

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6445565号
(P6445565)

(45) 発行日 平成30年12月26日(2018.12.26)

(24) 登録日 平成30年12月7日(2018.12.7)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 277/52 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)

C O 7 D 277/52 C S P
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 K 31/426

請求項の数 22 (全 136 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-540921 (P2016-540921)
 (86) (22) 出願日 平成26年9月9日(2014.9.9)
 (65) 公表番号 特表2016-532716 (P2016-532716A)
 (43) 公表日 平成28年10月20日(2016.10.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/054764
 (87) 国際公開番号 W02015/038533
 (87) 国際公開日 平成27年3月19日(2015.3.19)
 審査請求日 平成29年9月8日(2017.9.8)
 (31) 優先権主張番号 61/876,046
 (32) 優先日 平成25年9月10日(2013.9.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505069085
 クロモセル コーポレイション
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 08
 902, ノース ブランズウィック, ユー
 . エス. ハイウェイ ワン 685
 (74) 代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (74) 代理人 100120891
 弁理士 林 一好
 (74) 代理人 100165157
 弁理士 芝 哲央
 (74) 代理人 100126000
 弁理士 岩池 満

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 とう痛及び糖尿病の治療用ナトリウムチャネル調節物質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸、及び 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型からなる群から選択される化合物。

10

【請求項 2】

前記化合物が、2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が、2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル

20

）アミノ）酢酸、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸、及び 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型からなる群から選択される化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬剤組成物。

【請求項 7】

前記組成物が、局所、経口、皮下又は静脈内投与に適している、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

対象におけるとう痛を予防又は治療するための医薬の製造における、2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸、及び 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型からなる群から選択される化合物の使用であって、前記予防又は治療は、かかる予防又は治療を必要とする対象に治療有効量の前記化合物を投与することを含む、使用。

【請求項 9】

前記化合物が、2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

前記化合物が、2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 8 に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

前記化合物が、3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 1 2】

前記化合物が、2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 8 に記載の使用。

10

【請求項 1 3】

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸、及び 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型からなる群から選択される化合物の治療有効量が、電位開口型ナトリウムチャネル Na V 1 . 7 を阻害するのに有効である、請求項 8 に記載の使用。

20

【請求項 1 4】

前記とう痛が、神経障害性、侵害受容性又は炎症性とう痛である、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 1 5】

前記とう痛が、神経障害性とう痛である、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

前記治療有効量が対象におけるとう痛を軽減するのに有効であり、2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸、及び 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型からなる群から選択される前記化合物が、用量 0 . 1 m g / k g から 1 , 0 0 0 m g / k g、用量 0 . 5 m g / k g から 1 0 0 m g / k g、及び用量 1 m g / k g から 5 0 m g / k g からなる群から選択される用量で、第 1 相若しくは第 2 相又はその両方のホルマリンアッセイにおけるとう痛反応を軽減する、請求項 8 に記載の使用。

30

40

【請求項 1 7】

前記とう痛が、皮膚の切り傷若しくは挫傷、又は化学熱傷若しくは熱傷のような身体的外傷に起因するとう痛、骨関節炎、リウマチ様関節炎若しくは腱炎のような侵害受容性とう痛、筋筋膜性とう痛、発作、糖尿病性神経障害、梅毒性神経障害、帯状ほう疹後神経痛、三叉神経痛、線維筋痛、薬物によって医原的に誘発される有痛性神経障害に付随するとう痛のような神経因性とう痛、又は侵害受容性と神経障害性の両方のとう痛のような混合とう痛、内臓痛、片頭痛のような頭痛、C R P S、C R P S タイプ I、C R P S タイプ I I、R S D、反射性神経血管性ジストロフィー、反射性ジストロフィー、交感神経依存性

50

とう痛症候群；灼熱痛；骨のズーデック萎縮；とう痛性ジストロフィー；肩手症候群；外傷後ジストロフィー；自律神経機能障害；自己免疫関連性とう痛；炎症関連性とう痛；癌関連とう痛；幻肢痛；慢性疲労症候群；術後痛；脊髄損傷痛；中枢性卒中後痛；神経根障害；皮膚への温度、軽触若しくは色変化に対する感受性（異痛症）；体温上昇若しくは体温下降状態由来のとう痛；及び糖尿病性神経障害、梅毒性神経障害、帯状ほう疹後神経痛、三叉神経痛のような他の有痛性状態；慢性痛；急性痛；神経腫由来のとう痛、小径線維神経痛、I E M又はレイノー病のようなチャンネル病に付随するとう痛若しくはかゆみ；又はアレルギー性のかゆみのような様々な起源のかゆみである、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 1 8】

対象における糖尿病前症又は糖尿病を予防又は治療するための医薬の製造における、2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸、及び 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型からなる群から選択される化合物の使用であって、前記予防又は治療は、かかる予防又は治療を必要とする対象に治療有効量の前記化合物を投与することを含む、使用。

【請求項 1 9】

前記化合物が、2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 0】

前記化合物が、2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 1】

前記化合物が、3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 1 8 に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記化合物が、2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾール - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩、又はその互変異性型である、請求項 1 8 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、参照によりその全体を本明細書に援用する、2 0 1 3 年 9 月 1 0 日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 8 7 6 , 0 4 6 号の利益を主張するものである。

【0 0 0 2】

1 分野

本明細書に記述したのは、ナトリウムチャンネル調節化合物、特に N a V 1 . 7 調節化合物である。特に、本明細書に記述したのは、化合物の調製プロセス、化合物の調製用中間

10

20

30

40

50

体、化合物を含む薬剤組成物、及び化合物を投与するステップを含む治療方法である。特に、本明細書に記述したのは、とう痛の治療又は予防のための化合物である。本明細書に更に記述したのは、糖尿病の治療又は予防のための化合物である。

【背景技術】

【0003】

2 背景

電位開口型イオンチャネルは、神経細胞及び筋細胞の電気活動において決定的な役割を果たす。多数の系統の電位開口型イオンチャネル（例えば、ナトリウムチャネル）が確認されている。これらのイオンチャネルは、種々の病態におけるその潜在的役割のために、重要な薬理学的研究の標的である。

10

【0004】

とう痛

生物物理学的及び薬理学的研究によって、ナトリウムチャネルアイソフォーム NaV1.3、NaV1.7、NaV1.8 及び NaV1.9 が、とう痛、特に神経因性とう痛の病態生理において特に重要であることが確認された。最近、NaV1.7 をコードする遺伝子である SCN9A における機能獲得型変異が、2 種類のヒト遺伝性とう痛症候群、すなわち遺伝性紅痛症及び発作性激痛症に関連付けられ、SCN9A における機能喪失型変異が、完全な無痛症に関連付けられた。非特許文献 1。とう痛症状は、約 1 億人の米国成人に影響を及ぼし、直接治療費として年間 5600 ～ 6350 億ドルの費用がかかり、生産性も低下する。非特許文献 2。残念ながら、現在の治療選択肢は、一般に、部分的とう痛軽減しかなく、不便な投薬、及び傾眠、失調、浮腫、胃腸不快感、呼吸抑制などの副作用による制限を受けている。したがって、新規化合物は、現在利用可能な治療選択肢の欠点を補うことが望ましい。

20

【0005】

糖尿病前症及び糖尿病

糖尿病前症及び糖尿病は、高血糖レベルを長期間有する代謝病の一群を指す。糖尿病は、ペプチドホルモンインスリンの不十分な産生に起因し得る。糖尿病は、インスリン抵抗性、すなわち、細胞がインスリンに対して適切に反応できないことに起因することもある。血糖レベルが正常よりも高いが、糖尿病の診断には不十分である場合、対象は前糖尿病性である。糖尿病には 3 つの主要なタイプがある。第一に、1 型は、体が十分なレベルのインスリンを産生できないことに起因する。第二に、2 型は、インスリン抵抗性に起因する。第三に、妊娠糖尿病は、糖尿病歴のない妊婦が高血糖値になると発生する。別のタイプの糖尿病は、成人潜在性自己免疫性糖尿病 (LADA: latent autoimmune diabetes in adults) である。LADA は、すい臓抗体及び緩徐進行性細胞不全と組み合わさった 2 型糖尿病性表現型患者を記述する最も一般的な用語である。

30

【0006】

例えば、2 型糖尿病は、広く認められる重篤な疾患である。米国だけで約 2580 万人が糖尿病を発症し、2 型糖尿病は、診断された糖尿病症例全体の約 90 ～ 95 % を占める。特許文献 1。糖尿病の米国人の数は、1980 年から 2008 年までに 3 倍を超えた。同書。糖尿病は、アジアのある国々などの世界の別の箇所でもますます蔓延している。同書。例えば、インドや中国における生活様式及び経済の急速な変化によって、より座りがちな生活様式になり、全人口の食事が粗末になり、糖尿病が主要な健康問題になっている。同書。この増大する健康問題に対処する新規な改善された療法が引き続き必要とされている。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】米国特許出願公開第 2014 / 0228353 号 A1 段落 [0002]。

【非特許文献】

50

【 0 0 0 8 】

【非特許文献1】ディブ・ハジ (D i b - H a j j) ら、ペイン・メディスン (P a i n M e d i c i n e) 1 0 (7) : 1 2 6 0 ~ 1 2 6 9 (2 0 0 9) (要約)。

【非特許文献2】「アメリカにおけるとう痛軽減 (R e l i e v i n g P a i n i n A m e r i c a) 」、ナショナル・アカデミー・プレス (N a t i o n a l A c a d e m i e s P r e s s) 、ワシントン D C (2 0 1 1) 、 2 ページ。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

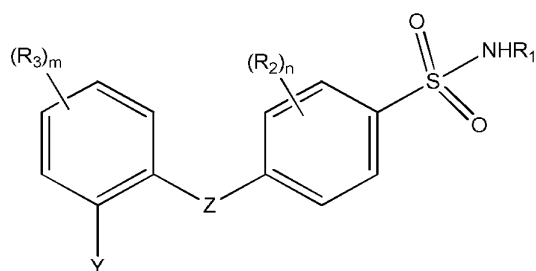
3 要約

10

本明細書に記述したのは、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【 0 0 1 0 】

【化1】



20

式 (I)

【 0 0 1 1 】

式中、Z は、 - O - 又は - S - であり、

Y は、 - X - C (= O) N R ₄ R ₅ 、 - (C H ₂) ₃ - N R ₉ R ₁₀ 又は 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - (2 - イル若しくは 3 - イル) であり、

X は、 (C ₆ ~ C ₁₀) アリール又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、

30

R ₁ は、部分不飽和又は芳香族 5 又は 6 員複素環であり、

R ₂ は各々独立に、 - F 、 - C l 、 - B r 、 - C H ₃ 又は - C N であり、

R ₃ は各々独立に、 - H 、 - F 、 - C l 、 - B r 、 - C F ₃ 、 - O C F ₃ 、 - C N 、 (C ₁ ~ C ₁₂) アルキル又は (C ₁ ~ C ₁₂) アルコキシであり、

R ₄ 及び R ₅ は各々独立に、 H 、 (C ₁ ~ C ₉) アルキル、 (C ₄ ~ C ₁₂) シクロアルキルであり、又は R ₄ と R ₅ は一緒に 5 から 7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ただし、

R ₄ と R ₅ の両方が H であることはなく、

R ₄ と R ₅ の少なくとも一方は独立に、又は R ₄ と R ₅ によって形成される前記ヘテロシクロアルキル環は、 - C O ₂ H 、 - C O ₂ R ₆ 、 - C N 、 - O H 、 - C O N R ₇ R ₈ 及び - N R ₇ R ₈ からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換され、

40

R ₆ は、 (C ₁ ~ C ₁₂) アルキルであり、

R ₇ 及び R ₈ は各々独立に、 H 、 (C ₁ ~ C ₁₂) アルキルであり、又は R ₇ と R ₈ は一緒に 4 から 7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R ₉ は、 (C ₁ ~ C ₆) アルキル、 (C ₃ ~ C ₈) シクロアルキル、ピラゾリル又はピリジニルであり、 R ₉ は、場合によっては、 - C O O H 、 - C O O R ₁₁ 、 - C O N R ₁₁ R ₁₂ 、 - S O ₂ R ₁₁ 、 - S O ₂ N R ₁₁ R ₁₂ 、 - O H 、 - C N 、 - O R ₁₁ 及び - N R ₁₁ R ₁₂ からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で更に置換され、 R ₁₁ と R ₁₂ は 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成することができ、

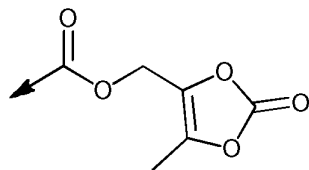
R ₁₀ は、 R ₁₁ 、 - C O R ₁₁ 、 - C O O R ₁₁ 、 - S O ₂ R ₁₁ 、 5 - メチル - 2

50

- オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル、

【 0 0 1 2 】

【 化 2 】



【 0 0 1 3 】

10

、 - COO - CH (CH₃) OCOCH (CH₃)₂ であり、又は R₉ と R₁₀ は一緒にピペラジノン若しくは4から8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環は、 - COOH、 - COOR₁₁、 - CH₂ - COOR₁₁、 - OH、 - NH₂、 - CN及び (C₁ ~ C₈) アルコキシからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換され、

R₁₁ 及び R₁₂ は独立に、H、又は4から8員ヘテロシクロアルキル環で場合によっては置換された (C₁ ~ C₆) アルキルであり、

m及びnは各々独立に1、2、3又は4である。

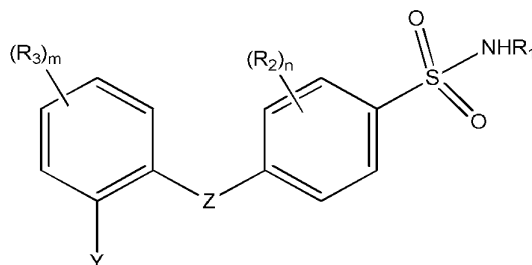
【 0 0 1 4 】

ある一実施形態においては、式 (I ') の化合物は、

20

【 0 0 1 5 】

【 化 3 】



式 (I ')

30

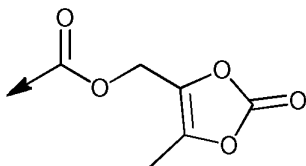
【 0 0 1 6 】

であり、式中、

R₁₀ は、R₁₁、 (C₃ ~ C₆) アルキニル、 (C₃ ~ C₆) アルケニル、 - COR₁₁、 - COOR₁₁、 - SO₂R₁₁、5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル、

【 0 0 1 7 】

【 化 4 】



40

【 0 0 1 8 】

、 - COO - CH (CH₃) OCOCH (CH₃)₂ であり、又は R₉ と R₁₀ は一緒にピペラジノン若しくは4から8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環は、 - COOH、 - COOR₁₁、 - CH₂ - COOR₁₁、 - OH、 - NH₂、 - CN及び (C₁ ~ C₈) アルコキシからなる群から選択される1又は2個の置換基で

50

置換され、又は R_9 と R_{10} は一緒に非置換 4 から 8 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環は 5 員ヘテロアリールと縮合し、他の置換基はすべて上の段落 [0009] で定義されている。

【0019】

ある一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、Y が $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$ である化合物である。

【0020】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が、N、O 及び S からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する芳香族 5 又は 6 員複素環である化合物である。

10

【0021】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がピリジル又はピリミジニルである化合物である。

【0022】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が、1 又は 2 個の窒素原子と場合によっては 1 又は 2 個の硫黄原子とを有する芳香族 5 員複素環である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がチアゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がチアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が 1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がチアジアゾル - 4 - イルである化合物である。

20

【0023】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_2 が各々独立に - F 又は - Cl である化合物である。

【0024】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、n が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、n が 2 である化合物である。

【0025】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、Z が - O - である化合物である。

30

【0026】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_3 が各々独立に - H、- F、- Cl 又は - Br である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_3 が - H 又は - Cl である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_3 が - Cl である化合物である。

【0027】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、m が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、m が 1 である化合物である。

40

【0028】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_9 が、場合によっては、- COOH、- COOMe、- CONH₂ 及び - NH₂ からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で更に置換された化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 がメチル又はエチルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 が - COOH で更に置換された化合物である。

【0029】

50

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_{10} が H であり、 R_9 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_9 が $-CONR_{11}R_{12}$ で更に置換され、 R_{11} 及び R_{12} が独立に H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 が $-CONH_2$ で更に置換された化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 がメチルであり、 R_9 が $-CONH_2$ で更に置換された化合物である。

【0030】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_{10} が $-H$ 、 $-COMe$ 、 $-COOEt$ である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_{10} が $-H$ 又は $-COMe$ である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_{10} が $-H$ である化合物である。

10

【0031】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に 4 から 8 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環が、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CH_2-COOH$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換された化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に 4 から 8 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環が、 $-COOH$ 、 $-CH_2-COOH$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換された化合物である。

20

【0032】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-COOMe$ 、 $-CH_2-COOEt$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されたピペリジンを形成している化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に、 $-COOH$ 、 $-CH_2-COOH$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されたピペリジンを形成している化合物である。

【0033】

ある一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 Y が $-X-C(=O)NR_4R_5$ である化合物である。

30

【0034】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が、N、O 及び S からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する芳香族 5 又は 6 員複素環である化合物である。

【0035】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がピリジル又はピリミジニルである化合物である。

【0036】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が、1 又は 2 個の窒素原子と場合によっては 1 又は 2 個の硫黄原子とを有する芳香族 5 員複素環である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がチアゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がチアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が 1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イルである化合物である。

40

【0037】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_2 が各々独立に $-F$ 又は $-Cl$ である化合物である。

【0038】

50

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 n が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 n が 2 である化合物である。

【0039】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 Z が -O- である化合物である。

【0040】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_3 が各々独立に -H、-F、-Cl 又は -Br である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_3 が -H 又は -Cl である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_3 が -Cl である化合物である。

10

【0041】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 m が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 m が 1 である化合物である。

【0042】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 X が 5 又は 6 員ヘテロアリールである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 X がピリジル又はピリミジニルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 X がピリジルである化合物である。

20

【0043】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_4 が H であり、 R_5 が ($C_1 \sim C_9$) アルキルである化合物である。

【0044】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_5 が、-CO₂H、-CO₂ R_6 及び -CON R_7R_8 からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されたメチル又はエチルである化合物である。

【0045】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_6 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルである化合物である。

30

【0046】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_5 が、-CO₂H で置換されたメチル又はエチルである化合物である。

【0047】

ある一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 Y が 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - (2 - イル又は 3 - イル) である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 Y が 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イルである化合物である。

40

【0048】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が、N、O 及び S からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する芳香族 5 又は 6 員複素環である化合物である。

【0049】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がピリジル又はピリミジニルである化合物である。

【0050】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が、1 又は 2 個の窒素原子と場合によっては 1 又は 2 個の硫黄原子とを有する芳香族 5 員複素環である

50

化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がチアゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がチアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が 1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イルである化合物である。

【0051】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_2 が各々独立に - F 又は - Cl である化合物である。

【0052】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 n が 1, 2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 n が 2 である化合物である。

10

【0053】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 Z が - O - である化合物である。

【0054】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_3 が各々独立に - H、- F、- Cl 又は - Br である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_3 が - H 又は - Cl である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_3 が - Cl である化合物である。

20

【0055】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 m が 1, 2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 m が 1 である化合物である。

【0056】

ある一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、該化合物が、

3 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、

30

2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) 酢酸、

5 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) ペンタン酸、

4 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) ブタン酸、

2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、

40

(R) - 2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、

2 - (6 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) 酢酸、

(S) - 2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリン

50

アミド)プロパン酸、

3 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル)スルファモイル) - 2 - シアノフェノキシ) - 5 - クロロフェニル)ピコリンアミド)プロパン酸、

3 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル)スルファモイル) - 2, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル)ピコリンアミド)プロパン酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸、

3 - ((3 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル)スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸、

10

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸、

1 - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)ピペリジン - 4 - カルボン酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸、

4 - アミノ - 1 - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)ピペリジン - 4 - カルボン酸、

20

2 - アミノ - 4 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)ブタン酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸、

1 - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)ピペリジン - 3 - カルボン酸、

2 - ((3 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル)スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸、

30

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - シアノ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸、

メチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)アセタート、

40

3 - ((3 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ) - 5 - フルオロフェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)プロパンアミド、

2 - (N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アセトアミド)酢酸、

2 - (1 - (3 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル)スル

50

アモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) 酢酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、
2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) - N - メチルアセトアミド、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) アミノ) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

1 - (3 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (エトキシカルボニル) アミノ) 酢酸、

エチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセタート、若しくは

4 - (2 - (3 - ((1 H - ピラゾル - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 4 - クロロフェノキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である化合物である。

【 0 0 5 7 】

ある一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、該化合物が、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) アミノ) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - (2 - (3 - ((1 H - ピラゾル - 3 - イル) アミノ) プロピル) - 4 - クロロフェノキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) - N - メチルアセトアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) 酢酸、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - (6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、

、
イソペンチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N

10

20

30

40

50

- (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)アセタート、

イソプロピル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)アセタート、

メチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル) (メチル)アミノ)アセタート、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル) ((ペンチルオキシ)カルボニル)アミノ)酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル)アミノ)酢酸、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル)プロピル)フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル)ベンゼンスルホンアミド、

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル)フェノキシ) - N - (チアゾル - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル)フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド、

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル)フェノキシ) - N - (チアゾル - 4 - イル)ベンゼンスルホンアミド、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - ((2 - (メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド、

2 - ((3 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)アセトアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル)アミノ)酢酸、

2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)アセトアミド、

2 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル) (プロピル)アミノ)酢酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル)アミノ)プロパン酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル) アミノ) 酢酸、

エチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) アセタート、若しくは

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、

又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である化合物である。

【 0 0 5 8 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、該化合物が、

2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) 酢酸、

3 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、

2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、若しくは

3 - ((3 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である化合物である。

【 0 0 5 9 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、該化合物が、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ((ペンチルオキシ) カルボニル) アミノ) 酢酸、若しくは

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸、

又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である化合物である。

【 0 0 6 0 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、該化合物が、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸、

10

20

30

40

50

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸、若しくは

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、

又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である化合物である。

【 0 0 6 1 】

本明細書に記述したのは、神経因性とう痛を治療する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の式 (I) 若しくは式 (I ') の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を投与するステップを含む方法である。

【 0 0 6 2 】

本明細書に記述したのは、電位開口型ナトリウムチャネル阻害剤としての式 (I) 又は式 (I ') の化合物の使用を含む、とう痛を治療する方法である。特定の一実施形態においては、この方法は、とう痛が神経障害性、侵害受容性又は炎症性とう痛である方法である。特定の一実施形態においては、この方法は、電位開口型ナトリウムチャネルが Na V 1 . 7 である方法である。

【 0 0 6 3 】

本明細書に記述したのは、式 (I) 又は式 (I ') の化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物である。特定の一実施形態においては、薬剤組成物は、該組成物が局所、経口、皮下又は静脈内投与に適している薬剤組成物である。

【 0 0 6 4 】

本明細書に記述したのは、対象におけるとう痛の予防又は治療方法であって、かかる予防又は治療を必要とする対象に治療有効量の式 (I) 又は式 (I ') の化合物を投与するステップを含む方法である。特定の一実施形態においては、この方法は、前記治療有効量が対象におけるとう痛を軽減するのに有効であり、式 (I) 又は式 (I ') の化合物が、用量 0 . 1 m g / k g から 1 , 0 0 0 m g / k g 、用量 0 . 5 m g / k g から 1 0 0 m g / k g 、用量 1 m g / k g から 5 0 m g / k g 、又は用量 5 m g / k g で、(第 1 相若しくは第 2 相又はその両方の) ホルマリニアッセイ (5 . 1 . 2 章参照) におけるとう痛反応を軽減する方法である。ある実施形態においては、本明細書に記述した式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、ピヒクル対照に比較して少なくとも 1 0 % 、 2 0 % 、 3 0 % 、 4 0 % 、 5 0 % 、 6 0 % 、 7 0 % 、 8 0 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 9 8 % 、 9 9 % 若しくは 1 0 0 % 、又は列挙した割合のうち任意の間の範囲 (例えば、 1 0 ~ 2 0 % 、 1 0 ~ 3 0 % 、 1 0 ~ 4 0 % 、 2 0 ~ 3 0 % 、又は 2 0 ~ 4 0 %) だけ、(第 1 相若しくは第 2 相又はその両方の) ホルマリニアッセイにおけるとう痛反応を軽減する。特定の一実施形態においては、この方法は、とう痛が、身体的外傷 (例えば、手術痛若しくは歯痛を含めた皮膚の切り傷若しくは挫傷、又は化学熱傷若しくは熱傷) に起因するとう痛、骨関節炎、リウマチ様関節炎若しくは腱炎などの侵害受容性とう痛 ; 筋筋膜性とう痛 ; 発作、糖尿病性神経障害、梅毒性神経障害、帯状ほう疹後神経痛、三叉神経痛、線維筋痛、薬物によって医原的に誘発される有痛性神経障害に付随するとう痛などの神経因性とう痛 ; 又は混合とう痛 (例えば、侵害受容性と神経障害性の両方のとう痛) ; 内臓痛 ; 頭痛 (例えば、片頭痛) ; 複合性局所とう痛症候群 (「 C R P S : c o m p l e x r e g i o n a l p a i n s y n d r o m e 」) ; C R P S タイプ I ; C R P S タイプ I I ; 反射性交感神経性ジストロフィー (「 R S D : r e f l e x s y m p a t h e t i c d y s t r o p h y 」

10

20

30

40

50

）；反射性神経血管性ジストロフィー；反射性ジストロフィー；交感神経依存性とう痛症候群；灼熱痛；骨のズーデック萎縮；とう痛性ジストロフィー；肩手症候群；外傷後ジストロフィー；自律神経機能障害；自己免疫関連性とう痛；炎症関連性とう痛；癌関連とう痛；幻肢痛；慢性疲労症候群；術後痛；脊髄損傷痛；中枢性卒中後痛；神経根障害；皮膚への温度、軽触若しくは色変化に対する感受性（異痛症）；体温上昇若しくは体温下降状態由来のとう痛；及び他の有痛性状態（例えば、糖尿病性神経障害、梅毒性神経障害、帯状ほう疹後神経痛、三叉神経痛）；慢性痛；急性痛；神経腫由来のとう痛、小径線維神経痛、遺伝性紅痛症（「IEM: inherited erythromelalgia」）、レイノー病（Raynods）などのチャンネル病に付随するとう痛若しくはかゆみ；又はアレルギー性のかゆみなどの様々な起源のかゆみである、方法である。

10

【0065】

本明細書に記述したのは、電位開口型ナトリウムチャンネルの活性を調節する方法であって、電位開口型ナトリウムチャンネルを発現する細胞を式（I）又は式（I'）の化合物と接触させるステップを含む方法である。特定の一実施形態においては、この方法は、電位開口型ナトリウムチャンネルがNaV1.7である方法である。特定の一実施形態においては、この方法は、電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害する方法である。

【0066】

本明細書に記述したのは、糖尿病前症を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の式（I）若しくは式（I'）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を投与するステップを含む方法である。

20

【0067】

本明細書に記述したのは、糖尿病を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の式（I）若しくは式（I'）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を投与するステップを含む方法である。

【0068】

更に本明細書に記述したのは、それを必要とする対象における血中又は血しょうグルコースを低下させる方法であって、対象に治療有効量の式（I）若しくは式（I'）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を投与するステップを含む方法である。

【0069】

更に本明細書に記述したのは、それを必要とする対象における血中又は血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法であって、対象に治療有効量の式（I）若しくは式（I'）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を投与するステップを含む方法である。

30

【0070】

一実施形態においては、対象は糖尿病前症を有する。

【0071】

別の一実施形態においては、対象は糖尿病を有する。ある実施形態においては、糖尿病は、妊娠糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病又は成人潜在性自己免疫性糖尿病である。

【0072】

4 詳細な説明

4.1 定義

本明細書では「化合物」（単数又は複数）とは、式（I）の化合物、式（I'）の化合物、式（Ia）の化合物、式（I'a）の化合物、式（Ib）の化合物、式（Ic）の化合物、式（Id）の化合物、表1に記載の化合物、表2に記載の化合物、又は表3に記載の化合物を含む。

【0073】

「薬学的に許容される塩（単数又は複数）」とは、無機酸及び塩基並びに有機酸及び塩基を含めて、薬学的に許容される無毒の酸又は塩基から調製される塩を指す。化合物の薬学的に許容される適切な塩基付加塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マ

50

グネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作られる金属塩、又はリジン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N - メチルグルカミン) 及びプロカインから作られる有機塩が挙げられるが、それだけに限定されない。適切な無毒の酸としては、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フランカルボン酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸などの無機及び有機酸が挙げられるが、それだけに限定されない。具体的な無毒の酸としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及びメタンスルホン酸が挙げられる。他の酸も当該技術分野で周知であり、例えば、「レミントンの薬学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」、18 版、マックパブリッシング (Mack Publishing)、ペンシルベニア州イーストン (1990) 又は「レミントン：薬学の科学及び実務 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」、19 版、マックパブリッシング (Mack Publishing)、ペンシルベニア州イーストン (1995) を参照されたい。

10

【0074】

「立体異性体」又は「立体異性型」とは、化合物の他の立体異性体を実質的に含まない化合物の立体異性体を指す。例えば、1 個のキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、該化合物の反対の鏡像異性体を実質的に含まない。2 個のキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、約 80 重量% を超える該化合物の 1 種類の立体異性体と約 20 重量% 未満の該化合物の別の立体異性体を含み、約 90 重量% を超える該化合物の 1 種類の立体異性体と約 10 重量% 未満の該化合物の別の立体異性体を含み、約 95 重量% を超える該化合物の 1 種類の立体異性体と約 5 重量% 未満の該化合物の別の立体異性体を含み、又は約 97 重量% を超える該化合物の 1 種類の立体異性体と約 3 重量% 未満の該化合物の別の立体異性体を含む。化合物は、キラル中心を有することができ、ラセミ体、個々の鏡像異性体又はジアステレオマー、及びその混合物として存在することができる。すべてのかかる異性体は、その混合物も含めて、本明細書に開示した実施形態に含まれる。かかる化合物の立体異性的に純粋な形態の使用及びその混合物の使用は、本明細書に開示した実施形態に包含される。例えば、特定の化合物の等量又は非等量の鏡像異性体を含む混合物を、本明細書に開示した方法及び組成物に使用することができる。これらの異性体は、不斉合成することができ、又はキラルカラム、キラル分割剤などの標準技術によって分割することができる。例えば、ジャック (Jacques), J. ら、「鏡像異性体、ラセミ体及び分割 (Enantiomers, Racemates and Resolutions) (ワイリーインターサイエンス (Wiley Interscience)、ニューヨーク、1981)、ウィレン (Wilens), S. H. ら、テトラヘドロン (Tetrahedron) 33: 2725 (1977)、エリール (Elie) 40

20

30

40

【0075】

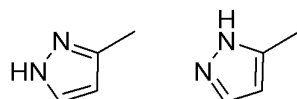
「互変異性体」とは、互いに平衡である化合物の異性体を指す。異性体の濃度は、化合物が存在する環境に依存し、例えば、化合物が固体であるか、又は有機溶液若しくは水溶

50

液であるかによって異なり得る。例えば、水溶液では、ピラゾールは、相互の互変異性体と称される以下の異性体になり得る。

【 0 0 7 6 】

【 化 5 】



【 0 0 7 7 】

当業者には容易に理解されるように、多種多様な官能基及び他の構造が互変異性を示し得るが、本明細書に記載の化合物の互変異性体はすべて本開示の範囲内である。

【 0 0 7 8 】

「アリール」基は、単一の環（例えば、フェニル）又は複数の縮合環（例えば、ナフチル又はアントリル）を有する 6 から 14 個の炭素原子の芳香族炭素環式基である。一部の実施形態においては、アリール基は、6 ～ 14 個の炭素を含み、別のアリール基では基の環部分に 6 から 12 個又は 6 から 10 個の炭素原子を含む。特定のアリールとしては、フェニル、ナフチルなどが挙げられるが、それだけに限定されない。

【 0 0 7 9 】

「ヘテロアリール」基は、芳香族複素環構造の環原子として 1 から 4 個のヘテロ原子を有するアリール環構造であって、残りの原子は炭素原子である。一部の実施形態においては、ヘテロアリール基は、5 から 6 個の環原子を含み、別のヘテロアリール基では基の環部分に 6 から 9 個又は 6 から 10 個の原子を含む。適切なヘテロ原子としては、酸素、硫黄及び窒素が挙げられる。ある実施形態においては、ヘテロアリール環構造は単環式又は二環式である。例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4 - チアジアゾリル）、ピロリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル（例えば、ピロロピリジル又は 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジル）、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル（例えば、1 H - ベンゾ [d] イミダゾリル）、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル基などの基が挙げられるが、それだけに限定されない。

【 0 0 8 0 】

「部分不飽和又は芳香族複素環」は、芳香族複素環構造の環原子として 1 から 4 個のヘテロ原子を有する部分不飽和又は芳香環構造であって、残りの原子は炭素原子である。「部分不飽和又は芳香族複素環」が芳香族複素環である場合、芳香族複素環は、上で定義した「ヘテロアリール」である。一実施形態においては、部分不飽和又は芳香族複素環は、部分不飽和又は芳香族の 5 又は 6 員複素環である。部分不飽和複素環の例としては、2, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロリル、2, 5 - ジヒドロフラニル、2, 5 - ジヒドロチオフエニル、4, 5 - ジヒドロオキサゾリル、4, 5 - ジヒドロチアゾリル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾリル、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 5, 6 - テトラヒドロピリジニル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジニル基などの基が挙げられるが、それだけに限定されない。

【 0 0 8 1 】

「ヘテロシクロアルキル」基は、1 から 4 個の環炭素原子が、O、S 及び N からなる群からのヘテロ原子で独立に置換された非芳香族シクロアルキルである。ヘテロシクロアルキル基の例としては、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル、(1, 4) - ジオキ

10

20

30

40

50

サニル及び(1,3)-ジオキサニルが挙げられるが、それだけに限定されない。ヘテロシクロアルキルは、任意の環原子(すなわち、複素環の任意の炭素原子又はヘテロ原子)において結合することもできる。一実施形態においては、ヘテロシクロアルキルは、5若しくは6員又は4から8員ヘテロシクロアルキルである。

【0082】

「アルキル」基は、例えば、1から12個の炭素原子、1から9個の炭素原子、1から6個の炭素原子、1から4個の炭素原子、又は2から6個の炭素原子を有する、飽和直鎖又は分岐非環状炭化水素である。代表的なアルキル基としては、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル及び-n-ヘキシルが挙げられ、分岐アルキルとしては、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソ-ブチル、-tert-ブチル、-イソ-ペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,3-ジメチルブチルなどが挙げられる。

10

【0083】

「アルケニル」基は、例えば、3から6個の炭素原子、3から4個の炭素原子、又は3個の炭素原子を有する部分不飽和直鎖又は分岐非環状炭化水素である。代表的なアルケニル基としては、アリル、プロペニルなどが挙げられる。

【0084】

「アルキニル」基は、例えば、3から6個の炭素原子、4から6個の炭素原子、又は3個の炭素原子を有する部分不飽和直鎖又は分岐非環状炭化水素である。代表的なアルキニル基としては、プロピニル、ブチニルなどが挙げられる。

20

【0085】

「シクロアルキル」基は、単一の環式環又は複数の縮合若しくは架橋環を有する3から12個の炭素原子の飽和環式アルキル基である。一部の実施形態においては、シクロアルキル基は、4から12環員を有し、別の実施形態においては環炭素原子数は、例えば、3から5、3から6、又は3から7の範囲である。かかるシクロアルキル基としては、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの単一環構造、又はアダマンチルなどの複数若しくは架橋環構造が挙げられる。

【0086】

「それを必要とする対象」とは、本明細書に記述した任意の方法による治療を必要とするほ乳動物(例えば、ヒト、イヌ、ウマ又はネコ)を指す。一実施形態においては、対象は患者である。

30

【0087】

「成人」とは、30歳を超えるヒトを指す。

4.2 図面の簡単な説明

【図面の簡単な説明】

【0088】

【図1】ラットストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルにおいて測定された食物摂取量の変化を示すグラフである。糖尿病ビヒクル群、糖尿病試験化合物治療群及び偽群の食物摂取量の変化を示した。糖尿病試験化合物治療群は、用量60mg/kg/日の化合物49を9日間摂取した。治療期間の最初と最後を点線で示した。

