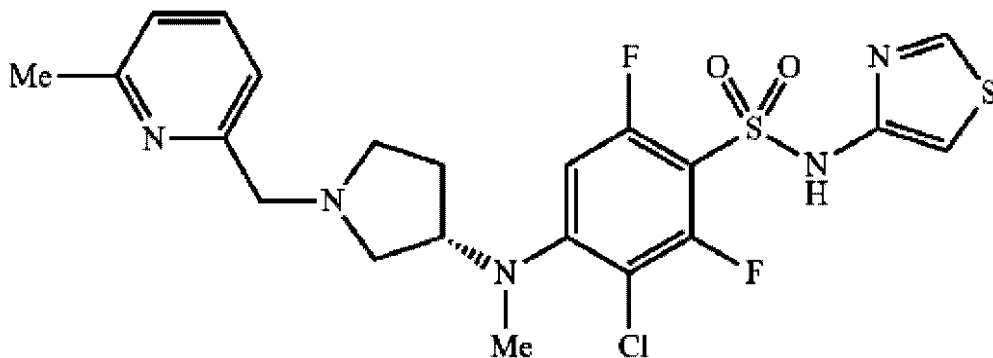
10

によって表される、(S) - 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドである、化合物。

【請求項 5 6】

式：

【化 6 8 4】



20

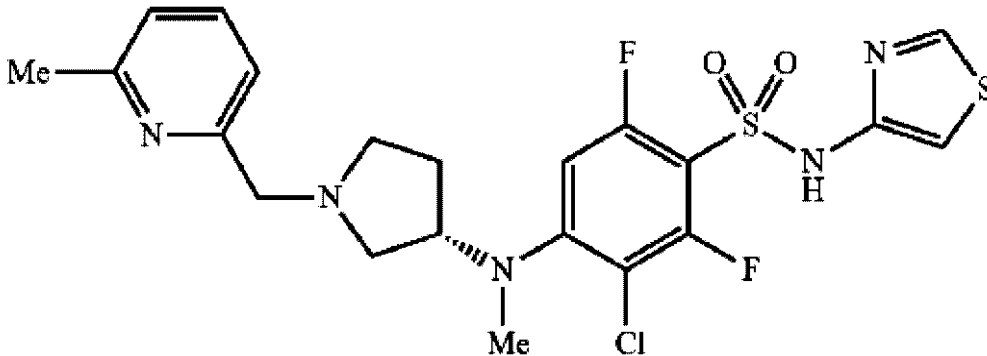
によって表される、(S) - 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチル (1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドである化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

30

【請求項 5 7】

式：

【化 6 8 5】



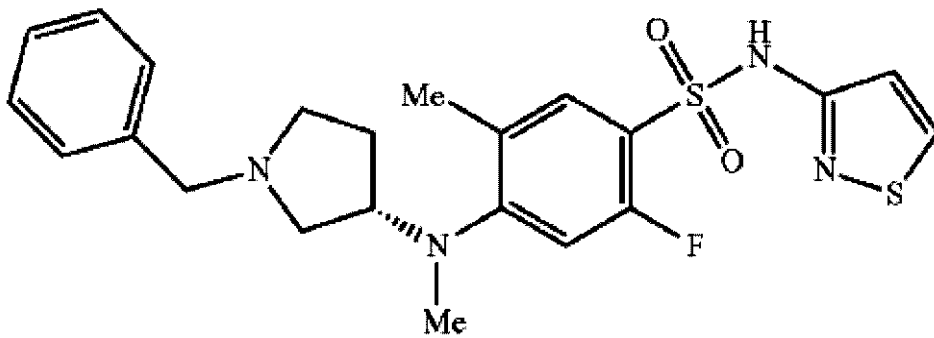
40

によって表される、(S) - 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチル (1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドである、化合物。

【請求項 5 8】

50

式：
【化 6 8 6】

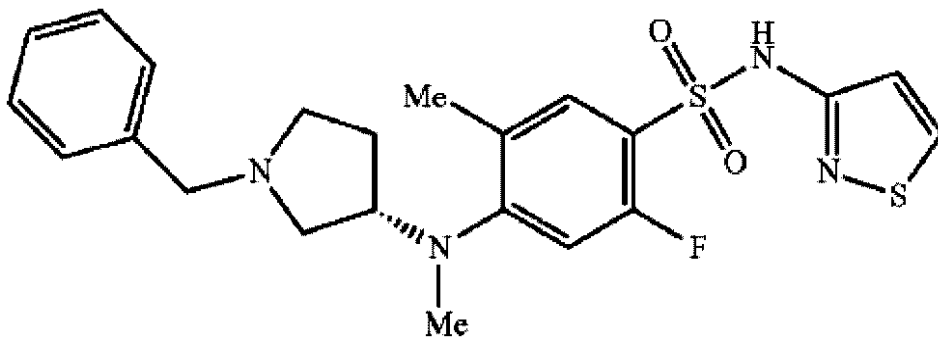


10

によって表される、(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドである化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5 9】

式：
【化 6 8 7】



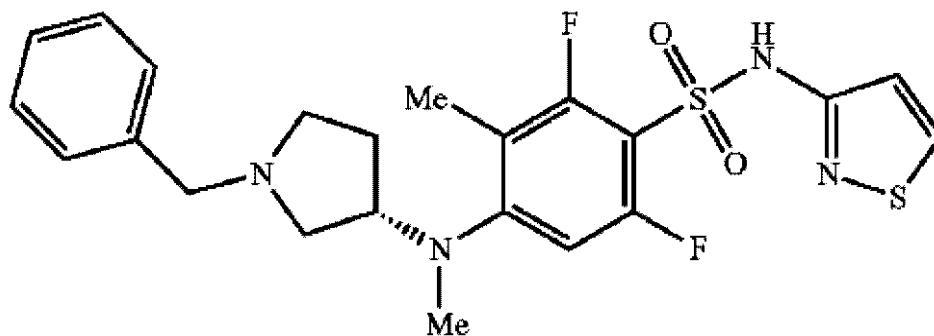
20

によって表される、(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドである、化合物。

30

【請求項 6 0】

式：
【化 6 8 8】



40

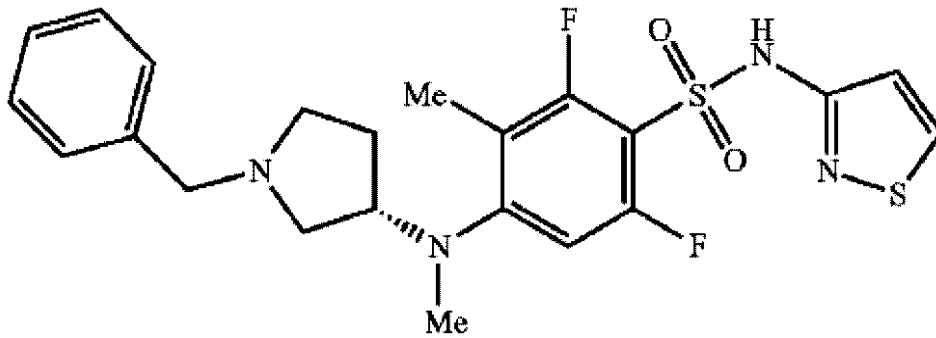
によって表される、(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミドである化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6 1】

式：

50

【化 6 8 9】



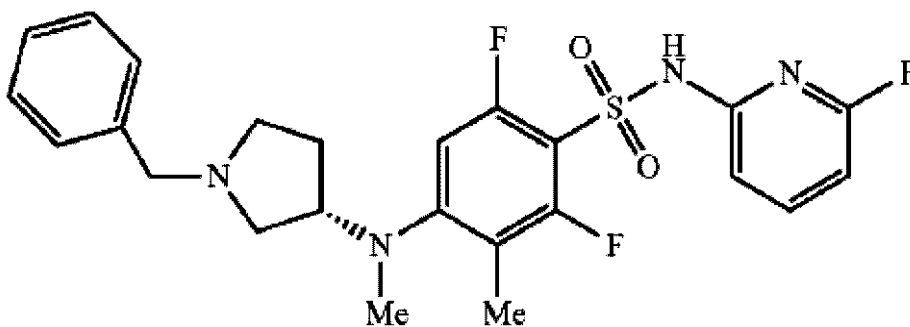
10

によって表される、(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (イソチアゾール - 3 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミドである、化合物。

【請求項 6 2】

式：

【化 6 9 0】



20

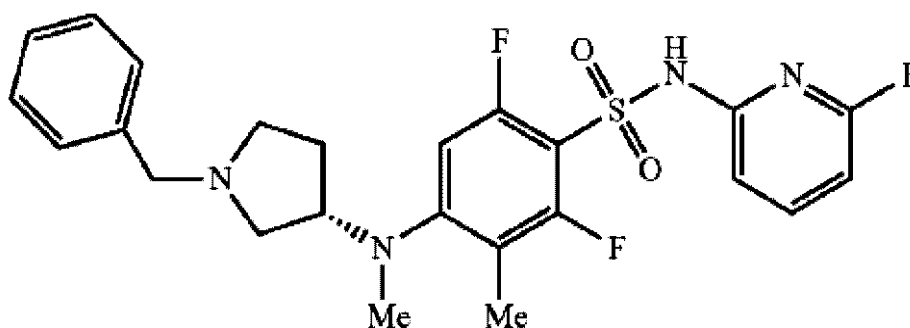
によって表される、(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミドである化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

30

【請求項 6 3】

式：

【化 6 9 1】



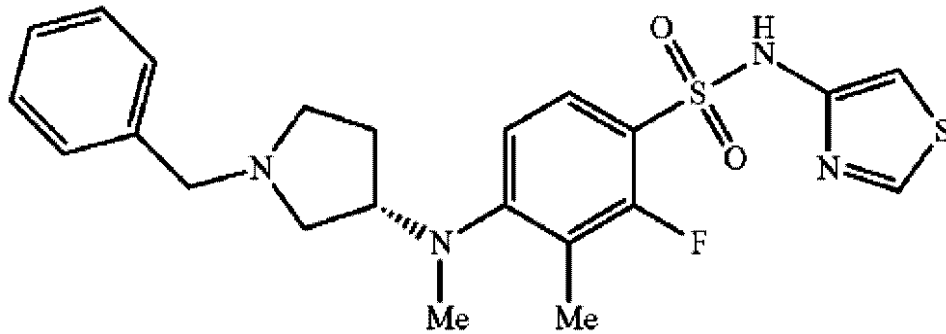
40

によって表される、(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミドである、化合物。

【請求項 6 4】

式：

【化 6 9 2】



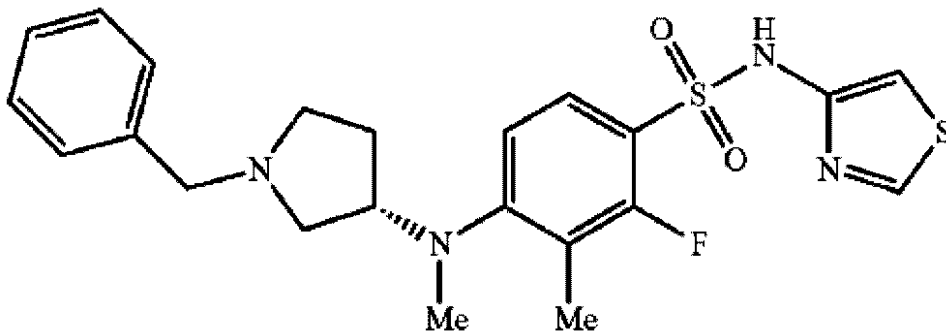
10

によって表される、(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドである化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6 5】

式：

【化 6 9 3】



20

によって表される、(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドである、化合物。

30

【請求項 6 6】

薬学的に受容可能な賦形剤、および請求項 1 ～ 6 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 6 7】

哺乳動物において、N a v 1 . 6 活性に関連する疾患または状態を処置するための請求項 6 6 に記載の薬学的組成物であって、該疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害である、薬学的組成物。

【請求項 6 8】

哺乳動物において、N a v 1 . 6 活性に関連する疾患または状態を処置するための薬物の調製における、請求項 1 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物の使用であって、該疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害である、使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、ベンゼンスルホンアミド化合物、この化合物を含む薬学的組成物、ならびに、ナトリウムチャンネルで媒介される疾患または状態（例えばてんかんおよび／またはてんかん発作障害など）ならびにナトリウムチャンネルの媒介に伴う他の疾患および状態の処置

50

において、この化合物およびこの薬学的組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

電位開口型ナトリウムチャネル (Na_v) は、筋肉および神経における細胞の興奮性の重要な決定因子である (Hille, B, Ion Channels of Excitable Membranes (2001), Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.)。特に、4つのアイソフォーム $\text{Na}_v 1.1$ 、 $\text{Na}_v 1.2$ 、 $\text{Na}_v 1.3$ 、および $\text{Na}_v 1.6$ は、中枢神経系のニューロンにおけるナトリウム電流の大部分を担う。 $\text{Na}_v 1.3$ は主として、胚で発現される。新生児期を過ぎると、 $\text{Na}_v 1.1$ 、 $\text{Na}_v 1.2$ 、および $\text{Na}_v 1.6$ が、脳におけるニューロンシグナル伝達を調節する重要なアイソフォームである (Catterall, W. A., Annual Review of Pharmacology and Toxicology (2014年), 第54巻, 317-338頁)。

10

【0003】

$\text{Na}_v 1.5$ は、主として心筋細胞 (心房、心室、洞房結節、房室結節および心臓のプルキンエ線維が挙げられる) において発現される (Raymond, C. K. ら, J. Biol. Chem. (2004年), 第279巻, 第44号, 46234-41頁)。ヒト $\text{Na}_v 1.5$ の変異は、多数の不整脈症候群 (例えば、QT3延長 (LQT3)、Brugada症候群 (BS)、遺伝性心臓伝導欠損、夜間突然死症候群 (SUNDS) および乳児突然死症候群 (SIDS) が挙げられる) をもたらす (Liu, H. ら, Am. J. Pharmacogenomics (2003年), 第3巻, 第3号, 173-9頁)。ナトリウムチャネル遮断薬治療が、心律動異常を処置する際に広範に使用されている。

20

【0004】

てんかんとは、脳における興奮性シグナルと抑制性シグナルとの繊細な釣り合いが平衡から外れると起こる、脳における過度の同期の興奮性によって特徴付けられる状態である。これは、過剰な興奮、または抑制の欠乏のいずれかに起因して起こり得る。 Na_v チャネルをコードする遺伝子の変異は、両方の型の不均衡に結び付けられている。

【0005】

$\text{Na}_v 1.1$ は、抑制性介在ニューロンの主要な Na_v アイソフォームとして同定されている (Yu, F. H. ら, Nat. Neurosci. (2006年), 第9巻, 1142-1149頁)。これらの介在ニューロンは、興奮性グルタミン作用性ニューロンを含めた他の多くのニューロンにシナプスを形成する。介在ニューロンにおける活動電位は、神経伝達物質 GABA の、他のニューロンへの放出を誘導し、これらを過分極させ、従って、興奮を抑える。これは、制御されたシグナル伝達を可能にし、局所シグナルが大きい脳領域にわたって広がる興奮の波に拡大することを防ぐ、負のフィードバックをもたらす。抑制性介在ニューロンにおけるこの重要な役割に起因して、 $\text{Na}_v 1.1$ チャネル機能を損なわせる変異は、これらのニューロンが活性化して GABA を放出することの失敗をもたらし得る (Ogiwara, I. ら, J. Neurosci. (2007年), 第27巻, 5903-5914頁; Martin, M. S. ら, J. Biol. Chem. (2010年), 第285巻, 9823-9834頁; Cheah, C. S. ら, Channels (Austin) (2013年), 第7巻, 468-472頁; および Dutton, S. B. ら, (2013年), 第49巻, 211-220頁)。その結果は、脳の抑制性トーンの損失、およびグルタミン作用性ニューロンの興奮性の封じ込めの失敗である。この抑制性介在ニューロンの失敗は、脳の領域にわたるニューロンの異常な広範囲規模の同期興奮 (てんかん) をもたらし得る。

30

40

【0006】

$\text{Na}_v 1.1$ をコードする遺伝子 (SCN1A) の変異は、2つの広いクラス、すなわち、熱性痙攣プラスを伴う全身てんかん (GEFS+) を引き起こすもの、および乳児重症ミオクロニーてんかん (SMEI) (ドラベ症候群または早期乳児てんかん性脳症 6 (

50

EIEE6)としても公知)を引き起こすものに入る(McKusik, V. K. ら, A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, EIEE6(2012年), Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University)。SMEI変異は、異型接合の常染色体優勢変異であり、そしてしばしば、機能をほとんどまたは全く持たないチャネルをもたらす遺伝子欠失または短縮によって引き起こされる。これらの変異は新規に起こるか、または数例において、無症候性のモザイク親において起こることが示されている(Tuncer, F. N. ら, Epilepsy Research(2015年), 第113巻, 5-10頁)。患者は、表現型は正常に誕生し、そして痙攣の発症(代表的に、月齢6~年齢1の間)まで、発達のマイルストーンに差し掛かる。この発症の時点は、胚のアイソフォーム $Na_v1.3$ の発現の正常な減少および同時に起こる $Na_v1.1$ の上昇の結果であると考えられる。 $Na_v1.1$ チャネルが正常レベルに達しない場合、この表現型が明らかになる(Cheah, C. S. ら, Channels(Austin)(2013年), 第7巻, 468-472頁)。最初の痙攣はしばしば、熱性のエピソードにより誘発され、そしててんかん重積持続状態として現れ得る。痙攣は、人生の最初の数年間にわたって持続し、そして頻度および重篤度が増大し、そして1日あたり100を超えるエピソードの頻度に達し得る。痙攣は、熱によって誘発され得るか、または明白な原因なしに自発的に生じ得る。痙攣の発症後、患者は、発達のマイルストーンを逃し始め、そして重大な認知および行動の不足が生じる(Dravet, C. およびOguni, H., Handbook of Clinical Neurology(2013年), 第111巻, 627-633頁)。表現型で診断されたドラベ症候群患者のうちの80~85%が、SCN1A内に原因となる変異を有すると考えられ、一方、患者のうちの他の15~20%は、他の変異を有するか、または、病因が未知である。SMEI患者では、てんかんにおける予期せぬ突然死(SUDEP)が高率で存在し、患者のうち推定37%が、SUDEPによって死亡しているが、この破滅的な転帰に係る機構は不確かなままである(Massey, C. A., ら, Nature Reviews Neurology(2014年), 第10巻, 271-282頁)。カルバマゼピンおよびフェニトインのような、電位依存型ナトリウムチャネルを非選択的に標的とする臨床上有用な抗てんかん薬は、SMEI患者に禁忌である。なぜなら、これらの薬は、これらの患者において発作を悪化させ得るからである(Wilmshurst, J. M. ら, Epilepsia(2015年), 第56巻, 1185-1197頁)。これは、患者が $Na_v1.1$ 機能のさらなる低下に耐えられないせいであろうと推定される。

【0007】

GEFS+はしばしば、比較的穏やかな痙攣表現型と一致する比較的穏やかなチャネル機能不全を誘導する、ミスセンスSCN1A変異によって引き起こされる。多数の、数を増している変異が同定されており、そして表現型の重篤度と浸透度との両方が、かなり変化している。多くのGEFS+患者が痙攣表現型から抜け出すが、全員が抜け出すわけではなく、そして小児期てんかんを有するGEFS+患者は、成人として、一般的な集団よりも、てんかんにかかりやすい。GABA作動性シグナル伝達に参与する他の遺伝子(ナトリウムチャネルの補助的なサブユニットをコードするSCN1B、およびGABA_AレセプターのサブユニットをコードするGABRG2など)に欠損を引き起こす変異もまた、GEFS+を引き起こし得る(Helbig, I., Seminars in Neurology(2015)第35巻, 288-292頁)。

【0008】

SMEI患者およびGEFS+患者において同定された同じ変異を抱くトランスジェニックマウスが開発された。両方の場合において、これらのマウスは、ヒト表現型を良好に複製するが、この表現型の浸透性は、遺伝的背景によって有意に影響を受け得る。数個のマウス株は、この変異に対して比較的良好に耐性を有するが、他の下部においては、同じ変異が、深刻な痙攣表現型を引き起こし得る。これらの差異は、興奮性の表現型を調節する他の遺伝子の発現の異なるレベルに起因すると推定される(Miller, A. R. ら

10

20

30

40

50

, *Genes, Brain, and Behavior* (2014年), 第13巻, 163–172頁; Mistry, A. M. ら, *Neurobiology of Disease* (2014年), 第65巻, 1–11頁; および Hawkins, N. A. ら, *Epilepsy Research* (2016年), 第119巻, 20–23頁)。

【0009】

脳において、 $Na_v1.2$ および $Na_v1.6$ は主として、興奮性グルタミン酸作用性ニューロンにおいて発現される。両チャネルは、活動初期セグメント (AIS) (ニューロン細胞体に隣接する、入力を統合するように働き、そしてこの細胞体および遠位の樹状突起への活動電位伝搬を開始させる、ニューロンの領域) において特に濃厚である (Roryeck, M. ら, *J. Neurophysiol.* (2008年), 第100巻, 2361–2380頁; Vega, A. V. ら, *Neurosci. Lett.* (2008年), 第442巻, 69–73頁; および Hu, W. ら, *Nat. Neurosci.* (2009年), 第12巻, 996–1002頁)。 $Na_v1.6$ は、初期 AIS (細胞体から遠位) に特に濃厚に局在する傾向があり、ここで、活動電位の開始を誘発するように働くと考えられる。 $Na_v1.2$ は、AIS の、細胞体に最も近いセグメントにより高度に局在する。SCN2A ($Na_v1.2$) と SCN8A ($Na_v1.6$) との両方における変異が、てんかんおよび認知遅延に結び付けられている。これらの変異の影響は、チャネル機能に対する影響のレベルと、患者の表現型との両方において、様々である。 $Na_v1.2$ と $Na_v1.6$ との両方は、末梢ニューロンにおいてもまた発現される。 $Na_v1.6$ は、有髄ニューロンのランヴィエ節において特に濃厚であり、ここで、健康な状態および高速ニューロンシグナル伝達を維持するために重要である。

【0010】

ほんの少数の $Na_v1.2$ 変異のみを記載したが、これらは主として、中枢神経系の病理、特に、てんかんと結び付けられている (Kearney, J. A. ら, *Neuroscience* (2001年), 第102巻, 307–317頁; Zarem, A. ら, *European Journal of Paediatric Neurology: EJPEN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* (2014年), 第18巻, 567–571頁; Fukasawa, T. ら, *Brain & Development* (2015年), 第37巻, 631–634頁; Howell, K. B. ら, *Neurology* (2015年), 第85巻, 958–966頁; Saitoh, M. ら, *Epilepsy Research* (2015年), 第117巻, 1–6頁; Samanta, D. ら, *Acta Neurologica Belgica* (2015年), 第115巻, 773–776頁; Carroll, L. S. ら, *Psychiatric Genetics* (2016年), 第26巻, 60–65頁; および Schwarz, N. ら, *Journal of Neurology* (2016年), 第263巻, 334–343頁)。てんかん変異は、本来は、機能変異の増大であると推定される。すなわち、これらの変異はナトリウム電流の量の増大をもたらし、これによって興奮性を増大させる。合理的な疑いの余地なく、インビボでチャネル機能に対する影響を樹立することは困難であり、そしてこれらの変異のうちの数個は依然として、機能表現型の損失をもたらし得る。

【0011】

SCN8A における変異も同様に、 $Na_v1.6$ チャネルに対する機能影響のある程度の増大および損失を示すことが報告されているが、 $Na_v1.6$ に関しては、試験された大部分の変異が、機能表現型の増大と関連付けられている。 $Na_v1.6$ における変異は、てんかんおよび自閉症スペクトラム障害と結び付けられている (Trudeau, M. M. ら, *Journal of Medical Genetics* (2006年), 第43巻, 527–530頁; Veeramah, K. R. ら, *Am. J. Hum. Genet.* (2012年), 第90巻, 502–510頁; Vaher, U. ら, *Journal of Child Neurology* (2013); de Kovel, C. G

ら, *Epilepsy Research* (2014); Estacion, M. ら, *Neurobiology of Disease* (2014年), 第69巻, 117-123頁; Ohba, C. ら, *Epilepsia* (2014年), 第55巻, 994-1000頁; Wagnon, J. L. ら, *Human Molecular Genetics* (2014); Kong, W. ら, *Epilepsia* (2015年), 第56巻, 431-438頁; および Larsen, J. ら, *Neurology* (2015年), 第84巻, 480-489頁)。最もよく説明された SCN8A 変異患者は、早期乳児てんかん性脳症, 13 (EIEE13) として公知である症候群を有する。100を超える EIEE13 患者が確認されている。患者は代表的に、出生時から生後18か月の間に、難治性痙攣を生じる。患者は、発達遅延および認知遅延、ならびに慢性筋緊張低下にしばしば関連する運動障害を有する。最も重篤に影響を受けた患者は、歩行のために十分な運動制御を決して得ない。多くは発話しない。さほど重篤ではない表現型は、歩行および話すことを学習するが、運動障害があり、そして認知および社会的マイルストーンを損なう。同定された変異の大部分は、ミスセンス変異であり、この変異の特定の機能的影響は、表現型の変動性に寄与すると推定されるが、遺伝的背景もまたおそらく関与している (Larsen, J. ら, *Neurology* (2015年), 第84巻, 480-489頁)。SMEI 患者とは対照的に、逸話的エビデンスは、電位開口型ナトリウムチャネルを非選択的に標的化する抗てんかん薬物が、EIEE13 患者の症状を改善し得ることを示唆するが、コントロールのある臨床試験は完了していない (Boerma, R. S. ら, *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics* (2016年), 第13巻, 192-197頁)。フェニトインは、EIEE13 患者に対して効力を与えるようであるが、多大な犠牲を払う。効力は、非常に高い用量でのみ達成され、一方で、有意な有害な影響は、患者にそのような差し迫った必要がある場合にのみ許容される。フェニトイン治療に通常関連する有害な影響としては、肝壊死、多毛症、神経質、手の振顫、しびれ感、めまい感、嗜眠状態、振顫、うつ病、錯乱、疲労、便秘、めまい、運動失調、精神状態変化、筋無力症、気分の変化、不穏状態、被刺激性、および興奮が挙げられる。Na_v1.6 を選択的に標的化する薬物は、その有害事象の負荷を低下させながら、効力を保持するようである。

【0012】

マウスの SCN8A における機能変異の損失は、運動終板疾患 (med) として公知である表現型をもたらし、そして複数の変異および表現型が、SCN8A 遺伝子の同定前に、med 遺伝子領域と結び付けられている (Burgess, D. L. ら, *Nat. Genet.* (1995年), 第10巻, 461-465頁)。SCN8A^{med} 変異を有するマウスは、様々な程度の筋緊張低下を有し、これは、Na_v1.6 機能の機能不全の程度と一致する。SCN8A^{med}/j^o を有するマウスは、機能の損失を有するがゼロではない表現型を有する、Na_v1.6 チャネルを有する。SCN8A^{med} マウスおよび SCN8A^{med}/j^o マウスは、化学的傷害 (フルロチル、カイニン酸、およびピクロトキシン) によって誘導される痙攣に対して抵抗性である (Martin, M. S. ら, *Human Molecular Genetics* (2007年), 第16巻, 2892-2899頁; Hawkins, N. A. ら, *Neurobiology of Disease* (2011年), 第41巻, 655-660頁; および Makinson, C. D. ら, *Neurobiology of Disease* (2014年), 第68巻, 16-25頁)。奇妙なことに、SCN8A^{med}/j^o マウスが SCN1A^{null} 変異マウスと交配されて、SCN1A^{null} 対立遺伝子と SCN8A^{med}/j^o 対立遺伝子との両方についての異型接合であるマウスが産生される場合、この二重変異マウスは、SCN1A^{null} 変異のみを有するマウスよりも、かなり改善された痙攣および認知の表現型を有する (Martin, M. S. ら, *Human Molecular Genetics* (2007年), 第16巻, 2892-2899頁)。このようなマウスは、野生型マウスと類似の自発発作および死亡率を有し、そして化学的傷害後の痙攣の閾

値もまた増大している。類似の結果が、SCN1Aのミスセンス変異を有するマウス（GEFS+のモデル）と、機能変異のSCN8A損失を有するマウスとを交配させると起こる。SCN8A^{med/jo}の単一の対立遺伝子を有することは、GEFS+モデルマウスを痙攣および尚早な死から保護した（Hawkins, N. A. ら, *Neurobiology of Disease*（2011年）, 第41巻, 655–660頁）。SCN8Aノックダウンが痙攣抵抗性を改善する能力は、この遺伝子が動物の発育全体にわたって全く存在しない場合のノックアウトに限定されない。成体マウスにおけるSCN8Aのノックダウンは、全体的にかまたはCRE-LOX誘導性ノックアウトアプローチによって海馬において特異的にかのいずれでも、電気的および化学的に誘導された痙攣に対する抵抗性もまた増大させた。Makinson, C. D. ら, *Neurobiology of Disease*（2014年）, 第68巻, 16–25頁）。これらのデータは、減少したNa_v1.1電流によって引き起こされる抑制性シグナル伝達の抑制が、少なくとも部分的に、Na_v1.6電流の減少による興奮性シグナル伝達を抑制することによって、相殺され得ることを示唆する。

【0013】

電位開口型ナトリウムチャネル拮抗作用は、広く処方されている抗てんかん薬物（AED）の最も一般的な機構である（Ochoa, J. R. ら, *Sodium Channel Blockers: Antiepileptic Drugs*（2016年）, Vol.（Benbadis, S. 編）Medscape News & Perspectives）。カルバマゼピン、エスリカルバゼピン、オキシカルバゼピン、ラコサミド、ラモトリジン、フェニトイン、ルフィナミドおよびゾニサミドは全て、Na_vチャネルのこの機能を遮断することによって、主として働くと考えられている。この推定される作用機構にもかかわらず、これらの薬物は比較的無差別である。これらは、全てのNa_vチャネルアイソフォームを見境なく遮断し、従って、Na_v1.1の遮断は、痙攣を促進すると予測される。Na_v1.6、およびおそらくNa_v1.2の遮断は、抗痙攣性である。ナトリウムチャネルに加えて、これらの化合物は、他の標的（電位開口型カルシウムチャネルが挙げられる）もまた遮断する。Na_v1.1および他のオフターゲット受容体を使わない選択的Na_vアンタゴニストは、現在利用可能なNa_v遮断薬と比較して、改善された抗力と治療指数との両方を有すると予測される。

したがって、てんかんおよび他のNa_v1.6関連病理状態を効果的に、かつ他のナトリウムチャネル（例えば、Na_v1.1および／またはNa_v1.5）の遮断に起因する有害な副作用なしに、処置するという、満たされていない医学的要求が存在する。本発明は、これらの重大な要求を満たす方法を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Hille, B, *Ion Channels of Excitable Membranes*（2001）, Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.

【非特許文献2】Catterall, W. A., *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*（2014年）, 第54巻, 317–338頁

【非特許文献3】Raymond, C. K. ら, *J. Biol. Chem.*（2004年）, 第279巻, 第44号, 46234–41頁

【非特許文献4】Liu, H. ら, *Am. J. Pharmacogenomics*（2003年）, 第3巻, 第3号, 173–9頁

【非特許文献5】Yu, F. H. ら, *Nat. Neurosci.*（2006年）, 第9巻, 1142–1149頁

【非特許文献6】Ogiwara, I. ら, *J. Neurosci.*（2007年）, 第27巻, 5903–5914頁

- 【非特許文献7】Martin, M. S. ら, J. Biol. Chem. (2010年), 第285巻, 9823-9834頁
- 【非特許文献8】Cheah, C. S. ら, Channels (Austin) (2013年), 第7巻, 468-472頁
- 【非特許文献9】Dutton, S. B. , ら, (2013年), 第49巻, 211-220頁
- 【非特許文献10】McKusik, V. K. ら, A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, IEEE6 (2012年), Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University 10
- 【非特許文献11】Tuncer, F. N. ら, Epilepsy Research (2015年), 第113巻, 5-10頁
- 【非特許文献12】Dravet, C. およびOguni, H. , Handbook of Clinical Neurology (2013年), 第111巻, 627-633頁
- 【非特許文献13】Massey, C. A. , ら, Nature Reviews Neurology (2014年), 第10巻, 271-282頁
- 【非特許文献14】Wilmshurst, J. M. ら, Epilepsia (2015年), 第56巻, 1185-1197頁
- 【非特許文献15】Helbig, I. , Seminars in Neurology 20 (2015) 第35巻, 288-292頁
- 【非特許文献16】Miller, A. R. ら, Genes, Brain, and Behavior (2014年), 第13巻, 163-172頁
- 【非特許文献17】Mistry, A. M. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第65巻, 1-11頁
- 【非特許文献18】Hawkins, N. A. ら, Epilepsy Research (2016年), 第119巻, 20-23頁
- 【非特許文献19】Royeck, M. ら, J. Neurophysiol. (2008年), 第100巻, 2361-2380頁
- 【非特許文献20】Vega, A. V. ら, Neurosci. Lett. (2008年) 30 (2008年), 第442巻, 69-73頁
- 【非特許文献21】Hu, W. ら, Nat. Neurosci. (2009年), 第12巻, 996-1002頁
- 【非特許文献22】Kearney, J. A. ら, Neuroscience (2001年), 第102巻, 307-317頁
- 【非特許文献23】Zerem, A. ら, European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society (2014年), 第18巻, 567-571頁
- 【非特許文献24】Fukasawa, T. ら, Brain & Development 40 (2015年), 第37巻, 631-634頁
- 【非特許文献25】Howell, K. B. ら, Neurology (2015年), 第85巻, 958-966頁
- 【非特許文献26】Saitoh, M. ら, Epilepsy Research (2015年), 第117巻, 1-6頁
- 【非特許文献27】Samanta, D. ら, Acta Neurologica Belgica (2015年), 第115巻, 773-776頁
- 【非特許文献28】Carroll, L. S. ら, Psychiatric Genetics (2016年), 第26巻, 60-65頁
- 【非特許文献29】Schwarz, N. ら, Journal of Neurolog 50

y (2016年), 第263巻, 334-343頁

【非特許文献30】Trudeau, M. M. ら, Journal of Medical Genetics (2006年), 第43巻, 527-530頁

【非特許文献31】Veeramah, K. R. ら, Am. J. Hum. Genet. (2012年), 第90巻, 502-510頁

【非特許文献32】Estacion, M. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第69巻, 117-123頁

【非特許文献33】Ohba, C. ら, Epilepsia (2014年), 第55巻, 994-1000頁

【非特許文献34】Kong, W. ら, Epilepsia (2015年), 第56巻, 431-438頁 10

【非特許文献35】Larsen, J. ら, Neurology (2015年), 第84巻, 480-489頁

【非特許文献36】Boerma, R. S. ら, Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics (2016年), 第13巻, 192-197頁

【非特許文献37】Burgess, D. L. ら, Nat. Genet. (1995年), 第10巻, 461-465頁

【非特許文献38】Hawkins, N. A. ら, Neurobiology of Disease (2011年), 第41巻, 655-660頁 20

【非特許文献39】Makinson, C. D. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第68巻, 16-25頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0015】

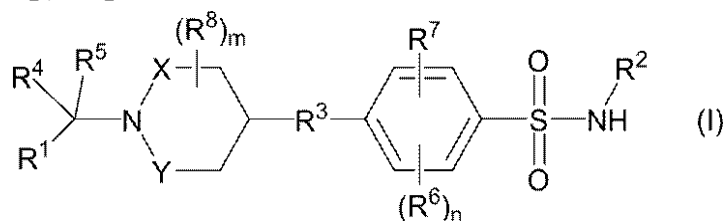
発明の要旨

本発明は、ベンゼンスルホンアミド化合物、およびこれらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに電位開口型ナトリウムチャンネル活性（特に、 $Na_v1.6$ 活性）によって媒介される疾患または状態（例えばてんかんおよび／またはてんかん発作障害など）を処置するために本発明の化合物および薬学的組成物を使用する方法に関する。 30

【0016】

したがって、1つの局面において、本発明は、式(I)：

【化1】



40

の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、ベンゼンスルホンアミド化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグに関し、式(I)において：

nは、1、2、3であり；

mは、1、2、3または4であり；

Xは、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり；

Yは、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^{13} は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じ 50

て置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R^3 は、 $-O-$ または $-N(R^{13})-$ であり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり；そして

R^{13} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖であり；

ただし、 R^3 が $-O-$ である場合、 R^2 は、必要に応じて置換されたチアジアゾリルではない。

【0017】

本発明の化合物（これらは、上記のような式（I）の化合物である）は、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとして、電位開口型ナトリウムチャンネル（好ましくは $Na_v1.6$ ）に関連する疾患または状態を処置するのに有用である。好ましくは、本発明の化合物は、 $Na_v1.6$ 阻害剤である。より好ましくは、本発明の化合物は、 $Na_v1.5$ および／または $Na_v1.1$ を阻害することと比較して、 $Na_v1.6$ を阻害する選択性を示す。理論により束縛されることを望まないが、このような選択性は、 $Na_v1.5$ および／または $Na_v1.1$ の阻害に関連し得る任意の心臓血管副作用を有利に低下させると考えられる。

【0018】

別の局面において、本発明は、薬学的に受容可能な賦形剤、および上記のような式（I）の化合物を、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとして、含有する薬学的組成物を提供する。

【0019】

別の局面において、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるてんかんおよび／またはてんかん発作障害の治療のための方法であって、それを必要とする哺乳動物に、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量を投与する工程、あるいは、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量と、薬学的に受容可能な添加剤とを含む薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法を提供する。

【0020】

10

別の局面において、本発明は、N a_v 1. 6の活性化または機能亢進が、疾患、状態または障害に関係している、哺乳動物における疾患、状態、または障害の重症度を治療または軽減する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量を投与する工程、あるいは、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量と、薬学的に受容可能な添加剤とを含む薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法を提供する。

【0021】

20

別の局面において、本発明は、哺乳動物におけるてんかんおよび／またはてんかん発作障害を処置または軽減するが、予防はしない方法であって、それを必要とする哺乳動物に、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量を投与する工程、あるいは、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量と、薬学的に受容可能な添加剤とを含む薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法を提供する。

【0022】

30

別の局面において、本発明は、現在または将来の薬物治療の効力を増加させるため、または受け入れられている治療に伴う有害事象を減少させるために、薬学的治療を、本発明の1つもしくは複数の他の化合物、または1つもしくは複数の他の受け入れられている治療と組み合わせて、またはこれらの任意の組み合わせとして提供する。一実施形態では、本発明は、本発明の化合物を、本明細書中に列挙された適応症に対して確立されている治療法または将来の治療法と組み合わせた薬学的組成物に関する。

【0023】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における第一の電位開口型ナトリウムチャンネルを、第二の電位開口型ナトリウムチャンネルに優先して選択的に阻害する方法に関し、この方法は、この哺乳動物に、阻害量の、上記のような本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物としての化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ、あるいは阻害量の上記のような本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物としての化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ、および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。

40

【0024】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における電位開口型ナトリウムチャンネル（好ましくはN a_v 1. 6）の活性に関連する疾患または状態（好ましくは、この疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害である）の治療のための薬物の調製における、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異

50

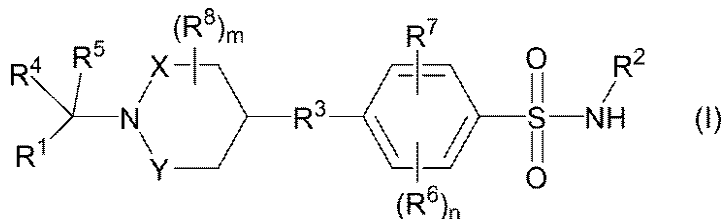
性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用、あるいは、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、薬学的に受容可能な添加剤を含む薬学的組成物の使用に関する。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 (I) :

【化 6 6 7】



10

の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであって、式 (I) において：

20

n は、1、2、3であり；

m は、1、2、3または4であり；

X は、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり；

Y は、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^1 は、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；

30

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R^3 は、 $-O-$ または $-N(R^{13})-$ であり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキルであり；

40

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

50

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり；そして

R^{13} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖であり；

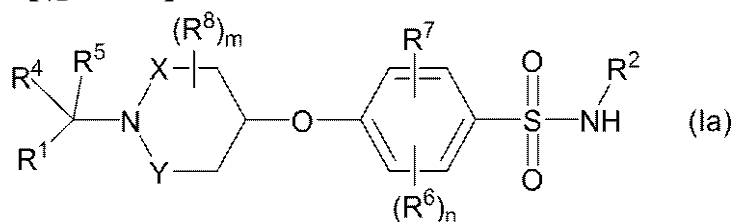
ただし、 R^3 が $-O-$ である場合、 R^2 は、必要に応じて置換されたチアジアゾリルではない、

個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目2)

R^3 は $-O-$ であり、ここで前記化合物は、以下の式(Ia)：

【化668】



を有し、式(Ia)において、 m 、 n 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ、項目1において上で定義されたとおりである、

項目1に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目3)

n は、1または2であり；

m は、1または2であり；

X は、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり；

Y は、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^1 は、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じ

て置換されたシクロアルキルを形成し得；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり；そして

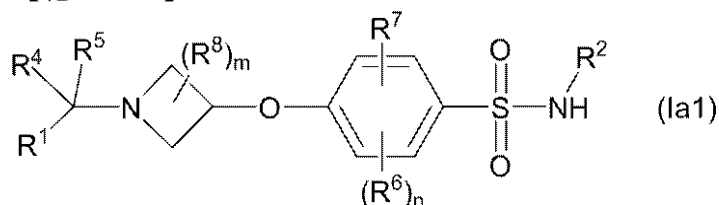
各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である、
項目2に記載の化合物。

(項目4)

XとYとの両方が直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式(Ia1)：

【化669】



を有し、式(Ia1)において、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ、項目3において上で定義されたとおりである、

項目3に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目5)

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールである、項目4に記載の化合物。

(項目6)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目5に記載の化合物。

(項目7)

4-((1-ベンジルアゼチジン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドである、項目6に記載の化合物。

(項目8)

R^2 は、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールである、項目4に記載の化合物。

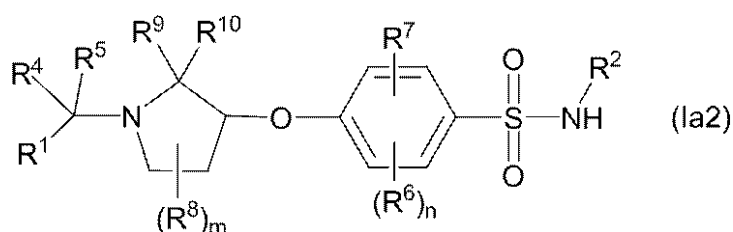
(項目9)

R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルである、項目8に記載の化合物。

(項目10)

Xは $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そしてYは直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式(Ia2)：

【化670】



10

20

30

40

50

を有し、式 (I a 2) において、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、項目 3 において上で定義されたとおりである、
 項目 3 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 1 1)

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールである、項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 1 2)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目 1 1 に記載の化合物。

(項目 1 3)

(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-3-エチル-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-3-ブromo-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-3-ビニルベンゼンスルホンアミド；

rac-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 4)

R^2 は、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールである、項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 1 5)

R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルである、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

X は $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そして Y は $-C(R^{11})R^{12}-$ であり、ここで前記化合物は、以下の式 (I a 3)：

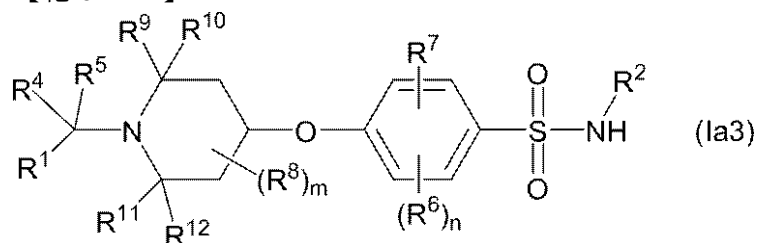
10

20

30

40

【化 6 7 1】



を有し、式 (I a 3) において、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} はそれぞれ、項目 3 において上で定義されたとおりである、

項目 3 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 1 7)

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールである、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 8)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目 1 7 に記載の化合物。

(項目 1 9)

R^1 は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素またはアルキルである、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 2 0)

5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(3-メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

3-クロロ-4-(1-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(3-メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3,4-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3,5-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(シクロヘキシルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(4-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-クロロベンジル)-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

- 3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-((1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (S)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-((1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-2,3-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-((1-(1-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 5-クロロ-4-(((3R,4S)-1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-4-((1-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-((1-フェネチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-4-((1-(1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-((cis-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；および
- 4-((trans-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3

10

20

30

40

50

ークロロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド、

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目19に記載の化合物。

(項目21)

R¹は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；

R⁹とR¹¹とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し；そして

R¹¹およびR¹²は各々独立して、水素またはアルキルである、

項目18に記載の化合物。

(項目22)

4-((1R,3S,5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((1R,3R,5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(((1R,3S,5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-4-(((1R,3S,5S)-8-(3-クロロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(((1R,3S,5S)-8-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(((1R,3S,5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(((1R,3S,5S)-8-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-

10

20

30

40

50

ル-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;および

3-クロロ-4-((1R, 3S, 5S)-8-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目21に記載の化合物。

(項目23)

R²は、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールである、項目16に記載の化合物。

(項目24)

R²は、必要に応じて置換されたピリジニルまたは必要に応じて置換されたピリミジニルである、項目23に記載の化合物。

(項目25)

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-3-クロロ-N-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;および

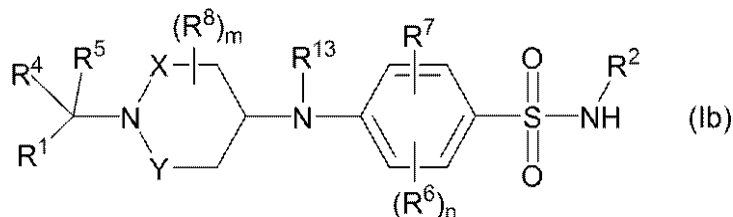
4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目24に記載の化合物。

(項目26)

R³は-N(R¹³)-であり、ここで前記化合物は、以下の式(Ib):

【化672】



を有し、式(Ib)において、m、n、X、Y、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR¹³はそれぞれ、項目1において上で定義されたとおりである、項目1に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目27)

nは、1または2であり;

mは、1または2であり;

Xは、直接結合または-C(R⁹)R¹⁰-であり;

Yは、直接結合または-C(R¹¹)R¹²-であり;

R¹は、アルキル、-R¹⁷-OR¹⁴、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラールキル、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり;

R²は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換され

た6員N-ヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり；そして

R^{13} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

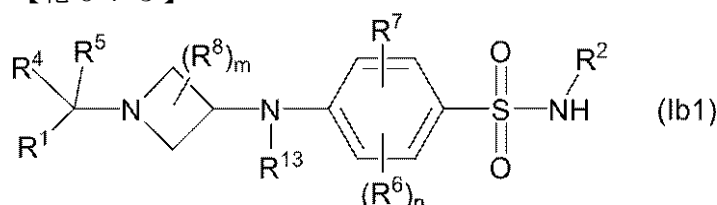
各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である、
項目26に記載の化合物。

(項目28)

XとYとの両方が直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式(Ib1)：

【化673】



を有し、式(Ib1)において、m、n、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^{13} はそれぞれ、項目27において上で定義されたとおりである、

項目27に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目29)

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールである、項目28に記載の化合物。

(項目30)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目29に記載の化合物。

(項目31)

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2-トリフルオロアセテート；

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N

— (チアゾール—4—イル) ベンゼンスルホンアミド；
 4—((1—ベンジル—3—メチルアゼチジン—3—イル) アミノ)—3—クロロ—N—
 — (チアゾール—2—イル) ベンゼンスルホンアミド；および
 4—((1—ベンジルアゼチジン—3—イル) アミノ)—3—クロロ—N—(チアゾール—2—イル) ベンゼンスルホンアミド
 から選択される、項目30に記載の化合物。

(項目32)

R^2 は、必要に応じて置換された6員N—ヘテロアリールである、項目28に記載の化合物。

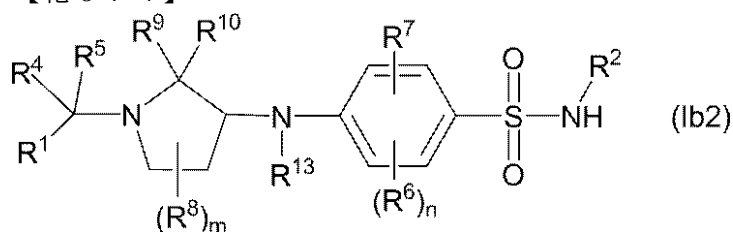
(項目33)

R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルである、項目32に記載の化合物。

(項目34)

Xは—C(R^9) R^{10} —であり、そしてYは直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式(Ib2)：

【化674】



を有し、式(Ib2)において、m、n、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} はそれぞれ、項目27において上で定義されたとおりである、項目27に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目35)

R^2 は、必要に応じて置換された5員N—ヘテロアリールである、項目34に記載の化合物。

(項目36)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目35に記載の化合物。

(項目37)

R^2 は、必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目36に記載の化合物。

(項目38)

(S)—3—クロロ—4—((1—(3,5—ジフルオロベンジル)ピロリジン—3—イル)(メチル)アミノ)—N—(1,2,4—チアジアゾール—5—イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)—3—クロロ—4—((1—(2,5—ジフルオロベンジル)ピロリジン—3—イル)(メチル)アミノ)—N—(1,2,4—チアジアゾール—5—イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)—4—((1—ベンジルピロリジン—3—イル)(メチル)アミノ)—2,6—ジフルオロ—3—メチル—N—(1,2,4—チアジアゾール—5—イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)—3—クロロ—4—((1—(2,6—ジフルオロベンジル)ピロリジン—3—イル)(メチル)アミノ)—N—(1,2,4—チアジアゾール—5—イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)—3—クロロ—4—((1—(2—クロロベンジル)ピロリジン—3—イル)(

10

20

30

40

50

メチル) アミノ) -N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2, 6-ジフルオロ-3-メチル-4-(メチル(1-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-4-(メチル(1-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-(エチル(1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)(エチル)アミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-(メチル(1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-(1-(3-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-(1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-(1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-(1-(2-フルオロ-3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド; および

(S)-3-クロロ-4-(1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目37に記載の化合物。

(項目39)

R¹ は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアルキルで

10

20

30

40

50

あり；そして

R^2 は、必要に応じて置換されたチアゾリルまたはイソオキサゾリルである、
項目 36 に記載の化合物。

(項目 40)

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - プロ
モ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 -
メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン -
2 - イル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール -
4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン
- 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 4 - メチルベンジ
ル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (3 - フェニルプロピル) ピ
ロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド
；

(S) - 4 - ((1 - (2 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル)
(メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イ
ル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホン
アミド；

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イ
ル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホン
アミド；

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 -
メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル) ピロリジ
ン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベン
ゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - シク
ロプロピル - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 5 - ジクロロベンジル) ピロリジン - 3 - イ
ル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホ
ンアミド；

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルプロ
ピル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホ
ンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (4 - プロピルベンジル) ピ
ロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド
；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルベンジ
ル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロ
ロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロ
ロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル)
(メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスル
ホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (2 - フェニルプロパン - 2
- イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスル
ホンアミド ;

3 - クロロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン
- 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - フェネチルピロリジン - 3 -
イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フル
オロ - N - (イソチアゾール - 3 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 -
ジフルオロ - N - (イソチアゾール - 3 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル)
(メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンア
ミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (エチル) アミノ) - 2 - フル
オロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチ
ル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 3 - ((3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 -
イル) スルファモイル) フェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル)
安息香酸メチル ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メ
チル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミ
ド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) ベンジル) ピロリジン -
3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼン
スルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (エチル) アミノ) - 5 - クロ
ロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - ク
ロロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン
- 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミ
ド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - プロ
モ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル)
(メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンア
ミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチ
ル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - エチ
ル - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - イソプロポキシベンジル) ピ

10

20

30

40

50

ロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- (メチル (1- (4-メチルベンジル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-4- ((1- (2, 6-ジメチルベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- ((1- (3-フルオロ-2-メチルベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- (メチル (1-フェネチルピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-4- ((1- (3-クロロ-2-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- ((1- (2-メトキシベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- ((1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

4- (((2R, 3R) - 1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) アミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

3-クロロ-4- (メチル (S) - 1- ((S) - 1-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1- (2, 3-ジフルオロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-5-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1- (2, 3-ジフルオロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2, 6-ジフルオロ-4- ((1- (2-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -3-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1- (3- (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-3-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1- (2, 5-ジフルオロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-3-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-4- ((1- (2, 5-ジフルオロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-4- ((1- (3-クロロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

ド；

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルベンジル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - (((3 S, 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

5 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (イソチアゾール - 4 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (2 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 -

10

20

30

40

50

イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスル
ホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (3 - (トリフルオロメチル)
) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼン
スルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンジ
ル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシベン
ジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベン
ゼンスルホンアミド;

10

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン
- 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド;

(R) - 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - ク
ロロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (2 - メチルベンジル) ピロ
リジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (4 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イ
ル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホン
アミド;

20

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チ
アゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピロリジ
ン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチ
ル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フル
オロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

30

(S) - 4 - ((1 - (4 - ブロモベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミ
ノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミ
ド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジ
ン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンア
ミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - メトキシベンジル) ピロリジ
ン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンア
ミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) ピロリジン
- 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼ
ンスルホンアミド;

40

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン
- 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミ
ド;

(S) - 4 - ((5 - ベンジル - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - イル) アミ
ノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミ
ド;

(S) - 4 - ((5 - ベンジル - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 7 - イル) (メ
チル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンス

50

ルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 4 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 4 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドビス(トリフルオロ酢酸) 塩；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 - クロロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

3 - クロロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 3 - クロロ - 4 - (メチル (1 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((trans - 1 - ベンジル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((cis - 1 - ベンジル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；および

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フル

10

20

30

40

50

オロー-N-（イソオキサゾール-3-イル）-5-メチルベンゼンスルホンアミドから選択される、項目39に記載の化合物。

（項目41）

R¹は、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；そして

R²は、必要に応じて置換されたチアゾリルである、
項目36に記載の化合物。

（項目42）

（S）-4-（（1-（（1，4-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-2-フルオロ-5-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（メチル（1-（（4-メチルチアゾール-2-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（メチル（1-（ピリジン-2-イルメチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（メチル（1-（（1-（2，2，2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾール-5-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（メチル（1-（（2-メチルチアゾール-4-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（メチル（1-（（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-2-フルオロ-4-（（1-（（3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-5-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-4-（（1-（（1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（メチル（1-（（5-（トリフルオロメチル）フラン-2-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（メチル（1-（（2-メチルオキサゾール-4-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（メチル（1-（（5-メチルフラン-2-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-2-フルオロ-4-（（1-（（2-イソプロピルオキサゾール-4-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-5-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（1-（（6-メトキシピリジン-2-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド；

（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（1-（（3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-N-（チアゾール-

10

20

30

40

50

ル-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(キノリン-8-イルメチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(4-シクロプロピルチアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(チアゾール-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-(1-(3-イソプロポキシピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-(1-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(3-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(6-プロモピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(1H-ピロール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(5-メチルフラン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(チアゾール-4-イルメチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-(メチル(1-(6-メチルピリジ

10

20

30

40

50

ン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(1H-インドール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(オキサゾール-4-イルメチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-(1-(3-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-(1-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(イソキノリン-8-イルメチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-(1-(2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(5-メチルイソチアゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

(S) - 4 - ((1 - ((1 H - インドール - 5 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ((5 - クロロチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - ((6 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((5 - メチルチオフェン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ((1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) オキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ((2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; および

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 41 に記載の化合物。

(項目 43)

10

20

30

40

50

R^1 は、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；そして

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールである、

項目 36 に記載の化合物。

(項目 44)

2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル((S)-1-((1s, 3R)-3-フェニルシクロブチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-4-((1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-4-((1-(3, 3-ジメチルブチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(((S)-1-((S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-4-(((S)-1-((R)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル((S)-1-((1r, 3S)-3-フェニルシクロブチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-(シクロヘキシルメチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(((S)-1-((S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-4-(((S)-1-((S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-ネオペンチルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

10

20

30

40

50

(S) - 4 - ((1 - (3 , 3 - ジメチルブチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 4 5)

R^2 は、必要に応じて置換された 6 員 N - ヘテロアリアルである、項目 3 4 に記載の化合物。

(項目 4 6)

R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルである、項目 4 5 に記載の化合物。

(項目 4 7)

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - (メチル (1 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドビス (トリフルオロ酢酸) 塩 ;

3 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - (((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド ; および

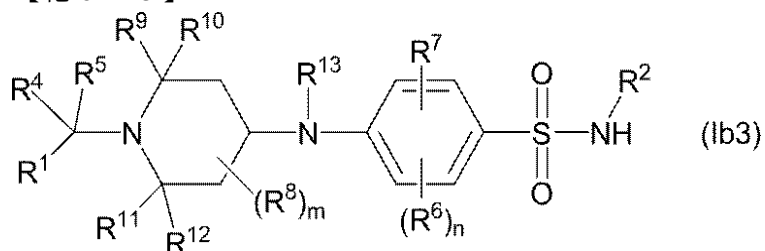
5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 4 6 に記載の化合物。

(項目 4 8)

X は $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そして Y は $-C(R^{11})R^{12}-$ であり、ここで前記化合物は、以下の式 (I b 3) :

【化 6 7 5】



を有し、式 (I b 3) において、m、n、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ、項目 2 7 において上で定義されたとおりである、

項目 2 7 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこ

これらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 49)

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリアルである、項目 48 に記載の化合物。

(項目 50)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目 49 に記載の化合物。

(項目 51)

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；および

4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 3 - クロロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 50 に記載の化合物。

(項目 52)

R^2 は、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリアルである、項目 48 に記載の化合物。

(項目 53)

R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルである、項目 52 に記載の化合物。

(項目 54)

薬学的に受容可能な賦形剤、および項目 1 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含有する、薬学的組成物。

(項目 55)

哺乳動物において、 $Na_v 1.6$ 活性に関連する疾患または状態を処置する方法であって、該疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害であり、そして該方法は、該処置の必要がある哺乳動物に、治療有効量の、項目 1 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する、方法。

(項目 56)

哺乳動物細胞において、 $Na_v 1.6$ を通るイオン流動を減少させる方法であって、該方法は、該細胞を、項目 1 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグと接触させる工程を包含する、方法。

(項目 57)

哺乳動物において、第二の電位開口型ナトリウムチャネルに優先して第一の電位開口型ナトリウムチャネルを選択的に阻害する方法であって、該方法は、該哺乳動物に、調節量の、項目 1 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する、方法。

(項目 58)

前記第一の電位開口型ナトリウムチャネルは $Na_v 1.6$ である、項目 57 に記載の方法。

(項目 59)

前記第二の電位開口型ナトリウムチャネルは $\text{Na}_v 1.5$ である、項目58に記載の方法。

(項目60)

前記第二の電位開口型ナトリウムチャネルは $\text{Na}_v 1.1$ である、項目58に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0025】

発明の詳細な説明

定義

本明細書中で名前の挙げられる特定の化学基には、その示された化学基中に見出されることになる炭素原子の総数を示す省略表現が先行することもある。例えば、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アルキルは、以下に定義されている通り、合計7から12個の炭素原子を有するアルキル基について述べており、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{12}$ シクロアルキルアルキルは、以下に定義されている通り、合計4から12個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル基について述べている。省略表現における炭素の総数は、記載された基の置換基に存在し得る炭素は含まない。

前述のものに加えて、以下の用語は、そうでないと特定されていない限り、本明細書および添付される特許請求の範囲に使用される場合、示された意味を有する。

【0026】

「アルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、1から12個の炭素原子、好ましくは1から8個の炭素原子、より好ましくは1から6個の炭素原子を有し、分子の残りの部分に単結合で結合している、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖基、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、 n -ブチル、 n -ペンチル、1,1-ジメチルエチル（ t -ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどを指す。本明細書中に具体的に記載される場合、アルキル基は、以下の基のうちの1つで必要に応じて置換され得る：ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ （ここで p は1～2である）、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{22}$ （ここで p は1～2である）、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$ （ここで t は0～2である）、および $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{20})_2$ （ここで p は1～2である）（式中各 R^{20} は、独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである）。

【0027】

「アルケニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含有し、2から12個の炭素原子、好ましくは2から8個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残部に結合された、直鎖または分枝状炭化水素鎖ラジカル基（例えば、エテニル、プロパー1-エニル、ブター1-エニル、ペンター1-エニル、およびペンター1,4-ジエニルなど）を指す。本明細書中に具体的に記載される場合、アルケニル基は、以下の基のうちの1つで必要に応じて置換され得る：ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$ （ここで p は1～2である）、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{OR}^{22}$ （ここで p は1～2である）、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$ （ここで t は0～2である）、および $-\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^{20})_2$ （ここで p は1～2である）（式中各 R^{20} は、独

10

20

30

40

50

立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリー
ール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘ
テロアリールアルキルであり、各 $R^{2\ 2}$ は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、
シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアル
キル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである）。

【0028】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、炭素および水素のみからなり、不飽和を
含まず、そして1個～12個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖（
例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、およびn-ブチレンなど）をいう。アルキレ
ン鎖は、1個またはそれより多くのヘテロ原子を必要に応じて含み得、この場合、この
アルキレン鎖中の炭素は、酸素、窒素または硫黄から選択されるヘテロ原子で置き換えられ
る。アルキレン鎖は、その分子の残部に単結合を介して結合し、そしてそのラジカル基に
単結合を介して結合するか、またはその分子の2つの部分に各結合点で単結合を介して結
合する。本明細書中に具体的に記載される場合、アルキレン鎖は、以下の基のうちの1つ
によって必要に応じて置換され得る：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シ
アノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、
トリメチルシラニル、 $-OR^{2\ 0}$ 、 $-OC(O)-R^{2\ 0}$ 、 $-N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-C(O)$
 $R^{2\ 0}$ 、 $-C(O)OR^{2\ 0}$ 、 $-C(O)N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-N(R^{2\ 0})C(O)O$
 $R^{2\ 2}$ 、 $-N(R^{2\ 0})C(O)R^{2\ 2}$ 、 $-N(R^{2\ 0})S(O)_pR^{2\ 2}$ （ここでpは
1～2である）、 $-S(O)_pOR^{2\ 2}$ （ここでpは1～2である）、 $-S(O)_tR^{2\ 2}$
20
 ^{2} （ここでtは0～2である）、および $-S(O)_pN(R^{2\ 0})_2$ （ここでpは1～2
である）（ここで各 $R^{2\ 0}$ は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル
、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアル
キル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 $R^{2\ 2}$ は、アル
キル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル
、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアル
キルである）。

【0029】

「アリール」は、水素と、6から18個の炭素原子と、少なくとも1つの芳香環とを含
む炭化水素環系の基を指す。本発明の目的のため、アリール基は、単環式、二環式、三環
式または四環式の環系であってよく、これらは縮合または架橋された環系を含んでいても
よい。アリール基として、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、
アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、a s-イ
ンダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナント
レン、プレリアデン、ピレンおよびトリフェニレン由来のアリール基が挙げられるが、こ
れらに限らない。本明細書中に具体的に記載される場合、アリール基は、アルキル、アル
ケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル
、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル
、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{2\ 1}-OR^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-OC(O)$
40
 $-R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)$
 $OR^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-C(O)N(R^{2\ 0})_2$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})C(O)OR^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})C(O)R^{2\ 2}$ 、 $-R^{2\ 1}-N(R^{2\ 0})S(O)_pR^{2\ 2}$
 ^{2} （ここでpは1～2である）、 $-R^{2\ 1}-N=C(OR^{2\ 0})R^{2\ 0}$ 、 $-R^{2\ 1}-S(O)_pOR^{2\ 2}$ （ここでpは1～2である）、 $-R^{2\ 1}-S(O)_tR^{2\ 2}$ （ここでtは
0～2である）、および $-R^{2\ 1}-S(O)_pN(R^{2\ 0})_2$ （ここでpは1～2である）
（式中、各 $R^{2\ 0}$ は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シ
クロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキ
ル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 $R^{2\ 1}$ は、独立して、直
接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 $R^{2\ 2}$ は、アルキル、ハロ
アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシ
50

クリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである) からなる群より独立して選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^1 についての、必要に応じて置換されたアリール基上の必要に応じての置換基は、アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、 $-R^{2,1}-OR^{2,0}$ 、 $-R^{2,1}-C(O)OR^{2,0}$ および $-R^{2,1}-N(R^{2,0})_2$ (ここで $R^{2,0}$ および $R^{2,1}$ は、上で定義されたとおりである) から選択される。好ましくは、本明細書中の R^5 についての、必要に応じて置換されたアリール基上の必要に応じての置換基はハロである。

【0030】

「アラルキル」は、式 $-R_b-R_c$ の基 (式中、 R_b は、上に定義されたアルキレン鎖であり、 R_c は、上に定義された、1 個またはそれより多くのアリール基である)、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどを指す。アラルキル基のアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されているように、必要に応じて置換され得る。アラルキル基のアリール部分は、アリール基について上に記載されているように、必要に応じて置換され得る。

【0031】

「シクロアルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、縮合または架橋された環系を含んでよく、3 から 15 個の炭素原子を有し、好ましくは 3 から 10 個の炭素原子を有し、飽和または不飽和であり、分子の残りの部分に単結合で結合している、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素基を指す。単環式基として、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、およびシクロオクチルが挙げられる。多環式基として、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニルなどが挙げられる。本明細書中に具体的に記載される場合、シクロアルキル基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、オキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{2,1}-OR^{2,0}$ 、 $-R^{2,1}-OC(O)-R^{2,0}$ 、 $-R^{2,1}-N(R^{2,0})_2$ 、 $-R^{2,1}-C(O)R^{2,0}$ 、 $-R^{2,1}-C(O)OR^{2,0}$ 、 $-R^{2,1}-C(O)N(R^{2,0})_2$ 、 $-R^{2,1}-N(R^{2,0})C(O)OR^{2,2}$ 、 $-R^{2,1}-N(R^{2,0})C(O)R^{2,2}$ 、 $-R^{2,1}-N(R^{2,0})S(O)_pR^{2,2}$ (ここで p は 1 ~ 2 である)、 $-R^{2,1}-N=C(OR^{2,0})R^{2,0}$ 、 $-R^{2,1}-S(O)_pOR^{2,2}$ (ここで p は 1 ~ 2 である)、 $-R^{2,1}-S(O)_tR^{2,2}$ (ここで t は 0 ~ 2 である)、および $-R^{2,1}-S(O)_pN(R^{2,0})_2$ (ここで p は 1 ~ 2 である) (式中、各 $R^{2,0}$ は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 $R^{2,1}$ は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 $R^{2,2}$ は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである) からなる群より独立して選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の、 R^4 と R^1 とが、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成する場合の、必要に応じて置換されたシクロアルキル基上の必要に応じての置換基は、アリールである。

【0032】

「シクロアルキルアルキル」は、式 $-R_bR_g$ の基 (式中、 R_b は、上に定義されたアルキレン鎖であり、 R_g は、上に定義されたシクロアルキル基である) を指す。本明細書中に具体的に記載される場合、アルキレン鎖および/またはシクロアルキルラジカルは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖および必要に応じて置換されたシクロアルキルについて上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。

【0033】

「ハロ」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

【0034】

「ハロアルキル」は、上に定義されているように、1個またはそれより多くのハロ基で置換された、上に定義されたアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1-ブロモメチル-2-ブロモエチルなどを指す。ハロアルキル基のアルキル部分は、アルキル基について上で定義されているように、必要に応じて置換され得る。

【0035】

「ヘテロシクリル」は、2から12個の炭素原子と1から6個のヘテロ原子（窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される）からなる、安定した3から18員の非芳香環系を指す。本明細書中で他に具体的に明記されていない限り、ヘテロシクリル基は、縮合、架橋およびスピロ環系を含んでいてもよい、単環式、二環式、三環式または四環式系の環系であってよく、ヘテロシクリル基内の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてもよく、窒素原子は、必要に応じて四級化されていてもよく、ヘテロシクリル基は、部分的または完全に飽和していてもよい。このようなヘテロシクリル基の例として、ジオキサニル、ジオキシニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、1, 2, 4-チアジアゾール-5 (4H) -イリデン、テトラヒドロフリル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジナニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニルおよび1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限らない。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロシクリル基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0~2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1~2である）（式中、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{21} は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 R^{22} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである）からなる群より選択される1個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。

【0036】

「N-ヘテロシクリル」とは、少なくとも1個の窒素を含む、上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルをいう。その分子の残部への、N-ヘテロシクリルの結合点は、このN-ヘテロシクリルの窒素原子を介しても、炭素原子を介してもよい。本明細書中に具体的に記載される場合、N-ヘテロシクリルラジカルは、必要に応じて置換されたヘテロシクリルラジカルについて上に記載されたように、必要に応じて置換され得る。

【0037】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、式 $-R_b R_h$ のラジカルをいい、ここで R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そして R_h は、上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルである。このヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリルは、この窒素原子でこのアルキルラジカルに結合してもよい。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、必要に応じて置換されたアルキレン鎖について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、必要に応じて置換されたヘテロシクリル基について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。

【0038】

「ヘテロアリール」は、水素原子と、1から13個の炭素原子と、1から6個のヘテロ原子（窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される）と、少なくとも1つの芳香環とを含む5から14員の環系の基を指す。本発明の目的のため、ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系（これらは縮合または架橋された環系を含んでもよい）であってよく、ヘテロアリール基内の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化していてもよく、窒素原子は、必要に応じて四級化されていてもよい。例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ベンゾオキサゾリノニル、ベンゾイミダゾールチオニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プテリジノニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジノニル（pyrimidinonyl）、ピリダジニル、ピロリル、ピリド[2,3-d]ピリミジノニル、キナゾリニル、キナゾリノニル、キノキサリニル、キノキサリノニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-オニル、チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-オニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル（すなわちチエニル）が挙げられるが、これらに限らない。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロアリール基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、チオキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0~2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1~2である）（式中、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{21} は、独立し

10

20

30

40

50

て、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 R^{22} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである）からなる群より選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。

【0039】

「N-ヘテロアリール」とは、少なくとも 1 個の窒素を含む、上で定義されたようなヘテロアリールラジカルをいう。その分子の残部への N-ヘテロアリールの結合点は、この N-ヘテロアリールの窒素原子を介しても炭素原子を介してもよい。本明細書中に具体的に記載される場合、N-ヘテロアリールラジカルは、必要に応じて置換されたヘテロアリールラジカルについて上に記載されたように、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^1 についての、必要に応じて置換された N-ヘテロアリール基上の必要に応じての置換基は、アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクリルおよび $-R^{21}-OR^{20}$ （ここで R^{20} および R^{21} は、ヘテロアリール基に関して上で定義されたとおりである）である。好ましくは、本明細書中の R^2 についての、必要に応じて置換された N-ヘテロアリール基上の必要に応じての置換基はハロである。

10

【0040】

「O-ヘテロアリール」とは、存在するヘテロ原子が酸素のみである、上で定義されたようなヘテロアリールラジカルをいう。その分子の残部への O-ヘテロアリールの結合点は、この O-ヘテロアリールラジカル炭素原子を介してである。本明細書中に具体的に記載される場合、O-ヘテロアリールラジカルは、必要に応じて置換されたヘテロアリールラジカルについて上に記載されたように、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^1 についての、必要に応じて置換された O-ヘテロアリール基上の必要に応じての置換基は、アルキルおよびハロアルキルである。

20

【0041】

「S-ヘテロアリール」とは、存在するヘテロ原子が硫黄のみである、上で定義されたようなヘテロアリールラジカルをいう。その分子の残部への S-ヘテロアリールの結合点は、この S-ヘテロアリールラジカル炭素原子を介してである。本明細書中に具体的に記載される場合、S-ヘテロアリールラジカルは、必要に応じて置換されたヘテロアリールラジカルについて上に記載されたように、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^1 についての、必要に応じて置換された S-ヘテロアリール基上の必要に応じての置換基は、アルキルである。

30

【0042】

「ヘテロアリールアルキル」とは、式 $-R_bR_i$ のラジカルをいい、ここで R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そして R_i は、上で定義されたようなヘテロアリールラジカルである。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロアリールアルキルラジカル炭素原子のヘテロアリール部分は、必要に応じて置換されたヘテロアリール基について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロアリールアルキルラジカル炭素原子のアルキレン鎖部分は、必要に応じて置換されたアルキレン鎖について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。

40

【0043】

「プロドラッグ」は、生理的状态下または加溶媒分解により、本発明の生物活性化合物へと変換することができる化合物を示すことを意図する。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に受容可能な本発明の化合物の代謝前駆体を指す。プロドラッグは、それを必要とする被験体に投与された時点では不活性であってもよいが、インビボで本発明の活性化合物へと変換される。プロドラッグは通常、インビボで急速に変換され、本発明の親化合物を、例えば血中での加水分解により産生する。プロドラッグ化合物は、哺乳類生物において溶解度、組織相容性または遅延放出の利点を提供することが多い（Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985年)、7~9、

50

21～24頁(Elsevier、Amsterdam)を参照のこと)。プロドラッグの考察は、Higuchi、T. ら、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」A. C. S. Symposiumシリーズ、第14巻、およびBioreversible Carriers in Drug Design、Ed. Edward B. Roche、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年で提供される(このどちらもが本明細書中に参照により全体が組み込まれている)。

【0044】

「プロドラッグ」という用語はまた、共有結合で結合した任意のキャリアを含むことを意味し、このようなプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与された場合、本発明の活性化合物をインビボで放出する。本発明の化合物のプロドラッグは、修飾物が、所定の操作またはインビボのいずれかで、本発明の親化合物へと切断されるように、本発明の化合物に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。プロドラッグは本発明の化合物を含んでおり、この本発明の化合物中のヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が任意の基に結合しており、この任意の基は、本発明の化合物のプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与された場合、切断され、それぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基を形成する。プロドラッグの例として、本発明の化合物などの中の、アルコールのアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体またはアミン官能基のアミド誘導体が挙げられるが、これらに限らない。

【0045】

本明細書中に開示される本発明はまた、異なる原子質量または質量数を有する原子によって1個またはそれより多くの原子が置き換えられている、同位体標識された、全ての薬学的に受容可能な式(I)の化合物を包含することを意図される。開示される化合物に含まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体(例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、および ^{125}I)が挙げられる。これらの放射線標識された化合物は、例えば、ナトリウムチャンネルに対する作用の部位または様式、あるいはナトリウムチャンネルの薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性を特徴付けることによって、これらの化合物の有効性を決定または測定することを助けるために有用であり得る。特定の同位体標識された式(I)の化合物(例えば、放射性同位体を含む化合物)は、薬物および/または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C は、それらを組み込むことが容易であること、および迅速な検出手段の観点から、この目的に特に有用である。

【0046】

より重い同位体(例えば、ジュウテリウム、すなわち ^2H)での置換は、より大きい代謝安定性からもたらされる、特定の治療利点(例えば、増大したインビボ半減期、または減少した投薬量要求)を与え得、従って、状況によっては好ましくあり得る。本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、ジュウテリウムを富化されている。このようなジュウテリウム化合物は、当業者に公知である方法(例えば、プロトンジュウテリウムで交換すること、または富化された出発物質を用いて分子を合成すること)によって達成され得る。

【0047】

陽電子放射性同位体(例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N)での置換は、基質レセプター占有率を試験するための、陽電子放射断層撮影(PET)研究において有用であり得る。同位体標識された式(I)の化合物は、一般に、当業者に公知である従来の技術によって、または以下に記載されるような実施例および調製に記載される手順と類似の手順によって、適切に同位体標識された試薬を、以前に使用された非標識試薬の代わりに使用して、調製され得る。

【0048】

本明細書中に開示される本発明はまた、開示される化合物のインビボ代謝産物を包含することを意図される。このような産物は、例えば、投与された化合物の、主として酵素プロセスに起因する、酸化、還元、加水分解、アミド化、およびエステル化などからもたらされ得る。従って、本発明は、本発明の化合物を、哺乳動物と、その代謝産物を得るために十分な時間にわたって接触させることを包含するプロセスによって生成された、化合物を包含する。このような生成物は代表的に、本発明の放射標識化合物を、検出可能な用量で、哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒト）に投与し、代謝が起こるために十分な時間を持たせ、そしてその転換生成物を、尿、血液または他の生物学的サンプルから単離することによって、同定される。

【0049】

「安定した化合物」および「安定した構造（体）」とは、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および効果的治療薬への調合に耐え得るほど十分に強い化合物を示すことが意図される。

【0050】

「哺乳動物」は、ヒトと、実験動物および家庭のペットなどの家畜（例えばネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）、ならびに野生生物などの非家畜の両方を含む。

【0051】

「必要に応じての」または「必要に応じて」とは、続いて記載される状況の事象が、生じてもよいし、生じなくてもよく、この記載が、前記事象または状況が生じる場合と、それが生じない場合とを含むことを意味する。例えば、「必要に応じて置換されているアリール」とは、アリール基が、置換されていてもよいし、置換されていなくてもよく、この記載は、置換されたアリール基と、置換を有していない（「非置換の」）アリール基の両方を含むことを意味する。官能基が「必要に応じて置換されている」と記載され、そして同様に、その官能基上の置換基も「必要に応じて置換されている」と記載されている場合などは、本発明の目的から、このような繰返しは、5回までに限定され、好ましくは、このような繰返しは、2回に限定される。

【0052】

「薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または添加剤」としては、ヒトまたは家畜への使用に対して許容可能であると米国食品医薬品局により認可された、任意のアジュバント、キャリア、添加剤、流動促進剤（glidant）、甘味剤、賦形剤、保存剤、染料／着色剤、風味エンハンサー、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が挙げられるが、これに限らない。

【0053】

「薬学的に受容可能な塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。

【0054】

「薬学的に受容可能な酸付加塩」とは、生物学的有効性および遊離塩基の特性を保持し、生物学上でも他の点でも不適切ではない無機酸および有機酸を用いて形成される塩を指し、無機酸としては、例えば、これらに限らないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などがあり、有機酸として、例えば、これらに限らないが、酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、カンファー酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキシグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、プロピオン酸、

10

20

30

40

50

ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などがある。

【0055】

「薬学的に受容可能な塩基付加塩」とは、生物学的有効性および遊離酸の特性を保持し、生物学上でも他の点でも不適切ではない塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基の遊離酸への添加により調製される。無機塩基由来の塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられるが、これらに限らない。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムの塩である。有機塩基由来の塩として、第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミン、置換されたアミンの塩、例えば、天然の置換されたアミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂など、例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられるが、これらに限らない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

【0056】

結晶化により、本発明の化合物の溶媒和物が生成されることが多い。本明細書で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、溶媒の1個またはそれより多くの分子を伴う本発明の化合物の1個またはそれより多くの分子を含む凝集体を指す。溶媒は、水であってよく、この場合その溶媒和物は、水和物であってよい。あるいは、溶媒は有機溶媒であってもよい。したがって、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含めた水和物として、ならびに対応する溶媒和形態として存在することができる。本発明の化合物は、本当の溶媒和物であってよいが、その一方では、他のケースでは、本発明の化合物は、偶発的な水を単に保持するだけ、または水と偶発的な溶媒との混合物であってもよい。

【0057】

「薬学的組成物」は、本発明の化合物と、ヒトなどの哺乳動物への生物活性化合物の送達に対して当技術分野で一般的に受け入れられている媒体との製剤を指す。このような媒体には、薬学的に受容可能なそのためのすべてのキャリア、賦形剤または添加剤が含まれる。

【0058】

「治療有効量」は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与された場合、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるナトリウムチャンネルによって媒介される疾患または状態の治療（以下に定義されている）を達成するのに十分な、本発明の化合物の量を指す。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、その化合物、状態およびその重症度、投与の方法、および治療される哺乳動物の年齢に応じて異なることになるが、当業者であれば、当業者自身の知識およびこの開示を考慮して、慣習により決定することができる。

【0059】

「処置する」または「処置」は、本明細書で使用する場合、目的の疾患または状態を有する哺乳動物、好ましくはヒトにおける、目的の疾患または状態の処置を対象とし、以下を含む：

(a) 哺乳動物において疾患または状態が生じることを予防すること、特に、そのような哺乳動物がその状態にかかりやすくなっているが、これに罹っているとの診断が依然として出されていない場合、

- (b) 疾患または状態を阻害する、すなわち、その発生を阻むこと、
(c) 疾患または状態を緩和する（もしくは軽減する）、すなわち、その疾患もしくは状態の退行を起こすこと、または
(d) 疾患または状態から生じる症状を緩和する（もしくは軽減する）、例えば、基礎疾患もしくは状態を阻むことなく、てんかんを緩和させること。

【0060】

本明細書で使用する場合、「疾患」および「状態」という用語は、交換して使用可能であるか、あるいは、特定の疾患または状態は、原因となっている作用物質が既知でない場合があり（よって、病因が依然として解明されていない）、したがって、疾患としては依然として認識されておらず、単に望ましくない状態または症候群（症状の特定のセットが、多かれ少なかれ臨床医により確認されている）としてしか認識されていないという点で異なることもある。

10

【0061】

本発明の化合物、またはこれらの薬学的に受容可能な塩は、1個またはそれより多くの不斉中心を含有してもよく、したがって、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに絶対立体化学の点から、(R)－もしくは(S)－として、またはアミノ酸に対して(D)－もしくは(L)－として定義することができる他の立体異性体の形態を生じさせ得る。本発明は、すべてのそのような可能な異性体、ならびにこれらラセミ形態および光学的に純粋な形態を含むことを意図される。光学活性な(+)および(−)、(R)－および(S)－または(D)－および(L)－異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製することができ、あるいは従来の技法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶などを用いて分割することができる。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技法として、適切な、光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または、例えば、キラルな高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いたラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。本明細書中に記載されている化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、および特に他で指定のない限り、化合物は、EおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、すべての互変異性体の形態を含むことが意図される。

20

【0062】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合している同じ原子で構成されるが、交換可能ではない異なる三次元構造を有する化合物を指す。本発明は、様々な立体異性体およびこれらの混合物を想定し、「エナンチオマー」を含み、この「エナンチオマー」とは、これらの分子が、互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す。エナンチオマーおよび立体異性体の構造および特性に詳細な説明について、例えば、Smith, M. B. および J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版(Wiley, 2007)を参照のこと。

30

【0063】

「互変異性体」は、分子の1個の原子から、同じ分子の別の原子へのプロトンのシフトを指す。本発明は、前記化合物の任意の互変異性体を含む。

40

【0064】

置換基における括弧およびブラケットの使用は、空間を保存するために本明細書中で使用される。従って、置換基における括弧の使用は、その括弧内の基が、その括弧の前にある原子に直接結合していることを示す。置換基におけるブラケットの使用は、そのブラケット内の基がまた、そのブラケットの前にある原子に直接結合していることを示す。

【0065】

本明細書中で使用されている化学的呼称プロトコルおよび構造図は、ChemBioDraw Ultra Version 14.0ソフトウェアプログラムを用いた、I. U. P. A. C. 命名システムの改変形態であり、この中で本発明の化合物は、中心のコア構造体（例えば、ベンゼンスルホンアミド構造）の誘導体として本明細書中で命名され

50

ている。本明細書中で使用されている複雑な化学名に対して、置換基は、それが結合している基の前に名称が示される。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル主鎖を含む。化学構造図では、原子価を満たすため十分な水素原子に結合していると考えられるいくつかの炭素原子以外は、すべての結合が特定されている。

【0066】

「エナンチオマー」とは、空間中で異なる配置を有する2つの異なる異性体形態で存在し得る、非対称分子をいう。エナンチオマーを表すかまたはいうために使用される他の用語としては、「立体異性体」（キラル中心の周りの異なる配置または立体化学に起因する；全てのエナンチオマーは立体異性体であるが、全ての立体異性体がエナンチオマーであるわけではない）または「光学異性体」（純粋なエナンチオマーの光学活性（これは、異なる純粋なエナンチオマーが面偏光を異なる方向に回転させる能力である）に起因する）が挙げられる。

10

【0067】

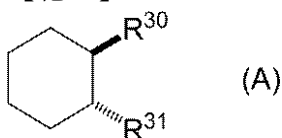
本発明のエナンチオマーの絶対配置についての指定「R」および「S」は、その化合物の名称の接頭辞または接尾辞として現れ得る。これらは、ハイフンによってそのエナンチオマーの名称から分離されても分離されなくてもよい。これらは、ハイフンで繋がれても繋がれなくてもよい。これらは、括弧で囲まれても囲まれなくてもよい。

【0068】

標準的な化学文献の記載の慣例に従って、本明細書中で使用される場合、以下で例示的な構造（A）に示されるような塗りつぶされた完全な結合、および以下の構造（A）に示されるような破線の完全な結合は、これらの置換基が、環の面に対してトランスの配置にあることを意味する：

20

【化2】



【0069】

同様に、以下の例示的な構造（Aa）および（Ab）における結合は、この環の面に対してシスの配置にある：

30

【化3】

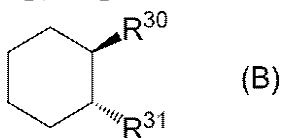


【0070】

標準的な化学文献の記載の慣例に従って、本明細書中で使用される場合、以下の構造（B）に示されるような完全な楔形の結合は、この結合によって環に結合している置換基（この場合には、 R^{30} 置換基）が、二次元表現で紙面上に図示される場合、この環の面より上にあることを意味し、そして以下の構造（B）に示されるような破線の楔形の結合は、この結合によって環に結合している置換基（この場合には、 R^{31} 置換基）が、二次元表現で紙面上に示される場合、この環の面より下にあることを意味する：

40

【化4】



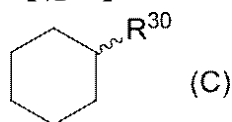
【0071】

標準的な化学文献の記載の慣例に従って、本明細書中で使用される場合、以下の構造（

50

C) に示されるような波形の結合は、その置換基（この場合には、 R^{30} 置換基）が、この環の面より下にあるか、この環の面より上にあるかの、いずれかであることを示す：

【化 5】

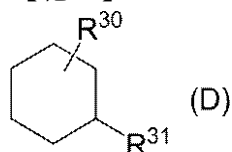


【0072】

本明細書中に図示される式において、置換基への結合および／または分子フラグメントを化合物の残部に連結する結合は、環構造中の1つまたはそれより多くの結合と交差するように示される場合がある。これは、この結合が、この環構造を構成する原子のいずれの1つに結合してもよい（そうでなければ、水素原子がその原子に存在し得る限り）ことを示す。具体的な置換基（単数または複数）が、構造中の特定の位置に関して同定されていない場合、水素（単数または複数）が、この位置に存在する。例えば、以下の構造（D）において、 R^{30} 置換基を付着させている結合は、原子価がそのような付着に関して供されることを条件として、 R^{31} が結合している炭素を含めて、任意の炭素上にあり得る。

10

【化 6】



【0073】

「分割（resolution）」または「分割する（resolving）」とは、本発明の化合物のラセミ化合物またはラセミ混合物をいう際に使用される場合、その2つのエナンチオマー形態（すなわち、（+）および（-）；（R）形態および（S）形態）のラセミ化合物またはラセミ混合物の分離をいう。

20

【0074】

「エナンチオマー過剰率」または「ee」とは、本明細書中で使用される場合、一方のエナンチオマーが他方より過剰に存在する生成物をいい、そして各エナンチオマーのモル分率の絶対的な差異として定義される。エナンチオマー過剰率は代表的に、混合物中に存在するあるエナンチオマーの、他のエナンチオマーに対する百分率として表される。本発明の目的で、本明細書中に開示される方法によって調製された化合物の（S）-エナンチオマーは、（S）-エナンチオマーが80%より大きく、好ましくは90%より大きく、より好ましくは95%より大きく、そして最も好ましくは99%より大きくエナンチオマー過剰で存在する場合、対応する（R）-エナンチオマーを「実質的に含まない」とみなされる。

30

【0075】

本明細書中で使用されている化学的呼称プロトコルおよび構造図は、ChemBioDraw Ultra Version 14.0ソフトウェアプログラムを用いた、I. U. P. A. C. 命名システムの改変形態であり、この中で本発明の化合物は、中心のコア構造体（例えば、ベンゼンスルホンアミド構造）の誘導体として本明細書中で命名されている。本明細書中で使用されている複雑な化学名に対して、置換基は、それが結合している基の前に名称が示される。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル主鎖を含む。化学構造図では、原子価を満たすため十分な水素原子に結合していると考えられるいくつかの炭素原子以外は、すべての結合が特定されている。

40

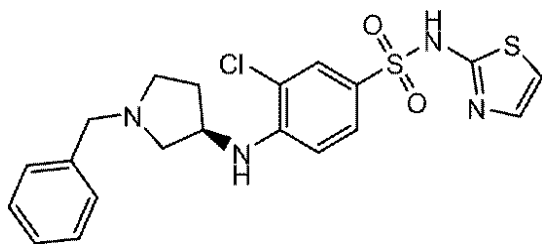
【0076】

したがって、 n が1であり、 m が1であり、 X が直接結合であり、 Y が $-C(R^{11})R^{12}-$ であり、 R^1 がフェニルであり、 R^2 がチアゾール-2-イルであり、 R^3 が $-N(R^{13})-$ であり、 R^4 および R^5 がそれぞれ水素であり、 R^6 が水素であり、 R^7 がクロロであり、 R^{11} が水素であり、 R^{12} が水素であり、そして R^{13} が水素である、発明の要旨において上に記載されたような、式（I）の化合物の（R）エナンチオマー

50

、すなわち、以下の式：

【化 7】



10

の化合物は、本明細書中で、(R) - 4 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドと命名される。

【0077】

本発明の実施形態

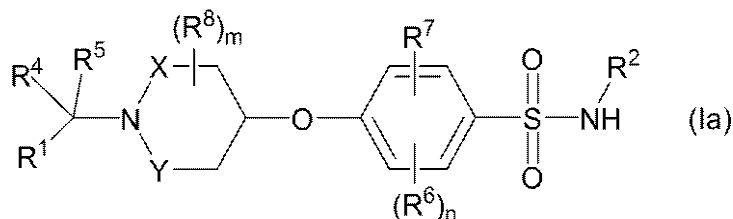
本発明の1つの局面は、発明の要旨に記載されるような式(I)の化合物の、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物としての化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである。

【0078】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、 R^3 が -O- である、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、式(I)の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、ここでこの化合物は、以下の式(Ia)：

20

【化 8】



(Ia)

30

を有し、式(Ia)において、 m 、 n 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、式(I)の化合物に関して、発明の要旨において上で定義されたとおりである。

【0079】

別の実施形態において、式(I)の化合物は、

n は、1 または 2 であり；

m は、1 または 2 であり；

X は、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり；

Y は、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；

40

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換

50

されたアリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは 2 個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり；そして 10

R^{13} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

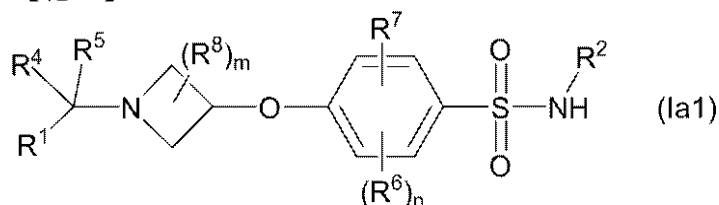
各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である；
個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、上で定義されたような式 (Ia) の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである。

【0080】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、X と Y との両方が直接結合である、式 (Ia) の化合物、すなわち、式 (Ia1)： 20

【化 9】



の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、式 (Ia1) において： 30

n は、1 または 2 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換された N-ヘテロシクリル、必要に応じて置換された N-ヘテロアリール、必要に応じて置換された O-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された S-ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールであり； 40

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか； 50

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

各 R^{1-4} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{1-7} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である。

【0081】

式(Ia1)の化合物の1つの実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールである、式(Ia1)の化合物である。

【0082】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、式(Ia1)の化合物である。

【0083】

この実施形態のうちで、好ましい化合物は、4-((1-ベンジルアゼチジン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドである。

【0084】

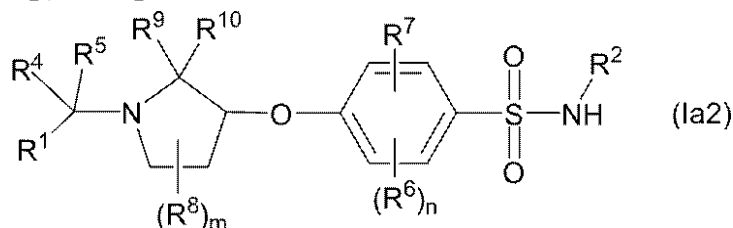
式(Ia1)の化合物の別の好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールである、式(Ia1)の化合物である。

【0085】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたピリジニルである、式(Ia1)の化合物である。

別の実施形態において、式(I)の化合物は、Xが $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そしてYが直接結合である、式(Ia)の化合物、すなわち、式(Ia2)：

【化10】



の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、式(Ia2)において：

n は、1または2であり；

m は、1または2であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{1-7}-OR^{1-4}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-O$

R^{14} または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；
あるいは 2 個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

R^9 および R^{10} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である。

10

【0086】

式 (I a 2) の化合物の 1 つの実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリアルである、式 (1 a 2) の化合物である。

【0087】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、式 (I a 2) の化合物である。

【0088】

式 (I a 2) の化合物のうちで、好ましい化合物は：

(S) - 4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

20

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 3-エチル-2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 3-ブromo-2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) - 3-ビニルベンゼンスルホンアミド；

rac-4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

30

(S) - 4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2-フルオロ-5-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2-フルオロ-5-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；および

40

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される。

【0089】

式 (I a 2) の化合物の別の好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリアルである、式 (I a 2) の化合物である。

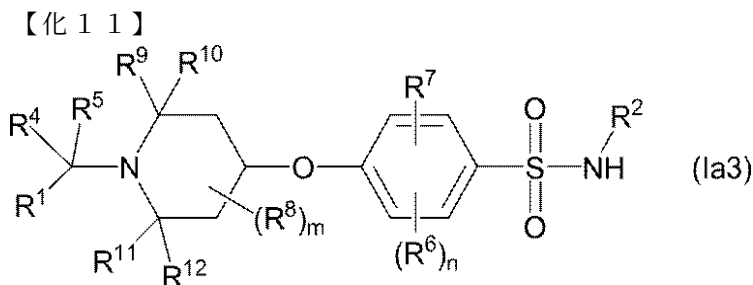
【0090】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたピリジニルである、式 (I a 2) の化合物である。

50

【0091】

別の実施形態において、式（I）の化合物は、Xが $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そしてYが $-C(R^{11})R^{12}-$ である、式（Ia）の化合物、すなわち、式（Ia3）：



10

の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、

nは、1または2であり；

mは、1または2であり；

Xは、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり；

Yは、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；

20

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり；

30

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり；そして

40

各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である。

【0092】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールである、式（Ia3）の化合物である。

【0093】

この実施形態のうちで、より好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチア

50

ジアゾリルである、式 (I a 3) の化合物である。

【0094】

この好ましい実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^1 が、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が各々独立して、水素またはアルキルである、式 (I a 3) の化合物である。

【0095】

式 (I a 3) の化合物のうちで、好ましい化合物は：

5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

10

3-クロロ-4-(1-(1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-(ジフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-(ジフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(6-メチルピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

20

3-クロロ-4-(1-(3-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-クロロベンジル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(3-メチル-1-(3-メチルベンジル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

30

3-クロロ-4-(1-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(3-メチル-1-(3-メチルベンジル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(ナフタレン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(2-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

40

3-クロロ-4-(1-(2-メチルベンジル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-メチルベンジル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(ピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(ピリジン-4-イルメチル) ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

50

- 3-クロロ-4-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(3,4-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(3,5-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(シクロヘキシルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(4-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-(1-(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(3-クロロベンジル)-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (S)-3-クロロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-2,3-ジフルオロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3-クロロ-4-((1-(1-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

5-クロロ-4-(((3R, 4S)-1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-2, 6-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-3-クロロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド;

3-クロロ-4-((1-フェネチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-(cis-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド; および

4-(trans-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド.

