

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6177768号
(P6177768)

(45) 発行日 平成29年8月9日 (2017.8.9)

(24) 登録日 平成29年7月21日 (2017.7.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 317/32 (2006.01)
C O 7 C 317/34 (2006.01)
C O 7 C 323/42 (2006.01)
C O 7 C 323/48 (2006.01)
A 6 1 K 31/166 (2006.01)

C O 7 C 317/32 C S P
C O 7 C 317/34
C O 7 C 323/42
C O 7 C 323/48
A 6 1 K 31/166

請求項の数 14 (全 331 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-512632 (P2014-512632)
(86) (22) 出願日 平成25年4月24日 (2013.4.24)
(86) 国際出願番号 PCT/JP2013/062003
(87) 国際公開番号 W02013/161851
(87) 国際公開日 平成25年10月31日 (2013.10.31)
審査請求日 平成28年4月22日 (2016.4.22)
(31) 優先権主張番号 特願2012-98953 (P2012-98953)
(32) 優先日 平成24年4月24日 (2012.4.24)
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000003311
中外製薬株式会社
東京都北区浮間5丁目5番1号
(74) 代理人 100102118
弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人 100102978
弁理士 清水 初志
(74) 代理人 100160923
弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人 100119507
弁理士 刑部 俊
(74) 代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74) 代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

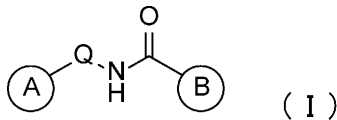
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンズアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

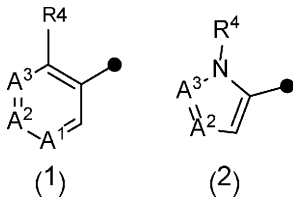
下記一般式 (I)、



〔式中〕

Qは、CH₂またはNHを示し；

A環は、下記式 (1) または (2) を表わし、



A¹は、N、またはCR¹を示し；

R¹は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 3 アルキル基、またはC₁ - 3 アルコキシ基を示し、該C₁ - 3 アルキル基、およびC₁ - 3 アルコキシ基は1 ~ 5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A² および / または A³ が N の場合には、R¹ は、水素原子であってもよく；

A² は、N、またはCR²を示し；

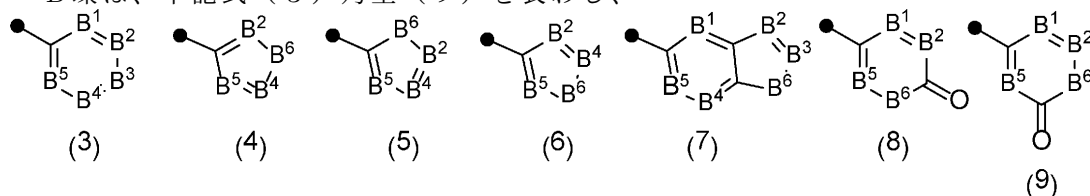
R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A^3 は、N、または CR^3 を示し；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R^4 は、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリールスルホニル基、 C_{6-10} アリールスルファニル基、または C_{6-10} アリールスルフィニル基を示し；

B 環は、下記式 (3) 乃至 (9) を表わし、



B^1 は、N、または CH を示し；

B^2 は、 CR^5 を示し；

R^5 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、シアノ基、ニトロ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10 員芳香族環、4～10 員芳香族複素環、3～12 員複素環または C_{1-6} アルキルスルファニル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{1-6} アルキルスルファニル基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

B^3 は、 CR^6 を、 B^6 は O、S または NR^6 を示し；

R^6 は、水素原子、水酸基により置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、 $OC(=O)CH_3$ 基または下記式 (i) で表わされる基を示し



式 (i) 中、

X は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-$ 、または $-O-$ を示し、

Y は、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10 員芳香族環、3～12 員複素環、4～10 員芳香族複素環、または $-(NH(CH_2)_q)_r-$ を示し、該 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10 員芳香族環、3～12 員複素環および 4～10 員芳香族複素環は 1～5 個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

Z は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ジメチルアミノオキシド、 $-(CH_2)_mNR^aR^b$ 、 $-NR^iCOCH_2R^c$ 、 $-(CH_2)_mNR^iCOR^c$ 、 $-(CH_2)_mOR^d$ 、 $-(CH_2)_mCORE^e$ 、 $-(CH_2)_mNR^jSO_2R^k$ 、 $-(CH_2)_mSO_2R^k$ 、 $-(CH_2)_mCONR^lR^m$ 、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10 員芳香族複素環、または 3～12 員複素環を示し、該 4～10 員芳香族複素環、および 3～12 員複素環は 1～5 個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

n は 0、1、2、または 3 を示し、

m は 0、1、2、または 3 を示し、

q は 0、1、2、または 3 を示し、

r は 0、1、2、または 3 を示し、

R^a 、 R^b は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12 員複素環、または $-SO_2CH_3$ を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12 員複素環、および C_{2-6} アルキニル基は 1～5 個のハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 $-CONH_2$ 、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、シアノ基、OC

10

20

30

40

50

H₂Ph、および／または3～12員複素環により置換されていてもよく、

R_cは、C₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、C₃～8シクロアルキル基、水酸基、シアノ基、3～12員複素環、4～10員芳香族複素環、またはアミノ基を示し、該C₁～6アルキル基はそれぞれ独立に1～3個の水酸基、アミノ基、モノC₁～6アルキルアミノ基、および／またはジC₁～6アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

R_dは、水素原子またはC₁～6アルキル基を示し、該C₁～6アルキル基は1～3個の水酸基、および／またはアミノ基で置換されていてもよく、

R_eは、C₁～6アルキル基、水酸基、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該C₁～6アルキル基は1～3個の水酸基、および／またはアミノ基で置換されていてもよく、

10

R_iは、水素原子、またはC₁～6アルキル基を示し、該C₁～6アルキル基は1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよく、

R_jは、水素原子、またはC₁～6アルキル基を示し、該C₁～6アルキル基は1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよく

R_kは、水素原子、C₁～6アルキル基、アミノ基、モノC₁～6アルキルアミノ基、またはジC₁～6アルキルアミノ基を示し、該C₁～6アルキル基は1～3個の水酸基、アミノ基、モノC₁～6アルキルアミノ基、および／またはジC₁～6アルキルアミノ基で置換されていてもよく、

R_l、R_mは、同一又は異なって、水素原子、C₁～6アルキル基、または3～12員複素環を示し、該C₁～6アルキル基はそれぞれ独立に1～3個のアミノ基、モノC₁～6アルキルアミノ基、および／またはジC₁～6アルキルアミノ基により置換されていてもよく、；

20

B⁴はCR⁷を示し、

R⁷は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、C₂～6アルケニル基、C₃～8シクロアルキル基、または下記式(i i)で表わされる基を示し、該C₁～6アルキル基、C₁～6アルコキシ基、C₂～6アルケニル基、C₃～8シクロアルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、

●—X²—Y²—Z² (i i)

X²は、—(CH₂)_p—を示し、pは0、1、2、または3を示し

30

Y²は、4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該4～10員芳香族環、3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個のC₁～6アルキル基により置換されていてもよく、

Z²は、水素原子、C₁～6アルキル基、水酸基、—NR_fR_g、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該C₁～6アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、該3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個のC₁～6アルキル基により置換されていてもよく、

R_f、R_gは同一又は異なって、水素原子、C₁～6アルキル基、—COCH₃、—SO₂CH₃を示し；

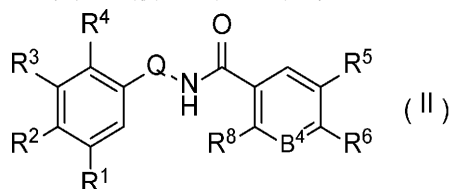
B⁵はN、またはCR⁸を示し、

40

R⁸は、水素原子、C₁～6アルキル基、またはハロゲン原子を示し、該C₁～6アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい。〕
で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

下記一般式(I I)、



50

〔式中、 Q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 B^4 、 R^8 の定義は、それぞれ請求項1と同義である〕

で表わされる、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

Q が CH_2 である、請求項1または2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項4】

R^2 が水素原子、または、 C_{1-3} アルキル基を示し、該 C_{1-3} アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩

10

【請求項5】

R^3 が水素原子、塩素原子、 C_{1-3} アルキル基を示し、該 C_{1-3} アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩

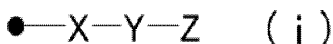
【請求項6】

R^5 がハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-3} アルケニル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-3} アルケニル基、または C_{1-3} アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい、請求項1～5のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

20

【請求項7】

R^6 が、水素原子、または下記式(i)で表わされる基を示し



X は CH_2 を示し、

Y はピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、3,3-ジメチルピペラジン、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、アザスピロ[2.4]ヘプタン、2-オキソ-1,3-ジアジナン、1,2,5-オキサジアゼパン、2-オキソピペリジン、アゼチジン、5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン、1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、イミダゾールまたはベンゼンを示し、

Z は水素原子、 $-(CH_2)_mNR^aR^b$ 、 $-NHCOCH_2R^c$ 、 $-(CH_2)_mNHCO R^c$ 、 $-(CH_2)_mOR^d$ 、 $-(CH_2)_mCOR^e$ 、 $-(CH_2)_mCONR^lR^m$ 、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、またはテトラヒドロピランを示し、

30

m は0、1、2、または3を示し

R^a 、 R^b は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、または $-SO_2CH_3$ を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 $-CONH_2$ 、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、シアノ基、により置換されていてもよく、

R^c は、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、4～6員複素環、4～6員芳香族複素環、またはアミノ基を示し、該 C_{1-4} アルキル基はそれぞれ独立に1～2個のアミノ基、モノ C_{1-2} アルキルアミノ基、および/またはジ C_{1-2} アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

40

R^d は、水素原子、または C_{1-2} アルキル基を示し、該 C_{1-2} アルキル基はアミノ基または水酸基で置換されていてもよい、

R^e は、 C_{1-2} アルキル基または4～6員複素環を示し、該 C_{1-2} アルキル基はアミノ基または水酸基で置換されていてもよく、

R^l 、 R^m は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、または4～6員複素環を示し、該 C_{1-3} アルキル基はそれぞれ独立に1～3個のアミノ基、モノ C_{1-3} アルキルアミノ基、および/またはジ C_{1-3} アルキルアミノ基により置換されていてもよい；

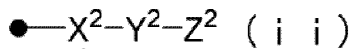
請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

50

【請求項 8】

B^4 は CR^7 を示し、

R^7 は塩素原子、臭素原子、水素原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{2-3} アルケニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、または下記式 (i i) で表わされる基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、 C_{2-3} アルケニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基は 1～3 個のハロゲン原子により置換されていてもよく、



X^2 は、 $-(CH_2)_p-$ を示し、 p は 0、または 1 を示し

Y^2 は、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、または 3, 3-ジメチルピペラジンを示し、

Z^2 は、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 $-NR^fR^g$ 、ピロリジン、モルホリン、またはテトラヒドロピランを示し、該 C_{1-3} アルキル基は 1～3 個のハロゲン原子により置換されていてもよく、

R^f 、 R^g は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 $-COCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ を示す

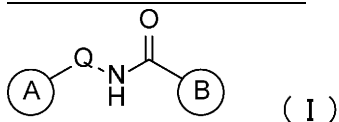
請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

R^8 は水素原子を示す請求項 1～8 のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

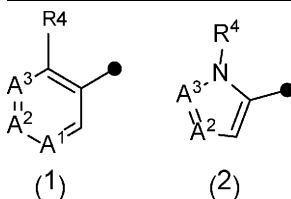
下記一般式 (I)、



〔式中〕

Q は、 CH_2 または NH を示し；

A 環は、下記式 (1) または (2) を表わし、



A^1 は、 N 、または CR^1 を示し；

R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A^2 および／または A^3 が N の場合には、 R^1 は、水素原子であってもよく；

A^2 は、 N 、または CR^2 を示し；

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

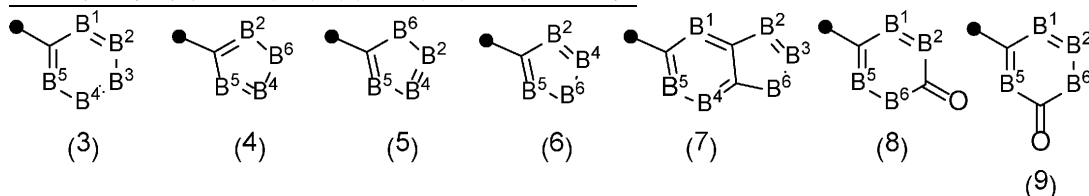
A^3 は、 N 、または CR^3 を示し；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R^4 は、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリールスルホニル基、 C_{6-10} アリールスルファニル基、または C_{6-10} アリールスルフィニル基

を示し；

B 環は、下記式 (3) 乃至 (9) を表わし、



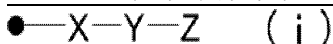
B¹ は、N、またはCHを示し；

B² は、N、またはCR⁵を示し；

R⁵ は、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニル基、シアノ基、ニトロ基、C₃₋₈ シクロアルキル基、4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環、3～12員複素環またはC₁₋₆ アルキルスルファニル基を示し、該C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニル基、またはC₁₋₆ アルキルスルファニル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

B³ は、N、またはCR⁶を、B⁶ はO、SまたはNR⁶を示し；

R⁶ が、水素原子、または下記式 (i) で表わされる基を示し



XはCH₂を示し、

Yはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、3,3-ジメチルピペラジン、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、アザスピロ[2.4]ヘプタン、2-オキソ-1,3-ジアジナン、1,2,5-オキサジアゼパン、2-オキソピペリジン、アゼチジン、5-オキサー-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン、1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、イミダゾールまたはベンゼンを示し、

Zは水素原子、—(CH₂)_mNR^aR^b、—NHCOCH₂R^c、—(CH₂)_mNHCOR^c、—(CH₂)_mOR^d、—(CH₂)_mCOR^e、—(CH₂)_mCONR^lR^m、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、またはテトラヒドロピランを示し、

mは0、1、2、または3を示し

R^a、R^bは同一又は異なって、水素原子、C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₆ シクロアルキル基、または—SO₂CH₃を示し、該C₁₋₆ アルキル基、C₃₋₆ シクロアルキル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆ アルコキシ基、アミノ基、—CONH₂、モノC₁₋₆ アルキルアミノ基、ジC₁₋₆ アルキルアミノ基、シアノ基、により置換されていてもよく、

R^cは、C₁₋₄ アルキル基、C₁₋₄ アルコキシ基、4～6員複素環、4～6員芳香族複素環、またはアミノ基を示し、該C₁₋₄ アルキル基はそれぞれ独立に1～2個のアミノ基、モノC₁₋₂ アルキルアミノ基、および/またはジC₁₋₂ アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

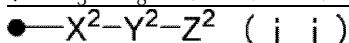
R^dは、水素原子、またはC₁₋₂ アルキル基を示し、該C₁₋₂ アルキル基はアミノ基または水酸基で置換されていてもよい、

R^eは、C₁₋₂ アルキル基または4～6員複素環を示し、該C₁₋₂ アルキル基はアミノ基または水酸基で置換されていてもよく、

R^l、R^mは、同一又は異なって、水素原子、C₁₋₃ アルキル基、または4～6員複素環を示し、該C₁₋₃ アルキル基はそれぞれ独立に1～3個のアミノ基、モノC₁₋₃ アルキルアミノ基、および/またはジC₁₋₃ アルキルアミノ基により置換されていてもよく；

B⁴ は、N、またはCR⁷を示し、

R⁷ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、または下記式 (ii) で表わされる基を示し、該C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニル基、C₃₋₈ シクロアルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、



X^2 は、 $-(CH_2)_p-$ を示し、 p は 0、1、2、または 3 を示し

Y^2 は、4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該4～10員芳香族環、3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

Z^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、水酸基、 $-NR^fR^g$ 、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、該3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

R^f 、 R^g は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 $-COCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ を示し；

B^5 はN、または CR^8 を示し、

R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはハロゲン原子を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい。]

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する、医薬。

【請求項12】

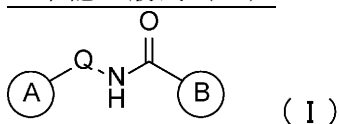
がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療用である、請求項11記載の医薬。

【請求項13】

線維症、および／または炎症の治療用である、請求項11記載の医薬。

【請求項14】

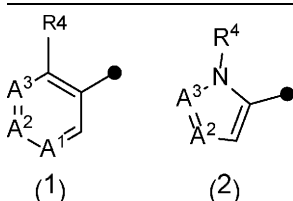
下記一般式(I)



〔式中〕

Q は、 CH_2 または NH を示し；

A 環は、下記式(1)または(2)を表わし、



A^1 は、N、または CR^1 を示し；

R^1 は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A^2 および／または A^3 がNの場合には、 R^1 は、水素原子であってもよく；

A^2 は、N、または CR^2 を示し；

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A^3 は、N、または CR^3 を示し；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

R^4 は、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリールスルホ

10

20

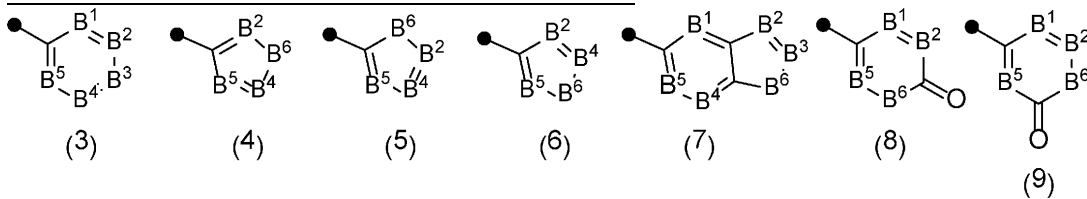
30

40

50

ニル基、 C_{6-10} アリールスルファニル基、または C_{6-10} アリールスルフィニル基を示し；

B 環は、下記式 (3) 乃至 (9) を表わし、



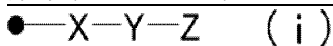
B^1 は、N、または CH を示し；

B^2 は、N、または CR^5 を示し；

R^5 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、シアノ基、ニトロ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族環、4～10員芳香族複素環、3～12員複素環または C_{1-6} アルキルスルファニル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{1-6} アルキルスルファニル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

B^3 は、N、または CR^6 を、 B^6 は O、S または NR^6 を示し；

R^6 は、水素原子、水酸基により置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、 $OCOCH_3$ 基または下記式 (i) で表わされる基を示し



式 (i) 中、

X は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-$ 、または $-O-$ を示し、

Y は、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環、4～10員芳香族複素環、または $-(NH(CH_2)_q)_r-$ を示し、該 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族環、3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

Z は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ジメチルアミノオキシド、 $-(CH_2)_mNR^aR^b$ 、 $-NR^iCOCH_2R^c$ 、 $-(CH_2)_mNR^iCOR^c$ 、 $-(CH_2)_mOR^d$ 、 $-(CH_2)_mCOR^e$ 、 $-(CH_2)_mNR^jSO_2R^k$ 、 $-(CH_2)_mSO_2R^k$ 、 $-(CH_2)_mCONR^lR^m$ 、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10員芳香族複素環、または3～12員複素環を示し、該4～10員芳香族複素環、および3～12員複素環は1～5個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

n は 0、1、2、または 3 を示し、

m は 0、1、2、または 3 を示し、

q は 0、1、2、または 3 を示し、

r は 0、1、2、または 3 を示し、

R^a 、 R^b は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12員複素環、または $-SO_2CH_3$ を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、3～12員複素環、および C_{2-6} アルキニル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 $-CONH_2$ 、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、シアノ基、 OC

H_2Ph 、および/または3～12員複素環により置換されていてもよく、
 R^c は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、水酸基、シアノ基、3～12員複素環、4～10員芳香族複素環、またはアミノ基を示し、該 C_{1-6} アルキル基はそれぞれ独立に1～3個の水酸基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、および/またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

R^d は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～3個の水酸基、および/またはアミノ基で置換されていてもよく、

R^e は、 C_{1-6} アルキル基、水酸基、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基は1～3個の水酸基、および/またはアミノ基で置換

10

20

30

40

50

されていてもよく、

R_i は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は 1～5 個のハロゲン原子で置換されていてもよく、

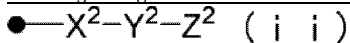
R_j は、水素原子、または C_{1-6} アルキル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は 1～5 個のハロゲン原子で置換されていてもよく

R_k は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基を示し、該 C_{1-6} アルキル基は 1～3 個の水酸基、アミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、および／またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基で置換されていてもよく、

R_l 、 R_m は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または 3～12 員複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基はそれぞれ独立に 1～3 個のアミノ基、モノ C_{1-6} アルキルアミノ基、および／またはジ C_{1-6} アルキルアミノ基により置換されていてもよく、；

B^4 は N、または CR^7 を示し、

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、または下記式 (ii) で表わされる基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく、



X^2 は、 $-(CH_2)_p-$ を示し、 p は 0、1、2、または 3 を示し

Y^2 は、4～10 員芳香族環、3～12 員複素環、または 4～10 員芳香族複素環を示し、該 4～10 員芳香族環、3～12 員複素環および 4～10 員芳香族複素環は 1～5 個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

Z^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、水酸基、 $-NR^fR^g$ 、3～12 員複素環、または 4～10 員芳香族複素環を示し、該 C_{1-6} アルキル基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく、該 3～12 員複素環および 4～10 員芳香族複素環は 1～5 個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

R^f 、 R^g は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 $-COCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ を示し；

B^5 は N、または CR^8 を示し、

R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはハロゲン原子を示し、該 C_{1-6} アルキル基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよい。]

で表わされる化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する、がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療用医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ベンズアミド誘導体もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に関する。さらに詳細には、本発明は、ベンズアミド誘導体に関連し、当該化合物を含む医薬、医薬組成物、DDR1 阻害剤及び前記化合物を含有するがん、がん転移・浸潤、線維症または炎症を含む疾患の治療用医薬を提供する。また、本発明は、前記化合物またはその塩またはそれらの溶媒和物を有効量投与することの特徴とする前記疾患の治療方法、前記医薬組成物の製造のためのベンズアミド誘導体の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) は受容体型チロシンキナーゼの 1 つであり、DDR1 はリガンドであるコラーゲンにより活性化されることで細胞内にシグナルを伝達し、細胞の浸潤・転移や生存を促進することが知られている (非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 3)。種々のがんにおいて DDR1 の高発現および活性化が観察されることから、DDR1 は細胞外マトリクスとがんの悪性化をつ

10

20

30

40

50

なぐ重要な因子であると考えられる。

例えば、臨床において、非小細胞肺癌、神経膠腫、乳癌などでDDR1の高発現が知られており（非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7）、非小細胞肺癌および神経膠腫では高発現と予後不良との相関関係が報告されている。さらに、非小細胞肺癌および胆管癌ではDDR1のリン酸化亢進が認められており、その活性化が強く示唆される（非特許文献8、非特許文献9）。

一方、RNA干渉を用いた研究によって、DDR1が、肺癌細胞の骨転移に重要な役割を果たすこと（非特許文献5）、大腸癌や乳癌細胞の造腫瘍性やDNA傷害剤存在下での生存に寄与することが明らかとなっている（非特許文献10）。従って、DDR1阻害作用を有する化合物は癌治療に極めて有用である。

10

【0003】

また、DDR1のリガンドであるコラーゲンは線維組織に多分に存在し、DDR1の活性化を介した機能がさまざまな線維症に関与していることが報告されている。例えば、肝硬変患者の肝臓ではDDR1の発現が亢進している（非特許文献11）。DDR1を遺伝子欠損させたマウスでは、一側尿管結さつて誘導される腎臓の線維化が抑制され（非特許文献12）、また、ブレオマイシン誘導による肺線維症モデルの線維化が軽減されることが報告されている（非特許文献13）。以上のことから、DDR1阻害は臓器線維症の予防、および治療に極めて有用である。また、DDR1はリンパ球の遊走、マクロファージの遊走及び炎症機能を亢進させる（非特許文献14、非特許文献15）。例えば、DDR1欠損マウスでは動脈硬化モデルにおいてマクロファージの集積が抑制される（非特許文献15）。リンパ球やマクロファージは、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症などの炎症疾患でも集積、及び活性化されることが報告されている。したがって、DDR1阻害はこれら炎症を発端とする病気の予防、および治療においても極めて有用である。

20

【0004】

一方、DDR1阻害物質としては、マルチキナーゼ阻害剤の中にその作用の一つとしてDDR1の阻害作用を有する化合物の例が存在する。例えば、bcr-abl、c-kit、CSF1R、PDGFR α などの阻害剤として3-ピリジルピリミジン構造を有するグリーベック（特許文献1、非特許文献16、非特許文献17）、bcr-abl、c-kit、PDGFR α 、Lck、Lynなどの阻害剤として、3-ピリジルピリミジン構造を持つタシグナが報告されている（特許文献2、非特許文献16、非特許文献17）。その他、Srcファミリーなどの阻害剤として2-メチルピリミジン構造を持つスプリセル（特許文献3、非特許文献16、非特許文献17）、bcr-abl、PDGFR α 、Lyn、ZAKなどの阻害剤としてビピリミジン-2-イルアミノ構造のINN0-406（特許文献4、非特許文献18）、Srcファミリーなどの阻害剤としてチエノ〔3, 2-b〕ピリジン構造を持つLCB03-0110（非特許文献19）などが報告されている。

30

しかしながら、DDR1を選択的に阻害する化合物は知られていなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

40

【0005】

【特許文献1】欧州特許第564409号明細書

【特許文献2】国際公開第2004/005281号

【特許文献3】国際公開第2004/085388号

【特許文献4】国際公開第2005/063709号

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】FASEB J、第13巻、第S77-S82頁、1999年

【非特許文献2】Mol Cell、第1巻、第13-23頁、1997年

【非特許文献3】Cancer Metastasis Rev、電子版、2012年2

50

月 26 日

【非特許文献 4】Oncol Rep、第 24 巻、第 311-319 頁、2010 年

【非特許文献 5】Clin Cancer Res、第 18 巻、第 969-980 頁、2012 年

【非特許文献 6】Oncogene、第 25 巻、第 5994-6002 頁、2006 年

【非特許文献 7】Oncogene、第 10 巻、第 569-575 頁、1995 年

【非特許文献 8】Cell、第 131 巻、第 1190-1203 頁、2007 年

【非特許文献 9】PloS One、第 6 巻、e15640、2011 年

【非特許文献 10】J Biol Chem、第 286 巻、第 17672-17681 頁、2011 年

10

【非特許文献 11】Am J Pathol、第 178 巻、第 1134-44 頁、2011 年

【非特許文献 12】Am J Pathol、第 179 巻、第 83-91 頁、2011 年

【非特許文献 13】Am J Respir Crit Care Med、第 174 巻、第 420-427 頁、2006 年

【非特許文献 14】FASEB J、第 15 巻、第 2724-2726 頁、2001 年

【非特許文献 15】Circ Res、第 102 巻、第 1202-1211 頁、2008 年

【非特許文献 16】Blood、第 110 巻、第 4055-4063 頁、2007 年

【非特許文献 17】European Journal of Pharmacology 第 599 巻、第 44-53 頁、2008 年

20

【非特許文献 18】Leukemia、第 22 巻、第 44-50 頁、2010 年

【非特許文献 19】THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 第 340 巻、第 510-519 頁、2012 年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、Discoidin Domain Receptor1 (DDR1) を選択的に阻害することができる低分子化合物を提供するとともに、DDR1 の異常を伴う疾患、例えばがん、がん転移・浸潤、線維症、炎症に有効な医薬を提供することを目的とする。

30

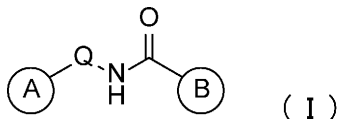
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、具体的には以下を含む。

[1]

下記一般式 (I)、

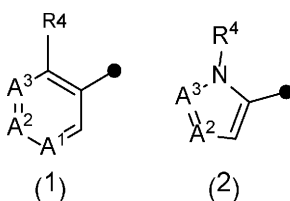


40

〔式中〕

Q は、CH₂ または NH を示し；

A 環は、下記式 (1) または (2) を表わし、



A¹ は、N、または CR¹ を示し；

R¹ は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁-₃ アルキル基、または C₁-₃ アルコキシ

50

基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

A^2 および／または A^3 が N の場合には、 R^1 は、水素原子であってもよく；

A^2 は、N、または CR^2 を示し；

R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

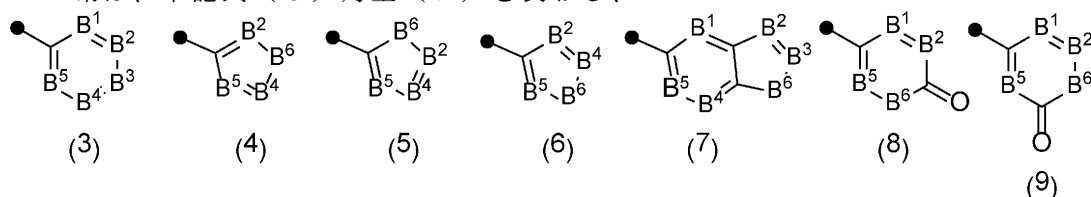
A^3 は、N、または CR^3 を示し；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、および C_{1-3} アルコキシ基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

10

R^4 は、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基、 C_{6-10} アリールスルホニル基、 C_{6-10} アリールスルファニル基、または C_{6-10} アリールスルフィニル基を示し；

B 環は、下記式 (3) 乃至 (9) を表わし、



20

B^1 は、N、または CH を示し；

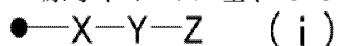
B^2 は、N、または CR^5 を示し；

R^5 は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、シアノ基、ニトロ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10 員芳香族環、4～10 員芳香族複素環、3～12 員複素環または C_{1-6} アルキルスルファニル基を示し、該 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニル基、または C_{1-6} アルキルスルファニル基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよく；

B^3 は、N、または CR^6 を、 B^6 は O、S または NR^6 を示し；

30

R^6 は、水素原子、水酸基により置換されていてもよい C_{1-3} アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、 $OC(=O)CH_3$ 基または下記式 (i) で表わされる基を示し



式 (i) 中、

X は、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NH-$ 、または $-O-$ を示し、

Y は、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10 員芳香族環、3～12 員複素環、4～10 員芳香族複素環、または $-(NH(CH_2)_q)_r-$ を示し、該 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10 員芳香族環、3～12 員複素環および 4～10 員芳香族複素環は 1～5 個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

Z は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ジメチルアミノオキシド、 $-(CH_2)_mNR^aR^b$ 、 $-NR^iCOCH_2R^c$ 、 $-(CH_2)_mNR^iCOR^c$ 、 $-(CH_2)_mOR^d$ 、 $-(CH_2)_mCOR^e$ 、 $-(CH_2)_mNR^jSO_2R^k$ 、 $-(CH_2)_mSO_2R^k$ 、 $-(CH_2)_mCONR^lR^m$ 、 C_{3-8} シクロアルキル基、4～10 員芳香族複素環、または 3～12 員複素環を示し、該 4～10 員芳香族複素環、および 3～12 員複素環は 1～5 個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、

40

n は 0、1、2、または 3 を示し、

m は 0、1、2、または 3 を示し、

q は 0、1、2、または 3 を示し、

r は 0、1、2、または 3 を示し、

R^a 、 R^b は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルキニ

50

ル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、3～12員複素環、または $-SO_2CH_3$ を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、3～12員複素環、および $C_2 - 6$ アルキニル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、アミノ基、 $-CONH_2$ 、モノ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基、シアノ基、 OCH_2Ph 、および／または3～12員複素環により置換されていてもよく、

Rcは、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、水酸基、シアノ基、3～12員複素環、4～10員芳香族複素環、またはアミノ基を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基はそれぞれ独立に1～3個の水酸基、アミノ基、モノ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基、および／またはジ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基により置換されていてもよく、

10

Rdは、水素原子または $C_1 - 6$ アルキル基を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基は1～3個の水酸基、および／またはアミノ基で置換されていてもよく、

Reは、 $C_1 - 6$ アルキル基、水酸基、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基は1～3個の水酸基、および／またはアミノ基で置換されていてもよく、

Riは、水素原子、または $C_1 - 6$ アルキル基を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基は1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよく、

Rjは、水素原子、または $C_1 - 6$ アルキル基を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基は1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよく

Rkは、水素原子、 $C_1 - 6$ アルキル基、アミノ基、モノ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基、またはジ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基は1～3個の水酸基、アミノ基、モノ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基、および／またはジ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基で置換されていてもよく、

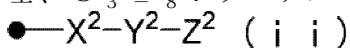
20

RI、Rmは、同一又は異なって、水素原子、 $C_1 - 6$ アルキル基、または3～12員複素環を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基はそれぞれ独立に1～3個のアミノ基、モノ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基、および／またはジ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基により置換されていてもよく、；

B^4 はN、または CR^7 を示し、

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基、または下記式(i i)で表わされる基を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_2 - 6$ アルケニル基、 $C_3 - 8$ シクロアルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、

30



X^2 は、 $-(CH_2)_p-$ を示し、pは0、1、2、または3を示し

Y^2 は、4～10員芳香族環、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該4～10員芳香族環、3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個の $C_1 - 6$ アルキル基により置換されていてもよく、

Z^2 は、水素原子、 $C_1 - 6$ アルキル基、水酸基、 $-NR^fR^g$ 、3～12員複素環、または4～10員芳香族複素環を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよく、該3～12員複素環および4～10員芳香族複素環は1～5個の $C_1 - 6$ アルキル基により置換されていてもよく、

40

R^f 、 R^g は同一又は異なって、水素原子、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $-COCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ を示し；

B^5 はN、または CR^8 を示し、

R^8 は、水素原子、 $C_1 - 6$ アルキル基、またはハロゲン原子を示し、該 $C_1 - 6$ アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい。]

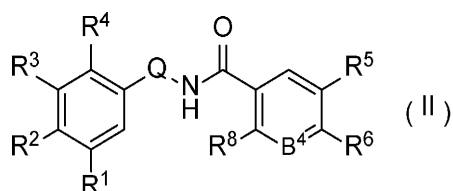
で表わされる化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

【0009】

[2]

下記一般式(I I)、

50



〔式中、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、B⁴、R⁸の定義は、それぞれ〔1〕と同義である。〕

で表わされる、〔1〕に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

【0010】

〔3〕

QがCH₂である、〔1〕または〔2〕に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

【0011】

〔4〕

R²は、水素原子、または、C₁ - ₃アルキル基を示し、該C₁ - ₃アルキル基、およびC₁ - ₃アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

【0012】

〔5〕

R³は、水素原子、塩素原子、C₁ - ₃アルキル基を示し、該C₁ - ₃アルキル基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。；

【0013】

〔6〕

R⁵がハロゲン原子、C₁ - ₃アルキル基、C₂ - ₃アルケニル基、またはC₁ - ₃アルコキシ基を示し、該C₁ - ₃アルキル基、C₂ - ₃アルケニル基、C₁ - ₃アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

【0014】

〔7〕

R⁶が、水素原子、または下記式(i)で表わされる基を示し



XはCH₂を示し、

Yはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、3,3-ジメチルピペラジン、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、アザスピロ[2.4]ヘプタン、2-オキソ-1,3ジアジナン、1,2,5-オキサジアゼパン、2-オキソピペリジン、アゼチジン、5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン、1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、イミダゾールまたはベンゼンを示し、

Zは水素原子、-(CH₂)_mNR^aR^b、-NHCOCH₂R^c、-(CH₂)_mNHCOR^c、-(CH₂)_mOR^d、-(CH₂)_mCOR^e、-(CH₂)_mCONR^lR^mピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、またはテトラヒドロピランを示し、

mは0、1、2、または3を示し

R^a、R^bは同一又は異なって、水素原子、C₁ - ₆アルキル基、C₃ - ₆シクロアルキル基、または-SO₂CH₃を示し、該C₁ - ₆アルキル基、C₃ - ₆シクロアルキル基は1～5個のハロゲン原子、水酸基、C₁ - ₆アルコキシ基、アミノ基、-CONH₂、モノC₁ - ₆アルキルアミノ基、ジC₁ - ₆アルキルアミノ基、シアノ基、により置換されていてもよく、

R^cは、C₁ - ₄アルキル基、C₁ - ₄アルコキシ基、4～6員複素環、4～6員芳香族複素環、またはアミノ基を示し、該C₁ - ₄アルキル基はそれぞれ独立に1～2個のアミノ基、モノC₁ - ₂アルキルアミノ基、および/またはジC₁ - ₂アルキルアミノ基に

10

20

30

40

50

より置換されていてもよく、

R dは、水素原子、またはC₁ - 2 アルキル基を示し、該C₁ - 2 アルキル基はアミノ基または水酸基で置換されていてもよい、

R eは、C₁ - 2 アルキル基または4～6員複素環を示し、該C₁ - 2 アルキル基はアミノ基または水酸基で置換されていてもよく、

R l、R mは、同一又は異なって、水素原子、C₁ - 3 アルキル基、または4～6員複素環を示し、該C₁ - 3 アルキル基はそれぞれ独立に1～3個のアミノ基、モノC₁ - 3 アルキルアミノ基、および／またはジC₁ - 3 アルキルアミノ基により置換されていてもよい；

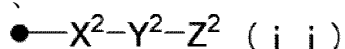
〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。 10

【0015】

〔8〕

B⁴はCR⁷を示し、

R⁷は塩素原子、臭素原子、水素原子、シアノ基、C₁ - 3 アルキル基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₂ - 3 アルケニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、または下記式 (i i) で表わされる基を示し、該C₁ - 3 アルキル基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₂ - 3 アルケニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基は1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよく、



X²は、-(CH₂)_p-を示し、pは0、または1を示し

Y²は、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、または3, 3-ジメチルピペラジンを示し、

Z²は、水素原子、C₁ - 3 アルキル基、-NR^fR^g、ピロリジン、モルホリン、またはテトラヒドロピランを示し、該C₁ - 3 アルキル基は1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよく、

R^f、R^gは同一又は異なって、水素原子、C₁ - 3 アルキル基、-COCH₃、-SO₂CH₃を示す

〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。 30

【0016】

〔9〕

R⁸は水素原子を示す〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

【0017】

〔10〕

〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物を有効成分として含有する、医薬。

【0018】

〔11〕

がんの予防用または治療用、および／またはがんの浸潤・転移の予防用または治療用である〔10〕記載の医薬。 40

【0019】

〔12〕

線維症、および／または炎症の予防用または治療用である〔10〕記載の医薬。

【0020】

〔13〕

〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物を含有する組成物の医薬的に有効な量を、がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療を必要とする患者に投与することを含む、該疾患の治療方法。 50

【0021】

〔14〕

〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物を含有する組成物の医薬的に有効な量を、線維症、および／または炎症の治療を必要とする患者に投与することを含む、該疾患の治療方法。

【0022】

〔15〕

がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療剤の製造のための、〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物の使用。

【0023】

〔16〕

線維症、および／または炎症の治療剤の製造のための、〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物の使用。

【0024】

〔17〕

がん、および／またはがんの浸潤・転移の治療における使用のための、〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

【0025】

〔18〕

線維症、および／または炎症の治療における使用のための、〔1〕～〔9〕のいずれか一項に記載の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物。

【発明の効果】

【0026】

本発明の化合物、その医薬的に許容される塩またはその溶媒和物は、Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) の選択的阻害効果を有する。本願の化合物はDDR1の異常を伴う疾患、例えばがん、がん転移・浸潤、線維症、炎症に対して薬効を示すことができることがあり、これまでの治療剤では十分に効果がなかった疾患について予防及び／または治療することができる。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】化合物B-2による抗腫瘍効果を示すグラフである。

【図2】化合物B-2による腫瘍内におけるDDR1リン酸化阻害効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0028】

本発明は、ベンズアミド誘導体およびその利用に関する。本発明者らは、前記式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を初めて合成し、該化合物またはその塩がDDR1阻害作用を有することを見出した。

【0029】

本明細書における「アルキル」は、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であり、骨格中にヘテロ原子または不飽和炭素-炭素結合を含有せず、水素および炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。該アルキル基は直鎖状および分枝鎖状の構造を含む。アルキル基としては、好ましくは炭素原子数1～6 (C_{1-6} 、以下「 C_{p-q} 」とは炭素原子数がp～q個であることを意味する。)のアルキル基、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-3} アルキル基などが挙げられる。

アルキルとしては、具体的には、たとえば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2,3-ジメチルプロピル基、3,3-ジメチルブチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

【0030】

10

20

30

40

50

本明細書における「アルケニル」は、少なくとも1個の二重結合（2個の隣接SP²炭素原子）を有する1価の炭化水素基であり、直鎖状または分枝鎖状のものを含む。二重結合および置換分（存在する場合）の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲーン（E）またはツザンメン（Z）、あるいはシスまたはトランス配置をとることができる。アルケニル基として、好ましくは、C₂ - ₆ アルケニル基などが挙げられる。

【0031】

アルケニルとして、具体的には、たとえば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基（シス、トランスを含む）、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などが挙げられる。

【0032】

本明細書における「アルキニル」は、少なくとも1個の三重結合（2個の隣接SP炭素原子）を有する、1価の炭化水素基であり、直鎖状または分枝鎖状のものを含む。好ましくはC₂ - ₆ アルキニル基が挙げられる。

【0033】

アルキニルとしては具体的には、たとえば、エチニル基、1-プロピニル基、プロパルギル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などが挙げられる。

【0034】

アルケニルまたはアルキニルには、それぞれ1個または2個以上の二重結合または三重結合を有することができる。

【0035】

本明細書における「シクロアルキル」は、飽和または部分的に飽和した環状の1価の脂肪族炭化水素基を意味し、単環、ビスシクロ環、スピロ環を含む。シクロアルキルとして、好ましくは、C₃ - ₇ シクロアルキル基などが挙げられる。シクロアルキル基としては具体的には、たとえば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などが挙げられる。

【0036】

本明細書における「アリール」は、1価の芳香族炭化水素環を意味し、好ましくはC₆ - ₁₀ アリールなどが挙げられる。アリールとしては具体的には、たとえば、フェニル基、ナフチル基（たとえば、1-ナフチル基、2-ナフチル基）などが挙げられる。

【0037】

本明細書における「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

【0038】

本明細書における「アルコキシ」は、前記定義の「アルキル」が結合したオキシ基であることを意味し、好ましくはC₁ - ₆ アルコキシ基、C₁ - ₄ アルコキシ基、C₁ - ₃ アルコキシ基などが挙げられる。アルコキシとして、具体的には、たとえば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などがあげられる。

【0039】

本明細書における「芳香族環」は、芳香族性の1価または2価の炭化水素環を意味する。芳香族環は、単環でも縮合環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは4~10である（4~10員芳香族環）。

芳香族環としては具体的には、たとえば、ベンゼン、ナフタレンなどが挙げられる。

【0040】

本明細書における「複素環」は、環を構成する原子中に好ましくは1~5個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の1価または2価の複素環を意味する。複素環は、環中に二重、および／または三重結合を有していてもよく、環中の炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよく、単環、縮合環、スピロ環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは3~12であり（3~12員複素環）、さらに好ましくは4~7である（4~7員複素環）。

10

20

30

40

50

複素環としては具体的には、たとえば、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリジン、チオモルホリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、チアジアゾリジン、アゼチジン、オキサゾリドン、ベンゾジオキサン、ベンゾオキサゾリン、ジオキソラン、3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザスピロ [2. 4] ヘプタン、2-オキソ-1, 3-ジアジナン、1, 2, 5-オキサジアゼパン、2-オキソピペリジン、アゼチジン、5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、または1, 8-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカンなどが挙げられる。

【0041】

本明細書における「芳香族複素環」は、環を構成する原子中に好ましくは1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の1価または2価の複素環を意味する。芳香族複素環は、部分的に飽和されていてもよく、単環、縮合環（たとえば、単環芳香族複素環がベンゼン環または単環芳香族複素環と縮合した2環式芳香族複素環）、またはスピロ環でもよい。環を構成する原子の数は好ましくは4～10である（4～10員芳香族複素環）。

芳香族複素環としては具体的には、たとえば、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾイミダゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、インドリジン、イミダゾピリジンなどが挙げられる。

【0042】

本明細書における「ヘテロ原子」は、窒素原子（N）、酸素原子（O）または硫黄原子（S）を意味する。

【0043】

本明細書における「モノアルキルアミノ」は、前記定義の「アルキル」が1個結合したアミノ基であることを意味する。モノアルキルアミノとして、好ましくはモノC₁ - 6アルキルアミノなどが挙げられる。

【0044】

本明細書における「ジアルキルアミノ」は、前記定義の「アルキル」が2個結合したアミノ基であることを意味し、該アルキルは同一でも異なってもよい。ジアルキルアミノとして、好ましくは、ジC₁ - 6アルキルアミノなどが挙げられる。

【0045】

本明細書における「アルキルスルホニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルホニル基（即ち、アルキル-SO₂-）であることを意味する。アルキルスルホニルとして、好ましくは、C₁ - 6アルキルスルホニル、C₁ - 3アルキルスルホニル、などが挙げられ、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニルなどがこれに含まれる。

【0046】

本明細書における「アルキルスルファニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルファニル基（即ち、アルキル-S-）であることを意味する。アルキルスルファニルとして、好ましくは、C₁ - 6アルキルスルファニル、C₁ - 3アルキルスルファニル、などが挙げられ、具体的には、メチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、i-プロピルスルファニルなどがこれに含まれる。

【0047】

本明細書における「アルキルスルフィニル」は、前記定義の「アルキル」が結合したスルフィニル基（即ち、アルキル-SO-）であることを意味する。アルキルスルフィニルとして、好ましくは、C₁ - 6アルキルスルフィニル、C₁ - 3アルキルスルフィニル、

10

20

30

40

50

などが挙げられ、具体的には、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、*i*-プロピルスルフィニルなどがこれに含まれる。

【0048】

本明細書における「アリールスルホニル」は、前記定義の「アリール」が結合したスルホニル基（即ち、アリール- SO_2 -）であることを意味する。アリールスルホニルとして、好ましくは、 C_{6-10} アリールスルホニルが挙げられ、具体的には、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどがこれに含まれる。

【0049】

本明細書における「アリールスルファニル」は、前記定義の「アリール」が結合したスルファニル基（即ち、アリール-S-）であることを意味する。アリールスルファニルとして、好ましくは、 C_{6-10} アリールスルファニルが挙げられ、具体的には、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニルなどがこれに含まれる。

10

【0050】

本明細書における「アリールスルフィニル」は、前記定義の「アリール」が結合したスルフィニル基（即ち、アリール-SO-）であることを意味する。アリールスルフィニルとして、好ましくは、 C_{6-10} アリールスルフィニルが挙げられ、具体的には、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニルなどがこれに含まれる。

【0051】

20

本明細書における「シクロアルキルスルホニル」は、前記定義の「シクロアルキル」が結合したスルホニル基（即ち、シクロアルキル- SO_2 -）であることを意味する。シクロアルキルスルホニルとして、好ましくは、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニルが挙げられ、具体的には、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘプチルスルホニルなどがこれに含まれる。

【0052】

本明細書における「シクロアルキルスルファニル」は、前記定義の「シクロアルキル」が結合したスルファニル基（即ち、シクロアルキル-S-）であることを意味する。シクロアルキルスルファニルとして、好ましくは、 C_{3-8} シクロアルキルスルファニルが挙げられ、具体的には、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニルなどがこれに含まれる。

30

【0053】

本明細書における「シクロアルキルスルフィニル」は、前記定義の「シクロアルキル」が結合したスルフィニル基（即ち、シクロアルキル-SO-）であることを意味する。シクロアルキルスルフィニルとして、好ましくは、 C_{3-8} シクロアルキルスルフィニルが挙げられ、具体的には、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル、シクロヘプチルスルフィニルなどがこれに含まれる。

【0054】

本発明に係る化合物はフリー体であっても、薬理学的に許容される塩であっても本発明に含まれる。このような「塩」としては、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。

40

【0055】

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

【0056】

無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩

50

、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N，N－ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

【0057】

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

【0058】

本発明の化合物は大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に含まれる。

さらに、本発明に係る化合物は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も、本発明の塩に含まれる。

10

【0059】

本発明に係る化合物の構造上生ずる全ての異性体（幾何異性体、光学異性体、立体異性体、互変異性体等）および異性体混合物は、本発明に包含される。

【0060】

本発明に係る化合物には、結晶多形が存在することがあり、その全ての多形体は、本発明に包含される。

【0061】

本発明に係る化合物には、そのプロドラッグが含まれる。プロドラッグとは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に還元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

20

【0062】

本発明に係る化合物には、その分子内の1つ以上の原子が同位体で置換されたものが含まれる。本発明において同位体とは、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子を意味する。本発明化合物に含まれる、同位体の置換対象となる原子の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それらの同位体には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 等が含まれる。特に、 ^3H や ^{14}C のような、放射能を発して崩壊する放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際に有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体置換体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

30

【0063】

本発明の前記式（I）で表される化合物として、好適には、以下のとおりである。

【0064】

前記Qは、好ましくは、 CH_2 である。

【0065】

前記 A^1 は、好ましくは、 CR^1 である。

【0066】

前記 R^1 は、好ましくは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、メチル基またはシアノ基であり、さらに好ましくは塩素原子である。

40

【0067】

前記 A^2 は、好ましくは、 CR^2 である。

【0068】

前記 R^2 は、好ましくは、水素原子である。

【0069】

前記 A^3 は、好ましくは、 CR^3 である。

【0070】

前記 R^3 は、好ましくは、水素原子、メチル基または塩素原子である。

50

【0071】

前記 R^4 は、好ましくは、 C_{2-4} アルキルスルホニル基、 C_{2-4} アルキルスルファニル基、または C_{2-4} アルキルスルフィニル基であり、さらに好ましくは C_{2-4} アルキルスルホニル基であり、より好ましくはエチルスルホニル基である。

【0072】

前記 B^1 は、好ましくは、CHである。

【0073】

前記 B^2 は、好ましくは、 CR^5 である。

【0074】

前記 R^5 は、好ましくは、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{2-3} アルケニル基または C_{1-3} アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基は1～5個のハロゲン原子により置換されていてもよい。前記 R^5 は、さらに好ましくはハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_2 アルケニル基または C_1 アルコキシ基を示し、該 C_{1-3} アルキル基、 C_1 アルコキシ基は1～3個のハロゲン原子により置換されていてもよい。前記 R^5 は、特に好ましくはトリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチル基、エチル基、ビニル基、塩素原子、または臭素原子である。

10

【0075】

前記 B^3 は、好ましくは、 CR^6 である。

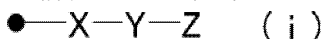
【0076】

前記 B^6 は、好ましくは、O、または NR^6 である。

20

【0077】

前記 R^6 は、好ましくは、水素原子、または下記式(i)で表わされる基を示す。



【0078】

前記Xは、好ましくは $-(CH_2)_n-$ であって、nが1または2を表わし、さらに好ましくはnが1である。

【0079】

前記Yは、好ましくは4～6員複素環を示し、さらに好ましくはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、3,3-ジメチルピペラジン、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン、アザスピロ[2.4]ヘプタン、2-オキソ-1,3-ジアジナン、1,2,5-オキサジアゼパン、2-オキソピペリジン、アゼチジン、5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン、1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、イミダゾールまたはベンゼンであり、より好ましくはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、または3,3-ジメチルピペラジンである。

30

【0080】

前記Zは、好ましくは水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 $-(CH_2)_m-NRaRb$ 、 $-NHCOCH_2Rc$ 、 $-(CH_2)_m-NHCORc$ 、 $-(CH_2)_m-ORd$ 、 $-(CH_2)_m-CONRlRm$ 、 $-(CH_2)_m-ORd$ 、 $-(CH_2)_m-CORe$ 、または5～6員複素環であって、mが0または1を表わす。さらに好ましくは、水素原子、 $-(CH_2)_m-NRaRb$ 、 $-NHCOCH_2Rc$ 、 $-(CH_2)_m-NHCORc$ 、 $-CORe$ 、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、またはテトラヒドロピランを表わす。

40

【0081】

前記Ra、Rbは、好ましくは同一又は異なって、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、 C_{4-6} シクロアルキル基、または $-SO_2CH_3$ を示し、該 C_{1-3} アルキル基、 C_{4-6} シクロアルキル基は1～3個のハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $-CONH_2$ 、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、シアノ基により置換されていてもよく、さらに好ましくは同一又は異なって、水素原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-メチルアミノエチル基または $-SO_2CH_3$ を示す。

【0082】

50

前記 R_c は、好ましくは C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 2 アルコキシ基、4～6 員複素環、4～6 員芳香族複素環またはアミノ基を示し、該 C₁ - 4 アルキル基はそれぞれ独立に 1～2 個のアミノ基、モノ C₁ - 2 アルキルアミノ基、および／またはジ C₁ - 2 アルキルアミノ基により置換されていてもよく、さらに好ましくは、C₁ - 2 アルキル基、メトキシ基またはアミノ基を示し、該 C₁ - 2 アルキル基はそれぞれ独立に 1～2 個のアミノ基、モノ C₁ - 2 アルキルアミノ基、および／またはジ C₁ - 2 アルキルアミノ基により置換されていてもよい。

【0083】

R_d は、好ましくは水素原子または C₁ - 2 アルキル基であり、該 C₁ - 2 アルキル基はそれぞれ独立に 1～2 個のアミノ基または水酸基により置換されていてもよくさらに好ましくは水素原子、メチル基、2-アミノエチル基、または 2-ヒドロキシエチル基である。

10

【0084】

前記 R_e は、好ましくは C₁ - 2 アルキル基または 4～6 員複素環を示し、該 C₁ - 2 アルキル基は 1～3 個のアミノ基で置換されていてもよく、さらに好ましくは C₁ - 2 アルキル基を示し、該 C₁ - 2 アルキル基は 1～2 個のアミノ基で置換されていてもよい。

【0085】

前記 B⁴ は、好ましくは CR⁷ である。

【0086】

前記 R⁷ は、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、C₁ - 3 アルキル基、C₁ - 3 アルコキシ基、C₂ - 3 アルケニル基、C₃ - 6 シクロアルキル基または -X² - Y² - Z² で表される基であり、さらに好ましくは、水素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、メチル基、エチル基、ビニル基、シクロプロピル基または -X² - Y² - Z² で表される基である。

20

【0087】

前記 X² は、好ましくは - (CH₂)_p - であって、p が 0 または 1 を表わす。

【0088】

前記 Y² は、好ましくは 5～6 員複素環を表わし、該 5～6 員複素環は 1～5 個の C₁ - 6 アルキル基により置換されていてもよい。さらに好ましくはピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、3, 3-ジメチルピペラジンを表わす。

30

【0089】

前記 Z² は、好ましくは水素原子、C₁ - 3 アルキル基、-NR_fR_g、5～6 員複素環を示し、該 C₁ - 3 アルキル基は 1～5 個のハロゲン原子により置換されていてもよい。さらに好ましくは水素原子、C₁ - 3 アルキル基、-NR_fR_g、ピロリジン、モルホリン、またはテトラヒドロピランを示し、該 C₁ - 3 アルキル基は 1～3 個のハロゲン原子により置換されていてもよい。

【0090】

前記 R_f、R_g は好ましくは、水素原子、C₁ - 3 アルキル基、-COCH₃、-SO₂CH₃ を表わす。

【0091】

前記 B⁵ は、好ましくは、CR⁸ である。

40

【0092】

前記 R⁸ は、好ましくは、水素原子、フッ素原子であり、さらに好ましくは水素原子である。

【0093】

このような本発明の式 (I) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は、Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) 選択的阻害作用を有する化合物として有用であり、がんの予防および／または治療、がんの浸潤・転移の予防および／または治療、線維症、炎症の予防および／または治療に有用である。

【0094】

50

前記がんとしては例えば、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病など）、悪性リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫など）、脳腫瘍、神経芽細胞腫、神経膠腫、甲状腺癌、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、胃癌、大腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、胆嚢癌、皮膚癌、悪性黒色種、腎癌、腎盂尿管癌、膀胱癌、子宮癌、精巣癌、前立腺癌が挙げられ、好ましくは非小細胞肺癌、膵癌、子宮内膜癌、脳腫瘍、胆管癌、大腸癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌が挙げられる。

【0095】

前記線維症、炎症としては例えば、肝線維症、腎線維症、肺線維症、強皮症／全身性硬化症、骨髄線維症、心内膜心筋線維症、肝炎（非アルコール性脂肪肝炎、アルコール性肝炎、薬剤性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変）、糖尿病性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、IgA腎症、膜性腎症、L鎖沈着病、ループス腎炎、クリオグロブリン血症性腎炎、HIV関連腎炎、紫斑病性腎炎、膜性増殖性腎炎、管内増殖性腎炎、メサングウム増殖性腎炎、半月体形成性腎炎、間質性腎炎、高血圧性腎硬化症、抗GBM腎炎(Goodpasture syndrome)、HCV、HBV関連腎症、ANCA腎炎、アルポート症候群、慢性膵炎、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症などが挙げられる。

【0096】

本発明にかかる化合物もしくはその塩は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

【0097】

例えば、経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

【0098】

これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

【0099】

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが挙げられる。

【0100】

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが挙

10

20

30

40

50

げられる。

【0101】

崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が挙げられる。

【0102】

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

【0103】

着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

10

【0104】

これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

【0105】

外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。

20

【0106】

また、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

【0107】

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。

30

【0108】

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

【0109】

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-1000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1μg/kg-3000μg/kgであり、好ましくは約3μg/kg-1000μg/kgである。

40

【0110】

本発明にかかる化合物の製造においては、原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。

【0111】

用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質

50

をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。

【0112】

種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

【0113】

本発明にかかる化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの溶媒和物の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明

10

【0114】

本発明にかかる化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

【0115】

本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

【0116】

以下に、本発明の化合物の一般的製造方法および実施例を示す。

20

本発明の化合物は様々な方法によって合成することができるが、その一部を以下のスキームで説明する。スキームは例示であり、本発明は、明示された化学反応および条件だけに制限されない。以下のスキームでは、明解にするために一部の置換基が除外されていることがあるが、これらはスキームの開示の制限を意図するものではない。本発明の代表的化合物は、適切な中間体、公知の化合物、および、試薬を用いて合成することができる。

【0117】

以下の一般的製造方法および実施例において汎用される略号、化学式に対応する試薬や溶媒の名称を以下に記す。

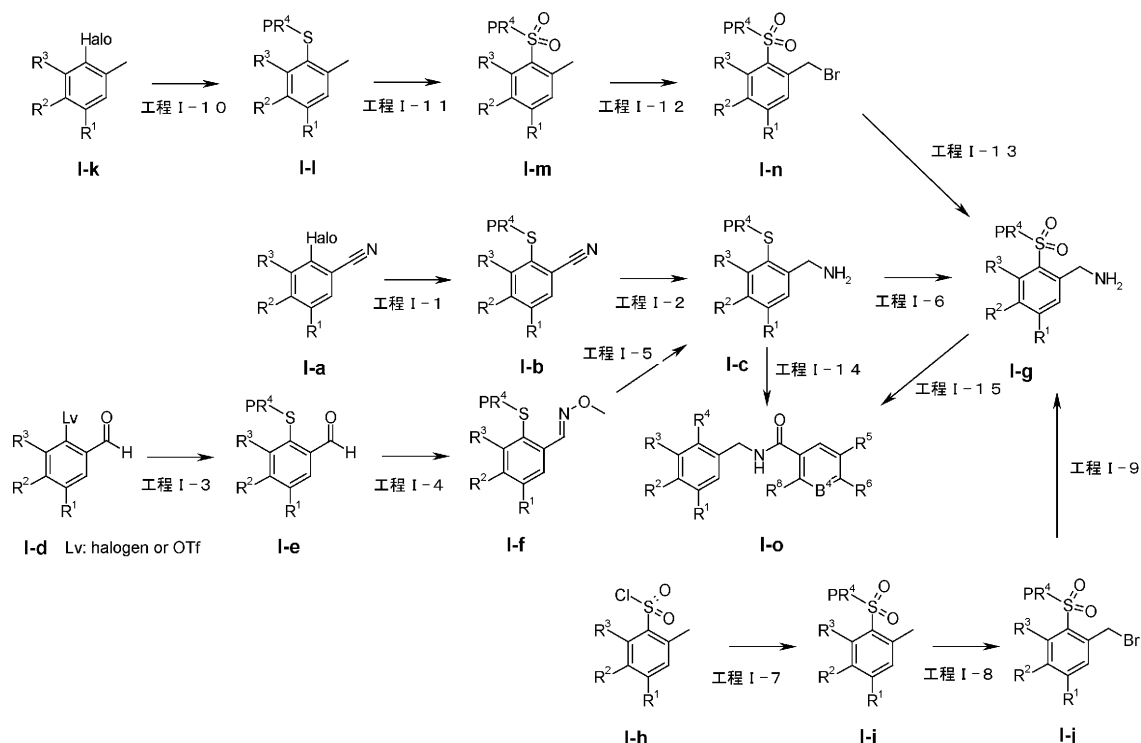
A c O H	酢酸	
A D m i x	Asymmetric Dihydroxylation Mix	30
A I B N	アゾビスイソブチロニトリル	
B I N A P	2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル	
B o c	t-ブトキシカルボニル	
B o c ₂ O	二炭酸ジ-t-ブチル	
B O P	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリシジメチルアミノホスホニウム塩またはその誘導体	
B P O	過酸化ベンゾイル	
9-B B N	9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン	
C P M E	シクロペンチルメチルエーテル	
D B U	1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン	40
D C E	1, 2-ジクロロエタン	
D C C	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
D C M	ジクロロメタン	
D E A D	アゾジカルボン酸ジエチル	
D I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M A	ジメチルアセトアミド	
D M A P	N, N-ジメチル-4-アミノピリジン	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D M T-MM	4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4	50

ーメチルモルホリニウムクロリド		
D P P A	ジフェニルリン酸アジド	
d p p f	1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
E t O H	エタノール	
2 - P r O H	2-プロパノール	
E t O A c	酢酸エチル	
H A T U	O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-	
テトラメチルウロニウム	ヘキサフルオロリン酸塩	
H B T U	O- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N', N'-テトラメ	
チルウロニウム	ヘキサフルオロリン酸塩	10
H O B T	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
L i H M D S	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (=リチウムヘキサメチルジ	
シラジド		
m - C P B A	m-クロロ過安息香酸	
N M P	N-メチルピロリドン	
N B S	N-ブロモスクシンイミド	
N C S	N-クロロスクシンイミド	
N I S	N-ヨードスクシンイミド	
n B u p A d ₂	ジ (1-アダマンチル) -n-ブチルホスフィン	20
M e O H	メタノール	
S - P h o s	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	
T B M E	t e r t -ブチルメチルエーテル	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
W S C D I	1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸	
塩		
X - P h o s	2', 4', 6'-トリイソプロピル-2- (ジシクロヘキシルホスフィ	
ノ) ビフェニル		30

【0118】

製造方法 I

式 (I I) において、QがCH₂、R⁴がスルファニル基もしくはスルホニル基、R⁶がHもしくはハロゲンの場合の骨格を構築する方法の一つである。



10

【0119】

工程 I-1

ハロベンゾニトリル誘導体 I-a の炭素-硫黄結合生成によるスルファニル化工程である。当工程は、ハロベンゾニトリル誘導体 I-a を塩基の存在下、PR⁴ に対応するアルキルチオールまたはアリールチオール試薬と反応させることで実施可能である。チオール試薬としては、メタンチオール、エタンチオール、n-プロピルチオール、i-プロピルチオールなどの非環状アルキルチオール、シクロペンチルチオールなどの環状アルキルチオール、フェニルチオールなどのアリールチオールを挙げることができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、t-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DBU等の有機塩基が挙げられる。好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶媒としては、DMF、DMA、DMSO、ジクロロメタン、THF、アセトニトリルおよび、それらの混合物を挙げることができ、好ましくは、DMFである。また、国際公開公報WO2009/131245に記載の方法のように、ハロベンゾニトリル誘導体 I-a を PR⁴ に対応する金属アルキル/アリールチオラートと DMF などの極性溶媒中、加熱下、反応させることでも実施可能である。さらに別法として、国際公開公報WO2006/038741に記載の方法のように、ハロベンゾニトリル誘導体 I-a を Pd 触媒、Pd 触媒配位子、塩基の存在下、1,4-ジオキサンなどの極性溶媒中、PR⁴ に対応する非環状アルキルチオールと加熱反応させることでも実施可能である。このとき、Pd 触媒として好ましくは Pd₂(dba)₃、Pd 触媒配位子として好ましくは Xantphos、塩基として好ましくは N,N-ジイソブチルエチルアミン、溶媒として好ましくは 1,4-ジオキサンである。

30

40

【0120】

工程 I-2

スルファニルベンゾニトリル誘導体 I-b の還元工程である。当工程は、スルファニルベンゾニトリル誘導体 I-b を還元剤と反応させることにより、ニトリル基を還元することで実施可能である。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、セレクトリド、スーパーヒドリド、水素化ホウ素ナトリウム-ニッケルクロリドなどの金属還元剤、ボラン-THF 錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体などのホウ素還元剤などが挙げられる。好ましくは、水素化リチウムアルミニウム、ボラン-THF 錯体である。溶媒としては、THF、ジメチルエーテル、ジメトキシエタンなどが挙

50

げられる。好ましくは、THFである。

【0121】

工程 I-3

アルデヒド誘導体 I-d の炭素-硫黄結合生成によるスルファニル化工程である。当工程は、アルデヒド誘導体 I-d を PR^4 に対応する金属アルキル/アリアルチオラートと加熱下、反応させることで実施可能であり、例えば、国際公開公報 WO 2009/131245 に記載の方法を参考にすることができる。金属アルキル/アリアルチオラートとしては、ナトリウムエタンチオラート、ナトリウムメタンチオラート、カリウムエタンチオラートなどを挙げるができる。溶媒としては、DMF、DMA、DMSO、ジクロロメタン、THF、アセトニトリルおよび、それらの混合物を挙げることができ、好ましくは、DMF である。加熱は、 $50^{\circ}C \sim 90^{\circ}C$ が好ましい。また、工程 I-1 に挙げた記載の方法のように、アルデヒド誘導体 I-d を PR^4 に対応するアルキルまたはアリアルチオール試薬と反応させることでも実施可能である。さらに別法として、国際公開公報 WO 2006/038741 に記載の方法のように、アルデヒド体 I-d を Pd 触媒、Pd 触媒配位子、塩基の存在下、1,4-ジオキサンなどの極性溶媒中、 PR^4 に対応する非環状アルキルチオールと加熱反応させることでも実施可能である。

10

【0122】

工程 I-4

スルファニルベンゾアルデヒド誘導体 I-e のオキシム化工程である。当工程は、塩基の存在下、アルデヒド体 I-e を O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることで実施可能である。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソブチルエチルアミン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジンなどが挙げられるが、好ましくはピリジンである。反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、THF、アセトニトリル、CPME などが挙げられる。塩基としてピリジンを用いたときは、溶媒は用いずともよい。

20

【0123】

工程 I-5

O-メチルオキシム誘導体 I-f の還元工程である。当工程は、O-メチルオキシム誘導体 I-f を加熱下、ホウ素試薬と反応させ、その後、酸処理することで、実施可能である。ホウ素試薬としては、ボラン-THF 錯体、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、テキシルボラン、9-BBN などのホウ素還元剤などが挙げられるが、好ましくはボラン-THF 錯体である。酸としては、塩酸溶液などが挙げられるが、好ましくは、塩酸水溶液である。溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられ、好ましくは THF である。加熱は、 $50^{\circ}C$ から $90^{\circ}C$ の間で行うとよい。

30

【0124】

工程 I-6

スルファニルベンジルアミン誘導体 I-c のスルホキシド誘導体への変換工程である。当工程は、遊離の一級アミンを Boc 基などで保護した後、mCPBA、tBuOOH、 H_2O_2 、オキソン、過マンガン酸カリウムなどの過酸で酸化しスルホキシドへと変換し、塩酸処理することにより Boc 基の脱保護を行うことで実施可能であり、国際公開公報 WO 2009/131245 に記載の方法を参考にしている。保護基としては好ましくは Boc 基、酸化剤としては、好ましくは mCPBA である。得られたスルホニルベンジルアミン誘導体 I-g は、塩酸塩として単離することもできる。

40

【0125】

工程 I-7

塩化スルホニル誘導体 I-h のアルキル化工程である。当工程は、塩化スルホニル誘導体 I-h を加熱下、還元剤を用いてスルフィナートへと系中にて変換し、その後、アルキル剤で処理することによりアルキル化を行うことで実施可能である。例えば、Bioorg. Med. Chem. 13 (2005) 397-416 の方法で実施可能である。スルフィナートへの還元剤としては好ましくは亜硫酸ナトリウムであり、アルキル剤としては

50

ハロゲン化アルキルや2-ハロカルボン酸などが挙げられるが、好ましくはヨウ化エチルなどのヨウ化アルキルである。

【0126】

工程I-8

スルホニルトルエン誘導体I-iのプロモ化工程である(Wohl-Ziegler反応)。当工程は、スルホニルトルエン誘導体I-iを加熱下、触媒量のラジカル開始剤存在下、プロモ化剤と反応させることで実施可能である。プロモ化剤としては、NBSやN-ブロモイミドなどが挙げられるが、好ましくはNBSである。ラジカル開始剤としては、過酸化ベンゾイル、AIBNなどが挙げられるが、好ましくは過酸化ベンゾイルである。溶媒としては、四塩化炭素、ベンゼン、シクロヘキサン、アセトニトリルなどが挙げられるが、好ましくは四塩化炭素である。加熱温度は好ましくは80℃以上である。

10

【0127】

工程I-9

ベンジルブロミド誘導体I-jのアミノ化工程である。当工程は、ベンジルブロミド誘導体I-jをアミノ化剤と反応させることで実施可能である。アミノ化剤としては、アンモニア水、液体アンモニア、アンモニアガスなどが挙げられるが、好ましくはアンモニア水であり、溶媒としては、プロトン性アルコール溶媒、水、THF、およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエタノールである。

【0128】

工程I-10

ハロベンゼン誘導体I-kの炭素-硫黄結合生成によるスルファニル化工程である。当工程は、ハロベンゼン誘導体I-kを PR^4 に対応する金属アルキル/アリールチオラートと加熱下、反応させることで実施可能であり、例えば、国際公開公報WO2009/131245に記載の方法を参考にすることができる。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-3と同様である。

20

【0129】

工程I-11

スルファニルトルエン誘導体I-lのスルホキシドへの酸化工程である。当工程は、スルファニルトルエン誘導体I-lを酸化剤と反応させることで実施可能である。酸化剤としては、mCPBA、tBuOOH、 H_2O_2 、オキシソ、過マンガン酸カリウムなどの過酸が挙げられるが、好ましくは2当量以上のmCPBAであり、溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、酢酸エチルである。

30

【0130】

工程I-12

スルホニルトルエン誘導体I-mのプロモ化工程である(Wohl-Ziegler反応)。当工程は、スルホニルトルエン誘導体I-mを加熱下、触媒量のラジカル開始剤存在下、プロモ化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-8と同様である。

【0131】

工程I-13

ベンジルブロミド誘導体I-nのアミノ化工程である。当工程は、ベンジルブロミド誘導体I-nをアミノ化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-9と同様である。

40

【0132】

工程I-14

スルファニルベンジルアミン誘導体I-cのアミド化工程である。当工程は、スルファニルベンジルアミン誘導体I-cを縮合剤および塩基存在下、対応するカルボン酸と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。縮合剤としては、WSCDI、HBTU、HATU、BOP、DCC、DPPA、DMT-MMなどが挙げられるが、好ましくはWSCDI、HBTU、HATUであり、塩基としては3級ア

50

ミンなどが挙げられるが好ましくはN, N-ジイソブチルエチルアミンである。上記の条件において、縮合補助剤としては、HOB T、HO O B Tなどが挙げられるが、好ましくはHOB Tであり、溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、THF、DMFなどである。

【0133】

工程 I-15

スルホニルベンジルアミン誘導体 I-g のアミド化工程である。スルホニルベンジルアミン誘導体 I-g を縮合剤および塩基存在下、対応するカルボン酸と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-14 と同様である。

【0134】

製造方法 I I

式 (I I) において、Q が CH_2 、 R^4 がスルフィニル基、 R^6 が H もしくはハロゲンの場合の骨格を構築する方法の一つである。



【0135】

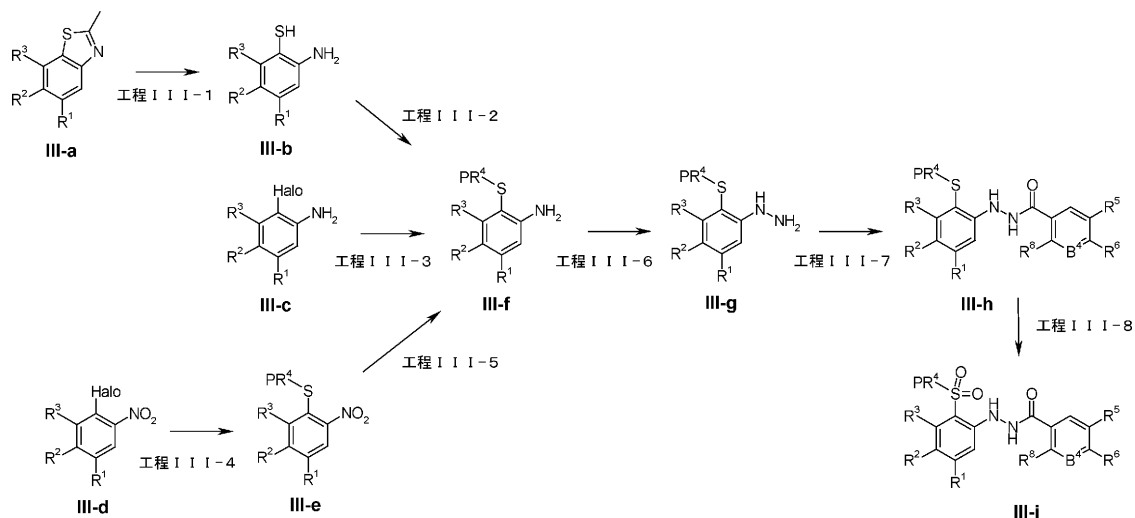
工程 I I-1

スルファニル誘導体 I I-a のスルフィニル化工程である。当工程は、スルファニル誘導体 I I-a を酸化剤と反応させることで実施可能であり、得られるスルファニル誘導体 I I-b はラセミ体である。酸化剤としては、mCPBA、tBuOOH、 H_2O_2 、オキシソ、過マンガン酸カリウムなどの過酸が挙げられるが、好ましくはmCPBAであり、好ましい試薬の当量は0.9~1.0当量である。溶媒としては、非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、酢酸エチルである。

【0136】

製造方法 I I I

式 (I I) において、Q が NH、 R^4 がスルファニル基もしくはスルホニル基、 R^6 が H の場合の骨格を構築する方法の一つである。



【0137】

工程 I I I-1

ベンゾチアゾール誘導体 I I I-a の加水分解によるチアゾール環開裂工程である。当工程は、ベンゾチアゾール誘導体 I I I-a を加熱下、無機塩基と反応させ、加水分解を

10

20

30

40

50

行うことで実施可能である。例えば、J. Med. Chem. 2002, 45, 2229-2239の方法で実施可能である。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムなどが挙げられるが、好ましくは水酸化ナトリウムである。溶媒としては、エチレングリコール、水、ジメトキシエタンおよび上記の混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエチレングリコールと水の混合溶媒である。加熱は、好ましくは100℃以上である。

【0138】

工程III-2

チオフェノール誘導体III-bのアルキル化工程である。当工程は、チオフェノール誘導体III-bを塩基および相間移動触媒存在下、PR⁴に対応するアルキル化剤と反応させることで実施可能である。アルキル化剤としては、ヨウ化アルキル、臭化アルキル、アルキルトリフラート、アルキルメシラートなどが挙げられるが、好ましくはヨウ化エチルなどのヨウ化アルキルである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等の無機塩基、あるいは、DBU、t-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン等の有機塩基が挙げられる。好ましくは、炭酸セシウム、炭酸カリウム、DBUである。相間移動触媒としては、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウムなどが挙げられる。溶媒としては非プロトン性極性溶媒やエーテル系溶媒が挙げられるが、好ましくはDMF、THFである。

10

【0139】

工程III-3

ハロベンゼン誘導体III-cのスルファニル化工程である。当工程は、ハロベンゼン誘導体III-cをPR⁴に対応する金属アルキル/アリアルチオラートと加熱下、反応させることで実施可能であり、例えば、国際公開公報WO2009/131245に記載の方法を参考にすることができる。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-3と同様である。

20

【0140】

工程III-4

ハロニトロベンゼン誘導体III-dのスルファニル化工程である。当工程は、ハロニトロベンゼン誘導体III-dを塩基の存在下、PR⁴に対応するアルキルチオールまたはアリアルチオール試薬と反応させることで実施可能である。チオール試薬としては、メタンチオール、エタンチオール、n-プロピルチオール、i-プロピルチオールなどの非環状アルキルチオール、シクロペンチルチオールなどの環状アルキルチオール、フェニルチオールなどのアリアルチオールを挙げることができる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、t-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DBU等の有機塩基が挙げられる。好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶媒としては、DMF、DMA、DMSO、ジクロロメタン、THF、アセトニトリルおよび、それらの混合物を挙げることができ、好ましくは、DMFである。

30

【0141】

工程III-5

スルファニルニトロベンゼン誘導体III-eのアミノ化(還元)工程である。当工程は、スルファニルニトロベンゼン誘導体III-eを酸性条件下、金属還元剤と反応させることで実施可能である。例えば、特許(EP1065204)記載の方法を参考にすることができる。還元剤としては、鉄粉末、亜鉛粉末、すず試薬などが挙げられるが、好ましくは鉄粉末である。添加される酸としては、塩化アンモニウム、酢酸、塩酸などが挙げられるが、好ましくは塩化アンモニウムである。溶媒としては、プロトン性アルコール溶媒、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエタノールと水の混合溶媒である。

40

【0142】

50

工程 I I I - 6

スルファニルアニリン誘導体 I I I - f のヒドラジニル化工程である。当工程は、スルファニルアニリン誘導体 I I I - f を強酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（G r i e s s 反応）、これを単離することなく金属還元剤と反応させることにより、実施可能である。ジアゾニウム塩への変換に用いる亜硝酸塩は、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。ジアゾニウム塩からフェニルヒドラジンへの還元を用いる金属還元剤は、好ましくは、塩化すず（I I）である。溶媒としては、プロトン性酸性溶媒が挙げられるが、好ましくは、塩酸水溶液である。

【0143】

工程 I I I - 7

スルファニルフェニルヒドラジン誘導体 I I I - g のアミド化工程である。当工程は、スルファニルフェニルヒドラジン誘導体 I I I - g を対応するカルボン酸と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 14 と同様である。

【0144】

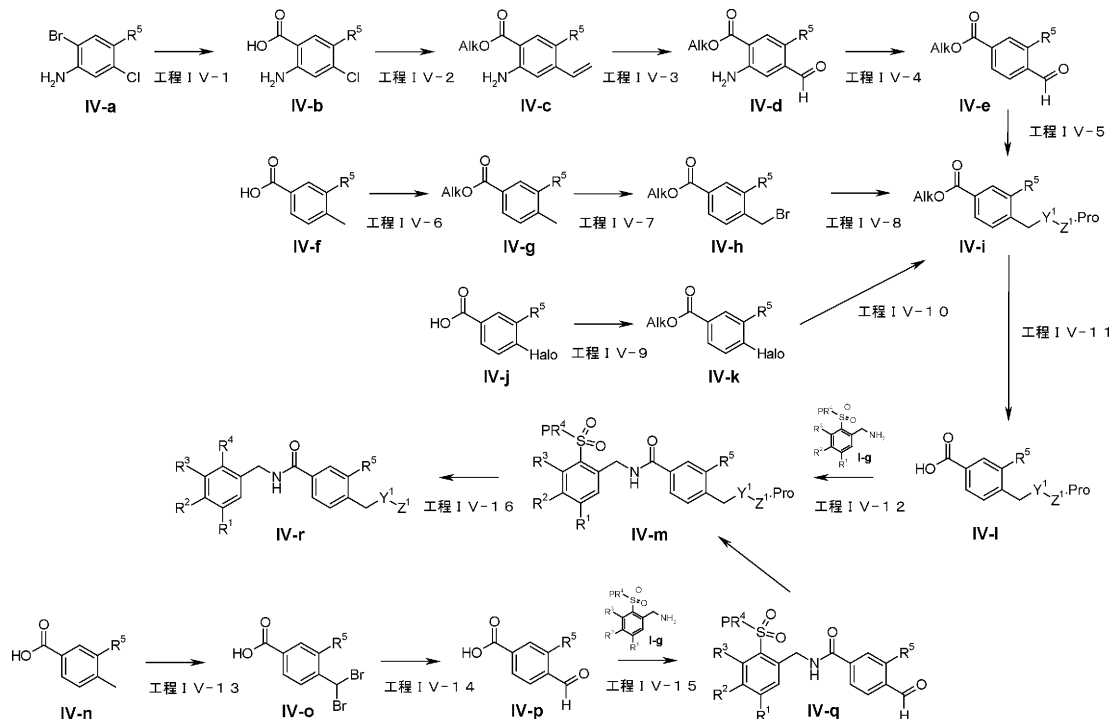
工程 I I I - 8

スルファニルケトヒドラジン誘導体 I I I - h のスルホキシドへの酸化工程である。当工程は、スルファニルケトヒドラジン誘導体 I I I - h を酸化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I - 11 と同様である。

【0145】

製造方法 I V

式（I I）において、Q が CH_2 、 R^4 がスルホニル基、 B^4 が CH 、 R^6 が $\text{X}^1 \text{Y}^1 \text{Z}^1$ で表わされる場合の骨格を構築する方法の一つである。



【0146】

工程 I V - 1

ブロモアニリン誘導体 I V - a から安息香酸誘導体 I V - b への3段階変換工程である。当工程は、ブロモアニリン誘導体 I V - a のアミノ基を塩基性条件下、ジ B o c 基により保護し、保護体を単離精製した後、引き続き、 -78°C 下にて n -ブチルリチウムで処理し、 t -ブトキシカルボニル基を転位させ、さらに酸性条件下にて、エステルの t -B u 基とアミン保護基の B o c 基を共に脱保護することにより実施可能である。S Y N L E T T 20 (2005) 3107-3108 の方法を参考にした。ジ B o c 化の条件にお