40

【図2】ラットストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルにおいて測定されたグルコースレベルの変化を示すグラフである。糖尿病ビヒクル群、糖尿病試験化合物治療群及び偽群のグルコースレベルの変化を示した。糖尿病試験化合物治療群は、用量60mg/kg/日の化合物49を9日間摂取した。治療期間の最初と最後を点線で示した。

【図3】ラットストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルにおいて測定された水分摂取量の変化を示すグラフである。糖尿病ビヒクル群、糖尿病試験化合物治療群及び偽群の水分摂取量の変化を示した。糖尿病試験化合物治療群は、用量60mg/kg/日の化合物49を9日間摂取した。治療期間の最初と最後を点線で示した。

【発明を実施するための形態】

50

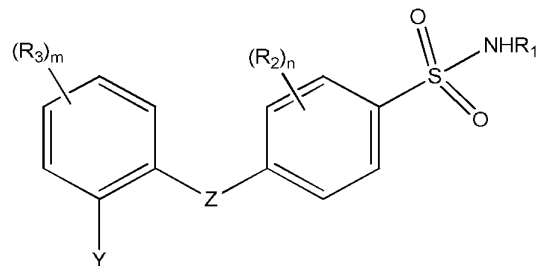
【 0 0 8 9 】

4 . 3 化合物

本明細書に記述したのは、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【 0 0 9 0 】

【 化 6 】



式 (I)

10

【 0 0 9 1 】

式中、Z は、 - O - 又は - S - であり、

Y は、 - X - C (= O) N R ₄ R ₅、 - (C H ₂) ₃ - N R ₉ R ₁₀ 又は 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - (2 - イル若しくは 3 - イル) であり、

20

X は、 (C ₆ ~ C ₁₀) アリール又は 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、

R ₁ は、部分不飽和又は芳香族 5 又は 6 員複素環であり、

R ₂ は、各々独立に - F、 - C l、 - B r、 - C H ₃ 又は - C N であり、

R ₃ は、各々独立に - H、 - F、 - C l、 - B r、 - C F ₃、 - O C F ₃、 - C N、 (C ₁ ~ C ₁₂) アルキル又は (C ₁ ~ C ₁₂) アルコキシであり、

R ₄ 及び R ₅ は各々独立に、 H、 (C ₁ ~ C ₉) アルキル、 (C ₄ ~ C ₁₂) シクロアルキルであり、又は R ₄ と R ₅ は一緒に 5 から 7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ただし、

R ₄ と R ₅ の両方が H であることはなく、

30

R ₄ と R ₅ の少なくとも一方は独立に、又は R ₄ と R ₅ によって形成される前記ヘテロシクロアルキル環は、 - C O ₂ H、 - C O ₂ R ₆、 - C N、 - O H、 - C O N R ₇ R ₈ 及び - N R ₇ R ₈ からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換され、

R ₆ は、 (C ₁ ~ C ₁₂) アルキルであり、

R ₇ 及び R ₈ は各々独立に、 H、 (C ₁ ~ C ₁₂) アルキルであり、又は R ₇ と R ₈ は一緒に 4 から 7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

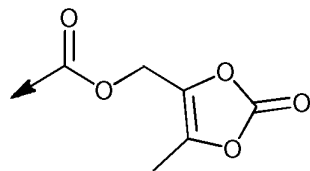
R ₉ は、 (C ₁ ~ C ₆) アルキル、 (C ₃ ~ C ₈) シクロアルキル、ピラゾリル又はピリジニルであり、 R ₉ は、場合によっては、 - C O O H、 - C O O R ₁₁、 - C O N R ₁₁ R ₁₂、 - S O ₂ R ₁₁、 - S O ₂ N R ₁₁ R ₁₂、 - O H、 - C N、 - O R ₁₁ 及び - N R ₁₁ R ₁₂ からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で更に置換され、 R ₁₁ と R ₁₂ は 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成することができ、

40

R ₁₀ は、 R ₁₁、 - C O R ₁₁、 - C O O R ₁₁、 - S O ₂ R ₁₁、 5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル、

【 0 0 9 2 】

【化 7】



【0093】

、 $-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$ であり、又は R_9 と R_{10} と一緒にピペラジノン若しくは4から8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}_{11}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOR}_{11}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 及び $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$ アルコキシからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換され、

10

R_{11} 及び R_{12} は独立に、 H 、又は4から8員ヘテロシクロアルキル環で場合によっては置換された $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり、

m 及び n は各々独立に1、2、3又は4である。

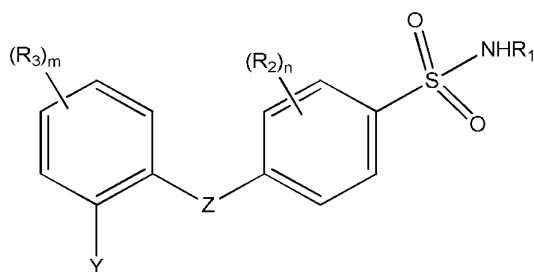
【0094】

ある一実施形態においては、式(I')の化合物は、

【0095】

【化 8】

20



式 (I')

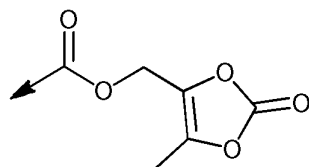
30

【0096】

R_{10} が R_{11} 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{COR}_1$ 、 $-\text{COOR}_{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$ 、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル、

【0097】

【化 9】



40

【0098】

、 $-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$ であり、又は R_9 と R_{10} と一緒にピペラジノン若しくは4から8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}_{11}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOR}_{11}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 及び $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$ アルコキシからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換され、又は R_9 と R_{10} と一緒に非置換4から8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環は5員ヘテロアリールと縮合し、

他の置換基がすべて上の段落【0089】で定義された、化合物である。

50

【 0 0 9 9 】

ある一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、Y が $-(CH_2)_3-NR_9R_{10}$ である化合物である。

【 0 1 0 0 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_1 が、N、O 及び S からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する芳香族 5 又は 6 員複素環である化合物である。

【 0 1 0 1 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_1 がピリジル又はピリジニルである化合物である。

10

【 0 1 0 2 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_1 が、1 又は 2 個の窒素原子と場合によっては 1 又は 2 個の硫黄原子とを有する芳香族 5 員複素環である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_1 がチアゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_1 がチアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_1 が 1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_1 がチアジアゾル - 4 - イルである化合物である。

【 0 1 0 3 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_2 が各々独立に $-F$ 又は $-Cl$ である化合物である。

20

【 0 1 0 4 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 n が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 n が 2 である化合物である。

【 0 1 0 5 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、Z が $-O-$ である化合物である。

【 0 1 0 6 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_3 が各々独立に $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 又は $-Br$ である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_3 が $-H$ 又は $-Cl$ である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_3 が $-Cl$ である化合物である。

30

【 0 1 0 7 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 m が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 m が 1 である化合物である。

【 0 1 0 8 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_9 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_9 が、場合によっては、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONH_2$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で更に置換された化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_9 がメチル又はエチルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_9 が $-COOH$ で更に置換された化合物である。

40

【 0 1 0 9 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_{10} が H であり、 R_9 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_9 が $-CONR_{11}R_{12}$ で更に置換され、 R_{11} 及び R_{12} が独立に H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルである化合物である。特定の一

50

実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 が $-CONH_2$ で更に置換された化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 がメチルであり、 R_9 が $-CONH_2$ で更に置換された化合物である。

【0110】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_{10} が $-H$ 、 $-COMe$ 、 $-COOEt$ である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_{10} が $-H$ 又は $-COMe$ である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_{10} が $-H$ である化合物である。

【0111】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に4から8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環が、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CH_2-COOH$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される1又は2個の基で置換された化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に4から8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環が、 $-COOH$ 、 $-CH_2-COOH$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される1又は2個の基で置換された化合物である。

【0112】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-COOMe$ 、 $-CH_2-COOEt$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される1又は2個の基で置換されたピペリジンを形成している化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に、 $-COOH$ 、 $-CH_2-COOH$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される1又は2個の基で置換されたピペリジンを形成している化合物である。

【0113】

ある一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 Y が $-X-C(=O)NR_4R_5$ である化合物である。

【0114】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が、 N 、 O 及び S からなる群から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する芳香族5又は6員複素環である化合物である。

【0115】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がピリジル又はピリミジニルである化合物である。

【0116】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が、1又は2個の窒素原子と場合によっては1又は2個の硫黄原子とを有する芳香族5員複素環である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がチアゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 がチアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_1 が1, 2, 4-チアジアゾル-5-イルである化合物である。

【0117】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 R_2 が各々独立に $-F$ 又は $-Cl$ である化合物である。

【0118】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 n が1、2又は3である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I') の化合物は、 n が2である化合物である。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 9 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、Z が - O - である化合物である。

【 0 1 2 0 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₃ が各々独立に - H、- F、- Cl 又は - Br である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₃ が - H 又は - Cl である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₃ が - Cl である化合物である。

【 0 1 2 1 】

10

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、m が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、m が 1 である化合物である。

【 0 1 2 2 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、X が 5 又は 6 員ヘテロアリールである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、X がピリジル又はピリミジニルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、X がピリジルである化合物である。

【 0 1 2 3 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₄ が H であり、R₅ が (C₁ ~ C₉) アルキルである化合物である。

20

【 0 1 2 4 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₅ が、- CO₂ H、- CO₂ R₆ 及び - CONR₇ R₈ からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されたメチル又はエチルである化合物である。

【 0 1 2 5 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₆ が (C₁ ~ C₆) アルキルである化合物である。

【 0 1 2 6 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₅ が、- CO₂ H で置換されたメチル又はエチルである化合物である。

30

【 0 1 2 7 】

ある一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、Y が 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - (2 - イル又は 3 - イル) である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、Y が 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イルである化合物である。

【 0 1 2 8 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₁ が、N、O 及び S からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する芳香族 5 又は 6 員複素環である化合物である。

40

【 0 1 2 9 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₁ がピリジル又はピリミジニルである化合物である。

【 0 1 3 0 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₁ が、1 又は 2 個の窒素原子と場合によっては 1 又は 2 個の硫黄原子とを有する芳香族 5 員複素環である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₁ がチアゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、R₁ がチアゾリルである化合物であ

50

る。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_1 が 1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イルである化合物である。

【 0 1 3 1 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_2 が各々独立に - F 又は - Cl である化合物である。

【 0 1 3 2 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 n が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 n が 2 である化合物である。

【 0 1 3 3 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 Z が - O - である化合物である。

【 0 1 3 4 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_3 が各々独立に - H、- F、- Cl 又は - Br である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_3 が - H 又は - Cl である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 R_3 が - Cl である化合物である。

【 0 1 3 5 】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 m が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、 m が 1 である化合物である。

【 0 1 3 6 】

ある一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、該化合物が、表 1 の化合物からなる群から選択される、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である、化合物である。

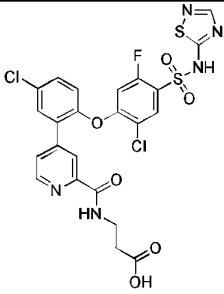
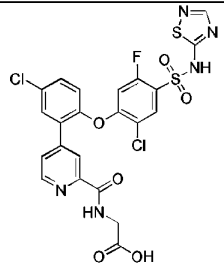
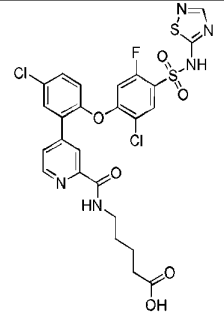
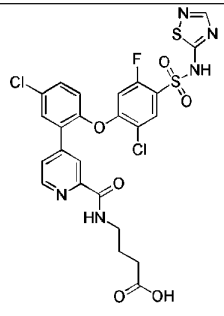
【 0 1 3 7 】

10

20

【表 1 - 1】

表 1

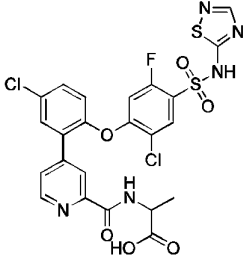
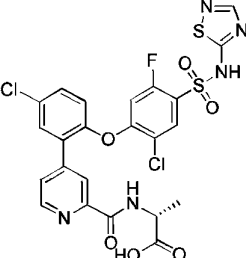
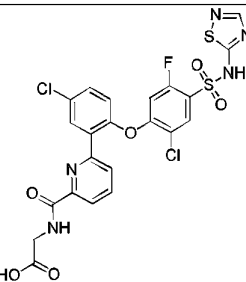
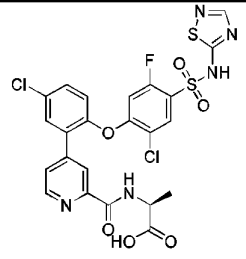
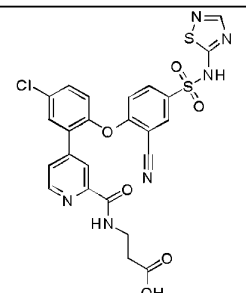
化合物	化合物構造	化学名*
1		3-(4-(2-(4-(N-(1, 2, 4-チアジアゾル-5-イル) スルファモイル) -2-クロロ-5-フルオロフェノキシ) -5-クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸
2		2-(4-(2-(4-(N-(1, 2, 4-チアジアゾル-5-イル) スルファモイル) -2-クロロ-5-フルオロフェノキシ) -5-クロロフェニル) ピコリンアミド) 酢酸
3		5-(4-(2-(4-(N-(1, 2, 4-チアジアゾル-5-イル) スルファモイル) -2-クロロ-5-フルオロフェノキシ) -5-クロロフェニル) ピコリンアミド) ペンタン酸
4		4-(4-(2-(4-(N-(1, 2, 4-チアジアゾル-5-イル) スルファモイル) -2-クロロ-5-フルオロフェノキシ) -5-クロロフェニル) ピコリンアミド) ブタン酸

10

20

30

【表 1 - 2】

化合物	化合物構造	化学名*
5		2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-チアゾール-5-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)ピコリンアミド)プロパン酸
6		(R)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-チアゾール-5-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)ピコリンアミド)プロパン酸
7		2-(6-(2-(4-(N-(1,2,4-チアゾール-5-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)ピコリンアミド)酢酸
8		(S)-2-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-チアゾール-5-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)ピコリンアミド)プロパン酸
9		3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-チアゾール-5-イル)スルファモイル)-2-シアノフェノキシ)-5-クロロフェニル)ピコリンアミド)プロパン酸

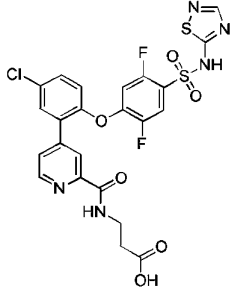
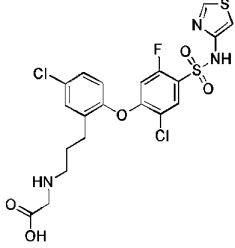
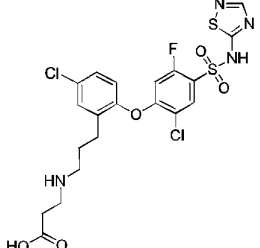
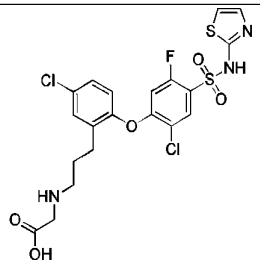
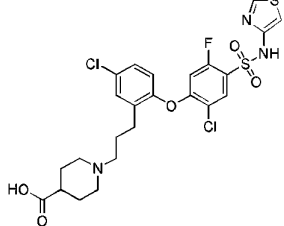
10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物	化合物構造	化学名*
10		3-(4-(2-(4-(N-(1,2,4-チアゾール-5-イル)スルファモイル)-2,5-ジフルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)ピコリンアミド)プロパン酸
11		2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸
12		3-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-チアゾール-5-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸
13		2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸
14		1-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)ピペリジン-4-カルボン酸

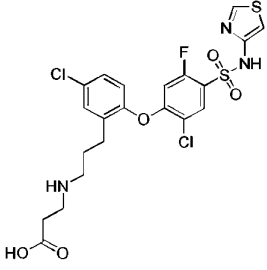
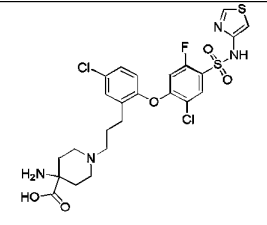
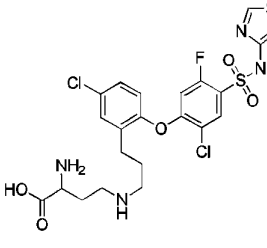
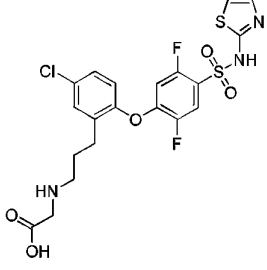
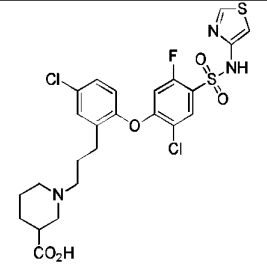
10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物	化合物構造	化学名*
15		3-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸
16		4-アミノ-1-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)ピペリジン-4-カルボン酸
17		2-アミノ-4-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)ブタン酸
18		2-((3-(5-クロロ-2-(2,5-ジフルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸
19		1-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)ピペリジン-3-カルボン酸

10

20

30

【表 1 - 5】

化合物	化合物構造	化学名*
20		2-((3-((2-(4-(N-(1,2,4- チアゾール-5-イル) スルファモイル) -2 -クロロ-5-フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸
21		2-((3-((5-クロロ-2-(2,5-ジフ ルオロ-4-(N-(チアゾール-4-イル) スル ファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸
22		3-((3-((5-クロロ-2-(2,5-ジフ ルオロ-4-(N-(チアゾール-4-イル) スル ファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸
23		3-((3-((5-クロロ-2-(2-シアノー 4-(N-(チアゾール-4-イル) スルファモイ ル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸
24		メチル 2-((3-((5-クロロ-2-(2-クロ ロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾール-4 -イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニ ル) プロピル) アミノ) アセタート

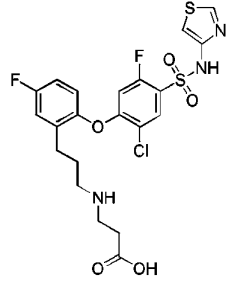
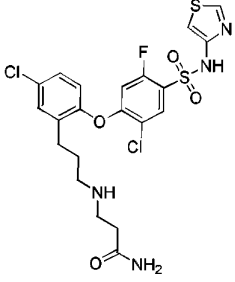
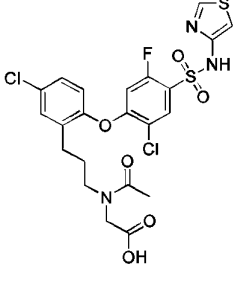
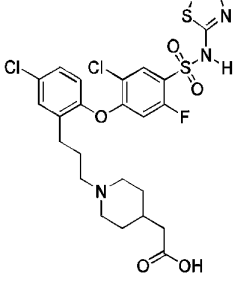
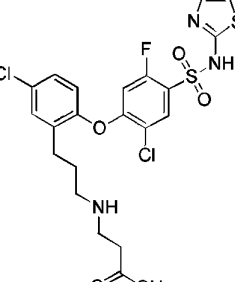
10

20

30

40

【表 1 - 6】

化合物	化合物構造	化学名*
25		3-((3-(2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)-5-フルオロフェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸
26		3-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)プロパンアミド
27		2-(N-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アセトアミド)酢酸
28		2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-チアゾル-5-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピル)ピペリジン-4-イル)酢酸
29		3-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸

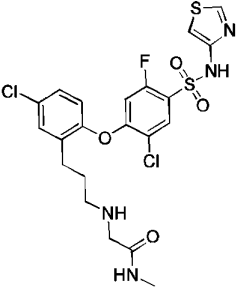
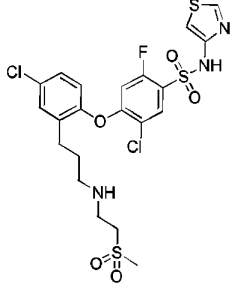
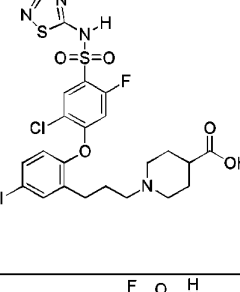
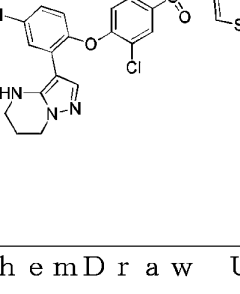
10

20

30

40

【表 1 - 7】

化合物	化合物構造	化学名*
30		2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)-N-メチルアセトアミド
31		5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(3-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-4-イル)ベンゼンスルホンアミド
32		1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-チアジアゾル-5-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸
33		5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

*化学名 ChemDraw Ultra、バージョン12.0によって自動的に作成

【0138】

ある一実施形態においては、式(I)又は式(I')の化合物は、該化合物が、表2の化合物からなる群から選択される、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である、化合物である。

【0139】

10

20

30

40

【表 2】

表 2

予想化合物	化合物構造	化学名*
36		エチル 2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)(メチル)アミノ)アセタート
37		2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル)アミノ)酢酸
38		2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)((1-(イソブチリルオキシ)エトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸
39		2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)((5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)酢酸
40		5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(3-(3-オキソピペラジン-1-イル)プロピル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
41		5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(3-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)アミノ)プロピル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

*化学名 ChemDraw Ultra、バージョン12.0によって自動的に作成

【 0 1 4 0 】

ある一実施形態においては、式(Ⅰ)又は式(Ⅰ')の化合物は、該化合物が、表3の化合物からなる群から選択される、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である、化合物である。

【 0 1 4 1 】

【表 3 - 1】

表 3

化合物	化合物構造	化学名*
3 4		2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (エトキシカルボニル) アミノ) 酢酸
3 5		エチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセタート
4 2		4 - (2 - (3 - ((1 H - ピラゾル - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 4 - クロロフェノキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド
4 3		3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸
4 4		5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) アミノ) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【表 3 - 2】

化合物	化合物構造	化学名*
45		4- (2- (3- ((1H-ピラゾル-3-イル) アミノ) プロピル) -4-クロロフェノキシ) -5-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾル-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
46		2- ((3- (5-クロロ-2- (2-クロロ-5-フルオロ-4- (N- (チアゾル-4-イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) -N-メチルアセトアミド
47		2- ((3- (5-クロロ-2- (2-クロロ-5-フルオロ-4- (N- (チアゾル-4-イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) 酢酸
48		5-クロロ-4- (4-クロロ-2- (3- (6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5 (4H) -イル) プロピル) フェノキシ) -2-フルオロ-N- (チアゾル-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
49		2- ((3- (5-クロロ-2- (2-クロロ-5-フルオロ-4- (N- (チアゾル-4-イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド
50		イソペンチル 2- ((3- (5-クロロ-2- (2-クロロ-5-フルオロ-4- (N- (チアゾル-2-イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセタート

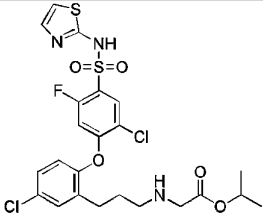
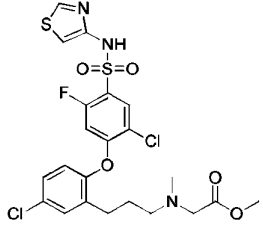
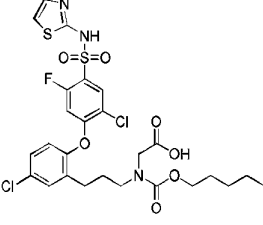
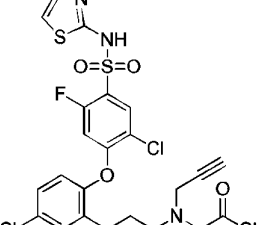
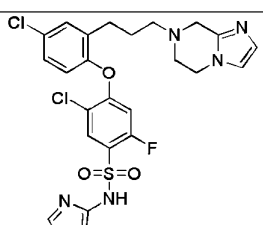
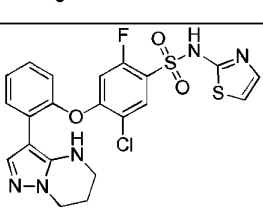
10

20

30

40

【表 3 - 3】

化合物	化合物構造	化学名*
5 1		イソプロピル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセタート
5 2		メチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) アセタート
5 3		2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ((ペンチル オキシ) カルボニル) アミノ) 酢酸
5 4		2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパー - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸
5 5		5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - (5, 6 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド
5 6		5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【表 3 - 4】

化合物	化合物構造	化学名*
57		5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
58		5-クロロ-2-フルオロ-4-(2-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)-N-(チアゾル-4-イル)ベンゼンスルホンアミド
59		5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(3-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
60		2-((3-(2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)アセトアミド
61		2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)(プロパー-2-イン-1-イル)アミノ)酢酸
62		2-(アリル(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸

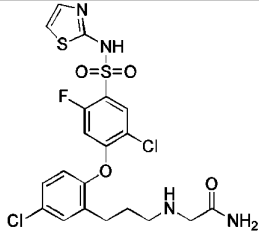
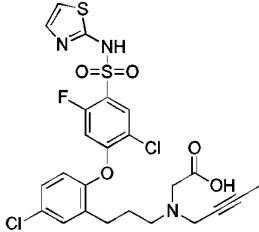
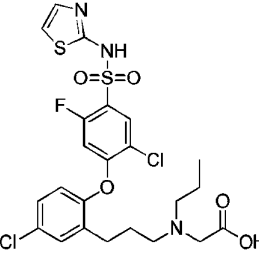
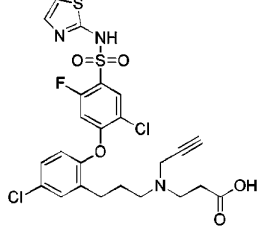
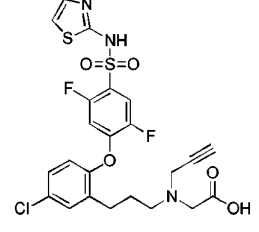
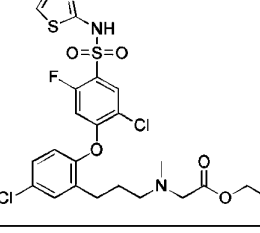
10

20

30

40

【表 3 - 5】

化合物	化合物構造	化学名*
6 3		2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド
6 4		2 - (ブター 2 - イン - 1 - イル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸
6 5		2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸
6 6		3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸
6 7		2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸
6 8		エチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) アセタート

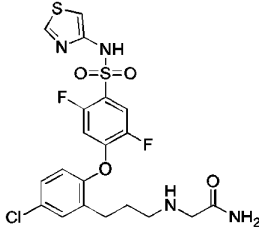
10

20

30

40

【表 3 - 6】

化合物	化合物構造	化学名*
69		2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド

*化学名 ChemDraw Ultra、バージョン12.0によって自動的に作成

【0142】

本開示では (For the proposes of this disclosure)、表1、表2及び表3は、特定の構造を特定の名称と明確に関連付けるのに役立つ。特定の名称を本開示又は請求項で列挙するときはいつでも、特定の名称と関連する化学構造は、表1、表2又は表3に明示した構造とする。

【0143】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、該化合物が、

2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) 酢酸、

3 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、

2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、若しくは

3 - ((3 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である化合物である。

【0144】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、該化合物が、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ((ペンチルオキシ) カルボニル) アミノ) 酢酸、若しくは

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸、

又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である化合物である。

【0145】

特定の一実施形態においては、式 (I) 又は式 (I ') の化合物は、該化合物が、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル

- 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、
 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル
 - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン -
 1 - イル) アミノ) 酢酸、
 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル
 - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン -
 1 - イル) アミノ) 酢酸、
 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル
 - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド
 、
 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル
 - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ)
 酢酸、
 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 -
 イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イ
 ル) アミノ) 酢酸、若しくは
 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 -
 イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、
 又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型
 である化合物である。

10

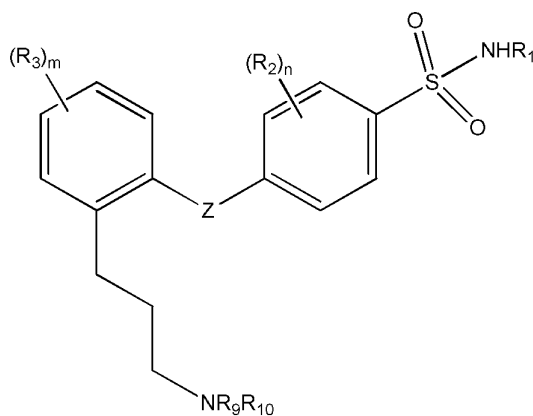
20

【 0 1 4 6 】

本明細書に更に記述したのは、式 (I a) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、
 又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【 0 1 4 7 】

【 化 1 0 】



30

式 (Ia)

40

【 0 1 4 8 】

式中、Z は、- O - 又は - S - であり、

R₁ は、部分不飽和又は芳香族 5 又は 6 員複素環であり、

R₂ は各々独立に、- F、- Cl、- Br、- CH₃ 又は - CN であり、

R₃ は各々独立に、- H、- F、- Cl、- Br、- CF₃、- OCF₃、- CN、(C₁ ~ C₁₂) アルキル又は (C₁ ~ C₁₂) アルコキシであり、

R₉ は、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₈) シクロアルキル、ピラゾリル又はピ
 リジニルであり、R₁₀ は、場合によっては、- COOH、- COOR₁₁、- CONR₁₁
 R₁₂、- SO₂R₁₁、- SO₂NR₁₁R₁₂、- OH、- CN、- OR₁₁ 及び
 - NR₁₁R₁₂ からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で更に置換され、R₁₁

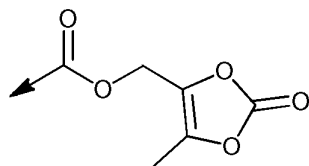
50

と R_{12} は 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成することができ、

R_{10} は、 R_{11} 、 $-\text{COR}_{11}$ 、 $-\text{COOR}_{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$ 、5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル、

【0149】

【化11】



10

【0150】

、 $-\text{COO}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOCH}(\text{CH}_3)_2$ であり、又は R_9 と R_{10} が一緒にピペラジノン若しくは 4 から 8 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環は、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}_{11}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOR}_{11}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 及び $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$ アルコキシからなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換され、

R_{11} 及び R_{12} が独立に、H、又は 4 から 8 員ヘテロシクロアルキル環で場合によっては置換された $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルであり、

m 及び n が各々独立に 1、2、3 又は 4 である。

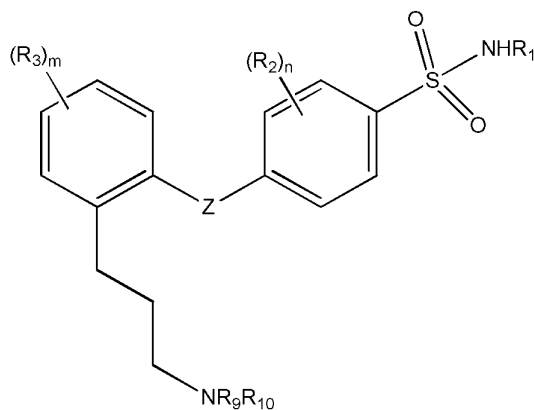
20

【0151】

ある一実施形態においては、式 (I') の化合物は、

【0152】

【化12】



式 (I'a)

30

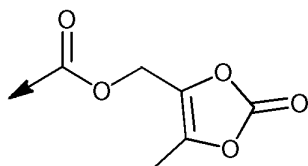
【0153】

R_{10} が R_{11} 、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $-\text{COR}_{11}$ 、 $-\text{COOR}_{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$ 、5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル、

40

【0154】

【化13】



【0155】

50

、 $-COO-CH(CH_3)OCOCH(CH_3)_2$ であり、又は R_9 と R_{10} と一緒にピペラジノン若しくは4から8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環は、 $-COOH$ 、 $-COOR_{11}$ 、 $-CH_2-COOR_{11}$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 及び $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシからなる群から選択される1又は2個の置換基で置換され、又は R_9 と R_{10} と一緒に非置換4から8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環は5員ヘテロアリールと縮合し、

他の置換基がすべて上の段落[0146]で定義された、化合物である。

【0156】

特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_1 が、N、O及びSからなる群から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する芳香族5又は6員複素環である化合物である。

10

【0157】

特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_1 がピリジル又はピリミジニルである化合物である。

【0158】

特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_1 が、1又は2個の窒素原子と場合によっては1又は2個の硫黄原子とを有する芳香族5員複素環である化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_1 がチアゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_1 がチアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_1 が1,2,4-チアジアゾル-5-イルである化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_1 がチアジアゾル-4-イルである化合物である。

20

【0159】

特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_2 が各々独立に $-F$ 又は $-Cl$ である化合物である。

【0160】

特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 n が1、2又は3である化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 n が2である化合物である。

30

【0161】

特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 Z が $-O-$ である化合物である。

【0162】

特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_3 が各々独立に $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 又は $-Br$ である化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_3 が $-H$ 又は $-Cl$ である化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_3 が $-Cl$ である化合物である。

40

【0163】

特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 m が1、2又は3である化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 m が1である化合物である。

【0164】

特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_9 が $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_9 が、場合によっては、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-CONH_2$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される1又は2個の置換基で更に置換された化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ia)又は式(I'a)の化合物は、 R_9 がメチル又はエチルである化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ia)又は

50

式 (I' a) の化合物は、 R_9 が $-COOH$ で更に置換された化合物である。

【0165】

特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I' a) の化合物は、 R_{10} が H であり、 R_9 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_9 が $-CONR_{11}R_{12}$ で更に置換され、 R_{11} 及び R_{12} が独立に H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I' a) の化合物は、 R_9 が $-CONH_2$ で更に置換された化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I' a) の化合物は、 R_9 がメチルであり、 R_9 が $-CONH_2$ で更に置換された化合物である。

【0166】

特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I' a) の化合物は、 R_{10} が $-H$ 、 $-COMe$ 、 $-COOEt$ である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I' a) の化合物は、 R_{10} が $-H$ 又は $-COMe$ である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I' a) の化合物は、 R_{10} が $-H$ である化合物である。

【0167】

特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I' a) の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に 4 から 8 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環が、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CH_2-COOH$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換された化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に 4 から 8 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロシクロアルキル環が、 $-COOH$ 、 $-CH_2-COOH$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換された化合物である。

【0168】

特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I' a) の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-COOMe$ 、 $-CH_2-COOEt$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されたピペリジンを形成している化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I' a) の化合物は、 R_9 と R_{10} が一緒に、 $-COOH$ 、 $-CH_2-COOH$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択される 1 又は 2 個の基で置換されたピペリジンを形成している化合物である。

【0169】

特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I' a) の化合物は、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、

3 - ((3 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、

1 - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

4 - アミノ - 1 - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

2 - アミノ - 4 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ)

10

20

30

40

50

ブタン酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、

1 - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ピペリジン - 3 - カルボン酸、

2 - ((3 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - シアノ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

メチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセタート、

3 - ((3 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) - 5 - フルオロフェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸

、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパンアミド、

2 - (N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アセトアミド) 酢酸、

2 - (1 - (3 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) 酢酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) - N - メチルアセトアミド、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) アミノ) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

1 - (3 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピル) ピペリジン - 4 - カルボン酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (エトキシカルボニル) アミノ) 酢酸、

エチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセタート、及び

4 - (2 - (3 - ((1 H - ピラゾル - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 4 - クロロフェノキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

からなる群から選択される、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しく

10

20

30

40

50

は互変異性型である。

【 0 1 7 0 】

特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I ' a) の化合物は、

エチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) アセタート、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ((5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチル) アミノ) 酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ((1 - (イソブチリルオキシ) エトキシ) カルボニル) アミノ) 酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (((5 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 3 - ジオキソール - 4 - イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) 酢酸、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、及び

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - ((3 - モルホリノ - 3 - オキソプロピル) アミノ) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

を含む群から選択される、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【 0 1 7 1 】

特定の一実施形態においては、式 (I a) 又は式 (I ' a) の化合物は、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) アミノ) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

4 - (2 - (3 - ((1 H - ピラゾル - 3 - イル) アミノ) プロピル) - 4 - クロロフェノキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) - N - メチルアセトアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) 酢酸、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - (6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、

イソペンチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセタート、

イソプロピル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ)

アセタート、

メチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) アセタート、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ((ペンチルオキシ) カルボニル) アミノ) 酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - ((2 - (メチルスルホニル) エチル) アミノ) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