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-2, 6-ジフルオロ-3-メチル-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド; および

10

20

30

40

50

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドから選択される。

【0096】

式(I a 3)の化合物の別の好ましい実施形態は、

R¹は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；

R⁹とR¹¹とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し；そして

R¹¹およびR¹²は各々独立して、水素またはアルキルである、式(I a 3)の化合物である。

10

【0097】

この実施形態のうちで、式(I a 3)の好ましい化合物は：

4-((1R, 3s, 5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((1R, 3r, 5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(((1R, 3s, 5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

20

5-クロロ-4-(((1R, 3s, 5S)-8-(3-クロロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(((1R, 3s, 5S)-8-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(((1R, 3s, 5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

30

3-クロロ-4-(((1R, 3s, 5S)-8-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

3-クロロ-4-(((1R, 3s, 5S)-8-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される。

【0098】

式(I a 3)の化合物の別の好ましい実施形態は、R²が、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールである、式(I a 3)の化合物である。

40

【0099】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、R²が、必要に応じて置換されたピリジンまたは必要に応じて置換されたピリミジンである、式(I a 3)の化合物である。

【0100】

この実施形態のうちで、式(I a 3)の好ましい化合物は：

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-3-クロロ-N-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オ

50

キシ) -N- (ピリミジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4- ((1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ) -3-クロロ-N- (6-フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ; および

4- ((1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (6-フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

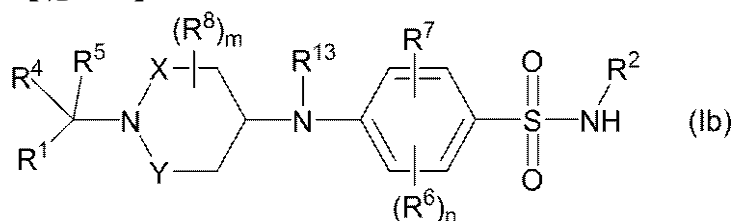
から選択される。

【0101】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、 R^3 が $-N(R^{13})-$ である、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、ここでこの化合物は、以下の式 (Ib) :

10

【化12】



を有し、式 (Ib) において、 m 、 n 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^{13} は、式 (I) の化合物に関して、発明の要旨において上で定義されたとおりである。

20

【0102】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、

n は、1 または 2 であり ;

m は、1 または 2 であり ;

X は、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり ;

Y は、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり ;

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラールキル、必要に応じて置換された N -ヘテロシクリル、必要に応じて置換された N -ヘテロアリール、必要に応じて置換された O -ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された S -ヘテロアリールであり ;

30

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N -ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された 6 員 N -ヘテロアリールであり ;

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか ;

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり ;

40

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり ;

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり ;

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか ;

あるいは 2 個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得 ;

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルまたは $-OR^{14}$ であるか ;

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり ; そして

50

R^{13} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

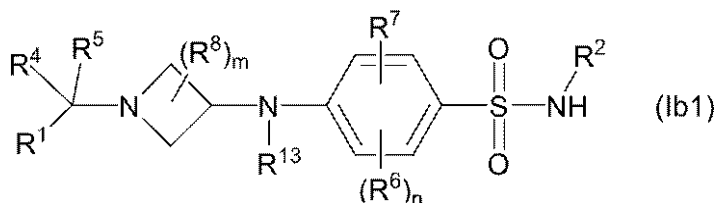
R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、上で定義されたような式 (I b) の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである。

【0103】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、XとYとの両方が直接結合である、式 (I b) の化合物、すなわち、式 (I b 1)：

10

【化13】



の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、

20

n は、1 または 2 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

30

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

40

R^{13} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である。

【0104】

式 (I b 1) の化合物の1つの実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールである、式 (I b 1) の化合物である。

【0105】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたイソオ

50

キサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、式 (I b 1) の化合物である。

【0106】

この実施形態のうちで、式 (I b 1) の好ましい化合物は：

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート；

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

4-((1-ベンジルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される。

【0107】

式 (I b 1) の化合物の別の好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールである、式 (I b 1) の化合物である。

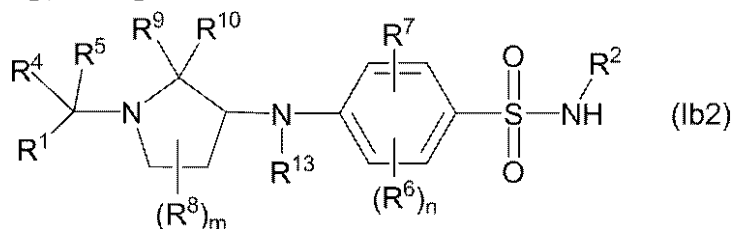
【0108】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたピリジニルである、式 (I b 1) の化合物である。

【0109】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、Xが $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そしてYが直接結合である、式 (I b) の化合物、すなわち、式 (I b 2)：

【化14】



の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、

n は、1または2であり；

m は、1または2であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；
あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

R^9 および R^{10} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルまたは $-OR^{14}$ であり；

R^{13} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である。

【0110】

式 (I a 2) の化合物の1つの実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールである、式 (1 b 2) の化合物である。

【0111】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、式 (I a 2) の化合物である。

【0112】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、式 (I a 2) の化合物である。

【0113】

この実施形態のうちで、式 (I b 2) の好ましい化合物は：

(S)-3-クロロ-4-((1-(3, 5-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-((1-(2, 5-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-((1-(2, 6-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-((1-(2-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-2, 6-ジフルオロ-3-メチル-4-((メチル(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-4-((メチル(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-(エチル(1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (エチル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - (メチル (1 - (3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - クロロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 4 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - クロロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - クロロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド; および

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される。

【0114】

R^2 が、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、式 (I b 2) の化合物の好ましい実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^1 が、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり; そして

R^2 は、必要に応じて置換されたチアゾリルまたはイソオキサゾリルである、式 (I b 2) の化合物である。

【0115】

この好ましい実施形態のうちで、式 (I b 2) の好ましい化合物は:

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール -

10

20

30

40

50

4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

10

(S)-4-((1-(2-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-((1-(2-ヒドロキシベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-((1-(3-ヒドロキシベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

20

(S)-5-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(2,5-ジクロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル((S)-1-((R)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

30

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(4-プロピルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

40

(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3-クロロ-4-(メチル((S)-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

50

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - フェネチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (イソチアゾール - 3 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (イソチアゾール - 3 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; 10

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - ((3 - ((2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) 安息香酸メチル;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - (ジメチルアミノ) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; 20

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (エチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; 30

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - エチル - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - イソプロポキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; 40

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (4 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 6 - ジメチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロ - 2 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; 50

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - フェネチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

4 - (((2 R, 3 R) - 1 - ベンジル - 2 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

3 - クロロ - 4 - (メチル (S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

20

(S) - 4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

30

(S) - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

40

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルベンジル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - (((3 S, 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル

50

) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

5 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

20

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (イソチアゾール - 4 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

30

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (2 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

40

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベン

50

ゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (2 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (4 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

10

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

20

(S) - 4 - ((1 - (4 - ブロモベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

30

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((5 - ベンジル - 5 - アザスピロ [2, 4] ヘプタン - 7 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((5 - ベンジル - 5 - アザスピロ [2, 4] ヘプタン - 7 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

40

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 4 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イルアミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロ

50

- ローN- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- (1- (3-メチルベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (S) - 4- (1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (R) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- (1- (3-メチルベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (R) - 4- (1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (S) - 3-クロロ-4- ((1- (3-クロロベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ; 10
- (S) - 3-クロロ-4- ((1- (3- (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (S) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (S) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミドビス (トリフルオロ酢酸) 塩 ;
- (S) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -3-クロロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ; 20
- 3-クロロ-4- (メチル ((S) - 1- ((S) - 1-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 3-クロロ-4- (メチル ((S) - 1- ((R) - 1-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4- ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) アミノ) -3-クロロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (S) - 3-クロロ-4- (メチル (1- (2-フェニルプロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (R) - 3-クロロ-4- ((1- (3-クロロベンジル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ; 30
- (R) - 3-クロロ-4- ((1- (3-メチルベンジル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- (R) - 3-クロロ-4- ((1- (2-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4- ((trans-1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル) アミノ) -3-クロロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- 4- ((cis-1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル) アミノ) -3-クロロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド ; および
- (S) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-N- (イソオキサゾール-3-イル) -5-メチルベンゼンスルホンアミド 40
- から選択される。

【0116】

R² が、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、式 (I b 2) の化合物の好ましい実施形態のうちで、別の好ましい実施形態は、

R¹ が、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり ; そして

R² が、必要に応じて置換されたチアゾリルである、

式 (I b 2) の化合物である。

【0117】

この好ましい実施形態のうちで、式 (I b 2) の好ましい化合物は：

(S) - 4 - ((1 - ((1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

10

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

20

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ((1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

30

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((5 - メチルフラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((2 - イソプロピルオキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

40

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (キノリン - 8 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ((4 - シクロプロピルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール -

50

4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(チアゾール-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-(1-(3-イソプロポキシピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-(1-(3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(3-メトキシピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(6-ブromoピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(1H-ピロール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(5-メチルフラン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(チアゾール-4-イルメチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-(メチル(1-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-(1H-インドール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル

10

20

30

40

50

ル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (オキサゾール - 4 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((3 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

20

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - ((6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (イソキノリン - 8 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

30

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((2 - イソプロピルチアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((5 - メチルイソチアゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

40

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ((1 H - インドール - 5 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (チオフェン - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

50

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((4 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ((5 - クロロチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

(S) - 4 - ((1 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - ((6 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

20

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((5 - メチルチオフェン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ((1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) オキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

30

(S) - 4 - ((1 - ((2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; および

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

40

から選択される。

【0118】

R² が、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、式 (I b 2) の化合物の好ましい実施形態のうちで、別の好ましい実施形態は、

R¹ が、水素、アルキル、-R^{1 7}-OR^{1 4} または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり; そして

R⁴ および R⁵ が各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか;

50

あるいは R^4 と R^1 とが、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 が、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールである、
式(I b 2)の化合物である。

【0119】

この好ましい実施形態のうちで、式(I b 2)の好ましい化合物は：

2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル((S)-1-(1s, 3R)-3-フェニルシクロブチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

10

(S)-5-クロロ-4-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-4-(1-(3, 3-ジメチルブチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

20

4-((S)-1-((S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-(1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

30

5-クロロ-4-((S)-1-((R)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル((S)-1-(1r, 3S)-3-フェニルシクロブチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-(1-(シクロヘキシルメチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

40

3-クロロ-4-((S)-1-((S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-4-((S)-1-((S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-ネオペンチルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

(S)-4-(1-(3, 3-ジメチルブチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホン

50

アミド
から選択される。

【0120】

式 (I b 2) の化合物の別の好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールである、式 (I b 2) の化合物である。

【0121】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたピリジンである、式 (I b 2) の化合物である。

【0122】

この好ましい実施形態のうちで、式 (I b 2) の好ましい化合物は：

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N- (5-フルオロピリジン-2-イル) - 3-メチルベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-N- (6-フルオロピリジン-2-イル) - 4- (メチル (1- (2-フェニルプロパン-2-イル) ピロリジン-3-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N- (6-フルオロピリジン-2-イル) - 3-メチルベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) - 2-フル

オロ-N- (5-フルオロピリジン-2-イル) - 5-メチルベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) - 5-クロロ-2-フルオロ-N- (6-フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドビス (トリフルオロ酢酸) 塩；

3-クロロ-2-フルオロ-N- (6-フルオロピリジン-2-イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；および

5-クロロ-2-フルオロ-N- (6-フルオロピリジン-2-イル) - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) ベンゼ

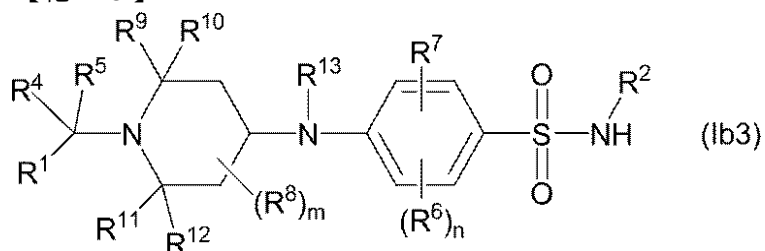
ンスルホンアミド

から選択される。

【0123】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、X が $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そして Y が $-C(R^{11})R^{12}-$ である、式 (I b) の化合物、すなわち、式 (I b 3)：

【化15】



の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、

n は、1 または 2 であり；

m は、1 または 2 であり；

Xは、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり；

Yは、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり；そして

R^{13} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である。

【0124】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールである、式(I b 3)の化合物である。

【0125】

この実施形態のうちで、より好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、式(I b 3)の化合物である。

【0126】

この好ましい実施形態のうちで、式(I b 3)の好ましい化合物は：

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される。

【0127】

式(I a 3)の化合物の別の好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールである、式(I b 3)の化合物である。

【0128】

10

20

30

40

50

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたピリジニルである、式 (I b 3) の化合物である。

【0129】

本発明の別の実施形態は、 R^7 が R^3 に対してオルト位にある、式 (I) の化合物である。

【0130】

本発明の別の実施形態は、 R^7 が R^3 に対してオルト位にあり、ハロである、式 (I) の化合物である。

【0131】

本発明の別の実施形態は、 R^7 がクロロまたはフルオロであるものである。

10

【0132】

本発明の別の実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された単環式N-ヘテロアリアルである、式 (I) の化合物である。本発明の別の実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリアルである、式 (I) の化合物である。本発明の別の実施形態は、 R^2 が、イソオキサゾリル、チアゾリルまたはチアジアゾリルから選択される、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリアルである、式 (I) の化合物である。本発明の別の実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリアルである、式 (I) の化合物である。本発明の別の実施形態は、 R^2 が、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニルまたはピラジニルから選択される、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリアルである、式 (I) の化合物である。本発明の別の実施形態は、 R^2 が、必要に応じて置換されたピリジニルである、式 (I) の化合物である。

20

【0133】

本発明の別の実施形態は、電位依存型ナトリウムチャネルを調節する際の試験化合物の効力を決定する際に、インビトロアッセイまたはインビボアッセイにおいて、標準物質またはコントロールとして、式 (I) の化合物を使用する方法である。

【0134】

上に記載されるような本発明の化合物の任意の実施形態、ならびに上に記載されるような、本発明の化合物における特定の n 、 m 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{17} 基に関して本明細書中に記載される任意の具体的な置換基は、本発明の他の実施形態および／または置換基と独立して組み合わせられて、上に具体的には記載されない本発明の実施形態を形成し得ることが理解される。さらに、特定の実施形態および／または請求項中で、置換基の列举が、任意の特定の n 、 m 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{17} 基に関して開示される場合、1個またはそれより多くの置換基がこの列举から削除されてもよいこと、および残りの置換基の列举が本発明の実施形態であるとみなされることが理解される。

30

【0135】

式 (I) の化合物に関して発明の要旨において上に記載された条件は、上記のような式 (I) の化合物の関連する実施形態の全てに当てはまることもまた理解される。

【0136】

40

本発明の別の局面は、薬学的に受容可能な賦形剤、および立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含有する、薬学的組成物である。

【0137】

本発明の別の局面は、哺乳動物において、 $NaV1.6$ 活性に関連する疾患または状態を処置する方法であり、ここでこの疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害であり、そしてこの方法は、その必要がある哺乳動物に、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを

50

投与する工程を包含する。

【0138】

この局面の1つの実施形態において、このてんかんまたはてんかん発作障害は、光過敏性てんかん、自己誘発失神（self-induced syncope）、難治性てんかん、アンジェルマン症候群、良性ローランドてんかん、CDKL5障害、小児期および若年性欠神てんかん、ドラベ症候群、前頭葉てんかん、Glut1欠損症候群、視床下部過誤腫、点頭痙攣／ウェスト症候群、若年ミオクロヌステんかん、ランドー・クレッフナー症候群、レノックス・ガストー症候群（LGS）、ミオクロヌスアブサンスを伴うてんかん、大田原症候群、パナエトポラス症候群（Panayiotopoulos syndrome）、PCDH19てんかん、進行性ミオクロヌス性てんかん、ラスムッセン症候群、環状染色体20症候群、反射性てんかん、側頭葉てんかん、ラフォラ型進行性ミオクロヌステんかん、神経皮膚症候群、結節性硬化症複合体、早期乳児てんかん性脳症、早期発症てんかん性脳症、熱性痙攣+を伴う全身てんかん、レット症候群、多発性硬化症、アルツハイマー病、自閉症、運動失調、低血圧症ならびに発作性ジスキネジアから選択される。

10

【0139】

この実施形態の1つの実施形態において、このてんかんまたはてんかん発作障害は、ドラベ症候群、点頭痙攣／ウェスト症候群、側頭葉てんかん、レノックス・ガストー症候群（LGS）、熱性痙攣+を伴う全身てんかん、および早期乳児てんかん性脳症から選択される。

20

【0140】

本発明の別の局面は、哺乳動物細胞において、NaV1.6を通るイオン流動を減少させる方法であり、ここでこの方法は、この細胞を、立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグと接触させる工程を包含する。

【0141】

本発明の別の局面は、哺乳動物において、第二の電位開口型ナトリウムチャンネルに優先して第一の電位開口型ナトリウムチャンネルを選択的に阻害する方法であり、ここでこの方法は、この哺乳動物に、調節量の、立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する。

30

【0142】

この局面の1つの実施形態において、第一の電位開口型ナトリウムチャンネルはNaV1.6である。

【0143】

この局面の別の実施形態において、第一の電位開口型ナトリウムチャンネルはNaV1.6であり、そして第二の電位開口型ナトリウムチャンネルはNaV1.5である。

【0144】

この局面の別の実施形態において、第一の電位開口型ナトリウムチャンネルはNaV1.6であり、そして第二の電位開口型ナトリウムチャンネルはNaV1.1である。

40

【0145】

本発明の化合物の具体的な実施形態は、以下の本発明の化合物の調製において、より詳細に記載される。

【0146】

本発明の化合物の有用性および試験

本発明の化合物は、哺乳動物、特にヒトにおける電位依存性ナトリウムチャンネル（好ましくはNaV1.6）を介したイオン流動を、調節、好ましくは阻害する。任意のそのような調節を、それがイオン流動の部分的または完全な阻害または予防であるかに関わらず、本明細書中では「遮断する」と呼び、対応する化合物を「遮断剤」または「阻害剤」と呼ぶことがある。一般的に、本発明の化合物は、ナトリウムチャンネルの電位依存性の活性

50

を阻害することにより、下向きに電位開口型ナトリウムチャネルの活性を調節し、そして／またはイオン流動などのナトリウムチャネル活性を防止することにより、細胞膜を横断するナトリウムイオンの流動を減少または防止する。

【0147】

本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャネル（好ましくは $\text{Na}_v 1.6$ ）を介したイオン流動を阻害する。本発明の化合物は、ナトリウムチャネルの状態または回数依存性修飾因子であり、休止／閉鎖状態に対しては低親和性を有し、不活性化状態に対しては高親和性を有する。これら化合物は、他の状態依存性ナトリウムチャネル遮断剤に対して記載したもの（Ceste'le、S.ら、前掲書中）と同様の、チャネルのナトリウム伝導孔の内部空洞に位置する重複部位と相互作用する可能性が高い。これらの化合物はまた、内部空洞の外側の部位と相互作用し、チャネル孔を介したナトリウムイオン伝導性に対してアロステリック作用を有する可能性が高い場合もある。

10

【0148】

これらの結果のいずれかは、これらの化合物により得られる総合的な治療上の利益に最終的に関与し得る。

【0149】

したがって、本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムチャネル阻害剤（好ましくは、 $\text{Na}_v 1.6$ 阻害剤）であり、したがって哺乳動物、好ましくはヒト、および他の生物における疾患および状態（好ましくは、てんかんおよび／またはてんかん発作障害）を治療するのに有用であり、これには、異常な電位依存性ナトリウムチャネル生物活性（好ましくは、異常な $\text{Na}_v 1.6$ 活性）の結果として生じるか、または電位依存性ナトリウムチャネル生物活性の調節により回復し得るすべてのヒトの疾患および状態が含まれる。具体的には、本発明の化合物（すなわち、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとしての、発明の要旨において上に記載されたような式（I）の化合物）は、哺乳動物（好ましくは、ヒト）における、異常な電位依存性 $\text{Na}_v 1.6$ の生物学的活性から生じる、または $\text{Na}_v 1.6$ の生物学的活性の調節（好ましくは、阻害）によって軽減され得る、疾患および状態を処置するために有用である。好ましくは、本発明の化合物は、 $\text{Na}_v 1.5$ および／または $\text{Na}_v 1.1$ に優先して $\text{Na}_v 1.6$ を選択的に阻害する。

20

30

【0150】

本明細書中で定義される場合、 $\text{Na}_v 1.6$ 活性に関連する疾患、障害または状態としては、てんかんおよび／またはてんかん発作障害が挙げられるが、これらに限定されない。このようなてんかんおよび／またはてんかん発作障害としては、光過敏性てんかん、自己誘発失神、難治性てんかん、アンジェルマン症候群、良性ローランドてんかん、CDKL5障害、小児期および若年性欠神てんかん、ドラベ症候群、前頭葉てんかん、Glut1欠損症候群、視床下部過誤腫、点頭痙攣／ウェスト症候群、若年ミオクロヌステんかん、ランドー・クレッフナー症候群、レノックス・ガストー症候群（LGS）、ミオクロヌスアブサンスを伴うてんかん、大田原症候群、パナエトポラス症候群、PCDH19てんかん、進行性ミオクロヌス性てんかん、ラスムッセン症候群、環状染色体20症候群、反射性てんかん、側頭葉てんかん、ラフォラ型進行性ミオクロヌステんかん、神経皮膚症候群、結節性硬化症複合体、早期乳児てんかん性脳症、早期発症てんかん性脳症、熱性痙攣+を伴う全身てんかん、レット症候群、多発性硬化症、アルツハイマー病、自閉症、運動失調、低血圧症ならびに発作性ジスキネジアが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0151】

従って、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける、 $\text{Na}_v 1.6$ の活性に関連する疾患または状態の処置のための、化合物、薬学的組成物、ならびにこれらの化合物および薬学的組成物を使用する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする哺乳動物、好ましくはヒトに、有効量の、本発明の化合物、または本発明の化合物を含有する薬

50

学的組成物を投与することによる。

【0152】

Na_v1.6 イオン流動の阻害における本発明の化合物の一般的な数値は、以下の生物学的アッセイのセクションに記載されたアッセイを用いて求めることができる。あるいは、ヒトの状態および疾患の治療における化合物の一般的な数値は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害の治療における化合物の効力を実証するための、業界標準動物モデルで確立することもできる。ヒトの神経障害性疼痛状態の動物モデルが、開発され、その結果、感覚試験により評価できる、持続された期間に渡る、感覚欠損が再現可能となった。

【0153】

例えば、発作またはてんかん様活性の傾向を評価するために多数の齧歯類モデルが開発されている (Klein, B. R. ら, (2016年), 「Models Currently in Active Use. In: Epilepsy Therapy Screening Program」, 第2016巻, National Institute of Neurological Disorders and Stroke)。これらには、発作を誘発する急性の化学的または電氣的損傷、ならびに、発作傾向のある動物を作製する持続性の化学的または遺伝的損傷が含まれる。これらのモデルは、発作の活性を促進または防止する化合物の相対的な能力を決定するために用いられ得る。最大電気ショック発作 (MES) アッセイおよび6ヘルツ精神運動発作試験 (6Hz) は、抗痙攣インターベンションを評価するために用いられる、急性損傷発作アッセイの2つの例である (Suzuki, F. ら, Neuroscience (1995年), Vol. 64, 665-674頁; Barton, M. E. ら, Epilepsy Research (2001年), 第47巻, 217-227頁)。両方のアッセイが、急性発作を引き起こすために、角膜または耳に配された電極によって適用される電氣的損傷を伴う。急性発作はまた、例えば、痙攣促進性のエーテル化合物フルオロチルの投与によって化学的にも誘発され得る (Makinson, C. D. ら, Exp. Neurol. (2016年), 第275巻, パート1, 46-58頁)。

【0154】

遺伝的てんかんは、多くの異なる遺伝子 (複数の電位開口型ナトリウムチャネル遺伝子が挙げられる) と結び付けられている。ヒト患者において同定された変異を抱く、遺伝的に修飾されたマウスが作製され得る。いくつかの例において、これらの遺伝修飾は、遺伝的バリエーションが最初に同定されたヒト患者とかなり類似した挙動をする動物をもたらす。変異マウスは、鎮痙薬の介入を試験するために使用され得る。このような実験は、自発発作の予防を含み得るか、または野生型マウスにおいて採用されたものと類似の発作誘発刺激を利用し得る。早期乳児てんかん性脳症6 (EIEE6) (乳児重症ミオクロニーてんかんまたはドラベ症候群としても公知) の動物モデルは、Na_v1.1電位開口型ナトリウムチャネルをコードするSCN1A遺伝子を変異させることによって、作製されている (Yu, F. H. ら, Nat. Neurosci. (2006年), 第9巻, 1142-1149頁)。EIEE13のモデルは同様に、Na_v1.6電位開口型ナトリウムチャネルをコードするSCN6A遺伝子を変異させることによって、作製されている (Wagnon, J. L. ら, Human Molecular Genetics (2014))。これらのマウス株の両方は、臨床患者集団において有用であることを示され得る潜在的治療調査を評価する機会を与える (Martin, M. S. ら, J. Biol. Chem. (2010年), 第285巻, 9823-9834頁; およびMartin, M. S. ら, Human Molecular Genetics (2007年), 第16巻, 2892-2899頁)。

【0155】

本発明は、治療薬として有用な、Na_v1.6阻害性の薬剤の同定のための多くの異なる手段を容易に提供する。Na_v1.6阻害剤の同定は、様々なインビトロおよびインビボアッセイ、例えば電流の測定、膜電位の測定、イオン流動 (例えばナトリウムまたはグアニジウム (guanidinium)) の測定、ナトリウム濃度の測定、セカンドメッ

10

20

30

40

50

センジャーおよび転写濃度の測定を用いて、ならびに、例えば、電位感受性染料、放射性トレーサー、およびパッチクランプ電気生理学などを用いて、評価することができる。

【0156】

1つのこのようなプロトコルは、ナトリウムチャネルの活性を調節する化学薬品の能力についてスクリーニングを行い、これによって、ナトリウムチャネルの活性を調節する薬剤として同定することを含む。

【0157】

Beanら、J. General Physiology (1983年)、第83巻：613～642頁、およびLeuwer、M. ら、Br. J. Pharmacol (2004年)、第141(1)巻：47～54頁に記載されている典型的アッセイは、チャネル作用を研究するためパッチクランプ技術を使用している。このような技法は、当業者には公知であり、現在の技術を用いて、ナトリウムチャネル作用を調節する化合物の能力について、これら化合物を評価するための、低いまたは中間のスループットアッセイを開発することもできる。

10

【0158】

試験化合物のスループットは、使用するスクリーニングアッセイの選択における重要な検討材料である。数十万の化合物が試験される一部の計画では、低いスループット手段を使用することは望ましくない。しかし、他の場合では、限定された数の化合物間の重要な差を特定するには、低いスループットで充分である。多くの場合、特定のナトリウムチャネル調節化合物を同定するため、アッセイの種類を組み合わせることが必要となろう。

20

【0159】

パッチクランプ法を用いた電気生理アッセイは、ナトリウムチャネル化合物相互作用の詳細な特徴づけのための判断基準として受け入れられており、Beanら(前掲書中)およびLeuwer、M. ら(前掲書中)に記載の通りである。一日当たり2～10の化合物を比較することができる手動の低スループットスクリーニング(LTS)法、一日当たり20～50パッチ(すなわち化合物)で、自動化された中間スループットのスクリーニング(MTS)のために最近開発されたシステム、および一日当たり1000～3000パッチ(すなわち化合物)での自動化されたハイスループットスクリーニング(HTS)を可能にする、Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA)からの技術がある。

30

【0160】

1つの自動化されたパッチクランプシステムは、創薬の速度を速めるため平面電極技術を利用している。平面電極は、高い抵抗性、細胞が結合した密閉を達成し、続いて従来の記録に匹敵する安定した、低ノイズホールセル記録を達成することができる。適切な装置は、PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA)である。付着細胞、ならびに懸濁物中で自然に増大する細胞を含む、様々な細胞株および培養法が、密封成功率および安定度について、順位付けされている。高濃度の関連するナトリウムイオンチャネルを安定して発現する不死化した細胞(例えばHEKおよびCHO)は、高密度の懸濁培養に適応させることができる。

40

【0161】

チャネルの特定の状態、例えばその開口状態、閉鎖状態もしくは休止状態、または開口から閉鎖、閉鎖から休止、または休止から開口への移行を遮断する化合物を研究者が同定できるようにする他のアッセイを選択することができる。当業者は、一般的に、そのようなアッセイに精通している。

【0162】

結合アッセイもまた利用可能である。設計には、従来の放射性フィルターベースの結合アッセイまたはEvotec OAIグループ会社(Hamburg, Germany)から市販されている共焦点ベースの蛍光システムが含まれるが、そのどちらもHTSである。

【0163】

50

放射性の流動アッセイもまた使用することができる。このアッセイでは、チャンネルが刺激され、ベラトリジンまたはアコニチンで開口され、毒素により安定した開口状態に維持され、チャンネル遮断剤は、イオン流入を防止する能力により同定する。このアッセイは、放射性の ^{22}Na および ^{14}C グアニジウムイオンをトレーサーとして使用することができる。生細胞内のFlash Plate & Cytostar-Tプレートは、分離工程を回避し、HTSに適している。シンチレーションプレート技術により、この方法が、HTS適合性においてより優勢となった。このアッセイの機能的局面から、情報含有量はかなり良い。

【0164】

さらに別の様式では、Molecular Dynamics (Amersham Biosciences、Piscataway 部門、NJ) から市販されているFLIPRシステム膜電位キット (HTS) を用いて、膜電位の再分布を測定する。この方法は、遅い膜電位変化に限定される。いくつかの問題が、化合物の蛍光の自然放射能から生じ得る。試験化合物はまた、細胞膜の流動度に直接影響を与え、細胞内の染料濃度の増加をもたらす得る。しかし、このアッセイの機能的局面から、情報含有量はかなり良い。

【0165】

ナトリウム染料を使用することによって、チャンネルを介したナトリウムイオン流入の速度または量を測定することができる。この種類のアッセイは、有望なチャンネル遮断剤に関して非常に高い情報含有量を提供する。アッセイは、機能的であり、 Na^+ 流入を直接測定する。Corona Red、SBFIおよび/またはsodium green (Molecular Probes、Inc. Eugene OR) を使用することによって、 Na 流入を測定することができる。これらはすべて Na 反応性の染料である。これらは、FLIPR装置と組み合わせて使用することができる。スクリーニングにおけるこれら染料の使用は、これまで文献に記載されていない。カルシウム染料もまた、この様式において可能性を有し得る。

【0166】

別のアッセイでは、FRETベースの電位センサーを使用することによって、試験化合物が Na 流入を直接遮断する能力を測定する。市販のHTSシステムは、VIPR (商標) II FRET システム (Aurora Biosciences Corporation、San Diego、CA、Vertex Pharmaceuticals、Incの一部門) を含み、同様にAurora Bioscienceから市販されているFRET染料と共に使用することができる。このアッセイは、電圧変化に対して1秒以内の反応を測定する。チャンネル機能の修飾因子に対する必要条件はない。このアッセイは、脱分極および過分極を測定し、定量化のための割合計量出力を提供する。このアッセイの価格がいくらか安いMTSバージョンは、Aurora Biosciences製のFRET染料と共に、FLEXstation (商標) (Molecular Devices Corporation) を使用する。本明細書中に開示されている化合物を試験する他の方法もまた、充分公知であり、当業者であればすぐに利用できる。

【0167】

これらの結果は、試験化合物とナトリウムチャンネルの間の構造活性相関 (SAR) の分析の基礎を提供する。試験化合物のコア構造体上のある特定の置換基は、強力な抑制性化合物を提供する傾向がある。SAR分析は、治療薬として使用するための本発明の化合物の好ましい実施形態を特定するために当業者が現在使用し得る手段の1つである。

【0168】

このように同定された調節剤は、次いで、これらが、最小限の有害事象で、目的のナトリウムチャンネルの活性 (好ましくは $\text{Na}_v 1.6$) に関連する疾患または状態を処置するのに有用であるか否かを決定するために、様々なインビボモデルで試験される。以下の生物学的アッセイのセクションにおいて記載されているアッセイは、本発明の化合物の生物活性を評価するのに有用である。

【0169】

代表的に、本発明の化合物の効力は、その IC_{50} 値（「阻害濃度－50%」）により表され、これは、特定の時間にわたる標的ナトリウムチャネルの活性の50%阻害を達成するために必要とされる化合物の量の測定値である。例えば、本発明の代表的な化合物は、本明細書中に記載されるパッチ電圧クランプ $Na_v1.6$ 電気生理学アッセイにおいて、100ナノモル濃度未満から10マイクロモル濃度未満の範囲の IC_{50} を示した。

【0170】

本発明の代替の使用では、本発明の化合物は、本明細書中に開示されている様々な疾患の治療またはこれら疾患からの保護も有用である他の化合物を発見するための、比較目的のための代表的な薬剤として、インビトロまたはインビボの研究において使用することができる。

10

【0171】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは哺乳動物、好ましくはヒトにおける $Na_v1.6$ 活性を阻害することに関し、この方法は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与する工程、または前記生物学的サンプルを、式（I）の化合物または式（I）の化合物を含む薬学的組成物に接触させる工程を含む。「生物学的サンプル」という用語は、本明細書で使用する場合、制限なしで、細胞培養またはその抽出物、哺乳動物またはその抽出物から得た生検物質、および血液、唾液、尿、糞、精液、涙、または他の体液または抽出物を含む。

【0172】

生物学的サンプルの $Na_v1.6$ 活性の阻害は、当業者には公知の様々な目的に対して有用である。このような目的の例として、生物学的および病理学的現象におけるナトリウムイオンチャネルの研究、ならびに新しいナトリウムイオンチャネル阻害剤の比較評価が挙げられるが、これらに限らない。

20

【0173】

発明の概要において上に記述されている、本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはこれらの混合物としての化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびに／あるいは、発明の概要において上に記述されている、本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての1個またはそれより多くの化合物、あるいは薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、薬学的に受容可能な添加剤とを含む本明細書中に記載されている薬学的組成物は、哺乳動物における、電位開口型ナトリウムチャネル活性（好ましくは、 $Na_v1.6$ 活性）に関連する疾患または状態の治療のための薬物の調製に使用することができる。

30

【0174】

本発明の薬学的組成物および投与

本発明はまた、本明細書中に開示されている本発明の化合物を含有する薬学的組成物に関する。一実施形態では、本発明は、例えば、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者に投与された場合、ナトリウムチャネルによって媒介される疾患（例えば、てんかんおよび／またはてんかん発作障害）を治療するために、薬学的に受容可能なキャリア、添加剤または賦形剤中に、電位依存性ナトリウムチャネルを介したイオン流動を調節、好ましくは阻害するの有効な量で、本発明の化合物を含む組成物に関する。

40

【0175】

純粋な形態でか、もしくは適切な薬学的組成物中での本発明の化合物、または薬学的に受容可能なこれらの塩の投与は、同様の効用を果たすための薬剤投与の許容された形式のいずれかを介して行うことができる。本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物と、適切な薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または添加剤を組み合わせることによって調製することができ、固体、半固体、液体または気体の形態の調製物、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、溶液剤、坐剤、注射、吸入剤、ゲル剤、ミクロスフェア、およびエアゾール剤の中に調合することができる。このような薬学的組成物を投与する典型的な経路として、制限なしで、経口、局所的、経皮、吸入、非経口、舌下、直腸、膺、およ

50

び鼻腔内が挙げられる。「非経口」という用語は、本明細書で使用する場合、皮下投与、静脈内、筋肉内、胸骨内への注射または注入技術を含む。本発明の薬学的組成物は、この組成物が患者へ投与された時点で、その中に含有された有効成分が生物学的に利用可能となるよう調合される。被験体または患者に投与されることになる組成物は、1またはそれより多くの投与単位の形態を取り、この場合、例えば、錠剤は単一の投与単位であってよいし、エアゾール剤形態の本発明の化合物の容器が複数の投与単位を維持していてもよい。このような剤形を調製する実際の方法は公知であり、または当業者であれば明らかであるが、例えば、The Science and Practice of Pharmacy、第20版（Philadelphia College of Pharmacy and Science、2000年）を参照のこと。投与される組成物は、いずれにせよ、本発明の教示に従い目的の疾患または状態を治療するための、本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩の治療有効量を含有する。

10

【0176】

本明細書中の有用な薬学的組成物はまた、任意の適切な賦形剤または添加剤を含めた、薬学的に受容可能なキャリアを含有し、このキャリアには、組成物を与えられる個人に有害な抗体の産生をそれ自体が誘発せず、不当な毒性なしに投与することができる任意の医薬品が含まれる。薬学的に受容可能なキャリアとして、液体、例えば水、生理食塩水、グリセロールおよびエタノールなどが挙げられるが、これらに限らない。薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、および他の添加剤についての徹底的な考察が、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co.、

20

【0177】

本発明の薬学的組成物は、固体または液体の形態であってよい。一局面において、キャリア（単数または複数）は、微粒子であり、よって、組成物は、例えば、錠剤または散剤の形態である。キャリア（単数または複数）は、組成物を有する液体、例えば、経口シロップ、注射用の液体またはエアゾール剤であってよく、エアゾール剤は、例えば、吸入による投与に有用である。

【0178】

経口投与を目的とする場合、薬学的組成物は、固体または液体のいずれかの形態が好ましく、半固体、半液体、懸濁剤およびゲル形態は、本明細書中で、固体または液体のいずれかと見なされる形態の範囲内に含まれている。

30

【0179】

経口投与のための固体組成物として、薬学的組成物は、散剤、顆粒剤、圧縮された錠剤、丸剤、カプセル剤、チューインガム、ウェーファーなどの形態へと調合することができる。このような固体組成物は通常、1つもしくは複数の不活性な賦形剤または食用キャリアを含有することになる。加えて、以下のうちの1つまたは複数が存在し得る：結合剤（例えばカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、ガムトラガントまたはゼラチンなど）、添加剤（例えばデンプン、ラクトースまたはデキストリンなど）、崩壊剤（例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、Primogel、コンスターチなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウムまたはSterotexなど）、流動促進剤（例えばコロイド性二酸化ケイ素など）、甘味剤（例えばスクロースまたはサッカリンなど）、香味剤（例えばハッカ、サルチル酸メチルまたはオレンジ風味など）、および着色剤。

40

【0180】

薬学的組成物が、カプセル剤、例えばゼラチンカプセル剤などの形態の場合、薬学的組成物は、上記の種類物質に加えて、液体のキャリア、例えばポリエチレングリコールまたは油などを含有し得る。

【0181】

薬学的組成物は、液体の形態、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤または懸濁剤などであってよい。液体は、2つの例としては、経口投与用または注射による送

50

達用であってよい。経口投与を目的とする場合、好ましい組成物は、本発明の化合物に加えて、1種またはそれより多くの甘味剤、保存剤、染料／着色剤および風味エンハンサーを含有する。注射による投与を目的とする組成物中には、1種またはそれより多くの界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝液、安定剤および等張剤が含まれていてもよい。

【0182】

本発明の液体の薬学的組成物は、これらが溶液剤、懸濁剤または他の同様の形態であるかどうかに関わらず、以下のアジュバントのうちの1つまたは複数を含み得る：無菌の賦形剤、例えば、注射用の水、生理食塩水溶液、好ましくは生理的食塩水、Ringier溶液、等張食塩液、不揮発性油（例えば、溶媒または懸濁媒体としての機能を果たすことのできる合成のモノグリセリドまたはジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒など）、抗菌剤（例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベンなど）、抗酸化剤（例えばアスコルビン酸または重硫酸ナトリウムなど）、キレート剤（例えばエチレンジアミン四酢酸など）、緩衝液（例えばアセテート、シトレートまたはホスフェートなど）、および張度（tonicity）調整のための薬剤（例えば塩化ナトリウムまたはブドウ糖など）。非経口の調製物は、アンプル、使い捨てのシリンジ、またはガラスもしくはプラスチック製の複数回投与用バイアル内に封入することができる。生理的食塩水は、好ましいアジュバントである。注射用薬学的組成物は、無菌であることが好ましい。

10

【0183】

非経口または経口投与のいずれかを目的とする本発明の液体薬学的組成物は、適切な投与量が得られるような本発明の化合物の量を含有すべきである。通常この量は、組成物中に少なくとも0.01%の本発明の化合物である。経口投与を目的とする場合、この量は、組成物の重量の0.1%～約70%で異なり得る。好ましい経口の薬学的組成物は、約4%～約50%の本発明の化合物を含有する。好ましい薬学的組成物および本発明による調製物は、本発明の希釈前に、非経口の投与単位が、0.01重量%から10重量%の化合物を含有するように調製される。

20

【0184】

本発明の薬学的組成物は、局所投与を目的としてもよく、この場合、キャリアは、溶液基剤、乳液基剤、軟膏基剤またはゲル基剤を適切に含み得る。基剤は、例えば、以下のうちの1つまたは複数を含み得る：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱油、希釈剤（例えば水およびアルコールなど）、ならびに乳化剤および安定剤。増粘剤は、局所投与のための薬学的組成物中に存在し得る。経皮投与を目的とする場合、組成物は、経皮パッチまたはイオントフォレーシスデバイスを含み得る。局所用製剤は、約0.1w/v%から約10w/v%（単位容量当たりの重量）の本発明の化合物の濃度を含有し得る。

30

【0185】

本発明の薬学的組成物は、例えば、坐剤の形態で、直腸投与を目的とすることができ、この坐剤は、直腸で融解し、その薬剤を放出することになる。直腸投与のための組成物は、適切な非刺激性添加剤として油性の基剤を含有し得る。このような基剤として、制限なしで、ラノリン、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

40

【0186】

本発明の薬学的組成物は、固体または液体の投与単位の物理的形状を改変する様々な物質を含み得る。例えば、組成物は、有効成分の回りにコーティングシェルを形成する物質を含んでもよい。コーティングシェルを形成する物質は通常、不活性であり、例えば、糖、シェラック、および他の腸溶コーティング剤から選択されてもよい。あるいは、有効成分は、ゼラチンカプセル剤内に入っている。

【0187】

固体または液体の形態での本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物に結合し、これによって化合物の送達を助ける薬剤を含んでいてもよい。このような能力で作用する適切な

50

薬剤として、モノクローナルまたはポリクローナル抗体、タンパク質またはリポソームが挙げられる。

【0188】

本発明の薬学的組成物は、エアゾール剤として投与できる投与単位からなっている。エアゾール剤という用語は、コロイド性の性質のものから、加圧したパッケージからなるシステムに至るまで様々なシステムを意味するように使用される。送達は、液化性ガスまたは圧縮ガスにより、または有効成分を分配する適切なポンプシステムにより行うことができる。本発明の化合物のエアゾール剤は、有効成分（単数または複数）を送達するため、単一相、2相、または3相のシステムで送達することができる。エアゾール剤の送達には、必要な容器、活性化剤、バルブ、サブ容器などが含まれ、これらが一緒になってキットを形成することもできる。当業者であれば、不当な実験は行わず、好ましいエアゾール剤を決定することができる。

10

【0189】

本発明の薬学的組成物は、薬学的分野では周知の方法で調製することができる。例えば、注射で投与することを目的とする薬学的組成物は、溶液を形成するように、本発明の化合物を無菌蒸留水と組み合わせることによって調製できる。界面活性剤を加えることによって、均質な溶液または懸濁液の形成を促進することができる。界面活性剤は、水性デリバリーシステムにおいて化合物の溶解または均質な懸濁を促進するよう、非共有結合で本発明の化合物と相互作用する化合物である。

【0190】

本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩は、治療有効量で投与され、この治療有効量は、使用される特定の化合物の活性、化合物の代謝性の安定度および作用の長さ、患者の年齢、体重、全般的な健康状態、性別、および食生活、投与の形式および時間、排出速度、薬物の組み合わせ、特定の障害または状態の重症度、ならびに治療が行われる対象を含めた、様々な要素に応じて異なることになる。一般的に、治療上有効な一日量は、（70 Kgの哺乳動物に対して）約0.001 mg/Kg（すなわち、0.07 mg）から約100 mg/Kg（すなわち、7.0 g）、好ましくは、治療有効量は、（70 Kgの哺乳動物に対して）約0.01 mg/Kg（すなわち、0.7 mg）から約50 mg/Kg（すなわち、3.5 g）、より好ましくは、治療有効量は、（70 Kgの哺乳動物に対して）約1 mg/Kg（すなわち、70 mg）から約25 mg/Kg（すなわち、1.75 g）である。

20

30

【0191】

本明細書中に提供されている有効量の範囲は、限定的であることを意図しておらず、好ましい投与範囲を表している。しかし、最も好ましい投与量は、個々の被験体に応じて調整されることになり、関連分野の当業者であれば、理解している通りであり、決定することができる。（例えば、Berkowら編、The Merck Manual、第19版、Merck and Co., Rahway, N. J., 2011; Bruntonら編、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics、第12版、McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics、第3版、ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987年), Ebbadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolciら編、Remington's Pharmaceutical Sciences、最新版、Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)を参照のこと）。

40

【0192】

50

各治療に必要な全投与量は、必要に応じて、一日のうちに、複数回投与または単回投与により投与できる。一般的に、治療は、化合物の最適投与量より少ない、低い投与量から開始する。その後、投与量は、その状況下での最適の効果に到達するまで、少しの増分で増加させる。診断用の薬学的化合物または組成物は、単独で、または他の診断法、および／または病態を対象とする製薬、もしくは病態の他の症状を対象とする製薬と共に投与することができる。本発明の化合物および／または組成物の投与のレシピエントは、任意の脊椎動物、例えば哺乳動物とすることができる。哺乳動物中で、好ましいレシピエントは、哺乳動物の霊長目（*Order Primates*）（ヒト、類人猿およびサルを含む）、偶蹄目（*Artiodactyla*）（ウマ、ヤギ、雌ウシ、ヒツジ、ブタを含む）、げっ歯目（*Rodentia*）（マウス、ラット、およびハムスターを含む）、ウサギ目（*Lagomorpha*）（ウサギを含む）、および食肉目（*Carnivora*）（ネコおよびイヌを含む）である。トリの中でも、好ましいレシピエントは、シチメンチョウ、ニワトリおよび同じ目の他のメンバーである。最も好ましいレシピエントは、ヒトである。

10

【0193】

局所的な適用のため、本発明による薬学的組成物の有効量を、治療されることになっている末梢神経ニューロンに隣接する標的部位、例えば、皮膚表面、粘膜などに投与することが好ましい。治療する部位、その使用が診断、予防または治療用であるかどうか、症状の重症度、および使用される局所ビヒクルの性質に応じて、この量は一般的に、1回の適用につき、本発明の化合物約0.0001mgから約1gの範囲となる。好ましい局所用調製物は、軟膏剤であり、この場合、軟膏基剤1cc当たり約0.001mgから約50mgの有効成分が使用される。薬学的組成物は、経皮組成物としてまたは経皮送達デバイス（「パッチ」）として調合することができる。このような組成物として、例えば、裏当てされた活性化化合物貯蔵容器、コントロール膜、ライナーおよび接触接着剤が挙げられる。このような経皮パッチを使用することによって、必要に応じて、本発明の化合物を、連続したパルス状送達またはオンデマンド送達を提供することができる。

20

【0194】

本発明の組成物は、当技術分野で公知の手順を用いて、患者への投与後、有効成分の即時放出、持続放出または遅延放出を提供するよう調合することができる。徐放ドラッグデリバリーシステムとして、浸透圧ポンプシステムおよびポリマーコーティングされた貯蔵容器または薬剤-ポリマーマトリックス製剤を含有する溶解システムが挙げられる。徐放システムの例は、すべて本明細書中に参考として組み込まれている、米国特許第3,845,770号および第4,326,525号ならびにP. J. Kuzmaら、*Regional Anesthesia*、第22巻（6）：543～551頁（1997年）において提供されている。

30

【0195】

本発明の組成物はまた、局所的、全身、および鼻から脳への薬物治療のための鼻腔内ドラッグデリバリーシステムを介して送達することができる。Controlled Particle Dispersion (CPD)（商標）技術、従来の点鼻薬ビン、吸入器またはネブライザーは、嗅覚領域および副鼻腔を標的とすることによって、薬剤の局所的および全身への有効な送達を提供することが当業者には公知である。

40

【0196】

本発明はまた、ヒト女性または動物メスへの投与に適した、腔内シェルまたはコアドラッグデリバリーデバイスに関する。このデバイスは、被包（sheath）で包囲されたポリマーマトリックス内の活性医薬成分から構成されていてもよく、PCT公開特許出願第WO98/50016号に記載の通り、テストステロンを付着させるために使用されるデバイスと同様に、実質的に0次パターンで、毎日化合物を放出することが可能である。

【0197】

眼部送達のための現在の方法として、局所投与（点眼）、結膜下注射、眼窩周囲への注射、硝子体内注射、外科的移植およびイオントフォoresis（弱い電流を使用して、イオン

50

化した薬剤を体組織へと、および体組織を介して輸送する）が挙げられる。当業者であれば、安全および有効な眼内投与のため、最も適した添加剤を化合物と組み合わせる。

【0198】

最も適切な経路は、治療している状態の性質および重症度に依存することになる。当業者はまた、投与方法（例えば、経口、静脈内、吸入、皮下、直腸など）、剤形、適切な薬学的添加剤、およびそれを必要とする被験体への化合物の送達に関連する他の事項を決定することに精通している。

【0199】

併用療法

本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムチャネル活性に関連する疾患および状態の治療において、1つもしくは複数の他の本発明の化合物または1つもしくは複数の他の治療薬あるいはこれらの任意の組み合わせを有用に組み合わせることができる。例えば、本発明の化合物は、これらだけに限らないが、以下を含めた他の治療薬と組み合わせて、同時、

10

・オピエート鎮痛剤、例えばモルヒネ、ヘロイン、コカイン、オキシモルヒネ、レボルファノール、レバロルファン、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、プロボキシフェン、ナルメフェン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、メリピジン、メタドン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィンおよびペンタゾシンなど、

・非オピエート鎮痛剤、例えばアセトアミノフェン、サリチレート（例えばアスピリン）など、

20

・非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、ジフルシナル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラック、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチンおよびゾメピラックなど、

・抗痙攣剤、例えばカルバマゼピン、オキシカルバゼピン、ラモトリジン、バルプロエート、トピラメート、ガバペンチンおよびプレガバリンなど、

30

・抗うつ剤、例えば三環系抗うつ薬、例えばアミトリプチリン、クロミプラミン、デスプラミン、イミプラミンおよびノルトリプチリンなど、

・COX-2選択的阻害剤、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、およびルミラコキシブなど、

・ α -アドレナリン作動性剤、例えばドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、ゲンファシン、デキシメタトミジン、モダフィニル、および4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナゾリンなど、

・バルビツレート鎮静剤、例えばアモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタビタール、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルチタール、セコバルビタール、タルブタール、テアミラルールおよびチオペンタールなど、

40

・タキキニン（NK）アンタゴニスト、特に、NK-3アンタゴニスト、NK-2アンタゴニストまたはNK-1アンタゴニスト、例えば（ α R,9R）-7-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）ベンジル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]-ナフチリジン-6-13-ジオン（TAK-637）、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリル]-メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン（MK-869）、アプレピタント、ラネピタント、ダピタ

50

ントまたは3-[[2-メトキシ5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-メチルアミノ]-2-フェニルピペリジン(2S, 3S)など、

- ・コルタール鎮痛剤、特にパラセタモール、
- ・セロトニン再取り込み阻害剤、例えばパロキセチン、セルトラリン、ノルフルオキセチン(フルオキセチンデスメチルメタボライト)、メタボライトデスメチルセルトラリン、3フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラムメタボライトデスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d,l-フェンフルラミン、フェモキセチン、イフォキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミン、トラゾドンおよびフルオキセチンなど、

- ・ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取り込み阻害剤、例えばマプロチリン、ロフェプラミン、ミルタゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロプリオン、ブプロプリオンメタボライトヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシンおよびピロキサジン(Vivalan(登録商標))、特に選択性ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えばレボキセチン、特に(S,S)-レボキセチン、およびベンラファキシンドュロキセチン神経弛緩剤、鎮静/抗不安剤、

- ・デュアルセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えばベンラファキシン、ベンラファキシンメタボライトO-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミンメタボライトデスメチルクロミプラミン、デュロキセチン、ミルナシプランおよびイミプラミンなど、

- ・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジルなど、
- ・5-HT₃アンタゴニスト、例えばオンダンセトロンなど、
- ・代謝調節型グルタミン酸受容体(mGluR)アンタゴニスト、
- ・局所麻酔剤、例えばメキシレチンおよびリドカインなど、
- ・副腎皮質ステロイド剤、例えばデキサメタゾンなど、
- ・抗不整脈剤、例えばメキシレチンおよびフェニトインなど、
- ・ムスカリンアンタゴニスト、例えば、トルテロジン、プロピペリン、トロプシウムクロリド、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミペリンおよびイプラトロピウムなど、
- ・カンナビノイド、

- ・バニロイド受容体アゴニスト(例えばレジニフェラトキシシンなど)またはアンタゴニスト(例えばカプサゼピンなど)、

- ・鎮静剤、例えばグルテチミド、メプロバメート、メタカロン、およびジクロラルフェナゾンなど、

- ・抗不安剤、例えばベンゾジアゼピンなど、
- ・抗うつ剤、例えばミルタザピンなど、
- ・局所用薬剤(例えばリドカイン、カプサイシン(capsacin)およびレジニフェラトキシシン(resiniferotoxin)、

- ・筋弛緩剤、例えばベンゾジアゼピン、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモールおよびオルフレナジンなど、

- ・抗ヒスタミン剤またはH₁アンタゴニスト、
- ・NMDA受容体アンタゴニスト、
- ・5-HT受容体アゴニスト/アンタゴニスト、
- ・PDEV阻害剤、

- ・トラマドール(登録商標)、
- ・コリン作動性(ニコチン性)鎮痛剤、
- ・α-2-デルタリガンド、
- ・プロスタグランジンE₂サブタイプアンタゴニスト、

- ・ロイコトリエンB₄アンタゴニスト、
- ・5-リポキシゲナーゼ阻害剤、および
- ・5-HT₃アンタゴニスト。

【0200】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合「組み合わせ」とは、1種またはそれより多くの本発明の化合物、および1つもしくは複数の他の本発明の化合物または1つもしくは複数の追加の治療薬の、任意の混合または順列を指す。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に1種またはそれより多くの治療薬との、同時または持続的送達を含み得る。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に別の治療薬との剤形を含み得る。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に別の治療薬との投与経路を含み得る。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に別の治療薬との製剤を含み得る。剤形、投与経路および薬学的組成物として、本明細書中に記載されているものが挙げられるが、これらに限らない。

10

【0201】

パーツからなるキット

本発明はまた、1種またはそれより多くの本発明の化合物を含む薬学的組成物を含有するキットを提供する。キットにはまた、電位開口型イオンチャネル（好ましくは $\text{Na}_v1.6$ ）の活性を阻害するための薬学的組成物の使用のため、てんかんの治療のため、ならびに本明細書中に開示されている他の利用のための使用説明書も含まれている。好ましくは、市販のパッケージは、薬学的組成物の1またはそれより多くの単位用量を含有する。例えば、そのような単位用量は、静脈内用注射剤の調製に十分な量であってよい。軽い、および／または空気に敏感な化合物が、特別なパッケージングおよび／または製剤を必要とする可能性があることは、当業者であれば明らかであろう。例えば、光を通さず、および／または周囲の空気との接触から密閉され、および／または適切なコーティングもしくは添加剤と共に調合されているパッケージングを、使用してもよい。

20

【0202】

本発明の化合物の調製

以下の反応スキームは、本発明の化合物、すなわち、式(I)の化合物を、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物として、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとして、作製する方法を図示する。

【0203】

当業者は、本発明の化合物を、類似の方法によって、または当業者に公知である方法によって作製することができることもまた、理解される。当業者は、以下に記載される様式と類似の様式で、以下に明示的には記載されない本発明の他の化合物を、適切な出発成分を使用し、合成のパラメータを必要に応じて変更することによって、作製することができることもまた、理解される。簡単な官能基の変換（例えば、Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 第2版(Wiley, 1999)を参照のこと）が、当業者に公知である方法によって行われ得ることもまた理解される。一般に、出発成分は、例えばSigma Aldrich、Combi-Blocks、Oakwood Chemicals, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、およびFluorochem USAなどの供給源から得られ得るか、または当業者に公知である源に従って合成され得る（例えば、Smith, M. B. およびJ. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版(Wiley, 2007)を参照のこと）か、または本明細書中に記載されるように調製され得る。

30

40

【0204】

以下の記載において、記載される式の置換基および／または可変物の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらし場合にのみ許容されることもまた、理解される。

【0205】

以下に記載されるプロセスにおいて、中間体化合物の官能基は、適切な保護基によって

50

保護されることを必要とし得ることもまた、当業者によって理解される。このような官能基としては、ヒドロキシル、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシのために適切な保護基（すなわち、酸素保護基）としては、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリルもしくはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、およびベンジルなどが挙げられる。アミノ、アミジノおよびグアニジノのために適切な保護基（すなわち、窒素保護基）としては、*t*-ブトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。メルカプトのために適切な保護基（すなわち、硫黄保護基）としては、 $-C(O)-R''$ （ここで R'' は、アルキル、アリールまたはアラルキルである）、*p*-メトキシベンジル、およびトリチルなどが挙げられる。カルボン酸のために適切な保護基としては、アルキルエステル、アリールエステルまたはアリールアルキルエステルが挙げられる。

10

【0206】

保護基は、当業者に公知であり、本明細書中に記載されている通りである、標準的技法に従い、付加または除去することができる。

【0207】

保護基の使用は、Greene、T. W. および P. G. M. Wuts、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、(2006年)、第4版、Wileyに詳細に記載されている。保護基はまた、ポリマー樹脂、例えばWang樹脂または2-クロロトリチル-クロリド樹脂であってよい。

20

【0208】

本発明の化合物のこのように保護された誘導体は、それ自体、薬理的活性を所有していない可能性があるが、これらが、哺乳動物に投与され、その後体内で代謝されることによって、薬理的に活性のある本発明の化合物を形成することを当業者であれば理解されたい。したがってこのような誘導体は、「プロドラッグ」と記載してもよい。本発明の化合物のすべてのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0209】

式(I)の化合物は、少なくとも1つの不斉炭素原子を含み得、従って、ラセミ体、エナンチオマーおよび／またはジアステレオ異性体として存在し得る。特定のエナンチオマーまたはジアステレオ異性体は、特定のキラル出発物質を利用することによって、調製され得る。あるいは、式(I)の化合物のジアステレオ異性体混合物またはラセミ混合物は、そのそれぞれのエナンチオマーまたはジアステレオ異性体に分割され得る。本明細書中に記載されるような式(I)の化合物、または本明細書中で調製される中間体の、ジアステレオ異性体混合物またはラセミ混合物の分割のための方法は、当該分野において周知である（例えば、E. L. ElielおよびS. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds; John Wiley & Sons: New York, 1994; 第7章、およびそこで引用される参考文献）。結晶化（例えば、優先結晶化、添加剤の存在下での優先結晶化）、ラセミ体の不斉変換、化学分離（例えば、ジアステレオマー塩混合物などのジアステレオマーの形成および分離、または分割剤の使用；錯体および包接化合物による分離）、速度論的分割（例えば、酒石酸チタン触媒を用いる）、酵素分割（例えば、リパーゼにより媒介される）、ならびにクロマトグラフィー分離（例えば、キラル固定相および／またはシミュレート移動床方法論を用いるHPLC、あるいは超臨界流体クロマトグラフィーおよび関連技術）などの適切なプロセスは、応用され得る例の数個である（例えば、T. J. Ward, Analytical Chemistry, 2002, 2863-2872を参照のこと）。

30

40

【0210】

式(I)の化合物の調製

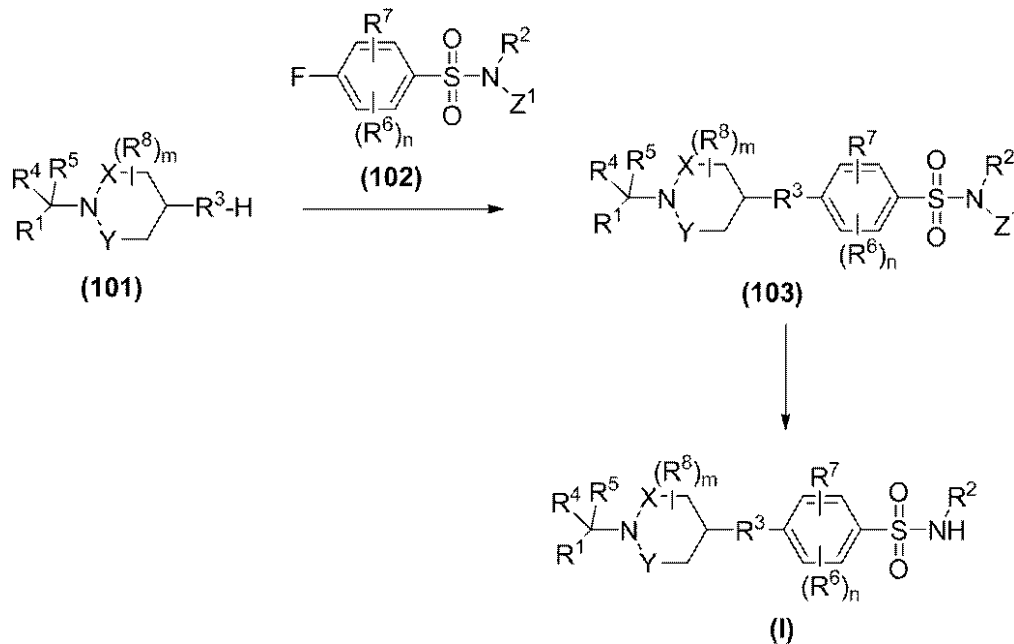
一般に、発明の要旨において上に記載されたような式(I)の化合物は、以下の反応スキーム1に記載される一般手順に従って合成され得る。ここで X 、 Y 、 n 、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、発明の要旨において式(I)の化合物

50

について上に記載されたとおりである：

反応スキーム 1

【化 1 6】



10

20

【0 2 1 1】

式 (1 0 1)、(1 0 2) および (1 0 3) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (I) の化合物は、上で反応スキーム 1 に記載されるように、以下のように調製される：

【0 2 1 2】

式 (1 0 1) の化合物は、スルホンアミド (1 0 2) (ここで Z¹ は必要に応じて、水素または窒素保護基 (例えば、tert-ブトキシカルボニル、2, 4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは 2-(トリメチルシリル) エトキシメチルであるが、これらに限定されない) である) と、標準的な反応条件下 (例えば、塩基 (例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない) の存在下での、極性非プロトン性溶媒 (例えば、ジメチルスルホキシドまたは N, N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない) の使用であるが、これに限定されない) で、約 0 °C ~ 8 0 °C の間の温度で、約 1 ~ 4 8 時間反応させられて、式 (1 0 3) の化合物を与える。次いで、式 (1 0 3) の化合物は、酸 (例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない) で、極性非プロトン性溶媒 (例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない) 中で、約 0 °C ~ 周囲温度の間の温度で処理されて、式 (I) の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。当業者は、特定の条件下で、式 (1 0 3) の化合物の分離は式 (I) の化合物をもたらす得、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得ることもまた容易に認識する。

30

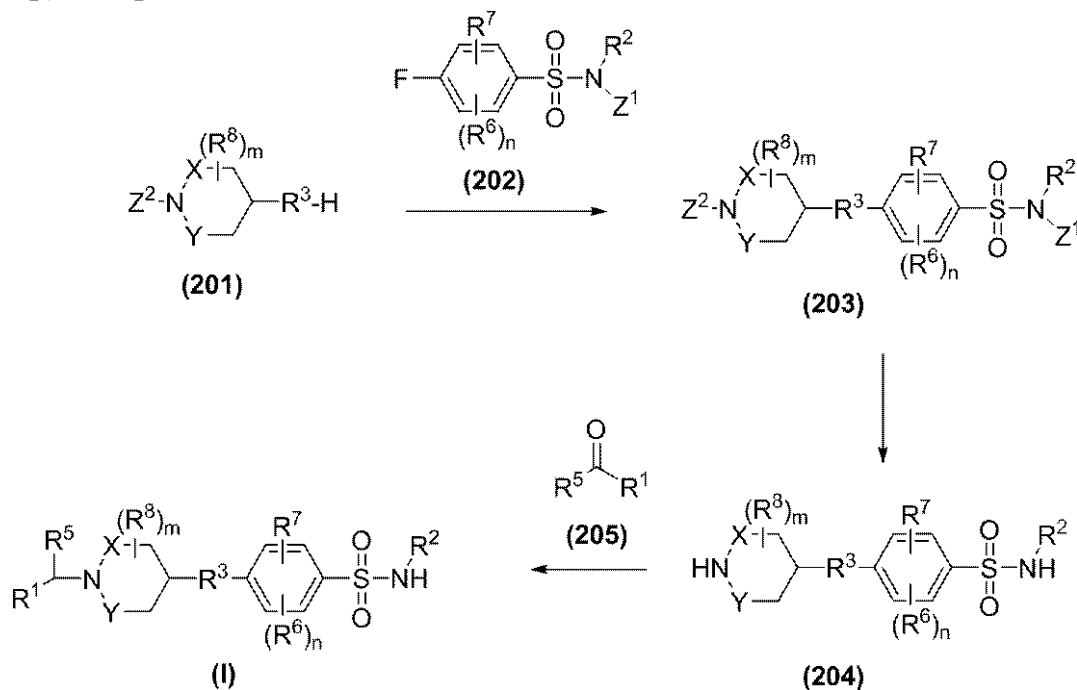
40

【0 2 1 3】

あるいは、発明の要旨において上に記載されたような、R⁴ が水素である、式 (I) の化合物は、下で反応スキーム 2 に記載される一般手順に従って調製され得、ここで X、Y、n、m、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は、発明の要旨において式 (I) の化合物に関して上に記載されたとおりである：

反応スキーム 2

【化 17】



10

【0214】

20

式(201)、(202)、(203)、および(204)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(I)の化合物は、上で反応スキーム2に記載されるように、以下のように調製される：

【0215】

式(201)の化合物(ここで Z^2 は、窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジルであるが、これらに限定されない)である)は、スルホンアミド(202)(ここで Z^1 は必要に応じて、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるが、これらに限定されない)である)と、標準的な反応条件下(例えば、塩基(例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない)の存在下での、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)で、約0℃～80℃の間の温度で、約1～48時間反応させられて、式(203)の化合物を与える。次いで、式(203)の化合物は、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃～周囲温度の間の温度で処理されて、式(204)の化合物を生成する。次いで、式(204)の化合物は、例えば、式(205)のアルデヒドまたはケトンであるがこれらに限定されないものと、還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、極性非プロトン性溶媒混合物(例えば、N,N-ジメチルホルムアミドおよび1,2-ジクロロエタンであるが、これらに限定されない)中で、約0℃～周囲温度の間の温度で反応させられて、式(I)の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

30

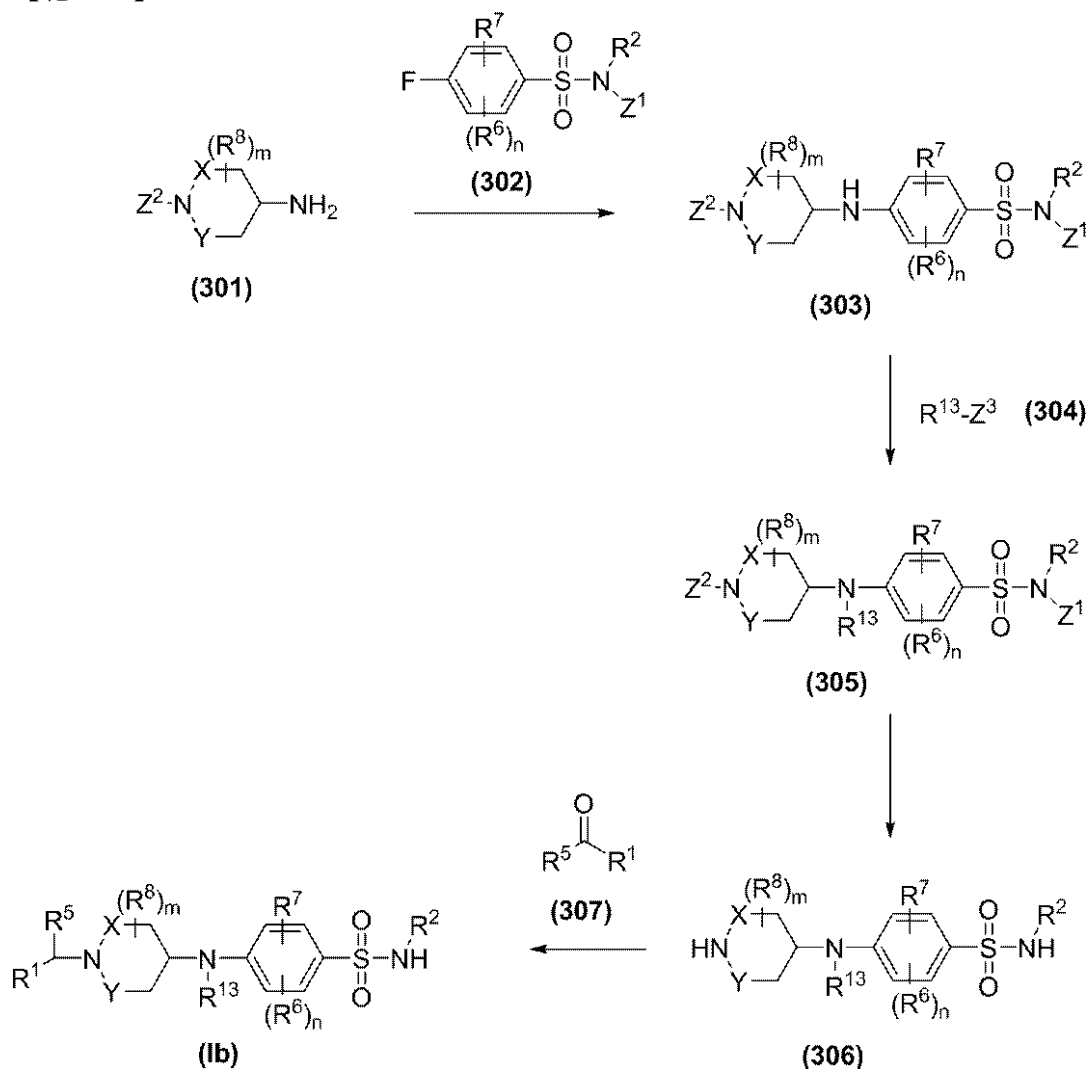
40

【0216】

R^3 が $-N(R^{13})-$ であり、そして R^4 が水素である、式(I)の化合物、すなわち、本発明の実施形態において上に記載されたような、 R^4 が水素である、式(Ib)の化合物は、下で反応スキーム3に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、n、m、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^{13} は、本発明の実施形態において式(Ib)の化合物に関して上に記載されたとおりである：

50

反応スキーム 3
【化 18】



【0217】

式 (301)、(302)、(303)、(304)、(305)、(306) および (307) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (Ib) の化合物は、上で反応スキーム 3 に記載されるように、以下のように調製される：

【0218】

式 (301) の化合物（ここで Z^2 は、窒素保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジルであるが、これらに限定されない）である）は、スルホンアミド (302)（ここで Z^1 は必要に応じて、水素または窒素保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-（トリメチルシリル）エトキシメチル）であるが、これらに限定されない）であると、標準的な反応条件下（例えば、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない）の存在下での、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない）の使用であるが、これに限定されない）で、約0℃～80℃の間の温度で、約1～48時間反応させられて、式 (303) の化合物を与える。次いで、式 (303) の化合物は、アルキル化剤 $R^{13}-Z^3$ (304)（ここで Z^3 は、脱離基（例えば、臭化物、ヨウ化物、スルフェートであるが、これらに限定されない）である）、例えば、ヨウ化メチルであるがこれに限定されないもので、塩基（例えば、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドであるが、これに限定されない）の存在下で、極性非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒド

ロフランであるが、これに限定されない) 中で、約 -78°C ~ 周囲温度の間の温度でアルキル化されて、式 (305) の化合物を与え得る。次いで、式 (305) の化合物は、酸 (例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない) で、極性非プロトン性溶媒 (例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない) 中で、約 0°C ~ 周囲温度の間の温度で処理されて、式 (306) の化合物を生成する。次いで、式 (306) の化合物は、例えば、式 (307) のアルデヒドまたはケトンであるが、これらに限定されないものと、還元剤 (例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない) の存在下で、極性非プロトン性溶媒混合物 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミドおよび 1, 2-ジクロロエタンであるが、これらに限定されない) 中で、約 0°C ~ 周囲温度の間の温度で反応させられて、式 (I) の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

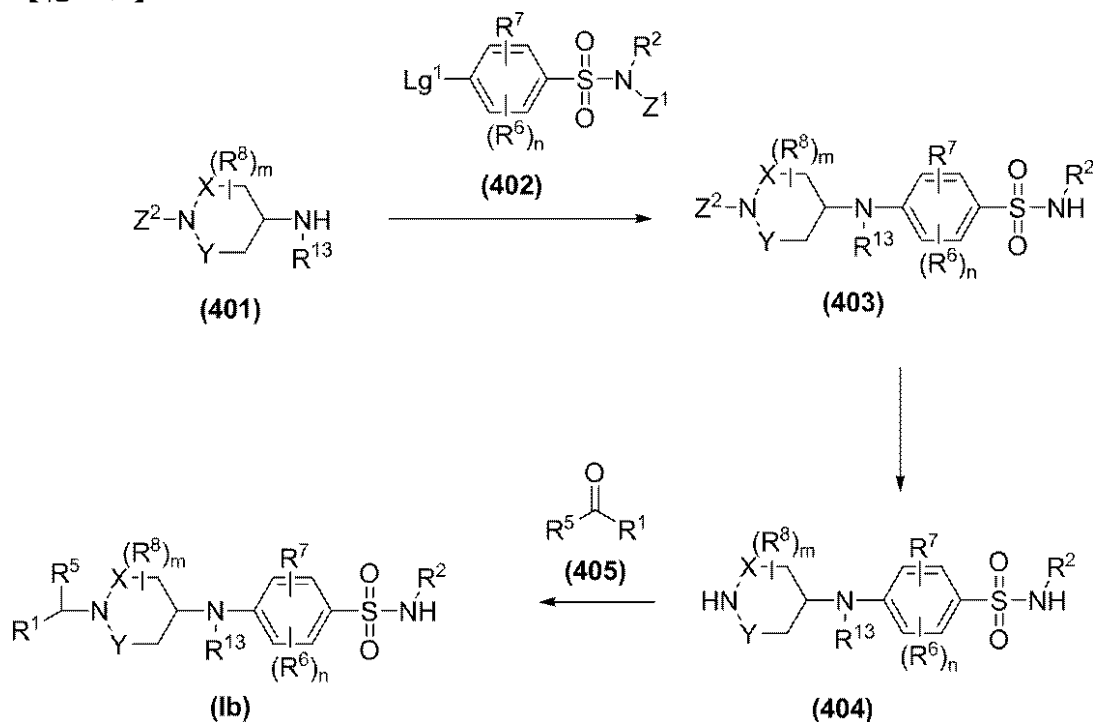
10

【0219】

あるいは、 R^3 が $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ であり、そして R^4 が水素である、式 (I) の化合物、すなわち、本発明の実施形態において上に記載されたような、 R^4 が水素である、式 (Ib) の化合物は、下で反応スキーム 4 に記載される一般手順に従って調製され得、ここで X、Y、n、m、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^{13} は、本発明の実施形態において式 (Ib) の化合物に関して上に記載されたとおりである：

反応スキーム 4

【化19】



20

30

【0220】

式 (401)、(402)、(403)、および (404) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (Ib) の化合物は、上で反応スキーム 4 に記載されるように、以下のように調製される：

40

【0221】

式 (401) の化合物 (ここで Z^2 は、保護基 (例えば、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジルであるが、これらに限定されない) である) は、スルホンアミド (402) (ここで Lg^1 は、脱離基 (例えば、ブromo、ヨードまたはトリフルオロスルホネート) であり、そして Z^1 は、水素または保護基 (例えば、tert-ブトキシカルボニル、2, 4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは 2-(トリメチルシリル) エトキシメチルであるが、これらに限定されない) である) と、標準的な Buchw

50

ald-Hartwig クロスカップリング条件下（例えば、塩基（例えば、炭酸セシウムであるが、これに限定されない）の存在下、かつパラジウム触媒（例えば、4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンテンおよびビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）であるが、これらに限定されないものからなるもの）の存在下での、溶媒（例えば、トルエンであるが、これに限定されない）の使用であるが、これに限定されない）で、およそ周囲温度から 120℃ の間の温度で、約 1～20 時間反応させられて、式（403）の化合物を与える。次いで、式（403）の化合物は、酸（例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない）中で、約 0℃～周囲温度の間の温度で処理されて、式（404）の化合物を生成する。次いで、式（404）の化合物は、例えば、式（405）のアルデヒドまたはケトンであるが、これらに限定されないものと、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない）の存在下で、極性非プロトン性溶媒混合物（例えば、N, N-ジメチルホルムアミドおよび 1, 2-ジクロロエタンであるが、これらに限定されない）中で、約 0℃～周囲温度の間の温度で反応させられて、式（I）の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

10

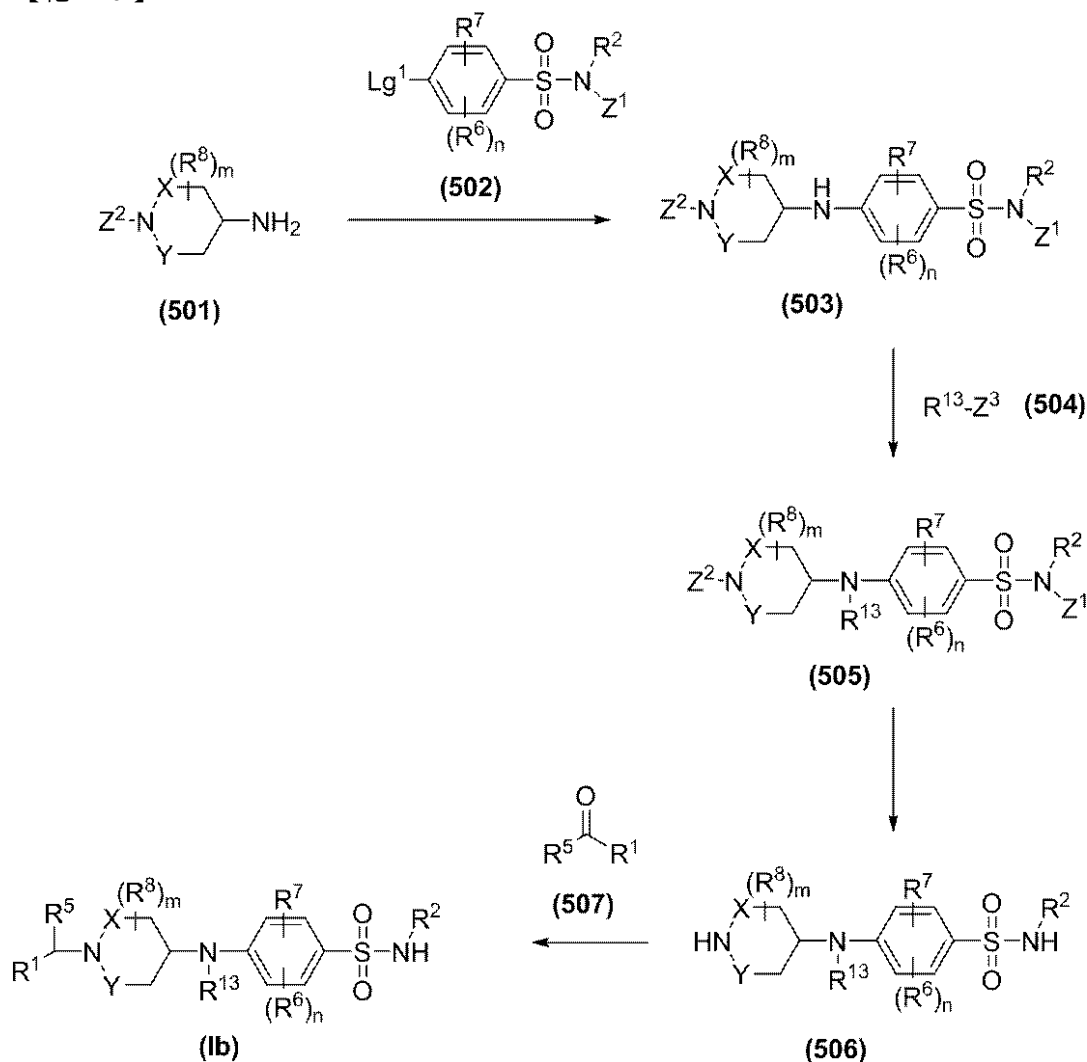
【0222】

あるいは、 R^3 が $-N(R^{13})-$ であり、そして R^4 が水素である、式（I）の化合物、すなわち、本発明の実施形態において上に記載されたような、 R^4 が水素である、式（Ib）の化合物は、下で反応スキーム 5 に記載される一般手順に従って調製され得、ここで X、Y、n、m、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^{13} は、本発明の実施形態において式（Ib）の化合物に関して上に記載されたとおりである：

20

反応スキーム 5

【化 20】



【0223】

式(501)、(502)、(503)、(504)、(505)、(506)および(507)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(Ib)の化合物は、上で反応スキーム5に記載されるように、以下のように調製される：

【0224】

式(501)の化合物(ここで Z^2 は、窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジルであるが、これらに限定されない)である)は、スルホンアミド(502)(ここで Lg^1 は、脱離基(例えば、プロモ、ヨードまたはトリフルオロスルホネート)であり、そして Z^1 は、水素または保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるが、これらに限定されない)である)と、標準的なBuchwald-Hartwigクロスカップリング条件下(例えば、塩基(例えば、炭酸セシウムであるが、これに限定されない)の存在下、かつパラジウム触媒(例えば、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンおよびビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)であるが、これらに限定されないものからなるもの)の存在下での、溶媒(例えば、トルエンであるが、これに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)で、およそ周囲温度から120℃の間の温度で、約1~20時間反応させられて、式(503)の化合物を与える。次いで、式(503)の化合物は、アルキル化剤 $R^{13}-Z^3$ (504)(ここで Z^3 は、脱離基(例えば、臭化物、ヨウ化物、スルフェートであるが、これらに限定されない)である)、例えば、ヨウ化メチルである

がこれに限定されないもので、塩基（例えば、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドであるが、これに限定されない）の存在下で、極性非プロトン性溶媒（例えば、テトラヒドロフランであるが、これに限定されない）中で、約 -78°C ～周囲温度の間の温度でアルキル化されて、式（505）の化合物を与え得る。次いで、式（505）の化合物は、酸（例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない）中で、約 0°C ～周囲温度の間の温度で処理されて、式（506）の化合物を生成する。次いで、式（506）の化合物は、例えば、式（507）のアルデヒドまたはケトンであるが、これらに限定されないものと、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない）の存在下で、極性非プロトン性溶媒混合物（例えば、N，N-ジメチルホルム

10

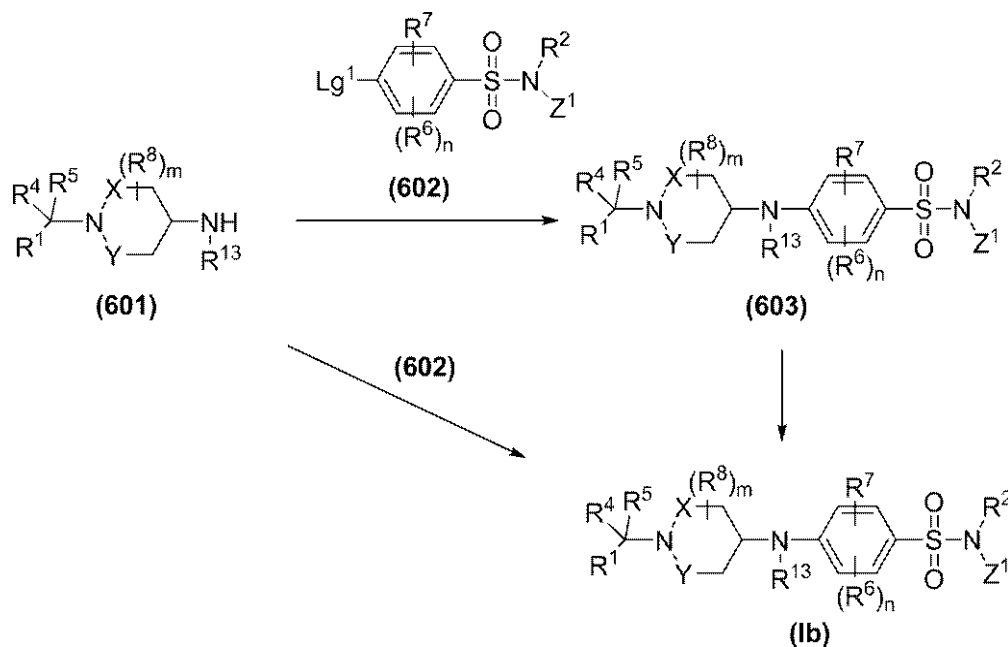
【0225】

あるいは、 R^3 が $-\text{N}(\text{R}^{13})-$ である、式（I）の化合物、すなわち、本発明の実施形態において上に記載されたような、式（Ib）の化合物は、下で反応スキーム6に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、n、m、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^{13} は、本発明の実施形態において式（Ib）の化合物に関して上に記載されたとおりである：

反応スキーム6

20

【化21】



30

【0226】

式（601）、（602）および（603）の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式（Ib）の化合物は、上で反応スキーム5に記載されるように、以下のように調製される：

40

【0227】

式（601）の化合物は、スルホンアミド（602）（ここで Lg^1 は、脱離基（例えば、ブromo、ヨードまたはトリフルオロスルホネートであるが、これらに限定されない）であり、そして Z^1 は、水素または保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル、2，4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-（トリメチルシリル）エトキシメチルであるが、これらに限定されない）である）と、標準的なBüchwald反応条件下（例えば、塩基（例えば、炭酸セシウムであるが、これに限定されない）の

50

存在下、かつパラジウム触媒（例えば、4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンテンおよびビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）であるが、これらに限定されないものからなるもの）の存在下での、溶媒（例えば、トルエンであるが、これに限定されない）の使用であるが、これに限定されないで、およそ周囲温度から120℃の間の温度で、約1～20時間反応させられて、式（I b）の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

【0228】

特定の条件下で、上記転換は、式（I b）の化合物の代わりに式（603）の化合物を与える。これらの例において、Z¹は、式（603）の化合物から、当該分野において公知である方法（例えば、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない）中での、約0℃～周囲温度の間の温度での、酸（例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）の使用であるが、これに限定されない）により除去されて、式（I b）の化合物を生成し得る。

10

【0229】

R¹³が水素である式（I b）の化合物は、R¹³がアルキル（例えば、メチルであるが、これに限定されない）である、式（I b）の化合物に、アルデヒド（例えば、パラホルムアルデヒドであるが、これに限定されない）との、酸性溶媒（例えば、ギ酸またはトリフルオロ酢酸であるが、これらに限定されない）中での、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはギ酸であるが、これらに限定されない）の存在下での反応によって、転換され得る。次いで、式（I b）の化合物は、標準的な技術によって、この反応混合物から単離され得る。

20

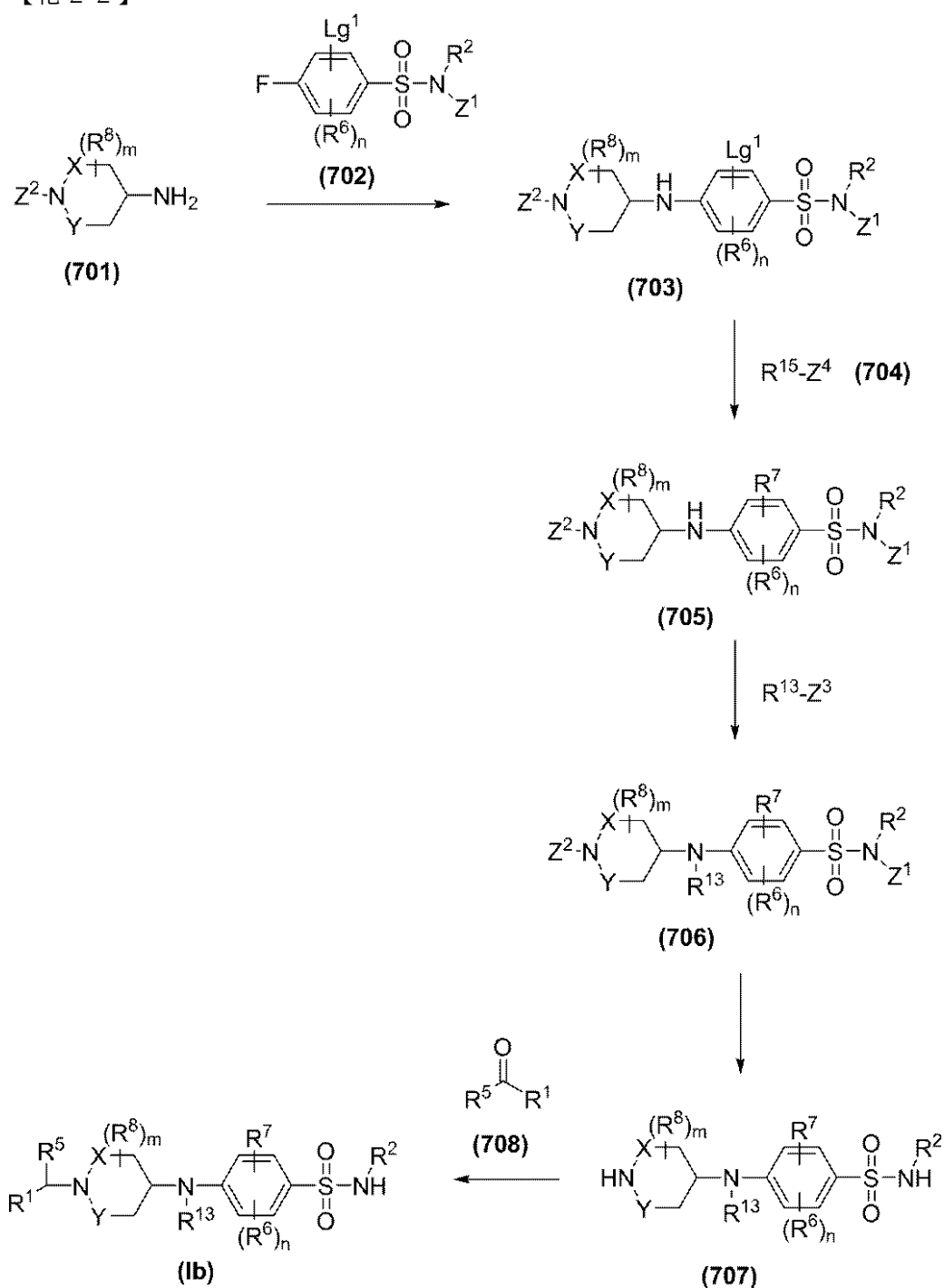
【0230】

あるいは、R³が-N（R¹³）-であり、R⁴が水素であり、そしてR⁷がアルキルまたはシクロアルキルである、式（I）の化合物、すなわち、本発明の実施形態において上に記載されたような、R⁴が水素であり、そしてR⁷がアルキルまたはシクロアルキルである、式（I b）の化合物は、下で反応スキーム7に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、n、m、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁸およびR¹³は、本発明の実施形態において式（I b）の化合物に関して上に記載されたとおりであり、そしてR⁷は、アルキルまたはシクロアルキルである：

反応スキーム7

30

【化 2 2】



【0 2 3 1】

式 (701)、(702)、(703)、(704)、(705)、(706)、(707) および (708) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (Ib) の化合物は、上で反応スキーム 7 に記載されるように、以下のように調製される：

【0 2 3 2】

式 (701) の化合物（ここで Z^2 は、窒素保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジルであるが、これらに限定されない）である）は、スルホンアミド (702)（ここで Z^1 は必要に応じて、水素または窒素保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル、2, 4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは 2-（トリメチルシリル）エトキシメチルであるが、これらに限定されない）であり、そして Lg^1 は、脱離基（例えば、クロロ、プロモまたはヨードであるが、これらに限定されない）

)である)と、標準的な反応条件下(例えば、塩基(例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない)の存在下での、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドまたはN, N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)で、約0℃~80℃の間の温度で、約1~48時間反応させられて、式(703)の化合物を与える。次いで、式(703)の化合物は、式(704)のボロン酸誘導体(ここでZ⁴は例えば、B(OH)₂または4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2λ₂-ジオキサボロランであるが、これらに限定されず、そしてR¹⁵は、例えば、メチル、エチルまたはシクロプロピルであるが、これらに限定されない)と、標準的なSuzuki-Miyaura反応条件下(例えば、塩基(例えば、リン酸三カリウムであるが、これに限定されない)の存在下、かつパラジウム触媒(例えば、酢酸パラジウムおよびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートであるが、これらに限定されないものからなるもの)の存在下での、溶媒(例えば、1, 4-ジオキサンであるが、これに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)で、およそ周囲温度から120℃の間の温度で、約1~20時間反応させられて、式(705)の化合物を生成し得る。次いで、式(705)の化合物は、アルキル化剤R¹³-Z³(ここでZ³は、脱離基(例えば、臭化物、ヨウ化物、スルフェートであるが、これらに限定されない)である)、例えば、ヨウ化メチルであるがこれに限定されないもので、塩基(例えば、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない)の存在下で、極性非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフランまたはN, N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない)中で、約-78℃~周囲温度の間の温度でアルキル化されて、式(706)の化合物を与え得る。次いで、式(706)の化合物は、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃~周囲温度の間の温度で処理されて、式(707)の化合物を生成する。次いで、式(707)の化合物は、例えば、式(708)のアルデヒドまたはケトンであるが、これらに限定されないものと、還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、極性非プロトン性溶媒混合物(例えば、N, N-ジメチルホルムアミドおよび1, 2-ジクロロエタンであるが、これらに限定されない)中で、約0℃~周囲温度の間の温度で反応させられて、式(Ib)の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

【0233】

あるいは、R³が-N(R¹³)-であり、R⁴が水素であり、そしてR⁷がアルキルまたはシクロアルキルである、式(I)の化合物、すなわち、本発明の実施形態において上に記載されたような、R⁴が水素であり、そしてR⁷がアルキルまたはシクロアルキルである、式(Ib)の化合物は、下で反応スキーム8に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、n、m、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁸およびR¹³は、本発明の実施形態において式(Ib)の化合物に関して上に記載されたとおりであり、そしてR⁷は、アルキルまたはシクロアルキルである：

反応スキーム8

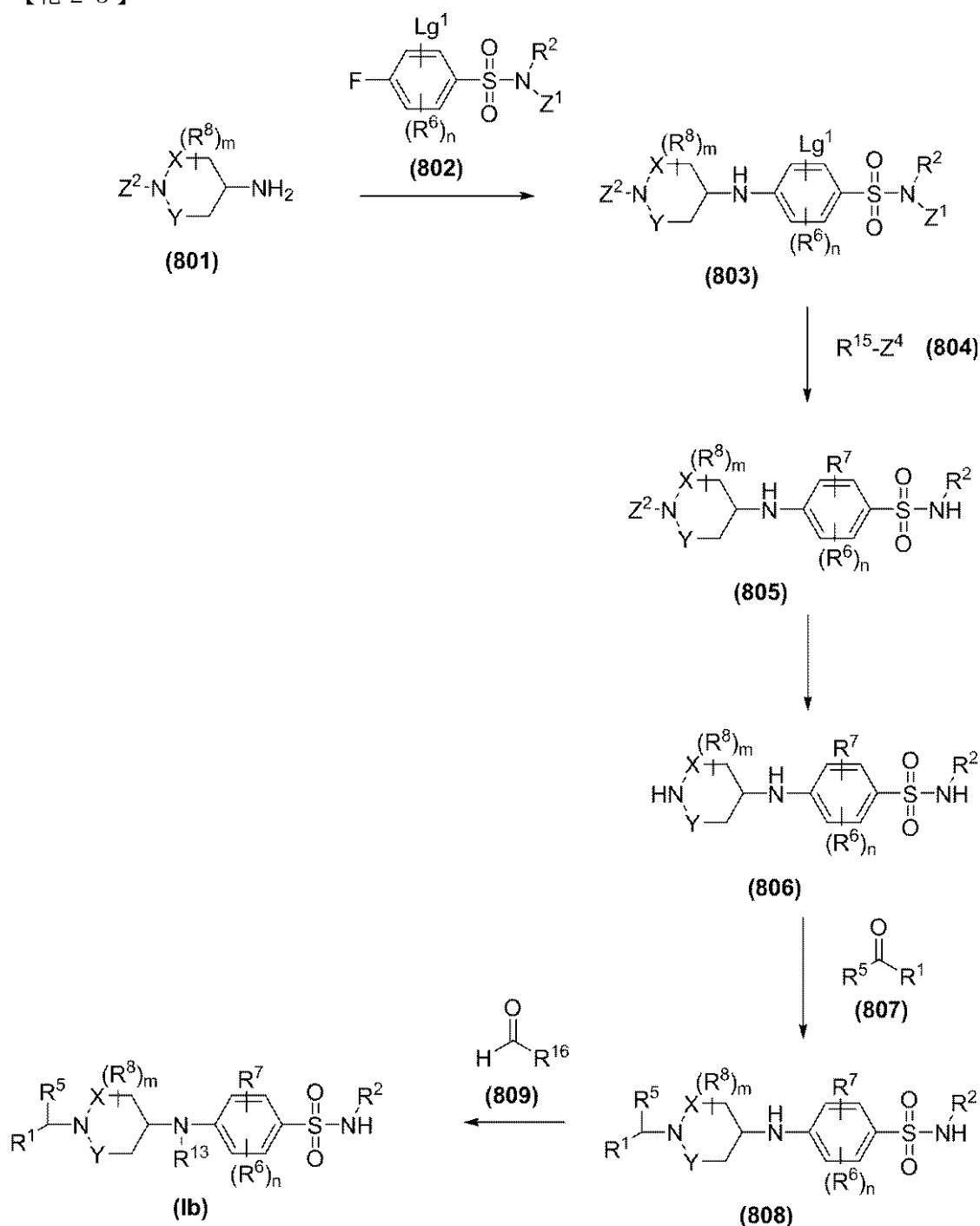
10

20

30

40

【化 2 3】



【0234】

式(801)、(802)、(803)、(804)、(805)、(806)、(807)、(808)および(809)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(Ib)の化合物は、上で反応スキーム8に記載されるように、以下のように調製される：

【0235】

式(801)の化合物(ここでZ²は、窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニルであるが、これに限定されない)である)は、スルホンアミド(802)(ここでZ¹は必要に応じて、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるが、これらに限定されない)であり、そしてLg¹は、脱離基(例えば、クロロ、ブロモまたはヨードであるが、これらに限定されない)である)と、標

10

20

30

40

50

準的な反応条件下（例えば、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない）の存在下での、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシドまたはN，N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない）の使用であるが、これに限定されない）で、約0℃～80℃の間の温度で、約1～48時間反応させられて、式（803）の化合物を与える。次いで、式（803）の化合物は、式（804）のボロン酸誘導体（ここでZ⁴は例えば、B（OH）₂または4，4，5，5-テトラメチルー1，3，2λ₂-ジオキサボロランであるが、これらに限定されず、そしてR¹⁻⁵は例えば、メチル、エチルまたはシクロプロピルであるが、これらに限定されない）と、標準的なSuzuki-Miyaura反応条件下（例えば、塩基（例えば、リン酸三カリウムであるが、これに限定されない）の存在下、かつパラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウムおよびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートであるが、これらに限定されないものからなるもの）の存在下での、溶媒（例えば、1，4-ジオキサンであるが、これに限定されない）の使用であるが、これに限定されない）で、およそ周囲温度から120℃の間の温度で、約1～20時間反応させられて、式（805）の化合物を生成し得る。次いで、式（805）の化合物は、酸（例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない）中で、約0℃～周囲温度の間の温度で処理されて、式（806）の化合物を生成する。次いで、式（806）の化合物は、例えば、式（807）のアルデヒドまたはケトンであるが、これらに限定されないものと、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない）の存在下で、極性非プロトン性溶媒混合物（例えば、N，N-ジメチルホルムアミドおよび1，2-ジクロロエタンであるが、これらに限定されない）中で、約0℃～周囲温度の間の温度で反応させられて、式（808）の化合物を与える。次いで、式（808）の化合物は、式（809）のアルデヒド（ここでR¹⁻⁶は例えば、水素またはメチルであるが、これらに限定されない）との、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない）の存在下での、極性溶媒または溶媒混合物（例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）中での、約0℃～周囲温度の間の温度での反応によって、アニリン窒素においてアルキル化されて、式（Ib）の化合物を生成し得、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

【0236】

あるいは、発明の要旨において上に記載されたような、R⁷がアルキルまたはシクロアルキルである、式（I）の化合物は、下で反応スキーム9に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、n、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁸は、発明の要旨において式（I）の化合物に関して上に記載されたとおりであり、そしてR⁷は、アルキルまたはシクロアルキルである：

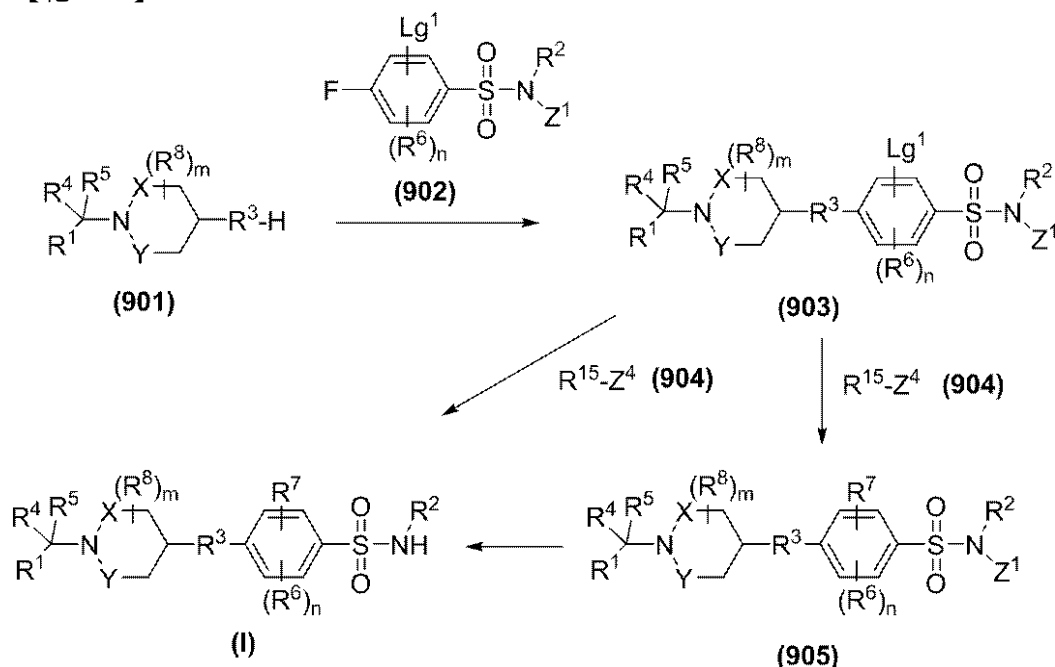
反応スキーム9

10

20

30

【化 2 4】



10

【 0 2 3 7 】

式 (901)、(902)、(903)、(904) および (905) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (I) の化合物は、上で反応スキーム 9 に記載されるように、以下のように調製される：

20

【 0 2 3 8 】

式 (901) の化合物は、スルホンアミド (902) (ここで Z^1 は必要に応じて、水素または窒素保護基 (例えば、tert-ブトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるが、これらに限定されない) であり、そして Lg^1 は、脱離基 (例えば、クロロ、プロモまたはヨードであるが、これらに限定されない) である) と、標準的な反応条件下 (例えば、塩基 (例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない) の存在下での、極性非プロトン性溶媒 (例えば、ジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない) の使用であるが、これに限定されない) で、約 0°C ~ 80°C の間の温度で、約 1 ~ 48 時間反応させられて、式 (903) の化合物を与える。次いで、式 (903) の化合物は、式 (904) のボロン酸誘導体 (ここで Z^4 は例えば、 $B(OH)_2$ または 4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-λ₂-ジオキサボロランであるが、これらに限定されず、そして R^{1-5} は例えば、メチル、エチルまたはシクロプロピルであるが、これらに限定されない) と、標準的な Suzuki-Miyaura 反応条件下 (例えば、塩基 (例えば、リン酸三カリウムであるが、これに限定されない) の存在下、かつパラジウム触媒 (例えば、酢酸パラジウムおよびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートであるが、これらに限定されない) の存在下での、溶媒 (例えば、1,4-ジオキサンであるが、これに限定されない) の使用であるが、これに限定されない) で、およそ周囲温度から 120°C の間の温度で、約 1 ~ 20 時間反応させられて、式 (I) の化合物を生成し得、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

30

40

【 0 2 3 9 】

あるいは、式 (903) の化合物は、式 (904) の有機スズ試薬 (ここで Z^4 は例えば、トリメチルスタンニルであるが、これに限定されず、そして R^{1-5} は例えば、メチルであるが、これに限定されない) と、標準的な Stille カップリング条件下 (例えば、添加剤 (例えば、塩化リチウムであるが、これに限定されない) の存在下、かつパラジウム触媒 (例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドであるが、こ

50

れに限定されない)の存在下での、溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミドであるが、これに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)で、周囲温度から120℃の間の温度で、約1~20時間反応させられて、式(I)の化合物を生成し得、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

【0240】

特定の条件下で、上記転換は、式(I)の化合物の代わりに式(905)の化合物を与える。これらの例において、Z¹は、式(905)の化合物から、当該分野において公知である方法(例えば、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中での、約0℃~周囲温度の間の温度での、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)によって除去されて、式(I)の化合物を生成し得る。

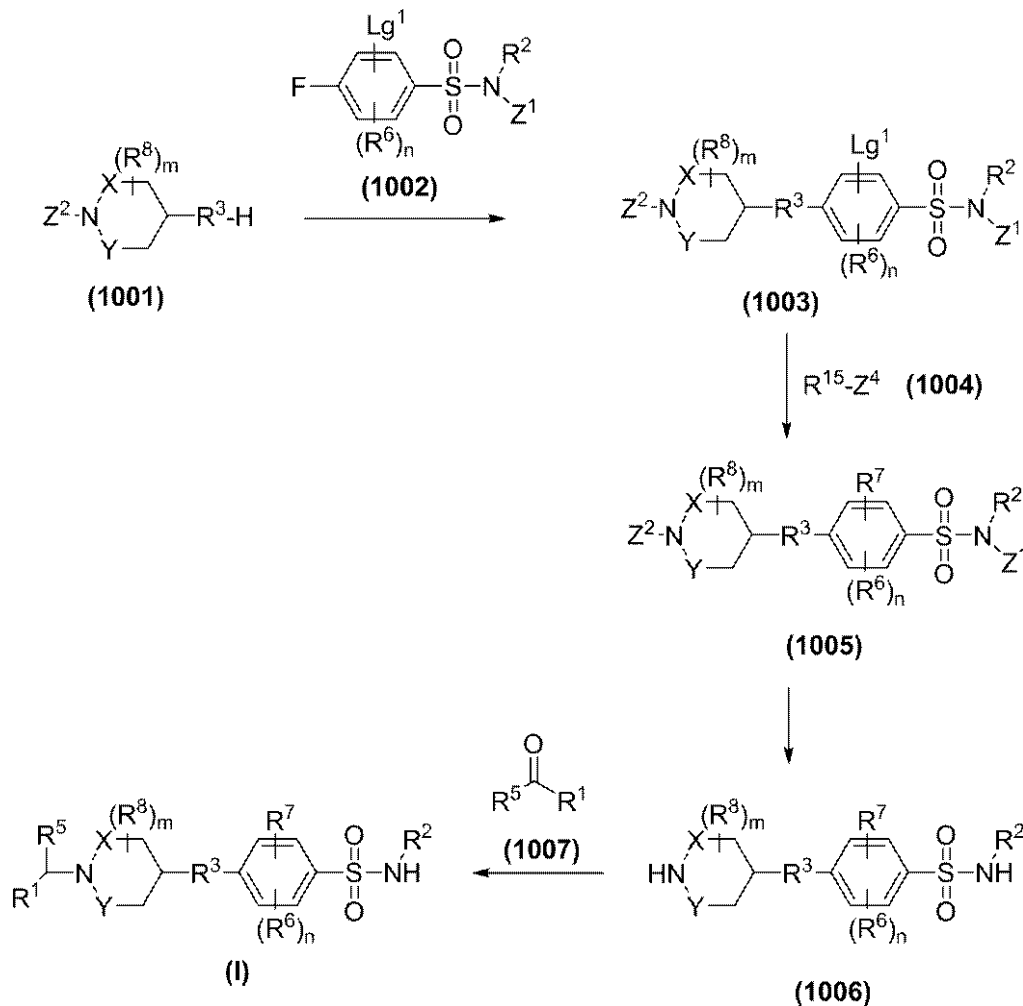
10

【0241】

あるいは、発明の要旨において上に記載されたような、R⁴が水素である、式(I)の化合物は、下で反応スキーム10に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、n、m、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、発明の要旨において式(I)の化合物に関して上に記載されたとおりである：

反応スキーム10

【化25】



20

30

40

【0242】

式(1001)、(1002)、(1003)、(1004)、(1005)、(1006)、および(1007)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(I)の化合物は、上で反応スキーム10に記載されるように、以下のように調製される：

50

【0243】

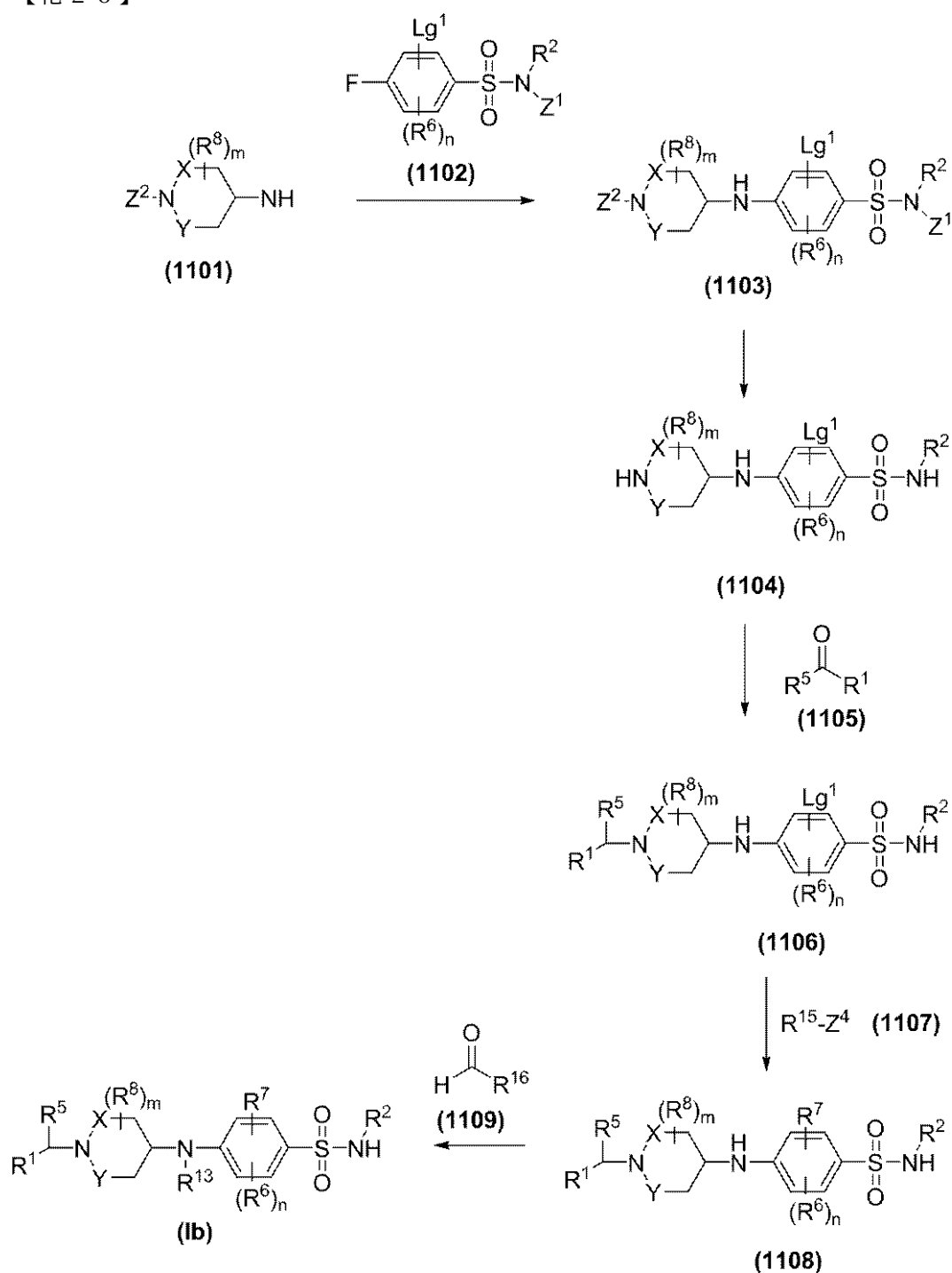
式(1001)の化合物(ここで Z^2 は、窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニルであるが、これに限定されない)である)は、スルホンアミド(1002)(ここで Z^1 は必要に応じて、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるが、これらに限定されない)であり、そして Lg^1 は、脱離基(例えば、クロロ、ブロモまたはヨードであるが、これらに限定されない)である)と、標準的な反応条件下(例えば、塩基(例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない)の存在下での、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)で、約0℃～80℃の間の温度で、約1～48時間反応させられて、式(1003)の化合物を与える。次いで、式(1003)の化合物は、式(1004)のボロン酸誘導体(ここで Z^4 は例えば、 $B(OH)_2$ または4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-λ₂-ジオキサボロランであるが、これらに限定されず、そして R^{15} は、例えば、メチル、エチルまたはシクロプロピルであるが、これらに限定されない)と、標準的なSuzuki-Miyaura反応条件下(例えば、塩基(例えば、リン酸三カリウムであるが、これに限定されない)の存在下、かつパラジウム触媒(例えば、酢酸パラジウムおよびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートであるが、これらに限定されないものからなるもの)の存在下での、溶媒(例えば、1,4-ジオキサンであるが、これに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)で、およそ周囲温度から120℃の間の温度で、約1～20時間反応させられて、式(1005)の化合物を生成し得る。次いで、式(1005)の化合物は、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃～周囲温度の間の温度で処理されて、式(1006)の化合物を生成する。次いで、式(1006)の化合物は、例えば、式(1007)のアルデヒドまたはケトンであるが、これらに限定されないものと、還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、極性非プロトン性溶媒混合物(例えば、N,N-ジメチルホルムアミドおよび1,2-ジクロロエタンであるが、これらに限定されない)中で、約0℃～周囲温度の間の温度で反応させられて、式(Ib)の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

【0244】

あるいは、本発明の実施形態において上に記載されたような、 R^4 が水素である、式(Ib)の化合物は、下で反応スキーム11に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、n、m、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、本発明の実施形態において式(Ib)の化合物に関して上に記載されたとおりである：

反応スキーム11

【化 2 6】



【0245】

式(1101)、(1102)、(1103)、(1104)、(1105)、(1106)、(1107)、(1108)、および(1109)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(Ib)の化合物は、上で反応スキーム11に記載されるように、以下のように調製される：

【0246】

式(1101)の化合物(ここで Z^2 は、窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニルであるが、これに限定されない)である)は、スルホンアミド(1102)(ここで Z^1 は必要に応じて、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるが、これらに限定されない)であり、そして Lg^1 は、脱離

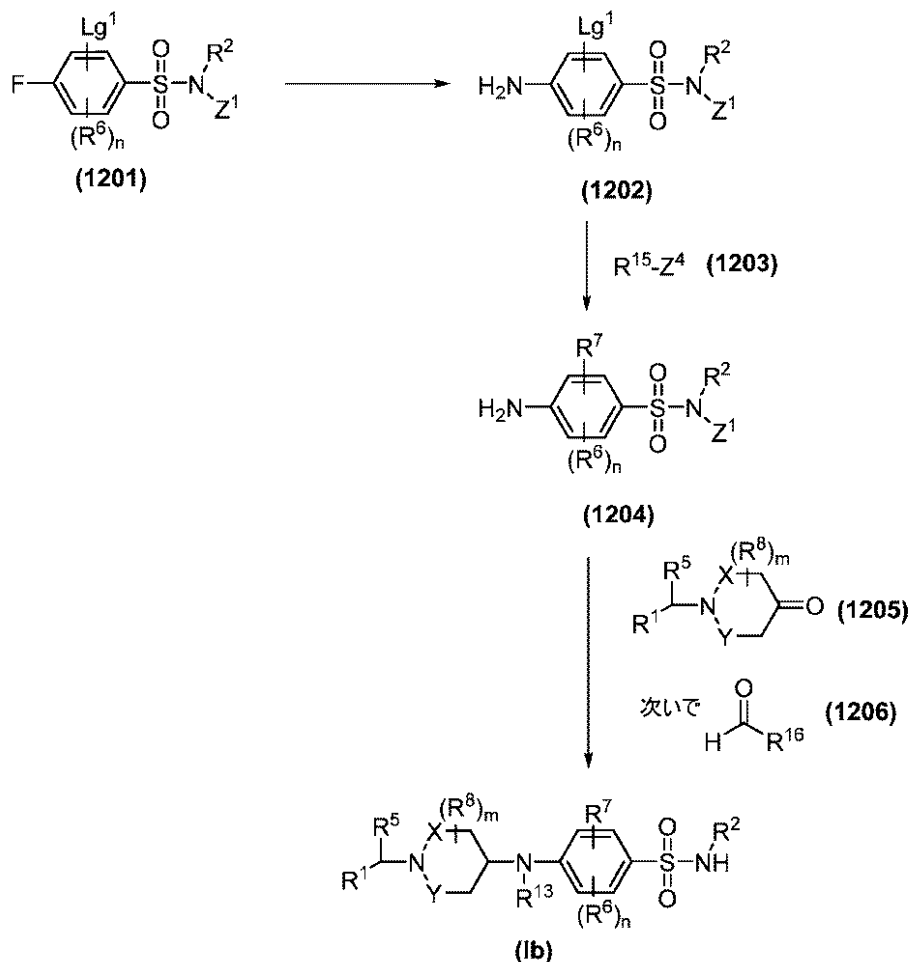
基（例えば、クロロ、ブロモまたはヨードであるが、これらに限定されない）である）と、標準的な反応条件下（例えば、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない）の存在下での、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシドまたはN，N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない）の使用であるが、これに限定されない）で、約0℃～80℃の間の温度で、約1～48時間反応させられて、式（1103）の化合物を与える。次いで、式（1103）の化合物は、酸（例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない）中で、約0℃～周囲温度の間の温度で処理されて、式（1104）の化合物を生成する。次いで、式（1104）の化合物は、例えば、式（1105）のアルデヒドまたはケトンであるが、これらに限定されないものと、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない）の存在下で、極性非プロトン性溶媒混合物（例えば、N，N-ジメチルホルムアミドおよび1，2-ジクロロエタンであるが、これらに限定されない）中で、約0℃～周囲温度の間の温度で反応させられて、式（1106）の化合物を生成する。次いで、式（1106）の化合物は、式（1107）のボロン酸誘導体（ここでZ⁴は例えば、B(OH)₂または4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2λ₂-ジオキサボロランであるが、これらに限定されず、そしてR¹⁵は例えば、メチル、エチルまたはシクロプロピルであるが、これらに限定されない）と、標準的なSuzuki-Miyaura反応条件下（例えば、塩基（例えば、リン酸三カリウムであるが、これに限定されない）の存在下、かつパラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウムおよびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートであるが、これらに限定されないものからなるもの）の存在下での、溶媒（例えば、1，4-ジオキサンであるが、これに限定されない）の使用であるが、これに限定されない）で、およそ周囲温度から120℃の間の温度で、約1～20時間反応させられて、式（1108）の化合物を生成し得る。次いで、式（1108）の化合物は、例えば、式（1109）のアルデヒドまたはケトン（ここでR¹⁶は例えば、水素またはメチルであるが、これらに限定されない）であるが、これらに限定されないものと、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない）の存在下で、極性非プロトン性溶媒混合物（例えば、N，N-ジメチルホルムアミドおよび1，2-ジクロロエタンであるが、これらに限定されない）中で、約0℃～周囲温度の間の温度で反応させられて、式（Ib）の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