10

20

30

40

50

いては、好ましくは触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加え、溶媒としてはハロメタン系やエーテル系の非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはTHFである。t-ブトキシカルボニル基転位においては、溶媒としては強塩基性にて安定な非プロトン性溶媒が挙げられるが、好ましくはTHFである。t-Bu基とBoc基の脱保護においては、酸として塩酸、硫酸、TFAなどが挙げられるが、好ましくはTFAであり、溶媒としては、好ましくは、ジクロロメタンである。

【0147】

工程IV-2

安息香酸誘導体IV-bからビニル安息香酸エステル体IV-cへの2段階変換工程である。当工程は、塩基性条件下においてアルキル化剤によるエステル化を行い、単離精製した後、塩基、ビニル化試薬存在下、Pd触媒を用いた加熱反応を行うことで実施可能である。エステル化においては、アルキル化剤としてはハロアルキルが挙げられるが、好ましくはヨウ化アルキルである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、t-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DBU等の有機塩基が挙げられるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶媒としては、非プロトン性極性溶媒やエーテル系溶媒などが挙げられるが、好ましくはDMFである。ビニル化においては、Pd触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムに代表される0価のPd錯体が挙げられるが、好ましくは、酢酸パラジウム、配位子としてX-PhosやBuPAd2を用いたものである。ビニル化剤としては、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム、ビニルボロン酸、ビニルボロン酸エステルなどが挙げられるが、好ましくは、ビニルトリフルオロホウ酸カリウムである。塩基としては、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウムである。溶媒においては、好ましくはトルエン-水の混合溶媒である。

【0148】

工程IV-3

ビニルベンゼン誘導体IV-cからベンズアルデヒド誘導体IV-dへの2段階変換工程である。当工程は、ビニルベンゼン誘導体IV-cをオスミウム試薬によるジヒドロキシル化を行い、単離精製した後、グリコール開裂を行うことで実施可能である。例えば、国際公開公報WO2010/065760に記載の方法などを参考にすることができる。ジヒドロキシル化においては、オスミウム試薬として四酸化オスミウム、AD-mixなどが挙げられるが、好ましくはAD-mix- α もしくはAD-mix- β である。溶媒としては、水溶性溶媒と水との混合溶媒が挙げられるが、好ましくはt-BuOHと水との混合溶媒である。グリコール開裂においては、酸化剤としてメタ過ヨウ素酸ナトリウム、四酢酸鉛などが挙げられるが、好ましくはメタ過ヨウ素酸ナトリウムである。溶媒としては、有機溶媒と水との混合溶媒か酢酸溶液などが挙げられるが、好ましくはTBMEと水との混合溶媒である。

【0149】

工程IV-4

アニリン誘導体IV-dからの脱アミノ化工程である。当工程は、アニリン誘導体IV-dを、酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（Gries reaction）、これを単離することなく還元することにより、実施可能である。ジアゾニウム塩への変換に用いる亜硝酸塩は、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。ジアゾニウム塩の還元における還元剤としては、好ましくは蟻酸であり、また、この蟻酸を溶媒としても用いることもできる。

【0150】

工程IV-5

ベンズアルデヒド誘導体IV-eからの還元的アミノ化によるC-N結合生成工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体IV-eを還元剤の存在下、Y1-Z1-Proに対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、2-ピコリ

10

20

30

40

50

ンーボランなどが挙げられるが、好ましくは水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムである。溶媒としては、ハロメタン系溶媒やエーテル系溶媒などが挙げられるが、好ましくはクロロホルム、ジクロロメタン、THFである。

【0151】

工程IV-6

安息香酸誘導体IV-fからのエステル化工程である。当工程は、安息香酸誘導体IV-fを塩基の存在下、アルキル化剤と反応させることで実施可能である。アルキル化剤としてはハロアルキルが挙げられるが、好ましくはヨウ化アルキルである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、*t*-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DBU等の有機塩基が挙げられるが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。溶媒としては、非プロトン性極性溶媒が挙げられるが、好ましくはDMFである。

10

【0152】

工程IV-7

安息香酸エステル誘導体IV-gからのプロモ化工程である(Wohl-Ziegler反応)。当工程は、安息香酸エステル誘導体IV-gを加熱下、触媒量のラジカル開始剤存在下、プロモ化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-8と同様である。

【0153】

工程IV-8

臭化ベンジル誘導体IV-hからの置換反応によるC-N結合生成工程である。当工程は、臭化ベンジル誘導体IV-hを塩基の存在下、Y1-Z1-Proに対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、あるいは、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソブチルエチルアミン、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン*t*-BuOK、LDA、LiHMDS、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン、DBUなどの有機塩基が挙げられるが、好ましくはトリエチルアミンや炭酸カリウムである。溶媒としては、ハロメタン系溶媒、エーテル系溶媒や非プロトン性極性溶媒などが挙げられるが、好ましくはジクロロメタン、THF、DMFである。

20

30

【0154】

工程IV-9

安息香酸誘導体IV-jからのエステル化工程である。当工程は、安息香酸誘導体IV-jを塩基の存在下、アルキル化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程IV-6と同様である。

【0155】

工程IV-10

ハロ安息香酸エステル誘導体IV-kからのSuzuki-Molanderカップリング反応によるC-C結合生成工程である。当工程は、ハロ安息香酸エステル誘導体IV-kを、パラジウム試薬、塩基の存在下、CH₂-Y1-Z1-Proに対応するMolander試薬(カリウムトリフルオロボラート誘導体)と加熱反応させることで実施可能である。このとき必要に応じて、パラジウムリガンド用試薬を加える。例えば、Acc. Chem. Res. 2007, 40, 275-286の方法で実施可能である。Pd試薬としては、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体などが代表として挙げられるが、好ましくは酢酸パラジウムである。パラジウムリガンド用試薬としては、X-Phos、S-Phos、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィンなどが挙げられるが、好ましくはX-Phos、S-Phos、*n*BuPAd₂である。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、りん酸三カリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、*t*-ブチルアミン、

40

50

N, N-ジイソブチルエチルアミン、ピリジンなどの有機アミンが挙げられるが、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸セシウムである。溶媒としては、アルコール、トルエン、THFおよびそれらと水の混合溶媒が挙げられ、好ましくは、THFと水の混合溶媒、トルエン、トルエンと水の混合溶媒である。

【0156】

工程IV-11

安息香酸エステル誘導体IV-iからの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体IV-iを無機塩基と反応させることで実施可能である。無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどが挙げられるが、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムである。溶媒としては、アルコール、水、およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくはエタノール水溶液、もしくはメタノール水溶液である。反応が遅い場合は、40℃から60℃にて加熱するとよい。

10

【0157】

工程IV-12

安息香酸誘導体IV-lからの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体IV-lを縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体I-gと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-14と同様である。

【0158】

工程IV-13

トルエン誘導体IV-nからのジブロモ化工程である（Wohl-Ziegler反応）。当工程は、トルエン誘導体IV-nを加熱下、触媒量のラジカル開始剤存在下、ブロモ化剤と反応させることで実施可能である。ブロモ化剤としては、NBSやN-ブロモイミドなどが挙げられるが、好ましくは2当量以上のNBSである。ラジカル開始剤としては、過酸化ベンゾイル、AIBNなどが挙げられるが、好ましくは過酸化ベンゾイルである。溶媒としては、四塩化炭素、ベンゼン、シクロヘキサン、アセトニトリルなどが挙げられるが、好ましくは四塩化炭素である。加熱温度は好ましくは80℃以上であり、加熱還流させるとよい。

20

【0159】

工程IV-14

ジブロモトルエン誘導体IV-oからのアルデヒド化工程である。当工程は、ジブロモトルエン誘導体IV-oを加熱下、硝酸銀と反応させることで実施可能である。例えば、J. Chem. Soc. (1939) 781の方法で実施可能である。溶媒としては、水、水溶性溶媒、およびそれらの混合溶媒が挙げられるが、好ましくはアセトン水溶液である。加熱温度は好ましくは60℃である。

30

【0160】

工程IV-15

安息香酸アルデヒド誘導体IV-pからの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸アルデヒド誘導体IV-pを塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体I-gと反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-14と同様である。

40

【0161】

工程IV-16

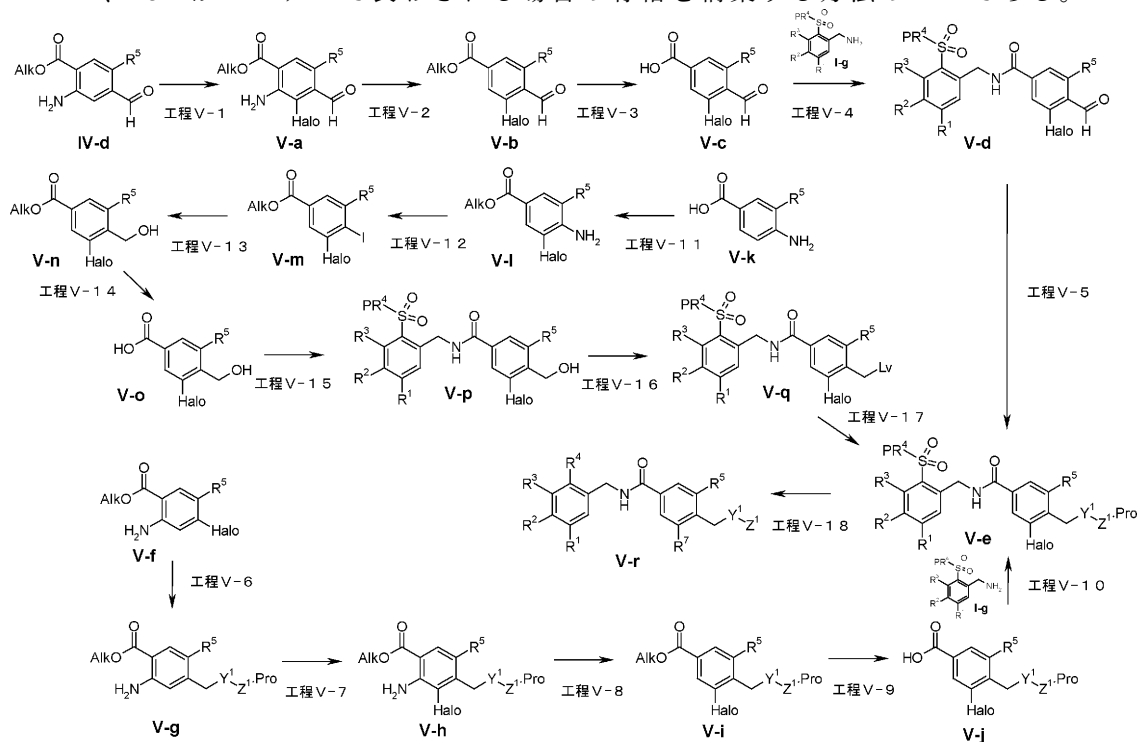
保護アミン誘導体IV-mからのアミン保護基の脱保護工程である。ここで言う保護基とは、主に、Boc基を指す。当工程は、保護アミン誘導体IV-mを強酸性条件下、反応させることで実施可能である。酸としては、TFA、塩酸、硫酸、メシル酸、ルイス酸などが挙げられるが、好ましくはTFA、塩酸である。溶媒としては、ジクロロメタン、酢酸エチル、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、水およびそれらの混合溶媒などが挙げられるが、好ましくは、ジクロロメタン、酢酸エチル、1,4-ジオキサンである。

50

【0162】

製造方法V

式(I I)において、Qが CH_2 、 R^4 がスルホニル基、 B^4 が CR^7 、 R^6 が $\text{X}^1\text{Y}^1\text{Z}^1$ 、 R^7 がハロゲンで表わされる場合の骨格を構築する方法の一つである。



10

20

【0163】

工程V-1

ベンズアルデヒド誘導体IV-dのハロゲン化工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体IV-dを加熱下、ハロゲン化剤と反応させることで実施可能である。反応の進行が遅い場合は、酸や触媒量のラジカル開始剤を加えるとよい。ハロゲン化剤としては、N-ハロゲンコハク酸イミド、ハロ化スルフルル、酸性条件下や還元鉄粉存在下での塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられるが、好ましくは、N-ハロゲンコハク酸イミドである。溶媒としては、非プロトン性極性溶媒、ハロメタン系溶媒、エーテル系溶媒、アルコール、水などが挙げられるが、好ましくはDMFである。

30

【0164】

工程V-2

アニリン誘導体V-aからの脱アミノ化工程である。当工程は、アニリン誘導体V-aを、酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後(Griess反応)、これを単離することなく還元することにより、実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程IV-4と同様である。

【0165】

工程V-3

安息香酸エステル誘導体V-bからの鹼化(加水分解)工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体V-bを無機塩基と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程IV-11と同様である。

40

【0166】

工程V-4

安息香酸誘導体V-cからの縮合(アミド化)工程である。当工程は、安息香酸誘導体V-cを縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体I-gと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-14と同様である。

【0167】

50

工程 V-5

ベンズアルデヒド誘導体 V-d からの還元的アミノ化による C-N 結合生成工程である。当工程は、ベンズアルデヒド誘導体 V-d を還元剤の存在下、Y1-Z1-Pro に対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 IV-5 と同様である。

【0168】

工程 V-6

ハロ安息香酸エステル誘導体 V-f からの Suzuki-Molander カップリング反応による C-C 結合生成工程である。当工程は、ハロ安息香酸エステル誘導体 V-f を、パラジウム試薬、塩基の存在下、CH₂-Y1-Z1-Pro に対応する Molander 試薬（カリウムトリフルオロボラート誘導体）と加熱反応させることで実施可能である。このとき必要に応じて、パラジウムリガンド用試薬を加える。例えば、Acc. Chem. Res. 2007, 40, 275-286 の方法で実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 IV-10 と同様である。

【0169】

工程 V-7

安息香酸エステル誘導体 V-g のハロゲン化工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体 V-g をハロゲン化剤と反応させることで実施可能である。反応の進行が遅い場合は、加熱もしくは酸や触媒量のラジカル開始剤を加えるとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 V-1 と同様である。

【0170】

工程 V-8

アニリン誘導体 V-h からの脱アミノ化工程である。当工程は、アニリン誘導体 V-h を、酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（Gries reaction）、これを単離することなく還元することにより、実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 IV-4 と同様である。

【0171】

工程 V-9

安息香酸エステル誘導体 V-i からの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体 V-i を無機塩基と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 IV-11 と同様である。

【0172】

工程 V-10

安息香酸誘導体 V-j からの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体 V-j を縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体 I-g と反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 I-14 と同様である。

【0173】

工程 V-11

安息香酸誘導体 V-k からのハロゲン化およびエステル化の2段階変換工程である。ハロゲン化工程は、安息香酸誘導体 V-k をハロゲン化剤と反応させることで実施可能である。反応の進行が遅い場合は、加熱もしくは酸や触媒量のラジカル開始剤を加えるとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程 V-1 と同様である。エステル化工程は、上記のハロゲン化工程で得られたハロ安息香酸誘導体を酸性条件下、Alk に対応するアルコールと加熱反応させることにより実施可能である。アルコールとしては、低級アルコールなどが挙げられるが、好ましくは、メタノールである。酸としては、無機酸などが挙げられるが、好ましくは硫酸である。

【0174】

工程 V-12

アニリン誘導体 V-l からのヨウ素化工程である。当工程は、アニリン誘導体 V-l を

酸性条件下、亜硝酸塩を用いてジアゾニウム塩へと変換した後（G r i e s s 反応）、これを単離することなく、ヨウ化金属と反応させることにより（S a n d m e y e r 反応）、実施可能である。ジアゾニウム塩への変換に用いる亜硝酸塩は、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。酸としては、硫酸、塩酸、メシル酸などが挙げられるが、好ましくは硫酸である。このとき、溶媒としてはトリフルオロエタノール、DMF、アセトニトリルなどの極性溶媒が挙げられるが、好ましくはトリフルオロエタノールである。ヨウ化金属としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウムが挙げられるが、好ましくはヨウ化カリウムである。

【0175】

工程V-13

ヨウ化ベンゼン誘導体V-mからのホルミル化および還元の2段階変換工程である。当工程は、ヨウ化ベンゼン誘導体V-mを有機金属試薬によるメタル化を行った後、ホルミル化剤と反応させ、ベンズアルデヒド誘導体へ変換した後、単離することなくヒドリド還元剤と反応させることにより、実施可能である。メタル化剤としては、グリニャール試薬やその他のアルキル金属などが挙げられるが、好ましくは臭化イソプロピルマグネシウムである。ホルミル化剤としては、N-ホルミルモルホリン、DMF、蟻酸メチル、N-メチル-N-ピリジン-2-イルホルムアミドなどが挙げられるが、好ましくはN-ホルミルモルホリンである。ヒドリド還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、セレクトリドなどが挙げられるが、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。溶媒としては、エーテル系溶媒や芳香族系溶媒などが挙げられるが、好ましくはTHFである。

【0176】

工程V-14

安息香酸エステル誘導体V-nからの鹼化（加水分解）工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体V-nを無機塩基と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I V-11と同様である。

【0177】

工程V-15

安息香酸誘導体V-oからの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体V-oを縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体I-gと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I-14と同様である。

【0178】

工程V-16

ベンジルアルコール誘導体V-pからの脱離基導入工程（ハロゲン化、もしくはスルホナート化）である。当工程は、ベンジルアルコール誘導体V-pをハロゲン化試薬、もしくはスルホナート化試薬と反応させることにより実施可能である。ハロゲン化試薬によるハロゲン化は、四臭化炭素、N-ブロモコハク酸イミド、ジブロモイソシアヌル酸などによるブロモ化が好ましく、さらに好ましくはトリフェニルホスフィン存在下、四臭化炭素と反応させるものである。スルホナート化試薬によるスルホナート化としては、メタンスルホニル化、p-トルエンスルホニル化、トリフラート化が挙げられるが、好ましくは、3級アミン存在下、塩化メタンスルホニルと反応させるメタンスルホニル化である。

【0179】

工程V-17

アミド誘導体V-qからの置換反応工程である。当工程は、アミド誘導体V-qを、Y1-Z1-Proに対応する一級もしくは二級アミンと反応させることで実施可能である。溶媒として好ましくは、非プロトン性極性溶媒、エーテル系溶媒、ハロメタン系溶媒などが挙げられるが、好ましくはDMFである。反応が遅い場合には、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩を加えたり、40℃から80℃にて加熱することが好ましい。

【0180】

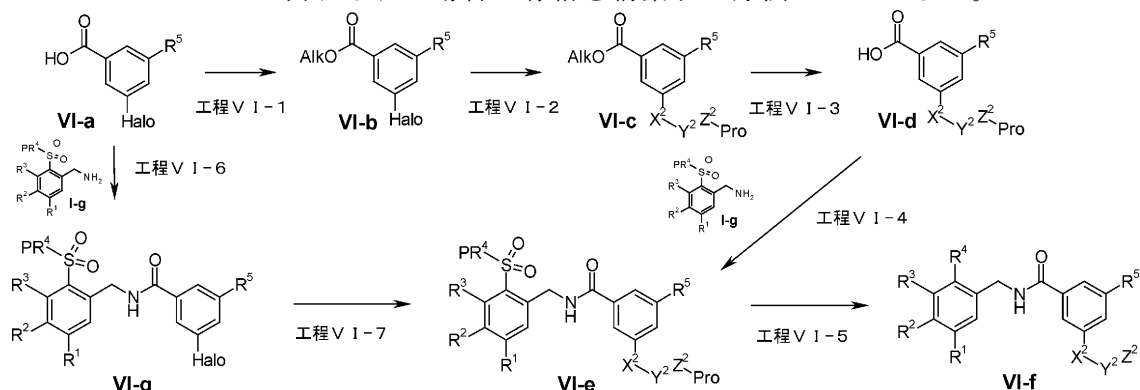
工程V-18

保護アミン誘導体V-eからのアミン保護基の脱保護工程である。ここで言う保護基とは、主に、Boc基を指す。当工程は、保護アミン誘導体V-eを強酸性条件下、反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程IV-16と同様である。

【0181】

製造方法VI

式(II)において、QがCH₂、R⁴がスルホニル基、B⁴がCR⁷、R⁶がH、R⁷がX²Y²Z²で表わされる場合の骨格を構築する方法の一つである。



【0182】

工程VI-1

安息香酸誘導体VI-aのエステル化工程である。当工程は、安息香酸誘導体VI-aを塩基の存在下、アルキル化剤と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程IV-6と同様である。

【0183】

工程VI-2

ハロアリアル誘導体VI-bのブッフバルト・ハートウィッグ反応によるC-N結合生成工程である。当工程は、ハロアリアル誘導体VI-bを、パラジウム触媒、パラジウムリガンド用試薬、塩基の存在下、Y²-Z²-Proに対応する2級アミンと加熱反応させることで実施可能である。例えば、Organic Syntheses, Coll.Vol.10,p.423(2004);Vol.78,p.23(2002)やSynlett 2006(9):1283の方法で実施可能である。パラジウム触媒としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム、(Pd[P(o-Tolyl)]₃)₂など様々なパラジウム触媒が挙げられるが、好ましくはトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)である。パラジウムリガンド用試薬としては、BINAP、dppf、Xantphos、トリ(tert-ブチル)ホスフィンなどこちらも様々なパラジウムリガンド用試薬が挙げられるが、好ましくはBINAPである。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシドなどが挙げられるが、好ましくは炭酸セシウムである。溶媒としては、好ましくはトルエンである。

【0184】

工程VI-3

安息香酸エステル誘導体VI-cからの鹼化(加水分解)工程である。当工程は、安息香酸エステル誘導体VI-cを無機塩基と反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程IV-11と同様である。

【0185】

工程VI-4

安息香酸誘導体VI-dからの縮合(アミド化)工程である。当工程は、安息香酸誘導

10

20

30

40

50

体V I - dを縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体I - gと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I - 14と同様である。

【0186】

工程V I - 5

保護アミン誘導体V I - eからのアミン保護基の脱保護工程である。ここで言う保護基とは、主に、B o c基を指す。当工程は、保護アミン誘導体V I - eを強酸性条件下、反応させることで実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I V - 16と同様である。

【0187】

10

工程V I - 6

安息香酸誘導体V I - aからの縮合（アミド化）工程である。当工程は、安息香酸誘導体V I - aを縮合剤および塩基の存在下、対応するベンジルアミン誘導体I - gと反応させることで実施可能であり、必要に応じて縮合補助剤を添加するとよい。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程I - 14と同様である。

【0188】

工程V I - 7

ハロアリアル誘導体V I - gのブッフバルト・ハートウィッグ反応によるC - N結合生成工程である。当工程は、ハロアリアル誘導体V I - gを、パラジウム触媒、パラジウムリガンド用試薬、塩基の存在下、 $Y^2 - Z^2 - P r o$ に対応する2級アミンと加熱反応させることで実施可能である。例えば、Organic Syntheses, Coll.Vol.10,p.423(2004);Vol.78,p.23(2002)やSynlett 2006(9):1283の方法で実施可能である。当工程の反応試薬、溶媒などの選択条件は、工程V I - 2と同様である。

20

【実施例】

【0189】

以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

NMR解析

B r u k e r社製A R X 3 0 0 (3 0 0 M H z)、B r u k e r社製A V A N C E I I I 6 0 0 (6 0 0 M H z)、J E O L社製J N M - G S X 4 0 0 (4 0 0 M H z)、J E O L社製J N M - E X 2 7 0 (2 7 0 M H z)、J E O L社製E C A - 4 0 0 (4 0 0 M H z)、またはV a r i a n社製4 0 0 M R (4 0 0 M H z)のいずれかを用いて行ない、NMRデータは、ppm (p a r t s p e r m i l l i o n) (δ)で示し、サンプル溶媒からの重水素ロック信号を参照した。

30

【0190】

高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータ (L C - M S)

W a t e r s社製A c q u i t y勾配超高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (S Q D)、W a t e r s社製A c q u i t y勾配超高速液体クロマトグラフィー付きS Q D 2マスマススペクトルメーター、W a t e r s社製2 5 2 5勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (Z Q)あるいは、W a t e r s社製2 5 2 4勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (S Q D)を用いて得た。

40

高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記表1のいずれかを用いた。

【0191】

【表 1】

分析条件	装置	使用カラム	カラム温度	移動相、グラジエント	流速 (mL/min)	検出波長 (PDA total)
A	Acquity SQD	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	35°C	A) 0.1%FA, CH ₃ CN, B) 0.1%FA, H ₂ O, A/B = 5/95 to 100/0 (1 min) $\rightarrow$ 100/0 (0.4 min)	1	210–400nm
B	ZQ	Wakosil-II 3C18 AR, 4.6 mm * 30 mm	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 10/90 (0.2 min) $\rightarrow$ 95/5 (3.1 min) $\rightarrow$ 95/5 (1.4 min)	2	210–400nm
C	SQD	Sunfire C18 (Waters) 4.5mm I.D. x50mm, 5 μ m	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 95/5 (3.5 min) $\rightarrow$ 10/90 (1 min) $\rightarrow$ 95/5 (0.5 min)	4	210–370nm
D	ZQ	Sunfire C18 (Waters) 4.6mm I.D. x50mm, 5 μ m	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 95/5 (3.5 min) $\rightarrow$ 10/90 (1 min) $\rightarrow$ 95/5 (0.5 min)	4	210–400nm
E	SQD	ACE 5 C18 (4.5mm I.D. x50mm, 5 μ m)	Room Temp.	A) 0.05%TFA, CH ₃ CN, B) 0.05%TFA, H ₂ O, A/B = 10/90 $\rightarrow$ 95/5 (3.5 min) $\rightarrow$ 10/90 (1 min) $\rightarrow$ 95/5 (0.5 min)	4	210–370nm
F	Acquity I-Class SQD2	Ascentis Express C18 HPLC column, 5cmx2.1mm, 2.7 μ m	35°C	A) 0.1%FA, CH ₃ CN, B) 0.1%FA, H ₂ O, A/B = 5/95 to 100/0 (1 min) $\rightarrow$ 100/0 (0.4 min)	1	210–400nm

【0192】

マイクロウェーブ反応

Biotage 社製 Initiator によって、スナップキャップ反応バイアルを用いて行われた。最大出力のセッティングはマイクロウェーブによる温度上昇を避けるための、反応容器の空気冷却を含む。

【0193】

市販の試薬は更に精製することなく用いた。室温とは 20～25℃程度の範囲をいう。

全ての非水性反応は無水溶媒中実施した。減圧下濃縮あるいは溶媒留去は、ロータリーエバポレータを用いた。HPLC 分取においては、目的物を単離後、必要に応じて中和処理を行いフリー体として得た。

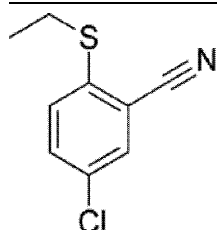
化合物の調製において、好ましくない副反応が起こる可能性がある際は必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子を調製した後、前記保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は、例えば、[Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第4版, John Wiley & Sons 2007)]に記載の方法により実施した。

【0194】

[実施例 1]

化合物 a 1

5-クロロ-2-エチルスルファニルベンズニトリル



5-クロロ-2-フルオロベンズニトリル (3.60 g, 23.1 mmol) の DM

F 溶液 (46 ml) を 0℃ に冷却し、窒素雰囲気下炭酸カリウム (9.60 g, 69.4 mmol) を加え、室温で 5 分間攪拌した。エタノール (2.05 ml, 27.8 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.57 g, quant.) を無色固体として得た。

HPLC 保持時間: 2.47 分 (分析条件 D)

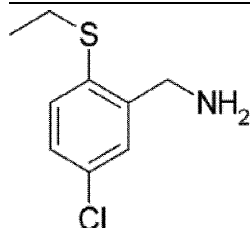
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 8.01 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.14 (2H, q, $J=7.7$ Hz), 1.27 (t, $J=7.7$ Hz).

【0195】

[実施例 2]

化合物 a 2

5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンジルアミン



5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンゾニトリル (化合物 a 1, 4.57 g, 3.1 mmol) の THF 溶液 (40 ml) を 0℃ に冷却下、水素化アルミニウムリチウム (2.63 g, 69.4 mmol) を加え、0℃ で 30 分、続いて室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を 0℃ に冷却下、水を加えてセライトろ過した。ろ液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (4.00 g, 85%) を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$

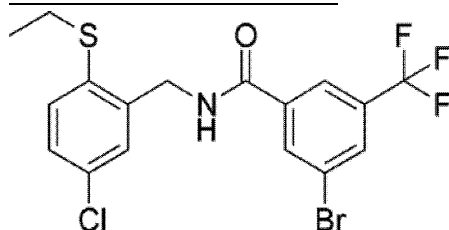
HPLC 保持時間: 0.97 分 (分析条件 D)

【0196】

[実施例 3]

化合物 A-1

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



5-クロロ-2-エチルスルファニル-ベンジルアミン (化合物 a 2, 37.8 mg, 0.19 mmol)、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (19.9 mg, 0.20 mmol)、WSCDI (43.1 mg, 0.23 mmol) の DCM 懸濁液 (2 ml) に、HOBt (35.2 mg, 0.23 mmol) を加え、20 時間攪拌した。反応混合物に DCM を加えて水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (78.0 mg, 92%) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$

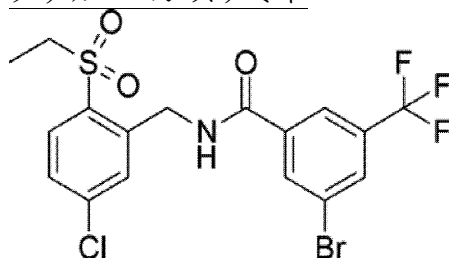
HPLC 保持時間：1.06 分（分析条件 A）

【0197】

〔実施例 4〕

化合物 A-2

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロ
メチルベンズアミド



10

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジル)-5-トリフル
オロメチルベンズアミド（化合物 A-1, 72.8 mg, 0.16 mmol）の DCM
溶液（2.5 ml）に、m-CPA（85.8 mg, 0.50 mmol）を加え、20
時間攪拌した。反応混合物に DCM を加えて水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（69.6 mg, 89
%）を無色固体として得た。

20

LCMS: m/z 484 [M+H]⁺

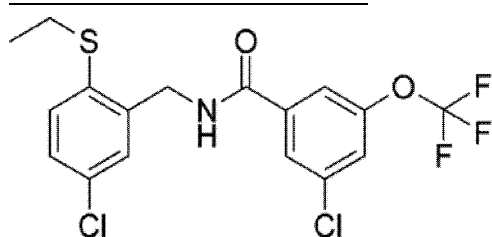
HPLC 保持時間：0.94 分（分析条件 A）

【0198】

〔実施例 5〕

化合物 A-3

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジル)-5-トリフルオ
ロメトキシベンズアミド



30

化合物 A-1 と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジルアミン
（化合物 a2）と 3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸より表題化合物を合
成した。

LCMS: m/z 424 [M+H]⁺

HPLC 保持時間：1.06 分（分析条件 A）

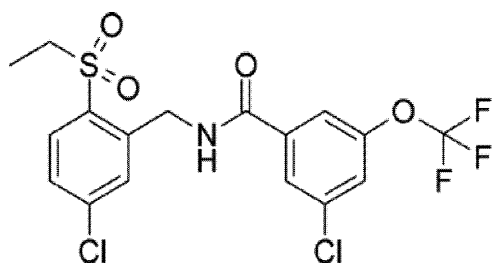
【0199】

〔実施例 6〕

化合物 A-4

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロ
メトキシベンズアミド

40



化合物 A-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 A-3) より表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$

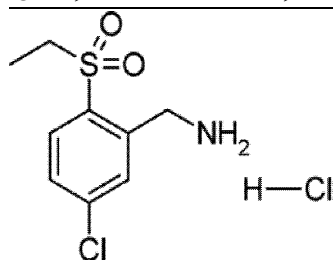
HPLC 保持時間: 0.94 分 (分析条件 A)

【0200】

[実施例 7]

化合物 a 3

5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩



20

化合物 a 3 は特許 (WO 2009 131245) 記載の方法に従って 5-クロロ-2-エチルスルファニルベンジルアミン (化合物 a 2) より合成した。

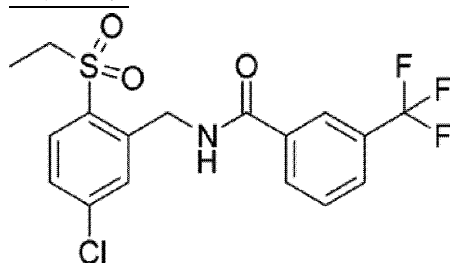
【0201】

[実施例 8]

化合物 A-5

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド

30



5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩 (化合物 a 3、20.5 mg, 0.076 mmol)、3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (18.0 mg, 0.095 mmol)、WSCDI (18.9 mg, 0.099 mmol) の DCM 懸濁液 (1.5 ml) に、DIPEA (0.016 ml, 0.091 mmol) を加え、20 時間攪拌した。反応混合物に DCM を加えて水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (26.9 mg, 87%) を無色固体として得た。

40

LCMS: m/z 406 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.83 分 (分析条件 A)

【0202】

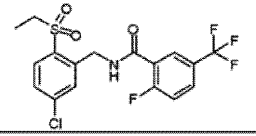
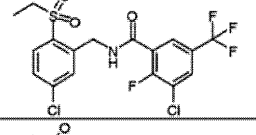
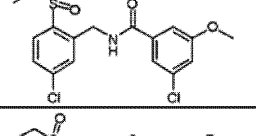
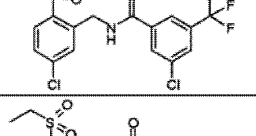
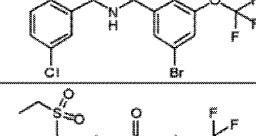
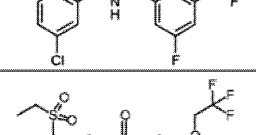
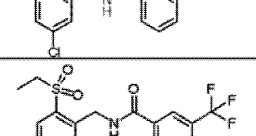
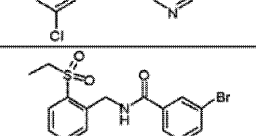
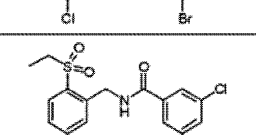
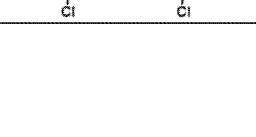
50

[実施例 9 ～ 実施例 18]

化合物 A-5 と同様の条件で、以下の表 2 の化合物を対応するカルボン酸より合成した。ただし、化合物 A-10 の合成においては溶媒として DMF を用いた。

【0203】

【表 2】

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
9	A-6		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.85	424
10	A-7		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	B	2.93	458
11	A-8		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-メトキシ-ベンズアミド	A	0.83	402
12	A-9		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	B	2.95	440
13	A-10		3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド	A	0.96	500
14	A-11		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.88	424
15	A-12		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ベンズアミド	A	0.83	436
16	A-13		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ニコチンアミド	A	0.74	407
17	A-15		3,5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド	A	0.95	494
18	A-16		3,5-ジクロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド	A	0.92	406

【0204】

[実施例 19]

化合物 A-14

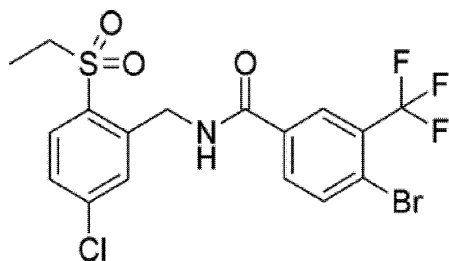
4-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

10

20

30

40



5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3、1.00 g、3.7 mmol）、4-ブromo-3-トリフルオロメチル-安息香酸（1.1 g、4.1 mmol）、WSCDI（1.06 g、5.6 mmol）、HOBT（0.75 g、5.6 mmol）のDMF溶液（18.5 ml）に、DIPEA（1.90 ml、11 mmol）を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／DCM／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.56 g、87%）を無色固体として得た。

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

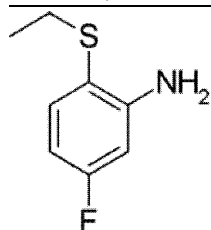
HPLC保持時間: 0.92分（分析条件A）

【0205】

〔実施例20〕

化合物 a 4

2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニルアミン



窒素雰囲気下、2-アミノ-4-フルオロベンゼンチオール（1.13 g、7.9 mmol）、炭酸セシウム（3.09 g、9.5 mmol）、よう化テトラ-n-ブチルアンモニウム（3.21 g、8.7 mmol）のDMF懸濁液（10 ml）に、よう化エチル（0.66 ml、8.3 mmol）を加え、2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.19 g、88%）を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 172 $[M+H]^+$

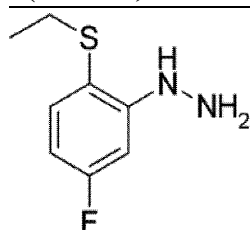
HPLC保持時間: 2.35分（分析条件D）

【0206】

〔実施例21〕

化合物 a 5

(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル)-ヒドラジン



2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニルアミン（化合物 a 4、300 mg、

1. 8 mmol) の水懸濁液 (1. 8 ml) に濃塩酸 (1. 8 ml) および亜硝酸ナトリウム (145 mg、2. 1 mmol) を加え、氷冷下にて 2 時間攪拌した。この反応液に第二塩化スズ二水和物 (909 mg、4. 0 mmol) の濃塩酸溶液 (1. 8 ml) を加え、氷冷下にて 1 時間攪拌した。5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を加え、DCM で抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物 (299 mg、91%) をピンク色油状物質として得た。

HPLC 保持時間: 0. 51 分 (分析条件 A)

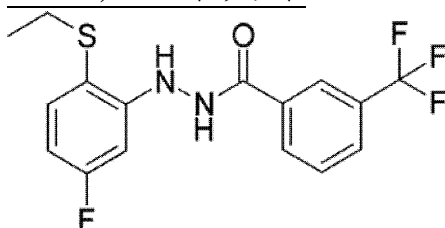
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7. 33 (1H, dd, $J=8. 2, 6. 6$ Hz), 6. 79 (1H, dd, $J=11. 0, 2. 7$ Hz), 6. 48 (1H, s), 6. 40 (1H, td, $J=8. 2, 2. 7$ Hz), 3. 58 (2H, brs), 2. 65 (2H, q, $J=7. 3$ Hz), 1. 17 (3H, t, $J=7. 3$ Hz).

【0207】

[実施例 22]

化合物 A-17

3-トリフルオロメチル-安息香酸 N'-(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル)-ヒドラジド



化合物 A-1 と同様の条件で、(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル)-ヒドラジン (化合物 a5) と 3-トリフルオロメチル-安息香酸 より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$

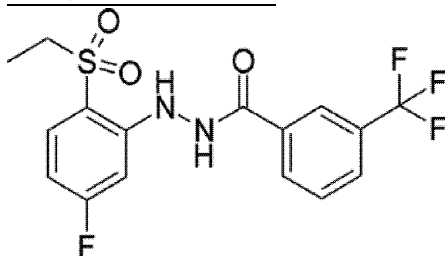
HPLC 保持時間: 0. 93 分 (分析条件 A)

【0208】

[実施例 23]

化合物 A-18

3-トリフルオロメチル-安息香酸 N'-(2-エタンスルホニル-5-フルオロフェニル)-ヒドラジド



化合物 A-2 と同様の条件で、3-トリフルオロメチル-安息香酸 N'-(2-エチルスルファニル-5-フルオロフェニル)-ヒドラジド (化合物 A-17) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$

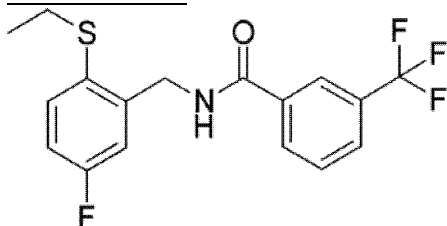
HPLC 保持時間: 0. 82 分 (分析条件 A)

【0209】

[実施例 24]

化合物 A-19

N-(2-エチルスルファニル-5-フルオロ-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



2, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリルより、化合物 a 1、a 2、A-1 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、A-1 の条件においては、3-ブロモ-5-(トリフル

10

LCMS: m/z 358 $[M+H]^+$

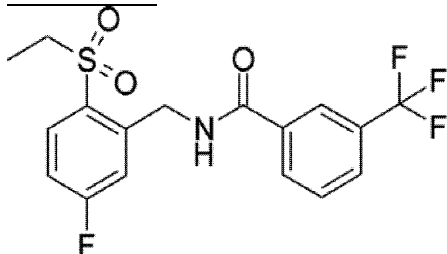
HPLC 保持時間: 0.95 分 (分析条件 A)

【0210】

[実施例 25]

化合物 A-20

N-(2-エタンスルホニル-5-フルオロ-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 A-2 と同様の条件で、N-(2-エチルスルファニル-5-フルオロ-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 A-19) より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 390 $[M+H]^+$

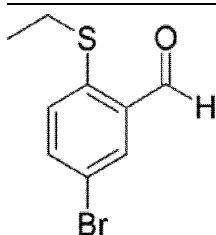
HPLC 保持時間: 0.81 分 (分析条件 A)

【0211】

[実施例 26]

化合物 a 6

5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンズアルデヒド



5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (546 mg, 2.7 mmol) の DMF 溶液 (1.08 ml) にナトリウムエタニオラート (362 mg, 4.3 mmol) を加え、60 °C で攪拌した。1 時間後、ナトリウムエタニオラート (123 mg, 1.5 mmol) を追加した。15 分後、反応液を室温に戻し、1 N 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (163 mg

40

50

， 24 %）を黄色の油状物質として得た。

HPLC保持時間：0.91分（分析条件A）

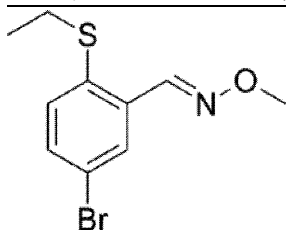
$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ ：10.33（1H，s），7.95（1H，d， $J=2.2\text{Hz}$ ），7.62（1H，dd， $J=2.2$ ，8.4Hz），7.30（1H，d， $J=8.4\text{Hz}$ ），2.97（2H，q， $J=7.5\text{Hz}$ ），1.36（3H，t， $J=7.5\text{Hz}$ ）。

【0212】

〔実施例27〕

化合物a7

5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンズアルデヒドO-メチルーオキシム



5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンズアルデヒド（化合物a6，163mg，0.66mmol）のピリジン溶液（0.42ml）にヒドロキシルアミンメチルエーテル塩酸塩（61mg，0.73mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸水溶液で2回、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

LCMS：m/z 274 [M+H]⁺

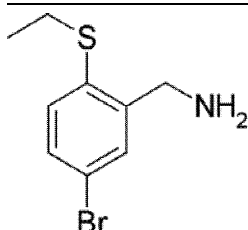
HPLC保持時間：1.10分（分析条件A）

【0213】

〔実施例28〕

化合物a8

5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンジルアミン



5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンズアルデヒドO-メチルーオキシム（化合物a7，182mg，0.66mmol）の粗生成物のTHF溶液にボラン-THF錯体の1mol/l THF溶液（1.66ml，1.7mmol）を加え、80℃で2.5時間攪拌した。反応混合液を0℃に冷却し、粉碎した氷と1N塩酸水溶液（3ml）を加えた後、90℃で1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水と酢酸エチルを加えて分液した。水層を5N水酸化ナトリウム水溶液を用いて塩基性にした後、ジクロロメタンで3回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

HPLC保持時間：0.48分（分析条件D）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ ：7.48（1H，d， $J=2.2\text{Hz}$ ），7.33（1H，dd， $J=2.2$ ，8.4Hz），7.17（1H，d， $J=8.4\text{Hz}$ ），3.89（2H，s），2.93（2H，q， $J=7.5\text{Hz}$ ），1.32（3H，t， $J=7.5\text{Hz}$ ）。

【0214】

〔実施例29〕

化合物a9

10

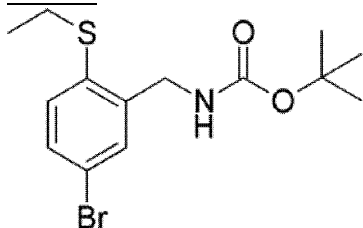
20

30

40

50

(5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル



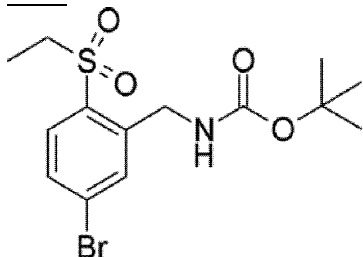
5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンジルアミン (化合物 a 8) の粗生成物の THF 溶液 (2 ml) に Boc_2O (0.148 ml, 0.64 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (168 mg, 化合物 a 6 からの 3 段階通算収率 73%) を黄色の油状物質として得た。

【0215】

[実施例 30]

化合物 a 10

(5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル



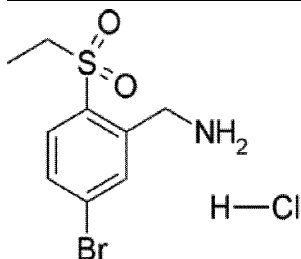
(5-ブロモ-2-エチルスルファニル-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (化合物 a 9, 168 mg, 0.49 mmol) のジクロロメタン溶液 (2.4 ml) を 0℃ で冷却下、mCPBA (234 mg, 1.02 mmol) を加えた後、室温に戻して 4 時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (180 mg, 収率 98%) を黄色の油状物質として得た。

【0216】

[実施例 31]

化合物 a 11

5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩



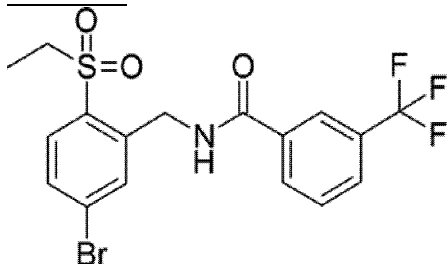
(5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (化合物 a 10, 180 mg, 0.48 mmol) に 4N 塩酸/酢酸エチル溶液 (2.4 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物 (130 mg, 収率 87%) を無色固体として得た。

【0217】

[実施例 3 2]

化合物 A-2 1

N-(5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベン
ズアミド



10

5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 1 1、30.0 mg、0.095 mmol）、3-(トリフルオロメチル)安息香酸（19.9 mg、0.11 mmol）、HBTU（39.8 mg、0.11 mmol）のDCM溶液（1 ml）を氷水浴で冷却下、DIPEA（0.050 ml、0.29 mmol）を加え、室温に戻して4.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、表題化合物（42.5 mg、99%）を無色固体として得た。

20

LCMS: m/z 450 $[M+H]^+$

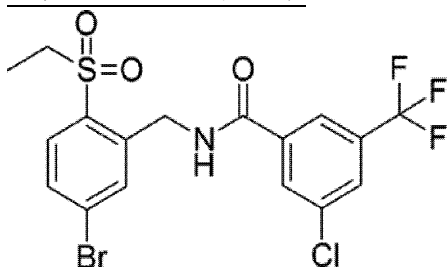
HPLC保持時間: 0.87分（分析条件A）

【0218】

[実施例 3 3]

化合物 A-2 2

N-(5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-クロロ-5-トリフルオロ
メチル-ベンズアミド



30

化合物 A-2 1と同様の条件で、5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 1 1）より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.96分（分析条件A）

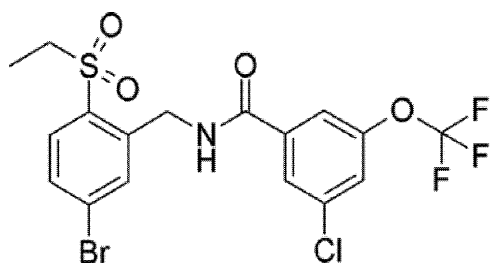
40

【0219】

[実施例 3 4]

化合物 A-2 3

N-(5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-クロロ-5-トリフルオロ
メトキシ-ベンズアミド



化合物 A-21 と同様の条件で、5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a11）より、表題化合物を合成した。ただし、3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-（トリフルオロメトキシ）安息香酸を用いた。

10

LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

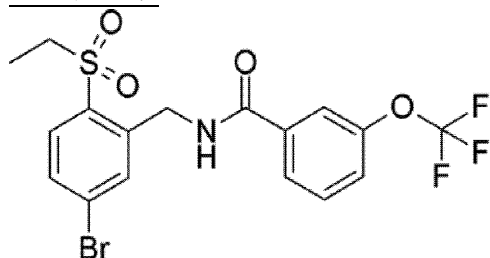
HPLC 保持時間: 0.98 分 (分析条件 A)

【0220】

[実施例 35]

化合物 A-24

N-(5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



20

化合物 A-21 と同様の条件で、5-ブロモ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a11）より、表題化合物を合成した。ただし、3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに 3-（トリフルオロメトキシ）安息香酸を用いた。

LCMS: m/z 466 $[M+H]^+$

30

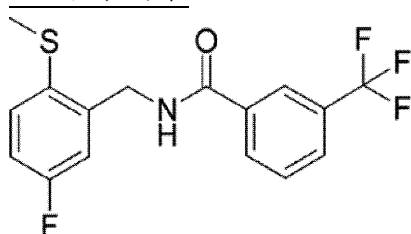
HPLC 保持時間: 0.89 分 (分析条件 A)

【0221】

[実施例 36]

化合物 A-25

N-(5-フルオロ-2-メチルスルファニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



40

2, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリルより、化合物 a1、a2、A-1 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、a1 の条件においてはエタンチオール、炭酸カリウムの代わりにナトリウムメタンチオラートを用いて 90℃で行い、A-1 の条件においては 3-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに、3-トリフルオロメチル-安息香酸を用いた。

LCMS: m/z 344 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.89 分 (分析条件 A)

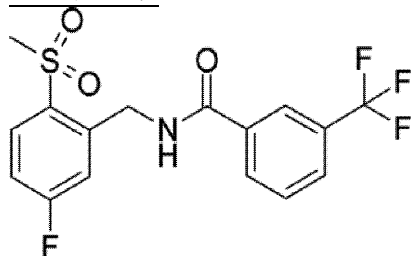
50

【0222】

[実施例37]

化合物A-26

N-(5-フルオロ-2-メタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



10

化合物A-2と同様の条件で、N-(5-フルオロ-2-メチルスルファニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物A-25）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 376 [M+H]⁺

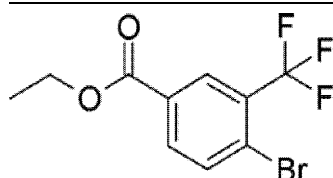
HPLC保持時間: 0.78分（分析条件A）

【0223】

[実施例38]

化合物b1

4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



20

4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸（1.0g、3.7mmol）のDMF溶液（5ml）に、炭酸カリウム（1.5g、11.2mmol）、ヨウ化エチル（1.2g、7.4mmol）を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.03g、94%）を茶色油状物質として得た。

30

¹H-NMR（300MHz, CDCl₃）δ: 8.34（1H, d, J=1.9Hz）, 8.05（1H, dd, J=8.4, 1.9Hz）, 7.82（1H, d, J=8.4Hz）, 4.44（2H, q, J=7.3Hz）, 1.43（3H, t, J=7.3Hz）。

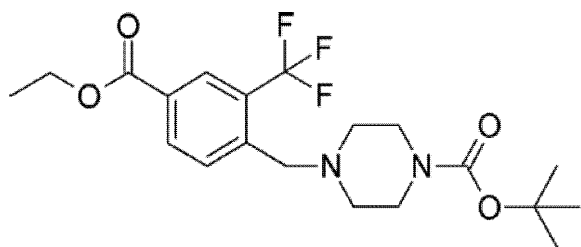
【0224】

[実施例39]

化合物b2

4-(4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

40



4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b1、1.03g、3.5mmol）、カリウム 4-トリフルオロボラトメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（1.06g、3.5mmol）、酢酸パラジウム（40mg、0.17mmol）、X-phos（170mg、0.35mmol）、炭酸セシウム（3.39g、10.4mmol）のTHF/水（10/1）の混合溶媒（35mL）を、90℃にて終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、表題化合物（753mg、51%）を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 417 $[M+H]^+$

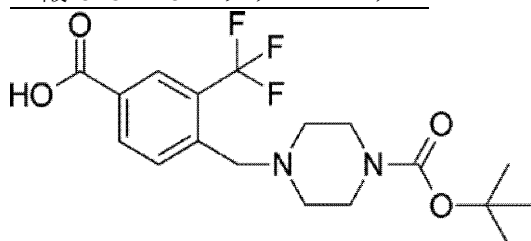
HPLC保持時間: 2.10分（分析条件C）

【0225】

〔実施例40〕

化合物b3

4-(4-カルボキシ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



4-(4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物b2、753mg、1.8mmol）のEtOH（14.4mL）と水（3.6mL）の混合溶液に、水酸化カリウム（203mg、3.6mmol）を加え、30～45℃にて6時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸水溶液を加えてpHが5から6になるまで中和した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/DCM）で精製し、表題化合物（652mg、93%）を無色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 389 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.60分（分析条件C）

【0226】

〔実施例41〕

化合物b4

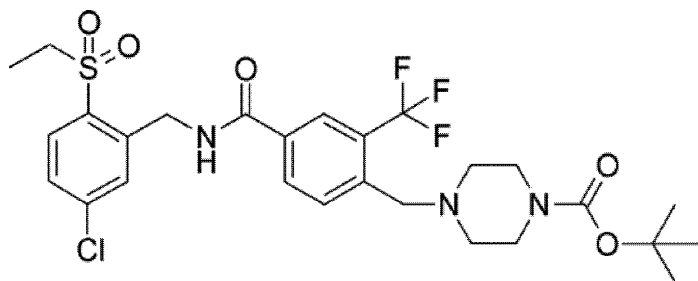
4-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

20

30

40



A-14と同様の条件で、4-(4-カルボキシ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物b3)より、表題化合物を合成した。

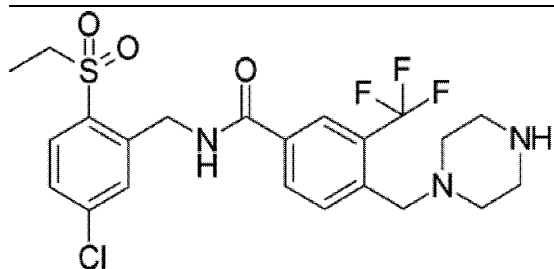
10

【0227】

[実施例42]

化合物B-1

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



20

4-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物b4、650mg、1.1mmol)のDCM溶液(12ml)に、TFA(4ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM)で精製し、表題化合物(515mg、95%)を無色固体として得た。

30

LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

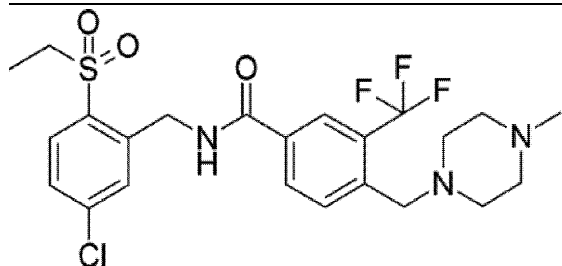
HPLC保持時間: 0.53分(分析条件A)

【0228】

[実施例43]

化合物B-2

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



40

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物B-1、65mg、0.13mmol)、パラホルムアルデヒド(16mg、0.52mmol)のギ酸懸濁溶液(1ml)を80℃にて1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水

50

素ナトリウム水溶液および水、飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH／DCM）、続いて分取TLCで精製し、表題化合物（40mg、60%）を無色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

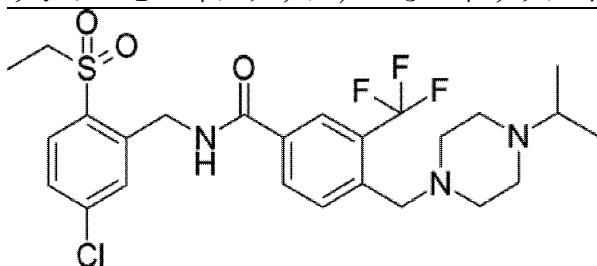
HPLC保持時間: 0.53分（分析条件A）

【0229】

〔実施例44〕

化合物B-3

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-1、65mg、0.13mmol）、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（82mg、0.39mmol）のTHF懸濁液（3.3ml）にアセトン（0.15ml、2.6mmol）を加え、50～60℃にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水、飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH／DCM）、続いてアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（46mg、66%）を無色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

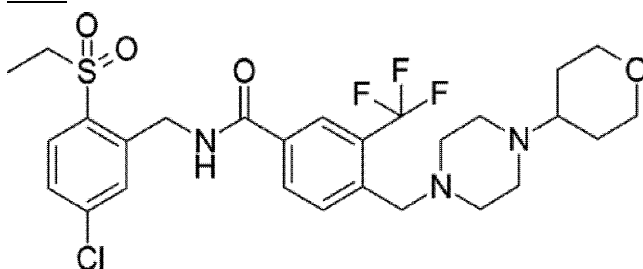
HPLC保持時間: 0.55分（分析条件A）

【0230】

〔実施例45〕

化合物B-4

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-〔4-（テトラヒドロピラン-4-イル）-ピペラジン-1-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-1、65mg、0.13mmol）、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（82mg、0.39mmol）のTHF懸濁液（3.3ml）にテトラヒドロピラン-4-オン（50μl、0.52mmol）を加え、50～60℃にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水、飽和食塩水でそれぞれ洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM)、続いて分取TLCで精製し、表題化合物 (47mg、62%) を無色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 588 $[M+H]^+$

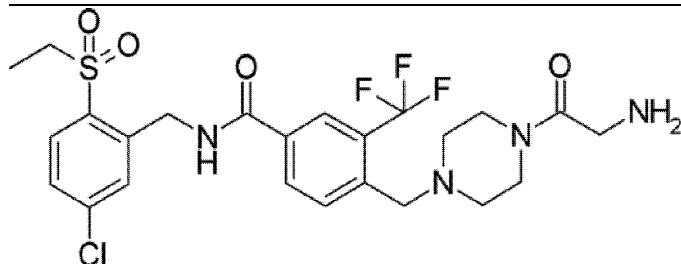
HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件A)

【0231】

[実施例46]

化合物B-5

4-[4-(2-アミノアセチル)-ピペラジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物B-1、83mg、0.16mmol) とtert-ブトキシカルボニルアミノ酸 (32mg、0.18mmol) のDMF溶液 (1.6mL) に、HATU (63mg、0.16mmol) とDIPEA (29μL、0.16mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(2-{4-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチルベンジル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (99mg、91%) を無色泡状物質として得た。

(2-{4-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチルベンジル]-ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (97mg、0.17mmol) のDCM溶液 (1mL) に、TFA (0.5mL) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM) で精製し、表題化合物 (54mg、66%) を無色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

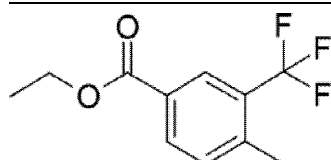
HPLC保持時間: 0.47分 (分析条件A)

【0232】

[実施例47]

化合物b5

4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル



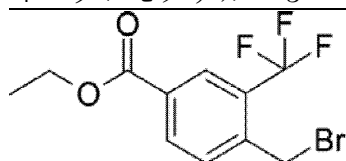
化合物b1と同様の条件で、4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

【0233】

[実施例48]

化合物b6

4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



4-メチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b5、1.11g、4.8mmol）とNBS（936mg、5.3mmol）、70%過酸化ベンゾイル（165mg、0.48mmol）の四塩化炭素溶液（24ml）を85℃にて4時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/ヘキサン）で精製し、表題化合物（900mg、60%）を無色固体として得た。

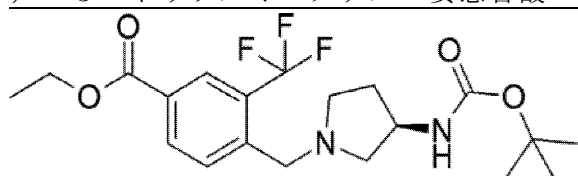
$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， CDCl_3 ） δ ：8.31（1H，d， $J=1.5\text{Hz}$ ），8.21（1H，dd， $J=8.0, 1.5\text{Hz}$ ），7.68（1H，d， $J=8.0\text{Hz}$ ），4.65（2H，s），4.42（2H，q， $J=7.1\text{Hz}$ ），1.41（3H，t， $J=7.1\text{Hz}$ ）。

【0234】

[実施例49]

化合物b7

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b6、450mg、1.4mmol）のDCM溶液（7ml）に(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステル（404mg、2.2mmol）とTEA（605μl、4.3mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、表題化合物（590mg、98%）を粘性油状物質として得た。

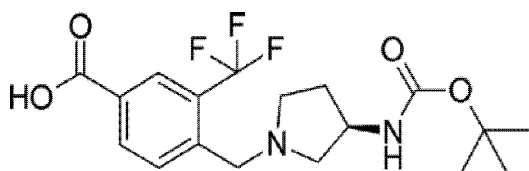
$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， CDCl_3 ） δ ：8.29（1H，s），8.18（1H，d， $J=8.2\text{Hz}$ ），7.86（1H，d， $J=8.2\text{Hz}$ ），4.83（1H，brs），4.41（2H，q， $J=7.2\text{Hz}$ ），4.14-4.24（1H，m），3.82（2H，s），2.80-2.87（1H，m），2.65-2.70（1H，m），2.54-2.58（1H，m），2.22-2.41（2H，m），1.57-1.61（1H，m），1.44（9H，s），1.41（3H，t， $J=7.2\text{Hz}$ ）。

【0235】

[実施例50]

化合物b8

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸



4-((R)-3-tert-butyl-1-(4-(2-(trifluoromethyl)benzoyl)pyrrolidin-1-yl)-2,2,2-trifluorophenyl)-3-(4-chlorobenzyl)-N-(5-chloro-2-ethanesulfonyl)benzamide (化合物b7、192mg、0.46mmol)のEtOH溶液(2ml)に、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.9ml)を加え、40~65℃にて1時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸水溶液(0.9ml)を加えて中和した後、溶媒を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

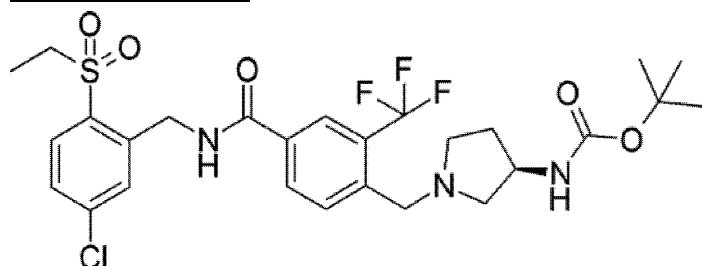
10

【0236】

[実施例51]

化合物b9

{(R)-1-[4-(5-chloro-2-ethanesulfonylbenzyl)carbamoyl]-2-(trifluoromethyl)benzyl]-pyrrolidine-3-yl}-carbamate tert-butyl ester



20

化合物A-14と同様の条件で、4-((R)-3-tert-butyl-1-(4-(2-(trifluoromethyl)benzoyl)pyrrolidin-1-yl)-2,2,2-trifluorophenyl)-3-(4-chlorobenzyl)-N-(5-chloro-2-ethanesulfonyl)benzamide (化合物b8)より、表題化合物を合成した。

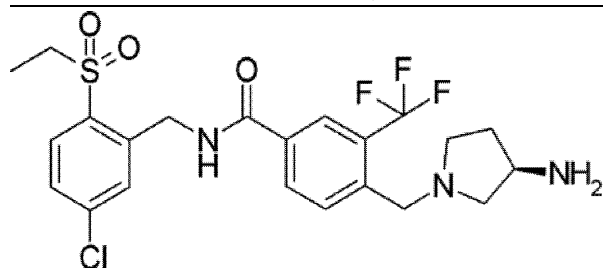
【0237】

[実施例52]

化合物B-6

4-((R)-3-amino-1-(4-(2-(trifluoromethyl)benzoyl)pyrrolidin-1-yl)-2,2,2-trifluorophenyl)-N-(5-chloro-2-ethanesulfonyl)benzamide

30



化合物B-1と同様の条件で、{(R)-1-[4-(5-chloro-2-ethanesulfonylbenzyl)carbamoyl]-2-(trifluoromethyl)benzyl]-pyrrolidine-3-yl}-carbamate tert-butyl ester (化合物b9)より、表題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 504 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.41分(分析条件A)

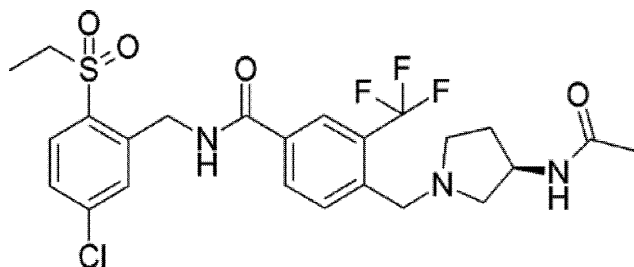
【0238】

[実施例53]

化合物B-7

4-((R)-3-acetyl-1-(4-(2-(trifluoromethyl)benzoyl)pyrrolidin-1-yl)-2,2,2-trifluorophenyl)-N-(5-chloro-2-ethanesulfonyl)benzamide

50



4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-6、50 mg、0.10 mmol) の DCM 溶液 (1 ml) に塩化アセチル (8.5 μ l、0.12 mmol) と TEA (27.7 μ l、0.20 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM) で精製し、続いて分取 TLC (MeOH/DCM) で精製し、表題化合物 (39 mg、72%) を無色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

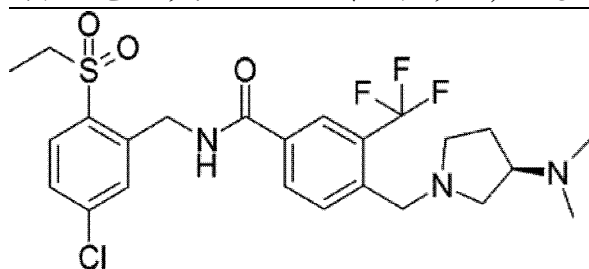
HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 A)

【0239】

[実施例 54]

化合物 B-8

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-6) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

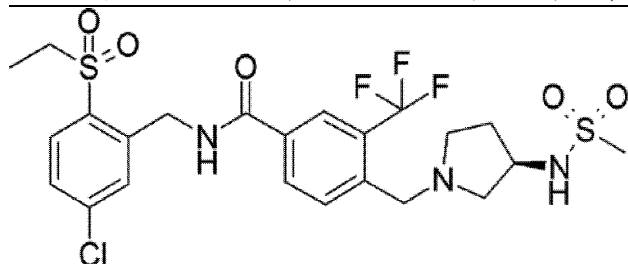
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

【0240】

[実施例 55]

化合物 B-9

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メタンスルホニルアミノピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-

エタンスルホニルベンジル) - 3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-6、60 mg、0.12 mmol)、TEA (17 μ l、0.12 mmol) の DCM 溶液 (2 ml) に、メシル酸クロリド (10 μ l、0.13 mmol) を氷冷下にて加え、室温にて 8 時間攪拌した。反応液を DCM で希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/DCM) で精製し、表題化合物 (49 mg、82%) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

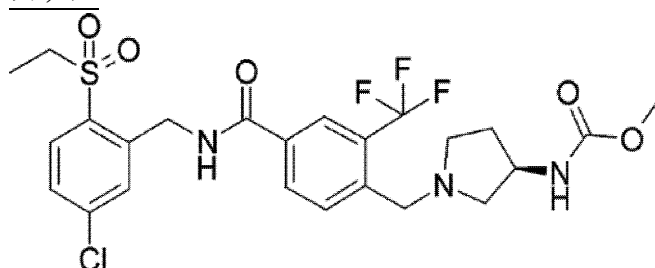
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

【0241】

[実施例 56]

化合物 B-10

{ (R) - 1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチルベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸メチルエステル



4 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 3 - トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-6、55 mg、0.11 mmol) の DCM 溶液 (1 ml) にクロロギ酸メチル (10 μ l、0.12 mmol) および TEA (30 μ l、0.22 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を分取 TLC (メタノール/DCM) で精製し、表題化合物 (37 mg、60%) を淡黄色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

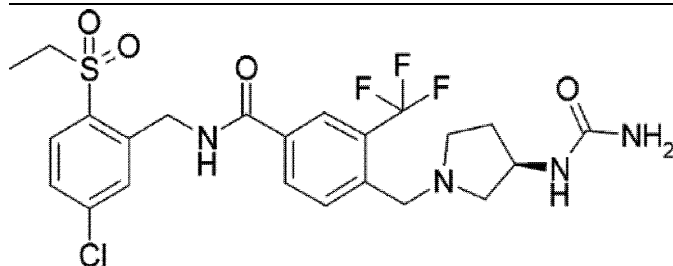
HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 A)

【0242】

[実施例 57]

化合物 B-11

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 3 - トリフルオロメチル - 4 - ((R) - 3 - ウレイド - ピロリジン - 1 - イルメチル) - ベンズアミド



4 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニルベンジル) - 3 - トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-6、80 mg、0.16 mmol) の DCM 溶液 (0.8 ml) に酢酸 (0.8 ml) を加え、0 $^{\circ}$ C に冷却した。シアン酸ナトリウム (20.6 mg、0.32 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を分取TLC（メタノール／DCM）で精製し、表題化合物（40.1 mg、46%）を淡無色泡状物質として得た。

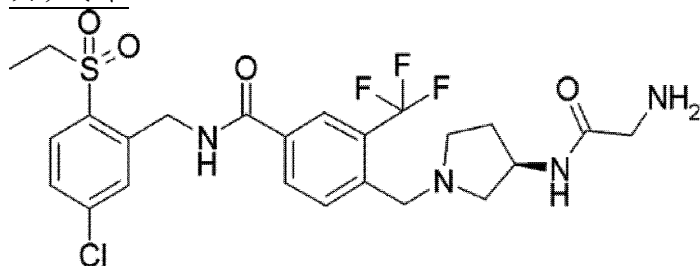
LCMS: m/z 547 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.48分（分析条件A）

【0243】

〔実施例58〕

化合物B-12

4-[(R)-3-(2-アミノアセチルアミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-5と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-6）より、表題化合物を合成した。

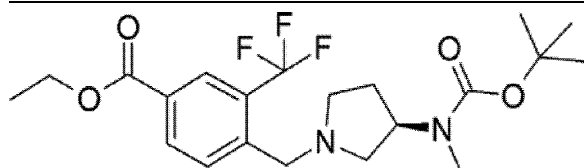
LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.44分（分析条件A）

【0244】

〔実施例59〕

化合物b10

4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



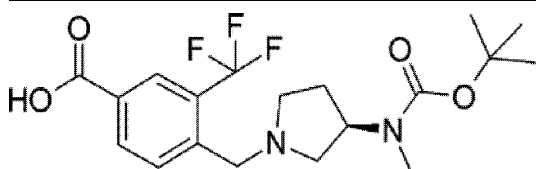
化合物b7と同様の条件で、4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b6）とメチル-(R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

【0245】

〔実施例60〕

化合物b11

4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸



化合物b8と同様の条件で、4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エ

10

20

30

40

50

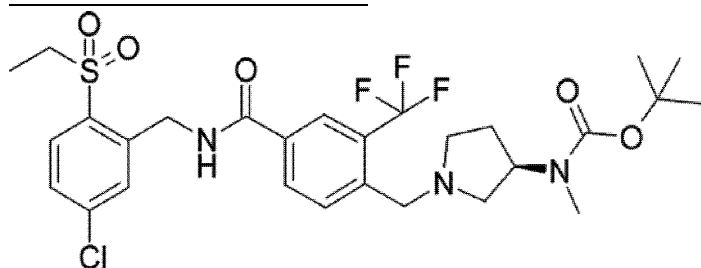
チルエステル（化合物 b 1 0）より、表題化合物を合成した。

【0246】

[実施例 6 1]

化合物 b 1 2

{ (R) - 1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル



10

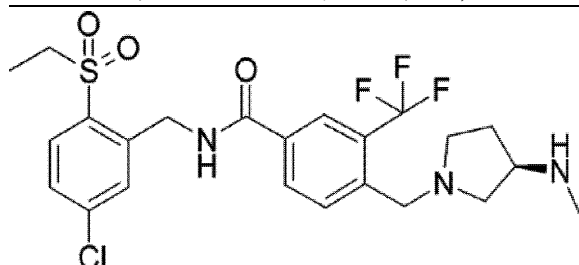
化合物 A - 1 4 と同様の条件で、DMF の代わりに DCM を用い、4 - [(R) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸（化合物 b 1 1）より、表題化合物を合成した。

【0247】

[実施例 6 2]

化合物 B - 1 3

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 4 - ((R) - 3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド



20

化合物 B - 1 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - メチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル（化合物 b 1 2）より、表題化合物を合成した。

30

LCMS : m/z 518 [M+H]⁺

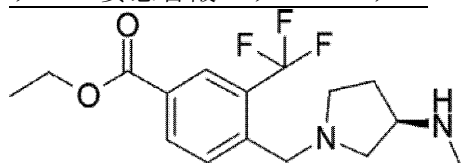
HPLC 保持時間 : 0.49 分 (分析条件 A)

【0248】

[実施例 6 3]

化合物 b 1 3

4 - ((R) - 3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸エチルエステル



40

化合物 B - 1 と同様の条件で、4 - [(R) - 3 - (t e r t - ブトキシカルボニル - メチル - アミノ) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸エチルエステル（化合物 b 1 0）より、表題化合物を合成した。

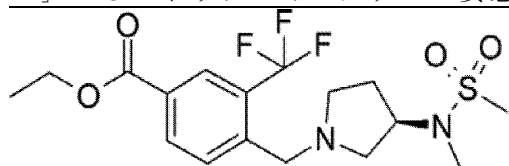
【0249】

50

[実施例 64]

化合物 b 1 4

4-[(R)-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



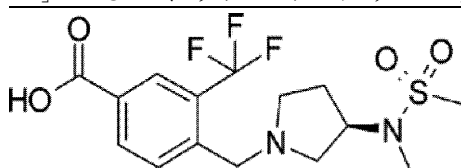
化合物 B-9 と同様の条件で、4-[(R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 1 3）より、表題化合物を合成した。

【0250】

[実施例 65]

化合物 b 1 5

4-[(R)-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸



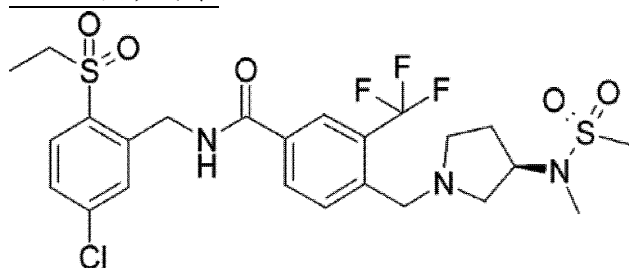
化合物 b 3 と同様の条件で、4-[(R)-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 1 4）より、表題化合物を合成した。

【0251】

[実施例 66]

化合物 B-14

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[(R)-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



A-14 と同様の条件で、4-[(R)-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸（化合物 b 1 5）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 596 [M+H]⁺

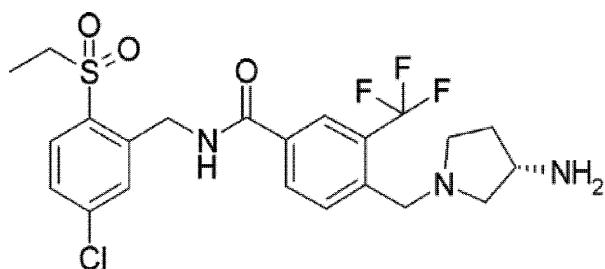
HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 A)

【0252】

[実施例 67]

化合物 B-15

4-[(S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b6）と（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、化合物b7、b8、b9、B-6と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物b8の条件においては水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

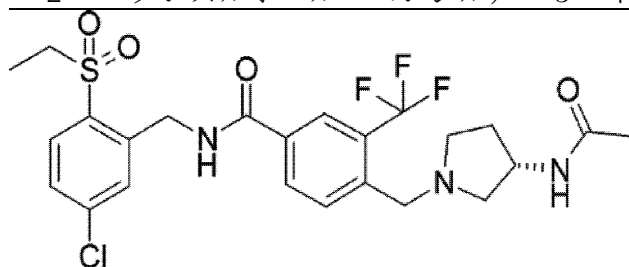
10

LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.41分（分析条件A）
【0253】

[実施例68]

化合物B-16

4-((S)-3-アセチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



20

化合物B-7と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-15）より、表題化合物を合成した。

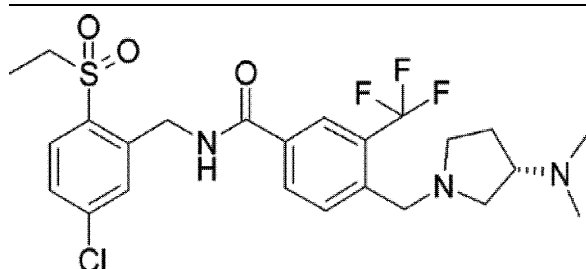
30

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.49分（分析条件A）
【0254】

[実施例69]

化合物B-17

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



40

化合物B-2と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-15）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.51分（分析条件A）

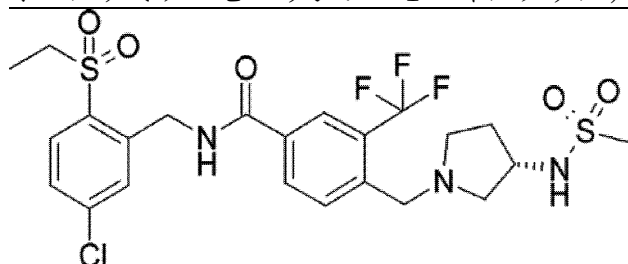
50

【0255】

[実施例70]

化合物B-18

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メタンスルホニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



10

化合物B-9と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物B-15)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 582 [M+H]⁺

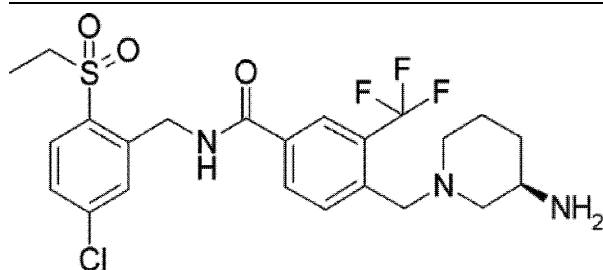
HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

【0256】

[実施例71]

化合物B-19

4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



30

4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物b6)と(R)-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、化合物b7、b8、b9、B-6と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物b8の条件においては水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

LCMS: m/z 518 [M+H]⁺

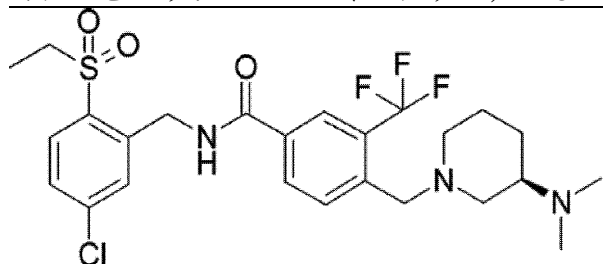
HPLC保持時間: 0.50分(分析条件A)

【0257】

[実施例72]

化合物B-20

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



40

化合物B-2と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル

50

ル) -N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-19) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

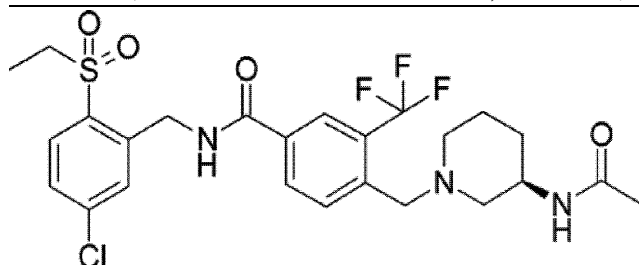
【0258】

[実施例 73]

化合物 B-21

4-((R)-3-アセチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

10



化合物 B-7 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-19) より、表題化合物を合成した。

20

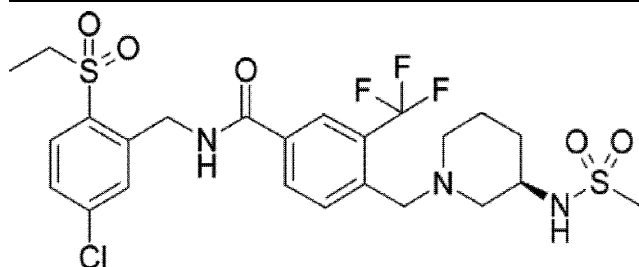
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

【0259】

[実施例 74]

化合物 B-22

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メタンスルホニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



30

化合物 B-9 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-19) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

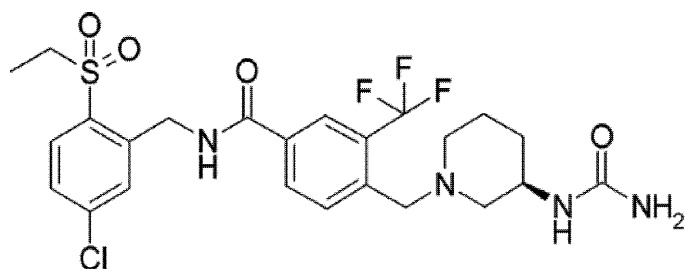
40

【0260】

[実施例 75]

化合物 B-23

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-4-((R)-3-ウレイド-ピペリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物 B-11 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-19) より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 561 $[M+H]^+$

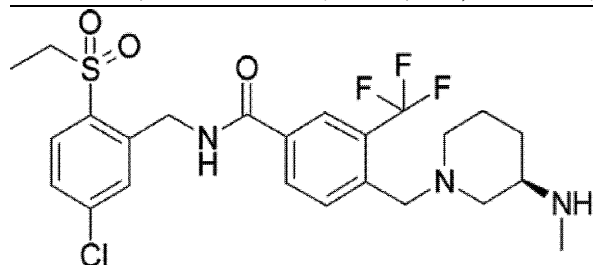
HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)

【0261】

[実施例 76]

化合物 B-24

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



20

4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル (化合物 b6) とメチル-(R)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルより、化合物 b7、b8、b9、B-6 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b9 の条件においては、DMF の代わりに DCM を用いて反応を行なった。

30

LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

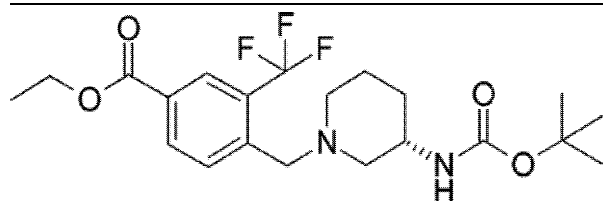
HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 A)

【0262】

[実施例 77]

化合物 b16

4-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル



40

化合物 b7 と同様の条件で、4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル (化合物 b6) と (S)-ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