2 - ((3 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸、

2 - (アリル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド、

2 - (ブタ - 2 - イン - 1 - イル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロピル) アミノ) 酢酸、

3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) プロパン酸、

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸、

エチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) アセタート、及び

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミドを含む群から選択される、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【 0 1 7 2 】

本明細書に記述したのは、式 (I b) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【 0 1 7 3 】

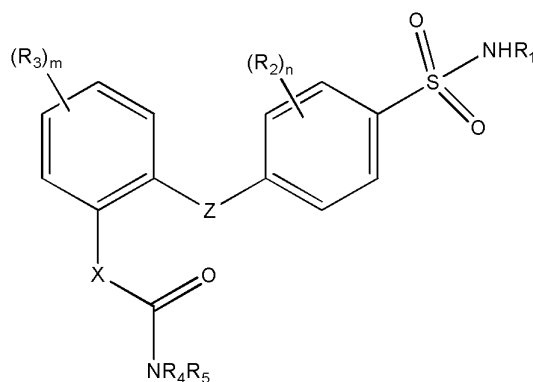
10

20

30

40

【化 1 4】



式 (Ib)

10

【0174】

式中、Zは、- O - 又は - S - であり、

Xは、(C₆ ~ C₁₀) アリール又は5若しくは6員ヘテロアリールであり、

R₁は、部分不飽和又は芳香族5又は6員複素環であり、

R₂は各々独立に、- F、- Cl、- Br、- CH₃ 又は - CNであり、

R₃は各々独立に、- H、- F、- Cl、- Br、- CF₃、- OCF₃、- CN、(C₁ ~ C₁₂) アルキル又は(C₁ ~ C₁₂) アルコキシであり、

R₄及びR₅は各々独立に、H、(C₁ ~ C₉) アルキル、(C₄ ~ C₁₂) シクロアルキルであり、又はR₄とR₅は一緒に5から7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ただし、

R₄とR₅の両方がHであることはなく、

R₄とR₅の少なくとも一方は独立に、又はR₄とR₅によって形成される前記ヘテロシクロアルキル環は、- CO₂H、- CO₂R₆、- CN、- OH、- CONR₇R₈及び- NR₇R₈からなる群から選択される1又は2個の置換基で置換され、

R₆は(C₁ ~ C₁₂) アルキルであり、

R₇及びR₈は各々独立に、H、(C₁ ~ C₁₂) アルキルであり、又はR₇とR₈は一緒に4から7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

m及びnは各々独立に1、2、3又は4である。

【0175】

特定の一実施形態においては、式(Ib)の化合物は、R₁が、N、O及びSからなる群から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する芳香族5又は6員複素環である化合物である。

【0176】

特定の一実施形態においては、式(Ib)の化合物は、R₁がピリジル又はピリミジニルである化合物である。

【0177】

特定の一実施形態においては、式(Ib)の化合物は、R₁が、1又は2個の窒素原子と場合によっては1又は2個の硫黄原子とを有する芳香族5員複素環である化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ib)の化合物は、R₁がチアゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ib)の化合物は、R₁がチアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ib)の化合物は、R₁が1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イルである化合物である。

【0178】

特定の一実施形態においては、式(Ib)の化合物は、R₂が各々独立に - F 又は - Cl である化合物である。

【0179】

20

30

40

50

特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 n が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 n が 2 である化合物である。

【 0 1 8 0 】

特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 Z が - O - である化合物である。

【 0 1 8 1 】

特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 R_3 が各々独立に - H、- F、- Cl 又は - Br である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 R_3 が - H 又は - Cl である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 R_3 が - Cl である化合物である。

10

【 0 1 8 2 】

特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 m が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 m が 1 である化合物である。

【 0 1 8 3 】

特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 X が 5 又は 6 員ヘテロアリアルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 X がピリジル又はピリジニルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 X がピリジルである化合物である。

20

【 0 1 8 4 】

特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 R_4 が H であり、 R_5 が ($C_1 \sim C_9$) アルキルである化合物である。

【 0 1 8 5 】

特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 R_5 が、- CO_2H 、- CO_2R_6 及び - $CONR_7R_8$ からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されたメチル又はエチルである化合物である。

【 0 1 8 6 】

特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 R_6 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルである化合物である。

30

【 0 1 8 7 】

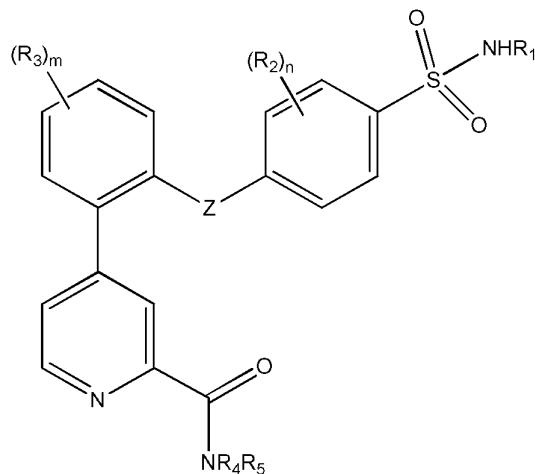
特定の一実施形態においては、式 (I b) の化合物は、 R_5 が、- CO_2H で置換されたメチル又はエチルである化合物である。

【 0 1 8 8 】

本明細書に記述したのは、式 (I c) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【 0 1 8 9 】

【化 15】



式 (Ic)

【0190】

式中、Zは、-O-又は-S-であり、

R₁は、部分不飽和又は芳香族5又は6員複素環であり、

R₂は各々独立に、-F、-Cl、-Br、-CH₃又は-CNであり、

R₃は各々独立に、-H、-F、-Cl、-Br、-CF₃、-OCF₃、-CN、(C₁~C₁₂)アルキル又は(C₁~C₁₂)アルコキシであり、

R₄及びR₅は各々独立に、H、(C₁~C₉)アルキル、(C₄~C₁₂)シクロアルキルであり、又はR₄とR₅と一緒に5から7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、ただし、

R₄とR₅の両方がHであることはなく、

R₄とR₅の少なくとも一方は独立に、又はR₄とR₅によって形成される前記ヘテロシクロアルキル環は、-CO₂H、-CO₂R₆、-CN、-OH、-CONR₇R₈及び-NR₇R₈からなる群から選択される1又は2個の置換基で置換され、

R₆は、(C₁~C₁₂)アルキルであり、

R₇及びR₈は各々独立に、H、(C₁~C₁₂)アルキルであり、又はR₇とR₈と一緒に4から7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

m及びnは各々独立に1、2、3又は4である。

【0191】

特定の一実施形態においては、式(Ic)の化合物は、R₁が、N、O及びSからなる群から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する芳香族5又は6員複素環である化合物である。

【0192】

特定の一実施形態においては、式(Ic)の化合物は、R₁がピリジル又はピリミジニルである化合物である。

【0193】

特定の一実施形態においては、式(Ic)の化合物は、R₁が、1又は2個の窒素原子と場合によっては1又は2個の硫黄原子とを有する芳香族5員複素環である化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ic)の化合物は、R₁がチアゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ic)の化合物は、R₁がチアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式(Ic)の化合物は、R₁が1,2,4-チアジアゾル-5-イルである化合物である。

【0194】

特定の一実施形態においては、式(Ic)の化合物は、R₂が各々独立に-F又は-Clである化合物である。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 5 】

特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 n が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 n が 2 である化合物である。

【 0 1 9 6 】

特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 Z が - O - である化合物である。

【 0 1 9 7 】

特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 R_3 が各々独立に - H、- F、- Cl 又は - Br である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I) の化合物は、 R_3 が - H 又は - Cl である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 R_3 が - Cl である化合物である。

10

【 0 1 9 8 】

特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 m が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 m が 1 である化合物である。

【 0 1 9 9 】

特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 X が 5 又は 6 員ヘテロアリアルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 X がピリジル又はピリミジニルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 X がピリジルである化合物である。

20

【 0 2 0 0 】

特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 R_4 が H であり、 R_5 が ($C_1 \sim C_9$) アルキルである化合物である。

【 0 2 0 1 】

特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 R_5 が、- CO₂H、- CO₂R₆ 及び - CONR₇R₈ からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されたメチル又はエチルである化合物である。

【 0 2 0 2 】

特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 R_6 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルである化合物である。

30

【 0 2 0 3 】

特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、 R_5 が、- CO₂H で置換されたメチル又はエチルである化合物である。

【 0 2 0 4 】

特定の一実施形態においては、式 (I c) の化合物は、

3 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、

2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) 酢酸、

40

5 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) ペンタン酸、

4 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) ブタン酸、

2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド)

50

プロパン酸、

(R) - 2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、

(S) - 2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、

3 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - シアノフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸、及び

3 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸

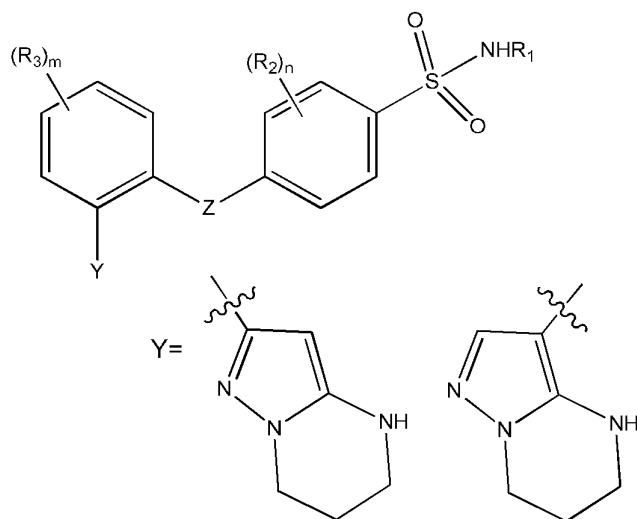
からなる群から選択される、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【 0 2 0 5 】

本明細書に記述したのは、式 (I d) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【 0 2 0 6 】

【 化 1 6 】



式 (Id)

【 0 2 0 7 】

式中、Yは、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - (2 - イル又は3 - イル) であり、

Zは、- O - 又は - S - であり、

R₁ は、部分不飽和又は芳香族5又は6員複素環であり、

R₂ は、各々独立に - F、- Cl、- Br、- CH₃ 又は - CNであり、

R₃ は各々独立に、- H、- F、- Cl、- Br、- CF₃、- OCF₃、- CN、(C₁ ~ C₁₂) アルキル又は (C₁ ~ C₁₂) アルコキシであり、

m及びnは各々独立に1、2、3又は4である。

【 0 2 0 8 】

ある一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、Yが4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - (2 - イル又は3 - イル) である化合物である。

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、Yが4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イルである化合物である。

【 0 2 0 9 】

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 R_1 が、N、O 及び S からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する芳香族 5 又は 6 員複素環である化合物である。

【 0 2 1 0 】

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 R_1 がピリジル又はピリミジニルである化合物である。

【 0 2 1 1 】

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 R_1 が、1 又は 2 個の窒素原子と場合によっては 1 又は 2 個の硫黄原子とを有する芳香族 5 員複素環である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 R_1 がチアゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 R_1 がチアゾリルである化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 R_1 が 1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イルである化合物である。

【 0 2 1 2 】

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 R_2 が各々独立に - F 又は - Cl である化合物である。

【 0 2 1 3 】

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 n が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 n が 2 である化合物である。

【 0 2 1 4 】

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 Z が - O - である化合物である。

【 0 2 1 5 】

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 R_3 が各々独立に - H、- F、- Cl 又は - Br である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 R_3 が - H 又は - Cl である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 R_3 が - Cl である化合物である。

【 0 2 1 6 】

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 m が 1、2 又は 3 である化合物である。特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、 m が 1 である化合物である。

【 0 2 1 7 】

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、
5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【 0 2 1 8 】

特定の一実施形態においては、式 (I d) の化合物は、
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、
5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド、若しくは
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド、

10

20

30

40

50

又はその薬学的に許容される塩、又はその立体異性型若しくは互変異性型である。

【0219】

本明細書に記載の化合物は、1個以上の原子における不自然な割合の原子同位体を含み得ることに留意されたい。例えば、化合物は、例えば、トリチウム (^3H)、ヨウ素 125 (^{125}I)、硫黄 35 (^{35}S)、炭素 14 (^{14}C) などの放射性同位体で放射性標識することができ、又は重水素 (^2H)、炭素 13 (^{13}C)、窒素 15 (^{15}N) などの同位体が濃縮されていてもよい。本明細書では「アイソトポログ (同位体置換体)」は、同位体濃縮化合物である。「同位体が濃縮された」という用語は、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体が濃縮された」とは、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも1個の原子を含む化合物を指すこともある。「同位体組成」という用語は、所与の原子に対して存在する各同位体の量を指す。放射性標識化合物及び同位体濃縮化合物は、治療薬、例えば、癌及び炎症治療薬、研究試薬、例えば、結合アッセイ試薬、並びに診断薬、例えば、体内造影剤として有用である。本明細書に記載の化合物の同位体変種はすべて、放射性であろうとなかろうと、本明細書に記載の実施形態の範囲に包含されるものとする。一部の実施形態においては、化合物のアイソトポログが存在し、例えば、アイソトポログは、重水素、炭素 13 又は窒素 15 が濃縮された化合物である。

10

【0220】

ある実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、電位開口型ナトリウムイオンチャネルなどのナトリウムイオンチャネルの活性を調節する。より具体的な実施形態においては、かかる電位開口型ナトリウムイオンチャネルは $\text{NaV}1.7$ である (そのアルファサブユニットは、ヒト遺伝子 SCN9A によってコードされている)。

20

【0221】

ある実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、該化合物の非存在下の活性化チャネルに比べて、 $\text{NaV}1.7$ を通るナトリウムイオン束を少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99% 若しくは 100% だけ、又は列挙した割合のうち任意の間の範囲 (例えば、10~20%、10~30%、10~40%、20~30%、又は 20~40%) だけ減少させる。

【0222】

ある実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、該化合物の非存在下のチャネルに比べて、チャネルが活性化するのに少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 若しくは 100% だけ、又は列挙した割合のうち任意の間の範囲 (例えば、10~20%、10~30%、10~40%、20~30%、又は 20~40%) だけ高い膜電位の変化を必要とするように、膜電位の変化に対する $\text{NaV}1.7$ の反応の感度を低下させる。

30

【0223】

ある実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、以下の状態、すなわち静止 (閉口)、活性 (開口) 又は不活性 (*inactivated*) (閉口) の 1 つ以上において、電位開口型ナトリウムイオンチャネル、例えば、 $\text{NaV}1.7$ に影響を及ぼす。ある実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、電位開口型ナトリウムイオンチャネル、例えば、 $\text{NaV}1.7$ の活性化、不活性化又は脱不活性化 (*deinactivation*) に影響を及ぼす。

40

【0224】

ある実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、 $\text{NaV}1.7$ を特異的に調節する。すなわち、該化合物は、他の電位開口型ナトリウムイオンチャネル ($\text{NaV}1.1$ 、 $\text{NaV}1.2$ 、 $\text{NaV}1.3$ 、 $\text{NaV}1.4$ 、 $\text{NaV}1.5$ 、 $\text{NaV}1.6$ 、 $\text{NaV}1.8$ 及び / 又は $\text{NaV}1.9$ など) よりも少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、250%、500%、750% 若しくは 1000% 高い程度に、又は他の電位開口型ナトリウムイオンチャネルよりも列挙した割合のうち任意の間のより高い程度に (例えば、10~20%、10~30%、10~40%

50

、20～30%若しくは20～40%)、NaV1.7を調節する。

【0225】

ある実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.8及びNaV1.9のうち1つ又はすべてに結合するよりも少なくとも5倍、10倍、50倍、100倍、500倍又は1000倍高い親和性でNaV1.7に結合する。ある実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、不活性(閉口)状態のNaV1.7に、他の状態、すなわち、非活性(deactivated)(閉口)や活性(開口)のNaV1.7よりも少なくとも5倍、10倍、50倍、100倍、500倍又は1000倍高い親和性で結合する。

10

【0226】

当業者に知られている任意のアッセイを使用して、電位開口型ナトリウムイオンチャネルに対する本明細書に記載の化合物の効果を試験することができる。ある実施形態においては、細胞培養アッセイが使用され、電位開口型ナトリウムイオンチャネルが培養細胞中で組換え発現される。ある種のより具体的な実施形態においては、電位開口型ナトリウムイオンチャネルのアルファサブユニットが発現されるが、アクセサリータンパク質は同じ細胞中で組換え発現されない。特定の一実施形態においては、SCN9A及びSCN9B1及びSCN9B2が、同じ細胞中で同時発現される。別の実施形態においては、電位開口型ナトリウムイオンチャネルのアルファサブユニットが発現され、少なくとも1種のアクセサリータンパク質(例えば、ベータサブユニット)が同じ細胞中で同時発現される。

20

【0227】

ある実施形態においては、FDSS膜電位アッセイを使用して、電位開口型ナトリウムイオンチャネルの活性を試験することができる(下記「FDSS膜電位インビトロアッセイ」と題する章を参照されたい)。別の実施形態においては、電位開口型ナトリウムイオンチャネルを流れる電流をパッチクランプ法によって試験する(下記「Patchliner電気生理学的インビトロアッセイ」と題する章を参照されたい)。

【0228】

4.4 化合物製造方法

式(Ia)の化合物又は式(I'a)の化合物は、合成スキーム1に従って合成することができる。R₃置換2-ヒドロキシベンズアルデヒド又は2-メルカプトベンズアルデヒドは、ホーナー-ワズワース-エモンズ(Horner-Wadsworth-Emmons)(「HWE」)条件下でホルミルメチレン-トリフェニルホスホランと反応して、 α,β -不飽和アルデヒド、中間体Aを生成する。中間体Aは、還元的アミノ化条件下で、例えば、水素化ホウ素ナトリウムを用いて、HN(R₉)(R₁₀)と反応して、中間体Bを生成する。次いで、中間体Bは、例えば、炭素担持パラジウムなどの金属触媒の存在下で水素によって還元されて中間体Cを生成する。中間体Cは、フルオロ置換フェニルスルホンアミドと反応して中間体Dを生成する。スルホンアミド窒素は、場合によっては、炭酸カリウムなどの塩基の存在下でtert-ブトキシカルボニル(「BOC」)、2,4-ジメトキシベンジルなどの基(「PG」)によって保護される。例えば塩酸を用いて、中間体Dのスルホンアミド基を脱保護して、式(Ia)の化合物又は式(I'a)の化合物を得る。

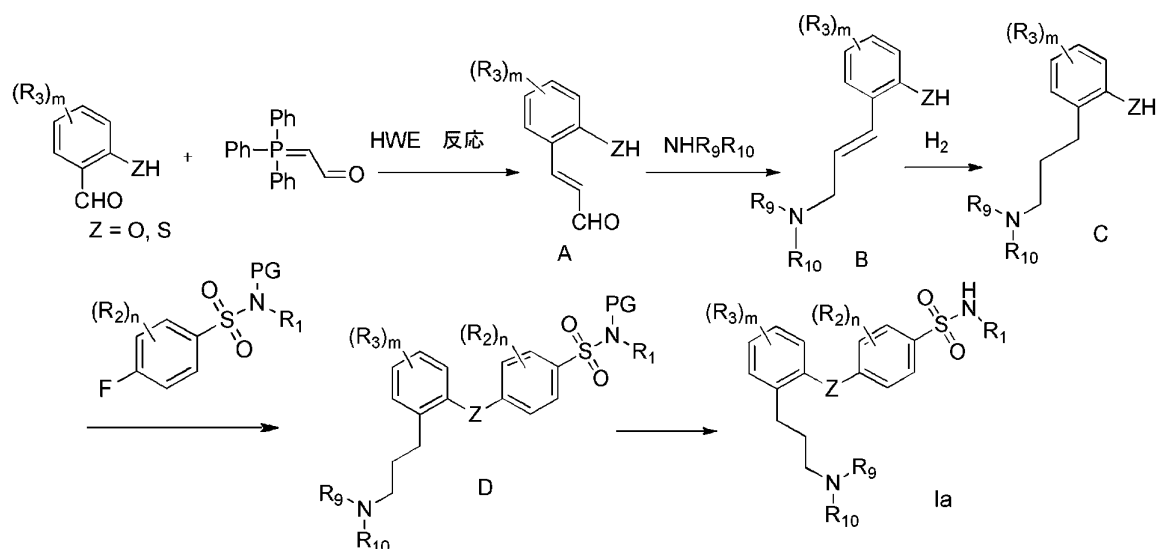
30

40

【0229】

【化 17】

スキーム 1



10

【0230】

式 (I b) の化合物は、合成スキーム 2 に従って調製することができる。R₃ 置換 2 - ヒドロキシ - ボロン酸又は 2 - メルカプト - ボロン酸と X の誘導体の鈴木カップリングによって、中間体 E を生成する。X は、例えば、(C₆ ~ C₁₀) アリール、又は 4 - ハロ - ピコリノニトリル、4 - ハロ - ピコリン酸エステル (例えば、ピコリン酸メチル) などの 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ハロ置換基は、例えば、クロロ又はブromo置換基である。中間体 E は、水酸化カリウムなどの塩基と反応して、中間体 F を生成する。中間体 F は、例えば、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (「EDC」) 及び 1 - ヒドロキシ - 1H - ベンゾトリアゾール (「HOBT」) を用いて、NHR₄R₅ と反応して、アミド中間体 G を形成する。中間体 G は、フルオロ置換フェニルスルホンアミドと反応して中間体 H を生成する。スルホンアミド窒素は、場合によっては、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で BOC、2, 4 - ジメトキシベンジルなどの基によって保護される。例えば塩酸を用いて、中間体 H のスルホンアミド基を脱保護して、式 (I b) の化合物を得る。

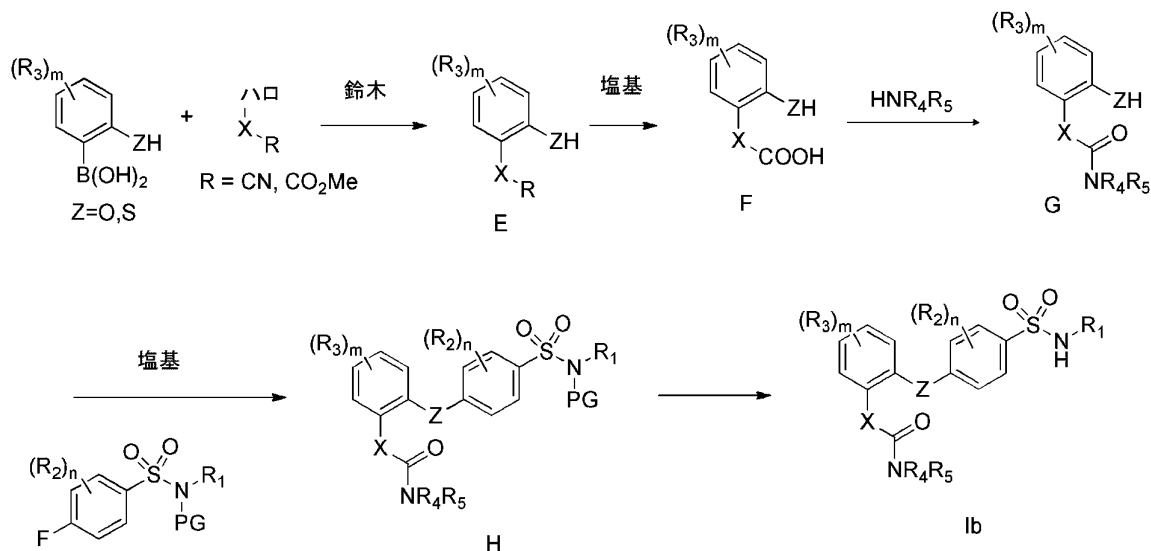
20

30

【0231】

【化 18】

スキーム 2



10

【0232】

式 (Ic) の化合物は、合成スキーム 3 に従って調製することができる。R₃ 置換 2 - ヒドロキシ - ボロン酸又は 2 - メルカプト - ボロン酸と 4 - ハロ - ピコリノニトリル、4 - ハロ - ピコリン酸エステル (例えば、ピコリン酸メチル) などのピリジン誘導体の鈴木カップリングによって、中間体 I を生成する。ハロ置換基は、例えば、クロロ又はプロモ置換基である。中間体 I は、水酸化カリウムなどの塩基と反応して、中間体 J を生成する。中間体 J は、例えば EDC 及び HOBt を用いて、HNR₄R₅ と反応してアミド中間体 K を形成する。中間体 K は、フルオロ置換フェニルスルホンアミドと反応して中間体 L を生成する。スルホンアミド窒素は、場合によっては、炭酸カリウムなどの塩基の存在下で BOC、2, 4 - ジメトキシベンジルなどの基によって保護される。例えば塩酸を用いて、中間体 L のスルホンアミド基を脱保護して、式 (Ic) の化合物を得る。

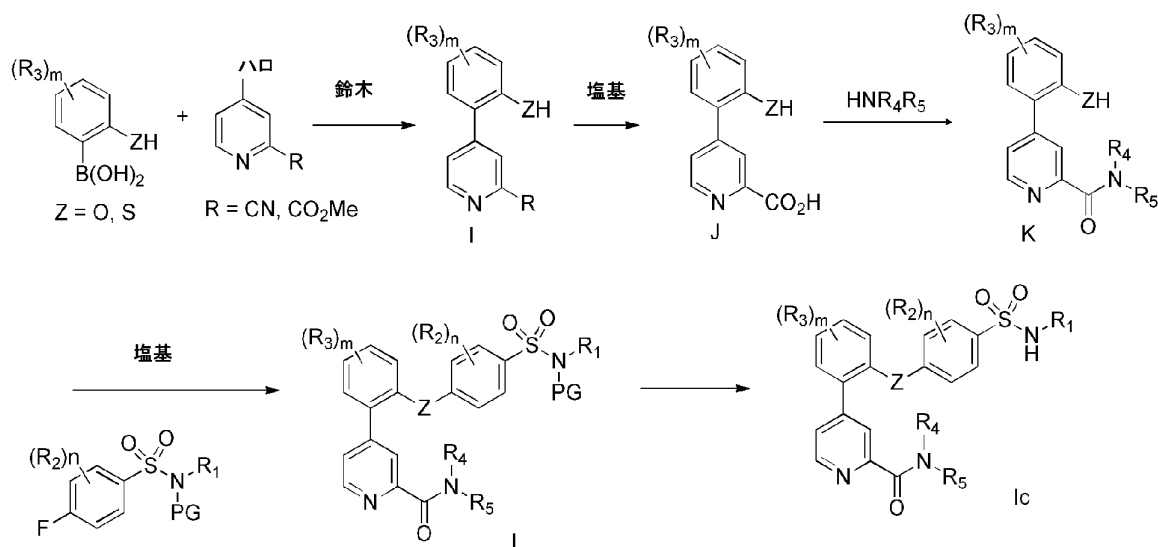
20

30

【0233】

【化 19】

スキーム 3



40

50

【 0 2 3 4 】

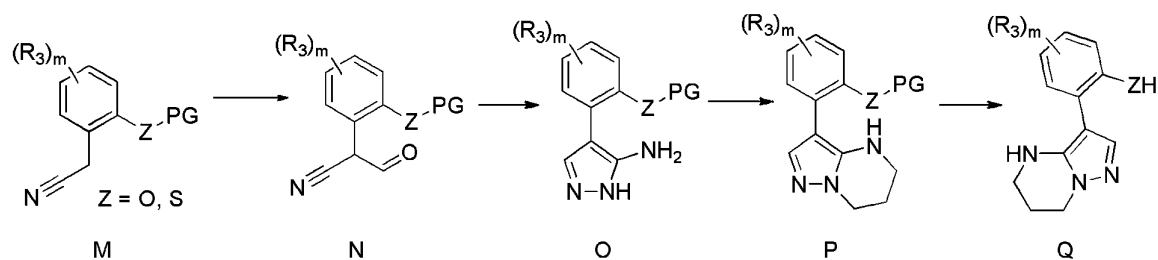
式 (I d) の化合物は、合成スキーム 4 に従って調製することができる。メチルで保護されたヒドロキシ基、すなわち - O M e 基などの保護されたヒドロキシ又はチオール基を有するフェニルアセトニトリル誘導体 M を、例えば、N a / ギ酸エチル又は N a O E t / ギ酸エチルを用いてホルミル化して、中間体 N を得る。中間体 N はヒドラジンと反応して、中間体 O を生成する。中間体 O は、塩基性条件下で、例えば、N a H 又は C s ₂ C O ₃ の存在下で、1, 3 - ジブロモプロパンなどのジハロアルカンと反応して、中間体 P を生成する。中間体 P は、例えば、メチルで保護されたヒドロキシ基を B B r ₃ と反応させることによって、フェノール又はチオールを脱保護後、スキーム 1、スキーム 2 又はスキーム 3 に記述したのと同じ合成順序を経て、式 (I d) の化合物である化合物 S を生成することができる。さらに、脱保護され、本段落で記述し、言及した手順に供されて、式 (I d) の化合物を生成する中間体 W は、以下のように得ることができる。すなわち、中間体 T を鈴木条件下で塩基及びパラジウム触媒の存在下に中間体 U 又は U ' と反応させて、中間体 V を得る。中間体 U 又は U ' の R は、ニトロ基又は適切に保護されたアミノ基である。中間体 V を、酢酸中の亜鉛、水素とラネーニッケルなど、ニトロ基をアミノ基に還元する条件、又は窒素を脱保護してアミノ基を遊離させる条件に供して、中間体 W を得る。

10

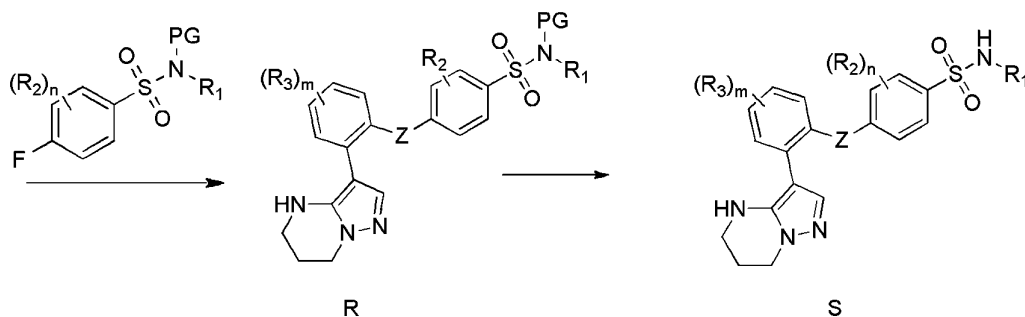
【 0 2 3 5 】

【化 20】

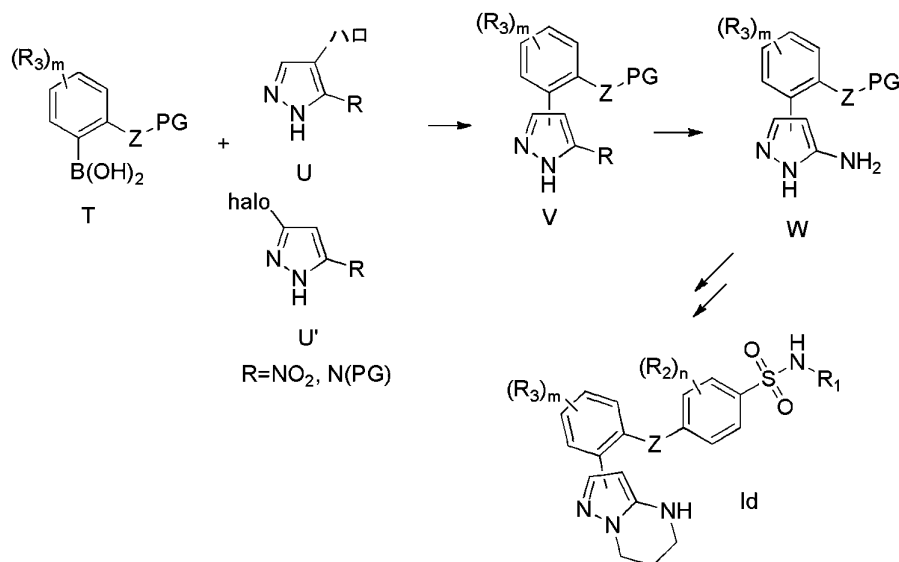
スキーム 4



10



20



30

【0236】

4.5 使用方法

4.5.1 とう痛

本明細書に記述したのは、それを必要とする対象におけるとう痛を治療又は予防する方法であって、本明細書に記載の化合物（すなわち、式（I）の化合物、式（I'）の化合物、式（Ia）の化合物、式（I'a）の化合物、式（Ib）の化合物、式（Ic）の化合物、式（Id）の化合物、表1、表2又は表3に記載の化合物）、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型をかかるとう痛を必要とする対象に投与するステップを含む方法である。

40

【0237】

本明細書に記述したのは、それを必要とする対象におけるとう痛の発生を遅延させる方法であって、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型をかかるとう痛を必要とする対象に投与するステップを含む方法である。

【0238】

50

一実施形態においては、とう痛の発生を10分、30分、60分、2時間、5時間、10時間、24時間、2日、5日、10日、20日、1か月、3か月、5か月、6か月、1年又は治療期間及びそれ以上遅延させる。一実施形態においては、本明細書に記載の化合物を遅延期間中は対象に投与しない。

【0239】

本明細書に記述したのは、とう痛を管理する方法、又はとう痛の再発頻度を減少させる方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を投与するステップを含む方法である。

【0240】

本明細書に記述したのは、神経因性とう痛を治療する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を投与するステップを含む方法である。

10

【0241】

本明細書に記述したのは、電位開口型ナトリウムチャネル阻害剤としての化合物の使用を含む、とう痛を治療する方法である。特定の一実施形態においては、この方法は、とう痛が神経障害性、侵害受容性又は炎症性とう痛である方法である。特定の一実施形態においては、この方法は、電位開口型ナトリウムチャネルがNaV1.7である方法である。

【0242】

本明細書に記述したのは、NaV1.7機能不全関連障害を治療又は予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を投与するステップを含む方法である。

20

【0243】

本明細書に記述したのは、対象におけるとう痛の予防又は治療方法であって、かかる予防又は治療を必要とする対象に治療有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を投与するステップを含む方法である。特定の一実施形態においては、この方法は、治療有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型が対象におけるとう痛を軽減するのに有効であり、該化合物が、用量0.1mg/kgから1,000mg/kg、用量0.5mg/kgから100mg/kg、用量1mg/kgから50mg/kg、又は用量5mg/kgで、(第1相若しくは第2相又はその両方の)ホルマリンアッセイ(5.1.2章参照)におけるとう痛反応を軽減する方法である。ある実施形態においては、本明細書に記述した化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型は、ピヒクル対照に比較して少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%若しくは100%、又は列挙した割合のうち任意の間の範囲(例えば、10~20%、10~30%、10~40%、20~30%、又は20~40%)だけ、(第1相若しくは第2相又はその両方の)ホルマリンアッセイにおけるとう痛反応を軽減する。特定の一実施形態においては、この方法は、とう痛が、身体的外傷(例えば、手術痛若しくは歯痛を含めた皮膚の切り傷若しくは挫傷、又は化学熱傷若しくは熱傷)に起因するとう痛、骨関節炎、リウマチ様関節炎若しくは腱炎などの侵害受容性とう痛；筋膜性とう痛；発作、糖尿病性神経障害、梅毒性神経障害、帯状ほう疹後神経痛、三叉神経痛、線維筋痛、薬物によって医原的に誘発される有痛性神経障害に付随するとう痛などの神経因性とう痛；又は混合とう痛(例えば、侵害受容性と神経障害性の両方のとう痛)；内臓痛；頭痛(例えば、片頭痛)；CRPS；CRPSタイプI；CRPSタイプII；RSD；反射性神経血管性ジストロフィー；反射性ジストロフィー；交感神経依存性とう痛症候群；灼熱痛；骨のズーデック萎縮；とう痛性ジストロフィー；肩手症候群；外傷後ジストロフィー；自律神経機能障害；自己免疫関連性とう痛；炎症関連性とう痛；癌関連とう痛；幻肢痛；慢性疲労症候群；術後痛；脊髄損傷痛；中枢性卒中後痛；神経根障害；皮膚への温度、軽触若しくは色変化に対する感受性(異痛症)；体温上昇若しくは体温下降状態由来のとう痛；及び他の有痛性状態(例えば、糖尿病性神経障害、梅毒性神経障害、帯状ほう疹後神経痛、三叉神経痛)；慢性痛；急性痛、神経腫由来のとう痛、小径線