【0247】

あるいは、本発明の実施形態において上に記載されたような、R⁴が水素であり、そしてR¹³が水素またはアルキルである、式（Ib）の化合物は、下で反応スキーム12に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、n、m、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、本発明の実施形態において式（Ib）の化合物に関して上に記載されたとおりであり、そしてR¹³は、水素またはアルキルである：

反応スキーム12

【化 2 7】



10

20

【0248】

式(1201)、(1202)、(1203)、(1204)、(1205)、および(1206)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(Ib)の化合物は、上で反応スキーム12に記載されるように、以下のように調製される：

30

【0249】

式(1201)の化合物(ここでZ¹は必要に応じて、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるが、これらに限定されない)であり、そしてLg¹は、脱離基(例えば、クロロ、ブロモまたはヨードであるが、これらに限定されない)である)は、窒素求核試薬(例えば、アジ化ナトリウムであるが、これに限定されない)と、標準的な反応条件下(例えば、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)で、約0℃~80℃の間の温度で、約1~48時間反応させられる。この反応混合物から標準的な技術によって単離され得る化合物は、次いで、還元剤(例えば、亜鉛粉末であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフランであるが、これに限定されない)中で、弱酸(例えば、水性塩化アンモニウムであるが、これに限定されない)の存在下で処理されて、式(1202)の化合物を与える。

40

【0250】

あるいは、式(1202)の化合物中のLg¹は、式(1203)のボロン酸誘導体(ここでZ⁴は例えば、B(OH)₂または4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2λ₂-ジオキサボロランであるが、これらに限定されず、そしてR¹⁵は例えば、メチル、

50

エチルまたはシクロプロピルであるが、これらに限定されない)との、標準的なSuzuki-Miyaura反応条件下(例えば、塩基(例えば、リン酸三カリウムであるが、これに限定されない)の存在下、かつパラジウム触媒(例えば、酢酸パラジウムおよびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートであるが、これらに限定されないもの)の存在下での、溶媒(例えば、1,4-ジオキサンであるが、これに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)での、およそ周囲温度から120℃の間の温度での、約1~20時間の反応によって、R⁷に転換されて、式(1204)の化合物を生成し得る。

【0251】

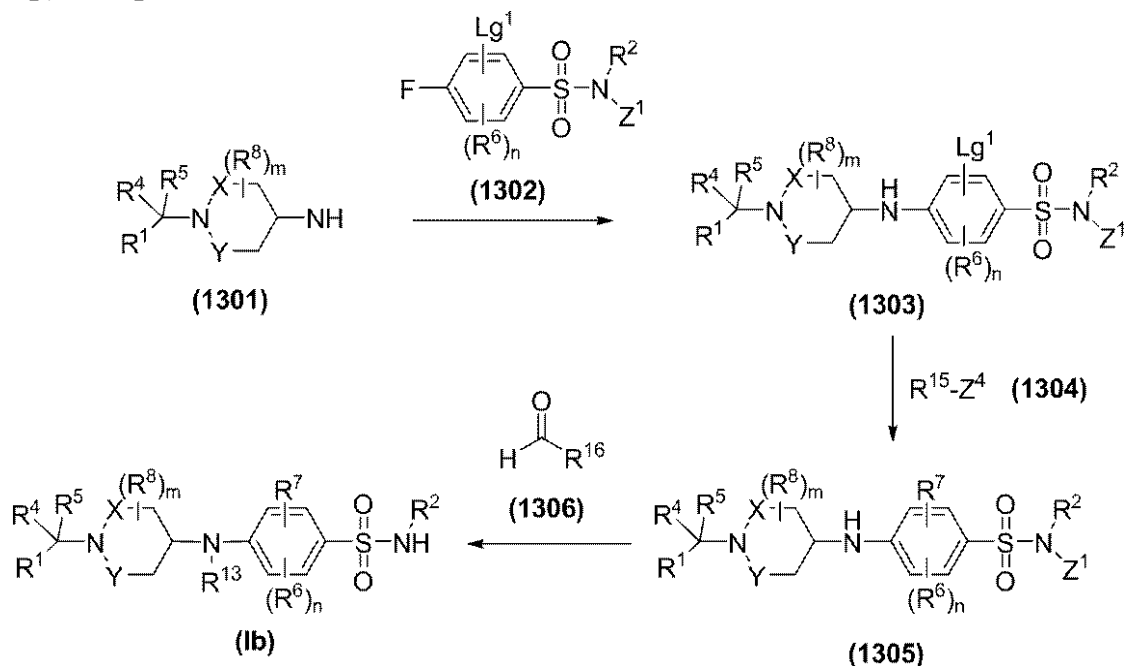
次いで、式(1202)の化合物または式(1204)の化合物は、例えば、式(1205)のケトンと、還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、酸性溶媒(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)中で、約0℃~周囲温度の間の温度で反応させられ、その後、式(1206)のアルデヒド(ここでR¹⁶は例えば、水素またはメチルであるが、これらに限定されない)と、還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、酸性溶媒(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)中で、約0℃~周囲温度の間の温度で反応させられて、式(Ib)の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

【0252】

あるいは、本発明の実施形態において上に記載されたような、式(Ib)の化合物は、下で反応スキーム13に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、n、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、本発明の実施形態において式(Ib)の化合物に関して上に記載されたとおりであり、そしてR¹³は、水素またはアルキルである：

反応スキーム13

【化28】



【0253】

式(1301)、(1302)、(1303)、(1304)、(1305)、および(1306)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(I)の化合物は、上で反応スキーム13に記載されるように、以下のように調製される：

【0254】

式(1301)の化合物は、スルホンアミド(1302)(ここでZ¹は必要に応じて

10

20

30

40

50

、水素または窒素保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-（トリメチルシリル）エトキシメチルであるが、これらに限定されない）であり、そして Lg^1 は、脱離基（例えば、クロロ、ブロモまたはヨードであるが、これらに限定されない）である）と、標準的な反応条件下（例えば、塩基（例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない）の存在下での、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない）の使用であるが、これに限定されない）で、約0℃～80℃の間の温度で、約1～48時間反応させられて、式（1303）の化合物を与える。次いで、式（1303）の化合物は、式（1304）のボロン酸誘導体（ここで Z^4 は例えば、 $B(OH)_2$ または4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-λ₂-ジオキサボロランであるが、これらに限定されず、そして R^{15} は例えば、メチル、エチルまたはシクロプロピルであるが、これらに限定されない）と、標準的なSuzuki-Miyaura反応条件下（例えば、塩基（例えば、リン酸三カリウムであるが、これに限定されない）の存在下、かつパラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウムおよびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートであるが、これらに限定されないものからなるもの）の存在下での、溶媒（例えば、1,4-ジオキサンであるが、これに限定されない）の使用であるが、これに限定されない）で、およそ周囲温度から120℃の間の温度で、約1～20時間反応させられて、式（1305）の化合物を生成し得る。次いで、式（1305）の化合物は、式（1306）のアルデヒド（ここで R^{16} は例えば、水素またはメチルであるが、これらに限定されない）との、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない）の存在下での、極性溶媒または溶媒混合物（例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）中での、約0℃～周囲温度の間の温度での反応により、アニリン窒素においてアルキル化されて、式（Ib）の化合物を生成し得、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

【0255】

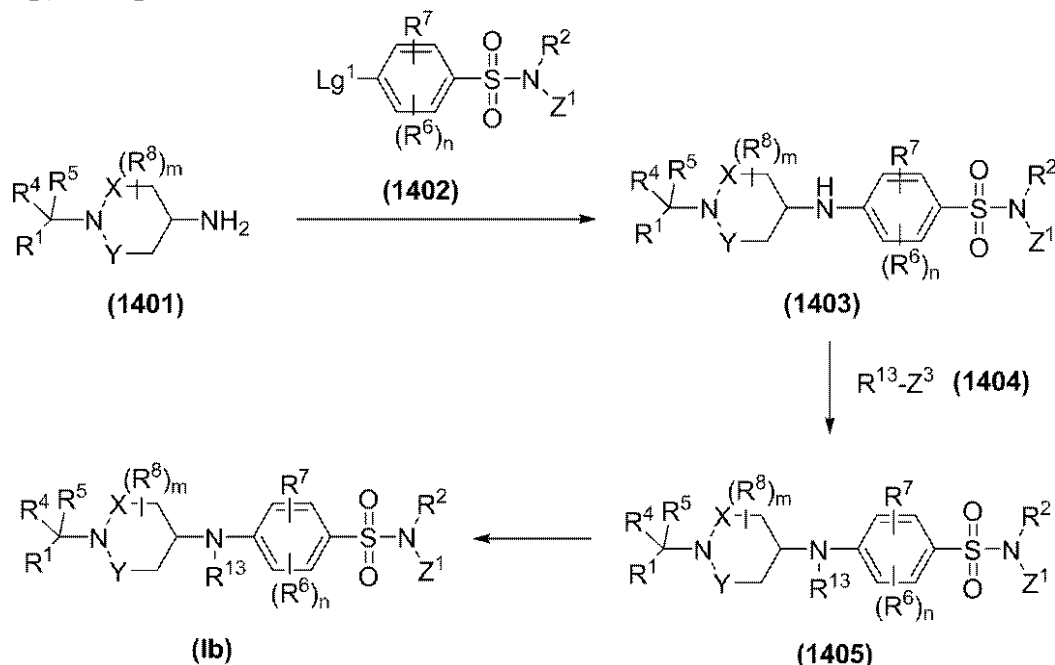
あるいは、式（1305）の化合物は、アルキル化剤（例えば、ヨウ化メチルであるが、これに限定されない）との、塩基（例えば、水素化ナトリウムであるが、これに限定されない）の存在下での、極性非プロトン性溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミドであるが、これに限定されない）中での、約-5℃～周囲温度の間の温度での反応によって、アニリン窒素においてアルキル化され得る。次いで、このアルキル化された化合物は、酸（例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない）で、極性非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない）中で、約0℃～周囲温度の間の温度で処理されて、式（Ib）の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

【0256】

あるいは、本発明の実施形態において上に記載されたような、式（Ib）の化合物は、下で反応スキーム14に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、n、m、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^{13} は、本発明の実施形態において式（Ib）の化合物に関して上に記載されたとおりである：

反応スキーム14

【化 2 9】



10

【 0 2 5 7 】

式 (1401)、(1402)、(1403)、(1404) および (1405) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式 (I b) の化合物は、上で反応スキーム 14 に記載されるように、以下のように調製される：

20

【 0 2 5 8 】

式 (1401) の化合物は、スルホンアミド (1402) (ここで Lg^1 は、脱離基 (例えば、プロモ、ヨードまたはトリフルオロスルホネートであるが、これらに限定されない) であり、そして Z^1 は、水素または保護基 (例えば、tert-ブトキシカルボニル、2, 4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-(トリメチルシリル) エトキシメチルであるが、これらに限定されない) である) と、標準的な Buchwald 反応条件下 (例えば、塩基 (例えば、炭酸セシウムであるが、これに限定されない) の存在下、かつパラジウム触媒 (例えば、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテンおよびビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) またはクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-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) であるが、これらに限定されないものからなるもの) の存在下での、溶媒 (例えば、トルエンまたは2-メチル-2-ブタノールであるが、これらに限定されない) の使用であるが、これに限定されない) で、およそ周囲温度から120℃の間の温度で、約1~20時間反応させられて、式 (1403) の化合物を生成する。次いで、式 (1403) の化合物は、アルキル化剤 $R^{13}-Z^3$ (1404) (ここで Z^3 は、脱離基 (例えば、臭化物、ヨウ化物、スルフェートであるが、これらに限定されない) である)、例えば、ヨウ化メチルであるがこれに限定されないもので、塩基 (例えば、水素化ナトリウムであるが、これに限定されない) の存在下で、極性非プロトン性溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミドであるが、これに限定されない) 中で、約0℃~周囲温度の間の温度でアルキル化されて、式 (1405) の化合物を与え得る。次いで、式 (1405) の化合物は、酸 (例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない) で、極性非プロトン性溶媒 (例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない) 中で、約0℃~周囲温度の間の温度で処理されて、式 (I b) の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

30

40

【 0 2 5 9 】

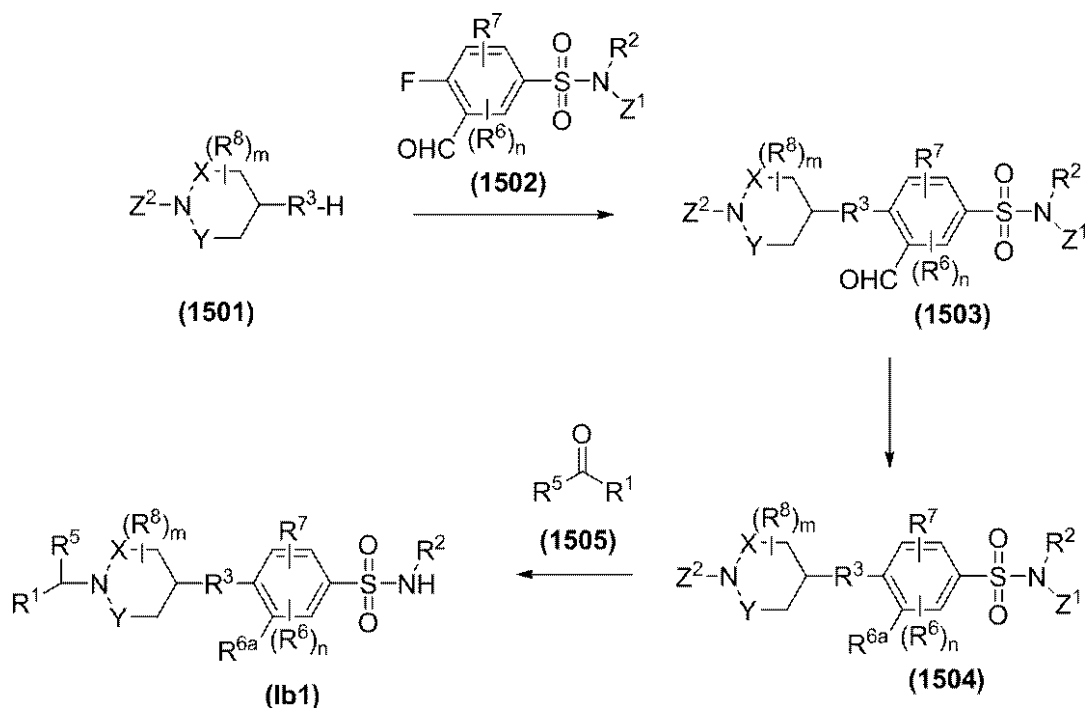
本発明の実施形態において上に記載されたような、 R^4 が水素であり、そして少なくとも

50

も1個の R^6 がハロアルキルである、式(Ib)の化合物である、式(Ib1)の化合物は、下で反応スキーム15に記載される一般手順に従って調製され得、ここでX、Y、m、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、発明の要旨において式(Ib)の化合物に関して上に記載されたとおりであり、nは、1または2であり、そして R^{6a} はハロアルキルである：

反応スキーム15

【化30】



【0260】

式(1501)、(1502)、(1503)、(1504)、および(1505)の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製され得る。一般に、式(I)の化合物は、上で反応スキーム15に記載されるように、以下のように調製される：

【0261】

式(1501)の化合物(ここで Z^2 は、窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジルであるが、これらに限定されない)である)は、スルホンアミド(1502)(ここで Z^1 は必要に応じて、水素または窒素保護基(例えば、tert-ブトキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジル、4-メトキシベンジル、もしくは2-(トリメチルシリル)エトキシメチルであるが、これらに限定されない)である)と、標準的な反応条件下(例えば、塩基(例えば、炭酸カリウムまたは水素化ナトリウムであるが、これらに限定されない)の存在下での、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジメチルスルホキシドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであるが、これらに限定されない)の使用であるが、これに限定されない)で、約0℃~80℃の間の温度で、約1~48時間反応させられて、式(1503)の化合物を与える。次いで、式(1503)の化合物は、ハロゲン化試薬(例えば、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリドであるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、約0℃~周囲温度の間の温度で処理されて、 R^{6a} がハロアルキルである式(1504)の化合物を生成する。次いで、式(1504)の化合物は、酸(例えば、トリフルオロ酢酸であるが、これに限定されない)で、極性非プロトン性溶媒(例えば、ジクロロメタンであるが、これに限定されない)中で、周囲温度から120℃の間の温度で処理され、その後、例えば、式(1505)のアルデヒドまたはケトンであるがこれらに限定されないものと、還元剤(例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムであるが、これに限定されない)の存在下で、極性非プロトン性溶媒混合物(例えば、N,

N-ジメチルホルムアミドおよびジクロロメタンであるが、これらに限定されない) 中で、約 0℃～周囲温度の間の温度で反応させられて、式 (I) の化合物を生成し、これを、標準的な技術によってこの反応混合物から単離し得る。

【0262】

あるいは、発明の要旨において上に記載されたような、式 (I) の化合物は、単純な官能基変換によって、当業者によって合成され得る。従って、R⁶ がアルケニルである、式 (I) の化合物であるが、これらに限定されないものは、水素での、炭素担持パラジウムであるがこれに限定されないものの存在下での、例えばメタノールおよび酢酸エチルであるがこれらに限定されない溶媒中での処理によって、R⁶ がアルキルである、式 (I) の化合物に転換され得る。あるいは、R¹ が (メトキシカルボニル) フェニルである、式 (I) の化合物であるが、これらに限定されないものは、R¹ が (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニルである、式 (I) の化合物に、有機金属試薬 (例えば、メチルマグネシウムブロミドであるが、これに限定されない) との、極性非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフランであるが、これに限定されない) 中での反応によって、転換され得る。

10

【0263】

遊離塩基または遊離酸の形態で存在し得る、調製された、以下に記載のすべての化合物は、適切な無機または有機の塩基または酸を用いた処理によって、薬学的に受容可能なその塩へと変換することができる。以下に調製された化合物の塩は、標準的な技法によって、それらの遊離塩基または酸の形態へと変換することができる。さらに、酸またはエステル基を含有するすべての本発明の化合物は、当業者には公知の方法で、または本明細書中に記載されている方法で、それぞれ対応するエステルまたは酸に変換することができる。

20

【0264】

本発明の化合物の合成に関する以下の実施例、およびその後の生物学的実施例は、本発明の実施を補助するための指針として提供されるのであり、本発明の範囲に対する限定であることは意図されない。

【0265】

以下の実施例において、他に示されない限り、全ての温度は、セ氏の度で記載される。市販の試薬を、Aldrich Chemical Company、Combi-Blocks、TCIまたはOakwood Chemicalsなどの供給業者から購入し、そして他に示されない限り、さらに精製せずに使用した。下記の反応は一般に、窒素もしくはアルゴンの正圧下で、または乾燥チューブを用いて (他に示されない限り)、無水溶媒中で行われ、そして反応フラスコは代表的に、シリンジを介しての基質および試薬の導入のために、ゴムセプタムを取り付けられた。ガラス器具を、オープン乾燥および/または加熱乾燥させた。収率は最適化されていない。融点を、Buechi ホットステージ装置を使用して記録した。補正していない。¹H NMR、¹⁹Fおよび¹³C NMR データを、ジウテリウム化CDCl₃、DMSO-d₆、CD₃OD、CD₃CN、またはアセトン-d₆ 溶媒溶液中で得、化学シフト (δ) を、参照標準物質としてのトリメチルシラン (TMS) または残留非ジウテリウム化溶媒ピークに対して、パーツパーミリオン (ppm) で報告した。データを、適用可能な場合、以下のように報告する：化学シフト、多重度、Hzでの結合定数、およびプロトン、フッ素または炭素原子の数。ピークの多重度が報告される場合、以下の略号が使用される：s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、m (多重線)、br (幅広)、dd (二重線の二重線)、dt (三重線の二重線)。結合定数は、与えられる場合、Hz (ヘルツ) で報告される。

30

40

【実施例】

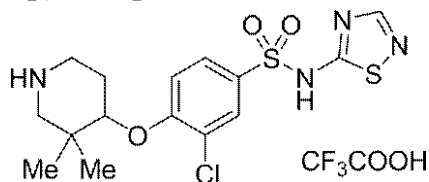
【0266】

実施例 1

3-クロロ-4-((3, 3-ジメチルピペリジン-4-イル) オキシ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

50

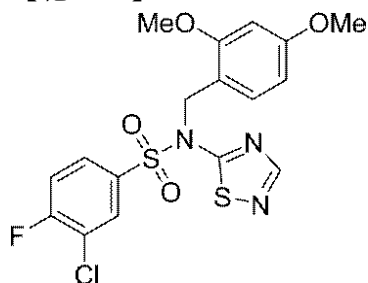
【化 3 1】



【0 2 6 7】

工程 1。3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 2】



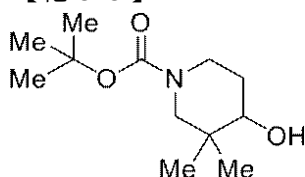
【0 2 6 8】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン (PCT特許出願公開第WO 2010/079443号に従って調製、15.1 g、60.2 mmol) の無水テトラヒドロフラン (200 mL) 中の混合物に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (72.1 mL、72.1 mmol) を 0℃ で添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この反応混合物を -78℃ まで冷却し、そして 3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (13.8 g、60.2 mmol) の無水テトラヒドロフラン (40 mL) 中の溶液をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、2 時間攪拌し、そして酢酸エチル (280 mL) で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (2 × 150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣のメタノール (110 mL) 中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (14.8 g、収率 55%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); MS (ES+) m/z 444.0 (M + 1)., 446.0 (M + 1)。

【0 2 6 9】

工程 2 : 4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 3 3】



【0 2 7 0】

3,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.61 g、20.3 mmol) の無水メタノール (75 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.77 g、20.3 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 48 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、0.5 M の塩酸 (4 × 80 mL)、ブライン (3 × 60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリ

10

20

30

40

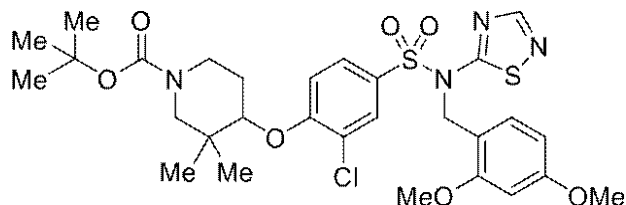
50

ウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た（4.59 g、収率99%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 3.90-3.78（m, 1H），3.57-3.48（m, 1H），3.41（dd, J = 9.2, 4.2 Hz, 1H），3.08-2.99（m, 1H），2.73（d, J = 13.4 Hz, 1H），1.85-1.71（m, 2H），1.62-1.55（m, 1H），1.42（s, 9H），0.95（s, 3H），0.88（s, 3H）；MS（ES+）
m/z 230.2（M + 1）。

【0271】

工程3。4-（2-クロロ-4-（N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（1,2,4-チアジアゾール-5-イル）スルファモイル）フェノキシ）-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化34】



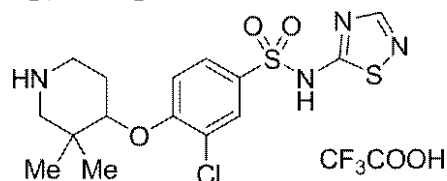
【0272】

4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.37 g、5.97 mmol）の無水テトラヒドロフラン（180 mL）中の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン中1.0 Mの溶液（6.0 mL、6.0 mmol）を-78℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、1時間攪拌し、そして-78℃まで冷却した。次いで、これに3-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-4-フルオロ-N-（1,2,4-チアジアゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド（2.65 g、5.97 mmol）の無水テトラヒドロフラン（10 mL）中の混合物を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、4時間攪拌し、そして酢酸エチル（200 mL）で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム（2×200 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中30%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を透明油状物として得た（2.36 g、収率61%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 8.18（s, 1H），7.67（d, J = 2.4 Hz, 1H），7.62（dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H），7.05（d, J = 8.2 Hz, 1H），6.83（d, J = 8.8 Hz, 1H），6.37-6.28（m, 2H），5.25（s, 2H），4.12（dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H），3.76（s, 3H），3.72（s, 3H），3.63-3.36（m, 4H），3.15（d, J = 13.5 Hz, 1H），1.94-1.86（m, 1H），1.48（s, 9H），1.06（s, 3H），1.03（s, 3H）。

【0273】

工程4。3-クロロ-4-（（3,3-ジメチルピペリジン-4-イル）オキシ）-N-（1,2,4-チアジアゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化35】



【0274】

4-（2-クロロ-4-（N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（1,2,4-チアジアゾール-5-イル）スルファモイル）フェノキシ）-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（2.36 g、3.61 mmol）のジクロロメタ

10

20

30

40

50

ン (15 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、そして得られた混合物を2時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、メタノール (60 mL) 中で摩砕し、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色泡状物として得た (1.87 g、定量的収率) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 7.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.12-2.98 (m, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 403.0 ($M + 1$), 405.0 ($M + 1$)。

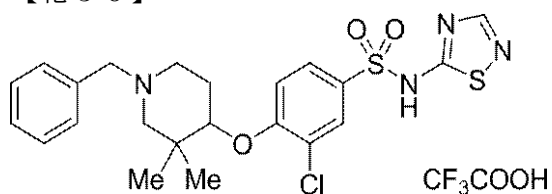
【0275】

10

実施例2

4-((1-ベンジル-3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化36】



20

【0276】

3-クロロ-4-((3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート (0.20 g、0.39 mmol) およびベンズアルデヒド (0.08 g、0.78 mmol) の無水1,2-ジクロロエタン (8 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.17 g、0.78 mmol) を添加し、そして得られた混合物を18時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2×30 mL) で洗浄し、そしてその有機相を減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.1%のトリフルオロ酢酸を含む) 中10~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.075 g、収率32%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.56-7.32 (m, 6H), 4.55-4.41 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 3.52-2.73 (m, 4H), 2.22-2.07 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 493.0 ($M + 1$), 495.0 ($M + 1$)。

30

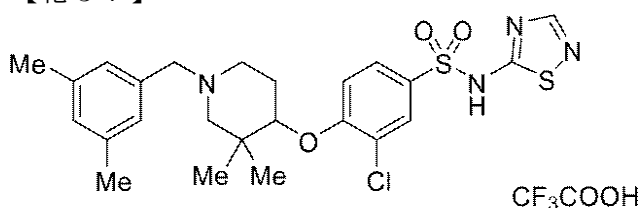
【0277】

実施例3

3-クロロ-4-((1-(3,5-ジメチルベンジル)-3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

40

【化37】



【0278】

実施例2について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを3,5-ジメチルベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を

50

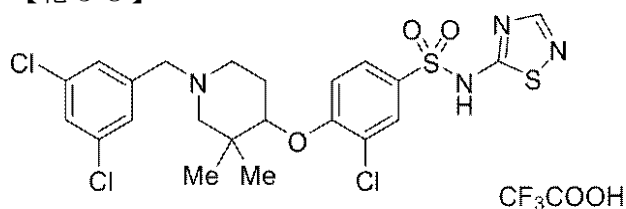
無色固体として得た (0.17 g、収率 67%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 3H), 4.58-4.40 (m, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 3.45-3.02 (m, 3H), 2.99-2.78 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.19-2.05 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H) (注記: NHは観察されず); MS (ES+) m/z 521.0 ($M + 1$), 523.0 ($M + 1$)。

【0279】

実施例 4

3-クロロ-4-((1-(3,5-ジクロロベンジル)-3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1,2,4-チアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化38】



【0280】

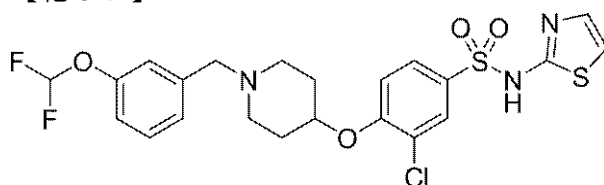
実施例 2 について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを 3,5-クロロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.135 g、収率 51%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.76-7.62 (m, 5H), 7.37 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.54-4.43 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.46-2.74 (m, 4H), 2.21-2.06 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 1H), 1.04 (br s, 6H); MS (ES+) m/z 561.0 ($M + 1$), 563.0, 564.9 ($M + 1$)。

【0281】

実施例 5

3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

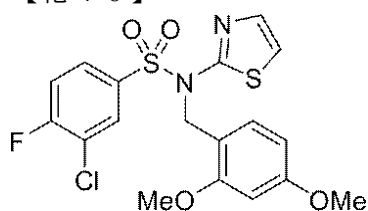
【化39】



【0282】

工程 1。3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化40】



【0283】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)チアゾール-2-アミン (WO 2013063459 に従って調製、35.0 g、140 mmol) の無水テトラヒドロフラン (350

10

20

30

40

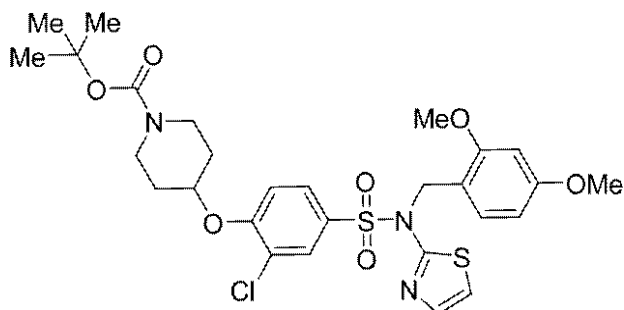
50

mL)中の混合物に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中1Mの溶液(182mL、182mmol)を -78°C で添加した。この反応混合物を 0°C まで温め、そして30分間攪拌した。この反応混合物を -78°C まで冷却し、そして3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(41.6g、182mmol)の無水テトラヒドロフラン(100mL)中の溶液をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、2時間攪拌し、水(200mL)の添加によりクエンチし、そして酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中2~20%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製、その後のメタノール(2×150mL)中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(32.0g、収率50%)： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.41-6.35 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) m/z 464.9 ($M + 23$)., 467.0 ($M + 23$)。 10

【0284】

工程2。4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製 20

【化41】



【0285】

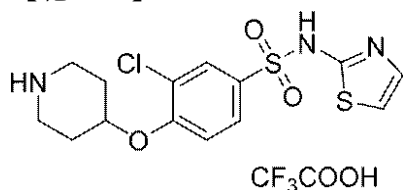
4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.43g、22.0mmol)の無水テトラヒドロフラン(75mL)中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中1.0Mの溶液(25.0mL、25.0mmol)を -78°C で添加した。得られた混合物を周囲温度まで温め、そして1時間攪拌した。この反応混合物を -78°C まで冷却し、そして3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(8.86g、20.0mmol)を添加した。得られた混合物を周囲温度まで温め、そして18時間攪拌した。この反応混合物を 0°C まで冷却し、そして鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物(0.80g、20.0mmol)をこれに添加した。得られた混合物を 45°C で2時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却した。この反応混合物を、水(100mL)をゆっくりと添加することによりクエンチし、そして酢酸エチル(250mL)で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム(2×150mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中10~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を泡状物として得た(10.68g、収率86%)： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.39-6.35 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.49 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); MS 40 50

(ES+) m/z 624.3 (M + 1), 626.3 (M + 1)。

【0286】

工程3。3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化42】



10

【0287】

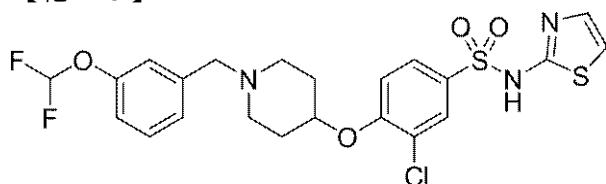
4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10.68g、17.11mmol)のジクロロメタン(80mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(25mL)を添加し、そして得られた混合物を周囲温度で1.5時間撹拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール(60mL)中で摩砕した。この混合物の濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を褐色泡状物として得た(8.35g、定量的収率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (br s, 1H), 8.71 (br s, 2H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.88-4.78 (m, 1H), 3.23-3.00 (m, 4H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 2H); MS (ES+) m/z 374.1 (M + 1), 376.1 (M + 1)。

20

【0288】

工程4。3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化43】



30

【0289】

3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド(0.18g、1.04mmol)および3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテート(0.25g、0.52mmol)の、無水N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)および無水1,2-ジクロロエタン(5mL)中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.42g、1.04mmol)を添加し、そして得られた混合物を周囲温度で18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム(40mL)、飽和重炭酸ナトリウム(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ジクロロメタン中0~20%のメタノール(0.2%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.20g、収率73%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.64-4.55 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 530.1

40

50

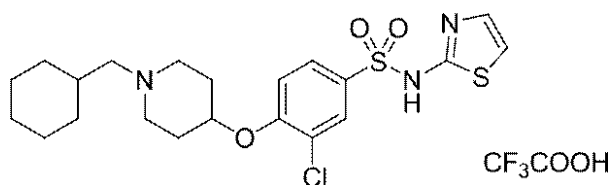
(M + 1), 532.1 (M + 1)。

【0290】

実施例 6

3-クロロ-4-((1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 4 4】



10

【0291】

実施例 5 の工程 4 について記載されたような手順に従って、3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドをシクロヘキサンカルバルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.16 g、収率 27%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.77 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.97-4.88 (m, 0.5H), 4.77-4.64 (m, 0.5H), 3.58-3.32 (m, 2H), 3.11-2.87 (m, 4H), 2.30-1.99 (m, 3H), 1.96-1.53 (m, 7H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.00-0.82 (m, 2H); MS (ES+) m/z 470.1 (M + 1), 472.1 (M + 1)。

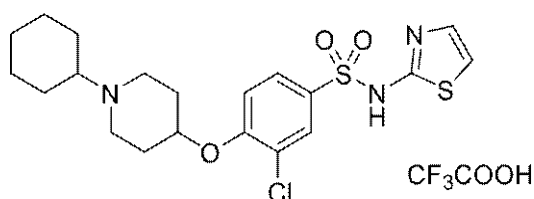
20

【0292】

実施例 7

3-クロロ-4-((1-(シクロヘキシル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 4 5】



30

【0293】

実施例 5 の工程 4 について記載されたような手順に従って、3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドをシクロヘキサノンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.20 g、収率 35%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.81 (br s, 1H), 9.76 (br s, 0.5 H), 9.54 (br s, 0.5H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.01-4.93 (m, 0.5H), 4.77-4.65 (m, 0.5H), 3.45 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.24-2.99 (m, 3H), 2.33-1.69 (m, 8H), 1.63-0.97 (m, 6H); MS (ES+) m/z 456.1 (M + 1), 458.1 (M + 1)。

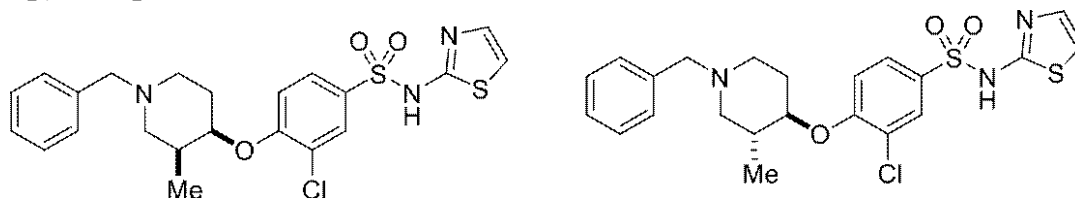
40

【0294】

実施例 8 A および 8 B

4-((cis-1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドおよび 4-((trans-1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

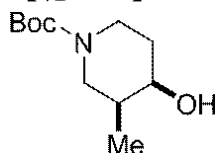
【化 4 6】



【 0 2 9 5】

工程 1。4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 4 7】



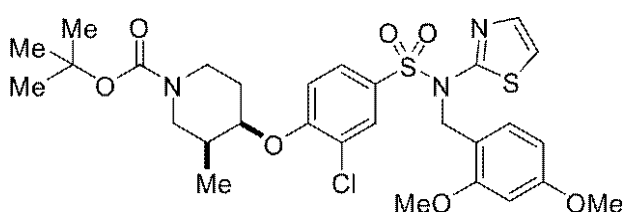
【 0 2 9 6】

実施例 1 の工程 2 について記載されたような手順に従って、3, 3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを 3-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として、ジアステレオマーの 2 : 1 の混合物として得た (2.83 g、収率 95%)。主異性体について報告されるデータ：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.09-3.86 (m, 2H), 3.28 (td, J = 9.7, 4.2 Hz, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.00-1.64 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), OHは観察されず; MS (ES+) m/z 216.3 (M + 1)。

【 0 2 9 7】

工程 2。4-(2-クロロ-4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 4 8】



【 0 2 9 8】

実施例 5 の工程 2 について記載されたような手順に従って、4-ヒドロキシ-3, 3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを 4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として、ジアステレオマーの 2 : 1 の混合物として得た (3.29 g、収率 80%)。主異性体について報告されるデータ：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.39-6.35 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 8H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 638.2 (M + 1), 640.2 (M + 1)。

【 0 2 9 9】

工程 3。3-クロロ-4-((3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

10

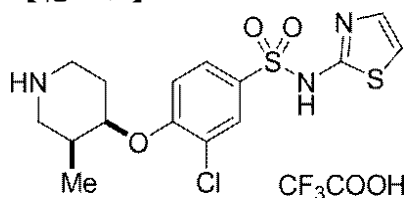
20

30

40

50

【化 4 9】



【0300】

実施例 1 の工程 4 について記載されたような手順に従って、4-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェノキシ)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 4-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た (1.58 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 388.1 (M + 1), 390.1 (M + 1)。

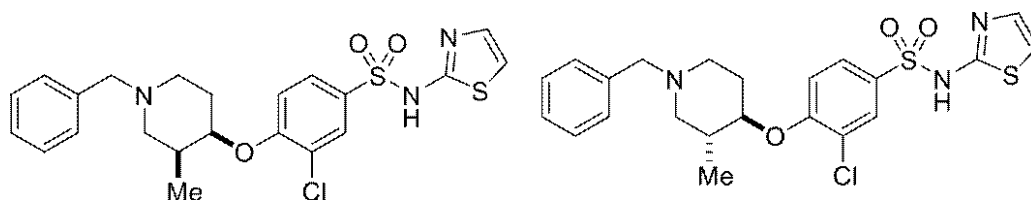
10

【0301】

工程 4。4-((cis-1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドおよび 4-((trans-1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

20

【化 5 0】



【0302】

ベンズアルデヒド (0.28 g、2.60 mmol) および 3-クロロ-4-((3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (0.65 g、1.30 mmol) の、無水 N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) および無水 1,2-ジクロロエタン (5 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.55 g、2.60 mmol) を添加し、そして得られた混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (40 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (40 mL) で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中 0~20% のメタノール (0.2% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物をジアステレオマー的に純粋な無色固体として得た。最初に溶出する異性体 (0.20 g、収率 32%) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.41-7.24 (m, 5H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.65 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.0 Hz, 3H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 478.1 (M + 1), 480.1 (M + 1)。2 番目に溶出する異性体 (0.20 g、収率 32%) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.87-2.70 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 478.1 (M

30

40

50

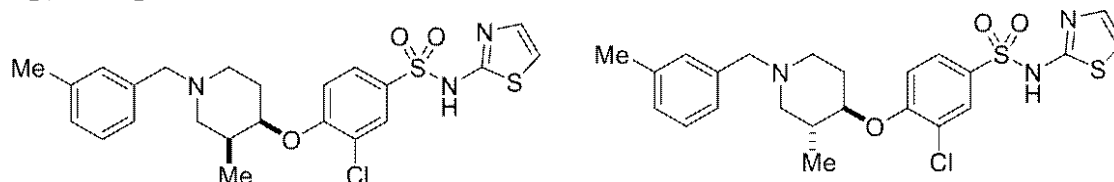
+ 1), 480.1 (M + 1)。

【0303】

実施例9Aおよび9B

3-クロロ-4-((cis-3-メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドおよび3-クロロ-4-((trans-3-メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化51】



10

【0304】

実施例8の工程4について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを3,3-ジメチルベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中0~20%のメタノール(0.2%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物をジアステレオマー的に純粋な無色固体として得た。最初に溶出する異性体(0.10g、収率16%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.24-7.03 (m, 6H), 6.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.57 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 4H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 492.1 (M + 1), 494.1 (M + 1)。2番目に溶出する異性体(0.24g、収率38%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.36-7.19 (m, 5H), 7.08 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.19 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 492.1 (M + 1), 494.1 (M + 1)。

20

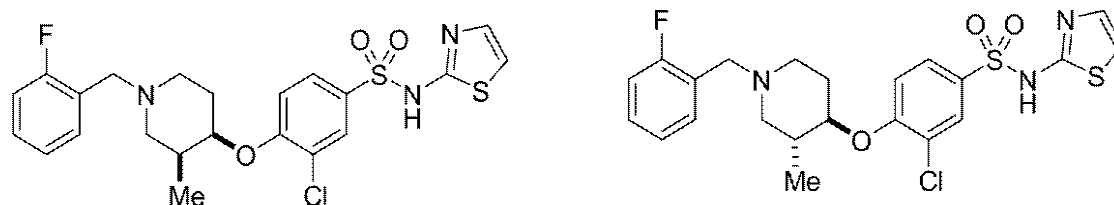
30

【0305】

実施例10Aおよび10B

3-クロロ-4-((cis-1-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドおよび3-クロロ-4-((trans-1-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化52】



40

【0306】

実施例8の工程4について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを2-フルオロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中0~20%のメタノール(0.2%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物をジアステレオマー的に純粋な無色固体として得た。最初に溶出する異性体(0.16g、収率25%) : ¹H

50

NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.18-7.02 (m, 4H), 6.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.72-1.56 (m, 1H), 0.97 (d, J = 5.8 Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 496.1 (M + 1), 498.1 (M + 1)。2 番目に溶出する異性体 (0.16、収率 25%) : ¹H NMR (300 MHz, 1:1 CDCl₃:CD₃OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46-7.23 (m, 2H), 7.16-6.91 (m, 4H), 6.54 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 1H), 2.02-1.79 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 496.1 (M + 1), 498.1 (M + 1)。

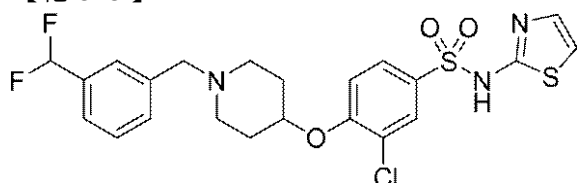
10

【0307】

実施例 11

3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化53】



20

【0308】

実施例 5 の工程 4 について記載されたような手順に従って、3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 3-(ジフルオロメチル)ベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.20 g、収率 75%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 514.1 (M + 1), 516.1 (M + 1)。

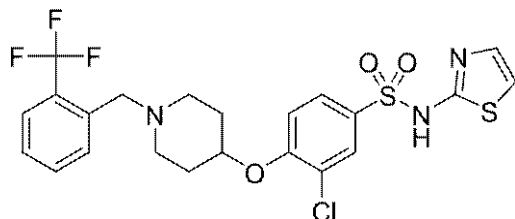
30

【0309】

実施例 12

3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化54】



40

【0310】

実施例 5 の工程 4 について記載されたような手順に従って、3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.21 g、収率 64%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 3H), 7.45

50

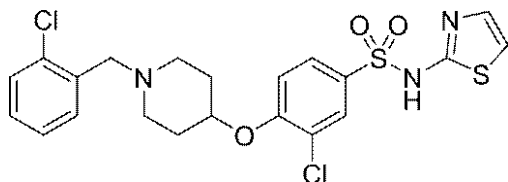
-7.38 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 2H); MS (ES+) m/z 532.1 ($M + 1$), 534.1 ($M + 1$).

【0311】

実施例 13

3-クロロ-4-((1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化55】



10

【0312】

実施例 5 の工程 4 について記載されたような手順に従って、3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 2-クロロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.14 g、収率 45%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.71 (br s, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 4H), 6.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H); MS (ES+) m/z 498.1 ($M + 1$), 500.1 ($M + 1$).

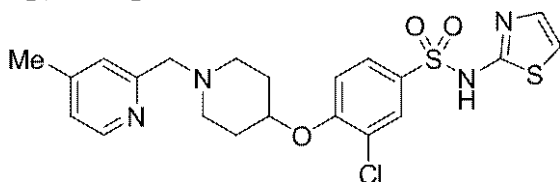
20

【0313】

実施例 14

3-クロロ-4-((1-(4-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化56】



30

【0314】

実施例 5 の工程 4 について記載されたような手順に従って、3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 4-メチルピコリンアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.09 g、収率 30%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 479.1 ($M + 1$), 481.1 ($M + 1$).

40

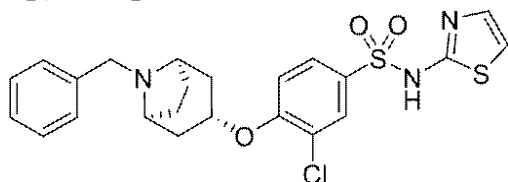
【0315】

実施例 15

4-(((1R, 3r, 5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 5 7】

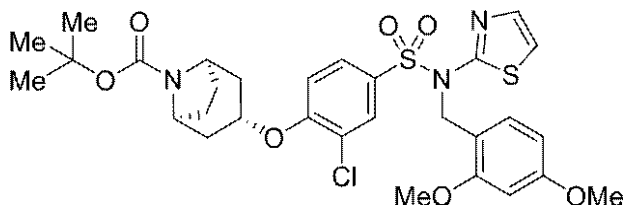


【0316】

工程 1。(1R, 3r, 5S) - 3 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

10

【化 5 8】



【0317】

実施例 5 の工程 2 について記載されたような手順に従って、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (1R, 3r, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た (0. 30 g、収率 23%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, 3.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.50-6.46 (m, 1H), 6.39-6.34 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); MS (ES+) m/z 650.1 ($M + 1$), 652.1 ($M + 1$)。

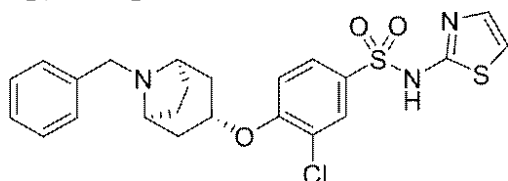
20

【0318】

工程 2。4 - (((1R, 3r, 5S) - 8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

30

【化 5 9】



【0319】

(1R, 3r, 5S) - 3 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボン酸 tert - ブチル (0. 30 g、0. 46 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、そして得られた混合物を 1 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール (10 mL) 中で摩砕し、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。次いで、これに 1, 2 - ジクロロエタン (4 mL)、N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL)、ベンズアルデヒド (0. 15 g、1. 38 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0. 29 g、1. 38 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 18 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2

40

50

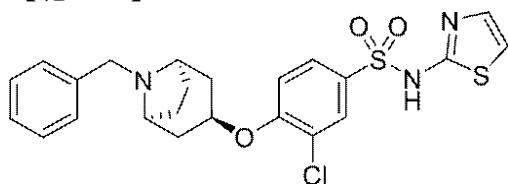
× 30 mL) で洗浄し、そして合わせた有機相を減圧中で濃縮した。その残渣の精製を、ジクロロメタン中 0～20% のメタノール (0.2% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.03 g、収率 13%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.87 (s, 1H); MS (ES+) m/z 490.1 ($M + 1$), 492.1 ($M + 1$)。 10

【0320】

実施例 16

4-((1R, 3s, 5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化60】

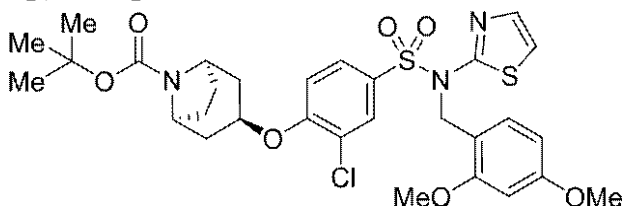


20

【0321】

工程 1。(1R, 3s, 5S)-3-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化61】



30

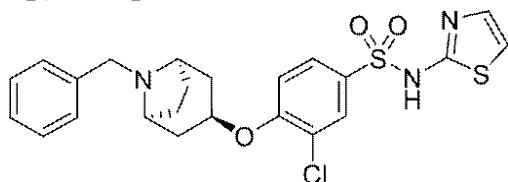
【0322】

実施例 5 の工程 2 について記載されたような手順に従って、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (1R, 3s, 5S)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た (0.32 g、収率 25%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.49-6.46 (m, 1H), 6.38-6.34 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.82-4.71 (m, 1H), 4.40-4.28 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.50 (s, 9H); MS (ES+) m/z 650.2 ($M + 1$), 652.2 ($M + 1$)。 40

【0323】

工程 2。4-((1R, 3s, 5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 2】



【0324】

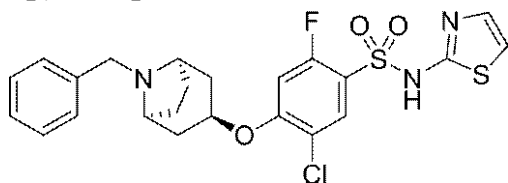
実施例 15 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(1R, 3r, 5S)-3-(2-クロロ-4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルを(1R, 3s, 5S)-3-(2-クロロ-4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0. 11 g、収率 49%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.82-4.69 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.80-1.64 (m, 4H), NHは観察されず；MS (ES+) m/z 490.1 (M + 1), 492.1 (M + 1)。

【0325】

実施例 17

4-((1R, 3s, 5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

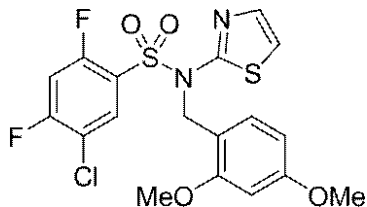
【化 6 3】



【0326】

工程 1。5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 4】



【0327】

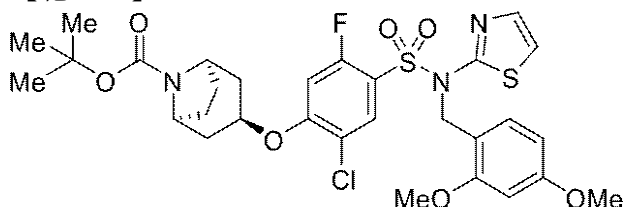
N-(2, 4-ジメトキシベンジル)チアゾール-2-アミン(20. 86 g、83. 3 mmol、WO 2013063459に従って調製)の無水テトラヒドロフラン(350 mL)中の溶液を、ビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中1 Mの溶液(100. 0 mL、100. 0 mmol)で-78℃で処理した。得られた混合物を周囲温度まで温め、そして1時間攪拌した。この反応混合物を-78℃まで冷却し、そして5-クロロ-2, 4-ジフルオロベンゼンスルホンクロリド(20. 58 g、83. 3 mmol)の無水テトラヒドロフラン(75 mL)中の溶液をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、2時間攪拌し、そして酢酸エチル(700 mL)で希釈した

。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム（200 mL）、飽和塩化アンモニウム（2×150 mL）、ブライン（2×150 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧下での濃縮により残渣を得、これをメタノール（80 mL）で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た（12.7 g、収率33%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.94（t, J = 7.4 Hz, 1H）, 7.44（d, J = 3.6 Hz, 1H）, 7.21（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.06-6.99（m, 2H）, 6.41-6.36（m, 2H）, 5.20（s, 2H）, 3.78（s, 3H）, 3.74（s, 3H）; MS（ES⁺） m/z 461.0（M + 1）, 463.0（M + 1）。

【0328】

工程2。（1R, 3s, 5S）-3-（2-クロロ-4-（N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（チアゾール-2-イル）スルファモイル）-5-フルオロフェノキシ）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化65】



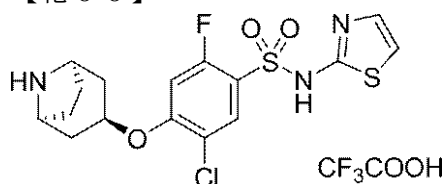
【0329】

（1R, 3s, 5S）-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル（1.18 g、5.21 mmol）および5-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジフルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（2.40 g、5.21 mmol）の無水ジメチルスルホキシド（35 mL）中の混合物に、炭酸セシウム（2.55 g、7.82 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（150 mL）で希釈し、水（100 mL）、飽和塩化アンモニウム（80 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧下での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中10～50%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た（1.39 g、収率40%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.86（d, J = 7.3 Hz, 1H）, 7.43-7.41（m, 1H）, 7.21（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.03-7.00（m, 1H）, 6.69（d, J = 11.3 Hz, 1H）, 6.37-6.35（m, 2H）, 5.20（s, 2H）, 4.76-4.65（m, 1H）, 4.43-4.29（m, 2H）, 3.82-3.71（m, 7H）, 2.15-2.06（m, 3H）, 1.95-1.81（m, 2H）, 1.73-1.66（m, 2H）, 1.50（s, 9H）; MS（ES⁺） m/z 668.1（M + 1）, 670.0（M + 1）。

【0330】

工程3。4-（（（1R, 3s, 5S）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）オキシ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化66】



【0331】

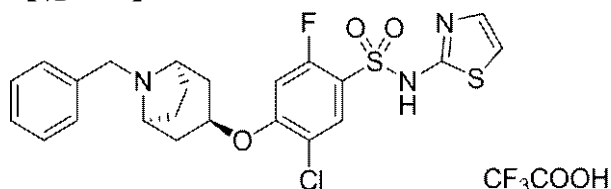
（1R, 3s, 5S）-3-（2-クロロ-4-（N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（チアゾール-2-イル）スルファモイル）-5-フルオロフェノキシ）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチル（1.39 g、

2.08 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加し、そして得られた混合物を周囲温度で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール (25 mL) に懸濁させ、そしてこの混合物を濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を黄褐色泡状物として得た (0.81 g、収率 73%) : MS (ES+) m/z 418.0 (M + 1), 420.0 (M + 1)。

【0332】

工程 4. 4-((1R, 3S, 5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 67】



【0333】

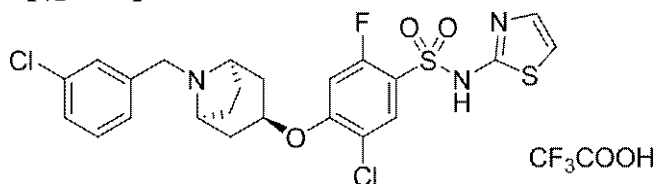
ベンズアルデヒド (0.16 g、1.53 mmol) および 4-((1R, 3S, 5S)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (0.27 g、0.51 mmol) の、無水 N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) および無水 1, 2-ジクロロエタン (5 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.22 g、1.02 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (40 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (40 mL) で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中 0~20% のメタノール (0.2% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー、次いで、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中 10~60% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.025 g、収率 10%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.25 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.05-3.97 (m, 2H), 2.52-2.37 (m, 4H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 508.1 (M + 1), 510.2 (M + 1)。

【0334】

実施例 18

5-クロロ-4-((1R, 3S, 5S)-8-(3-クロロベンジル)-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) オキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 68】



【0335】

実施例 17 の工程 4 について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを 3-クロロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.08 g、収率 28%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H),

10

20

30

40

50

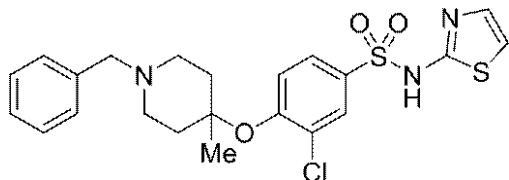
7.24 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.06-4.93 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.05-3.99 (m, 2H), 2.52-2.38 (m, 4H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 542.1 ($M + 1$), 544.1 ($M + 1$).

【0336】

実施例19

4-((1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化69】

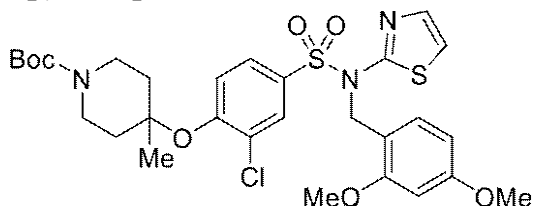


10

【0337】

工程1。4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化70】



20

【0338】

4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.75 g、3.49 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (12 mL) 中の溶液に、鉍油中60%の水素化ナトリウムの分散物 (0.14 g、3.49 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で45分間攪拌した。次いで、これに3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.77 g、1.75 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を、水 (50 mL) を注意深く添加することによりクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機層を飽和塩化アンモニウム (2×50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た (0.98 g、収率44%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.79 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.40-6.35 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.78-3.72 (m, 6H), 3.31-3.20 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (s, 3H); MS (ES+) m/z 638.2 ($M + 1$), 640.1 ($M + 1$).

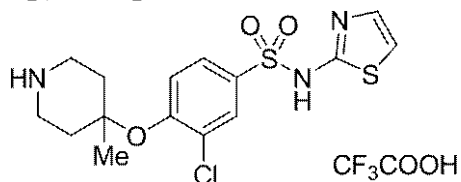
30

40

【0339】

工程2。3-クロロ-4-((4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 7 1】



【0340】

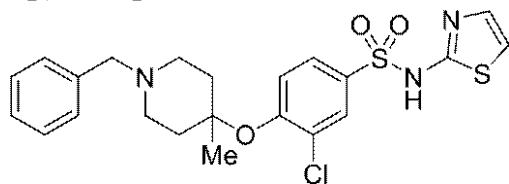
実施例 1 の工程 4 について記載されたような手順に従って、4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェノキシ)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを 4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物をオフホワイトの泡状物として得た (0.77 g、定量的収率) : MS (ES+) *m/z* 388.1 (*M* + 1), 390.1 (*M* + 1)。

10

【0341】

工程 3。4-((1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 7 2】



20

【0342】

実施例 2 について記載されたような手順に従って、3-クロロ-4-((3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートを 3-クロロ-4-((4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中 0~20% のメタノール (0.2% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.065 g、収率 26%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 6H), 6.78 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), NH は観察されず; MS (ES+) *m/z* 478.1 (*M* + 1), 480.1 (*M* + H)。

30

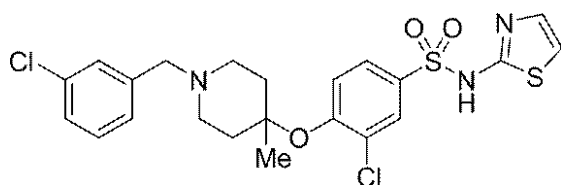
【0343】

実施例 20

3-クロロ-4-((1-(3-クロロベンジル)-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

40

【化 7 3】



【0344】

3-クロロベンズアルデヒド (0.15 g、1.04 mmol) および 3-クロロ-4

50

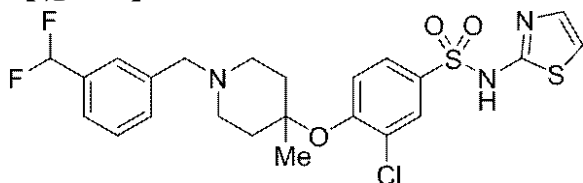
ー（（４－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）－N－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2－トリフルオロアセテート（0.20 g、0.52 mmol）の、無水N, N－ジメチルホルムアミド（4 mL）および無水1, 2－ジクロロエタン（4 mL）中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.22 g、1.04 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム（40 mL）で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中0～20%のメタノール（0.2%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.065 g、収率24%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 6H), 6.79 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.53-2.31 (m, 4H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), NHは観察されず；MS (ES+) m/z 512.0 (M + 1), 514.0 (M + 1)。

【0345】

実施例 21

3－クロロ－4－（（1－（3－（ジフルオロメチル）ベンジル）－4－メチルピペリジン－4－イル）オキシ）－N－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化74】



【0346】

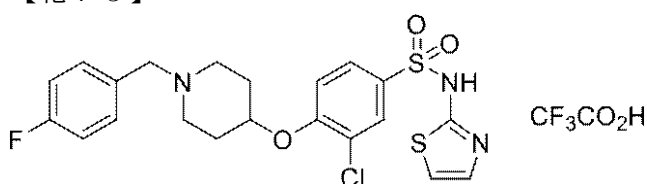
実施例 21 について記載されたような手順に従って、3－クロロベンズアルデヒドを3－（ジフルオロメチル）ベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.095 g、収率35%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 7.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.55-2.33 (m, 4H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), NHは観察されず；MS (ES+) m/z 528.1 (M + 1), 530.1 (M + 1)。

【0347】

実施例 22

3－クロロ－4－（（1－（4－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－N－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2－トリフルオロアセテートの合成

【化75】



【0348】

3－クロロ－4－（（ピペリジン－４－イルオキシ）－N－（チアゾール－２－イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2－トリフルオロアセテート（0.30 g、0.62 mmol）および4－フルオロベンズアルデヒド（0.13 mL、1.2 mmol）の、N,

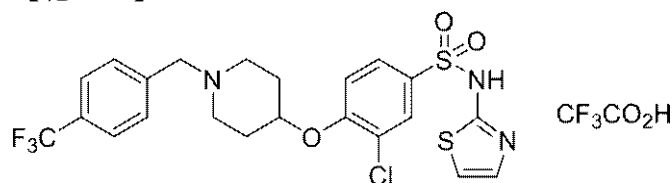
N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) および 1, 2-ジクロロエタン (1.5 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.26 g、1.23 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 17 時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタン (4 mL) および水 (4 mL) で希釈し、そしてその層を分離した。その水相をジクロロメタン (2 × 5 mL) で抽出し、そして合わせた有機抽出物をブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する逆相分取 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.10 g、収率 34%) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90-7.85 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.67-7.53 (m, 2H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.66-3.50 (m, 1H), 3.49-3.34 (m, 3H), 2.49-1.88 (m, 4H); ^1H および COOH は観察されず。 ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -78.5, -114.1; MS (ES+) m/z 482.0 ($M + 1$), 484.0 ($M + 1$)。

【0349】

実施例 23

3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化76】



【0350】

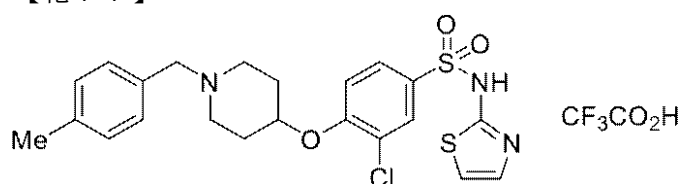
実施例 22 に記載されるような手順に従って、4-フルオロベンズアルデヒドを 4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.078 g、収率 15%) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 3H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.68-3.34 (m, 3H), 2.49-1.91 (m, 5H); ^1H および COOH は観察されず; ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD) δ -61.4, -77.1; MS (ES+) m/z 531.9 ($M + 1$), 533.9 ($M + 1$)。

【0351】

実施例 24

3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-((1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化77】



【0352】

実施例 22 に記載されるような手順に従って、4-フルオロベンズアルデヒドを 4-メチルベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.29 g、収率 60%) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ

7.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.64-3.48 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24-1.79 (m, 4H); NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 478.1 ($M + 1$), 480.0 ($M + 1$).

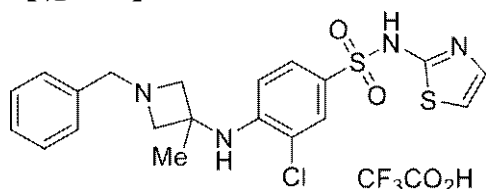
【0353】

実施例 25

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

10

【化78】

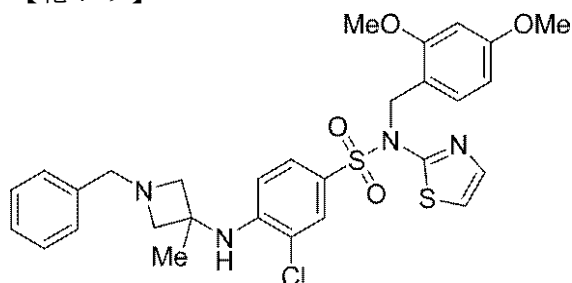


【0354】

工程 1。4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

20

【化79】



30

【0355】

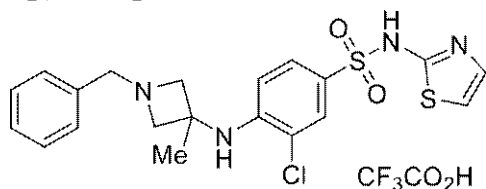
3-アミノ-3-メチル-N-ベンジルアゼチジン (0.25 g, 1.42 mmol) および 3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.63 g, 1.42 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (3 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.39 g, 2.84 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 70~75℃まで 24 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして酢酸エチル (150 mL) および水 (15 mL) で希釈した。その有機相を水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 0~100% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色非晶質固体として得た (0.26 g、収率 31%) : MS (ES+) m/z 599.1 ($M + 1$), 601.1 ($M + 1$).

40

【0356】

工程 2。4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 8 0】



【 0 3 5 7 】

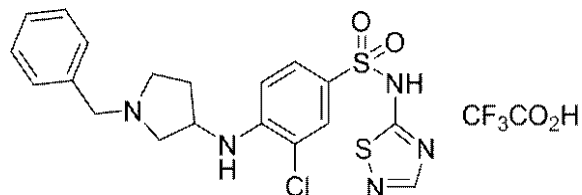
4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-((2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.26 g, 0.44 mmol)の無水ジクロロメタン(10 mL)中の混合物に、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を0℃で添加し、そしてこの反応混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてメタノール(10 mL)をこれに添加した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ジエチルエーテル(15 mL)中での摩砕により、表題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.26 g、定量的収率): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 6H), 7.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.27 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.56 (s, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 449.0 ($M + 1$), 451.0 ($M + 1$)。

【 0 3 5 8 】

実施例 26

4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドトリフルオロアセテートの合成

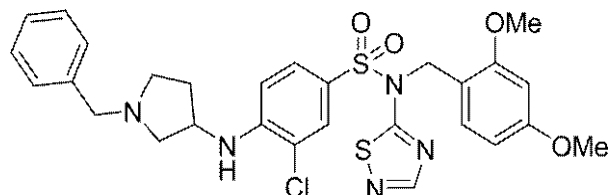
【化 8 1】



【 0 3 5 9 】

工程 1。4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製:

【化 8 2】



【 0 3 6 0 】

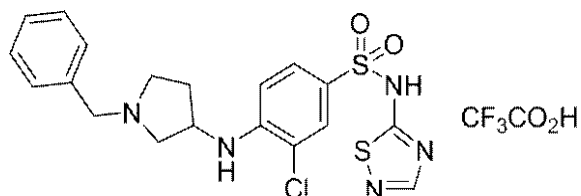
3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.25 g, 0.56 mmol)および1-ベンジルピロリジン-3-アミン(0.096 mL, 0.56 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5 mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.19 g, 1.35 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(5 mL)および水(5 mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(1×5 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中6~50%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製によ

り、表題化合物を黄色油状物として得た (0.33 g、収率 97%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 6H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.34-6.26 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 2H)。

【0361】

工程 2。4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 8 3】



【0362】

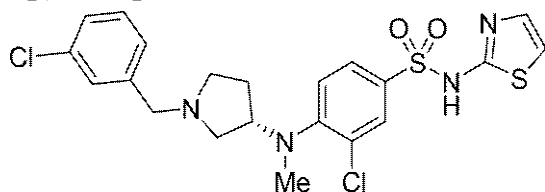
4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.33 g、0.55 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール (10 mL) 中で摩砕した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た (0.27 g、収率 85%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.47-6.21 (m, 1H), 6.17-5.89 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.59-3.10 (m, 4H), 2.51 (s, 1H), 2.10-1.83 (m, 1H); MS (ES+) m/z 449.9 ($M + 1$), 451.9 ($M + 1$)。

【0363】

実施例 27

(S)-3-クロロ-4-((1-(3-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

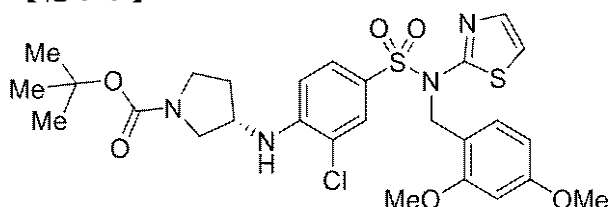
【化 8 4】



【0364】

工程 1。(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 8 5】



10

20

30

40

50

【0365】

3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(3.39g、7.65mmol)および(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.71g、9.18mmol)の無水ジメチルスルホキシド(40mL)中の混合物に、炭酸カリウム(2.11g、15.3mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で3日間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(200mL)、飽和塩化アンモニウム(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中10~80%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た(3.95g、収率85%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 3.6, 1.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.41-6.53 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.86 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 7H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.39-3.22 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.46 (s, 9H); MS (ES+) m/z 609.2 (M + 1), 611.2 (M + 1)。

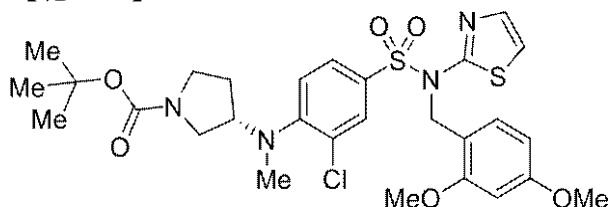
10

【0366】

工程2。(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

20

【化86】



【0367】

(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.44g、4.00mmol)の無水テトラヒドロフラン(35mL)中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中1.0Mの溶液(4.8mL、4.8mmol)を0℃で添加した。この反応混合物を0℃で1.5時間攪拌し、-78℃まで冷却し、そしてヨウ化メチルのテトラヒドロフラン中1.0Mの溶液(4.4mL、4.4mmol)をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして18時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム(2×80mL)、ブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た(1.75g、収率70%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.40-6.33 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.52 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); MS (ES+) m/z 623.2 (M + 1), 625.2 (M + 1)。

30

40

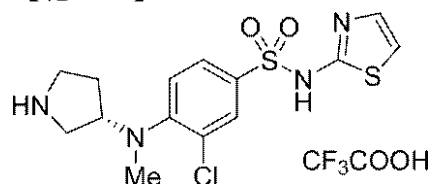
【0368】

工程3。(S)-3-クロロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート

50

の調製

【化 8 7】



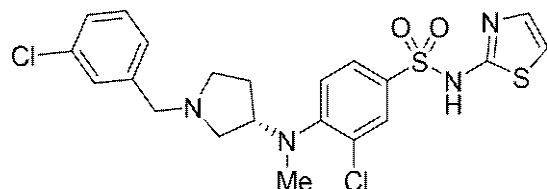
【0 3 6 9】

実施例 1 の工程 4 について記載されたような手順に従って、4-（2-クロロ-4-（N-（2, 4-ジメトキシベンジル）-N-（1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）スルファモイル）フェノキシ）-3, 3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを（S）-3-（（2-クロロ-4-（N-（2, 4-ジメトキシベンジル）-N-（チアゾール-2-イル）スルファモイル）フェニル）（メチル）アミノ）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物をベージュ色の泡状物として得た（1. 37 g、定量的収率）：MS（ES+）m/z 373.1（M + 1），375.1（M + 1）。

【0 3 7 0】

工程 4。（S）-3-クロロ-4-（（1-（3-クロロベンジル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 8 8】



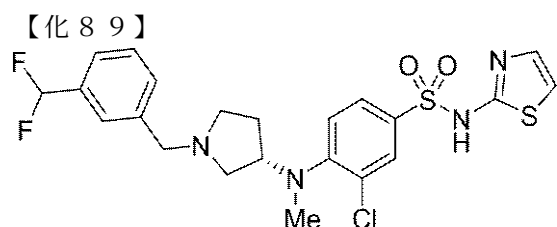
【0 3 7 1】

3-クロロベンズアルデヒド（0. 15 g、1. 08 mmol）および（S）-3-クロロ-4-（メチル（ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート（0. 20 g、0. 54 mmol）の、無水N, N-ジメチルホルムアミド（4 mL）および無水1, 2-ジクロロエタン（4 mL）中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0. 23 g、1. 08 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム（40 mL）で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0～20%のメタノール（0. 2%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0. 11 g、収率41%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 7.64（d, J = 2.2 Hz, 1H），7.58（dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H），7.34-7.15（m, 6H），6.77（d, J = 4.6 Hz, 1H），4.09-3.97（m, 1H），3.61（d, J = 13.4 Hz, 1H），3.5（d, J = 13.4 Hz, 1H），2.68（s, 3H），2.66-2.53（m, 3H），2.42-2.31（m, 1H），2.02-1.92（m, 1H），1.81-1.67（m, 1H），NHは観察されず；MS（ES+）m/z 497.0（M + 1），499.0（M + 1）。

【0 3 7 2】

実施例 2 8

（S）-3-クロロ-4-（（1-（3-（ジフルオロメチル）ベンジル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成



【0373】

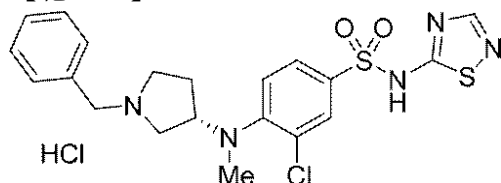
実施例 27 の工程 4 について記載されたような手順に従って、3-クロロベンズアルデヒドを 3-(ジフルオロメチル)ベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.195 g、収率 70%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.21 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.69 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.67-2.53 (m, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 513.1 ($M + 1$), 515.1 ($M + 1$).

【0374】

実施例 29

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

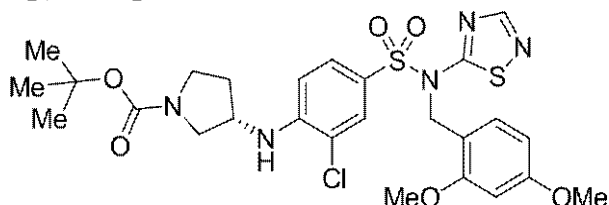
【化 9 0】



【0375】

工程 1。(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 9 1】



【0376】

3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (12.46 g、28.07 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (100 mL) 中の混合物に、(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (15.69 g、84.21 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 50 °C まで 6 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして 18 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (550 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2 × 200 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 0 ~ 100 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た (17.13 g、定量的収率) :

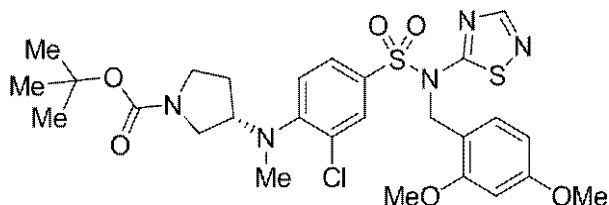
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.37-6.33 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 7H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.37-3.22 (m, 1H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.48 (s, 9H); MS (ES+) m/z 610.1 ($M + 1$), 612.1 ($M + 1$).

【0377】

工程2。(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

10

【化92】



【0378】

(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (10.26 g, 16.82 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (20.2 mL, 20.2 mmol) を 0°C で添加した。この反応混合物を 0°C で 40 分間攪拌し、 -78°C まで冷却し、そしてヨウ化メチル (1.15 mL, 18.50 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、周囲温度まで温め、そして 4 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (250 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2×150 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 0~100% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た (6.50 g、収率 62%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); MS (ES+) m/z 624.1 ($M + 1$), 626.1 ($M + 1$).

20

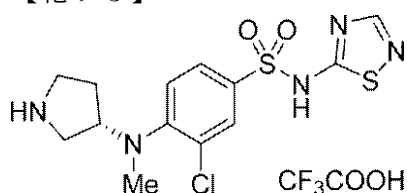
30

【0379】

工程3。(S)-3-クロロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

40

【化93】



【0380】

(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.0 g, 4.8 mmol) のジクロロ

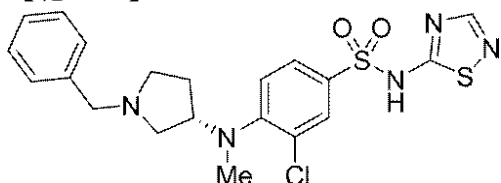
50

メタン（60 mL）中の溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（18 mL）を添加した。この反応混合物を周囲温度で40分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣を、活性炭（1.0 g）を含むメタノール（40 mL）で処理し、そして得られた混合物を濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を褐色がかった油状物として得た（2.1 g、収率91%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 9.03-8.83（m, 2H），8.46（s, 1H），7.75-7.74（m, 1H），7.72-7.68（m, 1H），7.37（d, J = 8.5 Hz, 1H），4.26-4.16（m, 1H），3.44-3.23（m, 2H），3.20-3.06（m, 2H），2.72（s, 3H），2.11-1.88（m, 2H），1個のNHは観察されず。

【0381】

工程4。（S）-4-（（1-ベンジルピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-3-クロロ-N-（1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化94】



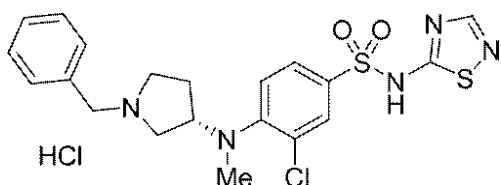
【0382】

（S）-3-クロロ-4-（メチル（ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテート（0.80 g、1.6 mmol）の、無水N, N-ジメチルホルムアミド（8 mL）および無水1, 2-ジクロロエタン（8 mL）中の混合物に、ベンズアルデヒド（0.2 mL、2 mmol）を添加した。この反応混合物を周囲温度で10分間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.68 g、3.2 mmol）をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で1.5時間攪拌した。この反応混合物を、水（30 mL）、飽和塩化アンモニウム溶液（10 mL）、および酢酸エチル（50 mL）で希釈した。その水相を酢酸エチル（2×30 mL）、およびジクロロメタン（10×15 mL）で抽出し、合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中0～20%のメタノール（0.1%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、残渣を得、これをメタノール（10 mL）中で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た（0.355 g、収率77%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 10.07（br s, 1H），7.90（s, 1H），7.68（d, J = 2.1 Hz, 1H），7.62（dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H），7.52-7.40（m, J = 2.7 Hz, 5H），7.27（d, J = 8.5 Hz, 1H），4.33（s, 2H），4.24-4.15（m, 1H），3.51-3.15（m, 4H），2.69（s, 3H），2.15-1.97（m, 2H）；MS（ES+）m/z 464.0（M + 1），466.0（M + 1）。

【0383】

工程5。（S）-4-（（1-ベンジルピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-3-クロロ-N-（1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の調製

【化95】



【0384】

（S）-4-（（1-ベンジルピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-3-クロ

10

20

30

40

50

ローN-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.334 g、0.720 mmol)に、塩化水素のメタノール中5~10%の溶液(2 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た(0.339 g、収率94%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.33-10.82 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, J = 3.2 Hz, 3H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.49-4.16 (m, 3H), 3.54-3.00 (m, 5H), 2.76 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H); MS (ES+) m/z 464.0 (M + 1), 466.0 (M + 1)。

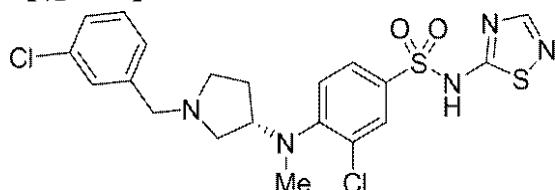
【0385】

10

実施例30

(S)-3-クロロ-4-((1-(3-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化96】



20

【0386】

実施例29の工程4について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを3-クロロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中0~20%のメタノール(0.2%の水酸化アンモニウムを含む)で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.12 g、収率47%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.04-2.75 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H); MS (ES+) m/z 498.0 (M + 1), 500.0 (M + 1)。

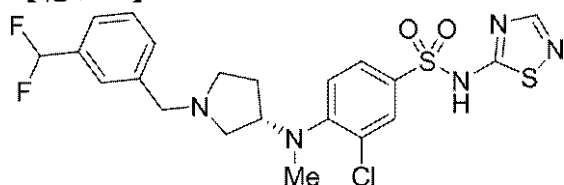
30

【0387】

実施例31

(S)-3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化97】



40

【0388】

実施例29の工程4について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを3-(ジフルオロメチル)ベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中0~20%のメタノール(0.2%の水酸化アンモニウムを含む)で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.085 g、収率32%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (t, J = 51.4 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 3H), 3.46-3.32 (m, 1H), 3.22-2.93

50

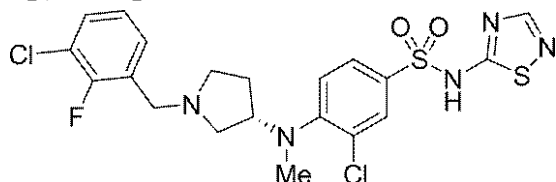
(m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H); MS (ES+) m/z 514.0 (M + 1), 516.0 (M + 1)。

【0389】

実施例32

(S)-3-クロロ-4-((1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化98】



10

【0390】

実施例29の工程4について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中0~20%のメタノール(0.2%の水酸化アンモニウムを含む)で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.145g、収率55%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.05-2.74 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 516.0 (M + 1), 518.0 (M + 1)。

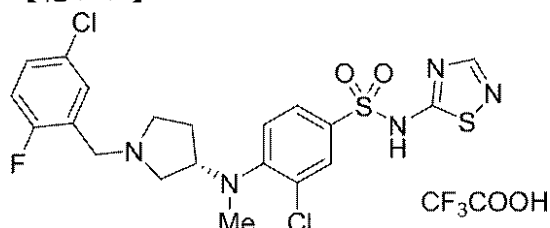
20

【0391】

実施例33

(S)-3-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化99】



30

【0392】

実施例29の工程4について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中10~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.085g、収率26%)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.9, 4.5, 2.7 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.51-3.36 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.30-2.16 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 516.0 (M + 1), 518.0 (M + 1)。

40

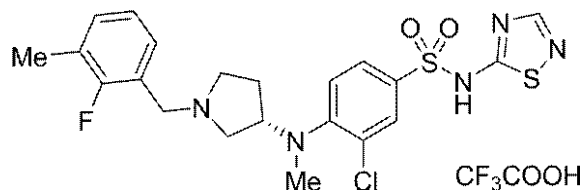
【0393】

実施例34

(S)-3-クロロ-4-((1-(2-フルオロ-3-メチルベンジル)ピロリジン

50

【化 1 0 0】

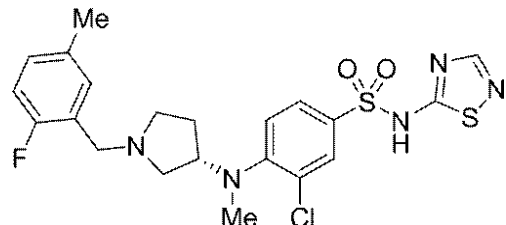


実施例 29 の工程 4 について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを 2-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中 10~60% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.085 g、収率 22%、チェック) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 5H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 496.0 ($M + 1$), 498.0 ($M + 1$)。

实施例 35

(S)-3-クロロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 1 0 1】



【 0 3 9 6 】

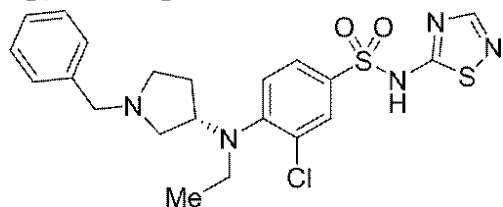
実施例 29 の工程 4 について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを 2-フルオロ-5-メチルベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中 0~20% のメタノール (0.2% の水酸化アンモニウムを含む) で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.085 g、収率 32%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 9.1, 9.1 Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 496.1 ($M + 1$), 498.1 ($M + 1$)。

【 0 3 9 7 】

实施例 36

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(エチル)アミノ)-3-クロ
ロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化102】

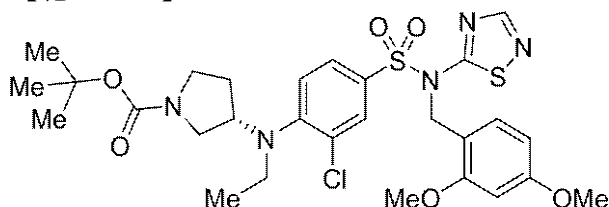


【0398】

工程1。(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

10

【化103】



【0399】

(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.94g、1.54mmol)の無水ジメチルスルホキシド(21mL)中の溶液に、無水炭酸セシウム(1.0g、3.08mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いでヨードエタン(0.19mL、2.31mmol)をこれに滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(50mL)、ブライン(3×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中0~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.77mg、収率78%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.31-6.28 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.66-3.43 (m, 2H), 3.30-3.09 (m, 4H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.92-0.88 (m, 3H); MS (ES+) m/z 638.2 (M + 1), 640.1 (M + 1)。

20

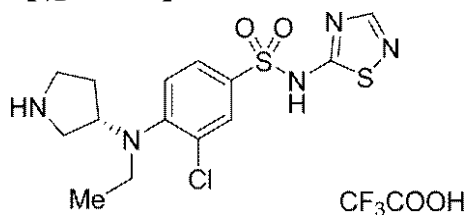
30

【0400】

工程2。(S)-3-クロロ-4-(エチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化104】

40



【0401】

実施例29の工程3について記載されたような手順に従って、(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン

50

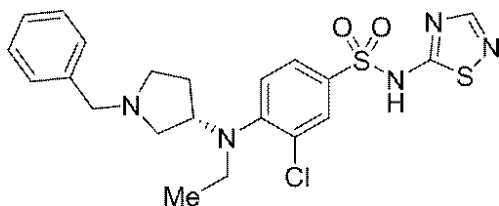
酸 *tert*-ブチルを (S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェニル)(エチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色泡状物として得た (0.61 g、定量的収率): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.21-2.06 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.1 Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 388.0 ($M + 1$), 390.0 ($M + 1$).

【0402】

10

工程3。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(エチル)アミノ)-3-クロロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化105】



20

【0403】

ベンズアルデヒド (0.15 g、1.08 mmol) および (S)-3-クロロ-4-(エチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート (0.30 g、0.60 mmol) の、無水N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) および無水1,2-ジクロロエタン (4 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.32 g、1.50 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (40 mL) で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0~20%のメタノール (0.2%の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.11 g、収率38%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.11 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.14-3.30 (m, 2H), 3.24-3.00 (m, 4H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 0.77 (t, J = 7.01 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 478.1 ($M + 1$), 480.1 ($M + 1$).

30

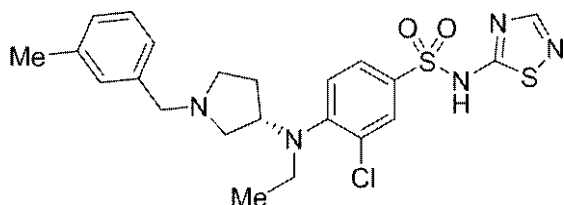
【0404】

実施例37

(S)-3-クロロ-4-(エチル(1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

40

【化106】



【0405】

50

実施例 36 の工程 3 について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを 3-メチルベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.11 g、収率 37%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

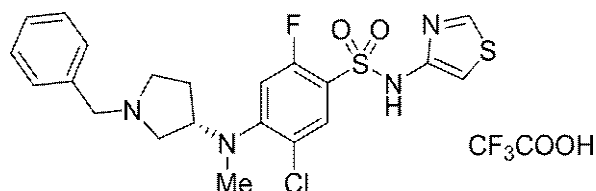
δ 10.02 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.34-7.16 (m, 5H), 4.21 (s, 2H), 4.15-4.03 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.27-2.97 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 0.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 492.1 ($M + 1$), 494.1 ($M + 1$)。

【0406】

実施例 38

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

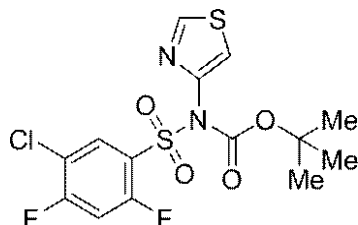
【化107】



【0407】

工程 1。(5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化108】



【0408】

チアゾール-4-イルカルバミン酸tert-ブチル (160.0 g、799.0 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1500 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロソル (tetrahydron) 中 1 M の溶液、1120 mL) を -78°C で添加した。この反応混合物を 5°C まで温め、30 分間攪拌し、そして -78°C まで冷却した。次いで、これに 5-クロロ-2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (355.3 g、1440 mmol) の無水テトラヒドロフラン (500 mL) 中の溶液を -78°C で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 12 時間攪拌した。次いで、これに飽和塩化アンモニウム (200 mL) を添加した。そしてこの混合物を酢酸エチル (3×1000 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣のメタノール (500 mL) での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (220.0 g、収率 67%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.06-7.94 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); MS (ES+) m/z 310.8 ($M - 99$), 312.8 ($M - 99$)。

【0409】

工程 2。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

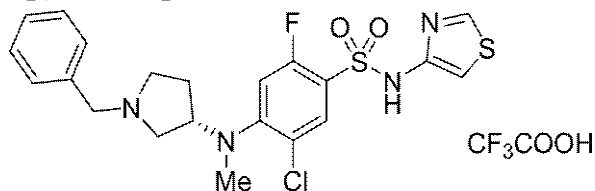
10

20

30

40

【化 1 0 9】



【0 4 1 0】

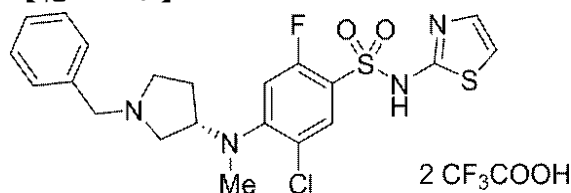
((5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (WO 2 0 1 0 0 7 9 4 4 3 に従って調製、0. 2 8 g、0. 6 7 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (3 mL) 中の混合物に、(S)-1-ベンジル-N-メチルピロリジン-3-アミン (0. 2 6 g、1. 3 4 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を密封チューブ内で 8 0 °C まで 3 0 分間加熱した。この反応混合物を酢酸エチル (5 0 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (3 0 mL)、ブライン (3 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (1 0 mL) に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸 (5 mL) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で 2 0 分間攪拌し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、水 (0. 1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中 1 0 ~ 5 0 % のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0. 1 2 5 g、収率 3 9 %) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (br s, 1H), 10.61 (br s, 0.5H), 10.35 (br s, 0.5H), 8.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.61-4.20 (m, 3H), 3.61-3.01 (m, 4H), 2.73 (d, J = 20.0 Hz, 3H), 2.17-1.89 (m, 2H); MS (ES+) m/z 481.1 (M + 1), 483.1 (M + 1)。

【0 4 1 1】

実施例 3 9

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミドビス (トリフルオロ酢酸) 塩の合成

【化 1 1 0】



【0 4 1 2】

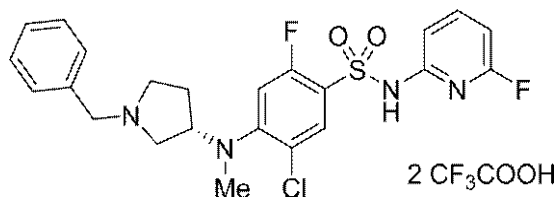
実施例 3 8 の工程 2 について記載されたような手順に従って、((5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルを 5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中 0 ~ 2 0 % のメタノール (0. 2 % の水酸化アンモニウムを含む) で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0. 4 0 g、収率 5 6 %) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.93 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H), 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 5H), 7.32 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1 個の交換可能なプロトンは観察されず; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -73.65 (s, 6F), -109.18 (s, 1F); MS (ES+) m/z 481.1 (M + 1), 483.0 (M + 1)。

【0413】

実施例40

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドビス(トリフルオロ酢酸)塩の合成

【化111】

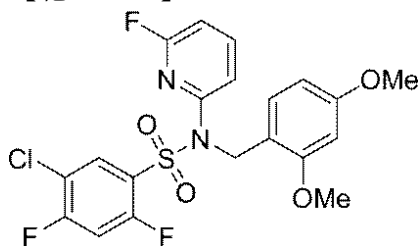


10

【0414】

工程1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化112】



20

【0415】

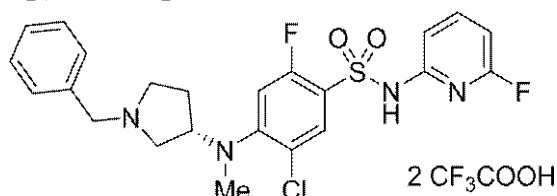
N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-フルオロピリジン-2-アミン(WO2014066490)に従って調製、20.00g、76.25mmol)の無水テトラヒドロフラン(200mL)中の溶液に、メチルリチウムのジエチルエーテル中1.6Mの溶液(66.7mL、106.7mmol)を-78℃で滴下により添加した。この反応混合物を0℃まで温め、そして30分間攪拌した。この反応混合物を-78℃まで冷却し、そして5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(33.9g、137.3mmol)の無水テトラヒドロフラン(100mL)中の溶液をこれに滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間攪拌した。この混合物を水(200mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、メタノールとジクロロメタンとの混合物(20:1、2×150mL)中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た(12.1g、収率32%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.43-6.35 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。

30

【0416】

工程2。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドビス(トリフルオロ酢酸)塩の調製

【化113】



40

【0417】

50

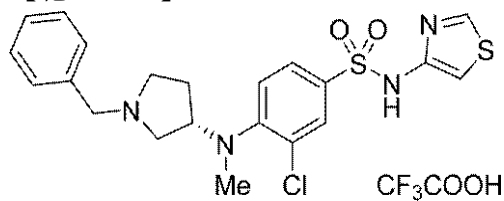
実施例 38 の工程 2 について記載されたような手順に従って、（（5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチルを 5-クロロ-N-（2, 4-ジメトキシベンジル）-2, 4-ジフルオロ-N-（6-フルオロピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 0 ~ 20 % のメタノール（+ 0.2 % の水酸化アンモニウム））による精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.40 g、収率 56 %）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.75 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 5H), 7.19 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.53-4.32 (m, 3H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.42-3.27 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1 個の交換可能なプロトンは観察されず；¹⁹F NMR（282 MHz, DMSO-d₆） δ -69.00 (s, 1F), -73.61 (s, 6F), -110.18 (s, 1F)；MS (ES+) m/z 493.1 (M + 1), 495.1 (M + 1)。

【0418】

実施例 41

（S）-4-（（1-ベンジルピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-3-クロロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

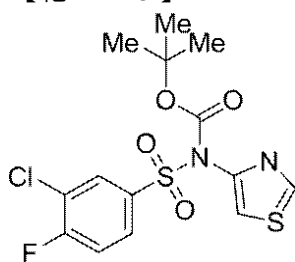
【化114】



【0419】

工程 1。（（3-クロロ-4-フルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-5-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化115】



【0420】

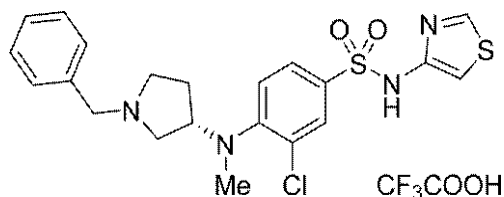
チアゾール-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル（8.87 g、44.3 mmol）の無水テトラヒドロフラン（220 mL）中の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液（48.7 mL、48.7 mmol）を -78 °C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を -78 °C まで冷却し、そして 3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド（6.93 mL、48.7 mmol）の無水テトラヒドロフラン（17 mL）中の溶液をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 3 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル（350 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム（2 × 200 mL）、ブライン（2 × 150 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 0 ~ 100 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（13.9 g、収率 80 %）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 8.83-8.81 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H),

7.39-7.28 (m, 1H), 1.38 (s, 9H); MS (ES+) m/z 393.0 (M + 1), 395.0 (M + 1)。

【0421】

工程2。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化116】



10

【0422】

実施例38の工程2について記載されたような手順に従って、((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを((3-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-5-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.40g、収率56%)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 5H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 2H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.64-3.38 (m, 4H), 2.79-2.77 (m, 3H), 2.35-2.10 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 463.1 (M + 1), 465.1 (M + 1)。

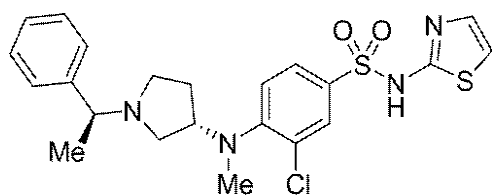
20

【0423】

実施例42

3-クロロ-4-(メチル((S)-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化117】

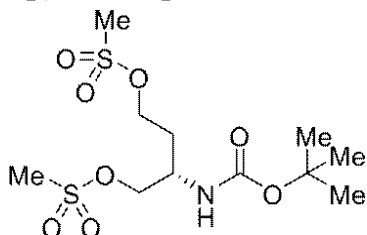


30

【0424】

工程1。(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-1,4-ジイルジメタンスルホネートの調製

【化118】



40

【0425】

(S)-(1,4-ジヒドロキシブタン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(5.0g、24.36mmol)およびトリエチルアミン(17.0mL、121.8mmol)の無水ジクロロメタン(120mL)中の溶液に、メタンスルホニルクロリド(4.15mL、53.59mmol)を0℃で添加した。この反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、水(50mL)および飽和塩化アンモニウム(120mL)を添加することによりクエンチした。その水層をジクロロメタン(100mL)で抽出し、そして合

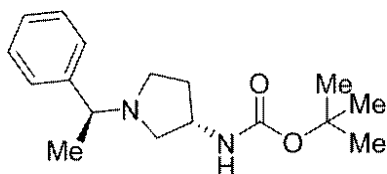
50

わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た（8.70 g、収率99%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 7.08（d, J = 8.4 Hz, 1H），4.26-4.06（m, 4H），3.18（s, 3H），3.16（s, 3H），1.97-1.86（m, 1H），1.83-1.71（m, 1H），1.39（s, 9H），NHは観察されず；MS（ES+）m/z 362.1（M + 1）。

【0426】

工程2。（（S）-1-（（S）-1-フェニルエチル）ピロリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化119】



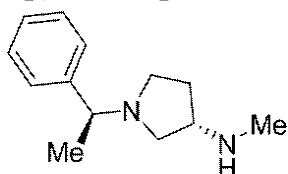
【0427】

（S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン-1,4-ジイルジメタンスルホネート（2.63 g、7.28 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（6.34 mL、36.4 mmol）の無水ジメチルスルホキシド（12 mL）中の混合物に、（S）-1-フェニルエタン-1-アミン（0.93 mL、7.28 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を密封チューブ内で40℃まで18時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチル（130 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム（3×100 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中5%のメタノール（0.2%の水酸化アンモニウムを含む）で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.76 g、収率36%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.36-7.25（m, 5H），4.86-4.81（m, 1H），4.18-4.07（m, 1H），3.22（q, J = 6.6 Hz, 1H），2.97-2.88（m, 1H），2.57（dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H），2.36-2.20（m, 3H），1.71-1.57（m, 1H），1.43（s, 9H），1.39（d, J = 6.6 Hz, 3H）；MS（ES+）m/z 291.2（M + 1）。

【0428】

工程3。（S）-N-メチル-1-（（S）-1-フェニルエチル）ピロリジン-3-アミンの調製

【化120】



【0429】

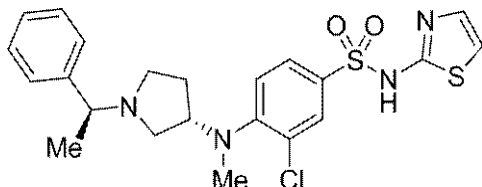
（（S）-1-（（S）-1-フェニルエチル）ピロリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（0.76 g、2.62 mmol）の無水テトラヒドロフラン（40 mL）中の溶液に、水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン中1.0 Mの溶液（5.24 mL、5.24 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を4時間加熱還流させた。この反応混合物を0℃まで冷却し、そして2.0 Mの水酸化ナトリウム（50 mL）をゆっくりと添加することによりクエンチした。この混合物をジエチルエーテル（2×60 mL）で抽出した。合わせた有機相を2.0 Mの水酸化ナトリウム（20 mL）、ブライン（3×20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た（0.46 g、収率85%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.36-7.20（m, 5H），3.24-3.14（m,

2H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 4H), 2.27 (dt, $J = 9.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.14-1.99 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 205.2 ($M + 1$).

【0430】

工程4。3-クロロ-4-(メチル((S)-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成の準備

【化121】



10

【0431】

3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.22 g, 0.50 mmol) および (S)-N-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-アミン (0.10 g, 0.5 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.14 g, 1.0 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 80 °C で 18 時間置いた。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして酢酸エチル (50 mL) で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (50 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これをジクロロメタン (20 mL) に溶解させた。これにトリフルオロ酢酸 (8 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてメタノール (20 mL) をこれに添加した。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ジクロロメタン中 5 % のメタノール (0.2 % の水酸化アンモニウムを含む) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.07 g, 収率 29 %) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 (br s, 1H), 7.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 7.27 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 4H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 477.1 ($M + 1$), 479.1 ($M + 1$).

20

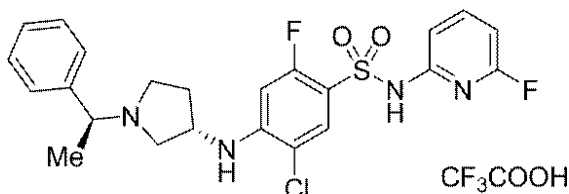
30

【0432】

実施例 43

3-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-((S)-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化122】



40

【0433】

実施例 42 の工程 4 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるた

50

めに必要な重大ではない変更を行って、そして水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中10～50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.11g、収率43%）：¹H NMR（300 MHz, CD₃OD） δ 8.01-7.98（m, 1H）, 7.76（dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H）, 7.51-7.46（m, 5H）, 7.09-7.06（m, 1H）, 6.92（dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H）, 6.61（dd, J = 8.1, 2.6 Hz, 1H）, 4.47-4.40（m, 2H）, 4.07-3.85（m, 1H）, 3.26-3.07（m, 1H）, 2.86-2.72（m, 3H）, 2.34-2.10（m, 2H）, 1.72（d, J = 6.8 Hz, 3H）, NHおよびCOOHは観察されず；MS（ES+）m/z 507.1（M + 1）, 509.1（M + 1）。

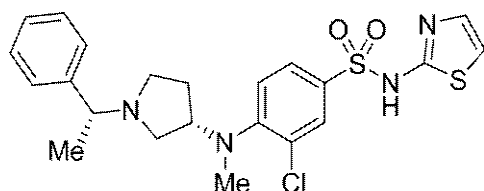
【0434】

10

実施例44

3-クロロ-4-（メチル（（S）-1-（（R）-1-フェニルエチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化123】

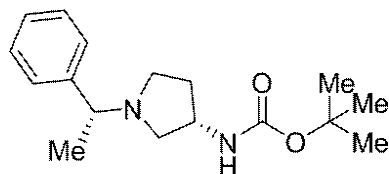


【0435】

20

工程1。（（S）-1-（（R）-1-フェニルエチル）ピロリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化124】



【0436】

30

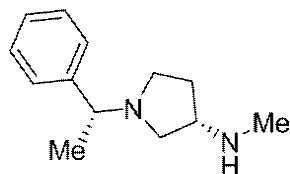
実施例42の工程2について記載されたような手順に従って、（S）-1-フェニルエタン-1-アミンを（R）-1-フェニルエタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（1.39g、収率66%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.35-7.23（m, 5H）, 4.96-4.79（m, 1H）, 4.39-4.26（m, 1H）, 4.22-4.06（m, 1H）, 3.26-3.19（m, 1H）, 2.69-2.54（m, 2H）, 2.31-2.18（m, 1H）, 2.10-1.98（m, 1H）, 1.59-1.52（m, 1H）, 1.45（s, 9H）, 1.38（d, J = 6.5 Hz, 3H）；MS（ES+）m/z 291.2（M + 1）。

【0437】

工程2。（S）-N-メチル-1-（（R）-1-フェニルエチル）ピロリジン-3-アミンの調製

【化125】

40



【0438】

実施例42の工程2について記載されたような手順に従って、（（S）-1-（（S）-1-フェニルエチル）-ピロリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルを（（S）-1-（（R）-1-フェニルエチル）ピロリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状

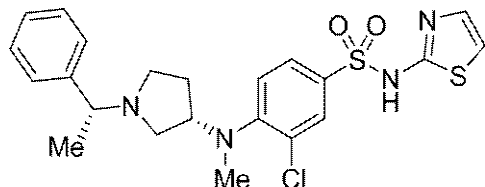
50

物として得た (0.63 g、収率 64%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.24 (m, 5H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.64-2.45 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 205.2 ($M + 1$)。

【0439】

工程 3。3-クロロ-4-(メチル((S)-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化126】



10

【0440】

実施例 42 の工程 4 について記載されたような手順に従って、(S)-N-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-アミンを (S)-N-メチル-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.11 g、収率 46%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.03 (br s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 5H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.39-4.21 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 477.1 ($M + 1$), 479.1 ($M + 1$)。

20

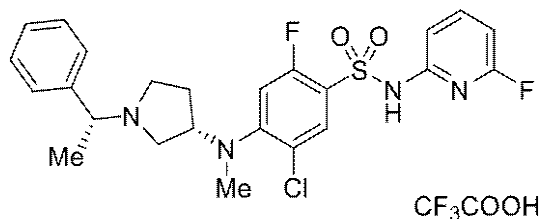
【0441】

実施例 45

5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-(メチル((S)-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

30

【化127】



【0442】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.22 g、0.5 mmol) および (S)-N-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-アミン (0.10 g、0.5 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.14 g、1.0 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 80 °C で 18 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして酢酸エチル (50 mL) で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (50 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中 10~50% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.10 g、収率 39%) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.48-7.43 (m,

40

50

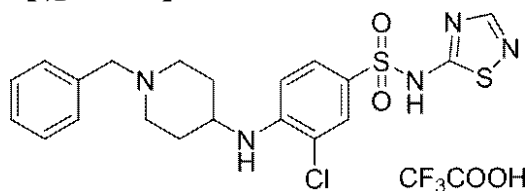
5H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.94 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.57-4.28 (m, 2H), 3.89-3.44 (m, 2H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 3H), 2.31-2.09 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 507.1 ($M + 1$), 509.1 ($M + 1$).

【0443】

実施例46

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロセテートの合成

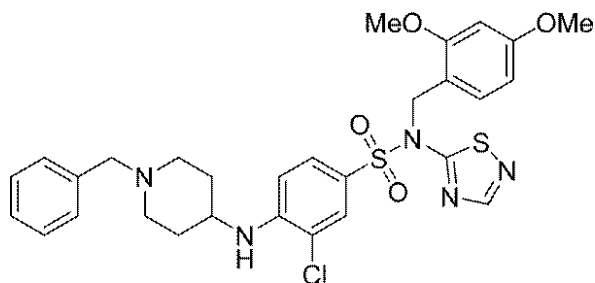
【化128】



【0444】

工程1。4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化129】



【0445】

3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.20 g, 0.45 mmol) および1-ベンジルピペリジン-4-アミン (0.09 mL, 0.45 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (1.8 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.149 g, 1.1 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で17時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 x 5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中30~50%の酢酸エチル、その後、ジクロロメタン中5%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.158 g, 収率57%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.36-6.29 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.45-3.29 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H); MS (ES+) m/z 614.2 ($M + 1$), 616.2 ($M + 1$).