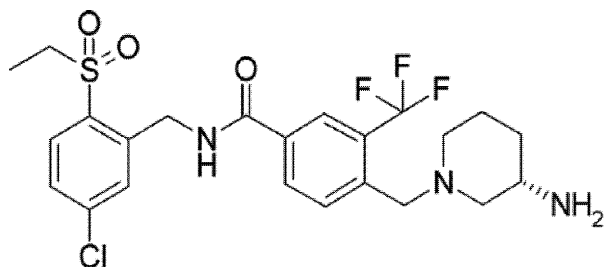
【0263】

[実施例 78]

化合物 B-25

4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド

50



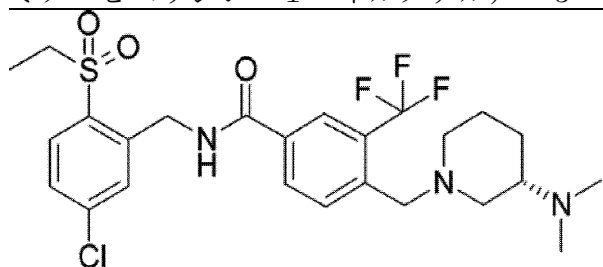
4-((S)-3-tert-butyl-1-methylpiperidin-1-yl)-N-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide (compound b16) from compound b8, b9, B-6 under the same conditions, the title compound was synthesized. However, in the case of b9, the reaction was carried out using DMF instead of DCM. 10

LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$
HPLC retention time: 0.51 min (analysis condition A)
【0264】

[Example 79]

Compound B-26

N-(5-chloro-2-ethanesulfonylbenzyl)-4-((S)-3-methyl-1-methylpiperidin-1-yl)-3-(trifluoromethyl)benzamide



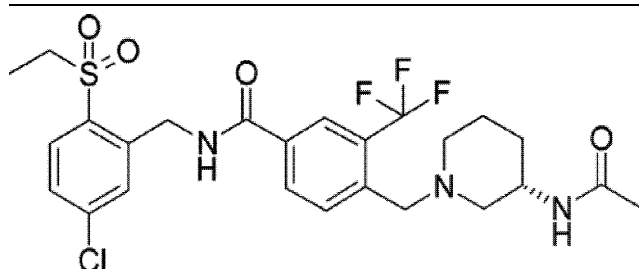
Compound B-2 and under the same conditions, 4-((S)-3-amino-1-methylpiperidin-1-yl)-N-(5-chloro-2-ethanesulfonylbenzyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide (compound B-25) from, the title compound was synthesized. 20

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$
HPLC retention time: 0.55 min (analysis condition A)
【0265】

[Example 80]

Compound B-27

4-((S)-3-acetyl-1-methylpiperidin-1-yl)-N-(5-chloro-2-ethanesulfonylbenzyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide



Compound B-7 and under the same conditions, 4-((S)-3-amino-1-methylpiperidin-1-yl)-N-(5-chloro-2-ethanesulfonylbenzyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide (compound B-25) from, the title compound was synthesized. 30

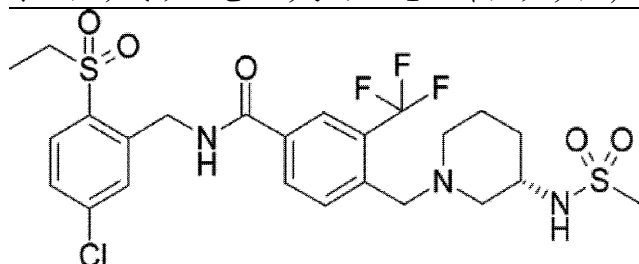
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$
HPLC retention time: 0.51 min (analysis condition A)

【0266】

[実施例81]

化合物B-28

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メタンスルホニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



10

化合物B-9と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物B-25)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 596 [M+H]⁺

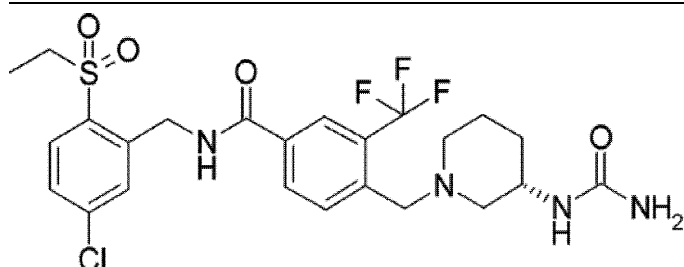
HPLC保持時間: 0.54分(分析条件A)

【0267】

[実施例82]

化合物B-29

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-4-((S)-3-ウレイド-ピペリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



30

化合物B-11と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物B-25)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 561 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.49分(分析条件A)

【0268】

[実施例83~実施例88]

化合物B-5と同様の条件で、以下の表3の化合物を4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド(化合物B-25)と対応するアミノ酸を用いて合成した。

40

【0269】

【表 3】

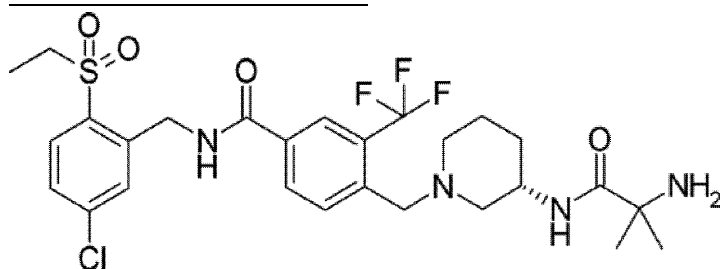
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
83	B-30		4-[(S)-3-((S)-2-アミノ-プロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.43	589
84	B-31		4-[(S)-3-((R)-2-アミノ-プロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.43	589
85	B-32		4-[(S)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.42	575
86	B-34		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[(S)-3-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.44	589
87	B-35		4-[(S)-3-(3-アミノ-プロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.42	589
88	B-36		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[(S)-3-(2-メチルアミノ-アセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.43	603

【 0 2 7 0 】

[実施例 8 9]

化合物 B-3 3

4-[(S)-3-(2-アミノ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



2-(9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニルアミノ)-2-メチル-プロピオン酸 (38 mg、0.12 mmol) と HATU (52 mg、0.14 mmol) の DMF 溶液 (1 ml) を 5 分攪拌後、4-[(S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-25、65 mg、0.11 mmol) と DIPEA (55 μl、0.32 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(1-{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピペリジン-3-イルカルバモイル}-1-メチル-エチル)-カルバミン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル (60 mg、70%) を無色固体として得た。

10

20

30

40

50

LCMS: m/z 825 $[M+H]^+$
 HPLC保持時間: 3.17分(分析条件C)
 【0271】

(1-[(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチルベンジル]-ピペリジン-3-イルカルバモイル]-1-メチル-エチル)-カルバミン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル(60mg、0.073mmol)のDCM溶液(0.73ml)にピペリジン(0.14ml、0.14mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(25mg、57%)を無色固体として得た。

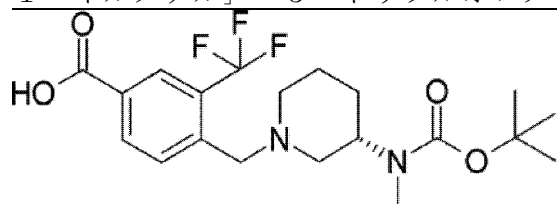
10

LCMS: m/z 603 $[M+H]^+$
 HPLC保持時間: 0.44分(分析条件A)
 【0272】

[実施例90]

化合物b17

4-[[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸



20

4-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸 エチルエステル(化合物b16、625mg、1.5mmol)のTHF溶液(5.2ml)に、氷冷下にて60%水素化ナトリウム鉱油混合物(oil dispersion)(195mg、4.9mmol)を加え、さらにヨウ化メチル(0.3ml、4.9mmol)を加えた。反応液を室温にて一晩攪拌したのち、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

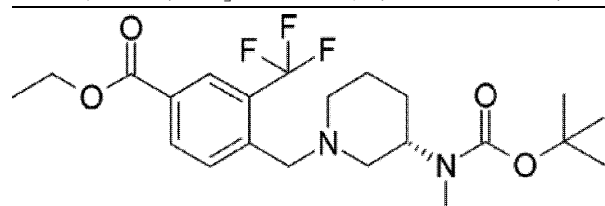
30

【0273】

[実施例91]

化合物b18

4-[[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



40

化合物b1と同様の条件で、4-[[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸(化合物b17)粗生成物より、表題化合物を合成した。

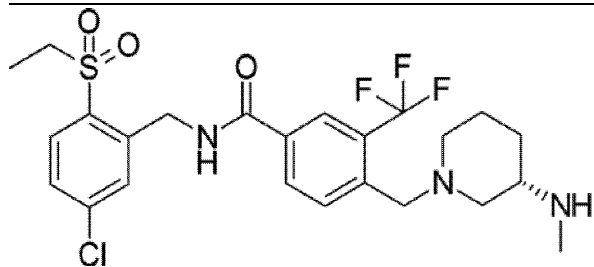
【0274】

[実施例92]

化合物B-37

50

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 b 1 8) より、化合物 b 8、b 9、B-6 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、b 9 の条件においては、DMF の代わりに DCM を用いて反応を行なった。

LCMS: m/z 532 [M+H]⁺

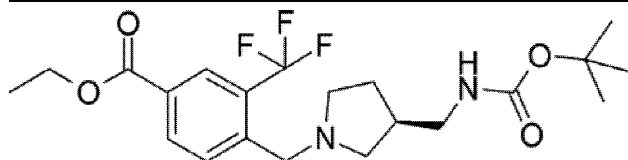
HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 A)

【0275】

[実施例 93]

化合物 b 1 9

4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



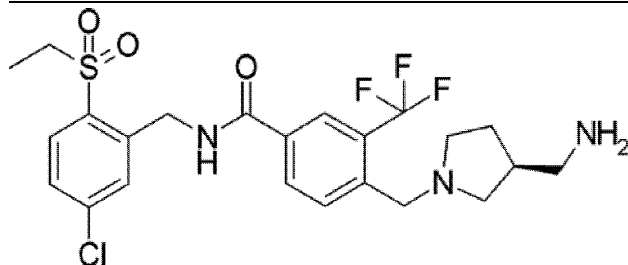
化合物 b 7 と同様の条件で、4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 b 6) と (R)-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

【0276】

[実施例 94]

化合物 B-3 8

4-((S)-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 b 1 9) より、化合物 b 3、b 4、B-1 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b 4 の条件においては、DMF のかわりに DCM を用いて反応を行った。

LCMS: m/z 518 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.39 分 (分析条件 A)

【0277】

[実施例 95]

化合物 B-3 9

10

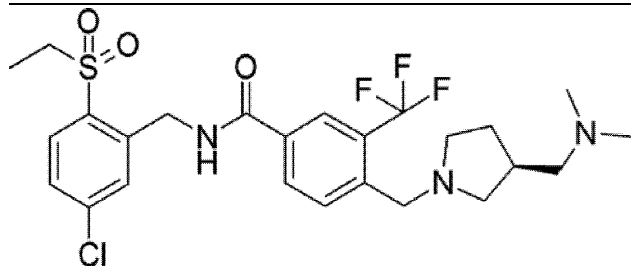
20

30

40

50

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-（（S）-3-ジメチルアミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、4-（（S）-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル）-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 B-38）より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.41 分 (分析条件 A)

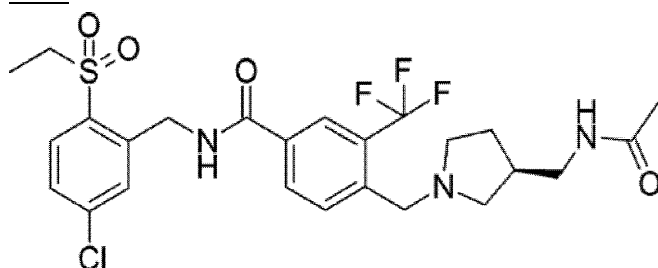
【0278】

[実施例 96]

化合物 B-40

4-〔（S）-3-（アセチルアミノ-メチル）-ピロリジン-1-イルメチル〕-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

20



化合物 B-7 と同様の条件で、4-（（S）-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル）-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 B-38）より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 A)

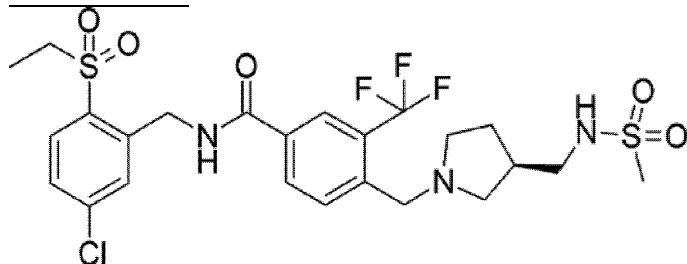
【0279】

[実施例 97]

化合物 B-41

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-〔（R）-3-（メタンスルホニルアミノ-メチル）-ピロリジン-1-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

40



化合物 B-9 と同様の条件で、4-（（S）-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル）-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 B-38）より、表題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

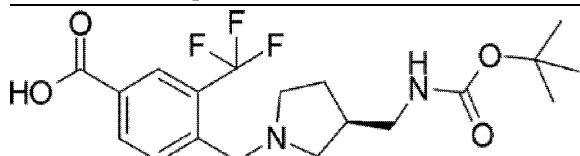
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

【0280】

[実施例 98]

化合物 b20

4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸



10

化合物 b8 と同様の条件で、4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 b19) より、表題化合物を合成した。なお、反応は室温で実施した。

LCMS: m/z 403 $[M+H]^+$

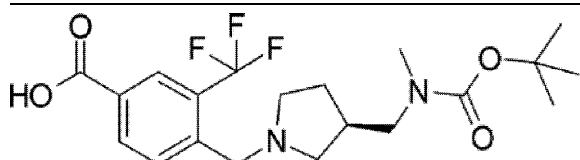
HPLC 保持時間: 1.35 分 (分析条件 E)

【0281】

[実施例 99]

化合物 b21

4-{(R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-安息香酸



20

4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸 (化合物 b20、92 mg、0.23 mmol) の THF 溶液に、氷冷下にて 60% 水素化ナトリウム鉱油混合物 (oil dispersion) (36.5 mg、0.91 mmol) を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。ヨウ化メチル (57.8 μ l、0.93 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

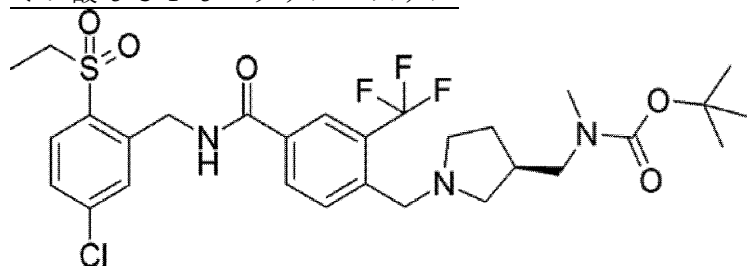
30

【0282】

[実施例 100]

化合物 b22

{(R)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イルメチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



40

化合物 A-14 と同様の条件で、DMF の代わりに DCM を用い、4-{(R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-イ

50

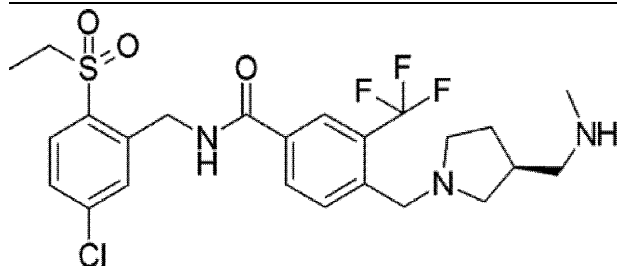
ルメチル} - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸 (化合物 b 2 1) より、表題化合物を合成した。

【0283】

[実施例 101]

化合物 B - 4 2

N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 4 - ((S) - 3 - メチルアミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド



10

化合物 B - 1 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イルメチル} - メチル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (化合物 b 2 2) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

20

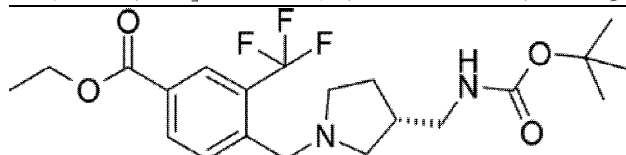
HPLC 保持時間: 0.40 分 (分析条件 A)

【0284】

[実施例 102]

化合物 b 2 3

4 - [(R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸エチルエステル



30

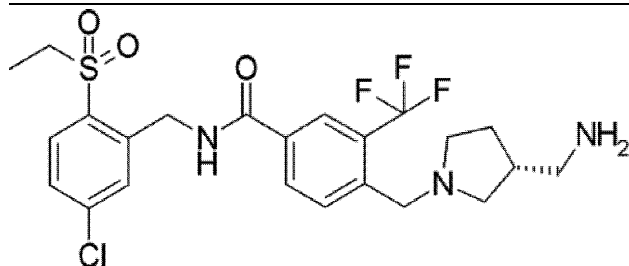
化合物 b 7 と同様の条件で、4 - ブロモメチル - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸エチルエステル (化合物 b 6) と (S) - 1 - ピロリジン - 3 - イルメチル - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

【0285】

[実施例 103]

化合物 B - 4 3

4 - ((R) - 3 - アミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 3 - トリフルオロメチル - ベンズアミド



40

4 - [(R) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - 安息香酸エチルエステル (化合物 b 2 3) より、化合物 b 3、b 4、B - 1 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし化合物 b 4 の条件においては、DMF の代わりに DCM を用いて反応を行なった。

50

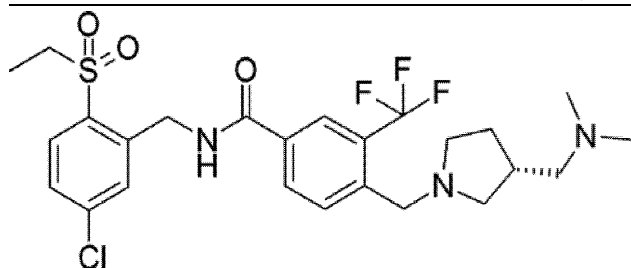
LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.40 分 (分析条件 A)

【0286】

[実施例 104]

化合物 B-44

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



10

化合物 B-2 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-43) より、表題化合物を合成した。

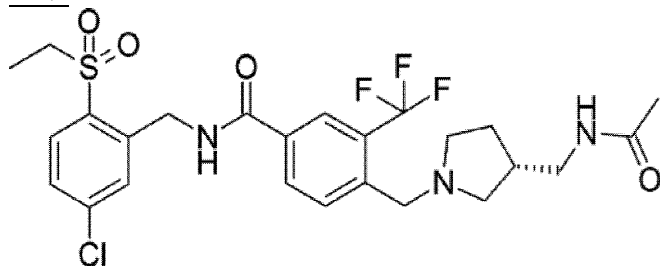
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.41 分 (分析条件 A)

【0287】

[実施例 105]

化合物 B-45

4-[(R)-3-(アセチルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



30

化合物 B-7 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-43) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 A)

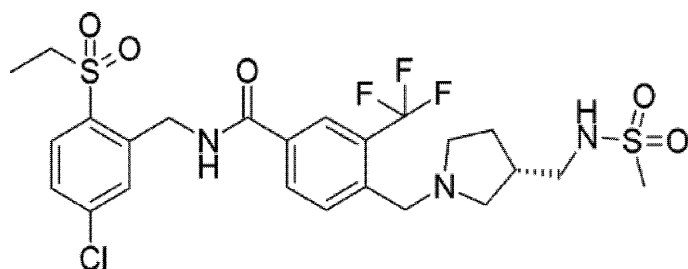
【0288】

[実施例 106]

化合物 B-46

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[(S)-3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

40



化合物 B-9 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-43) より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

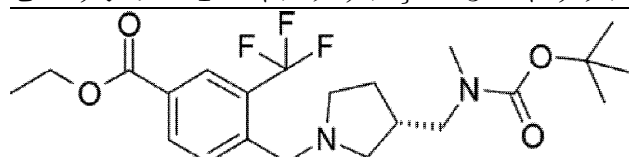
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

【0289】

[実施例 107]

化合物 b24

4-((S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



20

化合物 b21 と同様の条件で、4-[(R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 b23) より、表題化合物を粗生成物として得た。

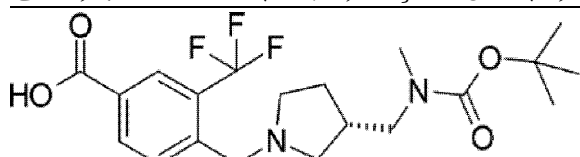
【0290】

[実施例 108]

化合物 b25

4-((S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸

30



化合物 b3 と同様の条件で、4-((S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 b24) の粗生成物より、表題化合物を得た。

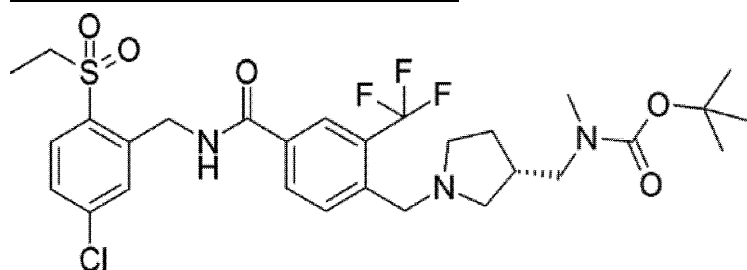
【0291】

[実施例 109]

化合物 b26

{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イルメチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

40



50

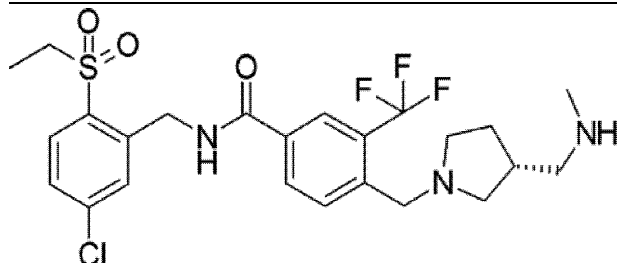
化合物 A-14 と同様の条件で、4-[(S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸 (化合物 b25) より、表題化合物を合成した。

【0292】

[実施例 110]

化合物 B-47

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



10

化合物 B-1 と同様の条件で、{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イルメチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 b26) より、表題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 532 [M+H]⁺

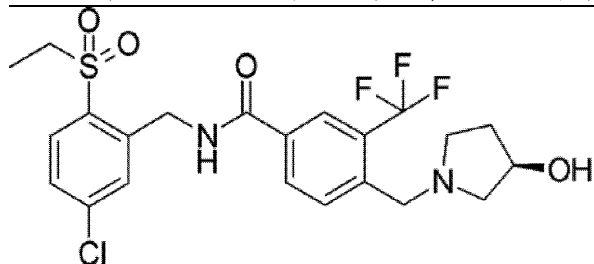
HPLC 保持時間: 0.41 分 (分析条件 A)

【0293】

[実施例 111]

化合物 B-48

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



30

4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 b6) と (R)-ピロリジン-3-オールより、化合物 b7、b8、b9 と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b8 の条件においては、水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

LCMS: m/z 505 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 A)

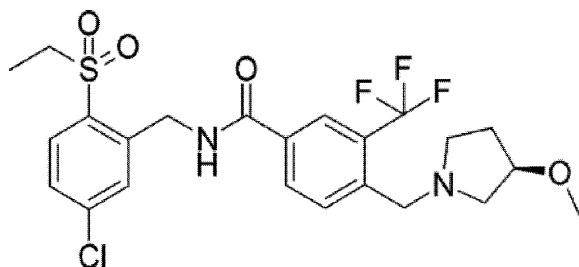
【0294】

[実施例 112]

化合物 B-49

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

40



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b6）と（R）-3-メトキシ-ピロリジンより、化合物b7、b8、b9と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物b8の条件においては、水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

10

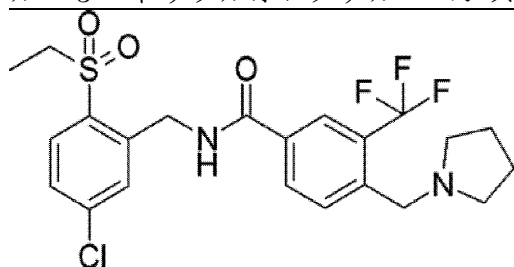
LCMS: m/z 519 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.53分（分析条件A）
【0295】

[実施例113]

化合物B-50

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピロリジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

20



4-ブロモメチル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b6）とピロリジンより、化合物b7、b8、b9と同様の条件で、表題化合物を合成した。ただし、化合物b8の条件においては、水酸化ナトリウムの代わりに水酸化カリウムを用いた。

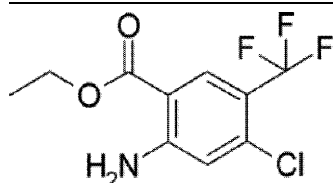
30

LCMS: m/z 489 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.51分（分析条件A）
【0296】

[実施例114]

化合物b27

2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



40

2-ブロモ-5-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニルアミン（26.8g、98mmol）、DMAP（2.39g、20mmol）のTHF懸濁液（500ml）にBoc₂O（53.3ml、240mmol）を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、4-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-2-クロロ-1-トリフルオロメチルベンゼン（45.9g、99%）を無色固体として得た。

50

HPLC 保持時間：1.12 分（分析条件 A）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (1H, s), 7.40 (1H, s), 1.43 (18H, s).

【0297】

4-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブロモ-2-クロロ-1-トリフルオロメチルベンゼン (20.5 g、43 mmol) の THF 溶液 (430 ml) に、 -78°C にて 1.57 M n-BuLi ヘキサン溶液 (33 ml、52 mmol) を 10 分かけて加えた後、1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 ml) を加えてから室温まで昇温し、酢酸エチル (400 ml) を加え、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸 tert-ブチルエステル (13.9 g、82%) を無色固体として得た。

10

HPLC 保持時間：1.29 分（分析条件 A）

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.55 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.22 (1H, s), 1.62 (9H, s), 1.55 (9H, s).

【0298】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸 tert-ブチルエステル (13.9 g、35 mmol) の DCM 溶液 (350 ml) にトリフルオロ酢酸 (88 ml) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して 2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸を粗生成物として得た。

20

LCMS: m/z 240 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間：0.71 分（分析条件 A）

【0299】

上で得られた 2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸粗生成物の DMF 溶液 (176 ml) に、炭酸カリウム (19.4 g、141 mmol) およびヨウ化エチル (4.22 ml、53 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水 (170 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル (5.89 g、63%) を黄色固体として得た。

30

LCMS: m/z 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間：0.93 分（分析条件 A）

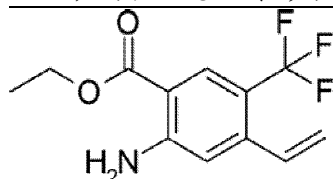
【0300】

[実施例 115]

化合物 b28

2-アミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル安息香酸エチルエステル

40



2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル (化合物 b27、9.00 g、34 mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (6.31 g、47 mmol)、BuPAD2 (1.21 g、3.4 mmol)、酢酸パラジウム (378 mg、1.7 mmol) および炭酸カリウム (13.9 g、100 mmol) のトルエン懸濁液 (336 ml) に蒸留水 (112 ml) を加え、アルゴン雰囲気下 90°C にて

50

18時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後酢酸エチルを加え、水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（7.93g、91%）を黄色固体として得た。

LCMS: m/z 260 $[M+H]^+$

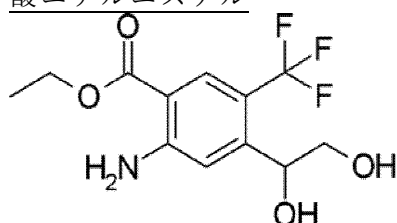
HPLC保持時間: 0.94分（分析条件A）

【0301】

[実施例116]

化合物b29

2-アミノ-4-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



AD-mix-a (61.3g) の t-BuOH/水混合液 (140ml/140ml) を、室温にて5分間攪拌した。この反応液に2-アミノ-5-トリフルオロメチル-4-ビニル-安息香酸エチルエステル（化合物b28、14.4g、56mmol）の t-BuOH/水混合液 (140ml/140ml) を加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応混合物に亜硝酸ナトリウム (35.1g) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた固体をDCMで洗浄し、表題化合物 (12.9g、79%) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 294 $[M+H]^+$

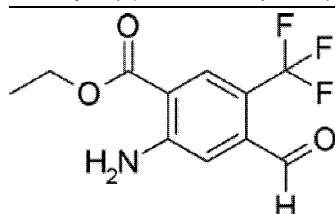
HPLC保持時間: 0.63分（分析条件A）

【0302】

[実施例117]

化合物b30

2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



2-アミノ-4-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b29、16.0g、54mmol）のTBME溶液 (546ml) に、水 (273ml)、過ヨウ素酸ナトリウム (16.4g、76mmol) を加え、室温にて7時間攪拌した。反応混合物にTBMEを加えて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物 (14.1g、99%) を黄色固体として得た。

LCMS: m/z 262 $[M+H]^+$

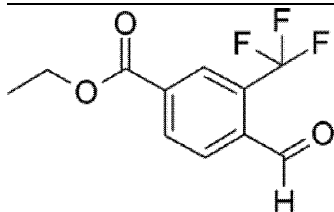
HPLC保持時間: 0.87分（分析条件A）

【0303】

[実施例118]

化合物 b 3 1

4-ホルミル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 3 0、1.00 g、3.83 mmol）のギ酸溶液（12 mL）に、氷冷下にて亜硝酸ナトリウム（2.6 g、38.3 mmol）を加え、氷冷下にて30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（650 mg、71%）を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.44 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.46 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 1.44 (3H, t, $J=7.1$ Hz).

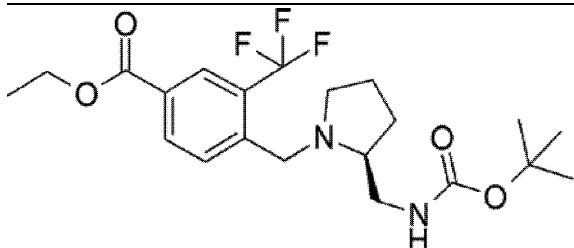
20

【0304】

[実施例 119]

化合物 b 3 2

4-[(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



30

4-ホルミル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 b 3 1、200 mg、0.81 mmol）の THF 溶液（8 mL）に (S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル（488 mg、2.4 mmol）および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（516 mg、2.4 mmol）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（265 mg、76%）を油状物質として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 4.83 (1H, br s), 4.41 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.11 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3.63 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 3.37-3.26 (1H, m), 3.14-3.06 (1H, m), 2.95-2.89 (1H, m), 2.82-2.72 (1H, m), 2.23-2.14 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m), 1.78-1.62 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.41 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

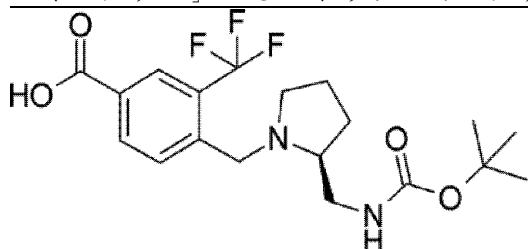
【0305】

50

[実施例 120]

化合物 b 33

4-[(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸



10

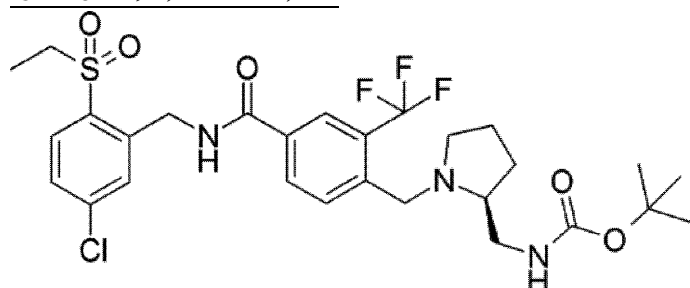
化合物 b 8 と同様の条件で、4-[(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル (化合物 b 32) より、表題化合物を合成した。

【0306】

[実施例 121]

化合物 b 34

{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-2-イルメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



20

化合物 A-14 と同様の条件で、4-[(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-安息香酸 (化合物 b 33) より、表題化合物を合成した。

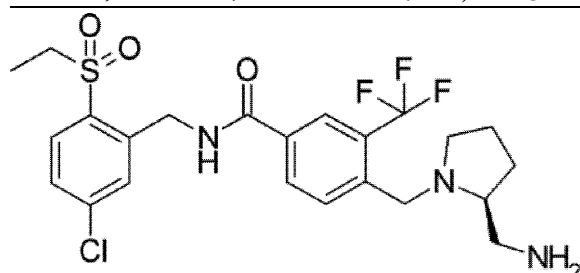
30

【0307】

[実施例 122]

化合物 B-51

4-((S)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



40

化合物 B-1 と同様の条件で、{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-2-イルメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 b 34) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 518 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)

50

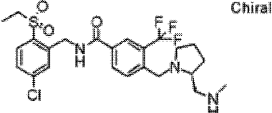
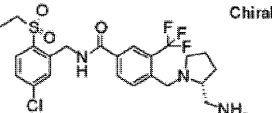
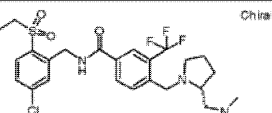
【0308】

[実施例123～実施例125]

化合物b32、b33、b34、B-51と同様の条件で、以下の表4の化合物を4-ホルミル-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b31）と対応する環状アミンを用いて合成した。

【0309】

【表4】

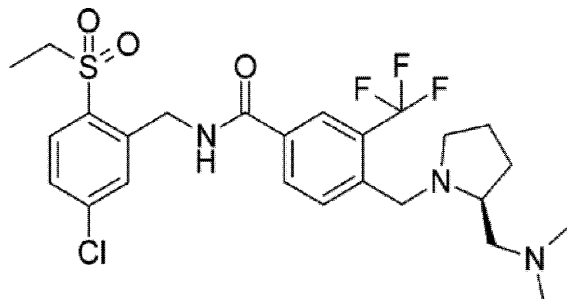
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
123	B-53		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-2-メチルアミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.52	532
124	B-54		4-((R)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.50	518
125	B-56		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-2-メチルアミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.53	532

【0310】

[実施例126]

化合物B-52

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-2-ジメチルアミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((S)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物B-51）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 546 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.53分（分析条件A）

【0311】

[実施例127]

化合物B-55

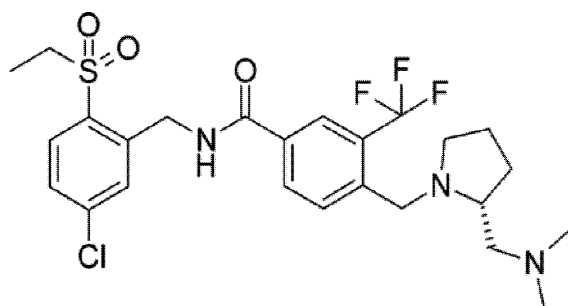
N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-2-ジメチルアミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

10

20

30

40



化合物 B-2 と同様の条件で、4-((R)-2-アミノメチルピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-54) より、表題化合物を合成した。

10

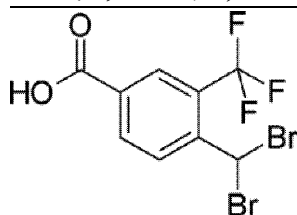
LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

【0312】

[実施例 128]

化合物 b35

4-ジブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸



20

4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸 (1.00 g、4.9 mmol) の C14 溶液 (20 ml) に NBS (2.18 g、12 mmol) と BPO/H₂O (79.1 mg、0.24 mmol) を加え、24 時間加熱還流した。反応混合物にヘキサンを加えて 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。これに 0.5 N 塩酸水溶液を加えて酢酸イソプロピル、シクロペンチルメチルエーテルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物 (1.78 g、100%) を淡黄色の粉末として得た。

30

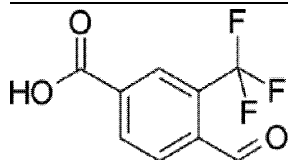
LCMS: m/z 359 $[M-H]^-$
HPLC 保持時間: 0.81 分 (分析条件 A)

【0313】

[実施例 129]

化合物 b36

4-ホルミル-3-トリフルオロメチル安息香酸



40

4-ジブロモメチル-3-トリフルオロメチル安息香酸 (化合物 b35、1.74 g、4.8 mmol) のアセトン溶液 (35 ml) に硝酸銀 (2.04 g、12 mmol) の水溶液 (7 ml) を加え、60 °C にて 26 時間攪拌した。これに硝酸銀 (407 mg、2.4 mmol) の水溶液 (1 ml) を加えさらに 60 °C にて 16 時間攪拌した。反応混合液に酢酸イソプロピルと 1 N 塩酸水溶液を加えて固体を濾去した。ろ液を酢酸イソプロピルで 2 回抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

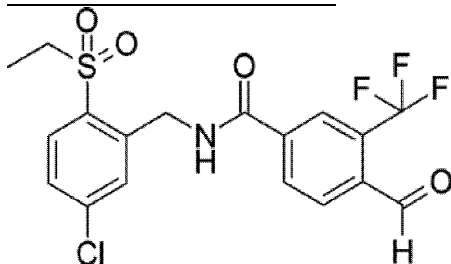
【0314】

50

[実施例 130]

化合物 b37

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ホルミル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



10

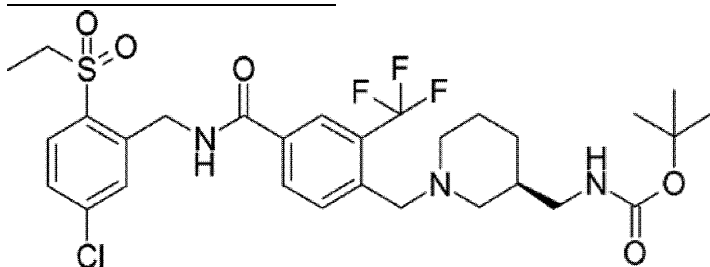
化合物 A-14 と同様の条件で、4-ホルミル-3-トリフルオロメチル-安息香酸（化合物 b36）の粗生成物より、表題化合物を合成した。

【0315】

[実施例 131]

化合物 b38

{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピペリジン-3-イルメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



20

化合物 b32 と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ホルミル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 b37）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用い、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに (R)-1-ピペリジン-3-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いて行った。

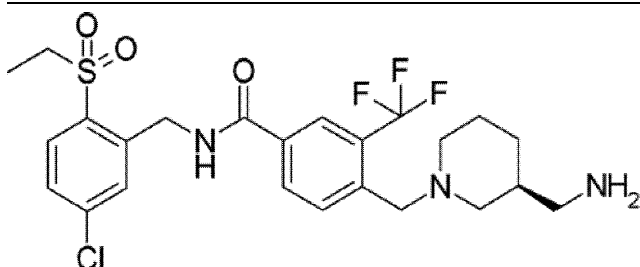
30

【0316】

[実施例 132]

化合物 B-57

4-((S)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



40

{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピペリジン-3-イルメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル（化合物 b38、267 mg、0.42 mmol）の酢酸エチル溶液（1 ml）に 4 N 塩酸／酢酸エチル溶液（3 ml）を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得

50

られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（186 mg, 83%）を無色泡状物質として得た。

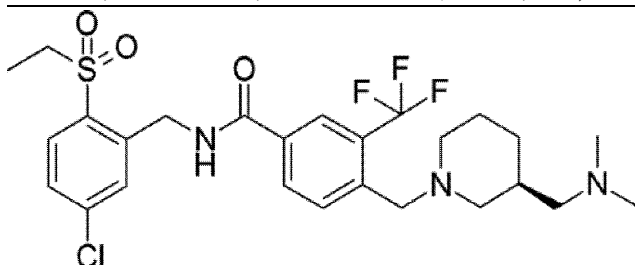
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.42 分 (分析条件 A)

【0317】

[実施例 133]

化合物 B-58

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-ジメチルアミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 B-57）より、表題化合物を合成した。

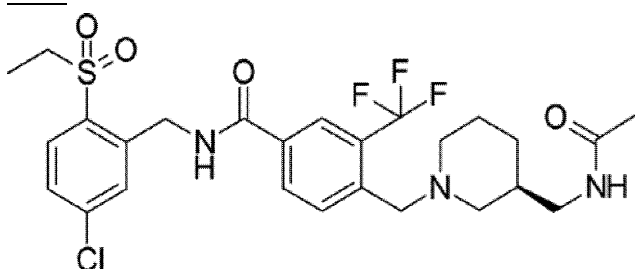
LCMS: m/z 560 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.43 分 (分析条件 A)

【0318】

[実施例 134]

化合物 B-59

4-[(S)-3-(アセチルアミノ-メチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 B-7 と同様の条件で、DCM の代わりに DMF を用い、4-((S)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物 B-57）より、表題化合物を合成した。

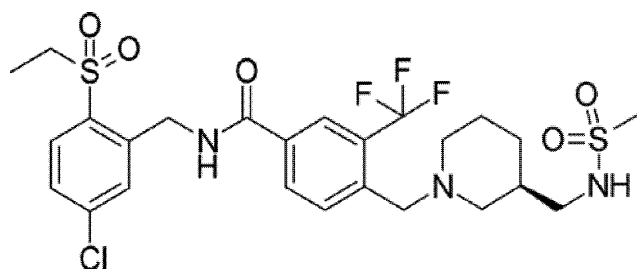
LCMS: m/z 574 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

【0319】

[実施例 135]

化合物 B-60

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[(R)-3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 B-9 と同様の条件で、DCM の代わりに DMF を用い、4-((S)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-57) より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 610 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 A)

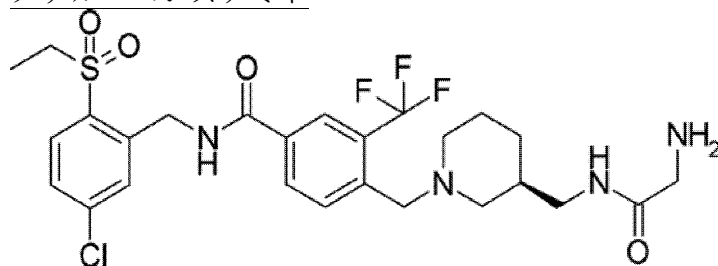
【0320】

[実施例 136]

化合物 B-61

4-{(S)-3-[(2-アミノ-アセチルアミノ)-メチル]-ピペリジン-1-イルメチル}-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド

20



化合物 B-5 と同様の条件で、TFA/DCM の代わりに塩酸/酢酸エチルを用い、4-((S)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-57) より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 589 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.44 分 (分析条件 A)

【0321】

[実施例 137 ~ 実施例 139]

化合物 b38、B-57 と同様の条件で、以下の表 5 の化合物を N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ホルミル-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 b37) と対応する環状アミンを用いて合成した。

【0322】

40

【表 5】

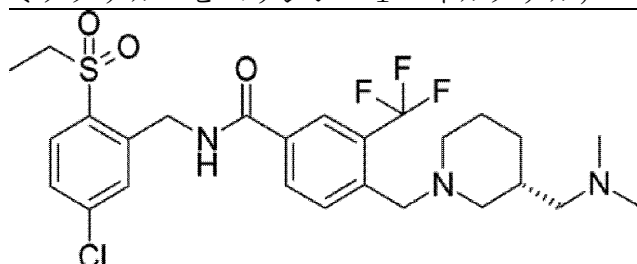
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
137	B-62		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.44	546
138	B-63		4-((R)-3-アミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.42	532
139	B-67		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.44	546

【 0 3 2 3 】

[実施例 1 4 0]

化合物 B-6 4

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-6 3) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 560 [M+H]⁺

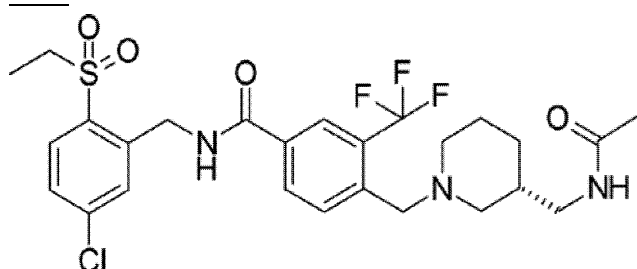
HPLC 保持時間: 0.44 分 (分析条件 A)

【 0 3 2 4 】

[実施例 1 4 1]

化合物 B-6 5

4-[(R)-3-(アセチルアミノメチル)ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 B-7 と同様の条件で、DCM の代わりに DMF を使い、4-((R)-3-アミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 B-6 3) より、表題化合物を合成した。

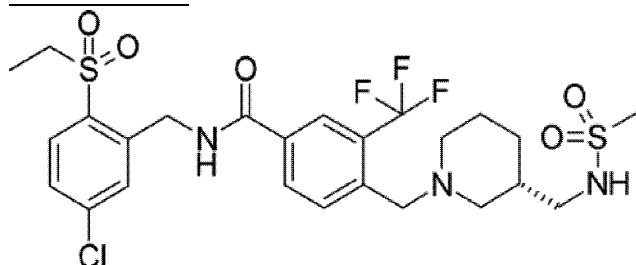
LCMS: m/z 574 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 A)

【0325】

[実施例 142]

化合物 B-66

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[(S)-3-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド



10

化合物 B-9 と同様の条件で、DCM の代わりに DMF を用い、4-((R)-3-アミノメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 B-63) より、表題化合物を合成した。

20

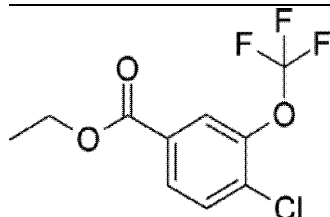
LCMS: m/z 610 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

【0326】

[実施例 143]

化合物 c1

4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



30

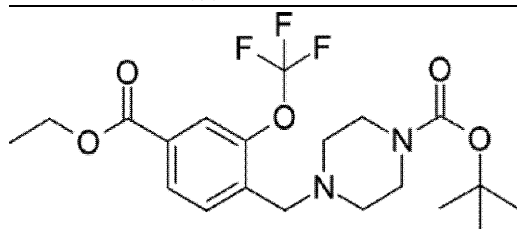
化合物 b1 と同様の条件で、4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸 より、表題化合物を合成した。

【0327】

[実施例 144]

化合物 c2

4-(4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



40

化合物 b2 と同様の条件で、4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物 c1) より、表題化合物を合成した。

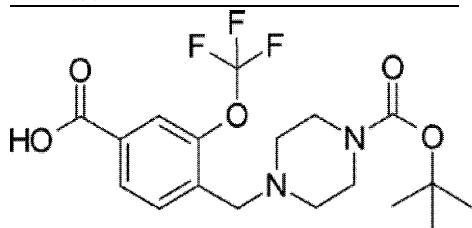
【0328】

[実施例 145]

化合物 c3

50

4- (4-カルボキシ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル) -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル



化合物 b 3 と同様の条件で、4- (4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル) -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 c 2) より、表題化合物を合成した。

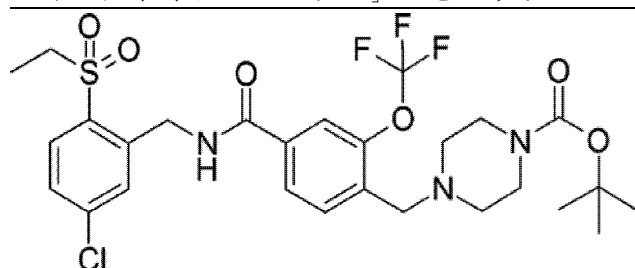
10

【0329】

[実施例 146]

化合物 c 4

4- [4- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル) -2-トリフルオロメトキシ-ベンジル] -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル



20

化合物 A-14 と同様の条件で、4- (4-カルボキシ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル) -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 c 3) より、表題化合物を合成した。

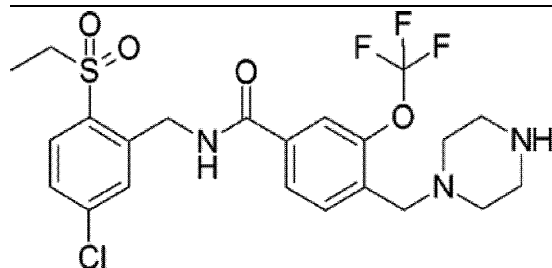
【0330】

[実施例 147]

化合物 C-1

N- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) -4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド

30



化合物 B-1 と同様の条件で、4- [4- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル) -2-トリフルオロメトキシ-ベンジル] -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 c 4) より、表題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

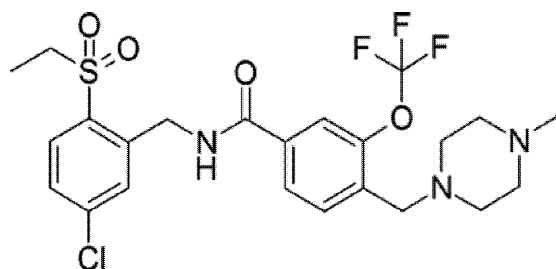
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

【0331】

[実施例 148]

化合物 C-2

N- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル) -4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 C-1) より、表題化合物を合成した。

10

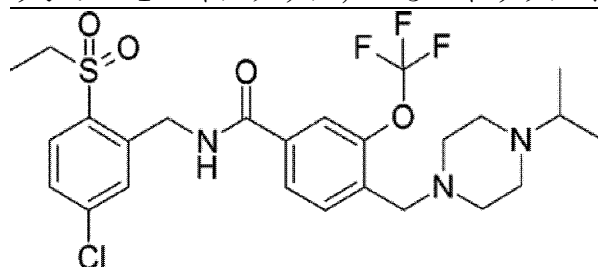
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

【0332】

[実施例 149]

化合物 C-3

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



20

化合物 B-3 と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 C-1) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 A)

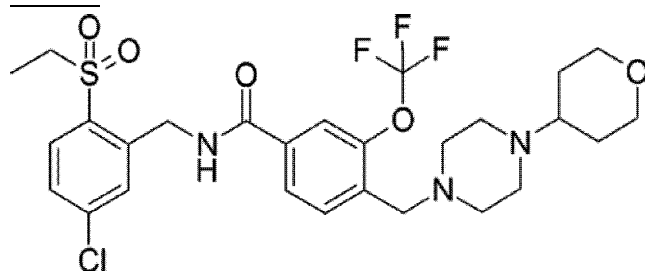
30

【0333】

[実施例 150]

化合物 C-4

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



40

化合物 B-4 と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 C-1) より、表題化合物を合成した。

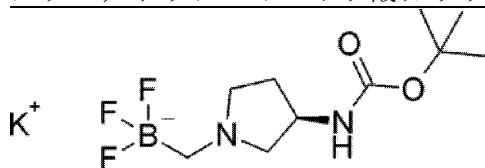
LCMS: m/z 604 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 A)

50

【0334】

[実施例151]

(R) - ({ 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル }
メチル) トリフルオロホウ酸カリウム



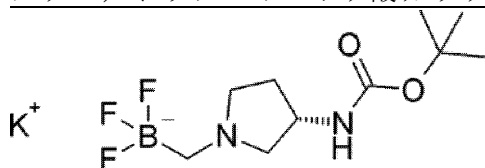
(R) - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1 . 0 0 g
、 5 . 3 7 m m o l) の T H F 溶液 (2 0 m l) にカリウム (ブロモメチル) トリフルオ
ロボラート (1 . 1 3 g 、 5 . 6 4 m m o l) を加え、 1 7 時間還流した。室温に冷却後
、減圧濃縮したのちアセトン (5 0 m l) と炭酸カリウム (7 4 2 m g 、 5 . 3 7 m m o
l) を加えて室温で 1 時間攪拌した。これをセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮して表題
化合物を粗生成物として得た。

10

【0335】

[実施例152]

(S) - ({ 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル }
メチル) トリフルオロホウ酸カリウム



20

(R) - ({ 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル
} メチル) トリフルオロホウ酸カリウムと同様の条件で、(S) - ピロリジン - 3 - イル
- カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを用いて合成した。

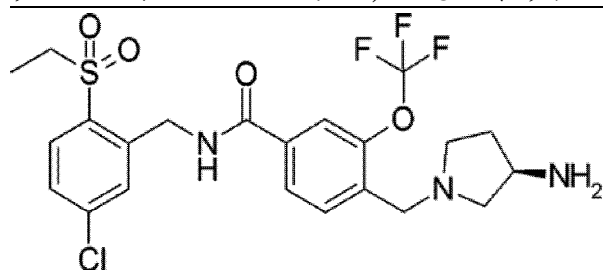
【0336】

[実施例153]

化合物 C - 5

4 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ - 2 - エ
タンスルホニル - ベンジル) - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド

30



4 - クロロ - 3 - トリフルオロメトキシ - 安息香酸エチルエステル (化合物 c 1) と (R) -
({ 3 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } メ
チル) トリフルオロホウ酸カリウムより、化合物 c 2 、 c 3 、 c 4 、 C - 1 と同様の条件
で、表題化合物を合成した。ただし、化合物 c 2 の条件においては、X - P h o s の代わ
りに S - P h o s を用いて反応を行なった。

40

LCMS : m/z 520 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.43 分 (分析条件 A)

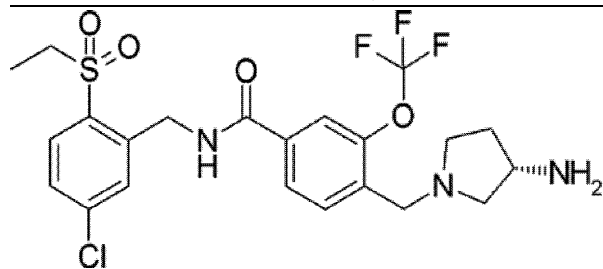
【0337】

[実施例154]

化合物 C - 6

50

4-((S)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エ
 タンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物 c 2、c 3、c 4、C-1 と同様の条件で、4-クロロ-3-トリフルオロメト
 キシ-安息香酸エチルエステル (化合物 c 1) と (S)-({3-[tert-butyl
 シカルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル}メチル)トリフルオロホウ酸カリウムよ
 り、表題化合物を合成した。ただし、化合物 c 2 の条件においては、X-Phos の代わ
 りに S-Phos を用いて反応を行なった。

LCMS: m/z 520 [M+H]⁺

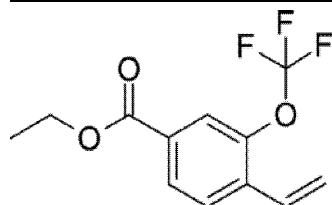
HPLC 保持時間: 0.43 分 (分析条件 A)

【0338】

[実施例 155]

化合物 c 5

3-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエステル



4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物 c 1、1 g
 、3.7 mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (1.5 g、11 mmol)、
 酢酸パラジウム (167 mg、0.74 mmol)、2',6'-ジメトキシ-2-(ジシ
 クロヘキシルホスフィノ)ビフェニル (611 mg、1.5 mmol) および炭酸セシウ
 ム (3.64 g、11 mmol) の THF (8 mL) / 水 (4 mL) 混合液を、90℃に
 て 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで
 乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィー (DCM/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (935 mg、97%) を油状物質と
 して得た。

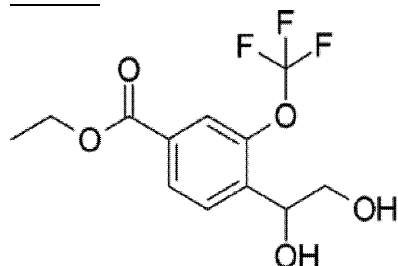
HPLC 保持時間: 3.13 分 (分析条件 E)

【0339】

[実施例 156]

化合物 c 6

4-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエ
 ステル



AD-mix-α (アルドリッチ社製) (330 mg) の t-ブチルアルコール (1 mL

L) / 水 (1 mL) 混合液に、3-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエステル (化合物 c 5、55 mg、0.21 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム (211 mg) を加え、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン) で精製し、表題化合物 (56.7 mg、92%) を無色固体として得た。

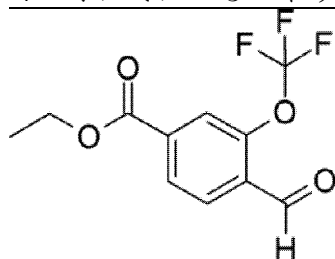
HPLC 保持時間: 1.77 分 (分析条件 E)

【0340】

[実施例 157]

化合物 c 7

4-ホルミル-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



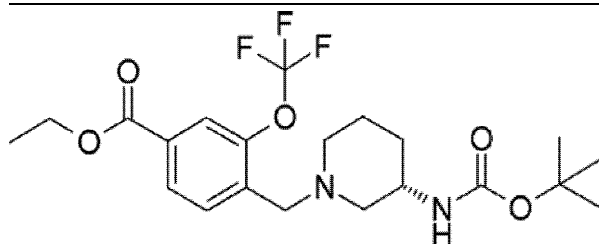
化合物 b 30 と同様の条件で、4-(1,2-ジヒドロキシ-エチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物 c 6) より、表題化合物を合成した。

【0341】

[実施例 158]

化合物 c 8

4-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



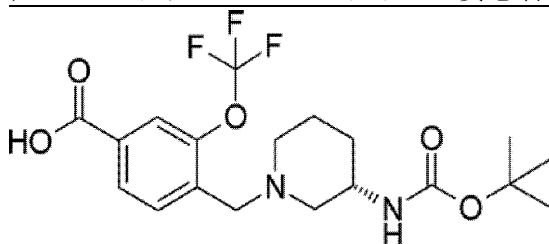
化合物 b 32 と同様の条件で、4-ホルミル-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物 c 7) より、表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに (S)-1-ピペリジン-3-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いて行った。

【0342】

[実施例 159]

化合物 c 9

4-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸



化合物 b 3 と同様の条件で、4-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ

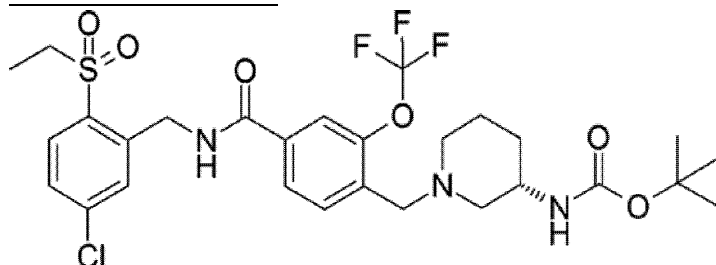
ーピペリジンー1-イルメチル)ー3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル(化合物c8)より、表題化合物を合成した。

【0343】

[実施例160]

化合物c10

{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル



10

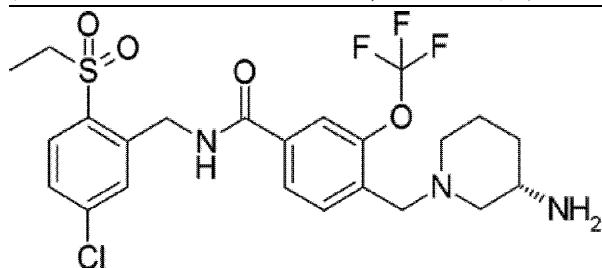
化合物A-14と同様の条件で、DMFの代わりにDCMを用い、4-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸(化合物c9)より、表題化合物を合成した。

【0344】

[実施例161]

化合物C-7

4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



30

化合物B-1と同様の条件で、{(S)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(化合物c10)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 534 [M+H]⁺

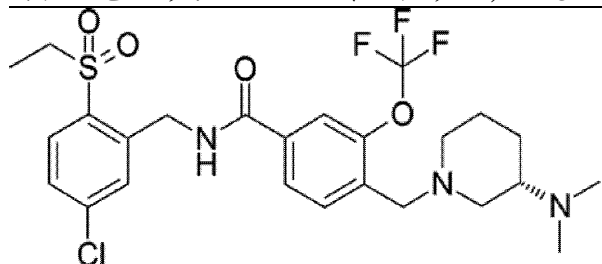
HPLC保持時間: 0.48分(分析条件A)

【0345】

[実施例162]

化合物C-8

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



40

化合物B-2と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸(化合物c9)より、表題化合物を合成した。

50

ル) -N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物C-7) より、表題化合物を合成した。

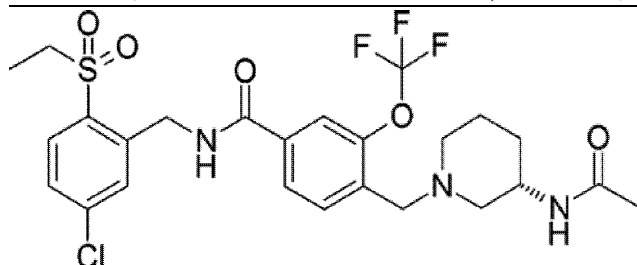
LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.51分 (分析条件A)

【0346】

[実施例163]

化合物C-9

4-((S)-3-アセチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物C-7) より、表題化合物を合成した。

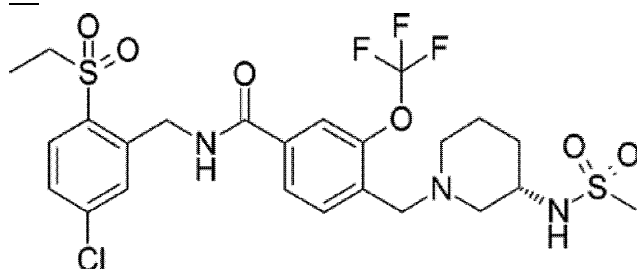
LCMS: m/z 576 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.51分 (分析条件A)

【0347】

[実施例164]

化合物C-10

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メタンスルホニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物B-9と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物C-7) より、表題化合物を合成した。

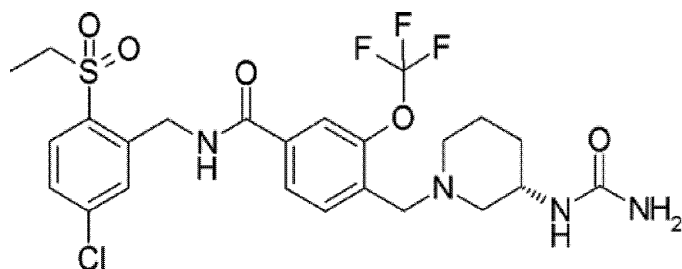
LCMS: m/z 612 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.53分 (分析条件A)

【0348】

[実施例165]

化合物C-11

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-4-((S)-3-ウレイド-ピペリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物 B-11 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 C-7) より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 577 $[M+H]^+$

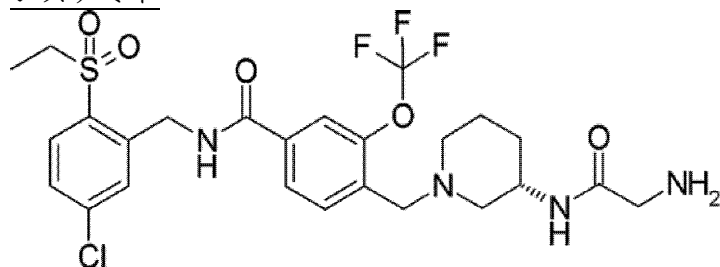
HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)

【0349】

[実施例 166]

化合物 C-12

4-[(S)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



20

化合物 B-5 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 C-7) より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 591 $[M+H]^+$

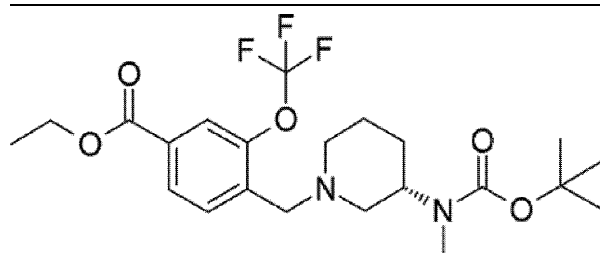
HPLC 保持時間: 0.43 分 (分析条件 A)

【0350】

[実施例 167]

化合物 c11

4-[(S)-3-(tert-butoxycarbonyl-methyl-amino)-1-methylpiperidin-1-yl]-N-(2-(4-chlorophenyl)-2-(propylsulfonyl)ethyl)-3-(trifluoromethoxy)benzamide



40

化合物 b32 と同様の条件で、溶媒として DCM を使い、4-ホルミル-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物 c7) とメチル-(S)-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

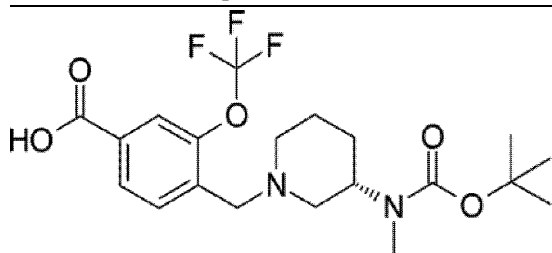
【0351】

[実施例 168]

化合物 c12

50

4-[(S)-3-(tert-butoxycarbonyl-methylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-3-(trifluoromethoxy)benzoic acid



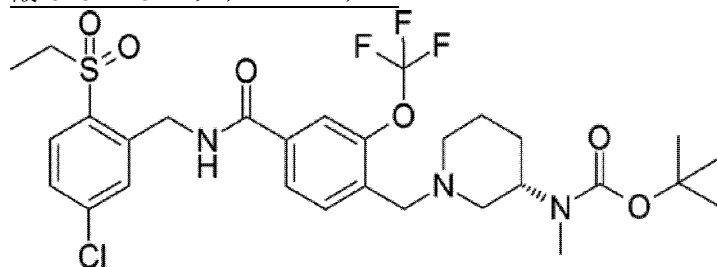
化合物b8と同様の条件で、4-[(S)-3-(tert-butoxycarbonyl-methylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-3-(trifluoromethoxy)benzoic acid (化合物c11)より、表題化合物を合成した。ただし、室温でおこなった。

【0352】

[実施例169]

化合物c13

{(S)-1-[4-(5-chloro-2-ethanesulfonyl-benzylcarbamoyl)-2-(trifluoromethoxy)benzyl]-piperidin-3-yl}-methylcarbamate tert-butyl ester



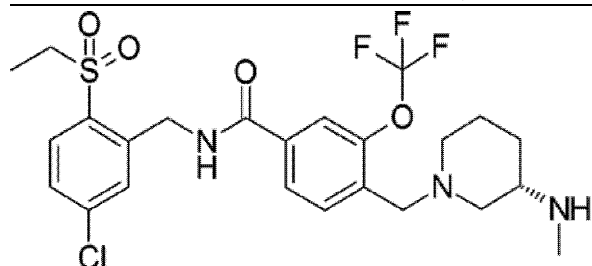
化合物A-14と同様の条件で、4-[(S)-3-(tert-butoxycarbonyl-methylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-3-(trifluoromethoxy)benzoic acid (化合物c12)より、表題化合物を合成した。

【0353】

[実施例170]

化合物C-13

N-(5-chloro-2-ethanesulfonyl-benzyl)-4-((S)-3-methylaminopiperidin-1-ylmethyl)-3-(trifluoromethoxy)benzamide



化合物B-1と同様の条件で、{(S)-1-[4-(5-chloro-2-ethanesulfonyl-benzylcarbamoyl)-2-(trifluoromethoxy)benzyl]-piperidin-3-yl}-methylcarbamate tert-butyl ester (化合物c13)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 548 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件A)

【0354】

[実施例171]

10

20

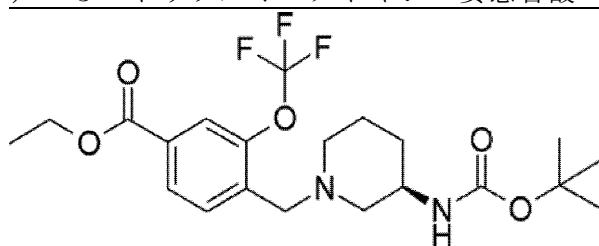
30

40

50

化合物 c 1 4

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



10

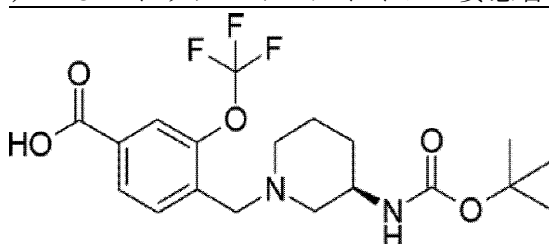
化合物 b 3 2 と同様の条件で、4-ホルミル-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 c 7）と（R）-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

【0355】

[実施例 172]

化合物 c 1 5

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸



20

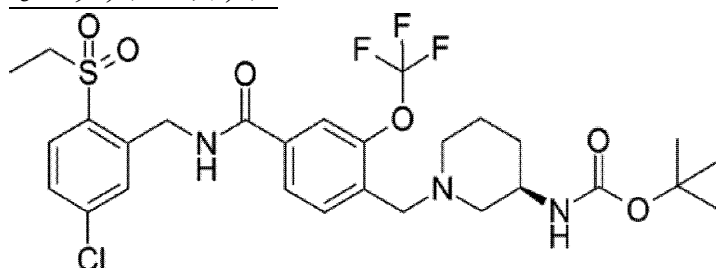
化合物 b 8 と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 c 1 4）より、表題化合物を合成した。ただし、室温でおこなった。

【0356】

[実施例 173]

化合物 c 1 6

{(R)-1-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



40

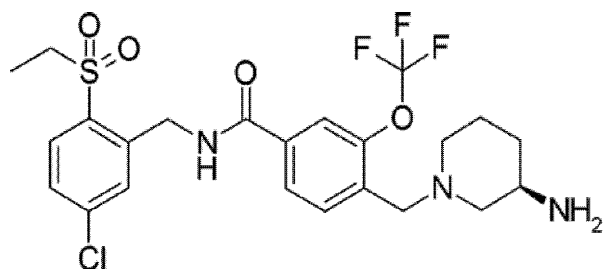
化合物 A-14 と同様の条件で、DMF の代わりに DCM を使い、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメトキシ-安息香酸（化合物 c 1 5）より、表題化合物を合成した。

【0357】

[実施例 174]

化合物 C-14

4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホ
ニル - ベンジルカルバモイル) - 2 - トリフルオロメトキシ - ベンジル] - ピペリジン -
3 - イル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (化合物 c 1 6) より、表題化合物

10

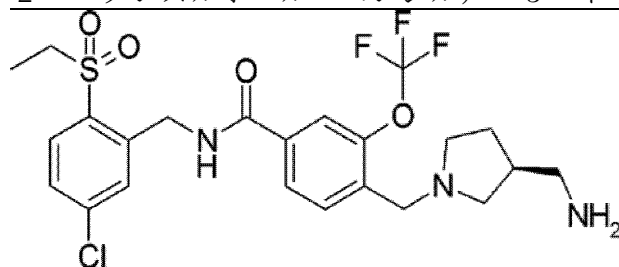
LCMS : m/z 534 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間 : 0.47 分 (分析条件 A)

【 0 3 5 8 】

[実施例 1 7 5]

化合物 C - 1 5

4 - ((S) - 3 - アミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ -
2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド



20

4 - ホルミル - 3 - トリフルオロメトキシ - 安息香酸エチルエステル (化合物 c 7) と
(R) - 1 - ピロリジン - 3 - イルメチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルより
、化合物 c 1 4 、 c 1 5 、 c 1 6 、 C - 1 4 と同様の条件で、表題化合物を合成した。

30

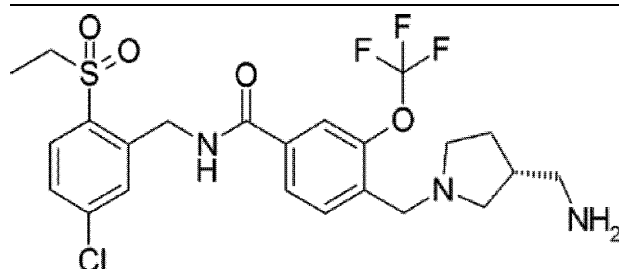
LCMS : m/z 534 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間 : 0.41 分 (分析条件 A)

【 0 3 5 9 】

[実施例 1 7 6]

化合物 C - 1 6

4 - ((R) - 3 - アミノメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - N - (5 - クロロ -
2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド



40

4 - ホルミル - 3 - トリフルオロメトキシ - 安息香酸エチルエステル (化合物 c 7) と
(S) - 1 - ピロリジン - 3 - イルメチル - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルより
、化合物 c 1 4 、 c 1 5 、 c 1 6 、 C - 1 4 と同様の条件で、表題化合物を合成した。

LCMS : m/z 534 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間 : 0.40 分 (分析条件 A)

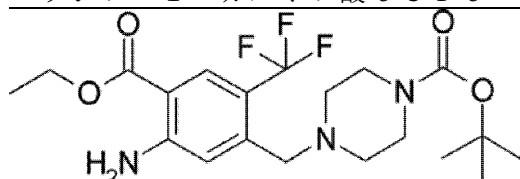
50

【0360】

[実施例177]

化合物d1

4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-
 ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



2-アミノ-4-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b27、1.07g、4.0mmol）、（4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル）メチルトリフルオロホウ酸カリウム（1.71g、5.6mmol）、酢酸パラジウム（44.9mg、0.2mmol）、X-Phos（191mg、0.4mmol）および炭酸セシウム（3.91g、12mmol）のTHF（40mL）と水（20mL）の混合液を、90℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.49g、86%）を淡黄色固体として得た。

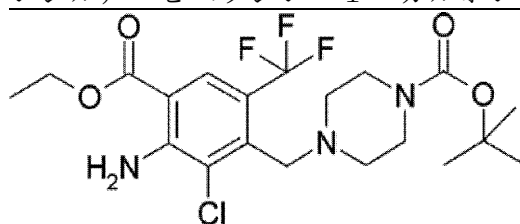
LCMS: m/z 432 [M+H]⁺
 HPLC保持時間: 0.75分（分析条件A）

【0361】

[実施例178]

化合物d2

4-(3-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメチル-ベンジル)-
 ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-
 ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物d1、4.62g、11mmol）のDMF溶液（90mL）にNCS（1.71g、13mmol）を加え、65℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加えてヘキサン／酢酸エチル＝1／1で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（2.70g、54%）を黄色固体として得た。

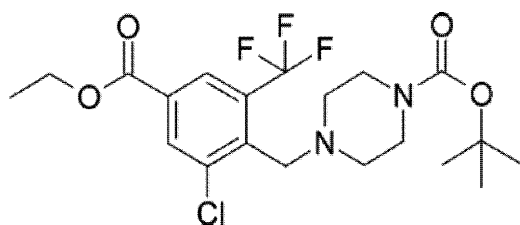
LCMS: m/z 466 [M+H]⁺
 HPLC保持時間: 1.01分（分析条件A）

【0362】

[実施例179]

化合物d3

4-(2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメチル-ベンジル)-
 ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



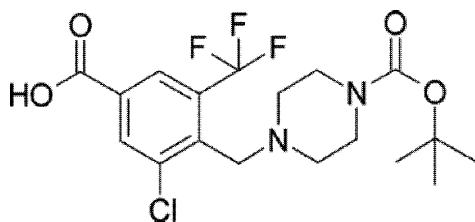
化合物 b 3 1 と同様の条件で、4-（3-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメチル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 d 2）より、表題化合物を合成した。

【0363】

[実施例 180]

化合物 d 4

4-（4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメチル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



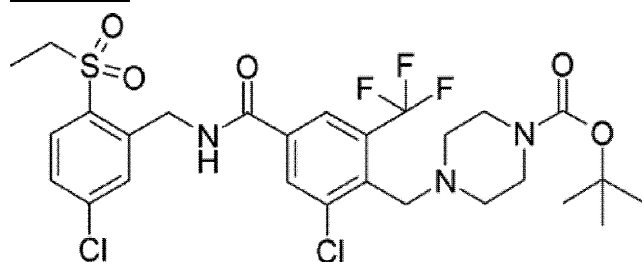
化合物 b 8 と同様の条件で、4-（2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメチル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 d 3）より、表題化合物を合成した。

【0364】

[実施例 181]

化合物 d 5

4-〔2-クロロ-4-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-6-トリフルオロメチル-ベンジル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



化合物 A-5 と同様の条件で、4-（4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメチル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 d 4）より、表題化合物を合成した。

【0365】

[実施例 182]

化合物 D-1

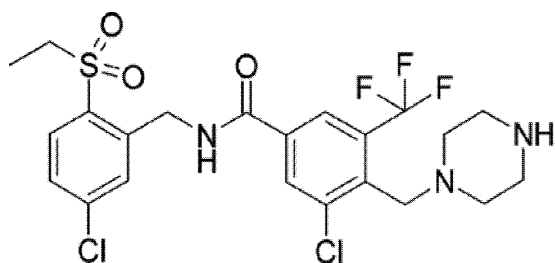
3-クロロ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド

10

20

30

40



化合物 B-57 と同様の条件で、4-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチルベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 d5) より、表題化合物を合成した。

10

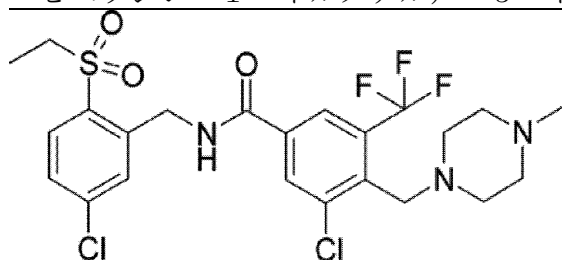
LCMS: m/z 538 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 A)

【0366】

[実施例 183]

化合物 D-2

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



20

化合物 B-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 D-1) より、表題化合物を合成した。

30

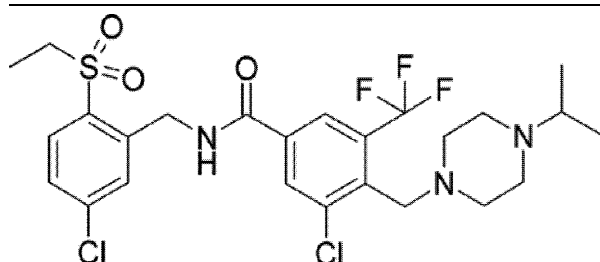
LCMS: m/z 552 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 A)

【0367】

[実施例 184]

化合物 D-3

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



40

化合物 B-3 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 D-1) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.60 分 (分析条件 A)

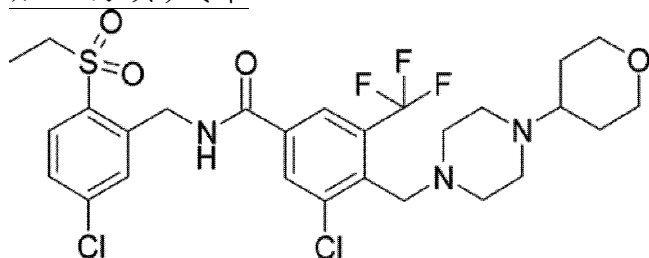
50

【0368】

[実施例185]

化合物D-4

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



10

化合物B-4と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物D-1）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 622 $[M+H]^+$

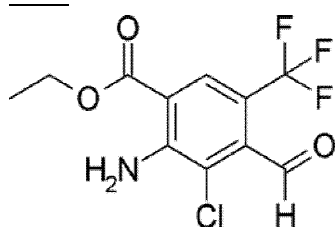
HPLC保持時間: 0.59分（分析条件A）

【0369】

[実施例186]

化合物d6

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



30

2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物b30、3.63g、14mmol）のDMF溶液（42mL）にNCS（3.71g、14mmol）を加え、70℃にて0.5時間攪拌した。水（40mL）を加えた後、TBMEで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、表題化合物（3.47g、85%）を黄色固体として得た。

LCMS: m/z 296 $[M+H]^+$

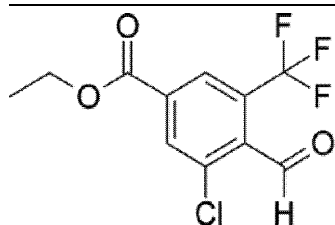
HPLC保持時間: 0.89分（分析条件A）

【0370】

[実施例187]

化合物d7

3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



化合物b31と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフル

50

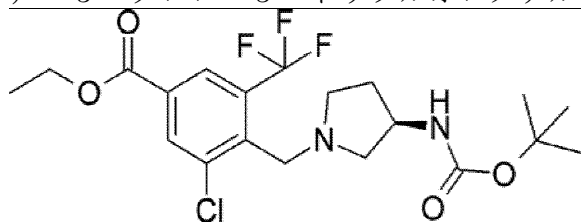
オロメチルー安息香酸エチルエステル（化合物 d 6）より、表題化合物を合成した。

【0371】

[実施例 188]

化合物 d 8

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメチルー安息香酸エチルエステル



10

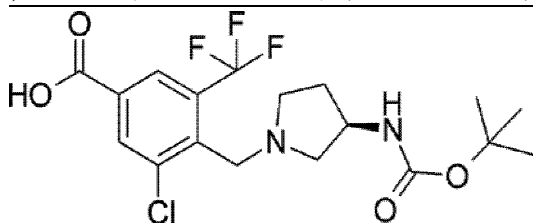
化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチルー安息香酸エチルエステル（化合物 d 7）と (R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

【0372】

[実施例 189]

化合物 d 9

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメチルー安息香酸



20

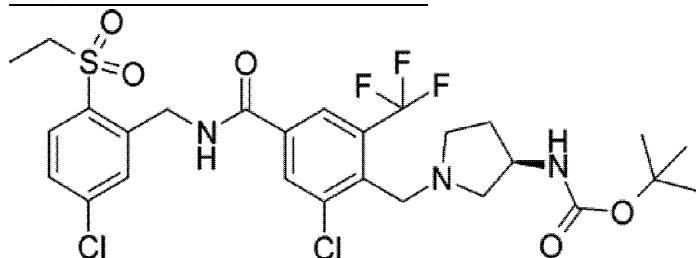
化合物 b 8 と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメチルー安息香酸エチルエステル（化合物 d 8）より、表題化合物を合成した。

【0373】

[実施例 190]

化合物 d 10

{(R)-1-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチルーベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



40

化合物 A-14 と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメチルー安息香酸（化合物 d 9）より、表題化合物を合成した。

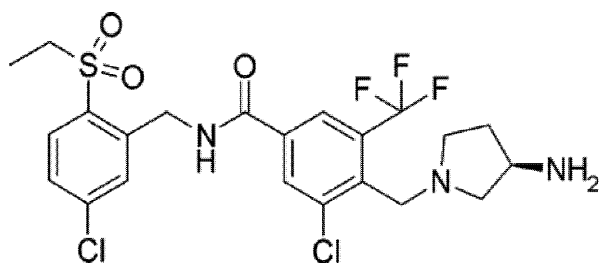
【0374】

[実施例 191]