30

40

50

維神経痛、IEM、レイノー病などのチャネル病に付随するとう痛若しくはかゆみ；又はアレルギー性のかゆみなどの様々な起源のかゆみである、方法である。

【0244】

特定の一実施形態においては、この方法は、遺伝性赤筋痛、小径線維神経障害、レイノー現象、CRPS；CRPSタイプI；CRPSタイプII；RSD；反射性神経血管性ジストロフィー；反射性ジストロフィー、灼熱痛、片頭痛；肩手症候群、皮膚への温度、軽触若しくは色変化に対する感受性、体温上昇若しくは体温下降状態、多汗症、起立性低血圧、血管迷走神経症候群、他の自律神経障害などのナトリウム依存性(sodium gated)チャネル機能不全、並びに関連する感覚障害及び/又は自律神経系障害に付随する、又は潜在的に付随する症候群及び疾患を治療、回復、緩和及び/又は治癒させる方法である。

10

【0245】

本明細書に記述したのは、電位開口型ナトリウムチャネルの活性を調節する方法であって、電位開口型ナトリウムチャネルを発現する細胞を化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型と接触させるステップを含む方法である。特定の一実施形態においては、この方法は、電位開口型ナトリウムチャネルがNaV1.7である方法である。特定の一実施形態においては、この方法は、電位開口型ナトリウムチャネルを阻害する方法である。

【0246】

ある実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、NaV1.7などの電位開口型ナトリウムイオンチャネルのアルファサブユニットをコードする遺伝子における機能獲得型変異を有する患者集団に投与される。

20

【0247】

ある実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、紅痛症、原発性紅痛症、発作性激痛症(PEPD: paroxysmal extreme pain disorder)又はNaV1.7関連線維筋痛と診断された患者集団に投与される。

【0248】

ある実施形態においては、本明細書に記述したのは、患者におけるとう痛を治療又は予防する方法であって、薬学的に有効な量の本明細書に記載の化合物を患者に投与するステップを含み、投与ステップによって痛覚が軽減又は防止され、投与ステップによって非侵害性触覚的機械刺激(non-noxious tactile mechanical stimuli)の感覚が最大で1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、最大で50%低減する、又は低減しない、方法である。ある具体的実施形態においては、非侵害性触覚的機械刺激の感覚の程度は、フォンフレイ(von Frey)アッセイによって測定される。

30

【0249】

ある実施形態においては、本明細書に記述したのは、患者におけるとう痛を治療又は予防する方法であって、薬学的に有効な量の本明細書に記載の化合物を患者に投与するステップを含み、投与ステップによって痛覚が軽減又は防止され、投与ステップによって運動機能が最大で1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、最大で50%低減する、又は低減しない、方法である。ある具体的実施形態においては、運動機能の程度は、フットフォルト試験によって測定される。

40

【0250】

ある実施形態においては、本明細書に記述したのは、患者における異痛症を治療又は予防する方法であって、薬学的に有効な量の本明細書に記載の化合物を患者に投与するステップを含み、投与ステップによって痛覚が軽減又は防止し、投与ステップによって運動機能が最大で1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、最大で50%低減する、又は低減し

50

ない、方法である。ある具体的実施形態においては、異痛症は、熱傷又は他の組織損傷に起因する。

【0251】

ある実施形態においては、本明細書に記述したのは、患者における組織損傷に起因するとう痛を治療又は予防する方法であって、薬学的に有効な量の本明細書に記載の化合物を患者に投与するステップを含み、投与ステップによって、組織傷害部位における投与化合物が、患者の残りの部分における濃度の少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%又は100%濃縮される、方法である。

【0252】

ある実施形態においては、本明細書に記載の方法に使用される本明細書に記載の化合物は、ホルマリン試験(5.1.2章参照)第1相におけるとう痛反応を少なくとも約1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約10%から約20%、少なくとも約15%から約80%軽減/阻止する化合物である。

【0253】

ある実施形態においては、本明細書に記載の方法に使用される本明細書に記載の化合物は、ホルマリン試験(5.1.2章参照)第2相におけるとう痛反応を少なくとも約1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約10%から約20%、少なくとも約15%から約80%軽減/阻止する化合物である。

【0254】

ある実施形態においては、本明細書に記載の方法に使用される本明細書に記載の化合物は、部分的坐骨神経結さつ(「PSNL: Partial Sciatic Nerve Ligation」)モデル、ストレプトゾトシン(「STZ」)誘発糖尿病性神経障害モデル(5.1.2章参照)などの適切な動物モデルを用いた足底試験において少なくとも約1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約10%から約20%、少なくとも約15%から約80%の回復を示す化合物である。

【0255】

ある実施形態においては、本明細書に記載の方法に使用される本明細書に記載の化合物は、部分的坐骨神経結さつ(「PSNL: Partial Sciatic Nerve Ligation」)モデル、ストレプトゾトシン(「STZ」)誘発糖尿病性神経障害モデル(5.1.2章参照)などの適切な動物モデルを用いた足圧試験において少なくとも約1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約10%から約20%、少なくとも約15%から約80%の回復を示す化合物である。

【0256】

ある実施形態においては、本明細書に記載の方法に使用される本明細書に記載の化合物は、部分的坐骨神経結さつ(「PSNL: Partial Sciatic Nerve Ligation」)モデル、ストレプトゾトシン(「STZ」)誘発糖尿病性神経障害モデル(5.1.2章参照)などの適切な動物モデルを用いたフォンフレイ試験(接触

10

20

30

40

50

性アロディニア)において少なくとも約1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約10%から約20%、少なくとも約15%から約80%の回復を示す化合物である。

【0257】

ある実施形態においては、本明細書に記載の方法に使用される本明細書に記載の化合物は、部分的坐骨神経結さつ(「PSNL: Partial Sciatic Nerve Ligation」)モデル、ストレプトゾトシン(「STZ」)誘発糖尿病性神経障害モデル(5.1.2章参照)などの適切な動物モデルを用いた荷重負荷試験において少

10

【0258】

ある実施形態においては、本明細書に記載の方法に使用される本明細書に記載の化合物は、とう痛苦悶モデル(炎症性腹痛)(5.1.2章参照)におけるとう痛を少なくとも約1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96

20

【0259】

ある実施形態においては、本明細書に記載の方法に使用される本明細書に記載の化合物は、かゆみ/掻痒(Puritis)モデル(5.1.2章参照)におけるかゆみ又はひっかきを少なくとも約1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約10%から約20%、少な

30

【0260】

ある実施形態においては、本明細書に記載の方法に使用される本明細書に記載の化合物は、動物の非糖尿病偽群に比べて、糖尿病動物の食物摂取量、グルコースレベル及び水分摂取量の1つ以上を少なくとも約1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約10%から約20%、少なくとも約15%から約80%低減させる化合物である。糖尿病動物は、ストレプトゾトシン(「STZ」)注射(5.1.2章参照)などの当該技術分野において公知の適切な方法によって発生させる。

40

【0261】

4.5.2 糖尿病、血中又は血しょうグルコースの低下、及び血中又は血しょう糖化ヘモグロビンの低下

本明細書に記述したのは、糖尿病前症を治療又は予防する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物(すなわち、式(I)の化合物、式(I')の化合物、式(Ia)の化合物、式(I'a)の化合物、式(Ib)の化合物、式(Ic)の化合物、式(Id)の化合物、表1、表2又は表3に記載の化合物)、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型をそれを必要とする対象に投与するステップを含む方法である。

50

【0262】

更に本明細書に記述したのは、それを必要とする対象における糖尿病を治療又は予防する方法であって、治療有効量の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を対象に投与するステップを含む方法である。

【0263】

本明細書に記述したのは、それを必要とする対象における血中又は血しょうグルコースを維持又は低下させる方法であって、治療有効量の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を対象に投与するステップを含む方法である。

【0264】

更に本明細書に記述したのは、それを必要とする対象における血中又は血しょう糖化ヘモグロビンを維持又は低下させる方法であって、治療有効量の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物若しくは互変異性型を対象に投与するステップを含む方法である。

10

【0265】

一実施形態においては、対象は糖尿病前症を有する。

【0266】

別の一実施形態においては、対象は糖尿病を有する。ある実施形態においては、糖尿病は、妊娠糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病又は成人潜在性自己免疫性糖尿病である。一実施形態においては、糖尿病は妊娠糖尿病である。一実施形態においては、糖尿病は1型糖尿病である。一実施形態においては、糖尿病は2型糖尿病である。一実施形態においては、2型糖尿病は高インスリン性2型糖尿病である。一実施形態においては、糖尿病は成人潜在性自己免疫性糖尿病である。

20

【0267】

血中又は血しょうグルコースは、市販血糖測定器、ランセットを備えたランセット装置、市販試験紙などの当該技術分野で公知の任意の方法によって測定することができる。

【0268】

血中又は血しょう糖化ヘモグロビンは、例えば、NGSP(「全米グリコヘモグロビン標準化プログラム(National Glycohemoglobin Standardization Program)」)によって提供される方法を用いたA1C試験などの当該技術分野で公知の任意の方法によって測定することができる。更なる詳細については、<http://www.ngsp.org/index.asp>(最終アクセス2014年8月27日)を参照されたい。

30

【0269】

一実施形態においては、糖尿病前症を治療する方法、又は糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法は、それを必要とする対象における血中又は血しょうグルコースを、本明細書に記載の化合物の投与前の血中又は血しょうグルコースに比べて、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%若しくは90%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約5%から約10%若しくは少なくとも約15%から約50%低下させる。一実施形態においては、血中又は血しょうグルコースは、化合物の投与停止後に、本明細書に記載の化合物の投与前の血中又は血しょうグルコースに比べて低下し続ける、又は低レベルのままである。特定の一実施形態においては、血中又は血しょう糖化ヘモグロビンは、少なくとも約1日、5日、10日、15日、20日、1か月、3か月、6か月又は1年の投与期間後に、少なくとも約5日間、10日間、15日間、20日間、1か月間、3か月間、6か月間、1年間、2年間、3年間又は5年間低下し続ける、又は低レベルのままである。

40

【0270】

一実施形態においては、糖尿病前症を治療する方法、又は糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法は、それを必要とする対象にお

50

ける血中又は血しょう糖化ヘモグロビンを、本明細書に記載の化合物の投与前の血中又は血しょう糖化ヘモグロビンに比べて、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%若しくは90%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約5%から約10%若しくは少なくとも約15%から約50%低下させる。一実施形態においては、血中又は血しょう糖化ヘモグロビンは、化合物の投与停止後に、本明細書に記載の化合物の投与前の血中又は血しょう糖化ヘモグロビンに比べて低下し続ける、又は低レベルのままである。特定の一実施形態においては、血中又は血しょう糖化ヘモグロビンは、少なくとも約1日、5日、10日、15日、20日、1か月、3か月、6か月又は1年の投与期間後に、少なくとも約5日間、10日間、15日間、20日間、1か月間、3か月間、6か月間、1年間、2年間、3年間又は5年間低下し続ける、又は低レベルのままである。

10

【0271】

真性糖尿病の診断及び分類は、米国糖尿病学会によってダイアビース・ケア (Diabetes Care) 37、補遺1、S67~S90 (2014) (「ADA2014」) に記述されている。「真性糖尿病の診断及び分類 (Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus)」、ダイアビース・ケア37、補遺1：S81~S90 (2014) の正誤表は、ダイアビース・ケア37、887 (2014) に発表された。

【0272】

20

4.5.2.1 糖尿病の診断

一実施形態においては、対象は、以下に該当する場合、糖尿病の治療、又は血中若しくは血しょうグルコースの維持若しくは低下、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンの維持若しくは低下を必要とする。

【0273】

【表 4】

(1) 約 6.5% 以上の A1C。試験は、NGSP (「全米グリコヘモグロビン標準化プログラム」) によって認定され、「糖尿病管理及び合併症試験 (DCCT: Diabetes Control and Complications Trial)」アッセイに標準化された方法によって、検査室で実施すべきである。*

又は

(2) 約 126 mg/dL (7.0 mmol/L) 以上の「空腹時血糖値 (FPG: fasting plasma glucose)」。空腹時は、少なくとも約 8 時間実質的な熱量摂取がないことと定義される。*

又は

(3) 「経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT: oral glucose tolerance test)」中に約 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 以上の 2 時間血糖値。試験は、水に溶解させた約 75 g の無水グルコースの当量を含む糖負荷で世界保健機構によって記述された通りに実施すべきである。*

又は

(4) 高血糖又は高血糖発作の古典的症狀の患者においては、約 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 以上の随時血糖値。

*明解な高血糖がない場合、判定基準 1～3 は、繰り返し試験によって確認すべきである。

【0274】

A1C (とりわけ、ヘモグロビン A1c、HbA1c、グリコヘモグロビン、糖化ヘモグロビン又はグリコシル化ヘモグロビンとしても知られる) は、広く用いられている慢性糖血症マーカーであり、2 から 3 か月間の平均血糖値を反映している。試験は、微小血管合併症と、それよりも程度は低い、大血管合併症の両方とよく相関し、糖血症の管理の妥当性を示す標準バイオマーカーとして広く用いられているので、糖尿病対象の管理において決定的な役割を果たす。ADA2014、S87、左欄。

【0275】

FPG 試験によって、対象の空腹時血糖レベルを調べる。空腹時とは、試験前に少なくとも 8 時間食わず、飲まない (水を除く) ことを意味する。一実施形態においては、FPG 試験を、対象が朝食をとる前の朝に実施する。

【0276】

最も一般的に実施されるグルコース負荷試験である OGTT においては、標準用量のグルコースを対象に経口投与し、その後 (約 2 時間後) 血液試料を採取して、グルコースが血液から排除される速さを求める。随時血糖値試験は、対象の血中を循環するグルコース量の尺度である。「随時」とは、対象が任意の時間に採血されることを意味する。対象が空腹であろうと、つい先ほど食べていようと、試験には影響しない。

【0277】

さらに、上の段落 [0272] の項目 (4) に関連して、高血糖又は高血糖発作の症候としては、頻尿、口渇、かすみ目、疲労、頭痛、果実臭の息、悪心及びおう吐、呼吸促進、口内乾燥、脱力感、錯乱、昏睡、並びに腹痛が挙げられるが、それだけに限定されない。

【0278】

10

20

30

40

50

一実施形態においては、糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる方法は、それを必要とする対象におけるA1Cレベルを維持し、又はそれを必要とする対象におけるA1Cレベルを、本明細書に記載の化合物の投与前のA1Cレベルに比べて、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%若しくは90%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約5%から約10%若しくは少なくとも約15%から約50%低下させる。特定の一実施形態においては、糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法は、A1Cレベルを少なくとも約14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6.5%、6.2%、6.0%、5.7%、5.5%、5.2%、5.0%、4.7%、4.5%、4.2%、4.0%、3.7%、3.5%、3.2%若しくは3.0%に、又は少なくとも上記割合のうち任意の2つによって形成される範囲、例えば、少なくとも約4.5%から約6%、又は少なくとも約5.7%から6.4%に低下させる。

【0279】

一実施形態においては、糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる方法は、それを必要とする対象におけるFPGレベルを維持し、又はそれを必要とする対象におけるFPGレベルを、本明細書に記載の化合物の投与前のFPGレベルに比べて、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%若しくは90%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約5%から約10%若しくは少なくとも約15%から約50%低下させる。特定の一実施形態においては、糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法は、FPGレベルを少なくとも約150mg/dL、145mg/dL、140mg/dL、135mg/dL、130mg/dL、126mg/dL、125mg/dL、120mg/dL、115mg/dL、110mg/dL、105mg/dL、100mg/dL、99mg/dL、95mg/dL、90mg/dL、85mg/dL、80mg/dL、75mg/dL、70mg/dL若しくは60mg/dLに、又は少なくとも上記割合のうち任意の2つによって形成される範囲、例えば、少なくとも約70mg/dLから約99mg/dL、若しくは少なくとも約100mg/dLから約125mg/dLに低下させる。

【0280】

一実施形態においては、糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる方法は、それを必要とする対象におけるOGTT中の2時間血糖値を維持し、又はそれを必要とする対象におけるOGTT中の2時間血糖値を、本明細書に記載の化合物の投与前のOGTT中の2時間血糖値に比べて、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%若しくは90%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約5%から約10%若しくは少なくとも約15%から約50%低下させる。特定の一実施形態においては、糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法は、例えば、水に溶解させた無水グルコース75gの糖負荷を用いたOGTT中の2時間血糖値を、少なくとも約300mg/dL、270mg/dL、250mg/dL、220mg/dL、200mg/dL、199mg/dL、190mg/dL、180mg/dL、170mg/dL、160mg/dL、150mg/dL、140mg/dL、139mg/dL、130mg/dL、120mg/d

L、110mg/dL若しくは100mg/dLに、又は少なくとも上記割合のうち任意の2つによって形成される範囲、例えば、少なくとも約199mg/dLから約140mg/dLに低下させる。

【0281】

一実施形態においては、糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法によって、それを必要とする対象におけるA1Cレベル若しくはFPGレベル若しくはA1C、又はその任意の組合せが低下し、対象はこの章において考察した判定基準からもはや糖尿病ではないと診断される。

【0282】

4.5.2.2 糖尿病前症の診断

一実施形態においては、対象は、以下に該当する場合、糖尿病前症の治療、又は血中若しくは血しょうグルコースの維持若しくは低下、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンの維持若しくは低下を必要とする。

【0283】

【表5】

(1) 「空腹時血糖値」(FPG) 約100mg/dL (5.6mmol/L) から約125mg/dL (6.9mmol/L) (「空腹時血糖異常」(IFG: impaired fasting glucose))

又は

(2) 75g OGTT (「経口ブドウ糖負荷試験」) における2時間PG (「血糖値」) 約140mg/dL (7.8mmol/L) から約199mg/dL (11.0mmol/L) (「耐糖能障害」(IGT: impaired glucose tolerance))

又は

(3) A1C 約5.7から約6.4%

3つの試験すべてで、リスクは連続しており、範囲の下限以下に及び、範囲の上端において不釣り合いに高くなる。

【0284】

FPG試験によって、対象の空腹時血糖レベルを調べる。空腹時とは、試験前に少なくとも8時間食わず、飲まない(水を除く)ことを意味する。最も一般的に実施されるグルコース負荷試験であるOGTTにおいては、標準用量のグルコースを対象に経口投与し、その後(約2時間後)血液試料を採取して、グルコースが血液から排除される速さを求める。A1C(とりわけ、ヘモグロビンA1c、HbA1c、A1C、グリコヘモグロビン、糖化ヘモグロビン又はグリコシル化ヘモグロビンとしても知られる)は、広く用いられている慢性糖血症マーカーであり、2から3か月間の平均血糖値を反映している。ADA 2014、S87、左欄。

【0285】

一実施形態においては、糖尿病前症を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる方法は、それを必要とする対象におけるFPGレベルを維持し、又はそれを必要とする対象におけるFPGレベルを、本明細書に記載の化合物の投与前のFPGレベルに比べて、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85

10

20

30

40

50

%若しくは90%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約5%から約10%若しくは少なくとも約15%から約50%低下させる。特定の一実施形態においては、糖尿病前症を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法は、FPGレベルを少なくとも約125mg/dL、120mg/dL、115mg/dL、110mg/dL、105mg/dL、100mg/dL、99mg/dL、95mg/dL、90mg/dL、85mg/dL、80mg/dL、75mg/dL、70mg/dL若しくは60mg/dLに、又は少なくとも上記割合のうち任意の2つによって形成される範囲、例えば、少なくとも約99mg/dLから約70mg/dLに低下させる。

10

【0286】

一実施形態においては、糖尿病前症を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる方法は、それを必要とする対象におけるOGTT中の2時間血糖値を維持し、又はそれを必要とする対象におけるOGTT中の2時間血糖値を、本明細書に記載の化合物の投与前のOGTT中の2時間血糖値に比べて、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%若しくは90%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約5%から約10%若しくは少なくとも約15%から約50%低下させる。特定の一実施形態においては、糖尿病前症を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法は、例えば、水に溶解させた無水グルコース75gの糖負荷を用いたOGTT中の2時間血糖値を、少なくとも約199mg/dL、190mg/dL、180mg/dL、170mg/dL、160mg/dL、150mg/dL、140mg/dL、139mg/dL、130mg/dL、120mg/dL、110mg/dL若しくは100mg/dLに、又は少なくとも上記割合のうち任意の2つによって形成される範囲、例えば、少なくとも約139mg/dLから約100mg/dLに低下させる。

20

【0287】

一実施形態においては、糖尿病前症を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる方法は、それを必要とする対象におけるA1Cレベルを維持し、又はそれを必要とする対象におけるA1Cレベルを、本明細書に記載の化合物の投与前のA1Cレベルに比べて、少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%若しくは90%、又は上記割合のうち任意の2つの組合せに由来する任意の範囲、例えば、少なくとも約5%から約10%若しくは少なくとも約15%から約50%低下させる。特定の一実施形態においては、糖尿病前症を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法は、A1Cレベルを少なくとも約5.7%、5.6%、5.5%、5.2%、5.0%、4.7%、4.5%、4.2%、4.0%、3.7%、3.5%、3.2%若しくは3.0%に、又は少なくとも上記割合のうち任意の2つによって形成される範囲、例えば、少なくとも約5.6%から約3.0%に低下させる。

30

40

【0288】

一実施形態においては、糖尿病前症を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法によって、それを必要とする対象におけるFPGレベル若しくは血糖値若しくはA1C、又はその任意の組合せが低下し、対象はこの章において考察した判定基準からもはや糖尿病前症ではないと診断される。

【0289】

50

4.5.2.3 妊娠糖尿病の診断

一実施形態においては、対象は、以下に該当する場合、糖尿病の治療、又は血中若しくは血しょうグルコースの維持若しくは低下、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンの維持若しくは低下を必要とする。ここで、糖尿病は妊娠糖尿病である。

【0290】

一段階法（国際糖尿病・妊娠学会（「International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups」（IADPSG）統一見解））：

これまで顕性糖尿病と診断されていない女性における妊娠約24～28週において75g OGTTを実施する。血糖値を空腹時、約1時間及び約2時間に測定する。OGTTは、少なくとも約8時間の夜間絶食後の朝に実施しなくてはならない。以下の血糖値のいずれかに合致したときには、妊娠糖尿病と診断される。

（1）空腹時：約92mg/dL（5.1mmol/L）以上、

（2）1時間：約180mg/dL（10.0mmol/L）以上、及び

（3）2時間：約153mg/dL（8.5mmol/L）以上。

【0291】

二段階法（国立衛生研究所（National Institutes of Health（NIH））統一見解）：

【0292】

これまで顕性糖尿病と診断されていない女性における妊娠約24～28週において約50g「糖負荷試験」（GLT：glucose load test、非絶食時）を実施する。約1時間の血糖値を測定する。負荷後約1時間で測定した血糖値が140mg/dL（7.8mmol/L）以上である場合、約100g OGTT（ステップ2）に進む。米国産科婦人科学会（ACOG：American College of Obstetricians and Gynecologists）は、妊娠糖尿病罹患率がより高いハイリスクな少数民族においては下弁別いき約135mg/dL（7.5mmol/L）を推奨しており、一部の専門家は約130mg/dL（7.2mmol/L）も推奨している。患者が空腹時には約100g OGTTを実施すべきである。

【0293】

以下の4つの血糖値（空腹時、OGTT後約1時間、約2時間、約3時間に測定）のうち少なくとも2つに合致するとき、又はそれを超えるときには、妊娠糖尿病と診断される。

【0294】

10

20

30

【表 6】

カーペンター／コウスタン* 又は 全国糖尿病データグループ (NDDG:
National Diabetes Data Group) #

(1) 空腹時	9 5 mg/dL (5. 3 mmol/L)	1 0 5 mg/dL (5. 8 mmol/L)
(2) 1h	1 8 0 mg/dL (10. 0 mmol/L)	1 9 0 mg/dL (10. 6 mmol/L)
(3) 2h	1 5 5 mg/dL (8. 6 mmol/L)	1 6 5 mg/dL (9. 2 mmol/L)
(4) 3h	1 4 0 mg/dL (7. 8 mmol/L)	1 4 5 mg/dL (8. 0 mmol/L)

10

*カーペンター (Carpenter) 及びコウスタン (Coustan)、「妊娠糖尿病スクリーニング試験判定基準 (Criteria for screening tests for gestational diabetes)」、アメリカン・ジャーナル・オブ・ Obstetrics and Gynecology (Am. J. Obstet. Gynecol.) 44: 768-773 (1982)。

#全国糖尿病データグループ、「真性糖尿病、及び糖不耐性の別のカテゴリーの分類及び診断 (Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance)」ダイアビテス (Diabetes) 28: 1039-1057 (1979)。

20

【0295】

一実施形態においては、糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法によって、血糖値が低下し、対象は、一段階試験若しくは二段階試験又はその両方によってもはや妊娠糖尿病ではないと診断される。ここで、糖尿病は妊娠糖尿病である。

【0296】

4. 5. 2. 4 成人潜在性自己免疫性糖尿病の診断

30

一実施形態においては、対象は、以下の特性のうち少なくとも2つに該当する場合、糖尿病の治療、又は血中若しくは血しょうグルコースの維持若しくは低下、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンの維持若しくは低下を必要とする。ここで、糖尿病は成人潜在性自己免疫性糖尿病である。

- ・糖尿病診断時年齢が50歳より若い
- ・標準体重(肥満度指数25未満)
- ・糖尿病と診断されたときの急性症候(極度の口渇、頻尿、意図しない体重減少など)
- ・自己免疫性甲状腺疾患、リウマチ様関節炎、セリアック病などの別の自己免疫疾患の個人歴

- ・1型糖尿病又は別の自己免疫疾患の家族歴

40

【0297】

別の一実施形態においては、対象が、高レベルのすい臓自己抗体を示し、糖尿病と最近診断されたが、インスリンを必要としない場合、対象は、糖尿病の治療、又は血中若しくは血しょうグルコースの維持若しくは低下、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンの維持若しくは低下を必要とする。ここで、糖尿病は成人潜在性自己免疫性糖尿病である。特定の一実施形態においては、抗体の存在は、「グルタミン酸脱炭酸酵素」(GAD: Glutamic Acid Decarboxylase)抗体試験によって測定される。GAD抗体試験は血液検査であり、対象の体が自身のGAD細胞を破壊するタイプの抗体を産生しているかどうか測定する。

【0298】

50

一実施形態においては、糖尿病を治療する方法、又は血中若しくは血しょうグルコースを低下させる方法、又は血中若しくは血しょう糖化ヘモグロビンを低下させる方法によって、血糖値が低下し、対象は、もはや潜在性自己免疫性糖尿病と診断されない。ここで、糖尿病は成人潜在性自己免疫性糖尿病である。

【0299】

4.5.2.5 患者集団

一実施形態においては、糖尿病前症又は糖尿病は、肥満に起因する、又は肥満が伴う。ある一実施形態においては、肥満の対象は、肥満度指数（「BMI」）が少なくとも約 30 kg/m^2 である。 http://www.aaafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/fitness/obesity-diagnosis-management.pdf（最終アクセス2014年8月28日）で利用可能な「肥満の診断及び管理（Diagnosis and Management of Obesity）」、米国家庭医学会（American Academy of Family Physicians）、2013年。BMIは以下のように計算される。

$$\text{BMI} = (\text{kg 単位の重量}) / (\text{メートル単位の身長})^2$$

【0300】

一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、糖尿病前症又は糖尿病の治療をこれまで受けていない。

【0301】

一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、HUMALOG（登録商標）などのインスリン薬に対してアナフィラキシーを含めて、ただしそれだけに限定されない過敏及びアレルギー反応を示す。

【0302】

一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、低カリウム血症のリスクがある。HUMALOG（登録商標）などのインスリン製剤はすべて、カリウムを細胞外から細胞内空間に移行させ、低カリウム血症を招く恐れがある。無処置の低カリウム血症は、例えば、呼吸麻痺、心室性不整脈及び死を招く恐れがある。低カリウム血症のリスクがある対象は、例えば、カリウム低下剤を使用している対象、血清カリウム濃度に敏感な薬剤を服用している対象、及び静脈内投与インスリンを受けている対象である。

【0303】

一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は女性である。一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、妊娠中である。一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、男性である。

【0304】

一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、少なくとも約10、15、20、2

5、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85又は90歳である。一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85又は90歳未満である。特定の一実施形態においては、本段落に記載の対象の年齢は、約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、又は85、90歳（「第1のリスト」）から約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85又は90歳（「第2のリスト」）までの範囲、例えば、10～45歳、30～90歳、又は第1のリストの数値と第2のリストの数値との組合せから生じる任意の年齢範囲である。ここで、第2のリストの数値は、第1のリストの数値よりも大きい。

10

【0305】

一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、母乳で育てている対象である。スルホニル尿素薬は、すい臓のベータ細胞を刺激して、インスリンを放出させる。一部のスルホニル尿素薬は、人乳中に排出されることが知られている。乳児においては低血糖症の可能性があるので、母乳で育てている対象におけるスルホニル尿素の使用は避けるべきである。

20

【0306】

一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、ニューヨーク心臓協会（NYHA：New York Heart Association）クラスIII又はIV心不全の対象である。医者は、通常、対象の症候の重症度に従って心不全を分類する。下表は、最も一般に使用される分類システム、NYHA機能分類である。このシステムは、患者が運動中に制限される程度に基づいて、4つのカテゴリのうち1つに患者を分類する。ロシグリタゾン（AVANDIA（登録商標））などの一部の糖尿病薬は、本段落に記載の対象には禁忌である。

30

【0307】

【表7】

クラス	機能的能力：心疾患患者が運動中にどのように感じるか
I	心疾患があるが、運動制限のない患者。通常の運動は、過度の疲労も、どうきも、呼吸困難も狭心痛も生じない。
II	わずかな運動制限のある心疾患患者。患者は、安静時は快適である。通常の運動は、疲労、どうき、呼吸困難又は狭心痛を生じる。
III	著しい運動制限のある心疾患患者。患者は、安静時は快適である。通常以下の活動で、疲労、どうき、呼吸困難又は狭心痛を生じる。
IV	不快感なしには運動できない心疾患患者。心不全又は狭心症症候群の症候が安静時でも存在し得る。運動すると、不快感が増す。

40

http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp（最終アクセス2014年8月28日）。

【0308】

一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、シタグリプチン（JANUVIA（

50

登録商標)) などのジペプチジルペプチダーゼ - 4 (「DPP-4」) 阻害剤に過敏反応を示す対象である。これらの反応としては、アナフィラキシー、血管性浮腫、及びスティーブンス ジョンソン症候群などの剥脱性皮膚症状が挙げられるが、それだけに限定されない。

【0309】

一実施形態においては、糖尿病前症若しくは糖尿病の治療を必要とする対象、又は血中若しくは血しょうグルコースを維持若しくは低下させる必要がある対象、又は糖化ヘモグロビンを維持若しくは低下させる必要がある対象は、正常腎機能の対象(糸球体ろ過速度(GFR: glomerular filtration rate)約90 mL/min/1.73 m² 超及びタンパク尿なし)、慢性腎疾患対象(ステージ1)(GFR約90 mL/min/1.73 m² 超、腎臓損傷の徴候)、慢性腎疾患対象(ステージ2)(軽度、GFR約60から約89 mL/min/1.73 m²、腎臓損傷の徴候)、慢性腎疾患対象(ステージ3)(中度、GFR約30から約59 mL/min/1.73 m²)、慢性腎疾患対象(ステージ4)(重度、GFR約15から約29 mL/min/1.73 m²)、又は慢性腎疾患対象(ステージ5)(腎不全、GFR約15 mL/min/1.73 m² 未満、対象は透析を必要とする場合もあれば、必要としない場合もある)。

【0310】

4.6 薬剤組成物及び投与経路

本明細書に記述したのは、本明細書に記載の化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬剤組成物である。特定の一実施形態においては、薬剤組成物は、該組成物が局所、経口、皮下又は静脈内投与に適している薬剤組成物である。

【0311】

本明細書に記述したのは、有効量の化合物を含む組成物、及び有効量の化合物と薬学的に許容される担体又はビヒクルとを含む組成物である。一部の実施形態においては、本明細書に記載の薬剤組成物は、経口、非経口、粘膜、経皮又は局所投与に適している。

【0312】

化合物は、カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、丸剤、坐剤、注射剤、懸濁液剤、シロップ剤などの従来の剤形で患者に経口又は非経口投与することができる。適切な製剤は、賦形剤(例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウム又は炭酸カルシウム)、結合剤(例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース又はデンプン)、崩壊剤(例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム又はクエン酸カルシウム)、潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク又はラウリル硫酸ナトリウム)、香味剤(例えば、クエン酸、メントール、グリシン又はオレンジ粉末)、防腐剤(例えば、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン又はプロピルパラベン)、安定剤(例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウム又は酢酸)、懸濁化剤(例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン(polyvinyl pyrrolidone)又はステアリン酸アルミニウム)、分散剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、希釈剤(例えば、水)、基剤ワックス(例えば、カカオ脂、白色ワセリン又はポリエチレングリコール)などの従来の有機又は無機添加剤を用いて、一般に用いられる方法によって調製することができる。薬剤組成物中の化合物の有効量は、所望の効果を発揮するレベル、例えば、経口投与と非経口投与の両方で約0.1 mg/kgから約1000 mg/kg又は約0.5 mg/kgから約100 mg/kg患者体重の単位投与量とすることができる。

【0313】

患者に投与する化合物の用量は、かなり広範に変動し、医療従事者が決めることができる。一般に、化合物は、患者において約0.1 mg/kg患者体重から約1000 mg/kg

k g 患者体重の用量で 1 日に 1 回から 4 回投与することができるが、上記投与量は、患者の年齢、体重及び病状並びに投与タイプに応じて適切に変えることができる。一実施形態においては、用量は、約 0.05 mg / k g 患者体重から約 500 mg / k g 患者体重、0.05 mg / k g 患者体重から約 100 mg / k g 患者体重、約 0.5 mg / k g 患者体重から約 100 mg / k g 患者体重、約 0.1 mg / k g 患者体重から約 50 mg / k g 患者体重、又は約 0.1 mg / k g 患者体重から約 25 mg / k g 患者体重である。一実施形態においては、1 日に 1 回投与する。別の一実施形態においては、1 日に 2 回投与する。任意の所与の症例においては、投与する化合物の量は、有効成分の溶解性、使用処方、投与経路などの因子に依存する。

【0314】

別の一実施形態においては、本明細書に記述したのは、とう痛、糖尿病前症及び糖尿病の治療方法、並びに血中又は血しょうグルコースを維持又は低下させる方法、及び糖化ヘモグロビンを維持又は低下させる方法であって、それを必要とする患者への化合物約 7.5 mg / 日から約 75 g / 日、約 3.75 mg / 日から約 37.5 g / 日、約 3.75 mg / 日から約 7.5 g / 日、約 37.5 mg / 日から約 7.5 g / 日、約 7.5 mg / 日から約 3.75 g / 日、約 3.75 mg / 日から約 1.875 g / 日、約 3.75 mg / 日から約 1,000 mg / 日、約 3.75 mg / 日から約 800 mg / 日、約 3.75 mg / 日から約 500 mg / 日、約 3.75 mg / 日から約 300 mg / 日、又は約 3.75 mg / 日から約 150 mg / 日の投与を含む。特定の一実施形態においては、本明細書に開示した方法は、それを必要とするへの化合物 1 mg / 日、5 mg / 日、10 mg / 日、15 mg / 日、20 mg / 日、30 mg / 日、40 mg / 日、45 mg / 日、50 mg / 日、60 mg / 日、75 mg / 日、100 mg / 日、125 mg / 日、150 mg / 日、200 mg / 日、250 mg / 日、300 mg / 日、400 mg / 日、600 mg / 日、800 mg / 日、1,000 mg / 日、1,500 mg / 日、2,000 mg / 日、2,500 mg / 日、5,000 mg / 日又は 7,500 mg / 日の投与を含む。

【0315】

別の一実施形態においては、本明細書に記述したのは、化合物約 7.5 mg から約 75 g、約 3.75 mg から約 37.5 g、約 3.75 mg から約 7.5 g、約 37.5 mg から約 7.5 g、約 7.5 mg から約 3.75 g、約 3.75 mg から約 1.875 g、約 3.75 mg から約 1,000 mg、約 3.75 mg から約 800 mg、約 3.75 mg から約 500 mg、約 3.75 mg から約 300 mg、又は約 3.75 mg から約 150 mg を含む単位投与製剤である。

【0316】

特定の一実施形態においては、本明細書に記述したのは、化合物約 1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、600 mg、800 mg、1,000 mg、1,500 mg、2,000 mg、2,500 mg、5,000 mg 又は 7,500 mg を含む単位投与製剤である。