【0446】

工程2。4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフル

10

20

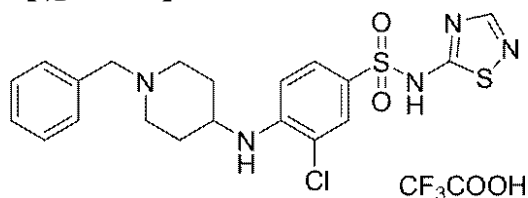
30

40

50

オロアセテートの調製

【化130】



【0447】

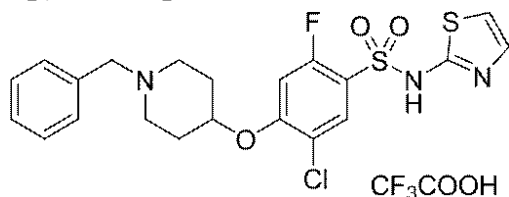
4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.158 g, 0.26 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL, 7 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で15分間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてメタノール (4 mL) をその残渣に添加した。得られた混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た (0.100 g, 収率68%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.69-7.43 (m, 7H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.63 (br s, 1H), 3.44 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 464.0 (M + 1), 466.0 (M + 1)。

【0448】

実施例47

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化131】



【0449】

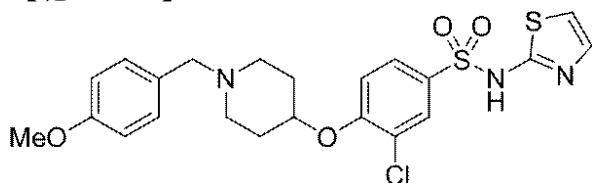
1-ベンジルピペリジン-4-オール (0.21 g, 1.09 mmol) および5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.50 g, 1.09 mmol) のジメチルスルホキシド (4.4 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (0.86 g, 2.64 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で17時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル (10 mL) および水 (10 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン (12 mL) に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸 (2.0 mL, 26 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で10分間撹拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール (7 mL) 中で摩砕し、そして得られた懸濁物を濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中0~10%のメタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.27 g, 収率41%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.59-7.38 (m, 6H), 7.32 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.19 (br s, 4H), 2.09 (br s, 4H); MS (ES+) m/z 482.0 (M + 1), 484.0 (M + 1)。

【0450】

実施例48

3-クロロ-4-((1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化132】



10

【0451】

実施例22に記載されるような手順に従って、4-フルオロベンズアルデヒドを4-メトキシベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして0~20%のメタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.122g、収率40%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (br s, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H); MS (ES+) m/z 494.0 (M + 1), 496.0 (M + 1)。

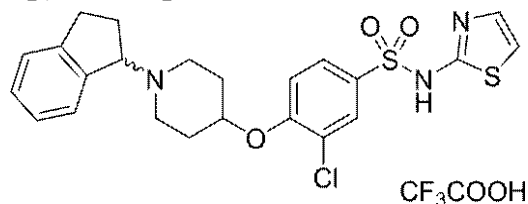
20

【0452】

実施例49

3-クロロ-4-((1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化133】



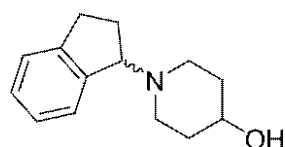
30

【0453】

工程1。1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-オール

の調製

【化134】



40

【0454】

ピペリジン-4-オール(1.00g、9.90mmol)および2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(0.65g、4.9mmol)の無水テトラヒドロフラン(40mL)中の混合物に、チタン(IV)イソプロポキシド(4.35mL、14.85mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を4時間加熱還流させた。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.20g、19.80mmol)をこれに添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を、2.0Mの水酸化ナトリウム(20mL)を添加することによりクエンチし、そして濾過した。その濾液を酢酸エチル(100mL)で希釈し、ブライン(3×60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中

50

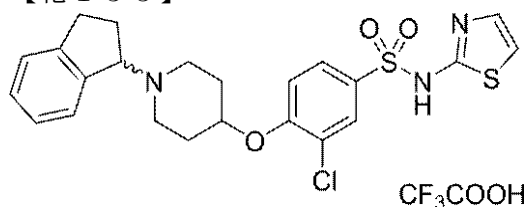
で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中0～20%のメタノール（0.2%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を透明油状物として得た（0.99 g、収率93%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 7.43-7.37（m, 1H），7.24-7.20（m, 3H），4.44-4.38（m, 1H），3.74-3.67（m, 1H），2.99-2.78（m, 3H），2.72-2.66（m, 1H），2.41-2.33（m, 2H），2.16-2.07（m, 2H），1.98-1.91（m, 2H），1.69-1.55（m, 3H）；MS（ES+）m/z 218.2（M + 1）。

【0455】

工程2。3-クロロ-4-（（1-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ピペリジン-4-イル）オキシ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

10

【化135】



【0456】

1-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ピペリジン-4-オール（0.33 g、1.50 mmol）および3-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-4-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.44 g、1.00 mmol）の無水ジメチルスルホキシド（6 mL）中の混合物に、炭酸セシウム（0.49 g、1.50 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（80 mL）で希釈し、ブライン（2×60 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これをジクロロメタン（20 mL）に溶解させた。この混合物にトリフルオロ酢酸（5 mL）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で40分間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール（10 mL）に懸濁させた。濾過およびその濾液の濃縮により、残渣を得た。この残渣を、水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中10～50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.04 g、収率14%）：¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）δ 7.82（d, J = 2.1 Hz, 1H），7.78-7.70（m, 1H），7.62-7.56（m, 1H），7.47-7.30（m, 3H），7.23（d, J = 8.9 Hz, 1H），7.08（d, J = 4.6 Hz, 1H），6.70（d, J = 4.6 Hz, 1H），5.03-4.93（m, 2H），3.62-3.44（m, 1H），3.39-3.31（m, 1H），3.26-3.12（m, 2H），3.09-2.94（m, 2H），2.68-2.32（m, 3H），2.29-2.03（m, 3H），NHおよびCOOHは観察されず；MS（ES+）m/z 490.0（M + 1），492.0（M + 1）。

30

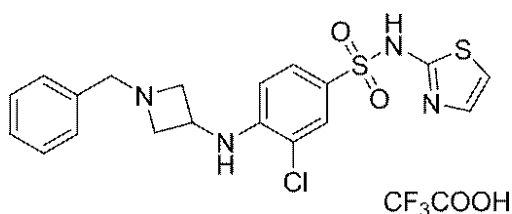
【0457】

実施例50

40

4-（（1-ベンジルアゼチジン-3-イル）アミノ）-3-クロロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

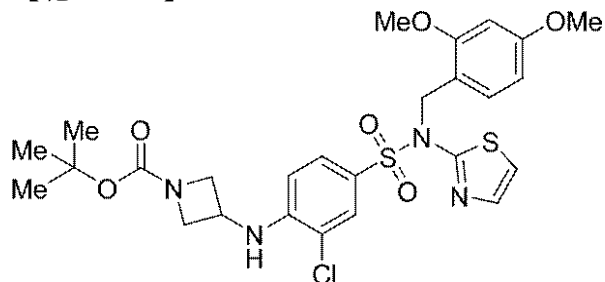
【化136】



【0458】

50

工程 1。3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製
【化 1 3 7】



10

【0 4 5 9】

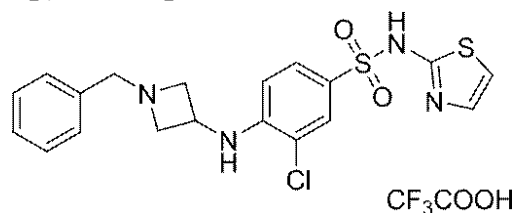
実施例 25 の工程 1 に記載されるような手順に従って、3-アミノ-3-メチル-N-ベンジルアゼチジンを 3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た (1.3 g、収率 75%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.39-6.36 (m, 3H), 5.12-5.10 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40-4.34 (m, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

20

【0 4 6 0】

工程 2。4-((1-ベンジルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 1 3 8】



30

【0 4 6 1】

3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.30 g, 0.504 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、その残渣をメタノール (5 mL) 中で摩砕し、そして得られた懸濁物を濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して油状物を得、これをテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解させた。この溶液に、ベンズアルデヒド (0.040 mL、0.39 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.105 g、0.498 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 17 時間攪拌し、次いで、水 (5 mL) を添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0.1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中 20 ~ 80 % のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.014 g、収率 5%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.68 (br s, 1H), 10.28 (br s, 1H), 7.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.79-6.61 (m, 2H), 4

40

50

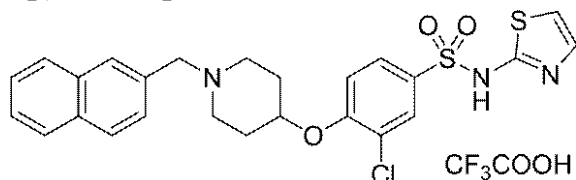
.72-4.30 (m, 5H), 4.29-4.11 (m, 2H), 3.70-3.35 (m, 1H); MS (ES+) m/z 435.1 (M + 1), 437.1 (M + 1)。

【0462】

実施例 51

3-クロロ-4-((1-(ナフタレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化139】



10

【0463】

実施例 22 に記載されるような手順に従って、4-フルオロベンズアルデヒドを 2-ナフトアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.177 g、収率 46%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86-7.68 (m, 5H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.63 (br s, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 2H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 514.0 (M + 1), 516.0 (M + 1)。

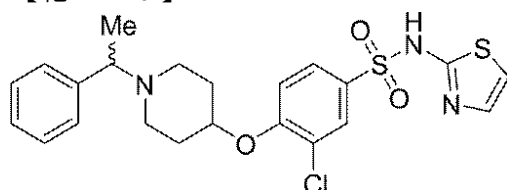
20

【0464】

実施例 52

3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化140】

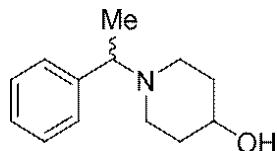


30

【0465】

工程 1。1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール の調製

【化141】



【0466】

ピペリジン-4-オール (1.0 g、10 mmol) およびアセトフェノン (0.78 mL、6.7 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、チタン (IV) イソプロポキシド (2.8 mL、9.4 mmol) を添加した。この反応混合物を 45℃ まで 17 時間加熱し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウムのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (14.7 mL、14.7 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を 45℃ でさらに 3 時間攪拌し、周囲温度まで放冷し、そして水 (250 mL) でクエンチした。得られた混合物を濾過し、そしてその濾液をジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中 0~15% のメタノール (2% の水酸化アンモニウムを含む) で溶出するカラムクロマトグラフィーによる

40

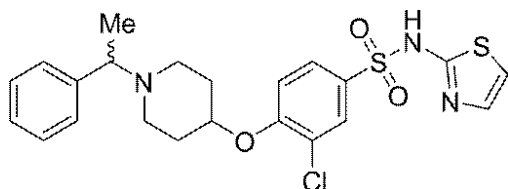
50

精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（0.710 g、収率35%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.31（s, 5H）, 3.72-3.57（m, 1H）, 3.55-3.41（m, 1H）, 2.95-2.81（m, 1H）, 2.80-2.65（m, 1H）, 2.27-2.09（m, 2H）, 2.05（br s, 1H）, 2.00-1.81（m, 2H）, 1.69-1.47（m, 2H）, 1.41（d, J = 6.1 Hz, 3H）; MS（ES+）m/z 206.2（M + 1）。

【0467】

工程2。3-クロロ-4-（（1-（1-フェニルエチル）ピペリジン-4-イル）オキシ）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化142】



10

【0468】

1-（1-フェニルエチル）ピペリジン-4-オール（0.133 g、0.650 mmol）および3-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-4-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.288 g、0.650 mmol）のジメチルスルホキシド（2.6 mL）中の溶液に、炭酸セシウム（0.509 g、1.56 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で17時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（5 mL）および水（5 mL）で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（2×5 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン（7 mL）に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸（0.18 mL、2.3 mmol）をこれに0℃で添加した。この反応混合物を0℃で20分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール（7 mL）中で摩砕し、そして得られた混合物を濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そして水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中20～80%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.011 g、収率4%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 8.18（s, 1H）, 7.69（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.61（dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H）, 7.33-7.29（m, 4H）, 7.24（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.10（d, J = 4.3 Hz, 1H）, 6.65（d, J = 4.3 Hz, 1H）, 4.57-4.45（m, 1H）, 3.51（q, J = 6.8 Hz, 1H）, 2.75-2.55（m, 2H）, 2.32-2.18（m, 2H）, 1.96-1.83（m, 2H）, 1.71-1.56（m, 2H）, 1.30（d, J = 6.8 Hz, 3H）, NHは観察されず; MS（ES+）m/z 478.1（M + 1）, 480.1（M + 1）。

20

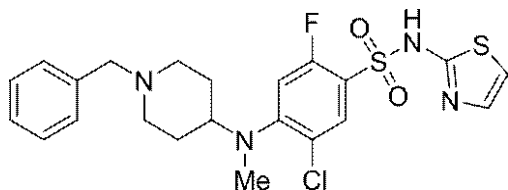
30

【0469】

実施例53

4-（（1-ベンジルピペリジン-4-イル）（メチル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化143】



40

【0470】

実施例47に記載されるような手順に従って、1-ベンジルピペリジン-4-オールを1-ベンジル-N-メチルピペリジン-4-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.077 g、収率24%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 7.69（d, J = 7.4 Hz, 1H）, 7.40-7.31（m, 5H）

50

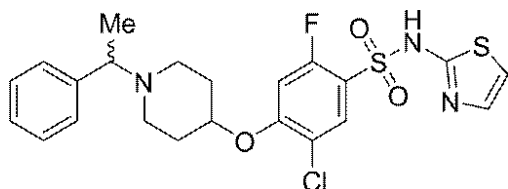
), 7.29 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.47-3.32 (m, 1H), 3.00 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.28 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.95-1.74 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 495.1 ($M + 1$), 497.1 ($M + 1$).

【0471】

実施例54

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化144】



【0472】

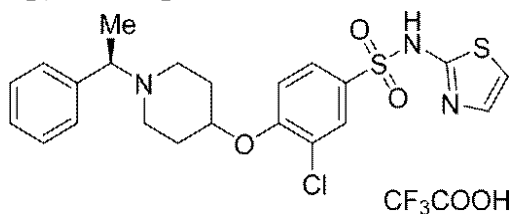
実施例52の工程2に記載されるような手順に従って、3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.017g、収率5%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 6H), 6.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 3.55 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.75-2.56 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 496.1 ($M + 1$), 498.1 ($M + 1$).

【0473】

実施例55

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルoroアセテートの合成

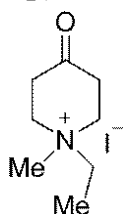
【化145】



【0474】

工程1。1-エチル-1-メチル-4-オキソピペリジン-1-イウムヨードの調製

【化146】



【0475】

1-メチルピペリジン-4-オン(13.8mL、120mmol)のブタン-2-オン(70mL)中の溶液に、ヨードエタン(10.6mL、132mmol)を添加し、

10

20

30

40

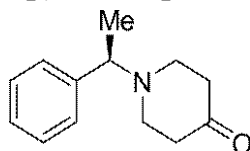
50

そしてこの反応混合物を周囲温度で4日間撹拌した。この混合物を濾過し、そして得られた固体を減圧中で乾燥させて、表題化合物を橙色固体として得た(27.8 g、収率86%)：¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 3.52-3.38 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 2.17-1.99 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 142.2 (M + 1)。

【0476】

工程2。(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オンの調製

【化147】



10

【0477】

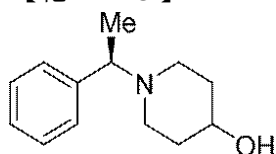
(R)-1-フェニルエタン-1-アミン(0.7 mL、6 mmol)および炭酸カリウム(0.05 g、0.37 mmol)のエタノール(6 mL)中の熱混合物に、1-エチル-1-メチル-4-オキソピペリジン-1-イウムヨード(1.0 g、3.7 mmol)の水(2.6 mL)中の溶液を添加し、そしてこの反応混合物を1.5時間加熱還流させた。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、次いで水(6 mL)および酢酸エチル(15 mL)で希釈した。その水相を酢酸エチル(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機相を水(2×10 mL)、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中0~80%の酢酸エチル(10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を油状物として得た(0.583 g、収率77%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.18 (m, 5H), 3.62 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.84-2.65 (m, 4H), 2.42 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 204.3 (M + 1)。

20

【0478】

工程3。(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールの調製

【化148】



30

【0479】

(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オン(0.55 g、2.71 mmol)のエタノール(27 mL)中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.21 g、5.42 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で17時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、飽和塩化アンモニウム(5 mL)をその残渣にゆっくりと添加し、そして得られた混合物を酢酸エチル(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得た(0.51 g、収率91%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 3.73-3.57 (m, 1H), 3.47 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.24-2.07 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.70-1.47 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), OHは観察されず; MS (ES+) m/z 206.3 (M + 1)。

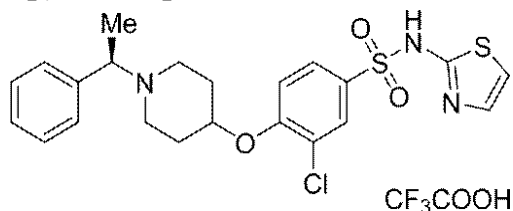
40

【0480】

工程4。(R)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

50

【化 1 4 9】



【0 4 8 1】

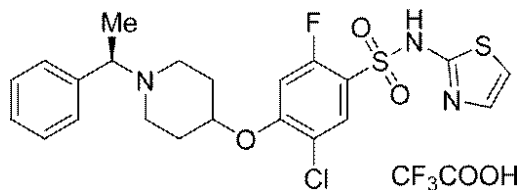
実施例 5 2 の工程 2 に記載されるような手順に従って、1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールを (R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.046 g、収率 12%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (br s, 1H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 6H), 7.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.17-3.97 (m, 1H), 2.98-2.61 (m, 4H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1 個の交換可能なプロトンは観察されず; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -77.4; MS (ES+) m/z 478.0 ($M + 1$), 480.0 ($M + 1$).

【0 4 8 2】

実施例 5 6

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

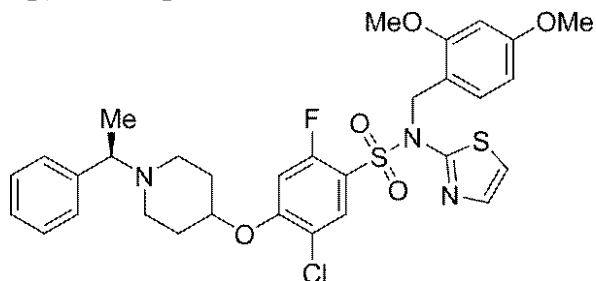
【化 1 5 0】



【0 4 8 3】

工程 1。(R)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 5 1】



【0 4 8 4】

(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール (0.13 g、0.65 mmol) および 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.30 g、0.65 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (3 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (0.51 g、1.6 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 17 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (5 mL) および水 (5 mL) で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、へ

10

20

30

40

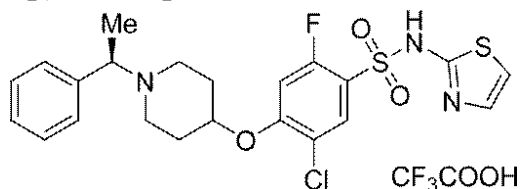
50

キサン中 0～95% の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た (0.065 g、収率 15%) : MS (ES+) m/z 646.1 ($M + 1$), 648.1 ($M + 1$)。

【0485】

工程 2。(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化152】



10

【0486】

(R)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドのジクロロメタン (2 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.02 mL、0.30 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を 0℃ で 15 分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣にメタノール (5 mL) を添加し、そしてこの混合物を濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た (0.043 g、収率 88%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 7.81-7.66 (m, 1H), 7.62-7.35 (m, 6H), 7.31 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.04-4.88 (m, 1H), 4.74-4.59 (m, 1H), 3.79-3.63 (m, 2H), 3.57-3.39 (m, 2H), 2.99-2.69 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 496.1 ($M + 1$), 498.1 ($M + 1$)。

20

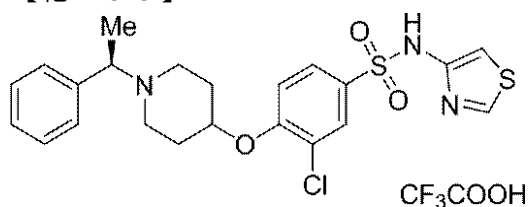
【0487】

実施例 57

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

30

【化153】

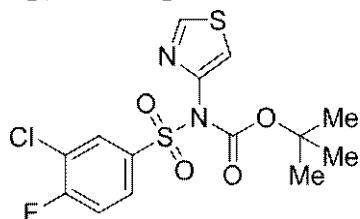


【0488】

工程 1。(3-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

40

【化154】



【0489】

チアゾール-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル (30.0 g、150 mmol)

50

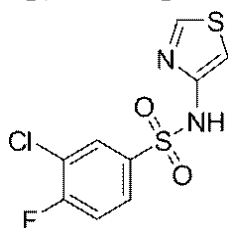
の無水テトラヒドロフラン（４００ｍＬ）中の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（テトラヒドロフラン中１Ｍの溶液、２１０．０ｍＬ、２１０．０ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。この反応混合物を０℃まで温め、１時間攪拌し、そして－７８℃まで冷却した。次いで、これに３－クロロ－４－フルオロベンゼンスルホニルクロリド（５１．５ｇ、２２５．０ｍｍｏｌ）の無水テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）中の溶液を－７８℃で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして２時間攪拌した。次いで、この混合物を水（５００ｍＬ）で希釈し、そして酢酸エチル（３×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣のメタノール（２×２００ｍＬ）での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た（４７．０ｇ、収率８０％）：¹H NMR（４００ MHz, CDCl₃） δ 8.83（d, J = 2.0 Hz, 1 H）, 8.28（dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1 H）, 8.13-8.08（m, 1 H）, 7.57（d, J = 2.0 Hz, 1 H）, 7.35（t, J = 8.4 Hz, 1 H）, 1.38（s, 9 H）; MS（ES⁺） m/z 415.0（M + 23）, 417.0（M + 23）。

10

【０４９０】

工程２．３－クロロ－４－フルオロ－N－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化１５５】



20

【０４９１】

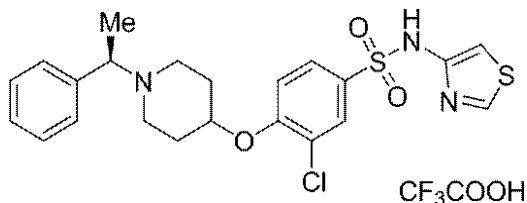
（（３－クロロ－４－フルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール－４－イル）カルバミン酸tert-ブチル（１．０ｇ、２．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を２時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をジエチルエーテル（５ｍＬ）中で摩砕して、無色固体を得た（０．５５ｇ、収率７４％）：¹H NMR（３００ MHz, DMSO-d₆） δ 11.22（s, 1H）, 8.91（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 8.01（dd, J = 2.2, 6.8 Hz, 1H）, 7.87-7.80（m, 1H）, 7.64（t, J = 8.9 Hz, 1H）, 7.15（d, J = 2.2 Hz, 1H）; MS（ES⁻） m/z 291.1（M - 1）, 293.0（M - 1）。

30

【０４９２】

工程３．（R）－３－クロロ－４－（（１－（１－フェニルエチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－N－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド２，２，２－トリフルオロアセテートの調製

【化１５６】



40

【０４９３】

３－クロロ－４－フルオロ－N－（チアゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミド（０．０６ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の、無水ジメチルスルホキシド（１．２ｍＬ）および（R）－１－（１－フェニルエチル）ピペリジン－４－オール（０．０６ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）中の混合物に、炭酸セシウム（０．５１ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）および水素化ナト

50

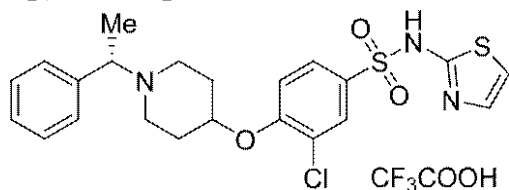
リウムの鉱油中 60% の分散物 (0.025 g、0.63 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、水 (5 mL) および飽和塩化アンモニウム (5 mL) を添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (3 × 5 mL) で抽出し、そして合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中 12~54% のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.030 g、収率 17%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.93-9.64 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.59-7.45 (m, 5H), 7.44-7.31 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.75-4.57 (m, 1H), 3.56-3.24 (m, 2H), 2.99-2.69 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.93-1.74 (m, 1H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 478.1 (M + 1), 480.1 (M + 1)。

【0494】

実施例 58

(S)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

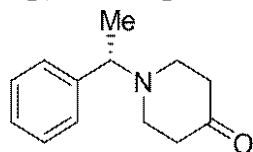
【化157】



【0495】

工程 1。(S)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オンの調製

【化158】



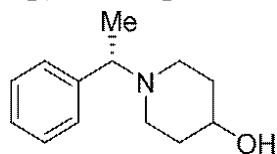
【0496】

実施例 55 の工程 2 に記載されるような手順に従って、(R)-1-フェニルエタン-1-アミンを (S)-1-フェニルエタン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (1.17 g、収率 78%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.21 (m, 5H), 3.62 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.84-2.64 (m, 4H), 2.41 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 204.3 (M + 1)。

【0497】

工程 2。(S)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール調製の調製

【化159】



【0498】

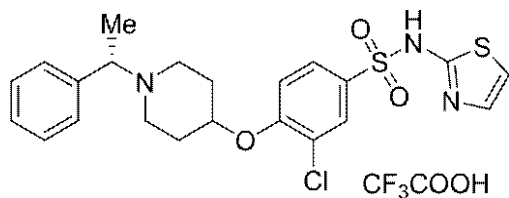
実施例 55 の工程 3 に記載されるような手順に従って、(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オンを (S)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (1.15 g、収率 97%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.17 (m,

5H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.43 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.67-1.45 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), OHは観察されず; MS (ES+) m/z 206.3 ($M + 1$)。

【0499】

工程3。(S)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化160】



10

【0500】

3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.300g、0.676mmol)および(S)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール(0.137g、0.668mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6.5mL)中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウム(0.052g、1.3mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。この反応混合物を、飽和塩化アンモニウム(5mL)をゆっくりと添加することによりクエンチし、そして酢酸エチル(3×5mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(4mL)に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸(0.6mL、6mmol)をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で10分間攪拌し、減圧中で濃縮し、そしてメタノールをその残渣に添加した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中20~85%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.05g、収率13%)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.81 (br s, 1H), 10.03-9.56 (m, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.60-7.44 (m, 5H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.04-4.87 (m, 1H), 4.77-4.55 (m, 1H), 3.58-3.25 (m, 2H), 3.01-2.67 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 478.0 ($M + 1$), 480.0 ($M + 1$)。

20

30

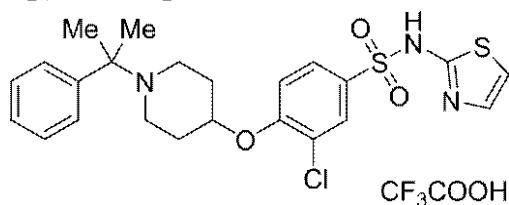
【0501】

実施例59

3-クロロ-4-((1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

40

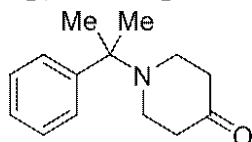
【化161】



【0502】

工程1。1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-オンの調製

【化 1 6 2】



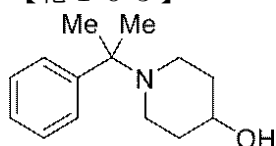
【0 5 0 3】

実施例 5 5 の工程 2 に記載されるような手順に従って、(R)-1-フェニルエタン-1-アミンを 2-フェニルプロパン-2-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (0.56 g、収率 70%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.54 (m, 2H), 7.38-7.20 (m, 3H), 2.77 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 1.40 (s, 6H); MS (ES+) m/z 218.3 (M + 1)。

【0 5 0 4】

工程 2。1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-オールの調製

【化 1 6 3】



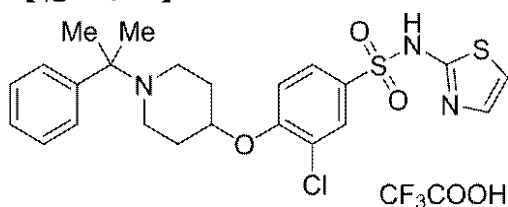
【0 5 0 5】

実施例 5 5 の工程 3 に記載されるような手順に従って、(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オンを 1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-オンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (0.50 g、収率 88%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63-7.46 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 1H), 3.78-3.56 (m, 1H), 2.87-2.63 (m, 2H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 2H), 1.62-1.43 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), OHは観察されず; MS (ES+) m/z 220.3 (M + 1)。

【0 5 0 6】

工程 3。3-クロロ-4-((1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 1 6 4】



【0 5 0 7】

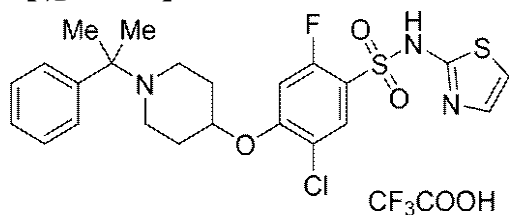
実施例 5 2 の工程 2 に記載されるような手順に従って、1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールを 1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.116 g、収率 28%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.80 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 7.74-7.65 (m, 4H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.03-4.92 (m, 1H), 3.51-3.28 (m, 2H), 3.00-2.73 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.82 (s, 6H); MS (ES+) m/z 492.1 (M + 1), 494.1 (M + 1)。

【0 5 0 8】

実施例 6 0

5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化165】

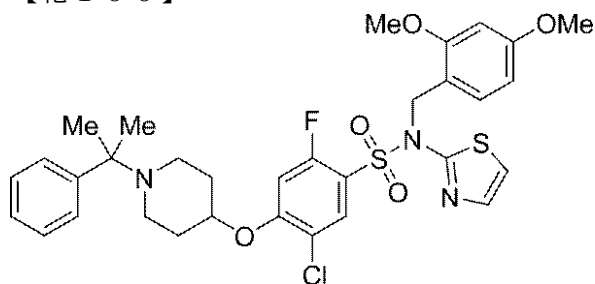


10

【0509】

工程1。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化166】



20

【0510】

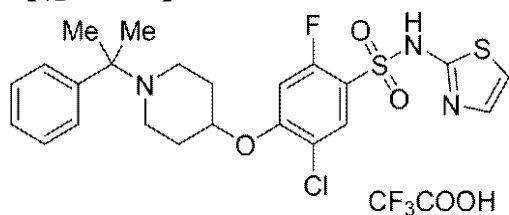
1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-オール(0.14g、0.65mmol)および5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.30g、0.65mmol)の無水ジメチルスルホキシド(3mL)中の溶液に、炭酸セシウム(0.51g、1.6mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で17時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(5mL)および水(5mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(2×5mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(5mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中0~90%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た(0.174g、収率40%)：MS (ES+) m/z 660.2 (M + 1), 662.1 (M + 1)。

30

【0511】

工程2。5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化167】



40

【0512】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドのジクロロメタン(5mL)中の混合物に、トリフル

50

オロ酢酸（0.26 mL、3.4 mmol）を添加した。この反応混合物を周囲温度で15分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣に、メタノール（5 mL）を添加し、そしてこの混合物を濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中20~80%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.053 g、収率40%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 12.96（s, 1H）, 9.48-9.31（m, 1H）, 7.80-7.65（m, 3H）, 7.57-7.45（m, 3H）, 7.45-7.35（m, 1H）, 7.32（d, J = 4.6 Hz, 1H）, 6.89（d, J = 4.6 Hz, 1H）, 5.02-4.91（m, 1H）, 3.56-3.43（m, 1H）, 3.41-3.28（m, 1H）, 2.94-2.73（m, 2H）, 2.32-2.18（m, 1H）, 2.14-1.97（m, 3H）, 1.83（s, 6H）; MS（ES+）m/z 510.1（M + 1）, 512.1（M + 1）。

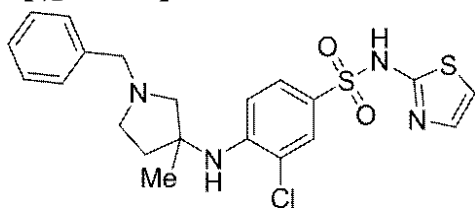
10

【0513】

実施例61

4-（（1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル）アミノ）-3-クロロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化168】

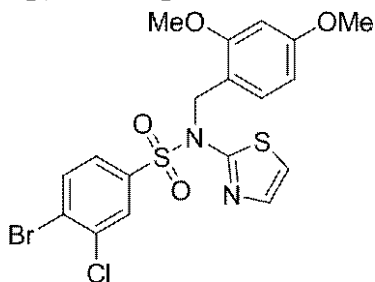


20

【0514】

工程1。4-ブロモ-3-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化169】



30

【0515】

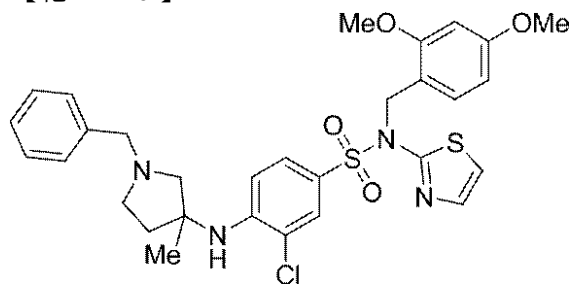
実施例1の工程1に記載されるような手順に従って、3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドを4-ブロモ-3-クロロベンゼンスルホニルクロリドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてヘキサン中20%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.50 g、収率50%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.84（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.72（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.56（dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H）, 7.48（d, J = 4.0 Hz, 1H）, 7.16-7.14（m, 1H）, 7.09（d, J = 4.0 Hz, 1H）, 6.39-6.36（m, 2H）, 5.07（s, 2H）, 3.79（s, 3H）, 3.71（s, 3H）。

40

【0516】

工程2。4-（（1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル）アミノ）-3-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 170】



【0517】

10

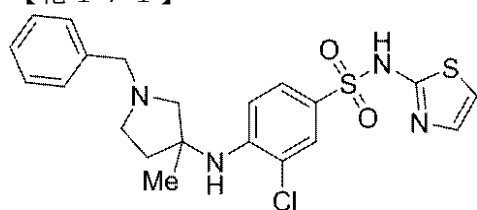
1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-アミン (WO 2007 117 559 に従って調製、0.10 g、0.53 mmol) および 4-ブロモ-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.27 g、0.53 mmol) の無水トルエン (5 mL) 中の混合物に、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.091 g、0.158 mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0) (0.060 g、0.105 mmol)、および炭酸セシウム (0.17 g、0.53 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 100℃ まで 12 時間加熱した。この反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 20% の酢酸エチルで溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物をベージュ色の固体として得た (0.25 g、収率 54%) : MS (ES+) m/z 613.1 (M + 1), 615.1 (M + 1)。

20

【0518】

工程 3。4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 171】



30

【0519】

4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.20 g、0.33 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.2% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.12 g、収率 77%) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 5H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.142.89 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 463.1 (M + 1), 465.1 (M + 1)。

40

【0520】

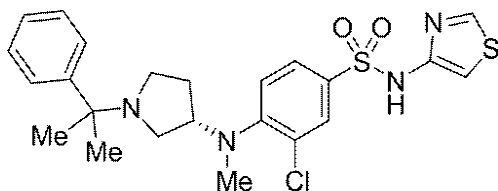
実施例 62

(S)-3-クロロ-4-(メチル(1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合

50

成

【化 1 7 2】

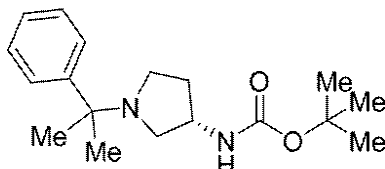


【0 5 2 1】

工程 1。(S) - (1 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

10

【化 1 7 3】



【0 5 2 2】

実施例 4 2 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(S) - 1 - フェニルエタン - 1 - アミンを 2 - フェニルプロパン - 2 - アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして酢酸エチル (10 mL) での摩砕による精製により、表題化合物を無色固体として得た (1.95 g、収率 73%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

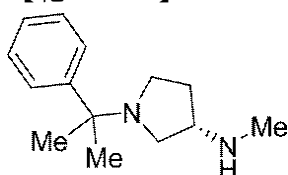
20

δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS (ES+) m/z 305.4 (M + 1)。

【0 5 2 3】

工程 2。(S) - N - メチル - 1 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - アミンの調製

【化 1 7 4】



30

【0 5 2 4】

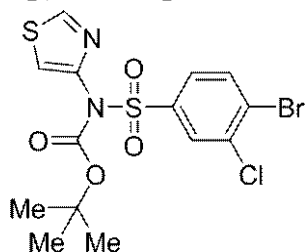
実施例 4 2 の工程 3 について記載されたような手順に従って、((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルを (S) - (1 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (0.55 g、収率 39%) : MS (ES+) m/z 219.2 (M + 1)。

40

【0 5 2 5】

工程 3。(4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化 1 7 5】



【0 5 2 6】

チアゾール-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (25.0 g、124.9 mmol) の無水テトラヒドロフラン (250 mL) 中の溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン中の 1 M の溶液 (174.8 mL、174.8 mmol) を -78°C で添加した。この反応混合物を 0°C まで温め、 0°C で 30 分間攪拌し、そして -78°C まで冷却した。これに、4-ブロモ-3-クロロベンゼンスルホニルクロリド (47.1 g、162.3 mmol) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の溶液を -78°C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 2 時間攪拌した。この混合物を水 (500 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣のメタノール (3×150 mL) での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (28.0 g、収率 49%) :

10

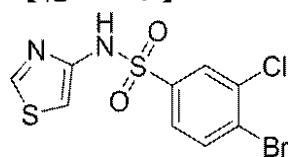
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9 H)。

【0 5 2 7】

工程 4。4-ブロモ-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 7 6】



30

【0 5 2 8】

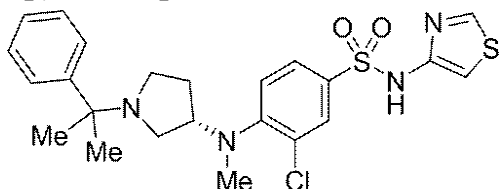
((4-ブロモ-3-クロロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (20.0 g、44.1 mmol) に、酢酸エチル中 4 M の塩化水素の溶液 (200 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 72 時間攪拌した。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを酢酸エチル (2×100 mL) で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た (15.1 g、収率 97%) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 352.9 (M + 1), 355.0 (M + 1)。

40

【0 5 2 9】

工程 5。(S)-3-クロロ-4-(メチル(1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 1 7 7】



【0 5 3 0】

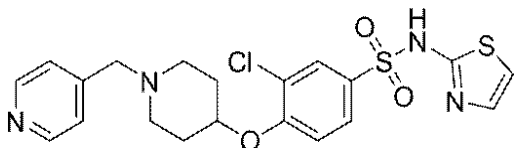
4-ブロモ-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.89 g、2.52 mmol)、(S)-N-メチル-1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-アミン (0.55 g、2.52 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.29 g、0.50 mmol)、およびナトリウムtert-ブトキシド (0.73 g、7.56 mmol)の無水ジオキサン (32 mL)中の混合物に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (0.23 g、0.25 mmol)を添加した。得られた混合物を、これに窒素を通すことにより脱気し、次いで18時間加熱還流させた。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール (40 mL)に溶解させた。この混合物に6.0 Mの塩酸 (40 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を30分間攪拌した。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ジクロロメタン中0~20%のメタノール (0.2%の水酸化アンモニウムを含む)で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、得られた残渣を、水 (0.1%のギ酸を含む)中10~45%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.020 g、収率2%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (br s, 1H), 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.34 (s, 6H); MS (ES+) m/z 491.1 (M + 1), 493.1 (M + 1)。

【0 5 3 1】

実施例 6 3

3-クロロ-4-((1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 1 7 8】



【0 5 3 2】

実施例 2 2に記載されるような手順に従って、4-フルオロベンズアルデヒドをイソニコチンアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして0~20%のメタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.17 g、収率36%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (br s, 1H), 8.48-8.46 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 465.0 (M + 1), 467.0 (M + 1)。

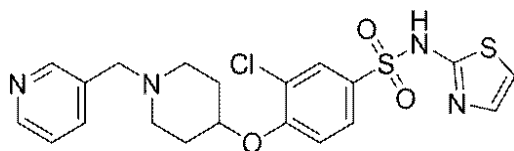
【0 5 3 3】

実施例 6 4

3-クロロ-4-((1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

シ) -N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化179】



【0534】

実施例22に記載されるような手順に従って、4-フルオロベンズアルデヒドをニコチンアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして0~20%のメタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.18mg、収率39%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47-8.42 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 465.0 (M + 1), 467.0 (M + 1)。

10

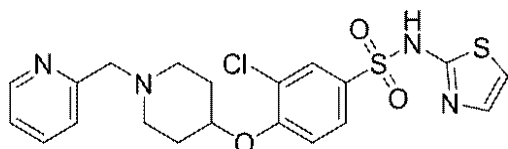
【0535】

実施例65

3-クロロ-4-((1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

20

【化180】



【0536】

実施例22に記載されるような手順に従って、4-フルオロベンズアルデヒドをピコリンアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして0~20%のメタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.20mg、収率43%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (br s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.78 (s, J = 4.6 Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 465.0 (M + 1), 467.0 (M + 1)。

30

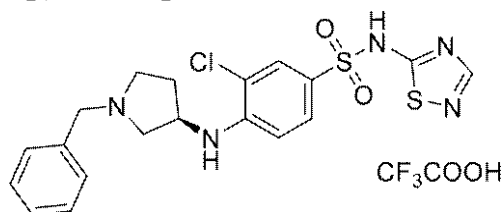
【0537】

実施例66

(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

40

【化181】



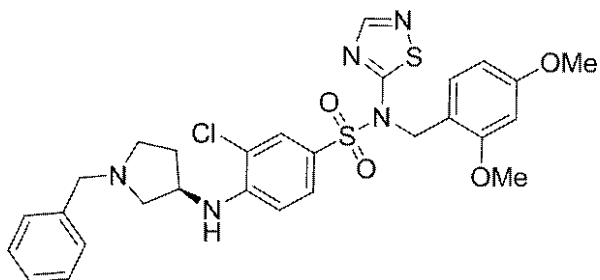
【0538】

工程1。(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ

50

－N－（２，４－ジメトキシベンジル）－N－（１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化１８２】



10

【０５３９】

３－クロロ－N－（２，４－ジメトキシベンジル）－４－フルオロ－N－（１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド（０．４０ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）および無水炭酸カリウム（０．３１ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）の無水ジメチルスルホキシド（２ｍＬ）中の混合物に、（R）－１－ベンジルピロリジン－３－アミン（０．１６ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ）、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、ジクロロメタン中０～５％のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（０．５４ｇ、定量的収率）：¹H NMR（３００ MHz，CD₃OD）δ 8.16（s，１H），7.43（dd，J = 8.8，2.3 Hz，１H），7.34-7.22（m，6H），6.90（d，J = 8.1 Hz，１H），6.60（d，J = 8.9 Hz，１H），6.29-6.25（m，2H），5.21（s，2H），4.13-4.05（m，１H），3.69（s，3H），3.66（s，2H），3.60（s，3H），2.88-2.80（m，2H），2.61（dd，J = 10.1，3.8 Hz，１H），2.54-2.46（m，１H），2.42-2.31（m，１H），1.77-1.66（m，１H），NHは観察されず；MS（ES⁺）m/z 600.1（M + 1），602.1（M + 1）。

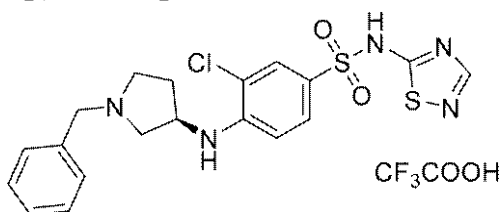
20

【０５４０】

工程２。（R）－４－（（１－ベンジルピロリジン－３－イル）アミノ）－３－クロロ－N－（１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド 2，2，2－トリフルオロアセテートの調製

30

【化１８３】



【０５４１】

40

（R）－４－（（１－ベンジルピロリジン－３－イル）アミノ）－３－クロロ－N－（２，４－ジメトキシベンジル）－N－（１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ベンゼンスルホンアミド（０．１４ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．４ｍＬ）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．８ｍＬ）を添加した。この反応混合物を周囲温度で３０分間撹拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣にメタノール（２０ｍＬ）を添加し、そして得られた懸濁物を濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物をベージュ色の固体として得た（０．１１ｇ、収率８２％）。¹H NMR（３００ MHz，CD₃OD）δ 8.14（s，１H），7.71（d，J = 2.1 Hz，１H），7.64（dd，J = 8.7，2.1 Hz，１H），7.51-7.45（m，5H），6.78（d，J = 8.8 Hz，１H），4.48-4.44（m，１H），4.43-4.42（m，2H），3.77-3.68（m，１H），3.63-3.51（m，１H），3.48

50

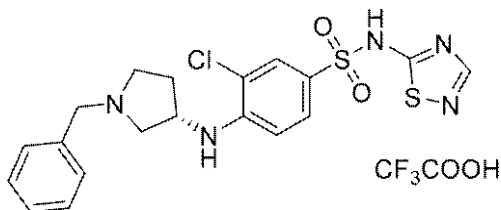
-3.37 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2 NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 450.0 (M + 1) 452.0 (M + 1)。

【0542】

実施例67

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化184】

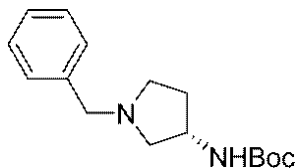


10

【0543】

工程1。(S)-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化185】



20

【0544】

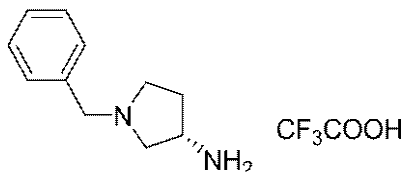
(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(0.30g、1.60 mmol)の、無水1, 2-ジクロロエタン(2 mL)および無水N, N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の溶液に、ベンズアルデヒド(0.26g、2.40 mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で10分間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.68g、3.20 mmol)をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した。酢酸エチル(50 mL)で希釈した後に、この混合物をブライン(3×50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た(0.37g、収率84%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 3H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.67-3.52 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 277.2 (M + 1)。

30

【0545】

工程2。(S)-1-ベンジルピロリジン-3-アミンの調製

【化186】



40

【0546】

(S)-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.37g、1.34 mmol)のジクロロメタン(20 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(4.0 mL)を添加した。この反応混合物を周囲温度で1.5時間攪拌し、減圧中で濃縮して、表題化合物をベージュ色の油状物として得た。0.39g、定量的収率): MS

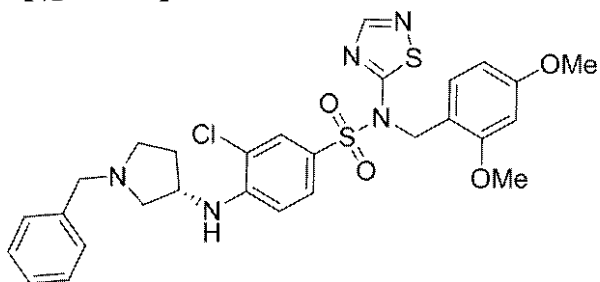
50

(ES+) m/z 177.2 ($M + 1$)。

【0547】

工程3。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化187】



10

【0548】

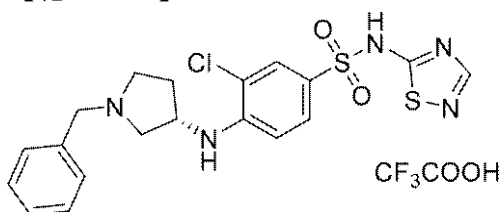
実施例66の工程1に記載されるような手順に従って、(R)-1-ベンジルピロリジン-3-アミンを(S)-1-ベンジルピロリジン-3-アミン2,2,2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を白色固体として得た(0.43 g、収率79%)： ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 5H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.33-6.28 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.65 (dd, $J = 10.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES+) m/z 600.1 ($M + 1$), 602.1 ($M + 1$)。

20

【0549】

工程4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化188】



30

【0550】

実施例66の工程2に記載されるような手順に従って、(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た。0.10 mg、定量的収率)： ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.42-4.42 (m, 2H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2 NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 450.0 ($M + 1$), 452.0 ($M + 1$)。

40

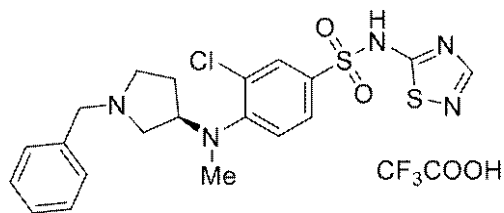
50

【0551】

実施例68

(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化189】

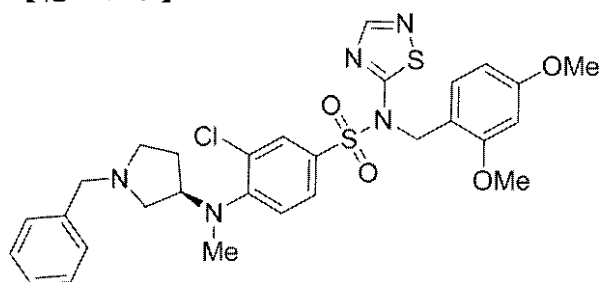


10

【0552】

工程1。(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化190】



20

【0553】

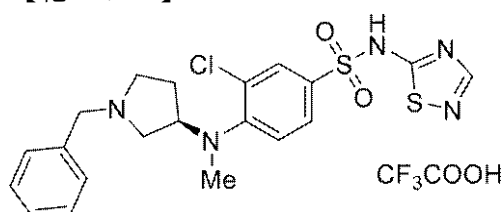
(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.37 g, 0.62 mmol) の無水テトラヒドロフラン (9.0 mL) 中の混合物に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物 (0.027 g, 0.68 mmol) を0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして1時間攪拌した。次いで、この反応混合物を0℃まで冷却し、そして無水テトラヒドロフラン中0.5 Mのヨードメタンの溶液 (1.0 mL, 0.50 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、16時間攪拌し、そして水 (10 mL) を添加することによりクエンチした。酢酸エチル (50 mL) で希釈した後に、その有機相をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.2%の水酸化アンモニウムを含む) 中15~92%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.012 g, 収率3%) : MS (ES+) m/z 614.1 (M + 1), 616.1 (M + 1)。

30

【0554】

工程2。(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化191】



40

50

【0555】

実施例66の工程2に記載されるような手順に従って、(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドを(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た。0.02g、定量的収率)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 464.0 (M + 1), 466.0 (M + 1)。

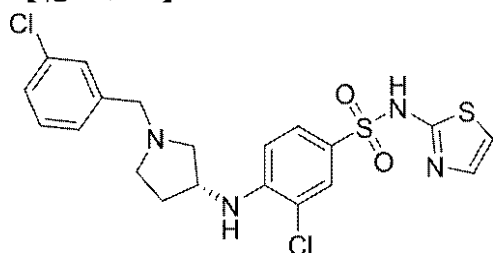
10

【0556】

実施例69

(R)-3-クロロ-4-((1-(3-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化192】

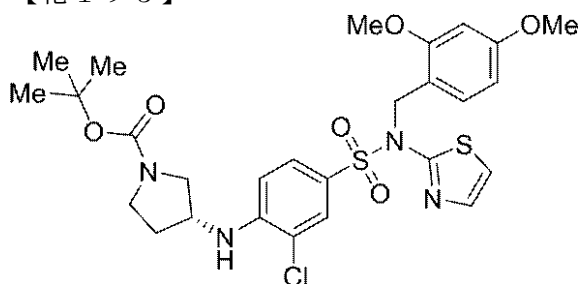


20

【0557】

工程1。(R)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化193】



30

【0558】

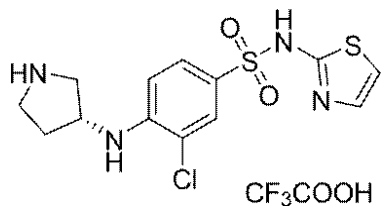
3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.08g、2.44mmol)および(R)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.500g、2.68mmol)の無水ジメチルスルホキシド(10mL)中の懸濁物に、炭酸カリウム(0.843g、6.10mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(50mL)および水(20mL)で希釈し、そしてその水相を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た(0.72g、収率48%)：MS (ES+) m/z 609.1 (M + 1), 611.1 (M + 1)。

40

50

【0559】

工程2。(R)-3-クロロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製
【化194】



10

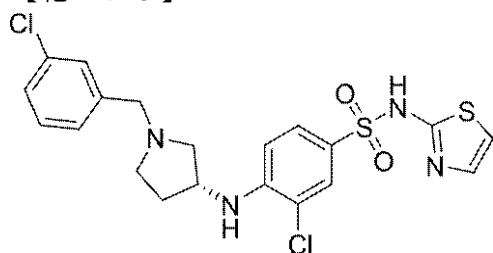
【0560】

(R)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.72g、1.17mmol)の無水ジクロロメタン(7.5mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(3mL)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール(20mL)に懸濁させた。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、濾過し、そしてその残渣をメタノール(2×15mL)で洗浄した。その濾液の減圧中での濃縮により、(R)-3-クロロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートのベージュ色の泡状物を得た(0.52g、収率94%)：MS (ES+) m/z 359.0 (M + 1), 361.0 (M + 1)。

20

【0561】

工程3。(R)-3-クロロ-4-((1-(3-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化195】



30

【0562】

(R)-3-クロロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテート(0.170g、0.36mmol)の、無水1,2-ジクロロエタン(2mL)および無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中の溶液に、3-クロロベンズアルデヒド(0.15g、1.08mmol)を添加した。この反応混合物を15分間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.23g、1.08mmol)をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、そしてブライン(2×25mL)で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル(3×75mL)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中0~5%のメタノール(0.2%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.136g、収率78%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (br s, 1H), 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.23 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 5.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.41-3.28 (m, 1H), 2.83 (dd

40

50

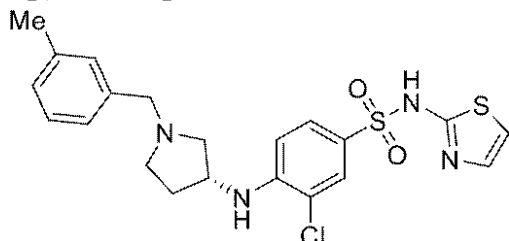
, $J = 6.7, 9.4$ Hz, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H); (ES⁻) m/z 481.0 ($M - 1$), 483.0 ($M - 1$)。

【0563】

実施例 70

(R)-3-クロロ-4-((1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化196】



10

【0564】

実施例 69 の工程 3 に記載されるような手順に従って、3-クロロベンズアルデヒドを 3-メチルベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た。0.085 g、収率 51%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (br s, 1H), 7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 2.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.22-7.04 (m, 4H), 6.82-6.75 (m, 2H), 5.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.43-3.24 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.57-2.41 (m, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.81-1.70 (m, 1H); MS (ES⁺) m/z 463.0 ($M + 1$), 465.0 ($M + 1$)。

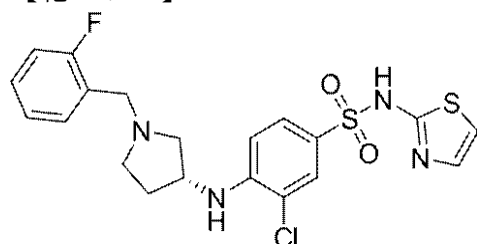
20

【0565】

実施例 71

(R)-3-クロロ-4-((1-(2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化197】



30

【0566】

実施例 69 の工程 3 に記載されるような手順に従って、3-クロロベンズアルデヒドを 2-フルオロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.138 g、収率 82%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (br s, 1H), 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H); MS (ES⁺) m/z 467.0 ($M + 1$), 469.0 ($M + 1$)。

40

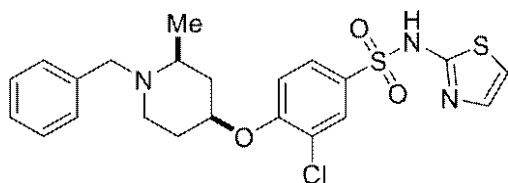
【0567】

実施例 72

50

4-((*cis*-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

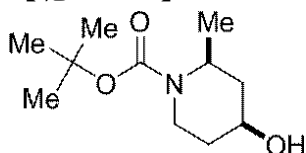
【化198】



【0568】

工程1. *cis*-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの調製

【化199】



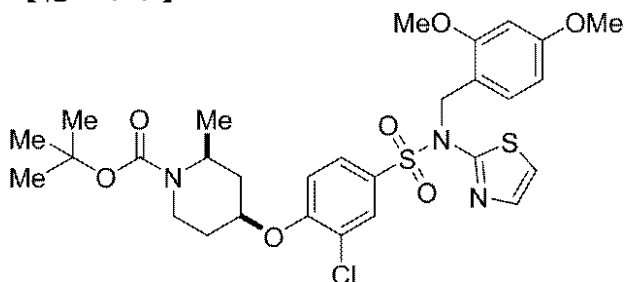
【0569】

2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.5 g、7.03 mmol) の無水テトラヒドロフラン (110 mL) 中の溶液に、リチウムトリセーブチルボロヒドリドのテトラヒドロフラン中 1.0 M の溶液 (8.10 mL、8.1 mmol) を -78 °C で添加した。この反応混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、その後、これをメタノール (15 mL) を添加することによりクエンチした。この反応混合物を水 (300 mL) およびジクロロメタン (300 mL) で希釈し、そして周囲温度まで温めた。その水層をジクロロメタン (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中 0 ~ 40 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (1.08 g、収率 71 %) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.32-4.23 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.24 (ddd, J = 13.6, 11.1, 4.7 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 14.4, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.77-1.60 (m, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 216.3。

【0570】

工程2. *cis*-4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの調製

【化200】



【0571】

3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.1 g、2.49 mmol) および *cis*-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.535 g、2.49 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (15 mL) 中の混合物に、炭酸セシ

10

20

30

40

50

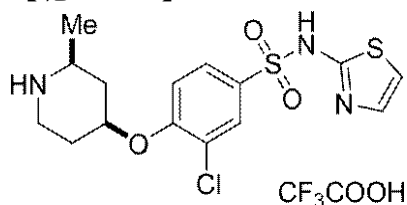
ウム (2.03 g、6.23 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 18 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) および水 (20 mL) で希釈した。その水相を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中 0 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色がかった泡状物として得た (1.14 g、収率 72 %) : MS (ES+) m/z 638.1 (M + 1)。

【0572】

工程 3。3-クロロ-4-((cis-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

10

【化201】



【0573】

cis-4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.14 g、1.79 mmol) のジクロロメタン (12 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 3 時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール (20 mL) で希釈した。この混合物を周囲温度で 16 時間撹拌し、そして濾過した。その残渣をメタノール (2 × 15 mL) ですすぎ、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物をベージュ色の固体として得た (0.90 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 388.2 (M + 1), 390.2 (M + 1)。

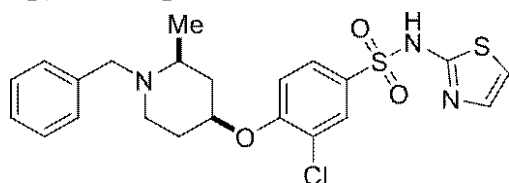
20

【0574】

工程 4。4-((cis-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

30

【化202】



【0575】

3-クロロ-4-((cis-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (0.4 g、0.825 mmol) の無水 1, 2-ジクロロエタン (5 mL) および無水 N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、ベンズアルデヒド (0.21 mL、2.06 mmol) を添加した。この反応混合物を 15 分間撹拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.525 g、2.49 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (75 mL) で希釈し、そしてブライン (2 × 50 mL) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中 0 ~ 5 % のメタノール (0.2 % の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.214 g、収率 54 %) : ¹H NMR

40

50

(300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (br s, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 7H), 6.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.78 (dt, J = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H), 2.17-1.95 (m, 3H), 1.55-1.38 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 478.0 ($M + 1$), 480.0 ($M + 1$).

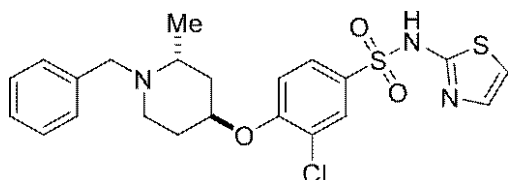
【0576】

実施例 73

4-((trans-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

【化203】

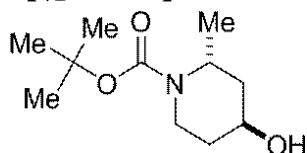


【0577】

工程1. trans-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化204】

20



【0578】

2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.5 g、7.03 mmol) の無水エタノール (30 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.4 g、10.55 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を水 (15 mL) およびヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (1:1、30 mL) で希釈した。その水層を、ヘキサンと酢酸エチルとの混合物 (1:1、3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.627 g、収率41%) ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.51-4.42 (m, 1H), 4.06-3.87 (m, 2H), 2.85 (dt, J = 13.5, 2.8 Hz, 1H), 2.14-1.96 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.41-1.22 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 216.3 ($M + 1$).

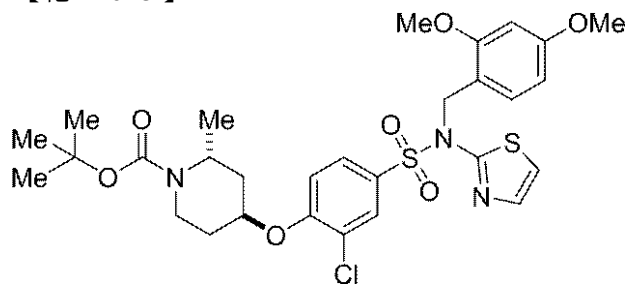
30

【0579】

工程2. trans-4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

40

【化 2 0 5】



【0 5 8 0】

10

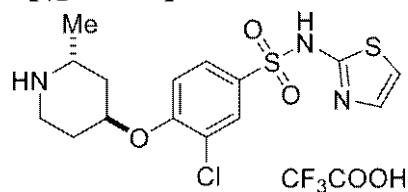
実施例 7 2 の工程 2 に記載されるような手順に従って、*c i s*-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルを *t r a n s*-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色がかった油状物として得た (1. 0 2 g、収率 7 1 %) : MS (ES+) m/z 638.1 ($M + 1$)。

【0 5 8 1】

工程 3。3-クロロ-4-((*t r a n s*-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 2 0 6】

20



【0 5 8 2】

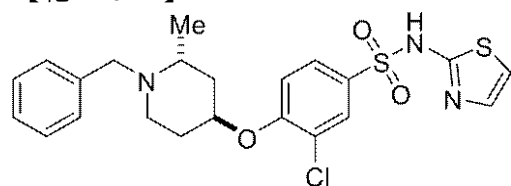
実施例 7 2 の工程 3 に記載されるような手順に従って、*c i s*-4-(2-クロロ-4-(*N*-(2, 4-ジメトキシベンジル)-*N*-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルを *t r a n s*-4-(2-クロロ-4-(*N*-(2, 4-ジメトキシベンジル)-*N*-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *t e r t*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物をベージュ色の固体として得た (0. 9 2 5 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 388.2 ($M + 1$), 390.2 ($M + 1$)。

30

【0 5 8 3】

工程 4。4-((*t r a n s*-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 0 7】



40

【0 5 8 4】

実施例 7 2 の工程 4 に記載されるような手順に従って、3-クロロ-4-((*c i s*-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートを 3-クロロ-4-((*t r a n s*-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0. 0 9 5 g、収率 2 4 %) : ^1H

50

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (br s, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.45-7.31 (m, 6H), 7.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.90-4.89 (m, 1H), 4.18 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.01-1.78 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 478.0 ($M + 1$), 480.0 ($M + 1$).

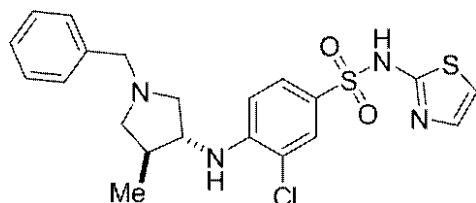
【0585】

実施例 7 4

4-((trans-1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

【化208】

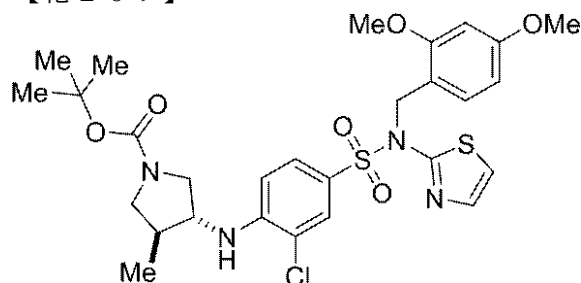


【0586】

工程 1。trans-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

20

【化209】



30

【0587】

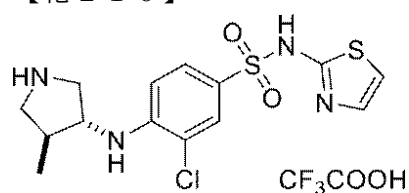
実施例 7 2 の工程 2 に記載されるような手順に従って、cis-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを trans-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色がかった油状物として得た (0.927 g、収率 66%) : MS (ES+) m/z 623.1 ($M + 1$), 625.1 ($M + 1$).

【0588】

工程 2。3-クロロ-4-((trans-4-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

40

【化210】



【0589】

実施例 7 2 の工程 3 に記載されるような手順に従って、cis-4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを trans

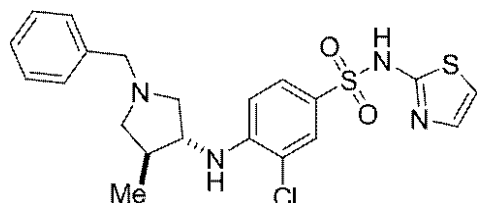
50

s-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物をベージュ色の固体として得た(0.734 g、定量的収率): MS (ES+) m/z 373.0 (M + 1), 375.0 (M + 1)。

【0590】

工程3。4-((trans-1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化211】



10

【0591】

実施例72の工程4に記載されるような手順に従って、3-クロロ-4-((cis-2-メチルペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートを3-クロロ-4-((trans-4-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.059 g、収率20%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.85-3.11 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 2H), 2.98-2.89 (s, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES+) m/z 463.0 (M + 1), 465.0 (M + 1)。

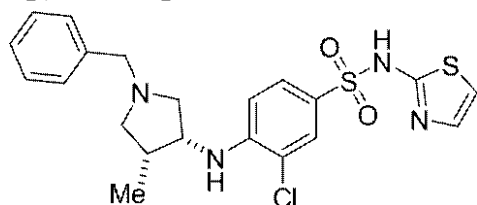
20

【0592】

実施例75

4-((cis-1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化212】

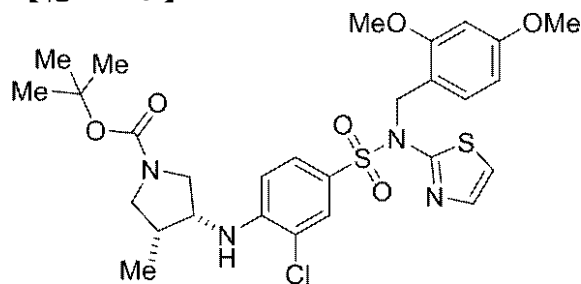


40

【0593】

工程1。cis-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 2 1 3】



【0 5 9 4】

10

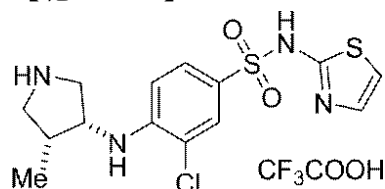
実施例 7 2 の工程 2 に記載されるような手順に従って、*cis*-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを *cis*-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色がかった油状物として得た (0.683 g、収率 48%) : MS (ES+) m/z 623.1 ($M + 1$), 625.1 ($M + 1$)。

【0 5 9 5】

工程 2。3-クロロ-4-((3*R*, 4*S*)-4-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 2 1 4】

20



【0 5 9 6】

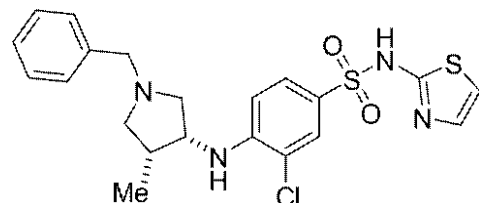
実施例 7 2 の工程 3 に記載されるような手順に従って、*cis*-4-(2-クロロ-4-(*N*-(2, 4-ジメトキシベンジル)-*N*-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを *cis*-3-((2-クロロ-4-(*N*-(2, 4-ジメトキシベンジル)-*N*-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物をベージュ色の固体として得た (0.561 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 373.0 ($M + 1$), 375.1 ($M + 1$)。

30

【0 5 9 7】

工程 3。4-((*cis*-1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 1 5】



40

【0 5 9 8】

実施例 7 2 の工程 4 に記載されるような手順に従って、3-クロロ-4-((*cis*-2-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートを 3-クロロ-4-((3*R*, 4*S*)-4-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-*N*-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大で

50

はない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.032 g、収率11%）：
¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 7.58（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.51（dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H）, 7.34-7.30（m, 4H）, 7.29-7.21（m, 2H）, 6.87（d, J = 8.9 Hz, 1H）, 6.78（d, J = 4.6 Hz, 1H）, 5.57（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 4.19-4.09（m, 1H）, 3.70-3.57（m, 2H）, 3.68-3.12（m, 1H）, 3.02（dd, J = 9.3, 7.0 Hz, 1H）, 2.95-2.89（m, 1H）, 2.61-2.53（m, 1H）, 2.19（dd, J = 8.9, 7.6 Hz, 1H）, 0.77（d, J = 7.1 Hz, 3H）, スルホンアミドのNHは観察されず； MS（ES+） m/z 463.0（M + 1）, 465.0（M + 1）。

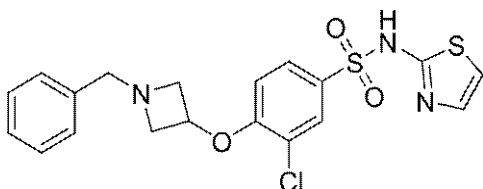
【0599】

10

実施例76

4-（（1-ベンジルアゼチジン-3-イル）オキシ）-3-クロロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

【化216】

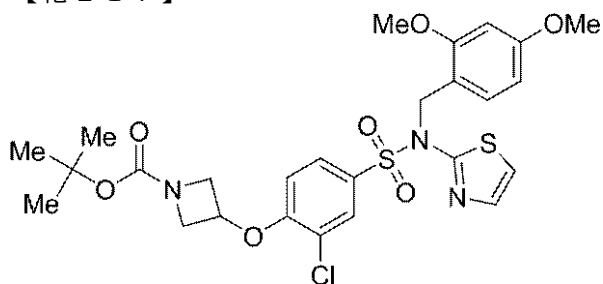


【0600】

20

工程1。3-（2-クロロ-4-（N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（チアゾール-2-イル）スルファモイル）フェノキシ）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化217】



30

【0601】

3-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-4-フルオロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（1.02 g、2.31 mmol）および3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（0.400 g、2.31 mmol）の無水N,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中の溶液に、水素化ナトリウムの鉱油中60%の分散物（0.185 g、4.62 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。次いで、この反応混合物を、手早く攪拌している飽和塩化アンモニウム溶液（150 mL）にゆっくりと添加した。得られたスラリーを濾過し、そしてその沈殿物を減圧中で乾燥させて、表題化合物を淡黄色固体として得た（1.43 g、定量的収率）：¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆）: δ 7.81（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 7.72（dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H）, 7.46（q, J = 4.3 Hz, 2H）, 7.04（dd, J = 15.3, 8.6 Hz, 2H）, 6.48（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 6.42（dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H）, 5.19-5.15（m, 1H）, 4.97（s, 2H）, 4.37-4.31（m, 2H）, 3.87-3.83（m, 2H）, 3.71（s, 3H）, 3.67（s, 3H）, 1.39（s, 9H）； MS（ES+） m/z 596.0（M + 1）, 597.0（M + 1）。

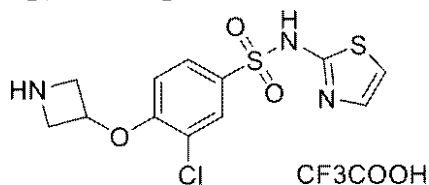
40

【0602】

工程2。4-（アゼチジン-3-イルオキシ）-3-クロロ-N-（チアゾール-2-イル）ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

50

【化 2 1 8】



【0 6 0 3】

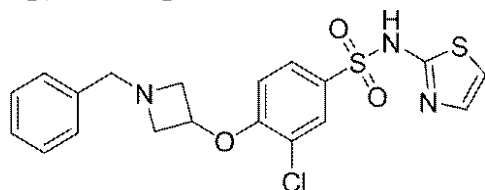
実施例 7 2 の工程 3 に記載されるような手順に従って、cis-4-(2-クロロ-4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを 3-(2-クロロ-4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物をベージュ色の泡状物として得た (0. 7 2 9 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 346.0 (M + 1), 348.0 (M + 1)。

10

【0 6 0 4】

工程 3。4-((1-ベンジルアゼチジン-3-イル) オキシ) -3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 1 9】



20

【0 6 0 5】

実施例 7 2 の工程 4 に記載されるような手順に従って、3-クロロ-4-((cis-2-メチルピペリジン-4-イル) オキシ) -N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートを 4-(アゼチジン-3-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0. 0 7 3 g、収率 3 1 %) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.76 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 6H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), スルホンアミドのNHは観察されず; MS (ES+) m/z 436.0 (M + 1), 438.0 (M + 1)。

30

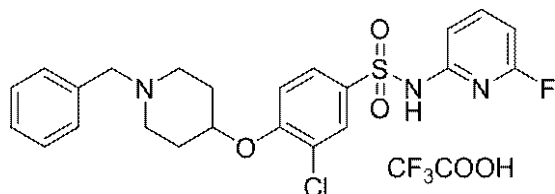
【0 6 0 6】

実施例 7 7

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ) -3-クロロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

40

【化 2 2 0】

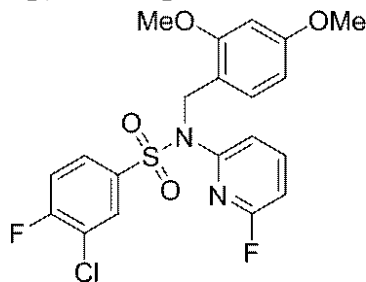


【0 6 0 7】

工程 1。3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【化 2 2 1】



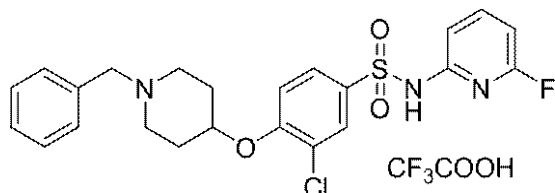
【0 6 0 8】

実施例 40 の工程 1 に記載されるような手順に従って、5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを 3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてヘキサン中 5～20%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色がかった油状物として得た (2.71 g、収率 75%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (ddd, J = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.41-6.35 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -67.5 (s, 1F), -107.1 (s, 1F); MS (ES+) m/z 477.1 (M + 23), 479.0 (M + 23)。

【0 6 0 9】

工程 2。4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 2 2 2】



【0 6 1 0】

1-ベンジルピペリジン-4-オール (0.231 g、1.21 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の混合物に、鉱油中 60%の水素化ナトリウムの分散物 (0.054 g、1.32 mmol) を 0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 2 時間攪拌した。0℃まで冷却した後に、3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.50 g、1.1 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、3 時間攪拌し、そして水 (10 mL) を添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、そしてその有機層をブライン (3×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これをジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸 (4 mL) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣にメタノール (10 mL) を添加し、そしてこの混合物を濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0.1%のトリフルオロ酢酸を含む) 中 10～40%のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.333 g、収率 51%) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 5H), 7.31-7.25 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.61-3.39 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 2H)

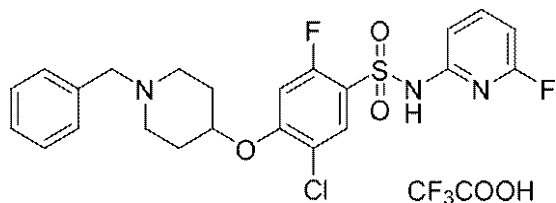
), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.26-2.01 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 1H), スルホンアミドのNHおよびCF₃COOHは観察されず; ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ 70.5 (s, 1F), 76.8 (s, 3F); MS (ES+) m/z 476.0 (M + 1), 478.0 (M + 1)。

【0611】

実施例78

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化223】



10

【0612】

実施例77の工程2に記載されるような手順に従って、3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.015g、収率3%)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), スルホンアミドのNHおよびCF₃COOHは観察されず; ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD) δ 70.4 (s, 1F), 77.0 (s, 3F), 105.0 (s, 1F); MS (ES+) m/z 494.0 (M + 1), 496.0 (M + 1)。

20

【0613】

実施例79~100

上記実施例および反応スキームに記載される様式と類似の様式で、適切に置換された出発物質および中間体を利用して、以下の化合物を調製した：

30

【表 A - 1】

実施例番号	名称	MS (ES+) m/z
79	(<i>R</i>)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-3-クロロ- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	449.0 ($M + 1$), 451.0 ($M + 1$)
80	(<i>S</i>)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	463.0 ($M + 1$), 465.0 ($M + 1$)
81	3-クロロ-4-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	482.0 ($M + 1$), 484.0 ($M + 1$)
82	3-クロロ-4-(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イルオキシ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	479.0 ($M + 1$), 480.9 ($M + 1$)
83	(<i>S</i>)-3-クロロ-4-(メチル(1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド	478.0 ($M + 1$), 480.0 ($M + 1$)
84	3-クロロ-4-(1-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	494.0 ($M + 1$), 496.0 ($M + 1$)
85	3-クロロ-4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	498.0 ($M + 1$), 500.0 ($M + 1$)
86	(<i>S</i>)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	481.0 ($M + 1$), 483.0 ($M + 1$)
87	(<i>S</i>)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-5-クロロ-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	467.0 ($M + 1$), 469.0 ($M + 1$)
88	(<i>R</i>)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	481.0 ($M + 1$), 483.0 ($M + 1$)
89	(<i>R</i>)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-5-クロロ-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	467.0 ($M + 1$), 469.0 ($M + 1$)

10

20

30

40

【表 A - 2】

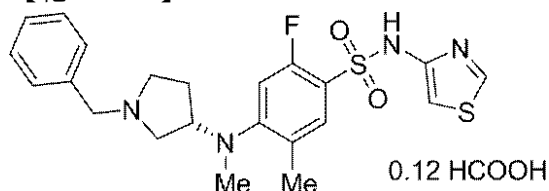
実施例番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>
90	3-クロロ-4-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	482.0 (<i>M</i> + 1), 484.0 (<i>M</i> + 1)
91	3-クロロ-4-(1-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	478.0 (<i>M</i> + 1), 480.0 (<i>M</i> + 1)
92	3-クロロ-4-(1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	478.0 (<i>M</i> + 1), 480.0 (<i>M</i> + 1)
93	3-クロロ-4-(1-(3,4-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	492.1 (<i>M</i> + 1), 494.0 (<i>M</i> + 1)
94	3-クロロ-4-(1-(3,5-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	492.0 (<i>M</i> + 1), 494.0 (<i>M</i> + 1)
95	4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ- <i>N</i> -(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	464.0 (<i>M</i> + 1), 466.0 (<i>M</i> + 1)
96	(<i>R</i>)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルオキシ)-3-クロロ- <i>N</i> -(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	451.1 (<i>M</i> + 1), 453.1 (<i>M</i> + 1)
97	(<i>S</i>)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルオキシ)-3-クロロ- <i>N</i> -(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	451.1 (<i>M</i> + 1), 453.1 (<i>M</i> + 1)
98	(<i>R</i>)-3-クロロ-4-(1-(3,5-ジメチルベンジル)ピロリジン-3-イルオキシ)- <i>N</i> -(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	479.1 (<i>M</i> + 1), 481.1 (<i>M</i> + 1)
99	(<i>S</i>)-3-クロロ-4-(1-(3,5-ジメチルベンジル)ピロリジン-3-イルオキシ)- <i>N</i> -(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	479.1 (<i>M</i> + 1), 481.1 (<i>M</i> + 1)
100	4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ- <i>N</i> -(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	465.0 (<i>M</i> + 1), 467.1 (<i>M</i> + 1)

【0614】

実施例 101

(*S*)-4-(1-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 2 2 4】

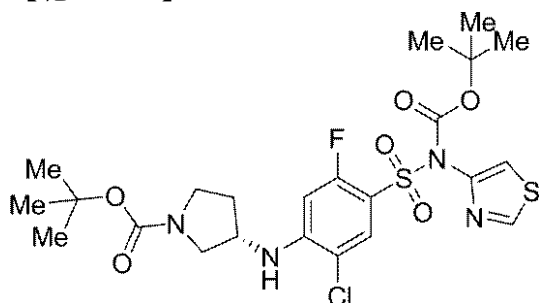


【0 6 1 5】

工程 1。(S)-3-((4-(N-(tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfonyl)-2-chloro-5-fluorophenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester の調製

10

【化 2 2 5】



【0 6 1 6】

20

((5-chloro-2,4-difluorophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate (7.49 g, 18.3 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (37 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (3.1 mL, 21.9 mmol) を添加し、その後、(S)-3-amino-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (4.08 g, 21.9 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで水 (150 mL) で希釈した。生じた固体を濾別し、そして水 (300 mL) ですすいで、表題化合物を黄褐色固体として得、これをさらに精製せずに使用した (収率は決定していない)。分析学的に純粋なサンプルが、ヘキサン中 20~80% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製によって得られ、表題化合物を無色固体として得た：¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.05-5.02 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.43-3.28 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 577.3 (M + 1), 579.3 (M + 1)。

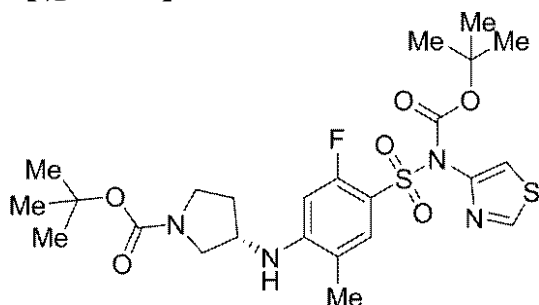
30

【0 6 1 7】

工程 2。(S)-3-((4-(N-(tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfonyl)-5-fluoro-2-methylphenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester の調製

【化 2 2 6】

40



【0 6 1 8】

(S)-3-((4-(N-(tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfonyl)-5-fluoro-2-methylphenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester の調製

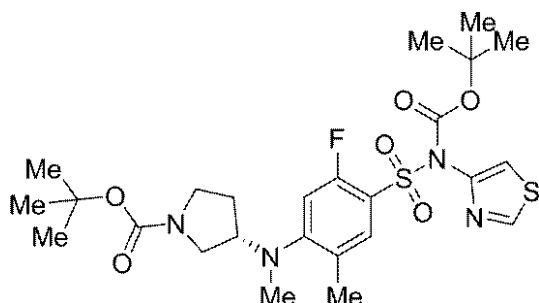
50

4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(12.0g、13.2mmol)の1,4-ジオキサン(132mL)中の混合物に、メチルボロン酸(7.89g、131.6mmol)、酢酸パラジウム(0.44g、2.0mmol)、リン酸カリウム(14.00g、65.8mmol)、およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート(1.45g、4.0mmol)を添加した。得られた混合物を、これに乾燥アルゴンの流れを15分間通すことにより脱気し、次いで90℃で4時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そしてセライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル(300mL)で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中15~65%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(5.1g、収率70%)：¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.41-3.24 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (s, 9H); MS(ES+) m/z 557.3 (M + 1)。

【0619】

工程3。(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化227】



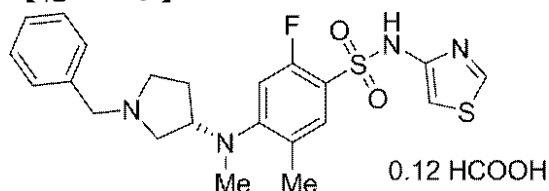
【0620】

(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.0g、9.0mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(18mL)中の溶液に、ヨウ化メチル(1.1mL、18.2mmol)を添加し、その後、水素化ナトリウム(0.55gの、鉱油中60%の分散物、13.6mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。HPLC分析は不完全な転換を示したので、さらなるヨウ化メチル(1.0mL、16.1mmol)、その後、水素化ナトリウム(0.50gの、鉱油中60%の分散物、12.5mmol)をこの反応混合物に添加した。2時間後、この反応混合物を、飽和塩化アンモニウムを添加することによりクエンチし、そしてジクロロメタン(3×75mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を5%の塩化リチウム水溶液(2×75mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中5~45%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を橙色油状物として得た(4.1g、収率80%)：MS(ES+) m/z 571.3 (M + 1)。

【0621】

工程4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製。

【化 2 2 8】



【0 6 2 2】

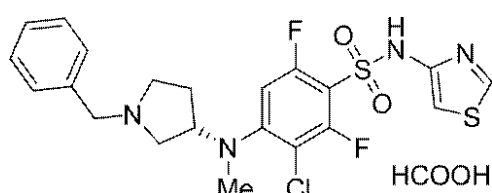
(S)-3-((4-(N-(tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-(methyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (4.12 g, 8.8 mmol) の無水ジクロロメタン (10 mL) 中の溶液を、トリフルオロ酢酸 (6.8 mL, 87.8 mmol) で処理し、そして得られた混合物を周囲温度で 16 時間撹拌した。減圧中での濃縮により褐色固体を得、これを N,N-ジメチルホルムアミド (18 mL) に懸濁させた。この溶液の 11 mL のアリコート、ベンズアルデヒド (1.1 g, 10.4 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.32 g, 15.7 mmol) で処理した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌し、次いで、5% の水性塩化リチウムを添加することによりクエンチし、そして酢酸エチル (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0.5% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.54 g、収率 14%) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 0.12H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 5H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.04-3.89 (m, 3H), 3.02-2.96 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H), NH および COOH は観察されず; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 157.44 (d, J = 252.6 Hz), 157.8 (d, J = 8.4 Hz), 153.5, 147.9, 135.5, 132.5 (d, J = 4.6 Hz), 129.8, 129.0, 128.5, 127.5 (d, J = 3.0 Hz), 120.2 (d, J = 14.2 Hz), 108.8 (d, J = 22.0 Hz), 103.0, 60.2, 58.9, 55.7, 53.0, 36.6, 27.6, 18.6; MS (ES+) m/z 461.2 (M + 1)。

【0 6 2 3】

実施例 102

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)-(methyl)amino)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-N-(thiazol-4-yl)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

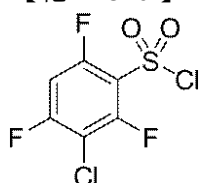
【化 2 2 9】



【0 6 2 4】

工程 1。3-クロロ-2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホンクロリドの調製

【化 2 3 0】



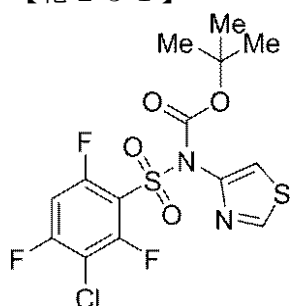
【0 6 2 5】

クロロスルホン酸（18.0 mL、270.3 mmol）に、2-クロロ-1,3,5-トリフルオロベンゼン（7.20 g、43.3 mmol）を0℃で添加した。得られた混合物を周囲温度で18時間攪拌し、次いで65℃まで加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、次いで水（400 g）と濃塩酸（125 mL）との混合物に、温度を5℃未満に維持しながら滴下により添加した。この添加が完了した後に、この混合物を0℃で1時間激しく攪拌した。その沈殿物を濾別し、そして水（250 mL）ですすいで、表題化合物を無色非晶質固体として得た（8.02 g、収率70%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.07 (ddd, J = 9.8, 8.3, 2.3 Hz, 1H)。

【0626】

工程2。（（3-クロロ-2,4,6-トリフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化231】



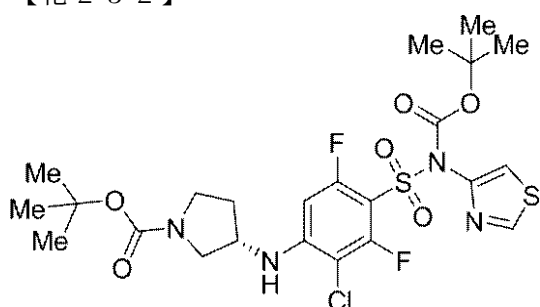
【0627】

チアゾール-4-イルカルバミン酸tert-ブチル（3.32 g、16.6 mmol）の無水テトラヒドロフラン（210 mL）中の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン中1 Mの溶液（16.6 mL、16.6 mmol）を0℃で添加した。この反応混合物を0℃で1時間攪拌し、-78℃まで冷却し、次いで3-クロロ-2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド（4.00 g、15.09 mmol）の無水テトラヒドロフラン（15 mL）中の溶液をこれに滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして16時間攪拌した。この反応混合物を、およそ50 mLの体積まで減圧中で濃縮した。酢酸エチル（160 mL）で希釈した後に、その有機層を飽和塩化アンモニウム（150 mL）、飽和重炭酸ナトリウム（150 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中10～50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（3.35 g、収率52%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 10.0, 8.2, 2.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 329.0 (M - 100), 331.0 (M - 100)。

【0628】

工程3。（S）-3-（（4-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-（チアゾール-4-イル）スルファモイル）-2-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル）アミノ）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化232】



10

20

30

40

50

【0629】

((3-クロロ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.53 g, 3.57 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (1.16 g, 3.57 mmol) および (S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.66 g, 3.57 mmol) を-42℃で添加した。この反応混合物を-42℃で1時間、次いで0℃で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2×50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中10～60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た (1.54 g, 収率73%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 12.6, 1.6 Hz, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.42-3.29 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); MS (ES-) m/z 593.4 (M - 1), 595.4 (M - 1)。

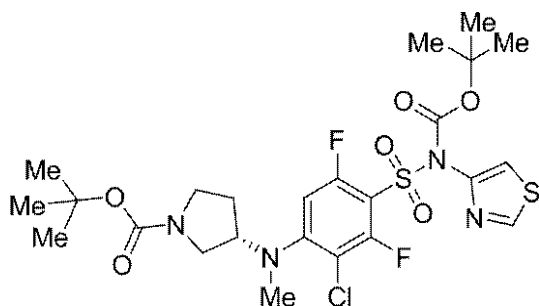
10

【0630】

工程4。(S)-3-((4-(N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル) スルファモイル)-2-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの調製

20

【化233】



【0631】

(S)-3-((4-(N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル) スルファモイル)-2-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.50 g, 2.52 mmol) およびヨウ化メチル (0.19 mL, 3.02 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物 (0.21 g, 30.2 mmol) を0℃で添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、水 (5 mL) をゆっくりと添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2×50 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中10～60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た (1.26 g, 収率82%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 12.4, 1.4 Hz, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.48 (s, 10H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 631.4 (M + 23), 633.4 (M + 23)。

30

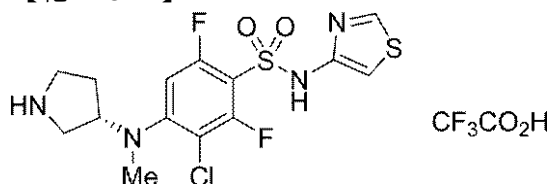
40

【0632】

工程5。(S)-3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

50

【化 2 3 4】



【0 6 3 3】

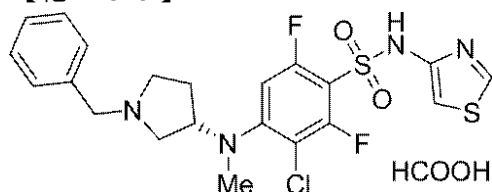
(S) - 3 - ((4 - (N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 . 2 6 g 、 2 . 0 7 m m o l) のジクロロメタン (1 0 m L) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 0 m L) を添加した。得られた混合物を 2 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色がかった泡状物として得た (1 . 0 8 g 、 定量的収率) : MS (ES+) m/z 409.2 (M + 1) , 411.2 (M + 1) 。

10

【0 6 3 4】

工程 6 。 (S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 2 3 5】



20

【0 6 3 5】

(S) - 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (メチル (ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (0 . 4 0 g 、 0 . 7 6 m m o l) およびベンズアルデヒド (0 . 1 6 m L 、 1 . 5 2 m m o l) の、ジクロロメタン (5 m L) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 3 2 g 、 1 . 5 2 m m o l) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、次いで、2 M の水酸化ナトリウム (1 5 m L) を添加することによりクエンチし、そして酢酸エチル (5 0 m L) で抽出した。その水層を飽和塩化アンモニウム (3 0 m L) で希釈し、そして酢酸エチル (5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム (3 0 m L) 、ブライン (3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中 1 0 ~ 6 5 % の酢酸エチル (2 0 % のエタノールおよび 0 . 1 % の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、精製した残渣をメタノール (1 5 m L) およびギ酸 (0 . 5 m L) に溶解させた。濾過およびその濾液の濃縮により、表題化合物を無色泡状物として得た (0 . 0 9 g 、 収率 2 2 %) : ¹H NMR (300 MHz , DMSO- d₆ + 25% CD₃OD) δ 8.81 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 8.12 (s , 0.6 H) , 7.30 (d , J = 4.2 Hz , 4H) , 7.27-7.21 (m , 1H) , 6.94 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 6.84-6.77 (m , 1H) , 4.29-4.25 (m , 1H) , 3.69 (d , J = 12.9 Hz , 1H) , 3.57 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 2.83 (s , 3H) , 2.80-2.70 (m , 2H) , 2.65-2.58 (m , 1H) , 2.43-2.34 (m , 1H) , 2.16-2.05 (m , 1H) , 1.91-1.79 (m , 1H) , NH および COOH は観察されず ; MS (ES+) m/z 499.1 (M + 1) , 501.1 (M + 1) 。

30

40

【0 6 3 6】

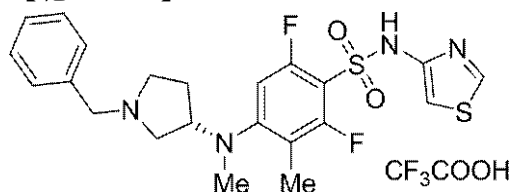
実施例 1 0 3

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 , 6 -

50

ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化236】



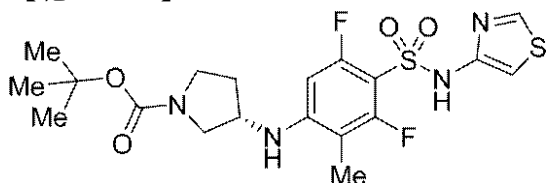
【0637】

工程1。(S)-3-((3,5-ジフルオロ-2-メチル-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert

10

ブチルの調製

【化237】



【0638】

(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.04 g, 3.43 mmol)およびメチルボロン酸(4.11 g, 68.6 mmol)の無水1,4-ジオキサン(35 mL)中の混合物に、リン酸三カリウム(7.28 g, 34.3 mmol)を添加し、そしてこの混合物を、これに窒素の流れを15分間通すことにより脱気した。次いで、この混合物にトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート(0.76 g, 2.05 mmol)および酢酸パラジウム(0.23 g, 1.03 mmol)を添加し、そして得られた混合物を16時間加熱還流させた。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、酢酸エチル(100 mL)および飽和塩化アンモニウム(100 mL)で希釈し、そして濾過した。その濾液を集め、そしてその層を分離した。その有機層を飽和塩化アンモニウム(80 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中10~65%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を褐色がかった泡状物として得た(1.25 g, 収率77%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.06 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.15-6.03 (m, 1H), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.47 (s, 9H); MS (ES-) m/z 473.2 (M - 1)。

20

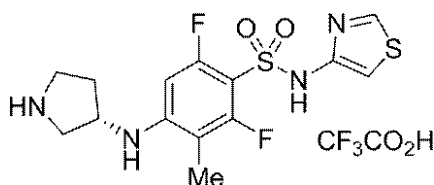
30

【0639】

工程2。(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

40

【化238】



【0640】

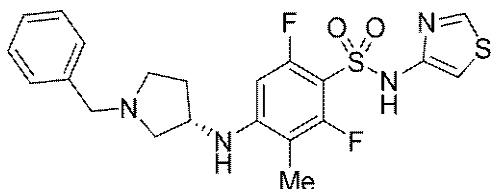
実施例102の工程5に記載されるような手順に従って、(S)-3-((4-(N-

50

(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(S)-3-((3,5-ジフルオロ-2-メチル-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色がかった油状物として得た(1.28g、定量的収率):MS (ES+) m/z 375.2 (M + 1)。

【0641】

工程3。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化239】



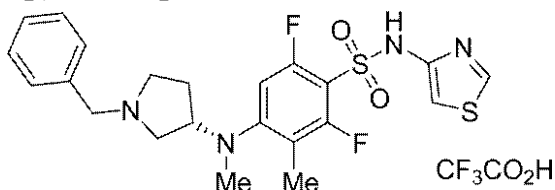
【0642】

実施例102の工程6に記載されるような手順に従って、(S)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートを(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た(0.34g、収率89%):MS (ES+) m/z 465.3 (M + 1)。

【0643】

工程4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化240】



【0644】

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.19g、0.40mmol)のトリフルオロ酢酸(1.8mL)中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.25g、1.20mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、次いでパラホルムアルデヒド(24mg、0.80mmol)をこれに添加した。この反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣に、2Mの水酸化ナトリウム(15mL)およびブライン(15mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(50mL)で抽出した。その水層を飽和塩化アンモニウム(50mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(50mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中7~50%のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.045g、収率19%):¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (br s, 1H), 10.59 (br s, 1H), 8.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 5H), 6.99 (d

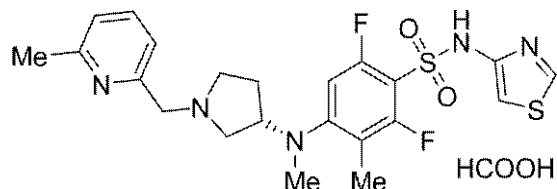
, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 4.40-4.34 (m, 3H), 4.08-3.89 (m, 4H), 2.70-2.63 (m, 3H), 2.16-1.98 (m, 5H); MS (ES+) m/z 479.3 ($M + 1$).

【0645】

実施例104

(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(メチル(1-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化241】



10

【0646】

(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.63 g, 1.30 mmol)および6-メチルピコリナルデヒド(0.17 g, 1.43 mmol)の、ジクロロメタン(20 mL)およびイソプロパノール(5 mL)中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.55 g, 2.60 mmol)を添加した。得られた混合物を1時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣をトリフルオロ酢酸(5 mL)に溶解させ、0℃まで冷却し、そしてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.20 g, 10.4 mmol)をこれに添加した。この反応混合物を0℃で10分間攪拌し、次いでパラホルムアルデヒド(0.16 g, 5.20 mmol)をこれに添加した。得られた混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣に、2 Mの水酸化ナトリウム(50 mL)およびジクロロメタン(15 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(75 mL)で抽出した。その水層を飽和塩化アンモニウム(50 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(75 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを水(0.5%のギ酸を含む)中7~50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.045 g, 収率19%)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 0.8H), 7.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 13.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 4H), 2.11-1.99 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 1H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 494.3 ($M + 1$).

20

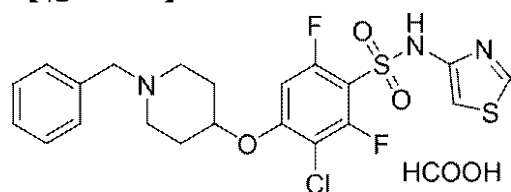
30

【0647】

実施例105

4-(1-(ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化242】

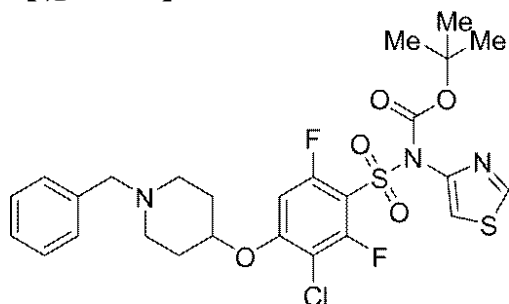


【0648】

40

50

工程 1。 ((4- ((1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ) -3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの調製
【化 2 4 3】



10

【0649】

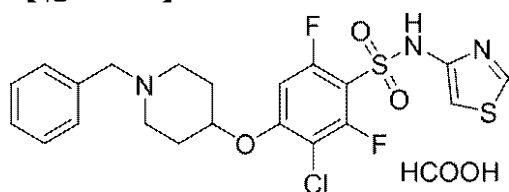
1-ベンジルピペリジン-4-オール (0.94 g、4.90 mmol) および ((3-クロロ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (2.10 g、4.90 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の溶液に、鉱油中 60% の水素化ナトリウムの分散物 (0.20 g、4.90 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌し、酢酸エチル (80 mL) で希釈し、次いで、水 (50 mL) をゆっくりと添加することによりクエンチした。この混合物を飽和塩化アンモニウム (2×50 mL)、ブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 10~65% の酢酸エチル (20% のエタノールおよび 0.1% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た (0.62 g、収率 21%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 12.2, 1.9 Hz, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 600.2 (M + 1), 602.2 (M + 1)。

20

30

【0650】

工程 2。 4- ((1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ) -3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製
【化 2 4 4】



【0651】

((4- ((1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ) -3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (0.21 g、0.35 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0.5% のギ酸を含む) 中 7~50% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.045 g、収率 19%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 6H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H), NH および C

40

50

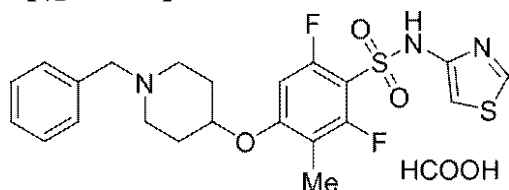
00Hは観察されず; MS (ES+) m/z 500.2 (M + 1), 502.2 (M + 1)。

【0652】

実施例106

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化245】



10

【0653】

((4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.62g, 1.03mmol)およびメチルボロン酸(0.62g, 10.3mmol)の無水1,4-ジオキサン(16mL)中の混合物に、リン酸三カリウム(1.09g, 5.15mmol)を添加し、そしてこの混合物を、これに窒素の流れを15分間通すことにより脱気した。次いで、この混合物にトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート(0.15g, 0.41mmol)および酢酸パラジウム(0.046g, 0.21mmol)を添加し、そして得られた混合物を6時間加熱還流させた。この混合物を飽和塩化アンモニウム(50mL)で希釈し、そして酢酸エチル(80mL)で抽出した。その有機層を飽和塩化アンモニウム(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中10~65%の酢酸エチル(20%のエタノールおよび0.1%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水(0.5%のギ酸を含む)中7~50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.14g、収率27%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.25 (dddd, J = 5.2, 5.0, 2.4, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 13.1, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 1.98 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 480.3 (M + 1)。

20

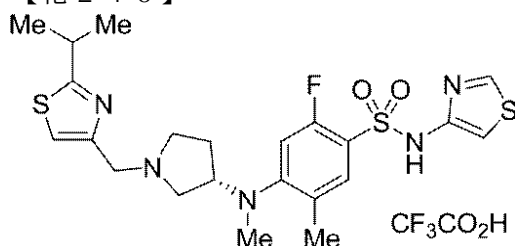
30

【0654】

実施例107

(S)-2-フルオロ-4-((1-((2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化246】

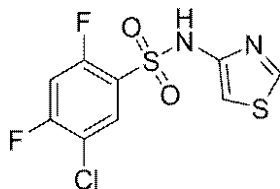


40

【0655】

工程1。5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 4 7】



【0 6 5 6】

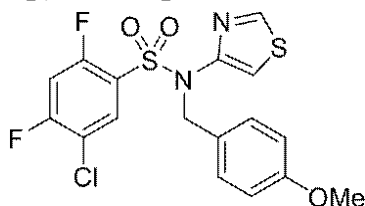
((5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (37.0 g、90.1 mmol) のジクロロメタン (400 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (200 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。減圧中での濃縮により残渣を得、これを酢酸エチル (100 mL) 中で摩砕して、表題化合物を無色固体として得た (25.0 g、収率89%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), NHは観察されず。

10

【0 6 5 7】

工程2。5-クロロ-2, 4-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 4 8】



20

【0 6 5 8】

5-クロロ-2, 4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド (50.00 g、161.00 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (500 mL) 中の溶液に、4-メトキシベンジルクロリド (30.20 g、193.40 mmol) および重炭酸ナトリウム (69.08 g、803.85 mmol) を添加した。得られた溶液を50℃で16時間攪拌し、次いで周囲温度まで冷却し、そして冷水 (2000 mL) で希釈した。その上清をデカンテーションし、そしてその残渣を水 (1000 mL) と一緒に2時間、黄色固体が形成されるまで攪拌した。この固体を濾過により集め、そして減圧中で乾燥させて、表題化合物を淡黄色固体として得た (63.80 g、収率92%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.7, 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81-6.76 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.76 (d, J = 10.2 Hz, 3H)。

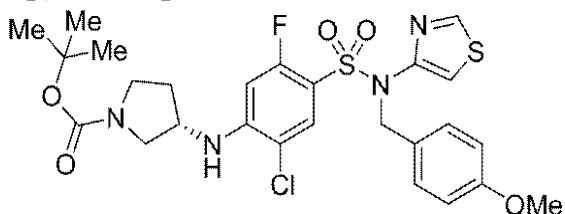
30

【0 6 5 9】

工程3。(S)-3-((2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル) スルファモイル) フェニル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの調製

40

【化 2 4 9】



【0 6 6 0】

5-クロロ-2, 4-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール

50

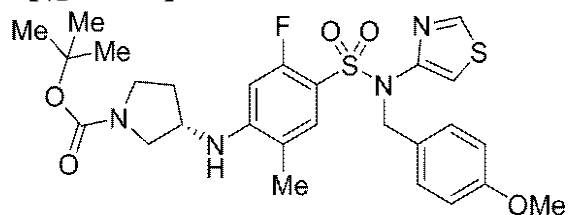
ー４－イル) ベンゼンスルホンアミド (15.00 g、34.95 mmol) および炭酸カリウム (15.00 g、108.62 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の溶液に、(S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-アミノピロリジン (6.50 g、34.90 mmol) 中の溶液を滴下により0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度までゆっくりと温め、そして24時間攪拌した。この反応混合物を氷上に注いでガム状物質を得、これを水 (400 mL) 中で摩砕し、次いで酢酸エチル (100 mL) に溶解させた。その有機相を水 (3×150 mL)、ブライン (3×100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、淡黄色固体を得、これをさらに精製せずに直接使用した (18.60 g、収率89%)。

10

【0661】

工程5。(S)-3-((5-フルオロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化250】



20

【0662】

(S)-3-((2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (12.80 g、21.50 mmol) の無水1,4-ジオキサン (425 mL) 中の溶液に、酢酸パラジウム(II) (0.48 g、2.15 mmol)、トリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (1.58 g、4.30 mmol)、メチルボロン酸 (10.15 g、169.44 mmol) およびリン酸三カリウム (18.20 g、85.74 mmol) を添加した。この混合物を、アルゴンをスパーズすることにより脱気し、次いで6時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この混合物をセライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル (500 mL) で洗浄し、そして合わせた濾液を、約150 mLの体積まで濃縮した。その有機相を飽和水性塩化アンモニウム (2×250 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を褐色泡状物として得、これをさらに精製せずに使用した (13.0 g、定量的収率)：MS (ES-) m/z 575.2 (M⁺ - 1)。

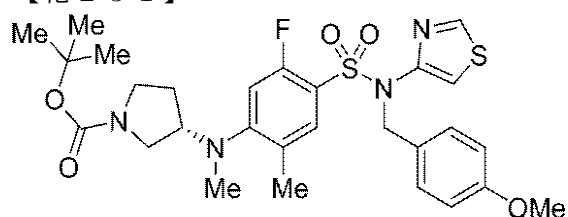
30

【0663】

工程6。(S)-3-((5-フルオロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

40

【化251】



【0664】

(S)-3-((5-フルオロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カ

50

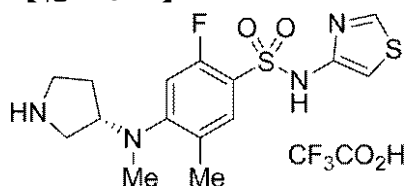
ルボン酸 *tert*-ブチル (3.26 g、5.66 mmol) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (28 mL) 中の溶液に、ヨードメタン (0.70 mL、11.32 mmol) を添加し、その後、水素化ナトリウム (0.45 g、11.32 mmol) を添加した。この溶液を1時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム (30 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘプタン中10～50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を淡褐色固体として得た (2.77 g、収率83%) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.81-6.75 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.34-3.19 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); MS (ES+) m/z 591.2 (M + 1)。

10

【0665】

工程7。(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-*N*-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化252】



20

【0666】

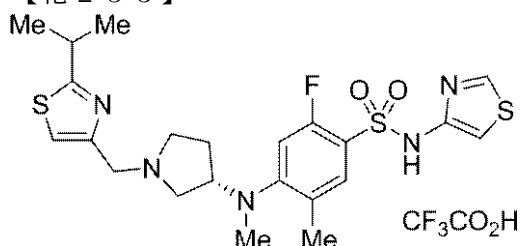
(S)-3-((5-フルオロ-4-(*N*-(4-メトキシベンジル)-*N*-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (2.77 g、4.70 mmol) のジクロロメタン (32 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.60 mL、46.98 mmol) を添加し、そしてこの溶液を2時間攪拌した。その揮発性物質を減圧中で除去し、そして得られた残渣をメタノール (50 mL) 中で摩砕した。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これをジエチルエーテル (50 mL) 中で摩砕して、表題化合物を黄褐色固体として得た (2.16 g、収率95%) : MS (ES+) m/z 371.1 (M + 1)。

30

【0667】

工程8。(S)-2-フルオロ-4-((1-((2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-*N*-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化253】



40

【0668】

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-*N*-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート (0.081 g、0.17 mmol) の、無水 *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (1.7 mL) および無水1,2-ジクロロエタン (1.0 mL) 中の溶液に、2-イソプロピルチアゾール-4-カルバルデヒド (0.039 g、0.25 mmol) およびトリア

50

セトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.071 g、0.33 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。次いで、この混合物を 1 M の水酸化ナトリウム (0.30 mL) で希釈し、そして 1 時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (6 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧中で濃縮し、そして水 (0.1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.052 g、収率 49 %) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 10.47-10.30 (m, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.05 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.51-3.34 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H), 0.94 (dt, J = 2.6, 2.1 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 510.1 (M + 1)。

10

【0669】

実施例 108 ~ 127

実施例 107 に記載される様式と類似の様式で、適切に置換された出発物質および中間体を利用して、以下の化合物を調製した：

【表 B - 1】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
108	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル (1-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)- 1 <i>H</i> -ピラゾール-5-イル)メチル)ピロリジ ン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イ ル)ベンゼンスルホンアミド	533.4 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.99 (dq, <i>J</i> = 4.4, 8.6 Hz, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 2.71 (td, <i>J</i> = 4.2, 8.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.61 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 1H).
109	2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル((S)- 1-((1 <i>s</i> ,3 <i>R</i>)-3-フェニルシクロブチル)- ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾ ール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド ア セテート	501.2 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.3 Hz, 1H), 7.31-7.15 (m, 5H), 6.90 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.59 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 2.42-2.33 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.75-1.71 (m, 1H).
110	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル (1-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチ ル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チア ゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド アセテート	482.1 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。

10

20

30

40

【表 B - 2】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
111	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル (1-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル) メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> - (チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホン アミドアセテート	465.2 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 0.3 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。
112	(S)-4-((1-(2-(ジフルオロメチル)ベン ジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミ ノ)-2-フルオロ-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾ ール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	511.2 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.20 (d, <i>J</i> = 55.6 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 5H), 2.49 (q, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), NH は観察されず。
113	(S)-2-フルオロ-4-((1-(2-ヒドロキシ ベンジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル) アミノ)-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イ ル)ベンゼンスルホンアミド	477.1 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 8.6, 0.4 Hz, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.78-2.61 (m, 6H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1個の交換可能なプロトンは観察されず。

10

20

30

【表 B - 3】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
114	(S)-2-フルオロ-4-((1-(3-ヒドロキシ ベンジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル) アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イ ル)ベンゼンスルホンアミド	477.1 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.87 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 6.73- 6.70 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.60- 3.43 (m, 2H), 2.72-2.57 (m, 6H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H)
115	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル (1-フェネチルピロリジン-3-イル)アミ ノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンス ルホンアミド	475.2 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 6.97-6.92 (m, 2H), 4.03- 4.00 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 4H), 2.98- 2.90 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), NH は 観察されず。
116	(S)-2-フルオロ-4-((1-((3-イソプロポ キシピロリジン-2-イル)メチル)ピロリジン -3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-N- (チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホン アミドアセテート	520.3 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12-8.11 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.28- 3.22 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19- 2.15 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), NH および COOH は観察され ず。

10

20

30

40

【表 B - 4】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
117	2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル((S)-1-((1 <i>r</i> ,3 <i>S</i>)-3-フェニルシクロブチル)-ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドアセテート	501.2 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.05-7.01 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 3H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.32 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 2.30-2.25 (m, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。
118	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	533.4 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.94-4.91 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 2.87 (dd, <i>J</i> = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 2.70 (br t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.58 (dd, <i>J</i> = 6.2, 10.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (qd, <i>J</i> = 6.8, 15.4 Hz, 1H), 1.82 (qd, <i>J</i> = 6.8, 13.4 Hz, 1H), NH は観察されず。
119	(S)-2-フルオロ-4-((1-(2-メトキシベンジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドアセテート	491.2 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。

10

20

30

40

【表 B - 5】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
120	(S)-2-フルオロ-4-((1-((3-メトキシピロリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドアセテート	492.1 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.1, 0.3 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.32-2.31 (m, 3H), 2.29-2.24 (m, 1H), 2.13-2.09 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。
121	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((5-メチルイソチアゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドアセテート	482.1 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。
122	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	501.3 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.3 Hz, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.04-4.01 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H), NH は観察されず。

10

20

30

40

【表 B - 6】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
123	(S)-4-((1-(シクロヘキシルメチル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	467.3 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 2.68 (s, 4H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 4H), 2.20-2.16 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 5H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 4H), 0.99-0.94 (m, 3H), NH は観察されず。
124	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-ネオペンチルピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドアセテート	441.1 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.01 (s, 9H), NH および COOH は観察されず。
125	(S)-4-((1-(3,3-ジメチルブチル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドアセテート	455.1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 2H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.28-2.95 (m, 6H), 2.66 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 2H), 0.96-0.92 (m, 9H), NH および COOH は観察されず。

10

20

30

【表 B - 7】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
126	(S)-2-フルオロ-4-((1-(4-ヒドロキシ ベンジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル) アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イ ル)ベンゼンスルホンアミド	477.1 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.35 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.59- 3.43 (m, 2H), 2.74-2.55 (m, 6H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 1H)
127	(S)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-3- メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メ チル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール- 4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2- トリフルオロアセテート	493.2 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.24 (s, 1H), 10.42-10.47 (m, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.65-3.09 (m, 4H), 2.64 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 3H), 2.26-1.92 (m, 8H).