化合物 D-5

4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチルーベンズアミド

50



化合物 B-1 と同様の条件で、{ (R) - 1 - [2 - クロロ - 4 - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジルカルバモイル) - 6 - トリフルオロメチル - ベンジル] - ピロリジン - 3 - イル } - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (化合物 d 1 0) より、
表題化合物を合成した。

10

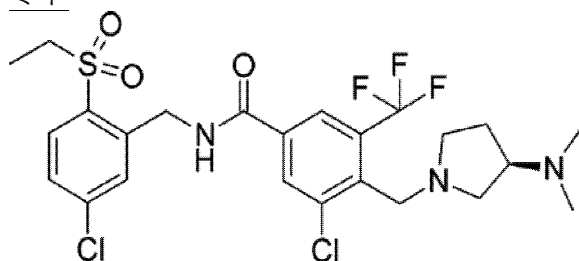
LCMS : m/z 538 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間 : 0.51 分 (分析条件 A)
【0375】

[実施例 192]

化合物 D-6

3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 4 - ((R) - 3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

20



化合物 B-2 と同様の条件で、4 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (化合物 D-5) より、表題化合物を合成した。

30

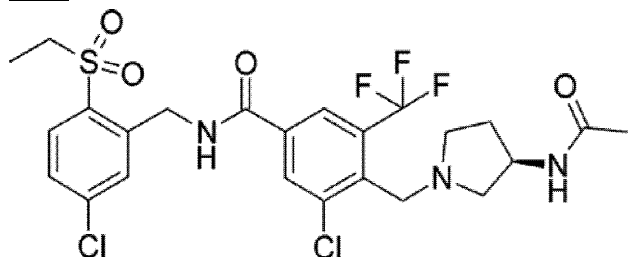
LCMS : m/z 566 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間 : 0.57 分 (分析条件 A)
【0376】

[実施例 193]

化合物 D-7

4 - ((R) - 3 - アセチルアミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

40



化合物 B-7 と同様の条件で、4 - ((R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 2 - エタンスルホニル - ベンジル) - 5 - トリフルオロメチル - ベンズアミド (化合物 D-5) より、表題化合物を合成した。

50

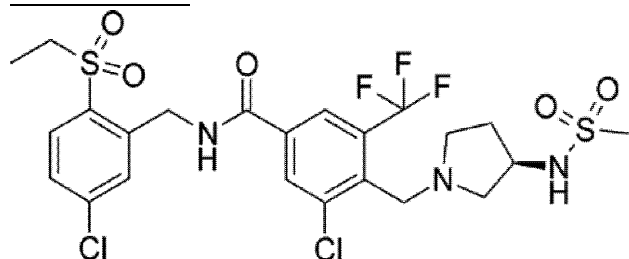
LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

【0377】

[実施例 194]

化合物 D-8

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-
 -メタンスルホニルアミノピロリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-
 ベンズアミド



10

化合物 B-9 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 D-5) より、表題化合物を合成した。ただし室温の代わりに 0℃ にて反応を行なった。

20

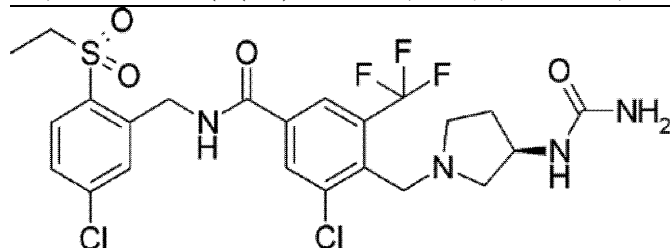
LCMS: m/z 616 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

【0378】

[実施例 195]

化合物 D-9

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロ
 メチル-4-((R)-3-ウレイドピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



30

化合物 B-11 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 D-5) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 581 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 A)

【0379】

[実施例 196 ~ 実施例 202]

化合物 d8、d9、d10、D-5 と同様の条件で、以下の表 6 の化合物を 3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルエステル (化合物 d7) と対応するアミンより合成した。ただし、D-11 の合成において d8 の条件は溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

【0380】

40

【表 6】

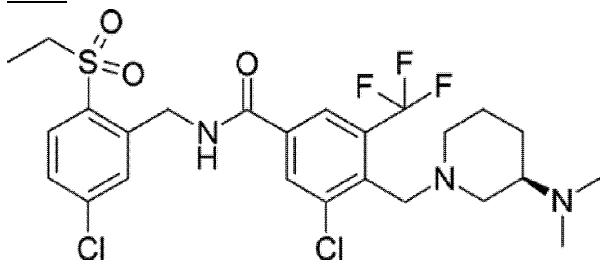
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
196	D-10		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.54	552
197	D-11		4-((R)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.57	552
198	D-17		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.60	566
199	D-18		4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.56	552
200	D-26		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.58	566
201	D-27		4-((S)-3-アミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.43	552
202	D-28		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノメチルピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド	A	0.43	566

【0381】

[実施例203]

化合物D-12

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-2と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド（化合物D-11）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

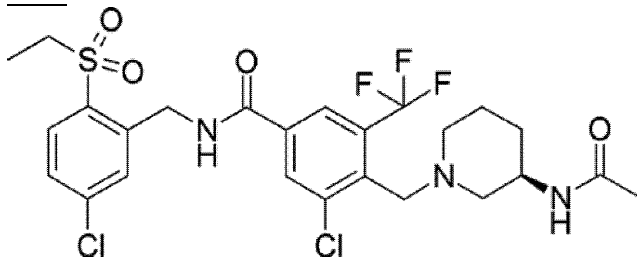
HPLC保持時間: 0.59分（分析条件A）

【0382】

[実施例204]

化合物D-13

4-((R)-3-アセチルアミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物B-7と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフ

10

20

30

40

50

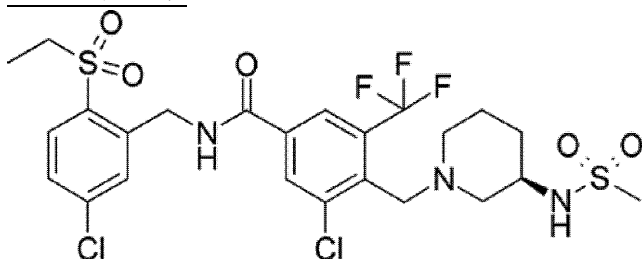
ルオロメチルーベンズアミド（化合物 D-11）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 A)
 【0383】

[実施例 205]

化合物 D-14

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メタンスルホニルアミノピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルーベンズアミド



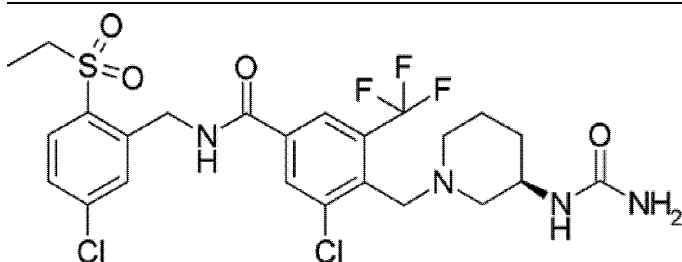
化合物 B-9 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルーベンズアミド（化合物 D-11）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 630 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.64 分 (分析条件 A)
 【0384】

[実施例 206]

化合物 D-15

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルー4-((R)-3-ウレイドピペリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



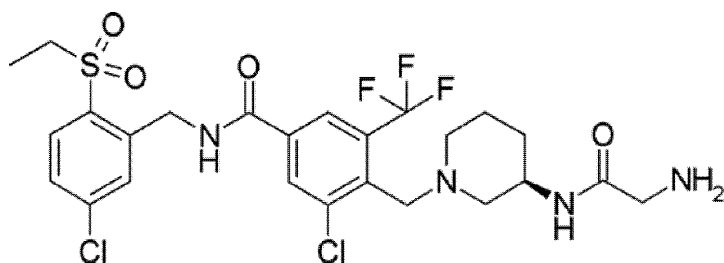
化合物 B-11 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルーベンズアミド（化合物 D-11）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)
 【0385】

[実施例 207]

化合物 D-16

4-[(R)-3-(2-アミノアセチルアミノ)ピペリジン-1-イルメチル]-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルーベンズアミド



化合物 B-5 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 D-11) より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.46 分 (分析条件 A)

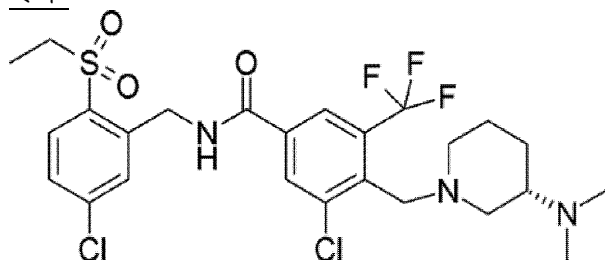
【0386】

[実施例 208]

化合物 D-19

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-ジメチルアミノ-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド

ミド



20

化合物 B-2 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 D-18) より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.59 分 (分析条件 A)

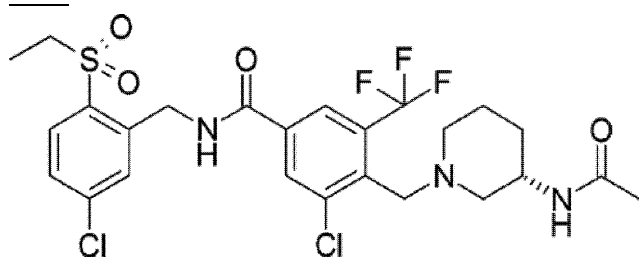
【0387】

[実施例 209]

化合物 D-20

4-((S)-3-アセチルアミノ-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド

ミド



40

化合物 B-7 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 D-18) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$

50

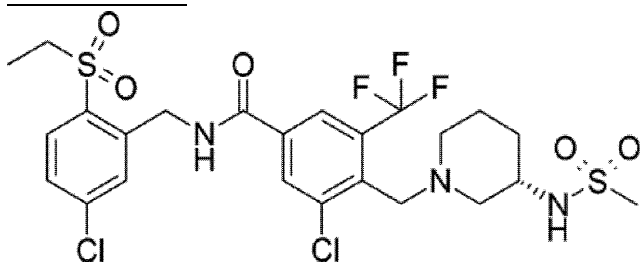
HPLC 保持時間：0.55 分（分析条件 A）

【0388】

〔実施例 210〕

化合物 D-21

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((S)-3-メタンスルホニルアミノピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド



10

化合物 B-9 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド（化合物 D-18）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 630 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間：0.64 分（分析条件 A）

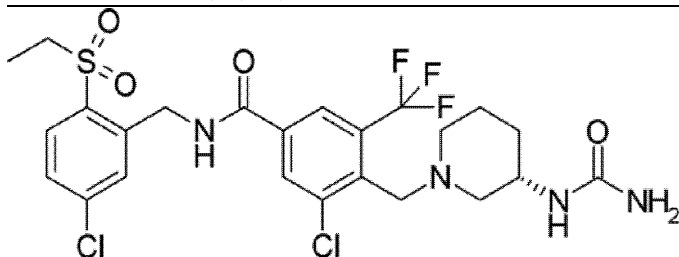
20

【0389】

〔実施例 211〕

化合物 D-22

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチル-4-((S)-3-ウレイドピペリジン-1-イルメチル)ベンズアミド



30

化合物 B-11 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド（化合物 D-18）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 595 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間：0.52 分（分析条件 A）

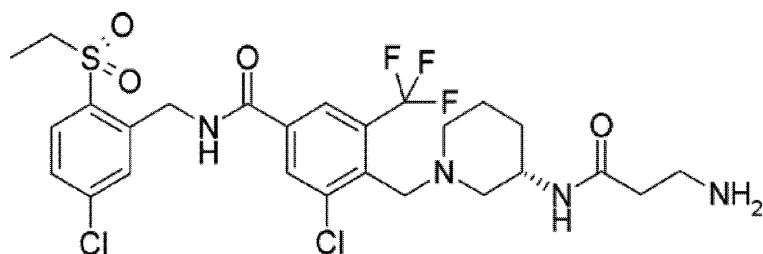
【0390】

〔実施例 212〕

化合物 D-23

4-[(S)-3-(3-アミノプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イルメチル]-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド

40



化合物 B-5 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 D-18) と 3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸より、表題化合物を合成した。

10

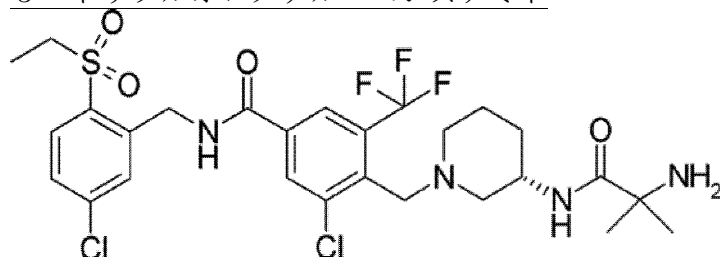
LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.45 分 (分析条件 A)
 【0391】

[実施例 213]

化合物 D-24

4-[(S)-3-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド

20



化合物 B-33 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 D-18) より、表題化合物を合成した。

30

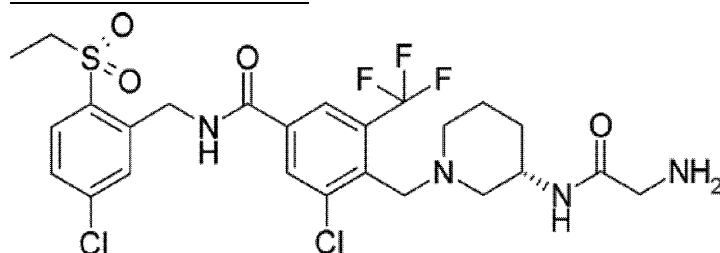
LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 A)
 【0392】

[実施例 214]

化合物 D-25

4-[(S)-3-(2-アミノアセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド

40



化合物 B-5 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメチルベンズアミド (化合物 D-18) より、表題化合物を合成した。

50

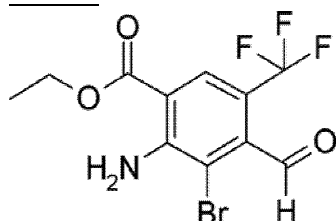
LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.46分(分析条件A)

【0393】

[実施例215]

化合物e1

2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸 エチルエステル



10

2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物b30、300mg、1.15mmol)のDMF溶液(3mL)にNBS(639mg、2.29mmol)を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(342mg、87%)を得た。

LCMS: m/z 340 $[M+H]^+$

20

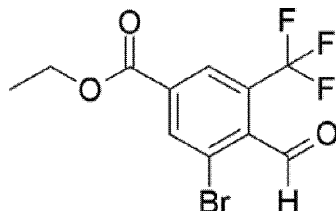
HPLC保持時間: 0.87分(分析条件A)

【0394】

[実施例216]

化合物e2

3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



30

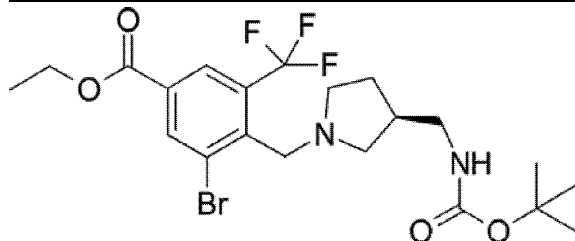
化合物b31と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物e1)より、表題化合物を合成した。

【0395】

[実施例217]

化合物e3

3-ブロモ-4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



40

化合物b32と同様の条件で、3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル(化合物e2)と(R)-1-ピロリジン-3-イルメチル-カルバミン酸tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

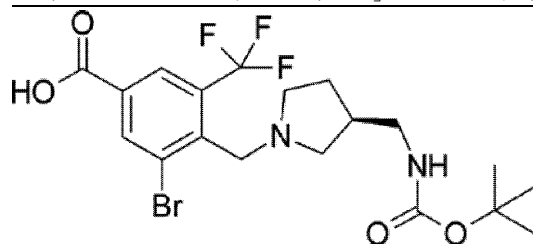
【0396】

[実施例218]

50

化合物 e 4

3-ブロモ-4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸



10

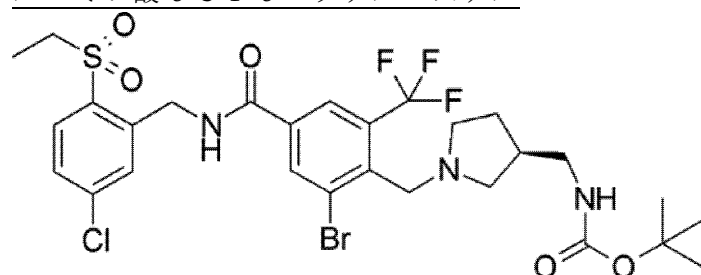
化合物 b 8 と同様の条件で、3-ブロモ-4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 e 3）より、表題化合物を合成した。

【0397】

[実施例 219]

化合物 e 5

{(S)-1-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イルメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル



20

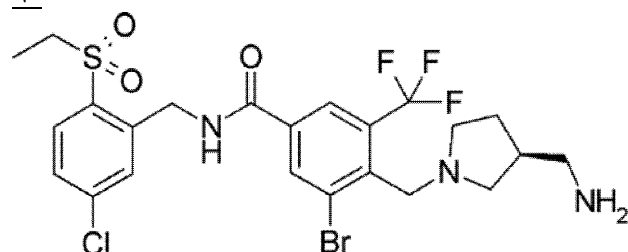
化合物 A-14 と同様の条件で、3-ブロモ-4-[(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメチル-安息香酸（化合物 e 4）より、表題化合物を合成した。

【0398】

[実施例 220]

化合物 E-1

4-((S)-3-アミノメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



40

化合物 B-1 と同様の条件で、{(S)-1-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピロリジン-3-イルメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル（化合物 e 5）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 596 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.43 分 (分析条件 A)

【0399】

50

[実施例 2 2 1 ~ 実施例 2 2 3]

化合物 e 3、e 4、e 5、E-1 と同様の条件で、以下の表 7 の化合物を 3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 e 2）から対応する環状アミンを用いて合成した。

【0400】

【表 7】

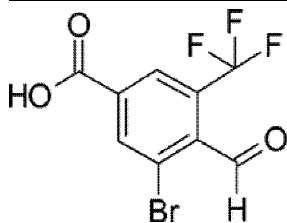
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
221	E-2		4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.53	582
222	E-3		4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.59	596
223	E-4		3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド	A	0.43	610

【0401】

[実施例 2 2 4]

化合物 e 6

3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸



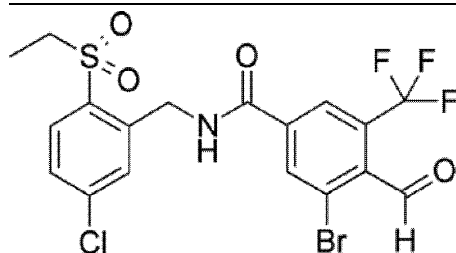
化合物 b 8 と同様の条件で、3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 e 2）より、表題化合物を合成した。

【0402】

[実施例 2 2 5]

化合物 e 7

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 A-14 と同様の条件で、3-ブロモ-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-安息香酸（化合物 e 6）より、表題化合物を合成した。

【0403】

[実施例 2 2 6]

化合物 e 8

{(R)-1-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミ

10

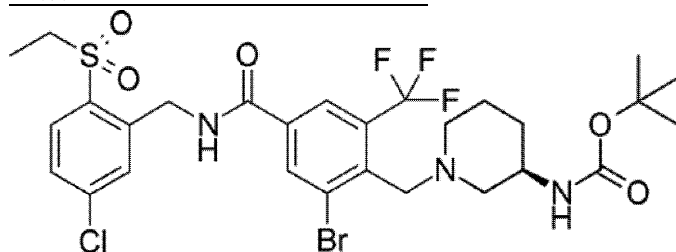
20

30

40

50

ン酸 *tert*-ブチルエステル



化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-ブromo-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 e 7) と (R)-ピペリジン-3-イル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、THF の代わりにクロロホルムを用いた。

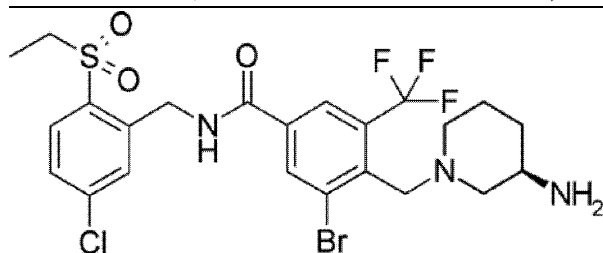
10

【0404】

[実施例 227]

化合物 E-5

4-((R)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-ブromo-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



20

化合物 B-57 と同様の条件で、{ (R)-1-[2-ブromo-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメチル-ベンジル]-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 e 8) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

30

HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 A)

【0405】

[実施例 228 ~ 実施例 230]

化合物 e 8、E-5 と同様の条件で、以下の表 8 の化合物を 3-ブromo-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ホルミル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 e 7) から対応する環状アミンを用いて合成した。

【0406】

【表 8】

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
228	E-6		3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホ ニル-ベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ -ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフ ルオロメチル-ベンズアミド	A	0.60	610
229	E-7		3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホ ニル-ベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ -ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフ ルオロメチル-ベンズアミド	A	0.57	596
230	E-8		3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホ ニル-ベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ -ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフ ルオロメチル-ベンズアミド	A	0.60	610

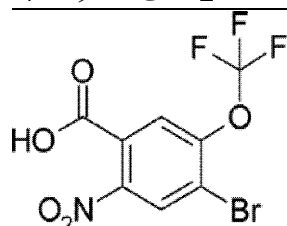
10

【0407】

[実施例 231]

化合物 f 1

4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸



20

2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸 (25.3 g、0.10 mol) の濃硫酸 (75 ml) 溶液を 80 °C に加温し、NBS (18 g、0.10 mol) を 15 分おき 3 回に分けて加えた。80 °C にて 2 時間攪拌した後、NBS (9.0 g、0.050 mol) と濃硫酸 (25 ml) を加え、80 °C にてさらに 3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、氷水に加えて固体をろ取した。これを H₂O、メタノールで洗浄した後、H₂O/メタノール = 5/1 (120 ml) を加えて 0 °C にて 30 分攪拌した。固体をろ取し、H₂O/メタノール = 5/1 で洗浄して乾燥し、表題化合物を粗生成物として得た。

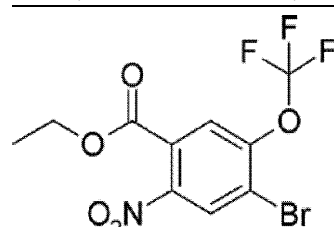
30

【0408】

[実施例 232]

化合物 f 2

4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



40

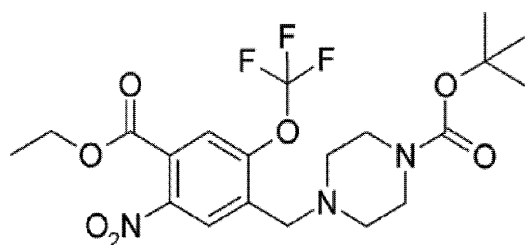
化合物 b 1 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸 (化合物 f 1) より表題化合物を合成した。

【0409】

[実施例 233]

化合物 f 3

4-(4-エトキシカルボニル-5-ニトロ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



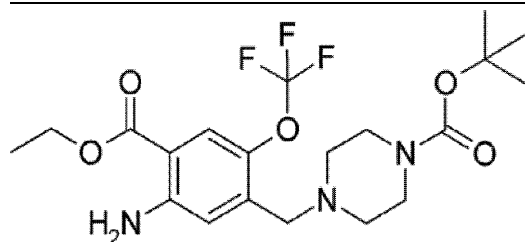
化合物 b 2 と同様の条件で、4-ブロモ-2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 f 2）より表題化合物を合成した。

【0410】

[実施例 234]

化合物 f 4

4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-
ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



4-(4-エトキシカルボニル-5-ニトロ-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-
ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 f 3、1.2 g、2.5 mmol）と鉄（702 mg、13 mmol）の 2-PrOH 懸濁液（12 mL）に飽和塩化アンモニウム水溶液（12 mL）を加え、100℃にて1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（760 mg、68%）を黄色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 448 [M+H]⁺

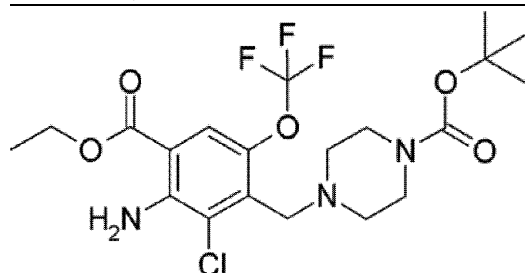
HPLC 保持時間: 2.16 分（分析条件 C）

【0411】

[実施例 235]

化合物 f 5

4-(3-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-
ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



化合物 d 2 と同様の条件で、4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 f 4）より表題化合物を合成した。

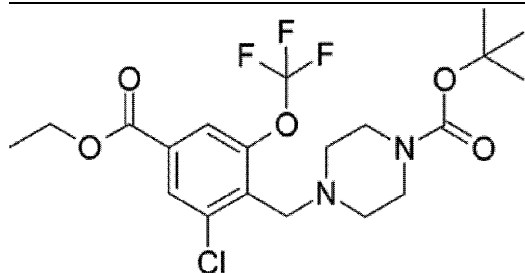
【0412】

[実施例 236]

化合物 f 6

4-(2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-

ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



化合物 b 3 1 と同様の条件で、4-(3-アミノ-2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 f 5) より表題化合物を合成した。

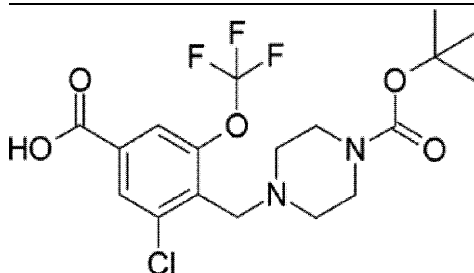
10

【0413】

[実施例 237]

化合物 f 7

4-(4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



20

化合物 b 3 と同様の条件で、4-(2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 f 6) より表題化合物を合成した。

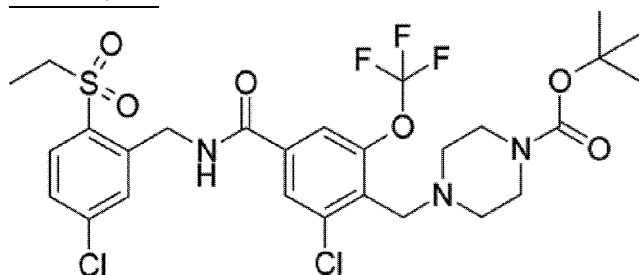
【0414】

[実施例 238]

化合物 f 8

4-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメトキシベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

30



化合物 A-14 と同様の条件で、4-(4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメトキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 f 7) より、表題化合物を合成した。

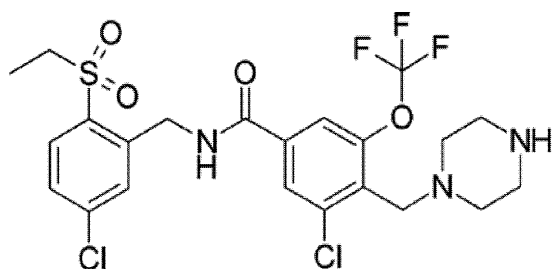
40

【0415】

[実施例 239]

化合物 F-1

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、4-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 f 8) より、表題化合物を合成した。

10

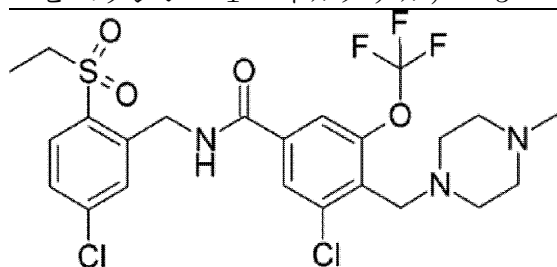
LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 1.52 分 (分析条件 D)

【0416】

[実施例 240]

化合物 F-2

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



20

化合物 B-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 F-1) より、表題化合物を合成した。

30

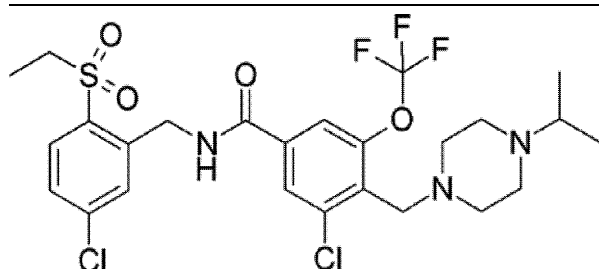
LCMS: m/z 568 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 1.55 分 (分析条件 D)

【0417】

[実施例 241]

化合物 F-3

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



40

化合物 B-3 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 F-1) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 1.65 分 (分析条件 D)

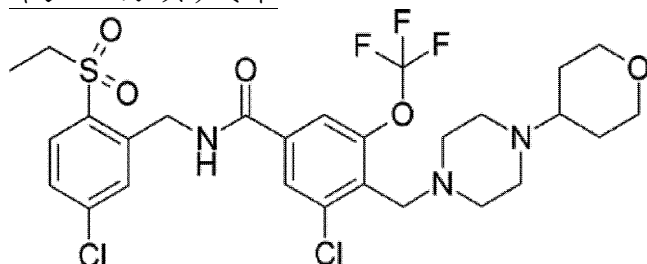
50

【0418】

[実施例242]

化合物F-4

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



10

化合物B-4と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物F-1）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 638 $[M+H]^+$

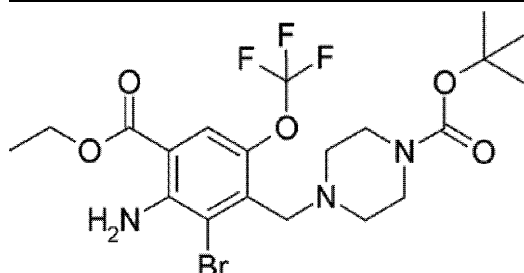
HPLC保持時間: 1.58分（分析条件D）

【0419】

[実施例243]

化合物f9

4-(3-アミノ-2-ブロモ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



30

4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（化合物f4、880mg、2.0mmol）と鉄（549mg、9.8mmol）のクロロホルム懸濁液に、臭素（505μL、9.8mmol）を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をDCM（10mL）に溶解し、 Boc_2O （430mg、2.0mmol）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（195mg、19%）を油状物質として得た。

40

LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 2.26分（分析条件C）

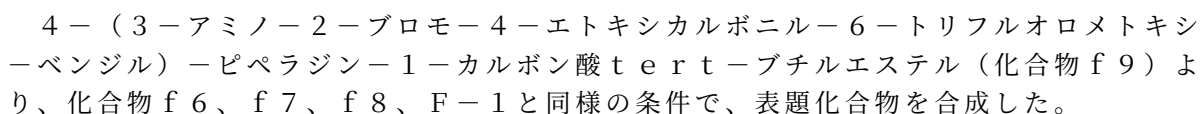
【0420】

[実施例244]

化合物F-5

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド

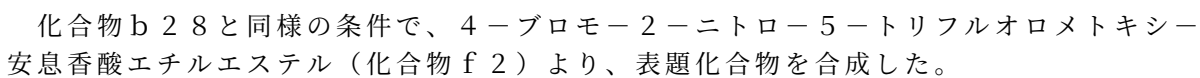
50



【 0 4 2 1 】

化合物 f 1 0

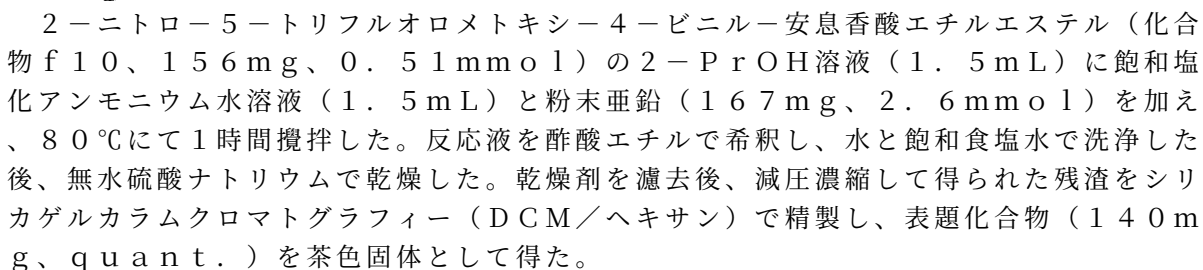
2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエステル



【 0 4 2 2 】

化合物 f 1 1

2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエステル



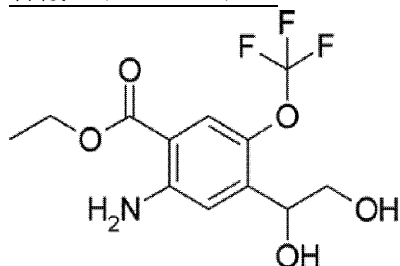
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.73 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J=17.7, 11.2 Hz), 6.82 (1H, s), 5.81 (1H, d, J=17.7 Hz), 5.76 (2H, br s), 5.45 (1H, d, J=11.2 Hz), 4.34 (2H, q, J=7.1 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.1 Hz)

【 0 4 2 3 】

[实施例 247]

化合物 f 1 2

2-アミノ-4-(1, 2-ジヒドロキシ-エチル)-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



10

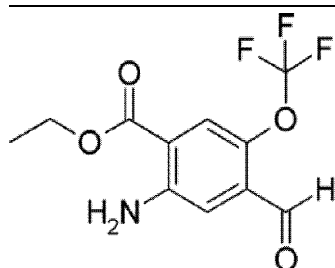
化合物 b 2 9 と同様の条件で、2-アミノ-5-トリフルオロメトキシ-4-ビニル-安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 1）より、表題化合物を合成した。

【0 4 2 4】

[実施例 2 4 8]

化合物 f 1 3

2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



20

化合物 b 3 0 と同様の条件で、2-アミノ-4-(1, 2-ジヒドロキシ-エチル)-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 2）より、表題化合物を合成した。

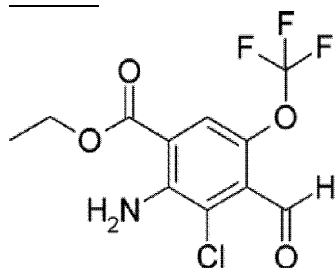
【0 4 2 5】

[実施例 2 4 9]

化合物 f 1 4

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル

30



化合物 d 6 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 3）より、表題化合物を合成した。

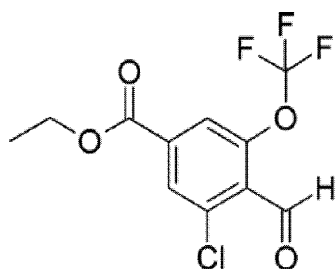
40

【0 4 2 6】

[実施例 2 5 0]

化合物 f 1 5

3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



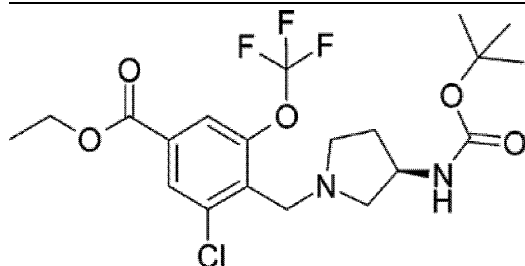
化合物 b 3 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 4）より、表題化合物を合成した。

【0427】

〔実施例 251〕

化合物 f 1 6

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



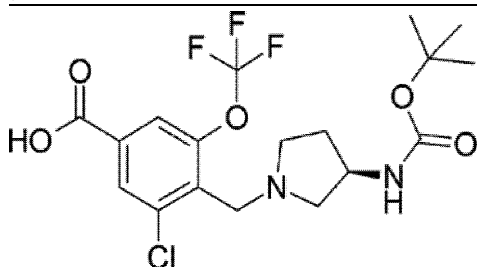
化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 5）と (R)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルより表題化合物を合成した。

【0428】

〔実施例 252〕

化合物 f 1 7

4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸



化合物 b 8 と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 f 1 6）より、表題化合物を合成した。

【0429】

〔実施例 253〕

化合物 f 1 8

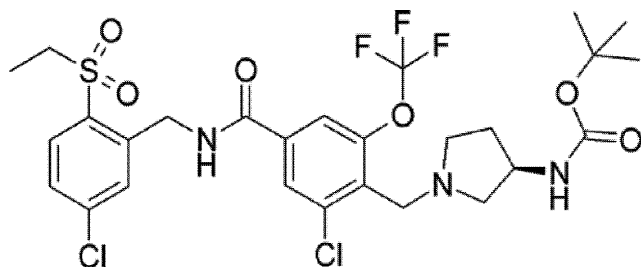
{(R)-1-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

20

30

40



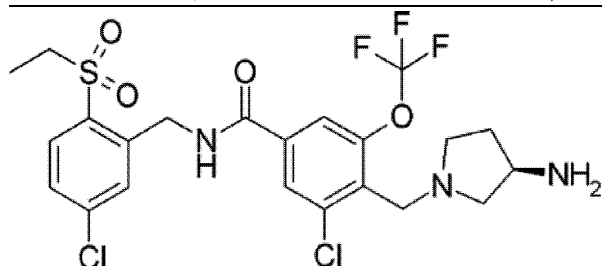
化合物 A-14 と同様の条件で、4-((R)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸 (化合物 f 17) より、表題化合物を合成した。

【0430】

[実施例 254]

化合物 F-6

4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、{(R)-1-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメトキシベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 f 18) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 554 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 A)

【0431】

[実施例 255~実施例 259]

3-クロロ-4-ホルミル-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル (化合物 f 15) と対応するアミンより、化合物 f 16、f 17、f 18、F-6 と同様の条件で以下の表 9 の化合物を合成した。ただし、化合物 F-7 と F-8 の合成においては、化合物 f 16 の条件において溶媒としてクロロホルムを、化合物 F-9、F-15、F-16 の合成においては化合物 f 16 の条件において溶媒として DCM を、F-16 の合成においては化合物 f 18 の条件において溶媒として DCM を用いた。

【0432】

10

20

30

【表 9】

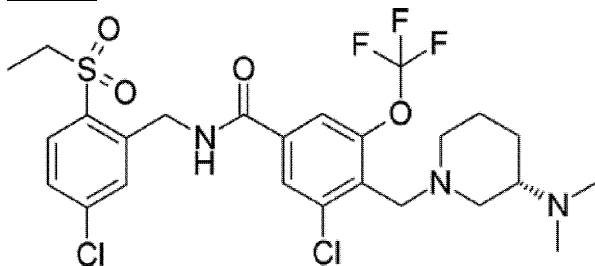
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
255	F-7		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド	A	0.54	568
256	F-8		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド	A	0.53	568
257	F-9		4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド	A	0.55	568
258	F-15		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド	A	0.58	582
259	F-16		3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド	A	0.59	582

【0433】

[実施例 260]

化合物 F-10

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物 F-9）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 596 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 A)

【0434】

[実施例 261]

化合物 F-12

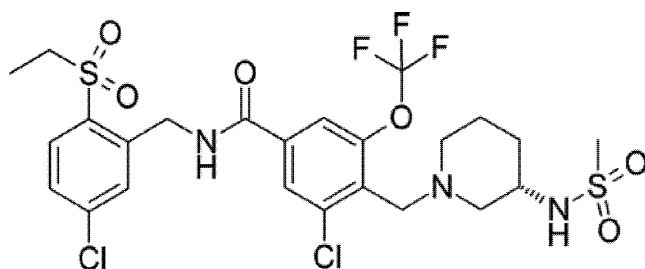
3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((S)-3-メタンスルホニルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド

10

20

30

40



化合物 B-9 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 F-9) より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 646 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.59 分 (分析条件 A)

【0435】

[実施例 262]

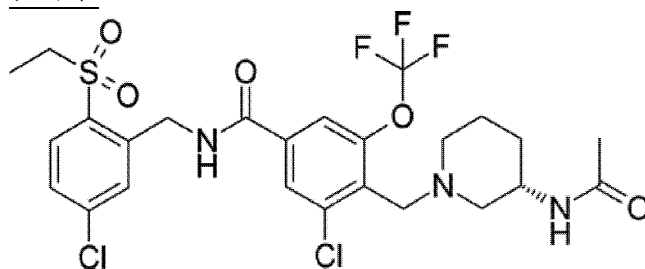
化合物 B-11 と同様の条件で、4-((S)-3-アセチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 F-9) より、化合物 F-11 と化合物 F-13 を合成した。

【0436】

20

化合物 F-11

4-((S)-3-アセチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



30

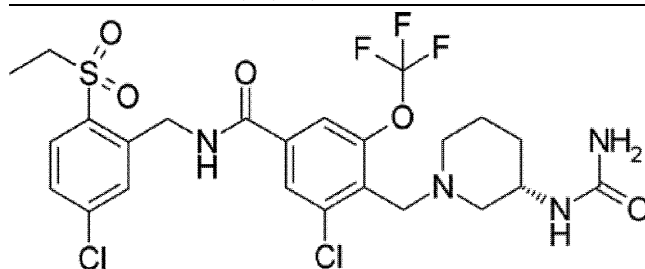
LCMS: m/z 610 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

【0437】

化合物 F-13

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-4-((S)-3-ウレイド-ピペリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



40

LCMS: m/z 611 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 A)

【0438】

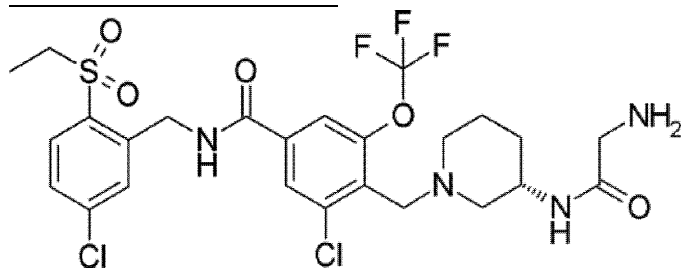
[実施例 263]

化合物 F-14

4-[(S)-3-(2-アミノ-アセチルアミノ)-ピペリジン-1-イルメチル]-

50

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロ
メトキシベンズアミド



化合物 B-5 と同様の条件で、4-((S)-3-アミノピペリジン-1-イルメチル)-3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 F-9) より、表題化合物を合成した。

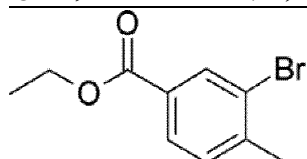
LCMS: m/z 625 [M+H]⁺
HPLC 保持時間: 0.44 分 (分析条件 A)

【0439】

[実施例 264]

化合物 g 1

3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチルエステル



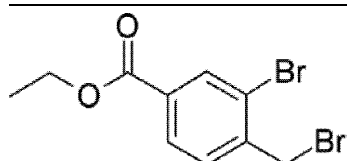
化合物 b 1 と同様の条件で、3-ブロモ-4-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

【0440】

[実施例 265]

化合物 g 2

3-ブロモ-4-ブロモメチル安息香酸エチルエステル



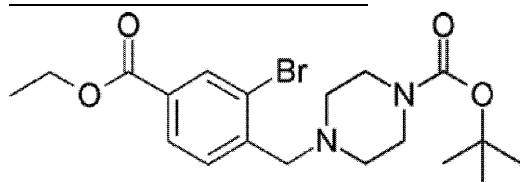
化合物 b 6 と同様の条件で、3-ブロモ-4-メチル安息香酸エチルエステル (化合物 g 1) より、表題化合物を合成した。

【0441】

[実施例 266]

化合物 g 3

4-(2-ブロモ-4-エトキシカルボニルベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



3-ブロモ-4-(ブロモメチル)安息香酸エチル (化合物 g 2、2.28 g、7.08 mmol) の THF 溶液にピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (2.6 g、14.3 mmol) を加え、75℃にて3時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却した後、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で3回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.2 g、40%）を得た。

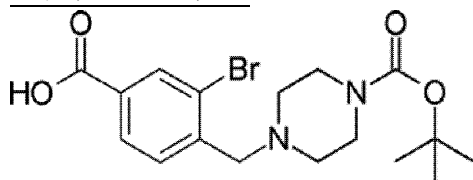
LCMS: m/z 427 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 1.13 分（分析条件 E）

【0442】

〔実施例 267〕

化合物 g 4

4-（2-ブロモ-4-カルボキシベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



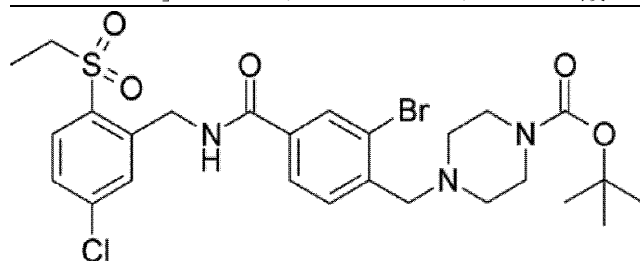
化合物 b 3 と同様の条件で、4-（2-ブロモ-4-エトキシカルボニルベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 g 3）より、表題化合物を合成した。

【0443】

〔実施例 268〕

化合物 g 5

4-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



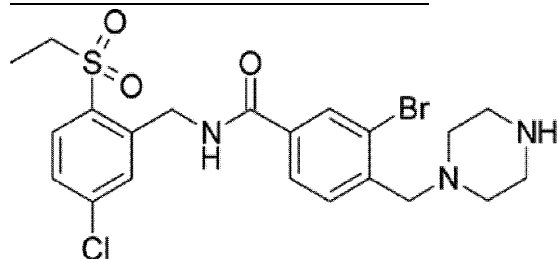
化合物 A-14 と同様の条件で、4-（2-ブロモ-4-カルボキシベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 g 4）より、表題化合物を合成した。

【0444】

〔実施例 269〕

化合物 G-1

3-ブロモ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル）-4-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、4-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 g 5）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 514 $[M+H]^+$

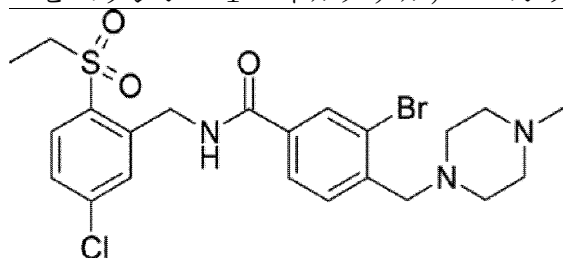
HPLC 保持時間：1.18 分（分析条件 D）

【0445】

〔実施例 270〕

化合物 G-2

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-メチル
-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



10

化合物 B-2 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド（化合物 G-1）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 528 [M+H]⁺

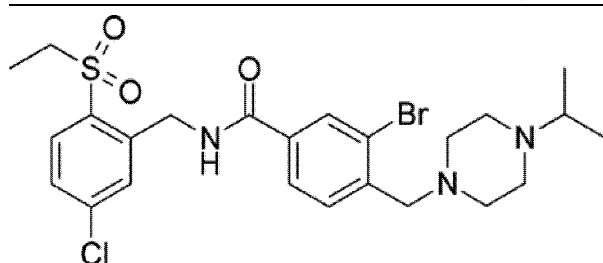
HPLC 保持時間：1.28 分（分析条件 D）

【0446】

〔実施例 271〕

化合物 G-3

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-イソプ
ロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



30

化合物 B-3 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド（化合物 G-1）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 556 [M+H]⁺

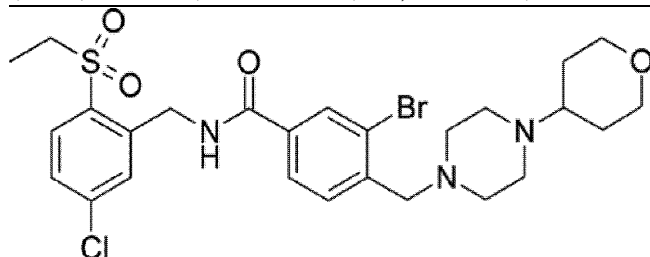
HPLC 保持時間：0.51 分（分析条件 A）

【0447】

〔実施例 272〕

化合物 G-4

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[4-(テト
ラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ベンズアミド



40

化合物 B-4 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル

50

ーベンジル)ー4ーピペラジンー1ーイルメチルーベンズアミド(化合物Gー1)より、表題化合物を合成した。

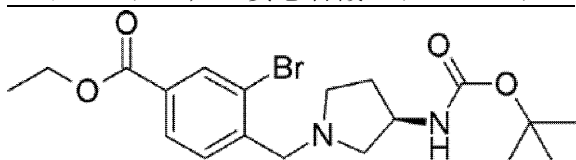
LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.50分(分析条件A)

【0448】

[実施例273]

化合物g6

3ーブロモー4ー((R)ー3ーtertーブトキシカルボニルアミノーピロリジンー1ーイルメチル)ー安息香酸エチルエステル



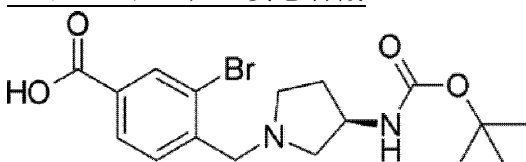
化合物b7と同様の条件で、3ーブロモー4ーブロモメチルー安息香酸エチルエステル(化合物g2)と(R)ーピロリジンー3ーイルーカルバミン酸tertーブチルエステルより、表題化合物を合成した。

【0449】

[実施例274]

化合物g7

3ーブロモー4ー((R)ー3ーtertーブトキシカルボニルアミノーピロリジンー1ーイルメチル)ー安息香酸



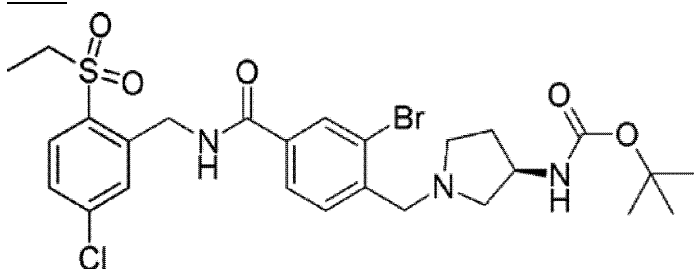
3ーブロモー4ー((R)ー3ーtertーブトキシカルボニルアミノーピロリジンー1ーイルメチル)ー安息香酸エチルエステル(化合物g6、1.24g、2.9mmol)のEtOH(14.5ml)溶液に、6N水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混合物に塩酸水溶液を加えて中和した後、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を集め、これを飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物を得た。

【0450】

[実施例275]

化合物g8

{(R)ー1ー[2ーブロモー4ー(5ークロロー2ーエタンスルホニルーベンジルカルバモイル)ーベンジル]ーピロリジンー3ーイル}ーカルバミン酸tertーブチルエステル



化合物Aー1と同様の条件で、3ーブロモー4ー((R)ー3ーtertーブトキシカルボニルアミノーピロリジンー1ーイルメチル)ー安息香酸(粗製体化合物g7)より、表題化合物を合成した。

【0451】

[実施例276]

10

20

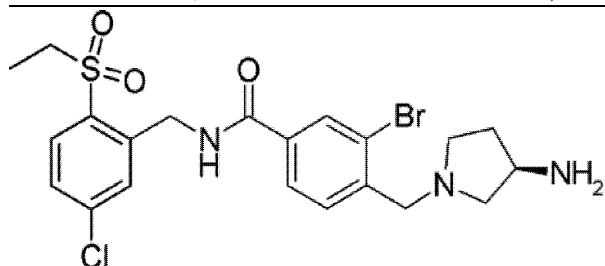
30

40

50

化合物 G-5

4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド



10

化合物 B-1 と同様の条件で、{(R)-1-[2-ブロモ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-ベンジル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 g 8) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 514 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.39 分 (分析条件 A)

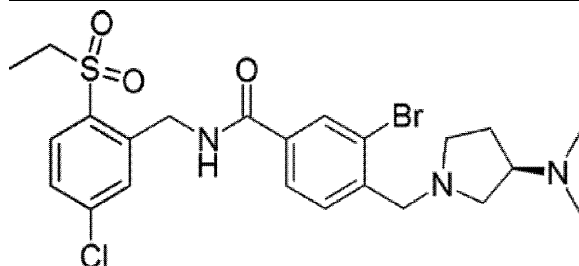
【0452】

[実施例 277]

化合物 G-6

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド

20



化合物 B-2 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド (化合物 G-5) より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 542 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.44 分 (分析条件 A)

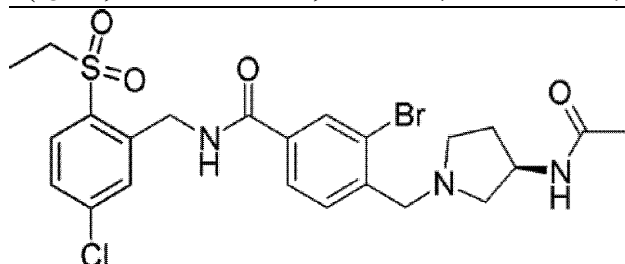
【0453】

[実施例 278]

化合物 G-7

4-((R)-3-アセチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド

40



化合物 B-7 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-ベンズアミド (化合物 G-5) より、表題化合物を合成した。

50

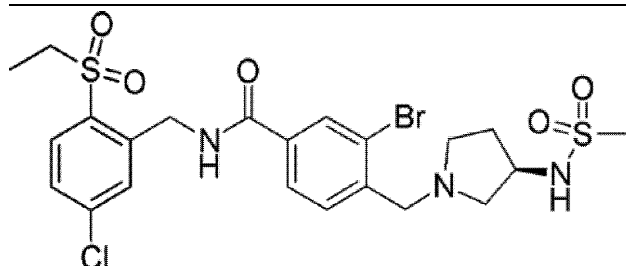
LCMS: m/z 556 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.47 分 (分析条件 A)

【0454】

[実施例 279]

化合物 G-8

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メタンスルホニルアミノピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



10

化合物 B-9 と同様の条件で、4-((R)-3-アミノピロリジン-1-イルメチル)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-ベンズアミド (化合物 G-5) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 592 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 A)

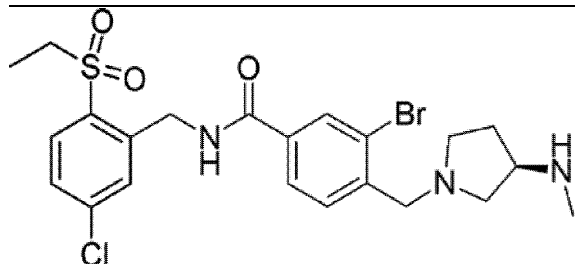
20

【0455】

[実施例 280]

化合物 G-9

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



30

化合物 g 6、g 7、g 8、G-5 と同様の条件で、3-ブロモ-4-ブロモメチル安息香酸エチルエステル (化合物 g 2) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 g 6 の条件においては、(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに、メチル-(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いて反応を行った。

LCMS: m/z 528 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.42 分 (分析条件 A)

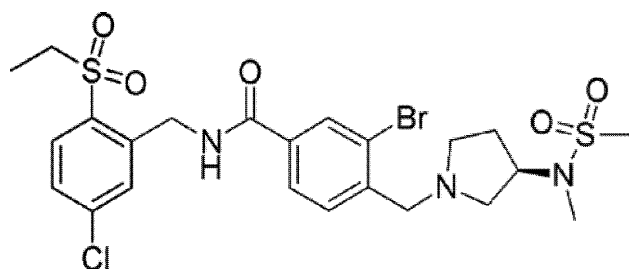
40

【0456】

[実施例 281]

化合物 G-10

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-[(R)-3-(メタンスルホニルメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-ベンズアミド



化合物 B-9 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-((R)-3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イルメチル)-ベンズアミド (化合物 G-9) より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 606 $[M+H]^+$

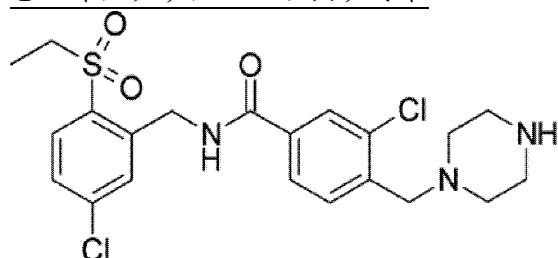
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

【0457】

[実施例 282]

化合物 G-11

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド



20

化合物 g2、g3、g4、g5、G-1 と同様の条件で、3-クロロ-4-メチル-安息香酸エチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 g4 の条件においては、水酸化カリウムの代わりに 6 N 水酸化ナトリウム水溶液を用い、室温にて反応を行った。

30

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

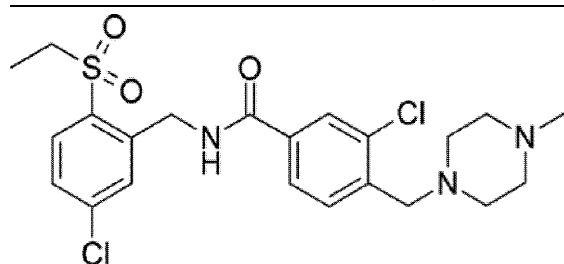
HPLC 保持時間: 0.47 分 (分析条件 A)

【0458】

[実施例 283]

化合物 G-12

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



40

化合物 B-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド (化合物 G-11) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 A)

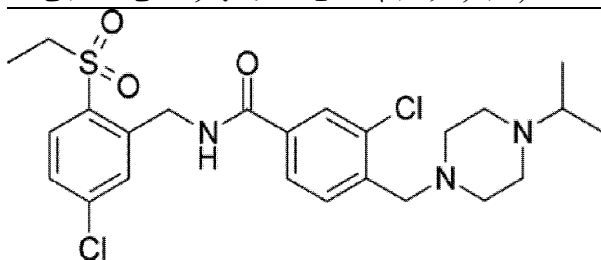
50

【0459】

[実施例284]

化合物G-13

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



10

化合物B-3と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド（化合物G-11）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 512 [M+H]⁺

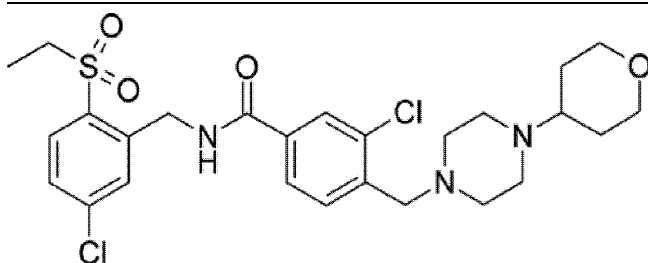
HPLC保持時間: 0.51分（分析条件A）

【0460】

[実施例285]

化合物G-14

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピペラジン-1-イルメチル]ベンズアミド



30

化合物B-4と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド（化合物G-11）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 554 [M+H]⁺

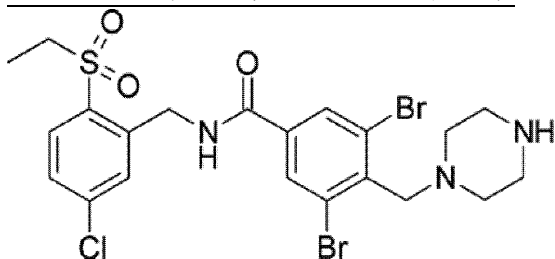
HPLC保持時間: 0.50分（分析条件A）

【0461】

[実施例286]

化合物G-15

3,5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド



40

化合物g2、g3、g4、g5、G-1と同様の条件で、3,5-ジブロモ-4-メチル安息香酸メチルエステルより、表題化合物を合成した。ただし、化合物g4の条件に

50

においては、水酸化カリウムの代わりに 6 N 水酸化ナトリウム水溶液を用い、室温にて反応を行った。

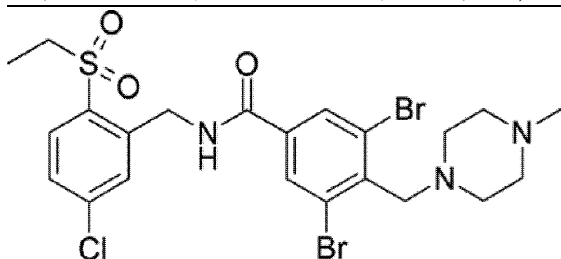
LCMS: m/z 592 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

【0462】

[実施例 287]

化合物 G-16

3, 5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、3, 5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド (化合物 G-15) より、表題化合物を合成した。

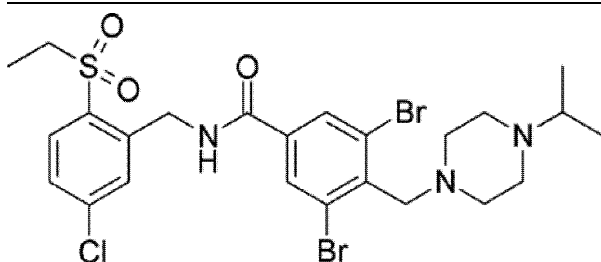
LCMS: m/z 606 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

【0463】

[実施例 288]

化合物 G-17

3, 5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



化合物 B-3 と同様の条件で、3, 5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド (化合物 G-15) より、表題化合物を合成した。

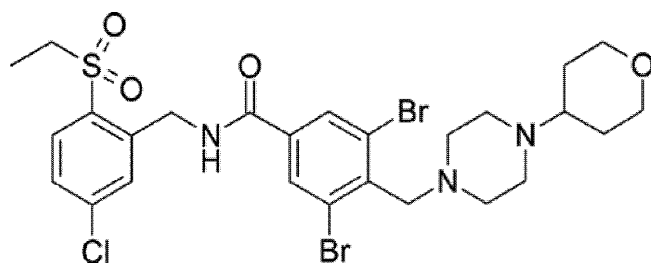
LCMS: m/z 634 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 A)

【0464】

[実施例 289]

化合物 G-18

3, 5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ベンズアミド



化合物 B-4 と同様の条件で、3, 5-ジブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド (化合物 G-15) より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 676 $[M+H]^+$

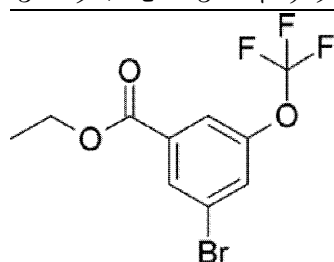
HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

【0465】

[実施例 290]

化合物 h1

3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



20

化合物 b1 と同様の条件で 3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸より、表題化合物を合成した。

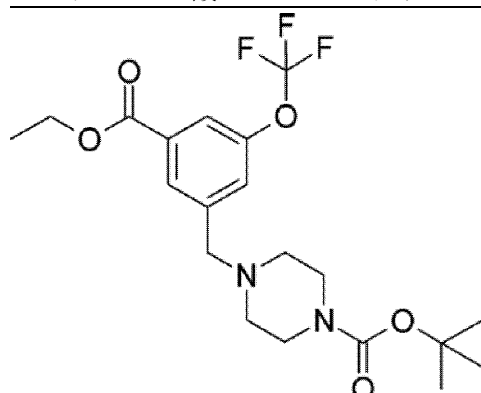
【0466】

[実施例 291]

化合物 h2

4-(3-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

30



40

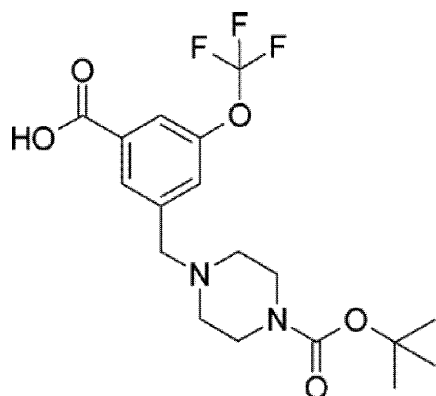
化合物 b2 と同様の条件で 3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物 h1) より、表題化合物を合成した。

【0467】

[実施例 292]

化合物 h3

4-(3-カルボキシ-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



10

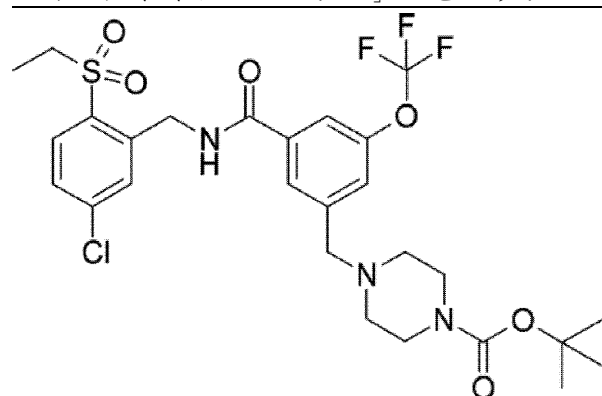
化合物 b 3 と同様の条件で 4- (3-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 h 2) より、表題化合物を合成した。

【0468】

[実施例 293]

化合物 h 4

4- [3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



20

化合物 A-14 と同様の条件で 4- (3-カルボキシ-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 h 3) より、表題化合物を合成した。

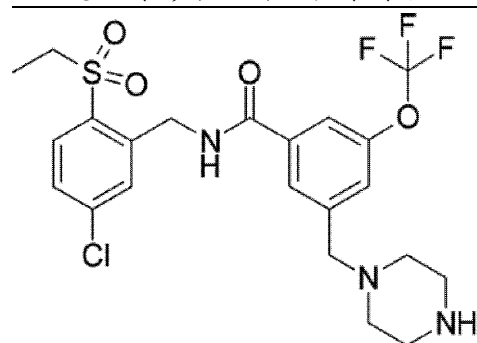
30

【0469】

[実施例 294]

化合物 H-1

N- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



40

化合物 B-1 と同様の条件で 4- [3- (5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 h 4) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 520 [M+H]⁺

50

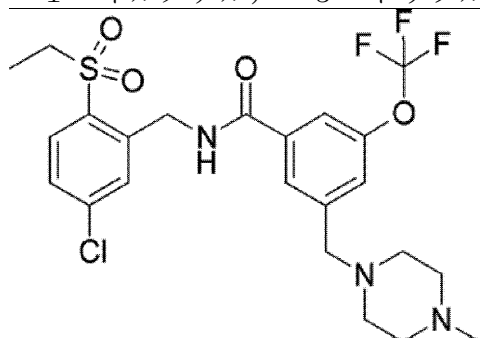
HPLC 保持時間：0.54 分（分析条件 A）

【0470】

[実施例 295]

化合物 H-2

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-（4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル）-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



10

化合物 B-2 と同様の条件で N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物 H-1）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

20

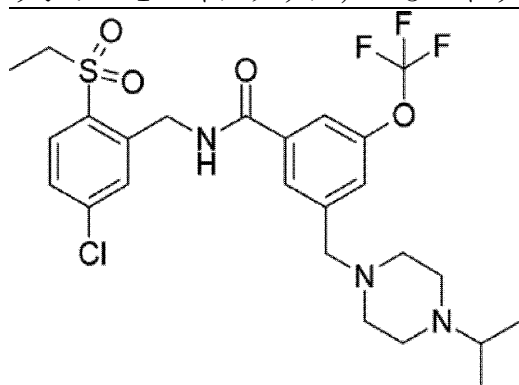
HPLC 保持時間：0.55 分（分析条件 A）

【0471】

[実施例 296]

化合物 H-3

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-（4-イソプロピル-ピペラジン-1-イルメチル）-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



30

化合物 B-3 と同様の条件で N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物 H-1）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

40

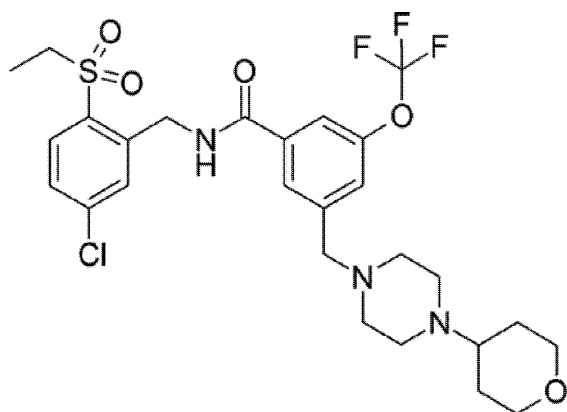
HPLC 保持時間：0.56 分（分析条件 A）

【0472】

[実施例 297]

化合物 H-4

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-[4-（テトラヒドロ-ピラン-4-イル）-ピペラジン-1-イルメチル]-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



10

化合物 B-4 と同様の条件で N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 H-1) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 604 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 A)

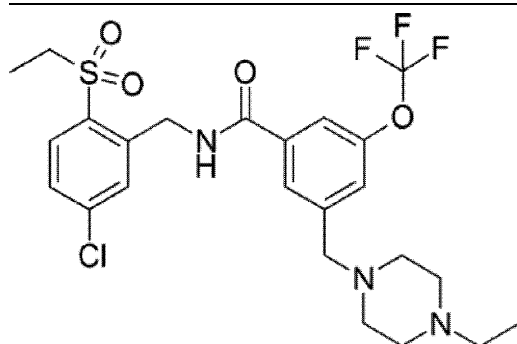
【0473】

[実施例 298]

化合物 H-5

20

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



30

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 H-1、60 mg、0.12 mmol) の DMF 溶液 (1 mL) にヨウ化エチル (11 μ L、0.14 mmol) と炭酸カリウム (48 mg、0.35 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM) で精製し、表題化合物 (56.9 mg、90%) を無色泡状物質として得た。

40

LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

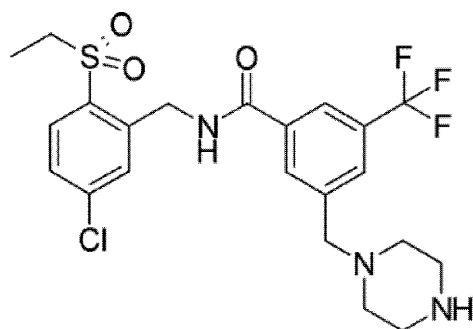
HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 A)

【0474】

[実施例 299]

化合物 H-6

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



化合物 h 1、h 2、h 3、h 4、H-1 と同様の条件で 3-ブロモ-5-トリフルオロ
メチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。 10

LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

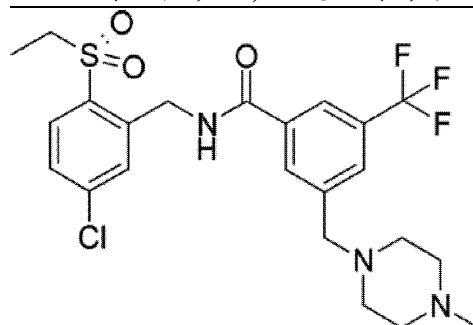
HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 A)

【0475】

[実施例 300]

化合物 H-7

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-メチル-ピペラジン
-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



20

化合物 B-2 と同様の条件で N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-
3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 H-
6) より、表題化合物を合成した。 30

LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

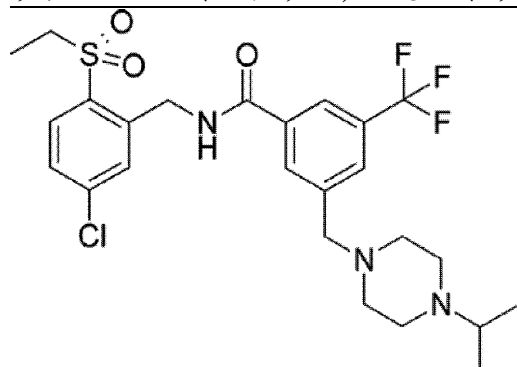
HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 A)

【0476】

[実施例 301]

化合物 H-8

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-イソプロピル-ピペ
ラジン-1-イルメチル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



40

化合物 B-3 と同様の条件で N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)- 50

3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物H-6）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分（分析条件A）

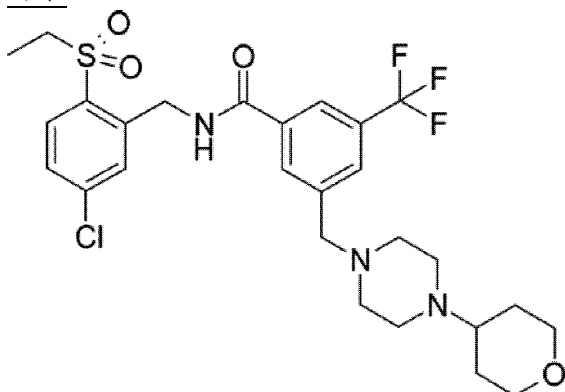
【0477】

〔実施例302〕

化合物H-9

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-〔4-（テトラヒドロピラン-4-イル）-ピペラジン-1-イルメチル〕-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド

10



20

化合物B-4と同様の条件でN-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-ピペラジン-1-イルメチル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド（化合物H-6）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 588 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.52分（分析条件D）

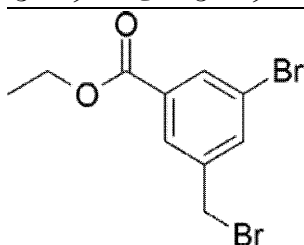
【0478】

〔実施例303〕

化合物h5

3-ブロモ-5-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル

30



化合物b6と同様の条件で3-ブロモ-5-メチル-安息香酸エチルエステルより、表題化合物を合成した。

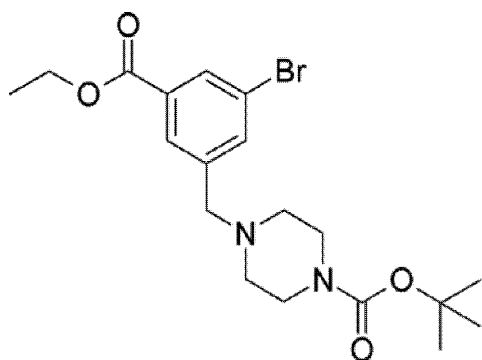
40

【0479】

〔実施例304〕

化合物h6

4-（3-ブロモ-5-エトキシカルボニル-ベンジル）-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



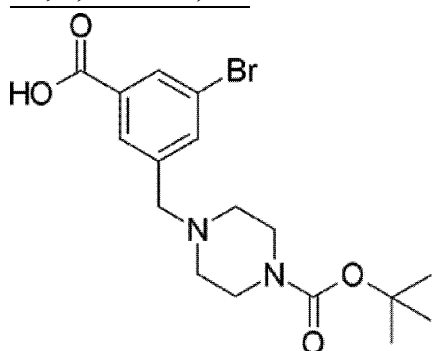
化合物 g 3 と同様の条件で 3-ブロモ-5-ブロモメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 h 5）とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルより、表題化合物を合成した。

【0480】

[実施例 305]

化合物 h 7

4-(3-ブロモ-5-カルボキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



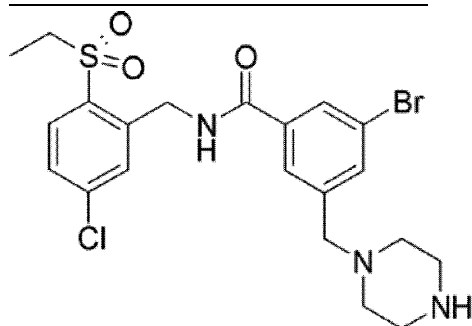
化合物 g 7 と同様の条件で 4-(3-ブロモ-5-エトキシカルボニルベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 h 6）より、表題化合物を合成した。

【0481】

[実施例 306]

化合物 H-10

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド



化合物 h 4、H-1 と同様の条件で 4-(3-ブロモ-5-カルボキシベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 h 7）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 514 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 A)

【0482】

10

20

30

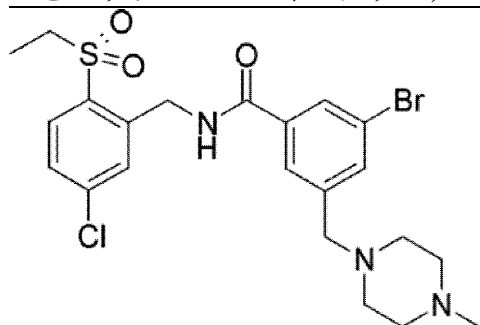
40

50

[実施例 307]

化合物 H-11

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-(4-メチル
 -ピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



10

化合物 B-2 と同様の条件で 3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド (化合物 H-10) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 528 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 A)

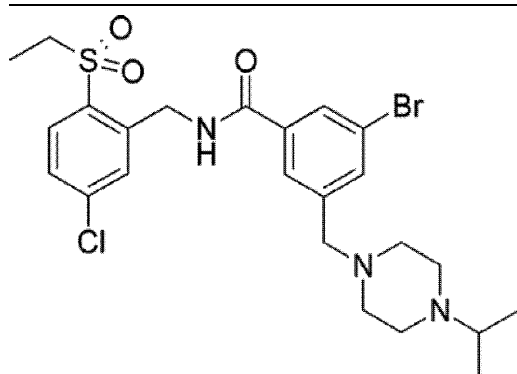
【0483】

20

[実施例 308]

化合物 H-12

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-(4-イソプロ
 ピル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



30

化合物 B-3 と同様の条件で 3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド (化合物 H-10) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 556 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

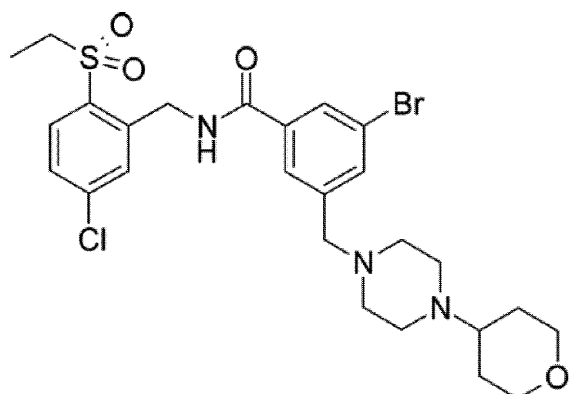
【0484】

40

[実施例 309]

化合物 H-13

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-[4-(テト
 ラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ベンズアミド



10

化合物 B-4 と同様の条件で 3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチル-ベンズアミド (化合物 H-10) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 A)

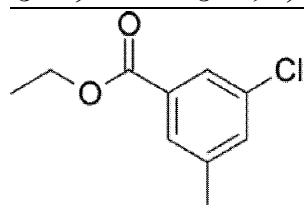
【0485】

[実施例 310]

化合物 h8

3-クロロ-5-メチル-安息香酸エチルエステル

20



化合物 b1 と同様の条件で 3-クロロ-5-メチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。

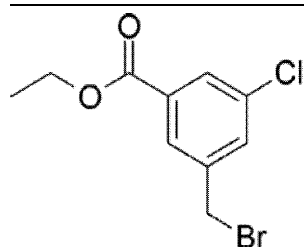
【0486】

[実施例 311]

化合物 h9

3-ブロモメチル-5-クロロ-安息香酸エチルエステル

30



化合物 b6 と同様の条件で 3-クロロ-5-メチル-安息香酸エチルエステル (化合物 h8) より、表題化合物を合成した。

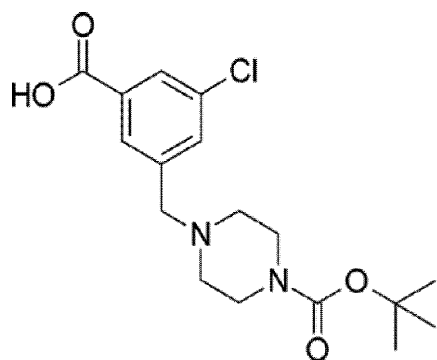
【0487】

[実施例 312]

化合物 h10

4-(3-カルボキシ-5-クロロ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40



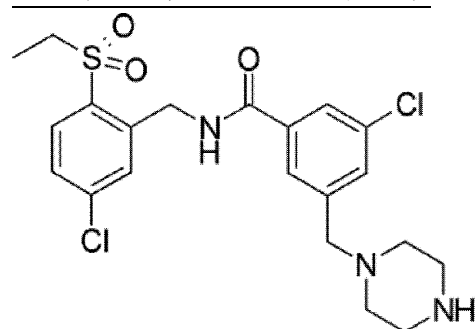
化合物 h 6、h 7 と同様の条件で 3-ブロモメチル-5-クロロ安息香酸エチルエステル（化合物 h 9）より、表題化合物を合成した。

【0488】

〔実施例 313〕

化合物 H-14

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド



化合物 h 4、H-1 と同様の条件で 4-(3-カルボキシ-5-クロロベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 h 10）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 470 $[M+H]^+$

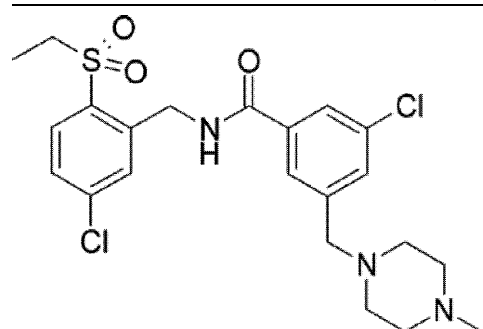
HPLC 保持時間: 1.25 分 (分析条件 D)

【0489】

〔実施例 314〕

化合物 H-15

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で 3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド（化合物 H-14）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 484 $[M+H]^+$

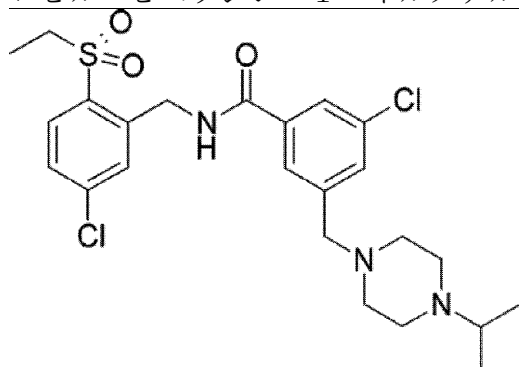
HPLC 保持時間：0.50 分（分析条件 A）

【0490】

[実施例 315]

化合物 H-16

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イルメチル)-ベンズアミド



10

化合物 B-3 と同様の条件で 3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド（化合物 H-14）より、表題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 512 [M+H]⁺

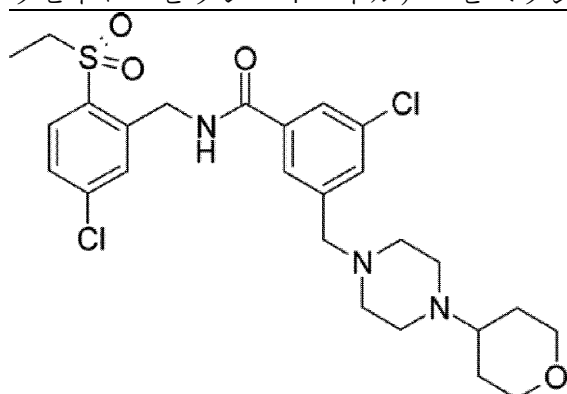
HPLC 保持時間：1.35 分（分析条件 D）

【0491】

[実施例 316]