【0317】

別の一実施形態においては、本明細書に記述したのは、患者又は動物モデルにおける化合物の標的 blood 中濃度が得られる化合物投与量を含む単位投与製剤である。特定の一実施形態においては、本明細書に記述したのは、患者又は動物モデルにおける化合物の blood 中濃度が約 0.001 µg / mL から約 100 mg / mL、約 0.01 µg / mL から約 100 mg / mL、約 0.01 µg / mL から約 10 mg / mL、約 0.1 µg / mL から約 10 mg / mL、約 0.1 µg / mL から約 500 µg / mL、約 0.1 µg / mL から約 100 µg / mL、又は約 0.5 µg / mL から約 10 µg / mL となる単位投与製剤である。かかる blood 中濃度を得るために、化合物又はその薬剤組成物を、投与経路に応じて 0.001 µg から 100,000 mg の用量で投与することができる。ある実施形態においては、それに続く化合物の用量は、対象に投与した化合物又はその薬剤組成物の初回量で得られた化合物の blood

10

20

30

40

50

しょう中濃度に基づいて調節することができる。

【0318】

化合物は、1日1回、2回、3回、4回以上投与することができる。

【0319】

化合物は、便宜上、経口投与することができる。一実施形態においては、経口投与するときには、化合物を食事及び水と一緒に投与する。別の一実施形態においては、化合物を水又はジュース（例えば、リンゴジュース又はオレンジジュース）に分散させ、懸濁液として経口投与する。別の一実施形態においては、経口投与するときには、化合物を絶食状態で投与する。

【0320】

化合物は、皮内、筋肉内、腹腔内、経皮、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、舌下、脳内、膈内、経皮、経直腸、粘膜、吸入投与することもでき、又は耳、鼻、眼若しくは皮膚に局所投与することもできる。投与方法は、医療従事者の裁量にゆだねられ、病状部位にある程度依存し得る。

【0321】

一実施形態においては、本明細書に記述したのは、化合物を含み、追加の担体も賦形剤もビヒクルも含まないカプセル剤である。

【0322】

別の一実施形態においては、本明細書に記述したのは、有効量の化合物と薬学的に許容される担体又はビヒクルとを含む組成物であって、薬学的に許容される担体又はビヒクルは、賦形剤、希釈剤又はその混合物を含むことができる。一実施形態においては、組成物は、薬剤組成物である。

【0323】

組成物は、錠剤、咀嚼錠、カプセル剤、溶液剤、非経口溶液剤、トローチ剤、坐剤、懸濁液剤などの形とすることができる。組成物は、単一の錠剤若しくはカプセル剤又は都合のよい体積の液体剤とすることができる、1日量、又は1日量の都合のよい一部を単位用量として含むように処方することができる。一実施形態においては、溶液剤は水溶性塩から調製される。一般に、組成物のすべてを製薬化学における公知の方法によって調製する。カプセル剤は、化合物を適切な担体又は希釈剤と混合し、適切な量の混合物をカプセル剤に充填することによって調製することができる。通常の担体及び希釈剤としては、多種多様な種類のデンプン、粉末セルロース、特に結晶性及び微結晶セルロース、フルクトース、マンニトール、スクロースなどの糖、澱粉、類似の食用粉末などの不活性粉末物質が挙げられるが、それだけに限定されない。

【0324】

錠剤は、直接圧縮、湿式造粒又は乾式造粒によって調製することができる。その製剤は、通常、化合物だけでなく希釈剤、結合剤、潤滑剤及び崩壊剤も含む。典型的な希釈剤としては、例えば、種々のデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウム又は硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩、及び粉糖が挙げられる。粉末セルロース誘導体も有用である。一実施形態においては、薬剤組成物は、ラクトースを含まない。典型的な錠剤結合剤は、デンプン、ゼラチン、ラクトース、フルクトース、グルコースなどの糖などの物質である。アラビアゴム、アルギナート、メチルセルロース、ポリビニルピロリジンなどを含めて、天然及び合成ゴムも好都合である。ポリエチレングリコール、エチルセルロース及びワックスも結合剤として働き得る。

【0325】

潤滑剤は、錠剤処方において錠剤及び打ち抜き具が型に付着するのを防止するのに必要な場合がある。潤滑剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、硬化植物油などの滑性固体から選択することができる。錠剤崩壊剤は、湿ると膨張して錠剤を崩壊させ、化合物を放出させる物質である。錠剤崩壊剤としては、デンプン、クレイ、セルロース、アルギン及びゴムが挙げられる。より具体的には、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイ

10

20

30

40

50

ト、木材セルロース、粉末海綿、カチオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガム、柑橘類パルプ及びカルボキシメチルセルロースを、ラウリル硫酸ナトリウムと同様に使用することができる。錠剤は、香料及び密封材として糖で被覆することができ、又は成膜保護剤 (film-forming protecting agent) で被覆して、錠剤の溶解性を調整することができる。組成物は、例えば、製剤中にマンニトールなどの物質を使用することによって、咀嚼錠として処方することもできる。

【0326】

化合物を坐剤として投与することが望ましいときには、一般的な基剤を使用することができる。カカオ脂は、ワックスの添加によって改質してその融点をわずかに上昇させることができる伝統的な坐剤基剤である。特に様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水混和性坐剤基剤は、広範に使用されている。

10

【0327】

化合物の効果は、適切な処方によって遅らせ、又は引き延ばすことができる。例えば、徐々に溶解する化合物ペレットを調製し、錠剤若しくはカプセル剤に、又は緩効性埋め込み型装置として組み込むことができる。この技術は、幾つかの異なる溶解速度のペレットを製造し、カプセルにペレットの混合物を充填するステップも含む。錠剤、カプセル剤又はペレット剤は、予測可能な期間溶解に耐えるフィルムで被覆することができる (コーティングは、例えば、ポリアクリル酸メチル又はエチルセルロースを含むことができる)。非経口製剤でも、化合物を血清中に徐々に分散できるようにする油性又は乳化ビヒクル中に化合物を溶解又は懸濁させることによって、長時間作用性とすることができる。

20

【実施例】

【0328】

5 実施例

5.1 生物学的実施例

5.1.1 インビトロアッセイ

組換えNav細胞系

アルファサブユニット (hNav1.7、SCN9A)、ベータサブユニット (SCNB1) 及びベータサブユニット (SCNB2) をコードする導入核酸から目的とするヘテロ三量体タンパク質を安定に発現する組換え細胞系においてインビトロアッセイを実施した。ヒト胎児由来腎臓293細胞を宿主株 (host background) として用いて細胞系を操作した。組換えNav1.7又はNav1.5アルファサブユニットを単独で、又は種々のベータサブユニットと組み合わせ、安定に発現する追加の細胞系をインビトロアッセイに使用することもできる。

30

【0329】

本明細書に記述した細胞及び細胞系を生成させるために、例えば、米国特許第6,692,965号及び国際公開第2005/079462号に記載の技術を使用することができる。これらの文献の両方を参照によりその全体を本明細書に援用する。この技術は、数百万の細胞の実時間評価を実施して、所望の遺伝子 (単数又は複数) を発現する所望の数のクローン (数百から数千のクローン) を選択することができる。 (例えば、FACS装置を用いた) フローサイトメトリー細胞分離、 (例えば、MACS装置を用いた) 磁気細胞分離などの細胞選別技術を使用して、1個のウェル当たり1個の細胞を (96ウェル培養プレートなどの) 培養容器中で高い統計的信頼度で自動的に沈着させる。この技術の速度及び自動化によって、多重遺伝子組換え細胞系を容易に単離することができる。

40

【0330】

FDS膜電位インビトロアッセイ

hNav1.7、1及び2サブユニットを安定に発現する細胞を、10%ウシ胎仔血清、グルタミン及びHEPESを補充したダルベッコ変法イーグル培地中で標準細胞培養条件下で維持した。アッセイ前日に、細胞を細胞解離試薬、例えば、トリプシン、CDB (GIBCO) 又は細胞ストリッパ (Mediatech) を用いて貯蔵プレートから収集し、384ウェルプレートの増殖培地に10,000~25,000細胞/ウェル

50

で培養した。アッセイプレートを37 細胞培養恒温器中で5%CO₂下に22~48時間維持した。次いで、培地をアッセイプレートから除去し、添加緩衝剤(137mM NaCl、5mM KCl、1.25mM CaCl₂、25mM HEPES、10mM グルコース)で希釈した膜電位蛍光色素を添加した。

【0331】

膜電位色素(単数又は複数):青色膜電位色素(Molecular Devices Inc.)、又は膜電位感受性色素HLB021-152(AnaSpec)を、蛍光消光剤、例えば、ジピクリルアミン(DPA)、アシッドバイオレット17(AV17)、ジアジンプラック(DB:Diazine Black)、HLB30818、FD及びC Black Shade、トリパンブルー、プロモフェノールブルー、HLB30701、HLB30702、HLB30703、ニトラジンイエロー、ニトロレッド、DABCYL(Molecular Probes)、FD及びクレッドNO.40、QSY(Molecular Probes)、金属イオンクエンチャー(例えば、Co²⁺、Ni²⁺、Cu²⁺)、並びにヨウ化物イオンと組み合わせた。

【0332】

細胞を膜電位色素と一緒に37 で45~60分間インキュベートした。次いで、色素添加アッセイプレートをハイスループット蛍光板リーダー(Hamamatsu FDS S)中に置いた。動的読み取りを1秒ごとのアッセイプレートイメージングで開始した。10秒後、アッセイ緩衝剤単独、又はアッセイ緩衝剤で希釈した試験化合物を細胞に添加し(第1添加ステップ)、動的読み取りを2秒ごとに合計2分間続け、その後、アッセイ緩衝剤で希釈したベラトリジン及びサソリ毒(第2添加ステップ)で細胞を刺激して、試験化合物の効果を評価した。

【0333】

ベラトリジン及びサソリ毒タンパク質は、不活性化速度の変化を含めた機序の組合せによって、電位開口型ナトリウムチャネルの活性を調節する。その結果、安定なNaV1.7発現細胞におけるナトリウムチャネルが活性化して、細胞膜電位が変化し、蛍光シグナルが脱分極の結果として増加する。

【0334】

(試験化合物を添加せずに)緩衝剤のみを用いてベラトリジン及びサソリ毒によって誘発された対照反応を最大反応とした。アッセイ結果を相対蛍光単位(RFU: relative fluorescence units)で表す。アッセイ結果は、第2添加/刺激ステップ中の最大シグナルを用いることによって、又は第2添加/刺激ステップ中の最大シグナルと最小シグナルの差を計算することによって求めることができる。シグナル阻害を3つ組の各試験化合物濃度に対して推定した。GraphPad Prismソフトウェアによってデータを解析して、試験化合物のIC₅₀値を求めた。

【0335】

ベラトリジン及びレイウルス・キンケストリアトゥス・キンケストリアトゥス(Leiurus quinquestriatus quinquestriatus)由来のサソリ毒は、Sigma-Aldrich(ミズーリ州セントルイス)から購入することができる。原液をDMSO中の10mM(ベラトリジン)及び脱イオン水中の1mg/ml(サソリ毒)として調製した。ナトリウムチャネル作動物質をアッセイ緩衝剤で4倍濃度に希釈して、最終濃度をベラトリジン2~25µM及びサソリ毒2~20µg/mlとした。

【0336】

試験化合物をDMSO中の2~10mM原液として調製した。原液を段階希釈ステップにおいてDMSOで更に希釈し、次いでアッセイ緩衝剤に最終アッセイ濃度の4倍として移した。試験化合物を動的読み取りにおける第1の添加(予備刺激)ステップ中に添加した。試験化合物濃度をすべて3つ組で評価した。

【0337】

化合物1、2、3、12、13、16、26及び32は、NaV1.7 IC₅₀値が

10

20

30

40

50

0.13 μ M未満であった。化合物4、5、6、7、8、9、10、15、18、20及び28は、NaV1.7 IC50値が0.13から1.0 μ Mであった。化合物14、17、19、21、22及び23は、NaV1.7 IC50値が1.0 μ Mを超え、20.0 μ M未満であった。

【0338】

化合物54は、NaV1.7 IC50値が0.1 μ M未満であった。化合物35、43、46、49、55、57及び59は、NaV1.7 IC50値が0.1 μ Mから0.5 μ Mであった。化合物34、48、49、50、51、56及び68は、NaV1.7 IC50値が0.5 μ Mを超え、1.0 μ M以下であった。化合物42、45、47、52及び58は、NaV1.7 IC50値が1.0 μ Mを超え、20.0 μ M未満であった。

10

【0339】

Patchliner 電気生理学的インピトロアッセイ

NaV1.7又はNaV1.5を発現する安定なHEK293細胞系からのナトリウム電流をPatchliner（登録商標）装置、Nanion Technologiesを用いて記録した。Patchliner（登録商標）は、完全自動化卓上パッチクランププラットフォームであり、Gシールで8個までの単細胞を同時に記録することができる。

【0340】

パッチクランプ実験では、10%ウシ胎仔血清、グルタミン及びHEPESを補充したダルベッコ変法イーグル培地中で標準培養条件下で細胞を増殖させた。細胞を収集し、懸濁液中に最高4時間維持した。品質やパッチ能力に大きな変化はなかった。ホールセルパッチクランプ記録をNanion社のPatchliner（登録商標）の標準手順に従って実施した。実験を室温で実施した。

20

【0341】

8個の個別細胞の各々の1)ピーク電流振幅(I_{max})、2)試験電位(V_{max})及び3)半不活性化電位($V_{1/2}$)を明らかにするように電圧プロトコルを設計した。 $V_{1/2}$ を測定するために、標準定常状態不活性化プロトコルを、(-130 mVから始まる)10 mV増分の一連の15個の500 ms脱分極プレパルスと、その直後の V_{max} までの10 ms試験パルスを用いて実施した。ナトリウムチャネルの不活性化状態に対する試験化合物の親和性(K_i)を推定するために、各細胞の保持電位を定常状態不活性化データから計算された $V_{1/2}$ に自動的に設定した。電流を以下の電圧プロトコルで活性化した： $V_{1/2}$ で2~5秒保持し、-120 mVに5~10 ms戻して、急速な不活性化を軽減し、10~20 msの試験電位(V_{max})に進む。この電圧プロトコルを10秒ごとに繰り返して、2~3回緩衝剤を添加し、続いて試験化合物を添加して、ベースラインを設定した。用量依存的阻害をNanionのデータ解析パッケージを用いて解析した。

30

【0342】

化合物1、2、5、6、8、11、12、13、15、16、20、24、26、28、29及び32は、NaV1.7 IC50値が0.1 μ M未満であった。化合物14、17、18、19、21、22、23、25及び33は、NaV1.7 IC50値が0.1から1.0 μ Mであった。

40

【0343】

化合物44、49、53、54、60、61、62、63、64、65、66、67及び69は、NaV1.7 IC50値が0.1 μ M未満であった。化合物34及び52は、NaV1.7 IC50値が0.1 μ Mを超え、0.5 μ M以下であった。化合物47及び58は、NaV1.7 IC50値が1.0 μ Mを超え、10.0 μ M未満であった。化合物44、49、56及び58は、NaV1.5 IC50が10.0 μ Mを超えた(段落【0339】)で始まる章に記載のようにPatchliner電気生理学的アッセイで測定したIC50)。

50

【0344】

インビトロチトクロムP450(CYP450)阻害アッセイ

本発明者らは、薬物候補と酸化的代謝を介した薬物クリアランスの主要な決定因子であるチトクロムP450酵素との相互作用をハイスループット適合性蛍光CYP450スクリーニングアッセイ(Vivid(登録商標)CYP450、Invitrogen)によって製造者の指示に従って評価した。

【0345】

手短に述べると、4つの異なる濃度(μM -6.0、2.0、0.7、0.2)の試験化合物、正の対照(ケトコナゾール)及び溶媒対照を、96ウェルマイクロタイタープレート(10)の固有のウェル中でCYP3A4酵素複合体と一緒に室温で20分間インキュベートした。先読み(pre-read)蛍光(Ex-485nm/Em-530nm)をインキュベーション開始時にTecan Safire²マイクロプレートリーダー-モノクロメータを用いて測定して、バックグラウンド蛍光を求めた。インキュベーション時間の最後に、酵素基質及び補酵素を添加し、蛍光を1分ごとに測定することによって反応を1時間動力学的に監視した。用意された基質のCYP3A4代謝の阻害に対する試験化合物の効果(20)を、試験化合物存在下の有効反応速度と阻害剤非存在下の有効反応速度の比を計算することによって求めた。

【0346】

化合物9、11、13、14、15、17、18、19、21及び22は、6 μM 試験濃度において0~25%のCYP3A4阻害を示した。化合物5、6、8、10及び16(20)は、6 μM 試験濃度において25~50%のCYP3A4阻害を示した。化合物1、2、3、4、12、20及び32は、6 μM 試験濃度において50~100%のCYP3A4阻害を示した。

【0347】

5.1.2 生体内アッセイ

ホルマリン試験

ホルマリン試験(とう痛挙動)は、2相の反応を生じる。第1相(ホルマリン注射後0から10分)は、感覚神経終末の侵害受容器に対する直接損傷に関係し、術後とう痛及び創傷痛を模倣したものである。一方、第2相(ホルマリン注射後11から40分)は、炎症性関節炎(関節痛)を模倣した神経炎症痛に関係する。(30)

【0348】

各動物を試験前に2~3日間環境に順化させた。順化後、試験化合物、とう痛を抑制することがよく知られているメキシレチン、リドカインなどの正の対照、又は食塩水などのビヒクル対照を、腹腔内注射又は経口経管栄養によってホルマリン投与前に15~20分間投与した。試験化合物の投与時間を記録した。時間(T)=0分において、PBS中のホルマリン溶液(1.25%)を体積50 μL で各ラットの後足の背面に皮下(s.c.)注射した。次いで、各動物を透明観察室に入れた。観察をT=1分に開始し、注射後60分まで続けた。各動物の1分当たりのたじろぎ(なめる、かむ又は振る)回数を自動侵害受容分析計(ヤクシュ(Yakusho)ら、「ホルマリン侵害受容バイオアッセイ用自動たじろぎ検出システム(An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay)」、J. Appl. Physiol. 2001; 90: 2386~2402)によって記録した。これは、注射した足の近くの足首に試験化合物投与の15~30分前に置かれた小さい金属バンド(0.5グラム)の動きを測定することによって行った。ホルマリンをバンドのある足に注射し、次いで動物を電磁気検出システムの上の観察室に拘束せずに入れた。たじろぎをシステムで検出し、コンピュータで自動的に数えた。試験の最後に、各動物の識別情報、及び経時的な1分当たりのたじろぎ数を含むファイルを書き込んだ。フットフォルト試験を投薬後75分(40)に実施した。静止、発作などの動きの変化の別の観察結果を全試験期間中に記録した。試験の最後に、動物を安楽死させた。(50)

【0349】

たじろぎ累積回数をホルマリン試験から計算することによって、試験した各化合物の個々のスコアを得た。次いで、各化合物で得られたとう痛反応の軽減を、次式によって計算されるビヒクル（対照）に対する阻害率（阻害％）として表した。

阻害％＝〔（試験化合物スコア－ビヒクルスコア）／（ビヒクルスコア）〕×100％

【0350】

化合物1、2、6、8及び12は、腹腔内経路を介した用量3から30mg/kgにおいて、とう痛反応の軽減がビヒクル対照に比較して24～78％（ホルマリンアッセイ第1相）及び29～73％（ホルマリンアッセイ第2相）であった。

【0351】

化合物1は、経口経路を介した用量75mg/kgにおいて、とう痛反応の軽減がビヒクル対照に比較して14％（ホルマリンアッセイ第1相）及び17％（ホルマリンアッセイ第2相）であった。

【0352】

化合物12は、局所経路を介した1又は2％w/v溶液150μLの用量において、とう痛反応の軽減がビヒクル対照に比較して13～24％（ホルマリンアッセイ第1相）及び29～43％（ホルマリンアッセイ第2相）であった。

【0353】

部分的坐骨神経結さつ（PSNL）及びストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病モデル

【0354】

部分的坐骨神経結さつモデルは、椎間板隆起などの神経因性とう痛と関連付けられる。糖尿病モデルは、糖尿病患者における重篤な合併症の1つである糖尿病性神経損傷と関連付けられる。

【0355】

部分的坐骨神経結さつ（PSNL）方法

適切な動物資源由来の250～350gのオスのスプレーグドローラットに2.5％イソフルランを用いて麻酔をかけた。後肢をせん毛し、皮膚を0.5％ヨウ素及び75％アルコールで滅菌した。すべての外科用具を手術前及び動物間で滅菌した。大腿の中央において筋肉及び坐骨神経分布と平行に切り込み（1cm）を入れた。色の薄い（白色）筋膜線によって示された2つの筋肉（大腿二頭筋）の結合部において筋肉を露出させ、解剖した。坐骨神経は筋肉のすぐ下にあり、18～20Gフィーディングニードル（90度湾曲）を用いて引き出した。坐骨神経は、フィーディングニードル上で平坦であり、神経の直径のほぼ半分を7-0絹縫合糸できつく結さつした。負傷した脚の単収縮の反応は、結さつが成功したことを示している。うっ血を調べた後、ブピバカイン（bupivacaine）0.1～0.2ml（0.125％）を切り込み領域に施し、筋肉及び隣接する筋膜を5-0吸収性縫合糸で閉じた。皮膚を吸収性縫合糸及び組織接着剤で縫合した。偽手術動物（約8～10動物）を用いた対照群に、神経結さつをしなかった以外は同じ外科的処置を施した。動物を麻酔から回復後に元のケージに戻した。

【0356】

ストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病性神経障害モデル

適切な動物資源由来の250～350gのオスのスプレーグドローラットを使用した。クエン酸ナトリウム（0.01M、pH4.5）に新たに溶解させたストレプトゾトシン（STZ、Sigma Chemicals、ミズーリ州セントルイス、又はVWR）50～100mg/kgを（腹腔内、静脈内又は筋肉内に）単回投与してI型糖尿病を誘発させた。偽動物（Sham animals）に食塩水又は同じビヒクル注射を施した。約2日の待機時間後、6時間絶食後に尾静脈の血液試料中の血しょうグルコース濃度を測定することによって、STZを注射したラットにおける糖尿病の誘発を確認した。グルコースレベルを小型グルコースモニター（Abbott Laboratoriesから入手可能なAlphaTRAK2メータ用キット）を用いて分析した。STZを注射した

10

20

30

40

50

動物における高血糖をスクリーニングして、最終血糖値 300 mg / dl 以上の動物のみを試験用を選択した。偽動物のグルコースレベルは、正常なままであった。別のパラメータ（水分摂取量、食物摂取量及び体重）を、試験化合物による処置前、及び処置中断後に監視した。

【0357】

試験化合物の鎮痛作用を偽対照群ベースラインに対する回復率（回復％）で表し、次式によって計算した。

$$\text{回復\%} = 100\% - \{ [(\text{偽平均} - \text{試験化合物平均}) / (\text{偽平均} - \text{ビヒクル平均})] \times 100\% \}$$

ここで、「偽平均」とは、偽手術群の平均スコアを指し、「試験化合物平均」とは、試験化合物で処置された P S N L 群（部分的坐骨神経結さつを有する動物）又は糖尿病群（S T Z で処置された動物）の平均スコアを指し、「ビヒクル平均」とは、ビヒクルのみで処置された P S N L 群又は糖尿病群の平均スコアを指す。上式を使用して、以下のインビボ行動試験のデータを得た。

【0358】

以下の行動試験（すなわち、足底試験、足圧試験及びフォンフレイ試験）を3日目に開始し、その後、手術後又は糖尿病誘発物質使用後に毎週1回実施した。試験化合物の試験を P S N L モデルにおいては第1週、糖尿病性神経障害モデルにおいては第5週に開始して、既成の神経障害性慢性痛に対する処置効果を評価した。

【0359】

神経因性とう痛の発生の防止又は遅延

本明細書に記載の化合物を試験する。化合物による処置を P S N L 手術前及び / 又は P S N L 手術直後に開始し、連日経口投与計画に従って複数日間継続して、とう痛が慢性化する前に、又は投薬中断後に、神経因性とう痛の発生の防止及び / 又は遅延を評価する。化合物が P S N L モデルにおける神経因性とう痛の発生を防止又は遅延できるかどうか試験するために、化合物による処置を1日目（P S N L 手術から3～4時間後）に開始し、15日目まで2週間継続した。とう痛反応を行動試験、例えば、フォンフレイ試験、足底試験又は足圧試験によって、手術前に及び手術後3日ごとに（例えば、手術後2日目、5日目、8日目、11日目及び14日目）評価し、偽群、ビヒクル群、及び化合物による処置を P S N L 手術後7日目に開始し、15日目まで継続した化合物群と比較する。試験はすべて以下に記載されている。行動試験を投薬中断後3日ごと（例えば、手術後18日目、21日目、24日目及び27日目）に実施する。

【0360】

糖尿病性神経障害及び慢性投与後の抗糖尿病作用

【0361】

本明細書に記載の化合物をラット S T Z 糖尿病モデルにおいて少なくとも7日間慢性投与して試験して、化合物の鎮痛及び抗糖尿病作用を評価する。化合物の鎮痛作用は、行動試験（例えば、以下に記載のフォンフレイ試験、足底試験及び足圧試験）によって評価することができる。化合物の抗糖尿病作用は、無処置ビヒクル群及び正常な非糖尿病偽対照群と比べた化合物処置群のグルコースレベル、食物摂取量、水分摂取量の改善に基づいて評価することができる。

【0362】

熱性痛覚過敏（足底試験）：

足底試験は、後足の熱しきい値を定量的に評価する。

【0363】

ラットを熱試験装置（モデル336、I I T C / L i f e S c i e n c e I n s t r u m e n t s、カリフォルニア州ウッドランドヒルズ）のガラス表面上に置き、試験前にガラス表面上で室温で10分間順化させた。動物を室内に置き、ガラス表面温度を30～32一定に維持した。ガラスの下に配置された可動式放射熱源を各ラットの後足に集中させる。装置をカットオフ10秒で55％（加熱速度約3 / 秒）加熱強度に設定した

。足を引っ込めるまでの時間 (paw withdrawal latency) をデジタルタイマーによって記録した。両方の後足の2、3回の連続試行から平均引っ込め時間として熱しきい値を求めた。10秒のカットオフを使用して、起こり得る組織損傷を防止した。

【0364】

機械的痛覚過敏 (足圧試験)

足圧試験は、グラム単位で表される侵害受容性機械しきい値を評価し、Ugo Basile Analgesiometer (バレーゼ、イタリア) で測定する。

【0365】

侵害性 (有痛性) 圧力を後足にかけて試験を実施した。モーターを作動させるペダルを押すことによって、力が直線的に増加 (32 g/s) した。動物が足を引っ込めて、又は鳴き声でとう痛を示したときには、ペダルをすぐに解放し、侵害受容性とう痛しきい値を計器で読んだ (150 gのカットオフを使用して、組織傷害を回避した) (コートイクス (Courteix) ら、「種々の鎮痛薬に対する糖尿病性とう痛ラットモデルの感受性の研究 (Study of the sensitivity of the diabetes-induced pain model in rats to a range of analgesics)」、ペイン (Pain) 1994、5月; 57 (2): 153 ~ 160)。両方の後足を機械的痛覚過敏の評価に使用した。10分間隔で少なくとも2回の試行を各ラットで実施し、平均値を使用した。特定のラットの試験期間を5分間の順化後に、又はラットが探るのをやめて試験環境に順応したように見えたら直ちに、開始した。

【0366】

接触性アロディニア (フォンフレイ試験)

フォンフレイ試験によって後足の機械的感受性を数量化する。この試験は、非侵害刺激を利用し、したがって接触性アロディニアの尺度とみなされる。

【0367】

動物を金網の床の上の透明プラスチック箱の下に置き、足に十分接近できるようにした。行動上の順化を少なくとも5分間許容した。機械的足引っ込めしきい値 (PWT: paw withdrawal threshold) を上げ下げ試験パラダイム (up-down testing paradigm) によって測定した。対数増分の力のフォンフレイフィラメント (2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、15.0、26、60 g又はサイズ4.31、4.56、4.74、4.93、5.07、5.18、5.46、5.88) を神経因性とう痛 (例えば、PSNL又は糖尿病性) 動物の中央足底に2 ~ 3秒間当てた。足底表面の中心領域に足せきを避けて当てた。4.0 gの刺激を最初に加えた。所与のプロープに対して引っ込める反応を示したときにはいつでも、次に小さいフォンフレイプロープを当てた。負の反応を示したときにはいつでも、次に大きいフォンフレイプロープを当てた。(1) 反応の第1の変化後に更に4回の刺激の反応 (合計3 ~ 5回の試行) が得られるまで、又は(2) フォンフレイ毛の上端/下端が達する (曲がる) まで、試験を継続した。動物がどのフォンフレイ毛にも反応しない場合、可能なフォンフレイフィラメントの次の対数増分に対応する26 gの値をしきい値として割り当てた。足を素早く振らせる最低の力の毛が決定されるまで、又は約26 gのカットオフ力に達するまで、試験を継続した。このカットオフ力を使用した理由は、動物の体重の約10%であり、刺激の性質を変えたであろうより堅い毛の使用によって肢全体が上がるのを防止することができたからである。電子てんびんに掛けたときに毛が及ぼすグラム単位の大きさを測定することによって各毛の値を毎週確認した。ラットが静止して、4本足全部で立っているときにのみ毛を当てた。引っ込める反応は、後足がプラットフォームから完全に外れた場合にのみ有効とみなした。まれではあるが、ラットが、毛を当てた直後に単に足を上げる代わりに歩いた場合、毛を当て直した。まれに、1回当てた後に後足を引いただけで、後足がプラットフォームから上がらないときには、引っ込める反応とはみなさなかった。試行では、フォンフレイ毛を後足に5秒間隔で、又は後足がプラットフォーム上に適

切に置かれた直後に、5回当てた。特定の毛を5回当てる間に引っ込みが起きなかった場合、シリーズのうち次に大きい毛を同様に当てた。後足が、5回当てるうちの4回又は5回特定の毛から引っ込みられたときには、その毛のグラム単位の値を引っ込みしきい値とみなした。左後足のしきい値を決定後、同じ試験手順を5分後に右後足で繰り返した。

【0368】

荷重負荷（自発痛）

荷重負荷試験を本明細書に記載の部分的坐骨神経結さつモデルにおいて実施した。鎮痛評価装置（incapacitance tester）（Linton Instruments、ノーフォーク、英国）を用いてラットの荷重負荷試験における過感受性及び自発痛を試験した。ラットを装置のプラスチック箱に入れた。この期間（1～2秒）の積算足圧を右脚と左脚別々に示した。右脚と左脚の圧力の比を左／右後肢荷重分布比として計算した。荷重負荷アッセイを5分間で3回繰り返した。3回のアッセイの平均分布比を計算した。

10

【0369】

PSNLモデルにおいては、化合物1及び2は、腹腔内経路を介した用量30mg/kgにおいて、ビヒクル対照に比較して49～62%（足圧試験）、59～73%（足底試験）及び50～66%（荷重負荷）の回復を示した。化合物1及び2は、投与後30～60分に測定した接触性アロディニア試験において有意な作用を示さなかった。

【0370】

PSNLモデルにおいては、化合物49及び54は、経口経路を介した用量10mg/kgにおいて、ビヒクル対照に比較して28～32%（足圧試験）、54～63%（足底試験）及び40～65%（荷重負荷）の回復を示し、経口経路を介した用量30mg/kgにおいて、ビヒクル対照に比較して64～85%（足圧試験）、81～90%（足底試験）及び64～75%（荷重負荷）の回復を示した。投与後30分に測定した接触性アロディニア試験においてビヒクル対照に比較して有意な効果はなかった。ビヒクル対照に比較して接触性アロディニアの最高90%の回復が、通常、投与から2時間後に期待される。

20

【0371】

ストレプトゾトシン（STZ）誘発糖尿病モデルにおいては、化合物15及び49は、腹腔内又は経口経路を介した用量30mg/kgにおいて、ビヒクル対照に比較して66～68%（足圧試験）、93～100%（足底試験）の回復を示し、投与後30分に測定すると接触性アロディニア試験においてビヒクル対照に比較して有意な効果はない。ビヒクル対照に比較して接触性アロディニアの最高90%の回復が、9日間の繰り返し投薬後に期待される。

30

【0372】

苦悶モデル（炎症性腹痛）

酢酸苦悶モデルは、内臓痛（胃痛などの腹痛、及び例えば、胆管うっ滞及び腎結石に起因するとう痛）と関連付けられる。苦悶試験は、急性臓側腹膜（peritoneovisceral）痛を評価するものである。

【0373】

2～3日間順化後、酢酸投与の15～30分前に、試験化合物、正の対照又はビヒクル対照を腹腔内注射（i.p.：intraperitoneal injection）又は経口経管栄養によって投与した。試験化合物の投与時間を記録した。マウスの場合：方法A：食塩水中の0.6%酢酸溶液を体積10ml/kgでi.p.注射した。方法B：食塩水中の1.2%酢酸溶液を体積5ml/kgでi.p.注射した。ラットの場合：食塩水中の4%酢酸をT=0分において体積2ml/kgでi.p.注射した。各動物を透明プラスチックケージに入れた。T=5分において、苦悶の動きの回数を45分間数えた。あるいは、苦悶の動きを5分間数え、T=5分から5分ごとに45分間繰り返した。

40

【0374】

試験期間の累積の苦悶の動きを計算することによって、試験した各化合物の個々のスコ

50

アを得た。次いで、各化合物で得られたとう痛の軽減を、次式によって計算されるビヒクル（対照）に対する阻害率（阻害％）として表した。

阻害％＝〔（試験化合物スコア－ビヒクルスコア）／（ビヒクルスコア）〕×１００％

ここで、「試験化合物スコア」とは、試験化合物又は物質処置群を指し、「ビヒクルスコア」とは、ビヒクルのみで処置した群を指す。

【０３７５】

ラットにおいて試験した化合物２は、腹腔内経路を介した用量１０から３０ｍｇ／ｋｇにおいて、ビヒクル対照に比較して４８～５８％のとう痛を軽減した。

【０３７６】

化合物４９、５３及び５４（方法Ｂ）は、経口経路を介した用量１０ｍｇ／ｋｇにおいて２５～３５％のとう痛を軽減した（Ｃ５７マウス）。化合物２、１５、４９、５３及び５４は、経口経路を介した用量３０ｍｇ／ｋｇにおいて３７～４７％のとう痛を軽減し、腹腔内経路を介して５４～７５％のとう痛を軽減した（Ｃ５７マウス）。

【０３７７】

かゆみ／掻ようモデル

試験動物におけるかゆみ又はひっかき挙動を掻ようの尺度として使用することができる。

【０３７８】

ひっかき回数をビデオ記録から、又は直接目視観察によるライブから、又は（カリフォルニア州サンディエゴのカリフォルニア大学から購入した）自動分析計を用いて数えて、ひっかき行動を分析する。自動分析計を用いて、起よう剤（*pruritogenic agent*）の注射前に動物の後足の近くの足首に置かれた小さい金属バンド（０．５グラム）の動きを測定することによってかゆみを測定する。ヒスタミン塩酸塩（５ｍｇ／ｍｌ食塩水、２０μｌ／マウス又は５０μｌ／ラット）、セロトニン塩酸塩（５ｍｇ／ｍｌ食塩水、２０μｌ／マウス、５０μｌ／ラット）などの起よう剤を動物のせん毛した肩甲骨領域に注射して、局所的皮膚掻ようを誘発させる。

【０３７９】

金属バンドの付いた後足のみが届くように注射部位を選択する。動物がかゆみの領域をこの後足でひっかいたときに、（前肢による毛づくろいとは異なる）律動的なひっかき行動を記録する。

【０３８０】

起よう剤の皮内（*i.d. : intradermally*）又は皮下（*s.c. : subcutaneously*）注射後、動物を電磁気検出システムの上の観察室（典型的には２２×２２×２４ｃｍ）に拘束せずに入れる。注射した肩甲骨領域のひっかき回数をシステムによって検出し、コンピュータを用いて４５分～６０分間自動的に数える。試験期間中、ひっかき回数を経時的に手作業で数えるなどの観察も記録し、自動分析計で記録した数と比較する。

【０３８１】

かゆみ抑制剤としての試験化合物の効力を測定するために、本明細書に記載の化合物をＰＥＧ、Tween及び水の混合物（典型的には、３０％ＰＥＧ／２０％Tween／５０％水）などの適切なビヒクルに濃度約１～２０％ｗ／ｖで溶解させ、起よう剤注射の約１５分～３０分前に約１００μｌをせん毛した円形領域（直径約２０ｍｍ）に塗布する。経口投与化合物の場合、試験化合物１０～３０ｍｇ／ｋｇを水又はＰＥＧ／水（典型的には、各々５０％のＰＥＧ／水）などのビヒクルに溶解させ、起よう剤注射の３０分～４５分前に経口経管栄養によって投与する。化合物の代わりに、２０％Lanacaneなどの正の対照、及び食塩水、ビヒクルなどの負の対照も別々に投与し、結果を記録する。