10

20

【0670】

実施例 128 ~ 154

実施例 107 に記載される様式と類似の様式で、適切に置換された出発物質および中間
体を利用して、以下の化合物を調製した：

30

【表 C - 1】

実施例番号	名称	MS (ES+) m/z
128	4-(((S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	487.2 (M + 1)
129	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	482.1 (M + 1)
130	(S)-2-フルオロ-4-((1-((3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	494.2 (M + 1)
131	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((2-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	466.1 (M + 1)
132	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((5-メチルフラン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	465.1 (M + 1)
133	(S)-2-フルオロ-4-((1-((2-イソプロピルオキサゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	494.1 (M + 1)
134	(S)-4-((1-((4-シクロプロピルチアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	508.1 (M + 1)
135	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	544.1 (M + 1)
136	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(チアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	467.9 (M + 1)

10

20

30

【表 C - 2】

137	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	536.1 (M + 1)
138	(S)-4-((1-((2-シクロプロピルチアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	508.1 (M + 1)
139	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((4-メチルオキサゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	466.1 (M + 1)
140	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(チアゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	468.1 (M + 1)
141	(S)-4-((1-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	479.1 (M + 1)
142	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((5-(トリフルオロメチル)フラン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	518.8 (M + 1)
143	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(オキサゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	452.1 (M + 1)
144	(S)-4-((1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	518.1 (M + 1)
145	(S)-2-フルオロ-4-((1-((4-イソプロピルチアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	510.2 (M + 1)
146	(S)-4-((1-((5-クロロチアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	502.1 (M + 1), 504.1 (M + 1)

10

20

30

40

【表 C - 3】

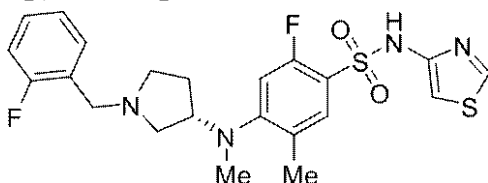
147	(S)-4-((1-((1-(ジフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	501.1 (M + 1)
148	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(2-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	475.3 (M + 1)
149	(S)-4-((1-(2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-2-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	487.0 (M + 1)
150	(S)-4-((1-((1,4-ジメチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	479.2 (M + 1)
151	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	505.2 (M + 1)
152	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	536.1 (M + 1)
153	(S)-4-((1-((1-(2,2-ジフルオロエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	515.0 (M + 1)
154	(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((2-メチル-5-(トリフルオロメチル)オキサゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	534.2 (M + 1)

【0671】

実施例 155

(S)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-*N*-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

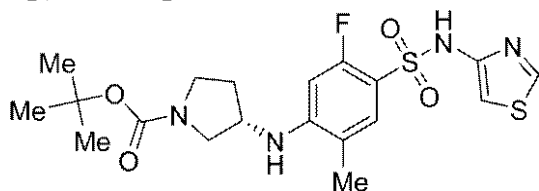
【化254】



【0672】

工程 1。(S)-3-((5-フルオロ-2-メチル-4-(*N*-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 2 5 5】



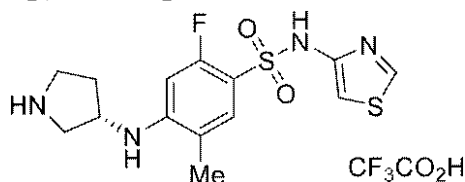
【0 6 7 3】

(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(4-azobenzyl)sulfamoyl)-2-chloro-5-fluorophenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (8.58 g, 14.87 mmol) の無水1, 4-ジオキサン (149 mL) 中の溶液に、メチルボロン酸 (10.15 g, 169.44 mmol) およびリン酸三カリウム (18.20 g, 85.74 mmol) を添加した。この混合物をアルゴンのスパージにより脱気し、その後、酢酸パラジウム (II) (0.48 g, 2.15 mmol) およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (1.58 g, 4.30 mmol) をこれに添加した。得られた懸濁物を 115℃ まで 4 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物をセライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル (200 mL) で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、次いで水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中 0~60% の酢酸エチル (10% のイソプロピルアルコール (isopropyl alcohol) および 10% のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(4-azobenzyl)sulfamoyl)-5-fluoro-2-methylphenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl を淡褐色固体として (5.13 g, 収率 62%)、そして表題化合物を淡褐色固体として (1.84 g, 収率 27%) 得た。(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(4-azobenzyl)sulfamoyl)-5-fluoro-2-methylphenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl についての特徴付けデータ：¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 2.3, 0.5 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.92 (dt, J = 0.8, 0.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 557.2 (M + 1), 558.3 (M + 1)。(S)-3-((5-fluoro-2-methyl-4-(N-(4-azobenzyl)sulfamoyl)phenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl についての特徴付けデータ：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (td, J = 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 1.6, 0.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 457.1 (M + 1), 458.1 (M + 1); MS (ES-) m/z 455.3 (M - 1), 456.2 (M - 1)。

【0 6 7 4】

工程 2。(S)-2-fluoro-5-methyl-4-(pyrrolidin-3-ylamino)-N-(4-azobenzyl)benzenesulfonamide 2, 2, 2-trifluoroacetate の調製

【化 2 5 6】



【0 6 7 5】

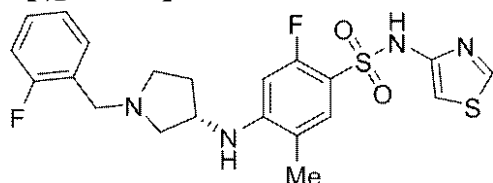
(S) - 3 - ((5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェニル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 9 0 0 g 、 1 . 9 7 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m L) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (7 m L) を添加し、そしてこの反応物を周囲温度で 3 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をジエチルエーテル (1 0 m L) で処理した。得られた懸濁物を濾過して、表題化合物を淡黄色固体として得 (0 . 8 0 5 g 、収率 8 7 %) 、これをさらに精製せずに使用した : MS (ES+) m/z 357.2 (M + 1) , 358.2 (M + 1) 。

10

【0 6 7 6】

工程 3 。 (S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 5 7】



20

【0 6 7 7】

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (ピロリジン - 3 - イルアミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (0 . 2 5 0 g 、 0 . 5 3 1 m m o l) の、無水 1 , 2 - ジクロロエタン (4 . 5 m L) および無水 N , N - ジメチルホルムアミド (4 . 5 m L) 中の溶液に、2 - フルオロベンズアルデヒド (0 . 1 7 0 m L 、 1 . 5 9 m m o l) を添加した。15 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 3 3 8 g 、 1 . 5 9 m m o l) を添加し、そしてこの反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。この反応物を酢酸エチル (5 0 m L) で希釈し、そしてブライン (2 × 2 5 m L) で洗浄した。その水層を酢酸エチル (3 × 7 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中 0 ~ 5 % のメタノール (2 % の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を淡黄色固体として得た (0 . 2 0 9 g 、収率 8 5 %) : MS (ES+) m/z 465.2 (M + 1) , 466.1 (M + 1) ; (ES-) m/z 463.2 (M - 1) , 464.2 (M - 1) 。

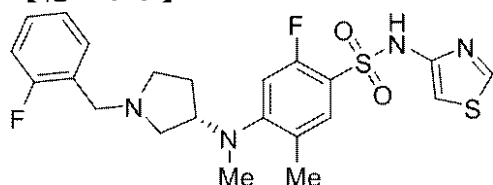
30

40

【0 6 7 8】

工程 4 。 (S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 5 8】



50

【0679】

(S)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.209 g、0.450 mmol)のトリフルオロ酢酸(4.5 mL)中の冷(0℃)溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.286 g、1.35 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、その後、パラホルムアルデヒド(0.020 g、0.68 mmol)をこれに添加した。この反応混合物を0℃で45分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣に、2 Mの水酸化ナトリウム(15 mL)およびブライン(15 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(50 mL)で抽出した。その水層を飽和塩化アンモニウム(50 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(50 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム(30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中0~5%のメタノール(2%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を淡黄色固体として得た(0.093 g、収率43%)¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.13 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.9, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 2.93-2.68 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.21 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 479.2 (M + 1); MS (ES-) m/z 477.3 (M - 1)。

【0680】

実施例156~157

実施例155の工程3~工程4に記載される様式と類似の様式で、適切に置換された出発物質および中間体を利用して、以下の化合物を調製した：

【表 D】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
156	(S)-4-((1-(2,3-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	497.2 (M + 1)	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.79-3.68 (m, 2H), 2.80-2.57 (m, 7H), 2.22 (s, 3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), NH は観察されず。
157	(S)-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	479.2 (M + 1)	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.64 (q, <i>J</i> = 18.7 Hz, 2H), 2.78-2.51 (m, 6H), 2.22-2.14 (m, 3H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), NH は観察されず。

10

20

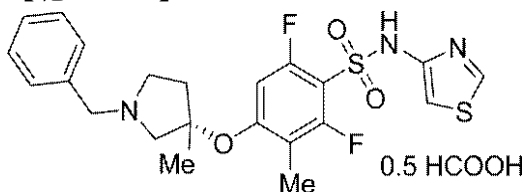
【0681】

実施例 158

(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホル

30

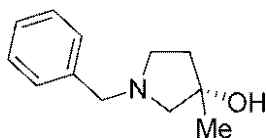
【化259】



【0682】

工程 1。(S)-1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-オールの調製

【化260】



40

【0683】

ベンズアルデヒド (3.0 g、29.7 mmol) および (S)-3-メチルピロリジン-3-オール (1.0 g、9.90 mmol) の、無水 N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) および無水 1, 2-ジクロロエタン (10 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.29 g、29.7 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。この反応混合物を 0℃まで冷却し、そしてメタノール (5 mL) および 1 M の塩酸 (10 mL) でクエンチした。これに、ジエチルエー

50

テル (30 mL) および水 (30 mL) を添加した。その水層を、1 Mの水酸化ナトリウムの溶液で、pH 9~10に調整し、そして酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘプタン中0~80%の酢酸エチル (10%の2-プロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を桃色油状物として得た (1.4 g、収率76%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.24 (m, 5H), 3.66 (s, 2H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 9.6, 0.6 Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), OHは観察されず; MS (ES+) m/z 192.3 (M + 1)

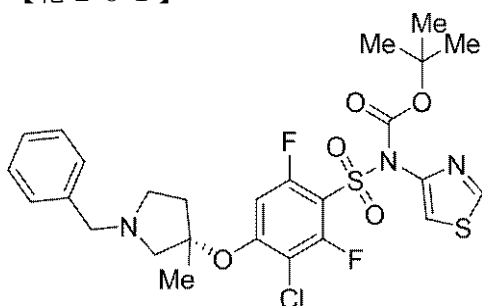
。

10

【0684】

工程2。(S) - (4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化261】



20

【0685】

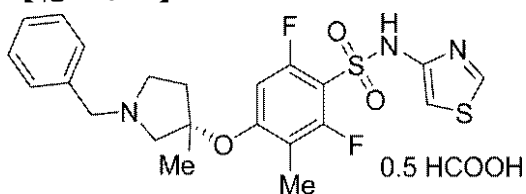
実施例105の工程1に記載されるような手順に従って、1 - ベンジルピペリジン - 4 - オールを (S) - 1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - オールで置き換えるために必要とされるような変更を行って、表題化合物を橙色油状物として得た (0.15 g、収率17%) : MS (ES+) m/z 600.1 (M + 1), 602.1 (M + 1)。

【0686】

工程3。(S) - 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

30

【化262】



【0687】

(S) - (4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.15 g, 0.25 mmol) およびメチル硼酸 (0.081 g, 13.6 mmol) の無水1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中の混合物に、リン酸三カリウム (0.16 g, 0.74 mmol) を添加し、そしてこの混合物を、これにアルゴンの流れを15分間通すことにより脱気した。次いで、この混合物にトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (0.027 g, 0.07 mmol) および酢酸パラジウム (II) (0.008 g, 0.04 mmol) を添加し、そして得られた混合物をマイクロ波内で101℃で2時間加熱した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (30 mL) に溶解させ、そしてこの混合物を飽和塩化アンモニウム (50 mL) で希釈した。その水相を酢酸エチル (2×30

40

50

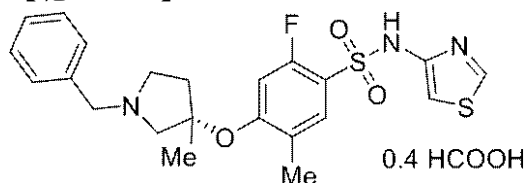
mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、粗製の(S)-(4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを得、これをさらに精製せずに直接使用した。(S)-(4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.064 g、0.11 mmol)の無水ジクロロメタン(2 mL)中の混合物に、トリフルオロ酢酸(0.17 mL、2.2 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.5%のギ酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.012 g、2工程にわたり収率5%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 0.5H), 7.35-7.20 (m, 5H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 3.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.59 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.94 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 480.1 (M + 1)。

【0688】

実施例159

(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

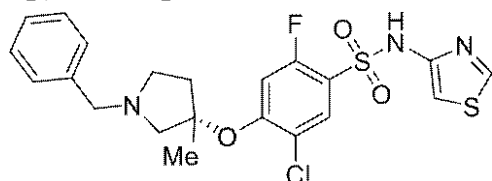
【化263】



【0689】

工程1。(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化264】



【0690】

(S)-1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-オール(0.30 g、1.57 mmol)および((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.58 g、1.42 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(14 mL)中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物(0.11 g、2.85 mmol)を0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして16時間攪拌し、酢酸エチル(40 mL)で希釈し、次いで、水(15 mL)および飽和塩化アンモニウム(20 mL)をゆっくりと添加することによりクエンチした。その水相を酢酸エチル(2×40 mL)で抽出し、そして合わせた有機相をブライン(2×30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘプタン中0~80%の酢酸エチル(1

10

20

30

40

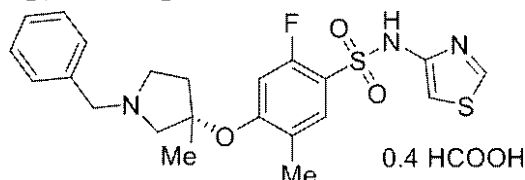
50

0%のトリエチルアミンおよび10%の2-プロパノールを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を橙色油状物として得た(0.45 g、収率54%) : MS (ES+) m/z 482.0 (M + 1), 484.1 (M + 1)。

【0691】

工程2。(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化265】



【0692】

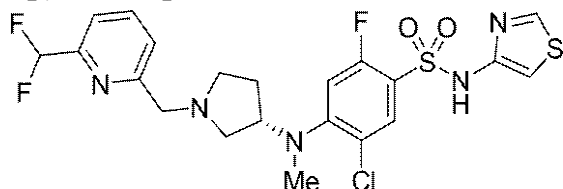
(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.45 g、0.94 mmol)およびメチル硼酸(0.31 g、51.5 mmol)の無水1,4-ジオキサン(9 mL)中の混合物に、リン酸三カリウム(0.79 g、3.74 mmol)を添加し、そしてこの混合物を、これにアルゴンの流れを15分間通すことにより脱気した。次いで、この混合物にトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート(0.10 g、0.28 mmol)および酢酸パラジウム(0.032 g、0.14 mmol)を添加し、そして得られた混合物をマイクロ波反応器内で101℃まで2時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そしてメチル硼酸(0.31 g、51.5 mmol)をこれに添加した。この混合した反応物を、これにアルゴンの流れを15分間通すことにより脱気し、そしてトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート(0.10 g、0.28 mmol)および酢酸パラジウム(II)(0.032 g、0.14 mmol)をこれに添加した。次いで、この反応混合物をマイクロ波反応器内で101℃まで90分間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して残渣を得、これを酢酸エチル(30 mL)に溶解させた。これに飽和塩化アンモニウム(50 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.5%のギ酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.020 g、収率4%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 0.4H), 7.58 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 6H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 462.1 (M + 1)。

【0693】

実施例160

(S)-5-クロロ-4-((1-((6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 2 6 6】

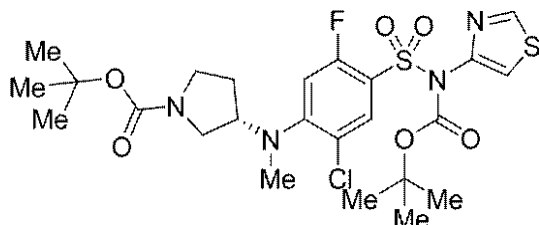


【0 6 9 4】

工程 1。(S)-3-((4-(N-(tert-butylsulfonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfaモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

10

【化 2 6 7】



【0 6 9 5】

実施例 101 の工程 4 について記載されたような手順に従って、(S)-3-((4-(N-(tert-butylsulfonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfaモイル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (S)-3-((4-(N-(tert-butylsulfonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfaモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た (3.36 g、収率 85%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.09 (td, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 613.4 ($M + 23$), 615.4 ($M + 23$).

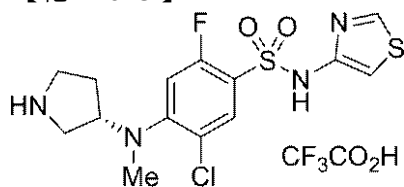
20

30

【0 6 9 6】

工程 2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(thiazol-4-yl)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 2 6 8】



40

【0 6 9 7】

実施例 253 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(thiazol-4-yl)sulfaモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (S)-3-((4-(N-(tert-butylsulfonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfaモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た (1.68 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 391.2 ($M + 1$), 393.2 ($M + 1$).

【0 6 9 8】

50

工程 3。2-ブromo-6-(ジフルオロメチル)ピリジンの調製

【化 2 6 9】



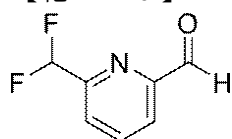
【0 6 9 9】

6-ブromoピコリンアルデヒド (2.10 g、11.29 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 中の溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.94 mL、14.68 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 18 時間攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム (300 mL) の氷冷溶液に注いだ。この混合物を酢酸エチル (2×120 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム (80 mL)、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を褐色油状物として得た (2.17 g、収率 89%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75-7.70 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 6.60 (t, J = 55.1 Hz, 1H)。

【0 7 0 0】

工程 4。6-(ジフルオロメチル)ピコリンアルデヒドの調製

【化 2 7 0】



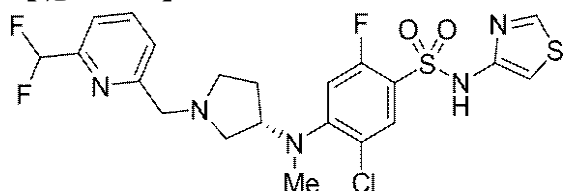
【0 7 0 1】

2-ブromo-6-(ジフルオロメチル)ピリジン (2.17 g、10.53 mmol) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中 1.3 M のイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体の溶液 (54.24 mL、41.72 mmol) を -42℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌し、次いで -42℃ まで冷却し、そして無水 N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、18 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (140 mL) で希釈した。この混合物を 1 M の水性塩酸 (2×60 mL)、飽和塩化アンモニウム (60 mL)、ブライン (60 mL) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を褐色油状物として得た (1.55 g、収率 95%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 1H), 6.73 (t, J = 55.1 Hz, 2H)。

【0 7 0 2】

工程 5。(S)-5-クロロ-4-((1-((6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 2 7 1】



【0 7 0 3】

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (0.51 g、1.00 mmol) および 6-(ジフルオロメチル)ピコリンアルデヒド (0.24 g、1.5 mmol) の、ジクロロメタン (8 mL) および N, N-ジ

10

20

30

40

50

メチルホルムアミド（8 mL）中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.42 g、2.00 mmol）を添加した。この反応混合物を3時間攪拌し、次いで酢酸エチル（60 mL）で希釈した。この混合物を、1 Mの水性水酸化ナトリウムとブラインとの1：1の混合物（60 mL）、飽和塩化アンモニウム（30 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中10～60%の酢酸エチル（20%のエタノールおよび0.1%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.32 g、収率60%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 8.76（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 7.86-7.80（m, 2H）, 7.54（d, J = 7.7 Hz, 2H）, 6.92（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 6.82-6.44（m, 2H）, 4.32-4.22（m, 1H）, 3.90（d, J = 14.1 Hz, 1H）, 3.75（d, J = 14.0 Hz, 1H）, 2.93-2.90（m, 1H）, 2.85（s, 3H）, 2.81-2.67（m, 2H）, 2.61-2.50（m, 1H）, 2.22-2.11（m, 1H）, 2.00-1.88（m, 1H）, NHは観察されず；MS（ES+） m/z 532.4（M + 1）, 534.2（M + 1）。

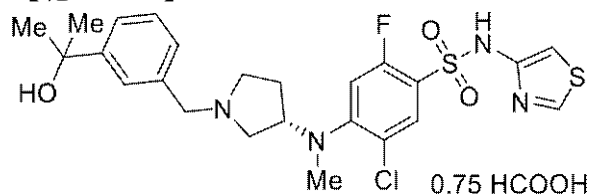
10

【0704】

実施例161

（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（1-（3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ベンジル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化272】

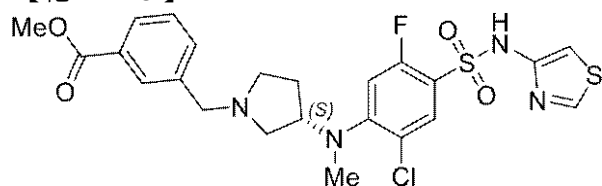


20

【0705】

工程1。3-（（3-（（2-クロロ-5-フルオロ-4-（N-（チアゾール-4-イル）スルファモイル）フェニル）（メチル）アミノ）ピロリジン-1-イル）メチル）安息香酸（S）-メチルの調製

【化273】



30

【0706】

3-ホルミル安息香酸メチル（0.0900 g、0.548 mmol）、（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（メチル（ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩（0.195 g、0.456 mmol）のテトラヒドロフラン（2 mL）中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.193 g、0.913 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。さらなるトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.097 g、0.456 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水（0.225%のギ酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.129 g、収率52%）；MS（ES+） m/z 539.0（M + 1）, 541.0（M + 1）。

40

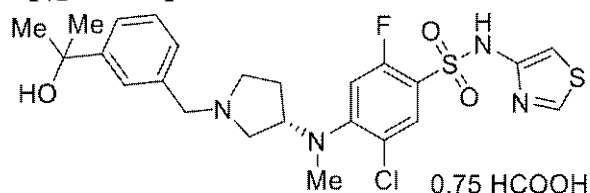
【0707】

工程2。（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（1-（3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ベンジル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-N-（チア

50

ゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化274】



【0708】

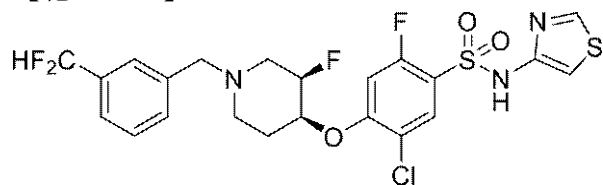
メチルマグネシウムブロミド (テトラヒドロフラン中 3 M、0.717 mL、2.15 mmol) の溶液に、(S)-3-((3-((2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)安息香酸メチル (0.129 g、0.239 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 mL) 中の溶液を 0℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、2 時間攪拌し、次いで水性塩化アンモニウム (5 mL) でクエンチした。この混合物を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.089 g、収率 68%) : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (br s, 0.75H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 4.62 (br s, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.08 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 3.30-2.98 (m, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.31-2.00 (m, 2H), 1.55 (s, 6H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 539.0 (M + 1), 541.0 (M + 1)。

【0709】

実施例 162

5-クロロ-4-(((3R, 4S)-1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

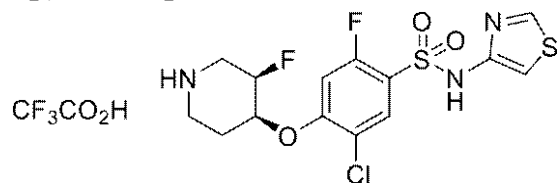
【化275】



【0710】

工程 1。5-クロロ-2-フルオロ-4-(((3R, 4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化276】



【0711】

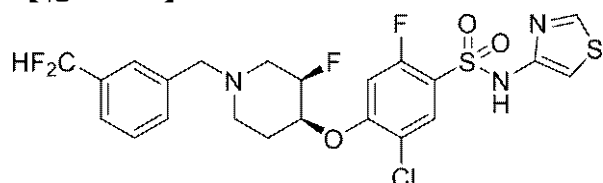
(3R, 4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.267 g, 1.22 mmol) および ((5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (0

． 500 g、1.22 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%の分散物、0.146 g、3.65 mmol) を添加し、そしてこの懸濁物を周囲温度で1時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) を添加し、その後、水 (10 mL) および酢酸エチル (20 mL) を添加した。その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中0～60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、精製した残渣をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸 (2 mL) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で20時間撹拌した。減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た (0.664 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 408.2 (M + 1), 410.2 (M + 1)。

【0712】

工程2。5-クロロ-4-((3R, 4S)-1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化277】



【0713】

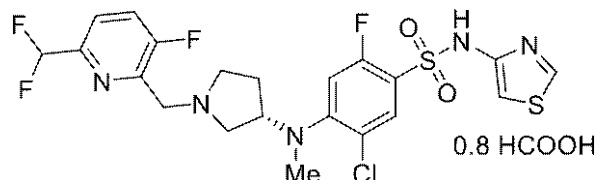
5-クロロ-2-フルオロ-4-((3R, 4S)-3-フルオロピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテート (0.332 g、0.637 mmol) および3-(ジフルオロメチル)ベンズアルデヒド (0.100 g、0.637 mmol) の無水テトラヒドロフラン (4 mL) 中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.268 g、1.27 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で2時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) および酢酸エチル (5 mL) をこの混合物に添加し、そしてその層を分離した。その水相を酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (5 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中0～20%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.152 g、収率43%) : ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.63-7.44 (m, 5H), 7.36-6.80 (m, 1H), 7.23-7.06 (m, 1H), 5.35-4.49 (m, 1H), 4.97-4.83 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.54-2.22 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 548.2 (M + 1), 550.2 (M + 1)。

【0714】

実施例163

(S)-5-クロロ-4-((1-((6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化278】



10

20

30

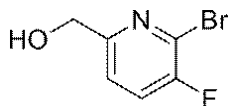
40

50

【0715】

工程1。(6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノールの調製

【化279】



【0716】

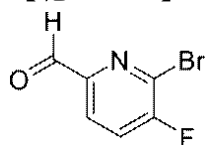
6-ブロモ-5-フルオロピコリン酸(4.50g、20.5mmol)の無水テトラヒドロフラン(60mL)中の溶液に、ボランジメチルスルフィド錯体(10M、5.11mL、51.1mmol)を0℃で添加した。次いで、この混合物を80℃まで2時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物をメタノール(30mL)でクエンチし、そして減圧中で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た(4.0g、収率95%)：MS (ES+) m/z 205.9 (M + 1), 207.9 (M + 1)。

10

【0717】

工程2。6-ブロモ-5-フルオロピコリンアルデヒドの調製

【化280】



20

【0718】

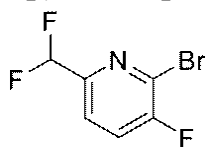
(6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(4.00g、19.4mmol)のクロロホルム(60mL)中の溶液に、二酸化マンガン(8.44g、97.1mmol)を添加し、そして得られた混合物を12時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣の、石油エーテル中2~10%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た(3.00g、収率76%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 8.00 (ddd, J = 1.6, 3.6, 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.54 (m, 1H)。

30

【0719】

工程3。2-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピリジンの調製

【化281】



【0720】

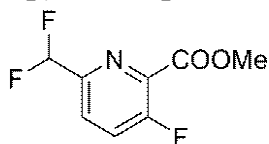
6-ブロモ-5-フルオロピコリンアルデヒド(2.90g、14.2mmol)のジクロロメタン(50mL)中の溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(4.58g、28.4mmol)を少しずつ0℃で添加した。次いで、この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物を氷水(50mL)にゆっくりと注ぎ、そしてジクロロメタン(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中2%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を明黄色油状物として得た(2.00g、収率62%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.63 (m, 1H), 7.63-7.49 (m, 1H), 6.62 (t, J = 55.0 Hz, 1H)。

40

【0721】

工程4。6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピコリン酸メチルの調製

【化 2 8 2】



【0 7 2 2】

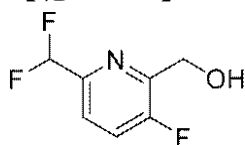
2-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピリジン(1.80 g、7.96 mmol)のメタノール(30 mL)中の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.291 g、0.398 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.06 g、15.9 mmol、2.78 mL)を添加した。得られた混合物を、CO雰囲気下(50 psi)で60℃まで12時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中17%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た(1.30 g、収率79%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (dd, J = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 7.79-7.68 (m, 1H), 6.74 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。

10

【0 7 2 3】

工程5。(6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノールの調製

【化 2 8 3】



20

【0 7 2 4】

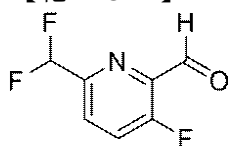
6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピコリン酸メチル(1.30 g、6.34 mmol)および塩化カルシウム(1.76 g、15.9 mmol)の、無水メタノール(20 mL)および無水テトラヒドロフラン(10 mL)中の冷(0℃)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(4.41 g、117 mmol)を少しずつ添加した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで水(10 mL)をこれに添加した。減圧中での濃縮により残渣を得、これを水(10 mL)に溶解させ、そして酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た(1.00 g、収率89%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (dd, J = 3.8, 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 6.68 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 1H)。

30

【0 7 2 5】

工程6。6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピコリンアルデヒドの調製

【化 2 8 4】



40

【0 7 2 6】

(6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)メタノール(1.00 g、5.65 mmol)のクロロホルム(30 mL)中の溶液に、二酸化マンガン(2.46 g、28.3 mmol)を添加し、そしてこの混合物を12時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中5~9%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た(0.70 g、収率71%)。

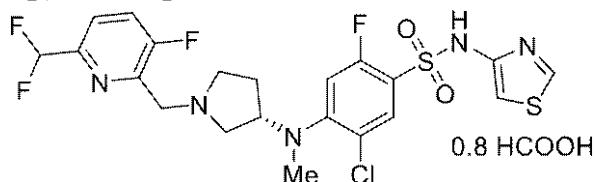
50

%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 3.6, 8.8 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 55.0 Hz, 1H)。

【0727】

工程7。(S)-5-クロロ-4-((1-((6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化285】



10

【0728】

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.100 g、0.234 mmol) および 6-(ジフルオロメチル)-3-フルオロピコリンアルデヒド (0.102 g、0.585 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、酢酸 (0.50 mL) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.148 g、0.702 mmol) を少しずつ添加し、そして得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225 %のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.017 g、収率13%) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.40 (br s, 0.8H), 7.83-7.71 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 55.2 Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 549.9 ($M + 1$), 551.9 ($M + 1$)。

20

【0729】

実施例164~194

30

実施例163に記載される様式と類似の様式で、適切に置換された出発物質および中間体を利用して、以下の化合物を調製した：

【表 E - 1】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
164	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル (1-((5-(トリフルオロメチル)フラン- 2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベン ゼン-スルホンアミド 2,2,2-トリフル オロアセテート	539.2 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.39 (s, 1H), 8.91 (dd, <i>J</i> = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.53-4.25 (m, 1H), 3.70-3.13 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 2H), NH は観察されず。
165	(S)-4-((1-((1-ベンジル-1 <i>H</i> -ピラ ゾール-4-イル)メチル)ピロリジン- 3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2- フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベ ンゼン-スルホンアミドアセテート	561.1 (M + 1), 563.1 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.31 (quintet, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 11.4, 7.9 Hz, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。
166	(S)-5-クロロ-4-((1-(2,3-ジヒドロ- 1 <i>H</i> -インデン-2-イル)ピロリジン-3- イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル)ベンゼン-スル ホンアミドアセテート	507.0 (M + 1), 509.0 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 2H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 3H), 3.19-3.14 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。

10

20

30

【表 E - 2】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
167	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	513.2 (<i>M</i> + 1), 515.2 (<i>M</i> + 1).	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.22 (br s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 4H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 5H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H).
168	(S)-5-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミドアセテート	546.9 (<i>M</i> + 1), 548.9 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz; CD ₃ OD) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.76 (t, <i>J</i> = 74.1 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。
169	(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	533.2 (<i>M</i> + 1), 535.2 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.90 (dd, <i>J</i> = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.21 (td, <i>J</i> = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.70-2.61 (m, 6H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), NH は観察されず。

10

20

30

【表 E - 3】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
170	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル (1-(キノリン-8-イルメチル)-ピロリ ジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール -4-イル)ベンゼン-スルホンアミドア セテート	532.0 (M + 1), 534.0 (M + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.96 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (dq, <i>J</i> = 1.4, 0.5 Hz, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.26-2.12 (m, 2H), NH および COOH は観察されず。
171	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル (1-(4-プロピルベンジル)-ピロリジ ン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール- 4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	523.1 (M + 1)	(400MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 4.32 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.19-2.98 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.66 (sxt, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
172	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)-ピ ロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スル ホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセ テート	513.2 (M + 1), 515.2 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.39 (s, 1H), 10.22-10.61 (m, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.59-4.27 (m, 3H), 3.41 (m, 4H), 2.77 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24-1.98 (m, 2H).
173	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)- ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- N-(チアゾール-4-イル)ベンゼン-ス ルホンアミド 2,2,2-トリフルオロア セテート	529.2 (M + 1), 531.2 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.26 (s, 1H), 10.24-10.55 (m, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.29-7.03 (m, 5H), 4.80-4.54 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.48-3.15 (m, 4H), 2.77 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 3H), 2.16-2.01 (m, 2H).

10

20

30

40

【表 E - 4】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
174	(S)-3-((3-((2-クロロ-5-フルオロ-4-(<i>N</i> -(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-フェニル)(メチル)-アミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)安息香酸メチル	538.8 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 - 3.76 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.84 - 2.79 (m, 1H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H).
175	(S)-5-クロロ-4-((1-(3,3-ジメチルブチル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	477.2 (<i>M</i> + 1), 475.2 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆) δ 11.42-11.38 (br s, 1H), 10.11-9.88 (br s, 1H), 8.93-8.91 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 4.47-4.25 (m, 1H), 3.69-3.08 (m, 6H), 2.77 (m, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 0.96-0.72 (m, 9H).
176	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-((3-メトキシピロリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミドアセテート	512.1 (<i>M</i> + 1), 514.0 (<i>M</i> + 1).	(400MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1.3H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 1.2, 4.6 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.66-3.42 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.34-2.20 (m, 2H), NH および COOH は観察されず。

10

20

30

【表 E - 5】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
177	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-イソプロポキシベンジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド化合物、トリエチルアミンを含む(1:0.35)	539.3 (<i>M</i> + 1), 541.3 (<i>M</i> + 1)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (dd, <i>J</i> = 0.5, 2.2 Hz, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.34 (td, <i>J</i> = 7.8, 0.4 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 2H), 3.47-3.25 (m, 5H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 3H), 2.17-2.10 (m, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), NH は観察されず。
178	(S)-4-((1-((6-ブロモピロリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	560.1 (<i>M</i> + 1), 562.1 (<i>M</i> + 1).	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 4.28-4.16 (m, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 14.3 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H).
179	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-フェネチルピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミドアセテート	495.0 (<i>M</i> + 1)	(400MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 7.08-7.00 (m, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.26-3.24 (m, 1H), 3.20-3.03 (m, 5H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。

10

20

30

【表 E - 6】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
180	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロベンジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	499.2 (<i>M</i> + 1), 501.2 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 3.50 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.75-2.55 (m, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H).
181	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピロール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	484.0 (<i>M</i> + 1), 486.0 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.61 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.96 (ddt, <i>J</i> = 4.5, 2.3, 1.8 Hz, 2H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.77-2.69 (m, 3H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), NH は観察されず。
182	(S)-4-((1-((1 <i>H</i> -インドール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	520.2 (<i>M</i> + 1), 522.2 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆) δ 11.53-11.49 (br s, 1H), 11.41-11.37 (br s, 1H), 10.28-9.99 (m, 1H), 8.91 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 4H), 4.61-4.27 (m, 3H), 3.66-3.14 (m, 4H), 2.75 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H).
183	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	485.2 (<i>M</i> + 1), 487.3 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74-8.72 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 0.2, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.16-3.65 (m, 5H), 3.93-3.89 (m, 3H), 2.81-2.74 (m, 3H), 2.27-2.13 (m, 1H), NH は観察されず。

10

20

30

40

【表 E - 7】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
184	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(イミダゾ[1,5- <i>a</i>]ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	521.0 (<i>M</i> + 1), 523.0 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (dt, <i>J</i> = 6.2, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.84 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 6.4, 0.9 Hz, 1H), 6.71 (ddd, <i>J</i> = 7.3, 6.3, 1.0 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), NH は観察されず。
185	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((2-(トリフルオロメチル)-ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	550.0 (<i>M</i> + 1), 552.0 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 4.8, 0.3 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.71 (dd, <i>J</i> = 10.0, 7.8 Hz, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), NH は観察されず。
186	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(イソキノリン-8-イルメチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	532.2 (<i>M</i> + 1), 534.2 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO <i>d</i> ₆) δ 11.40-11.39 (br s, 1H), 10.74-10.37 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 8.02 (q, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 7.08-7.07 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 2H), 4.57-4.30 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 3H), 2.89-2.72 (m, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H).

10

20

30

40

【表 E - 8】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
187	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル (1-((6-(トリフルオロメチル)-ピリジ ン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イ ル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル) ベンゼン-スルホンアミド	550.2 (<i>M</i> + 1), 552.2 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82- 8.80 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.07 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.78- 7.73 (m, 2H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.3 Hz, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.77-6.76 (m, 1H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.48- 2.39 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H).
188	(S)-5-クロロ-4-((1-(4-クロロベン ジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)ア ミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4- イル)ベンゼン-スルホンアミド	515.2 (<i>M</i> + 1), 517.2 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.39- 7.31 (m, 4H), 7.06 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.50 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.75-2.54 (m, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.13- 2.01 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H).
189	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル (1-((5-メチルチオフェン-2-イル)メ チル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> - (チアゾール-4-イル)ベンゼン-スル ホンアミドアセテート	501.0 (<i>M</i> + 1), 503.0 (<i>M</i> + 1)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.51-8.50 (m, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.03- 6.96 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 4.30- 4.23 (m, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 2.95- 2.81 (m, 6H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。

10

20

30

【表 E - 9】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
190	(S)-4-((1-((1 <i>H</i> -インドール-5-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミドアセテート	520.0 (<i>M</i> + 1), 522.0 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 3.1, 0.6 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.25-2.08 (m, 2H), NH(s)および COOH は観察されず。
191	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-3-メチルベンジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	MS (ES+) <i>m/z</i> 513.2 (<i>M</i> + 1), 515.2 (<i>M</i> + 1).	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.25 (br s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 3H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 5H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.23-2.22 (m, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H).
192	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	496.3 (<i>M</i> + 1), 498.2 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.31 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.78-2.60 (m, 3H), 2.43 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H).

10

20

30

【表 E - 1 0】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
193	(S)-5-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	531.2 (<i>M</i> + 1), 533.2 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.21-6.84 (m, 3H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.76-2.55 (m, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H).
194	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-((6-メトキシピロリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼン-スルホンアミド	512.0 (<i>M</i> + 1), 514.0 (<i>M</i> + 1)	(400MHz, CD ₃ OD) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 3H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 4.34 (quin, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.23 - 2.99 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.22 - 2.19 (m, 1H), 2.09 - 2.06 (m, 1H).

10

20

【0 7 3 0】

実施例 1 9 5 ~ 2 2 0

実施例 1 6 3 に記載される様式と類似の様式で、適切に置換された出発物質および中間体を利用して、以下の化合物を調製した：

【表 F - 1】

実施例番号	名称	MS (ES+) m/z
195	(S)-5-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	532.9 (M + 1), 534.9 (M + 1)
196	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	509.2 (M + 1), 511.2 (M + 1)
197	(S)-5-クロロ-4-((1-(2,5-ジクロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	549.0 (M + 1), 551.0 (M + 1), 553.0 (M + 1)
198	(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	515.0 (M + 1), 517.0 (M + 1)
199	(S)-5-クロロ-4-((1-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	524.0 (M + 1), 526.0 (M + 1)
200	(S)-4-((1-(2-(ベンジルオキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	525.0 (M + 1), 527.0 (M + 1)
201	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(4-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	495.1 (M + 1), 497.0 (M + 1)
202	(S)-4-((1-((1H-ピロール-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	470.0 (M + 1), 472.0 (M + 1)
203	(S)-5-クロロ-4-((1-(2,6-ジメチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	509.0 (M + 1), 511.0 (M + 1)

10

20

30

【表 F - 2】

実施例番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>
204	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((5-メチルフラン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	485.1 (M + 1), 487.1 (M + 1)
205	(S)-5-クロロ-4-((1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	532.9 (M + 1), 534.9 (M + 1)
206	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-メトキシベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	511.0 (M + 1), 513.0 (M + 1)
207	(S)-5-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	516.9 (M + 1), 518.9 (M + 1)
208	(S)-5-クロロ-4-((1-(3-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	515.0 (M + 1), 517.0 (M + 1)
209	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-ヒドロキシベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	497.0 (M + 1), 499.0 (M + 1)
210	(S)-5-クロロ-4-((1-(2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	547.0 (M + 1), 549.0 (M + 1)
211	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	513.0 (M + 1), 515.0 (M + 1)
212	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	499.0 (M + 1), 501.0 (M + 1)
213	(S)-5-クロロ-4-((1-(2,3-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ- <i>N</i> -(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	517.0 (M + 1), 519.0 (M + 1)

10

20

30

40

【表 F - 3】

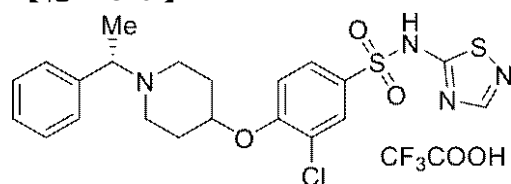
実施例番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>
214	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	549.0 (M + 1), 551.0 (M + 1)
215	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(チオフェン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	486.9 (M + 1), 488.9 (M + 1)
216	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((4-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	495.8 (M + 1), 497.8 (M + 1)
217	(S)-4-((1-(4-ブロモベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	558.8 (M + 1), 560.9 (M + 1)
218	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	499.0 (M + 1), 501.0 (M + 1)
219	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-メトキシベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	510.8 (M + 1), 512.8 (M + 1)
220	(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロ-2-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	513.0 (M + 1), 515.0 (M + 1)

【0731】

実施例 221

(S)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 286】



【0732】

実施例 58 の工程 3 について記載されたような手順に従って、3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを 3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.025 g、収率 6%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (br s, 1H), 7.78-7.66 (m,

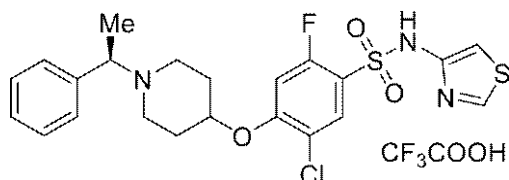
2H), 7.60-7.44 (m, 6H), 7.44-7.29 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 1H), 4.76-4.58 (m, 1H), 3.82-3.23 (m, 2H), 3.02-2.70 (m, 2H), 2.40-1.76 (m, 4H), 1.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 479.0 ($M + 1$), 481.0 ($M + 1$)。

【0733】

実施例222

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化287】



【0734】

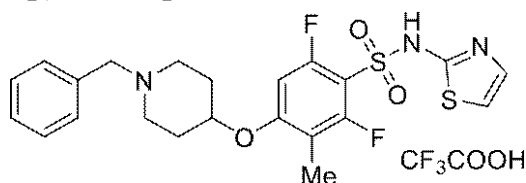
実施例57の工程3について記載されたような手順に従って、3-クロロ-4-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-2, 4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.04 g、収率9%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.37-11.35 (m, 1H), 9.93-9.68 (m, 1H), 8.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.62-7.40 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.59-3.28 (m, 2H), 2.92-2.71 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 496.1 ($M + 1$), 498.1 ($M + 1$)。

【0735】

実施例223

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

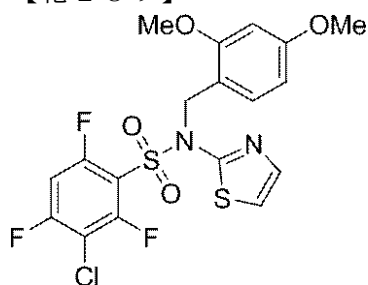
【化288】



【0736】

工程1。3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4, 6-トリフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化289】



【0737】

10

20

30

40

50

N-(2, 4-ジメトキシベンジル)チアゾール-2-アミン(4.11g、16.4 mmol)の無水テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)(150 mL)中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中1.0 Mの溶液(16.40 mL、16.40 mmol)を-78℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、1時間攪拌し、次いで-78℃まで冷却した。これに、3-クロロ-2, 4, 6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(3.96g、14.90 mmol)のテトラヒドロフラン(75 mL)中の溶液を-78℃で添加した。この反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで周囲温度で18時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム(100 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機画分をブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ペンタン中0~30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(3.48g、収率49%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.39-6.36 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

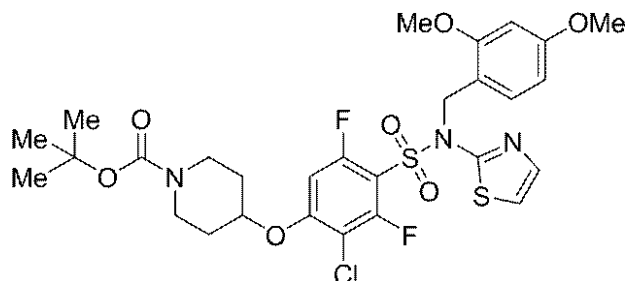
10

【0738】

工程2。4-(2-クロロ-4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)-3, 5-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

20

【化290】



【0739】

30

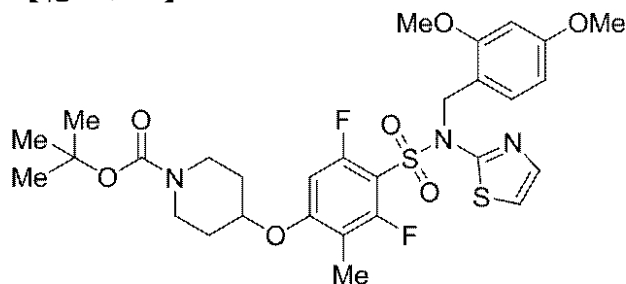
4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.42g、2.10 mmol)および3-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4, 6-トリフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.00g、2.10 mmol)の無水N, N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物(0.17g、4.2 mmol)を周囲温度で添加した。この反応混合物を18時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム(80 mL)でクエンチした。この混合物を酢酸エチル(3×80 mL)で抽出した。合わせた有機画分をブライン(2×80 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてヘプタン中0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.97g、収率70%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.42 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.39-6.36 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 4H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

40

【0740】

工程3。4-(4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)-3, 5-ジフルオロ-2-メチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 2 9 1】



【0 7 4 1】

10

4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.97 g、1.50 mmol)、メチルボロン酸 (0.88 g、14.7 mmol)、およびリン酸カリウム (1.59 g、7.50 mmol) の、無水ジオキサン (30 mL) 中の混合物に、酢酸パラジウム (0.10 g、0.44 mmol) およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.32 g、0.88 mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、そして窒素でスパージし、そして4時間加熱還流させた。次いで、この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして18時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、その残渣を水 (100 mL) で希釈し、そしてこの混合物を酢酸エチル (4×50 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘプタン中0~6%の酢酸エチル (20%のエタノールおよび0.1%の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を灰色がかった油状物として得た (0.93 g、収率97%) : MS (ES+) m/z 640.5 (M + 1)。

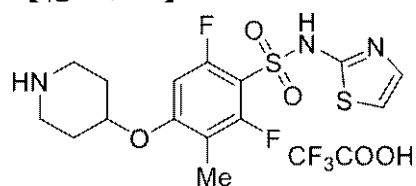
20

【0 7 4 2】

工程4。2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 2 9 2】

30



【0 7 4 3】

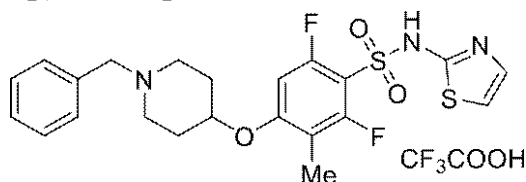
4-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.93 g、1.45 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 mL) を添加した。この混合物を4時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール (20 mL) で処理した。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により、桃色固体を得た (0.73 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 390.2 (M + 1)。

40

【0 7 4 4】

工程5。4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 2 9 3】



【0 7 4 5】

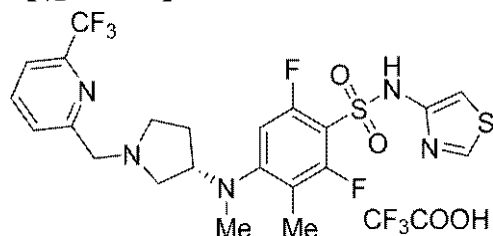
実施例 2 について記載されたような手順に従って、3-クロロ-4-((3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートを 2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.05 g、収率 14%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97-12.88 (m, 1H), 9.81-9.62 (m, 1H), 7.63-7.47 (m, 5H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.06-6.88 (m, 2H), 4.38 (t, J = 0.4 Hz, 2H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.34-3.00 (m, 4H), 2.28-1.72 (m, 7H); MS (ES+) m/z 480.3 ($M + 1$)。 10

【0 7 4 6】

実施例 2 2 4

(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(メチル(1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成 20

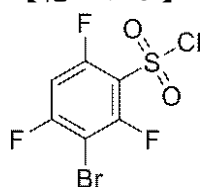
【化 2 9 4】



【0 7 4 7】

工程 1。3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリドの調製 30

【化 2 9 5】



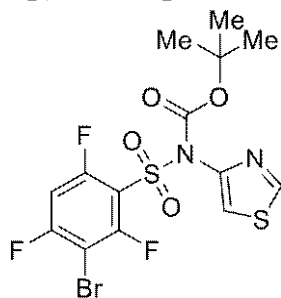
【0 7 4 8】

2-ブロモ-1,3,5-トリフルオロベンゼン (50.00 g、236.00 mmol) に、クロロスルホン酸 (250 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を 80℃まで 12 時間加熱した。この混合物を氷水上に注ぎ、そして酢酸エチル (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、石油エーテルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色油状物として得た (51.00 g、収率 70%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (ddd, J = 9.8, 7.8, 2.2 Hz, 1H)。 40

【0 7 4 9】

工程 2。(3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 2 9 6】



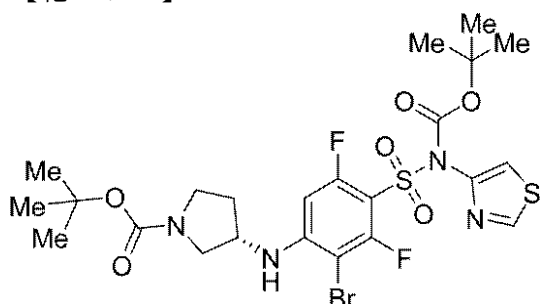
【0 7 5 0】

チアゾール-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (26.90 g、134.00 mmol) の無水テトラヒドロフラン (500 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中 1 M、168 mL、168.0 mmol) を -78℃ で添加した。この反応混合物を -78℃ で 20 分間攪拌し、その後、3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (50.00 g、161.00 mmol) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 中の溶液を -78℃ で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 12 時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を酢酸エチル (3×400 mL) で希釈した。その有機相を水 (3×400 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣のメタノール (100 mL) 中での摩擦により、表題化合物を無色固体として得た (40.00 g、収率 62%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.8, 8.0, 2.2 Hz, 1H), 1.47-1.34 (m, 9H); MS (ES+) m/z 496.9 (M + 23)。

【0 7 5 1】

工程 3。(S)-3-((2-ブロモ-4-(N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 2 9 7】



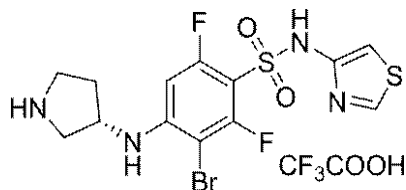
【0 7 5 2】

((3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (38.1 g、80.6 mmol) およびトリエチルアミン (34.0 mL、241.8 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (250 mL) 中の溶液に、(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (15.0 g、80.6 mmol) を添加した。この反応混合物を 18 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (1000 mL) で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (2×250 mL)、ブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 10~80% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (12.6 g、収率 25%) : MS (ES+) m/z 639.2 (M + 1), 641.2 (M + 1)。

【0 7 5 3】

工程 4。(S)-3-ブromo-2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 298】



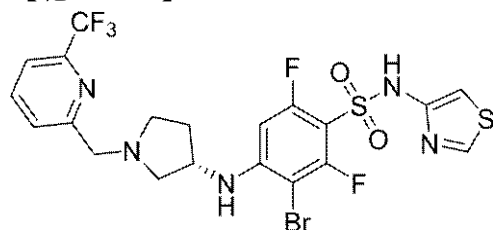
【0754】

(S)-3-(2-bromo-4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-3,5-difluorophenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (12.6 g, 19.70 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (25 mL) を添加した。この混合物を 4 時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール (75 mL) で処理して、表題化合物をオフホワイトの固体として得た (8.20 g、収率 75%) : MS (ES+) m/z 439.0 (M + 1), 441.0 (M + 1)。

【0755】

工程 5。(S)-3-ブromo-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-4-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 299】



【0756】

(S)-3-ブromo-2,6-ジフルオロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (0.80 g, 1.45 mmol) および 6-(トリフルオロメチル)ピコリンアルデヒド (0.38 g, 2.18 mmol) の、無水 N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) および無水ジクロロメタン (5 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.46 g, 2.18 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 18 時間攪拌し、次いで 2 M の水性水酸化ナトリウム (8 mL) およびブライン (8 mL) でクエンチした。この混合物を酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を橙色油状物として得た (0.87 g、定量的収率) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12-8.04 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 4H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 14.0, 1.4 Hz, 1H), 6.21-6.18 (m, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H); MS (ES+) m/z 598.2 (M + 1), 600.3 (M + 1)。

【0757】

工程 6。(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)-4-(1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

Cc1cc(F)c(S(=O)(=O)Nc2ccsc2)c(F)c1N[C@@H]3CCCN3Cc4ccc(C(F)(F)F)n4

(S) - 3 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) - 4 - (1 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド (0. 87 g、1. 45 mmol)、メチル硼酸 (0. 52 g、8. 70 mmol)、およびリン酸カリウム (0. 92 g、4. 35 mmol) の無水ジオキサン (14 mL) 中の混合物に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0. 16 g、0. 14 mmol) を添加した。この反応混合物を、窒素でのスパージにより脱気し、そして6時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後、さらなるメチル硼酸 (0. 52 g、8. 70 mmol)、リン酸カリウム (0. 92 g、4. 35 mmol)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0. 16 g、0. 14 mmol) を添加した。この反応混合物を6時間加熱還流させ、次いで周囲温度まで放冷した。この混合物をセライトのパッドで濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0~10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を灰色がかった油状物として得た (0. 72 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 534.4 (M + 1)。

工程 7。(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-(メチル(1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

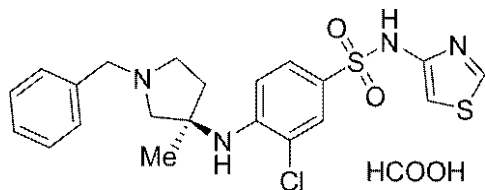
CN1CCCC1Cc2ccc(C(F)(F)F)n2.Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1C(F)(F)F>CC(F)(F)C(=O)O>CC(F)(F)C(=O)O

実施例 155 の工程 4 について記載されたような手順に従って、(S)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを (S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)-4-((1-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中 10~50% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.070 g、収率 6%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 10.58-10.40 (m, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (td, J = 0.4, 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 2H), 4.30-4.07 (m, 1H), 3.76-3.12 (m, 4H), 2.70-2.66 (m, 3H), 2.28-2.01 (m, 5H); MS (E S+) m/z 548.2 (M + 1)。

【 0 7 6 1 】

実施例 2 2 5

(R) - 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成
【化 3 0 2】

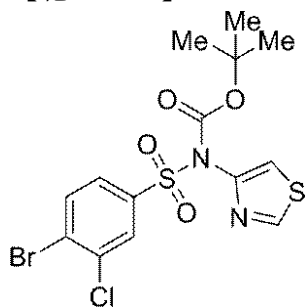


【 0 7 6 2 】

10

工程 1。 (4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチルの調製

【化 3 0 3】



20

【 0 7 6 3 】

チアゾール - 4 - イルカルバミン酸 t e r t - ブチル (2 6 . 5 g、1 3 2 . 3 m m o l) の無水テトラヒドロフラン (3 0 0 m L) 中の混合物に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (1 8 5 . 3 m L、1 8 5 . 3 m m o l) を - 7 8 ° C で添加した。この反応混合物を 0 ° C まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を - 7 8 ° C まで冷却した後に、4 - ブロモ - 3 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (4 9 . 8 8 g、1 7 2 . 0 m m o l) の無水テトラヒドロフラン (2 0 0 m L) 中の溶液をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、3 時間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) を添加することによりクエンチした。この混合物を水 (3 0 0 m L) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 3 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣のメタノール (2 0 0 m L) 中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (3 5 . 0 g、収率 5 8 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85-8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28-8.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.59-7.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); MS (ES+) m/z 352.9 (M - 99), 354.9 (M - 99)。

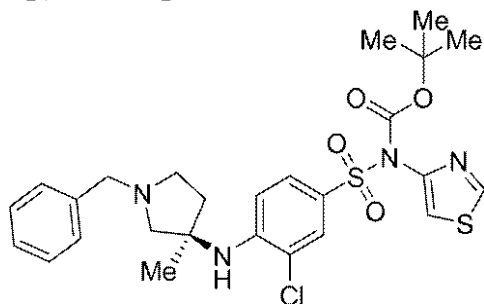
30

【 0 7 6 4 】

工程 2。 (R) - ((4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチルの調製

40

【化 3 0 4】



【0 7 6 5】

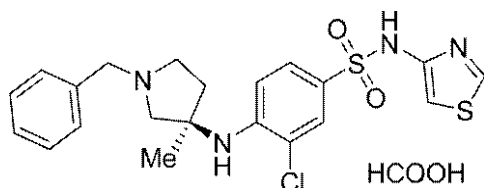
10

(R) - 1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - アミン (WO 2013063459 に従って調製、0.230 g、1.2 mmol) および (4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル) スルホニル (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.548 g、1.2 mmol) の無水トルエン (5 mL) 中の混合物に、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (0.21 g、0.363 mmol)、炭酸セシウム (1.20 g、3.6 mmol)、およびビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (0.139 g、0.242 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 100 °C まで 12 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、水 (10 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 10 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (0.400 g、収率 54 %) : MS (ES+) m/z 563.2 (M + 1), 565.2 (M + 1)。

20

【0 7 6 6】

工程 3。(R) - 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロフェニル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製【化 3 0 5】



30

【0 7 6 7】

(R) - ((4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.400 g、0.71 mmol) に、ジオキサン中 4 M の塩化水素の溶液 (10 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.021 g、収率 6 %) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.23 (qd, J = 4.2, 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 2.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.86 (ddd, J = 5.2, 7.2, 12.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 463.0。

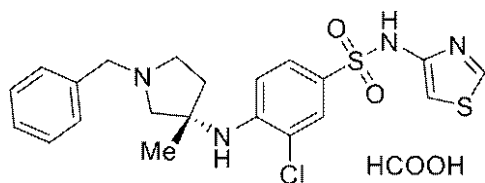
40

【0 7 6 8】

実施例 2 2 6

50

(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成
【化306】

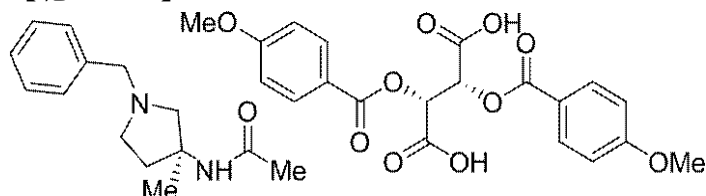


【0769】

工程1。(S)-N-(1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド(2R, 3R)-2, 3-ビス((4-メトキシベンゾイル)オキシ)スクシネートの調製

10

【化307】



【0770】

(-)O, O'-ジ-p-トルオイル-L-酒石酸(11.5g、27.7mmol)のエタノール(200mL)中の溶液に、N-(1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド(9.0g、38.7mmol)を添加した。この混合物を10℃で15分間攪拌し、次いで70℃まで10分間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして48時間攪拌した。生じた固体を濾別し、そのフィルターケーキをエタノール(100mL)で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、無色固体を得た。この固体をエタノール(100mL)に溶解させ、30分間加熱還流させ、そして周囲温度まで放冷した。生じた沈殿物を濾別して、無色固体を得た。この再結晶の工程を2回繰り返して、表題化合物を無色固体として得た(20.9g、収率33%)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 5.69 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.24 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 2個のCOOHは観察されず。

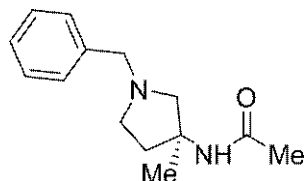
20

30

【0771】

工程2。(S)-N-(1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミドの調製

【化308】



40

【0772】

(S)-N-(1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド(2R, 3R)-2, 3-ビス((4-メトキシベンゾイル)オキシ)スクシネート(6.0g、9.2mmol)の水(40mL)中の混合物に、炭酸カリウム(3.8g、27.6mmol)を添加し、そしてこの混合物を10℃で2時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。この濾液を減圧下で濃縮することに

50

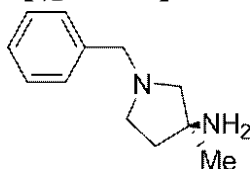
より、(S)-N-(1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミドを黄色固体として得た(2.0 g、収率93%、100% ee)。エナンチオ純度(enantiopurity)を、超臨界二酸化炭素中5~40%のイソプロパノール(0.05%のジエチルアミンを含む)を溶出液として3 mL/分の流量で、およびChiralpak IC-3カラム(100×4.6 mm、3 μm)を使用する、超臨界流体クロマトグラフィーによって決定した。(S)-N-(1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミドについてのデータ:¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)。

10

【0773】

工程3。(S)-1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-アミンの調製

【化309】



【0774】

(S)-N-(1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド(1.5 g、6.4 mmol)に6 Mの塩酸(5 mL)を添加し、そしてこの混合物を100℃まで36時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を水酸化ナトリウムでpH 11~12に調整し、次いで酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(3×10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を暗色油状物として得た(1.0 g、収率83%):¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.16 (m, 5H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.80 (dt, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.37 (dt, J = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.78 (ddd, J = 13.2, 8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), NHは観察されず。

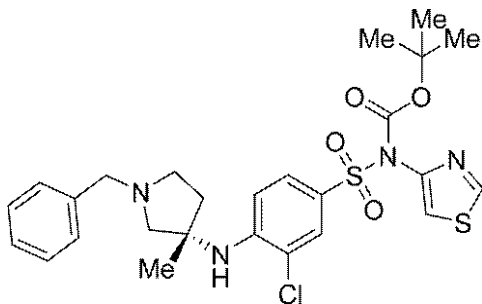
20

30

【0775】

工程4。(S)-((4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化310】



40

【0776】

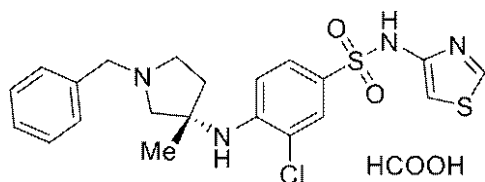
実施例225の工程2に記載されるような手順に従って、(R)-1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-アミンを(S)-1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-アミンで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た(0.015 g、収率5%): MS (ES+) m/z 563.1 (M + 1), 565.1 (M + 1)。

【0777】

工程5。(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)

50

－ 3－クロロ－N－（チアゾール－ 4－イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製
【化 3 1 1】



【 0 7 7 8】

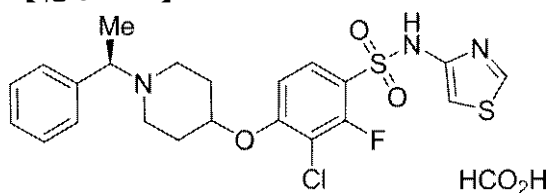
実施例 2 2 5 の工程 3 に記載されるような手順に従って、（R）－（（4－（（1－ベンジル－ 3－メチルピロリジン－ 3－イル）アミノ）－ 3－クロロフェニル）スルホニル）（チアゾール－ 4－イル）カルバミン酸 t e r t－ブチルを（S）－（（4－（（1－ベンジル－ 3－メチルピロリジン－ 3－イル）アミノ）－ 3－クロロフェニル）スルホニル）（チアゾール－ 4－イル）カルバミン酸 t e r t－ブチルで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0. 0 2 7 g、収率 5 4 %）：
¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.87（d, J = 2.1 Hz, 1H）, 8.25（s, 1H）, 7.65（d, J = 2.4 Hz, 1H）, 7.54（dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H）, 7.31（d, J = 4.4 Hz, 4H）, 7.27-7.20（m, 1H）, 7.08（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 6.97（s, 1H）, 5.48（s, 1H）, 3.68-3.51（m, 1H）, 2.78（d, J = 9.8 Hz, 1H）, 2.73-2.68（m, 1H）, 2.59-2.53（m, 2H）, 2.18-2.09（m, 1H）, 1.90-1.82（m, 1H）, 1.44（s, 3H）, NHおよびCOOHは観察されず； MS（ES+） m/z 463.2（M + 1）, 465.2（M + 1）。

【 0 7 7 9】

実施例 2 2 7

（R）－ 3－クロロ－ 2－フルオロ－ 4－（（1－（1－フェニルエチル）ピペリジン－ 4－イル）オキシ）－N－（チアゾール－ 4－イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

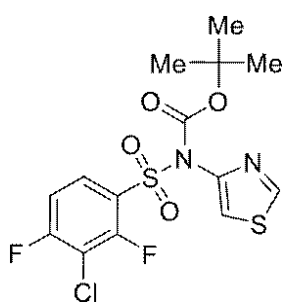
【化 3 1 2】



【 0 7 8 0】

工程 1。（（3－クロロ－ 2， 4－ジフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール－ 4－イル）カルバミン酸 t e r t－ブチルの調製

【化 3 1 3】



【 0 7 8 1】

N－チアゾール－ 4－イルカルバミン酸 t e r t－ブチル（1 1 0 g、5 4 9 mmol）の無水テトラヒドロフラン（1 0 0 0 mL）中の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（テトラヒドロフラン中 1 M、6 5 9 mL、6 5 9 mmol）を－ 7 8℃で添加した。この混合物を 5℃まで温め、その後、3－クロロ－ 2， 4－ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド（1 6 3 g、6 5 9 mmol）のテトラヒドロフラン（3 0 0 mL）

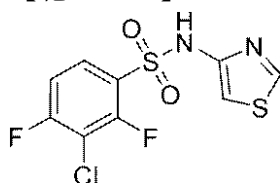
L) 中の冷 (−78℃) 溶液をこれに滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム (200 mL) で希釈した後、この混合物を酢酸エチル (3×1000 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣のメタノール (300 mL) での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (75 g、収率33%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); MS (ES+) m/z 432.8 (M + 23), 434.8 (M + 23)。

【0782】

10

工程2。3-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化314】



【0783】

((3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (2.50 g、6.09 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (7 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣のジエチルエーテル (25 mL) での摩砕により、表題化合物を淡黄色固体として得 (1.74 g、収率92%)、これをさらに精製せずに使用した: MS (ES+) m/z 311.1 (M + 1), 313.1 (M + 1)。

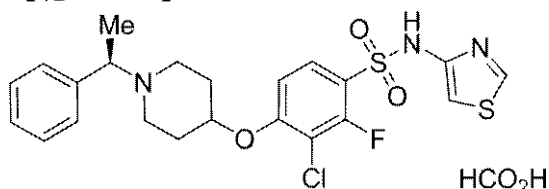
20

【0784】

工程3。(R)-3-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

30

【化315】



【0785】

3-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.241 g、0.774 mmol) および (R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール (0.159 g、0.774 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウムの鉱油中60%の分散物 (0.092 g、2.32 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、手早く攪拌している飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) にゆっくりと添加した。得られたスラリーを濾過し、そして得られた固体を、水 (0.5%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配を使用する逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.010 g、収率2.6%) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.64 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.62 (t, J = 0.3 Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.69-1

40

50

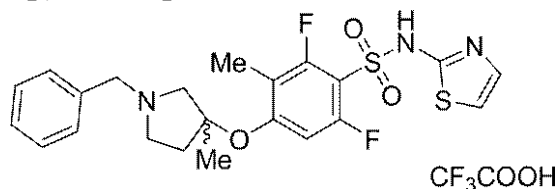
.59 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 496.2 ($M + 1$), 498.2 ($M + 1$)。

【0786】

実施例228

rac-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド, 2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化316】

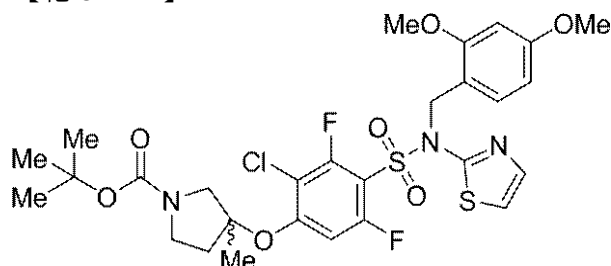


10

【0787】

工程1。rac-3-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェノキシ)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化317】



20

【0788】

3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (WO 2015035278に従って調製、1.19g、5.91mmol) および3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (2.83g、5.91mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (10mL) 中の混合物に、水素化ナトリウム (鉱油中60%の分散物、0.496g、12.41mmol) を0℃で添加した。この混合物を周囲温度で48時間攪拌し、0℃まで冷却し、そして飽和アンモニウム溶液 (40mL) で希釈した。この混合物を酢酸エチル (3×60mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (80mL)、ブライン (80mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘプタン中0%~50%のアセトンの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.22g、収率6%) : MS (ES-) m/z 508.2 ($M - 151$), 510.2 ($M - 151$)。

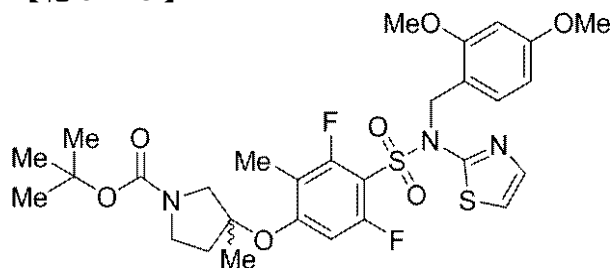
30

【0789】

工程2。3-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェノキシ)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

40

【化 3 1 8】



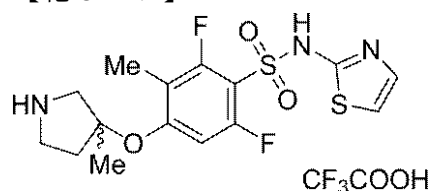
【0790】

3-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェノキシ)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.22 g, 0.33 mmol) およびメチルboron酸 (0.11 g, 1.83 mmol) の無水1,4-ジオキサン (10 mL) 中の混合物に、リン酸三カリウム (0.21 g, 0.99 mmol) を添加し、そしてこの混合物を、アルゴンを15分間スパージすることにより脱気した。次いで、これにトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (0.049 g, 0.132 mmol) および酢酸パラジウム (II) (0.015 g, 0.07 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物をマイクロ波反応器内で101℃まで12分間加熱した。次いで、この反応混合物をこのマイクロ波反応器から取り出し、次いで100℃まで4時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして珪藻土のパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル (2×15 mL) で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その残渣の減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘプタン中0~50%のエチルアセトンの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.065 g, 収率31%) : MS (ES+) m/z 640.3 (M + 1)。

【0791】

工程3。rac-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-((3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 3 1 9】



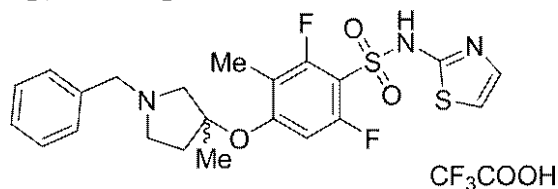
【0792】

実施例1の工程4について記載されたような手順に従って、4-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)フェノキシ)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを3-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェノキシ)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.051 g, 定量的収率) : MS (ES+) m/z 390.1 (M + 1)。

【0793】

工程4。rac-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 3 2 0】



【0 7 9 4】

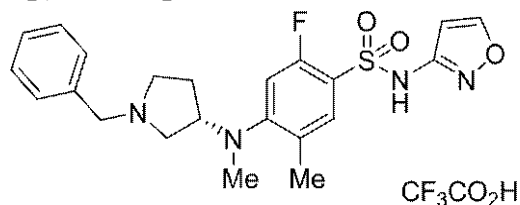
実施例 3 6 の工程 3 について記載されたような手順に従って、(S)-3-クロロ-4-(エチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートを 2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-((3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてこの表題化合物による精製は、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC であった。表題化合物を無色固体として得た(0.026 g、収率 43%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.96 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.60-7.39 (m, 5H), 7.33 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.98-6.86 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.00-3.20 (m, 4H), 2.68-2.09 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.61 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 480.3 (M + 1)。

【0 7 9 5】

実施例 2 2 9

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

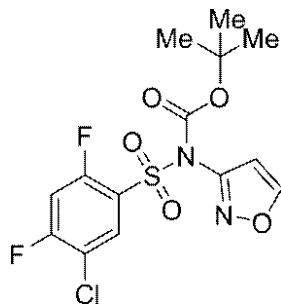
【化 3 2 1】



【0 7 9 6】

工程 1。(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル(イソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 3 2 2】



【0 7 9 7】

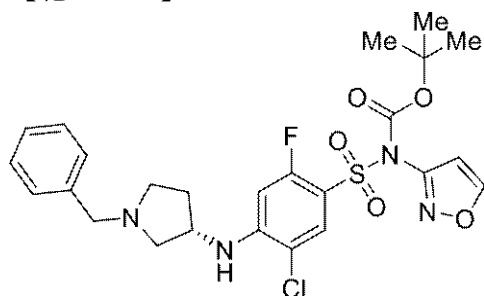
イソオキサゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル(10.00 g、54.30 mmol)の無水テトラヒドロフラン(200 mL)中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液(81.5 mL、81.50 mmol)を-78℃で添加した。この反応物を-78℃で 30 分間攪拌し、次いで 5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(13.40 g、54.30 mmol)の無水テトラヒドロフラン(50 mL)中の溶液をこれに滴下により添加した。こ

の反応溶液を周囲温度まで温め、そして16時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(200 mL)で希釈し、次いで飽和塩化アンモニウム(100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そして得られた残渣をジエチルエーテル(75 mL)で摩砕して、表題化合物を淡黄色固体として得た(6.21 g、収率29%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 10.0, 9.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 1.31 (s, 9H); MS (ES+) m/z 395.1 (M + 1), 396.1 (M + 1)。

【0798】

工程2。(S) - (4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) スルホニル) (イソオキサゾール - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化323】



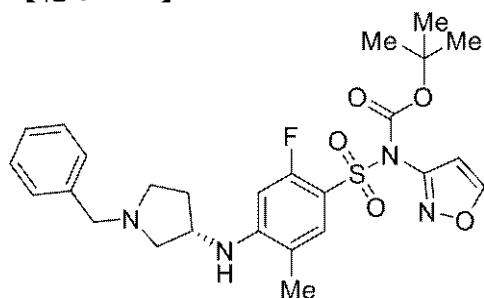
【0799】

((5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (イソオキサゾール - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (6.21 g、15.80 mmol) の無水N, N - ジメチルホルムアミド (200 mL) 中の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (8.20 mL、47.30 mmol) を添加し、その後、(S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - アミン (2.78 g、15.80 mmol) を0℃で30分間の時間をかけて添加した。この反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで酢酸エチル (200 mL) で希釈し、そして飽和塩化アンモニウム (3 × 100 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘプタン中20～60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を褐色ガム状物質として得た (4.82 g、収率56%) : MS (ES+) m/z 551.2 (M + 1), 553.2 (M + 1)。

【0800】

工程3。(S) - ((4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) スルホニル) (イソオキサゾール - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

【化324】



【0801】

(S) - 3 - ((4 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) アミノ) ピロ

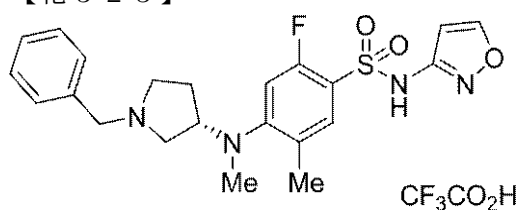
リジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (4.82 g、8.76 mmol)、メチルボロン酸 (4.13 g、70.10 mmol)、リン酸三カリウム (7.43 g、35.10 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (0.64 g、1.75 mmol) および酢酸パラジウム (0.19 g、0.08 mmol) 中の混合物に、1,4-ジオキサン (150 mL) を添加した。得られた混合物を、窒素を15分間スパーズすることにより脱気し、次いで8時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物をセライトのパッドで濾過した。その濾液を酢酸エチル (150 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘプタン中20~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を褐色ガム状物質として得た (3.50 g、収率75%) : MS (ES+) *m/z* 531.2 (*M* + 1)。

10

【0802】

工程4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化325】



20

【0803】

実施例103の工程4に記載されるような手順に従って、(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)スルホニル)(イソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.039 g、収率9%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.80 (br s, 1H), 10.36-10.16 (m, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 5H), 7.07 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 4.24-4.04 (m, 1H), 3.42-3.20 (m, 4H), 2.69-2.62 (m, 3H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 445.4 (*M* + 1)。

30

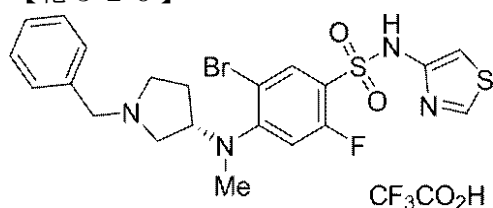
【0804】

実施例230

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-ブromo-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

40

【化326】

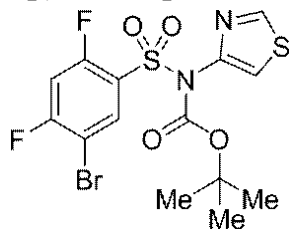


【0805】

工程1。((5-ブromo-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

50

【化 3 2 7】



【0 8 0 6】

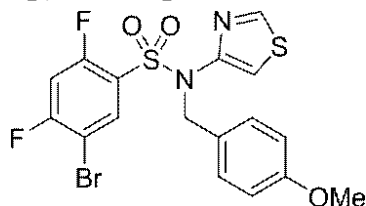
実施例 1 0 2 の工程 2 について記載されたような手順に従って、3-クロロ-2, 4, 6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリドを5-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてメタノール (5 0 m L) での摩砕による精製により、表題化合物を無色固体として得た (7. 7 5 g、収率 7 5 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.3, 7.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。

10

【0 8 0 7】

工程 2。5-ブロモ-2, 4-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 2 8】



20

【0 8 0 8】

((5-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (7. 7 5 g、1 7. 0 2 mmol) のジクロロメタン (1 0 m L) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 0 m L) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 8 時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣を無水 N, N-ジメチルホルムアミド (5 0 m L) に溶解させた。次いで、この混合物に重炭酸ナトリウム (7. 1 5 g、8 5. 1 1 mmol) および 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (4. 6 2 m L、3 4. 0 4 mmol) を添加した。この反応混合物を 4 5 °C まで 1 8 時間加熱し、次いで酢酸エチル (1 8 0 m L) で希釈した。その有機相を水 (1 5 0 m L)、飽和塩化アンモニウム (2 × 5 0 m L)、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣のメタノール (6 0 m L) での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (6. 5 7 g、収率 8 1 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7. 9 6 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 6.81-6.77 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); MS (ES+) m/z 475.2 (M + 1), 477.2 (M + 1)。

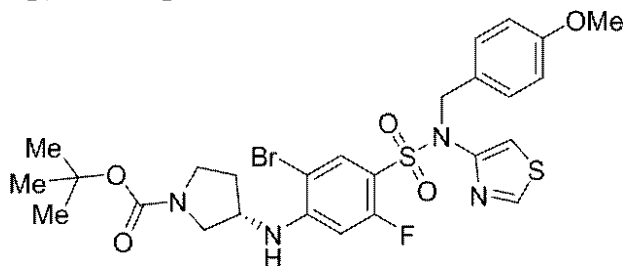
30

40

【0 8 0 9】

工程 3。(S)-3-((2-ブロモ-5-フルオロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 3 2 9】



【0 8 1 0】

5-ブロモ-2, 4-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (10.00 g, 21.01 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (7.26 g, 52.50 mmol) および (S)-1-ベンジルピロリジン-3-アミン (3.91 g, 21.00 mmol) を添加した。この溶液を 40℃ で 16 時間攪拌し、次いで水 (800 mL) で希釈した。生じた沈殿物を濾過により集め、そして水 (500 mL) で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、表題化合物を褐色ガム状物質として得た (9.80 g、収率 73%) : MS (ES+) m/z 681.1 (M + 1), 683.1 (M + 1)。

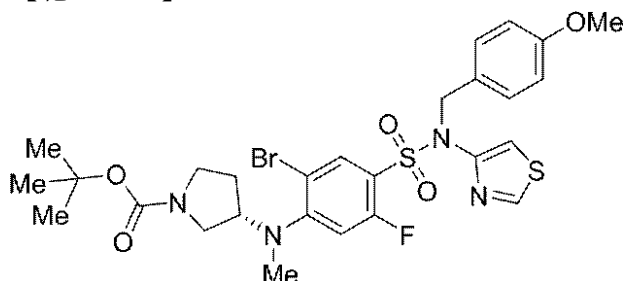
10

【0 8 1 1】

工程 4。(S)-3-((2-ブロモ-5-フルオロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

20

【化 3 3 0】



30

【0 8 1 2】

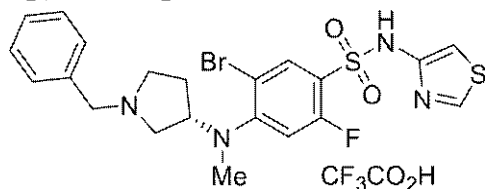
(S)-3-((2-ブロモ-5-フルオロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.50 g, 0.78 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の溶液に、ヨードメタン (0.49 mL, 7.80 mmol) を添加し、その後、水素化ナトリウム (0.094 g, 2.34 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで、水 (5 mL) を添加することによりクエンチした。沈殿した固体を濾別し、次いで酢酸エチル (50 mL) に懸濁させた。得られた混合物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を褐色固体として得 (0.51 g、定量的収率)、これをさらに精製せずに使用した : MS (ES+) m/z 655.1 (M + 1), 657.1 (M + 1)。

40

【0 8 1 3】

工程 5。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-ブロモ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 3 3 1】



【0 8 1 4】

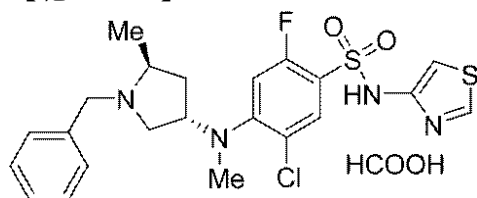
(S) - 3 - ((2 - ブロモ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (4 - メトキシベンジル) - N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 5 1 g , 0 . 7 8 m m o l) のジクロロメタン (1 m L) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 . 1 m L) を添加し、そして得られた溶液を 1 . 5 時間加熱還流させた。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いで減圧中で濃縮して、残渣を得た。この残渣に、N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 、ベンズアルデヒド (0 . 1 6 g , 1 . 5 6 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 5 0 g , 2 . 3 4 m m o l) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、5 % の水性塩化リチウム (1 0 m L) を添加することによりクエンチし、そして酢酸エチル (3 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0 . 1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相 H P L C による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 0 5 0 g 、収率 1 0 %) : ¹H NMR (300 MHz , DMSO-d₆) δ 11.41 (s , 1H) , 9.97 (s , 1H) , 8.92 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 7.93 (d , J = 7.7 Hz , 1H) , 7.48-7.46 (m , 5H) , 7.30 (s , 1H) , 7.10 (d , J = 2.1 Hz , 1H) , 4.45-4.35 (m , 3H) , 3.55-3.37 (m , 4H) , 2.85-2.60 (m , 3H) , 2.21-2.12 (m , 2H) ; M S (ES+) m/z : 525.0 (M + 1) , 527.0 (M + 1) 。

【0 8 1 5】

実施例 2 3 1

4 - (((3 S , 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

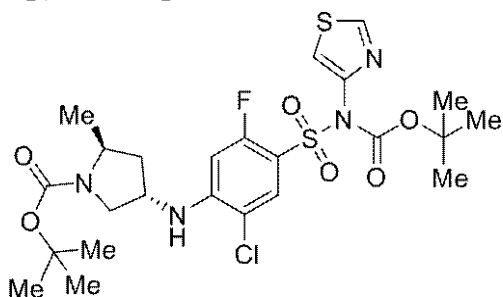
【化 3 3 2】



【0 8 1 6】

工程 1。 (2 S , 4 S) - 4 - ((4 - (N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) アミノ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルの調製

【化 3 3 3】



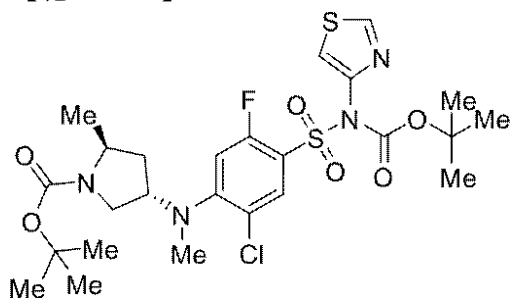
【0 8 1 7】

((5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.71 g、4.16 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (8 mL) 中の溶液に、(2*S*, 4*S*)-4-(4-(*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-(チアゾール-4-イル) スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル) (メチル) アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの添加し、その後、トリエチルアミン (0.70 mL、4.99 mmol) を添加した。得られた溶液を周囲温度で16時間攪拌した。この粗製反応混合物を、ヘプタン中0~100%の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (1.62 g、収率55%)。

【0818】

工程2。(2*S*, 4*S*)-4-(4-(*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-(チアゾール-4-イル) スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル) (メチル) アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの調製

【化334】



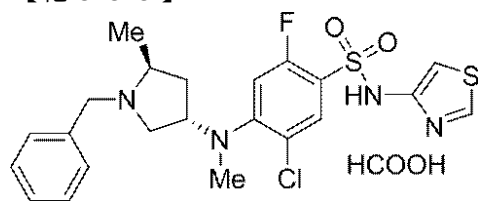
【0819】

実施例101の工程3に記載されるような手順に従って、(S)-3-(4-(*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-(チアゾール-4-イル) スルファモイル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを(2*S*, 4*S*)-4-(4-(*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-(チアゾール-4-イル) スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル) アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色固体として得た (1.08 g、収率65%) : MS (ES+) *m/z* 605.3 (*M* + 1), 607.4 (*M* + 1)。

【0820】

工程3。4-(4-(3*S*, 5*S*)-1-ベンジル-5-メチルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-*N*-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化335】



【0821】

実施例101の工程4に記載されるような手順に従って、(S)-3-(4-(*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-(チアゾール-4-イル) スルファモイル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを(2*S*, 4*S*)-4-(4-(*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-(チアゾール-4-イル) スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル) (メチル) アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.46 g、収率31%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 5H), 7.17

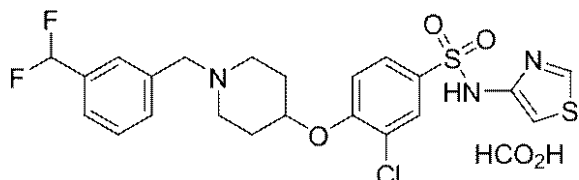
(d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.43-3.27 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS(ES+) m/z 495.2, 497.2 ($M + 1$)。注記: 酸性プロトンは観察されず。

【0822】

実施例232

3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化336】

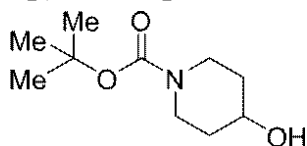


10

【0823】

工程1。4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化337】



20

【0824】

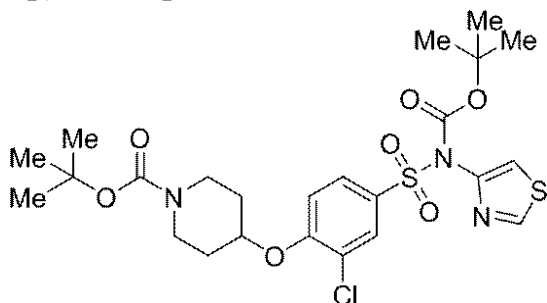
4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.00g、10.0mmol)のメタノール(2mL)中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.45g、12.1mmol)のメタノール(2mL)中の溶液を0℃で添加した。この混合物を0℃で1時間攪拌し、水(10mL)の添加によりクエンチし、そしてジクロロメタン(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×10mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た(1.70g、収率85%)： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.87-3.79 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.03 (br s, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.44-1.33 (m, 2H), OHは観察されず。

30

【0825】

工程2。4-(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化338】



40

【0826】

鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物(0.087g、2.19mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中の混合物に、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.40g、1.99mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中の溶液を0℃で添加した。この溶液を周囲温度で30分間攪拌し

50

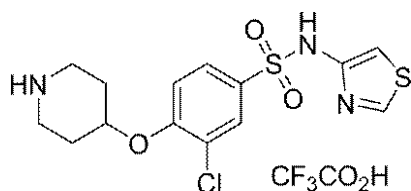
、次いで（３-クロロ-４-フルオロフェニル）スルホニル（チアゾール-４-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（０．８６ｇ、２．１９mmol）の *N,N*-ジメチルホルムアミド（４mL）中の溶液をこれに滴下により添加した。この混合物を周囲温度で１時間攪拌し、次いで、この反応を、飽和塩化アンモニウム（１０mL）の添加によりクエンチした。この混合物を酢酸エチル（３×５０mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２０mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中１０～２５％の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た（０．１７ｇ、収率１５％）：MS（ES⁺） *m/z* 596.0（*M* + 23），598.0（*M* + 23）。

10

【0827】

工程３．３-クロロ-４-（ピペリジン-４-イルオキシ）-*N*-（チアゾール-４-イル）ベンゼンスルホンアミド２，２，２-トリフルオロアセテートの調製

【化339】



【0828】

４-（４-（*N*-（*tert*-ブトキシカルボニル）-*N*-（チアゾール-４-イル）スルファモイル）-２-クロロフェノキシ）ピペリジン-１-カルボン酸 *tert*-ブチル（０．１７ｇ、０．３０mmol）、ジクロロメタン（５mL）の混合物に、トリフルオロ酢酸（１mL）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で１時間攪拌した。次いで、この混合物を減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た（０．０７１ｇ、定量的収率）：MS（ES⁺） *m/z* 374.0（*M* + 1），376.0（*M* + 1）。

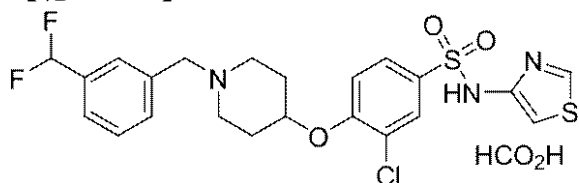
20

【0829】

工程４．３-クロロ-４-（（１-（３-（ジフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン-４-イル）オキシ）-*N*-（チアゾール-４-イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

30

【化340】



【0830】

３-クロロ-４-（ピペリジン-４-イルオキシ）-*N*-（チアゾール-４-イル）ベンゼンスルホンアミド２，２，２-トリフルオロアセテート（０．４８ｇ、１．００mmol）の無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド（２．５０mL）中の溶液に、３-（ジフルオロメチル）ベンズアルデヒド（０．２３ｇ、１．５０mmol）を添加し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．６４ｇ、３．００mmol）を添加した。この反応混合物を周囲温度で１６時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中１０～１００％の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水（０．１％のギ酸を含む）中２０～５０％のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相 *HPLC* によるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た（０．２６ｇ、収率５１％）：¹H NMR（３００ MHz，DMSO-*d*₆） δ 8.89（d，*J* = 2.2 Hz，1H），8.15（s，1H），7.84（d，*J* = 2.3 Hz，1H），7.72（dd，*J* = 8.8，2.3 Hz，1H），7.64（s，1H），7.59-7.54（m，3H），7.39（d，*J* = 9.0 Hz，1H），7.09（d，*J* = 2.2 Hz，1H），7.05（t，*J* = 55.8 Hz，1H），4.7

40

50

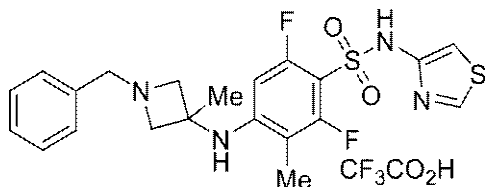
7-4.75 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 513.9 (M + 1), 515.9 (M + 1)。

【0831】

実施例233

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化341】

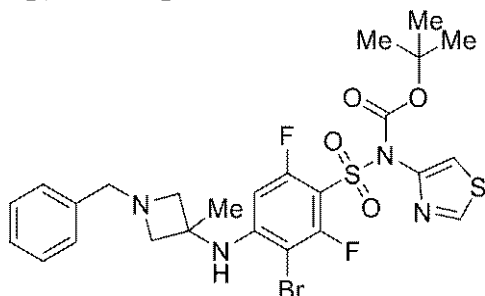


10

【0832】

工程1。(4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化342】



20

【0833】

((3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.07g, 2.26mmol)の無水ジメチルスルホキシド(11mL)中の溶液に、炭酸カリウム(0.47g, 3.39mmol)および1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-アミン(0.40g, 2.26mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、その後、さらなる1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-アミン(0.30g, 1.70mmol)を添加した。次いで、この反応混合物を50℃まで2時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物をブライン(50mL)で希釈し、そしてジエチルエーテル(5×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘプタン中20~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(1.02g, 収率72%): MS (ES+) m/z 629.2 (M + 1), 631.3 (M + 1)。

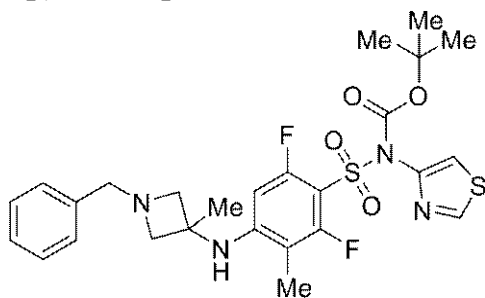
30

40

【0834】

工程2。(4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 3 4 3】



【0 8 3 5】

10

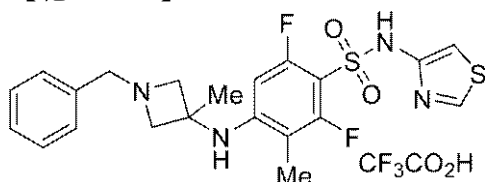
実施例 2 2 4 の工程 6 に記載されるような手順に従って、(S)-3-ブromo-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-4-((1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドと((4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-ブromo-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)-(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルのための重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色固体として得た(0.45 g、収率 50%)：MS (ES+) m/z 565.2 (M + 1)。

【0 8 3 6】

工程 3。4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

20

【化 3 4 4】



【0 8 3 7】

((4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.45 g、0.80 mmol)の無水ジクロロメタン(8 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.61 mL)を添加した。この反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール(2 mL)で処理し、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.050 g、収率 11%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 10.80-10.59 (m, 1H), 8.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 5H), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.96-5.91 (m, 1H), 4.41-4.40 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 4H), 1.96 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 4.9 Hz, 3H), NHは観察されず；MS (ES+) m/z 465.2 (M + 1)。

30

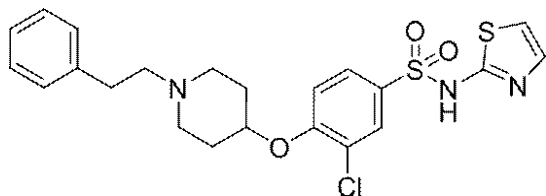
40

【0 8 3 8】

実施例 2 3 4

3-クロロ-4-((1-フェネチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 3 4 5】



【0 8 3 9】

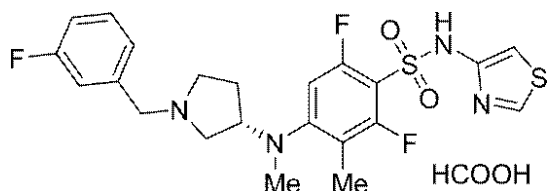
実施例 5 の工程 4 について記載されたような手順に従って、3-（ジフルオロメトキシ）ベンズアルデヒドを 2-フェニルアセトアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.12 g、収率 41%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 12.13（br s, 1H），7.71（d, J = 2.2 Hz, 1H），7.65（dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H），7.32（d, J = 8.8 Hz, 1H），7.28-7.13（m, 6H），6.78（d, J = 4.5 Hz, 1H），4.68-4.61（m, 1H），2.86-2.74（m, 4H），2.70-2.65（m, 2H），2.60-2.52（m, 2H），2.00-1.93（m, 2H），1.77-1.67（m, 2H）；MS（ES+）m/z: 478.0（M + 1），480.0（M + 1）。

【0 8 4 0】

実施例 2 3 5

（S）-2，6-ジフルオロ-4-（（1-（3-フルオロベンジル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-3-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

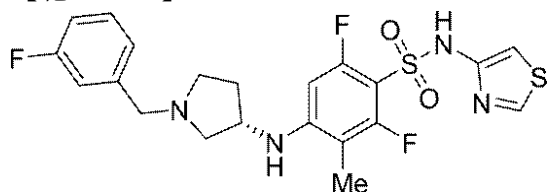
【化 3 4 6】



【0 8 4 1】

工程 1。（S）-2，6-ジフルオロ-4-（（1-（3-フルオロベンジル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-3-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 4 7】



【0 8 4 2】

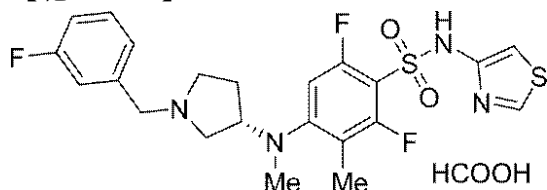
（S）-2，6-ジフルオロ-3-メチル-4-（ピロリジン-3-イルアミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド 2，2，2-トリフルオロアセテート（0.20 g、0.41 mmol）および 3-フルオロベンズアルデヒド（0.087 mL、0.82 mmol）の、ジクロロメタン（2 mL）および N，N-ジメチルホルムアミド（1 mL）中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.173 g、0.82 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。2 M の水酸化ナトリウム（3 mL）および ブライン（3 mL）を添加した後に、この混合物を酢酸エチル（4 mL）で抽出した。その水層を飽和塩化アンモニウム（5 mL）で希釈し、そして酢酸エチル（2 × 5 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム（2 mL）、ブライン（3 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中 0～60% の酢酸エチル（20% のエタノールおよび 0.1% の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得

た (0.18 g、収率 91%) : MS (ES+) m/z 483.2 (M + 1)。

【0843】

工程 2。(S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(3-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化348】



10

【0844】

(S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(3-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.152 g、0.32 mmol) の、1,2-ジクロロエタン (1.5 mL) および トリフルオロ酢酸 (3.0 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.208 g、0.98 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 3 日間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 0~100% の酢酸エチル (20% のエタノールおよび 0.1% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水 (0.5% のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC によるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.034 g、収率 20%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 0.9H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.18-7.03 (m, 3H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 13.4, 1.4 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.63 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.76-2.53 (m, 6H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 1H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 497.3 (M + 1)。

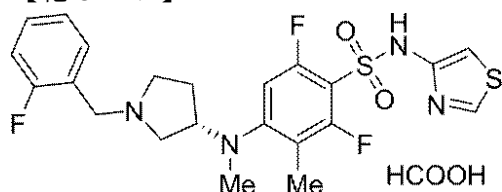
20

【0845】

実施例 236

(S)-2,6-ジフルオロ-4-((1-(2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化349】



30

【0846】

実施例 235 の工程 3~4 について記載されたような手順に従って、3-フルオロベンズアルデヒドを 2-フルオロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.043 g、収率 28%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1.3H), 7.41 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 6.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 13.5, 1.4 Hz, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.66 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.76-2.56 (m, 6H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 4H), 1.83-1.71 (m, 1H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 497.4 (M + 1)。

40

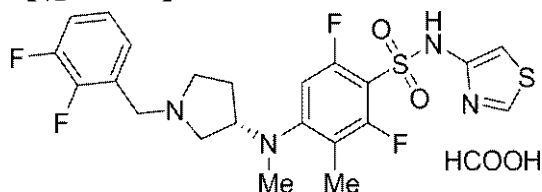
【0847】

50

実施例 237

(S)-4-((1-(2,3-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化350】



10

【0848】

実施例235の工程3～4について記載されたような手順に従って、3-フルオロベンズアルデヒドを2,3-ジフルオロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.046g、収率29%)：¹H

NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 0.6 H), 7.35-7.16 (m, 3H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 13.4, 1.3 Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 13.4, 1.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 13.5, 1.1 Hz, 1H), 2.74-2.54 (m, 6H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 4H), 1.82-1.70 (m, 1H), NHおよびCOOHは観察されず；MS (ES+) m/z 515.3 (M + 1)。

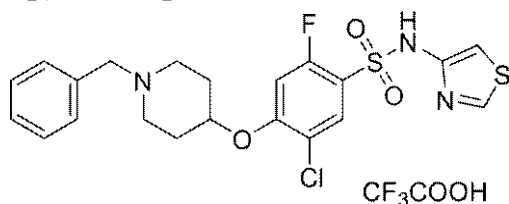
20

【0849】

実施例 238

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化351】

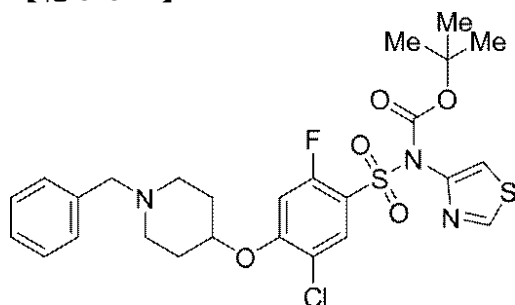


30

【0850】

工程1。(4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化352】



40

【0851】

((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.821g、2.0mmol)および1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン(0.383g、2.0mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の混合物に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物(0.