化合物 H-17

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イルメチル]-ベンズアミド



30

化合物 B-4 と同様の条件で 3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-ピペラジン-1-イルメチルベンズアミド（化合物 H-14）より、表題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 554 [M+H]⁺

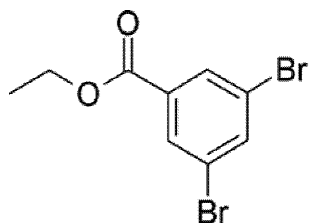
HPLC 保持時間：1.35 分（分析条件 D）

【0492】

[実施例 317]

化合物 i1

3,5-ジブromo-安息香酸エチルエステル



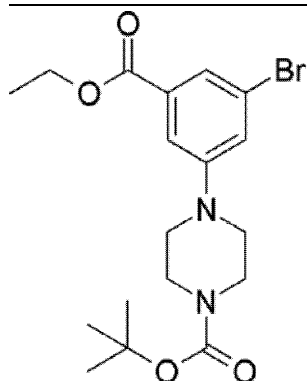
化合物 b 1 と同様の条件で、3, 5-ジブロモ安息香酸より、表題化合物を合成した。

【0493】

[実施例 318]

化合物 i 2

4-(3-ブロモ-5-エトキシカルボニルフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



3, 5-ジブロモ安息香酸エチルエステル (化合物 i 1、1.5 g、4.9 mmol)、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (907 mg、4.9 mmol)、炭酸セシウム (4.76 g、15 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (504 mg、0.49 mmol) および BINAP (606 mg、0.97 mmol) のトルエン混合液 (25 mL) を、80℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、表題化合物 (1.05 g、52%) を淡黄色固体として得た。

LCMS: m/z 413 $[M+H]^+$

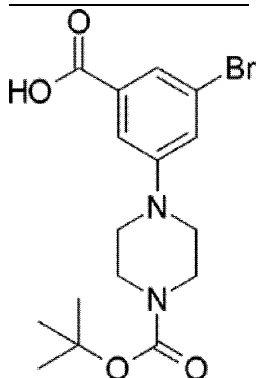
HPLC 保持時間: 3.25 分 (分析条件 C)

【0494】

[実施例 319]

化合物 i 3

4-(3-ブロモ-5-カルボキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



10

20

30

40

50

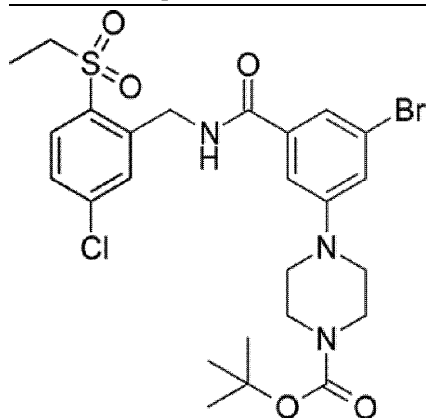
化合物 g 7 と同様の条件で、4-（3-ブロモ-5-エトキシカルボニル-フェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 2）より、表題化合物を合成した。

【0495】

[実施例 320]

化合物 i 4

4-〔3-ブロモ-5-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-フェニル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル



10

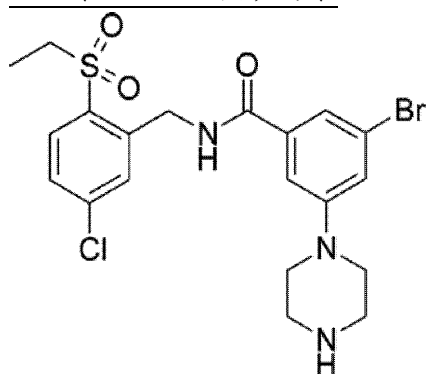
化合物 A-14 と同様の条件で、4-（3-ブロモ-5-カルボキシーフェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 3）より、表題化合物を合成した。

【0496】

[実施例 321]

化合物 I-1

3-ブロモ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-5-ピペラジン-1-イル-ベンズアミド



30

化合物 B-1 と同様の条件で、4-〔3-ブロモ-5-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-フェニル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（化合物 i 4）より、表題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$

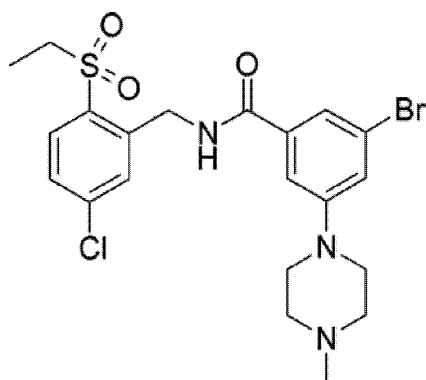
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

【0497】

[実施例 322]

化合物 I-2

3-ブロモ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-5-（4-メチル-ピペラジン-1-イル）-ベンズアミド



10

化合物 B-2 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-ピペラジン-1-イル-ベンズアミド (化合物 I-1) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 514 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 A)

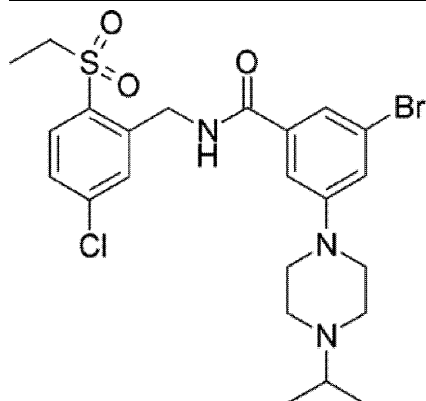
【0498】

[実施例 323]

化合物 I-3

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ベンズアミド

20



30

化合物 B-3 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-ピペラジン-1-イル-ベンズアミド (化合物 I-1) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、THF の代わりに 1,4-ジオキサンを用い、85℃ に加熱して反応を行った。

LCMS: m/z 542 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

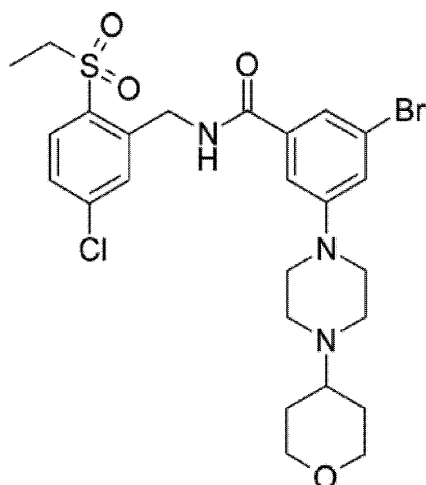
【0499】

[実施例 324]

化合物 I-4

3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-ベンズアミド

40



10

化合物 B-4 と同様の条件で、3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-ピペラジン-1-イル-ベンズアミド (化合物 I-1) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、THF の代わりに 1, 4-ジオキサンを用い、85℃ に加熱して反応を行った。

LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 A)

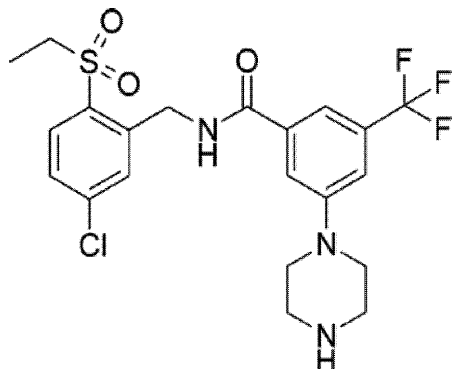
20

【0500】

[実施例 325]

化合物 I-5

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



30

化合物 i1、i2、i3、i4、I-1 と同様の条件で、3-クロロ-5-トリフルオロメチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 490 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 A)

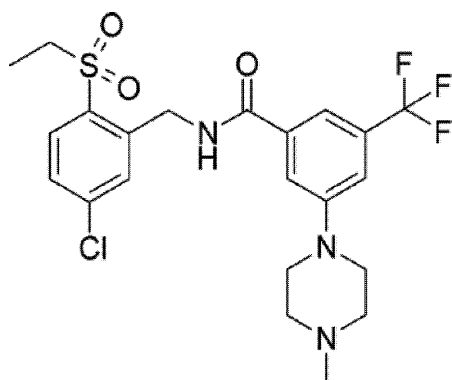
40

【0501】

[実施例 326]

化合物 I-6

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド



10

化合物 B-2 と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 I-5) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 504 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 A)

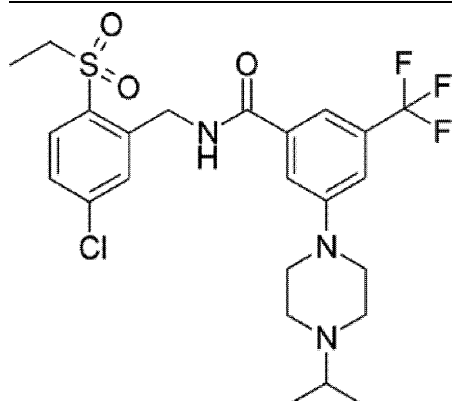
【0502】

[実施例 327]

化合物 I-7

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド

20



30

化合物 B-3 と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 I-5) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、THF の代わりに 1,4-ジオキサンを用い、85℃ に加熱して反応を行った。

LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 A)

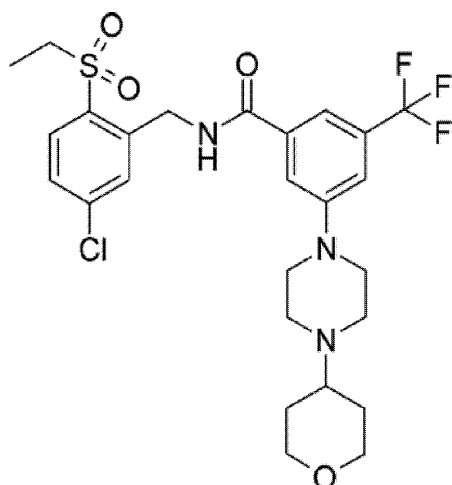
【0503】

[実施例 328]

化合物 I-8

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド

40



10

化合物 B-4 と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメチル-ベンズアミド (化合物 I-5) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として、THF の代わりに 1,4-ジオキサンを用い、85℃ に加熱して反応を行った。

LCMS: m/z 574 $[M+H]^+$

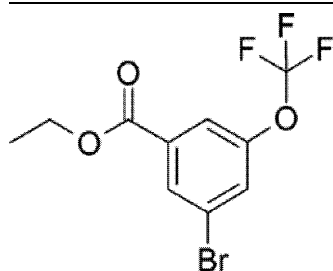
HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

【0504】

[実施例 329]

化合物 i 5

3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



30

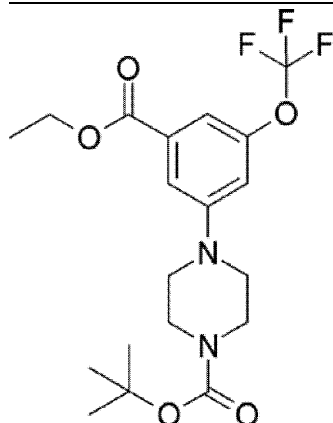
化合物 b 1 と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸より、表題化合物を合成した。

【0505】

[実施例 330]

化合物 i 6

4-(3-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



40

化合物 i 2 と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチル

50

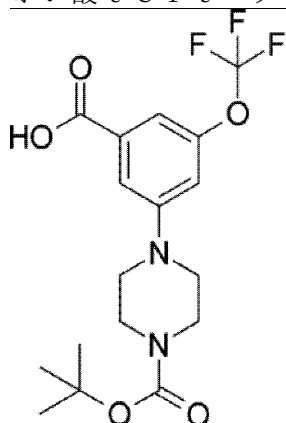
エステル（化合物 i 5）より、表題化合物を合成した。

【0506】

[実施例 331]

化合物 i 7

4-（3-カルボキシ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



10

化合物 b 3 と同様の条件で、4-（3-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメトキシ-フェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 i 6）より、表題化合物を合成した。

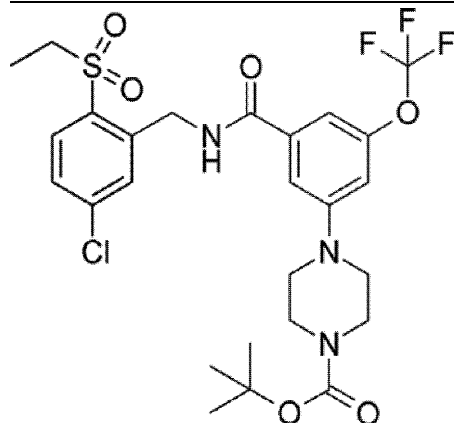
20

【0507】

[実施例 332]

化合物 i 8

4-〔3-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル）-5-トリフルオロメトキシ-フェニル〕-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



30

化合物 A-14 と同様の条件で、4-（3-カルボキシ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 i 7）より、表題化合物を合成した。

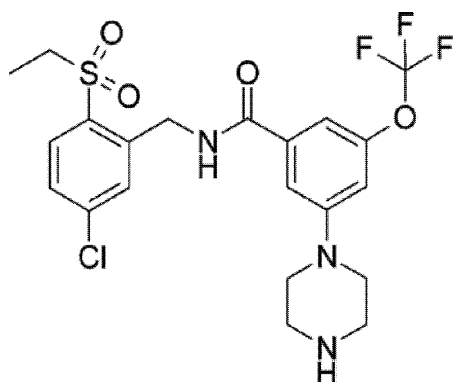
【0508】

[実施例 333]

化合物 I-9

N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド

40



10

化合物 B-1 と同様の条件で、4-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-5-トリフルオロメトキシ-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (化合物 i 8) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 A)

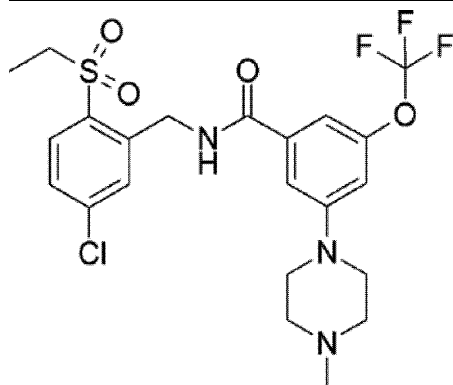
【0509】

[実施例 334]

化合物 I-10

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド

20



30

化合物 B-2 と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 I-9) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

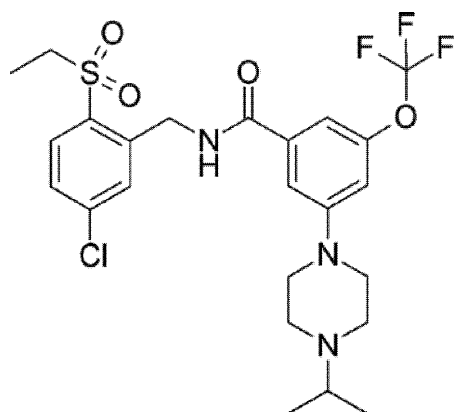
【0510】

[実施例 335]

化合物 I-11

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド

40



10

化合物 B-3 と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 I-9) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 A)

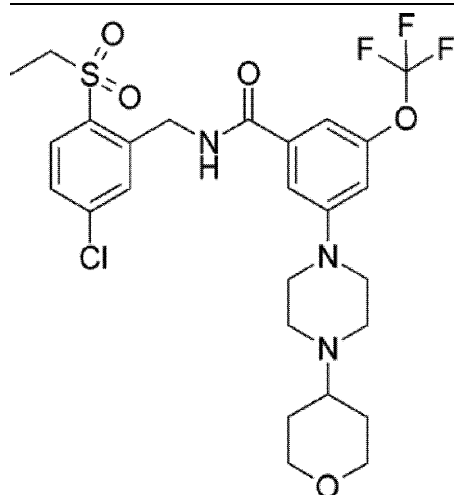
【0511】

[実施例 336]

化合物 I-12

20

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



30

化合物 B-4 と同様の条件で、N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 I-9) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 590 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 A)

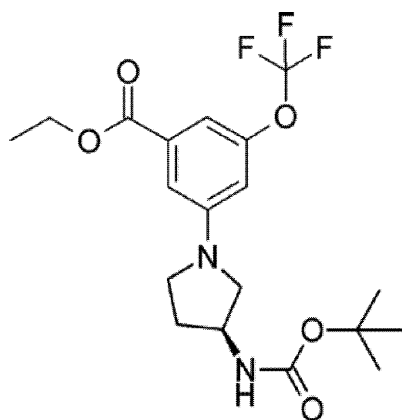
【0512】

[実施例 337]

化合物 i9

40

3-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル



10

化合物 i 2 と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 i 5）より、表題化合物を合成した。ただし、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに、（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いて行った。

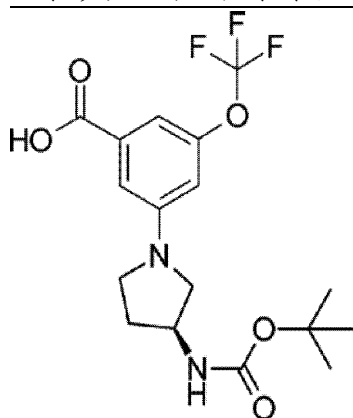
【0513】

[実施例 338]

化合物 i 1 0

3-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸

20



30

化合物 g 7 と同様の条件で、3-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 i 9）より、表題化合物を合成した。

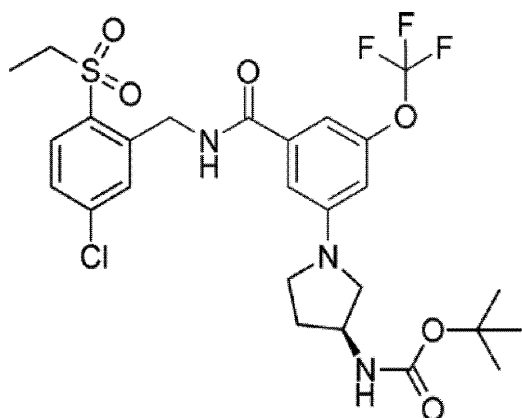
【0514】

[実施例 339]

化合物 i 1 1

{(S)-1-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-5-トリフルオロメトキシ-フェニル]-ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

40



10

化合物 A-14 と同様の条件で、3-((S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ安息香酸 (化合物 i 10) より、表題化合物を合成した。

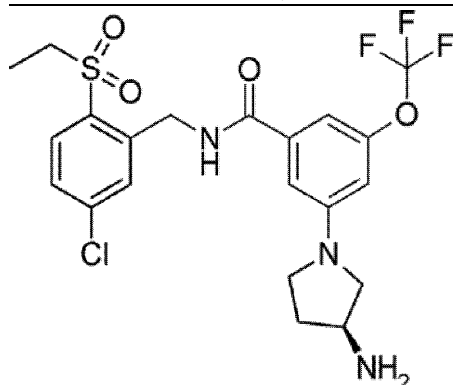
【0515】

[実施例 340]

化合物 I-13

3-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド

20



化合物 B-1 と同様の条件で、{(S)-1-[3-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-5-トリフルオロメトキシフェニル]ピロリジン-3-イル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 i 11) より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 506 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 A)

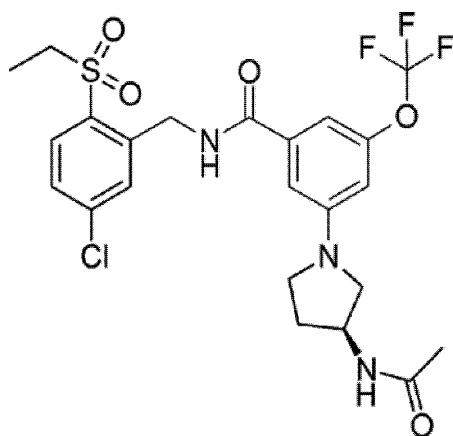
【0516】

[実施例 341]

化合物 I-14

3-((S)-3-アセチルアミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド

40



10

化合物 B-7 と同様の条件で、3-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 I-13) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.77 分 (分析条件 A)

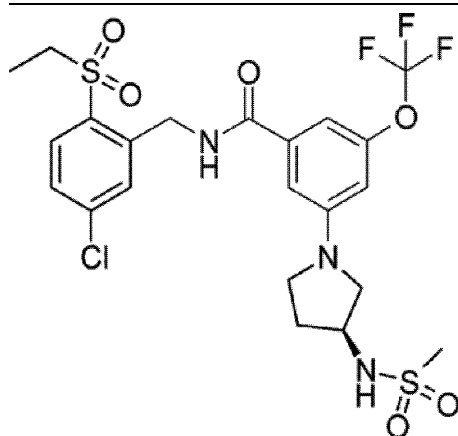
【0517】

[実施例 342]

化合物 I-15

20

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-((S)-3-メタンスルホニルアミノピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



30

化合物 B-9 と同様の条件で、3-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 I-13) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.81 分 (分析条件 A)

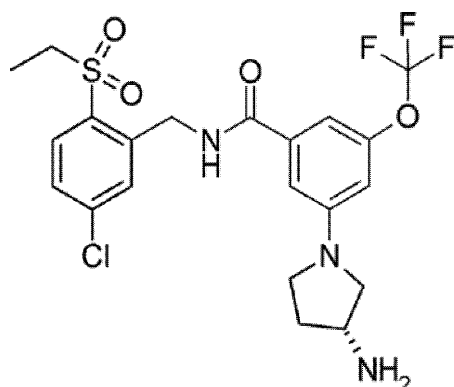
【0518】

[実施例 343]

化合物 I-16

40

3-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



10

化合物 i 9、i 10、i 11、I-13と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル（化合物 i 5）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 i 9の条件においては、（S）-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに、（R）-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いた。

LCMS: m/z 506 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.54分（分析条件A）

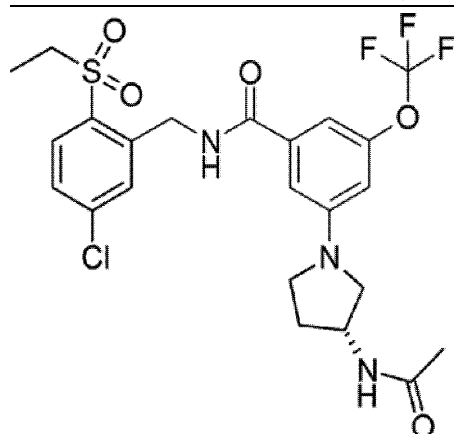
【0519】

〔実施例344〕

20

化合物 I-17

3-((R)-3-アセチルアミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



30

化合物 B-7と同様の条件で、3-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド（化合物 I-16）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.77分（分析条件A）

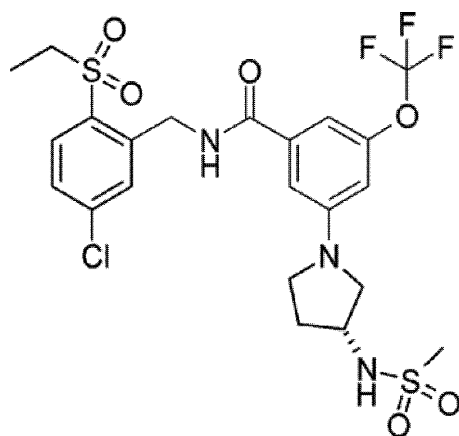
【0520】

〔実施例345〕

40

化合物 I-18

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-((R)-3-メタンスルホニルアミノピロリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



10

化合物 B-9 と同様の条件で、3-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 I-16) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 584 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.81 分 (分析条件 A)

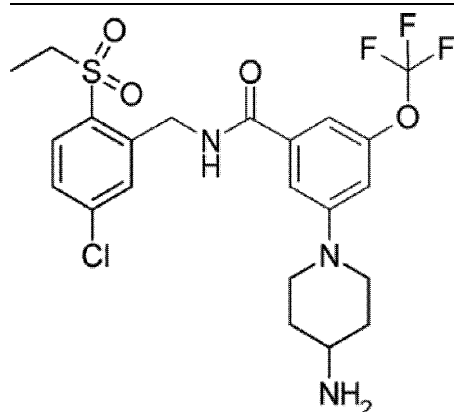
【0521】

[実施例 346]

化合物 I-19

20

3-((4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



30

化合物 i 9、i 10、i 11、I-13 と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステル (化合物 i 5) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 i 9 の条件においては、(S)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに、ピペリジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステルを用いた。

LCMS: m/z 520 $[M+H]^+$

40

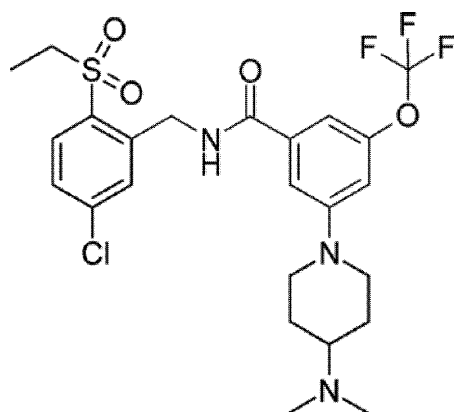
HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 A)

【0522】

[実施例 347]

化合物 I-20

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-((4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



10

化合物 B-2 と同様の条件で、3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 I-19) より、表題化合物を合成した。ただし、蟻酸の代わりに、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを用い、溶媒として 1, 2-ジクロロエタンを使用した。

LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 A)

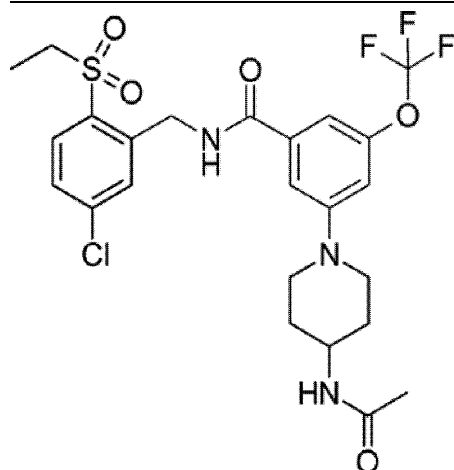
【0523】

[実施例 348]

20

化合物 I-21

3-(4-アセチルアミノピペリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



30

化合物 B-7 と同様の条件で、3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド (化合物 I-19) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.76 分 (分析条件 A)

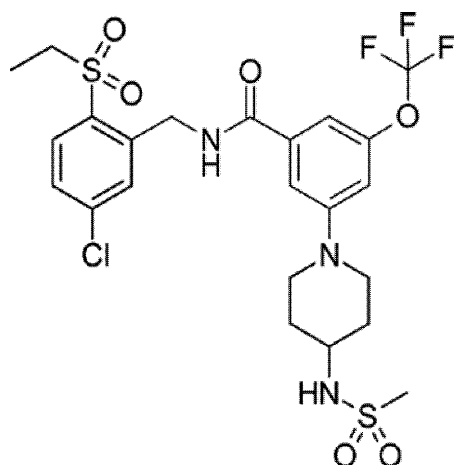
【0524】

[実施例 349]

40

化合物 I-22

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-3-(4-メタンスルホニルアミノピペリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシベンズアミド



10

化合物 B-9 と同様の条件で、3-(4-アミノ-ピペリジン-1-イル)-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 I-19) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 598 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.80 分 (分析条件 A)

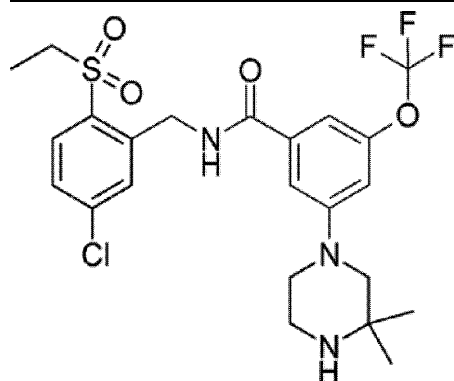
【0525】

[実施例 350]

20

化合物 I-23

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



30

化合物 i9、i10、i11、I-13 と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル (化合物 i5) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 i9 の条件においては、(S)-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに、2,2-ジメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用いた。

LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$

40

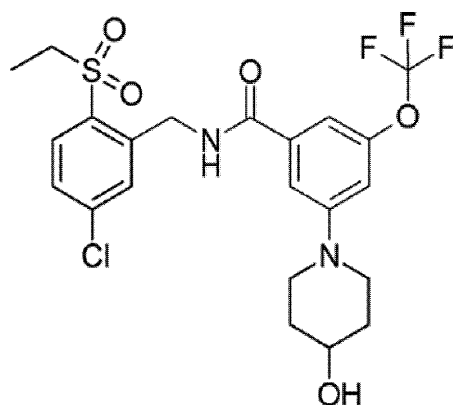
HPLC 保持時間: 0.57 分 (分析条件 A)

【0526】

[実施例 351]

化合物 I-24

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



10

化合物 i 9、i 10、i 11と同様の条件で、3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-安息香酸エチルエステル（化合物 i 5）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 i 9の条件においては、（S）-ピロリジン-3-イル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに4-ヒドロキシ-ピペリジン、化合物 i 10の条件においては、6 N水酸化ナトリウム水溶液の代わりに1 N水酸化ナトリウム水溶液、化合物 i 11の条件においては、溶媒としてDMFの代わりにDCMをそれぞれ用いて行った。

LCMS: m/z 521 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.78分（分析条件A）

20

【0527】

【実施例352～実施例355】

化合物 i 2と同様の条件で、以下の表10の化合物を3-ブロモ-N-（5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル）-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド（化合物A-10）と対応する環状アミンを用いて合成した。

【0528】

【表10】

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z $[M+H]^+$
352	I-25		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-モルホリン-4-イル-ピペリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド	A	0.56	590
353	I-26		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-モルホリン-4-イル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド	A	0.86	507
354	I-27		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド	A	0.57	574
355	I-28		N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-3-[4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド	A	0.97	588

30

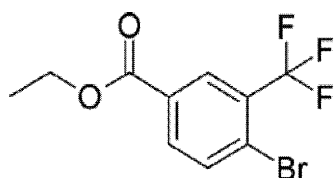
40

【0529】

【実施例356】

化合物 j 1

4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル



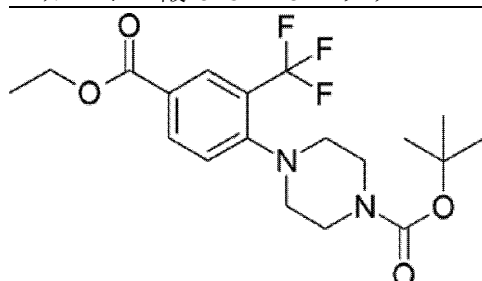
化合物 b 1 と同様の条件で、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸より、表題化合物を合成した。

【0530】

[実施例 357]

化合物 j 2

4-(4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



10

20

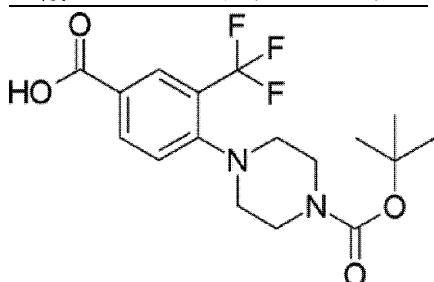
化合物 i 2 と同様の条件で、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸エチルエステル（化合物 j 1）より、表題化合物を合成した。

【0531】

[実施例 358]

化合物 j 3

4-(4-カルボキシ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



30

化合物 g 7 と同様の条件で、4-(4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 j 2）より、表題化合物を合成した。

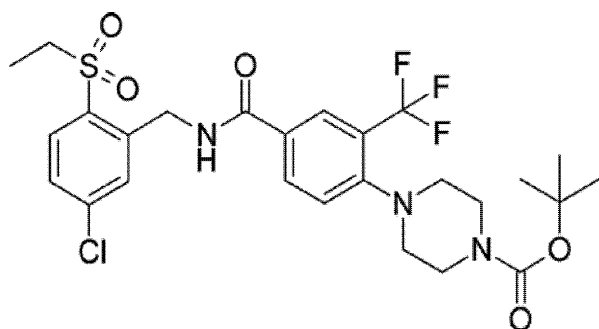
【0532】

[実施例 359]

化合物 j 4

4-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチル-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40



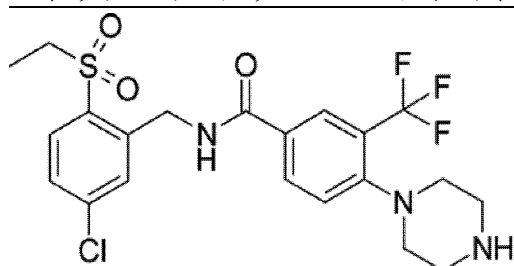
化合物 A-14 と同様の条件で、4-(4-カルボキシ-2-トリフルオロメチルフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 j 3) より、表題化合物を合成した。

【0533】

[実施例 360]

化合物 J-1

N-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-3-トリフルオロメチルベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、4-[4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-2-トリフルオロメチルフェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 j 4) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 490 $[M+H]^+$

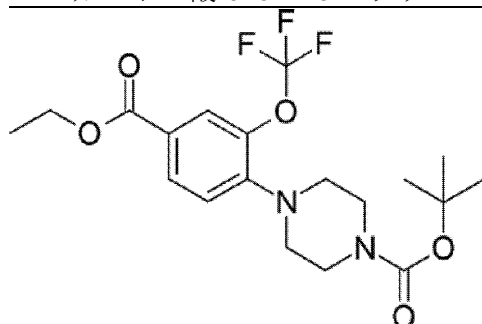
HPLC 保持時間: 1.42 分 (分析条件 D)

【0534】

[実施例 361]

化合物 j 5

4-(4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシフェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



化合物 i 2 と同様の条件で、4-クロロ-3-トリフルオロメトキシ安息香酸エチルエステルより、表題化合物を合成した。

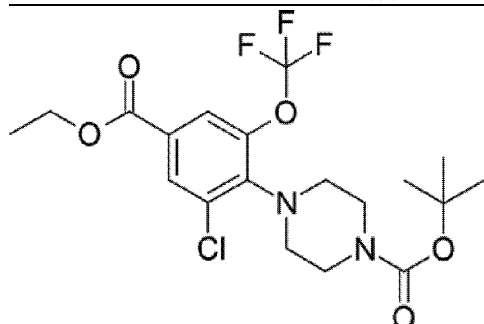
【0535】

[実施例 362]

化合物 j 6

4-(2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシフェニル)-

ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



10

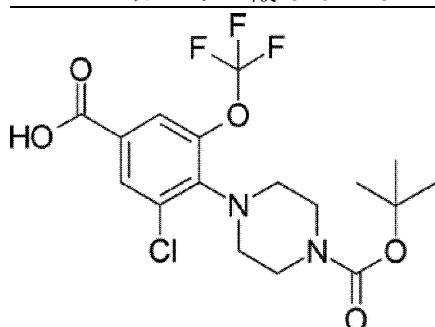
化合物 d 2 と同様の条件で、4-（4-エトキシカルボニル-2-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 j 5）より、表題化合物を合成した。

【0536】

〔実施例 363〕

化合物 j 7

4-（4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



20

化合物 b 3 と同様の条件で、4-（2-クロロ-4-エトキシカルボニル-6-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 j 6）より、表題化合物を合成した。

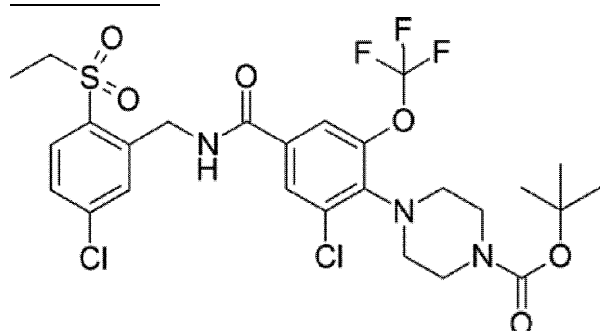
30

【0537】

〔実施例 364〕

化合物 j 8

4-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメトキシフェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



40

化合物 A-14 と同様の条件で、4-（4-カルボキシ-2-クロロ-6-トリフルオロメトキシフェニル）-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル（化合物 j 7）より、表題化合物を合成した。

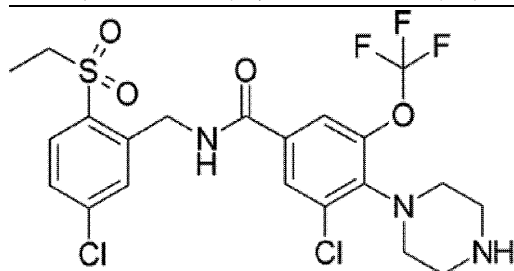
【0538】

〔実施例 365〕

50

化合物 J-2

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



10

化合物 B-1 と同様の条件で、4-[2-クロロ-4-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-6-トリフルオロメトキシ-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 j 8) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 540 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

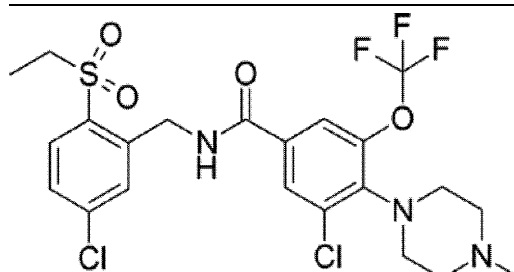
【0539】

[実施例 366]

化合物 J-3

20

3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (化合物 J-2) より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

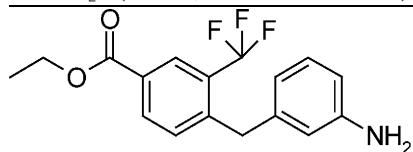
HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 A)

【0540】

[実施例 367]

化合物 b b 1

4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



40

4-(ブROMOMETHYL)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 b 6, 30.0 mg, 0.096 mmol)、(3-アミノフェニル)ボロン酸 (18.5 mg, 0.135 mmol)、炭酸カリウム (40.0 mg, 0.289 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (11.1 mg, 9.64 μmol) の 1, 2-ジメトキシエタン/水 (2/1) の混合溶媒懸濁液 (0.9 ml) を 70℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合液に水と酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリ

50

カゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し、表題化合物（20.0mg, 64%）を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 324 $[M+H]^+$

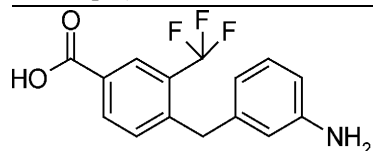
HPLC 保持時間: 0.80 分（分析条件 F）

【0541】

[実施例 368]

化合物 bb2

4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸



10

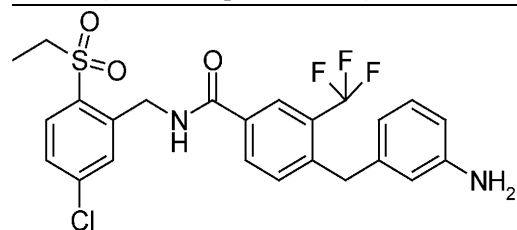
化合物 b8 と同様の条件で、4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物 bb1）より、表題化合物を合成した。

【0542】

[実施例 369]

化合物 BB-1

4-[(3-アミノフェニル)メチル]-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



20

化合物 A-21 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩（化合物 a3）より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 bb2）を用いた。

30

LCMS: m/z 511 $[M+H]^+$

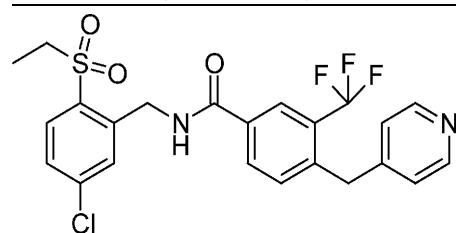
HPLC 保持時間: 0.76 分（分析条件 F）

【0543】

[実施例 370]

化合物 BB-2

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピリジン-4-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



40

化合物 bb1、bb2、BB-1 と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル（化合物 b6）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 bb1 の条件においては、(3-アミノフェニル)ボロン酸の代わりに 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを用い、化合物 BB-1 の条件においては、4-[(3-アミノフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 bb2）の代わりに 4-(ピリジン-4-イルメチル)

50

ル) - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸を用いた。

LCMS: m/z 497 $[M+H]^+$

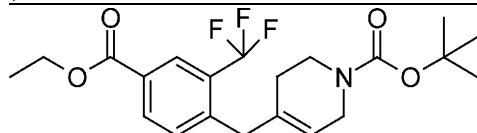
HPLC保持時間: 0.57分(分析条件F)

【0544】

[実施例371]

化合物bb3

4 - [[4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル] - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



10

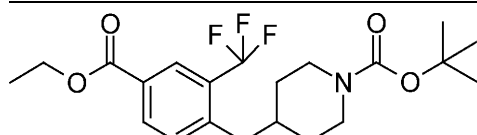
化合物bb1と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物b6)より、表題化合物を合成した。ただし、(3-アミノフェニル)ボロン酸の代わりに、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いた。

【0545】

[実施例372]

化合物bb4

4 - [[4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



20

4 - [[4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル] - 3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物bb3, 34.0mg, 82.2 μmol)のMeOH溶液(1ml)に10%パラジウム-活性炭素(10mg)を加え、水素雰囲気下室温にて16時間攪拌した。反応混合液にDCMを加え、メンブランフィルターで濾過後、濾液を減圧濃縮し、表題化合物(31.0mg, 91%)を無色油状物質として得た。

30

LCMS: m/z 416 $[M+H]^+$

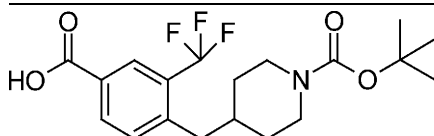
HPLC保持時間: 1.10分(分析条件F)

【0546】

[実施例373]

化合物bb5

4 - [[1 - [(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]メチル] - 3 - (トリフルオロメチル)安息香酸



40

化合物b8と同様の条件で、4 - [[4-エトキシカルボニル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物bb4)より、表題化合物を合成した。

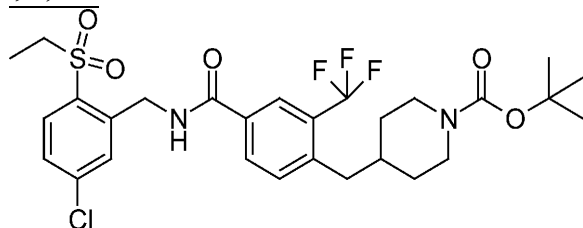
【0547】

[実施例374]

50

化合物 b b 6

4-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



10

化合物 A-21 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 a3)より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに4-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 bb5)を用いた。

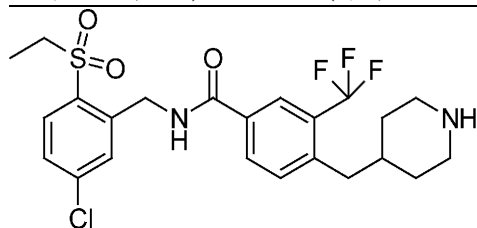
【0548】

[実施例375]

化合物 BB-3

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペリジン-4-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

20



化合物 B-1 と同様の条件で、4-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(化合物 bb6)より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 503 [M+H]⁺

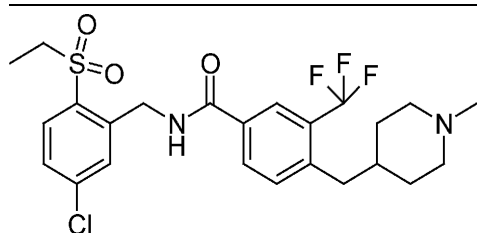
HPLC 保持時間: 0.54 分(分析条件 F)

【0549】

[実施例376]

化合物 BB-4

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



40

化合物 B-2 と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペリジン-4-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 BB-3)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 517 [M+H]⁺

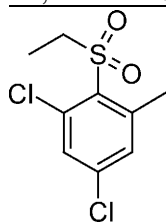
HPLC 保持時間: 0.54 分(分析条件 F)

【0550】

50

[実施例 377]

化合物 b b 7

1, 5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-3-メチルベンゼン

亜硫酸ナトリウム（534 mg、4.24 mmol）、炭酸水素ナトリウム（712 mg、8.48 mmol）の水溶液（5 ml）に塩化2, 4-ジクロロ-6-メチルベンゼンスルホニル（1.00 g、3.90 mmol）を加え75℃にて1時間攪拌した。これにヨードエタン（1.98 ml、19.0 mmol）を加えて100℃にて11時間攪拌した。ヨードエタン（0.988 ml、9.60 mmol）を加え、100℃にてさらに3時間攪拌した。反応液にDCMを加えて抽出し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（664 mg、68%）を無色油状物質として得た。

10

LCMS: m/z 253 [M+H]⁺

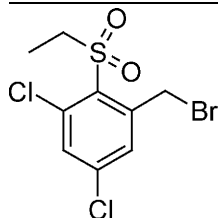
20

HPLC保持時間: 0.79分（分析条件D）

【0551】

[実施例 378]

化合物 b b 8

1-(ブロモメチル)-3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルベンゼン

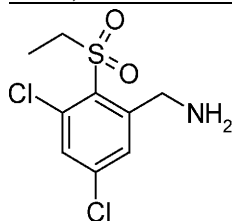
30

化合物 b 6と同様の条件で、1, 5-ジクロロ-2-エタンスルホニル-3-メチルベンゼン（化合物 b b 7）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として四塩化炭素の代わりにアセトニトリルを用いた。

【0552】

[実施例 379]

化合物 b b 9

(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン

40

(1-(ブロモメチル)-3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルベンゼン（化合物 b b 8、140 mg、0.422 mmol）のEtOH溶液（2 ml）に、氷冷下25%アンモニウム水溶液（4 ml）を加え、室温に戻して30分攪拌した。さらに、反応懸濁液にTHF（2 ml）を加えて反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン）

50

で精製した。得られた混合物をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン、続いてメタノール／ジクロロメタン）で精製し、表題化合物（81.9 mg, 72%）を淡黄色油状物質として得た。

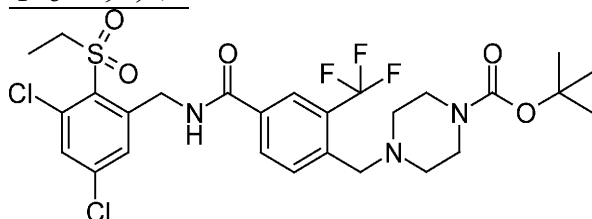
LCMS: m/z 268 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.36 分 (分析条件 A)

【0553】

[実施例 380]

化合物 b b 10

4-[[4-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン（化合物 b b 9、12.3 mg, 45.8 μmol ）、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 b 3、20.1 mg, 47.1 μmol ）、HATU（21.4 mg, 56.3 μmol ）の DMF 溶液（0.5 ml）に DIPEA（18.0 μl , 0.101 mmol）を加え、窒素雰囲気下室温にて 30 分撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し、表題化合物（20.2 mg, 69%）を無色泡状物質として得た。

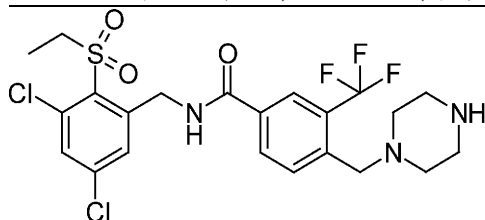
LCMS: m/z 638 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 1.84 分 (分析条件 D)

【0554】

[実施例 381]

化合物 b b 11

N-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



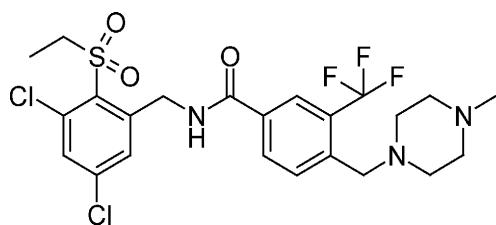
化合物 B-57 と同様の条件で、4-[[4-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（化合物 b b 10）より、表題化合物を合成した。

【0555】

[実施例 382]

化合物 B B-5

N-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、N-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジシン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 b b 1 1) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 552 $[M+H]^+$

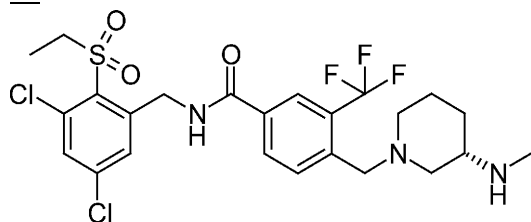
HPLC 保持時間: 1.53 分 (分析条件 D)

【0556】

[実施例 383]

化合物 BB-6

N-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド]



化合物 b b 1 0、b b 1 1 と同様の条件で、(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン (化合物 b b 9) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 b b 1 0 の条件で 4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジシン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 b 3) の代わりに 4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 b 1 7) を用いた。

LCMS: m/z 566 $[M+H]^+$

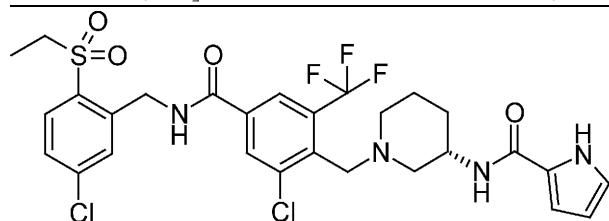
HPLC 保持時間: 1.33 分 (分析条件 D)

【0557】

[実施例 384]

化合物 DD-1

N-[(3S)-1-[[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-1H-ピロール-2-カルボキサミド]



4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 D-18, 30.0 mg, 0.054 mmol)、ピロール-2-

10

20

30

40

50

カルボン酸（7.24 mg, 0.065 mmol）および DIPEA（27.0 μl, 0.163 mmol）の DCM 溶液（1 ml）を氷水浴中 0℃ に冷却して HBTU（24.7 mg, 0.065 mmol）を加えた後、室温にて 16 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、得られた残渣を分取 HPLC（水／アセトニトリル、0.05% TFA）で精製し、表題化合物（22.0 mg、収率 62%）を無色固体として得た。

LCMS: m/z 645 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.64 分（分析条件 F）

【0558】

〔実施例 385～実施例 387、実施例 402～実施例 404〕

化合物 DD-1 と同様の条件で、以下の表 11 の化合物を 4-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物 D-18）と、対応するカルボン酸を用いて合成した。

【0559】

【表 11】

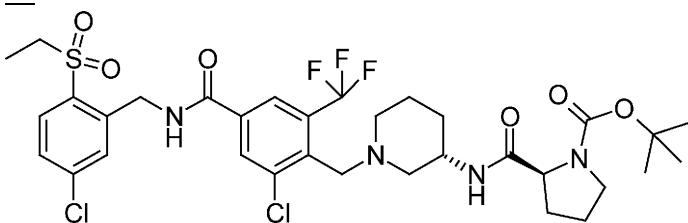
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
385	DD-2		N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド	F	0.52	646
386	DD-3		N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド	F	0.58	646
387	DD-4		N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	F	0.54	646
402	DD-18		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[(2-ヒドロキシアセチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.54	610
403	DD-19		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[(3-ヒドロキシプロパノイルアミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.51	624
404	DD-20		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[(2-シアノアセチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.61	619

【0560】

〔実施例 388〕

化合物 dd 1

(2S)-2-[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



化合物 DD-1 と同様の条件で、4-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物 D-18）より、表題化合物を合

10

20

30

40

50

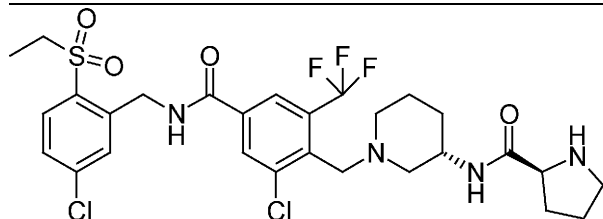
成した。ただし、カルボン酸として1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに(2S)-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-2-カルボン酸を用いた。

【0561】

[実施例389]

化合物DD-5

(2S)-N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピロリジン-2-カルボキサミド



10

化合物B-1と同様の条件で、(2S)-2-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物dd1)より、表題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 649 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.48分(分析条件F)

【0562】

[実施例390~実施例401]

化合物dd1、DD-5と同様の条件で、以下の表12の化合物を4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-18)と、対応するカルボン酸を用いて合成した。

【0563】

【表 1 2】

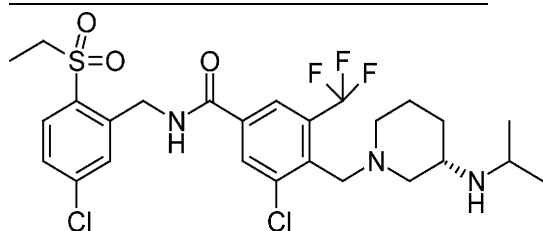
実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
390	DD-6		(2R)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド	F	0.47	649
391	DD-7		(3S)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド	F	0.45	649
392	DD-8		(3R)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド	F	0.45	649
393	DD-9		N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド	F	0.44	663
394	DD-10		(3R)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド	F	0.46	663
395	DD-11		(3S)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド	F	0.46	663
396	DD-12		(2S)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド	F	0.48	663
397	DD-13		(2R)-N-[(3S)-1-[[2-(4-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピペリジン-2-カルボキサミド	F	0.47	663
398	DD-14		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[[2-(4-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]アセチル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.45	623
399	DD-15		4-[[[(3S)-3-(4-アミノブタンイルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.44	637
400	DD-16		4-[[[(3S)-3-(5-アミノペンタンイルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.44	651
401	DD-17		4-[[[(3S)-3-(6-アミノヘキサノイルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.45	665

【 0 5 6 4 】

[実施例 4 0 5]

化合物 DD-21

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[[2-(4-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]アセチル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 B-3 と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 D-18) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として THF の代わりにメタノールを用いた。

10

20

30

40

50

LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件F)

【0565】

[実施例406]

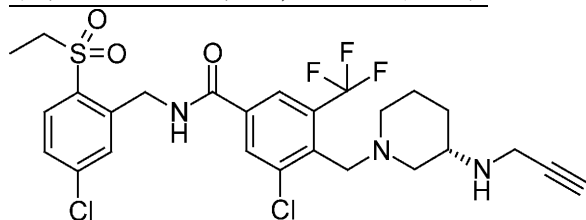
4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物D-18, 50.0mg, 0.091mmol) およびDIPEA (47.0μl, 0.272mmol) のクロホルム溶液 (1ml) に3-ブロモプロピン (16.0μl, 0.181mmol) を加えた後、室温にて16時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、得られた残渣を分取HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し、化合物DD-22 (17.5mg, 32%)、化合物DD-23 (7.1mg, 12%) をそれぞれ黄色固体として得た。

10

【0566】

化合物DD-22

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(プロパー-2-イニルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



20

LCMS: m/z 590 $[M+H]^+$

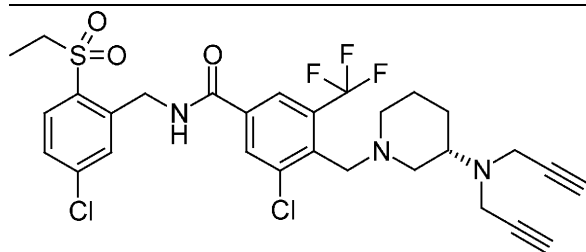
HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件F)

【0567】

化合物DD-23

4-[[[(3S)-3-[ビス(プロパー-2-イニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30



LCMS: m/z 628 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.67分 (分析条件F)

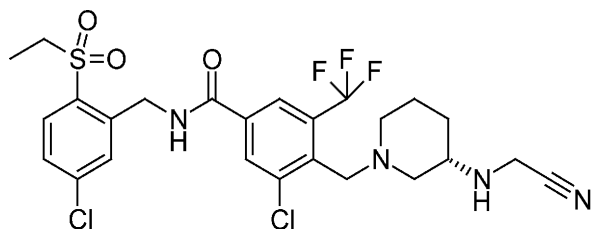
【0568】

[実施例407]

化合物DD-24

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(シアノメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40



化合物DD-22および化合物DD-23と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-18)より、表題化合物を合成した。ただし、3-ブロモプロピンの代わりに2-ヨードアセトニトリルを用いた。

10

LCMS: m/z 591 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.55分(分析条件F)

【0569】

[実施例408]

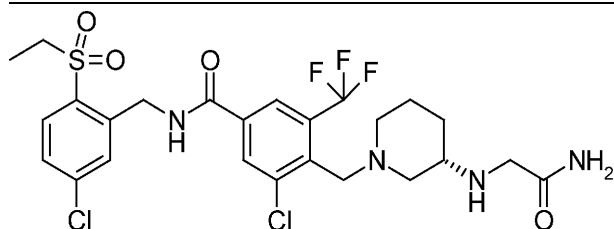
化合物DD-22および化合物DD-23と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-18)より、化合物DD-25と化合物DD-26を合成した。ただし、3-ブロモプロピンの代わりにブロモアセトアミドを用いた。

20

【0570】

化合物DD-25

4-[[[(3S)-3-[(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



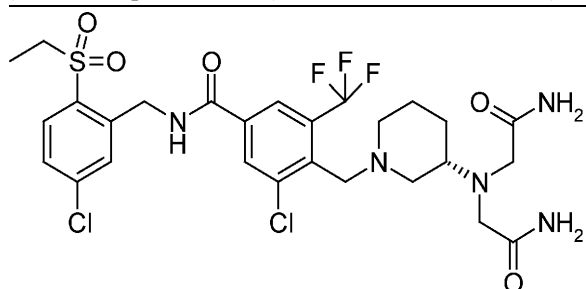
30

LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.56分(分析条件F)

【0571】

化合物DD-26

4-[[[(3S)-3-[(ビス(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



40

LCMS: m/z 666 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.47分(分析条件F)

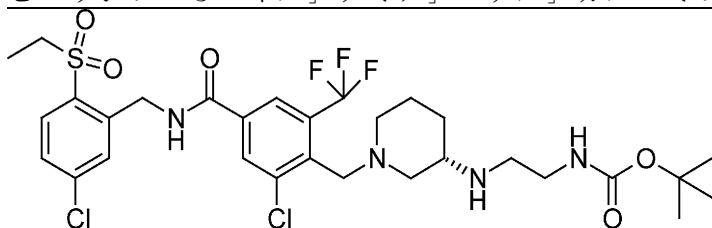
【0572】

50

[実施例 409]

化合物 dd 2

N- [2- [[(3S) -1- [[2-クロロ-4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] アミノ] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル



10

化合物 H-5 と同様の条件で、4- [[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] メチル] -3-クロロ-N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 D-18) より、表題化合物を合成した。ただし、ヨードエタンの代わりに (2-ブロモエチル) カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

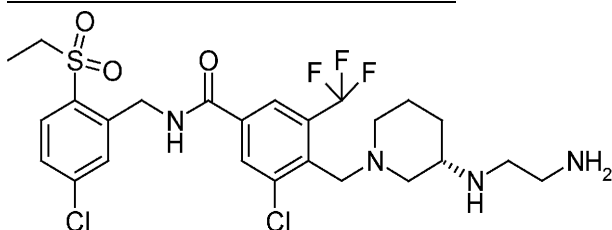
【0573】

[実施例 410]

化合物 DD-27

4- [[(3S) -3- (2-アミノエチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル] -3-クロロ-N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

20



化合物 B-1 と同様の条件で、N- [2- [[(3S) -1- [[2-クロロ-4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] アミノ] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 dd 2) より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 595 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.45 分 (分析条件 F)

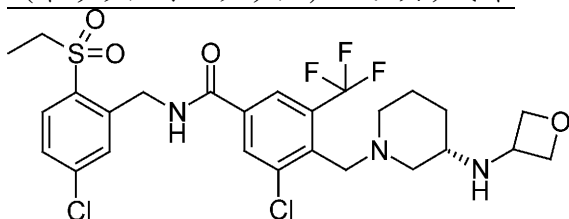
【0574】

[実施例 411]

化合物 DD-28

3-クロロ-N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4- [[(3S) -3- (オキセタン-3-イルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

40



4- [[(3S) -3-アミノピペリジン-1-イル] メチル] -3-クロロ-N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 D-18、35 mg、0.063 mmol)、3-オキセタノン (

50

6 μ l、0.095 mmol) のクロロホルム懸濁溶液 (1 ml) に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (20 mg、0.095 mmol) を加え、室温にて攪拌した。20 時間後、3-オキセタノン (6 μ l、0.095 mmol) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (25 mg、0.118 mmol) を追加し、室温にてさらに4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を分取HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (19 mg, 49%) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 608 $[M+H]^+$

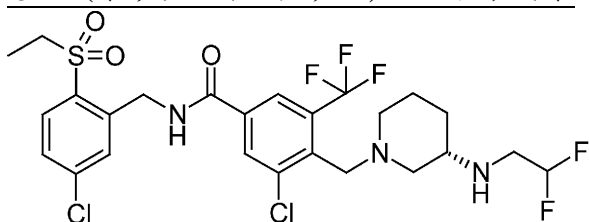
HPLC保持時間: 0.56分 (分析条件F)

【0575】

[実施例412]

化合物DD-29

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[
(3S)-3-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-
5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



4-[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-
(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)
ベンズアミド (化合物D-18、55.0 mg、0.100 mmol) およびDIPEA
(21.0 μ l、0.119 mmol) のTHF溶液 (1 ml) にトリフルオロメタンス
ルホン酸2,2-ジフルオロエチル (25.6 mg、0.119 mmol) を加え、70
°Cにて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食
塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン) で
精製し、表題化合物 (51.0 mg、83%) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 616 $[M+H]^+$

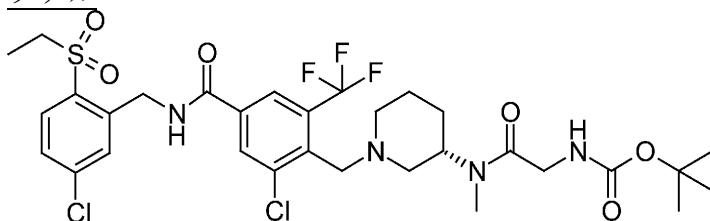
HPLC保持時間: 0.59分 (分析条件F)

【0576】

[実施例413]

化合物dd3

N-[2-[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスル
ホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]
ピペリジン-3-イル]-メチルアミノ]-2-オキソエチル]カルバミン酸tert-
ブチル



化合物DD-1と同様の条件で、3-クロロ-N-(5-クロロ-2-エチルスルホ
ニルベンジル)-4-((S)-3-メチルアミノ-ピペリジン-1-イルメチル)-5

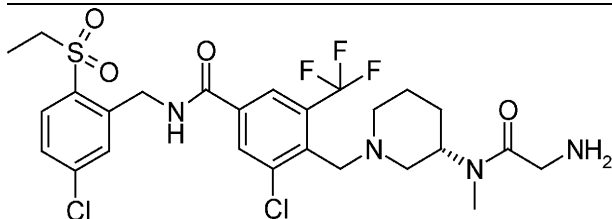
ートリフルオロメチルベンズアミド（化合物D-26）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]酢酸を用いた。

【0577】

[実施例414]

化合物DD-30

4-[[[(3S)-3-[(2-アミノアセチル)-メチルアミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

化合物B-57と同様の条件で、N-[2-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-メチルアミノ]-2-オキソエチル]カルバミン酸tert-ブチル（化合物dd3）より、表題化合物を合成した。

20

LCMS: m/z 623 $[M+H]^+$

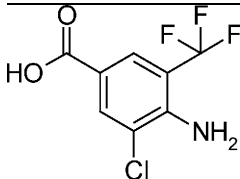
HPLC保持時間: 0.45分（分析条件F）

【0578】

[実施例415]

化合物dd4

4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



30

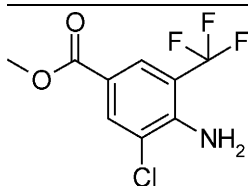
化合物d6と同様の条件で、4-アミノ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸より、表題化合物を合成した。

【0579】

[実施例416]

化合物dd5

4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル



40

4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物dd4, 216g, 901mmol）のMeOH溶液（1.08L）に、硫酸（48ml）を室温に加え、加熱還流下13時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、リン酸三カリウム（191g, 901mmol）水溶液（2.59L）を加え、pHを9に調整した。析出物を濾取、水洗後、減圧下乾燥し、表題化合物（216g, 95%）を淡橙色固体として得た。

50

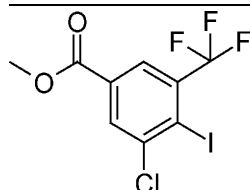
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.99 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.62 (2H, br s), 3.81 (3H, s).

【0580】

[実施例417]

化合物 dd 6

3-クロロ-4-ヨード-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル



10

4-アミノ-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル (化合物 dd 5, 216 g, 853 mmol) のトリフルオロエタノール溶液 (1.73 L) に、硫酸 (91 ml) を室温で加え、 -5°C に冷却後、亜硝酸ナトリウム (64.7 g, 938 mmol) 水溶液 (324 ml) を24分かけて加え30分攪拌した。同温でヨウ化カリウム (149 g, 895 mmol) 水溶液 (324 ml) を30分かけて加え、 0°C で90分攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム (215 g, 1.71 mol) 水溶液 (2.16 L) を25分かけて加えた。反応混合液を 20°C まで昇温し、析出物を濾取、エタノール/水混合溶液 (1:1, 2.16 L) で洗浄後、減圧下乾燥し表題化合物 (205 g, 66%) を淡褐色固体として得た。

20

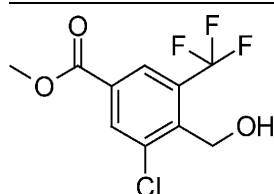
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.26 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 3.90 (3H, s).

【0581】

[実施例418]

化合物 dd 7

3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル



30

3-クロロ-4-ヨード-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル (化合物 dd 6, 500 mg, 1.37 mmol) のTHF溶液 (2.7 ml) を氷水浴下 0°C に冷却し、0.74 M イソプロピルマグネシウムブロミド/THF溶液 (2.23 ml, 1.65 mmol) を滴下し、同温で20分間攪拌した。N-ホルミルモルホリン (0.277 ml, 2.74 mmol) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合液を再度氷水浴下 0°C に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (78.0 mg, 2.06 mmol) を加え、同温で20分攪拌した後、さらに水素化ホウ素ナトリウム (40.0 mg, 1.06 mmol) を追加し、同温で10分攪拌した。反応混合液に1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n -ヘキサン) で精製し、表題化合物 (223 mg, 60%) を橙色油状物質として得た。

40

LCMS: m/z 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 0.68 分 (分析条件 F)

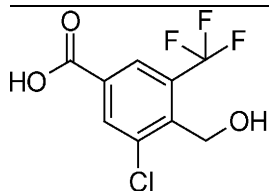
【0582】

[実施例419]

50

化合物 d d 8

3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



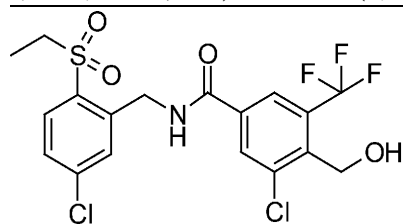
化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(化合物 d d 7)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてエタノールの代わりにメタノールを用いた。

【0583】

[実施例 420]

化合物 d d 9

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



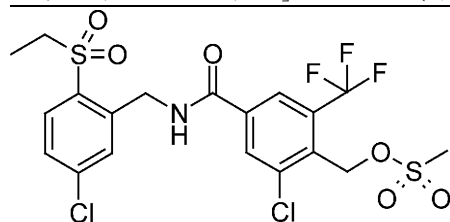
化合物 A-21 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩(化合物 a 3)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 d d 8)を用いた。

【0584】

[実施例 421]

化合物 d d 10

メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル



3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 d d 9, 383 mg, 0.814 mmol)、トリエチルアミン(0.340 ml, 2.44 mmol)のDCM溶液(4 ml)を氷水浴中0℃に冷却下、塩化メタンスルホニル(0.082 ml, 1.06 mmol)を加え、同じ温度で1時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(305 mg、68%)を無色固体として得た。

LCMS: m/z 548 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.80 分(分析条件 F)

【0585】

[実施例 422]

10

20

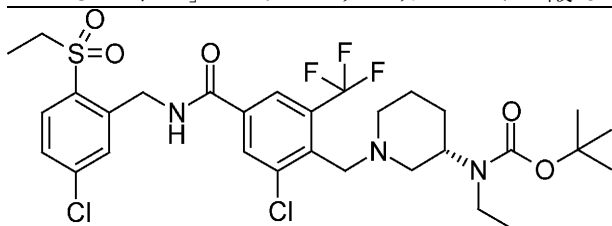
30

40

50

化合物 d d 1 1

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-エチルカルバミン酸tert-ブチル



10

メタンスルホン酸[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル(化合物dd10, 30.0mg, 0.055mmol)のDMF溶液(0.5ml)にN-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(37.5mg, 0.164mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合液にN-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(6.0mg, 0.0263mmol)を追加し同温で1時間攪拌した後、さらにN-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(6.0mg, 0.0263mmol)を追加し同温で1時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(39.0mg、quant.)を無色固体として得た。

20

LCMS: m/z 680 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.83分(分析条件F)

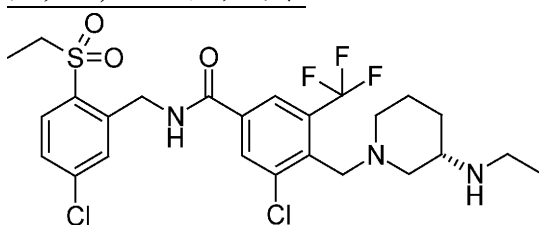
【0586】

[実施例423]

化合物DD-31

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(エチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

30



化合物B-1と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-エチルカルバミン酸tert-ブチル(化合物dd11)より、表題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.58分(分析条件F)

【0587】

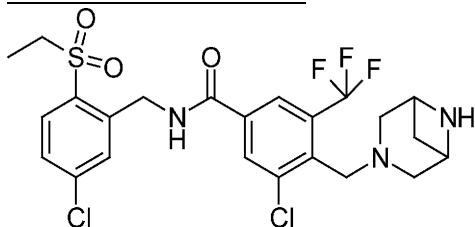
[実施例424]

化合物DD-32

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イルメチル)-5-(トリフルオロ

50

メチル) ベンズアミド



化合物 dd11、DD-31と同様の条件で、メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル(化合物 dd10)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 dd11 の条件においてはN-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりに3,6-ジアザビスクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボン酸tert-ブチルを用い、トリエチルアミンを添加して行った。

10

LCMS: m/z 550 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.55分(分析条件F)

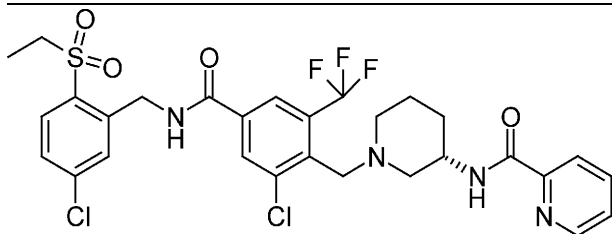
【0588】

[実施例425]

化合物DD-33

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド

20



化合物 dd11 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル(化合物 dd10)より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-[(3S)-ピペリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド二塩酸塩を用い、炭酸カリウムを添加して行った。

30

LCMS: m/z 657 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.76分(分析条件F)

【0589】

[実施例426、実施例432、実施例436～実施例437]

化合物 dd11、DD-31と同様の条件で、以下の表13の化合物をメタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル(化合物 dd10)と、対応するアミンを用いて合成した。

40

【0590】

【表 1 3】

実施例	化合物番号	構造	化合物名	HPLC 条件	保持時間 (分)	m/z [M+H] ⁺
426	DD-34		4-[[[(7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.54	564
432	DD-38		4-[[[(2S)-2-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	A	0.54	566
436	DD-41		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(2-ヒドロキシアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.56	596
437	DD-42		3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(2-フェニルメトキシエチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	F	0.65	686

10

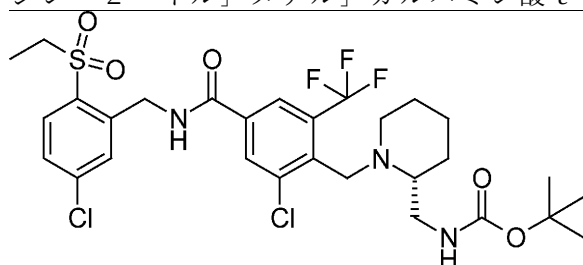
【0591】

[実施例427]

化合物 dd 1 2

N-[[[(2R)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル

20



化合物 b 7 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル (化合物 dd 1 0) より、表題化合物を合成した。ただし、N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-[[[(2R)-ピペリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル、TEAの代わりにDIPAをそれぞれ用いた。

30

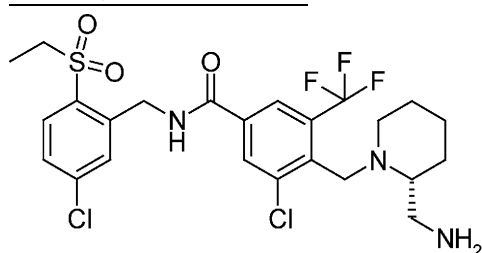
【0592】

[実施例428]

化合物 DD-35

4-[[[(2R)-2-(aminomethyl)piperidin-1-yl]methyl]-3-chloro-N-[(5-chloro-2-ethylsulfonylphenyl)methyl]-5-(trifluoromethyl)benzamide

40



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[[[(2R)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル (化合物 dd 1 2) より、表題化合物を合成した。

50

LCMS: m/z 566 $[M+H]^+$

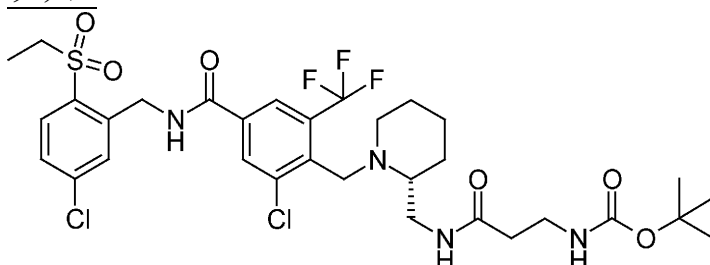
HPLC保持時間: 0.55分 (分析条件A)

【0593】

[実施例429]

化合物dd13

N-[3-[[(2R)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホ
ニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]
ピペリジン-2-イル]メチルアミノ]-3-オキソプロピル]カルバミン酸tert-
ブチル



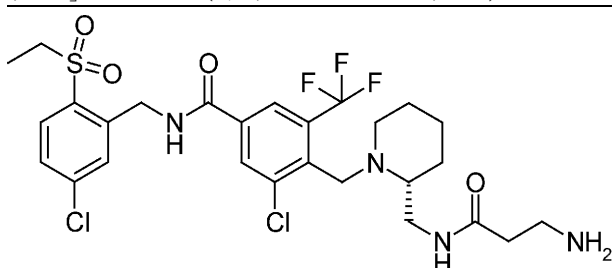
化合物DD-1と同様の条件で、4-[[[(2R)-2-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物DD-35)より、表
題化合物を合成した。ただし、1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに3-[(2-
メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパン酸を用い、HBTUの代
わりにHATUを用いた。

【0594】

[実施例430]

化合物DD-36

4-[[[(2R)-2-[(3-アミノプロパノイルアミノ)メチル]ピペリジン-1-
イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メ
チル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、N-[3-[[(2R)-1-[[2-クロロ-4-[(
(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフル
オロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-2-イル]メチルアミノ]-3-オキソプ
ロピル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物dd13)より、表題化合物を合成した
。

LCMS: m/z 637 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.42分 (分析条件F)

【0595】

[実施例431]

化合物DD-37

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[
(2R)-2-(メチルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフ
ルオロメチル)ベンズアミド

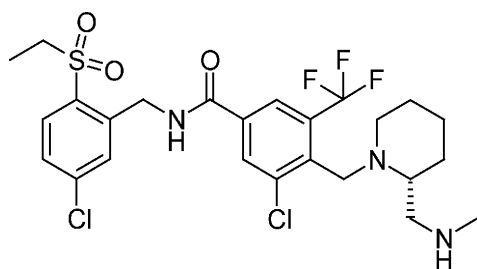
10

20

30

40

50



化合物 dd12、DD-35と同様の条件で、メタンスルホン酸〔2-クロロ-4-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル〕-6-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル(化合物 dd10)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 dd12の条件においてはN-〔〔(2R)-ピペリジン-2-イル〕メチル〕カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-メチル-N-〔〔(2R)-ピペリジン-2-イル〕メチル〕カルバミン酸tert-ブチルを用いた。

LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

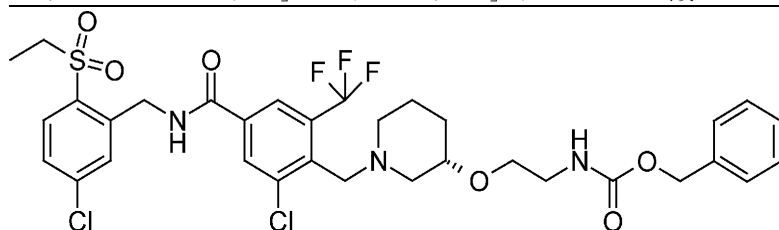
HPLC保持時間: 0.60分(分析条件F)

【0596】

[実施例433]

化合物 dd14

N-〔2-〔(3S)-1-〔〔2-クロロ-4-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル〕-6-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕オキシエチル〕カルバミン酸ベンジル



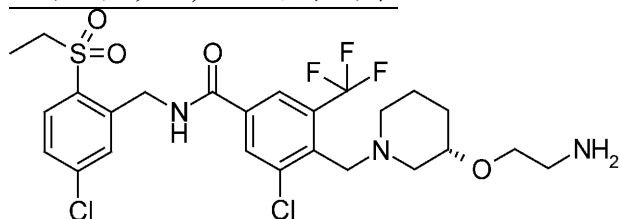
化合物 dd11と同様の条件で、メタンスルホン酸〔2-クロロ-4-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル〕-6-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル(化合物 dd10)より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N-〔(3S)-ピペリジン-3-イル〕カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-〔2-〔(3S)-ピペリジン-3-イル〕オキシエチル〕カルバミン酸ベンジルを用いた。

【0597】

[実施例434]

化合物 DD-39

4-〔〔(3S)-3-(2-アミノエトキシ)ピペリジン-1-イル〕メチル〕-3-クロロ-N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル〕-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



N-〔2-〔(3S)-1-〔〔2-クロロ-4-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル〕-6-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕オキシエチル〕カルバミン酸ベンジル(化合物 dd14、23.0mg、0.0310mmol)に25%臭化水素/酢酸溶液(1ml)を加え、室温に

10

20

30

40

50

て2時間攪拌した。反応混合物に5N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とした後、水層をDCMで3回抽出した。まとめた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧濃縮して得られた残渣を分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05% TFA）で精製し、表題化合物（9.50mg, 50%）を無色固体として得た。

LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.41分（分析条件F）

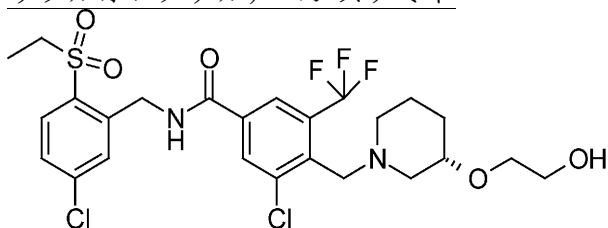
【0598】

〔実施例435〕

化合物DD-40

10

3-クロロ-N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル〕-4-〔〔(3S)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ピペリジン-1-イル〕メチル〕-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物dd11と同様の条件で、メタンスルホン酸〔2-クロロ-4-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル〕-6-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル（化合物dd10）より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N-〔(3S)-ピペリジン-3-イル〕カルバミン酸tert-ブチルの代わりに2-〔(3S)-ピペリジン-3-イル〕オキシエタノールを用い、炭酸カリウムを添加して行った。

20

LCMS: m/z 597 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.51分（分析条件F）

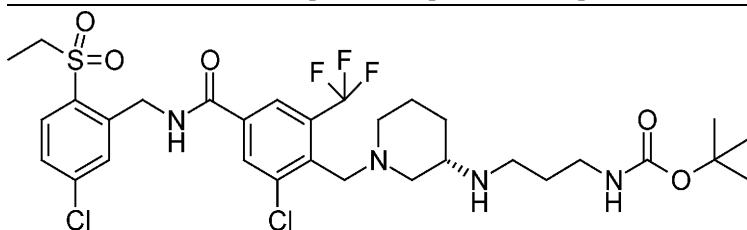
【0599】

〔実施例438〕

化合物dd15

30

N-〔3-〔〔(3S)-1-〔〔2-クロロ-4-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル〕-6-(トリフルオロメチル)フェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕アミノ〕プロピル〕カルバミン酸tert-ブチル



40

化合物H-5と同様の条件で、4-〔〔(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル〕メチル〕-3-クロロ-N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル〕-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物D-18）より、表題化合物を合成した。ただし、ヨードエタンの代わりに(3-ブロモプロピル)カルバミン酸tert-ブチルを用いた。

【0600】

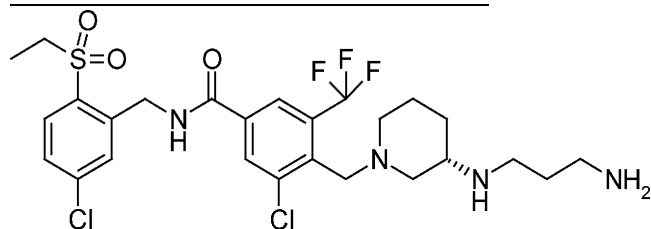
〔実施例439〕

化合物DD-43

4-〔〔(3S)-3-(3-アミノプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル〕メチル〕-3-クロロ-N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル〕-5-(

50

トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N- [3- [[(3 S) -1- [[2-クロロ-4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] アミノ] プロピル] カルバミン酸 t e r t -ブチル (化合物 d d 1 5) より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 609 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.47 分 (分析条件 F)

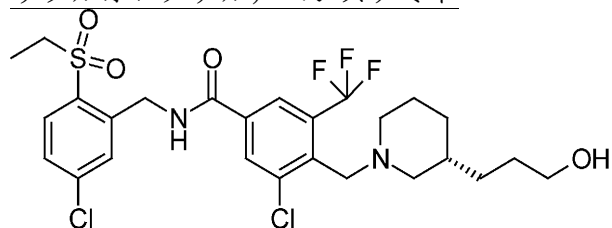
【0601】

[実施例 440]

化合物 DD-44

3-クロロ-N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4- [[(3 R) -3- (3-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-1-イル] メチル] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

20



化合物 d d 1 1 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [2-クロロ-4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル (化合物 d d 1 0) より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N- [(3 S) -ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりに 3- [(3 R) -ピペリジン-3-イル] プロパン-1-オールを用いた。