【０３８２】

上記インビボモデルの場合、得られたデータを両側分布の学生ｔ検定によって解析する。全データを平均±Ｓ．Ｅ．Ｍとして表す。群間分散分析（ANOVA : analysis of variance）を試験化合物における全用量反応効果を分析す

10

20

30

40

50

る方法として用いる。試験時に有意なF値を示す化合物の場合、続いてボンフェローニ (Bonferroni) 検定を行う。

【0383】

糖尿病インビボモデルにおける抗糖尿病作用の評価

上の段落 [0356] に記載のように、真性糖尿病をラットに誘発させた。

【0384】

試験用に選択された動物は、糖尿病状態、例えば、高血糖、体重増減のない水及び食物摂取量の増加の安定した徴候を示した。最終 (午前8時～午後2時の6時間絶食) 血糖値が 300 mg/dl 以上の動物のみを試験し、高血糖を示さない動物 (血糖値 $< 300 \text{ mg/dl}$) を試験から除外した。ベースライングルコースレベル、毎日の食品及び水分摂取量、並びに行動試験 (フォンフレイ、足圧及び足底試験) を各動物で週1回28週間、及び2～4週ごとに1回を更に28～30週間測定した。化合物試験の場合、(第6週から始まる) 選択した週において、糖尿病ラットを2つの試験群、すなわちビヒクル対照群と試験化合物処置群 (各群 $n = 10$) に分割した。偽群 (食塩水のみで STZ i.p. 注射なし、 $n = 10$) を正常な非糖尿病対照群として追加した。毎日の繰り返しの取扱いに付随する動物のストレスを最小にするために、化合物処置糖尿病動物群に、2%PEG 600及び1%グリコフロールを含む飲料水に入れた1日量 60 mg/kg の試験化合物を投与した (飲料水の試験化合物濃度は、投薬期間前に測定した個々の動物の1日の平均水消費量に基づき、平均 $0.1 \sim 0.11 \text{ mg/ml}$ であった)。ビヒクル対照群には、2%PEG 600及び1%グリコフロールを含み、試験化合物を含まない飲料水を与えた。処置を9日間継続した。10日目に試験化合物又はビヒクル (2%PEG 600及び1%グリコフロール) を含む飲料水をすべての群で普通の飲料水に換えた。グルコースレベル、食品及び水分摂取量の監視、並びに行動試験を更に28～30週間継続した。飲料水中 60 mg/kg /日の化合物49による慢性処置によって、機械的とう痛 (足圧試験) 及び熱痛 (足底試験) がタキフィラキシーなしに急速かつ持続的に改善した。機械的アロディニア (フォンフレイ試験) の最高90%の漸進的な有意な回復が処置9日後に得られた。足圧試験及び足底試験のしきい値は、(化合物中止から2日後の11日目に測定して) 処置前のベースラインに戻り、異痛症しきい値 (フォンフレイ試験) は、処置前レベルベースラインを化合物中止後最高5日間かなり上回り続けた。

【0385】

図1～3は、ビヒクル対照群、試験化合物処置群 (化合物49、 60 mg/kg /日) 及び偽群のそれぞれ食物摂取量、グルコースレベル及び水分摂取量を示す。化合物49による処置を9日目に停止後 (治療期間は、図1～3の各々において点線で示されている)、試験化合物処置群は、全身の外観及び/又は健康が改善した。特に、図1、2及び3によれば、そのすべてが動物モデルにおける糖尿病の徴候である食物摂取量、グルコースレベル及び水分摂取量は、ビヒクル対照群に比べてかなり低下した。ビヒクル対照群に比べた化合物処置群の食物摂取量、グルコースレベル及び水分摂取量の大きな低下は、第52週まで続いた。偽群は、実験の間、食物摂取量、グルコースレベル又は水分摂取量が大きく変化しなかった。偽群の標準偏差は5%未満であるので、エラーバーを示さなかった。

【0386】

5.2 NaV調節物質の例

5.2.1 一般的方法

5.2.1.1 LCMS法

方法A

LC-MSをAcquity HクラスUPLC、PDA及びSQ検出器によって実施した。使用したカラムは、BEH C18 $50 \times 2.1 \text{ mm}$ 、 1.7 ミクロン であり、カラム流速は 0.55 ml/min であった。移動相を使用した (A) 水中の0.1%ギ酸 + 5 mM 酢酸アンモニウム及び (B) アセトニトリル中の0.1%ギ酸。UVスペクトルをそのラムダMaxで記録し、質量スペクトルをESI技術によって記録した。以下の勾配を使用して、反応の進行を監視し、最終生成物を分析する。

【 0 3 8 7 】

【表 8】

時間 (分)	%A	%B
0.01	95	05
0.40	95	05
0.80	65	35
1.20	45	55
2.50	00	100
3.30	00	100
3.31	95	05
4.00	95	05

10

【 0 3 8 8 】

方法 B

20

LC - MSをWaters LC alliance 2995、PDA2996及びSQ検出器によって実施した。使用したカラムは、X - BRIDGE C18 150 × 4.6 mm × 5ミクロンであり、カラム流速は1.0 ml/minであった。移動相を使用した (A) 0.1%アンモニア水溶液及び (B) アセトニトリル中の0.1%アンモニア。UVスペクトルをそのラムダMaxで記録し、質量スペクトルをESI技術によって記録した。以下の勾配を使用して、反応の進行を監視し、最終生成物を分析する。

【 0 3 8 9 】

【表 9】

時間 (分)	%A	%B
0.01	90	10
5.00	10	90
7.00	00	100
11.00	00	100
11.01	90	10
12.00	90	10

30

40

【 0 3 9 0 】

方法 C

LC - MSをWaters LC alliance 2995、PDA2996及びSQ検出器によって実施した。使用したカラムは、X - BRIDGE C18 150 × 4.6 mm × 5ミクロンであり、カラム流速は1.0 ml/minであった。移動相を使用した (A) 0.1%アンモニア水溶液及び (B) アセトニトリル中の0.1%アンモニア。UVスペクトルをそのラムダMaxで記録し、質量スペクトルをESI技術によって記録した。以下の勾配を使用して、反応の進行を監視し、最終生成物を分析する。

【 0 3 9 1 】

50

【表 10】

時間 (分)	%A	%B
0.01	100	00
7.00	50	50
9.00	00	100
11.00	00	100
11.01	100	00
12.00	100	00

10

【0392】

方法 D

LC-MSをWaters LC alliance 2995、PDA 2996及びSQ検出器によって実施した。使用したカラムは、X-BRIDGE C18 150×4.6mm×5ミクロンであり、カラム流速は1.0ml/minであった。移動相を使用した(A)20mM酢酸アンモニウム水溶液及び(B)100%メタノール。UVスペクトルをそのラムダMaxで記録し、質量スペクトルをESI技術によって記録した。以下の勾配を使用して、反応の進行を監視し、最終生成物を分析する。

20

【0393】

【表 11】

時間 (分)	%A	%B
0.01	90	10
5.00	10	90
7.00	00	100
11.00	00	100
11.01	90	10
12.00	90	10

30

【0394】

5.2.1.2 HPLC法

方法 A

HPLCをWaters e2695、PDA検出器によって実施した。使用したカラムは、Phenomenex Gemini、C18 150×4.6mm、5ミクロンであり、カラム流速は1.00ml/minであった。移動相を使用した(A)0.1%ギ酸水溶液及び(B)アセトニトリル中の0.1%ギ酸。UVスペクトルをそのラムダMaxで記録した。以下の勾配を使用する。

40

【0395】

【表 1 2】

時間 (分)	%A	%B
0.01	90	10
7.00	10	90
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	90	10
17.00	90	10

10

【 0 3 9 6 】

方法 B

HPLCをWaters e2695、PDA検出器によって実施した。使用したカラムは、Phenomenex Gemini、C18 150×4.6mm、5ミクロンであり、カラム流速は1.00ml/minであった。移動相を使用した(A)0.1%ギ酸水溶液及び(B)アセトニトリル中の0.1%ギ酸。UVスペクトルをそのラムダMaxで記録した。以下の勾配を使用する。

20

【 0 3 9 7 】

【表 1 3】

時間 (分)	%A	%B
0.01	100	00
7.00	50	50
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	100	00
17.00	100	00

30

【 0 3 9 8 】

方法 C

HPLCをWaters e2695、PDA検出器によって実施した。使用したカラムは、X-BRIDGE、C18 150×4.6mm、5ミクロンであり、カラム流速は1.00ml/minであった。移動相を使用した(A)0.1%アンモニア水溶液及び(B)アセトニトリル中の0.1%アンモニア。UVスペクトルをそのラムダMaxで記録した。以下の勾配を使用する。

40

【 0 3 9 9 】

【表 1 4】

時間 (分)	%A	%B
0.01	90	10
7.00	10	90
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	90	10
17.00	90	10

10

【0 4 0 0】

方法 D

HPLCをWaters e2695、PDA検出器によって実施した。使用したカラムは、X-BRIDGE、C18 150×4.6mm、5ミクロンであり、カラム流速は1.00ml/minであった。移動相を使用した(A)0.1%アンモニア水溶液及び(B)アセトニトリル中の0.1%アンモニア。UVスペクトルをそのラムダMaxで記録した。以下の勾配を使用する。

20

【0 4 0 1】

【表 1 5】

時間 (分)	%A	%B
0.01	100	00
7.00	50	50
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	100	00
17.00	100	00

30

【0 4 0 2】

5.2.1.3 分取HPLC法

方法 A

分取HPLCをShimadzu UFLC、LC-20 AP及びUV検出器によって実施した。使用したカラムは、Sunfire OBD、C18 250×19mm、5ミクロンであり、カラム流速は18.00ml/minであった。移動相を使用した(A)0.1%HCL水溶液及び(B)100%アセトニトリル。UVスペクトルをそのラムダMaxで記録した。以下の勾配を使用した。

40

【0 4 0 3】

【表 16】

時間 (分)	%A	%B
0.01	90	10
7.00	10	90
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	90	10
17.00	90	10

10

【0404】

方法 B

分取 HPLC を Shimadzu UFLC、LC-20 AP 及び UV 検出器によって実施した。使用したカラムは、Sunfire OBD、C18 250×19mm、5ミクロンであり、カラム流速は 18.00ml/min であった。移動相を使用した (A) 0.1%ギ酸水溶液及び (B) アセトニトリル中の 0.1%ギ酸。UV スペクトルをそのラムダ Max で記録した。以下の勾配を使用した。

20

【0405】

【表 17】

時間 (分)	%A	%B
0.01	90	10
7.00	10	90
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	90	10
17.00	90	10

30

【0406】

方法 C

分取 HPLC を Shimadzu UFLC、LC-20 AP 及び UV 検出器によって実施した。使用したカラムは、X-BRIDGE、C18 250×19mm、5ミクロンであり、カラム流速は 18.00ml/min であった。移動相を使用した (A) 0.1%アンモニア水溶液及び (B) アセトニトリル中の 0.1%アンモニア。UV スペクトルをそのラムダ Max で記録した。以下の勾配を使用した。

40

【0407】

【表 18】

時間 (分)	%A	%B
0.01	90	10
7.00	10	90
9.00	00	100
13.00	00	100
13.01	90	10
17.00	90	10

10

【0408】

5.2.1.4 略語リスト

A c = アセチル

E t O A c = 酢酸エチル

B n = ベンジル

B o c = t e r t - ブトキシカルボニル

20

B z l = ベンジル

D B U = 1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン

D C C = 1, 3 - 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 C = ジイソプロピルカルボジイミド

D I P E A = ジイソプロピルエチルアミン

D . M . 水 = 脱塩水

D M E = 1, 2 - ジメトキシエタン

D M F = N, N - ジメチルホルムアミド

30

D M S O = ジメチルスルホキシド

E D C = 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル (d i m e t h y l a m i n o p r o p y)) カルボジイミド塩酸塩

E t ₂ O = ジエチルエーテル

H O B t = 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

I P A = イソプロピルアルコール

K H M D S = カリウムビス (トリメチルシリル) アミド

L A H = 水素化アルミニウムリチウム

L D A = リチウムジイソプロピルアミド

L H M D S = リチウムビス (トリメチルシリル) アミド

40

M O M = メトキシメチル

N a H M D S = ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド

N B S = N - ブロモスクシンイミド

P h = フェニル

P M B = p - メトキシベンジル

P y = ピリジン

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

T o l = p - トルオイル

50

【 0 4 0 9 】

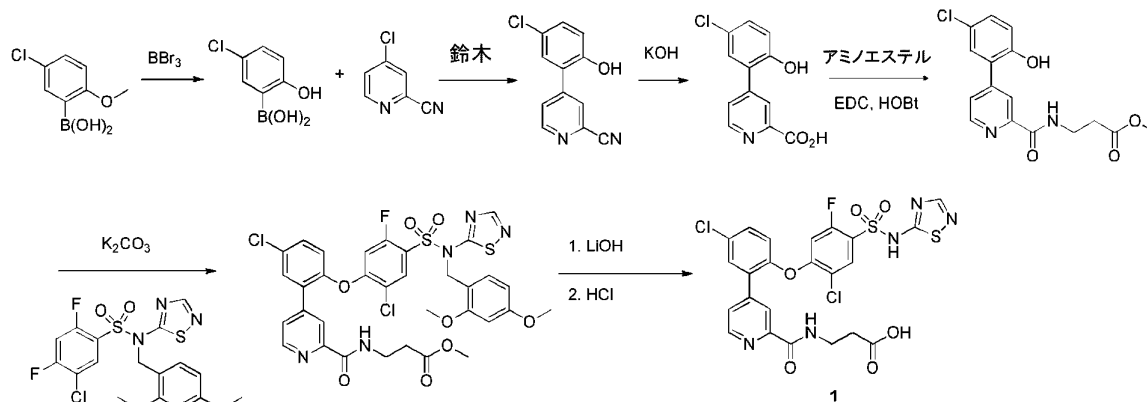
5 . 2 . 2 実施例

実施例 1 : 3 - (4 - (2 - (4 - (N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イルスルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸の合成

【 0 4 1 0 】

【 化 2 1 】

スキーム 5



10

20

【 0 4 1 1 】

ステップ 1 : (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸の調製

ジクロロメタン (1 0 0 m l) 中の 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニルボロン酸 (1 0 . 0 g 、 5 3 . 6 m m o l) の溶液を温度 5 ~ 1 0 に冷却した。上記混合物に、DCM 中の三臭化ホウ素の 1 M 溶液 1 0 0 m l を、均圧滴下漏斗を用いて 3 0 分間滴下した。次いで、生成した反応混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。反応完了後、混合物を氷冷飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (6 0 0 m l) に滴下した。生成した混合物を室温で 1 時間撹拌した。DCM 層を分離し、こうして収集した水層を 1 0 ~ 1 5 の温度に冷却した。次いで、1 N 希塩酸溶液を上記冷却水層に添加すると、沈殿が形成された。固体を減圧ろ別し、乾燥させて、生成物 9 g (収率 9 7 %) を得た。LC - MS : m / z = 1 7 0 . 9 (M + H) 。

30

【 0 4 1 2 】

ステップ 2 : 4 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピコリノニトリルの調製

I P A : トルエン (7 m l : 7 m l) 中の 4 - クロロピコリノニトリル (1 . 0 g 、 7 . 2 m m o l) の溶液に (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (1 . 4 9 g 、 8 . 6 5 m m o l) 及び炭酸カリウム (3 . 9 9 g 、 2 1 . 6 4 m m o l) を室温で順次添加した。生成した反応混合物を窒素パージによって 1 5 分間脱気した。その後、計算量のテトラキス (0 . 4 1 6 g 、 0 . 3 6 m m o l) を反応混合物に添加し、窒素パージを更に 2 0 分間継続した。次いで、生成した反応混合物を 1 0 0 で 2 0 時間還流させた。反応完了後、混合物を減圧濃縮した。生成した粗製物に水 (5 0 m l) を添加し、混合物を酢酸エチル (3 x 2 5 m l) で抽出した。混合有機抽出物を水 (2 0 m l) 、塩水 (2 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約 2 0 ~ 3 0 % 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物 0 . 8 g (収率 4 8 %) を固体として得た。LC - MS : m / z = 2 3 1 . 1 (M + H) 。

40

【 0 4 1 3 】

ステップ 3 : 4 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピコリン酸) の調製

T H F (2 0 m l) 中の 4 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピコリノニトリ

50

ル (0 . 5 g、2 . 1 7 m m o l) の溶液に水酸化カリウム (4 . 2 7 6 g、1 4 m m o l) の水 (1 0 m l) 溶液を室温で添加した。次いで、生成した反応混合物を 1 0 0 で 5 時間還流させた。反応完了後、混合物を減圧濃縮した。氷冷水を反応混合物に添加し、次いで生成した混合物を 1 N H C l で p H 3 ~ 6 に酸性化した。生成した固体沈殿をろ過し、乾燥させて、生成物 0 . 5 g (収率 9 3 %) を固体として得た。L C - M S : m / z = 2 4 9 . 8 (M + H) 。

【 0 4 1 4 】

ステップ 4 : メチル 3 - (4 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - ピコリンアミド) プロパノアート) の調製

T H F (2 0 m l) 中の 4 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピコリン酸 (0 . 6 g、2 . 4 0 m m o l) の溶液に E D C (0 . 6 9 g、3 . 6 1 m m o l) 及び H O B T (0 . 4 9 g、3 . 6 1 m m o l) を 0 で順次添加した。反応混合物を 0 で 3 0 分間撹拌した。ベータ - アラニンメチルエステル (0 . 4 0 g、2 . 8 8 m o l) を 0 で添加した。次いで、反応混合物温度を室温に上げ、2 0 時間撹拌した。反応完了後、水 (5 0 m l) を反応混合物に添加した。次いで、生成した混合物を酢酸エチル (3 x 2 5 m l) で抽出した。混合有機抽出物を水 (2 0 m l)、塩水 (2 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をジクロロメタン中の約 0 ~ 5 % メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物 0 . 7 2 g (収率 8 9 %) を得た。L C - M S : m / z = 3 3 5 . 6 (M + H) 。

【 0 4 1 5 】

ステップ 5 : メチル - 3 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) ピコリンアミド) プロパノアート) の合成

D M F (1 0 m l) 中のメチル 3 - (4 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) ピコリンアミド) プロパノアート (0 . 7 2 g、2 . 1 5 m m o l) の溶液に K₂CO₃ (0 . 5 9 g、4 . 3 m o l) を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。次いで、生成した反応混合物を室温で 1 5 分間撹拌した。次いで、上記反応混合物に計算量の 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 . 0 g、2 . 1 5 m o l) を添加した。生成した反応混合物を室温で更に 3 時間撹拌した。反応完了後、水 (1 0 m l) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 x 2 5 m l) で抽出した。混合有機抽出物を水 (2 0 m l)、塩水 (2 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約 2 0 から 2 5 % 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物 1 . 0 g (収率 6 0 %) を得た。L C - M S : m / z = 7 7 6 . 3 (M + H) 。

【 0 4 1 6 】

ステップ 6 : 3 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) ピコリンアミド) プロパン酸) の調製

T H F (1 0 m l) 中のメチル - 3 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) ピコリンアミド) プロパノアート (1 . 0 g、1 . 2 8 m m o l) の溶液に水酸化リチウム - 水和物 (0 . 2 7 g、6 . 4 3 m m o l) の水 (5 m l) 溶液を添加した。次いで、生成した反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応完了後、氷冷水を反応混合物に添加し、生成した混合物を 1 N H C l で p H 4 ~ 6 に酸性化した。生成した酸性水溶液を酢酸エチル (3 x 2 5 m l) で抽出した。混合有機抽出物を水 (2 0 m l)、塩水 (2 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフ

ィによって精製した。所望の生成物をジクロロメタン中の約 0 から 5 %メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物 1 g (収率 99 %)を得た。LC-MS : $m/z = 762.8 (M+H)$ 。

【0417】

ステップ 7 : 3 - (4 - (2 - (4 - (N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イルスルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸の調製

DCM (10 ml) 中の 3 - (4 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) ピコリンアミド) プロパン酸) (1.0 g 、 1.3 mmol) の溶液に酢酸エチル (0.5 ml) 中の塩酸の 4 N 溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で更に 2 時間撹拌した。反応完了後、ペンタン (20 ml) を反応混合物に添加すると、固体が沈殿した。こうして得られた固体をペンタン (15 ml) で 2 回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を 0.1 % HCl 水溶液 : アセトニトリル移動相を用いた分取 HPLC によって更に精製した。純粋な分取画分を蒸発脱水して、所望の生成物 0.29 g (収率 34 %) を HCl 塩として得た。LC-MS : $m/z = 612.9 (M+H)$ 。 1H NMR (DMSO - d_6) 、 9.03 (br 、 1 H) 、 8.71 (d 、 $J = 4.8$ Hz 、 1 H) 、 8.51 (s 、 1 H) 、 8.20 (s 、 1 H) 、 7.88 (d 、 $J = 7.2$ Hz 、 1 H) 、 7.80 (br 、 2 H) 、 7.60 (d 、 $J = 8.4$ Hz 、 1 H) 、 7.28 (d 、 $J = 8.4$ Hz 、 1 H) 、 7.22 (d 、 $J = 10.8$ Hz 、 1 H) 、 4.01 (br 、 2 H) 。

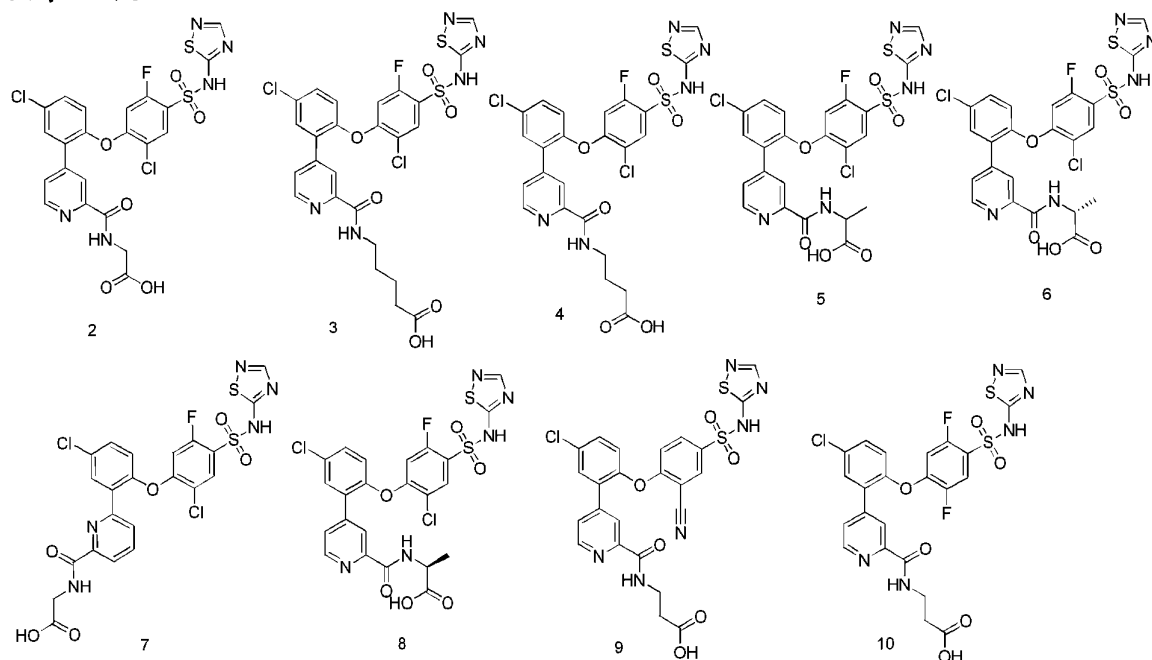
【0418】

実施例 1 で記述した合成スキームに従って以下の 9 種類の化合物を合成した。

【0419】

【化 22】

スキーム 6



【0420】

実施例 2 : 2 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) 酢酸

実施例 1 の合成で記述した手順に従って、ステップ 4 のベータ - アラニンメチルエステルをグリシンメチルエステル塩酸塩と交換して、化合物 2 を合成した。LC-MS : m/z

$z = 598.5 (M+H)$ 。 1H NMR (DMSO- d_6)、 $9.03 (t, J = 6.0 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $8.71 (d, J = 4.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $8.53 (s, 1H)$ 、 $8.19 (s, 1H)$ 、 $7.88 (d, J = 7.2 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.78 \sim 7.81 (m, 2H)$ 、 $7.60 (dd, J = 2.4, 8.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.29 (d, J = 8.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.22 (d, J = 10.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $4.00 (br, 2H)$ 。

【0421】

実施例3：5 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) ペンタン酸

化合物1の合成で記述した手順に従って、ステップ4においてベータ - アラニンメチルエステル メチル5 - アミノペンタノアートと交換して、化合物3を合成した。LC - MS： $m/z = 640.2 (M+H)$ 。

【0422】

実施例4：4 - (4 - (2 - (4 - (N - (1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) ブタン酸

化合物1の合成で記述した手順に従って、ステップ4のベータ - アラニンメチルエステルをメチル4 - アミノブタノアートと交換して、化合物4を合成した。LC - MS： $m/z = 626.6 (M+H)$ 。 1H NMR (MeOH - d_4)、 $8.65 (d, J = 4.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $8.27 (s, 1H)$ 、 $8.26 (s, 1H)$ 、 $7.91 (d, J = 6.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.74 (d, J = 4.4 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.71 (d, J = 2.4 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.60 (dd, J = 2.8, 8.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.24 (d, J = 8.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $6.94 (s, 1H)$ 、 $6.78 (d, J = 10.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $3.75 (br, 2H)$ 、 $2.41 (t, J = 7.2 \text{ Hz}, 2H)$ 、 $1.97 (t, J = 7.2 \text{ Hz}, 2H)$ 。

【0423】

実施例5：(Rac) - 2 - (4 - (2 - (4 - (N - 1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸

化合物1の合成で記述した手順に従って、ステップ4のベータ - アラニンメチルエステルをDL - アラニンメチルエステル塩酸塩と交換して、化合物5を合成した。LC - MS： $m/z = 613.8 (M+H)$ 。 1H NMR (MeOH - d_4)、 $8.65 (d, J = 5.6 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $8.27 (s, 1H)$ 、 $8.25 (s, 1H)$ 、 $7.90 (d, J = 6.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.74 (dd, J = 1.6, 4.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.70 (d, J = 2.4 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.59 (dd, J = 2.8, 8.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.23 (d, J = 8.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $6.78 (d, J = 10.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $4.63 (q, J = 7.2 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $1.56 (d, J = 7.6 \text{ Hz}, 3H)$ 。

【0424】

実施例6：(R) - 2 - (4 - (2 - (4 - (N - 1, 2, 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸

化合物1の合成で記述した手順に従って、ステップ4のベータ - アラニンメチルエステルをD - アラニンメチルエステル塩酸塩と交換して、化合物6を合成した。LC - MS： $m/z = 613.8 (M+H)$ 。 1H NMR (MeOH - d_4)、 $8.67 (d, J = 5.2 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $8.27 (s, 1H)$ 、 $8.25 (s, 1H)$ 、 $7.91 (d, J = 7.2 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.75 (dd, J = 2.0, 5.2 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.71 (d, J = 2.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.60 (dd, J = 2.4, 8.4 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $7.24 (d, J = 8.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $6.78 (d, J = 10.8 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $4.63 (q, J = 7.2 \text{ Hz}, 1H)$ 、 $1.56 (d, J = 7.6 \text{ Hz}, 3H)$ 。

【0425】

10

20

30

40

50

実施例 7 : 2 - (6 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) 酢酸

化合物 1 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 の 4 - クロロピコリノニトリルを 6 - クロロピコリノニトリルと交換して、化合物 7 を合成した。LC - MS : $m/z = 597.7$ (M + H)。 ^1H - NMR (MeOD)、 δ 8.19 (s、1 H)、 δ 8.00 ~ 8.07 (m、4 H)、 δ 7.9 s (d、 $J = 6.8$ Hz、1 H)、 δ 7.59 (dd、 $J = 2.4$ 、 8.8 Hz、1 H)、 δ 7.25 (d、 $J = 8.8$ Hz、1 H)、 δ 6.72 (d、 $J = 10.4$ Hz、1 H)、 δ 4.09 (s、2 H)。

【 0 4 2 6 】

10

実施例 8 : (S) - 2 - (4 - (2 - (4 - (N - 1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸

化合物 1 の合成で記述した手順に従って、ステップ 4 のベータ - アラニンメチルエステルを L - アラニンメチルエステル塩酸塩と交換して、化合物 8 を合成した。LC - MS : $m/z = 612.6$ (M + H)。 ^1H NMR (DMSO - d_6)、 δ 8.85 (d、 $J = 7.6$ Hz、1 H)、 δ 8.71 (d、 $J = 5.6$ Hz、1 H)、 δ 8.52 (s、1 H)、 δ 8.19 (s、1 H)、 δ 7.88 (d、 $J = 7.2$ Hz、1 H)、 δ 7.78 ~ 7.80 (m、2 H)、 δ 7.60 (dd、 $J = 2.4$ 、 8.8 Hz、1 H)、 δ 7.28 (d、 $J = 8.8$ Hz、1 H)、 δ 7.22 (d、 $J = 10.8$ Hz、1 H)、 δ 4.47 (q、 $J = 7.2$ Hz、1 H)、 δ 1.42 (d、 $J = 7.2$ Hz、3 H)。

20

【 0 4 2 7 】

実施例 9 : 3 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - シアノフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸

化合物 1 の合成で記述した手順に従って、ステップ 5 の 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドを 3 - シアノ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 4 - フルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドと交換して、化合物 9 を合成した。LC - MS : $m/z = 584.8$ (M + H)。 ^1H - NMR (MeOD)、 δ 8.63 (d、 $J = 4.8$ 1 H)、 δ 8.23 (s、1 H)、 δ 8.19 (s、1 H)、 δ 8.14 (d、 $J = 2.0$ Hz、1 H)、 δ 7.95 (dd、 $J = 2.4$ 、 8.8 Hz、1 H)、 δ 7.74 ~ 7.76 (m、2 H)、 δ 7.63 (dd、 $J = 2.4$ 、 8.8 Hz、1 H)、 δ 6.97 (d、 $J = 10.0$ Hz、1 H)、 δ 3.68 (t、 $J = 6.8$ Hz、2 H)、 δ 2.65 (t、 $J = 6.8$ Hz、2 H)。

30

【 0 4 2 8 】

実施例 10 : 3 - (4 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 , 5 - ジフルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) ピコリンアミド) プロパン酸

化合物 1 の合成で記述した手順に従って、ステップ 5 の 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドを N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドと交換して、化合物 10 を合成した。LC - MS : $m/z = 595.8$ (M + H)。 ^1H - NMR (MeOD)、 δ 8.66 (d、 $J = 4.8$ 1 H)、 δ 8.28 (s、1 H)、 δ 8.26 (s、1 H)、 δ 7.69 ~ 7.77 (m、3 H)、 δ 7.56 (dd、 $J = 2.8$ 、 8.8 Hz、1 H)、 δ 6.94 (dd、 $J = 6.4$ 、 10.0 Hz、1 H)、 δ 3.70 (t、 $J = 6.4$ Hz、2 H)、 δ 2.67 (t、 $J = 6.8$ Hz、2 H)。

40

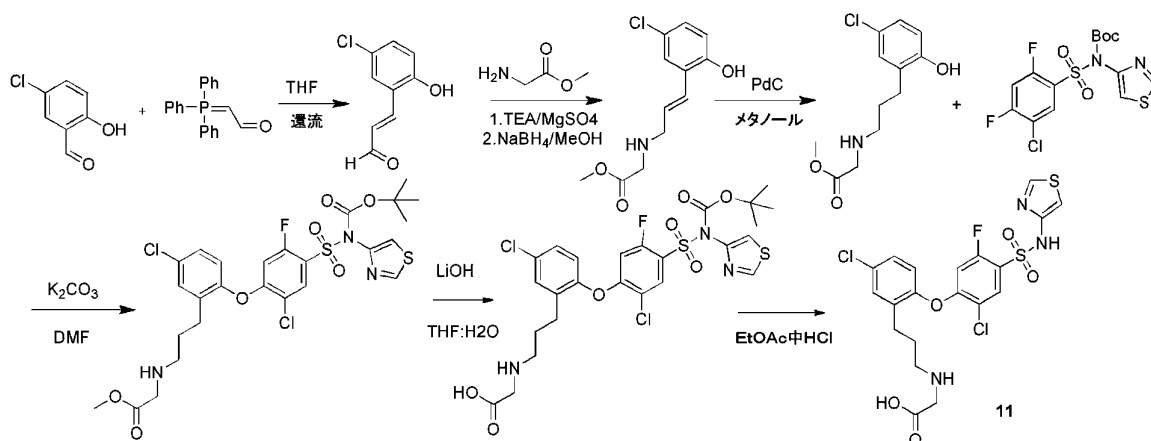
【 0 4 2 9 】

実施例 11 : 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - チ

50

アゾル - 4 - イルスルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピルアミノ) 酢酸の調製
【 0 4 3 0 】
【 化 2 3 】

スキーム 7



10

【 0 4 3 1 】

ステップ 1 : 3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアルデヒドの調製

20

THF (3 0 0 m l) 中の 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (2 0 g 、 1 2 7 m m o l) の溶液に (ホルミルメチレン) トリフェニルホスホラン (4 3 g 、 1 4 0 m m o l) を室温で添加した。生成した反応混合物を 1 0 0 で 2 0 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、水 (2 0 0 m l) 及び酢酸エチル (3 × 2 5 0 m l) で抽出した。混合有機層を水 (2 0 0 m l) 、塩水 (2 0 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約 2 0 ~ 3 0 % 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 2 0 g (収率 8 7 %) を黄色固体として得た。LC - MS : m / z = 1 8 3 . 4 (M + H) 。

【 0 4 3 2 】

30

ステップ 2 : メチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アリルアミノ) アセタートの調製

ジクロロメタン (8 0 m l) 中の 3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアルデヒド (5 g 、 2 7 m m o l) 及びグリシンメチルエステル塩酸塩 (4 . 1 g 、 3 2 m m o l) の溶液に硫酸マグネシウム (6 g 、 5 0 m m o l) 及びトリエチルアミン (1 2 m l 、 8 2 m m o l) を室温で添加した。上記反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。次いで、生成した反応混合物を減圧濃縮した。こうして得られた濃縮物をメタノール (5 0 m l) に溶解させ、温度 5 ~ 1 0 に冷却した。上記混合物に水素化ホウ素ナトリウム (3 . 0 g 、 8 2 m m o l) を 2 0 分間分割添加し、その間反応混合物の添加温度を 1 0 ~ 2 0 に維持した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、減圧濃縮した。水 (1 0 0 m l) を上記粗製物に添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 × 1 0 0 m l) で抽出した。混合有機抽出物を水 (5 0 m l) 、塩水 (5 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をジクロロメタン中の約 1 ~ 5 % メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 4 g (収率 5 8 %) を黄色固体として得た。LC - MS : m / z = 2 5 6 . 4 3 (M + H) 。

40

【 0 4 3 3 】

ステップ 3 : メチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ) アセタートの調製

メタノール (8 0 m l) 中のメチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル

50

アリルアミノ)アセタート(3.5 g、13.6 mmol)の溶液に50%水分を含む10%パラジウム担持炭素(0.145 g、1.3 mmol)を慎重に添加した。次いで、水素ガスを反応混合物中に室温で30分間バブリングさせた。反応完了後、反応混合物をセライトに通してろ過した。セライト床を幾らかのメタノールで慎重に洗浄した。こうして得られたろ液を減圧濃縮して、化合物3 g(収率85%)を無色の液体として得た後、次のステップにそのまま使用した。LC-MS: $m/z = 258.5$ (M+H)。

【0434】

ステップ4: メチル2-(3-(2-(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピルアミノ)アセタートの調製

DMF(8 ml)中のメチル2-(3-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノ)アセタート(0.7 g、2.7 mmol)の溶液に K_2CO_3 (1.2 g、8.1 mmol)を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。次いで、生成した反応混合物を室温で15分間撹拌した。上記混合物にtert-ブチル5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマート(1.22 g、2.9 mmol)を室温で添加し、生成した反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応完了後、水(10 ml)を添加し、生成した混合物を酢酸エチル(3×25 ml)で抽出した。混合有機抽出物を水(20 ml)、塩水(20 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約20から25%酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物0.6 g(収率36%)を固体として得た。LC-MS: $m/z = 648.4$ (M+H)。