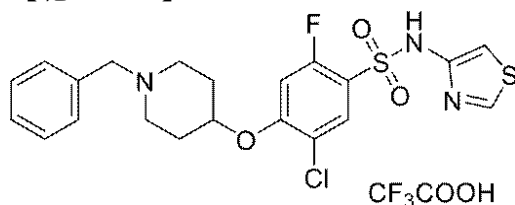
50

0.88 g、2.2 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (15 mL) を添加した後に、この混合物を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。その有機相を水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により、残渣を得た。この残渣の、ヘキサン中 0~100% の酢酸エチル (10% のイソプロパノールおよび 10% のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.850 g、収率 73%) : MS (ES+) m/z 582.5 (M + 1), 584.4 (M + 1)。

【0852】

工程 2。4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化353】



【0853】

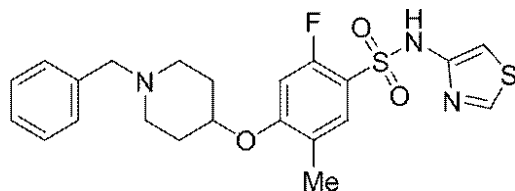
((4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.150 g、0.26 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣のジエチルエーテル (15 mL) 中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (0.115 g、収率 92%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (br s, 1H), 10.00 (br s, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 6H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.00-4.69 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.58-2.63 (m, 4H), 2.25-1.79 (m, 4H); MS (ES+) m/z 482.3 (M + 1), 484.3 (M + 1)。

【0854】

実施例 239

4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化354】



【0855】

((4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.70 g、1.2 mmol) およびメチル硼酸 (0.359 g、6.0 mmol) の無水 1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の混合物に、リン酸三カリウム (1.27 g、6.0 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (0.177 g、0.48 mmol) および酢酸パラジウム (0.054 g、0.24 mmol) を添加し、そしてこの混合物を、これに窒素の流れを 15 分間通すことにより脱気した。得られた混合物を 90~100℃ まで 24 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、そしてセライトのパッドで濾過した。このフィル

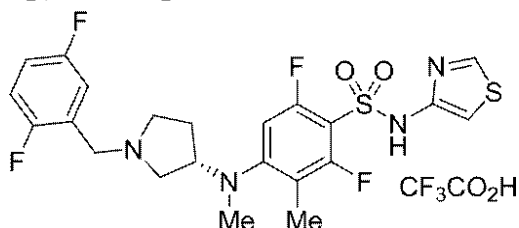
ターパッドを酢酸エチル（50 mL）で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン（10 mL）に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸（6 mL）をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で6時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中0～100%の酢酸エチル（10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物をオフホワイトの固体として得た（0.248 g、収率45%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 8.82（d, J = 2.2 Hz, 1H），7.57（dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H），7.35-7.22（m, 5H），7.05（d, J = 12.7 Hz, 1H），6.77（d, J = 2.2 Hz, 1H），4.57-4.52（m, 1H），3.48（s, 2H），2.76（q, J = 7.2 Hz, 3H），2.61-2.53（m, 2H），2.33-2.26（m, 2H），2.09（s, 3H），1.93-1.85（m, 2H），1.71-1.61（m, 2H），1.05（t, J = 7.2 Hz, 4.5H），NHは観察されず；MS（ES+）m/z 462.3（M + 1）。

【0856】

実施例240

（S）-4-（（1-（2,5-ジフルオロベンジル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

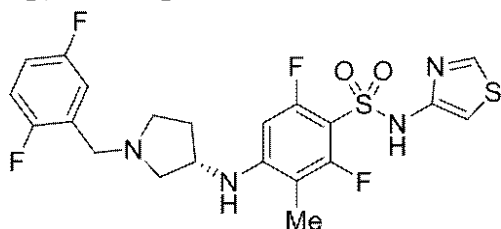
【化355】



【0857】

工程1。（S）-4-（（1-（2,5-ジフルオロベンジル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化356】



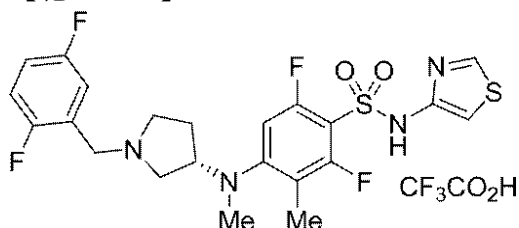
【0858】

（S）-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-（（ピロリジン-3-イルアミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート（0.40 g、0.82 mmol）および2,5-ジフルオロベンズアルデヒド（0.23 g、1.64 mmol）の、無水N,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）および無水ジクロロメタン（8 mL）中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.34 g、1.62 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、2 Mの水酸化ナトリウム（10 mL）およびブライン（30 mL）を添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチル（2×60 mL）で抽出した。合わせた有機画分を飽和塩化アンモニウム（30 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中10～60%の酢酸エチル（20%のエタノールおよび0.1%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.27 g、収率66%）：MS（ES+）m/z 501.2（M + H）。

【0859】

工程2。(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート

【化357】



10

【0860】

実施例103の工程4について記載されたような手順に従って、(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中7~50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.095g、収率38%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.40 (td, J = 6.4, 1.5 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.31-4.04 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 3H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.19-2.00 (m, 6H); MS (ES+) m/z 515.3 (M + H)。

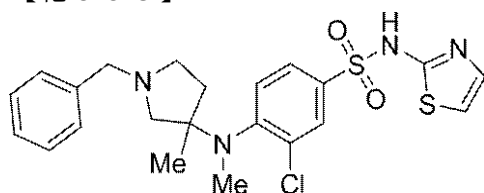
20

【0861】

実施例241

4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化358】



30

【0862】

4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.180g、0.293mmol)のギ酸(2mL)中の混合物に、パラホルムアルデヒド(2.18g、26.86mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を90℃まで12時間加熱した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水(0.05%の水酸化アンモニウムを含む)中20~80%のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相分取HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.015g、収率15%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 5H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.69-3.55 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 5H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 477.0 (M + 1)

40

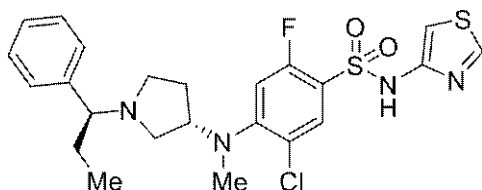
【0863】

50

実施例 242

5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル((S)-1-((S)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化359】

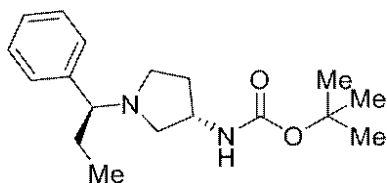


10

【0864】

工程1。(S)-1-((S)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化360】



【0865】

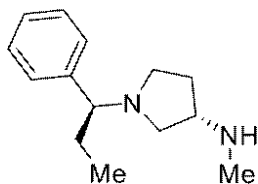
20

実施例42の工程2に記載されるような手順に従って、(S)-1-フェニルエタン-1-アミンを(S)-1-フェニルプロパン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色シロップとして得た(1.42 g、収率58%)：MS (ES+) m/z 305.2 (M + 1)。

【0866】

工程2。(S)-N-メチル-1-((S)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-アミンの調製

【化361】



30

【0867】

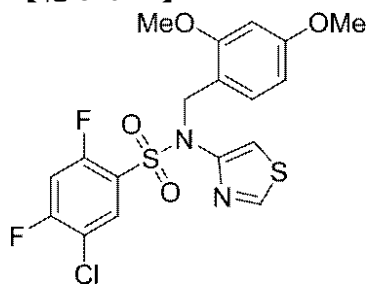
実施例42の工程3に記載されるような手順に従って、((S)-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルを((S)-1-((S)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を明黄色シロップとして得た(0.76 g、収率74%)：MS (ES+) m/z 219.3 (M + 1)。

【0868】

40

工程3。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 6 2】



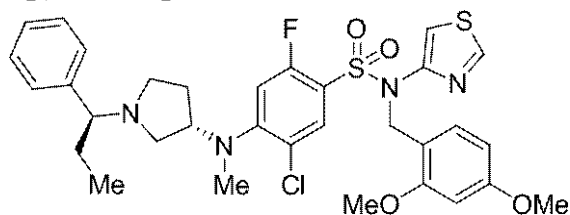
【0 8 6 9】

5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (29.0 g、93.3 mmol)、(2,4-ジメトキシフェニル)メタノール (19.6 g、117 mmol) およびトリ-n-ブチルホスフィン (28.3 g、140 mmol) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 中の溶液に、1,1'- (アゾカルボニル)ジピペリジン (35.3 g、140 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 中の溶液を添加した。この反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで60℃まで10時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水 (500 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3×400 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中10~20%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (19.0 g、収率44%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43-6.35 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) m/z 461.0 (M + 1), 463.0 (M + 1)。

【0 8 7 0】

工程4。5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(メチル((S)-1-((S)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 6 3】



【0 8 7 1】

((S)-N-メチル-1-((S)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-アミン (0.20 g、0.92 mmol) および5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.41 g、0.88 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.80 mL、4.6 mmol) を添加した。この溶液を80℃まで22時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチル (150 mL) で希釈した。この混合物を飽和水性塩化アンモニウム (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中0~30%の勾配の酢酸エチル (10%のトリエチルアミンおよび10%のイソプロパノールを含む) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を明黄色シロップとして得た (0.26 g、収率44%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J

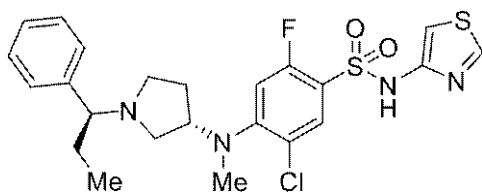
= 2.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.60-2.46 (m, 2H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 659.3 ($M + 1$), 661.3 ($M + 1$).

【0872】

工程5。5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル((S)-1-(フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化364】

10



【0873】

5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(メチル((S)-1-(フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.26 g, 0.39 mmol)のジクロロメタン(10 mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(3 mL)を添加した。この溶液を周囲温度で15時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中0~10%の勾配のメタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.052 g, 収率26%)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (br s, 1H), 8.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.04-7.00 (m, 2H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.93-1.73 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H), 0.61 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 509.1 ($M + 1$), 511.1 ($M + 1$).

20

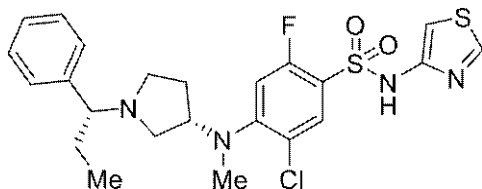
【0874】

30

実施例243

5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル((S)-1-(R)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化365】

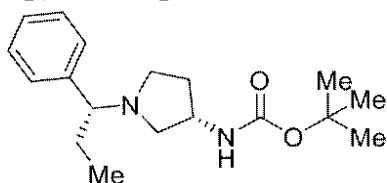


40

【0875】

工程1。(S)-1-(R)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化366】



【0876】

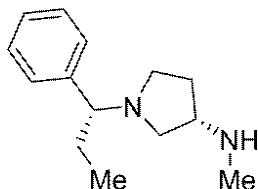
50

実施例 42 の工程 2 に記載されるような手順に従って、(S) - 1 - フェニルエタン - 1 - アミンを (R) - 1 - フェニルプロパン - 1 - アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た (1.65 g、収率 68%) : MS (ES+) m/z 305.3 (M + 1)。

【0877】

工程 2。(S) - N - メチル - 1 - ((R) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - アミンの調製

【化 367】



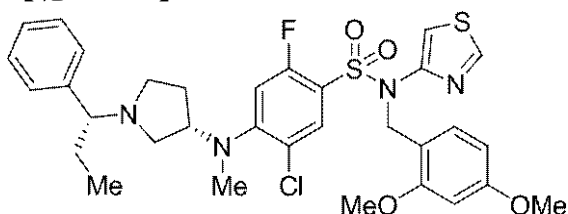
【0878】

実施例 42 の工程 3 に記載されるような手順に従って、((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルを ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を明黄色油状物として得た (0.96 g、収率 81%) : MS (ES+) m/z 219.3 (M + 1)。

【0879】

工程 3。5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 368】



【0880】

実施例 242 の工程 4 に記載されるような手順に従って、(S) - N - メチル - 1 - ((S) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - アミンを (S) - N - メチル - 1 - ((R) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色シロップとして得た (0.29 g、収率 48%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 3.9, 9.4 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.84 (dd, J = 4.4, 10.0 Hz, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.35 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.96-1.65 (m, 4H), 0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 659.2 (M + 1), 661.2 (M + 1)。

【0881】

工程 4。5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルプロピル) - ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

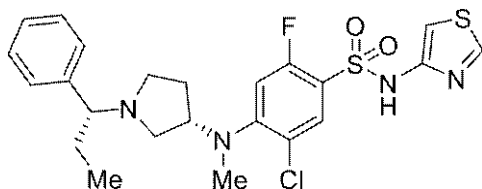
10

20

30

40

【化 3 6 9】



【0 8 8 2】

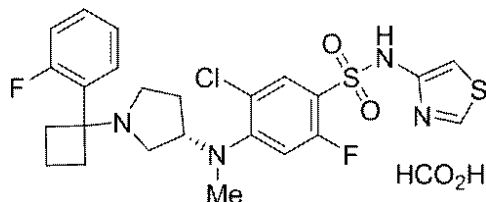
実施例 2 4 2 の工程 5 に記載されるような手順に従って、5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(メチル((S)-1-((S)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(メチル((S)-1-((R)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.10 g、収率47%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (br s, 1H), 8.92-8.89 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 5H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 4.48-4.10 (m, 2H), 3.79-3.60 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 3H), 2.22-1.88 (m, 4H), 0.62 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 509.1 (M + 1), 511.1 (M + 1)。

【0 8 8 3】

実施例 2 4 4

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

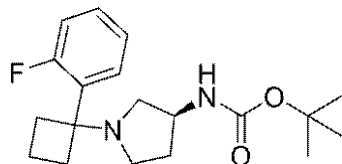
【化 3 7 0】



【0 8 8 4】

工程 1。(S)-(1-(1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 3 7 1】



【0 8 8 5】

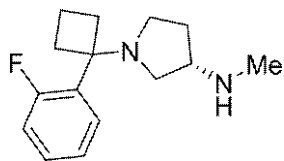
(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-1, 4-ジイルジメタンスルホネート(2.19 g、6.05 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(12 mL)中の溶液に、1-(2-フルオロフェニル)シクロブタン-1-アミン(1.00 g、6.05 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.30 mL、24.21 mmol)を添加し、そして得られた溶液を50℃まで16時間加熱した。次いで、この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そして飽和塩化アンモニウムで希釈し、そして酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得(2.0 g、収率99%)、これをさらに精製せずに使用した：MS (ES+) m/z 335.3 (M

+ 1)。

【0886】

工程2。(S)-1-(1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)-N-メチルピロリジン-3-アミンの調製

【化372】



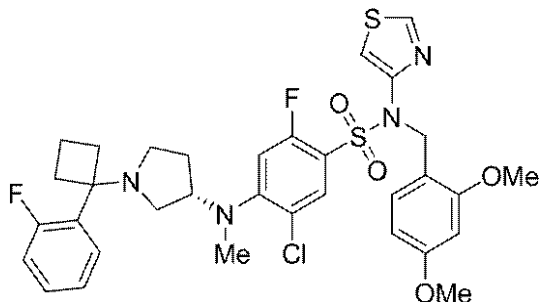
【0887】

(S)-1-(1-(1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2.00g、5.98mmol)の無水テトラヒドロフラン(20mL)中の溶液に、水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン中1Mの溶液(12.10mL、12.10mmol)を添加し、そして得られた溶液を3時間加熱還流させ、次いで周囲温度で16時間撹拌した。この反応混合物を0℃まで冷却し、1Mの水酸化ナトリウム(50mL)の添加によりクエンチし、そしてジエチルエーテル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(25mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色油状物として得た(0.72g、収率48%)：MS (ES+) m/z 249.1 (M + 1)。

【0888】

工程3。(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化373】



【0889】

(S)-1-(1-(1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)-N-メチルピロリジン-3-アミン(0.72g、2.91mmol)の無水ジメチルスルホキシド(5mL)中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.70mL、9.72mmol)および5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.12g、2.43mmol)を添加し、そして得られた溶液を70℃まで16時間加熱した。この反応混合物を、ヘプタン中10~100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を淡黄色油状物として得た(0.20g、収率10%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21-7.02 (m, 6H), 6.70 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.37 (td, J = 6.7, 2.3 Hz, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.85-3.67 (m, 6H), 2.89-2.79 (m, 4H), 2.45-2.39 (m, 5H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H); MS (ES+) m/z 689.3 (M + 1), 691.3 (M + 1)。

【0890】

工程4。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(1-(2-フルオロフェ

10

20

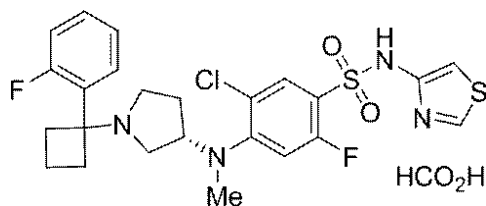
30

40

50

ニル) シクロブチル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメート

【化374】



【0891】

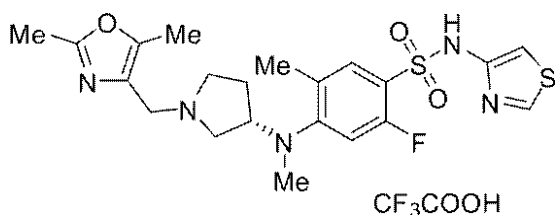
(S)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(1-(2-フルオロフェニル)シクロブチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.20 g, 0.29 mmol) の無水ジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.22 mL, 2.90 mmol) を添加した。得られた溶液を3時間加熱還流させ、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣の、水 (0.1%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.033 g, 収率19%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.17-7.02 (m, 5H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 5H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.77-1.69 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 537.2 ($M + 1$), 539.2 ($M + 1$)。 10 20

【0892】

実施例245

(S)-4-((1-(2,5-ジメチルオキサゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

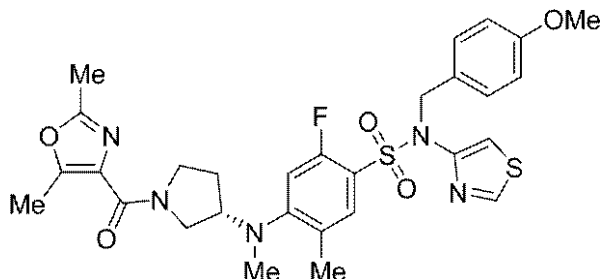
【化375】



【0893】

工程1。(S)-4-((1-(2,5-ジメチルオキサゾール-4-カルボニル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化376】



【0894】

(S)-2-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-4-((メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミ 40 50

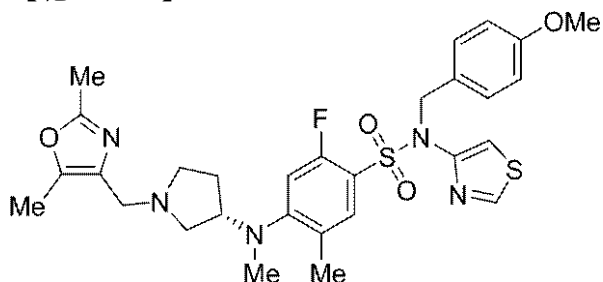
ド (0.25 g、0.50 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、2, 5-ジメチルオキサゾール-4-カルボン酸 (0.105 g、0.75 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.286 g、1.50 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.244 g、2.0 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2 × 20 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 0~60% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.20 g、収率 65%) : MS (ES+) m/z 614.4 (M + 1)。

10

【0895】

工程 2。(S)-4-((1-((2, 5-ジメチルオキサゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 377】



20

【0896】

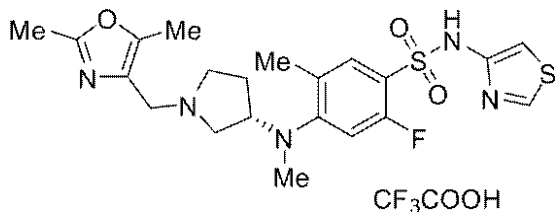
(S)-4-((1-((2, 5-ジメチルオキサゾール-4-カルボニル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.15 g、0.24 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 mL) 中の溶液に、水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (1.22 mL、1.22 mmol) を滴下により 0℃ で添加した。この反応混合物を 0℃ でさらに 15 分間攪拌し、次いで、硫酸ナトリウム十水和物 (1.22 g) をゆっくりと添加することによりクエンチした。この混合物を周囲温度で 4 時間攪拌し、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中 0~8% のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.055 g、収率 38%) : MS (ES+) m/z 600.2 (M + 1)。

30

【0897】

工程 3。(S)-4-((1-((2, 5-ジメチルオキサゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(4-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルoroアセテートの調製

【化 378】



40

【0898】

(S)-4-((1-((2, 5-ジメチルオキサゾール-4-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.055 g、0

50

． 0.91 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中 0～10% のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.039 g、収率 89%) : MS (ES+) m/z 480.2 ($M + 1$)。

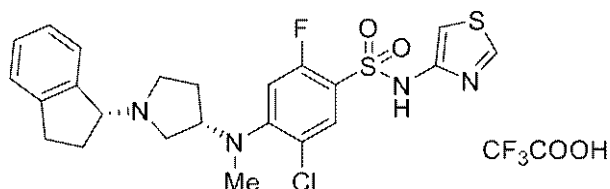
【0899】

実施例 246

5-クロロ-4-((*S*)-1-((*R*)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

10

【化379】

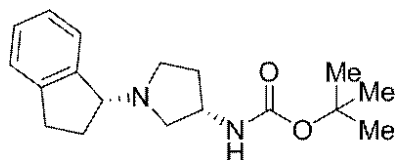


【0900】

工程 1。((*S*)-1-((*R*)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

20

【化380】



【0901】

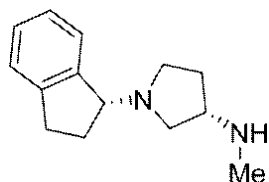
実施例 42 の工程 2 に記載されるような手順に従って、(*S*)-1-フェニルエタン-1-アミンを (*R*)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色シロップとして得た (1.44 g、収率 58%) : MS (ES+) m/z 303.3 ($M + 1$)。

30

【0902】

工程 2。(*S*)-1-((*R*)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)-*N*-メチルピロリジン-3-アミンの調製

【化381】



40

【0903】

実施例 42 の工程 3 に記載されるような手順に従って、((*S*)-1-((*S*)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルを ((*S*)-1-((*R*)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色油状物として得た (0.86 g、収率 83%) : MS (ES+) m/z 217.2 ($M + 1$)。

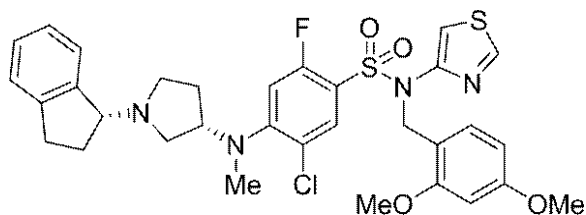
【0904】

工程 3。5-クロロ-4-((*S*)-1-((*R*)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-*N*-(2,4-ジメトキ

50

シベンジル) - 2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化382】



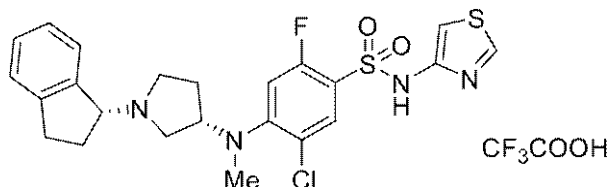
【0905】

実施例242の工程4に記載されるような手順に従って、(S)-N-メチル-1-((S)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-アミンを(S)-1-((R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-メチルピロリジン-3-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を明褐色シロップとして得た(0.28g、収率47%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 5H), 6.68 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 4H), 2.74-2.53 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 1H); MS (ES+) m/z 657.3 (M + 1), 659.3 (M + 1)。

【0906】

工程4。5-クロロ-4-((S)-1-((R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化383】



【0907】

実施例242の工程5に記載されるような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-(メチル((S)-1-((S)-1-フェニルプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-4-((S)-1-((R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.21g、収率79%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39 (br s, 1H), 10.39 (br s, 0.5H), 10.20 (br s, 0.5H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.98-4.85 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 0.5H), 4.33-4.22 (m, 0.5H), 3.62-3.46 (m, 3H), 3.38-3.08 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.21-1.99 (m, 2H); MS (ES+) m/z 507.1 (M + 1), 509.1 (M + 1)。

【0908】

実施例247

3-クロロ-4-((S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1

10

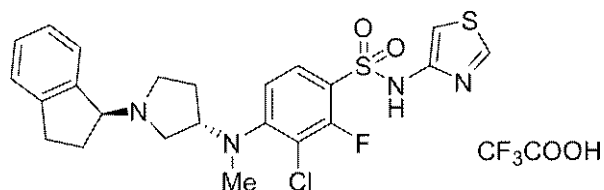
20

30

40

50

－イル) ピロリジン－3－イル) (メチル) アミノ) －2－フルオロ－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2－トリフルオロアセテートの合成
【化 3 8 4】

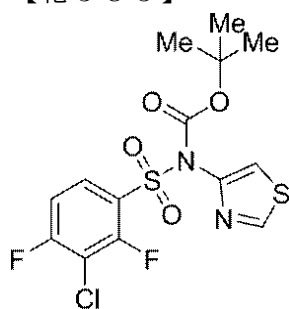


【0909】

工程 1。(3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール－4－イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

10

【化 3 8 5】



20

【0910】

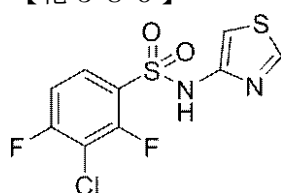
チアゾール－4－イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (110.00 g、549.3 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1000 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (659 mL、659 mmol) を－78℃で添加した。この反応混合物を 5℃まで温め、30 分間攪拌し、そして－78℃に冷却した。次いで、これに 3-クロロ-2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (162.8 g、659 mmol) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 中の溶液を－78℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、12 時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム (200 mL) を添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (3×1000 mL) で抽出し、ブライン (3×1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣のメタノール (300 mL) 中での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (75.0 g、収率 33%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (br t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); MS (ES+) m/z 432.8 (M + 23), 434.8 (M + 23)。

30

【0911】

工程 2。3-クロロ-2, 4-ジフルオロ－N－(チアゾール－4－イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 8 6】



40

【0912】

実施例 107 の工程 1 に記載されるような手順に従って、(5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール－4－イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルを (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール－4－イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (2.83 g、収率 87%) : MS (ES+) m/z 311.

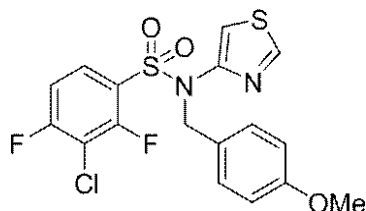
50

0 (M + 1), 313.0 (M + 1)。

【0913】

工程3。3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化387】



10

【0914】

3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (2.83 g, 9.11 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (10 mL) 中の溶液に、重炭酸ナトリウム (3.87 g, 46.1 mmol) および 1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (1.35 mL, 9.96 mmol) を添加した。この混合物を 55℃ で 1 時間攪拌し、次いで冷却し、そして濾過した。その濾液を、ヘキサン中 0~30% の勾配の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (3.08 g, 収率 78%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 5.8, 7.4, 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 1.7, 7.6, 9.1 Hz, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.77 (s, 3H);

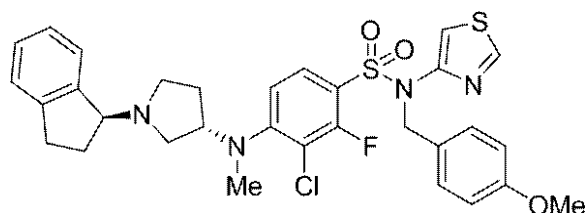
MS (ES+) m/z 431.1 (M + 1), 433.1 (M + 1)。

20

【0915】

工程4。3-クロロ-4-((S)-1-((S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化388】



30

【0916】

3-クロロ-2, 4-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.48 g, 1.12 mmol) および (S)-1-((S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-メチルピロリジン-3-アミン (0.25 g, 1.16 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.80 mL, 4.6 mmol) を添加した。この溶液を 80℃ まで 21 時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチル (150 mL) で希釈した。この混合物を飽和水性塩化アンモニウム (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中 0~50% の勾配の酢酸エチル (10% のトリエチルアミンおよび 10% のイソプロパノールを含む) で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を明黄色シロップとして得た (0.23 g, 収率 32%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 6H), 6.81-6.76 (m, 2H), 6.72 (dd, J = 1.4, 8.9 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H),

40

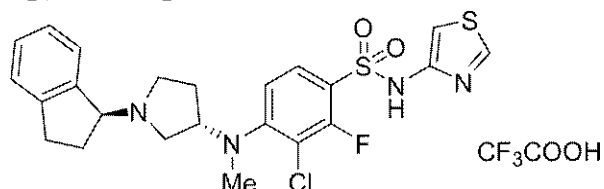
50

2.89-2.75 (m, 7H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H); MS (ES+) m/z 627.3 (M + 1), 629.3 (M + 1)。

【0917】

工程5。3-クロロ-4-((S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化389】



10

【0918】

3-クロロ-4-((S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.11g、0.17mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(10mL)を添加した。この溶液を6時間加熱還流させ、次いで周囲温度まで放冷し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン中0~10%の勾配のメタノールで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.091g、収率87%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (br s, 1H), 10.55 (br s, 0.5H), 10.20 (br s, 0.5H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.51-4.24 (m, 1H), 3.87-3.42 (m, 3H), 3.30-3.05 (m, 2H), 2.93-2.76 (m, 4H), 2.46-2.36 (m, 2H), 2.21-1.98 (m, 2H); MS (ES+) m/z 507.1 (M + 1), 509.1 (M + 1)。

20

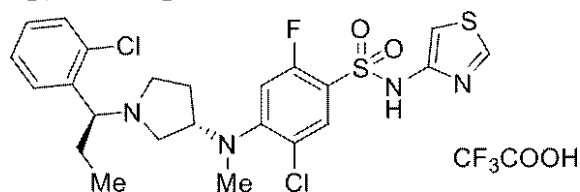
【0919】

実施例248

5-クロロ-4-((S)-1-((S)-1-(2-クロロフェニル)プロピル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

30

【化390】

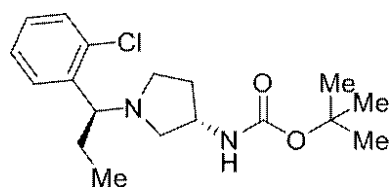


【0920】

工程1。((S)-1-((S)-1-(2-クロロフェニル)プロピル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

【化391】



【0921】

実施例42の工程2に記載されるような手順に従って、(S)-1-フェニルエタン-

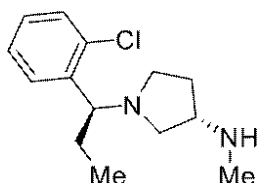
50

1-アミンを (S)-1-(2-クロロフェニル)プロパン-1-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色シロップとして得た (1.12 g、収率 68%) : MS (ES+) m/z 339.3 (M + 1), 341.3 (M + 1)。

【0922】

工程 2。(S)-1-((S)-1-(2-クロロフェニル)プロピル)-N-メチルピロリジン-3-アミンの調製

【化392】



10

【0923】

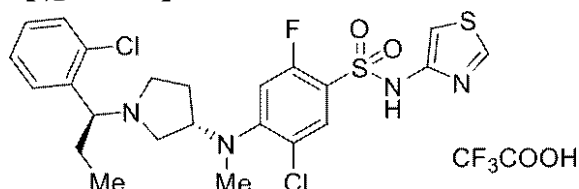
実施例 42 の工程 3 に記載されるような手順に従って、((S)-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチルを ((S)-1-((S)-1-(2-クロロフェニル)プロピル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を明黄色油状物として得た (0.63 g、収率 78%) : MS (ES+) m/z 253.3 (M + 1), 255.3 (M + 1)。

【0924】

20

工程 3。5-クロロ-4-(((S)-1-((S)-1-(2-クロロフェニル)プロピル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化393】

CF₃COOH

【0925】

30

((S)-1-((S)-1-(2-クロロフェニル)プロピル)-N-メチルピロリジン-3-アミン (0.56 g、2.20 mmol) および 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.98 g、2.12 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL、7.7 mmol) を添加した。この溶液を 80 °C まで 22 時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチル (150 mL) で希釈した。この混合物を飽和水性塩化アンモニウム (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中 0~30% の勾配の酢酸エチル (10% のトリエチルアミンおよび 10% のイソプロパノールを含む) で溶出するカラムクロマトグラフィにより部分的に精製した。この部分的に精製した化合物をジクロロメタン中 (10 mL) およびトリフルオロ酢酸 (30 mL) に溶解させ、そして加熱還流させた。5 分後、この混合物を周囲温度まで放冷し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中 20~80% の勾配のアセトニトリルで溶出する逆相分取 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.047 g、収率 33%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42-11.36 (m, 1H), 10.79 (br s, 0.5H), 10.53 (br s, 0.5H), 8.92-8.89 (m, 1H), 7.78-7.45 (m, 5H), 7.26-7.05 (m, 2H), 4.94-4.72 (m, 1H), 4.55-4.31 (m, 1H), 4.04-3.86 (m, 1H), 3.64-3.33 (m, 1H), 3.14-2.95 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 3H), 2.30-1.86 (m, 4H), 0.63 (t, J = 7.3 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 543.1 (M + 1), 5

40

50

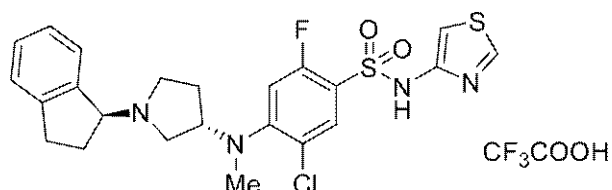
45.1 (M + 1)。

【0926】

実施例249

5-クロロ-4-((S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化394】

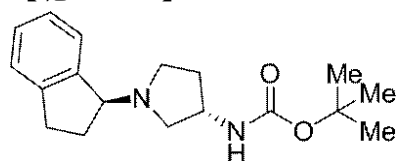


10

【0927】

工程1。(S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化395】



20

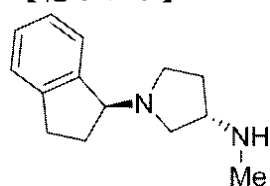
【0928】

実施例42の工程2に記載されるような手順に従って、(S)-1-フェニルエタン-1-アミンを(S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色シロップとして得た(1.39g、収率58%)：MS (ES+) m/z 303.3 (M + 1)。

【0929】

工程2。(S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-メチルピロリジン-3-アミンの調製

【化396】



30

【0930】

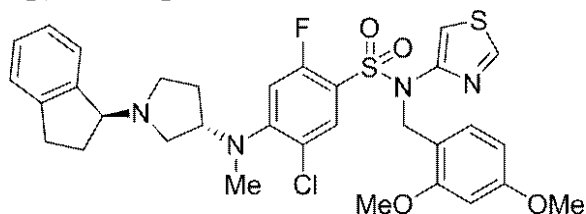
実施例42の工程3に記載されるような手順に従って、((S)-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルを((S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色油状物として得た(0.84g、収率85%)：MS (ES+) m/z 217.3 (M + 1)。

40

【0931】

工程3。5-クロロ-4-((S)-1-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 9 7】



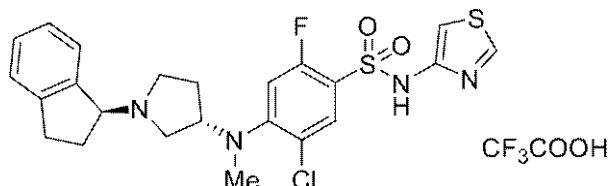
【0 9 3 2】

実施例 2 4 2 の工程 4 に記載されるような手順に従って、(S) - N - メチル - 1 - (S) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - アミンを (S) - 1 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - N - メチルピロリジン - 3 - アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を明褐色シロップとして得た (0.33 g、収率 55%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 5H), 6.70 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 7H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H); MS (ES+) m/z 657.3 ($M + 1$), 659.3 ($M + 1$).

【0 9 3 3】

工程 4。5 - クロロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテートの調製

【化 3 9 8】



【0 9 3 4】

実施例 2 4 2 の工程 5 に記載されるような手順に従って、5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドを 5 - クロロ - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.23 g、収率 74%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.40 (br s, 1H), 10.43 (br s, 0.5H), 10.10 (br s, 0.5H), 8.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 0.5H), 4.32-4.25 (m, 0.5H), 3.86-3.40 (m, 3H), 3.27-3.04 (m, 2H), 2.94-2.72 (m, 4H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 2H); MS (ES+) m/z 507.1 ($M + 1$), 509.1 ($M + 1$).

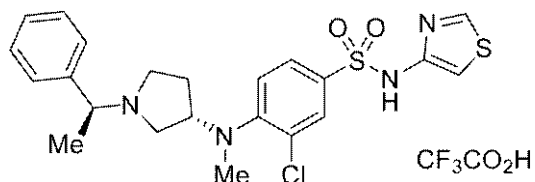
【0 9 3 5】

実施例 2 5 0

3 - クロロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2,

2-トリフルオロアセテートの合成

【化399】



【0936】

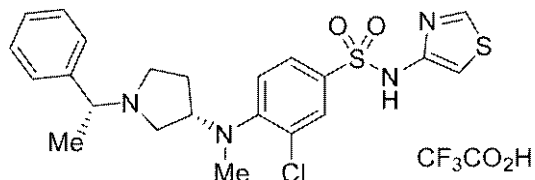
実施例62の工程5について記載されたような手順に従って、(S)-N-メチル-1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-アミンを(S)-N-メチル-1-((S)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中10~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.045g、収率8%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17-11.07 (br s, 1H), 10.56-10.24 (br s, 1H), 8.94-8.87 (m, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 5H), 7.37-7.22 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 4.58-4.20 (m, 2H), 4.00-3.45 (m, 1H), 3.35-3.03 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.81-2.64 (m, 3H), 2.35-1.95 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 3H); MS (ES+) m/z 477.1 (M + 1), 479.1 (M + 1)。

【0937】

実施例251

3-クロロ-4-(メチル((S)-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化400】



【0938】

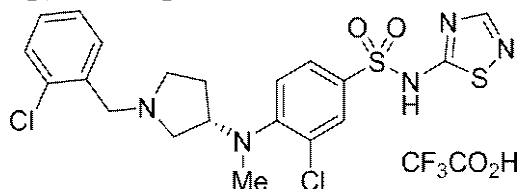
実施例62の工程5について記載されたような手順に従って、(S)-N-メチル-1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-アミンを(S)-N-メチル-1-((R)-1-フェニルエチル)ピロリジン-3-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中10~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.018g、収率3%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15-11.12 (m, 1H), 10.35-10.19 (m, 1H), 8.92-8.89 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 5H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.74-3.61 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 3H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 3H); MS (ES+) m/z 477.1 (M + 1), 479.1 (M + 1)。

【0939】

実施例252

(S)-3-クロロ-4-((1-(2-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 4 0 1】



【0 9 4 0】

実施例 29 の工程 4 について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを 2-クロロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中 10~60% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.060 g、収率 32%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (br s, 2H), 8.53-8.47 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.15-2.12 (m, 2H); MS (ES+) m/z 498.0 ($M + 1$), 500.0 ($M + 1$)。

10

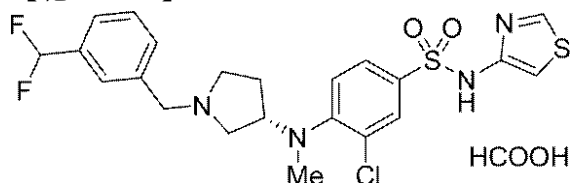
【0 9 4 1】

実施例 253

(S)-3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

20

【化 4 0 2】

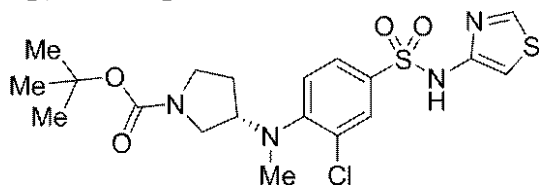


【0 9 4 2】

工程 1。(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

30

【化 4 0 3】



【0 9 4 3】

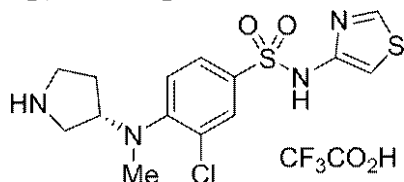
実施例 62 の工程 5 について記載されたような手順に従って、(S)-N-メチル-1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-アミンを (S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてヘキサン中 0~60% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物をベージュ色の固体として得た (0.92 g、収率 49%) : MS (ES+) m/z 473.0 ($M + 1$), 475.0 ($M + 1$)。

40

【0 9 4 4】

工程 2。(S)-3-クロロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 4 0 4】



【0 9 4 5】

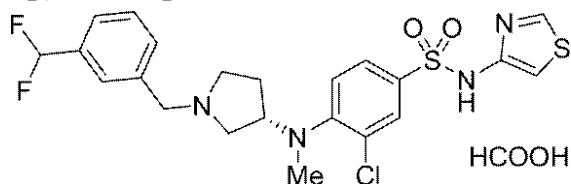
(S)-3-(2-chloro-4-((1-methyl-4-(thiazol-4-yl)sulfonyl)pyrrolidin-3-yl)phenyl)-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide trifluoroacetate (0.92 g, 1.95 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (15 mL) を添加した。この反応混合物を 30 分間攪拌した。減圧中での濃縮により、表題化合物をベージュ色の泡状物として得た (0.94 g、定量的収率) : 373.0 (M + 1), 375.0 (M + 1)。

10

【0 9 4 6】

工程 3。(S)-3-chloro-4-((1-(3-(difluoromethyl)benzyl)pyrrolidin-3-yl)(methyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide の調製

【化 4 0 5】



20

【0 9 4 7】

(S)-3-chloro-4-((methyl(pyrrolidin-3-yl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide 2, 2, 2-trifluoroacetate (0.36 g, 0.75 mmol) および 3-(difluoromethyl)benzaldehyde (0.23 g, 1.50 mmol) の、1, 2-dichloroethane (5 mL) および N, N-dimethylformamide (5 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.32 g, 1.50 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 5 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (60 mL) で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (2 x 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ジクロロメタン中 0~20% のメタノール (0.2% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水 (0.1% のギ酸を含む) 中 10~55% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC によるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.050 g、収率 12%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (s, 2H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.70 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H); MS (ES+) m/z 513.1 (M + 1), 515.0 (M + 1)。

30

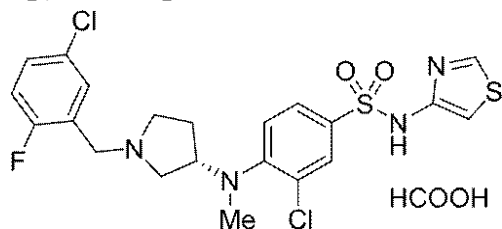
40

【0 9 4 8】

実施例 2 5 4

(S)-3-chloro-4-((1-(5-chloro-2-fluorobenzyl)pyrrolidin-3-yl)(methyl)amino)-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide の合成

【化 4 0 6】



【0 9 4 9】

実施例 2 5 3 の工程 3 について記載されたような手順に従って、3-(ジフルオロメチル)ベンズアルデヒドを5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.080 g、収率19%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.62 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.7, 4.5, 2.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), COOHは観察されず; MS (ES+) m/z 515.0 (M + 1), 517.0 (M + 1)。

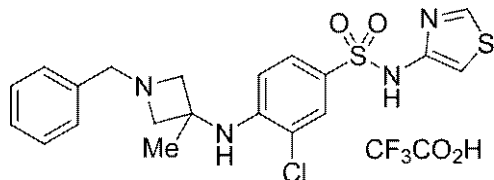
10

【0 9 5 0】

実施例 2 5 5

4-(1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 4 0 7】



30

【0 9 5 1】

((3-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.56 g, 1.42 mmol)および1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-アミン(0.25 g, 1.42 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(3 mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.39 g, 2.84 mmol)を添加した。この反応混合物を窒素下で50℃まで18時間加熱し、次いで酢酸エチル(150 mL)で希釈した。この混合物を水(15 mL)、ブライン(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮した。その残渣をジクロロメタン(10 mL)に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸(2 mL)を添加した。この混合物を周囲温度で18時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣を、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中8~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.035 g、収率4%)：¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 5H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.47-6.39 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38-4.28 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 449.1 (M + 1), 451.0 (M + 1)。

40

【0 9 5 2】

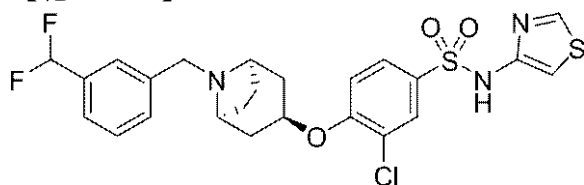
実施例 2 5 6

3-クロロ-4-((1R, 3s, 5S)-8-(3-(ジフルオロメチル)ベンジ

50

ル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 4 0 8】

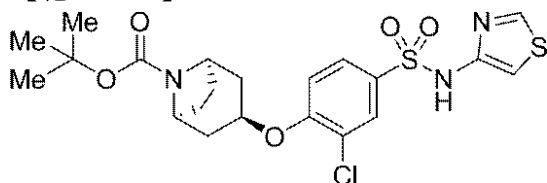


【0 9 5 3】

工程 1。(1 R, 3 s, 5 S) - 3 - (2 - クロロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルの調製

10

【化 4 0 9】



【0 9 5 4】

実施例 5 7 の工程 3 について記載されたような手順に従って、(R) - 1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - オールを (1 R, 3 s, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジエチルエーテル (2 5 m L) での摩砕による精製により、表題化合物を無色固体として得た (2. 0 1 g、収率 8 3 %) : MS (ES-) m/z 498.4 (M⁻1), 500.4 (M⁻1)。

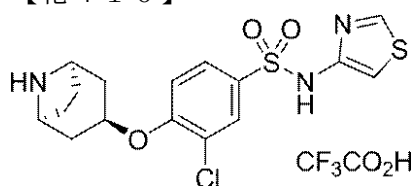
20

【0 9 5 5】

工程 2。4 - (((1 R, 3 s, 5 S) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテートの調製

【化 4 1 0】

30



【0 9 5 6】

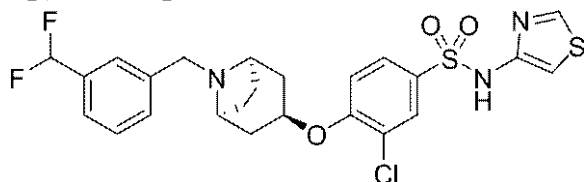
実施例 2 5 3 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(S) - 3 - ((2 - クロロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルを (1 R, 3 s, 5 S) - 3 - (2 - クロロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボン酸 t e r t - ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た (2. 0 6 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 400.2 (M⁺1), 402.2 (M⁺1)。

40

【0 9 5 7】

工程 3。3 - クロロ - 4 - (((1 R, 3 s, 5 S) - 8 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 4 1 1】



【0 9 5 8】

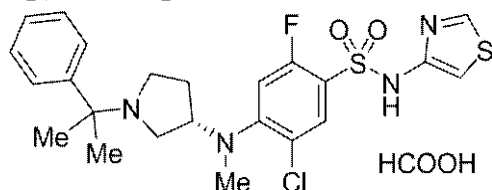
257の工程3について記載されたような手順に従って、(S)-3-クロロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートを4-((1R, 3s, 5S)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中0~15%のメタノール(0.1%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.12g、収率38%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25-6.88 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 4H), 1.99-1.91 (m, 4H); MS (ES+) m/z 540.1 (M + 1), 542.1 (M + 1)。

【0 9 5 9】

実施例 257

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 4 1 2】



【0 9 6 0】

5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.38g、0.82mmol)および(S)-N-メチル-1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-アミン(0.18g、0.82mmol)の無水ジメチルスルホキシド(6mL)中の混合物に、炭酸セシウム(0.53g、1.64mmol)を添加した。得られた混合物を周囲温度で18時間攪拌し、次いで酢酸エチル(60mL)で希釈した。この混合物を水(50mL)、飽和塩化アンモニウム(50mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これをジクロロメタン(10mL)に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸(2mL)をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で20分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール(20mL)中で摩砕した。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを酢酸エチル(25mL)に溶解させた。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム(2×25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、その残渣の精製を、水(0.1%のギ酸を含む)中7~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.020g、収率4%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.22-7.

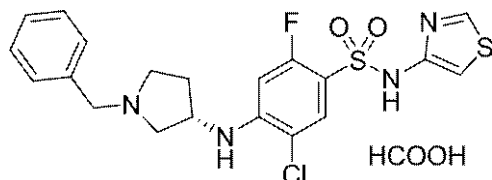
17 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.68-2.53 (m, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.34 (s, 6H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 509.2 ($M + 1$), 511.2 ($M + 1$)。

【0961】

実施例258

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化413】

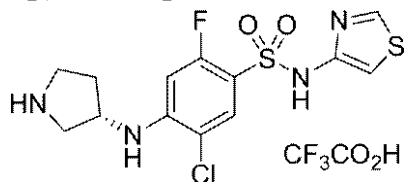


10

【0962】

工程1。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化414】



20

【0963】

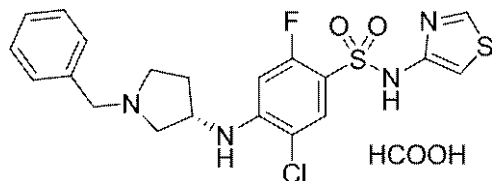
実施例253の工程2について記載されたような手順に従って、(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た(2.53 g、定量的収率): MS (ES+) m/z 377.2 ($M + 1$), 379.2 ($M + 1$)。

30

【0964】

工程2。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化415】



40

【0965】

実施例29の工程4について記載されたような手順に従って、(S)-3-クロロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートを(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水(0.1%のギ酸を含む)中10~60%のア

50

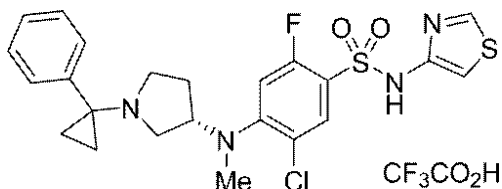
セトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.140 g、収率22%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 5H), 6.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.80 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), NHおよびCOOHは観察されず；MS (ES+) m/z 467.2 (M + 1), 469.2 (M + 1)。

【0966】

実施例259

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

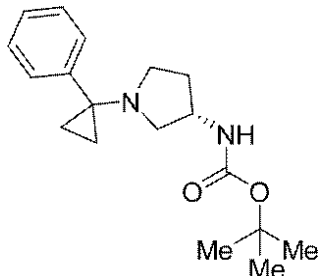
【化416】



【0967】

工程1。(S)-(1-(1-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化417】



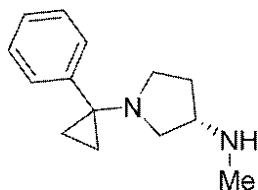
【0968】

実施例42の工程2について記載されたような手順に従って、(S)-1-フェニルエタン-1-アミンを1-フェニルシクロプロパン-1-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして酢酸エチル(35 mL)での摩擦による精製により、表題化合物を無色油状物として得た(2.73 g、収率65%)：MS (ES+) m/z 303.2 (M + 1)。

【0969】

工程2。(S)-N-メチル-1-(1-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-アミンの調製

【化418】



【0970】

実施例42の工程3について記載されたような手順に従って、((S)-1-((S)-1-フェニルエチル)-ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルを(S)-(1-(1-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸tert-

10

20

30

40

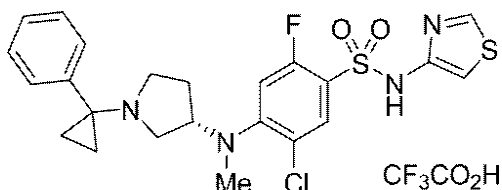
50

t-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た (1.36 g、収率70%) : MS (ES+) m/z 217.3 (M + 1)。

【0971】

工程3。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化419】



10

【0972】

実施例257について記載されたような手順に従って、(S)-N-メチル-1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-アミンを(S)-N-メチル-1-(1-フェニルシクロプロピル)ピロリジン-3-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中10~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.045 g、収率7%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 5.3, 2.1 Hz, 2H), 7.53-7.46 (m, 4H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 3H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.31-1.27 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 507.3 (M + 1), 509.3 (M + 1)。

20

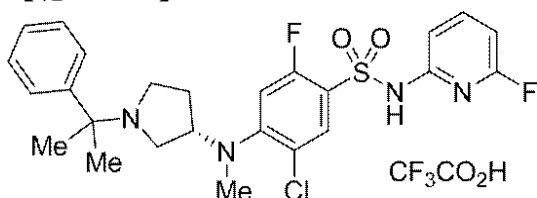
【0973】

実施例260

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-4-(メチル(1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

30

【化420】



【0974】

実施例257について記載されたような手順に従って、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中10~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.34 g、収率54%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.07 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.82-2.66 (m, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.87 (s, 6H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 521.3 (M + 1), 523.3 (M + 1)。

40

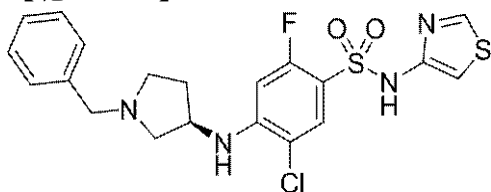
50

【0975】

実施例261

(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化421】

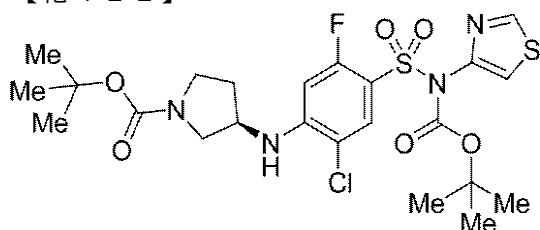


10

【0976】

工程1。(R)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化422】



20

【0977】

実施例101の工程1について記載されたような手順に従って、(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(R)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た(2.04g、収率68%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

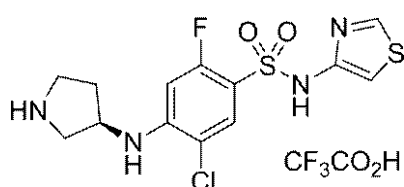
δ 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); MS (ES-) m/z 575.4 (M - 1), 577.4 (M - 1)。

30

【0978】

工程2。(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化423】



40

【0979】

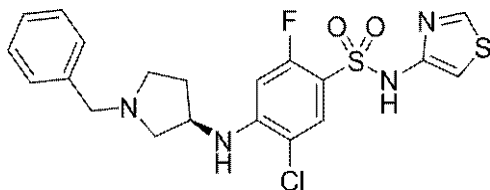
実施例253の工程2について記載されたような手順に従って、(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(R)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た(0.51g、定量的収率)：MS (ES+) m/z 377.2 (M + 1), 379.2 (M + 1)。

50

【0980】

工程3。(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化424】



【0981】

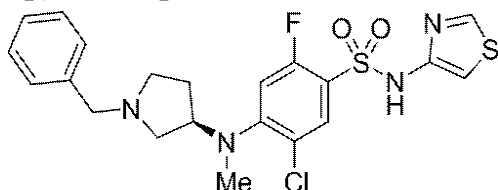
実施例29の工程4について記載されたような手順に従って、(S)-3-クロロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートを(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてヘキサン中0~60%の酢酸エチル(20%のエタノールおよび0.1%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.35g、収率75%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.14-6.11 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.80 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H); MS (ES+) m/z 467.2 (M + 1), 469.2 (M + 1)。

【0982】

実施例262

(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

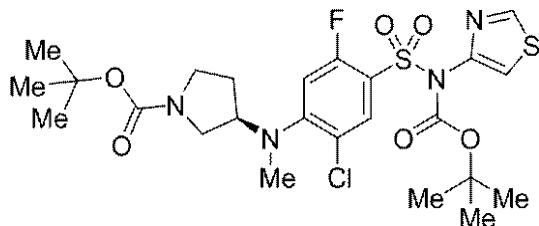
【化425】



【0983】

工程1。(R)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化426】



【0984】

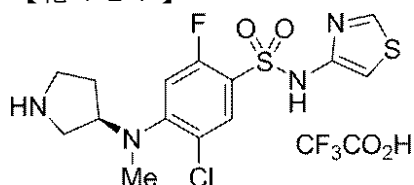
実施例101の工程3について記載されたような手順に従って、(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(R)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チ

アゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た(0.47g、収率33%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.10 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 467.2 (M + 23), 469.2 (M + 23)。

【0985】

工程2。(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化427】



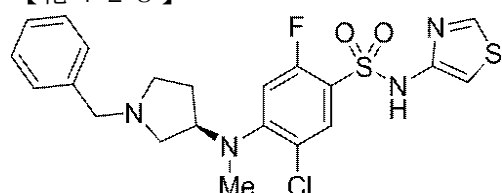
【0986】

実施例253の工程2について記載されたような手順に従って、(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(R)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た(0.32g、定量的収率)：MS (ES+) m/z 391.2 (M + 1), 393.2 (M + 1)。

【0987】

工程3。(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化428】



【0988】

実施例29の工程4について記載されたような手順に従って、(S)-3-クロロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートを(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてヘキサン中0~60%の酢酸エチル(20%のエタノールおよび0.1%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.14g、収率29%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.07 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.64 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 13

10

20

30

40

50

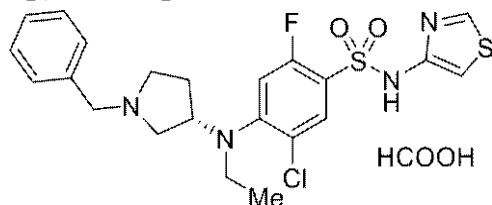
.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.77-2.53 (m, 3H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H); MS (ES+) m/z 481.2 (M + 1), 483.2 (M + 1)。

【0989】

実施例 263

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(エチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化429】

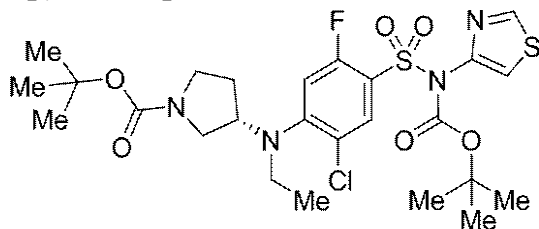


10

【0990】

工程1。(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)(エチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化430】



20

【0991】

(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.67g, 2.89mmol)およびヨードエタン(0.70mL, 8.67mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(12mL)中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物(0.35g, 8.67mmol)を0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(50mL)でのクエンチ後、この混合物を酢酸エチル(80mL)で抽出した。その有機層を飽和塩化アンモニウム(40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中25~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た(1.23g、収率70%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.37-3.18 (m, 4H), 2.11-2.09 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 1.03-0.98 (m, 3H); MS (ES+) m/z 627.4 (M + 23), 629.4 (M + 23)。

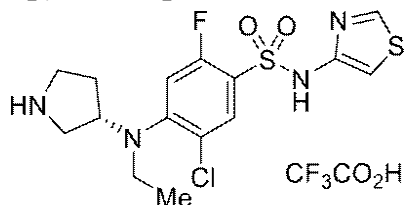
30

40

【0992】

工程2。(S)-5-クロロ-4-(エチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 4 3 1】



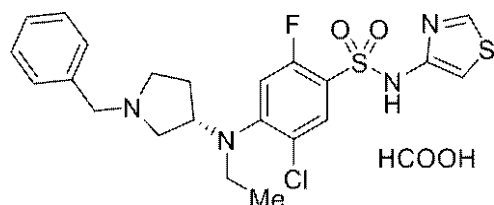
【0 9 9 3】

実施例 2 5 3 の工程 2 について記載されたような手順に従って、(S) - 3 - ((2 - クロロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルを (S) - 3 - ((4 - (N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) (エチル) アミノ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色泡状物として得た (1 . 0 5 g 、 定量的収率) : MS (ES+) m/z 405.2 (M + 1) , 407.2 (M + 1) 。

【0 9 9 4】

工程 3 。 (S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (エチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 4 3 2】



【0 9 9 5】

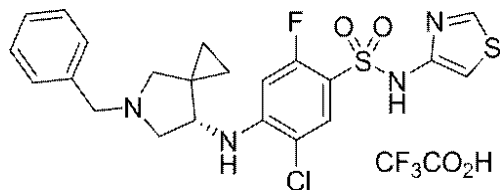
(S) - 5 - クロロ - 4 - (エチル (ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (0 . 5 5 g 、 1 . 0 6 m m o l) およびベンズアルデヒド (0 . 2 2 m L 、 2 . 1 2 m o l) の無水ジクロロメタン (2 0 m L) 中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 4 5 g 、 2 . 1 2 m m o l) を添加した。この混合物を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで、2 M の水酸化ナトリウム (5 0 m L) を添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (8 0 m L) で抽出した。その有機層を飽和塩化アンモニウム (5 0 m L) 、ブライン (3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中 0 ~ 6 0 % の酢酸エチル (2 0 % のエタノールおよび 0 . 1 % の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。次いで、精製した化合物を、0 . 1 % のギ酸を含むエタノール (1 0 m L) に溶解させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た (0 . 2 3 g 、 収率 4 0 %) : ¹H NMR (300 M Hz , DMSO - d₆) δ 8.88 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 8.19 (s , 1H) , 7.74 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 7.33-7.24 (m , 5H) , 7.02 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 4.19 - 4.10 (m , 1H) , 3.76 (d , J = 13.0 Hz , 1H) , 3.65 (d , J = 13.0 Hz , 1H) , 3.41-3.20 (m , 2H) , 2.83-2.74 (m , 2H) , 2.65 (dd , J = 10.0 , 5.6 Hz , 1H) , 2.57-2.51 (m , 2H) , 2.12-2.01 (m , 1H) , 1.80-1.68 (m , 1H) , 0.8 4 (t , J = 7.0 Hz , 3H) , NH および COOH は観察されず ; MS (ES+) m/z 495.1 (M + 1) , 497.1 (M + 1) 。

【0 9 9 6】

実施例 2 6 4

(S)-4-((5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化433】



【0997】

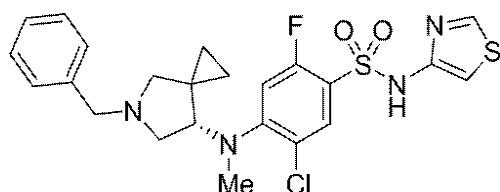
実施例257について記載されたような手順に従って、(S)-N-メチル-1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピロリジン-3-アミンを(S)-5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-アミン塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中10~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.060g、収率22%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (s, 1H), 10.71 (s, 0.5H), 10.24 (s, 0.5H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 5H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90-6.71 (m, 1H), 6.55-6.46 (m, 0.5H), 6.20-6.14 (m, 0.5H), 4.52-4.25 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.79-3.54 (m, 1H), 3.42-3.28 (m, 2H), 0.90-0.69 (m, 4H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 493.2 (M + 1), 495.2 (M + 1)。

【0998】

実施例265

(S)-4-((5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

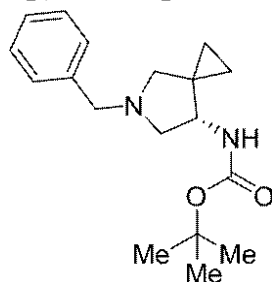
【化434】



【0999】

工程1。(S)-(5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化435】



【1000】

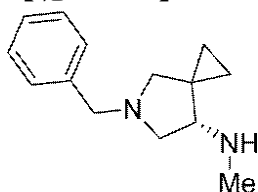
(S)-5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-アミン塩酸塩(0.70g、2.55mmol)および2Mの水酸化ナトリウム(25.5mmol、12.75mL)のテトラヒドロフラン(30mL)中の混合物に、ジ炭酸ジ-tert-ブチル(1.11g、5.10mmol)を0℃で添加した。この混合物を周囲温度まで温め

、18時間攪拌し、次いで酢酸エチル（85 mL）で希釈した。この混合物を水（50 mL）、ブライン（2×50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中0～50%の酢酸エチル（20%のエタノールおよび0.1%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た（0.74 g、収率96%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.35-7.31（m, 5H），4.98-4.92（m, 1H），3.83（ddd, J = 9.1, 6.0, 3.1 Hz, 1H），3.69-3.55（m, 2H），2.92（dd, J = 9.6, 5.9 Hz, 1H），2.71-2.65（m, 2H），2.35（d, J = 9.0 Hz, 1H），1.44（s, 9H），0.82-0.73（m, 2H），0.60（ddd, J = 9.3, 5.6, 3.7 Hz, 1H），0.46（ddd, J = 9.5, 5.7, 3.9 Hz, 1H）；MS（E 10 S+） m/z 303.4（M + 1）。

【1001】

工程2。（S）-5-ベンジル-N-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-アミンの調製

【化436】



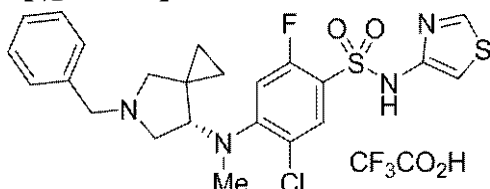
【1002】

実施例42の工程3について記載されたような手順に従って、（（S）-1-（（S）-1-フェニルエチル）-ピロリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルを（S）-（5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル）カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色油状物として得た（0.52 g、収率98%）：MS（ES+） m/z 217.3（M + 1）。

【1003】

工程3。（S）-4-（（5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル）（メチル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製 30

【化437】



【1004】

実施例257について記載されたような手順に従って、（S）-N-メチル-1-（2-フェニルプロパン-2-イル）ピロリジン-3-アミンを（S）-5-ベンジル-N-メチル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中10～60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.15 g、収率3%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.37（s, 1H），10.74（s, 1H），8.90（d, J = 2.2 Hz, 1H），7.70（d, J = 7.4 Hz, 1H），7.53-7.49（m, 2H），7.46-7.43（m, 3H），7.21（d, J = 12.2 Hz, 1H），7.06（d, J = 2.2 Hz, 1H），4.46-4.44（m, 2H），4.16-4.10（m, 1H），3.90-3.83（m, 1H），3.62-3.56（m, 1H），3.48-3.42（m, 1H），3.03-2.98（m, 1H），2.94（s, 3H），0.96-0.71（m, 4H）；MS（ES+） m/z 507.2（M + 1），509.2（M + 1）。

【1005】

10

20

30

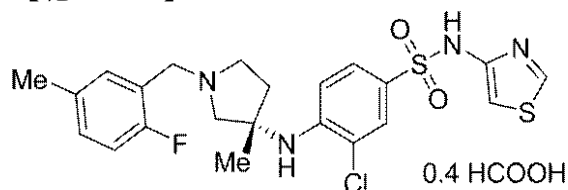
40

50

実施例 266

(S)-3-クロロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)-3-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化438】

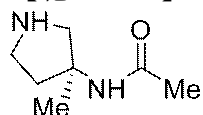


10

【1006】

工程1。(S)-N-(3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミドの調製

【化439】



【1007】

(S)-N-(1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド (1.0 g、4.3 mmol) および 10% の Pd/C (0.46 mg) にメタノール (10 mL) を添加し、そしてこの混合物を水素 (50 psi) の雰囲気下で 40℃ まで 24 時間加熱した。周囲温度を冷却した後、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た (0.600 g、収率 98%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.67 (s, 1H), 3.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.11 (ddd, J = 11.2, 8.0, 5.9 Hz, 1H), 2.94 (ddd, J = 11.2, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.21 (br s, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.76 (ddd, J = 13.1, 8.2, 5.9 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H)。

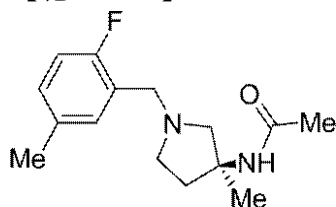
20

【1008】

工程2。(S)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミドの調製

30

【化440】



【1009】

(S)-N-(3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド (0.240 g、1.6 mmol) および 2-フルオロ-5-メチルベンズアルデヒド (0.233 g、1.6 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、酢酸 (0.101 g、1.6 mmol) を添加し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.358 g、1.6 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。水 (10 mL) をこれに添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0.1% の水酸化アンモニウムを含む) 中のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相カラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.200 g、0.757 mmol) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.64-3.53

40

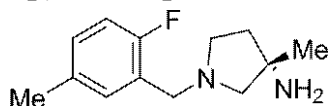
50

(m, 1H), 3.05 (dt, $J = 10.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.70 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (td, $J = 13.6, 8.8, 13.6$ Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 265.1 ($M + 1$)

【1010】

工程3。(S)-1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)-3-メチルピロリジン-3-アミンの調製

【化441】



10

【1011】

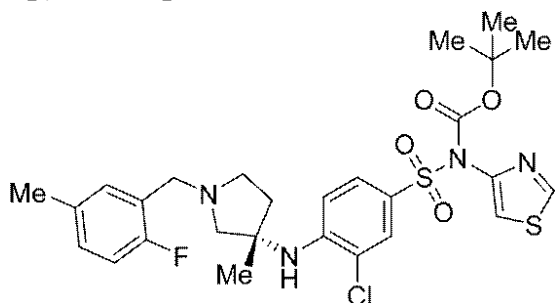
実施例226の工程3に記載されるような手順に従って、(S)-N-(1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミドを(S)-N-(1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)-3-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミドで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た(0.135 g、収率80%)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.16 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 2.90 (dt, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.86 (ddd, $J = 13.2, 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), NHは観察されず。

20

【1012】

工程4。(S)-((3-クロロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)-3-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化442】



30

【1013】

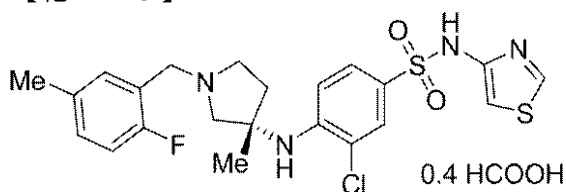
実施例225の工程2に記載されるような手順に従って、(R)-1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-アミンを(S)-1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)-3-メチルピロリジン-3-アミンで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た(0.150 g、収率41%)：MS (ES+) m/z 595.1 ($M + 1$), 597.1 ($M + 1$)。

40

【1014】

工程5。(S)-3-クロロ-4-((1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)-3-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化443】



50

【1015】

実施例225の工程3に記載されるような手順に従って、(R) - ((4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチルを (S) - ((3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルベンジル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) フェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチルで置き換えるための重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.052 g、収率41%) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 0.4H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 2.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 495.0 ($M + 1$), 497.0 ($M + 1$).

10

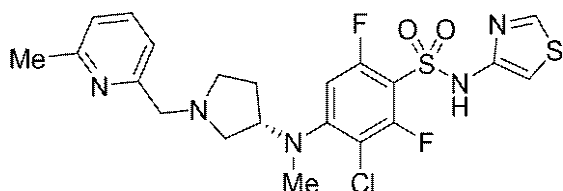
【1016】

実施例267

(S) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - (メチル (1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

20

【化444】



【1017】

実施例102の工程6について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドを6 - メチルピコリンアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.26 g、収率67%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 13.3, 1.4 Hz, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.90-2.75 (m, 5H), 2.66 (dd, J = 9.9, 8.2 Hz, 1H), 2.46-2.34 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 1H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 514.2 ($M + 1$), 516.2 ($M + 1$).

30

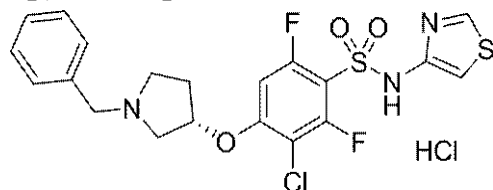
【1018】

実施例268

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

40

【化445】



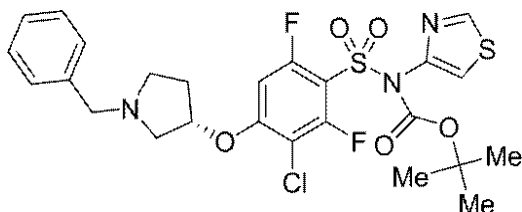
【1019】

工程1。(S) - ((4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン

50

酸tert-ブチルの調製

【化446】



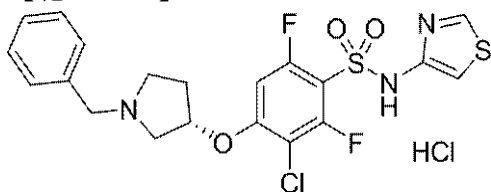
【1020】

(S)-1-ベンジルピロリジン-3-オール (0.87 g、4.66 mmol) およ
び ((3-クロロ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-
イル)カルバミン酸tert-ブチル (2.00 g、4.66 mmol) の無水N,N-
ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の混合物に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの
分散物 (0.19 g、4.66 mmol) を0℃で添加した。この混合物を周囲温度まで
温め、そして2時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、水 (20 mL) を添加するこ
とによりクエンチし、そして酢酸エチル (80 mL) で抽出した。その有機層を飽和塩化
アンモニウム (2×50 mL)、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサ
ン中10~60%の酢酸エチル (20%のエタノールおよび0.1%の水酸化アンモニウム
を含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を
無色泡状物として得た (0.97 g、収率36%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8
.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m,
4H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 11.9, 1.9 Hz, 1H), 4.94-4.88
(m, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 10.8, 6.1 Hz, 1H), 2.88
-2.78 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H
) , 1.40 (s, 9H); MS (ES⁺) m/z 586.4 (M + 1), 588.4 (M + 1)。

【1021】

工程2。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-2,
6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の
調製

【化447】



【1022】

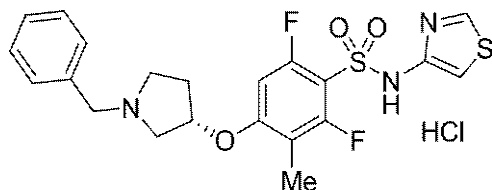
(S)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-2,
6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-
ブチル (0.19 g、0.32 mmol) に、ジオキサン中4Mの塩酸 (10 mL) を添加した。この混合物を周囲温度で5時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残
渣を、エタノール (20 mL) および3Mの水性塩酸 (0.3 mL) で処理した。この混
合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た (0.15 g、収率89%) : ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.82-8.75 (m, 1H), 7
.62-7.48 (m, 5H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.58-4.48 (m,
2H), 3.76-3.59 (m, 3H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.91-2.75 (m, 0.5H), 2.52
-2.41 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 0.5H), HClおよびNHは観察されず; MS (ES⁺) m
/z 486.1 (M + 1), 488.1 (M + 1)。

【1023】

実施例269

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

【化 4 4 8】



【1024】

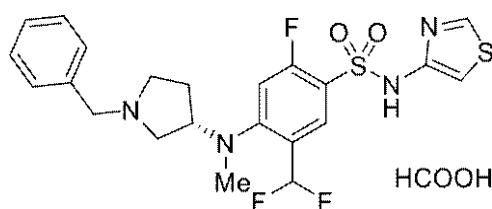
(S) - ((4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール - 4 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0 . 9 7 g , 1 . 6 6 mmol) 、 メチルボロン酸 (0 . 9 9 g , 1 6 . 6 0 mmol) 、 およびリン酸カリウム (1 . 7 6 g , 8 . 3 0 mmol) の無水ジオキサン (2 0 mL) 中の混合物に、酢酸パラジウム (0 . 0 7 5 g , 0 . 3 3 mmol) およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (0 . 2 5 g , 0 . 6 6 mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、そして6時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を酢酸エチル (5 0 mL) および飽和塩化アンモニウム (5 0 mL) で希釈し、そして濾過した。その濾液の有機層を飽和塩化アンモニウム (3 0 mL) 、ブライン (2 × 2 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 1 0 ~ 6 0 % の酢酸エチル (2 0 % のエタノールおよび 0 . 1 % の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、残渣を得、これを、エタノール (1 0 mL) および 3 M の水性塩酸 (0 . 3 mL) で処理した。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 3 0 g 、収率 3 6 %) : ¹H NMR (300 MHz , DMSO-d₆) δ 12.03 (s , 0.5H) , 11.85 (s , 0.5H) , 11.50 (s , 0.5H) , 11.46 (s , 0.5H) , 8.91 (dd , J = 5.4 , 2.2 Hz , 1H) , 7.71-7.61 (m , 2 H) , 7.42 (ddd , J = 7.8 , 5.5 , 2.4 Hz , 3H) , 7.04-6.99 (m , 2H) , 5.28-5.19 (m , 1H) , 4.44-4.35 (m , 2H) , 3.94-3.86 (m , 0.5H) , 3.59-3.39 (m , 2H) , 3.33-3.19 (m , 1.5H) , 2.68-2.56 (m , 0.5H) , 2.35-2.09 (m , 1.5H) , 2.10 -1.99 (m , 3H) ; MS (ES⁺) m/z 466.1 (M + 1) 。

【1025】

実施例 270

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 4 4 9】



【1026】

工程 1 . 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミル - N - (4 - メトキシベンジル) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

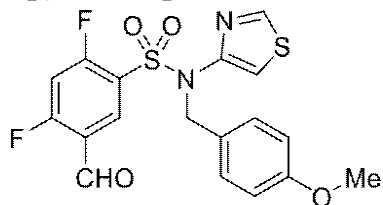
10

20

30

40

【化 4 5 0】



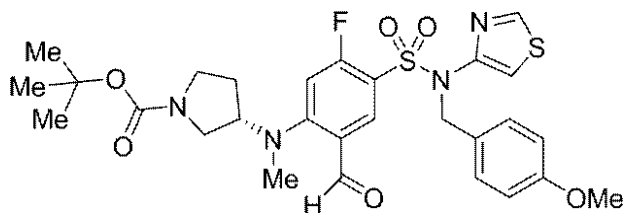
【1 0 2 7】

5-ブロモ-2,4-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (2.73 g、5.74 mmol) の無水テトラヒドロフラン (45 mL) 中の溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体のテトラヒドロフラン中 1.3 M の溶液 (5.74 mL、7.47 mmol) を -42 °C で添加した。この反応混合物を -42 °C で 1 時間攪拌し、次いで N,N-ジメチルホルムアミド (1.11 mL、14.35 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム (60 mL) でのクエンチ後、この混合物を酢酸エチル (80 mL) で抽出した。その有機層を飽和塩化アンモニウム (60 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 10~50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (1.07 g、収率 44 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.23 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.05 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H); MS (ES+) m/z 425.2 ($M + 1$)。 10 20

【1 0 2 8】

工程 2。(S)-3-((5-フルオロ-2-ホルミル-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 4 5 1】



【1 0 2 9】

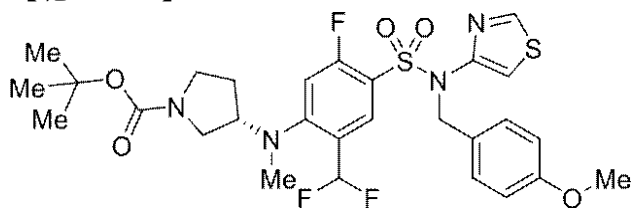
2,4-ジフルオロ-5-ホルミル-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.07 g、2.52 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (20 mL) 中の溶液に、(S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.01 g、5.04 mmol) を添加した。この反応混合物を 80 °C まで 30 分間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈した。その有機層を飽和塩化アンモニウム (2 x 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物をベージュ色の油状物として得た (1.45 g、収率 95 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 3H), 6.81-6.71 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.46-3.32 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 9H); MS (ES+) m/z 605.5 ($M + 1$)。 40

【1 0 3 0】

工程 3。(S)-3-((2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-4-(N-(4 50

ーメトキシベンジル) -N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化452】



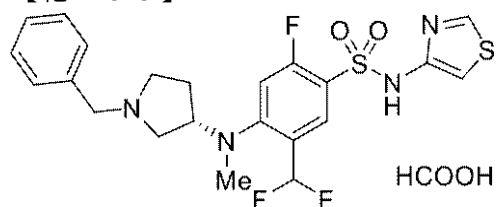
【1031】

(S)-3-((5-フルオロ-2-ホルミル-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.45g、2.40mmol)のジクロロメタン(25mL)中の溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド(0.63mL、4.80mmol)を0℃で添加した。この混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を氷冷飽和重炭酸ナトリウム(300mL)に注ぎ、そして酢酸エチル(110mL)で抽出した。その有機層を飽和重炭酸ナトリウム(100mL)、飽和塩化アンモニウム(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中10~45%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(1.00g、収率66%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 3H), 6.97 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.84-6.66 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.36-3.21 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.89 (dq, J = 12.6, 8.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H); MS (ES+) m/z 627.3 (M + 1)。

【1032】

工程4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化453】



【1033】

(S)-3-((2-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.00g、1.60mmol)のジクロロメタン(10mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(10mL)を添加し、そしてこの反応混合物を5時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン(5mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させた。次いで、この混合物にベンズアルデヒド(0.33mL、3.2mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.68g、3.2mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で18時間攪拌し、次いで、2Mの水酸化ナトリウム(30mL)を添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチル(100mL)で抽出した。その有機層を飽和塩化アンモニウム(50mL)、ブ

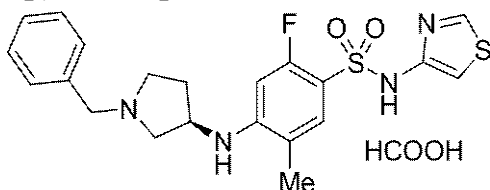
イン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中10～60%の酢酸エチル (20%のエタノールおよび0.1%の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水 (0.5%のギ酸を含む) 中7～50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.045 g、収率5%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 497.2 ($M + 1$)。 10

【1034】

実施例271

(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化454】

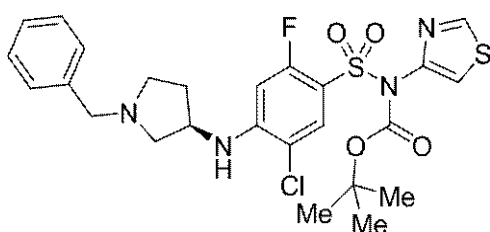


20

【1035】

工程1。(R)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化455】



30

【1036】

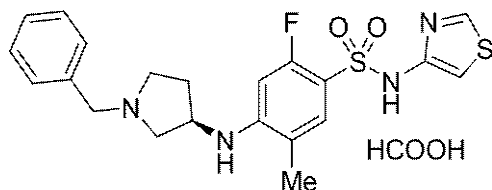
((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (2.46 g, 6.00 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、(R)-1-ベンジルピロリジン-3-アミン (1.20 g, 6.81 mmol) を0℃で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして18時間攪拌した。この混合物を水 (100 mL) で希釈し、そして生じた沈殿物を濾別し、そして水 (50 mL) ですすいで、表題化合物を灰色固体として得た (3.10 g、収率91%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.3, 0.4$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 5H), 6.36 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 567.4 ($M + 1$), 569.4 ($M + 1$)。 40

【1037】

工程2。(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオ 50

ロー 5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 4 5 6】



【1038】

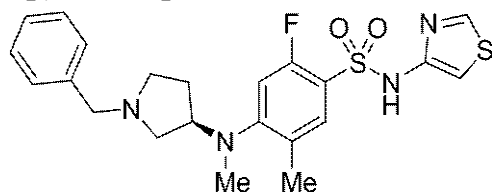
実施例 269 について記載されたような手順に従って、(S)-((4-((1-ベン
ジルピロリジン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)スル
ホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを(R)-((4-
(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)
スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるため
に必要な重大ではない変更を行って、0.68gの、(R)-((4-((1-ベンジ
ルピロリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)スルホニル)(
チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (MS (ES+) m/z 547.4 (M +
1))と表題化合物との4:1の混合物を得た。この混合物のアリコート(0.10g)
をギ酸(10mL)中で30分間攪拌し、次いで、水(0.5%のギ酸を含む)中7~5
0%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を
無色固体として得た(0.070g): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (d,
J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 7.25 (dtd, J =
8.1, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J =
13.8 Hz, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.
87 (dd, J = 9.4, 7.2 Hz, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 2H),
2.27-2.16 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.79-1.68 (m, 1H), NHおよびCOOHは観
察されず; MS (ES+) m/z 447.1 (M + 1)。

【1039】

実施例 272

(R)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フル
オロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 4 5 7】



【1040】

実施例 103 の工程 4 について記載されたような手順に従って、(S)-4-((1-
ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チ
アゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを(R)-((4-((1-ベンジ
ルピロリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)スルホニル)(チ
アゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない
変更を行って、そしてヘキサン中10~60%の酢酸エチル(20%のエタノールおよ
び0.1%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーに
よる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.37g、収率76%): ¹H NM
R (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.
54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 7.23 (ddd, J
= 8.5, 5.3, 3.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J =
12.8 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.51

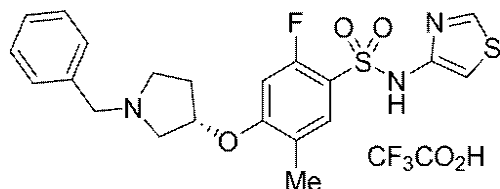
(d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 4H), 2.57 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.37 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H); MS (ES+) m/z 461.3 ($M + 1$)。

【1041】

実施例273

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化458】

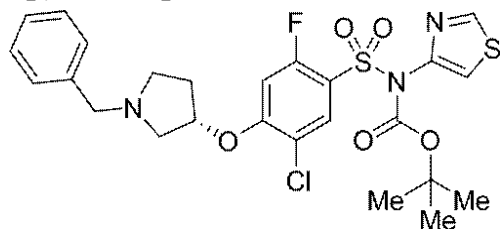


10

【1042】

工程1。(S)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化459】



20

【1043】

実施例268の工程1について記載されたような手順に従って、((3-クロロ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルを((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(2.35 g、収率63%)： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 2.3, 0.4$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 6.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.92-4.86 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.87-2.71 (m, 3H), 2.40 (dq, $J = 14.0, 7.1$ Hz, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

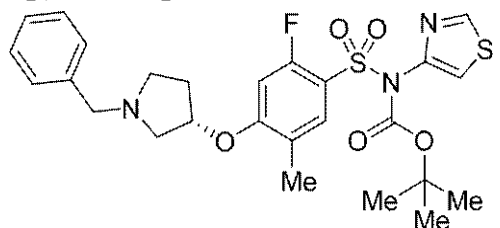
30

【1044】

工程2。(S)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

【化460】



【1045】

実施例101の工程2について記載されたような手順に従って、(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfonyl)-

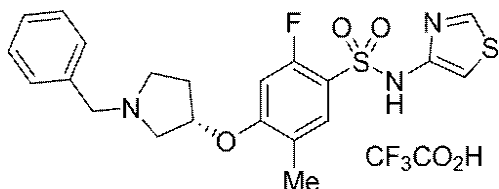
50

ル) - 2-クロロ-5-フルオロフェニル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを (S) - ((4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 5-クロロ-2-フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (1. 16 g、収率 51%) : MS (ES+) m/z 461.3 ($M + 1$)。

【1046】

工程 3。 (S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2-フルオロ-5-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 461】



【1047】

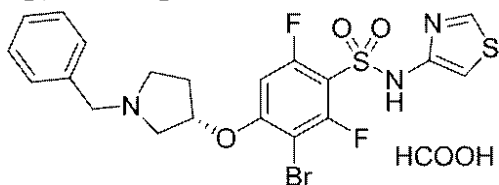
(S) - ((4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2-フルオロ-5-メチルフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1. 30 g、2. 37 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣の、水 (0. 1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中 7 ~ 50% のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0. 22 g、収率 17%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 11.02-10.97 (m, 1H), 8.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.24-5.22 (m, 1H), 4.50-4.37 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 4H); MS (ES+) m/z 448.3 ($M + 1$)。

【1048】

実施例 274

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 3-ブromo-2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

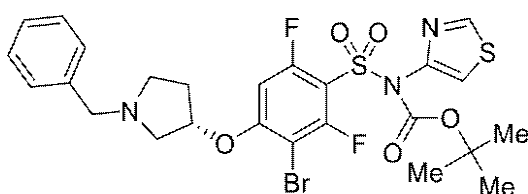
【化 462】



【1049】

工程 1。 (S) - ((4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 3-ブromo-2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 463】



【1050】

実施例 268 の工程 1 について記載されたような手順に従って、 ((3-クロロ-2,

10

20

30

40

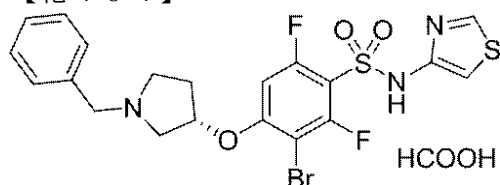
50

4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチルを ((3-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (1.15 g、収率 53%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 4H), 7.32 (ddd, $J = 8.0, 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 11.9, 1.9$ Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 3H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 630.4 ($M + 1$), 632.4 ($M + 1$)。 10

【1051】

工程 2。 (S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 464】



【1052】

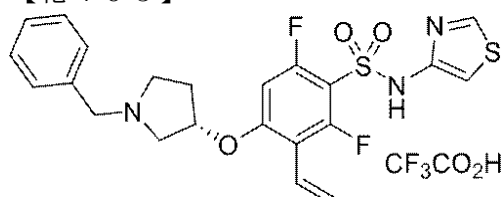
実施例 273 の工程 3 について記載されたような手順に従って、 (S)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチルを (S)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ)-3-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水 (0.5% のギ酸を含む) 中 7~50% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.045 g、収率 49%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 12.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 3.65 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.47-2.29 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H); NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 530.1 ($M + 1$), 532.1 ($M + 1$)。 30

【1053】

実施例 275

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ)-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-3-ビニルベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセタートの合成 40

【化 465】



【1054】

(S)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ)-3-ブロモ-2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (1.00 g、1.59 mmol)、ビニルボロン酸ピナコールエステル (0 50

． 81 mL、4.77 mmol)、およびリン酸カリウム (1.69 g、7.95 mmol) の無水ジオキサン (24 mL) 中の混合物に、酢酸パラジウム (0.071 g、0.32 mmol) およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.24 g、0.64 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素で脱気し、次いで4時間加熱還流させた。この混合物を周囲温度まで放冷した。次いで、これに2 Mの水性炭酸ナトリウム (3 mL、6.00 mmol)、ビニルボロン酸ピナコールエステル (0.81 mL、4.77 mmol)、およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.37 g、0.32 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を18時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (2×60 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中10～65%の酢酸エチル (20%のエタノールおよび0.1%の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水 (0.1%のトリフルオロ酢酸を含む) 中7～50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.75 g、収率80%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 18.0, 11.8 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.48-4.40 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 4H), 2.31-2.12 (m, 2H); MS (ES+) m/z 478.2 (M + 1)。

10

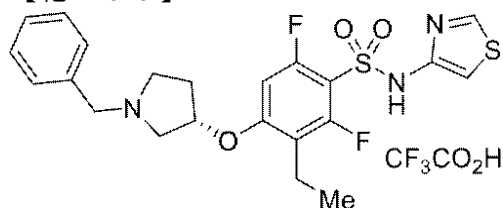
20

【1055】

実施例276

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化466】



30

【1056】

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)オキシ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)-3-ビニルベンゼンスルホンアミド (0.37 g、0.77 mmol) のメタノール (30 mL) および酢酸エチル (20 mL) 中の混合物に、10%の炭素担持パラジウム (0.20 g) を添加し、そしてこの混合物を水素 (1 bar) の雰囲気下で4時間攪拌した。セライトのパッドでの濾過、およびその濾液の減圧中での濃縮により、残渣を得た。この残渣の、水 (0.1%のトリフルオロ酢酸を含む) 中7～50%のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.15 g、収率32%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55-7.43 (m, 5H), 7.05-7.00 (m, 2H), 5.28-5.21 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 4H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.35-2.13 (m, 2H), 1.08-0.90 (m, 3H); MS (ES+) m/z 480.3 (M + 1)。

40

【1057】

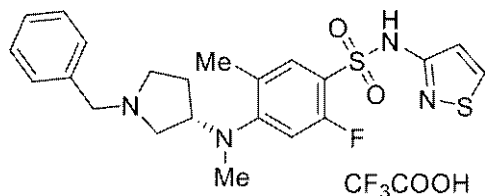
実施例277

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド2,2,

50

2-トリフルオロアセテートの合成

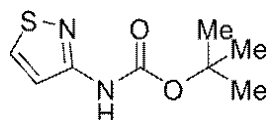
【化467】



【1058】

工程1。イソチアゾール-3-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

【化468】



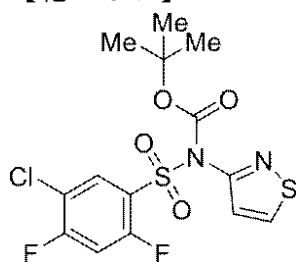
【1059】

イソチアゾール-3-カルボン酸 (5.0 g、38.7 mmol) のtert-ブタノール (194 mL) 中のスラリーに、トリエチルアミン (4.3 g、42.6 mmol) を添加し、その後、ジフェニルホスホリルアジド (11.9 g、43.3 mmol) を添加した。この反応混合物を9時間加熱還流させた。減圧下での濃縮により残渣を得、これを酢酸エチル (300 mL) に溶解させた。その有機層を水 (100 mL)、1 Nの水酸化ナトリウム溶液 (50 mL)、水 (100 mL)、およびブライン (50 mL) で洗浄した。その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘプタン中0~10%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (6.16 g、収率79%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.03-8.98 (m, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 0.7 Hz, 9H)。

【1060】

工程2。(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル(イソチアゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化469】



【1061】

イソチアゾール-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (1.0 g、5.0 mmol) の無水テトラヒドロフラン (13 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中1 Mの溶液 (5 mL、5 mmol) を -78°C で添加した。この反応混合物を -78°C で10分間攪拌し、次いで周囲温度まで温め、そして1時間攪拌した。次いで、この反応混合物を -78°C に冷却し、そして5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (1.23 g、5 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2.8 mL) 中の溶液をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間攪拌した。この反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) を添加することによりクエンチし、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を褐色固体として得た (2.0 g、収率97%) : MS (ES+) m/z 311.0 (M + 1), 3

10

20

30

40

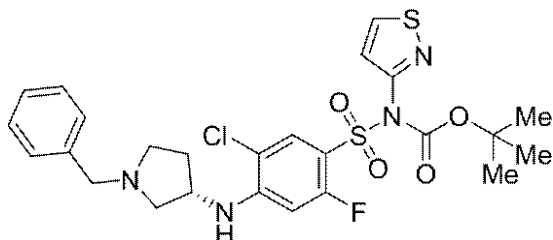
50

13.0 (M + 1)。

【1062】

工程3。(S)－((4－((1－ベンジルピロリジン－3－イル)アミノ)－5－クロロ－2－フルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール－3－イル)カルバミン酸tert－ブチルの調製

【化470】



10

【1063】

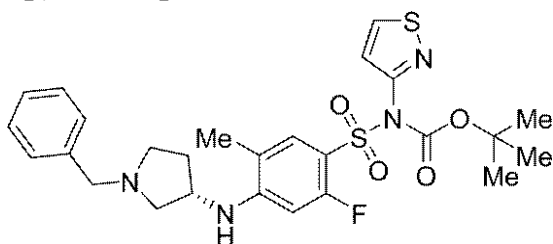
((5－クロロ－2, 4－ジフルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール－3－イル)カルバミン酸tert－ブチル(2.0 g, 4.86 mmol)の無水N, N－ジメチルホルムアミド(25 mL)中の溶液に、(S)－1－ベンジルピロリジン－3－アミン(1.06 g, 6.0 mmol)を添加し、その後、N, N－ジイソプロピルエチルアミン(3.23 g, 25 mmol)を添加した。この反応混合物を50℃まで16時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を酢酸エチル(150 mL)で希釈した。その有機層を水(3×50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。この溶液を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物をベージュ色の固体として得た(2.6 g、収率94%)：MS (ES+) m/z 567.0 (M + 1), 569.0 (M + 1)。

20

【1064】

工程4。(S)－((4－((1－ベンジルピロリジン－3－イル)アミノ)－2－フルオロ－5－メチルフェニル)スルホニル)(イソチアゾール－3－イル)カルバミン酸tert－ブチルの調製

【化471】



30

【1065】

(S)－((4－((1－ベンジルピロリジン－3－イル)アミノ)－5－クロロ－2－フルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール－3－イル)カルバミン酸tert－ブチル(2.6 g, 4.58 mmol)の無水1, 4－ジオキサン(53 mL)中の溶液をアルゴンで10分間スパージした。次いで、この溶液にメチル硼酸(1.8 g, 30 mmol)、リン酸三カリウム(3.18 g, 15 mmol)、酢酸パラジウム(0.112 g, 0.5 mmol)、およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート(0.368 g, 1.06 mmol)を添加した。この反応混合物をアルゴンで5分間スパージし、次いで12時間加熱還流させた。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そしてセライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル(3×30 mL)で洗浄し、そして合わせた有機層を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘプタン中10～100%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を褐色固体として得た(0.91 g、収率36%)：MS (ES+) m/z 547.4 (M + 1)。

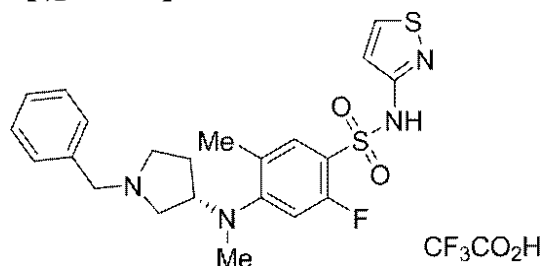
40

50

【1066】

工程5。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化472】



10

【1067】

(S)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)スルホニル)(イソチアゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.91g, 1.66mmol)のトリフルオロ酢酸(3.5mL)中の溶液に、パラホルムアルデヒド(0.150g, 4.98mmol)を添加した。この反応混合物を10分間攪拌し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.4g, 6.64mmol)をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで酢酸エチル(50mL)および水(50mL)で希釈した。気体の発生が止むまで、重炭酸ナトリウムを注意深く添加した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。その有機層を水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘプタン中5~50%の酢酸エチル(20%のエタノールおよび1%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。分取によるさらなる精製。この固体を、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中5~95%のアセトニトリルの勾配を使用する逆相分取HPLCによりさらに精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.159g、収率21%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.86-11.73 (m, 1H), 10.37-10.04 (m, 1H), 8.97-8.90 (m, 1H), 7.75-7.64 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 5H), 7.09-7.00 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.46-3.97 (m, 3H), 3.57-3.07 (m, 4H), 2.72-2.56 (m, 3H), 2.30-2.21 (m, 3H), 2.20-1.87 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -74.1 (s, 3F), -112.2 (s, 1F); MS (ES+) m/z 461.2 (M + 1)。

20

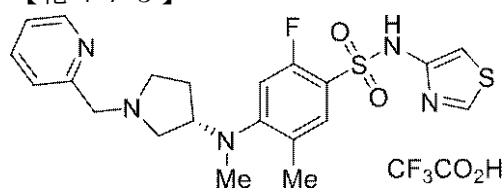
30

【1068】

実施例278

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-((メチル(1-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化473】

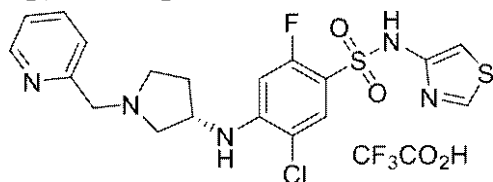


40

【1069】

工程1。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 4 7 4】



【1 0 7 0】

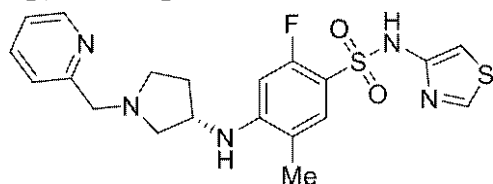
実施例 2 5 8 の工程 3 について記載されたような手順に従って、ベンズアルデヒドをピコリンアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中 10～50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.125 g、収率 13%）：MS（ES⁺） m/z 468.2（M + 1），470.1（M + 1）。

10

【1 0 7 1】

工程 2。（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（（1-（ピリジン-2-イルメチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 4 7 5】



20

【1 0 7 2】

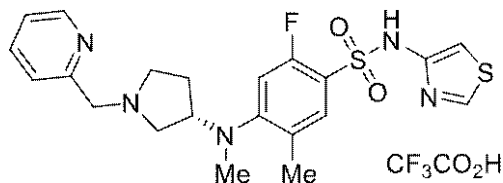
（S）-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（1-（ピリジン-2-イルメチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド 2，2，2-トリフルオロアセテート（0.125 g、0.21 mmol）、メチル硼酸（0.16 g、2.7 mmol）、およびリン酸カリウム（0.28 g、1.30 mmol）の無水ジオキサン（5 mL）中の混合物に、酢酸パラジウム（0.018 g、0.08 mmol）およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート（0.059 g、0.16 mmol）を添加した。得られた混合物を、窒素でスパージすることにより脱気し、次いで 4 時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を水（15 mL）で希釈し、そして酢酸エチル（3×15 mL）で抽出した。合わせた有機画分をブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を灰色固体として得た（0.87 g、収率 98%）：MS（ES⁺） m/z 448.3（M + 1）。

30

【1 0 7 3】

工程 3。（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（メチル（1-（ピリジン-2-イルメチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド 2，2，2-トリフルオロアセテートの調製

【化 4 7 6】



40

【1 0 7 4】

実施例 1 5 5 の工程 4 について記載されたような手順に従って、（S）-2-フルオロ-4-（（1-（2-フルオロベンジル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-5-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドを（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（（1-（ピリジン-2-イルメチル）ピロリジン-3-イル）アミノ）-

50

N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水（0.1%のトリフルオロ酢酸を含む）中8～50%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.009g、収率7%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.24（s, 1H），10.54-10.43（m, 1H），8.88（d, J = 2.2 Hz, 1H），8.65（ddd, J = 0.9, 1.6, 4.8 Hz, 1H），7.92（td, J = 1.8, 7.7 Hz, 1H），7.62（d, J = 8.2 Hz, 1H），7.51-7.44（m, 2H），7.04（d, J = 12.5 Hz, 1H），6.99（d, J = 2.2 Hz, 1H），4.60-4.55（m, 2H），4.17-4.12（m, 1H），3.57-3.50（m, 2H），3.38-3.31（m, 2H），2.63（s, 3H），2.23（s, 3H），2.18-2.04（m, 2H）；MS（ES⁺）m/z 462.2（M + 1）。

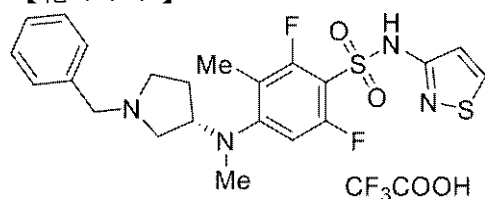
10

【1075】

実施例279

（S）-4-（（1-ベンジルピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-2,6-ジフルオロ-N-（イソチアゾール-3-イル）-3-メチルベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化477】

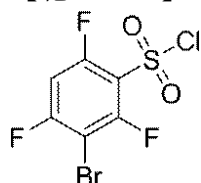


20

【1076】

工程1。3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリドの調製

【化478】



【1077】

30

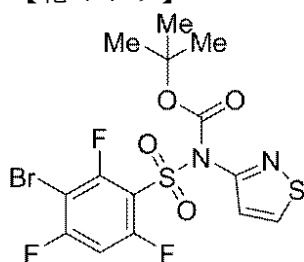
4-ブロモ-1,3,5-トリフルオロベンゼン（25g、0.118mmol）にクロロスルホン酸（24mL）を添加し、そしてこの反応混合物を80℃まで72時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして氷上に非常にゆっくりと添加した。生じた固体を濾別し、そしてジクロロメタン（200mL）に溶解させた。その有機相を水（2×50mL）、ブライン（50mL）で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た（28.6g、収率78%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.06（ddd, J = 9.9, 7.8, 2.2 Hz, 1H）。

【1078】

工程2。（（3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロフェニル）スルホニル）（イソチアゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

【化479】



【1079】

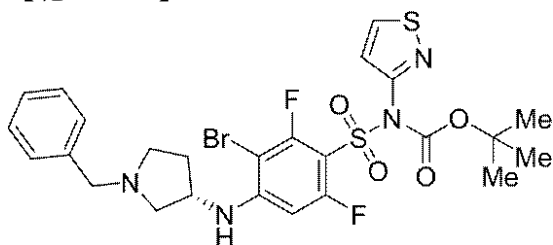
50

イソチアゾール-3-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (0.9 g、4.49 mmol) の無水テトラヒドロフラン (12 mL) 中の溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (4.94 mL、4.94 mmol) を -78°C で添加した。この反応混合物を -78°C で 10 分間攪拌し、周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。次いで、この溶液を -78°C まで冷却し、そして 5-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロベンゼンスルホンクロリド (1.39 g、4.49 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2.6 mL) 中の溶液をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、12 時間攪拌し、そして飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) を添加することによりクエンチした。その水層を酢酸エチル (3 $\times$ 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘプタン中 0~5% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物をベージュ色の固体として得た (1.08 g、収率 97%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 9.9, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 1.44-1.35 (m, 9H)。

【1080】

工程 3。(S)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-プロモ-2, 6-ジフルオロフェニル)スルホニル) (イソチアゾール-3-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 480】



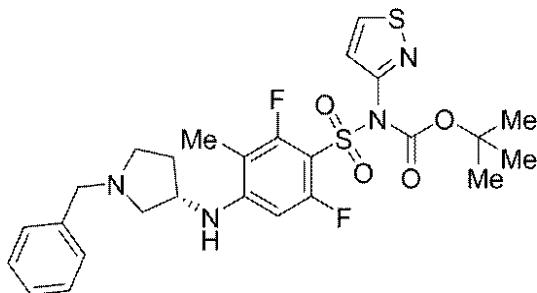
【1081】

((3-プロモ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)スルホニル) (イソチアゾール-3-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (1.08 g、2.28 mmol) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (12 mL) 中の溶液に、(S)-1-ベンジルピロリジン-3-アミン (0.48 g、2.74 mmol) を添加し、その後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.59 g、4.56 mmol) を添加した。この反応混合物を 50°C まで 3 時間加熱し、次いで酢酸エチル (150 mL) で希釈した。その有機層を水 (2 $\times$ 50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により、残渣を得た。その残渣の、ヘプタン中 5~60% の酢酸エチル (20% のエタノールおよび 1% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配を使用するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (1.02 g、収率 71%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75-8.71 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 6H), 6.26-6.20 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.38-1.34 (s, 9H)。

【1082】

工程 4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル) (イソチアゾール-3-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 4 8 1】



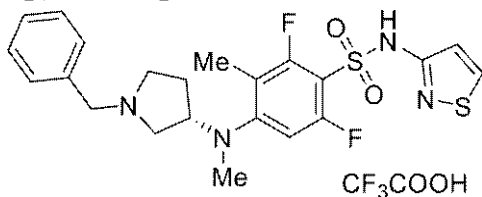
【1083】

(S) - ((4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (イソチアゾール - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (1 . 0 2 g 、 1 . 6 2 mmol) の無水 1 , 4 - ジオキサン (1 6 mL) 中の混合物に、メチルボロン酸 (0 . 5 8 g 、 9 . 7 mmol) 、リン酸三カリウム (1 . 0 3 g 、 4 . 8 6 mmol) 、酢酸パラジウム (0 . 0 3 6 g 、 0 . 1 6 mmol) 、およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (0 . 1 1 9 g 、 0 . 3 2 mmol) を添加した。このスラリーを、アルゴン进行スパージすることにより脱気し、次いで 1 6 時間加熱還流させた。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そしてセライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル (3 × 3 0 mL) で洗浄し、そして合わせた有機相を減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を褐色固体として得た (0 . 8 9 g 、収率 9 7 %) : MS (ES⁺) m/z 565.4 (M + 1) .