30

LCMS: m/z 595 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.53 分 (分析条件 F)

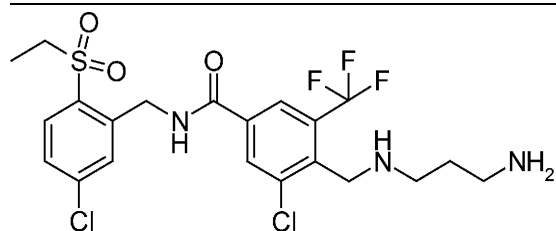
【0602】

[実施例 441]

化合物 DD-45

4- [(3-アミノプロピルアミノ) メチル] -3-クロロ-N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド

40



化合物 d d 1 1 と同様の条件で、メタンスルホン酸 [2-クロロ-4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6- (トリフルオロメチル) フェニル] メチル (化合物 d d 1 0) より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N- [(3 S) -ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりに 1, 3-プロパンジアミンを用い、温度は室温で行った。

50

LCMS: m/z 526 $[M+H]^+$

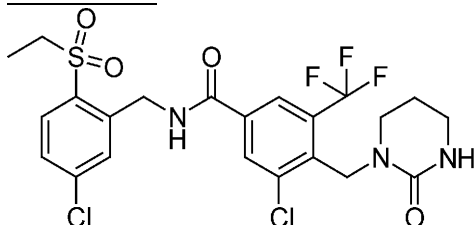
HPLC保持時間: 0.38分 (分析条件F)

【0603】

[実施例442]

化合物DD-46

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(2-オキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



4-[(3-アミノプロピルアミノ)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物DD-45, 15.0mg, 28.0 μmol)、DIPEA (7.5 μl) のDCM溶液 (20ml) を0度に冷却し、クロロギ酸4-ニトロフェニル (5.90mg, 29.0 μmol) のDCM溶液 (8ml) を加え、1時間攪拌した。DIPEA (7.5 μl) を加え、0度で1.5時間、室温で3時間、過熱還流下1時間攪拌した。反応混合液を0度に冷却し、クロロギ酸4-ニトロフェニル (1.90mg, 9.00 μmol) のDCM溶液 (1ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液にDMF (20ml) を加えた後、DCMを減圧濃縮により留去し、DIPEA (7.5 μl) を加え、室温で45分、60度で40分攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、減圧濃縮して得られた残渣を分取HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製し、表題化合物 (9.50mg, 60%) を無色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 552 $[M+H]^+$

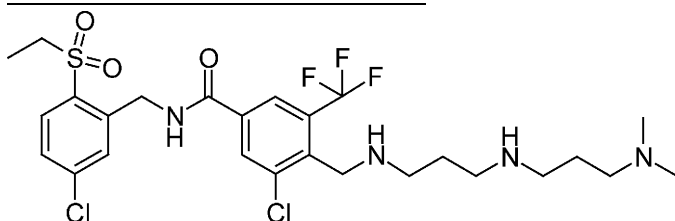
HPLC保持時間: 0.71分 (分析条件F)

【0604】

[実施例443]

化合物DD-47

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[3-[3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ]プロピルアミノ]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物dd11と同様の条件で、メタンスルホン酸[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル (化合物dd10) より、表題化合物を合成した。ただし、N-エチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN'-(3-アミノプロピル)-N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミンを用い、温度は室温で行った。

LCMS: m/z 611 $[M+H]^+$

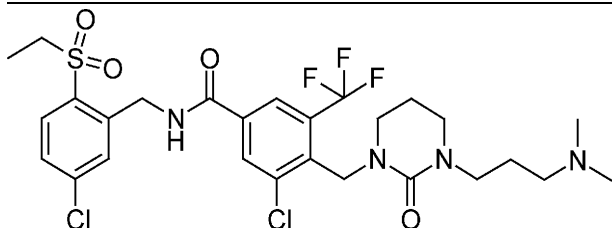
HPLC 保持時間：0.34 分（分析条件 F）

【0605】

[実施例 444]

化合物 DD-48

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-オキソ-1,3-ジアジナン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

化合物 DD-46 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[3-[3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ]プロピルアミノ]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物 DD-47）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 637 [M+H]⁺

HPLC 保持時間：0.57 分（分析条件 F）

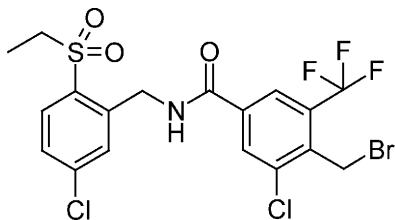
20

【0606】

[実施例 445]

化合物 dd16

4-(プロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



30

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物 dd9, 165 mg, 0.351 mmol）、四臭化炭素（175 mg, 0.526 mmol）の THF 溶液（2 ml）にトリフェニルホスフィン（138 mg, 0.526 mmol）を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（152 mg, 81%）を無色固体として得た。

LCMS: m/z 532 [M+H]⁺

HPLC 保持時間：0.95 分（分析条件 F）

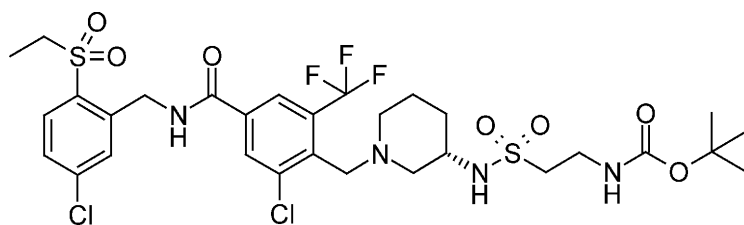
40

【0607】

[実施例 446]

化合物 dd17

N-[2-[[[3S]-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]スルファモイル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル



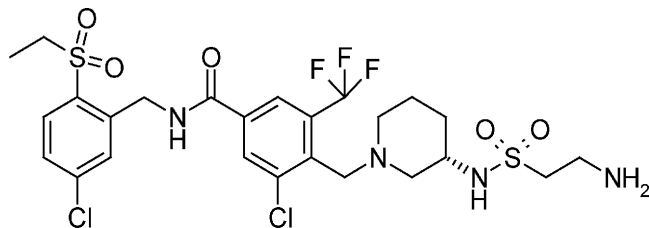
4-((4-クロロメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物dd16, 30.0 mg, 56.0 μmol)、炭酸カリウム(23.3 mg, 0.169 mmol)のDMF溶液(0.5 ml)にN-[2-[[[(3S)-ピペリジン-3-イル]スルファモイル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル(25.9 mg, 84.0 μmol)を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(39.0 mg、91%)を無色固体として得た。

LCMS: m/z 759 $[\text{M}+\text{H}]^+$
HPLC保持時間: 0.78分(分析条件F)
【0608】

[実施例447]

化合物DD-49

4-[[[(3S)-3-(2-アミノエチルスルホニルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



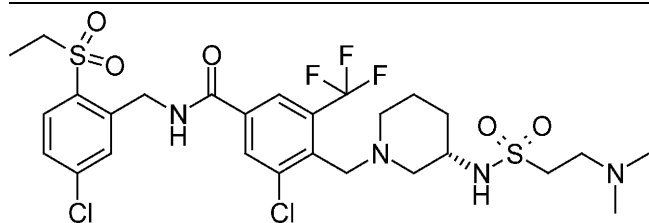
化合物B-1と同様の条件で、N-[2-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]スルファモイル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物dd17)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 661 $[\text{M}+\text{H}]^+$
HPLC保持時間: 0.49分(分析条件F)
【0609】

[実施例448]

化合物DD-50

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[2-(ジメチルアミノ)エチルスルホニルアミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 d d 1 7 と同様の条件で、4-（ブロモメチル）-3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物 d d 1 6）より表題化合物を合成した。ただし、N-〔2-〔〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕スルファモイル〕エチル〕カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりに2-（ジメチルアミノ）-N-〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕エタンスルホンアミドを用いた。

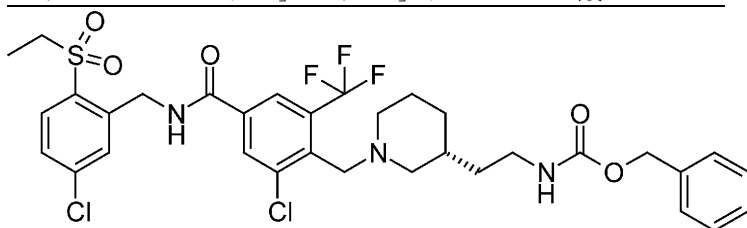
LCMS: m/z 687 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 F)

【0610】

〔実施例 449〕

化合物 d d 1 8

N-〔2-〔（3R）-1-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕エチル〕カルバミン酸ベンジル



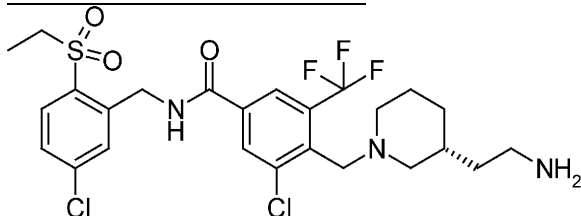
化合物 d d 1 7 と同様の条件で、4-（ブロモメチル）-3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物 d d 1 6）より表題化合物を合成した。ただし、N-〔2-〔〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕スルファモイル〕エチル〕カルバミン酸 t e r t -ブチルの代わりに N-〔2-〔（3R）-ピペリジン-3-イル〕エチル〕カルバミン酸ベンジルを用いた。

【0611】

〔実施例 450〕

化合物 D D - 5 1

4-〔〔（3R）-3-（2-アミノエチル）ピペリジン-1-イル〕メチル〕-3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物 D D - 3 9 と同様の条件で、N-〔2-〔（3R）-1-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕エチル〕カルバミン酸ベンジル（化合物 d d 1 8）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.42 分 (分析条件 F)

【0612】

〔実施例 451〕

化合物 d d 1 9

5-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカル

10

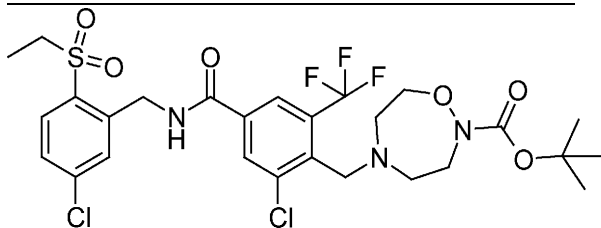
20

30

40

50

バモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 1, 2, 5 - オキサジアゼパン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル



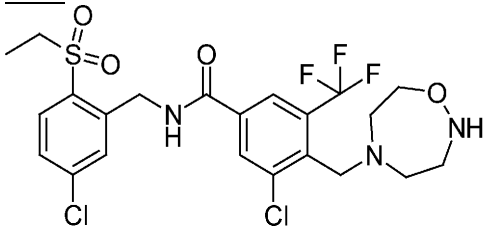
化合物 g 3 と同様の条件で、4 - (プロモメチル) - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 dd 16) より表題化合物を合成した。ただし、ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの代わりに 1, 2, 5 - オキサジアゼパン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチルを用い、溶媒として THF の代わりに DMF を用いた。

【0613】

[実施例 452]

化合物 DD - 52

3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - (1, 2, 5 - オキサジアゼパン - 5 - イルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B - 1 と同様の条件で、5 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] - 1, 2, 5 - オキサジアゼパン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (化合物 dd 19) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 554 $[M+H]^+$

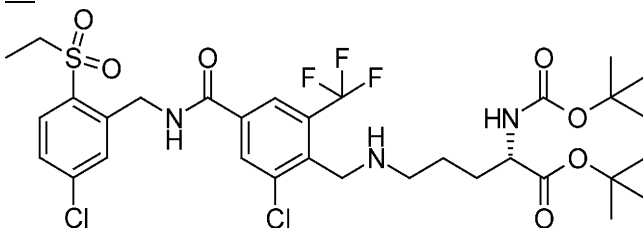
HPLC 保持時間: 0.58 分 (分析条件 F)

【0614】

[実施例 453]

化合物 dd 20

(2S) - 5 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチルアミノ] - 2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルアミノ] ペンタン酸 *tert* - ブチル



化合物 g 3 と同様の条件で、4 - (プロモメチル) - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 dd 16) より表題化合物を合成した。ただし、ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの代わりに (2S) - 5 - アミノ - 2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルアミノ] ペンタン酸 *tert* - ブチルを用い、溶媒として THF の

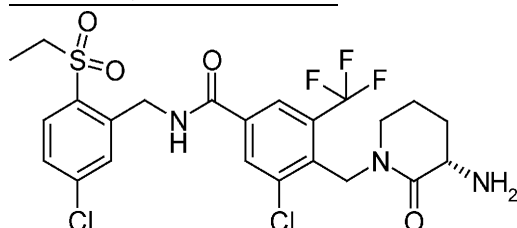
代わりにDMFを用いて行った。

【0615】

[実施例454]

化合物DD-53

4-[[[(3S)-3-アミノ-2-オキソピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロ
ロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオ
ロメチル)ベンズアミド



10

(2S)-5-[[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)
メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチルアミノ]-2-
[[[2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ペンタン酸tert-ブ
チル(化合物dd20, 29.8mg, 40.0μmol)の2,2,2-トリフルオロ
エタノール溶液(750μl)に、36%塩酸水溶液(149μl)を加え、室温で1時
間攪拌した。反応混合液を2,2,2-トリフルオロエタノール(2ml)およびトルエ
ン(5ml)で希釈した後、減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン(5ml、2回)を
用いた共沸蒸留により乾燥させ、(S)-2-アミノ-5-((2-クロロ-4-((5-
クロロ-2-(エチルスルホニル)ベンジル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメ
チル)ベンジル)アミノ)ペンタン酸二塩酸塩の粗生成物(32.8mg)を淡黄色固体
として得た。

20

LCMS: m/z 584 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.43分(分析条件F)

【0616】

上記で得られた(S)-2-アミノ-5-((2-クロロ-4-((5-クロロ-2-
(エチルスルホニル)ベンジル)カルバモイル)-6-(トリフルオロメチル)ベンジル
)アミノ)ペンタン酸二塩酸塩の粗生成物(32.8mg)のDMF溶液(2ml)に、
(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスファニウムヘキ
サフルオリン酸塩(35.7mg, 0.080mmol)、DIPEA(35μl)を
順次加え、室温で30分攪拌した。反応溶液に水(100μl)を加えた後、溶媒を減圧
濃縮した。得られた残渣を分取HPLC(水/アセトニトリル、0.05%TFA)およ
びアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM)で精製し、表題化
合物(9.9mg, 44%)を無色固体として得た。

30

LCMS: m/z 566 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.52分(分析条件F)

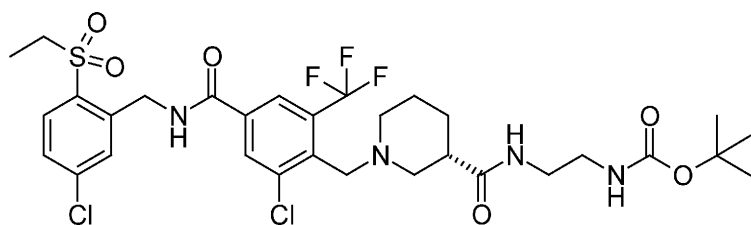
40

【0617】

[実施例455]

化合物dd21

N-[[2-[[[(3S)-1-[[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホ
ニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]
ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル



化合物 dd17 と同様の条件で、4-(プロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 dd16) より表題化合物を合成した。ただし、N-[2-[[(3S)-ピペリジン-3-イル] スルファモイル] エチル] カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-[2-[[(3S)-ピペリジン-3-カルボニル] アミノ] エチル] カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

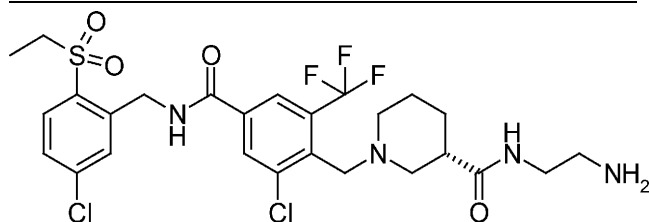
10

【0618】

[実施例 456]

化合物 DD-54

(3S)-N-(2-アミノエチル)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボキサミド



20

化合物 B-1 と同様の条件で、N-[2-[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (化合物 dd21) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 623 [M+H]⁺

30

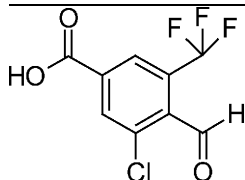
HPLC 保持時間: 0.41 分 (分析条件 F)

【0619】

[実施例 457]

化合物 dd22

3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



40

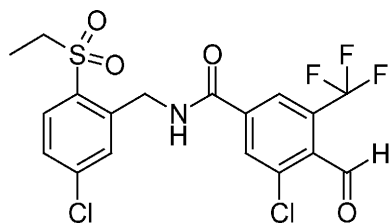
化合物 b8 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 d7) より、表題化合物を合成した。ただし、1N 水酸化ナトリウム水溶液の代わりに 5N 水酸化ナトリウム水溶液を用いた。

【0620】

[実施例 458]

化合物 dd23

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



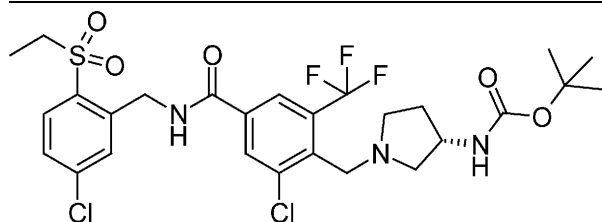
化合物 b b 1 0 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 b 3）の代わりに3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 d d 2 2）を用い、溶媒としてDMFの代わりにアセトニトリルを用いて行った。

【0621】

[実施例459]

化合物 d d 2 4

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル



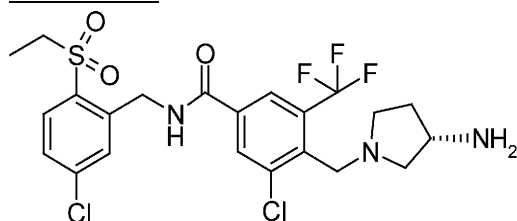
化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物 d d 2 3）より、表題化合物を合成した。ただし、N-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルを用い、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。また、反応温度は0℃で行った。

【0622】

[実施例460]

化合物 D D - 5 5

4-[[[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド]



化合物 B-57 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル（化合物 d d 2 4）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 538 [M+H]⁺
HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 F)

【0623】

10

20

30

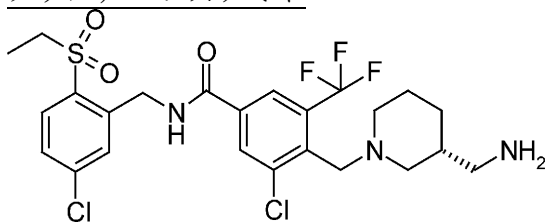
40

50

[実施例 4 6 1]

化合物 DD-56

4-[[[(3R)-3-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

化合物 dd 24、DD-55と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 dd 23)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 dd 24の条件においてN-[(3S)-ピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-[[[(3S)-ピペリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチルを用いた。

LCMS: m/z 566 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.42分(分析条件F)

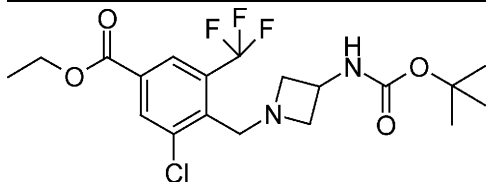
20

【0624】

[実施例 4 6 2]

化合物 dd 25

3-クロロ-4-[[[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



30

化合物 b 32と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 d 7)より、表題化合物を合成した。ただし、N-[[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-(アゼチジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルを用い、溶媒としてTHFの代わりにDCMを用いた。

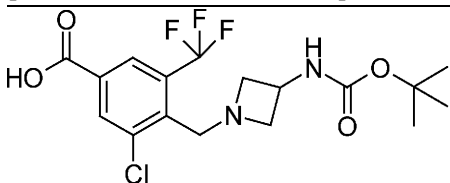
【0625】

[実施例 4 6 3]

化合物 dd 26

3-クロロ-4-[[[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸

40



化合物 b 8と同様の条件で、3-クロロ-4-[[[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 dd 25)より、表題化合物を合成した。

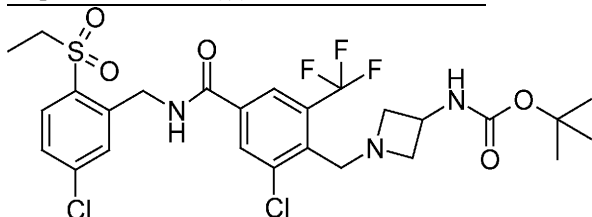
【0626】

[実施例 4 6 4]

50

化合物 d d 2 7

N- [1 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アゼチジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル



10

化合物 b b 1 0 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4- [[4 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] ピペラジン - 1 - イル] メチル] - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸（化合物 b 3）の代わりに3-クロロ-4- [[3 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルアミノ] アゼチジン - 1 - イル] メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸（化合物 d d 2 6）を用いた。

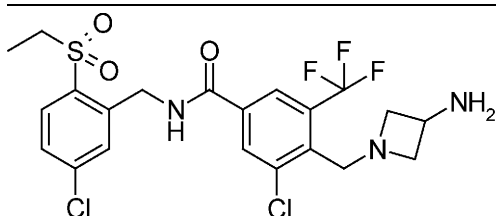
【 0 6 2 7 】

[実施例 4 6 5]

化合物 D D - 5 7

20

4 - [(3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) メチル] - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B - 5 7 と同様の条件で、N- [1 - [[2 - クロロ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アゼチジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチル（化合物 d d 2 7）より、表題化合物を合成した。

30

L C M S : m / z 524 [M + H] +

H P L C 保持時間 : 1 . 1 0 分 (分析条件 D)

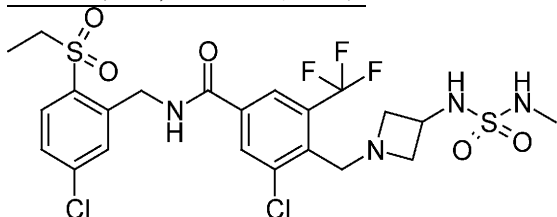
【 0 6 2 8 】

[実施例 4 6 6]

化合物 D D - 5 8

3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - [[3 - (メチルスルファモイルアミノ) アゼチジン - 1 - イル] メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

40



4 - [(3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) メチル] - 3 - クロロ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド（化合物 D D - 5 7 , 28 . 9 m g 、 0 . 0 4 9 6 m m o l ） 、 N - メチル - 2 - オキ

50

ソー 1, 3-オキサゾリジン-3-スルホンアミド (15.3 mg, 0.0849 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 ml) に TEA (23 μ l, 0.166 mmol) を加え、65–80 °C にて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン) で精製し表題化合物 (20.0 mg, 65%) を無色固体として得た。ただし、N-メチル-2-オキソー 1, 3-オキサゾリジン-3-スルホンアミドは、特許 (WO 2009080638) 記載の方法に従って合成した。

LCMS: m/z 617 [M+H]⁺

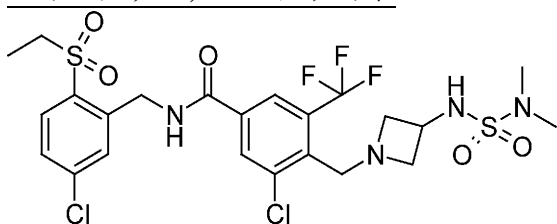
HPLC 保持時間: 1.48 分 (分析条件 D)

【0629】

[実施例 467]

化合物 DD-59

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[3-(ジメチルスルファモイルアミノ)アゼチジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



4-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 DD-57, 39.7 mg, 0.0603 mmol) の DMF 溶液 (0.5 ml) に、氷冷下、塩化 N, N-ジメチルスルファモイル (17.3 mg, 0.121 mmol) および TEA (34.0 μ l, 0.241 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温に戻して 2.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n-ヘキサン) で精製し表題化合物 (22.6 mg, 59%) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 631 [M+H]⁺

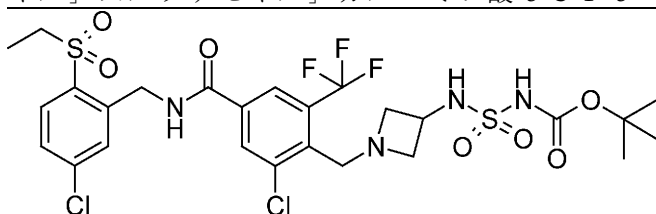
HPLC 保持時間: 1.45 分 (分析条件 D)

【0630】

[実施例 468]

化合物 dd28

N-[[1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]アゼチジン-3-イル]スルファモイル]カルバミン酸 tert-ブチル



化合物 DD-58 と同様の条件で、4-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 DD-57) より、表題化合物を合成した

。ただし、N-メチル-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-スルホンアミドの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1, 4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニドを用いた。

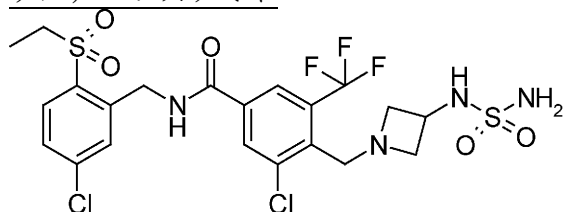
ただし、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[4-(ジメチルアザニウミリデン)-1, 4-ジヒドロピリジン-1-イルスルホニル]アザニドは、文献(Organic Letters、第3巻、第2241-2243頁、2001年)記載の方法に従って合成した。

【0631】

[実施例469]

化合物DD-60

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4-[[3-(スルファモイルアミノ) アゼチジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物B-57と同様の条件で、N-[[1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] アゼチジン-3-イル] スルファモイル] カルバミン酸tert-ブチル (化合物dd28) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 603 [M+H]⁺

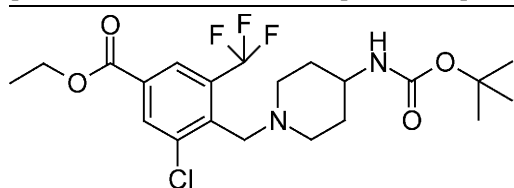
HPLC保持時間: 1.32分 (分析条件D)

【0632】

[実施例470]

化合物dd29

3-クロロ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル



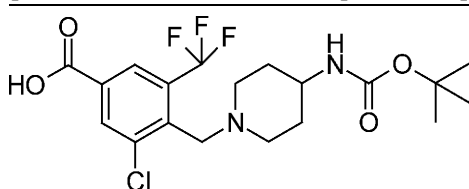
化合物b32と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (化合物d7) より、表題化合物を合成した。ただし、N-[[(2S) -ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルを用い、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。

【0633】

[実施例471]

化合物dd30

3-クロロ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメチル) 安息香酸



10

20

30

40

50

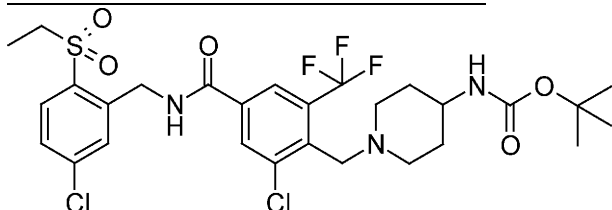
化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 d d 2 9)より、表題化合物を合成した。

【0634】

[実施例 472]

化合物 d d 3 1

N-[1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 t e r t -ブチル



10

化合物 A-14 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩(化合物 a 3)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-ブromo-3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-クロロ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 d d 3 0)を用い、溶媒として DMF の代わりに DCM を用いた。

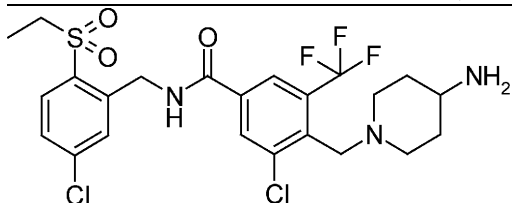
20

【0635】

[実施例 473]

化合物 D D -6 1

4-[(4-アミノピペリジン-1-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



30

化合物 B-57 と同様の条件で、N-[1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-4-イル]カルバミン酸 t e r t -ブチル(化合物 d d 3 1)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 552 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.44 分(分析条件 F)

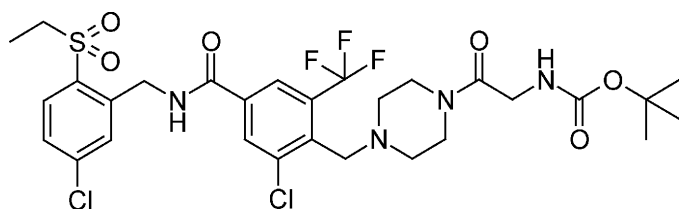
【0636】

[実施例 474]

化合物 d d 3 2

N-[2-[4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル]カルバミン酸 t e r t -ブチル

40



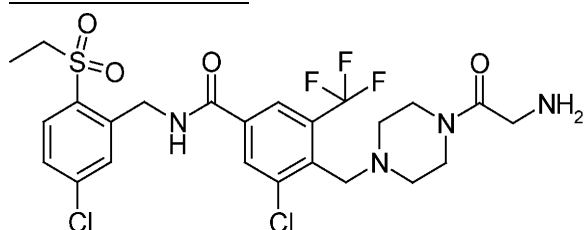
化合物DD-1と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-1)より、表題化合物を合成した。ただし、1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]酢酸を用い、HB TUの代わりにHA TUを用いて行った。

【0637】

[実施例475]

化合物DD-62

4-[[4-(2-アミノアセチル)ピペラジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



N-[[2-[4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]-2-オキシエチル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物dd32, 61mg, 0.088mmol)のDCM溶液(0.9ml)に、4N塩酸/1,4-ジオキサン溶液(0.9ml)を加え、室温で30分攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM)で精製し、表題化合物(35mg, 67%)を無色固体として得た。

LCMS: m/z 595 [M+H]⁺

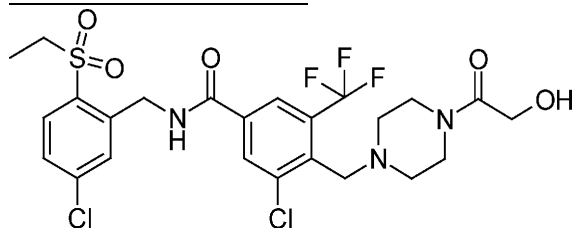
HPLC保持時間: 0.53分(分析条件F)

【0638】

[実施例476]

化合物DD-63

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物DD-1と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-1)より、表題化合物を合成した。ただし、1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに2-ヒドロキシ酢酸を用い、HB TUの代わりにHA TUを用いて行った。

LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

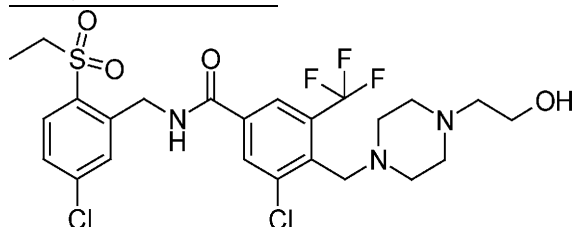
HPLC 保持時間: 0.68 分 (分析条件 F)

【0639】

[実施例 477]

化合物 DD-64

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

化合物 H-5 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 D-1) より、表題化合物を合成した。ただし、ヨードエタンの代わりに 2-ブromoエタノールを用いた。また、トリエチルアミンを添加して行った。

20

LCMS: m/z 582 $[M+H]^+$

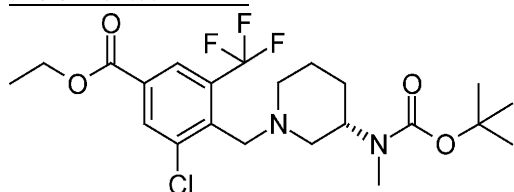
HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 F)

【0640】

[実施例 478]

化合物 dd33

3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



30

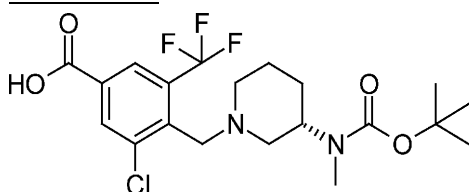
化合物 b32 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル (化合物 d7) より、表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの代わりに、N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

【0641】

[実施例 479]

化合物 dd34

3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



40

化合物 b8 と同様の条件で、3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-

50

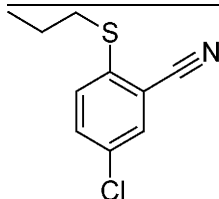
メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物dd33)より、表題化合物を合成した。

【0642】

[実施例480]

化合物dd35

5-クロロ-2-プロピルスルファニルベンゾニトリル



10

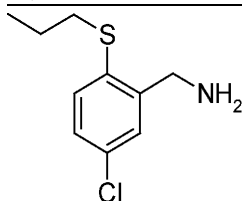
化合物a1と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、エタンチオールに代わりプロパン-1-チオールを用いた。

【0643】

[実施例481]

化合物dd36

(5-クロロ-2-プロピルスルファニルフェニル)メタンアミン



20

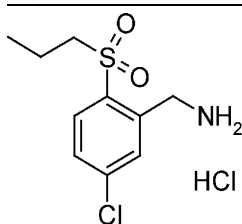
化合物a2と同様の条件で、5-クロロ-2-プロピルスルファニルベンゾニトリル(化合物dd35)より、表題化合物を合成した。

【0644】

[実施例482]

化合物dd37

(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩



30

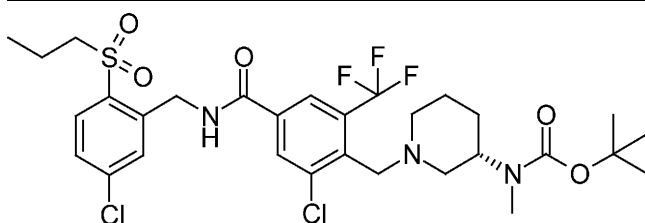
化合物a3と同様の条件で、(5-クロロ-2-プロピルスルファニルフェニル)メタンアミン(化合物dd36)より、表題化合物を合成した。

【0645】

[実施例483]

化合物dd38

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル



40

化合物A-14と同様の条件で、(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル)メ

50

タンアミン塩酸塩（化合物 d d 3 7）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸の代わりに、3-クロロ-4-[[(3 S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル]-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸（化合物 d d 3 4）を用いた。

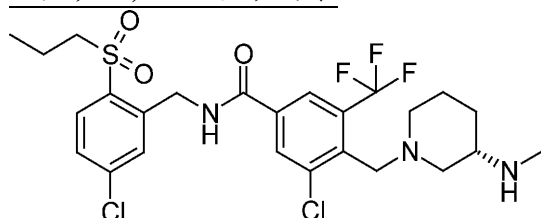
【0646】

[実施例 484]

化合物 D D-65

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

10



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3 S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-プロピルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t e r t -

20

LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

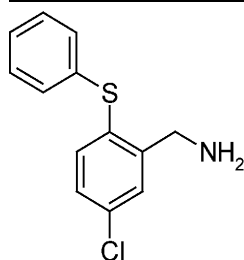
HPLC 保持時間: 0.59 分 (分析条件 F)

【0647】

[実施例 485]

化合物 d d 39

(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル) メタンアミン



30

化合物 d d 35、d d 36 と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、化合物 d d 35 の条件においては、プロパン-1-チオール代わりにベンゼンチオールを用いた。

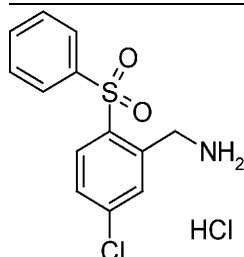
【0648】

[実施例 486]

化合物 d d 40

[2-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロフェニル] メタンアミン塩酸塩

40



化合物 a 9、a 10、a 11 と同様の条件で、(5-クロロ-2-フェニルスルファニ

50

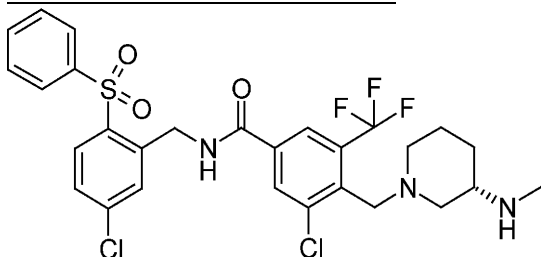
ルフェニル)メタンアミン(化合物dd39)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物a9の条件においては、トリエチルアミンを添加して行った。

【0649】

[実施例487]

化合物DD-66

N-[[2-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロフェニル]メチル]-3-クロロ-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

化合物dd38、DD-65と同様の条件で、[2-(ベンゼンスルホニル)-5-クロロフェニル]メタンアミン塩酸塩(化合物dd40)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 614 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.61分(分析条件F)

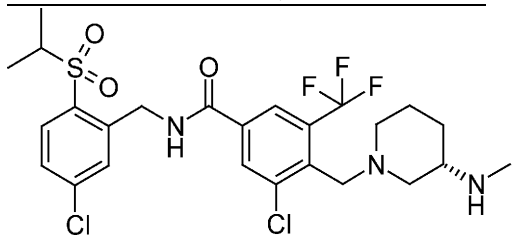
20

【0650】

[実施例488]

化合物DD-67

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-プロパン-2-イルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



30

化合物dd35、dd36、dd37、dd38、DD-65と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンズニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、dd35の条件においては、プロパン-1-チオールの代わりにプロパン-2-チオールを用いた。

LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

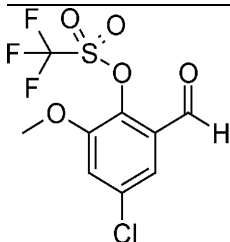
HPLC保持時間: 0.60分(分析条件F)

【0651】

[実施例489]

化合物dd41

トリフルオロメタンスルホン酸(4-クロロ-2-ホルミル-6-メトキシフェニル)



40

5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(403mg、2.16

50

mmol) のピリジン溶液 (7 ml) にトリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメチルスルホニル (688 mg、2.44 mmol) を加え、窒素雰囲気下氷冷下にて30分攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られ残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し表題化合物 (648 mg, 94%) を淡黄色油状物質として得た。

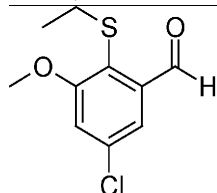
LCMS: m/z 319 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.87 分 (分析条件 A)

【0652】

[実施例 490]

化合物 dd42

5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシベンズアルデヒド



トリフルオロメタンスルホン酸 (4-クロロ-2-ホルミル-6-メトキシフェニル) (化合物 dd41, 319 mg, 0.709 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (2.5 ml) にトリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) (66.8 mg, 0.0729 mmol)、(5-ジフェニルホスファニル-9,9-ジメチルキサンテン-4-イル)-ジフェニルホスファン (83.9 mg, 0.145 mmol)、DIPEA (0.362 ml, 2.13 mmol) およびエタンチオール (0.210 ml, 2.84 mmol) を加え、100℃にて15分攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し表題化合物 (135 mg, 83%) を黄色油状物質として得た。

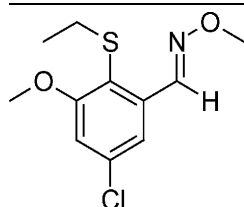
LCMS: m/z 231 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 2.64 分 (分析条件 D)

【0653】

[実施例 491]

化合物 dd43

(E)-1-(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシフェニル)-N-メトキシメタンイミン



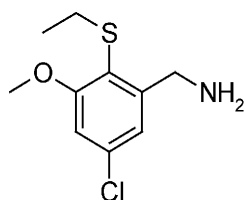
化合物 a7 と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシベンズアルデヒド (化合物 dd42) より、表題化合物を合成した。

【0654】

[実施例 492]

化合物 dd44

(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシフェニル)メタンアミン



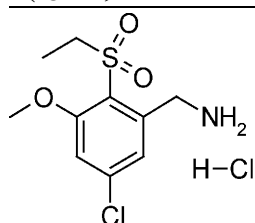
化合物 a 8 と同様の条件で、(E)-1-(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシフェニル)-N-メトキシメタンイミン (化合物 dd43) より、表題化合物を合成した。

【0655】

[実施例 493]

化合物 dd45

(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メタンアミン塩酸塩



(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシフェニル)メタンアミン (化合物 dd44、105 mg、0.452 mmol)、TEA (94.0 μ l、0.678 mmol) の THF 溶液 (1.5 ml) に Boc₂O (121 mg、0.553 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温にて 30 分撹拌した。反応混合物に 10% クエン酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシフェニル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの粗生成物 (182 mg) を灰色固体として得た。

得られた N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メトキシフェニル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの粗生成物 (148 mg) の EtOAc 溶液 (1.5 ml) に、氷冷下 m-CPBA (233 mg、0.876 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温に戻して 30 分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの粗生成物を得た。

上記で得られた N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの粗生成物の MeOH/EtOAc 溶液 (60 μ l/0.75 ml) に 4N 塩酸/酢酸エチル溶液 (0.760 ml、3.04 mmol) を加え、60℃で 3 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した固体を酢酸エチルで洗浄し、表題化合物 (99.8 mg、90%) を無色個体として得た。

LCMS: m/z 264 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.59 分 (分析条件 D)

【0656】

[実施例 494]

化合物 dd46

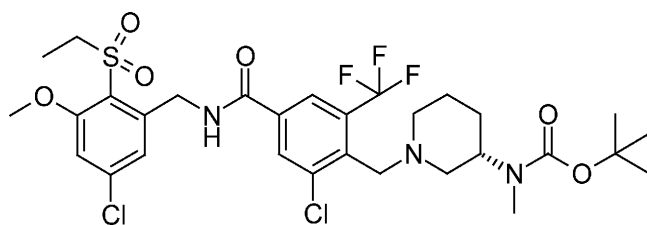
N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル

10

20

30

40



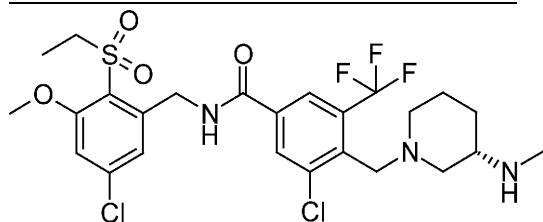
化合物 b b 1 0 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 d d 4 5）より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 b 3）の代わりに、3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 d d 3 4）を用いた。

【0657】

[実施例495]

化合物 D D - 6 8

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 B - 5 7 と同様の条件で、（N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル（化合物 d d 4 6）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 596 [M+H]⁺

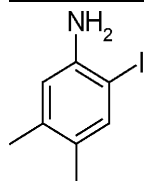
HPLC 保持時間: 1.43 分 (分析条件 D)

【0658】

[実施例496]

化合物 d d 4 7

2-ヨード-4, 5-ジメチルアニリン



3, 4-ジメチルアニリン (893 mg、7.37 mmol) および炭酸水素ナトリウム (683 mg、8.14 mmol) の MeOH/水の混合溶液 (7 ml/7 ml) にヨウ素 (2.06 g、8.11 mmol) を 10 回に分けて加え、窒素雰囲気下室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジクロロメタンで抽出した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、表題化合物 (1.54 g、85%) を茶色固体として得た。

LCMS: m/z 248 [M+H]⁺

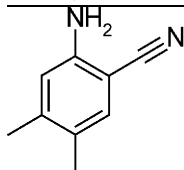
H P L C 保持時間：1. 9 1 分（分析条件 D）

【0659】

[実施例 497]

化合物 dd 48

2-アミノ-4, 5-ジメチルベンズニトリル



10

2-ヨード-4, 5-ジメチルアニリン（化合物 dd 46、1. 53 g、6. 21 mmol）の DMF 溶液（20 ml）にシアン化銅（I）（1. 24 g、12. 4 mmol）を加え、150-160℃にて1. 5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、10%アンモニア水溶液（30 ml）および DCM（30 ml）を加え、不溶物をセライト濾過で濾去し、DCMで洗浄した。濾液の有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し表題化合物（796 mg, 88%）を茶色固体として得た。

LCMS: m/z 147 [M+H]⁺

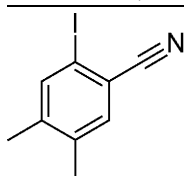
H P L C 保持時間：0. 66 分（分析条件 A）

【0660】

[実施例 498]

化合物 dd 49

2-ヨード-4, 5-ジメチルベンズニトリル



20

2-アミノ-4, 5-ジメチルベンズニトリル（化合物 dd 48、682 mg、4. 67 mmol）の 2, 2, 2-トリフルオロエタノール／TFA 溶液（27 ml / 2. 7 ml）に、水（2 ml）に溶解させた亜硝酸ナトリウム（392 mg、5. 68 mmol）を加え、窒素雰囲気下室温にて攪拌した。20分後、ヨウ化カリウム（2. 30 g、13. 9 mmol）を加え、さらに1. 5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し表題化合物（694 mg, 58%）を淡黄色固体として得た。

30

LCMS: m/z 258 [M+H]⁺

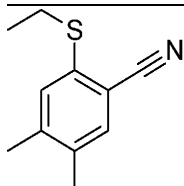
H P L C 保持時間：0. 85 分（分析条件 A）

【0661】

[実施例 499]

化合物 dd 50

2-エチルスルファニル-4, 5-ジメチルベンズニトリル



40

50

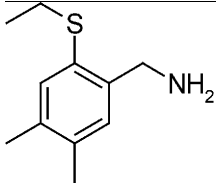
化合物 d d 4 2 と同様の条件で、2-エチル-4,5-ジメチルベンズニトリル（化合物 d d 4 9）より、表題化合物を合成した。

【0662】

[実施例500]

化合物 d d 5 1

(2-エチルスルファニル-4,5-ジメチルフェニル)メタンアミン



10

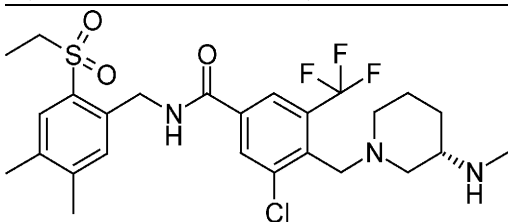
化合物 a 2 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-4,5-ジメチルベンズニトリル（化合物 d d 5 0）より、表題化合物を合成した。

【0663】

[実施例501]

化合物 D D - 6 9

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メトキシフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



20

化合物 d d 4 4、d d 4 5、d d 4 6、D D - 6 8 と同様の条件で、(2-エチルスルファニル-4,5-ジメチルフェニル)メタンアミン（化合物 d d 5 1）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 560 [M+H]⁺

30

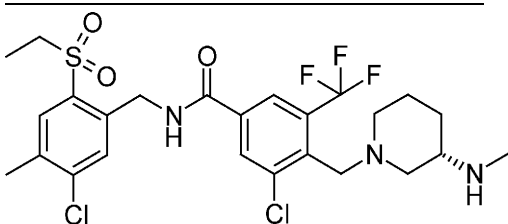
HPLC 保持時間: 1.51 分 (分析条件 D)

【0664】

[実施例502]

化合物 D D - 7 0

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニル-4-メチルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



40

化合物 d d 4 1、d d 4 2、d d 4 3、d d 4 4、d d 4 5、d d 4 6、D D - 6 8 と同様の条件で、5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンズアルデヒドより、表題化合物を合成した。ただし、d d 4 2 の条件においては、温度は 80℃で行った。

LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.59 分 (分析条件 A)

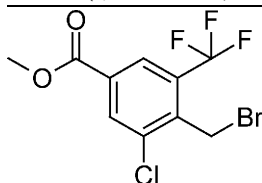
【0665】

50

[実施例 503]

化合物 dd 52

4- (ブロモメチル) - 3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル



化合物 dd 16 と同様の条件で、3-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) - 5- (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (化合物 dd 7) より、表題化合物を合成した。

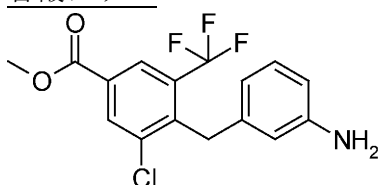
10

【0666】

[実施例 504]

化合物 dd 53

4- [(3-アミノフェニル) メチル] - 3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル



20

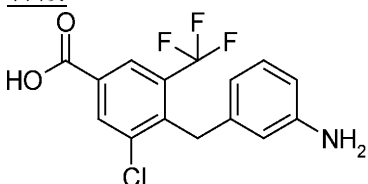
化合物 bb 1 と同様の条件で、4- (ブロモメチル) - 3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (化合物 dd 52) より、表題化合物を合成した。

【0667】

[実施例 505]

化合物 dd 54

4- [(3-アミノフェニル) メチル] - 3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸



30

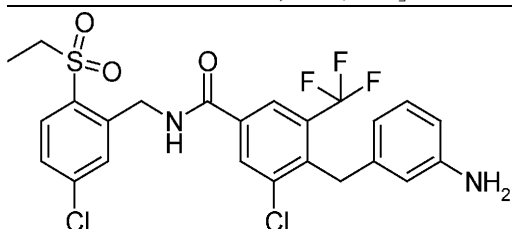
化合物 b 8 と同様の条件で、4- [(3-アミノフェニル) メチル] - 3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (化合物 dd 53) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてエタノールの代わりにメタノールを用いた。

【0668】

[実施例 506]

化合物 DD-71

4- [(3-アミノフェニル) メチル] - 3-クロロ-N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド



40

化合物 A-21 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メタソルホン塩酸塩 (化合物 a 3) より、表題化合物を合成した。ただし、3- (トリフルオロメチル) 安息香酸の代わりに、4- [(3-アミノフェニル) メチル] - 3-クロロ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 dd 54) を用いた。

50

LCMS: m/z 545 [M+H]⁺

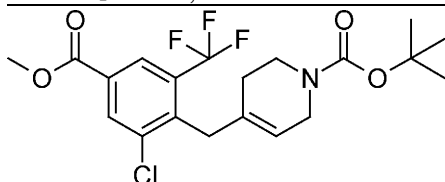
HPLC 保持時間: 0.81 分 (分析条件 F)

【0669】

[実施例 507]

化合物 dd55

4-[[2-クロロ-4-メトキシカルボニル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]
メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



10

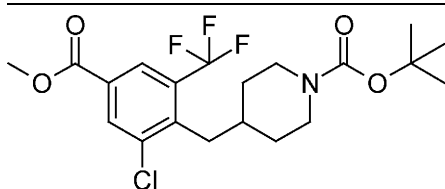
化合物 bb1 と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル (化合物 dd52) より、表題化合物を合成した。ただし、(3-アミノフェニル)ボロン酸の代わりに、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いた。

【0670】

[実施例 508]

化合物 dd56

4-[[2-クロロ-4-メトキシカルボニル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]
メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



20

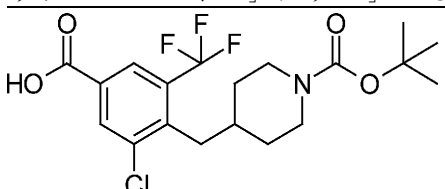
化合物 bb4 と同様の条件で、4-[[2-クロロ-4-メトキシカルボニル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 dd55) より、表題化合物を合成した。

【0671】

[実施例 509]

化合物 dd57

3-クロロ-4-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペ
リジン-4-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



30

40

化合物 b8 と同様の条件で、4-[[2-クロロ-4-メトキシカルボニル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 dd56) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてエタノールの代わりにメタノールを用いた。

【0672】

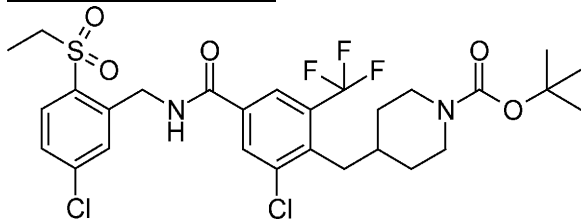
[実施例 510]

化合物 dd58

4-[[2-クロロ-4-[[5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル]メチルカル
バモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-1-カルボン

50

酸 t e r t - ブチル



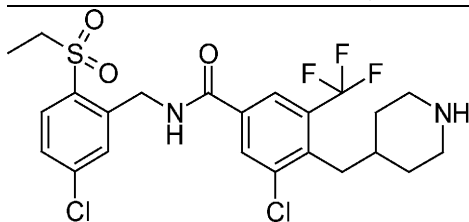
化合物 A-21 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタ
ンアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、3-（トリフルオ
ロメチル）安息香酸の代わりに、3-クロロ-4-[[1-[(2-メチルプロパン-2-
-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-イル]メチル]-5-（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 d d 5 7）を用いた。

【0673】

[実施例 511]

化合物 D D-72

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピ
ペリジン-4-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチル
スルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メ
チル]ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t - ブチル（化合物 d d 5 8）より、表題化
合物を合成した。

LCMS: m/z 537 [M+H]⁺

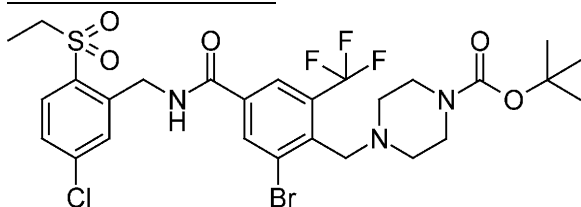
HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 F)

【0674】

[実施例 512]

化合物 e e 1

4-[[2-ブロモ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカル
バモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン
酸 t e r t - ブチル



化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホ
ニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化
合物 e 7）より表題化合物を合成した。ただし、（S）-1-ピロリジン-2-イルメチル
-カルバミン酸 t e r t - ブチルの代わりにピペラジン-1-カルボン酸 t e r t - ブチ
ルを用い、溶媒として T H F の代わりにクロロホルムを用いた。

【0675】

[実施例 513]

化合物 E E-1

10

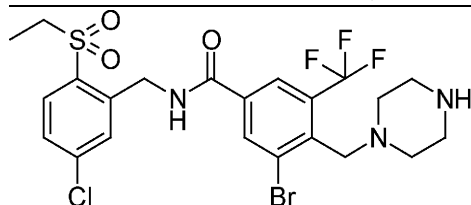
20

30

40

50

3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-57と同様の条件で、4-[[2-ブロモ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物ee1)より表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 582 [M+H]⁺
HPLC保持時間: 0.53分(分析条件A)

【0676】

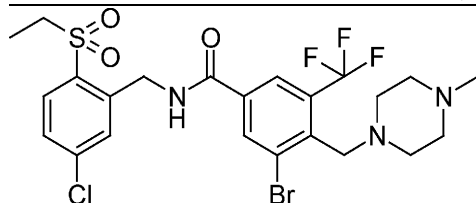
[実施例514]

化合物b32と同様の条件で、3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物e7)より化合物EE-2とEE-3を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチルカルバミン酸tert-ブチルの代わりに1-メチルピペラジンをを用い、溶媒としてTHFの代わりにクロロホルムを用いた。

【0677】

化合物EE-2

3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

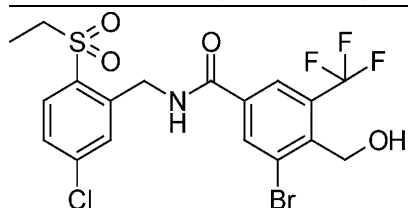


LCMS: m/z 596 [M+H]⁺
HPLC保持時間: 0.53分(分析条件A)

【0678】

化合物EE-3

3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



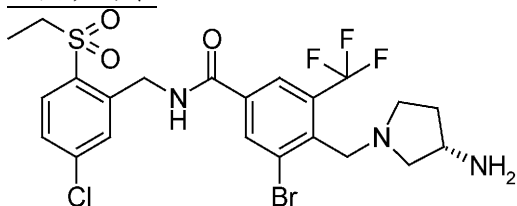
LCMS: m/z 514 [M+H]⁺
HPLC保持時間: 0.73分(分析条件A)

【0679】

[実施例515]

化合物 E E - 4

4 - [[(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



10

化合物 e e 1、E E - 1 と同様の条件で、3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - ホルミル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 e 7) より表題化合物を合成した。ただし、化合物 e e 1 の条件において、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルの代わりに N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチルを用いた。

LCMS : m/z 582 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.50 分 (分析条件 A)

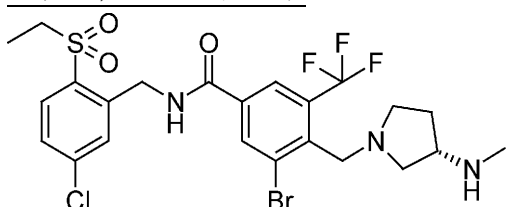
【0680】

[実施例 516]

20

化合物 E E - 5

3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - [[(3 S) - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド



30

化合物 e e 1、E E - 1 と同様の条件で、3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - ホルミル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 e 7) より表題化合物を合成した。ただし、化合物 e e 1 の条件において、ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルの代わりに N - メチル - N - [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸 t e r t - ブチルを用いた。

LCMS : m/z 596 [M+H]⁺

HPLC 保持時間 : 0.53 分 (分析条件 A)

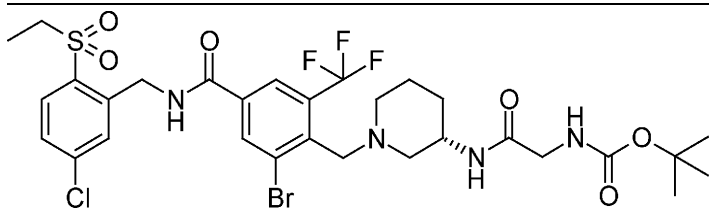
【0681】

[実施例 517]

40

化合物 e e 2

N - [2 - [[(3 S) - 1 - [[2 - ブロモ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 3 - イル] アミノ] - 2 - オキシエチル] カルバミン酸 t e r t - ブチル



50

化合物 D D - 1 と同様の条件で、4 - [[(3 S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 E - 3) より表題化合物を合成した。ただし、1 H - ピロール - 2 - カルボン酸の代わりに 2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルアミノ] 酢酸を用い、縮合剤として H B T U の代わりに H A T U を用いた。

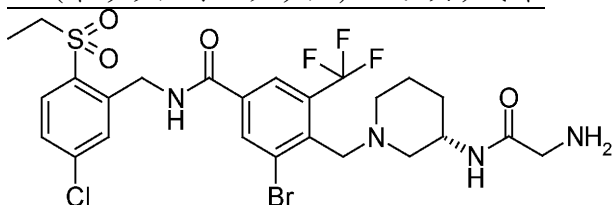
【 0 6 8 2 】

[実施例 5 1 8]

化合物 E E - 6

4 - [[(3 S) - 3 - [(2 - アミノアセチル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

10



化合物 B - 5 7 と同様の条件で、N - [2 - [[(3 S) - 1 - [[2 - ブロモ - 4 - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン - 3 - イル] アミノ] - 2 - オキソエチル] カルバミン酸 t e r t - ブチル (化合物 e e 2) より表題化合物を合成した。

20

L C M S : m / z 6 5 3 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 0 . 4 5 分 (分析条件 A)

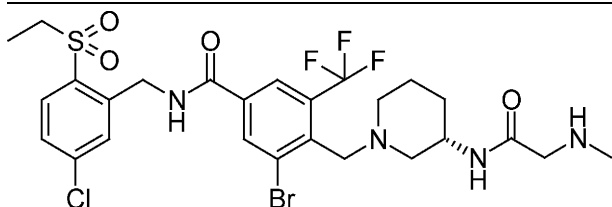
【 0 6 8 3 】

[実施例 5 1 9]

化合物 E E - 7

3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 4 - [[(3 S) - 3 - [[2 - (メチルアミノ) アセチル] アミノ] ピペリジン - 1 - イル] メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

30



化合物 e e 2 、 E E - 6 と同様の条件で、4 - [[(3 S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 E - 3) より表題化合物を合成した。ただし、化合物 e e 2 の条件において、2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルアミノ] 酢酸の代わりに 2 - [メチル - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] アミノ] 酢酸を用いた。

40

L C M S : m / z 6 6 7 [M + H] ⁺

H P L C 保持時間 : 0 . 4 6 分 (分析条件 A)

【 0 6 8 4 】

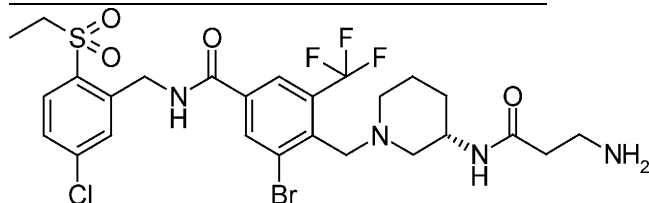
[実施例 5 2 0]

化合物 E E - 8

4 - [[(3 S) - 3 - (3 - アミノプロパノイルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - ブロモ - N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド

50

ル] - 3-ブromo-N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5-
- (トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 e e 2、E E - 6 と同様の条件で、4 - [[(3 S) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] メチル] - 3 - ブromo-N - [(5 - クロロ - 2 - エチルスルホニルフェニル) メチル] - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 E - 3) より表題化合物を合成した。ただし、化合物 e e 2 の条件において、2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルアミノ] 酢酸の代わりに 3 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニルアミノ] プロパン酸を用いた。

10

LCMS: m/z 667 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.44 分 (分析条件 A)

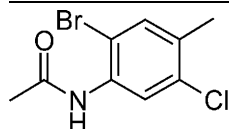
【0685】

[実施例 521]

化合物 g g 1

20

N - (2-ブromo-5-クロロ-4-メチルフェニル) アセトアミド



3-クロロ-4-メチルアニリン (5.0 g, 35.3 mmol)、ピリジン (4.3 ml, 53.0 mmol) の EtOAc 溶液 (35 ml) を 0 度に冷却し、無水酢酸 (5.0 ml, 53.0 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸水溶液で 4 回洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して N - (3-クロロ-4-メチルフェニル) アセトアミドの粗生成物を得た。得られた粗生成物の酢酸溶液 (35 ml) を 0 度に冷却し、臭素 (3.4 ml, 67.1 mmol) の酢酸溶液 (3.4 ml) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応混合液に DCM を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた固体を DCM と n-ヘキサンとの混合溶媒から再結晶させ、表題化合物 (7.9 g, 85%, 2 工程) を無色固体として得た。

30

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.40 (1H, s), 7.49 (1H, brs), 7.39 (1H, s), 2.31 (3H, s), 2.23 (3H, s).

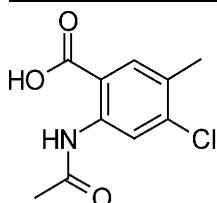
【0686】

40

[実施例 522]

化合物 g g 2

2-アセトアミド-4-クロロ-5-メチル安息香酸



N - (2-ブromo-5-クロロ-4-メチルフェニル) アセトアミド (化合物 g g 1,

50

7.90 g, 30.1 mmol) の THF 溶液 (150 ml) を -78 度に冷却し、窒素雰囲気下 1.6 M n-ブチルリチウム / n-ヘキサン 溶液 (41.4 ml, 66.2 mmol) を加え、30 分攪拌した。反応混合液に二酸化炭素ガスを通気させた後、室温で 15 時間攪拌した。反応溶液に DCM を加え、1 N 塩酸水溶液を加え酸性にした後、有機層を分離した。有機層を減圧濃縮して得られた固体を DCM で洗浄し、表題化合物 (2.55 g, 37%) を淡褐色固体として得た。

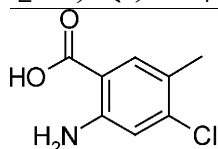
LCMS: m/z 228 [M+H]⁺
HPLC 保持時間: 1.28 分 (分析条件 E)

【0687】

[実施例 523]

化合物 g g 3

2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸



2-アセトアミド-4-クロロ-5-メチル安息香酸 (化合物 g g 2, 2.55 g, 11.2 mmol) の水溶液 (12 ml) に、水酸化ナトリウム (2.24 g, 56.0 mmol) を加え、加熱還流下 15 時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、35% 塩酸水溶液で溶液の pH を 4 から 5 に調整した。析出した固体を濾取した後、水で洗浄し、表題化合物 (1.89 g, 91%) を黄色固体として得た。

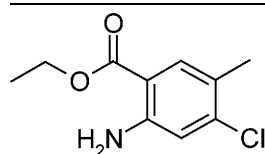
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.63 (1H, s), 6.83 (1H, s), 2.17 (3H, s).

【0688】

[実施例 524]

化合物 g g 4

2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸エチル



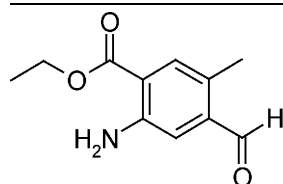
化合物 b 1 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸 (化合物 g g 3) より、表題化合物を合成した。

【0689】

[実施例 525]

化合物 g g 5

2-アミノ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル



化合物 b 28、b 29、b 30 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸エチル (化合物 g g 4) より、表題化合物を合成した。ただし、AD-mix-α の代わりに AD-mix-β を用いた。

【0690】

[実施例 526]

化合物 g g 6

10

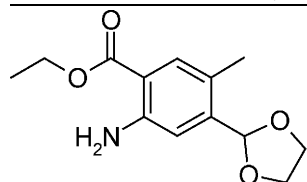
20

30

40

50

2-アミノ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-メチル安息香酸エチル



2-アミノ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 5, 1.32 g, 6.22 mmol）のトルエン溶液（62 ml）にエタン-1,2-ジオール（1.73 ml, 31.1 mmol）、4-メチルベンゼンスルホン酸（118 mg, 0.62 mmol）を加え、120度で15時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え溶液を塩基性に調整した。得られた水溶液をEtOAcで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.25 g, 80%）を淡褐色固体として得た。

10

LCMS: m/z 252 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.42分（分析条件E）

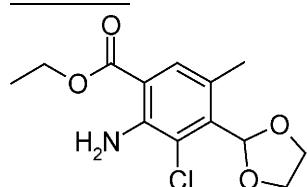
【0691】

〔実施例527〕

20

化合物 g g 7

2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-メチル安息香酸エチル



化合物 d 6 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 6）より、表題化合物を合成した。

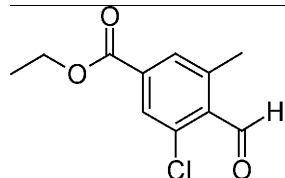
30

【0692】

〔実施例528〕

化合物 g g 8

3-クロロ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル



化合物 b 3 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 7）より、表題化合物を合成した。

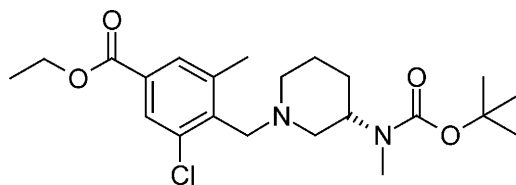
40

【0693】

〔実施例529〕

化合物 g g 9

3-クロロ-5-メチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸エチル



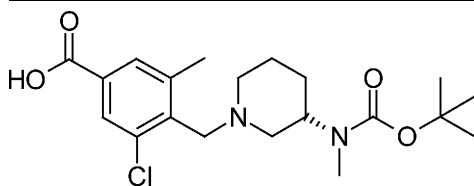
化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 8）より、表題化合物を合成した。ただし、（S）-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-メチル-N-〔（3S）-ピペリジン-3-イル〕カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。また、温度は 0 度で行った。

【0694】

〔実施例 530〕

化合物 g g 10

3-クロロ-5-メチル-4-〔〔（3S）-3-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕安息香酸



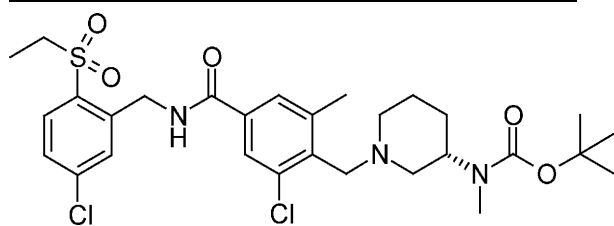
化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-5-メチル-4-〔〔（3S）-3-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕安息香酸エチル（化合物 g g 9）より、表題化合物を合成した。

【0695】

〔実施例 531〕

化合物 g g 11

N-〔（3S）-1-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-メチルフェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル〕-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル



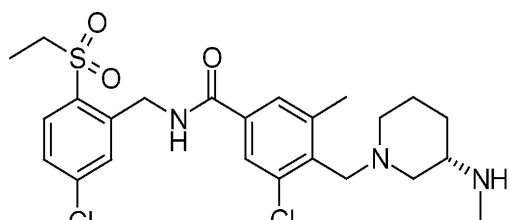
化合物 A-14 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-メチル-4-〔〔（3S）-3-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕安息香酸（化合物 g g 10）を用いた。

【0696】

〔実施例 532〕

化合物 G G-1

3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-メチル-4-〔〔（3S）-3-（メチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕メチル〕ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6-メチルフェニル] メチル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物 gg 11) より、表題化合物を合成した。

L C M S : m/z 5 1 2 [M+H]⁺

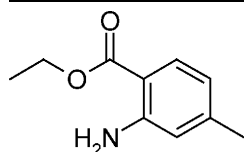
H P L C 保持時間：0.48 分（分析条件 F）

【 0 6 9 7 】

[实施例 5 3 3]

化合物 $g_1 g_2$

2-アミノ-4-メチル安息香酸エチル



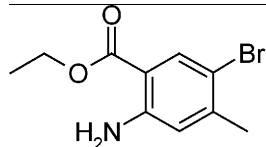
化合物 b 1 と同様の条件で、2-アミノ-4-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。

【 0 6 9 8 】

[实施例 534]

化合物 $\text{g g } 1 \ 3$

2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル



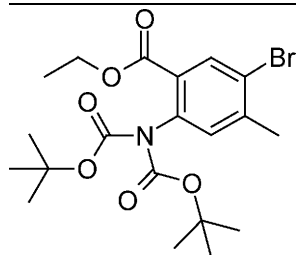
化合物 d 6 と同様の条件で、2-アミノ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 g g 1 2）より、表題化合物を合成した。ただし、N C S の代わりに N B S を用いた。また、温度は室温で行った。

【 0 6 9 9 】

[实施例 535]

化合物 g g 1 4

2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブ
 モ-4-メチル安息香酸エチル



2-アミノ-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル（化合物g g 13, 13.1g, 50.8mmol）のTHF溶液（250ml）に4-ジメチルアミノピリジン（1.24g, 10.2mmol）を加え0度に冷却した後、二炭酸ジ-tert-ブチル（26.6g, 121.8mmol）を加え、室温で40時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮

した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（21.2 g, 91%）を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ : 8.18 (1H, s), 7.05 (1H, s), 4.31 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.43 (3H, s), 1.39 (18H, s), 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

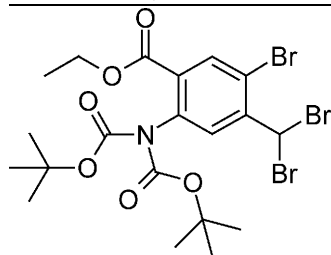
【0700】

[実施例536]

化合物 gg15

2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-(ジブロモメチル)安息香酸エチル

10



化合物 b35 と同様の条件で、2-〔bis〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 gg14）より、表題化合物を合成した。

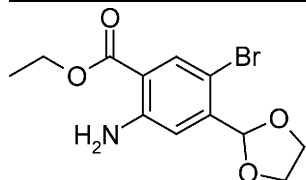
20

【0701】

[実施例537]

化合物 gg16

2-アミノ-5-ブロモ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)安息香酸エチル



30

2-〔bis〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-(ジブロモメチル)安息香酸エチル（化合物 gg15, 20.3 g, 32.9 mmol）の水／アセトン混合溶液（330 ml, 1:2）に硝酸銀（I）（27.9 g, 164 mmol）を加え、65度で1時間攪拌した後、反応混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し粗生成物として2-〔bis〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチルと2-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ〕-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチルの混合物（15.4 g）を淡黄色固体として得た。得られた粗生成物のトルエン溶液（330 ml）に、エチレングリコール（0.9 ml, 16.1 mmol）、パラトルエンスルホン酸（627 mg, 3.29 mmol）を加え、加熱還流下で15時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（3.50 g, 34%）を黄色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ : 8.03 (1H, s), 6.93 (1H, s), 5.98 (1H, s), 5.78 (2H, brs), 4.33 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.05-4.15 (4H, m), 1.39 (3H, t, $J=7.1$

50

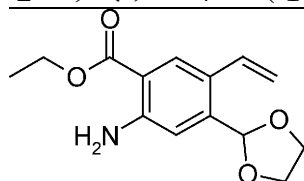
H z) .