【0435】

ステップ5: 2-(3-(2-(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピルアミノ)酢酸の調製

THF(10 ml)中のメチル2-(3-(2-(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピルアミノ)アセタート(0.6 g、0.9 mmol)の溶液に水酸化リチウム一水和物(0.0529 g、4.6 mmol)の水(6 ml)溶液を室温で添加した。生成した反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応完了後、氷冷水(15 ml)を反応混合物に添加し、次いで生成した混合物を1N塩酸水溶液でpH4~6に酸性化した。生成した酸性水溶液を酢酸エチル(3×25 ml)で抽出した。混合有機抽出物を水(20 ml)、塩水(20 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して化合物0.5 g(収率85%)を白色固体として得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。

【0436】

ステップ6: 2-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-チアゾル-4-イルスルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピルアミノ)酢酸の調製

ジクロロメタン(15 ml)中の2-(3-(2-(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピルアミノ)酢酸(0.5 g、0.78 mmol)の溶液に酢酸エチル(0.5 ml)中の塩酸の4N溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応完了後、ペンタン(20 ml)を反応混合物に添加すると、固体が沈殿した。溶媒層を流出させ、こうして得られた固体をペンタン(15 ml)で2回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を0.1%塩酸水溶液:アセトニトリル移動相を用いた分取HPLCによって更に精製した。分取HPLCから得られた純粋な生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物のHCl塩を得た(0.16 g、収率38%)。LC-MS: $m/z = 533.9$ (M+H)。¹H-NMR(MeOD)、

10

20

30

40

50

8.77 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.03 (d、J = 6.8 Hz、1H)、7.49 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.37 (dd、J = 2.8、8.8 Hz、1H)、7.12 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.03 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.76 (d、J = 10.8 Hz、1H)、3.8 (s、2H)、3.09 ~ 3.05 (m、2H)、2.68 (t、J = 7.6 Hz、2H)、2.04 ~ 2.01 (m、2H)。

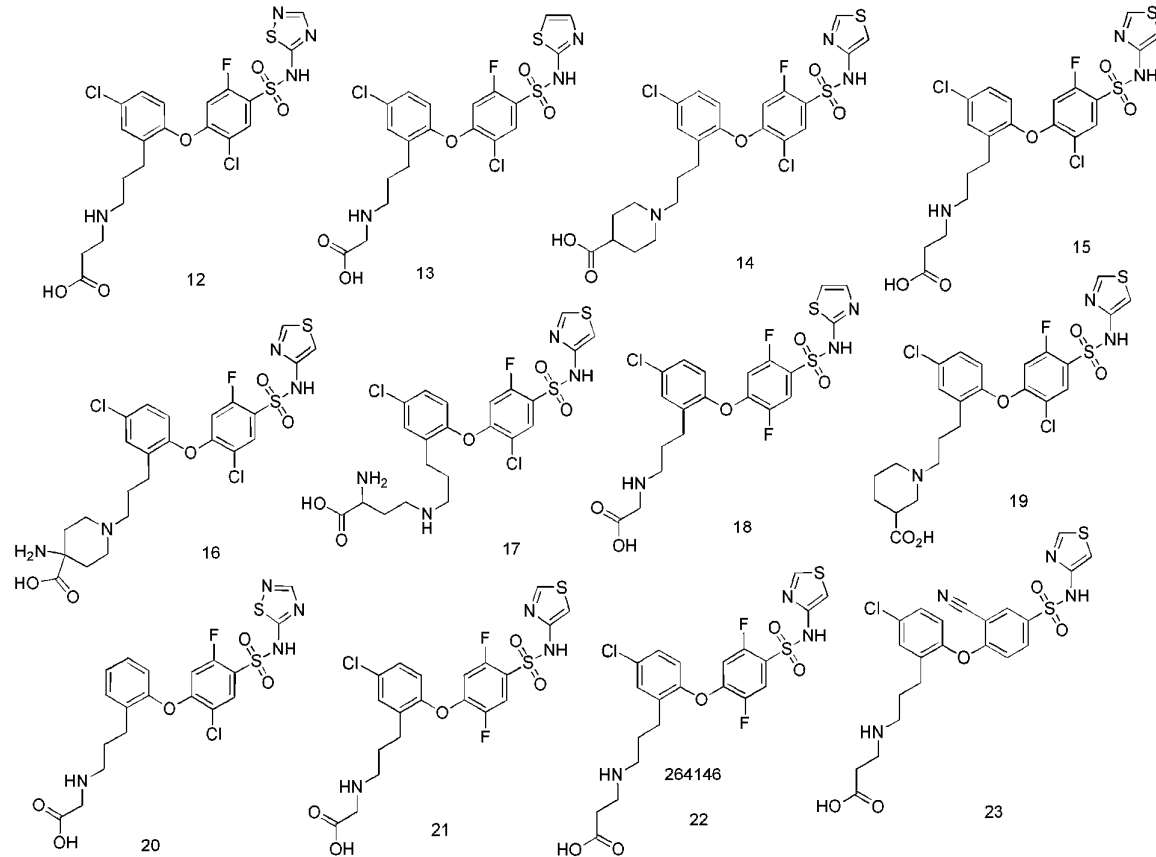
【0437】

化合物12から32を実施例11で記述した合成スキームに従って合成した。

【0438】

【化24】

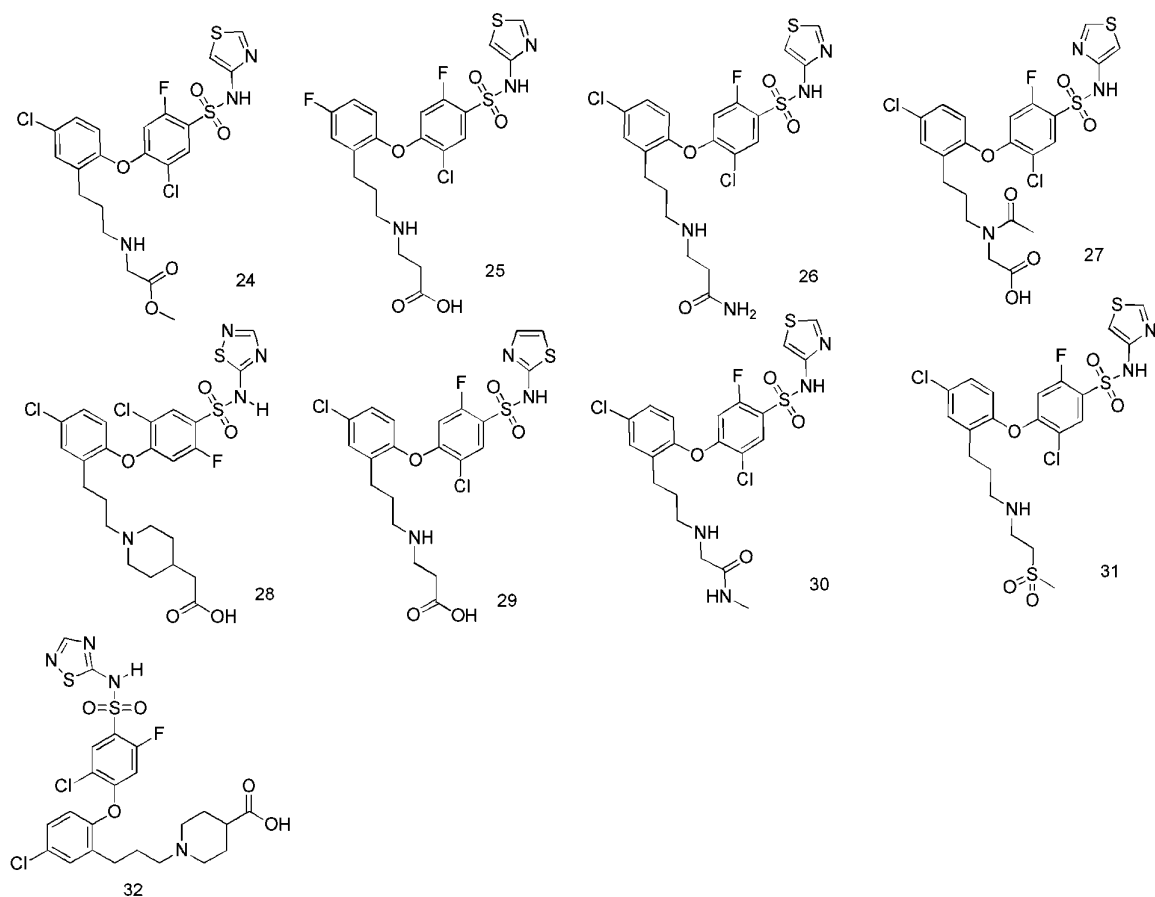
スキーム8



【0439】

【化 2 5】

スキーム 9



【 0 4 4 0 】

実施例 12 : 3 - ((3 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル)
スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロ
ピル) アミノ) プロパン酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをベ
ータアラニンメチルエステルと交換し、ステップ 4 の *tert* - ブチル 5 - クロロ - 2 ,
4 - ジフルオロフェニルスルホニル (チアゾル - 4 - イル) カルバマートを 5 - クロロ -
N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジ
アゾル - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドと交換して化合物 12 を合成した。LC - M
S : $m/z = 549.6$ ($M+H$)。 1H - NMR (MeOD)、 8.27 (s、1 H)、8.05 (d、 $J = 7.2$ Hz、1 H)、7.49 (d、 $J = 2.4$ Hz、1 H)、7.36 (dd、 $J = 2.8$ 、8.8 Hz、1 H)、7.03 (d、 $J = 8.8$ Hz、1 H)、6.78 (d、 $J = 6.4$ Hz、1 H)、3.26 (t、 $J = 6.4$ Hz、2 H)、3.08 (t、 $J = 7.6$ Hz、2 H)、2.68 ~ 2.75 (m、4 H)、2.01 ~ 2.06 (m、2 H)。

【 0 4 4 1 】

実施例 13 : 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N -
(チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) 酢
酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 4 の *tert* - ブチル 5 - クロロ
- 2 , 4 - ジフルオロフェニルスルホニル (チアゾル - 4 - イル) カルバマートを 5 - ク
ロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (チアゾル - 2
- イル) ベンゼンスルホンアミドと交換して化合物 13 を合成した。LC - MS : m/z

= 5.33.8 (M + H)。¹H-NMR (MeOD)、7.94 (d、J = 6.8 Hz、1H)、7.52 (d、J = 5.8、1H)、7.35 ~ 7.38 (dd、J = 2.4、8.8 Hz、1H)、7.33 (d、J = 4.4 Hz、1H)、7.11 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.91 ~ 6.94 (m、2H)、3.60 (s、2H)、2.80 (m、2H)、2.56 (m、2H)、1.99 (m、2H)。

【0442】

実施例 14：1 - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをメチルピペリジン - 4 - カルボキシレートと交換して、化合物 14 を合成した。LC-MS : m/z = 589.8 (M + H)。

10

【0443】

実施例 15：3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをベータアラニンメチルエステルと交換して、化合物 15 を合成した。LC-MS : m/z = 547.8 (M + H)。¹H-NMR (MeOD)、8.77 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.03 (d、J = 10.8 Hz、1H)、7.49 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.35 ~ 7.38 (m、1H)、7.12 (d、J = 2.8 Hz、1H)、7.03 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.76 (d、J = 10.4 Hz、1H)、3.26 (br、2H)、3.07 (br、2H)、2.67 ~ 2.76 (m、4H)、2.02 (br、2H)。

20

【0444】

実施例 16：4 - アミノ - 1 - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをメチル 4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピペリジン - 4 - カルボキシレートと交換して、化合物 16 を合成した。LC-MS : m/z = 602.8 (M + H)。¹H-NMR (MeOD)、8.77 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.02 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.52 (d、J = 2.8 Hz、1H)、7.36 ~ 7.38 (dd、J = 2.8、8.8 Hz、1H)、7.12 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.03 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.77 (d、J = 10.4 Hz、1H)、3.25 ~ 3.70 (m、6H)、2.67 ~ 2.71 (m、2H)、2.50 (br、2H)、2.27 (br、2H)、2.12 (br、2H)。

30

【0445】

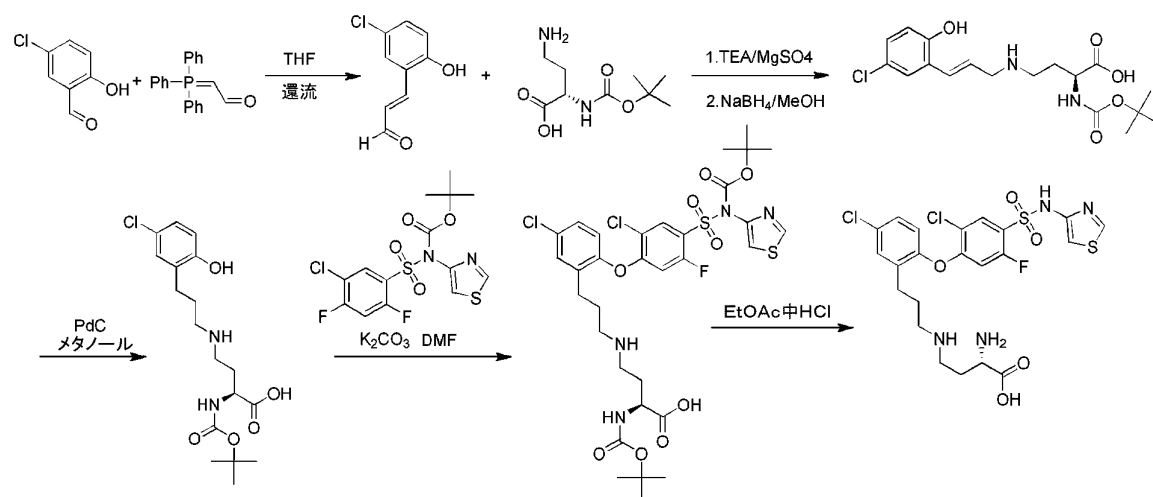
実施例 17：2 - アミノ - 4 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) ブタン酸

40

【0446】

【化 26】

スキーム 10



10

【0447】

ステップ 1 : (S) - 4 - アミノ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタン酸の調製

DMF: 水 (1 : 1、v/v、18 ml) 中の (S) - 5 - アミノ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - オキソペンタン酸 (2 g、8.1 mmol) の溶液にピリジン (1.3 ml、16.2 mmol) を添加した。生成した反応混合物を室温で 5 ~ 10 分間撹拌した。ヨードベンゼンジアセタート (3.92 g、12.1 mmol) を添加し、更に 4 時間撹拌した。反応完了後、D.M. 水 (100 ml) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 x 100 ml) で抽出した。混合有機抽出物を D.M. 水 (100 ml)、塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶして精製した。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 1.1 g (収率 62%) を褐色固体として得た。LC-MS: m/z = 219.1 (M+H)。

20

【0448】

ステップ 2 : (E) - 3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアルデヒドの調製

THF (300 ml) 中の 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (20 g、127 mmol) の溶液に (ホルミルメチレン) トリフェニルホスホラン (43 g、140 mmol) を室温で添加した。次いで、生成した反応混合物を 100 で 20 時間還流させた。反応完了後、反応混合物を室温に冷却した。D.M. 水 (200 ml) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 x 250 ml) で抽出した。混合有機抽出物を D.M. 水 (200 ml)、塩水 (200 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約 20 ~ 30 % 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 20 g (収率 87%) を黄色固体として得た。LC-MS: m/z = 183.4 (M+H)。

40

【0449】

ステップ 3 : (S, E) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アリルアミノ) ブタン酸

ジクロロメタン (80 ml) 中の 3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアルデヒド (0.5 g、3.2 mmol) 及び (S) - 4 - アミノ - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (0.769 g、3.52 mmol) の溶液に硫酸マグネシウム (0.77 g、6.4 mmol) 及びトリエチルアミン (1.34 ml、9.615 mmol) を室温で添加した。上記反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。次い

50

で、生成した反応混合物を減圧濃縮した。こうして得られた濃縮物をメタノール（20 ml）に溶解させ、温度5～10℃に冷却した。上記混合物に水素化ホウ素ナトリウム（0.36 g、9.61 mmol）を10分間分割添加し、その間反応混合物の添加温度を10～20℃に維持した。添加完了後、生成した反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮した。D.M.水（40 ml）を上記粗製物に添加し、生成した混合物を酢酸エチル（3×60 ml）で抽出した。混合有機抽出物をD.M.水（50 ml）、塩水（50 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をジクロロメタン中の約1～5%メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物0.4 g（収率32.5%）を褐色液体として得た。LC-MS：m/z = 385.2（M+H）。

10

【0450】

ステップ4：（S）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4-（3-（5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル）プロピルアミノ）ブタン酸

メタノール（10 ml）中の（S，E）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4-（3-（5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル）アリルアミノ）ブタン酸（0.4 g、13.6 mmol）の溶液に50%水分を含む10%パラジウム担持炭素（0.120 g、1.3 mmol）を慎重に添加した。次いで、水素ガスを反応混合物中に室温で15～20分間バブリングさせた。反応完了後、反応混合物をcelite hyflowに通してろ過した。セライト床を幾らかのメタノールで慎重に洗浄した。こうして得られたろ液を減圧濃縮して、所望の化合物0.35 g（収率87.06%）を無色液体として得た。LC-MS：m/z = 387.4（M+H）。

20

【0451】

注：この特別なステップでは、本発明者らは、脱塩素の発生も認めた。その割合は可変のままであった。したがって、このステップを注意して監視し、完了後すぐに詳細に調べた。

【0452】

ステップ5：（S）-4-（3-（2-（4-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-（チアゾル-4-イル）スルファモイル）-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ）-5-クロロフェニル）プロピルアミノ）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ブタン酸

30

DMF（0.7 ml）中の（S）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-4-（3-（5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル）プロピルアミノ）ブタン酸（0.350 g、2.7 mmol）の溶液にK₂CO₃（0.375 g、2.7 mmol）を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。次いで、生成した反応混合物を室温で15分間攪拌した。上記混合物にtert-ブチル5-クロロ-2，4-ジフルオロフェニルスルホニル（チアゾル-4-イル）カルバマート（0.408 g、0.99 mmol）を添加し、生成した反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応完了後、D.M.水（20 ml）を添加し、生成した混合物を酢酸エチル（3×30 ml）で抽出した。混合有機抽出物を氷冷水（100 ml）、塩水（50 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をDCM中の約1から2%メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物0.4 g（収率56.8%）を褐色液体として得た。LC-MS：m/z = 777.6（M+H）。

40

【0453】

ステップ6：（S）-2-アミノ-4-（3-（5-クロロ-2-（2-クロロ-5-フルオロ-4-（N-チアゾル-4-イルスルファモイル）フェノキシ）フェニル）プロピルアミノ）ブタン酸の調製

ジクロロメタン（10 ml）中の（S）-4-（3-（2-（4-（N-（tert-ブトキシカルボニル）-N-（チアゾル-4-イル）スルファモイル）-2-クロロ-5

50

-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピルアミノ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(0.4g、0.78mmol)の溶液に酢酸エチル(2ml)中の塩酸の4N溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応完了後、ペンタン(20ml)を反応混合物に添加すると、固体が沈殿した。溶媒層を流出させ、こうして得られた固体をペンタン(15ml)で2回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を0.1%ギ酸水溶液：アセトニトリル移動相を用いた分取HPLCによって更に精製した。分取HPLCから得られた純粋な生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物をHCl塩(0.0253g、収率8.6%)として得た。LC-MS： m/z = 576.8 (M+H)。

【0454】

実施例18：2-((3-(5-クロロ-2-(2,5-ジフルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ4のtert-ブチル5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートをN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミドと交換して化合物18を合成した。LC-MS： m/z = 517.8 (M+H)。¹H-NMR(MeOD)、7.81~7.85(dd、J=6.4、10.4Hz、1H)、7.46(d、J=6.4、1H)、7.31~7.34(dd、J=2.8、8.8Hz、1H)、7.17(d、J=4.8Hz、1H)、6.99(d、J=8.4Hz、1H)、6.86~6.90(dd、J=6.4、10.0Hz、1H)、6.81(d、J=4.8Hz、1H)、3.92(s、2H)、3.08~3.12(m、2H)、2.75(t、J=8.0Hz、2H)、2.03~2.08(m、2H)。

【0455】

実施例19：1-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)ピペリジン-3-カルボン酸

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ2のグリシンメチルエステルをメチルピペリジン-3-カルボキシラートと交換して、化合物19を合成した。LC-MS： m/z = 589.8 (M+H)。

【0456】

実施例20：2-((3-(2-(4-(N-(1,2,4-チアジアゾル-5-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ1の5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを2-ヒドロキシベンズアルデヒドと交換して、化合物20を合成した。LC-MS： m/z = 500.8 (M+H)。¹H-NMR(MeOD)、8.90(s、2H)、8.51(s、1H)、7.97(d、J=7.2Hz、1H)、7.41~7.44(dd、J=1.6、7.2Hz、1H)、7.26~7.34(m、2H)、7.07(dd、J=1.2、8.0Hz、1H)、6.81(d、J=10.8Hz、1H)、3.89(s、2H)、2.93(br、2H)、2.57~2.61(m、2H)、1.92(br、2H)。

【0457】

実施例21：2-((3-(5-クロロ-2-(2,5-ジフルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ4のtert-ブチル5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートをtert-ブチル2,4,5-トリフルオロフェニル(trifluorophenylsulfonyl)スルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートと交換して化合物21を合成した。LC-MS： m/z = 517.8 (M+H)。¹H-NMR(MeOD)、8.

10

20

30

40

50

7.7 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.79 ~ 7.83 (dd、J = 6.4、10.0 Hz、1H)、7.47 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.32 ~ 7.35 (dd、J = 2.4、8.4 Hz、1H)、7.11 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.02 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.85 ~ 6.89 (dd、J = 6.4、10.4 Hz、1H)、3.92 (s、2H)、3.09 ~ 3.16 (m、2H)、2.73 (t、J = 7.6 Hz、2H)、1.99 ~ 2.07 (m、2H)。

【0458】

実施例 22：3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをベータアラニンメチルエステルと交換し、ステップ 4 のtert - ブチル 5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル - 4 - イル)カルバマートをtert - ブチル 2, 4, 5 - トリフルオロフェニルスルホニル(チアゾル - 4 - イル)カルバマートと交換して化合物 22 を合成した。LC - MS : m/z = 531.8 (M + H)。¹H - NMR (MeOD)、8.78 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.79 ~ 7.83 (dd、J = 6.4、10.4 Hz、1H)、7.47 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.32 ~ 7.35 (dd、J = 2.4、8.4 Hz、1H)、7.11 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.01 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.85 ~ 6.90 (dd、J = 6.4、10.4 Hz、1H)、3.27 (t、J = 6.8 Hz、2H)、3.07 (t、J = 8.0 Hz、2H)、2.71 ~ 2.78 (m、4H)、1.97 ~ 2.05 (m、2H)。

【0459】

実施例 23：3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - シアノ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをベータアラニンメチルエステルと交換し、ステップ 4 のtert - ブチル 5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル - 4 - イル)カルバマートをtert - ブチル(3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル)スルホニル(チアゾル - 4 - イル)カルバマートと交換して化合物 23 を合成した。LC - MS : m/z = 520.9 (M + H)。¹H - NMR (MeOD)、8.77 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.30 (d、J = 2.0 Hz、1H)、8.03 (dd、J = 2.4、9.2 Hz、1H)、7.52 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.39 (dd、J = 2.8、8.8 Hz、1H)、7.16 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.14 (s、1H)、6.96 (d、J = 9.2 Hz、1H)、3.09 (t、J = 6.8 Hz、2H)、3.09 (t、J = 8.0 Hz、2H)、2.76 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.69 (t、J = 8.0 Hz、2H)、1.99 ~ 2.07 (m、2H)。

【0460】

実施例 24：メチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)アセタート

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、メチルエステルの加水分解(ステップ 5)なしに化合物 24 を合成した。LC - MS : m/z = 548.4 (M + H)。¹H - NMR (MeOD)、8.77 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.02 (d、J = 6.8 Hz、1H)、7.49 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.35 ~ 7.38 (dd、J = 2.4、8.4 Hz、1H)、7.12 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.02 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.75 (d、J = 10.4 Hz、1H)、3.99 (s、2H)、3.85 (s、3H)、3.08 ~ 3.12 (m、2H)、2.68 (t、J = 7.6 Hz、2H)、2.00 ~ 2.08 (m、2H)。

【0461】

実施例 25 : 3 - ((3 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) - 5 - フルオロフェニル) プロピル) アミノ) プロパン酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 1 の 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒドを 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒドと交換し、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをベータアラニンメチルエステルと交換して、化合物 25 を合成した。LC - MS : $m/z = 531.9$ ($M + H$)。 1H - NMR (MeOD)、8.77 (d、 $J = 2.4$ Hz、1 H)、8.01 (d、 $J = 6.8$ Hz、1 H)、7.23 (dd、 $J = 2.4$ 、8.8 Hz、1 H)、7.11 ~ 7.13 (m、3 H)、6.65 (d、 $J = 10.8$ Hz、1 H)、3.25 (t、 $J = 6.8$ Hz、2 H)、3.06 (t、 $J = 8.0$ Hz、2 H)、2.73 (t、 $J = 6.4$ Hz、2 H)、2.66 (t、 $J = 7.6$ Hz、2 H)、1.99 ~ 2.03 (m、2 H)。

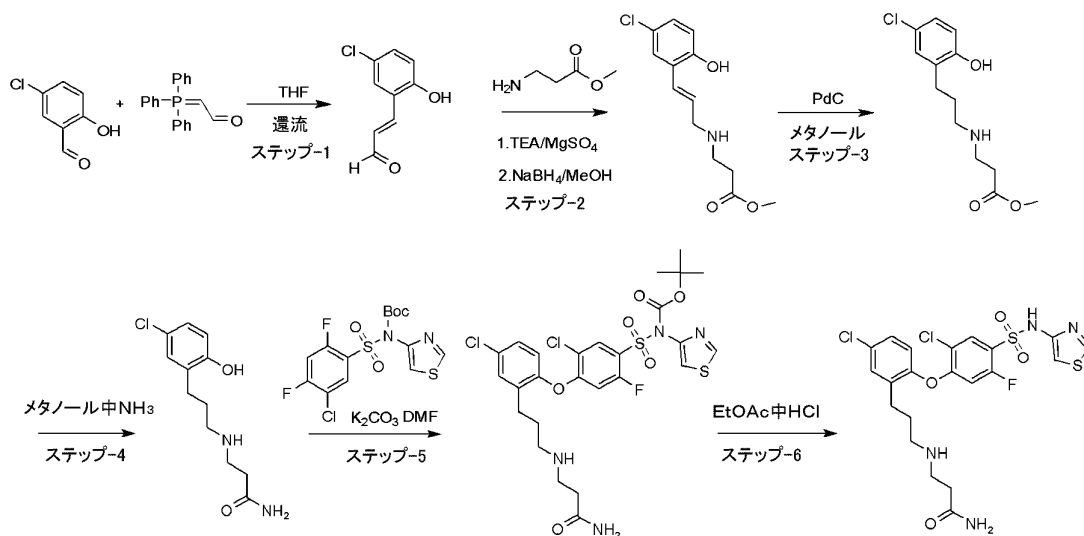
【 0 4 6 2 】

実施例 26 : 3 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) プロパンアミド

【 0 4 6 3 】

【 化 2 7 】

スキーム 11



【 0 4 6 4 】

ステップ 1 : 3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアルデヒドの調製

THF (300 ml) 中の 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (20 g、127 mmol) の溶液に (ホルミルメチレン) トリフェニルホスホラン (43 g、140 mmol) を室温で添加した。次いで、生成した反応混合物を 100 で 20 時間還流させた。反応完了後、反応混合物を室温に冷却した。水 (200 ml) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 × 250 ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (200 ml)、塩水 (200 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約 20 ~ 30 % 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 20 g (収率 87 %) を黄色固体として得た。LC - MS : $m/z = 181.34$ ($M - H$)。

【 0 4 6 5 】

ステップ 2 : メチル 3 - [3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アリルアミノ

〕プロパノアート)の調製

DCM (20 ml) 中の 3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアルデヒド (1.0 g、5.47 mmol) 及び - アラニンメチルエステル塩酸塩 (0.917 g、6.57 mmol) の溶液に硫酸マグネシウム (1.317 g、1.09 mmol) 及び TEA (2.3 ml、16.41 mmol) を室温で添加し、生成した反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧濃縮した。こうして得られた濃縮物をメタノール (20 ml) に溶解させ、5 ~ 10 に冷却した。この冷たい反応混合物に、次いで、ナトリウムボロハイドレート (borohydrate) (0.620 g、16.41 mmol) を 10 ~ 20 分間分割添加し、添加中の温度を 10 ~ 20 に維持した。添加完了後、生成した反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応完了後、それを減圧濃縮した。生成した粗製物に水 (50 ml) を添加し、混合物を EtOAc (3 x 25 ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (20 ml)、塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物を DCM 中の約 1 ~ 5 % メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 0.9 g (収率 61 %) を白色固体として得た。LC-MS: $m/z = 270.6$ (M + H)。

【0466】

ステップ 3: メチル 3 - [3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ] プロパノアート) の調製

メタノール (20 ml) 中の 3 - [3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アリルアミノ] プロパノアート) (0.35 g、1.3 mmol) の溶液に 50 % 水分を含む 10 % パラジウム担持炭素 (0.104 g、0.065 mmol) を慎重に添加した。次いで、水素ガスを反応混合物中に室温で 30 分間バブリングさせた。反応混合物を酢酸エチルを移動相として用いた TLC によって監視した。反応完了後、反応混合物をセライトに通してろ過した。セライト床を幾らかのメタノールで慎重に洗浄した。こうして得られたる液を減圧濃縮して、所望の化合物無色液体 0.3 g (収率 85 %) を得た。 $m/z = 272.6$ (M + H)。

【0467】

ステップ 4: 3 - [3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ] プロパンアミド) の調製

メタノール性アンモニア (10 mL) 中のメチル 3 - [3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ] プロパノアート) (0.3 g、1.08 mmol) の溶液を封管 (35 mL) 中で 100 で 12 時間加熱した。反応完了後、メタノールを減圧蒸発させた。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約 30 ~ 40 % 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 0.16 g (収率 33.9 %) を無色液体として得た。 $m/z = 257.2$ (M + H)。

【0468】

ステップ 5: メチル 3 - (3 - (2 - (4 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピルアミノ) プロパノアートの調製

DMF (2 ml) 中の 3 - [3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ] プロパノアート) (0.09 g、0.35 mmol) の溶液に K_2CO_3 (0.145 g、1.05 mmol) を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。生成した反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。上記混合物に tert - ブチル 5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル (チアゾル - 4 - イル) カルバマート (0.143 g、0.35 mmol) を添加し、生成した混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応完了後、水 (10 ml) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 x 25 ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (20 ml)、塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。

所望の生成物をヘキサン中の約 20 から 25 % 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 0.15 g (収率 66.2 %) を固体として得た。この材料を更に精製も分析もせず次のステップに使用した。この材料を次のステップにそのまま使用した。

【0469】

ステップ 6 : 3 - (3 - (5 - クロロ - 2 (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - チアゾル - 4 - イルスルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピルアミノ) プロパンアミドフルオロフェニルスルホニル (チアゾル - 4 - イル) カルバマートの調製

ジクロロメタン (5 ml) 中の 3 - (3 - (2 - (4 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピルアミノ) プロパノアート (0.15 g、0.23 mmol) の溶液に酢酸エチル (0.5 ml) 中の塩酸の 4 N 溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応完了後、ペンタン (20 ml) を反応混合物に添加すると、固体が沈殿した。溶媒層を流出させ、こうして得られた固体をペンタン (15 ml) で 2 回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を 0.1 % 酢酸水溶液 : アセトニトリル移動相を用いた分取 HPLC によって更に精製した。分取 HPLC から得られた純粋な生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物を HCl 塩 (0.009 g、収率 7.1 %) として得た。LC-MS : m/z = 548.8 (M + H)。1H-NMR (MeOD)、8.75 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.01 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.48 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.34 ~ 7.37 (dd、J = 2.4、8.8 Hz、1H)、7.06 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.01 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.73 (d、J = 10.4 Hz、1H)、3.22 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.02 ~ 3.06 (m、2H)、2.62 ~ 2.70 (m、4H)、1.99 ~ 2.03 (m、2H)。

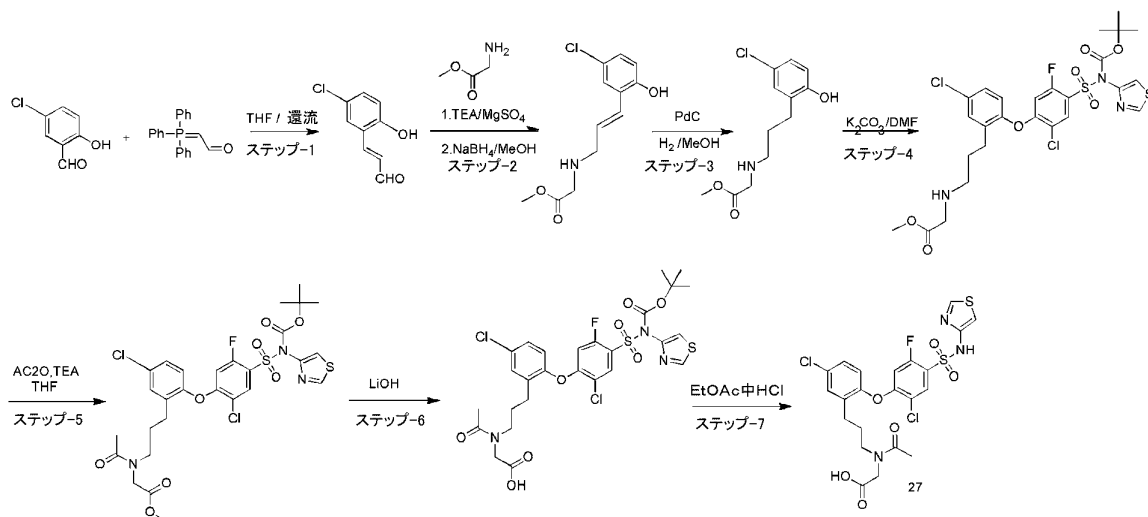
【0470】

実施例 27 : 2 - (N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アセトアミド) 酢酸

【0471】

【化 28】

スキーム 12



【0472】

ステップ 1 : (E) - 3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアルデヒドの調製

10

20

30

40

50

THF (300 ml) 中の 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (20 g、127 mmol) の溶液に (ホルミルメチレン) トリフェニルホスホラン (43 g、140 mmol) を室温で添加した。次いで、生成した反応混合物を 100 で 20 時間還流させた。反応完了後、反応混合物を室温に冷却した。水 (200 ml) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 × 250 ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (200 ml)、塩水 (200 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約 20 ~ 30 % 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 20 g (収率 87 %) を黄色固体として得た。LC - MS : m/z = 183 . 4 (M + H)。

10

【0473】

ステップ 2 : (E) - メチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アリルアミノ) アセタートの調製

ジクロロメタン (20 ml) 中の (E) - 3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアルデヒド (1.0 g、5.4 mmol) 及びグリシンメチルエステル塩酸塩 (0.590 g、6.55 mmol) の溶液に硫酸マグネシウム (1.5 g、10.9 mmol) 及びトリエチルアミン (2.28 ml、16.38 mmol) を室温で添加した。上記反応混合物を室温で 12 時間撹拌した。次いで、生成した反応混合物を減圧濃縮した。こうして得られた濃縮物をメタノール (20 ml) に溶解させ、温度 5 ~ 10 に冷却した。上記混合物に水素化ホウ素ナトリウム (0.606 g、16.38 mmol) を 10 分間分割添加し、その間反応混合物の添加温度を 10 ~ 20 に維持した。添加完了後、生成した反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧濃縮した。水 (40 ml) を上記粗製物に添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 × 60 ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (50 ml)、塩水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をジクロロメタン中の約 2 ~ 3 % メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 0.8 g (収率 57.4 %) を褐色液体として得た。LC - MS : m/z = 256 . 07 (M + H)。

20

【0474】

ステップ 3 : メチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ) アセタートの調製

メタノール (50 ml) 中の (E) - メチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アリルアミノ) アセタート (0.8 g、3.13 mmol) の溶液に水酸化パラジウム (0.199 g、0.09 mmol) を慎重に添加した。次いで、水素ガスを反応混合物中に室温で 30 分間バブリングさせた。反応完了後、反応混合物をセライトに通してろ過した。セライト床を幾らかのメタノールで慎重に洗浄した。こうして得られたろ液を減圧濃縮して、化合物 0.7 g (収率 86.81 %) を無色液体として得た。LC - MS : m/z = 258 . 07 (M + H)。