【1084】

工程 5 。 (S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (イソチアゾール - 3 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテートの調製

【化 4 8 2】



【1085】

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - 3 - メチルフェニル) スルホニル) (イソチアゾール - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0 . 8 9 g 、 1 . 6 3 mmol) のトリフルオロ酢酸 (3 mL) 中の溶液に、パラホルムアルデヒド (0 . 1 2 0 g 、 4 . 2 6 mmol) を添加した。この反応混合物を 1 0 分間攪拌し、その後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 9 2 g 、 4 . 2 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で 1 時間攪拌し、そして酢酸エチル (5 0 mL) および水 (5 0 mL) で順番に希釈した。次いで、この混合物に、発泡が止むまで重炭酸ナトリウムを添加した。その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチル (2 × 3 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 0 mL) 、ブライン (3 0 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ジクロロメタン中 0 ~ 1 0 % のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水 (0 . 1 % のトリフルオロ酢酸を含む) 中 5 ~ 9 5 % のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC によるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0 . 1 3 6 g 、収率 1 4 %) : ¹H NMR (30 0 MHz , DMSO - d₆) δ 12.09 - 11.96 (m , 1H) , 10.36 - 9.94 (m , 1H) , 8.93 (d , J = 4.8 Hz , 1H) , 7.61 - 7.43 (m , 5H) , 6.95 (d , J = 4.8 Hz , 1H) , 6.93 - 6.85 (m , 1H) , 4.47 - 4.30 (m , 2H) , 4.30 - 3.92 (m , 2H) , 3.62 - 3.08 (m , 2H)

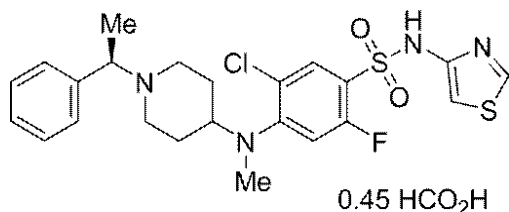
), 2.77-2.59 (m, 3H), 2.07 (m, 5H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO-d_6) δ -73.5 (s, 3F), -108.1 (s, 1F), -111.5 (s, 1F); MS (ES+) m/z 479.1 ($M + 1$).

【1086】

実施例280

(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化483】

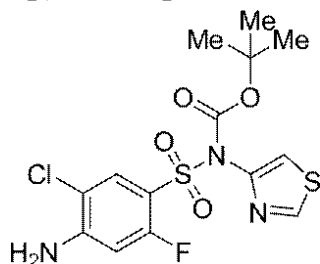


10

【1087】

工程1。(4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化484】



20

【1088】

((5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3.0 g、7.3 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(37 mL)中の溶液に、アジ化ナトリウム(0.570 g、8.8 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。水(50 mL)をこの反応混合物に添加し、そして形成した沈殿物を濾過により集めた。得られた固体をテトラヒドロフラン(94 mL)に溶解させ、そしてこの混合物を0℃まで冷却した。次いで、亜鉛粉末(1.43 g、21.8 mmol)および飽和塩化アンモニウム溶液(31 mL)をこの混合物に添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、18時間攪拌し、次いで、セライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドをテトラヒドロフラン(2×30 mL)で洗浄した。合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を無色固体として得た(2.67 g、収率90%)：MS (ES+) m/z 408.2 ($M + 1$), 410.2 ($M + 1$).

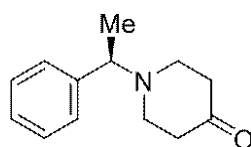
30

40

【1089】

工程2。(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オンの調製

【化485】



【1090】

(R)-1-フェニルエタン-1-アミン(9.7 g、80.4 mmol)の、変性エタノール(287 mL)と水(72 mL)との混合物中の混合物に、炭酸カリウム(24

50

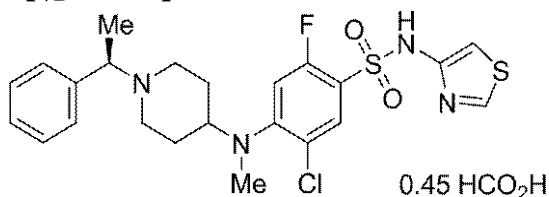
． 4 g、176.8 mmol) を添加し、そしてこの混合物を加熱還流させた。1, 1-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-イウムヨードの水 (75 mL) 中の溶液をこの熱混合物に1時間かけて滴下により添加した。添加の完了後、この反応混合物の加熱還流を3時間続けた。次いで、この溶液を周囲温度まで放冷し、そして減圧下で濃縮した。残った水性混合物をジエチルエーテル (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、溶出液としてジエチルエーテルで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色がかった油状物として得た (10.5 g、収率64%) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.25 (m, 5H), 3.65 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.84-2.69 (m, 4H), 2.44 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

10

【1091】

工程3。(R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化486】



20

【1092】

((4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.0 g、2.5 mmol)と(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オン(0.55 g、2.7 mmol)との混合物に、トリフルオロ酢酸(4.2 mL)を添加した。この混合物を周囲温度で10分間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.74 g、3.5 mmol)をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で10分間攪拌し、次いでパラホルムアルデヒド(0.225 g、7.5 mmol)をこれに添加し、その後、トリフルオロ酢酸(1 mL)を添加した。この反応混合物を周囲温度で10分間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.06 g、5 mmol)をこれに添加した。さらに30分間攪拌した後に、この反応混合物をジクロロメタン(125 mL)で希釈した。この混合物をブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘプタン中10~60%の酢酸エチル(20%のエタノールおよび1%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水(0.5%のギ酸を含む)中5~95%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.195 g、収率15%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.75-11.03 (m, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.45H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.09 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.87-1.57 (m, 4H), 1.37-1.33 (m, 3H), COOHは観察されず; ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -110.1 (s, 1F); MS (ES+) m/z 509.1 (M + 1), 511.0 (M + 1)。

30

40

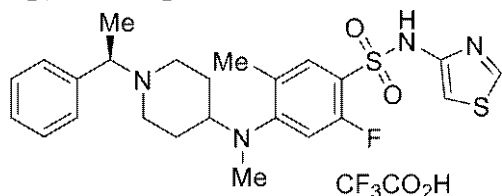
【1093】

実施例281

(R)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2-トリフルオロアセテートの合成

50

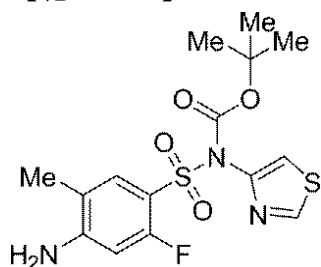
【化 4 8 7】



【 1 0 9 4 】

工程1。(4-アミノ-2-フルオロ-5-メチルフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製。

【化 4 8 8】



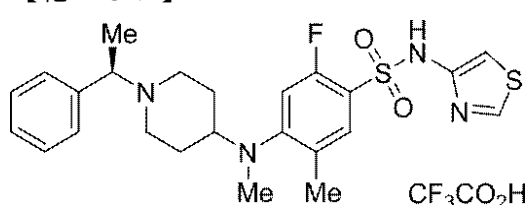
【 1 0 9 5 】

((4-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (1.0 g、2.46 mmol) の無水 1,4-ジオキサン (25 mL) 中の溶液に、メチル硼酸 (0.88 g、15 mmol)、リン酸三カリウム (1.66 g、7.8 mmol)、酢酸パラジウム (0.55 g、0.25 mmol)、およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.18 g、0.49 mmol) を添加した。得られたスラリーを、アルゴンでスパージすることにより脱気し、次いで 18 時間加熱還流させた。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、酢酸エチル (25 mL) で希釈し、そしてセライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル (2 × 30 mL) で洗浄し、そして合わせた有機相を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘプタン中 20 ~ 100 % の酢酸エチル (20 % のエタノールおよび 1 % の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を褐色固体として得た (0.496 g、収率 70 %) : MS (ES+) m/z 388.2 (M + 1)。

【 1 0 9 6 】

工程 2。(R)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製。

【化 4 8 9】



【 1 0 9 7 】

実施例 280 の工程 3 に関して記載されたような手順に従って、（（４-アミノ-５-クロロ-２-フルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-４-イル）カルバミン酸 tert-ブチルを（（４-アミノ-２-フルオロ-５-メチルフェニル）スルホニル）（チアゾール-４-イル）カルバミン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水（０．１％のトリフルオロ酢酸を含む）中５～９５％のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た（０．０７４ g、収率 ７％）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 11.23-11.19（m, 1H），9.61-9.51（m, 1H），8.90-8.85（m, 1H），7.66-7.36（m, 6

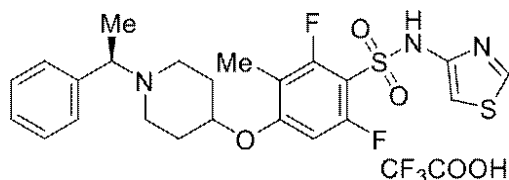
H), 7.03-6.93 (m, 2H), 4.55-4.43 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 1H), 2.93-2.71 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 3H), 2.20-2.14 (m, 3H), 2.13-1.89 (m, 3H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 3H); MS (ES+) 489.1 m/z (M+1)。

【1098】

実施例 282

(R)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

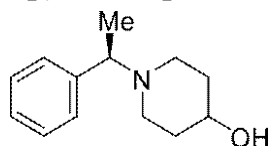
【化490】



【1099】

工程 1。(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールの調製

【化491】



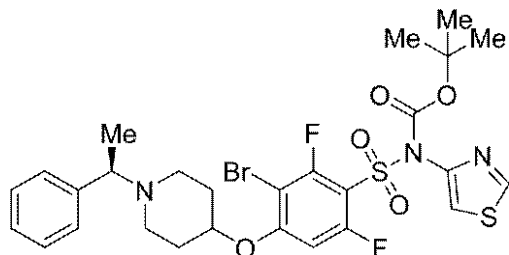
【1100】

(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オン (5.5 g、27.1 mmol) のメタノール (68 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.4 g、37.9 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 15 分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (150 mL) で希釈した。その有機層を水 (50 mL)、飽和塩化アンモニウム (50 mL)、水 (2×50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色がかった油状物として得た (5.5 g、定量的収率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.23 (m, 5H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.44 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 2H), 1.41-1.36 (m, 3H), OHは観察されず。

【1101】

工程 2。(R)-((3-ブromo-2,6-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化492】



【1102】

((3-ブromo-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (3.1 g、6.6 mmol) および (R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール (4.04 g、19.7 mmol) の

10

20

30

40

50

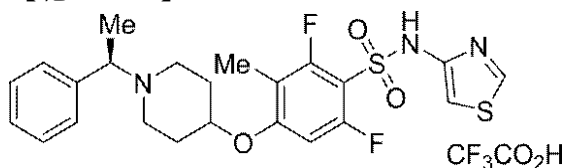
無水N, N-ジメチルホルムアミド (44 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%の懸濁物) (1.31 g、32.8 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。次いで、この反応混合物を-78℃まで冷却し、そして1Mの塩酸と水との1:10の混合物に0℃でゆっくりと添加した。酢酸エチル (75 mL) で希釈した後に、その層を分離し、そしてその水層を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×30 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘプタン中10~60%の酢酸エチル (20%のエタノールおよび1%の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を橙色油状物として得た (2.2 g、収率51%) : MS (ES+) m/z 658.4 (M + 1), 660.4 (M + 1)。

10

【1103】

工程3。(R)-2, 6-ジフルオロ-3-メチル-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製。

【化493】



20

【1104】

(R)-((3-ブromo-2, 6-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)-ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (2.2 g、3.4 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (61 mL) 中の溶液に、塩化リチウム (0.43 g、10.0 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド (0.47 g、0.67 mmol) およびテトラメチルスズ (1.80 g、10.0 mmol) を添加した。この混合物をアルゴンで脱気し、そして100℃まで5時間加熱した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を酢酸エチル (130 mL) で希釈した。その有機層を水 (2×30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてヘプタン中10~100%の酢酸エチル (20%のエタノールおよび1%の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、橙色油状物を得た。この油状物をジクロロメタン中 (15 mL) に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸 (6 mL) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘプタン中10~100%の酢酸エチル (20%のエタノールおよび1%の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製、その後、水 (0.1%のトリフルオロ酢酸を含む) 中5~95%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.403 g、収率19%) : ¹H NMR (601 MHz, DMSO-d₆) δ 11.41-11.40 (m, 1H), 10.08-9.83 (m, 1H), 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57-7.49 (m, 5H), 7.10-6.98 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 3.71-3.54 (m, 1H), 3.46-3.20 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-d₆) δ -73.9 (s, 3F), -109.6 (s, 1F), -110.5 (s, 1F); MS (ES+) m/z 494.1 (M + 1)。

30

40

【1105】

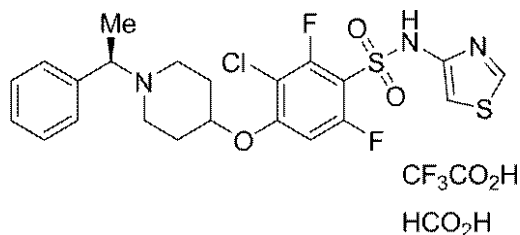
実施例283

(R)-2, 6-ジフルオロ-3-メチル-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

50

リフルオロ酢酸ホルメートの合成

【化 4 9 4】

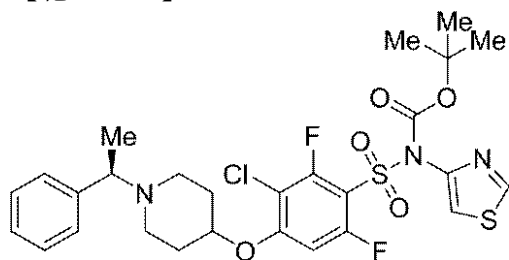


【1106】

工程 1。(R) - ((3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-4- ((1- (1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル) オキシ) フェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製。

10

【化 4 9 5】



20

【1107】

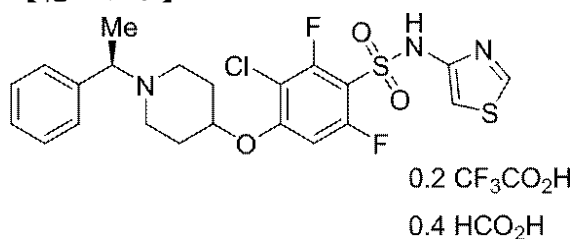
実施例 282 の工程 2 に関して記載されたような手順に従って、((3-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルを ((3-クロロ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (1.3 g、収率 38%) : MS (ES+) m/z 614.1 ($M + 1$), 616.1 ($M + 1$)。

【1108】

工程 2。(R) - 3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-4- ((1- (1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル) オキシ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートホルメートの調製

30

【化 4 9 6】



【1109】

(R) - ((3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-4- ((1- (1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル) オキシ) フェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.40 g、0.65 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘプタン中 10~100% の酢酸エチル (20% のエタノールおよび 1% の水酸化アンモニウムを含有する) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィー、次いで水 (0.5% のギ酸を含む) 中 5~95% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.403 g、収率 19%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83-10.99 (m, 2H), 8.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.14 (s, 0.4H), 7.39-7.28 (m, 6H), 7.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.79-

40

50

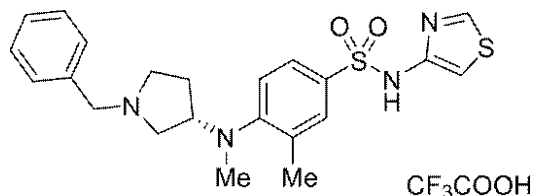
3.74 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 3H), COOHは観察されず; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -73.4 (s, 0.6F), -106.9 (s, 1F), -107.8 (s, 1F); MS (ES+) m/z 514.0 (M + 1), 516.0 (M + 1)。

【1110】

実施例 284

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

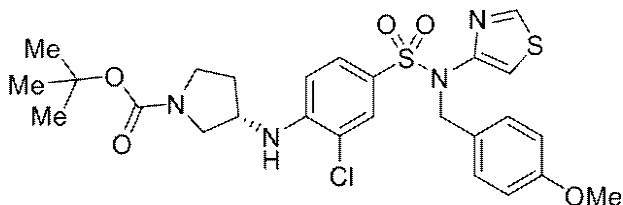
【化497】



【1111】

工程1。(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化498】



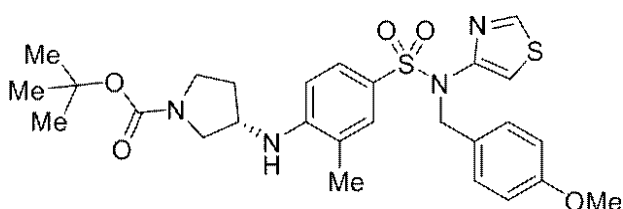
【1112】

3-クロロ-4-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(実施例107の工程1および2と同様に調製、0.70 g、1.69 mmol)および(S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.35 g、1.89 mmol)の無水ジメチルスルホキシド(10 mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.70 g、5.07 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を60℃まで16時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、この反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム(2×20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た(0.90 g、収率92%)：MS (ES+) m/z 579.3 (M + 1), 581.3 (M + 1)。

【1113】

工程2。(S)-3-((4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化499】



【1114】

10

20

30

40

50

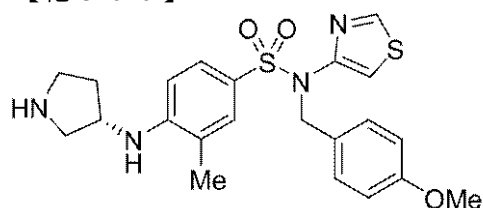
(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.90 g, 1.55 mmol) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中の混合物に、メチルボロン酸 (0.28 g, 4.67 mmol)、酢酸パラジウム (0.10 g, 0.31 mmol)、リン酸カリウム (1.30 g, 6.20 mmol)、およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.23 g, 0.62 mmol) を添加した。得られた混合物を、これにアルゴンの流れを15分間通すことにより脱気し、次いで110℃で2時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そしてセライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中0~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.60 g, 収率69%) : MS (ES+) m/z 559.3 (M + 1)。

10

【1115】

工程3。(S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化500】

CF₃COOH

20

【1116】

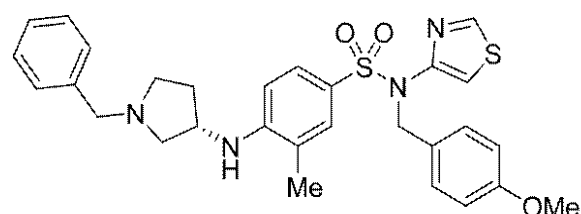
(S)-3-((4-(N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.60 g, 1.08 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮して、表題化合物をベージュ色の固体として得た (0.56 g, 定量的収率) : MS (ES+) m/z 459.3 (M + 1)。

30

【1117】

工程4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化501】

CF₃COOH

40

【1118】

ベンズアルデヒド (0.07 g, 0.63 mmol) および (S)-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-4-(ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート (0.30 g, 0.53 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.17 g, 0.79 mmol) を添加し、そして

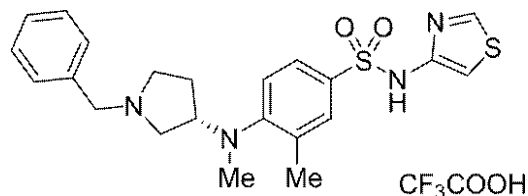
50

この反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム(20 mL)で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0~5%のメタノール(0.2%のトリフルオロ酢酸(trifluoroacetic acid)を含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.20 g、収率57%)：MS (ES+) m/z 549.3 (M + 1)。

【1119】

工程5。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化502】



【1120】

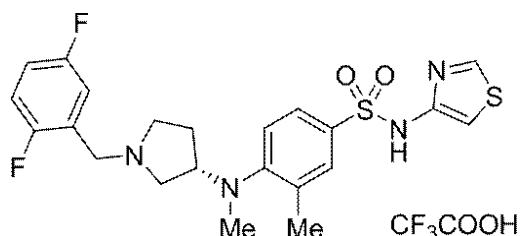
(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.20 g、0.30 mmol)のトリフルオロ酢酸(2.0 mL)中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.19 g、0.90 mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、次いでパラホルムアルデヒド(14 mg、0.45 mmol)をこれに添加した。この反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣に、2Mの水酸化ナトリウム(15 mL)およびブライン(15 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(30 mL)で抽出した。その水層を飽和塩化アンモニウム(30 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(50 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム(30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中0~10%のメタノール(0.2%のトリフルオロ酢酸を含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.067 g、収率40%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.39 (br s, 0.5H), 10.24 (br s, 0.5H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 5H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.21-3.92 (m, 1H), 3.55-3.08 (m, 4H), 2.65-2.54 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22-1.84 (m, 2H); MS (ES+) m/z 443.1 (M + 1)。

【1121】

実施例285

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化503】



【1122】

10

20

30

40

50

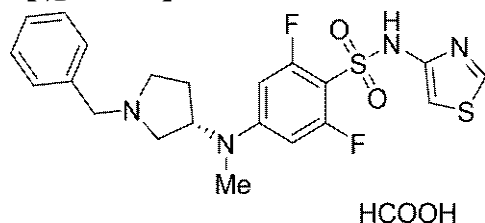
実施例 284 の工程 4～5 に記載されるような手順に従って、ベンズアルデヒドを 2, 5-ジフルオロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.045 g、収率 17%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.23-3.94 (m, 1H), 3.54-3.09 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20-1.86 (m, 2H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 479.2 ($M + 1$)。

【1123】

実施例 286

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

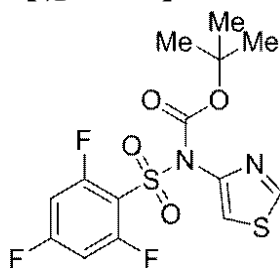
【化504】



【1124】

工程 1. チアゾール-4-イル((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化505】



【1125】

チアゾール-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル (0.96 g、4.8 mmol) の無水テトラヒドロフラン (20 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (5.76 mL、5.76 mmol) を -78°C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。この反応混合物を -78°C まで冷却し、そして 2,4,6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド (1.32 g、5.76 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 3 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (35 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2×30 mL)、ブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 0～50% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.67 g、収率 47%) : MS (ES+) m/z 395.0 ($M + 1$)。

【1126】

工程 2. (S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

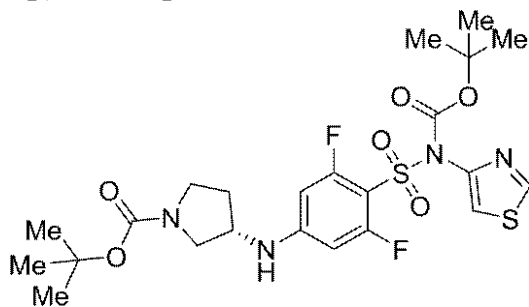
10

20

30

40

【化 5 0 6】



【1 1 2 7】

10

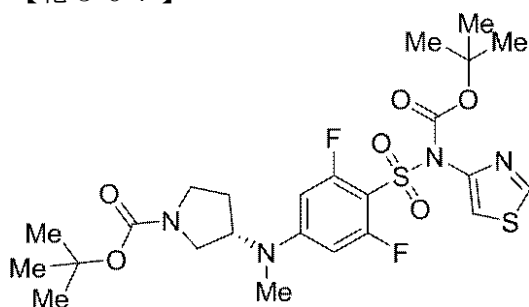
実施例 284 の工程 2 に記載されるような手順に従って、3-クロロ-4-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドをチアゾール-4-イル((2, 4, 6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.36 g、収率40%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), NHは観察されず; MS (ES-) m/z 559 (M - 1)。

【1 1 2 8】

20

工程 3。(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3, 5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化 5 0 7】



【1 1 2 9】

30

(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-3, 5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.20 g, 0.36 mmol)および硫酸ジメチル(0.10 mL, 1.07 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物(0.025 g, 1.07 mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、水(5 mL)をゆっくりと添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム(2×20 mL)、ブライン(15 mL)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過およびその濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中0~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た(0.13 g、収率63%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.45-3.31 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.38 (s, 9H); MS (ES+) m/z 575.1 (M + 1)。

40

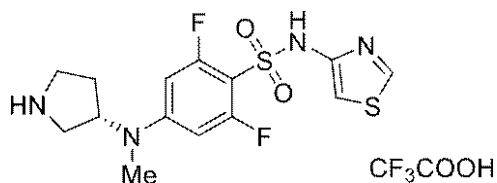
【1 1 3 0】

工程 4。(S)-2, 6-ジフルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ

50

) -N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化508】



【1131】

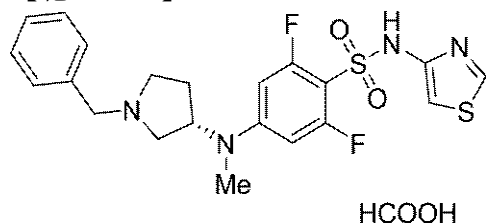
(S)-3-((4-((tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonyl)-3,5-difluorophenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (0.13 g, 0.22 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。得られた混合物を2時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色がかった泡状物として得た (0.14 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 375.1 (M + 1)。

10

【1132】

工程5。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化509】



20

【1133】

ベンズアルデヒド (0.056 g, 0.45 mmol) および (S)-2,6-ジフルオロ-4-((メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート (0.14 g, 0.37 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.24 g, 1.11 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (20 mL) で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣を、水 (0.5%のギ酸を含む) 中10~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.020 g、収率11%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.68 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.65-2.54 (m, 5H), 2.31 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 465.2 (M+1)。

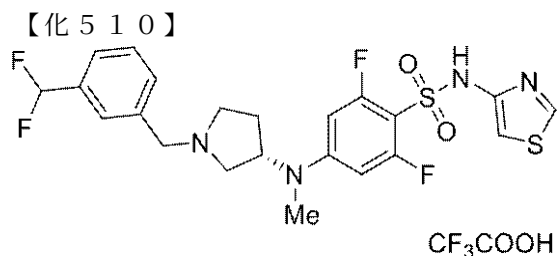
30

40

【1134】

実施例287

(S)-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成



【1 1 3 5】

実施例 2 8 6 の工程 5 に記載されるような手順に従って、ベンズアルデヒドを 3-（ジフルオロメチル）ベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.035 g、収率 36%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 11.16（s, 1H）, 8.89-8.88（m, 1H）, 7.52-7.46（m, 5H）, 6.89-6.89（m, 1H）, 6.51（d, J = 13.6 Hz, 2H）, 4.57-4.50（m, 1H）, 3.65（q, J = 16.0 Hz, 2H）, 2.96-2.83（m, 5H）, 2.68-2.64（m, 1H）, 2.30-2.16（m, 2H）, 1.72-1.58（m, 1H）, NHは観察されず；MS（ES+）m/z 515.3（M + 1）。

10

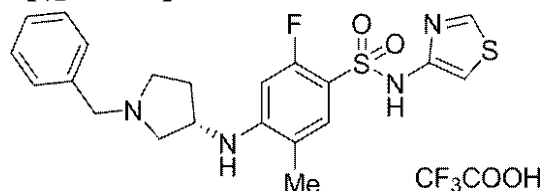
【1 1 3 6】

実施例 2 8 8

（S）-4-（（1-ベンジルピロリジン-3-イル）アミノ）-2-フルオロ-5-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

20

【化 5 1 1】



【1 1 3 7】

ベンズアルデヒド（0.27 g、2.58 mmol）および（S）-2-フルオロ-5-メチル-4-（ピロリジン-3-イルアミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート（0.77 g、2.15 mmol）の無水N,N-ジメチルホルムアミド（8 mL）中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.68 g、3.22 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（30 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム（20 mL）で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0～10%のメタノール（0.2%のトリフルオロ酢酸を含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.12 g、収率 12%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 11.01（s, 1H）, 10.54（s, 1H）, 8.86（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 7.54-7.38（m, 5H）, 6.89（d, J = 2.2 Hz, 1H）, 6.57-6.45（m, 1H）, 6.12-5.68（m, 1H）, 4.41（s, 2H）, 4.22-3.75（m, 2H）, 3.60-3.31（m, 3H）, 3.26-3.14（m, 1H）, 2.59-2.25（m, 1H）, 2.10-1.91（m, 4H）；MS（ES+）m/z 447.2（M + 1）。

30

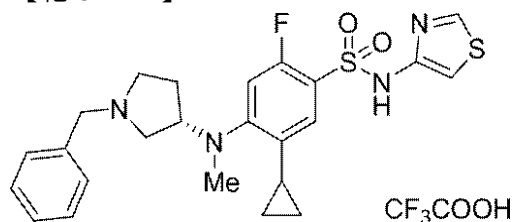
40

【1 1 3 8】

実施例 2 8 9

（S）-4-（（1-ベンジルピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-5-シクロプロピル-2-フルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 5 1 2】

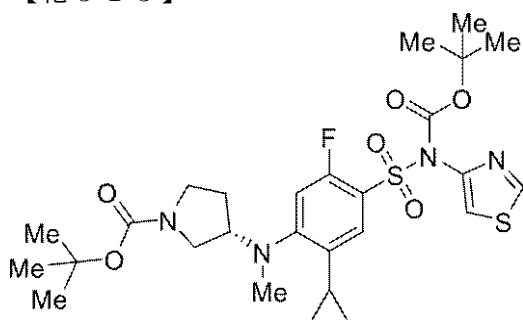


【1 1 3 9】

工程 1。(S)-3-((4-(N-(tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfa-moyl)-2-cyclopropyl-5-fluorophenyl)-(methyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester の調製

10

【化 5 1 3】



20

【1 1 4 0】

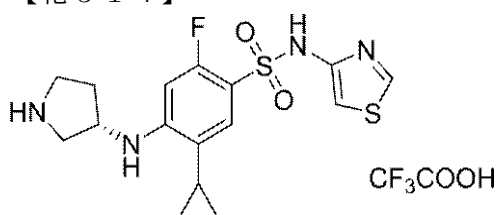
(S)-3-((4-(N-(tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfa-moyl)-2-chloro-5-fluorophenyl)-(methyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.35 g, 0.60 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の混合物に、シクロプロピルボロン酸 (0.15 g, 1.8 mmol)、酢酸パラジウム (0.027 g, 0.12 mmol)、リン酸カリウム (0.50 g, 2.40 mmol)、およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.088 g, 0.24 mmol) を添加した。得られた混合物を、これにアルゴンの流れを 15 分間通すことにより脱気し、次いで 100 °C で 4 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そしてセライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル (30 mL) で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ヘキサン中 0~70% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.30 g、収率 85%) : MS (ES+) m/z 483.2 (M + 1)。

30

【1 1 4 1】

工程 2。(S)-5-cyclopropyl-2-fluoro-4-((pyrrolidin-3-ylamino)-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonyl)benzoic acid tert-butyl ester の調製

【化 5 1 4】



40

【1 1 4 2】

(S)-3-((4-(N-(tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfa-moyl)-2-cyclopropyl-5-fluorophenyl)-(methyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.30 g, 0.51 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。得

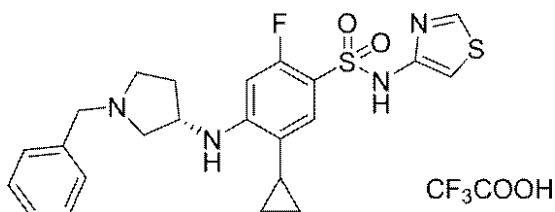
50

られた混合物を2時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色がかった泡状物として得た(0.32g、定量的収率)：MS (ES+) m/z 383.2 (M + 1)。

【1143】

工程3。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-5-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化515】



10

【1144】

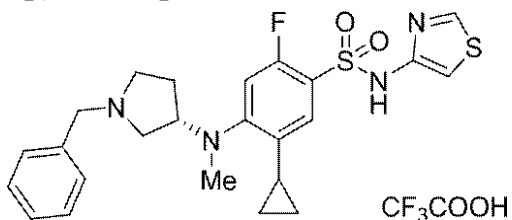
ベンズアルデヒド(0.13g、1.27mmol)および(S)-5-シクロプロピル-2-フルオロ-4-((ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテート(0.30g、1.06mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.34g、1.59mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム(20mL)で洗浄し、そして減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0~5%のメタノール(0.2%のトリフルオロ酢酸を含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.10g、収率19%)：MS (ES+) m/z 473.1 (M + 1)。

20

【1145】

工程4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化516】



30

【1146】

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-5-シクロプロピル-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテート(0.10g、0.21mmol)のトリフルオロ酢酸(2.0mL)中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.13g、0.63mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌し、次いでパラホルムアルデヒド(9mg、0.32mmol)をこれに添加した。この反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣に、2Mの水酸化ナトリウム(10mL)およびブライン(10mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(30mL)で抽出した。その水層を飽和塩化アンモニウム(30mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(20mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中10~50%のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.040g、収率39%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-

40

50

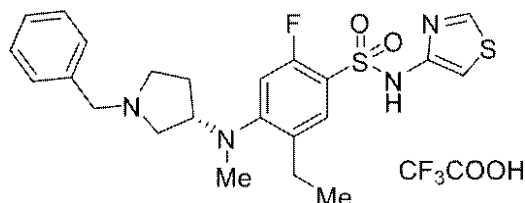
d₆) δ 11.24 (s, 1H), 10.48 (br s, 0.5H), 10.29 (br s, 0.5H), 8.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.57-3.08 (m, 4H), 2.777-2.66 (m, 3H), 2.29-1.90 (m, 3H), 1.02-0.99 (m, 2H), 0.62-0.60 (m, 2H); MS (ES+) m/z 487.2 (M + 1)。

【1147】

実施例290

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-エチル-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化517】



【1148】

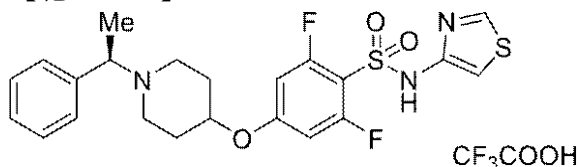
実施例289の工程1~5に記載されるような手順に従って、シクロプロピルボロン酸をエチルボロン酸で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.015g、収率5%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.03 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44-7.28 (m, 5H), 7.08-6.99 (m, 2H), 3.96-3.71 (m, 2H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 4H), 2.07-1.64 (m, 4H), 1.23 (s, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 475.2 (M + 1)。

【1149】

実施例291

(R)-2, 6-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

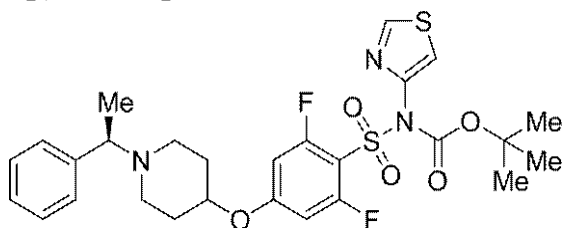
【化518】



【1150】

工程1。(R)-((2, 6-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化519】



【1151】

(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール(0.70g、3.41 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の溶液に、鉱油中60%

10

20

30

40

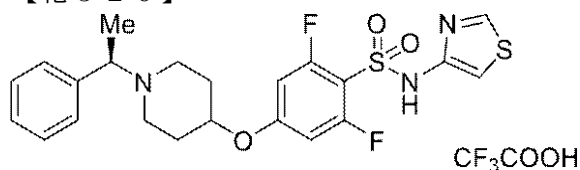
50

の水素化ナトリウムの分散物（0.40 g、10.2 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で45分間攪拌した。次いで、これにチアゾール-4-イル（（2, 4, 6-トリフルオロフェニル）スルホニル）カルバミン酸tert-ブチル（1.60 g、4.09 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した。この反応混合物を、水（50 mL）を注意深く添加することによりクエンチし、そして酢酸エチル（100 mL）で抽出した。その有機層を飽和塩化アンモニウム（2×50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ジクロロメタン中0～5%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色泡状物として得た（0.52 g、収率22%）：MS（ES+） m/z 580.1（M + 1）。 10

【1152】

工程2。（R）-2, 6-ジフルオロ-4-（（1-（1-フェニルエチル）ピペリジン-4-イル）オキシ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化520】



20

【1153】

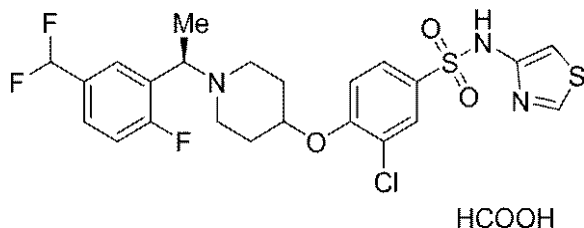
（R）-（（2, 6-ジフルオロ-4-（（1-（1-フェニルエチル）ピペリジン-4-イル）オキシ）フェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチル（0.52 g、0.89 mmol）のジクロロメタン（6 mL）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（3 mL）を添加した。得られた混合物を2時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0～10%のメタノール（0.2%のトリフルオロ酢酸を含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た（0.41 g、収率95%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.45（s, 1H），10.09（s, 1H），8.90（s, 1H），7.56-7.48（m, 5H），7.01-6.87（m, 3H），4.85（s, 0.5H），4.58（s, 1.5H），3.50-3.35（m, 1H），3.07-2.67（m, 3H），2.27-1.75（m, 4H），1.67（d, J = 7.2 Hz, 3H）；MS（ES+） m/z 480.2（M + 1）。 30

【1154】

実施例292

（R）-3-クロロ-4-（（1-（1-（5-（ジフルオロメチル）-2-フルオロフェニル）エチル）ピペリジン-4-イル）オキシ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化521】

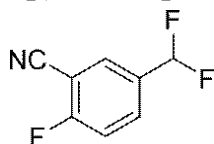


40

【1155】

工程1。5-（ジフルオロメチル）-2-フルオロベンズニトリルの調製

【化 5 2 2】



【1 1 5 6】

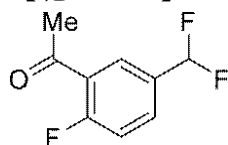
2-フルオロ-5-ホルミルベンズニトリル (5.15 g、34.5 mmol) の無水 1,2-ジクロロエタン (200 mL) 中の溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (5.86 mL、44.4 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 mL) を 0℃ で添加することによりクエンチした。その有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中 0~20% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た (5.10 g、収率 86%) : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.75 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 55.9 Hz, 1H)。

10

【1 1 5 7】

工程 2。1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オンの調製

【化 5 2 3】



20

【1 1 5 8】

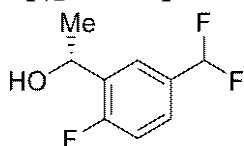
5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンズニトリル (1.80 g、10.5 mmol) の無水テトラヒドロフラン (70 mL) 中の溶液に、ジエチルエーテル中 3 M のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (7.0 mL、21.0 mmol) を -78℃ で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 2 時間攪拌した。この混合物を 1 M の塩酸 (200 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中 0~20% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た (0.70 g、収率 35%) : ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.25 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 56.1 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 5.0 Hz, 3H)。

30

【1 1 5 9】

工程 3。(R)-1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オールの調製

【化 5 2 4】



40

【1 1 6 0】

1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン (0.70 g、3.68 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液に、(S)-(-)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジンのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (3.68 mL、3.68 mmol) を -78℃ で滴下により添加し、その後、ボランジメチルスルフィド錯体 (0.35 mL、3.68 mmol) をゆっくりと添加した。この反

50

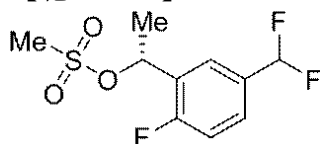
応混合物を -78°C で20分間攪拌し、周囲温度まで温め、そして20分間攪拌した。MeOH (20 mL) をゆっくりと添加することによりクエンチした後に、この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣に、1 Mの塩酸 (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル ($2 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により残渣を得、これを、ヘキサン中0~20%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た (0.60 g、収率87%) : $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.63 (t, $J = 56.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.22 (qd, $J = 6.4, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.52 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), OHは観察されず。

10

【1161】

工程4。メタンスルホン酸 (R) - 1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチルの調製

【化525】



【1162】

(R) - 1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エタン - 1 - オール (0.60 g, 3.12 mmol) のメチルイソブチルケトン (5 mL) 中の溶液に、メタンスルホン酸無水物 (0.90 g, 5.31 mmol) を 0°C で添加し、その後、トリエチルアミン (0.87 mL, 6.24 mmol) を滴下により添加した。20分後、この反応を飽和塩化アンモニウム (10 mL) の添加によりクエンチし、そしてメチルイソブチルケトン ($2 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機抽出物を次の工程に持ち越した。MS (ES+) m/z 269.1 ($M + 1$)。

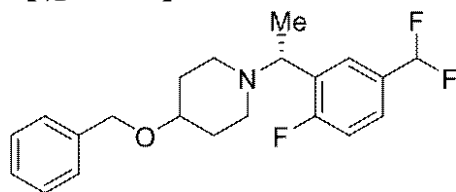
20

【1163】

工程5。(R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 1 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - ピペリジンの調製

30

【化526】



【1164】

メタンスルホン酸 (R) - 1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル (3.12 mmol) のメチルイソブチルケトン (25 mL) および水 (3 mL) 中の溶液に、4 - (ベンジルオキシ) ピペリジン (0.59 g, 3.12 mmol) および炭酸カリウム (0.64 g, 4.68 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 75°C まで16時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、飽和塩化アンモニウム (15 mL) をこの反応混合物に添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル ($2 \times 20 \text{ mL}$) で抽出した。その有機相を水 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中0~15%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.61 g、収率53%) : MS (ES+) m/z 364.0 ($M + 1$)。

40

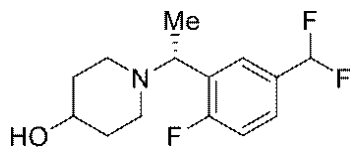
【1165】

工程6。(R) - 1 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エ

50

チル) ピペリジン-4-オール の調製

【化527】



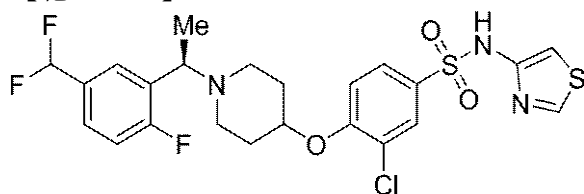
【1166】

(R)-4-(ベンジルオキシ)-1-(1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-エチル)ピペリジン(0.12g、0.33mmol)の、テトラヒドロフラン(3mL)および1Mの塩酸(1mL)中の溶液に、活性炭担持水酸化パラジウム(0.03g)を添加した。次いで、この反応混合物を水素(1atm)の雰囲気下で周囲温度で2時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液(10mL)を添加した後に、この混合物を酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。その有機相をブライン(15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中0~40%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た(0.08g、収率88%)；MS (ES+) m/z 274.0 (M + 1)。

【1167】

工程7。(R)-3-クロロ-4-((1-(1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化528】



HCOOH

【1168】

(R)-1-(1-(5-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-オール(0.08g、0.29mmol)および3-クロロ-4-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.085g、0.29mmol)の無水ジメチルスルホキシド(4mL)中の混合物に、炭酸カリウム(0.10g、0.73mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を60℃まで16時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム(2×15mL)、ブライン(15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水(0.1%のギ酸を含む)中20~60%のアセトニトリルの勾配により溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.078g、収率48%)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.30 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.62-4.55 (m, 1H), 3.93 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.9 Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず；MS (ES+) m/z 546.0 (M + 1), 548.0 (M + 1)。

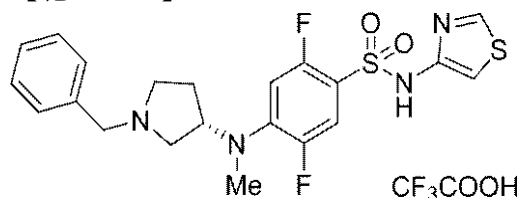
【1169】

実施例293

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,5-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフ

ルオロアセテートの合成

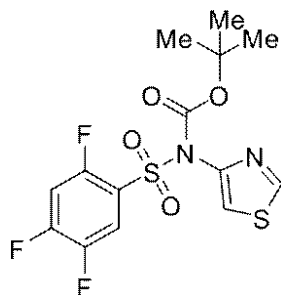
【化 5 2 9】



【1170】

工程 1。チアゾール-4-イル（（2，4，5-トリフルオロフェニル）スルホニル）カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 5 3 0】



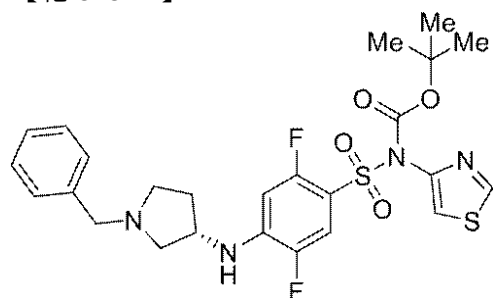
【1171】

チアゾール-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル（1.47 g、7.35 mmol）の無水テトラヒドロフラン（10 mL）中の溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液（10.3 mL、10.3 mmol）を -78 °C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を -78 °C まで冷却し、そして 2，4，5-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド（1.22 mL、8.82 mmol）の無水テトラヒドロフラン（10 mL）中の溶液をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 3 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、飽和塩化アンモニウム（2 × 30 mL）、ブライン（2 × 30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 0 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（2.0 g、収率 68 %）：MS（ES+） m/z 395.0（M + 1）。

【1172】

工程 2。（S）-（（4-（（1-ベンジルピロリジン-3-イル）アミノ）-2，5-ジフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸 tert-ブチルの調製

【化 5 3 1】



【1173】

チアゾール-4-イル（（2，4，5-トリフルオロフェニル）スルホニル）カルバミン酸 tert-ブチル（0.18 g、0.46 mmol）および（S）-1-ベンジルピロリジン-3-アミン（0.08 g、0.46 mmol）の無水ジメチルスルホキシド（10 mL）中の混合物に、炭酸カリウム（0.19 g、1.38 mmol）を添加し、そ

10

20

30

40

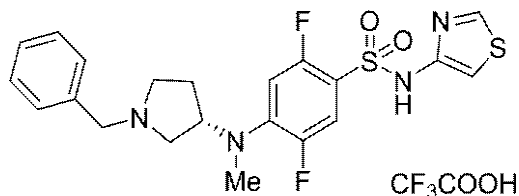
50

してこの反応混合物を周囲温度で2時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム(2×20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中0～8%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色泡状物として得た(0.22 g、収率86%)：MS (ES+) m/z 551.0 (M + 1)。

【1174】

工程3。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,5-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化532】



【1175】

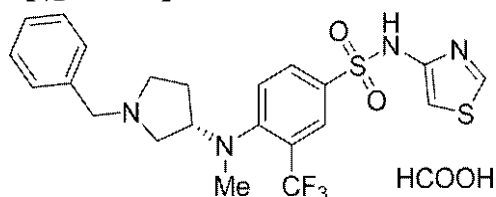
(S)-((4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2,5-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.22 g、0.40 mmol)のトリフルオロ酢酸(2.0 mL)中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.20 g、0.97 mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を0℃で10分間撹拌し、次いでパラホルムアルデヒド(29 mg、0.97 mmol)をこれに添加した。この反応混合物を0℃で15分間撹拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣に、2Mの水酸化ナトリウム(10 mL)およびブライン(10 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(30 mL)で抽出した。その水層を飽和塩化アンモニウム(30 mL)で希釈し、次いで酢酸エチル(20 mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム(30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中0～10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.098 g、収率42%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H), 10.37-10.31 (m, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 6H), 7.02-6.92 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.56-3.12 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.18 (s, 2H); MS (ES+) m/z 465.2 (M + 1)。

【1176】

実施例294

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化533】



【1177】

工程1。(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

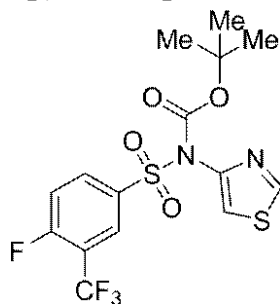
10

20

30

40

【化 5 3 4】



【1178】

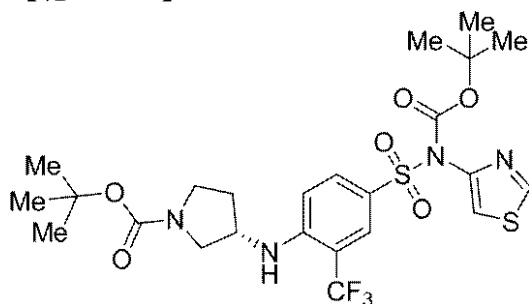
チアゾール-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (0.500 g、2.50 mmol) のテトラヒドロフラン (8 mL) 中の混合物に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン中 1.0 M の溶液 (3.25 mL、3.25 mmol) を -78 °C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 30 分間攪拌した。次いで、この反応混合物を -78 °C まで冷却し、そして 4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.985 g、3.75 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 mL) 中の溶液をゆっくりと添加した。この反応混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、周囲温度まで温め、そして 11 時間攪拌した。次いでこの混合物を氷水 (20 mL) に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 10 ~ 12.5 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (0.400 g、収率 38 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49-8.44 (m, 1H), 8.44-8.37 (m, 1H), 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H); MS (ES+) m/z 326.6 (M - 99)。

【1179】

工程 2。(S)-3-((4-(N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 5 3 5】



【1180】

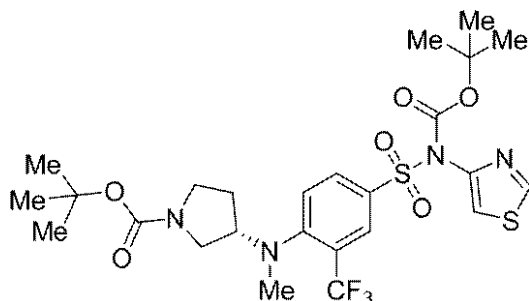
(4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) スルホニル (チアゾール-4-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (0.200 g、0.469 mmol) および (S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.105 g、0.563 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (1 mL) 中の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.073 g、0.563 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 36 °C まで 12 時間加熱した。その残渣を氷水 (20 mL) に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテルと酢酸エチルとの 3 : 1 の混合物で溶出する分取薄層クロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色油状物として得た (0.140 g

、収率49%) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 3.56 (br s, 2H), 3.42-3.22 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 615.4 ($M + 23$).

【1181】

工程3。(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化536】



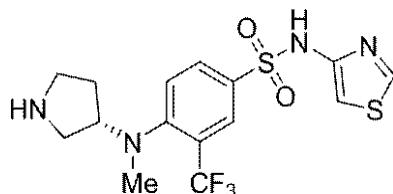
【1182】

(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.300 g, 0.506 mmol) およびヨードメタン (0.144 g, 1.01 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の混合物に、水素化ナトリウム (鉱油中60%の分散物、0.020 g, 0.506 mmol) を0℃で添加した。この混合物を0℃で30分間、および周囲温度で1時間攪拌した。その残渣を氷水 (30 mL) に注ぎ、そしてその水相を酢酸エチル (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中9~25%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.250 g, 収率81%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.67-3.48 (m, 2H), 3.32-3.11 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 9H); MS (ES+) m/z 629.0 ($M + 23$).

【1183】

工程4。(S)-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化537】



【1184】

(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.250 g, 0.412 mmol) に、塩化水素のメタノール (25 mL) 中の溶液を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この混合物の減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによ

10

20

30

40

50

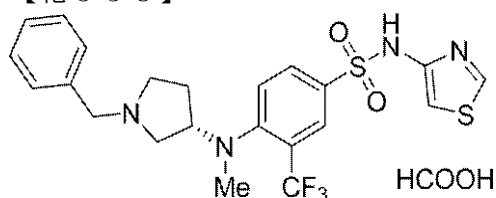
る精製により、表題化合物を黄色固体として得た (0.120 g、収率 66%) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 6.4, 12.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.15 (qd, J = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 1.95 (qd, J = 7.0, 13.8 Hz, 1H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 406.9 (M + 1)。

【1185】

工程5。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

10

【化538】



【1186】

(S)-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (0.070 g、0.172 mmol) およびベンズアルデヒド (0.037 g、0.344 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.001 g、0.009 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.109 g、0.517 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1.5時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.026 g、収率 30%) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.17 (dt, J = 2.8, 7.0 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 6.8, 11.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.16 (qd, J = 7.2, 13.7 Hz, 1H), 1.93 (qd, J = 6.8, 13.8 Hz, 1H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 497.1 (M + 1), 499.1 (M + 1)。

20

30

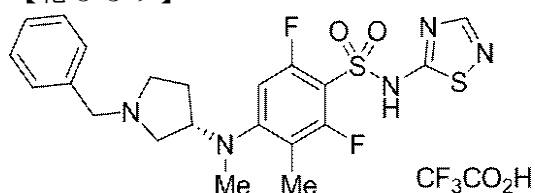
【1187】

実施例295

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化539】

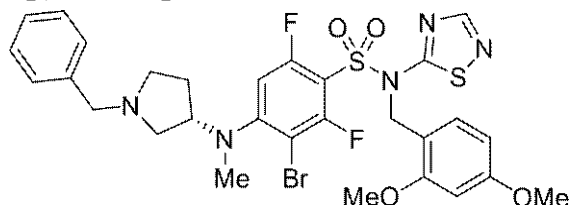
40



【1188】

工程1。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-ブromo-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 4 0】



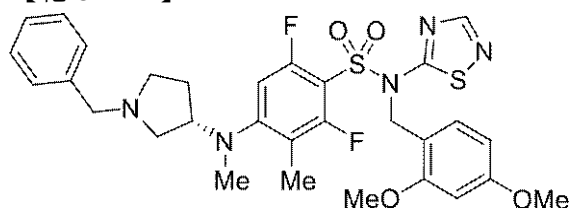
【1189】

3-ブromo-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.00 g, 1.91 mmol) および (S)-1-ベンジル-*N*-メチルピロリジン-3-アミン (0.363 g, 1.91 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の混合物に、炭酸セシウム (1.24 g, 3.82 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) をこの混合物に添加し、その層を分離し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その粗製残渣を、石油エーテル中5~25%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を明褐色ガム状物質として得た (0.450 g, 収率34%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20-8.11 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28-6.20 (m, 2H), 6.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 7H), 2.81 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 3.8, 10.4 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 8.2, 10.2 Hz, 1H), 2.30 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H).

【1190】

工程2。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 4 1】



【1191】

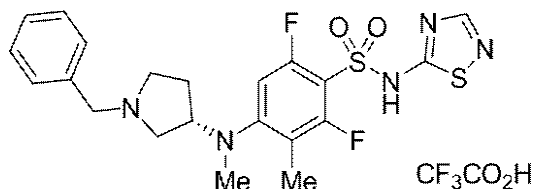
(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-ブromo-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.240 g, 0.346 mmol)、メチル硼酸 (0.041 g, 0.691 mmol)、およびリン酸カリウム (0.220 g, 1.04 mmol) の無水トルエン (5 mL) 中の混合物に、酢酸パラジウム (II) (0.016 g, 0.069 mmol) および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.029 g, 0.069 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を110℃まで12時間加熱した。この混合物の減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中5~25%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を明褐色固体として得た (0.060 g, 収率40%)。

【1192】

工程3。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベン

ゼンセンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 5 4 2】



【1 1 9 3】

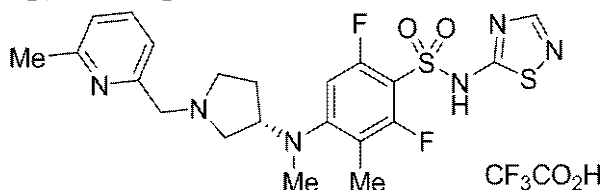
(S)-4-((1-benzylpyrrolidin-3-yl)(methyl)amino)-2,6-difluoro-N-(1,2,4-thiazazol-5-yl)benzenesulfonamide (0.070 g, 0.114 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.046 g, 0.405 mmol) を添加した。得られた混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.1% のトリフルオロ酢酸を含む) 中 15~45% のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC により精製して、表題化合物を明褐色固体として得た (0.017 g, 収率 30%) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.51 (s, 5H), 6.87 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.30-4.01 (m, 1H), 3.80-3.35 (m, 4H), 2.71 (br s, 3H), 2.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 5H); NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 480.4 ($M + 1$)。 10

【1 1 9 4】

実施例 296

(S)-4-((1-benzylpyrrolidin-3-yl)(methyl)amino)-2,6-difluoro-N-(1,2,4-thiazazol-5-yl)benzenesulfonamide 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

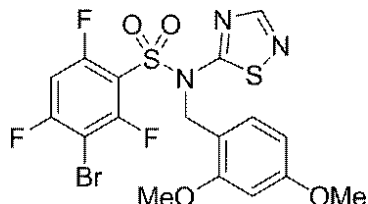
【化 5 4 3】



【1 1 9 5】

工程 1. 3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 4 4】



【1 1 9 6】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-1,2,4-チアジアゾール-5-アミン (0.665 g, 2.65 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン中 1 M の溶液 (2.91 mL, 2.91 mmol) を -78°C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 30 分間攪拌した。次いで、これに 3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (1.00 g, 3.23 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液を -78°C で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 2 時間攪拌した。水 (20 mL) をこの混合物に添加し、次いで、これを酢酸エチル (50

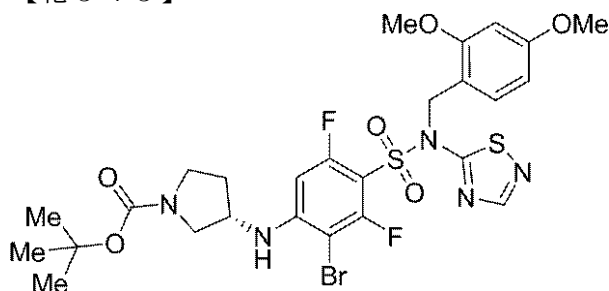
3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 5 ~ 10 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (1.00 g、収率 72 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.37-7.18 (m, 1H), 6.74 (ddd, J = 9.8, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

【1197】

工程 2。(S)-3-((2-ブロモ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

10

【化545】



20

【1198】

3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.00 g、1.91 mmol) および (3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.284 g、1.53 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の混合物に、炭酸セシウム (1.24 g、3.81 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 5 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.600 g、収率 45 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 12.8, 1.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 5.02 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.66 (d, J = 1.2 Hz, 6H), 3.46 (br s, 2H), 3.33-3.13 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.86 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H), NH は観察されず。

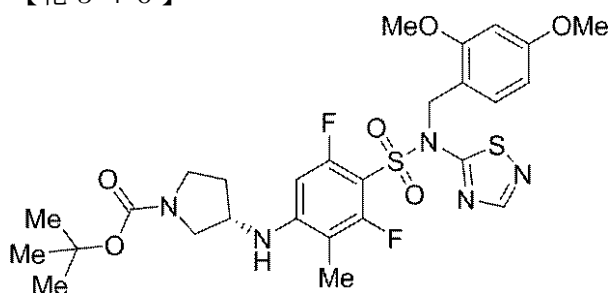
30

【1199】

工程 3。(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

40

【化546】



50

【1200】

(S)-3-((2-ブromo-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.600 g、0.869 mmol)、メチルボロン酸 (0.104 g、1.74 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.0975 g、0.434 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.178 g、0.434 mmol) の、無水トルエン (10 mL) および無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液に、リン酸カリウム (0.369 g、1.74 mmol) を添加した。この反応混合物を、マイクロ波を使用して 110 °C まで 1 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を減圧中で濃縮した。水 (15 mL) をその残渣に添加し、次いで、これを酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 9 ~ 20 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.300 g、収率 30 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39-6.35 (m, 1H), 6.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.11-6.01 (m, 1H), 5.37-5.31 (m, 2H), 4.02 (br s, 1H), 3.78-3.73 (m, 6H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 3H), 3.38-3.16 (m, 1H), 2.34-2.17 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), NH は観察されず。

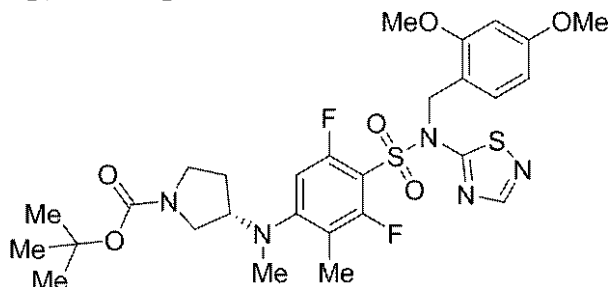
10

20

【1201】

工程 4。(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 547】



30

【1202】

(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.270 g、0.432 mmol)、ヨードメタン (32 μL、0.518 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 % の分散物、0.035 g、0.863 mmol) を 0 °C で添加した。得られた混合物を周囲温度まで温め、そして 2 時間攪拌した。水 (15 mL) を添加し、そしてその水相を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 × 10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 5 ~ 33 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を明黄色固体として得た (0.070 g、収率 23 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.53-6.44 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.75 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 3.70-3.47 (m, 3H), 3.41-3.17 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.05 (br d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H)。

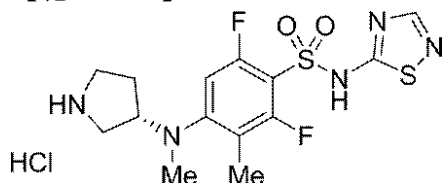
40

50

【1203】

工程5。(S)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の調製

【化548】



10

【1204】

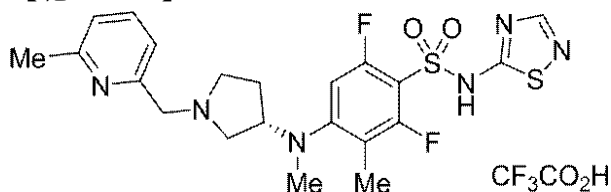
(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.040g、0.0625mmol)のジクロロメタン(1mL)中の溶液に、ジオキサン中4Mの塩化水素の溶液(0.100mL、0.40mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、表題化合物を明褐色固体として得(0.025g、収率94%)、これをさらに精製せずに使用した。

【1205】

工程6。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

20

【化549】



【1206】

(S)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩(0.0240g、0.0616mmol)および6-メチルピコリンアルデヒド(0.00896g、0.0739mmol)のメタノール(2mL)中の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.00775g、0.123mmol)および酢酸(0.07mL)を0℃で添加した。得られた混合物を周囲温度まで温め、そして2時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中10~40%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を明褐色固体として得た(0.011g、収率34%)：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

30

δ 8.27 (s, 1H), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 16.2, 7.6 Hz, 2H), 6.88 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.62-4.47 (m, 2H), 4.22 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (qd, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.28-2.17 (m, 4H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 495.4 (M + 1)。

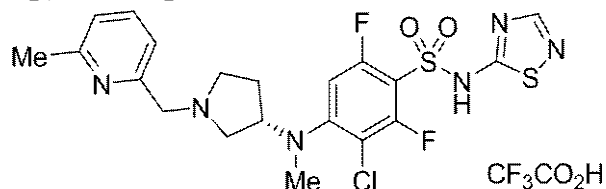
40

【1207】

実施例297

(S)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-(メチル(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

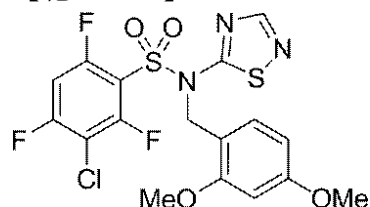
【化 5 5 0】



【1 2 0 8】

工程 1。3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 5 1】



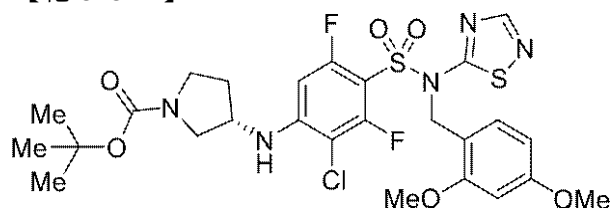
【1 2 0 9】

実施例 102 の工程 2 について記載されたような手順に従って、チアジアゾール-4-イルカルバミン酸 tert-ブチルを N-(2,4-ジメトキシベンジル)-1,2,4-チアジアゾール-5-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.538 g、収率 56%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

【1 2 1 0】

工程 2。(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 5 5 2】



【1 2 1 1】

実施例 296 の工程 2 について記載されたような手順に従って、3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドを 3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.130 g、収率 22%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.23 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 5.06 (br d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.75 (d, J = 1.6 Hz, 6H), 3.55 (br s, 2H), 3.42-3.18 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 1.96 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), NHは観察されず。

【1 2 1 2】

工程 3。(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

10

20

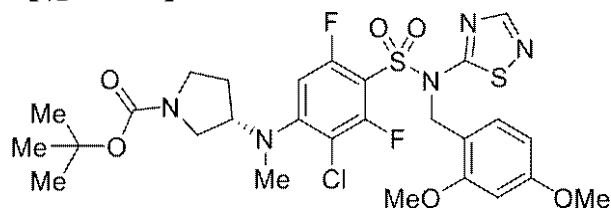
30

40

50

， 4-チアジアゾール-5-イル) スルファモイル) - 3, 5-ジフルオロ-2-メチルフェニル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 5 5 3】



【1 2 1 3】

10

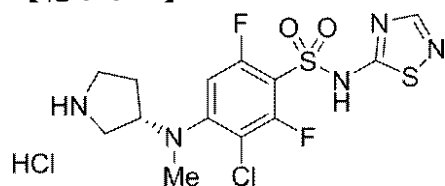
実施例 296 の工程 4 について記載されたような手順に従って、(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を明黄色固体として得た (0.070 g、収率 64%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (br d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.85 (br s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

20

【1 2 1 4】

工程 4。(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル塩酸塩の調製

【化 5 5 4】



30

【1 2 1 5】

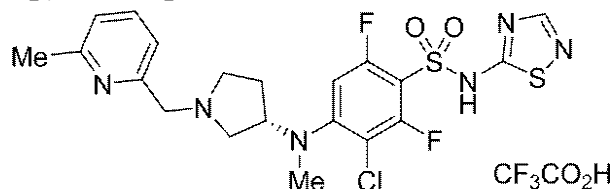
実施例 296 の工程 5 について記載されたような手順に従って、(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)-アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を明褐色固体として得 (0.095 g、収率 94%)、これをさらに精製せずに使用した。

40

【1 2 1 6】

工程 5。(S)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-(メチル(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 5 5 5】



【1 2 1 7】

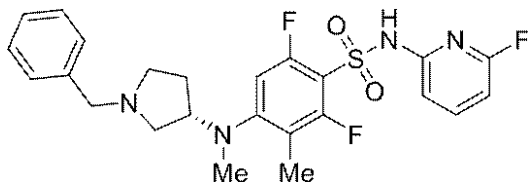
実施例 296 の工程 6 について記載されたような手順に従って、(S)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩を(S)-3-((2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル塩酸塩で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.0340 g、収率 23%)：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 17.8, 7.8 Hz, 2H), 6.98 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.64-4.50 (m, 3H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.42-2.27 (m, 2H), NHおよびCOOHは観察されず；MS (ES+) m/z 515.3 (M + 1)。

【1 2 1 8】

実施例 298

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

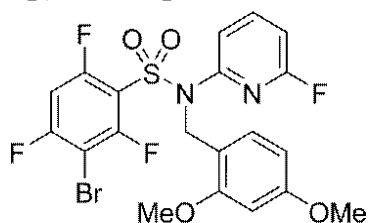
【化 5 5 6】



【1 2 1 9】

工程 1. 3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 5 7】



【1 2 2 0】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-フルオロピリジン-2-アミン(2.50 g、9.53 mmol)の無水テトラヒドロフラン(10 mL)中の溶液に、メチルリチウム(1.6 M、7.15 mL、11.44)を-78℃で添加した。この混合物を0℃まで温め、そして30分間攪拌した。次いで、この反応混合物を-78℃まで冷却し、そして3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド(3.54 g、11.4 mmol)の無水テトラヒドロフラン(2 mL)中の溶液をこれに滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして12時間攪拌した。この混合物を飽和水性塩化アンモニウム(20 mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3×20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナト

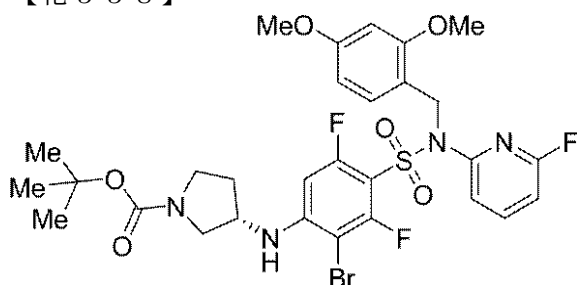
リウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 10～25% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (2.30 g、収率 45%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 2.8, 8.0 Hz, 1H), 6.43-6.40 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.76 (d, J = 9.6 Hz, 6H)。

【1221】

工程 2。(S)-3-((2-ブロモ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

10

【化558】



20

【1222】

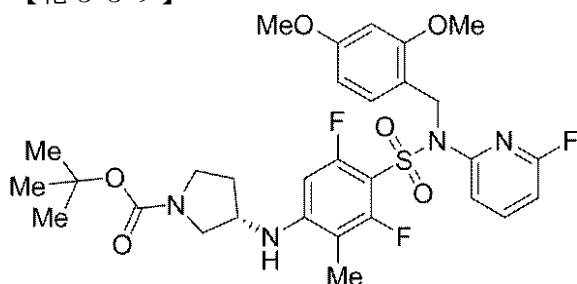
実施例 296 の工程 2 について記載されたような手順に従って、3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドを 3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (2.00 g、収率 66%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.61 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.23 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 2.4, 7.8 Hz, 1H), 6.42-6.36 (m, 2H), 6.20 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.06 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.75 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.52 (br d, J = 17.2 Hz, 2H), 3.42-3.21 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.49 (s, 9H); MS (ES+) m/z 701.1 ($M + 1$), 703.1 ($M + 1$)。

30

【1223】

工程 3。(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化559】



40

【1224】

(S)-3-((2-ブロモ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.70 g、2.42 mmol) の

50

N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、テトラメチルスズ (1.30 g、7.27 mmol)、塩化リチウム (0.30 g、7.27 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.34 g、0.484 mmol) を添加した。得られた混合物を 80 °C まで 12 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 10 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (1.30 g、収率 84 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 2.8, 8.0 Hz, 1H), 6.44-6.31 (m, 2H), 6.17-6.07 (m, 1H), 5.19-5.09 (m, 2H), 4.20 (br d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.37-3.16 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 637.3 (M + 1)。

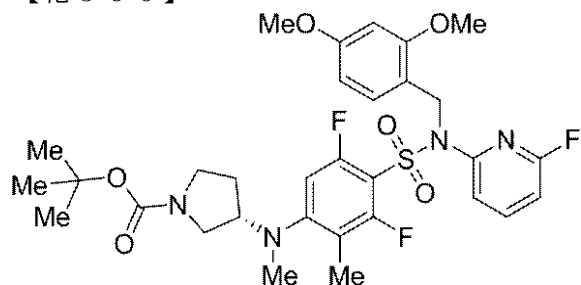
10

【1225】

工程 4。(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化560】

20



【1226】

実施例 296 の工程 4 について記載されたような手順に従って、(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (0.80 g、収率 71 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.66 (dd, J = 2.9, 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.44-6.37 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.70-3.47 (m, 2H), 3.40-3.17 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.14 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); MS (ES+) m/z 673.3 (M + 23)。

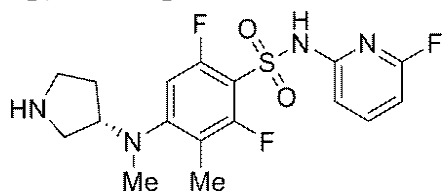
30

40

【1227】

工程 5。(S)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-メチル-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 6 1】



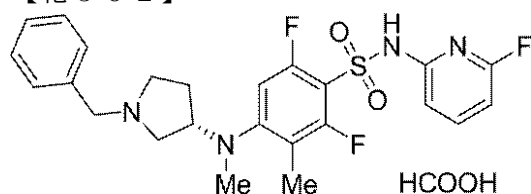
【1 2 2 8】

(S) - 3 - ((4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) スルファモイル) - 3 , 5 - ジフルオロ - 2 - メチルフェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 3 0 g 、 0 . 4 6 m m o l) に、ジオキササン中 4 M の塩酸の溶液 (2 0 m L 、 8 0 m m o l) を添加し、そして得られた混合物を 4 5 ° C まで 4 時間加熱した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0 . 1 % の水酸化アンモニウムを含む) 中 5 ~ 6 0 % のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 H P L C により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0 . 1 0 g 、 収率 5 6 %) : ¹H NMR (400 MHz , CD₃OD) δ 7.46-7.38 (m , 1H) , 6.73-6.64 (m , 2H) , 6.17 (dd , J = 2.4 , 7.8 Hz , 1H) , 4.51 (br s , 1H) , 3.94 (quin , J = 6.5 Hz , 1H) , 3.36-3.26 (m , 3H) , 3.09-3.01 (m , 1H) , 2.56-2.54 (m , 3H) , 2.14-2.03 (m , 1H) , 1.99 (d , J = 2.7 Hz , 3H) , 1.97-1.90 (m , 1H) , NH は観察されず ; MS (ES+) m/z 401.2 (M + 1) 。

【1 2 2 9】

工程 6 。 (S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 5 6 2】



【1 2 3 0】

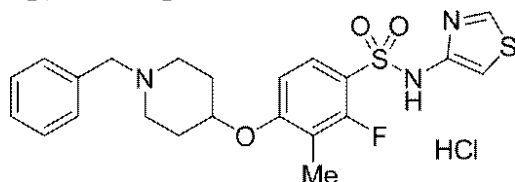
(S) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 4 - (メチル (ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド (0 . 0 9 g 、 0 . 2 m m o l) の無水テトラヒドロフラン (2 m L) 中の溶液に、ベンズアルデヒド (0 . 0 4 7 g 、 0 . 4 5 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 9 5 g 、 0 . 4 5 m m o l) を添加した。得られた混合物を周囲温度で 1 0 分間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水 (0 . 2 2 5 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 H P L C により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0 . 3 6 3 g 、 収率 3 2 %) : ¹H-NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 8.17 (s , 0.4H) , 7.75 (q , J = 8.3 Hz , 1H) , 7.32-7.30 (m , 4H) , 7.28-7.22 (m , 1H) , 6.82 (dd , J = 8.0 , 2.1 Hz , 1H) , 6.71 (d , J = 12.9 Hz , 1H) , 6.57 (dd , J = 7.9 , 2.4 Hz , 1H) , 3.97-3.92 (m , 1H) , 3.66 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.56 (d , J = 13.0 Hz , 1H) , 2.76-2.70 (m , 1H) , 2.68 (s , 3H) , 2.66-2.60 (m , 2H) , 2.42-2.36 (m , 1H) , 2.05-2.01 (m , 4H) , 1.83-1.75 (m , 1H) , NH および COOH は観察されず ; ¹⁹F NMR (376.5 MHz , DMSO-d₆) -68.9 (s , 1F) , -108.2 (s , 1F) , -111.8 (s , 1F) ; MS (ES+) m/z 491.1 (M + 1) 。

【1 2 3 1】

実施例 2 9 9

4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の合成

【化 5 6 3】

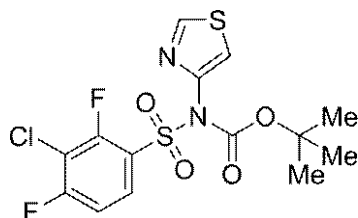


【1 2 3 2】

工程 1。(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 5 6 4】

10



【1 2 3 3】

N-チアゾール-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (110.0 g、549.3 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1000 mL) 中の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中 1.0 M、659.1 mL、659.1 mmol) を -78℃ で添加した。この混合物を 5℃ まで温め、30 分間攪拌し、次いで -78℃ まで冷却した。次いで、これに 3-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (162.8 g、659.2 mmol) の無水テトラヒドロフラン (300 mL) 中の溶液を -78℃ で添加した。この混合物を周囲温度まで温め、そして 12 時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (200 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×1000 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣のメタノール (300 mL) での摩砕により、表題化合物を無色固体として得た (75.00 g、収率 33%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); MS (ES+) m/z 432.8 (M + 23), 434.8 (M + 23)。

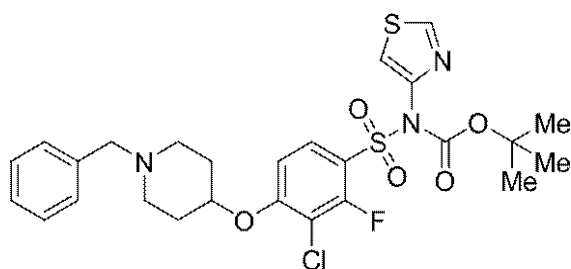
20

30

【1 2 3 4】

工程 2。(4-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

【化 5 6 5】



40

【1 2 3 5】

(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (2.70 g、6.57 mmol) および 1-ベンジルピペリジン-4-オール (1.01 g、5.26 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (4 mL) 中の混合物に、炭酸セシウム (4.28 g、13.14 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。水 (20 mL) をこの混合物に添加し、そしてその水相を酢酸エチル (4×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブ

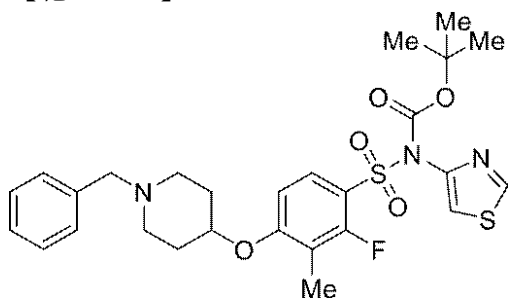
50

イン（ 3×20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中10～66%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（1.00 g、収率26%）： ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 8.71（d, $J = 2.2$ Hz, 1H），8.10（dd, $J = 9.1, 6.1$ Hz, 1H），7.47（d, $J = 2.3$ Hz, 1H），7.26-7.15（m, 5H），6.98（dd, $J = 7.7, 9.0$ Hz, 1H），4.62-4.48（m, 1H），3.39（s, 2H），2.73（br d, $J = 12.0$ Hz, 2H），1.95-1.85（m, 2H），1.79-1.65（m, 4H），1.26（s, 9H）。

【1236】

工程3。（（4-（（1-ベンジルピペリジン-4-イル）オキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化566】



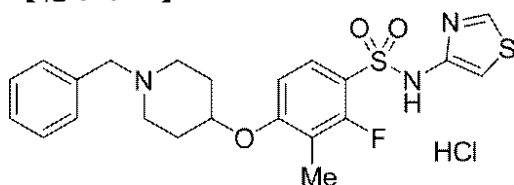
【1237】

（4-（（1-ベンジルピペリジン-4-イル）オキシ）-3-クロロ-2-フルオロフェニル）スルホニル（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチル（0.200 g、0.344 mmol）およびメチル硼酸（0.031 g、0.52 mmol）の、無水テトラヒドロフラン（5 mL）およびトルエン（5 mL）中の混合物に、リン酸カリウム（0.146 mg、0.687 mmol）、酢酸パラジウム（II）（0.015 g、0.069 mmol）および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル（0.028 g、0.069 mmol）を添加した。得られた混合物を、マイクロ波反応器を使用して110℃まで1時間加熱した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、石油エーテル中10～25%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を明褐色ガム状物質として得た（0.150 g、収率78%）：MS（ES+） m/z 562.2（ $M + 1$ ）。

【1238】

工程4。4-（（1-ベンジルピペリジン-4-イル）オキシ）-2-フルオロ-3-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド塩酸塩の調製

【化567】



【1239】

（4-（（1-ベンジルピペリジン-4-イル）オキシ）-2-フルオロ-3-メチルフェニル）スルホニル（チアゾール-4-イル）カルバミン酸tert-ブチル（0.130 g、0.231 mmol）のtert-ブタノール（10 mL）中の混合物に、カリウムtert-ブトキシド（0.0779 g、0.694 mmol）を添加し、そしてこの反応物を周囲温度で1時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水（0.05%の塩酸を含む）中20～40%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.040 g、収率37%）： ^1H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75-8.69 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 5H), 6.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.66-3.38 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.46-2.15 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 1H), NHおよびHClは観察されず; MS (ES+) m/z 462.1 (M + 1)。

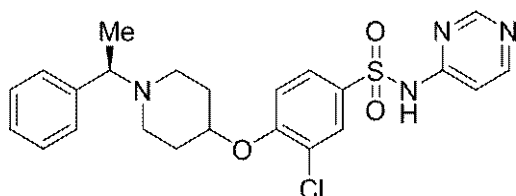
【1240】

実施例300

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化568】

10

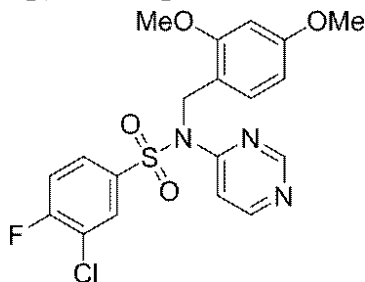


【1241】

工程1。3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化569】

20



【1242】

N-(2,4-ジメトキシベンジル)ピリミジン-4-アミン (WO2013064983) に従って調製、15.0 g、61.2 mmol) および 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (13.7 g、122.0 mmol) の無水アセトニトリル (150 mL) 中の溶液に、3-クロロ-4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (21.0 g、91.7 mmol) の無水アセトニトリル (100 mL) 中の溶液を 0℃ で添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 12 時間攪拌した。次いで、この混合物を水 (200 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。減圧中での濃縮、およびメタノール (2 × 200 mL) での摩砕により、表題化合物を明黄色固体として得た (20.0 g、収率 75%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 6.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.86-7.81 (m, 1 H), 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 5.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.46-6.39 (m, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 460.1 (M + 23), 462.1 (M + 1)。

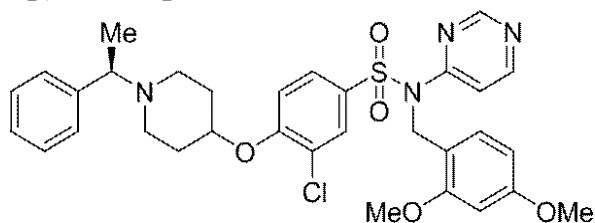
30

40

【1243】

工程2。(R)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 7 0】



【1 2 4 4】

3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-フルオロ-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.100 g、0.228 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (0.149 g、0.457 mmol) および (R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール (0.056 g、0.274 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液の減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.120 g、収率84%) : MS (ES+) m/z 623.2 (M + 1)。

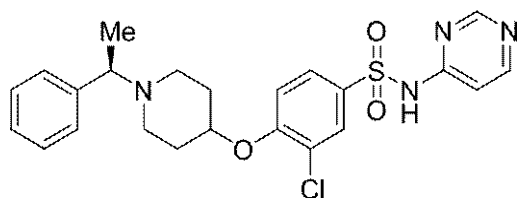
10

【1 2 4 5】

工程3。(R)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

20

【化 5 7 1】



【1 2 4 6】

(R)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.100 mg、0.160 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。この混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。その残渣を、水 (0.05%の水酸化アンモニウムを含む) 中のアセトニトリルで溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.030 g、収率40%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.34-7.38 (m, 4H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.52 (br s, 1H), 3.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 2.49-2.75 (m, 2H), 2.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 473.1 (M + 1)。

30

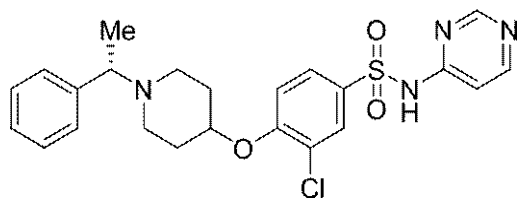
40

【1 2 4 7】

実施例 301

(S)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 5 7 2】

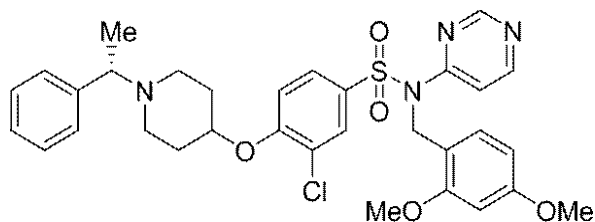


50

【1248】

工程1。(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化573】



10

【1249】

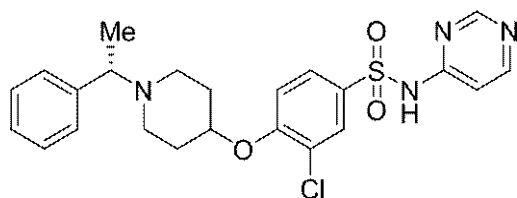
実施例300の工程2について記載されたような手順に従って、(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールを(S)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を褐色油状物として得(0.320 g、収率8%)、これを精製せずに使用した：MS (ES+) m/z 623.1 (M + 1)。

【1250】

工程2。(S)-3-クロロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

20

【化574】



【1251】

実施例300の工程3について記載されたような手順に従って、(R)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを(S)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(ピリミジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.073 g、収率30%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 2.64-3.02 (m, 4H), 2.07-2.28 (m, 2H), 1.97 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NHは観察されず；MS (ES+) m/z 473.1 (M + 1)。

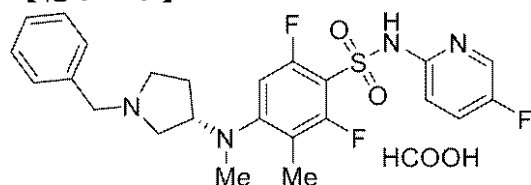
30

【1252】

実施例302

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化575】

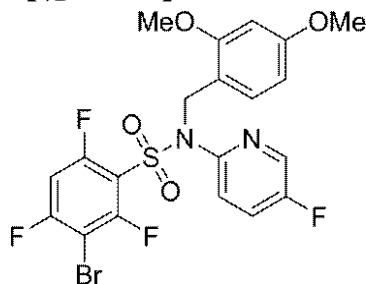


50

【1253】

工程1。3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化576】



10

【1254】

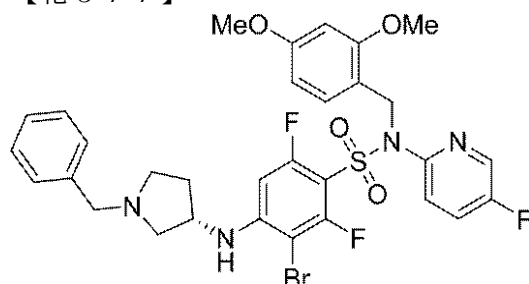
実施例298の工程1について記載されたような手順に従って、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-フルオロピリジン-2-アミンをN-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロピリジン-2-アミン(WO 2012004743に従って調製)で置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た(0.500g、収率38%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J = 9.9, 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.38-6.33 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); MS (ES+) m/z 559.2 (M + 23)。

20

【1255】

工程2。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化577】



30

【1256】

3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,6-トリフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.40、0.75 mmol)および(S)-1-ベンジルピロリジン-3-アミン(0.16g、0.90 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.19g、1.5 mmol)を添加し、そしてこの混合物を35℃まで12時間加熱した。飽和塩化アンモニウム(20 mL)で希釈した後に、この混合物を酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3×20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中10~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た(0.50g、収率96%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 7H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.40-6.31 (m, 2H), 6.13 (dd, J = 13.1, 1.4 Hz, 1H), 5.35 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.70-3.66

40

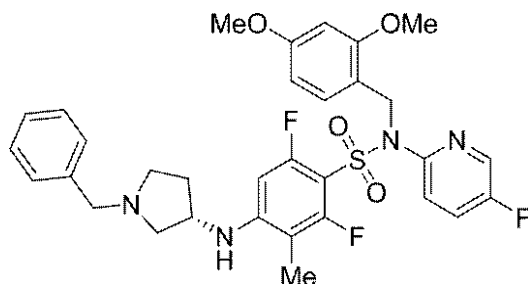
50

(m, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 1H)。

【1257】

工程3。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化578】



10

【1258】

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.40 g, 0.58 mmol) の無水トルエン (5 mL) 中の溶液に、メチルボロン酸 (0.35 g, 5.8 mmol)、リン酸カリウム (0.37 g, 1.7 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.013 g, 0.58 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル (0.048 g, 0.12 mmol) を添加し、そしてこの混合物を、窒素を3分間パージすることにより脱気した。得られた混合物をマイクロ波反応器内で120℃で1時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中10～50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.3 g, 収率82%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15-8.11 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 5H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.39-6.32 (m, 2H), 6.01 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.67 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.94 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.50-2.31 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.93 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 1H); MS (ES+) m/z 627.3 (M + 1)。

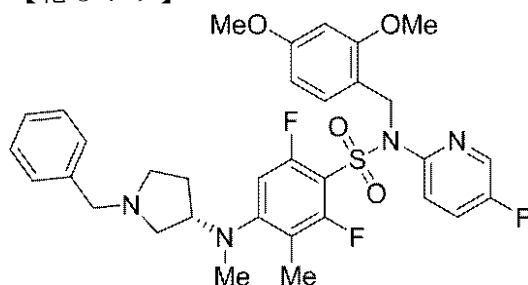
20

30

【1259】

工程4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化579】



40

【1260】

50

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド(0.1g、0.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物、0.006g、0.2mmol)を-5℃で添加した。次いで、ヨードメタン(0.020g、143μmol)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この混合物を飽和塩化アンモニウム(20mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水(0.05%の水酸化アンモニウムを含む)中のアセトニトリルで溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.029g、収率28%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 6H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 12.9, 1.4 Hz, 1H), 6.38-6.33 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 4H), 3.53 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.08 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 1.94-1.83 (m, 1H); MS (ES+) m/z 641.5 (M + 1)。

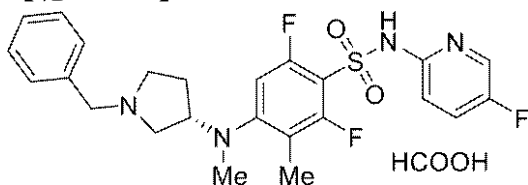
10

【1261】

工程5。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

20

【化580】



【1262】

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド(0.060g、0.093mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加し、そして得られた混合物を周囲温度で30分間攪拌した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.042g、収率83%)：¹H NMR (400MHz, CD₃OH) δ 8.22 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.16 (dd, J = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 12.4, 1.3 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.15 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 491.3 (M + 1)。

30

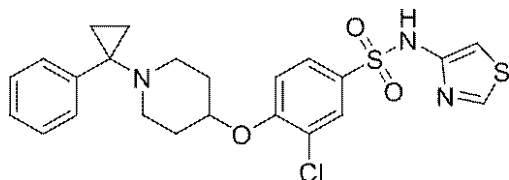
40

【1263】

実施例303

3-クロロ-4-((1-(1-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

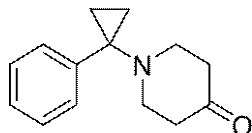
【化 5 8 1】



【1 2 6 4】

工程 1。1 - (1 - フェニルシクロプロピル) ピペリジン - 4 - オンの調製

【化 5 8 2】



10

【1 2 6 5】

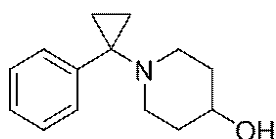
1 - フェニルシクロプロパンアミン塩酸塩 (0.300 mg、1.77 mmol) のエタノール (10 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (0.0367 g、0.265 mmol)、および 1 - ジメチル - 4 - オキシピペリジン - 1 - イウムヨード (0.451 g、1.77 mmol) の水 (5 mL) 中の混合物を添加した。この反応混合物を 80℃まで 3 時間加熱し、次いで減圧中で濃縮し、水 (20 mL) でクエンチし、そしてジクロロメタン (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣を、石油エーテル中 0 ~ 10 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た (0.200 g、収率 53 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.36 (m, 5H), 2.82 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.39 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 1.01-1.06 (m, 2H), 0.88-0.94 (m, 2H)。

20

【1 2 6 6】

工程 2。1 - (1 - フェニルシクロプロピル) ピペリジン - 4 - オールの調製

【化 5 8 3】



30

【1 2 6 7】

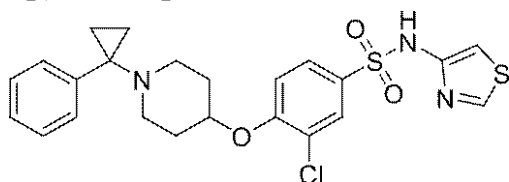
1 - (1 - フェニルシクロプロピル) ピペリジン - 4 - オン (0.200 mg、0.929 mmol) のメタノール (5 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.070 g、1.86 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮し、水 (10 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た (0.180 g、収率 89 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.34 (m, 4H), 7.23-7.27 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 1H), 2.78-2.95 (m, 2H), 2.12-2.26 (m, 2H), 1.79-1.93 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.76-0.86 (m, 2H)。

40

【1 2 6 8】

工程 3。3 - クロロ - 4 - ((1 - (1 - フェニルシクロプロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 5 8 4】



【1 2 6 9】

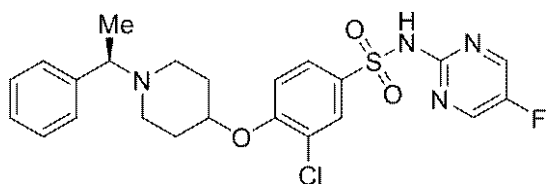
1-(1-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-オール (0.150 g、0.690 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%の分散物、0.055 g、1.38 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで(3-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル(チアゾール-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.298 g、0.759 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で18時間攪拌し、次いで水 (20 mL) でクエンチし、そして酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.021 g、収率6%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.18-4.41 (m, 1H), 2.82-3.03 (m, 2H), 2.33-2.66 (m, 2H), 1.89-2.20 (m, 4H), 0.99-1.35 (m, 2H), 0.79-0.95 (m, 2H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 490.1 (M + 1)

【1 2 7 0】

実施例 304

(R)-3-クロロ-N-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成

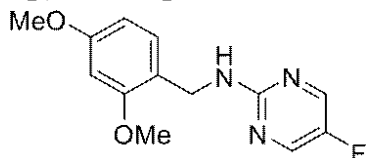
【化 5 8 5】



【1 2 7 1】

工程 1。N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロピリミジン-2-アミンの調製

【化 5 8 6】



【1 2 7 2】

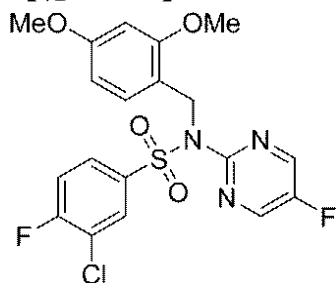
5-フルオロピリミジン-2-アミン (1.20 g、10.6 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中の溶液に、2,4-ジメトキシベンズアルデヒド (1.94 g、11.7 mmol) を添加した。この反応物を周囲温度で2時間攪拌し、次いでクロロ(トリイソプロポキシ)チタン (4.15 g、15.9 mmol、5.32 mL) を0℃で滴下により添加した。得られた混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中10~25%

の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（1.30 g、収率47%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.15（s, 2H）, 7.22（d, J = 8.3 Hz, 1H）, 6.46（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 6.41（dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H）, 5.59（br s, 1H）, 4.49（d, J = 6.0 Hz, 2H）, 3.82（s, 3H）, 3.79（s, 3H）。

【1273】

工程2。3-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-4-フルオロ-N-（5-フルオロピリミジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化587】



10

【1274】

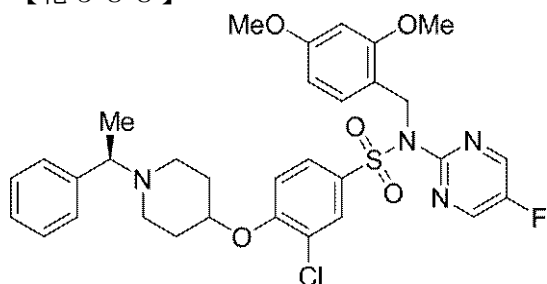
実施例41の工程1について記載されたような手順に従って、チアゾール-4-イルカルバミン酸tert-ブチルをN-（2,4-ジメトキシベンジル）-5-フルオロピリミジン-2-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.800 g、収率92%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.40（s, 2H）, 7.86-7.79（m, 1H）, 7.75-7.68（m, 1H）, 7.18-7.06（m, 2H）, 6.42（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 6.28（s, 1H）, 5.39（s, 2H）, 3.79（s, 3H）, 3.43（s, 3H）。

20

【1275】

工程3。（R）-3-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（5-フルオロピリミジン-2-イル）-4-（（1-（1-フェニルエチル）ピペリジン-4-イル）オキシ）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化588】



30

【1276】

（R）-1-（1-フェニルエチル）ピペリジン-4-オール（0.100 g、0.487 mmol）の無水ジメチルスルホキシド（5 mL）中の溶液に、3-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-4-フルオロ-N-（5-フルオロピリミジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.222 g、0.487 mmol）および炭酸セシウム（0.317 g、0.974 mmol）を添加した。この反応混合物を80℃まで12時間加熱し、次いで飽和塩化アンモニウム（20 mL）で希釈し、そして酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（3×10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水（0.1%のギ酸を含む）中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た（0.030 g、収率10%）：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.36（s, 2H）, 7.78-7.72（m, 2H）,

40

50

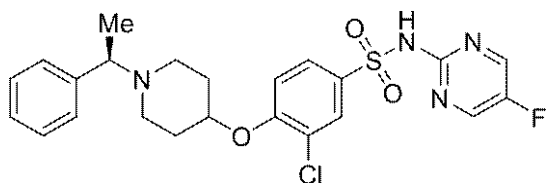
7.42-7.35 (m, 5H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.41-6.35 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.61 (br s, 1H), 4.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.05 (br s, 1H), 2.96-2.78 (m, 3H), 2.27 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.97 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【1277】

工程4。(R)-3-クロロ-N-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化589】

10



【1278】

実施例41の工程2について記載されたような手順に従って、(R)-5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを(R)-3-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.012g、収率48%)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 2H), 8.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.86-2.55 (m, 4H), 2.13 (br s, 2H), 1.93 (br s, 2H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), NHは観察されず；MS (ES+) m/z 491.1 ($M + 1$)。

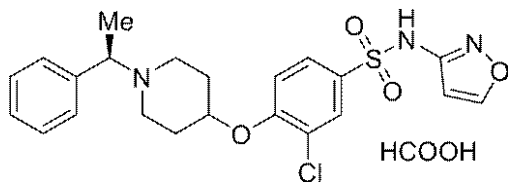
20

【1279】

実施例305

30

(R)-3-クロロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成
【化590】

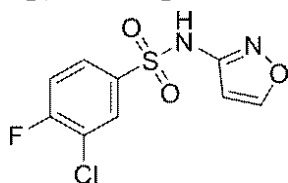


【1280】

工程1。3-クロロ-4-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

40

【化591】



【1281】

イソオキサゾール-3-アミン(0.500g、5.95mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.0727g、0.595mmol)およびピリジン(0.941g、

50

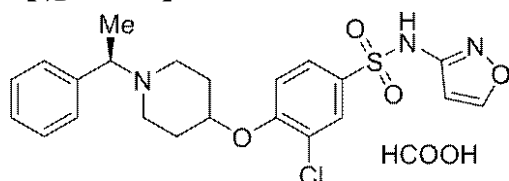
11. 9 mmol) の、ジクロロメタン (2 mL) 中の混合物に、3-クロロ-4-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (1.64 g、7.14 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の溶液を 0 °C で添加した。この混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、次いで水 (20 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0.1 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.250 g、収率 15 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.92-7.90 (m, 1 H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.22 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.62 (s, 1 H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 276.9 (M + 1)。

10

【1282】

工程 2。(R)-3-クロロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化592】



20

【1283】

(R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール (0.089 g、0.433 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (1.50 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 % の分散物、0.029 g、0.723 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。次いで、これに 3-クロロ-4-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.100 g、0.361 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、そして酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水 (0.1 % のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.072 g、収率 43 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 5H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.02 (br s, 2H), 1.76-1.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H), NH および COOH は観察されず。

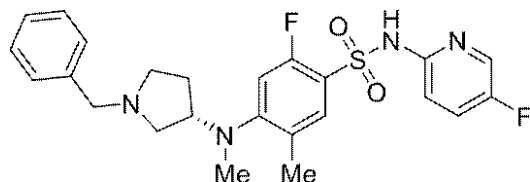
30

【1284】

実施例 306

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

【化593】

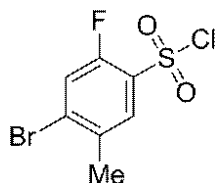


50

【1285】

工程1。4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルベンゼンスルホニルクロリドの調製

【化594】



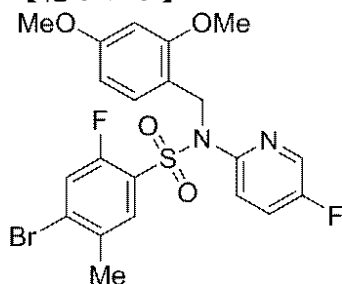
【1286】

4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルアニリン (5.00 g、24.5 mmol) に、濃塩酸 (20 mL) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで亜硝酸ナトリウム (2.54 g、36.7 mmol) の水 (8 mL) 中の溶液を 0℃ で滴下により添加した。別のフラスコ内で、二酸化硫黄 (15 psi) を酢酸 (25 mL) に 0℃ で 30 分間吹き込んだ。次いで、この溶液に塩化第一銅 (0.72 g、7.35 mmol) を 0℃ で添加し、その後、4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルアニリンおよび亜硝酸ナトリウムから塩酸中に調製した上記混合物を滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 1 時間攪拌した。この混合物をブライン (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 2～17% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (5.00 g、収率 70%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)。

【1287】

工程2。4-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化595】



【1288】

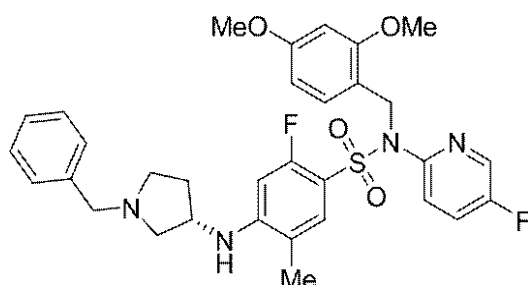
N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロピリジン-2-アミン (1.00 g、3.81 mmol) の無水テトラヒドロフラン (30 mL) 中の溶液に、メチルリチウム (1.6 M、3.10 mL、4.96 mmol) を -78℃ で添加した。この反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。-78℃ まで冷却した後に、4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (1.42 g、4.95 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液を -78℃ で滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 12 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 9～25% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た (1.00 g、収率 51%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.38-6.32 (m, 2H), 4.99 (s

, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H); MS (ES+) m/z 536.8 (M + 23)。

【1289】

工程3。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化596】



10

【1290】

(S)-1-ベンジルピロリジン-3-アミン(0.31g、1.8mmol)および4-ブromo-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド(0.60g、1.2mmol)の2-メチル-2-ブタノール(5mL)中の溶液に、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-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)(0.091g、0.12mmol)および炭酸セシウム(1.14g、3.64mmol)を添加した。この混合物を90℃まで12時間加熱し、次いで飽和塩化アンモニウム(20mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3×20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中9~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色固体として得た(0.650g、収率91%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 7H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38-6.31 (m, 2H), 6.18 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.36 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.87 (dt, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H); MS (ES+) m/z 609.4 (M + 1)。

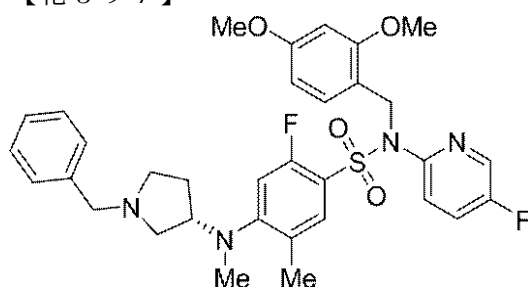
20

30

【1291】

工程4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化597】



40

【1292】

50

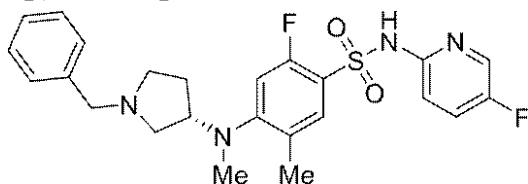
実施例 296 の工程 4 について記載されたような手順に従って、(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た (0.12 g、収率 58%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 6H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.38-6.30 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (br s, 1H), 2.53 (br s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.86 (td, J = 6.6, 3.2 Hz, 2H), 1.62 (br s, 1H); MS (ES+) m/z 623.5 (M + 1)。

10

【1293】

工程 5。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化 598】



20

【1294】

実施例 295 の工程 3 について記載されたような手順に従って、(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドを (S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.0498 g、収率 49%) : ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (dt, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.18 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.23 (br s, 2H), 4.08 (br s, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.30-3.12 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 473.1 (M + 1)。

30

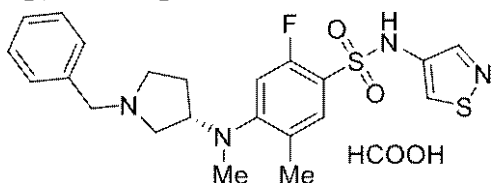
【1295】

実施例 307

40

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソチアジアゾール-4-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化 599】

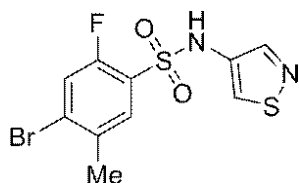


【1296】

50

工程 1。4-ブロモ-2-フルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 0 0】



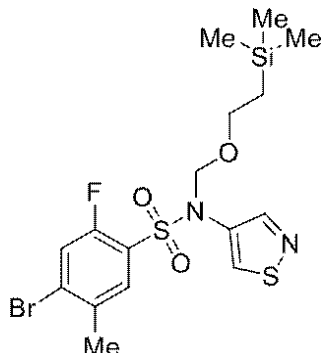
【1 2 9 7】

イソチアゾール-4-アミン (0.45 g、4.5 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.05 g、0.45 mmol)、ピリジン (0.71 mg、9.0 mmol) を添加し、次いで4-ブロモ-2-フルオロ-5-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (1.55 g、5.39 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で12時間攪拌し、次いで、減圧中で濃縮した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中9~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (1.3 g、収率82%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.38 (s, 3H)。

【1 2 9 8】

工程 2。4-ブロモ-2-フルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)-5-メチル-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 0 1】



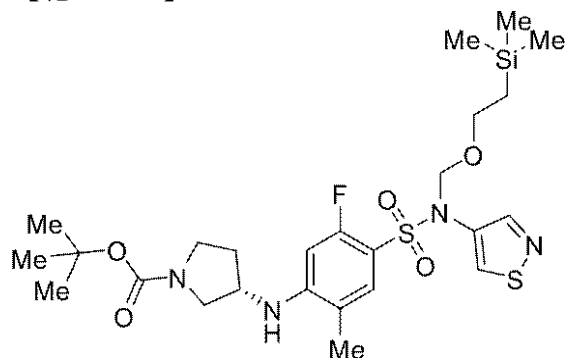
【1 2 9 9】

4-ブロモ-2-フルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド (0.40 g、1.1 mmol) の無水N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (0.47 g、3.4 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を40℃まで30分間加熱した。この反応混合物を0℃まで冷却し、そして2-(クロロメトキシ)エチルトリメチルシラン (0.19 g、1.14 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、12時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中9~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.5 g、収率91%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.74-3.63 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0.01 (s, 9H); MS (ES+) m/z 483.2 (M + 1)。

【1 3 0 0】

工程 3。(S) - 3 - ((5 - フルオロ - 4 - (N - (イソチアゾール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) スルファモイル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

【化 6 0 2】



10

【 1 3 0 1】

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - N - (イソチアゾール - 4 - イル) - 5 - メチル - N - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ベンゼンスルホンアミド (1 . 1 3 g、2 . 3 4 mmol) の無水トルエン (1 mL) 中の溶液に、(S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 4 8 g、2 . 6 mmol)、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0 . 2 7 g、0 . 4 7 mmol)、炭酸セシウム (2 . 2 9 g、7 . 0 3 mmol)、および 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (0 . 2 7 g、0 . 4 7 mmol) を添加した。この混合物を、窒素をスパージすることにより脱気し、次いで 8 0 °C まで 1 2 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この混合物を飽和塩化アンモニウム (2 0 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3 × 2 0 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 × 2 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、石油エーテル中 9 ~ 3 3 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (1 . 0 g、収率 7 2 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.36 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.16 (br s, 2H), 4.17-4.11 (m, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.82-3.63 (m, 3H), 3.51 (br s, 2H), 3.40-3.18 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.28 (dd, J = 7.2 Hz, 2H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.02 (s, 9H), NH は観察されず; MS (ES⁺) m/z 610.9 (M + 23)。

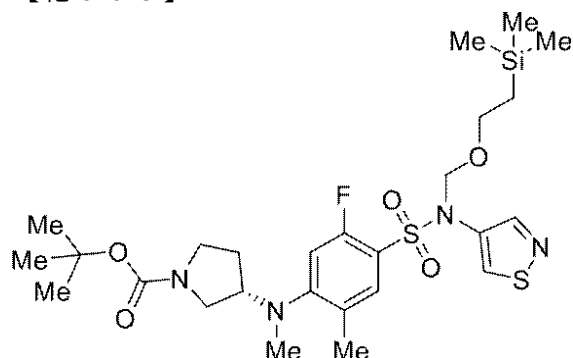
20

30

【 1 3 0 2】

工程 4。(S) - 3 - ((5 - フルオロ - 4 - (N - (イソチアゾール - 4 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) スルファモイル) - 2 - メチルフェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの調製

【化 6 0 3】



40

【 1 3 0 3】

実施例 296 の工程 4 について記載されたような手順に従って、(S) - 3 - ((4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル)

50

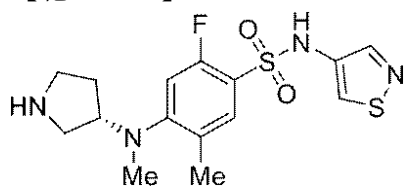
スルファモイル) - 3, 5-ジフルオロ-2-メチルフェニル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを (S) - 3 - ((5-フルオロ-4- (N- (イソチアゾール-4-イル) - N- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) スルファモイル) - 2-メチルフェニル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (0.2 g、収率 48%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.52 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.77 (br d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.66-3.45 (m, 2H), 3.38-3.16 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97-0.89 (m, 2H), 0.03-0.01 (m, 9H).