【0702】

[実施例538]

化合物 g g 1 7

2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-エテニル安息香酸エチル



10

2-アミノ-5-ブromo-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)安息香酸エチル (化合物 g g 1 6, 1.00 g, 3.16 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(145 mg, 0.160 mmol)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(97.0 mg, 0.320 mmol)のアセトニトリル溶液(32 ml)に、トリn-ブチル(エテニル)スズ(1.11 ml, 3.80 mmol)を加え、90度で15時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却しEtOAcを加え、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(615 mg, 74%)を黄色固体として得た。

20

LCMS: m/z 264 [M+H]⁺

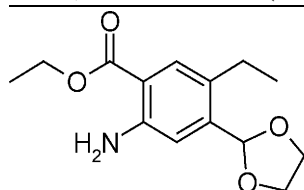
HPLC保持時間: 1.59分(分析条件E)

【0703】

[実施例539]

化合物 g g 1 8

2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-エチル安息香酸エチル



30

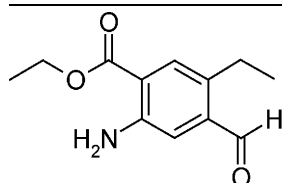
化合物 b b 4と同様の条件で、2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-エチル安息香酸エチル(化合物 g g 1 7)をより、表題化合物を合成した。

【0704】

[実施例540]

化合物 g g 1 9

2-アミノ-5-エチル-4-ホルミル安息香酸エチル



40

2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-エチル安息香酸エチル(化合物 g g 1 8, 480 mg, 1.81 mmol)にN-メチルピロリドン/水/硫酸の混合液(18 ml, 10:1:1)を加え、室温で30分攪拌した。反応混合液を水で希釈した後、EtOAcで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(370 mg, 92%)を黄色油状物質として得た。

50

LCMS: m/z 222 $[M+H]^+$

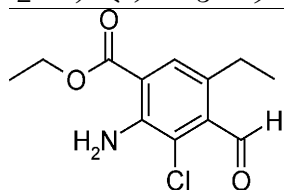
HPLC保持時間: 1.67分 (分析条件E)

【0705】

[実施例541]

化合物 gg20

2-アミノ-3-クロロ-5-エチル-4-ホルミル安息香酸エチル



10

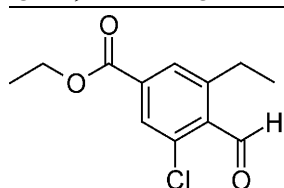
化合物 d6 と同様の条件で、2-アミノ-5-エチル-4-ホルミル安息香酸エチル (化合物 gg19) より、表題化合物を合成した。ただし、温度は室温で行った。

【0706】

[実施例542]

化合物 gg21

3-クロロ-5-エチル-4-ホルミル安息香酸エチル



20

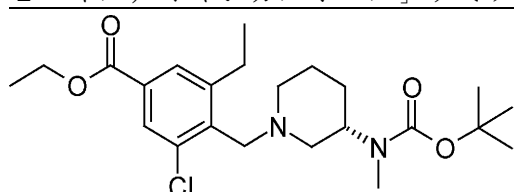
化合物 b31 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-5-エチル-4-ホルミル安息香酸エチル (化合物 gg20) より、表題化合物を合成した。

【0707】

[実施例543]

化合物 gg22

3-クロロ-5-エチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸エチル



30

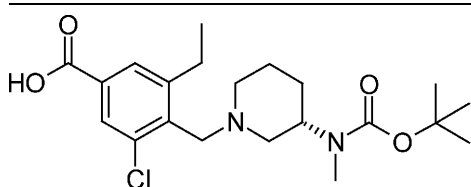
化合物 b32 と同様の条件で、3-クロロ-5-エチル-4-ホルミル安息香酸エチル (化合物 gg21) より、表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒は THF の代わりにクロロホルムを用いた。

【0708】

[実施例544]

化合物 gg23

3-クロロ-5-エチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸



40

化合物 b8 と同様の条件で、3-クロロ-5-エチル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸

50

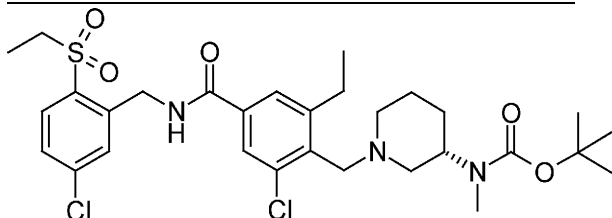
ルー〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕安息香酸(化合物 g g 2 2)より、表題化合物を合成した。

【0709】

〔実施例545〕

化合物 g g 2 4

N-〔(3S)-1-〔[2-クロロ-4-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-エチルフェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル



10

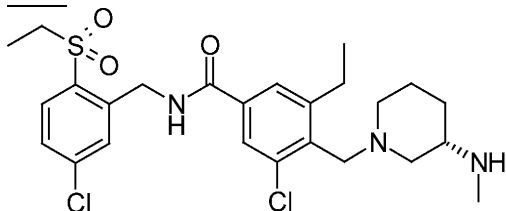
化合物A-14と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸の代わりに3-クロロ-5-エチル-4-〔〔(3S)-3-〔メチル-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕安息香酸(化合物 g g 2 3)を用いた。

【0710】

〔実施例546〕

化合物 G G - 2

3-クロロ-N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-エチル-4-〔〔(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル〕メチル〕ベンズアミド



30

化合物B-1と同様の条件で、N-〔(3S)-1-〔[2-クロロ-4-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-エチルフェニル〕メチル〕ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(化合物 g g 2 4)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 526 [M+H]⁺

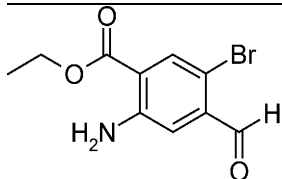
HPLC保持時間: 0.50分(分析条件F)

【0711】

〔実施例547〕

化合物 g g 2 5

2-アミノ-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチル



2-〔ビス〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕-5-ブロモ-4-(ジブロモメチル)安息香酸エチル(化合物 g g 1 5, 7.00g, 11.4 mmol)の水/アセトン混合溶液(112ml, 1:2)に硝酸銀(I)(9.7g,

50

56.8 mmol)を加え、65度で1時間攪拌した後、反応混合液をEtOAcで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し粗生成物として2-[ビス[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチルと2-[[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチルの混合物(3.53 g)を淡褐色固体として得た。得られた粗生成物のDCM溶液(94 ml)に、4M 塩酸/1,4-ジオキサン溶液(9.4 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基にした後、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた固体をDCMとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶させ、表題化合物(1.37 g, 51%, 2工程)を黄色固体として得た。

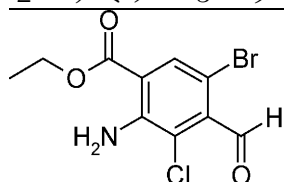
10

LCMS: m/z 272 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 1.79分(分析条件E)

【0712】

[実施例548]

化合物gg26

2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-4-ホルミル安息香酸エチル

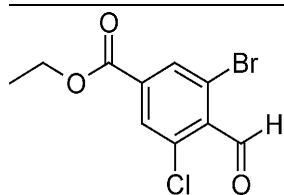
20

化合物d6と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-4-ホルミル安息香酸エチル(化合物gg25)より、表題化合物を合成した。また、温度は室温で行った。

【0713】

[実施例549]

化合物gg27

3-ブロモ-5-クロロ-4-ホルミル安息香酸エチル

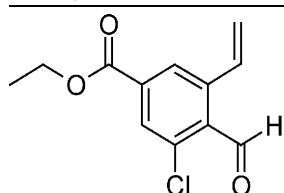
30

化合物b31と同様の条件で、2-アミノ-5-ブロモ-3-クロロ-4-ホルミル安息香酸エチル(化合物gg26)より、表題化合物を合成した。

【0714】

[実施例550]

化合物gg28

3-クロロ-5-エチニル-4-ホルミル安息香酸エチル

40

化合物gg17と同様の条件で、3-ブロモ-5-クロロ-4-ホルミル安息香酸エチル(化合物gg27)より、表題化合物を合成した。

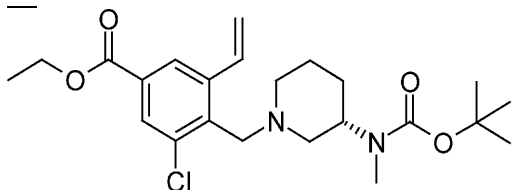
【0715】

[実施例551]

50

化合物 g g 2 9

3-クロロ-5-エテニル-4-[[(3 S) -3- [メチル- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息香酸エチル



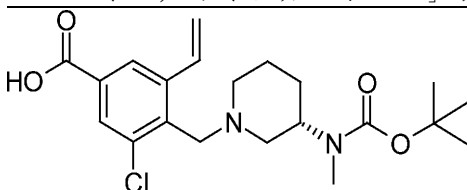
化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-5-エテニル-4-ホルミル安息香酸エチル（化合物 g g 2 8）より、表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチルカルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-メチル-N-[(3 S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

【0716】

[実施例 552]

化合物 g g 3 0

3-クロロ-5-エテニル-4-[[(3 S) -3- [メチル- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息香酸



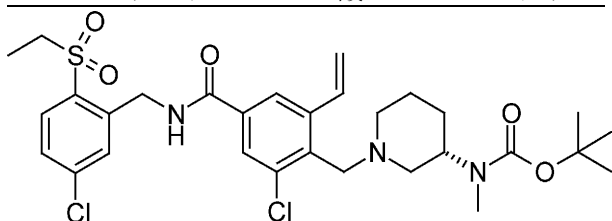
化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-5-エテニル-4-[[(3 S) -3- [メチル- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息香酸エチル（化合物 g g 2 9）より、表題化合物を合成した。

【0717】

[実施例 553]

化合物 g g 3 1

N-[(3 S) -1- [[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -6-エテニルフェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] -N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル



化合物 A-1 4 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブromo-3-トリフルオロメチル安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-エテニル-4-[[(3 S) -3- [メチル- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息香酸（化合物 g g 3 0）を用いた。

【0718】

[実施例 554]

化合物 G G-3

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -5-エテニル-4-[[(3 S) -3- (メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル] ベンズアミド

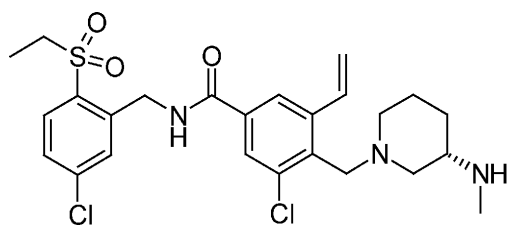
10

20

30

40

50



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-エテニルフェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物 gg31) より、表題化合物を合成した。

10

LCMS: m/z 524 [M+H]⁺

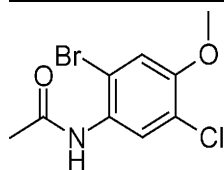
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 F)

【0719】

[実施例 555]

化合物 gg32

N-(2-ブロモ-5-クロロ-4-メトキシフェニル)アセトアミド



20

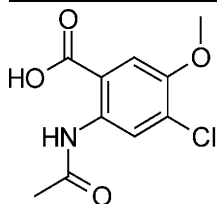
化合物 gg1 と同様の条件で、3-クロロ-4-メトキシアニリンより、表題化合物を合成した。

【0720】

[実施例 556]

化合物 gg33

2-アセトアミド-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸



30

化合物 gg2 と同様の条件で、N-(2-ブロモ-5-クロロ-4-メトキシフェニル)アセトアミド (化合物 gg32) より、表題化合物を合成した。

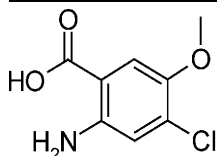
【0721】

[実施例 557]

化合物 gg34

2-アミノ-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸

40



化合物 gg3 と同様の条件で、2-アセトアミド-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸 (化合物 gg33) より、表題化合物を合成した。

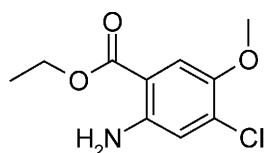
【0722】

[実施例 558]

化合物 gg35

2-アミノ-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸エチル

50



化合物 b 1 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸（化合物 g g 3 4）より、表題化合物を合成した。

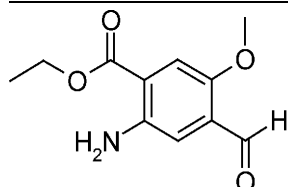
【0723】

[実施例 559]

化合物 g g 3 6

2-アミノ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル

10



化合物 b 2 8、b 2 9、b 3 0 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロ-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 3 5）より、表題化合物を合成した。ただし、b 2 9 の条件において A D-m i x-α の代わりに A D-m i x-β を用いた。

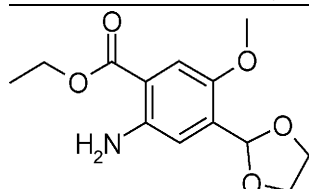
【0724】

[実施例 560]

20

化合物 g g 3 7

2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸エチル



化合物 g g 6 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 3 6）より、表題化合物を合成した。

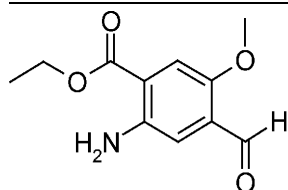
【0725】

30

[実施例 561]

化合物 g g 3 8

2-アミノ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル



化合物 g g 1 9 と同様の条件で、2-アミノ-4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 3 7）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 40 度でおこなった。

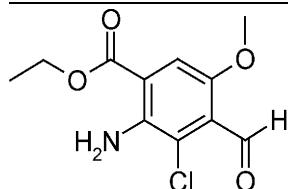
40

【0726】

[実施例 562]

化合物 g g 3 9

2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル



50

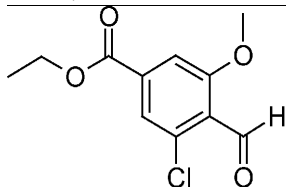
化合物 d 6 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 3 8）より、表題化合物を合成した。

【0727】

[実施例 563]

化合物 g g 4 0

3-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル



10

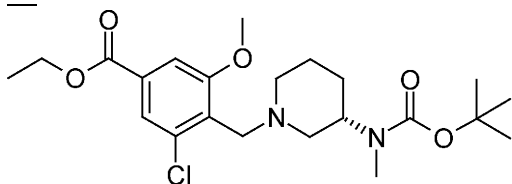
化合物 b 3 1 と同様の条件で、2-アミノ-3-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 3 9）より、表題化合物を合成した。

【0728】

[実施例 564]

化合物 g g 4 1

3-クロロ-5-メトキシ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸エチル



20

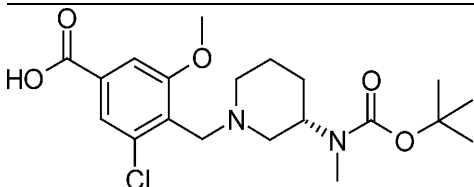
化合物 b 3 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 g g 4 0）より、表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチルカルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

【0729】

[実施例 565]

化合物 g g 4 2

3-クロロ-5-メトキシ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸



30

化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-5-メトキシ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]安息香酸エチル（化合物 g g 4 1）より、表題化合物を合成した。

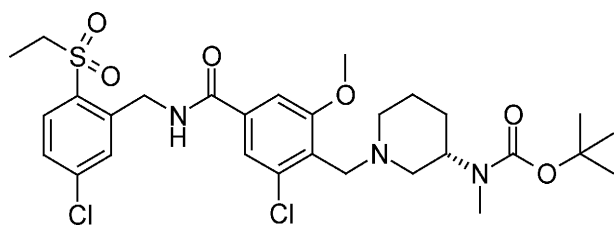
【0730】

[実施例 566]

化合物 g g 4 3

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-メトキシフェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル

40



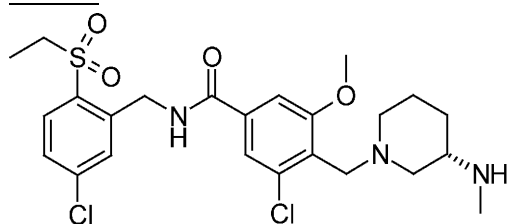
化合物 A-14 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-メトキシ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息香酸（化合物 g g 4 2）を用い、溶媒として DMF の代わりに DCM を用いた。

【0731】

[実施例 567]

化合物 GG-4

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-5-メトキシ-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル] ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル]-6-メトキシフェニル] メチル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル（化合物 g g 4 3）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 528 [M+H]⁺

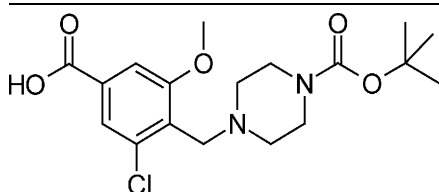
HPLC 保持時間: 0.41 分 (分析条件 F)

【0732】

[実施例 568]

化合物 gg 4 4

3-クロロ-5-メトキシ-4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペラジン-1-イル] メチル] 安息香酸



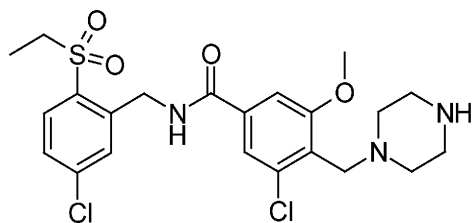
化合物 gg 4 1、gg 4 2 と同様の条件で、3-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシ安息香酸エチル（化合物 gg 4 0）より、表題化合物を合成した。ただし、gg 4 1 の条件において N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いた。

【0733】

[実施例 569]

化合物 GG-5

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-5-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イルメチル) ベンズアミド



化合物 gg 43、GG-4と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベン
ジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、gg 43の条件
において3-クロロ-5-メトキシ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチル
プロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] 安息
香酸（化合物 gg 42）の代わりに3-クロロ-5-メトキシ-4-[[4-[(2-メ
チルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペラジン-1-イル] メチル] 安息香酸
（化合物 gg 44）を用いた。

10

LCMS: m/z 500 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.44分（分析条件F）

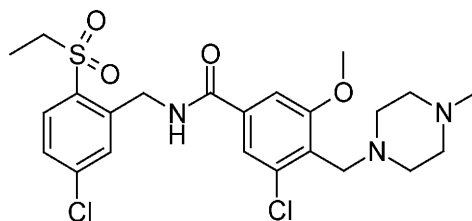
【0734】

〔実施例570〕

化合物 GG-6

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-メト
キシ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ベンズアミド

20



化合物 B-2と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニ
ルフェニル)メチル]-5-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンズアミ
ド（化合物 GG-5）より、表題化合物を合成した。

30

LCMS: m/z 514 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.47分（分析条件F）

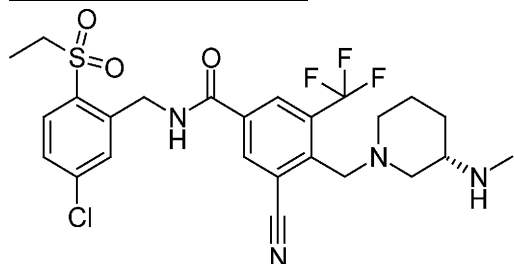
【0735】

〔実施例571〕

化合物 K-1

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シアノ-4-[[
(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロ
メチル)ベンズアミド

40



(S)-3-ブromo-N-(5-クロロ-2-(エチルスルホニル)ベンジル)-4-
((3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)
)ベンズアミド（化合物 E-8, 73.1mg, 0.120mmol）のDMF溶液（1
.0ml）に、シアン化銅（I）（12.9mg, 0.144mmol）を室温に加え、

50

マイクロ波照射下130度から150度で30分間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH／DCM）で精製し、表題化合物（39.7mg, 60%）を無色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 557 $[M+H]^+$

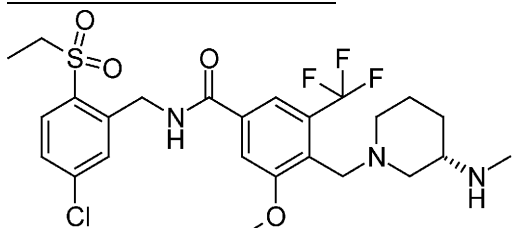
HPLC保持時間: 0.54分（分析条件A）

【0736】

〔実施例572〕

化合物K-2

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メトキシ-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



(S)-3-ブロモ-N-(5-クロロ-2-(エチルスルホニル)ベンジル)-4-((3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物E-8, 104mg, 0.171mmol）のMeOH溶液（16ml）に、ナトリウムメトキシド（41.5mg, 0.768mmol）を室温に加え、マイクロ波照射下110度から130度で30分間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣を分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05% TFA）で精製し、表題化合物（84.4mg, 88%）を無色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 562 $[M+H]^+$

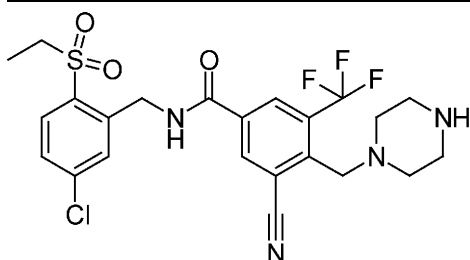
HPLC保持時間: 0.43分（分析条件A）

【0737】

〔実施例573〕

化合物K-3

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シアノ-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物K-1と同様の条件で、3-ブロモ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド（化合物EE-1）より表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 529 $[M+H]^+$

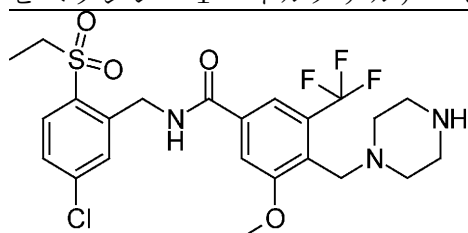
HPLC保持時間: 0.50分（分析条件A）

【0738】

[実施例574]

化合物K-4

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メトキシ-4-(
 ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

化合物K-2と同様の条件で、3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物EE-1)より表題化合物を合成した。ただし、ヨウ化銅を添加して行った。

LCMS: m/z 534 [M+H]⁺

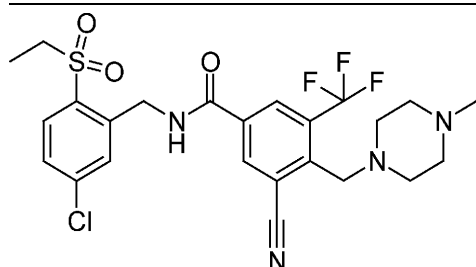
HPLC保持時間: 0.47分(分析条件A)

【0739】

[実施例575]

化合物K-5

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シアノ-4-[(
 4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



30

化合物K-1と同様の条件で、3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物EE-2)より表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 543 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.50分(分析条件A)

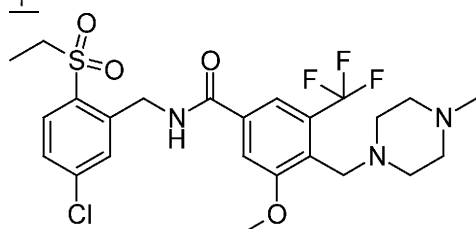
【0740】

[実施例576]

化合物K-6

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メトキシ-4-[(
 4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミ
 ド

40



化合物K-2と同様の条件で、3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(ト

50

リフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 E E-2) より表題化合物を合成した。ただし、ヨウ化銅を添加して行った。

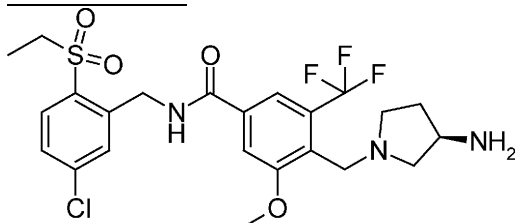
LCMS: m/z 548 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)

【0741】

[実施例 577]

化合物 K-7

4-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル]-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 K-2 と同様の条件で、4-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル]-3-ブromo-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 E-2) より表題化合物を合成した。ただし、ヨウ化銅を添加して行った。

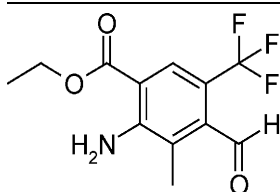
LCMS: m/z 534 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 1.08 分 (分析条件 D)

【0742】

[実施例 578]

化合物 k 1

2-アミノ-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル



2-アミノ-3-ブromo-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (化合物 e 1, 600 mg, 1.76 mmol) のトルエン (6.0 ml) および水 (2.0 ml) の混合溶液に、トリフルオロ (メチル) ホウ酸カリウム (430 mg, 3.53 mmol)、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン (63.3 mg, 0.176 mmol)、炭酸カリウム (731 mg, 5.29 mmol)、酢酸 (II) パラジウム (19.8 mg, 0.0880 mmol) を室温に加え、90度で15時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (203 mg, 42%) を淡黄色固体として得た。

LCMS: m/z 276 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.87 分 (分析条件 A)

【0743】

[実施例 579]

化合物 k 2

4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル

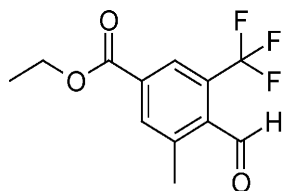
10

20

30

40

50



化合物 b 3 1 と同様の条件で、2-アミノ-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 1)より表題化合物を合成した。

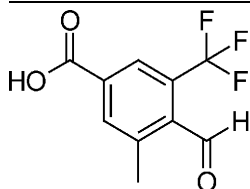
【0744】

[実施例 580]

化合物 k 3

10

4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



化合物 b 8 と同様の条件で、4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 2)より表題化合物を合成した。

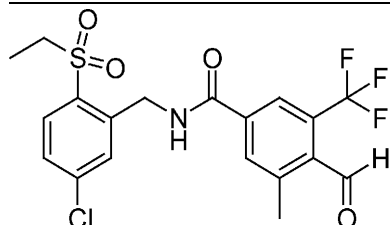
【0745】

[実施例 581]

20

化合物 k 4

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 b b 1 0 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 a 3)より表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 3)の代わりに4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 k 3)を用いた。

30

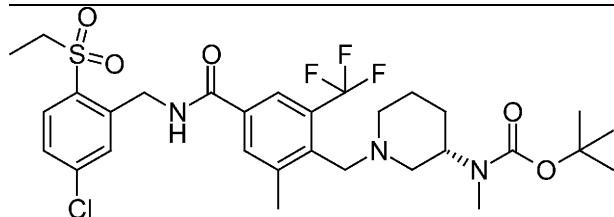
【0746】

[実施例 582]

化合物 k 5

N-[(3S)-1-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル

40



化合物 b 3 2 と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 k 4)より表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチルカルバミン酸 tert-ブチルの代わりにN-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3

50

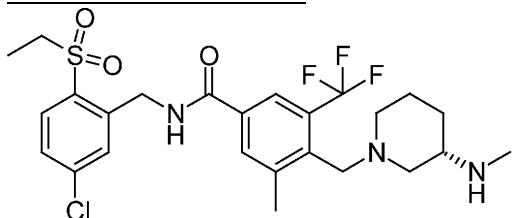
－イル] カルバミン酸 *tert*－ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

【0747】

[実施例 583]

化合物 K-8

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メチル-4-[[
(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロ
メチル)ベンズアミド



10

化合物 B-57 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-メチル-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 *tert*－ブチル (化合物 k5) より表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

20

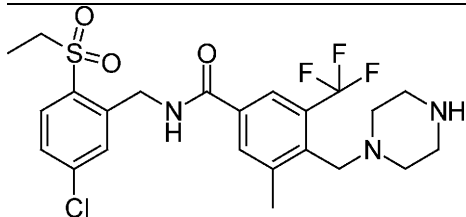
HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 A)

【0748】

[実施例 584]

化合物 K-9

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メチル-4-(ピ
ペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



30

化合物 k5、K-8 と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 k4) より表題化合物を合成した。ただし、化合物 k5 の条件において、N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 *tert*－ブチルの代わりにピペラジン-1-カルボン酸 *tert*－ブチルを用いた。

LCMS: m/z 518 $[M+H]^+$

40

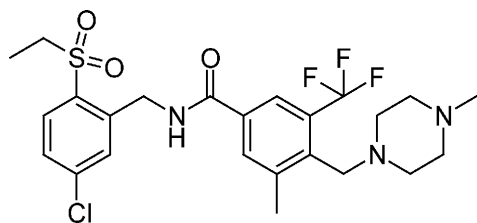
HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 A)

【0749】

[実施例 585]

化合物 K-10

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メチル-4-[(
4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 B-2 と同様の条件で、N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル〕-3-メチル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 K-9)より表題化合物を合成した。

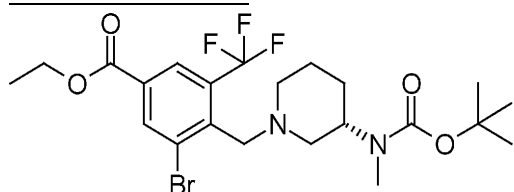
LCMS: m/z 532 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.52 分(分析条件 A)

【0750】

[実施例 586]

化合物 k 6

3-ブロモ-4-〔〔(3S)-3-〔メチル-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



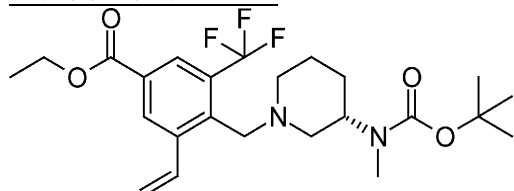
化合物 b 32 と同様の条件で、3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 e 2)より表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに N-メチル-N-〔(3S)-ピペリジン-3-イル〕カルバミン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

【0751】

[実施例 587]

化合物 k 7

3-エテニル-4-〔〔(3S)-3-〔メチル-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



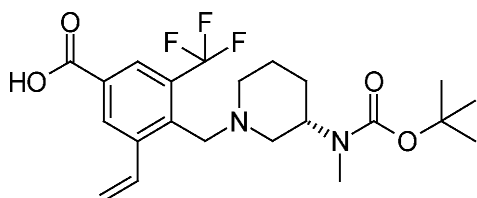
化合物 k 1 と同様の条件で、3-ブロモ-4-〔〔(3S)-3-〔メチル-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 6)より表題化合物を合成した。ただし、トリフルオロ(メチル)ホウ酸カリウムの代わりにトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウムを用いた。

【0752】

[実施例 588]

化合物 k 8

3-エテニル-4-〔〔(3S)-3-〔メチル-〔(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕-5-(トリフルオロメチル)安息香酸



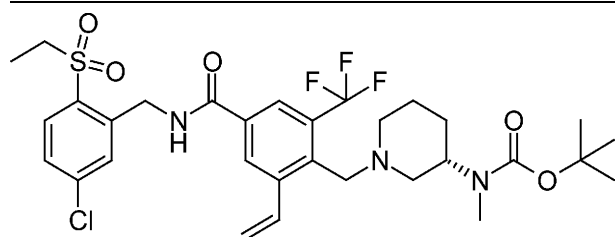
化合物 b 8 と同様の条件で、3-エテニル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル]-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸エチル (化合物 k 7) より表題化合物を合成した。

【0753】

[実施例 589]

化合物 k 9

N-[(3S)-1-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル]-2-エテニル-6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル



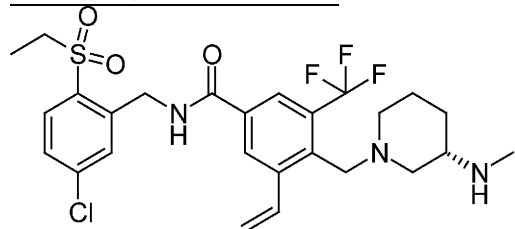
化合物 b b 10 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メタンアミン塩酸塩 (化合物 a 3) より表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペラジン-1-イル] メチル]-3-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 b 3) の代わりに 3-エテニル-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル]-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 k 8) を用いた。

【0754】

[実施例 590]

化合物 K-11

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル]-3-エテニル-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル]-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B-57 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル]-2-エテニル-6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物 k 9) より表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 558 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 A)

【0755】

[実施例 591]

化合物 k 10

10

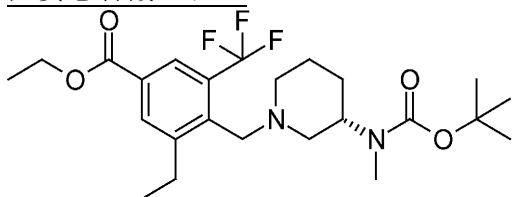
20

30

40

50

3-エチル-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



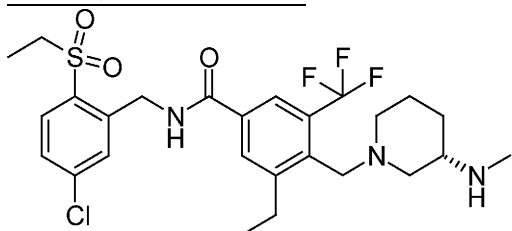
化合物b b 4と同様の条件で、3-エチル-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物k 7)より表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてメタノールの代わりに酢酸エチルを用いた。

【0756】

[実施例592]

化合物K-12

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-エチル-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物k 8、k 9、K-11と同様の条件で、3-エチル-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物k 10)より表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 560 [M+H]⁺

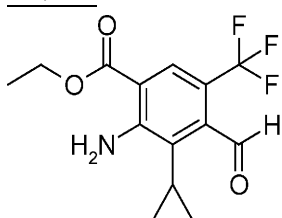
HPLC保持時間: 0.56分(分析条件A)

【0757】

[実施例593]

化合物k 11

2-アミノ-3-シクロプロピル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル



化合物k 1と同様の条件で、2-アミノ-3-ブロモ-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物e 1)より表題化合物を合成した。ただし、トリフルオロ(メチル)ホウ酸カリウムの代わりにシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

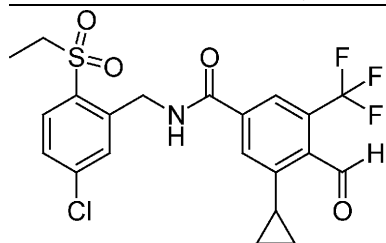
【0758】

[実施例594]

化合物k 12

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-

4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 k 2、k 3、k 4と同様の条件で、2-アミノ-3-シクロプロピル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル(化合物 k 1 1)より表題化合物を合成した。

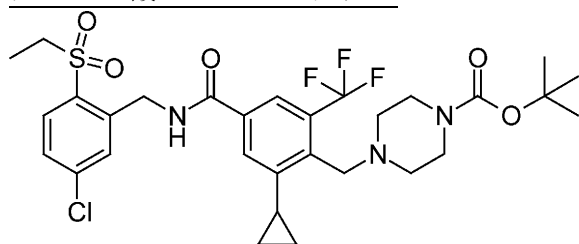
10

【0759】

[実施例595]

化合物 k 1 3

4-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



20

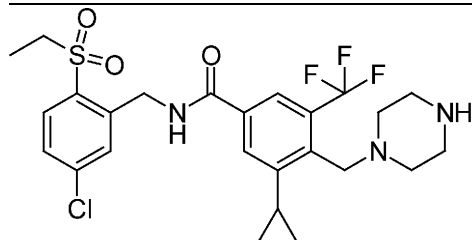
化合物 b 3 2と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -3-シクロプロピル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド(化合物 k 1 2)より表題化合物を合成した。ただし、(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-カルバミン酸 tert-ブチルの代わりにピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

【0760】

[実施例596]

化合物 K-1 3

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -3-シクロプロピル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



40

化合物 B-1と同様の条件で、4-[[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -2-シクロプロピル-6-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(化合物 k 1 3)より表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 544 [M+H]⁺
HPLC 保持時間: 0.58 分(分析条件 A)

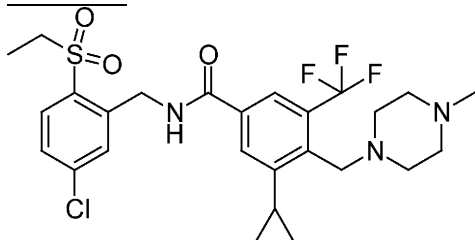
【0761】

[実施例597]

50

化合物 K-14

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-[[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

化合物 B-2 と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 K-13) より表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 558 [M+H]⁺

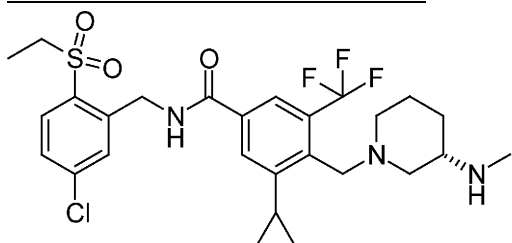
HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 A)

【0762】

[実施例 598]

化合物 K-15

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



20

30

化合物 k13、K-13 と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-シクロプロピル-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 k12) より表題化合物を合成した。ただし、化合物 k13 の条件においては、ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに N-メチル-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 tert-ブチルを用いた。

LCMS: m/z 572 [M+H]⁺

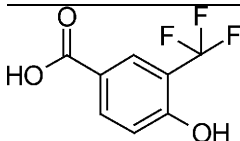
HPLC 保持時間: 0.61 分 (分析条件 A)

【0763】

[実施例 599]

化合物 11

4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸



40

4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (50.0 mg, 0.227 mmol) にピリジン塩酸塩 (262 mg, 2.27 mmol) を加え、160℃で8時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した後、10%くえん酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

50

乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン）で精製し、表題化合物（46.0mg, 98%）を無色固体として得た。

LCMS: m/z 205 $[M-H]^-$

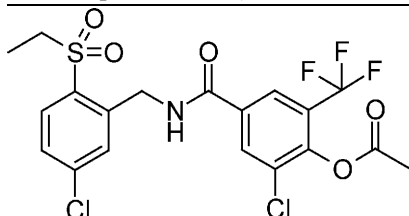
HPLC保持時間: 0.52分（分析条件F）

【0764】

〔実施例600〕

化合物 L-1

酢酸〔2-クロロ-4-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル〕-6-(トリフルオロメチル)フェニル〕



4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物11, 46.0mg, 0.223mmol）の酢酸溶液（1ml）に塩化スルフィル（54.0μl, 0.670mmol）を加え、60℃で16時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をDCM（2.2ml）に溶解させ、氷水浴中0℃に冷却下5-クロロ-2-エタンスルホニルベンジルアミン塩酸塩（化合物a3, 75.0mg, 0.278mmol）、DIPEA（0.106ml, 0.642mmol）およびHBTU（97.0mg, 0.257mmol）を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（26.0mg, 23%）を黄色固体として得た。

LCMS: m/z 498 $[M+H]^+$

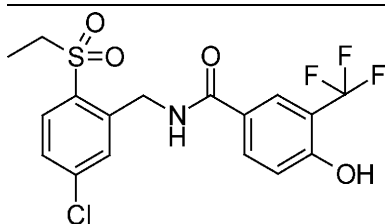
HPLC保持時間: 0.88分（分析条件F）

【0765】

〔実施例601〕

化合物 12

N-〔(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル〕-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物A-21と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩（化合物a3）より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物11）を用いた。

【0766】

〔実施例602〕

化合物 13

10

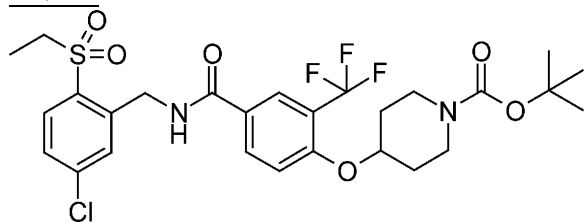
20

30

40

50

4- [4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -2-
-(トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ
ステル



N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4-ヒドロキシ-3-
-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物 12, 30.0 mg, 0.071 mmol)
の THF 溶液 (1 ml) に 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブ
チルエステル (21.5 mg, 0.107 mmol)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル
(21.0 μ l, 0.107 mmol) およびトリフェニルホスフィン (28.0 mg,
0.107 mmol) を加え、室温で攪拌した。1 時間後、4-ヒドロキシピペリジン-
1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (21.5 mg, 0.107 mmol)、アゾ
ジカルボン酸ジイソプロピル (21.0 μ l, 0.107 mmol) およびトリフェニル
ホスフィン (28.0 mg, 0.107 mmol) を追加し、50℃にて 18 時間攪拌し
た。反応混合液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食
塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン) で精製し、表
題化合物 (43.0 mg, quant.) を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 605 [M+H]⁺

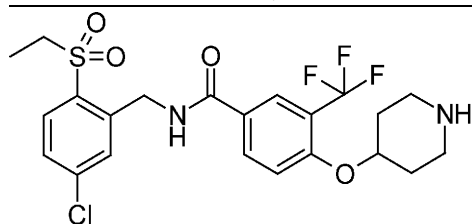
HPLC 保持時間: 0.97 分 (分析条件 F)

【0767】

[実施例 603]

化合物 L-2

N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4-ピペリジン-4-
イルオキシ-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、4- [4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェ
ニル) メチルカルバモイル] -2- (トリフルオロメチル) フェノキシ] ピペリジン-1-
カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 13) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 505 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 F)

【0768】

[実施例 604]

化合物 L-3

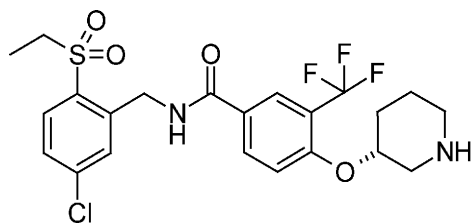
N- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4- [(3R)-ピペ
リジン-3-イル] オキシ-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド

10

20

30

40



化合物 13、L-2 と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 12)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 13 の条件においては、4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに (3S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを用いた。

10

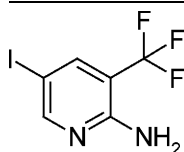
LCMS: m/z 505 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.51 分 (分析条件 F)

【0769】

[実施例 605]

化合物 m1

5-ヨード-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン



20

3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (1.50 g, 9.25 mmol) の酢酸溶液 (15 ml) を 0℃ に冷却し、NIS (2.08 g, 9.25 mmol) を加え、室温まで昇温後 20 時間攪拌した。その後、NIS (1.04 g, 4.62 mmol) を室温で追加し 70 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、沈殿物を濾過した後、5% チオ硫酸ナトリウム水溶液、10% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、表題化合物 (2.36 g, 89%) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 289 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.70 分 (分析条件 A)

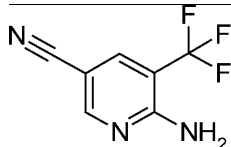
30

【0770】

[実施例 606]

化合物 m2

6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリル



5-ヨード-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (化合物 m1, 1.29 g, 4.49 mmol) の DMF 溶液 (13 ml) に、シアン化銅 (I) (805 mg, 8.99 mmol) を加え、130-150℃ で 4 時間攪拌した。室温まで冷却後、不溶物をセライト濾過で留去し、酢酸エチルで洗浄した。濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ジクロロメタン) で精製し、表題化合物 (840 mg, quant.) を淡褐色固体として得た。

40

LCMS: m/z 188 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)

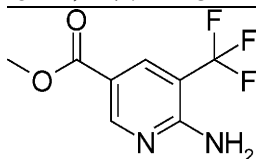
50

【0771】

[実施例607]

化合物m3

6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル



6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニトリル(化合物m2, 840mg, 4.49mmol)のMeOH溶液(10ml)に、硫酸(1ml)を室温に加え、マイクロ波を照射し140-150℃で30分間攪拌した。室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、反応混合液に酢酸エチルを加えた。水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ジクロロメタン)で精製し、表題化合物(483mg, 49%)を淡黄色固体として得た。

10

LCMS: m/z 221 [M+H]⁺

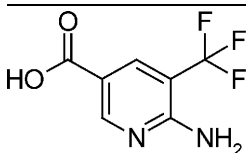
HPLC保持時間: 0.55分(分析条件A)

【0772】

[実施例608]

化合物m4

6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸



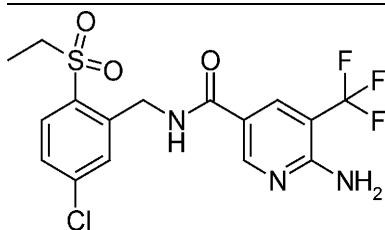
化合物b8と同様の条件で、6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル(化合物m3)より、表題化合物を合成した。

【0773】

[実施例609]

化合物M-1

6-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド



化合物bb10と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物b3)の代わりに6-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(化合物m4)を用いた。

40

LCMS: m/z 422 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.64分(分析条件A)

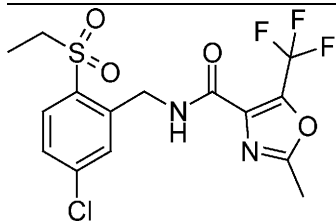
【0774】

[実施例610]

化合物M-2

50

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキサミド



化合物A-5と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに2-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸を用いた。

10

LCMS: m/z 411 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.81分(分析条件A)

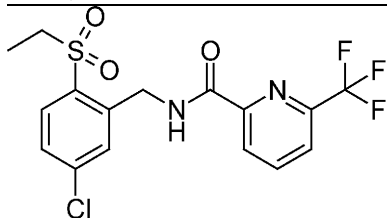
【0775】

[実施例611]

化合物N-1

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド

20



化合物bb10と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物b3)の代わりに6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸を用いた。

30

LCMS: m/z 407 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.78分(分析条件A)

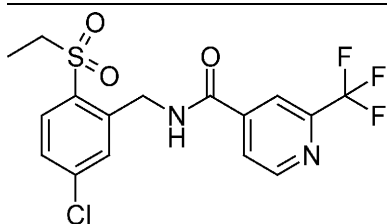
【0776】

[実施例612]

化合物N-2

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボキサミド

40



化合物bb10と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物b3)の代わりに2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-カルボン酸を用いた。

50

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

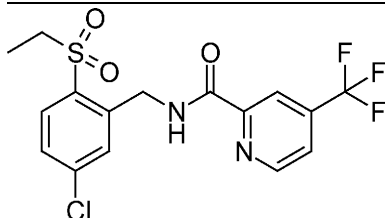
HPLC 保持時間: 0.73 分 (分析条件 A)

【0777】

[実施例 613]

化合物 N-3

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド



10

化合物 bb10 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩 (化合物 a3) より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 b3) の代わりに 4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸を用いた。

20

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

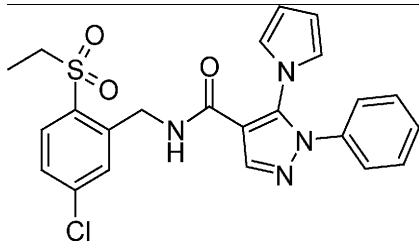
HPLC 保持時間: 0.81 分 (分析条件 A)

【0778】

[実施例 614]

化合物 N-4

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-1-フェニル-5-ピロール-1-イルピラゾール-4-カルボキサミド



30

化合物 A-21 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩 (化合物 a3) より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 1-フェニル-5-ピロール-1-イルピラゾール-4-カルボン酸を用い、溶媒としてジクロロメタンの代わりに DMF を用いた。

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.83 分 (分析条件 F)

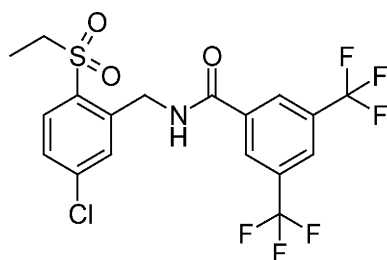
【0779】

[実施例 615]

化合物 N-5

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド

40



化合物 A-21 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 a3）より、表題化合物を合成した。ただし、3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに 3, 5-ビス（トリフルオロメチル）安息香酸を用いた。

10

LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

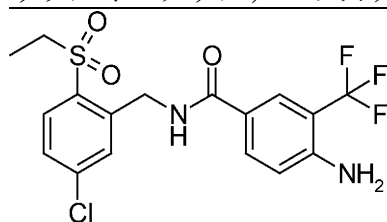
HPLC 保持時間: 0.93 分 (分析条件 F)

【0780】

[実施例 616]

化合物 N-6

4-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



20

化合物 A-21 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 a3）より、表題化合物を合成した。ただし、3-（トリフルオロメチル）安息香酸の代わりに 4-アミノ-3-（トリフルオロメチル）安息香酸を用いた。

LCMS: m/z 421 $[M+H]^+$

30

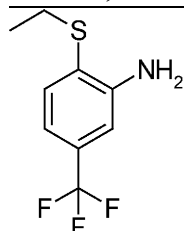
HPLC 保持時間: 0.73 分 (分析条件 F)

【0781】

[実施例 617]

化合物 n1

2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)アニリン



40

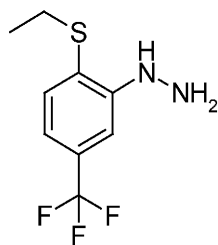
化合物 a4 と同様の条件で、2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンチオール塩酸塩より、表題化合物を合成した。

【0782】

[実施例 618]

化合物 n2

[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒドラジン



化合物 a 5 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)アニリン (化合物 n 1) より、表題化合物を合成した。

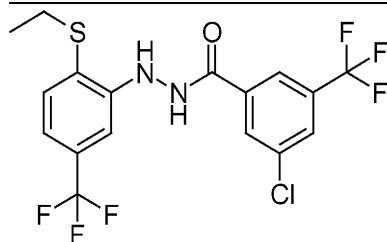
【0783】

10

[実施例 619]

化合物 n 3

3-クロロ-N'-[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド



20

化合物 A-1 と同様の条件で、[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ヒドラジン (化合物 n 2) より、表題化合物を合成した。ただし、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

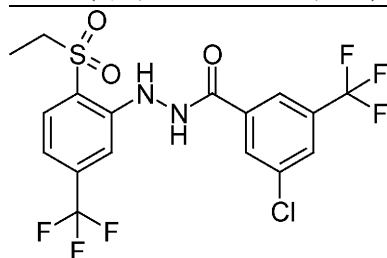
【0784】

[実施例 620]

化合物 N-7

3-クロロ-N'-[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド

30



化合物 A-2 と同様の条件で、3-クロロ-N'-[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド (化合物 n 3) より、表題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 475 $[M+H]^+$

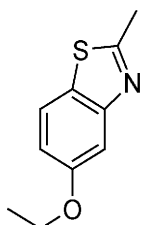
HPLC 保持時間: 0.97 分 (分析条件 F)

【0785】

[実施例 621]

化合物 n 4

5-エトキシ-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール



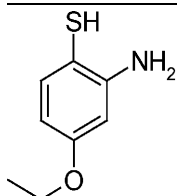
化合物 a 4 と同様の条件で、2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-オールより、表題化合物を合成した。

【0786】

[実施例 622]

化合物 n 5

2-アミノ-4-エトキシベンゼンチオール



5-エトキシ-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール（化合物 n 4, 858 mg, 4.44 mmol）に、窒素雰囲気下 30% w t 水酸化ナトリウム水溶液（13 ml）とエチレングリコール（13 ml）を室温に加え、この反応懸濁混合液を加熱還流下 5.5 時間攪拌した。室温まで冷却後、ジエチルエーテルで 3 回洗浄し（20 ml x 3）、水層を 0℃に冷却した後、36% 塩酸水溶液を加えて pH 2 もしくは 3 にしジエチルエーテルにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水、水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物を粗生成物として得た。

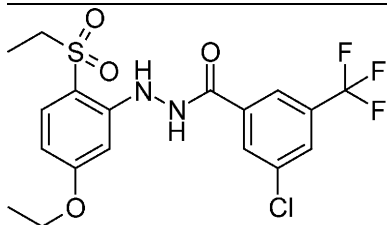
$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, DMSO- d_6 ） δ : 7.28 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.24–6.29 (2H, m), 4.29 (2H, br s), 3.97 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 2.76 (1H, s), 1.38 (3H, t, $J = 6.9$ Hz).

【0787】

[実施例 623]

化合物 N-8

3-クロロ-N'-（5-エトキシ-2-エチルスルホニルフェニル）-5-（トリフルオロメチル）ベンゾヒドラジド



化合物 n 1、n 2、n 3、N-7 と同様の条件で、2-アミノ-4-エトキシベンゼンチオール（化合物 n 5）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 451 $[\text{M} + \text{H}]^+$

HPLC 保持時間: 0.93 分（分析条件 F）

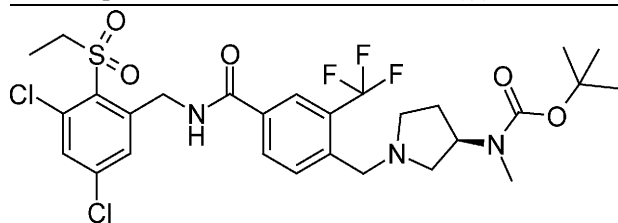
【0788】

[実施例 624]

化合物 n 6

N-〔（3R）-1-〔〔4-〔（3,5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-2-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピロリジン-3

ーイル] - N-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル



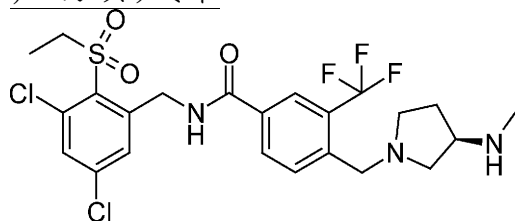
化合物 **bb10** と同様の条件で、(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン (化合物 **bb9**) より、表題化合物を合成した。ただし、4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジーン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 **b3**) の代わりに4-[[[(3*R*)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピロリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 **b11**) を用いた。

【0789】

[実施例 625]

化合物 **N-9**

N-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3*R*)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 **B-57** と同様の条件で、N-[(3*R*)-1-[[4-[(3, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピロリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (化合物 **n6**) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 552 $[M+H]^+$

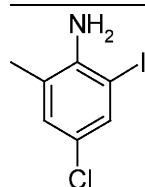
HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 A)

【0790】

[実施例 626]

化合物 **n7**

4-クロロ-2-ヨード-6-メチルアニリン



4-クロロ-2-メチルアニリン (1.69 g, 12.0 mmol) の DMF 溶液 (27 ml) に、NIS (2.95 g, 13.1 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温にて 1.5 時間攪拌した。NIS (738 mg, 3.28 mmol) を加えさらに 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し表題化合物 (1.51 g, 47%) を淡茶色固体として得た。

10

20

30

40

50

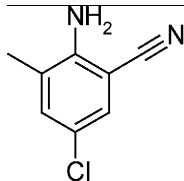
LCMS: m/z 268 $[M+H]^+$
 HPLC 保持時間: 2.68 分 (分析条件 D)

【0791】

[実施例 627]

化合物 n8

2-アミノ-5-クロロ-3-メチルベンゾニトリル



10

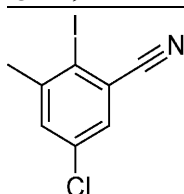
化合物 dd48 と同様の条件で、4-クロロ-2-ヨード-6-メチルアニリン (化合物 n7) より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 140-150 °C で行った。

【0792】

[実施例 628]

化合物 n9

5-クロロ-2-ヨード-3-メチルベンゾニトリル



20

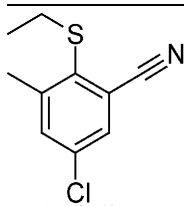
化合物 dd49 と同様の条件で、2-アミノ-5-クロロ-3-メチルベンゾニトリル (化合物 n8) より、表題化合物を合成した。

【0793】

[実施例 629]

化合物 n10

5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルベンゾニトリル



30

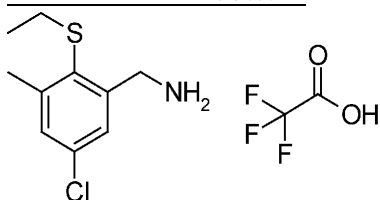
化合物 dd42 と同様の条件で、5-クロロ-2-ヨード-3-メチルベンゾニトリル (化合物 n9) より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 80 °C で行った。

【0794】

[実施例 630]

化合物 n11

(5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルフェニル)メタンアミン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩



40

水素化アルミニウムリチウム (27.5 mg、0.579 mmol) の THF 溶液 (4.5 ml) に、氷冷下、5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルベンゾニトリル (化合物 n10、95.4 mg、0.450 mmol) の THF 溶液 (2 ml) を加え、窒素雰囲気下室温に戻して 5 時間攪拌した。氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (35.8 mg、0.754 mmol) をさらに加え、窒素雰囲気下室温に戻して 2.5 時間

50

攪拌した。氷冷下、反応懸濁液に、水（25 μ l）、5 N水酸化ナトリウム水溶液（25 μ l）、THF（600 μ l）、および水（60 μ l）を加え30分攪拌した後、不溶物をセライト濾過で濾去し、THFで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取HPLC（水／アセトニトリル、0.05% TFA）で精製し、表題化合物（69.3 mg, 47%）を無色固体として得た。

LCMS: m/z 216 $[M+H]^+$

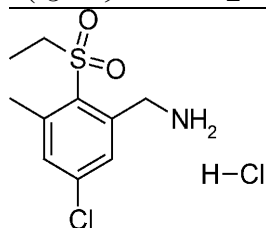
HPLC保持時間: 0.44分（分析条件F）

【0795】

〔実施例631〕

化合物n12

（5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メチルフェニル）メタンアミン塩酸塩



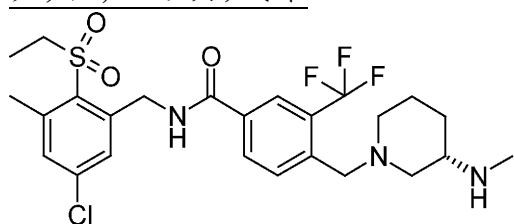
化合物dd45と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルファニル-3-メチルフェニル）メタンアミン2,2,2-トリフルオロ酢酸塩（化合物n11）より、表題化合物を合成した。

【0796】

〔実施例632〕

化合物N-10

N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メチルフェニル）メチル〕-4-〔〔（3S）-3-（メチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕メチル〕-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物n6、N-9と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メチルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物n12）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物n6の条件においては、4-〔〔（3R）-3-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕-3-（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物b11）の代わりに、4-〔〔（3S）-3-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル〕-3-（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物b17）を用いた。

LCMS: m/z 546 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.56分（分析条件F）

【0797】

〔実施例633〕

化合物N-11

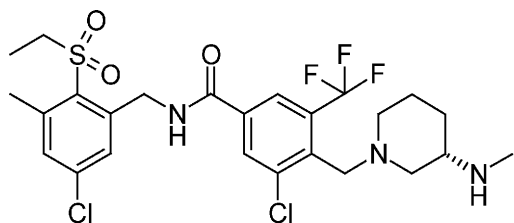
3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メチルフェニル）メチル〕-4-〔〔（3S）-3-（メチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド

10

20

30

40



化合物 n 6、N-9 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニル-3-メチルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 n 1 2）より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 n 6 の条件においては、4-[[（3R）-3-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕ピロリジン-1-イル〕メチル]-3-（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 b 1 1）の代わりに、3-クロロ-4-[[（3S）-3-〔メチル-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕メチル]-5-（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 d d 3 4）を用いた。

LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

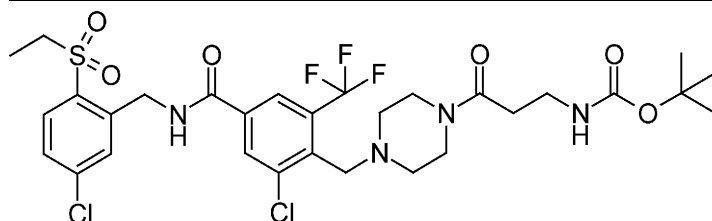
HPLC 保持時間: 0.60 分（分析条件 F）

【0798】

〔実施例 634〕

化合物 n 1 3

N-〔3-〔4-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペラジン-1-イル〕-3-オキソプロピル〕カルバミン酸 tert-ブチル



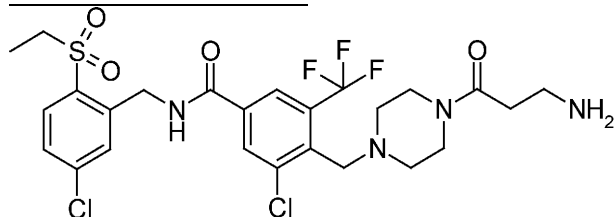
化合物 DD-1 と同様の条件で、3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-4-（ピペラジン-1-イルメチル）-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物 D-1）より、表題化合物を合成した。ただし、1H-ピロール-2-カルボン酸の代わりに 3-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニルアミノ〕プロパン酸を、HBTU の代わりに HATU を用いた。

【0799】

〔実施例 635〕

化合物 N-1 2

4-〔〔4-（3-アミノプロパノイル）ピペラジン-1-イル〕メチル〕-3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド



化合物 DD-6 2 と同様の条件で、N-〔3-〔4-〔〔2-クロロ-4-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチルカルバモイル〕-6-（トリフルオロメチル）フェニル〕メチル〕ピペラジン-1-イル〕-3-オキソプロピル〕カルバミン酸 tert-ブチル（化合物 n 1 3）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

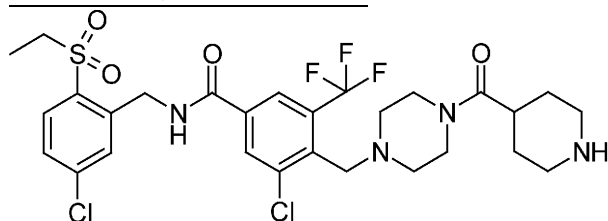
HPLC 保持時間: 0.48 分 (分析条件 A)

【0800】

[実施例 636]

化合物 N-13

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[4-(ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

化合物 n13、N-12 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 D-1) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 n13 の条件において 3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパン酸の代わりに 1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-4-カルボン酸を用いた。

20

LCMS: m/z 649 $[M+H]^+$

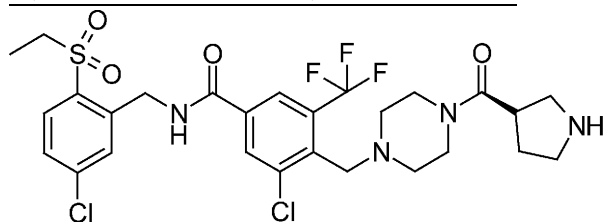
HPLC 保持時間: 0.50 分 (分析条件 A)

【0801】

[実施例 637]

化合物 N-14

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[4-[(3R)-ピロリジン-3-カルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



30

化合物 n13、N-12 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 D-1) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 n13 の条件において 3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロパン酸の代わりに (3R)-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロリジン-3-カルボン酸を用いた。

40

LCMS: m/z 635 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 A)

【0802】

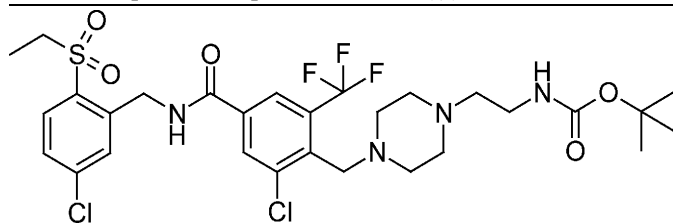
[実施例 638]

化合物 n14

N-[2-[4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-

50

1-イル] エチル] カルバミン酸 *tert*-ブチル



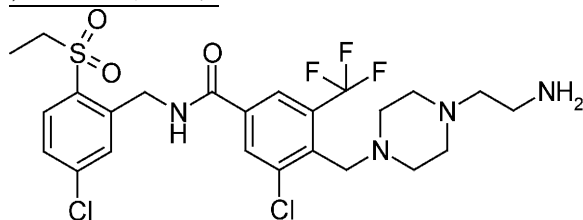
化合物H-5と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-1)より、表題化合物を合成した。ただし、ヨウ化エチルの代わりにN-(2-ブロモエチル)カルバミン酸 *tert*-ブチルを用い、TEAを添加して行った。

【0803】

[実施例639]

化合物N-15

4-[[4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、N-[2-[4-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチル(化合物n14)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 581 $[M+H]^+$

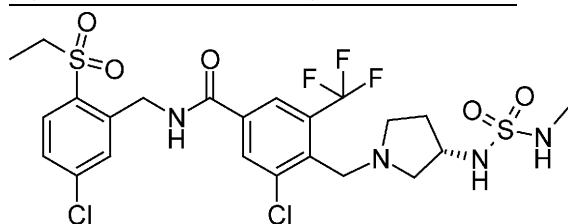
HPLC保持時間: 0.44分(分析条件F)

【0804】

[実施例640]

化合物N-16

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルスルファモイルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物DD-58と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物DD-55)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 631 $[M+H]^+$

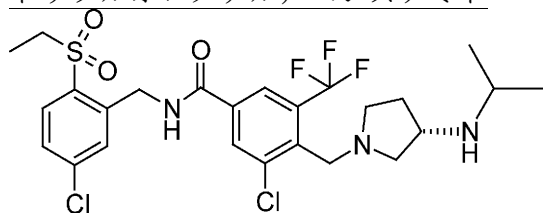
HPLC保持時間: 0.53分(分析条件F)

【0805】

[実施例641]

化合物N-17

3-クロロ-N-[[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4-[[(3S)-3-(プロパン-2-イルアミノ) ピロリジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



10

化合物B-3と同様の条件で、4-[[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル] -3-クロロ-N-[[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物DD-55) より、表題化合物を合成した。ただし、反応溶媒としてTHFの代わりにMeOHを用いた。

LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

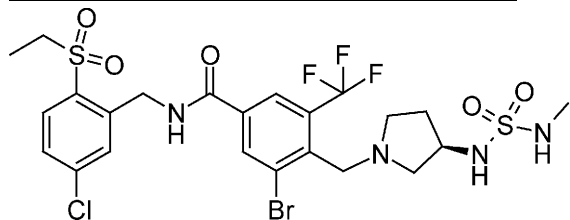
HPLC保持時間: 0.55分 (分析条件F)

【0806】

[実施例642]

化合物N-18

3-ブロモ-N-[[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4-[[(3R)-3-(メチルスルファモイルアミノ) ピロリジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



30

化合物DD-58と同様の条件で、4-[[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] メチル] -3-ブロモ-N-[[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物E-2) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 675 [M+H]⁺

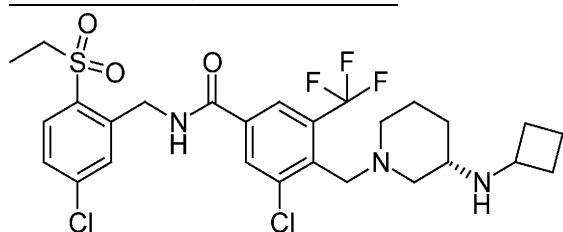
HPLC保持時間: 0.54分 (分析条件F)

【0807】

[実施例643]

化合物N-19

3-クロロ-N-[[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチル] -4-[[(3S)-3-(シクロブチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル] -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド



50

20

40

化合物DD-28と同様の条件で、4-[[[(3S)-3-アミノピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物D-18)より、表題化合物を合成した。ただし、3-オキセタノンの代わりにシクロブタノンを用いた。

LCMS: m/z 606 $[M+H]^+$

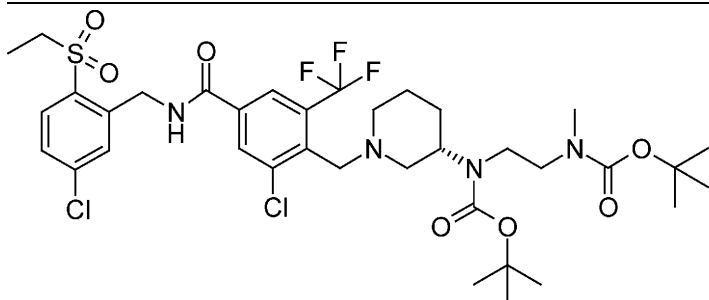
HPLC保持時間: 0.61分(分析条件F)

【0808】

[実施例644]

化合物n15

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-[2-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル



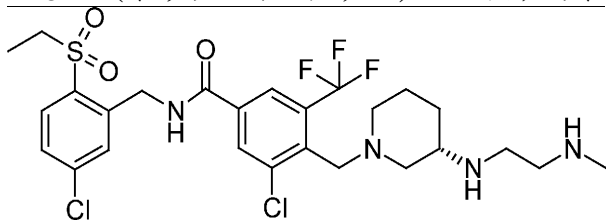
化合物dd17と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物dd16)より、表題化合物を合成した。ただし、N-[2-[[[(3S)-ピペリジン-3-イル]スルファモイル]エチル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-メチル-N-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチルを用いた。

【0809】

[実施例645]

化合物N-20

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[[(3S)-3-[2-(メチルアミノ)エチルアミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物B-1と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-[2-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物n15)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 609 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.46分(分析条件F)

【0810】

10

20

30

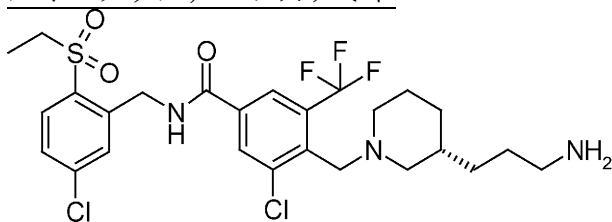
40

50

[実施例 646]

化合物 N-21

4-[[[(3S)-3-(3-アミノプロピル)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

化合物 n15、N-20と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 dd16)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 n15の条件において、N-メチル-N-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アミノ]エチルカルバミン酸tert-ブチルの代わりにN-[3-[(3R)-ピペリジン-3-イル]プロピル]カルバミン酸tert-ブチルを用いた。

LCMS: m/z 594 [M+H]⁺

20

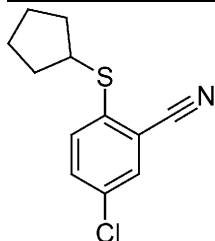
HPLC保持時間: 0.43分(分析条件F)

【0811】

[実施例 647]

化合物 n16

5-クロロ-2-シクロペンチルスルファニルベンゾニトリル



30

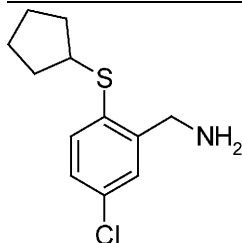
化合物 a1と同様の条件で、5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、エタンチオール代わりにシクロペンタンチオールを用いた。

【0812】

[実施例 648]

化合物 n17

(5-クロロ-2-シクロペンチルスルファニルフェニル)メタンアミン



40

化合物 a2と同様の条件で、5-クロロ-2-シクロペンチルスルファニルベンゾニトリル(化合物 n16)より、表題化合物を合成した。

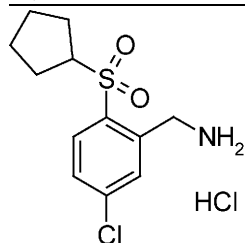
【0813】

[実施例 649]

化合物 n18

50

(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩



化合物 a 3 と同様の条件で、(5-クロロ-2-シクロペンチルスルファニルフェニル)メタンアミン(化合物 n 1 7)より、表題化合物を合成した。

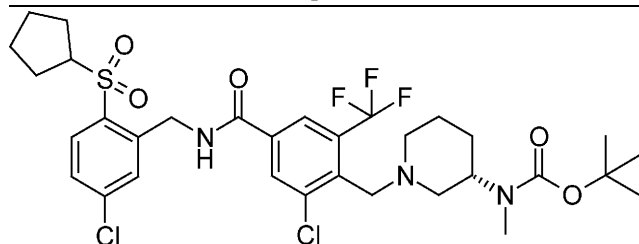
10

【0814】

[実施例 650]

化合物 n 1 9

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル



20

化合物 A-14 と同様の条件で、(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 n 1 8)より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブromo-3-トリフルオロメチル安息香酸の代わりに3-クロロ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 dd 3 4)を用いた。

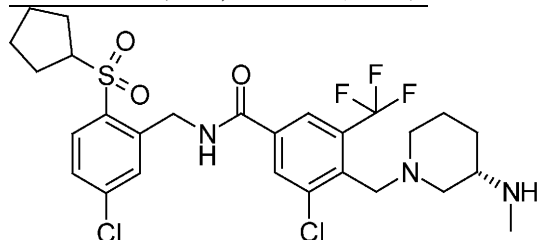
【0815】

30

[実施例 651]

化合物 N-2 2

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



40

化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-シクロペンチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(化合物 n 1 9)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 606 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.64 分(分析条件 F)

【0816】

50

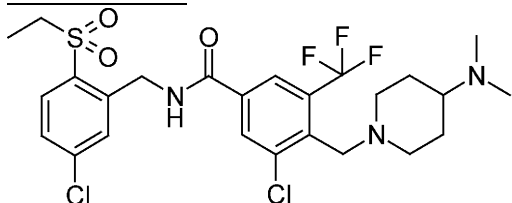
[実施例 6 5 2]

化合物 B-2 と同様の条件で、4-[(4-アミノピペリジン-1-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 DD-61)より、化合物 N-23 および N-24 を合成した。

【0817】

化合物 N-23

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-[[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



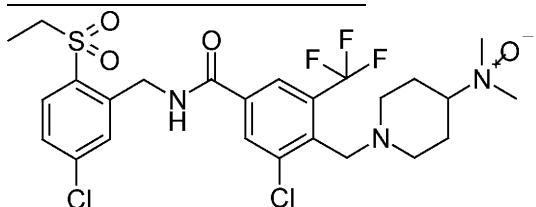
LCMS: m/z 580 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.46 分 (分析条件 A)

【0818】

化合物 N-24

1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミノキシド



LCMS: m/z 596 $[M+H]^+$

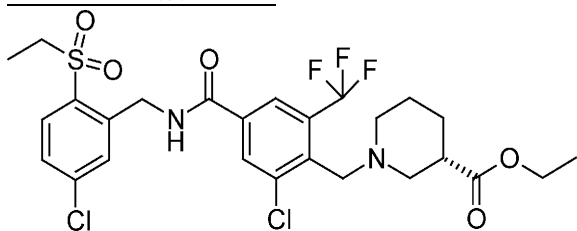
HPLC 保持時間: 0.49 分 (分析条件 A)

【0819】

[実施例 6 5 3]

化合物 n20

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸エチル



化合物 b32 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 dd23)より、表題化合物を合成した。ただし、N-[[(2S)-ピロリジン-2-イル]メチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに (3S)-ピペリジン-3-カルボン酸エチルを用い、溶媒として THF の代わりにクロロホルムを用いた。

【0820】

[実施例 6 5 4]

10

20

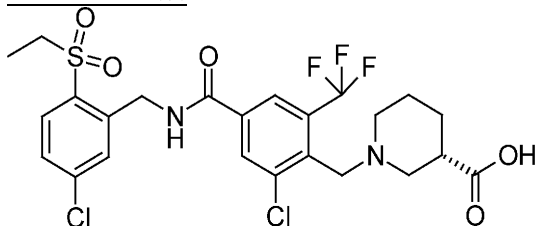
30

40

50

化合物 N-25

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸



10

化合物 b8 と同様の条件で、(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸エチル (化合物 n20) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 581 $[M+H]^+$

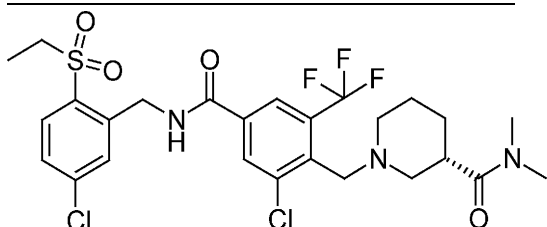
HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 F)

【0821】

[実施例 655]

化合物 N-26

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N,N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド



20

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸 (化合物 N-25, 60 mg, 0.102 mmol)、HATU (51 mg, 0.134 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 ml) に、N,N-ジメチルアミン (57 μ l, 0.114 mmol)、DIPEA (36 μ l, 0.206 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応混合液を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (49 mg, 79%) を無色固体として得た。

30

LCMS: m/z 608 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.52 分 (分析条件 F)

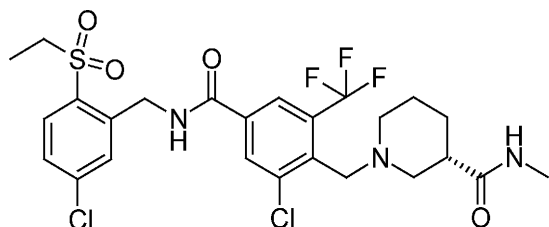
【0822】

[実施例 656]

化合物 N-27

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N-メチルピペリジン-3-カルボキサミド

40



化合物N-26と同様の条件で、(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸(化合物N-25)より、表題化合物を合成した。ただし、N,N-ジメチルアミンの代わりにメタンアミン塩酸塩を用いた。

10

LCMS: m/z 594 $[M+H]^+$

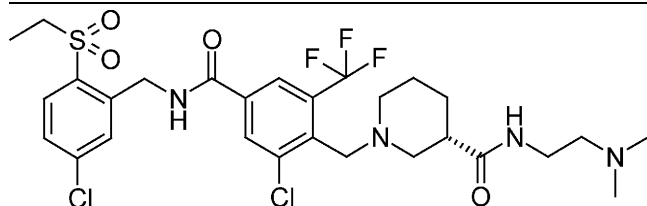
HPLC保持時間: 0.52分(分析条件F)

【0823】

[実施例657]

化合物N-28

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ピペリジン-3-カルボキサミド



20

化合物N-26と同様の条件で、(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸(化合物N-25)より、表題化合物を合成した。ただし、N,N-ジメチルアミンの代わりにN',N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミンを用いた。

30

LCMS: m/z 651 $[M+H]^+$

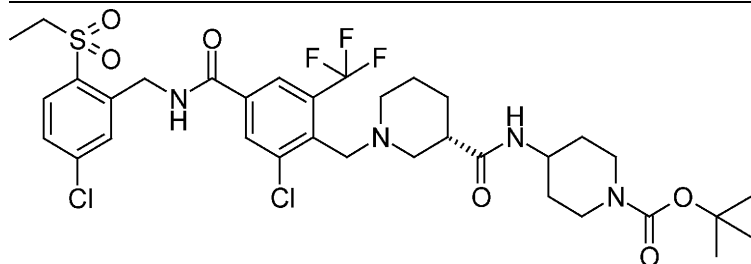
HPLC保持時間: 0.42分(分析条件F)

【0824】

[実施例658]

化合物n21

4-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



40

化合物N-26と同様の条件で、(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸(化合物N-25)より、表題化合物を合成した。ただし、N,N-ジメチルアミンの代わりに4-アミノピペリジン-1-カル

50

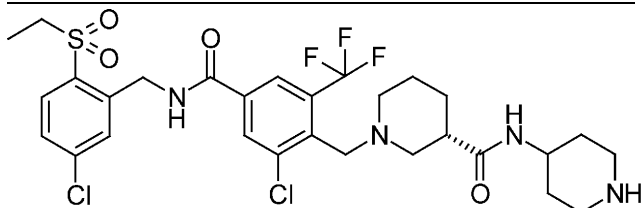
ボン酸 *tert*-ブチルを用いた。

【0825】

[実施例659]

化合物 N-29

(3*S*)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル] -6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N-ピペリジン-4-イルピペリジン-3-カルボキサミド



10

化合物 B-1 と同様の条件で、4-[[(3*S*)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル] -6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 n21) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 663 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.42 分 (分析条件 F)

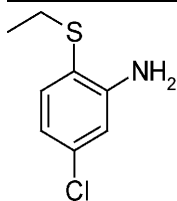
20

【0826】

[実施例660]

化合物 o1

5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリン



化合物 a4 と同様の条件で、2-アミノ-4-クロロベンゼンチオールより、表題化合物を合成した。

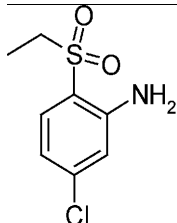
30

【0827】

[実施例661]

化合物 o2

5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリン



40

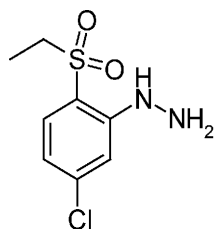
化合物 A-2 と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルファニルアニリン (化合物 o1) より、表題化合物を合成した。

【0828】

[実施例662]

化合物 o3

(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)ヒドラジン



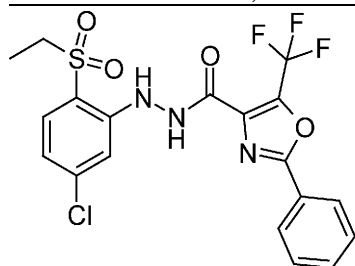
化合物 a 5 と同様の条件で、5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリン（化合物 o 2）より、表題化合物を合成した。

【0829】

[実施例 663]

化合物 O-1

N'-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボヒドラジド



化合物 A-14 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)ヒドラジン（化合物 o 3）より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸を用いた。

LCMS: m/z 474 $[M+H]^+$

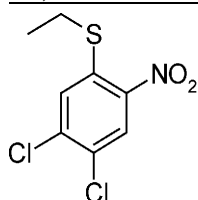
HPLC 保持時間: 0.96 分 (分析条件 F)

【0830】

[実施例 664]

化合物 o 4

1,2-ジクロロ-4-エチルスルファニル-5-ニトロベンゼン



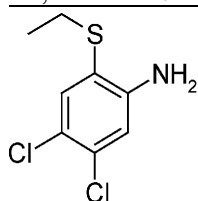
化合物 a 1 と同様の条件で、1,2-ジクロロ-4-フルオロ-5-ニトロベンゼンより、表題化合物を合成した。ただし、炭酸カリウムの代わりにトリエチルアミンを用いた。

【0831】

[実施例 665]

化合物 o 5

4,5-ジクロロ-2-エチルスルファニルアニリン



化合物 f 4 と同様の条件で、1,2-ジクロロ-4-エチルスルファニル-5-ニトロベンゼン（化合物 o 4）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として 2-プロパノ

10

20

30

40

50

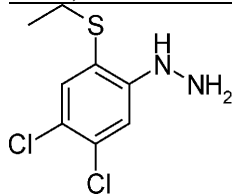
ールの代わりにエタノールを用い、温度は 80℃でおこなった。

【0832】

[実施例 666]

化合物 o 6

(4, 5-ジクロロ-2-エチルスルファニルフェニル) ヒドラジン



10

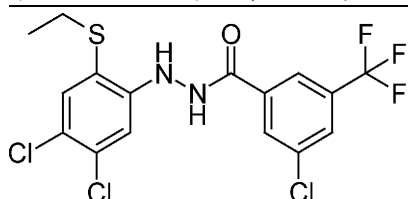
化合物 a 5 と同様の条件で、4, 5-ジクロロ-2-エチルスルファニルアニリン（化合物 o 5）より、表題化合物を合成した。

【0833】

[実施例 667]

化合物 o 7

3-クロロ-N'-(4, 5-ジクロロ-2-エチルスルファニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド



20

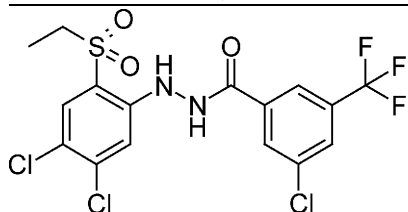
化合物 A-1 と同様の条件で、(4, 5-ジクロロ-2-エチルスルファニルフェニル) ヒドラジン（化合物 o 6）より、表題化合物を合成した。ただし、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

【0834】

[実施例 668]

化合物 O-2

3-クロロ-N'-(4, 5-ジクロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド



30

化合物 A-2 と同様の条件で、3-クロロ-N'-(4, 5-ジクロロ-2-エチルスルファニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド（化合物 o 7）より、表題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 475 [M+H]⁺

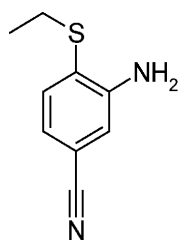
HPLC 保持時間: 0.97 分 (分析条件 F)

【0835】

[実施例 669]

化合物 o 8

3-アミノ-4-エチルスルファニルベンゾニトリル



3-アミノ-4-クロロベンゾニトリル (1.96 g, 12.85 mmol) の DMF 溶液 (12 ml) に、ナトリウムエタンチオラート (1.62 g, 19.27 mmol) を加え、マイクロ波反応装置を用いて 80 °C で 50 分間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、EtOAc (250 ml) で希釈した。得られた溶液を 13 % 食塩水 (100 ml, 3 回) で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (2.13 g, 93 %) を淡黄色固体として得た。

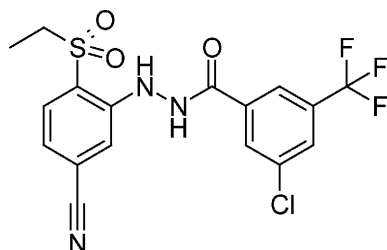
LCMS: m/z 179 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 2.00 分 (分析条件 D)

【0836】

[実施例 670]

化合物 O-3

3-クロロ-N'-(5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド



化合物 o6, o7, O-2 と同様の条件で、3-アミノ-4-エチルスルファニルベンゾニトリル (化合物 o8) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 O-2 の反応条件においては、THF を添加しておこなった。

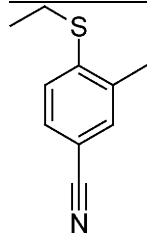
LCMS: m/z 432 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.85 分 (分析条件 F)

【0837】

[実施例 671]

化合物 o9

4-エチルスルファニル-3-メチルベンゾニトリル



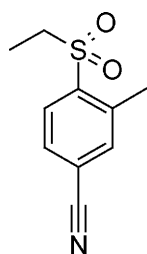
化合物 a1 と同様の条件で、4-フルオロ-3-メチルベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。

【0838】

[実施例 672]

化合物 o10

4-エチルスルホニル-3-メチルベンゾニトリル



化合物 A-2 と同様の条件で、4-エチルスルファニル-3-メチルベンゾニトリル（化合物 o 9）より、表題化合物を合成した。

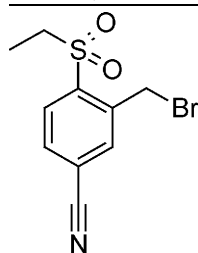
10

【0839】

[実施例 673]

化合物 o 11

3-（プロモメチル）-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



20

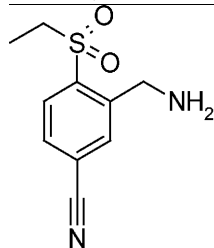
化合物 b 6 と同様の条件で、4-エチルスルホニル-3-メチルベンゾニトリル（化合物 o 10）より、表題化合物を合成した。

【0840】

[実施例 674]

化合物 o 12

3-（アミノメチル）-4-エチルスルホニルベンゾニトリル



30

化合物 b b 9 と同様の条件で、3-（プロモメチル）-4-エチルスルホニルベンゾニトリル（化合物 o 11）より、表題化合物を合成した。

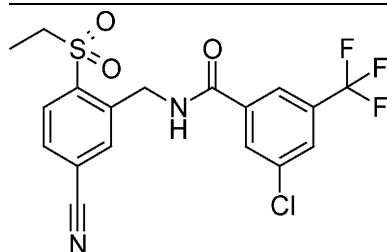
【0841】

[実施例 675]

化合物 O-4

3-クロロ-N-〔（5-シアノ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-（トリフルオロメチル）ベンズアミド

40



化合物 b b 10 と同様の条件で、3-（アミノメチル）-4-エチルスルホニルベンゾニトリル（化合物 o 12）より、表題化合物を合成した。ただし、4-〔〔4-〔（2-

50

メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物b3)の代わりに3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

LCMS: m/z 431 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.84分(分析条件F)

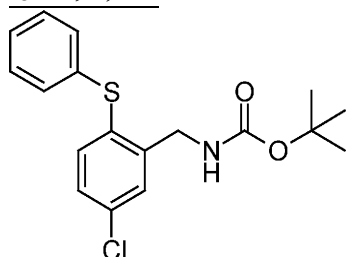
【0842】

[実施例676]

化合物o13

N-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル

10



(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メタンアミン(化合物dd39、435mg、1.74mmol)のTHF溶液(17ml)に Boc_2O (454mg、2.08mmol)およびTEA(483 μl 、3.48mmol)を加え、室温にて30分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、表題化合物(510mg、84%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 7.17-7.42 (8H, m), 4.91 (1H, brs), 4.39 (2H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 1.44 (9H, s).