10

【1304】

工程5。(S) - 2-フルオロ-N- (イソチアゾール-4-イル) - 5-メチル-4- (メチル (ピロリジン-3-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化604】



20

【1305】

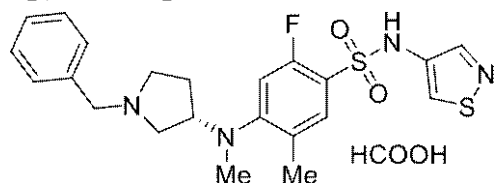
実施例295の工程3について記載されたような手順に従って、(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) - N - (2, 4-ジメトキシベンジル) - 2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N- (1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミドを (S) - 3 - ((5-フルオロ-4- (N- (イソチアゾール-4-イル) - N- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) スルファモイル) - 2-メチルフェニル) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た (0.1 g、収率 58%) : MS (ES+) m/z 371.1 ($M + 1$).

【1306】

30

工程6。(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) - 2-フルオロ-N- (イソチアゾール-4-イル) - 5-メチルベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化605】



【1307】

40

(S) - 2-フルオロ-N- (イソチアゾール-4-イル) - 5-メチル-4- (メチル (ピロリジン-3-イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド (0.08 g、0.22 mmol) の無水テトラヒドロフラン (3 mL) 中の溶液に、ベンズアルデヒド (0.023 g、0.22 mmol) および酢酸 (0.039 g、0.65 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で30分間攪拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.091 g、0.43 mmol) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で12時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、水 (0.225%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.053 g、収率 46%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$

50

Hz, 1H), 7.39 (s, 5H), 6.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.15-3.98 (m, 3H), 3.37 (br dd, $J = 10.8, 7.7$ Hz, 1H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.94 (br dd, $J = 10.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (qd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), NHおよびCOOHは観察されず;
MS (ES+) m/z 461.3 ($M + 1$)。

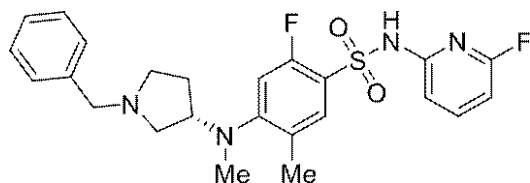
【1308】

実施例308

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

10

【化606】

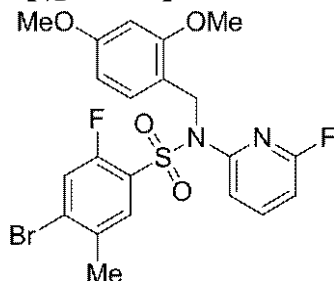


【1309】

工程1。4-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化607】

20



【1310】

実施例306の工程2について記載されたような手順に従って、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-フルオロピリジン-2-アミンをN-(2,4-ジメトキシベンジル)-6-フルオロピリジン-2-アミンで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色固体として得た(0.550 g, 収率94%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.70 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.69 (dd, $J = 7.6, 3.2$ Hz, 1H), 6.42-6.37 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

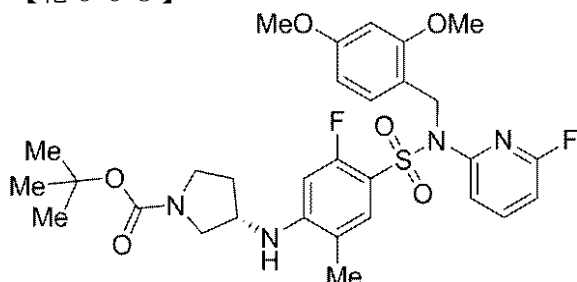
30

【1311】

工程2。(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルファモイル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

40

【化608】



50

【1312】

実施例307の工程3について記載されたような手順に従って、4-ブロモ-2-フルオロ-N-(イソチアゾール-4-イル)-5-メチル-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドを4-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチルベンゼンスルホンアミドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た(0.514g、収率94%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

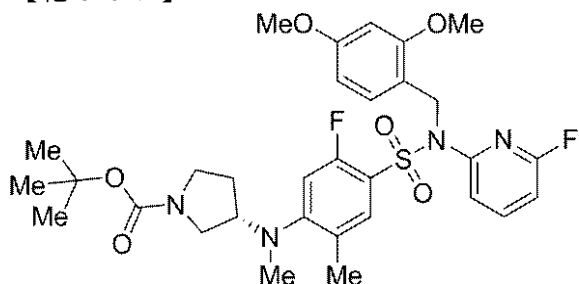
δ 7.68 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.63 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 1H), 6.43-6.34 (m, 2H), 6.27 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.16-4.01 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.39-3.14 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (br s, 1H), 1.62 (s, 9H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 519.0 (M - 99)。

10

【1313】

工程3。(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルファモイル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化609】



20

【1314】

実施例296の工程4について記載されたような手順に従って、(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(S)-3-((4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)スルファモイル)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を黄色油状物として得た(0.520g、収率91%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 6.77 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.42-6.36 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.49-3.61 (m, 2H), 3.31 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04-1.88 (m, 3H), 1.48 (s, 9H)。MS (ES+) m/z 655.0 (M + 23)。

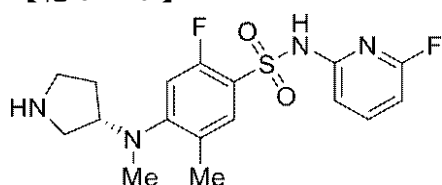
30

40

【1315】

工程4。(S)-2-フルオロ-N-(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチル-4-(メチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化610】



【1316】

50

(S)-3-((4-(N-(2,4-dimethylbenzyl)-N-(6-fluoropyridin-2-yl)sulfonyl)-5-fluoro-2-methylphenyl)(methyl)amino)pyrrolidin-1-carboxylic acid tert-butyl (0.320 g, 0.506 mmol) に、ジオキサン中4Mの塩化水素の溶液(4.0 mL, 16.0 mmol)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で2時間撹拌した。水(30 mL)を添加し、そしてこの混合物を酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(3×30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水(0.225%のギ酸を含む)中のアセトニトリルを溶出液として使用する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.140 g, 収率72%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.47-3.33 (m, 3H), 3.09 (br dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1個のNHは観察されず。

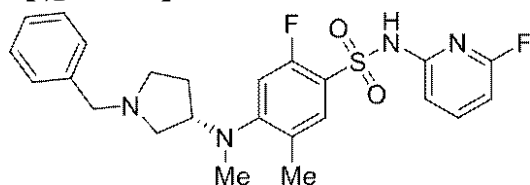
10

【1317】

工程5。(S)-4-((1-benzylpyrrolidin-3-yl)(methyl)amino)-2-fluoro-N-(6-fluoropyridin-2-yl)-5-methylbenzenesulfonyl amideの調製

【化611】

20



【1318】

(S)-2-fluoro-N-(6-fluoropyridin-2-yl)-5-methyl-4-(methyl(pyrrolidin-3-yl)amino)benzenesulfonyl amide (0.070 g, 0.18 mmol)、ベンズアルデヒド(0.023 g, 0.22 mmol)および酢酸(0.0003 g, 0.005 mmol)の、メタノール(3 mL)中の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.0230 g, 0.366 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で12時間撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。この残渣の、水(0.05%の水酸化アンモニウムを含む)中5~60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(0.251 g, 収率29%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.62 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 473.2 (M + 1)。

30

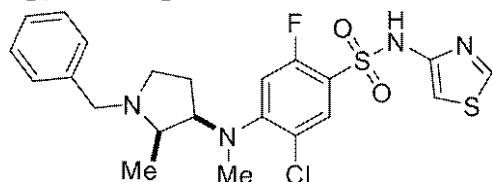
40

【1319】

実施例309

rac-4-(((2R,3R)-1-benzyl-2-methylpyrrolidin-3-yl)(methyl)amino)-5-chloro-2-fluoro-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonyl amideの合成

【化 6 1 2】

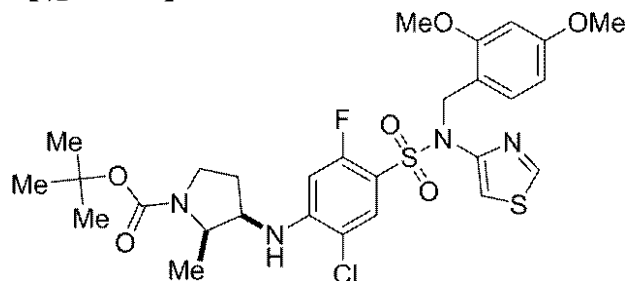


【1 3 2 0】

工程 1。rac-(2R, 3R)-3-((2-クロロ-4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

10

【化 6 1 3】



【1 3 2 1】

20

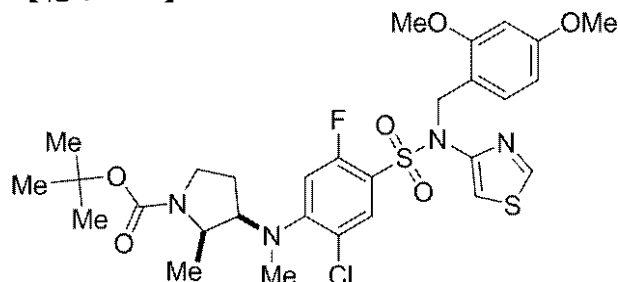
5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (1. 04 g、2. 35 mmol) および cis-3-アミノ-1-Boc-2-メチルピロリジン (0. 470 g、2. 35 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (10 mL) 中の懸濁物に、炭酸カリウム (0. 974 g、7. 05 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌し、次いで 50 °C まで 2 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) および水 (20 mL) で希釈し、そしてその層を分離した。その水相を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 0 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色がかった泡状物として得た (0. 556 g、収率 37 %) : MS (ES+) m/z 641.2 (M + 1), 643.5 (M + 1)。

30

【1 3 2 2】

工程 2。調製 rac-(2R, 3R)-3-((2-クロロ-4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-5-フルオロフェニル) (メチル) アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化 6 1 4】



40

【1 3 2 3】

rac-(2R, 3R)-3-((2-クロロ-4-(N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-5-フルオロフェニル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0. 377 g、0. 588 mmol) およびヨウ化メチル (0. 040 mL、0. 70 mmol) の無水N, N

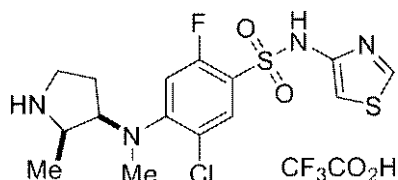
50

ージメチルホルムアミド（6 mL）中の溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウムの分散物（0.035 g、0.88 mmol）を0℃で添加した。得られた混合物を周囲温度まで温め、2時間攪拌し、次いで水（100 mL）にゆっくりと添加することによりクエンチした。得られた懸濁物の濾過により、表題化合物を黄色がかった固体として得（0.458 g）、これを減圧中で乾燥させ、そしてさらに精製せずに使用した：MS（ES+） m/z 655.3（M + 1）， 667.3（M + 1）。

【1324】

工程3。rac-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（（2R，3R）-2-メチルピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド2，2，2-トリフルオロアセテートの調製

【化615】



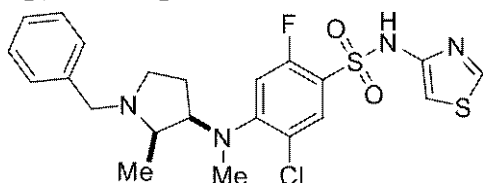
【1325】

rac-（2R，3R）-3-（（2-クロロ-4-（N-（2，4-ジメトキシベンジル）-N-（チアゾール-4-イル）スルファモイル）-5-フルオロフェニル）（メチル）アミノ）-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（0.458 g、0.588 mmol）のジクロロメタン（7 mL）中の冷（0℃）溶液に、トリフルオロ酢酸（1.4 mL、18.3 mmol）を添加した。この反応物を周囲温度まで温め、そして16時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をメタノール（30 mL）で摩砕した。その沈殿物を濾過により除去し、そしてその濾過残渣をメタノール（2×25 mL）ですすいだ。合わせた濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得（0.340 g）、これをさらに精製せずに使用した：MS（ES+） m/z 405.1（M + 1）， 407.1（M + 1）。

【1326】

工程4。rac-4-（（（2R，3R）-1-ベンジル-2-メチルピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

【化616】



【1327】

rac-5-クロロ-2-フルオロ-4-（（（2R，3R）-2-メチルピロリジン-3-イル）アミノ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド2，2，2-トリフルオロアセテート（0.340 g、0.588 mmol）の、無水1，2-ジクロロエタン（3 mL）および無水N，N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の溶液に、ベンズアルデヒド（0.178 mL、1.76 mmol）を添加した。15分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.373 g、1.76 mmol）を添加し、そしてこの反応物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、そしてブライン（2×25 mL）で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル（3×75 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ジクロロメタン中0～5%のメタノール（2%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.119 g、収率41%）¹H

10

20

30

40

50

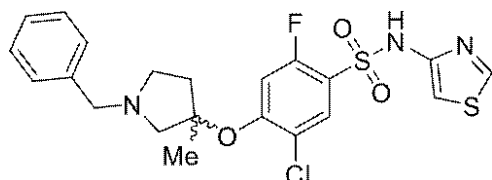
NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13-11.06 (m, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.37-3.24 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 4H), 2.04-1.83 (m, 3H), 1.19-1.17 (m, 3H); MS (ES+) m/z 495.1 ($M + 1$), 497.1 ($M + 1$).

【1328】

実施例310

rac-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

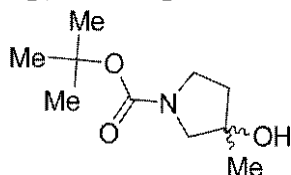
【化617】



【1329】

工程1. rac-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化618】



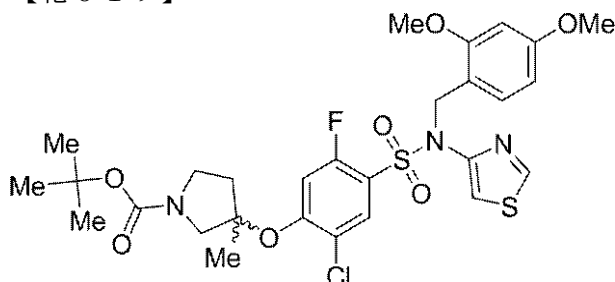
【1330】

3-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.975 g, 5.26 mmol) の無水ジエチルエーテル (20 mL) 中の冷 (0 °C) 溶液に、ジエチルエーテル中 3 M のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (3.50 mL, 10.53 mmol) を添加した。この反応物を周囲温度まで温め、1 時間攪拌し、次いで 0 °C まで冷却し、そして飽和水性塩化アンモニウム (15 mL) を添加することによりクエンチした。その水層を分離し、そして酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 0 ~ 40 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色がかった油状物として得た (0.735 g, 収率 69 %) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.54-3.44 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.42 (s, 3H); MS (ES+) m/z 202.3 ($M + 1$).

【1331】

工程2. rac-3-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-5-フルオロフェノキシ)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製

【化619】



10

20

30

40

50

【1332】

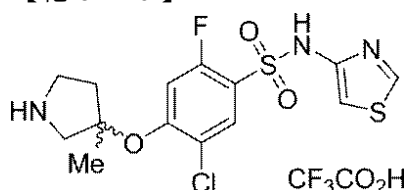
5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.500g、1.13mmol)および3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.250g、1.24mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)中の溶液に、水素化ナトリウムの鉱油中60%の分散物(0.185g、4.62mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間撹拌した。次いで、この反応混合物を、手早く撹拌している飽和水性塩化アンモニウム(150mL)にゆっくりと添加した。得られたスラリーを濾過し、そして得られた沈殿物を、ヘキサン中0~60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た(0.323g、収率45%)：MS (ES+) m/z 664.3 (M + 23), 666.3 (M + 23)。

10

【1333】

工程3。Rac-5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化620】



20

【1334】

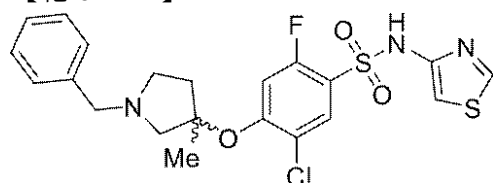
rac-3-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-5-フルオロフェノキシ)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.323g、0.503mmol)のジクロロメタン(6mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(0.554mL、7.23mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度で3時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をメタノール(10mL)で処理した。その沈殿物を濾過により除去し、そしてメタノール(2×15mL)ですすいだ。合わせた濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を黄色泡状物として得(0.364g、定量的収率)、これをさらに精製せずに使用した。

30

【1335】

工程4。rac-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化621】



40

【1336】

rac-5-クロロ-2-フルオロ-4-((3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.364g)の、無水1,2-ジクロロエタン(4mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中の溶液に、ベンズアルデヒド(0.218mL、2.16mmol)を添加した。15分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.457g、2.16mmol)をこれに添加し、そしてこの反応物を周囲温度で16時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(75mL)で希釈し、そしてブライン(2×50

50

mL)で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣の、ジクロロメタン中0~5%のメタノール(2%の水酸化アンモニウムを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を淡黄色固体として得た(0.100 g、収率41%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.39-11.34 (m, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.56 (s, 3H); MS (ES+) m/z 482.1 (M + 1), 484.1 (M + 1)。

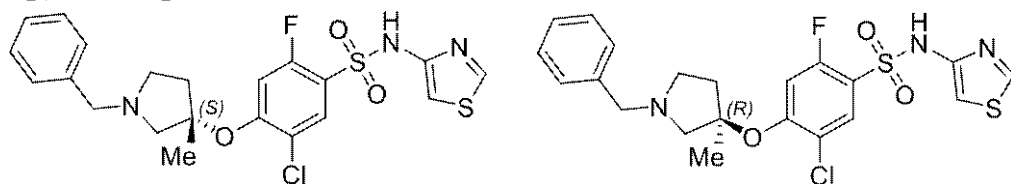
10

【1337】

実施例311Aおよび311B

(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドおよび(R)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化622】



20

【1338】

rac-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.090 g)の、溶出液としての超臨界二酸化炭素中30%のエタノール(0.1%の水酸化アンモニウムを含む)およびChiralcel AS-Hカラム(250×25 mm、10 μm)を使用する超臨界流体クロマトグラフィーによる分割により、(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.030 g、97% ee)を最初に溶出するエナンチオマーとして、および(R)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.036 g、96% ee)を2番目に溶出するエナンチオマーとして得た。絶対配置を任意で割り当てた。(R)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドについてのデータ：¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), NHは観察されず; MS (ES+) m/z 481.9 (M + 1), 483.9 (M + 1)。

30

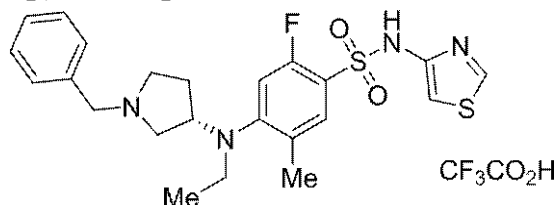
40

【1339】

実施例312

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(エチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 6 2 3】

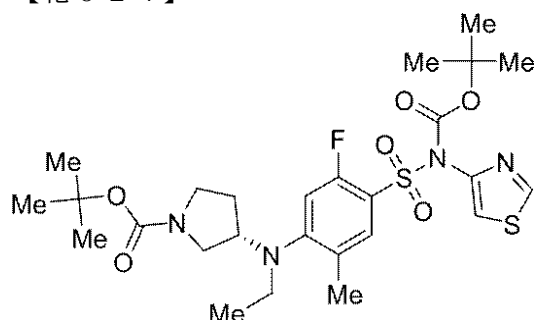


【1 3 4 0】

工程 1。(S)-3-((4-(N-(tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfonyl)-5-fluoro-2-methylphenyl)(ethylamino)pyrrolidin-1-carboxamide tert-butyl)の調製

10

【化 6 2 4】



20

【1 3 4 1】

(S)-3-((4-(N-(tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfonyl)-5-fluoro-2-methylphenyl)(ethylamino)pyrrolidin-1-carboxamide tert-butyl (0.300 g, 0.539 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の冷 (0℃) 溶液に、鉱油中 60% の水素化ナトリウムの分散物 (0.032 g, 0.808 mmol) を添加した。得られた懸濁物を 0℃ で 15 分間攪拌し、その後、ヨードエタン (0.052 mL, 0.647 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして 16 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) および飽和水性塩化アンモニウム (50 mL) で希釈し、そしてその層を分離した。その水相を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中 0～50% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を黄色油状物として得た (0.085 g、収率 27%) : MS (ES+) m/z 585.3 (M + 1)。

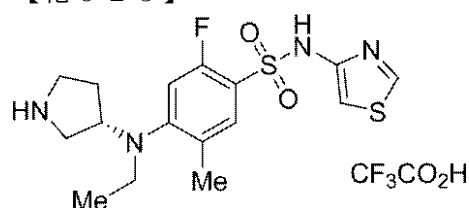
30

【1 3 4 2】

工程 2。(S)-4-(ethyl(pyrrolidin-3-yl)amino)-2-fluoro-5-methyl-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonylacetate の調製

【化 6 2 5】

40



【1 3 4 3】

(S)-3-((4-(N-(tert-butylcarbamoyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfonyl)-5-fluoro-2-methylphenyl)(ethylamino)pyrrolidin-1-carboxamide tert-butyl (0.085 g, 0.145 mmol) の

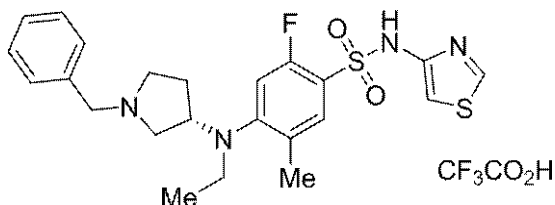
50

ジクロロメタン（2 mL）中の溶液に、トリフルオロ酢酸（1 mL）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。減圧中での濃縮により、表題化合物を黄色油状物として得（0.190 g、定量的収率）、これをさらに精製せずに使用した：MS (ES+) m/z 385.2 ($M + 1$)。

【1344】

工程3。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(エチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート

【化626】



10

【1345】

(S)-4-((エチル(ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.190 g)の無水1,2-ジクロロエタン(3 mL)および無水N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の溶液に、ベンズアルデヒド(0.115 mL、1.14 mmol)を添加した。15分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.242 g、1.14 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、そしてブライン(2×25 mL)で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、水(0.1%のトリフルオロ酢酸を含む)中のアセトニトリルの勾配で溶出する逆相HPLCによる精製により、表題化合物を淡黄色固体として得た(0.037 g、収率53%)¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.39-10.17 (m, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 5H), 7.20 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 4.18 (td, J = 1.4, 0.8 Hz, 1H), 3.95-3.94 (m, 1H), 3.60-3.03 (m, 5H), 2.25-2.15 (m, 3H), 2.08-1.81 (m, 2H), 0.79-0.77 (m, 3H), NHは観察されず;MS (ES+) m/z 475.1 ($M + 1$), 476.1 ($M + 1$)。

20

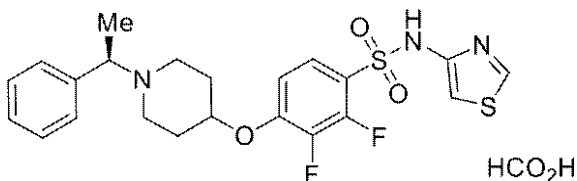
30

【1346】

実施例313

(R)-2,3-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化627】

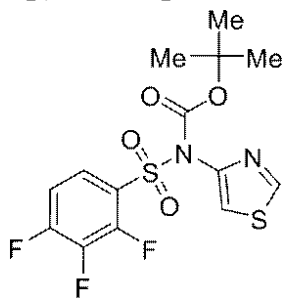


40

【1347】

工程1。チアゾール-4-イル((2,3,4-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 6 2 8】



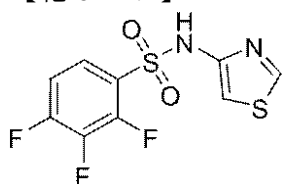
【1 3 4 8】

N-チアゾール-4-イルカルバミン酸tert-ブチル(2.87g、14.3mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)中の冷(-50℃)溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中1M、14.3mL、14.3mmol)を添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして30分間攪拌した。得られた懸濁物を0℃まで冷却し、次いで、2,3,4-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.82mL、13.0mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)中の冷(-78℃)溶液に滴下により添加した。この反応混合物を周囲温度まで温め、そして16時間攪拌した。次いで、この反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム(50mL)で希釈し、そして酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の、ヘキサン中0~30%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た(4.34g、収率85%)：MS (ES+) m/z 395.1 (M + 1)。

【1 3 4 9】

工程2。2,3,4-トリフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 2 9】



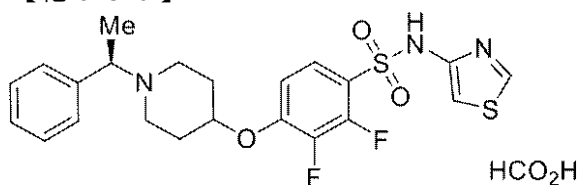
【1 3 5 0】

チアゾール-4-イル((2,3,4-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバミン酸tert-ブチル(2.50g、6.34mmol)のジクロロメタン(13mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(3.88mL、50.7mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で5時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣のジエチルエーテル(25mL)中での摩砕により、表題化合物を淡黄色固体として得(1.68g、収率90%)、これをさらに精製せずに使用した：MS (ES+) m/z 295.1 (M + 1)。

【1 3 5 1】

工程3。(R)-2,3-ジフルオロ-4-((1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの調製

【化 6 3 0】



10

20

30

40

50

【1352】

2, 3, 4-トリフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.265 g, 0.901 mmol) および (R)-1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-オール (0.185 g, 0.901 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウムの鉱油中60%の分散物 (0.108 g, 2.70 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。次いで、この反応混合物を、手早く攪拌している飽和水性塩化アンモニウム (150 mL) にゆっくりと添加した。得られたスラリーを濾過し、そして得られた固体を、水 (0.5%のギ酸を含む) 中のアセトニトリルの勾配を使用する逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.023 g, 収率%) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.50 (td, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.35-7.13 (m, 6H), 6.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), NHおよびCOOHは観察されず; MS (ES+) m/z 480.3 (M + 1)。

10

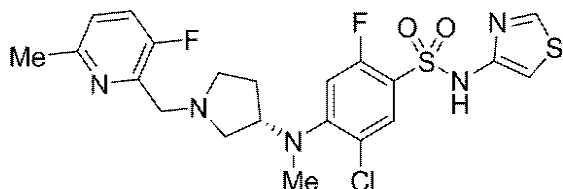
【1353】

実施例314

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-((3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

20

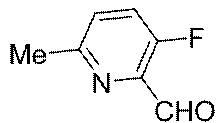
【化631】



【1354】

工程1。3-フルオロ-6-メチルピコリンアルデヒドの調製

【化632】



30

【1355】

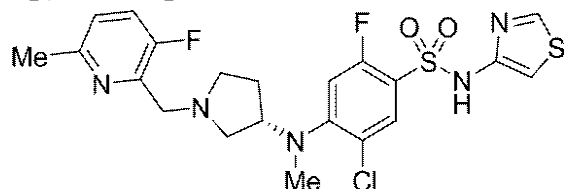
2-ブロモ-3-フルオロ-6-メチルピリジン (2.00 g, 10.53 mmol) の無水テトラヒドロフラン (35 mL) 中の溶液に、テトラヒドロフラン中1.3Mのイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体の溶液 (16.20 mL, 21.06 mmol) を0℃で添加した。この混合物を0℃で5時間攪拌し、次いで-42℃まで冷却し、そして無水N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) をこれに添加した。この反応混合物を-42℃で2時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (2×60 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を橙色油状物として得た (1.47 g, 定量的収率): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.18 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 2.63 (s, 3H); MS (ES+) m/z: 140.1 (M + 1)。

40

【1356】

工程2。(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-((3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 6 3 3】



【1 3 5 7】

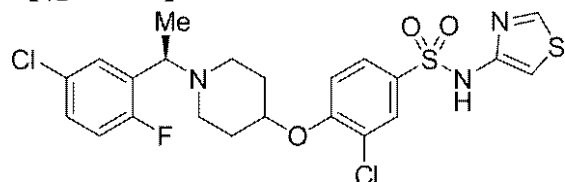
実施例 1 6 0 の工程 5 について記載されたような手順に従って、6-（ジフルオロメチル）ピコリンアルデヒドを 3-フルオロ-6-メチルピコリンアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.22 g、
10 収率 43%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 10.97（s, 1H），8.89（d, J = 2.2 Hz, 1H），7.68（d, J = 7.6 Hz, 1H），7.53（dd, J = 9.7, 8.6 Hz, 1H），7.21（dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H），7.07（s, 1H），7.00（d, J = 2.2 Hz, 1H），4.20-4.11（m, 1H），3.76-3.64（m, 2H），2.77-2.67（m, 6H），2.47-2.39（m, 4H），2.08-1.99（m, 1H），1.80-1.68（m, 1H）；MS（E S+）m/z：514.2（M + 1），516.2（M + 1）。

【1 3 5 8】

実施例 3 1 5

（R）-3-クロロ-4-（（1-（1-（5-クロロ-2-フルオロフェニル）エチル）ピペリジン-4-イル）オキシ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホン
20 アミドの合成

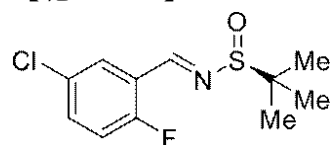
【化 6 3 4】



【1 3 5 9】

工程 1。（S, E）-N-（5-クロロ-2-フルオロベンジリデン）-2-メチルプロ
30 パン-2-スルフィンアミドの調製

【化 6 3 5】



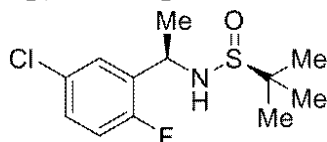
【1 3 6 0】

（S）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド（3.87 g、31.91 mmol）および 5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド（4.60 g、29.01 mmol）の無水ジクロロメタン（100 mL）中の溶液に、チタン（IV）イソプロポキシド（17.10 mL、58.02 mmol）を添加した。この混合物を周囲温度で 18 時間
40 攪拌し、次いで、2 M の水酸化ナトリウム（80 mL）をゆっくりと添加することによりクエンチした。得られたスラリーを濾過し、そしてそのフィルターケーキをジクロロメタン（200 mL）ですすいだ。合わせた濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を橙色固体として得た（7.52 g、収率 99%）：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.83（s, 1H），7.97-7.94（m, 1H），7.48-7.42（m, 1H），7.15-7.09（m, 1H），1.28（s, 9H）。

【1 3 6 1】

工程 2。（S）-N-（（R）-1-（5-クロロ-2-フルオロフェニル）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【化 6 3 6】



【1 3 6 2】

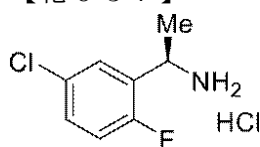
(S, E)-N-(5-クロロ-2-フルオロベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.14 g、12.00 mmol) の無水ジクロロメタン (45 mL) 中の溶液に、ジエチルエーテル中 3.0 M のメチルマグネシウムブロミドの溶液 (5.20 mL、15.60 mmol) を -78℃ で添加した。この反応混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、次いで、周囲温度まで 1 時間温めた。この反応混合物を水 (5 mL) でクエンチし、そして酢酸エチル (100 mL) で希釈した。この混合物を飽和塩化アンモニウム (2×75 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン中 10～80 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (2.38 g、収率 71 %) : ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ 7.34 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 8.7, 4.4, 2.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 9.7, 8.8 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 3.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H); MS (ES+) m/z: 287.2 (M + 1), 280.2 (M + 1)。

【1 3 6 3】

工程 3。(R)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩の調製

【化 6 3 7】



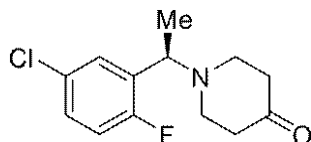
【1 3 6 4】

ジオキサン中 4 M の塩化水素の溶液 (10 mL) に、(S)-N-((R)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (2.38 g、8.57 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで減圧中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た (1.80 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 174.2 (M + 1), 176.2 (M + 1)。

【1 3 6 5】

工程 4。(R)-1-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-オンの調製

【化 6 3 8】



【1 3 6 6】

(R)-1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (2.54 g、12.09 mmol) および 1-エチル-1-メチル-4-オキソピペリジン-1-イウムヨージド (3.25 g、12.09 mmol) の、エタノール (19 mL) および水 (6 mL) 中の混合物に、炭酸カリウム (1.84 g、13.30 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 3 時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を水 (80 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機画分をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ

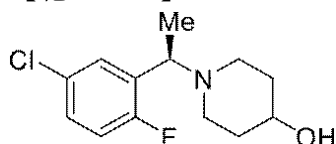
、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して残渣を得、これを、ジクロロメタン中 0～5 % のメタノール (0.1 % の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (2.41 g、収率 78 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J = 8.7, 4.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.5, 8.8$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.74 (qd, $J = 11.4, 6.0$ Hz, 4H), 2.44 (dd, $J = 7.0, 5.3$ Hz, 4H), 1.41 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 256.1 ($M + 1$), 258.1 ($M + 1$)。

【1367】

工程 5。(R)-1-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-オール (2.41 g、9.42 mmol) の無水メタノール (75 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.36 g、9.42 mmol) を 0℃ で添加した。この混合物を

10

【化639】



【1368】

(R)-1-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-オン (2.41 g、9.42 mmol) の無水メタノール (75 mL) 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.36 g、9.42 mmol) を 0℃ で添加した。この混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、次いで飽和水酸化アンモニウム (50 mL) でクエンチした。この混合物を減圧中で濃縮した。その残渣を 2 M の水酸化ナトリウム (110 mL) で希釈し、そしてジクロロメタン (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た (2.32 g、収率 96 %) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.16 (ddd, $J = 8.7, 4.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.4, 8.8$ Hz, 1H), 3.84 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.64 (tt, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), OH は観察されず; MS (ES+) m/z 258.2 ($M + 1$), 260.2 ($M + 1$)。

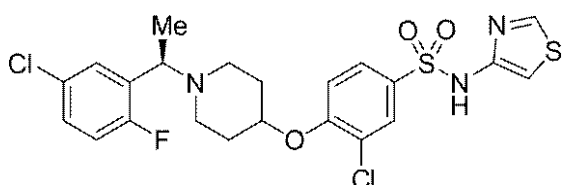
20

30

【1369】

工程 6。(R)-3-クロロ-4-((1-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化640】



40

【1370】

(R)-1-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-オール (0.39 g、1.51 mmol) および 3-クロロ-4-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.44 g、1.51 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の溶液に、鉍油中 60 % の水素化ナトリウムの分散物 (0.18 g、4.53 mmol) を 0℃ で添加した。この混合物を周囲温度まで温め、2 時間攪拌し、次いで 75℃ まで 3 時間加熱した。この混合物を 0℃ まで冷却し、水 (5 mL) の添加によりクエンチし、そして飽和塩化アンモニウム (80 mL) で希釈した。この混合物を酢酸エチル (2×60 mL) で抽出した。合わせた有機相

50

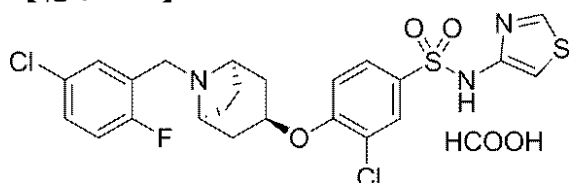
を飽和塩化アンモニウム（30 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して残渣を得、これを水（0.1%のギ酸を含む）中10～60%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCにより精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.20 g、収率25%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 11.04（br s, 1H），8.89（d, J = 2.2 Hz, 1H），7.80（d, J = 2.3 Hz, 1H），7.67（dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H），7.46（dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H），7.39-7.32（m, 2H），7.23（dd, J = 9.7, 8.8 Hz, 1H），7.07（d, J = 2.1 Hz, 1H），4.60-4.54（m, 1H），3.89（q, J = 6.8 Hz, 1H），2.66-2.60（m, 2H），2.30-2.22（m, 2H），1.94-1.88（m, 2H），1.67-1.60（m, 2H），1.33（d, J = 6.9 Hz, 3H）；MS（ES+）m/z 530.1（M + 1），532.1（M + 1）。

【1371】

実施例316

3-クロロ-4-（（（1R, 3s, 5S）-8-（5-クロロ-2-フルオロベンジル）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）オキシ）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

【化641】



【1372】

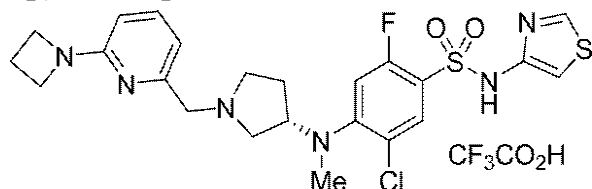
4-（（（1R, 3s, 5S）-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）オキシ）-3-クロロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテート（0.30 g、0.58 mmol）および5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド（0.18 g、1.16 mmol）の、無水N, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）および無水ジクロロメタン（5 mL）中の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0.25 g、1.16 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。次いで、この混合物を飽和塩化アンモニウム（50 mL）で希釈し、そして酢酸エチル（2×40 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ジクロロメタン中0～15%のメタノール（0.1%の水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製した。水（0.1%のギ酸を含む）中10～55%のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相HPLCによるさらなる精製により、表題化合物を無色固体として得た（0.10 g、収率29%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆） δ 8.89（d, J = 2.2 Hz, 1H），8.15（s, 1H），7.82（d, J = 2.3 Hz, 1H），7.69（dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H），7.57（dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H），7.43（d, J = 9.0 Hz, 1H），7.35（ddd, J = 8.7, 4.5, 2.8 Hz, 1H），7.22（dd, J = 9.6, 8.8 Hz, 1H），7.07（d, J = 2.2 Hz, 1H），4.85-4.74（m, 1H），3.59（s, 2H），3.28-3.20（m, 2H），2.05-1.96（m, 4H），1.80-1.64（m, 4H），NHおよびCOOHは観察されず；MS（ES+）m/z 542.1（M + 1），544.1（M + 1）。

【1373】

実施例317

（S）-4-（（1-（（6-（アゼチジン-1-イル）ピリジン-2-イル）メチル）ピロリジン-3-イル）（メチル）アミノ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

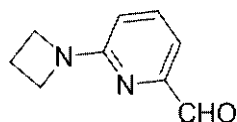
【化 6 4 2】



【1 3 7 4】

工程 1。6-(アゼチジン-1-イル)ピコリンアルデヒドの調製

【化 6 4 3】



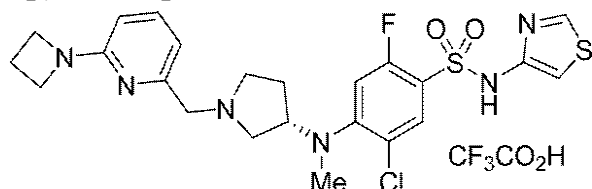
【1 3 7 5】

6-クロロピコリンアルデヒド (1.00 g, 7.06 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (12 mL) 中の溶液に、アゼチジン (1.05 mL, 15.54 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 120 °C まで 1 時間加熱した。この混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、ブライン (2 × 60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮して、表題化合物を暗赤色油状物として得た (1.14 g、定量的収率) : MS (ES+) m/z 163.3 (M + 1)。

【1 3 7 6】

工程 2。(S)-4-((1-((6-(アゼチジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 6 4 4】



【1 3 7 7】

実施例 160 の工程 5 について記載されたような手順に従って、6-(ジフルオロメチル)ピコリンアルデヒドを 6-(アゼチジン-1-イル)ピコリンアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そして水 (0.5 % のギ酸を含む) 中 7 ~ 50 % のアセトニトリルの勾配で溶出する分取逆相 HPLC による精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.020 g、収率 10 %) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 3H), 3.95 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H); MS (ES+) m/z 537.3 (M + 1), 539.3 (M + 1)。

【1 3 7 8】

実施例 318

4-((1R, 3S, 5S)-8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

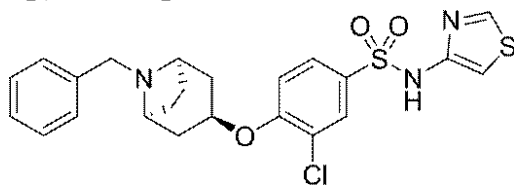
10

20

30

40

【化 6 4 5】



【1 3 7 9】

実施例 3 1 6 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドをベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中 0～15% のメタノール (0.1% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.21 g、収率 74%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 4H); MS (ES+) m/z 490.1 (M + 1), 492.1 (M + 1)。

10

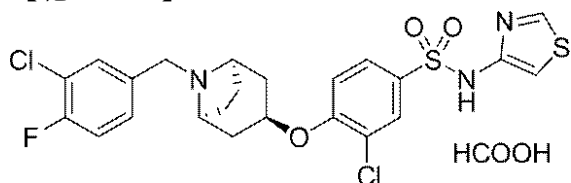
【1 3 8 0】

実施例 3 1 9

3-クロロ-4-((1R, 3s, 5S)-8-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドホルメートの合成

20

【化 6 4 6】



【1 3 8 1】

実施例 3 1 6 について記載されたような手順に従って、5-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドを 3-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.11 g、収率 32%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.85-4.73 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.79-1.64 (m, 4H), NH および COOH は観察されず; MS (ES+) m/z 542.1 (M + 1), 544.1 (M + 1)。

30

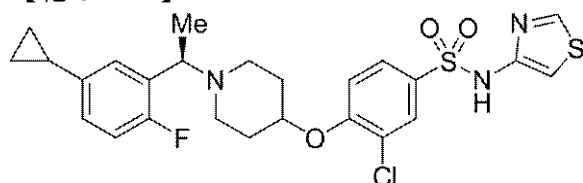
【1 3 8 2】

実施例 3 2 0

(R)-3-クロロ-4-((1-(1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

40

【化 6 4 7】

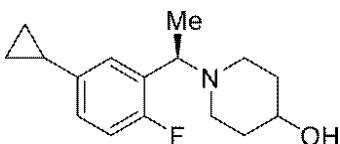


【1 3 8 3】

50

工程 1。(R)-1-(1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-オール

の調製



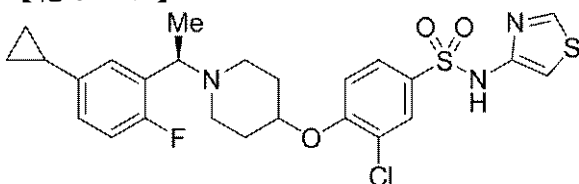
【1384】

(R)-1-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-オール (1.93 g, 5.04 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (0.87 g, 10.01 mmol)、およびリン酸カリウム (4.28 g, 20.16 mmol) の、トルエン (60 mL) および水 (6 mL) 中の混合物に、酢酸パラジウム (0.11 g, 0.50 mmol) およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (0.37 g, 1.00 mmol) を添加した。得られた混合物を、窒素でスパージすることにより脱気し、次いで 18 時間加熱還流させた。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、そして濾過した。その濾液を飽和塩化アンモニウム (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ジクロロメタン中 0~10% のメタノール (0.2% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色油状物として得た (0.71 g, 収率 53%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 6.92-6.87 (m, 2H), 3.87 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.69-1.52 (m, 3H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99-0.93 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H); MS (ES+) m/z 264.2 ($M + 1$)。 10 20

【1385】

工程 2。(R)-3-クロロ-4-((1-(1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 649】



【1386】

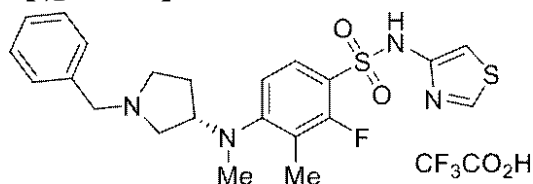
実施例 315 の工程 6 について記載されたような手順に従って、(R)-1-(1-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)エチル)-ピペリジン-4-オールを (R)-1-(1-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)エチル)ピペリジン-4-オールで置き換えるために必要な重大ではない変更を行って、そしてジクロロメタン中 0~10% のメタノール (0.2% の水酸化アンモニウムを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (0.35 g 収率 49%) : ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (br s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 10.1, 8.5 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.2, 5.3, 2.6 Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.86 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.68-0.56 (m, 2H), MS (ES+) m/z 536.3 ($M + 1$), 538.3 ($M + 1$)。 40 50

【1387】

実施例321

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化650】

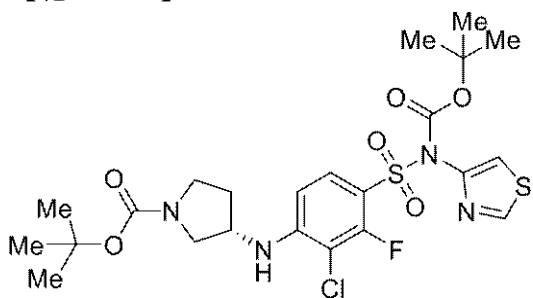


10

【1388】

工程1。(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfonyl)-2-chloro-3-fluorophenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butylの調製

【化651】



20

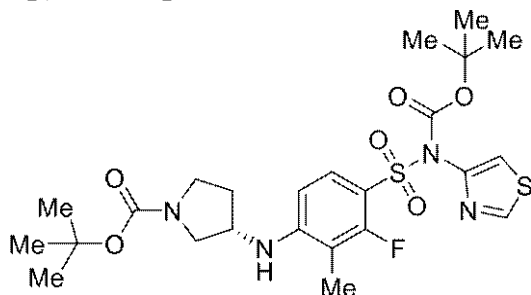
【1389】

((3-chloro-2,4-difluorophenyl)sulfonyl)(thiazol-4-yl)carbamate tert-butyl (7.50 g, 18.27 mmol) の無水ジメチルスルホキシド (44 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (3.10 mL, 21.92 mmol) および (S)-3-amino-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (4.10 g, 21.92 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中5~50%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を無色固体として得た (6.67 g, 収率64%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); MS (ES+) m/z 577.3 ($M + 1$), 579.3 ($M + 1$)。 30

【1390】

工程2。(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfonyl)-3-fluoro-2-methylphenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butylの調製 40

【化 6 5 2】



【1391】

10

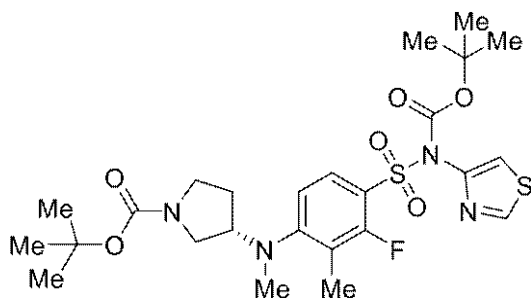
(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfaモイル)-2-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.80 g、11.71 mmol)、メチルボロン酸 (7.05 g、117.10 mmol)、酢酸パラジウム (0.40 g、1.76 mmol)、およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (1.30 g、3.51 mmol) の、無水 1,4-ジオキサン (117 mL) 中の溶液に、リン酸カリウム (12.49 g、59.00 mmol) を添加した。この反応混合物を、窒素を5分間スパーズすることにより脱気し、次いで 90℃ まで4時間加熱した。周囲温度まで冷却した後に、この反応混合物をセライトのパッドで濾過した。このフィルターパッドを酢酸エチル (150 mL) で洗浄し、そして合わせた濾液を減圧中で濃縮した。その残渣を、ヘキサン中 10~50% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を無色固体として得た (6.23 g、収率 96%) : MS (ES+) m/z 557.3 (M + 1)。

20

【1392】

工程 3。(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfaモイル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 6 5 3】



30

【1393】

(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfaモイル)-3-フルオロ-2-メチルフェニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.23 g、11.20 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (22 mL) 中の溶液に、ヨードメタン (1.40 mL、22.41 mmol) を添加し、その後、水素化ナトリウム (0.67 g、16.80 mmol) を添加した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで、メタノール (5 mL) を添加することによりクエンチした。減圧中での濃縮、およびその残渣の、ヘキサン中 10~50% の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製により、表題化合物を淡褐色泡状物として得た (5.84 g、収率 91%) : MS (ES+) m/z 571.2 (M + 1)。

40

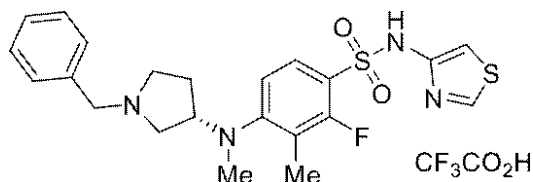
【1394】

工程 4。(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-3-メチル-N-(thiazol-4-yl)ベンゼンスルホンアミド 2,

50

2, 2-トリフルオロアセテートの調製

【化 6 5 4】



【1 3 9 5】

(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-3-fluoro-2-methylphenyl)(methyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (5.30 g, 9.36 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌した。減圧中での濃縮により残渣を得、これをさらに精製せずに使用した。その残渣を無水 N, N-ジメチルホルムアミド (18 mL) に溶解させ、そしてベンズアルデヒド (1.99 g, 18.73 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.96 g, 28.10 mmol) をこれに添加した。この反応混合物を周囲温度で 16 時間撹拌し、次いで、5% の水性塩化リチウム (25 mL) を添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチル (7 × 25 mL) で抽出し、そして合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣の一部分を、アセトニトリル中の水で溶出する逆相 HPLC により精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.31 g、収率 6%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.43-7.43 (m, 3H), 6.97 (q, J = 2.7 Hz, 2H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.23-4.07 (m, 1H), 3.38 (s, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 5H); MS (ES+) m/z 461.2 (M + 1)。注記：酸性プロトンは観察されず。

【1 3 9 6】

実施例 3 2 2 ~ 3 2 4

実施例 3 2 1 の工程 4 に記載される様式と類似の様式で、適切に置換された出発物質および中間体を利用して、以下の化合物を調製した：

【表 G】

実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
322	(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロベンジル)- ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フ ルオロ-3-メチル- <i>N</i> -(チアゾール-4-イ ル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリ フルオロアセテート	497.1 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.39 (td, <i>J</i> = 6.4, 1.6 Hz, 2H), 7.00-6.97 (m, 2H), 4.46-4.44 (m, 2H), 4.25- 4.02 (m, 1H), 3.71-3.16 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 5H), NH は観察されず。
323	(S)-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベン ジル)-ピロリジン-3-イル)(メチル)アミ ノ)-2-フルオロ-3-メチル- <i>N</i> -(チアゾ ール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド	511.5 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 4H), 7.27-6.90 (m, 3H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.24-4.01 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 3H), 2.25-1.96 (m, 5H).
324	(S)-2-フルオロ-4-((1-((3-フルオロ-6- メチルピロリジン-2-イル)メチル)ピロリジ ン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル- <i>N</i> - (チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホン アミド 2,2,2-トリフルオロアセテート	494.1 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.31 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.65-3.31 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 5H).

10

20

30

【 1 3 9 7 】

実施例 3 2 5 ~ 3 2 7

実施例 2 9 の工程 4 に記載される様式と類似の様式で、適切に置換された出発物質およ
び中間体を利用して、以下の化合物を調製した：

【表 H】

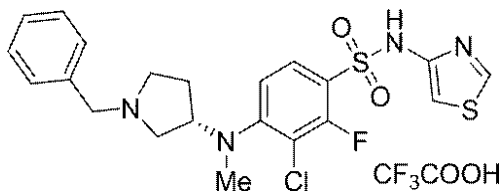
実施例 番号	名称	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
325	(S)-3-クロロ-4-((1-(2,5-ジフル オロベンジル)ピロリジン-3-イ ル)(メチル)アミノ)-N-(1,2,4-チア ジアゾール-5-イル)ベンゼンスル ホンアミド	500.0 (M + 1), 502.0 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), NH は観察されず。
326	(S)-3-クロロ-4-((1-(2,6-ジフル オロベンジル)ピロリジン-3-イ ル)(メチル)アミノ)-N-(1,2,4-チア ジアゾール-5-イル)ベンゼンスル ホンアミド	500.0 (M + 1), 502.0 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 3H), 7.23 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 3H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.37 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.11-1.92 (m, 2H), NH は観察されず
327	(S)-3-クロロ-4-((1-(3,5-ジフル オロベンジル)ピロリジン-3-イ ル)(メチル)アミノ)-N-(1,2,4-チア ジアゾール-5-イル)ベンゼンスル ホンアミドアセテート	500.0 (M + 1), 501.9 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.25-4.12 (m, 1H), 3.35 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), NH および COOH は観察されず。

【1398】

実施例 328

(S)-4-((1-(ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

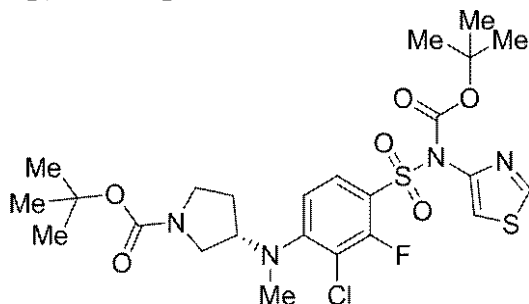
【化 655】



【1399】

工程 1。(S)-3-((4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-3-フルオロフェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

【化 6 5 6】



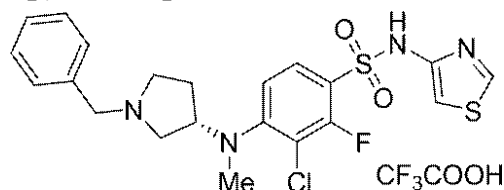
【1 4 0 0】

実施例 3 2 1 の工程 3 に記載されるような手順に従って、(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-3-fluoro-2-methylphenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester を (S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-chloro-3-fluorophenyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester で置き換えるために必要とされるような変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.70 g、収率 86%) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.81-8.80 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (s, 9H).

【1 4 0 1】

工程 2。(S)-4-((1-benzylpyrrolidine-3-yl)(methyl)amino)-3-chloro-2-fluoro-N-(thiazol-4-yl)benzenesulfonamide 2, 2-trifluoroacetate の調製

【化 6 5 7】



【1 4 0 2】

実施例 3 2 1 の工程 4 に記載されるような手順に従って、(S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-3-fluoro-2-methylphenyl)(methyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester を (S)-3-((4-(N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(thiazol-4-yl)sulfamoyl)-2-chloro-3-fluorophenyl)(methyl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester で置き換えるために必要とされるような変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.12 g、収率 45%) : ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 5H), 6.98-6.96 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.68-3.49 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.77-2.54 (m, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), NH は観察されず; MS (ES+) m/z 481.0 ($M + 1$), 483.0 ($M + 1$).

【1 4 0 3】

生物学的アッセイ

本発明の化合物の活性を試験するため、または公知の薬学的に受容可能な添加剤中でのその溶解度を求めるため、様々な技法が当技術分野で公知である。本明細書中に記述されている本発明をより完全に理解するため、以下の生物学的アッセイを記載する。これらの実施例は、単に例示を目的とするもので、いかなる方法によっても、本発明を制限すると

解釈されてはならないことを理解されたい。

【1404】

生物学の実施例1

電機生理学的アッセイ（インビトロアッセイ）

【1405】

パッチ電圧クランプ電気生理学は、電位開口型ナトリウムチャネル（ Na_v ）の遮断の直接的な測定および定量を可能にし、そして遮断の時間依存および電圧依存の決定を可能にする。これは、ナトリウムチャネルの休止状態、開口状態、および不活性化状態への差示的な結合と解釈されている（Hille, B., Journal of General Physiology (1977), 69: 497-515）。

10

【1406】

以下のパッチ電圧クランプ電気生理学研究を、本発明の代表的な化合物に対して、所望のヒトナトリウムチャネル α -サブユニットをコードする全長cDNAを含む発現ベクターで永続的にトランスフェクトされ、10%のFBS、1%のPSG、および0.5mg/mLのG418を含む培養培地中で37℃で5%の CO_2 で増殖された、ヒト胚性腎臓細胞（HEK）を使用して実施した。電気生理学（EP）記録のために使用したHEK細胞は、全ての研究について40未満の継代回数を有し、そしてプレーティングの時点から3日以内に使用した。 $\text{Na}_v 1.1$ 、 $\text{Na}_v 1.5$ および $\text{Na}_v 1.6$ cDNA（それぞれ、NM_001165964（SCN1A）、NM_000335（SCN5A）およびNM_014191（SCN8A））をHEK-293細胞内で安定的に発現させた。

20

【1407】

ナトリウム電流を、パッチクランプ技術を使用して、ホールセル構成で、PatchXpress自動電圧クランプを使用して、または手動でAxopatch 200B（Axon Instruments）もしくはModel 2400（A-M systems）増幅器を使用してのいずれかで測定した。手動電圧クランププロトコルは、以下の通りであった：ハウケイ酸ガラスマイクロピペットを火造りして、作業溶液中で2~4Mohmの抵抗を与える先端直径にした。このピペットに、5mMのNaCl、10mMのCsCl、120mMのCsF、0.1mMの CaCl_2 、2mMの MgCl_2 、10mMのHEPES、10mMのEGTAからなり、CsOHでpH7.2に調整した溶液を満たした。外部溶液は、以下の組成を有し：140mMのNaCl、5mMのKCl、2mMの CaCl_2 、1mMの MgCl_2 、10mMのHEPES；そしてNaOHでpH7.4に調整した。いくつかの研究において、この外部溶液を、当モル量のコリンで置き換えることにより還元した。CsF内部溶液およびNaCl外部溶液の容量オスモル濃度を、グルコースを用いて、それぞれ300mOsm/kgおよび310mOsm/kgに調整した。全ての記録を、周囲温度で、150 μ Lの体積のパッチチャンバ内で実施した。コントロールナトリウム電流を、0.5%のDMSO中で測定した。コントロール化合物および本発明の代表的な化合物を、ALA Scientific Instrumentsにより製造される4ピンチまたは8ピンチのバルブパッチ灌流システムを通して記録チャンバに入れた。

30

40

【1408】

電流を、40kHzのサンプリング周波数で記録し、5Hzでフィルタリングし、そしてpClampソフトウェア（Axon Instruments）を備えるDigidata-1322Aアナログ/デジタルインターフェースを使用して格納した。直流抵抗補償を適用した（60~80%）。電流が（段階的活性化中のIV関係により判断して）不十分な電圧制御を示した場合、細胞を除いた。この研究における全ての統計学を、平均 $\pm$ SDとして与える。

【1409】

膜電位を、チャネルの不活性化が完了した電圧に維持した。次いで、この電圧を非常に負である（ $V_{hold} = -150\text{mV}$ ）電圧に20ms段階的に戻し、次いで試験パルス

50

を印加して、化合物の遮断を定量する。20msの短時間の再分極は、化合物なしのチャンネルが急激な不活性化から完全に回復するために十分に長かったが、化合物が結合したチャンネルは、よりゆっくりと回復したので、この間隔の間に無視できる回復が起こり得る。化合物の洗浄後のナトリウム電流の減少の百分率を、ナトリウムチャンネルの遮断の百分率とみなした。

【1410】

本発明の代表的な化合物は、このアッセイで試験した場合、以下の表9に示されるとおりの IC_{50} を示した。

【1411】

生物学の実施例2

10

ナトリウム流入アッセイ（インビトロアッセイ）

【1412】

このナトリウム流入アッセイは、ナトリウムチャンネル調節因子の使用によって開いた状態に維持されるナトリウムチャンネルを通したナトリウムイオンの流入を定量するために、細胞透過性のナトリウム感受性色素ANG2の使用を採用する。このハイスループットナトリウム流入アッセイは、ナトリウムチャンネル遮断剤の迅速なプロファイリングと特徴付けとを可能にする。

【1413】

概して、Trex HEK293細胞に、所望のヒトナトリウムチャンネル α -サブユニットをコードする全長cDNAを含む誘導性発現ベクターと、 β 1-サブユニットをコードする全長cDNAを含む発現ベクターとを安定的にトランスフェクトさせた。ナトリウムチャンネルを発現する細胞株を、テトラサイクリン（ $1\mu\text{g}/\text{mL}$ ）で誘導し、培養培地（10% FBSおよび1% L-グルタミンを含有するDMEM）中25K~30K細胞/ウェルの密度にて384ウェルPDLコーティングしたプレート上にプレATINGした。一晚のインキュベーション（37℃、5% CO_2 ）の後、培養培地を除去し、細胞に、バッファー1（155mM NMDG、5mM KCl、2mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、10mM HEPES、10mM グルコース、TrisでpH7.4に調整）中で1~1.5hにわたり、5 μM ANG2色素をローディングした。Access色素を除去し、細胞を、ナトリウムチャンネル調節因子を含むバッファー1中、室温にて1hrにわたり試験化合物とともにインキュベートした。浜松FDSS μCell を用いて、Na/Kチャレンジバッファー（140mM NaCl、20mM HEPES、1mM CaCl_2 、15mM KCl、1mM MgCl_2 、10mMグルコース、TrisでpH7.4に調整）の1:1添加を行い、同時に、530nmの励起波長、そして、558nmに設定した発光波長にてプレートを読んだ。ナトリウムイオン流入の阻害パーセントを、各試験濃度の各試験化合物について計算し、 IC_{50} 値を決定した。

20

30

【1414】

本発明の代表的な化合物は、このモデルで試験した場合、以下の表9に示されるとおりの $Na_v1.6$ 、 $Na_v1.5$ および $Na_v1.1$ の不活性化状態に対する親和性を示した。

40

【1415】

以下の表1に提供される実施例番号は、本明細書の実施例に対応しており、「Flux」はナトリウム流入アッセイを指し、そして、「EP」は、電気生理学的アッセイを指す。列挙される IC_{50} 値は算術平均値である：

【表 1 - 1】

表 1: Na_v1.6、Na_v1.5 および Na_v1.1 の阻害

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
1	10.296	>30	>30			
2	1.358	6.325	22.501	0.381		
3	6.595	6.169	20.767			
4	>30	10.962	>30			
5	1.362	4.372	6.304			
6	7.523	>30	12.152			
7	27.307	>30	>30			
8A	1.090	4.806	5.009			
8B	0.632	14.673	4.313			
9A	1.748	5.919	6.244			
9B	0.874	8.745	5.100			
10A	1.268	5.155	4.661			
10B	1.161	8.557	5.077			
11	0.253	7.583	8.123	0.082		7.211
12	13.328	6.347	13.287			
13	1.703	5.086	6.830			
14	0.878	10.688	>30			
15	2.570	23.905	9.232			
16	0.429	>30	22.836	0.030		>10
17	0.392	>30	>30	0.155		>10
18	1.057	>30	>30			
19	3.167	4.680	4.956			
20	5.622	6.098	5.926			

10

20

30

40

【表 1 - 2】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
21	3.178	4.685	3.154			
22	3.636	16.142	14.812			
23	>30	29.578	>30			
24	2.539	13.530	12.630			
25	0.569	24.682	5.764	0.138		>10
26	0.235	>30	15.014	0.164		
27	0.437	6.901	3.732	0.070		3.413
28	0.221	5.730	3.229	0.036		4.206
29	0.244	29.511	>30	0.060	>10	>10
30	0.021	18.695	7.969			
31	0.013	>30	27.674	0.029		
32	0.047	7.410	6.549			
33	0.041	7.791	5.109	0.070		>10
34	0.039	>30	19.920			
35	0.021	>30	15.867			
36	0.615	>30	>30	0.685		>10
37	0.195	>30	>30			
38	1.942	26.308	17.922	0.803	>30	>10
39	0.732	13.070	4.964			
40	3.253	15.801	6.793	3.880		>10
41	1.043	9.013	6.644	0.748		>10
42	0.155	9.107	4.380			
43	1.890	17.102	7.866			
44	0.100	>30	10.714	0.089		>10
45	1.980	>30	11.215			
46	0.731	>30	4.128	0.278		

10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
47	0.943	15.902	12.294	0.479		
48	3.665	7.821	10.547			
49	0.491	5.395	5.586			
50	1.078	5.713	4.150			
51	6.580	3.476	17.585			
52	0.305	14.422	8.370			
53	0.601	24.525	7.407			
54	0.156	16.652	9.927			
55	0.187	9.834	11.752	0.032		>10
56	0.392	10.064	12.475			
57	0.970	5.246	13.656	0.268		>10
58	0.402	5.578	5.137	0.093		9.145
59	0.255	7.444	7.437	0.092		9.914
60	0.452	15.905	13.302			
61	0.176	6.957	6.367	0.137		>10
62	0.536	4.527	4.242	0.150		6.547
63	27.721	>30	>30			
64	5.628	>30	>30			
65	0.552	29.737	>30	0.839		>10
66	0.148	>30	5.508	0.144		
67	0.310	>30	>30	0.453		
68	1.411	>30	>30	2.920		>10
69	0.697	6.154	1.764			
70	0.664	4.201	3.178			
71	1.257	9.273	3.351		0.863	
72	6.074	13.492	6.806			

10

20

30

40

【表 1 - 4】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
73	1.877	13.112	5.848			
74	0.167	8.668	1.540	0.025		1.030
75	0.661	8.991	4.194			
76	4.699	16.766	11.366			
77	7.614	26.567	19.036	5.567		
78	6.597	2.858	8.171			
79	0.570	>30	6.336	0.138		>10
80	0.378	29.098	12.169	0.124		>10
81	0.572	7.217	7.482			
82	0.423	>30	>30	0.056		>10
83	0.029	>30	>30	0.036		>10
84	0.525	3.536	6.000			
85	0.353	5.712	8.701			
86	0.588	12.453	5.374			
87	0.744	14.288	5.959	0.393		7.276
88	0.381	5.913	1.588	0.039		1.245
89	0.501	12.012	2.130	0.091		2.874
90	0.464	8.160	12.412			
91	1.197	6.944	7.198			
92	0.203	3.641	6.398	0.081		7.534
93	3.625	12.485	12.573			
94	3.441	7.615	11.384			
95	0.416	20.852	14.689	0.177		
96	11.914	>30	25.698			
97	1.450	>30	>30	2.937		
98	7.531	>30	21.869			

10

20

30

40

【表 1 - 5】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
99	1.408	>30	>30	4.440		
100	0.190	>30	29.992	0.164		>10
101	0.272	24.339	15.599	0.054	>30	31.664
102	0.703	>30	>30	0.152		>10
103	0.061	28.245	28.506	0.017	>10	40.945
104	0.026	>30	>30	0.011		>10
105	0.268	17.562	27.643	0.151		>10
106	0.099	20.582	23.200	0.034		>10
107	0.049	9.603	4.096			
108	5.486	>30	12.484			
109	1.114	2.803	1.988			
110	0.262	>30	>30			
111	0.763	>30	>30			
112	0.773	8.192	4.596			
113	0.258	13.019	17.928			
114	2.254	>30	25.882			
115	1.603	19.301	6.749			
116	0.529	>30	29.293			
117	1.445	3.089	2.263			
118	0.058	>30	12.860			
119	0.368	20.160	28.797			
120	0.390	22.878	>30			
121	1.466	>30	>30			
122	1.715	24.164	26.873			
123	4.005	>30	7.481			
124	9.918	>30	>30			

10

20

30

40

【表 1 - 6】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
125	2.323	>30	14.708			
126	4.520	>30	>30			
127	0.520	10.146	10.725			
128	0.185	22.531	>30			
129	0.828	>30	>30			
130	0.285	24.220	>30			
131	2.859	>30	>30			
132	0.146	>30	20.900			
133	0.245	>30	10.948			
134	0.412	>30	12.058			
135	0.640	1.665	0.564			
136	6.795	>30	>30			
137	0.217	16.537	5.066			
138	0.050	10.374	9.481			
139	7.727	>30	>30			
140	2.082	>30	>30			
141	0.582	>30	>30			
142	0.531	6.763	3.701			
143	10.181	>30	>30			
144	4.802	8.474	6.717			
145	0.515	17.097	9.630			
146	4.402	12.134	9.321			
147	0.482	>30	>30			
148	0.129	12.432	7.576			
149	0.613	9.180	6.023			
150	0.954	>30	>30			

10

20

30

40

【表 1 - 7】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
151	0.410	>30	>30			
152	1.699	8.911	7.211			
153	0.185	>30	>30			
154	5.572	21.740	16.556			
155	0.220	14.389	12.583			
156	0.298	10.348	7.798			
157	0.211	18.628	8.062			
158	0.009	>30	24.171	0.008		
159	0.178	>30	>30			
160	1.686	>30	26.678			
161	4.848	>30	26.045			
162	6.134	5.779	6.880			
163	2.801	>30	>30			
164	4.449	12.943	6.028			
165	3.343	6.967	4.608			
166	3.672	10.130	7.792			
167	1.689	8.848	6.440			
168	2.020	5.892	4.170			
169	0.821	5.273	4.618			
170	1.615	21.207	11.259			
171	1.863	4.961	2.348			
172	0.432	4.968	5.454			
173	3.337	9.860	8.754			
174	9.156	16.222	10.200			
175	2.548	>30	13.150			
176	0.740	>30	>30			

10

20

30

40

【表 1－8】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
177	3.150	7.522	3.909			
178	1.088	15.985	12.866			
179	4.892	20.413	6.905			
180	5.289	25.358	16.841			
181	3.152	>30	>30			
182	0.877	9.858	9.410			
183	6.928	>30	>30			
184	5.385	>30	>30			
185	7.019	22.397	8.807			
186	3.274	20.119	19.205			
187	1.011	25.371	17.283			
188	4.145	8.241	3.247			
189	1.868	16.551	7.378			
190	2.333	8.252	5.169			
191	0.587	8.215	8.899			
192	0.857	>30	>30	0.370		>10
193	0.774	9.021	3.567	0.330		>10
194	3.197	23.538	29.205			
195	1.492	3.782	5.102			
196	1.262	8.196	1.871			
197	3.329	3.172	5.204			
198	1.462	4.699	5.363			
199	8.421	>30	7.882			
200	4.624	7.215	4.967			
201	3.322	15.047	5.738			
202	4.324	>30	25.069			

10

20

30

40

【表 1－9】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
203	4.146	6.702	5.741			
204	1.775	>30	>30			
205	1.160	8.001	10.303			
206	0.532	>30	22.461	0.462		>10
207	1.384	7.478	7.309			
208	1.087	5.689	4.413			
209	2.146	20.224	20.037			
210	1.267	8.363	7.133			
211	2.915	7.850	4.979			
212	2.144	18.950	10.519			
213	3.456	12.843	16.111			
214	1.792	5.536	2.942			
215	5.202	>30	27.541			
216	3.710	>30	>30			
217	5.642	6.695	4.571			
218	1.996	14.174	13.652			
219	3.202	13.037	7.532			
220	3.688	8.187	5.838			
221	0.127	>30	10.782	0.098		>10
222	0.959	19.352	27.908	0.278		>10
223	0.009	23.193	2.578			
224	0.024	>30	8.892			
225	3.895	5.551	5.451	5.310		>10
226	2.428	9.041	11.490	3.085		>10
227	0.855	>30	>30			
228	0.031	23.110	5.275			

10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
229	1.558	>30	>30			
230	0.967	23.041	13.100			
231	5.515	15.079	25.464			
232	0.858	3.764	4.600			
233	0.375	27.286	6.021			
234	1.423	20.730	6.874			
235	0.047	15.411	10.205			
236	0.067	>30	24.258			
237	0.064	14.717	8.521			
238	2.100	12.969	27.775			
239	0.708	16.473	27.033			
240	0.093	7.456	8.062			
241	0.274	15.058	9.928			
242	0.650	9.963	5.375	0.668		>10
243	1.056	25.660	13.105			
244	1.234	5.080	6.935			
245	2.124	>30	>30			
246	0.629	18.726	8.507	1.033		>10
247	0.469	13.951	6.869			
248	3.310	7.056	5.526			
249	0.285	17.442	11.182	0.110		>10
250	1.420	6.482	5.502			
251	1.505	7.324	7.447	0.412		>10
252	0.304	8.081	17.146			
253	0.756	2.523	2.674	0.491		4.761
254	1.158	0.962	2.320		16.987	

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
255	3.701	12.700	9.144			
256	3.312	6.719	4.413			
257	0.701	10.588	10.313	0.170		>10
258	7.982	15.368	12.904			
259	1.577	5.811	3.769	0.440		3.518
260	1.681	10.086	7.352	0.842		9.643
261	6.037	24.613	8.294			
262	13.321	28.784	25.152			
263	3.097	19.078	4.444	3.810		>10
264	4.785	13.077	6.007			
265	4.786	6.800	6.351			
266	1.771	2.065	2.670			
267	0.182	>30	>30	0.066		
268	4.921	28.159	>30			
269	0.647	>30	>30	0.329		>10
270	4.740	28.668	21.862			
271	4.091	8.175	8.702			
272	3.765	18.226	11.740			
273	1.993	7.100	22.537			
274	1.855	10.036	>30			
275	0.738	17.562	29.737			
276	0.566	17.867	18.684			
277	0.153	>30	24.910	0.027		
278	0.893	>30	>30			
279	0.064	>30	21.203	0.011		>10
280	0.228	27.124	17.423			

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
281	0.021	13.129	14.584			
282	0.005	23.949	17.278	0.005		
283	0.067	>30	>30	0.037		>10
284	0.718	13.044	10.482			
285	0.389	2.710	4.374			
286	2.223	1.987	2.268			
287	6.672	8.260	7.812			
288	4.316	27.401	15.898			
289	1.274	19.408	7.021			
290	1.787	5.305	6.240			
291	0.578	>30	>30	0.447		
292	2.782	1.881	3.795			
293	10.912	>30	>30			
294	2.350	16.442	15.662			
295	0.009	25.943	17.083	0.001		
296	0.010	>30	>30	0.002		
297	0.062	>30	>30	0.012		
298	0.079	>30	26.039	0.043	>10	>10
299	0.324	26.630	>30			
300	1.066	>30	>30	0.972		>10
301	2.139	>30	>30			
302	1.157	28.880	9.549			
303	2.440	4.617	7.064			
304	2.478	>30	>30			
305	4.595	>30	>30	5.569		>10
306	4.564	11.912	6.725			

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

実施例 番号	流動 Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.6 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.5 IC ₅₀ (μM)	EP Na _v 1.1 IC ₅₀ (μM)
307	5.312	9.790	4.112			
308	1.470	>30	24.651			
309	6.859	7.350	8.437			
310	2.384	18.180	27.729			
311A	18.341	10.536	>30			
311B	1.298	26.057	18.144			
312	2.768	6.452	10.200			
313	0.936	>30	29.567			
314	0.730	>30	>30			
315	1.071	6.383	5.624	0.377		4.248
316	3.902	5.087	2.796			
317	1.030	8.121	9.892			
318	5.465	17.373	13.768	1.147		>10
319	3.317	2.484	3.685			
320	3.236	4.737	4.251			
321	0.354	21.356	12.276	0.137		>10
322	0.237	7.346	6.019			
323	0.209	13.645	12.306			
324	0.403	>30	>30			
325	0.260	27.026	23.226			
326	0.303	24.466	>30			
327	1.040	>30	17.337			
328	0.786	18.264	16.255			

【1 4 1 6】

生物学的実施例 3

電気刺激発作アッセイ

【1 4 1 7】

抗痙攣活性を持つ、すなわち、発作の閾値を引き起こす、化合物を同定するために、多くの電気刺激発作試験が使用されている。当該分野で頻繁に使用される電気刺激発作アッセイの2つの例は、6 Hz 精神運動発作アッセイ（6 Hz）と最大電気ショック発作（MES）アッセイである。6 Hz アッセイは、ヒトで観察される部分発作のモデルと考えられる（Loeschner, W. および Schmidt, D., *Epilepsy Res.*（1988年），第2巻，145－81頁；Barton, M. E. ら，*Epilep*

10

20

30

40

50

sy Res. (2001年), 第47巻, 217-27頁)。MESアッセイは、ヒトにおける全般強直間代発作のモデルであり、脳内の全神経回路が最も活発なときに発作の拡がりを防止する化合物の能力の指標を提供する。これらの発作は、再現性が高く、ヒトの発作と電気生理学的に一致している(Tomanら, 1946; Pireddaら, 1984; Whiteら, 1995)。実験は、健康な動物、または、遺伝性てんかん症候群をモデル化するように遺伝子改変された発作傾向のある動物を用いて実施され得る(Piredda, S. G. ら, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1985年), 第232巻, 741-5頁; Toman, J. E. ら, J. Neurophysiol. (1946年), 第9巻, 231-9頁; およびWhite, H. S. ら, Ital. J. Neurol. Sci. (1995年), 第16(1-2)巻, 73-7頁)。

10

【1418】

試験を容易にするために、マウスは、電気ショックを適用する前に、試験化合物または適当なビヒクルで予備処置され得る。各処置群(n=4~8マウス/群)を、化合物およびビヒクルの投与後の様々な時点における抗痙攣作用について調べる。まず、刺激の30分前に、各眼に一滴のAlcaine(プロパラカイン塩酸塩)0.5%の局所適用によって、マウスの眼に麻酔をかける。次いで、眼に、角膜を横切る電流を送達する電極を配置することによって発作を誘発させる。

【1419】

6Hz精神運動発作試験:

予備処置後、各マウスを、いくつかの強度(12~44mA)にて角膜電極を通じて送達される低周波数(6Hz, 0.3msのパルス幅)の刺激で3秒間チャレンジする。動物は手で押さえ、刺激後直ちに解放し、発作活性の存在または非存在について観察する。典型的に、6Hzの刺激は、最小の間代期と、それに続く、典型的な自動性の挙動(触手の攣縮および挙尾を含む)によって、または、全般強直間代発作によって特徴づけられる発作を生じる。電流適用後の発作の存在、種類および潜伏期間(秒で)をモニターする。間代発作または全般強直間代発作を示さない動物は、「保護された」と考えられる。アッセイの終了時にはすべての動物を安楽死させる。血漿および脳のサンプルを回収する。

20

【1420】

最大電気ショック試験(MES):

予備処置後、各マウスを、強度(44~55mA)にて角膜電極を通じて送達される交流(60Hz, 0.4~0.6msのパルス幅)で0.2~0.5秒間チャレンジする。

30

【1421】

典型的に、MESの刺激は、全般強直発作と、それに続き得る、間代発作、自動性の挙動および挙尾を生じる。電流適用後の発作の存在、種類および潜伏期間(秒で)をモニターする。動物は、痙攣の後肢強直性伸筋成分の廃止のときに、MESによって誘導される発作から「保護された」と考えられる。この痙攣の後、マウスは、1~4分以内で、正常な探求挙動を回復すると予測される。発作の潜伏期間を1分のカットオフで記録し、その後、すべての動物を安楽死させる。

【1422】

本明細書において参照された、すべての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国の特許、外国の特許出願および非特許公開は、その全体が本明細書中に参照により組み込まれている。

40

【1423】

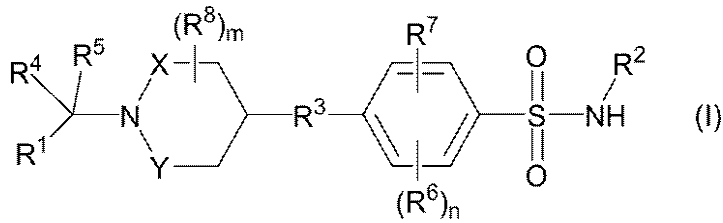
前述の発明は、容易に理解されるよういくらか詳細に記載されているが、ある特定の変更および改変が、添付の特許請求の範囲内で実施され得ることは明白である。したがって、記載されている実施形態は、例示的であり、限定的ではなく、本発明は、本明細書中に示されている詳細に限定されないものとし、添付の特許請求の範囲内および同等物の範囲内で改変され得る。

(項目1)

式(I):

50

【化 6 5 8】



の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであって、式 (I) において：

n は、1、2、3であり；

m は、1、2、3または4であり；

X は、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり；

Y は、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたN-ヘテロシクリル、必要に応じて置換されたN-ヘテロアリール、必要に応じて置換されたO-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたS-ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された5員N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリールであり；

R^3 は、 $-O-$ または $-N(R^{13})-$ であり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換された(substituted)ヘテロアリールアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールアルキルであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは2個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり；そして

R^{13} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり；

各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖であり；

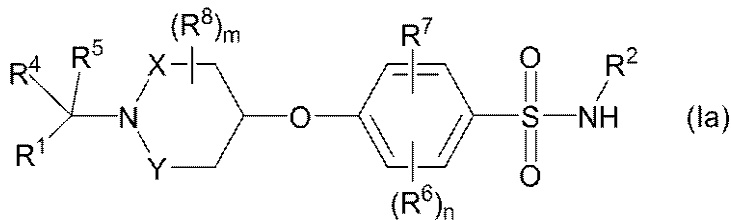
ただし、 R^3 が $-O-$ である場合、 R^2 は、必要に応じて置換されたチアジアゾリルではない、

個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 2)

R^3 は $-O-$ であり、ここで前記化合物は、以下の式 (I a) :

【化 6 5 9】



10

を有し、式 (I a) において、 m 、 n 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ、項目 1 において上で定義されたとおりである、

項目 1 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 3)

n は、1 または 2 であり；

m は、1 または 2 であり；

X は、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり；

Y は、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり；

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラールキル、必要に応じて置換された N -ヘテロシクリル、必要に応じて置換された N -ヘテロアリール、必要に応じて置換された O -ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された S -ヘテロアリールであり；

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N -ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された 6 員 N -ヘテロアリールであり；

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか；

あるいは R^4 と R^5 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり；

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり；

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり；

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは 2 個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルまたは $-OR^{14}$ であるか；

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり；そして

各 R^{14} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラールキルであり；そして

R^{17} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である、
項目 2 に記載の化合物。

20

30

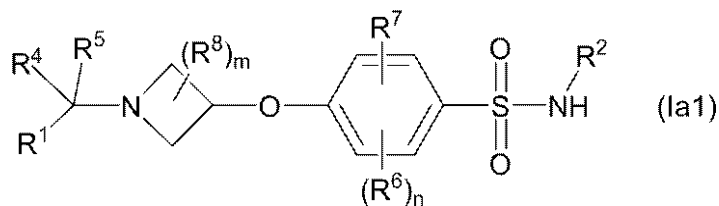
40

50

(項目 4)

XとYとの両方が直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式 (I a 1) :

【化 6 6 0】



10

を有し、式 (I a 1) において、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ、項目 3 において上で定義されたとおりである、

項目 3 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 5)

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールである、項目 4 に記載の化合物。

(項目 6)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目 5 に記載の化合物。

20

(項目 7)

4 - ((1-ベンジルアゼチジン-3-イル) オキシ) - 3-クロロ-N- (チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミドである、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

R^2 は、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールである、項目 4 に記載の化合物。

(項目 9)

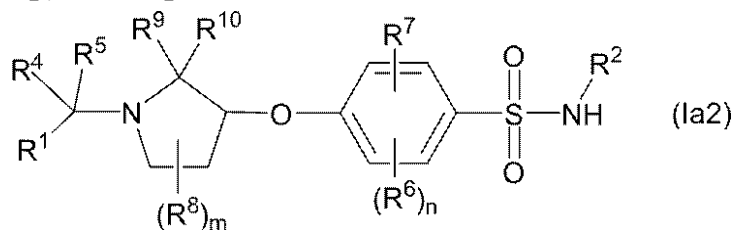
R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルである、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

30

Xは $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そして Y は直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式 (I a 2) :

【化 6 6 1】



40

を有し、式 (I a 2) において、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、項目 3 において上で定義されたとおりである、

項目 3 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 11)

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールである、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリル

50

ルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目 1 1 に記載の化合物。

(項目 1 3)

(S) - 4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 3-エチル-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 3-ブromo-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル) -3-ビニルベンゼンスルホンアミド;

rac-4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 2, 6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド; および

(S) - 4 - ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) オキシ) - 3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 4)

R² は、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリアルである、項目 1 0 に記載の化合物。

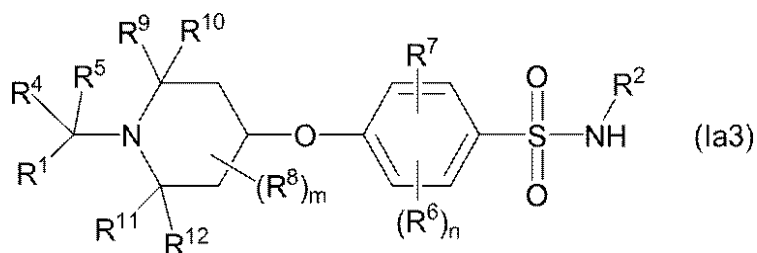
(項目 1 5)

R² は、必要に応じて置換されたピリジニルである、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

X は -C(R⁹)(R¹⁰)- であり、そして Y は -C(R¹¹)(R¹²)- であり、ここで前記化合物は、以下の式 (I a 3) :

【化 6 6 2】



を有し、式 (I a 3) において、m、n、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R⁹、R¹⁰、R¹¹ および R¹² はそれぞれ、項目 3 において上で定義されたとおりである、

項目 3 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 17)

R² は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールである、項目 16 に記載の化合物。

(項目 18)

R² は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目 17 に記載の化合物。

(項目 19)

R¹ は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R⁹、R¹⁰、R¹¹ および R¹² は各々独立して、水素またはアルキルである、
項目 18 に記載の化合物。

10

(項目 20)

5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

20

3-クロロ-4-(1-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

30

3-クロロ-4-(3-メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(2-フルオロベンジル)-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(3-メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

40

3-クロロ-4-(1-(ナフトレン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

3-クロロ-4-(1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

50

- 3-クロロ-4-(1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(3,4-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(3,5-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルオキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(シクロヘキシルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)-4-(1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(4-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 4-(1-(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(3-クロロベンジル)-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-4-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (R)-3-クロロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- (S)-3-クロロ-4-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 3-クロロ-4-(1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；
- 5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フェニルプロパン-2-イル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

(R) - 2, 3 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 3 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - クロロ - 4 - ((1 - (1 - フェニルシクロプロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - (((3 R, 4 S) - 1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 3 - フルオロピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (1 - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 3 - クロロ - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) - 4 - ((1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - クロロ - 4 - ((1 - フェネチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (1 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((c i s - 1 - ベンジル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; および

4 - ((t r a n s - 1 - ベンジル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (1 - (5 - シクロプロピル - 2 - フルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (1 - (5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (1 - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

(R) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - 4 - ((1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;
4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; および

4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド
から選択される、項目 19 に記載の化合物。

(項目 21)

R¹ は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり ;

R⁹ と R¹¹ とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し ; そして

R¹¹ および R¹² は各々独立して、水素またはアルキルである、
項目 18 に記載の化合物。

(項目 22)

4 - ((1 R, 3 s, 5 S) - 8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イルオキシ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((1 R, 3 r, 5 S) - 8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イルオキシ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (((1 R, 3 s, 5 S) - 8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - (((1 R, 3 s, 5 S) - 8 - (3 - クロロベンジル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) オキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - クロロ - 4 - (((1 R, 3 s, 5 S) - 8 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (((1 R, 3 s, 5 S) - 8 - ベンジル - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - クロロ - 4 - (((1 R, 3 s, 5 S) - 8 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; および

3 - クロロ - 4 - (((1 R, 3 s, 5 S) - 8 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 8 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) オキシ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 21 に記載の化合物。

(項目 23)

R² は、必要に応じて置換された 6 員 N - ヘテロアリールである、項目 16 に記載の化合物。

(項目 24)

R² は、必要に応じて置換されたピリジニルまたは必要に応じて置換されたピリミジニルである、項目 23 に記載の化合物。

(項目 25)

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 3 - クロロ - N - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4 - ((1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (ピリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 3 - クロロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; および

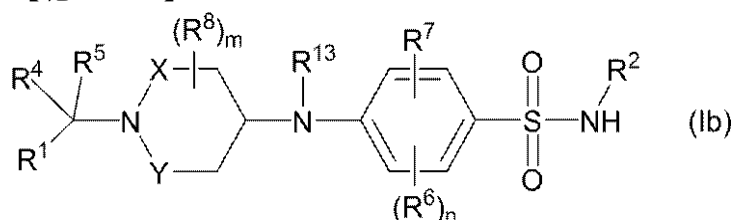
4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 6)

R^3 は $-N(R^{13})-$ であり、ここで前記化合物は、以下の式 (I b) :

【化 6 6 3】



を有し、式 (I b) において、 m 、 n 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^{13} はそれぞれ、項目 1 において上で定義されたとおりである、

項目 1 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 2 7)

n は、1 または 2 であり ;

m は、1 または 2 であり ;

X は、直接結合または $-C(R^9)R^{10}-$ であり ;

Y は、直接結合または $-C(R^{11})R^{12}-$ であり ;

R^1 は、水素、アルキル、 $-R^{17}-OR^{14}$ 、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたアラルキル、必要に応じて置換された N-ヘテロシクリル、必要に応じて置換された N-ヘテロアリール、必要に応じて置換された O-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された S-ヘテロアリールであり ;

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールであり ;

R^4 および R^5 は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか ;

あるいは R^4 と R^1 とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R^5 は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールであり ;

各 R^6 は独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、 $-OR^{14}$ または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり ;

R^7 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノまたは $-OR^{14}$ であり ;

各 R^8 は独立して、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキルまたは $-OR^{14}$ であるか ;

あるいは 2 個の R^8 は、これらの両方が結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルを形成し得 ;

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルまたは $-OR^{14}$ であるか ;

あるいは R^9 と R^{11} とは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖を形成し、そして R^{10} および R^{12} は、上で定義されたとおりであり ; そして

R^{13} は、水素、アルキルまたはハロアルキルであり ;

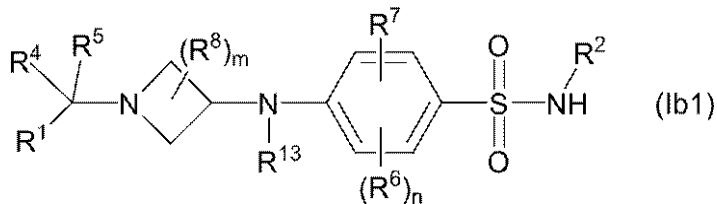
各 R^{1-4} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R^{1-7} は、直接結合または必要に応じて置換されたアルキレン鎖である、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

X と Y との両方が直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式 (Ib1)：

【化 664】



10

を有し、式 (Ib1) において、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^{1-3} はそれぞれ、項目 27 において上で定義されたとおりである、

項目 27 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 29)

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリールである、項目 28 に記載の化合物。

(項目 30)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目 29 に記載の化合物。

(項目 31)

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート；

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((1-ベンジル-3-メチルアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

4-((1-ベンジリアゼチジン-3-イル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 30 に記載の化合物。

(項目 32)

R^2 は、必要に応じて置換された 6 員 N-ヘテロアリールである、項目 28 に記載の化合物。

(項目 33)

R^2 は、必要に応じて置換されたピリジニルである、項目 32 に記載の化合物。

(項目 34)

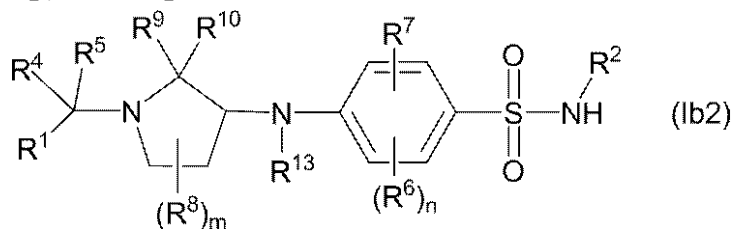
X は $-C(R^9)R^{10}-$ であり、そして Y は直接結合であり、ここで前記化合物は、以下の式 (Ib2)：

20

30

40

【化 6 6 5】



を有し、式 (I b 2) において、 m 、 n 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{13} はそれぞれ、項目 27 において上で定義されたとおりである、
項目 27 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれら
の混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロ
ドラッグ。

10

(項目 3 5)

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリアルである、項目 34 に記載の化
合物。

(項目 3 6)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリ
ルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目 35 に記載の化合物。

(項目 3 7)

20

R^2 は、必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目 36 に記載の化合物。

(項目 3 8)

(S)-3-クロロ-4-((1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンス
ルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-((1-(2,5-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンス
ルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンス
ルホンアミド；

30

(S)-3-クロロ-4-((1-(2,6-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンス
ルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-((1-(2-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンス
ルホンアミド；

(S)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-4-((メチル(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジ
アゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

40

(S)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-4-((メチル(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジ
アゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンス
ルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-((エチル(1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンス
ルホンアミド；

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(エチル)アミノ)-3-クロ

50

ローN-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-(メチル(1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(R)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-3-クロロ-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-(1-(3-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-(1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-(1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-3-クロロ-4-(1-(2-フルオロ-3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

(S)-3-クロロ-4-(1-(2-フルオロ-5-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目37に記載の化合物。

(項目39)

R¹は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたアラルキルであり；そして

R²は、必要に応じて置換されたチアゾリルまたはイソオキサゾリルである、項目36に記載の化合物。

(項目40)

(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-プロモ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-4-(1-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(2-フルオロ-4-メチルベンジ

10

20

30

40

50

ル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼン
スルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- (メチル (1- (3-フェニルプロピル) ピ
ロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
;

(S) - 4- ((1- (2- (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-3-イル)
(メチル) アミノ) -2-フルオロ-5-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼ
ンスルホンアミド;

(S) - 2-フルオロ-4- ((1- (2-ヒドロキシベンジル) ピロリジン-3-イ
ル) (メチル) アミノ) -5-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホン
アミド;

(S) - 2-フルオロ-4- ((1- (3-ヒドロキシベンジル) ピロリジン-3-イ
ル) (メチル) アミノ) -5-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホン
アミド;

(R) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) アミノ) -2-フルオロ-5-
メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-4- ((1- (3- (ジフルオロメトキシ) ベンジル) ピロリジ
ン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベン
ゼンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -5-シク
ロプロピル-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5-クロロ-4- ((1- (2, 5-ジクロロベンジル) ピロリジン-3-イ
ル) (メチル) アミノ) -2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホ
ンアミド;

5-クロロ-2-フルオロ-4- (メチル ((S) - 1- ((R) - 1-フェニルプロ
ピル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホ
ンアミド;

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- (メチル (1- (4-プロピルベンジル) ピ
ロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
;

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- ((1- (2-フルオロ-5-メチルベンジ
ル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼ
ンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -3-クロ
ロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -5-クロ
ロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1- (3- (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン-3-イル)
(メチル) アミノ) -2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスル
ホンアミド;

(S) - 5-クロロ-2-フルオロ-4- (メチル (1- (2-フェニルプロパン-2
-イル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスル
ホンアミド;

3-クロロ-4- (メチル ((S) - 1- ((R) - 1-フェニルエチル) ピロリジン
-3-イル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2-フルオロ-5-メチル-4- (メチル (1-フェネチルピロリジン-3-
イル) アミノ) -N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2-フル
オロ-N- (イソチアゾール-3-イル) -5-メチルベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4- ((1-ベンジルピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ) -2, 6-

10

20

30

40

50

ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド;
 (S)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)
)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンア
 ミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(エチル)アミノ)-2-フル
 オロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-メチ
 ル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-((3-((2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-4-
 イル)スルファモイル)フェニル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)
 安息香酸メチル;

10

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロベンジル)ピロリジン-3-イル)(
 メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミ
 ド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)ピロリジン-
 3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼン
 スルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(エチル)アミノ)-5-クロ
 ロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジル-3-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)-3-ク
 ロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

20

(S)-3-クロロ-4-((1-(5-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン
 -3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミ
 ド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-プロ
 モ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)
)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンア
 ミド;

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチ
 ル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼ
 ンスルホンアミド;

30

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-エチ
 ル-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-イソプロポキシベンジル)ピ
 ロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスル
 ホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(4-メチルベンジル)ピロ
 リジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(2,6-ジメチルベンジル)ピロリジン-3-イル)
)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホ
 ンアミド;

40

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-フルオロ-2-メチルベンジ
 ル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼ
 ンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-フェネチルピロリジン-3-
 イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)ピロリジン
 -3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼ
 ンスルホンアミド;

50

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (4 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (((2 R, 3 R) - 1 - ベンジル - 2 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

10

3 - クロロ - 4 - (メチル (S) - 1 - (S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2, 3 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

20

(S) - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

30

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 5 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メチルベンジル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

40

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (((3 S, 5 S) - 1 - ベンジル - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - (S) - 1 - (2 - クロロフェニル) プロピル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

50

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (4 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルプロピル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 10

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (4 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (イソチアゾール - 4 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 20

(R) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - (ジフルオロメチル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (2 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - ヒドロキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 30

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (3 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2 , 3 - ジフルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; 40

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(R) - 4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - ク 50

ロロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(2-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-((1-(4-ヒドロキシベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロ-3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

10

(S)-4-((1-(2,5-ジフルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-(4-ブromoベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(2-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

20

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(3-メトキシベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-(2-クロロ-6-フルオロベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-3-クロロ-4-((1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

30

(S)-4-((5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((5-ベンジル-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-イル)(メチル)アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

40

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(R)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-3-クロロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-(3-メチルベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

50

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イルアミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 4 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イルアミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; 10

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドビス(トリフルオロ酢酸)塩;

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

3 - クロロ - 4 - (メチル((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

3 - クロロ - 4 - (メチル((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド; 20

4 - ((1 - ベンジル - 3 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 3 - クロロ - 4 - (メチル(1 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - クロロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (3 - メチルベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(R) - 3 - クロロ - 4 - ((1 - (2 - フルオロベンジル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド; 30

4 - ((trans - 1 - ベンジル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ((cis - 1 - ベンジル - 4 - メチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド; および

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミドから選択される、項目 39 に記載の化合物。

(項目 41)

R¹ は、必要に応じて置換された N - ヘテロシクリル、必要に応じて置換された N - ヘテロアリール、必要に応じて置換された O - ヘテロアリールまたは必要に応じて置換された S - ヘテロアリールであり; そして 40

R² は、必要に応じて置換されたチアゾリルである、項目 36 に記載の化合物。

(項目 42)

(S) - 4 - ((1 - ((1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル(1 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド; 50

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

(S) - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - (1 - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

20

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (2 - メチルオキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (2 - イソプロピルオキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

30

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (1 - (3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (キノリン - 8 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 4 - (1 - (4 - シクロプロピルチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

40

(S) - 4 - (1 - (6 - (アゼチジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (チアゾール - 2 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホン

50

アミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((2 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ((2 - シクロプロピルチアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((4 - メチルオキサゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

10

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((3 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((3 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - ((3 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ((6 - ブロモピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

20

(S) - 4 - ((1 - ((1H - ピロール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((5 - メチルフラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (チアゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

30

(S) - 4 - ((1 - ((1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - (メチル (1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

40

(S) - 4 - ((1 - ((1H - インドール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((5 - (トリフルオロメチル) フラン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (オキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((1 - (2, 2, 2 - トリ

50

フルオロエチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) メチル) ピロリジン-3-イル) アミノ) -N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-((1-((3-メトキシピリジン-2-イル) メチル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メチル) ピロリジン-3-イル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-4-((1-((6-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ)-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-((1-(イソキノリン-8-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

20

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-((1-((2-イソプロピルチアゾール-4-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ)-2-フルオロ-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-((5-メチルイソチアゾール-3-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

30

(S)-2-フルオロ-5-メチル-4-(メチル(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-4-((1-((1H-インドール-5-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-(チオフェン-2-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

40

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((4-メチルピリジン-2-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-5-クロロ-2-フルオロ-4-(メチル(1-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) アミノ)-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

(S)-2-フルオロ-4-((1-((4-イソプロピルチアゾール-2-イル)メチル) ピロリジン-3-イル) (メチル) アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

50

(S) - 4 - ((1 - ((5 - クロロチアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - ((6 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - ((5 - メチルチオフェン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ((1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) オキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - ((2, 5 - ジメチルオキサゾール - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; および

(S) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - メチル - 4 - (メチル (1 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 4 1 に記載の化合物。

(項目 4 3)

R¹ は、水素、アルキル、-R^{1 7}-OR^{1 4} または必要に応じて置換されたシクロアルキルであり ; そして

R⁴ および R⁵ は各々独立して、水素、アルキルまたはハロアルキルであるか ;

あるいは R⁴ と R¹ とは、これらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換されたシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールを形成し、そして R⁵ は、存在する場合、存在する場合、水素、アルキル、ハロアルキルまたは必要に応じて置換されたアリールである、

項目 3 6 に記載の化合物。

(項目 4 4)

2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((1 S, 3 R) - 3 - フェニルシクロブチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (1 - フェニルシクロプロピル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 4 - ((1 - (3, 3 - ジメチルブチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

4 - (((S) - 1 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (1 - (2 - フルオロフェニル) シクロブチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - ((R) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((1 R, 3 S) - 3 - フェニルシクロブチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 4 - ((1 - (シクロヘキシルメチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

3 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

5 - クロロ - 4 - (((S) - 1 - ((S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - ネオペンチルピロリジン - 3 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド ; および

(S) - 4 - ((1 - (3, 3 - ジメチルブチル) ピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 4 5)

R² は、必要に応じて置換された 6 員 N - ヘテロアリールである、項目 3 4 に記載の化合物。

(項目 4 6)

R² は、必要に応じて置換されたピリジニルである、項目 4 5 に記載の化合物。

(項目 4 7)

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド ;

(S) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - (メチル (1 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベ

10

20

30

40

50

ンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルベンゼンスルホンアミド；

(S) - 4 - ((1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドビス (トリフルオロ酢酸) 塩；

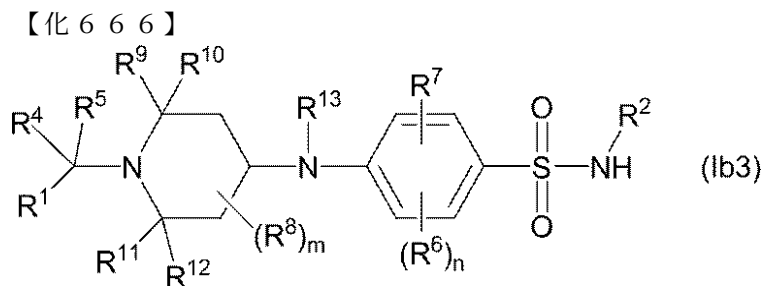
3 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド；および

5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピロリジン - 3 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、項目 46 に記載の化合物。

(項目 48)

X は $-C(R^9)R^{10}$ であり、そして Y は $-C(R^{11})R^{12}$ であり、ここで前記化合物は、以下の式 (Ib3)：



を有し、式 (Ib3) において、m、n、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ、項目 27 において上で定義されたとおりである、

項目 27 に記載の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 49)

R^2 は、必要に応じて置換された 5 員 N-ヘテロアリアルである、項目 48 に記載の化合物。

(項目 50)

R^2 は、必要に応じて置換されたイソオキサゾリル、必要に応じて置換されたチアゾリルまたは必要に応じて置換されたチアジアゾリルである、項目 49 に記載の化合物。

(項目 51)

(R) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (メチル (1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

(R) - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (メチル (1 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) (メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド；および

4 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 3 - クロロ - N - (1, 2, 4 -

チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドから選択される、項目50に記載の化合物。

(項目52)

R²は、必要に応じて置換された6員N-ヘテロアリアルである、項目48に記載の化合物。

(項目53)

R²は、必要に応じて置換されたピリジニルである、項目52に記載の化合物。

(項目54)

薬学的に受容可能な賦形剤、および項目1～53のいずれか1項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含有する、薬学的組成物。

10

(項目55)

哺乳動物において、Na_v1.6活性に関連する疾患または状態を処置する方法であって、該疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害であり、そして該方法は、該処置の必要がある哺乳動物に、治療有効量の、項目1～53のいずれか1項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する、方法。

(項目56)

20

哺乳動物細胞において、Na_v1.6を通るイオン流動を減少させる方法であって、該方法は、該細胞を、項目1～53のいずれか1項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグと接触させる工程を包含する、方法。

(項目57)

哺乳動物において、第二の電位開口型ナトリウムチャンネルに優先して第一の電位開口型ナトリウムチャンネルを選択的に阻害する方法であって、該方法は、該哺乳動物に、調節量の、項目1～53のいずれか1項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する、方法。

30

(項目58)

前記第一の電位開口型ナトリウムチャンネルはNa_v1.6である、項目57に記載の方法。

(項目59)

前記第二の電位開口型ナトリウムチャンネルはNa_v1.5である、項目58に記載の方法。

(項目60)

前記第二の電位開口型ナトリウムチャンネルはNa_v1.1である、項目58に記載の方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 451/06	(2006.01)	C 0 7 D 451/06	
A 6 1 K 31/46	(2006.01)	A 6 1 K 31/46	
A 6 1 K 31/635	(2006.01)	A 6 1 K 31/635	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/437	

- (72)発明者 アンドレス, ジーンークリストフ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 パーフォード, クリステン ニコル
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 チョウドリー, スルタン
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 コーエン, チャールズ ジェイ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 デーンハルト, クリストフ マーティン
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 デヴィータ, ロバート ジョセフ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 エンプフィールド, ジェイムズ ロイ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 フォッケン, ティーロ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 グリムウッド, マイケル エドワード
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 ハサン, サイド アビド
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 ジョンソン, ジェイムズ フィリップ ジュニア
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル
モア ウェイ 3 6 5 0 - 2 0 0
- (72)発明者 ゼノバ, アラ ユレブナ
カナダ国 ブイ5ジー 4ダブリュー8, ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, ギル

モア ウェイ 3650 - 200

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2014-534213 (JP, A)
国際公開第2013/118854 (WO, A1)
特表2014-532640 (JP, A)
特表2015-518863 (JP, A)
国際公開第2016/007534 (WO, A1)
国際公開第2015/078374 (WO, A1)
国際公開第2006/038594 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12
A61P 3/12
A61P 25/08
C07D 417/12
A61K 31/454
C07D 451/06
A61K 31/46
A61K 31/635
C07D 417/14
A61K 31/4545
A61K 31/427
A61K 31/4439
C07D 413/12
A61K 31/506
CAplus/REGISTRY (STN)