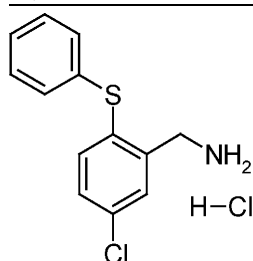
【0843】

[実施例677]

化合物o14

(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メタンアミン塩酸塩

30



化合物B-57と同様の条件で、N-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(化合物o13)より、表題化合物を合成した。ただし、温度は40℃

40

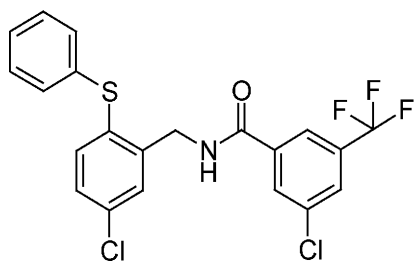
でおこなった。

【0844】

[実施例678]

化合物O-5

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-フェニルスルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 b b 1 0 と同様の条件で、（５－クロロ－２－フェニルスルファニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 o 1 4）より、表題化合物を合成した。ただし、４－[[４－（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル]ピペラジーン－１－イル]メチル]－３－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 b 3）の代わりに３－クロロ－５－（トリフルオロメチル）安息香酸を用いた。

10

LCMS: m/z 456 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 1.09 分 (分析条件 F)

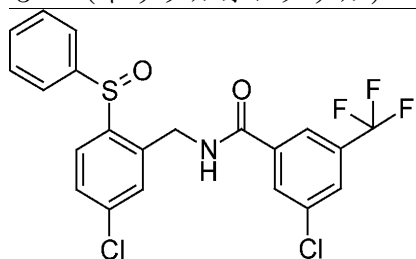
【0845】

[実施例 679]

化合物 O-6

N-[[2-(ベンゼンスルフィニル)-5-クロロフェニル]メチル]-3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

20



３－クロロ－N-[(５－クロロ－２－フェニルスルファニルフェニル)メチル]－５－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物 O-5、47 mg、0.10 mmol）の EtOAc 溶液（2 ml）に、氷冷下 m-CPBA（6.9 mg、0.031 mmol）を加え、２時間後さらに m-CPBA（6.9 mg、0.031 mmol）を加えた。２時間後もう一度 m-CPBA（8.1 mg、0.036 mmol）を加え氷冷下にて２時間攪拌した。反応混合物をアミノシリカゲルに通した後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（28 mg、59%）を得た。

30

LCMS: m/z 472 $[M+H]^+$
HPLC 保持時間: 0.92 分 (分析条件 F)

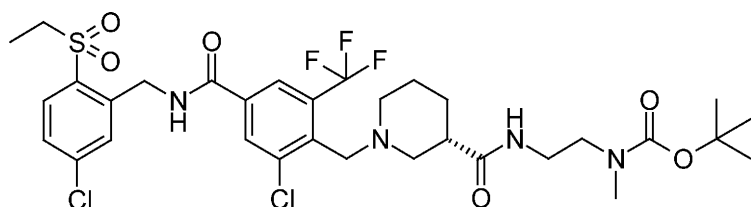
【0846】

[実施例 680]

化合物 o 1 5

N-[[2-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル

40



化合物N-26と同様の条件で、(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボン酸(化合物N-25)より、表題化合物を合成した。ただし、N,N-ジメチルアミンの代わりにN-(2-アミノエチル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルを用いた。

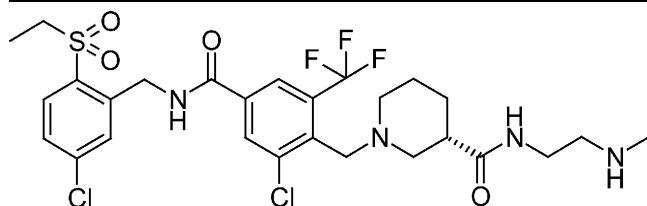
10

【0847】

[実施例681]

化合物O-7

(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-N-[2-(メチルアミノ)エチル]ピペリジン-3-カルボキサミド



20

化合物B-1と同様の条件で、N-[2-[[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

(化合物o15)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 637 [M+H]⁺

30

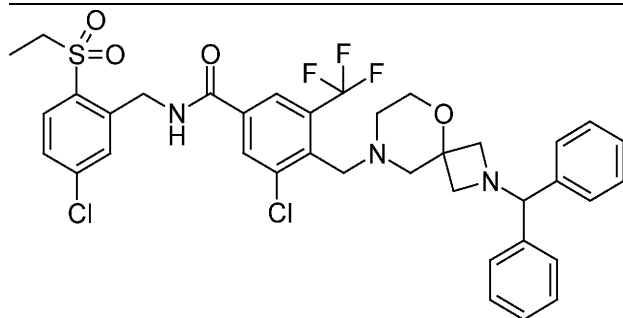
HPLC保持時間: 0.41分(分析条件F)

【0848】

[実施例682]

化合物o16

4-[(2-ベンズヒドリル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



40

化合物g3と同様の条件で、(4-(ブロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物dd16)より、表題化合物を合成した。ただし、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに2-ベンズヒドリル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナンを用い、DIEAを添加した。また、溶媒はTHFの代わりにDMF

50

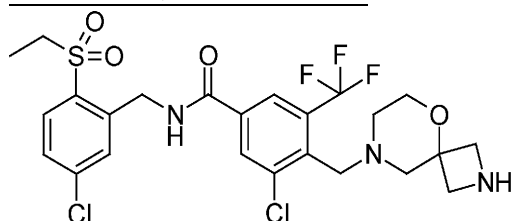
を用いた。

【0849】

[実施例683]

化合物O-8

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

4-[(2-ベンズヒドリル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-イル)メチル]-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物o16、18mg、0.025mmol)のDCM溶液(2ml)に、クロロギ酸1-クロロエチル(3.2μl、0.029mmol)を加え、室温で27時間攪拌した。更に反応溶液にクロロギ酸1-クロロエチル(1.6μl、0.015mmol)を加え、室温で22時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール(2ml)で希釈した。得られた溶液を加熱還流下1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を分取HPLC(水/アセトニトリル、0.05%TFA)で精製し、表題化合物(9mg、66%)を無色固体として得た。

20

LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.57分(分析条件F)

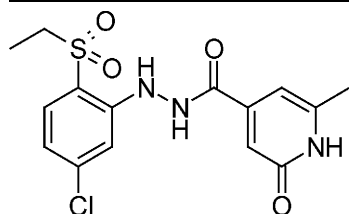
【0850】

[実施例684]

化合物P-1

N'-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-2-メチル-6-オキソ-1H-ピリジン-4-カルボヒドライド

30



化合物A-14と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)ヒドラジン(化合物o3)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに2-メチル-6-オキソ-1H-ピリジン-4-カルボン酸を用いた。

40

LCMS: m/z 370 [M+H]⁺

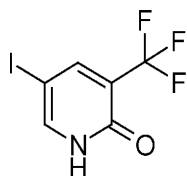
HPLC保持時間: 0.50分(分析条件A)

【0851】

[実施例685]

化合物p1

5-ヨード-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-2-オン



化合物 n 7 と同様の条件で、3-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-2-オンより、表題化合物を合成した。ただし、炭酸カリウムを添加して行った。

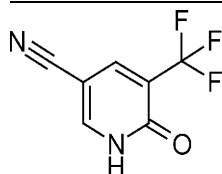
【0852】

[実施例 686]

化合物 p 2

10

6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボニトリル



化合物 m 2 と同様の条件で、5-ヨード-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-2-オン（化合物 p 1）より、表題化合物を合成した。

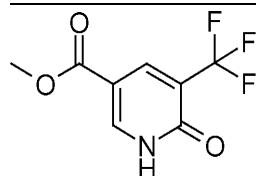
【0853】

[実施例 687]

20

化合物 p 3

6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボン酸メチル



化合物 m 3 と同様の条件で、6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボニトリル（化合物 p 2）より、表題化合物を合成した。

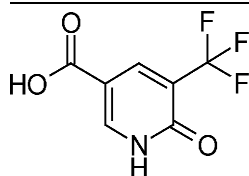
【0854】

30

[実施例 688]

化合物 p 4

6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボン酸



化合物 b 8 と同様の条件で、6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボン酸メチル（化合物 p 3）より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として EtOH の代わりに、MeOH を用いた。

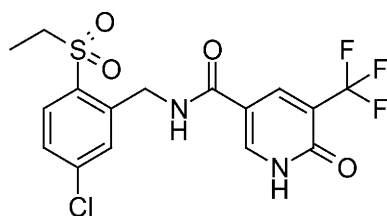
40

【0855】

[実施例 689]

化合物 P-2

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-6-オキソ-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピリジン-3-カルボキサミド



化合物 b b 1 0 と同様の条件で、5-クロロ-2-エタンスルホニル-ベンジルアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物 b 3）の代わりに6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピリジン-3-カルボン酸（化合物 p 4）を用いた。

L C M S : m/z 423 $[M+H]^+$

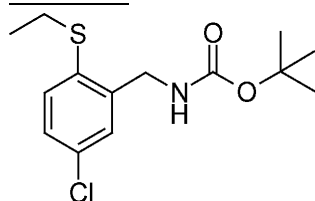
H P L C 保持時間：0.59分（分析条件 A）

【0856】

[実施例 690]

化合物 p 5

N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル



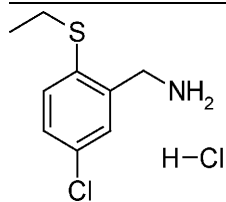
化合物 o 1 5 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メタンアミン（化合物 a 2）より、表題化合物を合成した。

【0857】

[実施例 691]

化合物 p 6

(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メタンアミン塩酸塩



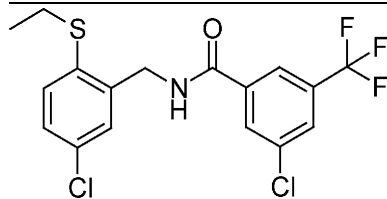
化合物 B-57 と同様の条件で、(N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル（化合物 p 5）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 40℃で行った。

【0858】

[実施例 692]

化合物 p 7

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 b b 1 0 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルファニルフェニル)メタンアミン塩酸塩（化合物 p 6）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1

10

20

30

40

50

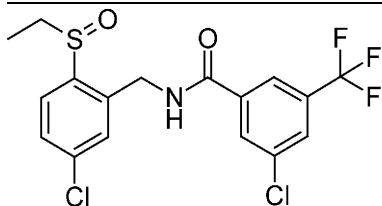
－イル〕メチル〕－3－（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物b3）の代わりに3－クロロ－5－（トリフルオロメチル）安息香酸を用いた。

【0859】

〔実施例693〕

化合物P-3

3－クロロ－N－〔（5－クロロ－2－エチルスルフィニルフェニル）メチル〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド



10

化合物O-6と同様の条件で、3－クロロ－N－〔（5－クロロ－2－エチルスルフィニルフェニル）メチル〕－5－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物p7）より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 424 [M+H]⁺

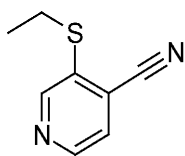
HPLC保持時間: 0.82分（分析条件F）

【0860】

〔実施例694〕

化合物p8

3－エチルスルファニルピリジン－4－カルボニトリル



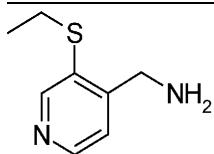
化合物a6と同様の条件で、3－クロロピリジン－4－カルボニトリルより、表題化合物を合成した。ただし、炭酸カリウムを添加し、温度は室温で行った。

【0861】

〔実施例695〕

化合物p9

（3－エチルスルファニルピリジン－4－イル）メタンアミン



3－エチルスルファニルピリジン－4－カルボニトリル（化合物p8、82mg、0.5mmol）のメタノール溶液（10ml）に2Mアンモニアメタノール溶液（1ml）および50%ラネーニッケル懸濁水溶液（1ml）を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、メタノールで洗浄した。濾液および洗浄液をあわせ、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n－ヘキサン）で精製し表題化合物（66mg、80%）を黄色油状物質として得た。

40

¹H-NMR（300MHz，CDCl₃）δ：8.51（1H，s），8.43（1H，d，J=3.6Hz），7.32（1H，d，J=3.6Hz），3.95（2H，s），2.99（2H，q，J=5.4Hz），1.34（3H，t，J=5.4Hz）。

【0862】

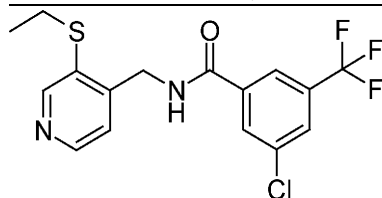
〔実施例696〕

化合物p10

3－クロロ－N－〔（3－エチルスルファニルピリジン－4－イル）メチル〕－5－（ト

50

リフルオロメチル) ベンズアミド



化合物 b b 1 0 と同様の条件で、(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メタンアミン(化合物 p 9)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 3)の代わりに3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用いた。

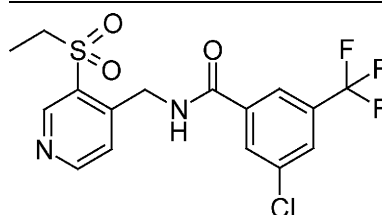
10

【0863】

[実施例697]

化合物 P-4

3-クロロ-N-[(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



20

化合物 A-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(3-エチルスルファニルピリジン-4-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 p 1 0)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として D C M の代わりに E t O A c を用い、温度は-20度から0度で行った。

L C M S : m/z 407 [M+H]⁺

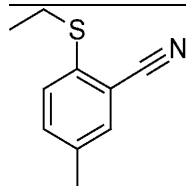
H P L C 保持時間: 0.74分(分析条件 F)

【0864】

[実施例698]

化合物 p 1 1

2-エチルスルファニル-5-メチルベンゾニトリル



化合物 a 1 と同様の条件で、2-フルオロ-5-メチルベンゾニトリルより、表題化合物を合成した。

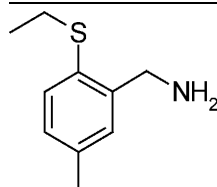
【0865】

40

[実施例699]

化合物 p 1 2

(2-エチルスルファニル-5-メチルフェニル)メタンアミン



化合物 a 2 と同様の条件で、2-エチルスルファニル-5-メチルベンゾニトリル(化合物 p 1 1)より、表題化合物を合成した。

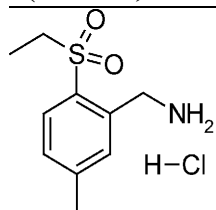
50

【0866】

[実施例700]

化合物 p 1 3

(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メタンアミン塩酸塩



10

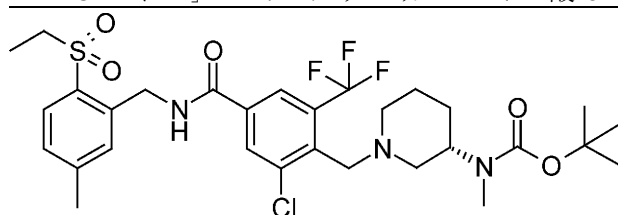
化合物 d d 4 5 と同様の条件で、(2-エチルスルファニル-5-メチルフェニル)メタンアミン(化合物 p 1 2)より、表題化合物を合成した。

【0867】

[実施例701]

化合物 p 1 4

N-[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル



20

化合物 b b 1 0 と同様の条件で、(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物 p 1 3)より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として4-[[4-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 b 3)の代わりに3-クロロ-4-[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(化合物 d d 3 4)を用いた。

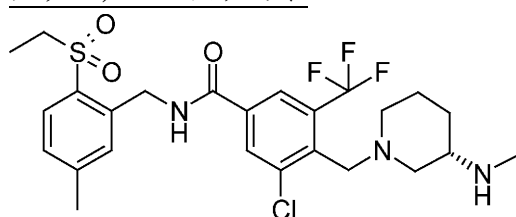
30

【0868】

[実施例702]

化合物 P-5

3-クロロ-N-[(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メチル]-4-[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



40

化合物 B-5 7 と同様の条件で、N-[[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(2-エチルスルホニル-5-メチルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(化合物 p 1 4)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 546 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.54分(分析条件F)

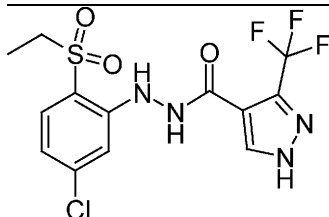
【0869】

50

[実施例 703]

化合物 P-6

N'-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボヒドラジド



10

化合物 A-14 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) ヒドラジン (化合物 o3) より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 4-ブromo-3-(トリフルオロメチル) 安息香酸の代わりに 3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を用いた。

LCMS: m/z 397 [M+H]⁺

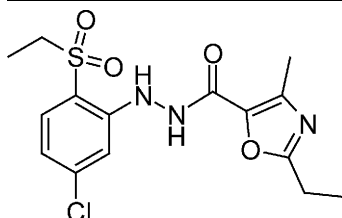
HPLC 保持時間: 0.65 分 (分析条件 F)

【0870】

[実施例 704]

化合物 P-8

N'-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-2-エチル-4-メチル-1,3-オキサゾール-5-カルボヒドラジド



20

化合物 A-14 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) ヒドラジン (化合物 o3) より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 4-ブromo-3-(トリフルオロメチル) 安息香酸の代わりに 2-エチル-4-メチル-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸を用いた。

30

LCMS: m/z 372 [M+H]⁺

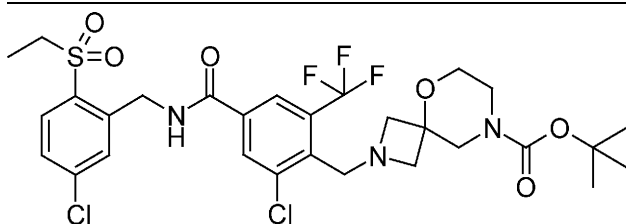
HPLC 保持時間: 0.69 分 (分析条件 F)

【0871】

[実施例 705]

化合物 p15

2-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボン酸 tert-ブチル



40

化合物 dd17 と同様の条件で、4-(ブromoメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (化合物 dd16) より、表題化合物を合成した。ただし、N-[[2-[[(3S)-ペピリジン-3-イル]スルファモイル]エチル]カルバミン酸 tert-ブチルの代わりに 5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボン酸 tert-

50

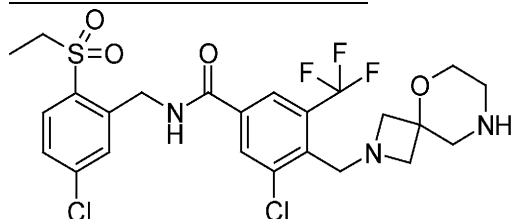
ブチル、炭酸カリウムの代わりにD I P E Aをそれぞれ用い、温度は80℃で行った。

【0872】

[実施例706]

化合物P-9

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



10

化合物B-1と同様の条件で、2-[[2-クロロ-4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボン酸tert-ブチル(化合物p15)より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 580 [M+H]⁺

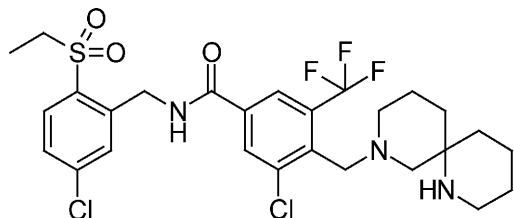
HPLC保持時間: 0.45分(分析条件F)

【0873】

[実施例707]

化合物P-10

3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-4-(1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-8-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



30

化合物p15、P-9と同様の条件で、4-(ブロモメチル)-3-クロロ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物dd16)より、表題化合物を合成した。ただし、化合物p15の条件においては、5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-カルボン酸tert-ブチルの代わりに、1,8-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-カルボン酸tert-ブチルを用いた。

LCMS: m/z 606 [M+H]⁺

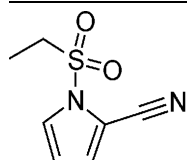
HPLC保持時間: 0.59分(分析条件F)

【0874】

[実施例708]

化合物p16

1-エチルスルホニルピロール-2-カルボニトリル



1H-ピロール-2-カルボニトリル(500mg, 5.43mmol)およびTEA(1.51ml, 10.9mmol)のTHF(5ml)とDCM(5ml)の混合溶液に、塩化エタンスルホニル(0.98g, 7.60mmol)を加え、3時間攪拌した。

50

反応混合物に飽和塩化ナトリウム水溶液を加えてDCMで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し、表題化合物（694mg, 69%）を無色油状物として得た。

LCMS: m/z 185 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.55分（分析条件A）

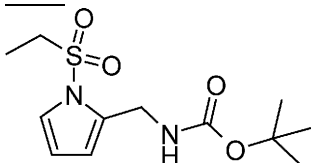
【0875】

〔実施例709〕

化合物p17

N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル

10



1-エチルスルホニルピロール-2-カルボニトリル（化合物p16, 686mg, 3.72mmol）、 Boc_2O （1.71ml, 7.44mmol）および塩化ニッケル（II）六水和物（221mg, 0.93mmol）のメタノール溶液（15ml）を0℃に冷却下、水素化ホウ素ナトリウム（1.13g, 29.8mmol）を5分割して5分おきに加え、0℃のまま1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン）で精製し、表題化合物（629mg, 59%）を無色固体として得た。

20

LCMS: m/z 172 $[M-\text{Boc}-\text{NH}_2]^+$

HPLC保持時間: 0.72分（分析条件A）

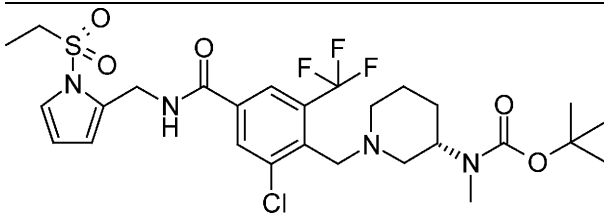
【0876】

〔実施例710〕

化合物p18

N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

30



化合物p6、p7と同様の条件で、N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル（化合物p17）より、表題化合物を合成した。ただし、p6の条件においては、温度は室温で行い、p7の条件においては、3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに、3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸（化合物dd34）を用いた。

40

【0877】

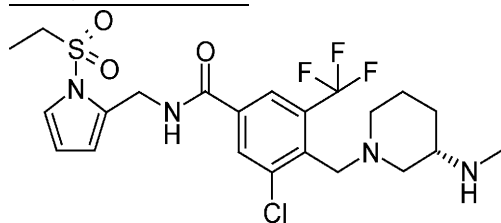
〔実施例711〕

化合物P-11

3-クロロ-N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメ

50

チル) ベンズアミド



化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[2-クロロ-4-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチルカルバモイル]-6-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物 p 18) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 521 [M+H]⁺

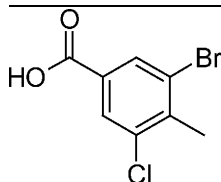
HPLC 保持時間: 0.55 分 (分析条件 A)

【0878】

[実施例 712]

化合物 p 19

3-ブロモ-5-クロロ-4-メチル安息香酸



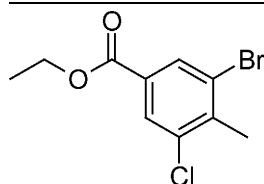
化合物 f 9 と同様の条件で、3-クロロ-4-メチル安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、クロロホルムは用いずに未希釈で行った。

【0879】

[実施例 713]

化合物 p 20

3-ブロモ-5-クロロ-4-メチル安息香酸エチル



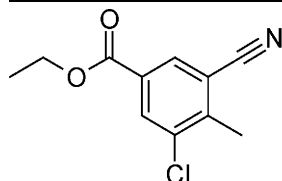
化合物 b 1 と同様の条件で、3-ブロモ-5-クロロ-4-メチル安息香酸 (化合物 p 19) より、表題化合物を合成した。

【0880】

[実施例 714]

化合物 p 21

3-クロロ-5-シアノ-4-メチル安息香酸エチル



化合物 K-1 と同様の条件で、3-ブロモ-5-クロロ-4-メチル安息香酸エチル (化合物 p 20) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として DMF の代わりに NMP を用い、温度は 200 °C で行った。

【0881】

[実施例 715]

化合物 p 22

10

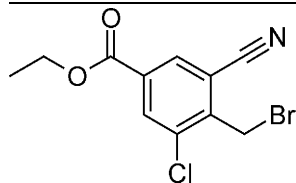
20

30

40

50

4-（ブロモメチル）-3-クロロ-5-シアノ安息香酸エチル



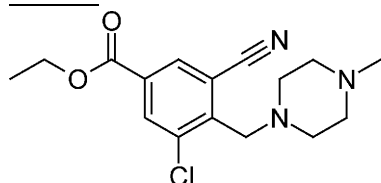
化合物 b 6 と同様の条件で、3-クロロ-5-シアノ-4-メチル安息香酸エチル（化合物 p 2 1）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 7 5 °C で行った。

【0 8 8 2】

[実施例 7 1 6]

化合物 p 2 3

3-クロロ-5-シアノ-4-〔（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル〕安息香酸エチル



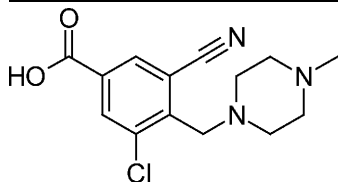
化合物 g 3 と同様の条件で、4-（ブロモメチル）-3-クロロ-5-シアノ安息香酸エチル（化合物 p 2 2）より、表題化合物を合成した。ただし、ピペラジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチルの代わりに、1-メチルピペラジンをを用いた。

【0 8 8 3】

[実施例 7 1 7]

化合物 p 2 4

3-クロロ-5-シアノ-4-〔（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル〕安息香酸



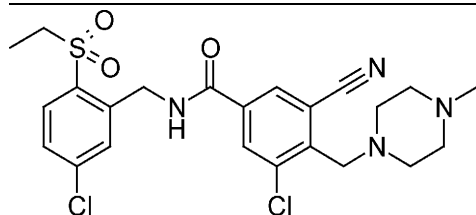
化合物 b 8 と同様の条件で、3-クロロ-5-シアノ-4-〔（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル〕安息香酸エチル（化合物 p 2 3）より、表題化合物を合成した。

【0 8 8 4】

[実施例 7 1 8]

化合物 P-1 2

3-クロロ-N-〔（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メチル〕-5-シアノ-4-〔（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル〕ベンズアミド



化合物 b b 1 0 と同様の条件で、（5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル）メタンアミン塩酸塩（化合物 a 3）より、表題化合物を合成した。ただし、カルボン酸として 4-〔〔4-〔（2-メチルプロパン-2-イル）オキシカルボニル〕ピペラジン-1-イル〕メチル〕-3-（トリフルオロメチル）安息香酸（化合物 b 3）の代わりに 3-クロロ-5-シアノ-4-〔（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル〕安息香酸（化合物 p 2 4）を用いた。

L C M S : m/z 5 0 9 [M+H]⁺

10

20

30

40

50

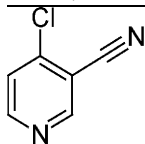
HPLC 保持時間：0.51 分（分析条件 A）

【0885】

[実施例 719]

化合物 q1

4-クロロピリジン-3-カルボニトリル



4-クロロピリジン-3-アミン（1.29 g、10.0 mmol）のエタノール溶液（10 ml）に 48% テトラフルオロホウ酸水溶液（10 ml）を 0 度で加えた。得られた混合溶液に、亜硝酸ナトリウム（725 mg、10.5 mmol）の水溶液（10 ml）を同温で加え、同温にて 30 分間攪拌した。析出物を濾取し、エタノールで洗浄した後、得られた褐色固体（1.94 g）をアセトニトリル（10 ml）に溶解した。得られた溶液にシアン化ナトリウム（980 mg、20.0 mmol）およびシアン化銅（I）（896 mg、10.0 mmol）の水（10 ml）およびアセトニトリル（1 ml）混合溶液を 0 度で加え、室温まで徐々に昇温させながら 10 時間攪拌した。反応混合物を 0 度に冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 5 分間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し表題化合物（605 mg、44%）を淡黄色固体として得た。

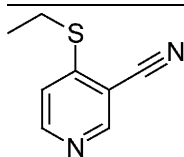
$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ ：8.87（1H, s）, 8.72（1H, d, $J=3.9$ Hz）, 7.51（1H, d, $J=3.9$ Hz）.

【0886】

[実施例 720]

化合物 q2

4-エチルスルファニルピリジン-3-カルボニトリル



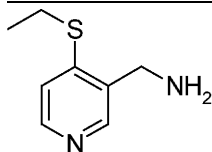
化合物 a1 と同様の条件で、4-クロロピリジン-3-カルボニトリル（化合物 q1）より、表題化合物を合成した。ただし、エタンチオール代わりにナトリウムエタンチオラートを用いた。

【0887】

[実施例 721]

化合物 q3

（4-エチルスルファニルピリジン-3-イル）メタンアミン



化合物 p9 と同様の条件で、4-エチルスルファニルピリジン-3-カルボニトリル（化合物 q2）より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 50 度でおこなった。

【0888】

[実施例 722]

化合物 q4

3-クロロ-N-[(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メチル]-5-(ト

10

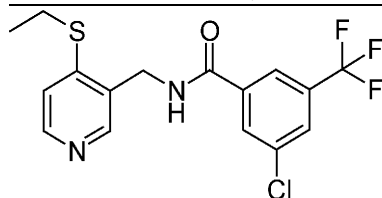
20

30

40

50

リフルオロメチル) ベンズアミド



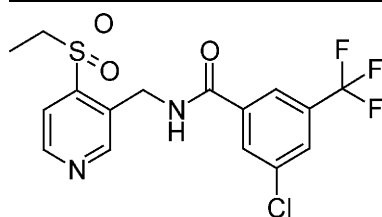
化合物 A-14 と同様の条件で、(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メタンアミン(化合物 q 3)より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに 3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を用い、溶媒としてジクロロメタンを用いた。

【0889】

[実施例 723]

化合物 Q-2

3-クロロ-N-[(4-エチルスルホニルピリジン-3-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 A-2 と同様の条件で、3-クロロ-N-[(4-エチルスルファニルピリジン-3-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(化合物 q 4)より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒として EtOAc を用い、温度は 0 度でおこなった。

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$

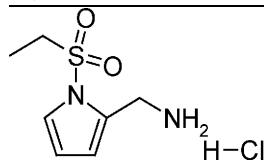
HPLC 保持時間: 0.75 分(分析条件 F)

【0890】

[実施例 724]

化合物 q 5

(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メタンアミン塩酸塩



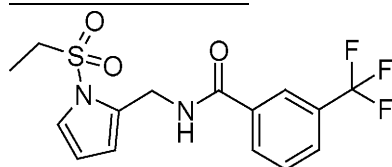
化合物 B-57 と同様の条件で、N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル(化合物 p 17)より、表題化合物を合成した。

【0891】

[実施例 725]

化合物 Q-9

N-[(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



化合物 A-14 と同様の条件で、(1-エチルスルホニルピロール-2-イル)メタンアミン塩酸塩(化合物 q 5)より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-(

10

20

30

40

50

トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに3-(トリフルオロメチル)安息香酸を用い、溶媒としてジクロロメタンを用いた。

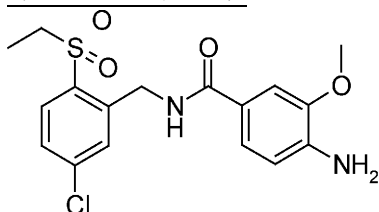
LCMS: m/z 361 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.80分(分析条件A)

【0892】

[実施例726]

化合物q6

4-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メトキシベンズアミド



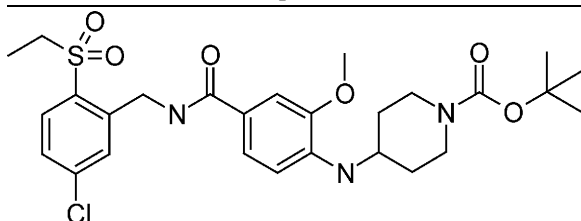
化合物A-21と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メタンアミン塩酸塩(化合物a3)より、表題化合物を合成した。ただし、3-(トリフルオロメチル)安息香酸の代わりに4-アミノ-3-メトキシ安息香酸を用いた。

【0893】

[実施例727]

化合物q7

4-[4-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチルカルバモイル]-2-メトキシアニリノ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



4-アミノ-N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メトキシベンズアミド(化合物q6, 30.0mg, 0.078mmol)、4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(23.4mg, 0.118mmol)のクロホルム溶液(1ml)に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(49.8mg, 0.235mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応温度を50度に昇温し、さらに2時間攪拌した。4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(23.4mg, 0.118mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(49.8mg, 0.235mmol)を加え、さらに16時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン)で精製し、表題化合物(28.0mg, 63%)を無色固体として得た。

LCMS: m/z 566 $[M+H]^+$
HPLC保持時間: 0.89分(分析条件F)

【0894】

[実施例728]

化合物Q-10

N-[(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)メチル]-3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミド

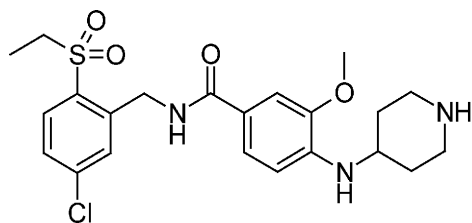
10

20

30

40

50



化合物 B-1 と同様の条件で、4- [4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) メチルカルバモイル] -2-メトキシアニリノ] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 q 7) より、表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 466 [M+H]⁺

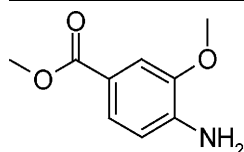
HPLC 保持時間: 0.47 分 (分析条件 F)

【0895】

[実施例 729]

化合物 q 8

4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル



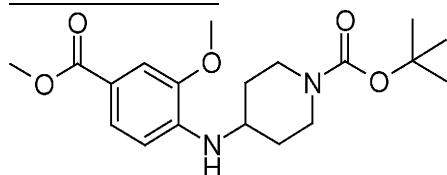
化合物 dd 5 と同様の条件で、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸より、表題化合物を合成した。ただし、温度は 65 度でおこなった。

【0896】

[実施例 730]

化合物 q 9

4- (2-メトキシ-4-メトキシカルボニルアニリノ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



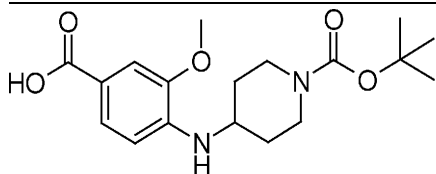
化合物 q 7 と同様の条件で、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル (化合物 q 8) より、表題化合物を合成した。

【0897】

[実施例 731]

化合物 q 10

3-メトキシ-4- [[1- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペリジン-4-イル] アミノ] 安息香酸



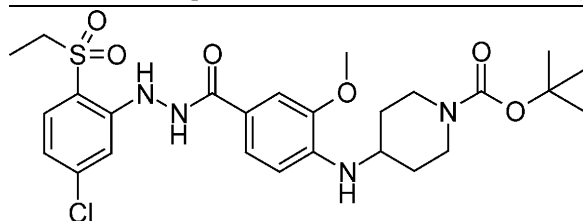
化合物 b 8 と同様の条件で、4- (2-メトキシ-4-メトキシカルボニルアニリノ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 q 9) より、表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてメタノールを用いた。

【0898】

[実施例 732]

化合物 q 11

4- [4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ) カルバモイル] -2-メトキシアニリノ] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



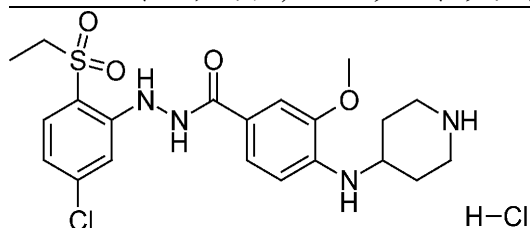
化合物 A-14 と同様の条件で、(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル) ヒドラジン (化合物 o3) より、表題化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル) 安息香酸の代わりに 3-メトキシ-4-[[1-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] ピペリジン-4-イル] アミノ] 安息香酸 (化合物 q10) を用いた。

【0899】

[実施例 733]

化合物 Q-11

N'-(5-クロロ-2-エチルスルホニルフェニル)-3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンゾヒドラジド塩酸塩



4- [4- [(5-クロロ-2-エチルスルホニルアニリノ) カルバモイル] -2-メトキシアニリノ] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 q11, 35.9 mg, 0.063 mmol) の DCM 溶液 (0.6 ml) に TFA (0.4 ml) を加え、室温で攪拌した。1 時間後、反応混合液を減圧濃縮して得られた残渣を分取 HPLC (水/アセトニトリル、0.05% TFA) で精製した。目的物を含むフラクションを集めて減圧濃縮後、得られた残渣に EtOH、1 N 塩酸水溶液を加えて溶解させ、再度減圧濃縮することにより、表題化合物 (20.0 mg、63%) を無色固体として得た。

LCMS: m/z 467 [M+H]⁺

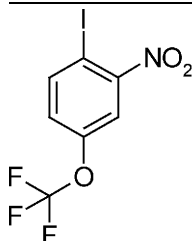
HPLC 保持時間: 0.46 分 (分析条件 F)

【0900】

[実施例 734]

化合物 q12

1-ヨード-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ) ベンゼン



2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ) アニリン (1.11 g、4.98 mmol)、35% 塩酸水溶液 (7.2 ml) および水 (7.2 ml) の混合物に、氷冷下、氷 (8 g) と亜硝酸ナトリウム (378 mg、5.48 mmol) を加え 20 分攪拌した後、酢酸 (5 ml) を加え、室温にて 20 分攪拌した。氷冷下、亜硝酸ナトリウム (80.7 mg、1.17 mmol) を加え、20 分攪拌した後、水 (1.5 ml) に溶解させたヨ

ウ化カリウム（1.22 g、7.38 mmol）を加え30分撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／n-ヘキサン）で精製し、表題化合物（1.07 g, 65%）を橙色油状物として得た。

LCMS: m/z 334 [M+H]⁺

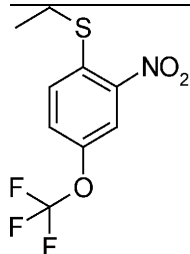
HPLC保持時間: 0.90分（分析条件F）

【0901】

〔実施例735〕

化合物 q 1 3

1-エチルスルファニル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン



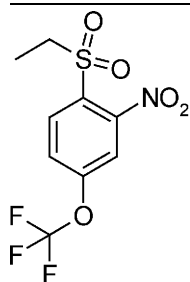
化合物 dd 4 2 と同様の条件で、1-ヨード-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン（化合物 q 1 2）より表題化合物を合成した。ただし、反応は80度で行った。

【0902】

〔実施例736〕

化合物 q 1 4

1-エチルスルホニル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン



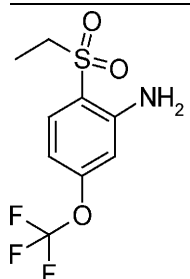
化合物 A-2 と同様の条件で、1-エチルスルファニル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン（化合物 q 1 3）より表題化合物を合成した。ただし、溶媒としてジクロロメタンの代わりに酢酸エチルを用いた。

【0903】

〔実施例737〕

化合物 q 1 5

2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン



化合物 f 1 1 と同様の条件で、1-エチルスルホニル-2-ニトロ-4-(トリフルオ

10

20

30

40

50

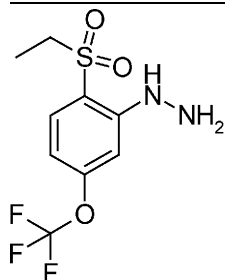
ロメトキシ) ベンゼン (化合物 q 1 4) より表題化合物を合成した。ただし、溶媒として飽和塩化アンモニウム水溶液および 2-プロパノールの混合溶媒の代わりに酢酸およびメタノールの混合溶媒を用い、反応温度を室温で行った。

【0904】

[実施例 738]

化合物 q 1 6

[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ヒドラジン



10

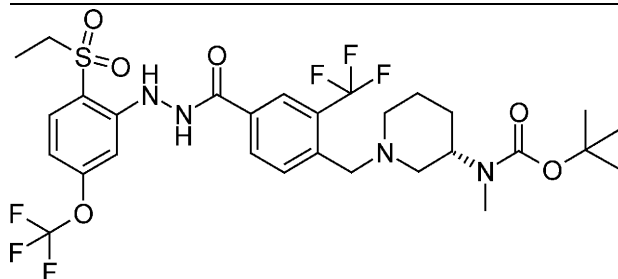
化合物 a 5と同様の条件で、2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメトキシ) アニリン (化合物 q 1 5) より表題化合物を合成した。

【0905】

[実施例 739]

化合物 q 1 7

N-[(3S)-1-[[4-[[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメトキシ) アミノ] カルバモイル] -2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル] ピペリジン-3-イル] -N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル



30

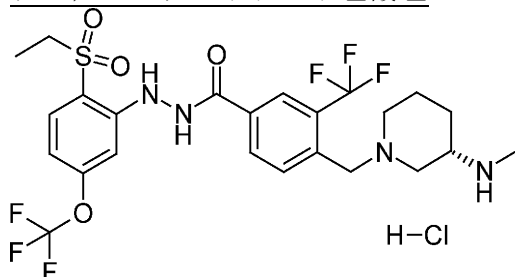
化合物 A-1と同様の条件で、[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメトキシ) フェニル] ヒドラジン (化合物 q 1 6) より表題化合物を合成した。ただし、3-ブromo-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸の代わりに 4-[[(3S)-3-[メチル- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル] メチル] -3-(トリフルオロメチル) 安息香酸 (化合物 b 1 7) を用いた。

【0906】

[実施例 740]

化合物 Q-1 2

N'-[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメトキシ) フェニル] -4-[[(3S)-3-(メチルアミノ) ピペリジン-1-イル] メチル] -3-(トリフルオロメチル) ベンゾヒドラジド塩酸塩



40

50

化合物 B-57 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[4-[[2-エチルスルホニル-5-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物 q17) より表題化合物を合成した。

LCMS: m/z 583 [M+H]⁺

HPLC 保持時間: 0.56 分 (分析条件 F)

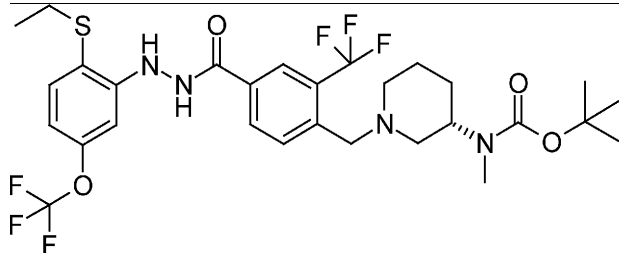
【0907】

[実施例 741]

化合物 q18

10

N-[(3S)-1-[[4-[[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル



20

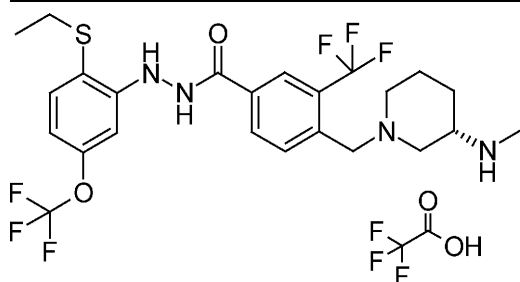
化合物 q15、q16、q17 と同様の条件で、(1-エチルスルファニル-2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (化合物 q13) より、表題化合物を合成した。

【0908】

[実施例 742]

化合物 Q-13

N'-[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩



30

化合物 B-1 と同様の条件で、N-[(3S)-1-[[4-[[2-エチルスルファニル-5-(トリフルオロメトキシ)アニリノ]カルバモイル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル (化合物 q18) より、表題化合物を合成した。

40

LCMS: m/z 551 [M+H]⁺

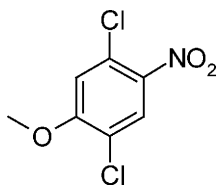
HPLC 保持時間: 0.62 分 (分析条件 F)

【0909】

[実施例 743]

化合物 q19

1, 4-ジクロロ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン



1, 4-ジクロロ-2-メトキシベンゼン (1.01 g, 5.73 mmol) と硫酸 (0.235 ml) の混合物に、氷冷下、硫酸 (0.520 ml) および硝酸 (0.520 ml) を加え 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/ n-ヘキサン) で精製し、表題化合物 (331 mg, 26%) を橙色固体として得た。

10

LCMS: m/z 222 $[M+H]^+$

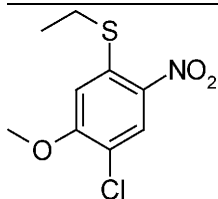
HPLC 保持時間: 0.83 分 (分析条件 F)

【0910】

[実施例 744]

化合物 q20

1-クロロ-4-エチルスルファニル-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン



20

化合物 a1 と同様の条件で、1, 4-ジクロロ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン (化合物 q19) より、表題化合物を合成した。

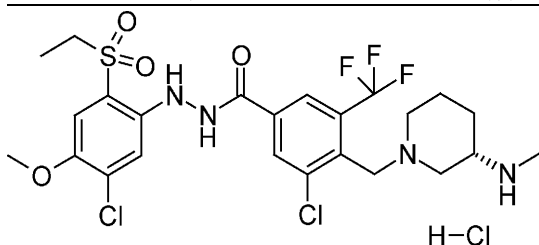
【0911】

[実施例 745]

化合物 Q-14

3-クロロ-N'-((5-クロロ-2-エチルスルホニル-4-メトキシフェニル)-4-[[[(3S)-3-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾヒドラジド]塩酸塩

30



化合物 q14、q15、q16、q17、Q-12 と同様の条件で、1-クロロ-4-エチルスルファニル-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン (化合物 q20) より、表題化合物を合成した。ただし、化合物 q17 の条件で、4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 b17) の代わりに 3-クロロ-4-[[[(3S)-3-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]メチル]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (化合物 dd34) を用いた。

40

LCMS: m/z 597 $[M+H]^+$

HPLC 保持時間: 0.54 分 (分析条件 F)

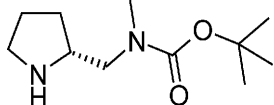
50

【0912】

[実施例746]

アミン1

N-メチル-N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル



N-[[(2R)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (302mg, 1.46mmol)、トリエチルアミン (0.815ml, 5.85mmol) のDCM溶液 (3mL) を0度に冷却した後、クロロギ酸ベンジル (0.272ml, 1.91mmol) のDCM溶液 (1.5ml) を5分間かけて滴下し、0度で2時間半攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(2R)-2-[[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (410mg, 81%) を無色固体として得た。

10

LCMS: m/z 335 [M+H]⁺

20

HPLC保持時間: 0.83分 (分析条件A)

【0913】

(2R)-2-[[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニルアミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (407mg, 1.22mmol)、ヨウ化メチル (0.379ml, 6.09mmol) のDMF溶液 (2.4ml) を0度に冷却し、水素化ナトリウム (>61%油性, 96.5mg, 2.45mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(2R)-2-[[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (414mg, 97%) を無色油状物質として得た。

30

LCMS: m/z 349 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.90分 (分析条件A)

【0914】

(2R)-2-[[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] アミノ] メチル] ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (410mg, 1.18mmol) のMeOH溶液 (4.1ml) にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素 (43.5mg) を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物 (253mg, quant.) を無色油状物質として得た。

40

¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ: 2.73-3.51 (5H, m), 2.91 (3H, s), 1.26-1.99 (4H, m), 1.46 (9H, s).

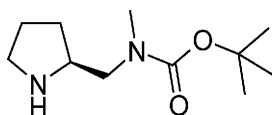
【0915】

[実施例747]

アミン2

N-メチル-N-[[(2S)-ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル

50



N-メチル-N-[[(2 R) -ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチル (アミン 1) と同様の条件で、N-[[(2 S) -ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチルより表題化合物を合成した。

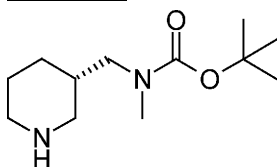
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.76–3.46 (5H, m), 2.91 (3H, s), 1.26–1.97 (4H, m), 1.46 (9H, s).

【0916】

[実施例 748]

アミン 3

N-メチル-N-[[(3 S) -ピペリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチル



N-メチル-N-[[(2 R) -ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチル (アミン 1) と同様の条件で、N-[[(3 S) -ピペリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチルより表題化合物を合成した。

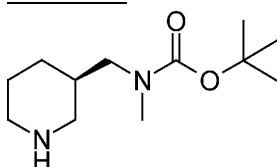
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.74–3.28 (4H, m), 2.85 (3H, s), 2.50–2.63 (1H, m), 2.23–2.41 (1H, m), 1.36–1.86 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.00–1.19 (1H, m).

【0917】

[実施例 749]

アミン 4

N-メチル-N-[[(3 R) -ピペリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチル



N-メチル-N-[[(2 R) -ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチル (アミン 1) と同様の条件で、N-[[(3 R) -ピペリジン-3-イル] メチル] カルバミン酸 tert-ブチルより表題化合物を合成した。

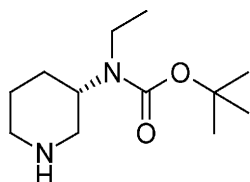
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.67–3.31 (4H, m), 2.84 (3H, s), 2.48–2.64 (1H, m), 2.22–2.40 (1H, m), 1.31–1.92 (4H, m), 1.45 (9H, s), 0.97–1.20 (1H, m).

【0918】

[実施例 750]

アミン 5

N-エチル-N-[(3 S) -ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチル



N-メチル-N-[[(2R) -ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (アミン1) と同様の条件で、N-[(3S) -ピペリジン-3-イル] カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。ただし、N-アルキル化工程において、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いた。

10

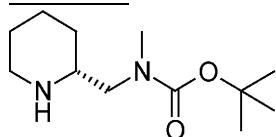
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 60度) δ : 3.08–3.83 (5H, m), 2.87–2.98 (1H, m), 2.50–2.62 (1H, m), 1.59–1.93 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.10 (3H, t, $J=7.04\text{Hz}$)

【0919】

[実施例751]

アミン6

N-メチル-N-[[(2R) -ピペリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル



20

N-メチル-N-[[(2R) -ピロリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチル (アミン1) と同様の条件で、N-[[(2R) -ピペリジン-2-イル] メチル] カルバミン酸tert-ブチルより表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 60°C) δ : 3.14–3.20 (1H, m), 3.03–3.13 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.71–2.80 (1H, m), 2.57–2.65 (1H, m), 1.75–1.82 (1H, m), 1.54–1.64 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.26–1.48 (3H, m)

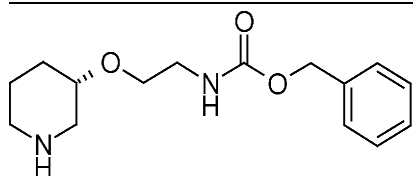
30

【0920】

[実施例752]

アミン7

N-[2-[(3S) -ピペリジン-3-イル] オキシエチル] カルバミン酸ベンジル



40

(3S) -3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (100mg, 0.497mmol) のTHF溶液 (0.5ml) を0度に冷却し、水素化ナトリウム (>60%油性, 23.0mg, 0.600mmol) を加え、10分間攪拌した。水素化ナトリウム (>60%油性, 24.0mg, 0.626mmol)、2-ブロモエタンアミン臭素酸塩 (122mg, 0.596mmol) を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して(3S) -3-(2-アミノエトキシ) ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの粗生成物 (124mg) を黄色油状物質として得た。

50

(3S)-3-(2-アミノエトキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの粗生成物(124mg)、炭酸水素ナトリウム(99.0mg、1.18mmol)のエタノール/水混合溶液(1/1、2ml)にクロロギ酸ベンジル(0.140ml、0.827mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して(3S)-3-[2-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの粗生成物(178mg)を黄色油状物質として得た。

(3S)-3-[2-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)エトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの粗生成物(178mg)に4N塩酸/酢酸エチル溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液に1N塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層を1N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して表題化合物(23mg、3段階収率16%)を黄色油状物質として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.27-7.40 (5H, m), 5.53-5.65 (1H, m), 5.10 (2H, s), 3.29-3.61 (4H, m), 2.65-3.05 (5H, m), 1.69-1.86 (2H, m), 1.51-1.63 (1H, m), 1.37-1.49 (1H, m).

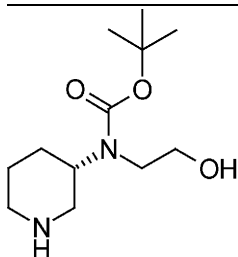
【0921】

20

[実施例753]

アミン8

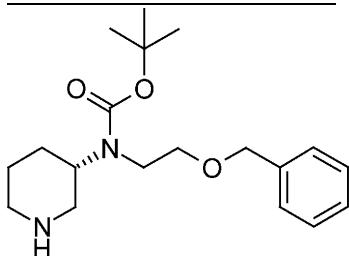
N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル



30

アミン9

N-(2-フェニルメトキシエチル)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル



40

【0922】

N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(100mg、0.499mmol)、トリエチルアミン(0.104ml、0.749mmol)のDCM溶液(2.5ml)を0度に冷却し、クロロギ酸ベンジル(0.101ml、0.599mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(159mg、95%)を無色

50

固体として得た。

LCMS: m/z 335 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 0.82分(分析条件F)

【0923】

(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(150mg, 0.449mmol)のDMF溶液(0.9ml)を0度に冷却し、水素化ナトリウム(>60%油性、26.9mg、0.673mmol)を加え、15分間攪拌した。2-プロモエトキシメチルベンゼン(0.213ml、1.35mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。水素化ナトリウム(>60%油性、27mg、0.675mmol)を加え、さらに2時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で3回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-(2-フェニルメトキシエチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(123mg, 58%)を無色油状物質として得た。

10

LCMS: m/z 469 $[M+H]^+$

HPLC保持時間: 1.05分(分析条件F)

【0924】

(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-(2-フェニルメトキシエチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(123mg, 0.262mmol)のMeOH溶液(1ml)にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素(20mg)を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮してアミン8とアミン9の混合物(80mg)の粗生成物を黄色油状物質として得た。

20

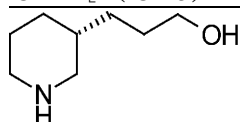
【0925】

[実施例754]

アミン10

30

3-[(3R)-ピペリジン-3-イル]プロパン-1-オール



(3S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(200mg, 0.929mmol)、トリエチルアミン(0.646ml、4.64mmol)のDCM溶液(3ml)を0度に冷却し、三酸化イオウ-ピリジン錯体(482mg、2.79mmol)のDMSO溶液(1.5ml)を滴下し、0度で1時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、(3S)-3-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの粗生成物(200mg)を黄色油状物質として得た。

40

(3S)-3-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの粗生成物(198mg)のトルエン溶液(4ml)に(カルボメトキシメチレン)トリフェニルホスホラン(466mg、1.39mmol)を加え、90度で16時間攪拌した。反応混合液を室温に戻した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3R)-3-[(E)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(242mg、2段階収率97%)を無色油状物質として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 (1H, dd, $J=7.1, 15.9$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=1.8, 15.9$ Hz), 3.95–4.04 (1H, m), 3.87–3.95 (1H, m), 3.73 (3H, s), 2.76–2.86 (1H, m), 2.65–2.75 (1H, m), 2.27–2.39 (1H, m), 1.83–1.93 (1H, m), 1.62–1.73 (1H, m), 1.28–1.56 (2H, m), 1.45 (9H, s).

【0926】

(3R)-3-[(E)-3-メトキシ-3-オキソプロパ-1-エニル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (242 mg, 0.899 mmol) の MeOH 溶液 (4 ml) にアルゴン雰囲気下 10% パラジウム-炭素 (25 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して (3R)-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (222 mg, 91%) を無色油状物質として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.82–3.95 (2H, m), 3.66 (3H, s), 2.73–2.83 (1H, m), 2.44–2.54 (1H, m), 2.31–2.38 (2H, m), 1.76–1.86 (1H, m), 1.34–1.73 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.01–1.15 (1H, m).

【0927】

水素化リチウムアルミニウム (31.9 mg, 0.840 mmol) の THF 懸濁液 (0.8 ml) を 0 度に冷却し、(3R)-3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (152 mg, 0.560 mmol) の THF 溶液 (2 mL) を滴下した後、0 度で 1 時間攪拌した。反応混合液に水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液を順に加え、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(3R)-3-(3-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (115 mg, 84%) を無色油状物質として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.85–3.96 (2H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 2.74–2.83 (1H, m), 2.45–2.53 (1H, m), 1.80–1.87 (1H, m), 1.54–1.68 (3H, m), 1.36–1.50 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.19–1.36 (2H, m), 1.03–1.14 (1H, m).

30

【0928】

(3R)-3-(3-ヒドロキシプロピル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (31.0 mg, 0.127 mmol) の DCM 溶液 (0.6 ml) に TFA (0.4 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、表題化合物の TFA 塩の粗生成物 (143 mg) を黄色油状物質として得た。この粗生成物を MeOH に溶解し、陰イオン交換樹脂 (バイオタージ・ジャパン社製、MP-Carbonate) を用いて TFA を除去した。溶離液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物 (20 mg) を黄色油状物質として得た。

40

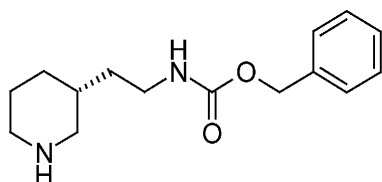
LCMS: m/z 144 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0929】

[実施例 755]

アミン 11

N-[2-[(3R)-ピペリジン-3-イル] エチル] カルバミン酸ベンジル



(3R)-3-((3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(70.0mg、0.258mmol)のMeOH溶液(2ml)に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.516ml)を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、(3-[(3R)-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-3-イル]プロパン酸の粗生成物(66.1mg)を無色固体として得た。

10

(3-[(3R)-1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピペリジン-3-イル]プロパン酸の粗生成物(66.0mg)、トリエチルアミン(53.0μl、0.385mmol)のトルエン溶液(1.3ml)にジフェニルホスホリルアジド(77.0μl、0.359mmol)を加え、85度で1時間攪拌した。ベンジルアルコール(53.0μl、0.513mmol)を加え、85度でさらに16時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3R)-3-[2-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(84.0mg)を無色固体として得た。

20

(3R)-3-[2-(フェニルメトキシカルボニルアミノ)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(84.0mg)のDCM溶液(0.6ml)にTFA(0.4ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、表題化合物の粗生成物(43.0mg)を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 263 [M+H]⁺

30

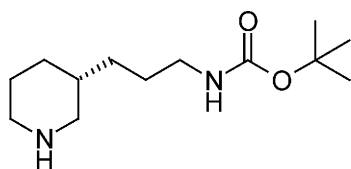
HPLC保持時間: 0.40分(分析条件F)

【0930】

[実施例756]

アミン12

N-[3-[(3R)-ピペリジン-3-イル]プロピル]カルバミン酸tert-ブチル



40

(3R)-3-((3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(85mg、0.349mmol)、トリフェニルホスフィン(137mg、0.524mmol)、フタルイミド(77.0mg、0.524mmol)のTHF溶液(1.7ml)にアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.104ml、0.524mmol)を加え、室温で1時間半攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3S)-3-[3-(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(126mg、97%)を黄色油状物質として得た。

50

LCMS: m/z 373 $[M+H]^+$
 HPLC保持時間: 0.94分 (分析条件F)
 【0931】

(3S)-3-[3-(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (126mg, 0.338mmol) のDCM溶液 (1.2ml) にTFA (0.8ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、2-[3-[(3R)-ピペリジン-3-イル]プロピル]イソインドール-1,3-ジオンの粗生成物 (78.0mg) を黄色油状物質として得た。

10

LCMS: m/z 273 $[M+H]^+$
 HPLC保持時間: 0.40分 (分析条件F)
 【0932】

2-[3-[(3R)-ピペリジン-3-イル]プロピル]イソインドール-1,3-ジオンの粗生成物 (78.0mg)、トリエチルアミン (60.0 μ l, 0.429mmol) のDCM溶液 (1.4ml) を0度に冷却し、クロロギ酸ベンジル (58.0 μ l, 0.343mmol) を加え、0度で1時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(3S)-3-[3-(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (65.0mg, 2段階収率42%) を無色油状物質として得た。

20

LCMS: m/z 407 $[M+H]^+$
 HPLC保持時間: 0.93分 (分析条件F)
 【0933】

(3S)-3-[3-(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (65.0mg, 0.160mmol) のEtOH溶液 (1.6ml) にヒドラジン-水和物 (80.0mg, 1.60mmol) を加え、60度で1時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、(3S)-3-(3-アミノプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物 (78.0mg) を黄色油状物質として得た。

30

LCMS: m/z 277 $[M+H]^+$
 HPLC保持時間: 0.46分 (分析条件F)
 【0934】

(3S)-3-(3-アミノプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物 (44.2mg)、炭酸水素ナトリウム (53.8mg, 0.640mmol) のエタノール/水の混合溶液 (1/1, 1ml) にBoc₂O (69.8mg, 0.320mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を約半分まで減圧濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、(3S)-3-[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (39.0mg, 2段階収率65%) を無色油状物質として得た。

40

LCMS: m/z 377 $[M+H]^+$

50

HPLC 保持時間：0.92 分（分析条件 F）

【0935】

(3S)-3-[3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]プロピル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (39.0 mg、0.104 mmol) の MeOH 溶液 (2 ml) にアルゴン雰囲気下 10% パラジウム-炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物 (23.0 mg) を黄色油状物質として得た。

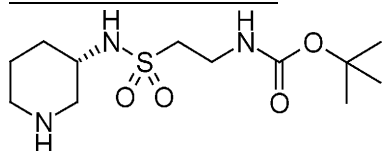
LCMS: m/z 243 [M+H]⁺

【0936】

[実施例 757]

アミン 13

N-[2-[[(3S)-ピペリジン-3-イル] スルファモイル] エチル] カルバミン酸 tert-ブチル



(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (364 mg、1.09 mmol) の DCM 溶液 (3 ml) に TFA (2 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して (3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物 (302 mg) を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 235 [M+H]⁺

HPLC 保持時間：0.38 分（分析条件 F）

【0937】

(3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物 (100 mg)、DIPEA (0.149 ml、0.854 mmol) の DCM 溶液 (2 ml) に 2-(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)エタンスルホニルクロリド (140 mg、0.512 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、(3S)-3-[2-(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)エチルスルホニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (213 mg) を黄色泡状物質として得た。

LCMS: m/z 472 [M+H]⁺

HPLC 保持時間：0.75 分（分析条件 F）

【0938】

(3S)-3-[2-(1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)エチルスルホニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (201 mg、0.427 mmol) の EtOH 溶液 (3 ml) にヒドラジン-水和物 (214 mg、4.27 mmol) を加え、60 度で 1 時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して、(3S)-3-(2-アミノエチルスルホニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物 (168 mg) を得た。

。

10

20

30

40

50

LCMS: m/z 342 $[M+H]^+$
 HPLC保持時間: 0.43分 (分析条件F)
 【0939】

(3S)-3-(2-アミノエチルスルホニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物(146mg)、炭酸水素ナトリウム(143mg、1.71mmol)のエタノール/水の混合溶液(1/1、2ml)に Boc_2O (186mg、0.854mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液を約半分まで減圧濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3S)-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エチルスルホニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(166mg、2段階収率88%)を黄色油状物質として得た。

10

LCMS: m/z 442 $[M+H]^+$
 HPLC保持時間: 0.76分 (分析条件F)
 【0940】

(3S)-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エチルスルホニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(92.0mg、0.208mmol)のMeOH溶液(2ml)にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素(10mg)を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物(65mg)を無色油状物質として得た。

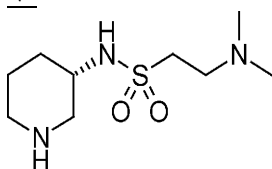
20

LCMS: m/z 308 $[M+H]^+$
 【0941】
 [実施例758]

アミン14

2-(ジメチルアミノ)-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]エタンスルホンアミ

30



(3S)-3-(2-アミノエチルスルホニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(50.0mg、0.146mmol)のギ酸溶液(1ml)にパラホルムアルデヒド(17.6mg、0.586mmol)を加え、80度で4時間攪拌した。パラホルムアルデヒド(17.6mg、0.586mmol)を追加し、80度でさらに2時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させた。このものを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)で精製し、(3S)-3-[2-(ジメチルアミノ)エチルスルホニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(27.7mg、51%)を茶色油状物質として得た。

40

LCMS: m/z 370 $[M+H]^+$
 HPLC保持時間: 0.45分 (分析条件F)
 【0942】

50

(3S)-3-[2-(ジメチルアミノ)エチルスルホニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(27.0mg、0.0731mmol)のMeOH溶液(2ml)にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素(15mg)を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物(21mg)を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 236 [M+H]⁺

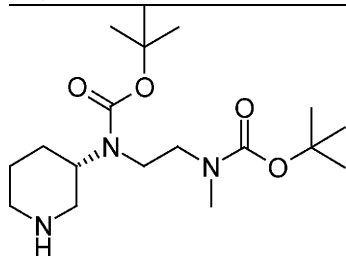
【0943】

[実施例759]

アミン15

10

N-メチル-N-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル



(3S)-3-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(487mg, 1.46mmol)のDCM溶液(6ml)にTFA(4ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、分液した有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して(3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物を得た。

20

LCMS: m/z 235 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.37分(分析条件F)

【0944】

N-メチル-N-(2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチルは、文献(Bioorganic and Medicinal Chemistry、第12巻、第5147-5160頁、2004年)記載の方法に従って、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルより合成した。

30

(3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物(107mg)とN-メチル-N-(2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル(59.3mg、0.343mmol)のクロロホルム溶液(2.1ml)を0度に冷却し、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(145mg、0.685mmol)を加え、0度で攪拌した。30分後、N-メチル-N-(2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチル(6.0mg、0.035mmol)を加え、0度でさらに30分間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、減圧濃縮して(3S)-3-[2-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物(169mg)を黄色油状物質として得た。

40

LCMS: m/z 392 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.51分(分析条件F)

【0945】

(3S)-3-[2-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エチルアミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルの粗生成物(169mg

50

g)、トリエチルアミン(0.180ml、1.30mmol)のTHF溶液(2.2ml)にBoc₂O(188mg、0.863mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3S)-3-[2-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(139mg、2段階収率62%)を黄色油状物質として得た。

LCMS: m/z 492 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 1.04分(分析条件F)

【0946】

(3S)-3-[2-[メチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エチル-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(112mg、0.228mmol)のMeOH溶液(2.2ml)にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素(20.0mg)を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物(112mg)を黄色油状物質として得た。

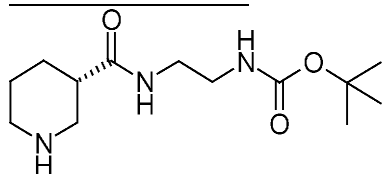
LCMS: m/z 358 [M+H]⁺

【0947】

[実施例760]

アミン16

N-[2-[[(3S)-ピペリジン-3-カルボニル]アミノ]エチル]カルバミン酸tert-ブチル



(3S)-1-フェニルメトキシカルボニルピペリジン-3-カルボン酸(72.0mg、0.273mmol)、N-(2-アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチル(52.6mg、0.328mmol)、HBTU(124mg、0.328mmol)のDCM溶液(1.3ml)を0度に冷却し、DIPEA(0.136ml、0.820mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、(3S)-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エチルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(81.0mg、73%)を無色油状物質として得た。

LCMS: m/z 406 [M+H]⁺

HPLC保持時間: 0.71分(分析条件F)

【0948】

(3S)-3-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニルアミノ]エチルカルバモイル]ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(81.0mg、0.200mmol)のMeOH溶液(2.2ml)にアルゴン雰囲気下10%パラジウム-炭素(15.0mg)を加え、水素雰囲気下室温で16時間攪拌した。反応混合液をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮して表題化合物の粗生成物(58.0mg)を無色固体として得た。

LCMS: m/z 272 [M+H]⁺

【0949】

薬理学的試験

1. DDR1 結合活性の測定

DDR1 結合活性は、LanthaScreen (登録商標) Eu Kinase Binding Assay (ライフテクノロジーズ社製) により測定した。DDR1 と LanthaScreen (登録商標) Eu-anti-GST 抗体の混合物に、被検化合物と Alexa Fluor (登録商標) 647 標識 Kinase Tracer 178 (ライフテクノロジーズ社製) を添加し、室温で1時間反応させた後、蛍光共鳴エネルギー移動を測定した。被検化合物を含まない対照群に対する阻害率より50%阻害濃度 (IC50 値) を算出した。

10

【0950】

2. Path-Hunter DDR1 functional アッセイ

DDR1 および SHC1 を過剰発現させたヒト骨肉腫細胞株 U2OS (DiscoverRX 社製) を培地 (MEM Eagle Medium Life Technologies Corporation 社製) に10%牛胎児血清、抗生物質 (500 µg/mL Geneticin (G418) Life Technologies Corporation 社製、250 µg/mL Hygromycin) を加えた培地で、10000 cells/100 µL となるよう細胞懸濁液を調製した。この細胞懸濁液を96穴プレートに加え、37℃、5%炭酸ガスインキュベーターで1時間培養後、細胞がプレートに接着していることを確認したのち、培地を取り除いた。被験化合物をジメチルスルホキシドにて系列希釈後、Cell Planting 16 Reagent (DiscoverRX 社製) 50 µL に添加し、96穴プレートに分注した。37℃、5%炭酸ガスインキュベーターで1時間培養後、100 µg/mL 組織培養用コラーゲン (Collagen Type I-C 新田ゼラチン社製) を50 µL 分注し、37℃、5%炭酸ガスインキュベーターで24時間培養した。培養したプレートを常温に戻し、調製した Path-Hunter Detection Kit (DiscoverRX 社製)

20

25 µL をプレートに分注し、遮光し、常温で2時間培養した。蛍光プレートリーダーで1 sec/well で測定した。被験化合物無添加の対照に対する被験化合物添加時の値より、被験化合物の50%阻害濃度 (IC50 値) を算出した。

結果を表14～24に記す。

30

【0951】

【表 1 4】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (uM)	Path Hunter IC50 (uM)
43	B-2	0.0097	0.44
52	B-6	0.013	2.82
54	B-8	0.023	3.59
55	B-9	0.017	1.43
62	B-13	0.039	1.68
78	B-25	0.019	0.84
92	B-37	0.012	0.033
196	D-10	0.011	0.16
197	D-11	0.0099	0.34
198	D-17	0.0099	0.52
199	D-18	0.0074	0.11
208	D-19	0.010	1.43
209	D-20	0.014	3.68
210	D-21	0.030	1.19
200	D-26	0.0067	0.089
202	D-28	0.0046	0.17
221	E-2	0.010	0.27
222	E-3	0.0092	0.078
227	E-5	0.027	0.42
228	E-6	0.029	0.087
229	E-7	0.023	0.22
230	E-8	0.024	0.19
257	F-9	0.019	0.21
258	F-15	0.014	0.54

【 0 9 5 2 】

10

20

30

40

【表 1 5】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC50 (uM)
3	A-1	0.13
4	A-2	0.029
5	A-3	0.11
6	A-4	0.030
8	A-5	0.14
9	A-6	0.68
10	A-7	0.11
11	A-8	0.42
12	A-9	0.031
13	A-10	0.050
14	A-11	0.049
15	A-12	4.17
16	A-13	0.12
19	A-14	0.21
17	A-15	0.060
18	A-16	0.055
22	A-17	0.0090
23	A-18	0.028
24	A-19	2.53
25	A-20	1.11
32	A-21	0.80
33	A-22	0.071
34	A-23	0.11
35	A-24	0.37
36	A-25	66.0
37	A-26	21.2
42	B-1	0.016
44	B-3	0.012
45	B-4	0.024
46	B-5	1.69
53	B-7	0.029
56	B-10	0.025
57	B-11	0.086
58	B-12	0.25
66	B-14	0.16
67	B-15	0.018
68	B-16	0.037
69	B-17	0.050
70	B-18	0.040

【0 9 5 3】

【表 16】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC ₅₀ (uM)
71	B-19	0.022
72	B-20	0.075
73	B-21	0.13
74	B-22	0.025
75	B-23	0.19
76	B-24	0.025
79	B-26	0.045
80	B-27	0.12
81	B-28	0.13
82	B-29	0.072
83	B-30	0.093
84	B-31	0.035
85	B-32	0.055
89	B-33	0.024
86	B-34	0.012
87	B-35	0.025
88	B-36	0.056
94	B-38	0.018
95	B-39	0.024
96	B-40	0.22
97	B-41	0.094
101	B-42	0.050
103	B-43	0.047
104	B-44	0.099
105	B-45	0.14
106	B-46	0.054
110	B-47	0.054
111	B-48	0.066
112	B-49	0.21
113	B-50	0.50
122	B-51	0.027
126	B-52	0.13
123	B-53	0.066
124	B-54	0.023
127	B-55	0.25
125	B-56	0.13
132	B-57	0.065
133	B-58	0.046
134	B-59	0.46

【0954】

10

20

30

40

【表 17】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC50 (uM)
135	B-60	0.20
136	B-61	0.044
137	B-62	0.042
138	B-63	0.082
140	B-64	0.041
141	B-65	0.40
142	B-66	0.33
139	B-67	0.050
147	C-1	0.055
148	C-2	0.062
149	C-3	0.070
150	C-4	0.23
153	C-5	0.066
154	C-6	0.19
161	C-7	0.0065
162	C-8	0.26
163	C-9	0.94
164	C-10	1.35
165	C-11	0.78
166	C-12	0.18
170	C-13	0.015
174	C-14	0.035
175	C-15	0.026
176	C-16	0.10
182	D-1	0.018
183	D-2	0.022
184	D-3	0.031
185	D-4	0.046
191	D-5	0.010
192	D-6	0.0099
193	D-7	0.050
194	D-8	0.018
195	D-9	0.025
203	D-12	0.014
204	D-13	0.041
205	D-14	0.029
206	D-15	0.043
207	D-16	0.15
211	D-22	0.048

【0955】

10

20

30

40

【表 18】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC50 (uM)
212	D-23	0.072
213	D-24	0.028
214	D-25	0.020
201	D-27	0.010
220	E-1	0.016
223	E-4	0.010
239	F-1	0.057
240	F-2	0.045
241	F-3	0.11
242	F-4	0.33
244	F-5	0.029
254	F-6	0.021
255	F-7	0.068
256	F-8	0.092
260	F-10	0.038
260	F-11	0.14
261	F-12	0.26
262	F-13	0.068
263	F-14	0.16
259	F-16	0.036
269	G-1	0.067
270	G-2	0.077
271	G-3	0.034
272	G-4	0.19
276	G-5	0.11
277	G-6	0.082
278	G-7	0.16
279	G-8	0.076
280	G-9	0.058
281	G-10	0.31
282	G-11	0.10
283	G-12	0.15
284	G-13	0.30
285	G-14	1.05
286	G-15	0.034
287	G-16	0.020
288	G-17	0.043
289	G-18	0.13
294	H-1	0.032

【0956】

10

20

30

40

【表 19】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC50 (uM)
295	H-2	0.044
296	H-3	0.052
297	H-4	0.061
298	H-5	0.052
299	H-6	0.053
300	H-7	0.056
301	H-8	0.058
302	H-9	0.11
306	H-10	0.36
307	H-11	0.58
308	H-12	0.63
309	H-13	1.15
313	H-14	0.64
314	H-15	0.45
315	H-16	0.92
316	H-17	1.24
321	I-1	1.67
322	I-2	2.54
323	I-3	1.01
324	I-4	0.69
325	I-5	0.34
326	I-6	0.37
327	I-7	0.14
328	I-8	0.17
333	I-9	0.084
334	I-10	0.12
335	I-11	0.049
336	I-12	0.045
340	I-13	0.075
341	I-14	0.13
342	I-15	0.18
343	I-16	0.12
344	I-17	0.15
345	I-18	0.081
346	I-19	0.050
347	I-20	0.052
348	I-21	0.098
349	I-22	0.036
350	I-23	0.25

【0957】

【表 2 0】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性IC50 (uM)
351	I-24	0.11
352	I-25	0.056
353	I-26	0.16
354	I-27	0.046
355	I-28	0.085
360	J-1	4.49
365	J-2	1.94
366	J-3	3.90

【 0 9 5 8】

【表 2 1】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
369	BB-1	0.90
370	BB-2	0.62
375	BB-3	0.060
376	BB-4	0.047
382	BB-5	0.028
383	BB-6	0.027
384	DD-1	0.087
385	DD-2	0.052
386	DD-3	0.058
387	DD-4	0.048
389	DD-5	0.020
390	DD-6	0.025
391	DD-7	0.021
392	DD-8	0.019
393	DD-9	0.021
394	DD-10	0.023
395	DD-11	0.035
396	DD-12	0.023
397	DD-13	0.017
398	DD-14	0.021
399	DD-15	0.025
400	DD-16	0.016
401	DD-17	0.033
402	DD-18	0.025
403	DD-19	0.038
404	DD-20	0.020
405	DD-21	0.026
406	DD-22	0.024
406	DD-23	0.80
407	DD-24	0.077
408	DD-25	0.021

10

20

30

40

408	DD-26	0.48
410	DD-27	0.011
411	DD-28	0.025
412	DD-29	0.035
414	DD-30	0.10
423	DD-31	0.013
424	DD-32	0.11
425	DD-33	0.13

【0959】

【表 2 2】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
426	DD-34	0.080
428	DD-35	0.012
430	DD-36	0.10
431	DD-37	0.044
432	DD-38	0.029
434	DD-39	0.069
435	DD-40	0.083
436	DD-41	0.022
437	DD-42	0.019
439	DD-43	0.025
440	DD-44	0.39
441	DD-45	0.067
442	DD-46	1.98
443	DD-47	0.042
444	DD-48	1.91
447	DD-49	0.064
448	DD-50	0.033
450	DD-51	0.034
452	DD-52	0.068
454	DD-53	0.068
456	DD-54	0.034
460	DD-55	0.017
461	DD-56	0.026
465	DD-57	0.041
466	DD-58	0.043
467	DD-59	0.034
469	DD-60	0.034
473	DD-61	0.032
475	DD-62	0.12
476	DD-63	0.045
477	DD-64	0.020

10

20

30

40

484	DD-65	0.019
487	DD-66	0.024
488	DD-67	0.020
495	DD-68	0.47
501	DD-69	0.26
502	DD-70	0.12
506	DD-71	0.14
511	DD-72	0.033

【0960】

【表 2 3】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
513	EE-1	0.017
514	EE-2	0.021
514	EE-3	0.69
515	EE-4	0.046
516	EE-5	0.036
518	EE-6	0.045
519	EE-7	0.040
520	EE-8	0.031
532	GG-1	0.041
546	GG-2	0.021
554	GG-3	0.034
567	GG-4	0.25
569	GG-5	2.10
570	GG-6	0.50
571	K-1	0.014
572	K-2	0.036
573	K-3	0.026
574	K-4	0.14
575	K-5	0.016
576	K-6	0.064
577	K-7	0.083
583	K-8	0.018
584	K-9	0.038
585	K-10	0.030
590	K-11	0.020
592	K-12	0.024
596	K-13	0.057
597	K-14	0.019
598	K-15	0.023
600	L-1	0.14
603	L-2	0.073

10

20

30

40

604	L-3	0.14
609	M-1	5.44
610	M-2	2.95
611	N-1	9.26
612	N-2	0.81
613	N-3	0.78
614	N-4	1.69
615	N-5	0.090

【 0 9 6 1 】

【表 2 4】

実施例	化合物番号	DDR1 結合活性 IC50 (uM)
616	N-6	3. 21
620	N-7	0. 17
623	N-8	0. 38
625	N-9	0. 064
632	N-10	0. 014
633	N-11	0. 0091
635	N-12	0. 29
636	N-13	0. 43
637	N-14	0. 30
639	N-15	0. 29
640	N-16	0. 027
641	N-17	0. 039
642	N-18	0. 024
643	N-19	0. 017
645	N-20	0. 021
646	N-21	0. 099
651	N-22	0. 015
652	N-23	0. 041
652	N-24	0. 076
654	N-25	9. 53
655	N-26	2. 19
656	N-27	0. 018
657	N-28	0. 048
659	N-29	0. 038
663	O-1	0. 46
668	O-2	0. 045
670	O-3	0. 021
675	O-4	0. 21
678	O-5	0. 32
679	O-6	1. 08
681	O-7	0. 023

10

20

30

40

683	0-8	0.010
684	P-1	118.8
689	P-2	139.8
693	P-3	2.54
697	P-4	13.3
702	P-5	0.011
703	P-6	3.87
704	P-8	4.22
706	P-9	0.13
707	P-10	0.010
711	P-11	0.087
718	P-12	0.039
723	Q-2	0.33
725	Q-9	26.1
728	Q-10	61.3
733	Q-11	0.51
740	Q-12	0.098
742	Q-13	0.066
745	Q-14	0.018

10

20

【0962】

3. 抗腫瘍効果の測定

本発明の化合物群の代表例に関し、抗腫瘍効果を測定した。

抗腫瘍効果は、BALB/cヌードマウス（日本チャールズ・リバー社製）の側腹部皮下にヒト子宮体癌細胞株MFE-280（DSMZ社製）を移植した担癌マウスを用いて行った。

30

購入したヌードマウスは1週間の検疫期間の後、およそ 1×10^7 個のMFE-280細胞を側腹部皮下に移植した。腫瘍の大きさをノギスにより測定し、腫瘍体積を算出した（腫瘍体積＝長径 $\times$ 短径²／2（mm³））。腫瘍体積がおよそ200mm³になった時点でのマウスを当該実験に供した。

被検化合物は投与溶液に懸濁し、0.4mLを経口で1日1回毎日投与した。抗腫瘍効果は、投与開始日から11日後における薬剤処理群と投与溶液投与対照群の腫瘍増殖との比較により腫瘍増殖阻害として算出した。

腫瘍体積増殖阻害（TGI）＝（1－薬剤処理群の腫瘍体積増殖／対照群の腫瘍体積増殖） $\times$ 100（％）

40

【0963】

結果を表25および図1に示す。

【0964】

【表 25】

化合物番号	抗腫瘍効果	
	用量 (mg/kg)	11日経過後のTGI (%)
B-2	200	61

【0965】

4. 腫瘍内におけるDDR1リン酸化阻害の測定

10

MFE-280腫瘍内における被検化合物のDDR1阻害を、ウェスタンブロット法を用いて測定した。

最終投与4時間後の腫瘍を均質化・可溶化し、SDS-PAGEを行った後、PVDFメンブレンに転写した。ブロッキング後、リン酸化Y796-DDR1抗体(Sigma-Aldrich社製)、DDR1抗体(Santa Cruz Biotechnology社製)およびActin抗体(Santa Cruz Biotechnology社製)で処理した。1次抗体を洗浄後、HRP標識二次抗体を処理し、洗浄後、ECL PlusまたはECL (GEヘルスケア社製)を用いた化学発光法によってシグナルを検出した。結果を図2に示す。

【0966】

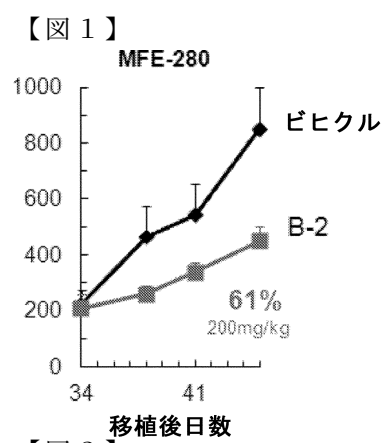
20

これらの結果より、本発明化合物の高いDDR1阻害活性と抗腫瘍効果を有することが認められた。

【産業上の利用可能性】

【0967】

本発明により、DDR1阻害作用を有する化合物が提供される。また、本発明によりがんの予防および／または治療、がんの浸潤・転移の予防および／または治療、線維症、炎症の予防および／または治療のための医薬が提供される。



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 C 0 7 D 295/14 (2006.01)
 C 0 7 D 309/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 207/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 C 0 7 D 207/09 (2006.01)
 C 0 7 D 207/12 (2006.01)
 C 0 7 D 211/26 (2006.01)
 C 0 7 D 205/04 (2006.01)
 C 0 7 D 213/82 (2006.01)
 C 0 7 D 263/34 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 C 0 7 D 241/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/08 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/16 (2006.01)
 C 0 7 D 295/18 (2006.01)
 C 0 7 D 211/34 (2006.01)
 C 0 7 D 211/58 (2006.01)
 C 0 7 D 211/46 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5375 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 C 0 7 D 213/56 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4409 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4465 (2006.01)
 C 0 7 D 211/62 (2006.01)
 C 0 7 D 211/60 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4523 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4995 (2006.01)
 C 0 7 D 209/54 (2006.01)
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)
 C 0 7 D 211/42 (2006.01)
 C 0 7 D 211/56 (2006.01)
 C 0 7 D 211/22 (2006.01)
 C 0 7 D 239/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/513 (2006.01)
 C 0 7 D 273/06 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/495
 C 0 7 D 295/14 A
 C 0 7 D 309/14
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 207/14
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/445
 C 0 7 D 207/09
 C 0 7 D 207/12
 C 0 7 D 211/26
 C 0 7 D 205/04
 C 0 7 D 213/82
 C 0 7 D 263/34
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 403/04
 C 0 7 D 241/04
 C 0 7 D 487/08
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 K 31/16
 C 0 7 D 295/18 A
 C 0 7 D 295/14 Z
 C 0 7 D 211/34
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 211/46
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 K 31/454
 C 0 7 D 213/56
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/4465
 C 0 7 D 211/62
 C 0 7 D 211/60
 A 6 1 K 31/4545
 C 0 7 D 405/12
 A 6 1 K 31/4523
 A 6 1 K 31/4995
 C 0 7 D 209/54
 A 6 1 K 31/403
 C 0 7 D 211/42
 C 0 7 D 211/56
 C 0 7 D 211/22
 C 0 7 D 239/10
 A 6 1 K 31/513

A 6 1 K 31/553 (2006.01)	C 0 7 D 273/06	
C 0 7 D 211/76 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/45 (2006.01)	C 0 7 D 211/76	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/45	
C 0 7 D 295/08 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/4462 (2006.01)	C 0 7 D 295/08	A
C 0 7 D 213/73 (2006.01)	A 6 1 K 31/4462	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	C 0 7 D 213/73	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
C 0 7 D 213/81 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	C 0 7 D 213/81	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/455	
C 0 7 D 207/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
C 0 7 D 498/10 (2006.01)	C 0 7 D 207/16	
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	C 0 7 D 498/10	S
C 0 7 D 213/64 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 K 31/4412 (2006.01)	C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 213/71 (2006.01)	A 6 1 K 31/4412	
C 0 7 D 231/14 (2006.01)	C 0 7 D 213/71	
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	C 0 7 D 231/14	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 207/335 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
	C 0 7 D 207/335	

- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 村田 毅
神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 新妻 諭
神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 原 聡亮
神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 河田 発夫
静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 羽田 樹人
神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 嶋田 英輝
静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 田中 浩
神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 番地 中外製薬株式会社内
- (72)発明者 中西 義人

神奈川県鎌倉市梶原200番地 中外製薬株式会社内

審査官 笠原 暢子

- (56)参考文献 特表2009-528992 (JP, A)
特開平05-255268 (JP, A)
欧州特許出願公開第00329020 (EP, A1)
A.A.Zubarev et al., 3-(Cyanopyridine-2(1H)-thiones and 3-cyano-2-(methylthio)pyridines
in the synthesis of substituted 3, Russian Chemical Bulletin, 2003年, Vol.52, No.
4, p.978-983

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C
A61K
A61P
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)