30

【0475】

ステップ 4 : メチル 2 - (3 - (2 - (4 - (N - (tert - ブトキシカルボニル) - N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピルアミノ) アセタートの調製

DMF (7 ml) 中のメチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ) アセタート (0.7 g、2.72 mmol) の溶液に K₂CO₃ (1.12 g、8.17 mmol) を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。次いで、生成した反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。上記混合物に tert - ブチル 5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル (チアゾル - 4 - イル) カルバマート (1.22 g、2.996 mmol) を添加し、生成した反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応完了後、水 (20 ml) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。混合

40

50

有機抽出物を水 (20 ml)、塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して化合物 0.54 g (収率 30.64%) を白色固体として得た。LC-MS: $m/z = 646.20$ (M-H)。

【0476】

ステップ5: メチル 2-(N-(3-(2-(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピル)アセトアミド)アセタートの調製

THF (5 ml) 中のメチル 2-(3-(2-(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピルアミノ)アセタート (0.35 g、0.54 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.22 ml、1.62 mmol) を添加した。生成した反応混合物を 0 で 5~10 分間撹拌した。無水酢酸 (0.102 ml、1.08 mmol) を 0 で添加した。次いで、生成した反応混合物を 80 で 12 時間還流させた。反応混合物に水 (30 ml) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 x 50 ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (30 ml)、塩水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶして精製した。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 0.35 g (収率 94.01%) を褐色固体として得た。LC-MS: $m/z = 690.5$ (M+H)。

【0477】

ステップ6: 2-(N-(3-(2-(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピル)アセトアミド)酢酸の調製

THF (5 ml) 中のメチル 2-(N-(3-(2-(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピル)アセトアミド)アセタート (0.35 g、0.50 mmol) の溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.212 g、5.07 mmol) の水 (0.5 ml) 溶液を室温で添加した。生成した反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応完了後、氷冷水 (15 ml) を反応混合物に添加し、次いで生成した混合物を 1 N 塩酸水溶液で pH 4~6 に酸性化した。生成した酸性水溶液を酢酸エチル (3 x 25 ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (20 ml)、塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して化合物 0.3 g (収率 87.49%) を白色固体として得た。この材料を更に精製も分析もせずに次のステップにそのまま使用した。LC-MS: $m/z = 676.41$ (M+H)。

【0478】

ステップ7: 2-(N-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-チアゾル-4-イルスルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アセトアミド)酢酸の調製

ジクロロメタン (4 ml) 中の 2-(N-(3-(2-(4-(N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピル)アセトアミド)酢酸 (0.3 g、0.44 mmol) の溶液に酢酸エチル (1 ml) 中の塩酸の 4 N 溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応完了後、ペンタン (20 ml) を反応混合物に添加すると、固体が沈殿した。溶媒層を流出させ、こうして得られた固体をペンタン (15 ml) で 2 回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を 0.1% 塩酸水溶液: アセトニトリル移動相を用いた分取 HPLC によって更に精製した。分取 HPLC から得られた純粋な生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物を HCl 塩 (0.060 g、収率 23.47%) として得た。LC-MS: $m/z = 575.92$ (M+H)。

【0479】

実施例 28: 2-(1-(3-(2-(4-(N-(1,2,4-チアジアゾル-5-イ

10

20

30

40

50

ル)スルファモイル)-2-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-5-クロロフェニル)プロピル)ピペリジン-4-イル)酢酸

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ2のグリシンメチルエステルをメチル2-(ピペリジン-4-イル)アセタートと交換し、ステップ4のtert-ブチル5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾル-5-イル)ベンゼンスルホンアミドと交換して化合物28を合成した。LC-MS: $m/z = 601.2$ (M+H)。

【0480】

実施例29: 3-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)プロパン酸

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ2のグリシンメチルエステルをベータアラニンメチルエステルと交換し、ステップ4のtert-ブチル5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートを5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミドと交換して化合物29を合成した。LC-MS: $m/z = 547.9$ (M+H)。¹H-NMR (MeOD)、8.05 (d、J = 6.8 Hz、1H)、7.49 (d、J = 2.8 Hz、1H)、7.34 (dd、J = 2.4、8.4 Hz、1H)、7.17 (d、J = 4.4 Hz、1H)、7.02 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.80 (d、J = 4.4 Hz、1H)、6.75 (d、J = 10.4 Hz、1H)、3.14 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.04 (t、J = 8.0 Hz、2H)、2.71 (t、J = 8.0 Hz、2H)、2.49 (t、J = 6.4 Hz、2H)、2.00 ~ 2.03 (m、2H)。

【0481】

実施例30: 2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)-N-メチルアセトアミド

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ2のグリシンメチルエステルを2-アミノ-N-メチルアセトアミドと交換して、化合物30を合成した。LC-MS: $m/z = 547.1$ (M+H)。¹H-NMR (MeOD)、8.77 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.01 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.48 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.35 (dd、J = 2.4、8.4 Hz、1H)、7.10 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.02 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.73 (d、J = 10.4 Hz、1H)、3.70 (s、2H)、2.97 ~ 3.02 (m、2H)、2.80 (s、3H)、2.65 ~ 2.69 (m、2H)、1.96 ~ 2.06 (m、2H)。

【0482】

実施例31: 5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(3-((2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ2のグリシンメチルエステルを2-(メチルスルホニル)エタンアミンと交換して、化合物31を合成した。LC-MS: $m/z = 581.8$ (M+H)。¹H-NMR (MeOD)、8.77 (d、J = 2.4 Hz、1H)、8.02 (d、J = 6.8 Hz、1H)、7.48 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.36 (dd、J = 2.8、8.8 Hz、1H)、7.10 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.02 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.73 (d、J = 10.4 Hz、1H)、3.33 ~ 3.50 (m、4H)、3.03 (s、3H)、2.99 ~ 3.01 (m、2H)、2.65 ~ 2.68 (m、2H)、1.95 ~ 2.03 (m、2H)。

【0483】

10

20

30

40

50

実施例 32 : 1 - (3 - (2 - (4 - (N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) スルファモイル) - 2 - クロロ - 5 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロフェニル) プロピル) ピペリジン - 4 - カルボン酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをメチルピペリジン - 4 - カルボキシラートと交換し、ステップ 4 の *tert* - ブチル 5 - クロロ - 2 , 4 - ジフルオロフェニルスルホニル (チアゾル - 4 - イル) カルバマートを 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾル - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドと交換して化合物 32 を合成した。LC - MS : $m/z = 589.6$ ($M + H$)。

【 0 4 8 4 】

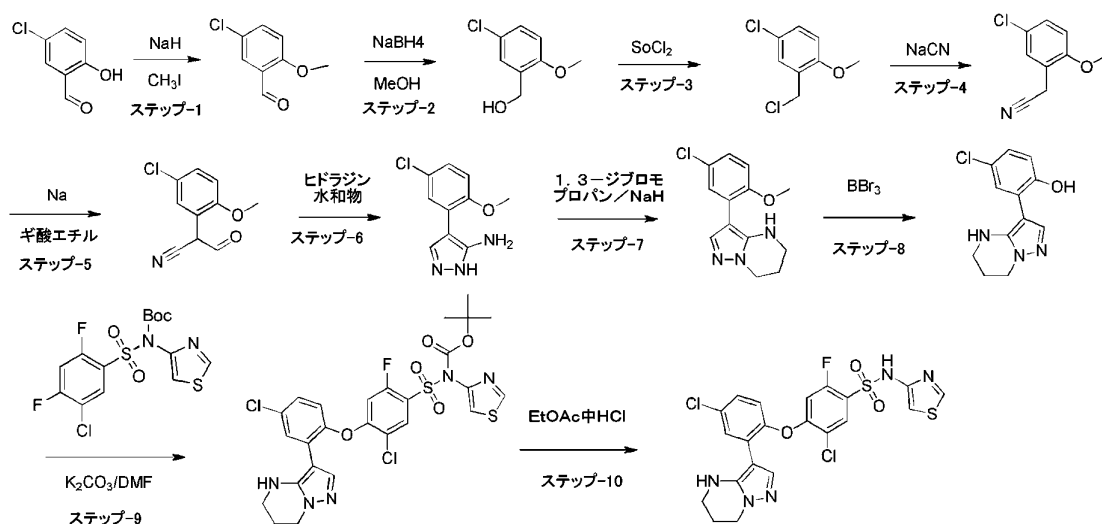
10

実施例 33 : 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 3 - イル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 8 5 】

【 化 2 9 】

スキーム 13



20

30

【 0 4 8 6 】

ステップ 1 : 5 - クロロ - 2 - メトキシベンズアルデヒドの調製

DMF (70 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (20 g、128 mmol) の溶液を温度 5 ~ 10 °C に冷却した。水素化ナトリウム (7.69 g、192 mmol) を上記溶液に 20 分間分割添加した。次いで、ヨウ化メチル (23.8 mL、384 mmol) をその温度を 15 °C 未満に維持しながら上記反応混合物に滴下した。添加終了後、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。その後、反応混合物を冷たい飽和塩化アンモニウム溶液 (250 mL) に注いで、白色沈殿を得た。こうして形成された沈殿をろ別し、減圧乾燥させた。生成した固体をペンタン : ジエチルエーテル (4 : 1) 100 mL と一緒にすりつぶして、所望の化合物 18 g (収率 82.58%) を白色固体として得た。LC - MS : $m/z = 170.1$ ($M + H$)。

40

【 0 4 8 7 】

ステップ 2 : (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) メタノールの調製

メタノール (100 mL) 中の 5 - クロロ - 2 - メトキシベンズアルデヒド (18 g、105.8 mmol) の溶液を温度 5 ~ 10 °C に冷却した。上記溶液に水素化ホウ素ナトリウム (11.8 g、317 mmol) を 30 分間分割添加した。添加完了後、生成した反応混合物を室温で約 2 時間攪拌した。酢酸エチル : ヘキサン (1 : 1) を移動相として用いた TLC によって反応を監視した。反応完了後、それを減圧濃縮した。生成した粗製

50

物に冷水 (200 ml) を添加して、白色沈殿を得た。こうして形成された沈殿をろ過し、乾燥させて、所望の化合物 16 g (収率 87.8%) を白色固体として得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。

【0488】

ステップ3: 4 - クロロ - 2 - (クロロメチル) - 1 - メトキシベンゼンの調製

DCM (100 ml) 中の 5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) メタノール (16 g、94 mmol) の溶液を温度 5 ~ 10 に冷却した。上記溶液に塩化チオニル (11 ml、140 mmol) を 30 分間滴下した。添加完了後、生成した反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応完了後、それを減圧濃縮した。生成した粗製物に冷水 (150 ml) を添加して、白色沈殿を得た。こうして形成された沈殿をろ別し、減圧乾燥させて、所望の化合物 12 g (収率 67.9%) を白色固体として得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。

10

【0489】

ステップ4: 2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) アセトニトリルの調製

DMSO (60 ml) 中の 4 - クロロ - 2 - (クロロメチル) - 1 - メトキシベンゼン (12 g、63.15 mmol) の溶液にシアン化ナトリウム (4.4 g、95.6 mmol) を室温で慎重に添加した。次いで、上記反応混合物を 100 で 3 時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を冷水 (200 ml) に注いで沈殿を得た。こうして形成された沈殿をろ別し、減圧乾燥させて、所望の化合物 10 g (収率 87.46%) をオフホワイト固体として得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。

20

【0490】

ステップ5: 2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - オキソプロパンニトリルの調製

ギ酸エチル (50 ml) 中の 2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) アセトニトリル (10 g、47.84 mmol) の溶液にナトリウム金属 (4.4 g、95.6 mmol) を室温で添加した。生成した反応混合物を 100 で 3 時間加熱した。反応完了後、それを室温に冷却し、水 (100 ml) 及びジクロロメタン (100 ml) を反応混合物に添加し、濃塩酸を用いて溶液を pH 3 に調節した。層分離させ、水層をジクロロメタン (2 x 100 ml) で抽出した。混合有機物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (150 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、ろ過し、減圧蒸発させた。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をジクロロメタン中の約 0.7 から 0.9% メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 9 g (収率 77.94%) を白色固体として得た。LC-MS: m/z = 208.0 (M-H)。

30

【0491】

ステップ6: 4 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 1H - ピラゾル - 5 - アミンの調製

エタノール (90 ml) 中の 2 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 3 - オキソプロパンニトリル (9 g、43 mmol) の溶液にヒドラジン水和物 (4.3 g、86.12 mmol) 及び氷酢酸 (2.7 ml、51.6 mmol) を室温で添加した。次いで、反応混合物を 3 時間加熱還流させた。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml) でクエンチした。生成した混合物をジクロロメタン (3 x 100 ml) で抽出した。混合有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をジクロロメタン中の約 0.9 から 1.1% メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 7 g (収率 72.8%) を白色固体として得た。LC-MS: m/z = 224.1 (M+H)。

40

【0492】

ステップ7: 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジンの調製

50

無水DMF (15 mL) 中の4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾル-5-アミン (3 g、13.45 mmol) の溶液を温度5~10 に冷却した。水素化ナトリウム (0.806 g、20.17 mmol) を上記溶液に30分間分割添加した。生成した反応混合物を5~10 で30分間攪拌し、その後、1,3-ジブロモプロパン (1.78 mL、17.48 mmol) を上記混合物に滴下した。生成した反応混合物を100 で4時間加熱した。反応完了後、溶液を冷水 (100 mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (3 x 100) で抽出した。混合有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をジクロロメタン中の約1.2から1.5%メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物0.65 g (収率18.36%) を半固体として得た。LC-MS: m/z = 264.2 (M+H)。

10

【0493】

ステップ8: 4-クロロ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノールの調製

ジクロロメタン (30 mL) 中の3-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.65 g、1.9 mmol) の溶液を温度5~10 に冷却した。上記溶液に、ジクロロメタン中の三臭化ホウ素 (4.7 mL、4.75 mmol) を30分間滴下した。添加完了後、生成した反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応完了後、溶液を冷水 (40 mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。混合有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、所望の化合物0.65 g (収率81.24%) を白色固体として得た。LC-MS: m/z = 250.2 (M+H)。

20

【0494】

ステップ9: tert-ブチル5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)-2-フルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートの調製

DMF (8 mL) 中の4-クロロ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノール (0.5 g、2.008 mmol) の溶液にK₂CO₃ (0.556 g、4.016 mmol) を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。生成した反応混合物を室温で15分間攪拌した。上記混合物にtert-ブチル5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマート (0.989 g、2.409 mmol) を添加し、生成した反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応完了後、水 (10 mL) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出した。混合有機抽出物を水 (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約40から50%酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物0.4 g (収率31.18%) を白色固体として得た。LC-MS: m/z = 640.1 (M+H)。

30

【0495】

ステップ10: 5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

40

ジクロロメタン (15 mL) 中のtert-ブチル5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)-2-フルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマート (0.4 g、0.626 mmol) の溶液に酢酸エチル (0.8 mL) 中の塩酸の4N溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応完了後、ペンタン (20 mL) を反応混合物に添加すると、固体が沈殿した。溶媒層を流出させ、こうして得られた固体をペンタン (15 mL) で2回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を0.1%塩酸水溶液: アセトニトリル移動相を用いた分取HPLCによって更に精製した。

50

分取 H P L C から得られた純粋な生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物を H C l 塩 (0 . 1 3 0 g 、 収 率 3 8 . 6 %) と して 得 た 。 L C - M S : m / z = 5 3 9 . 7 8 (M + H) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 メ タ ノ ー ル - d 4) 8 . 7 6 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 、 8 . 0 2 (s 、 1 H) 、 7 . 9 5 (d 、 J = 7 . 2 H z 、 1 H) 、 7 . 6 1 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 5 4 (d d 、 J = 2 . 4 、 8 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 2 7 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 0 9 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 6 . 6 2 (d 、 J = 1 0 . 8 H z 、 1 H) 、 4 . 1 4 (t 、 J = 6 . 0 H z 、 2 H) 、 3 . 4 0 (t 、 J = 5 . 6 H z 、 2 H) 、 2 . 1 4 (p 、 J = 6 . 0 H z 、 2 H) 。

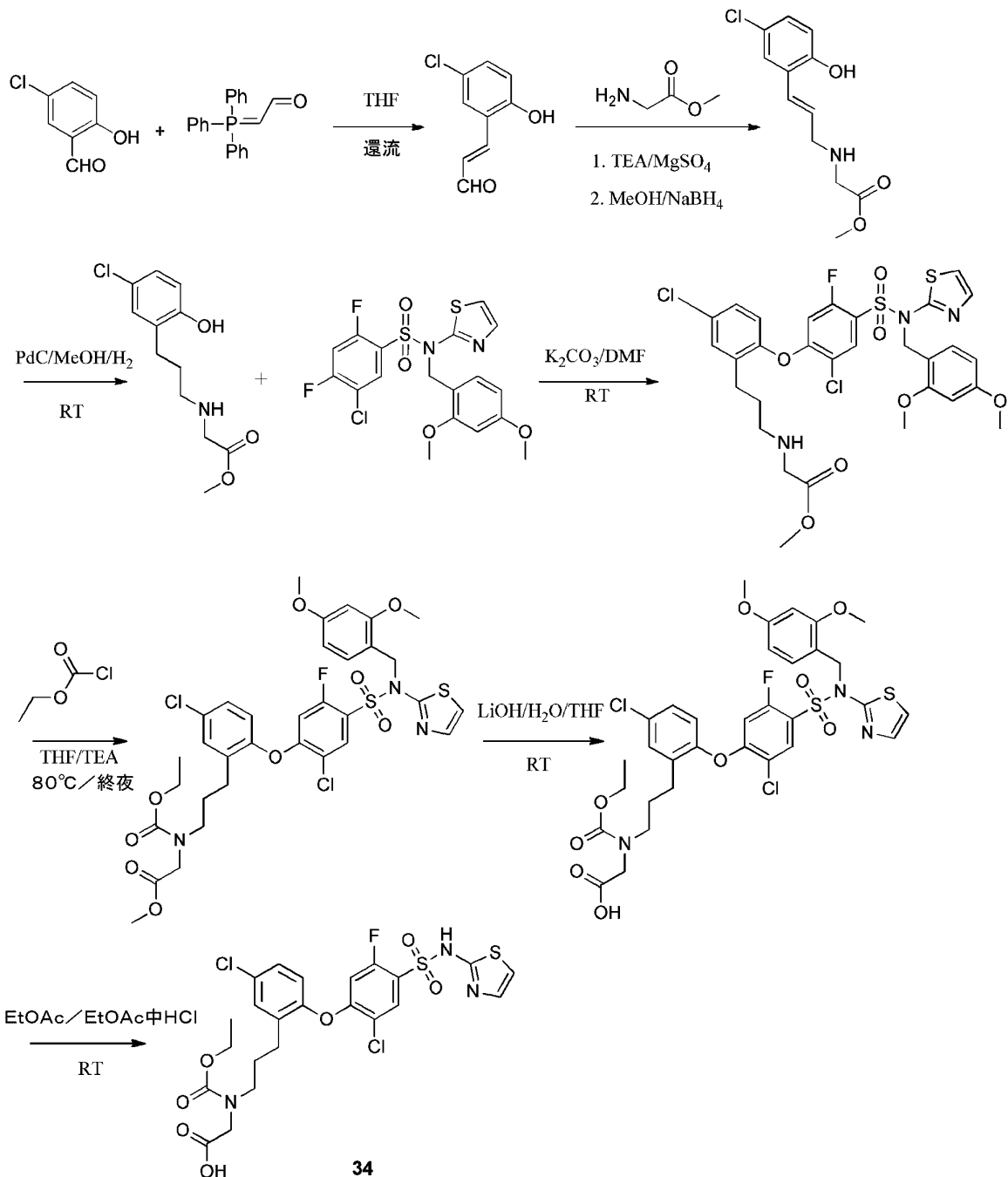
【 0 4 9 6 】

実施例 3 4 : 2 - ((3 - (5 - ク ロ ロ - 2 - (2 - ク ロ ロ - 5 - フ ル オ ロ - 4 - (N - (チ ア ゾ ル - 2 - イ ル) ス ル フ ァ モ イ ル) フ ェ ノ キ シ) フ ェ ニ ル) プ ロ ピ ル) (エ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) ア ミ ノ) 酢 酸

【 0 4 9 7 】

【化 3 0】

スキーム 14



【 0 4 9 8】

ステップ 1 : 3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアルデヒドの調製

THF (3 0 0 m l) 中の 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド (2 0 g 、 1 2 7 m m o l) の溶液に (ホルミルメチレン) トリフェニルホスホラン (4 3 g 、 1 4 0 m m o l) を室温で添加した。生成した反応混合物を 1 0 0 で 2 0 時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、水 (2 0 0 m l) 及び酢酸エチル (3 × 2 5 0 m l) で抽出した。混合有機層を水 (2 0 0 m l) 、塩水 (2 0 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約 2 0 ~ 3 0 % 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 2 0 g (収率 8 7 %) を黄色固体として得た。LC - MS : m / z = 1 8 3 . 4 (M + H) 。

【 0 4 9 9 】

ステップ 2 : メチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アリルアミノ) アセタートの調製

ジクロロメタン (8 0 m l) 中の 3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アクリルアルデヒド (5 g , 2 7 m m o l) 及びグリシンメチルエステル塩酸塩 (4 . 1 g , 3 2 m m o l) の溶液に硫酸マグネシウム (6 g , 5 0 m m o l) 及びトリエチルアミン (1 2 m l , 8 2 m m o l) を室温で添加した。上記反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。次いで、生成した反応混合物を減圧濃縮した。こうして得られた濃縮物をメタノール (5 0 m l) に溶解させ、温度 5 ~ 1 0 に冷却した。上記混合物に水素化ホウ素ナトリウム (3 . 0 g , 8 2 m m o l) を 2 0 分間分割添加し、その間反応混合物の添加温度を 1 0 ~ 2 0 に維持した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、減圧濃縮した。水 (1 0 0 m l) を上記粗製物に添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 × 1 0 0 m l) で抽出した。混合有機抽出物を水 (5 0 m l) 、塩水 (5 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をジクロロメタン中の約 1 ~ 5 % メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 4 g (収率 5 8 %) を黄色固体として得た。LC - MS : m / z = 2 5 6 . 4 3 (M + H) 。

10

【 0 5 0 0 】

ステップ 3 : メチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ) アセタートの調製

メタノール (8 0 m l) 中のメチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) アリルアミノ) アセタート (3 . 5 g , 1 3 . 6 m m o l) の溶液に 5 0 % 水分を含む 1 0 % パラジウム担持炭素 (0 . 1 4 5 g , 1 . 3 m m o l) を慎重に添加した。次いで、水素ガスを反応混合物中に室温で 3 0 分間バブリングさせた。反応完了後、反応混合物をセライトに通してろ過した。セライト床を幾らかのメタノールで慎重に洗浄した。こうして得られたろ液を減圧濃縮して、化合物 3 g (収率 8 5 %) を無色の液体として得た後、次のステップにそのまま使用した。LC - MS : m / z = 2 5 8 . 5 (M + H) 。

20

【 0 5 0 1 】

ステップ 4 : メチル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) グリシナートの調製

DMF (1 2 m l) 中のメチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ) アセタート (1 . 1 g , 4 . 2 8 m m o l) の溶液に K₂CO₃ (1 . 7 7 g , 1 2 . 8 m m o l) を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。生成した反応混合物を室温で 1 5 分間撹拌した。上記混合物に 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 . 9 6 g , 4 . 2 8 m m o l) を添加し、生成した混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応完了後、D . M . 水 (1 0 0 m l) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 × 5 0 m l) で抽出した。混合有機抽出物を D . M . 水 (5 0 m l) 、塩水 (5 0 m l) で洗浄し、減圧濃縮して所望の化合物 1 . 5 g (収率 5 0 . 2 %) を得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。LC - MS : m / z = 6 9 8 . 5 (M + H) 。

30

40

【 0 5 0 2 】

ステップ 5 : メチル N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) - N - (エトキシカルボニル) グリシナートの調製

ジクロロメタン (5 0 m l) 中のメチル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) グリシナート (1 . 0 g , 1 . 4 3 m m o l) の溶液にトリエチルアミン (0 . 5 9 6 m l , 4 . 2 9 m m o l) を室温で添加した。生成した反応混合物を同じ温度で 1 0 分間撹拌した。エチルクロロギ酸 (0 . 4 0

50

7 ml、4.29 mmol)を反応混合物に室温で添加した。次いで、生成した反応混合物を80 で12時間還流させた。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、D.M.水(50 ml)中に空けた。生成した混合物をジクロロメタン(3×50 ml)で抽出した。混合有機抽出物をD.M.水(50 ml)、塩水(50 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶして精製して、所望の化合物0.860 g(収率78.09%)を褐色固体として得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。LC-MS: m/z = 770.2 (M+H)。

【0503】

ステップ6: N-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)-5-フルオロフェノキシ)フェニル)プロピル)-N-(エトキシカルボニル)グリシンの調製

THF(10 ml)中のメチルN-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)-5-フルオロフェノキシ)フェニル)プロピル)-N-(エトキシカルボニル)グリシナート(0.85 g、1.10 mmol)の溶液に、D.M.水(10 ml)中の水酸化リチウム-水和物(0.135 g、5.62 mmol)の溶液を室温で添加した。生成した反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応完了後、氷冷水(20 ml)を反応混合物に添加し、次いで生成した混合物を1N塩酸水溶液でpH4~6に酸性化した。生成した酸性水溶液を酢酸エチル(3×30 ml)で抽出した。混合有機抽出物をD.M.水(20 ml)、塩水(20 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して化合物0.55 g(収率66.13%)を白色固体として得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。

【0504】

ステップ7: N-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)-N-(エトキシカルボニル)グリシンの調製

ジクロロメタン(10 ml)中のN-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)-5-フルオロフェノキシ)フェニル)プロピル)-N-(エトキシカルボニル)グリシン(0.5 g、0.66 mmol)の溶液に酢酸エチル(5 ml)中の塩酸の4N溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応完了後、ペンタン(15 ml)を反応混合物に添加すると、固体が沈殿した。溶媒層を流出させ、こうして得られた固体をペンタン(10 ml)で2回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を0.1% HCl水溶液:アセトニトリル移動相を用いた分取HPLCによって更に精製した(分取HPLC方法A)。分取HPLCから得られた純粋な生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物(0.04 g、収率10%)を得た。LC-MS: m/z = 606.16 (M+H)。¹H-NMR(MeOD)、8.00~8.06(m、1H)、7.45(s、1H)、7.28~7.35(m、1H)、7.16(d、J=4.6 Hz、1H)、6.97~7.06(m、1H)、6.80(d、J=4.7 Hz、1H)、6.61~6.71(m、1H)、4.01~4.12(m、1H)、3.95(d、J=10.6 Hz、2H)、2.52~2.63(m、2H)、1.79~1.90(m、2H)、1.14~1.25(m、3H)。

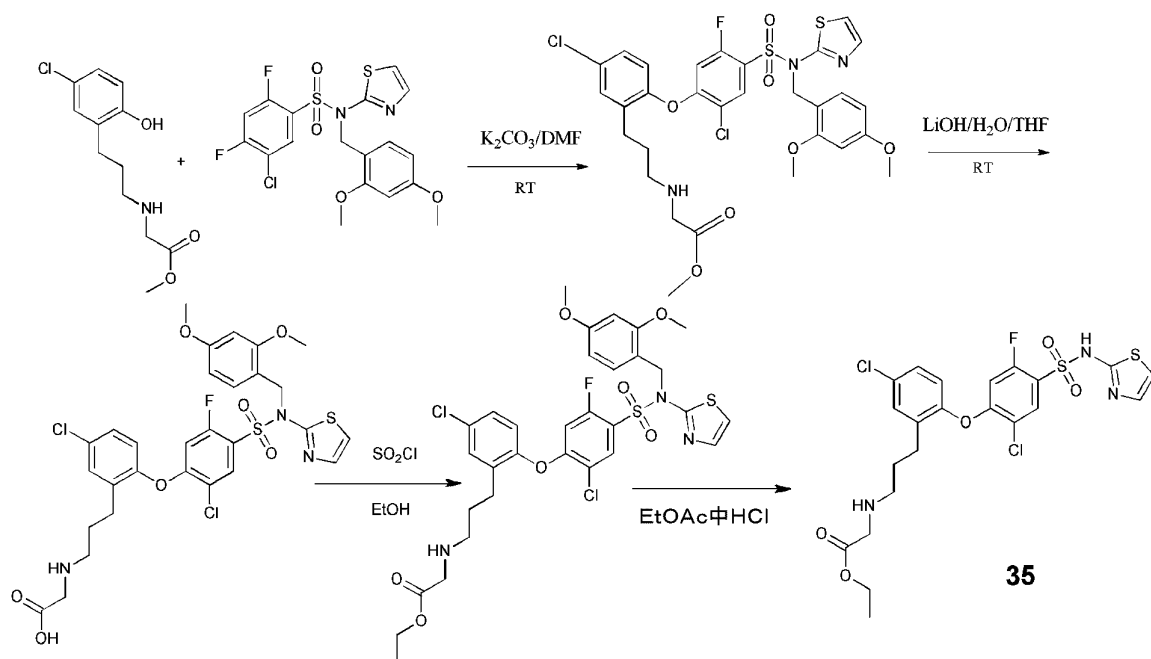
【0505】

実施例35: エチル2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)アセタート

【0506】

【化 3 1】

スキーム 15



【 0 5 0 7 】

ステップ 1 : メチル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) グリシナートの調製

D M F (1 2 m l) 中の、化合物 1 1 について記述した手順に従って合成したメチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ) アセタート (1 . 6 g 、 6 . 2 2 m m o l) の溶液に、 K_2CO_3 (2 . 5 g 、 1 8 . 6 m m o l) を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。生成した反応混合物を室温で 1 5 分間撹拌した。上記混合物に 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (3 . 1 4 g 、 6 . 8 m m o l) を添加し、生成した混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応完了後、D . M . 水 (1 0 0 m l) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 × 5 0 m l) で抽出した。混合有機抽出物を D . M . 水 (5 0 m l) 、塩水 (5 0 m l) で洗浄し、減圧濃縮して所望の化合物 1 . 0 g (収率 2 3 . 2 %) を固体として得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。

30

【 0 5 0 8 】

ステップ 2 : (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) グリシンの調製

T H F (1 5 m l) 中のメチル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) グリシナート (1 g 、 1 . 4 3 m m o l) の溶液に、D . M . 水 (1 5 m l) 中の水酸化リチウム一水和物 (0 . 3 g 、 7 . 1 6 m m o l) の溶液を室温で添加した。生成した反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応完了後、氷冷水 (2 0 m l) を反応混合物に添加し、次いで生成した混合物を 1 N 塩酸水溶液で pH 4 ~ 6 に酸性化した。生成した酸性水溶液を酢酸エチル (3 × 3 0 m l) で抽出した。混合有機抽出物を D . M . 水 (2 0 m l) 、塩水 (2 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して化合物 0 . 7 g (収率 7 1 . 5 5 %) を白色固体として得た。この材料を更に精製も分析もせずに次のステップにそのまま使用した。L C - M S : m / z = 6 8 4 . 1 5 (M + H) 。

40

50

【0509】

ステップ3：エチル（3-（5-クロロ-2-（2-クロロ-4-（N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（チアゾル-2-イル）スルファモイル）-5-フルオロフェノキシ）フェニル）プロピル）グリシナートの調製

エタノール（10ml）中の（3-（5-クロロ-2-（2-クロロ-4-（N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（チアゾル-2-イル）スルファモイル）-5-フルオロフェノキシ）フェニル）プロピル）グリシン（0.5g、0.73mmol）の溶液に塩化チオニル（0.53ml、7.3mmol）を0 で添加した。次いで、生成した反応混合物を12時間還流させた。反応完了後、反応混合物を減圧蒸発させ、D.M.水（30ml）を生成した残留物に添加した。生成した混合物を酢酸エチル（3×50ml）で抽出した。混合有機抽出物をD.M.水（20ml）、塩水（20ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶして精製して、所望の化合物0.4g（収率76.9%）を得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。LC-MS： m/z = 712.4（M+H）。

10

【0510】

ステップ4：エチル（3-（5-クロロ-2-（2-クロロ-5-フルオロ-4-（N-（チアゾル-2-イル）スルファモイル）フェノキシ）フェニル）プロピル）グリシナートの調製

ジクロロメタン（10ml）中のエチル（3-（5-クロロ-2-（2-クロロ-4-（N-（2,4-ジメトキシベンジル）-N-（チアゾル-2-イル）スルファモイル）-5-フルオロフェノキシ）フェニル）プロピル）グリシナート（0.35g、0.49mmol）の溶液に酢酸エチル（5ml）中の塩酸の4N溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応完了後、ペンタン（15ml）を反応混合物に添加すると、固体が沈殿した。溶媒層を流出させ、こうして得られた固体をペンタン（10ml）で2回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を0.1% HCl水溶液：アセトニトリル移動相を用いた分取HPLCによって更に精製した（分取HPLC方法A）。分取HPLCから得られた純粋な生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物（0.045g、収率16.32%）を得た。LC-MS： m/z = 562.04（M+H）。¹H-NMR（MeOD）、8.03~8.08（m、1H）7.46~7.49（m、1H）7.33~7.38（m、1H）7.15~7.19（m、1H）7.00~7.04（m、1H）6.81~6.85（m、1H）6.75~6.79（m、1H）4.29~4.36（m、2H）3.97（s、2H）3.07~3.13（m、2H）2.67~2.74（m、2H）2.00~2.08（m、2H）1.29~1.37（m、3H）。

20

30

【0511】

実施例42：4-（2-（3-（（1H-ピラゾル-4-イル）アミノ）プロピル）-4-クロロフェノキシ）-5-クロロ-2-フルオロ-N-（チアゾル-2-イル）ベンゼンスルホンアミド

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ2のグリシンメチルエステルを1H-ピラゾル-4-アミンと交換し、ステップ5を省略して、化合物42を合成した。LC-MS： m/z = 541.82（M+H）。¹H-NMR（MeOD）、8.78（d、J = 2.1Hz、1H）、8.02（d、J = 7.1Hz、1H）、7.89（s、2H）、7.48（d、J = 2.4Hz、1H）、7.32~7.40（m、1H）、7.12（d、J = 2.1Hz、1H）、7.01（d、J = 8.7Hz、1H）、6.74（d、J = 10.7Hz、1H）、3.36~3.44（m、2H）、2.70（t、J = 7.7Hz、2H）、2.06（s、2H）。

40

【0512】

実施例43：3-（（3-（5-クロロ-2-（2,5-ジフルオロ-4-（N-（チアゾル-2-イル）スルファモイル）フェノキシ）フェニル）プロピル）アミノ）プロパン

50

酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをベータアラニンメチルエステルと交換し、ステップ 4 の *tert*-ブチル 5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートを N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミドと交換して化合物 43 を合成した。LC-MS: $m/z = 532.14$ ($M+H$)。 1H -NMR (MeOD)、7.78~7.85 (m, 1H) 7.44~7.51 (m, 1H) 7.27~7.36 (m, 1H) 7.13~7.19 (m, 1H) 6.96~7.03 (m, 1H) 6.83~6.91 (m, 1H) 6.79 (s, 1H) 3.11~3.18 (m, 2H) 3.01~3.08 (m, 2H) 2.71~2.80 (m, 2H) 2.43~2.52 (m, 2H) 1.97~2.08 (m, 2H)。

【0513】

実施例 44: 5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルを 2-(メチルスルホニル)エタンアミンと交換し、ステップ 5 を省略して、化合物 44 を合成した。LC-MS: $m/z = 581.83$ ($M+H$)。 1H -NMR (MeOD)、8.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.99~8.07 (m, 1H)、7.46~7.53 (m, 1H)、7.31~7.41 (m, 1H)、7.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.04 (s, 1H)、6.69~6.77 (m, 1H)、3.46~3.52 (m, 2H)、3.39~3.45 (m, 2H)、3.09 (s, 3H)、2.97~3.04 (m, 2H)、2.63~2.71 (m, 2H)、1.94~2.04 (m, 2H)。

【0514】

実施例 45: 4-(2-(3-(1H-ピラゾル-3-イル)アミノ)プロピル)-4-クロロフェノキシ)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾル-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルを 1H-ピラゾル-3-アミンと交換し、ステップ 5 を省略して、化合物 45 を合成した。LC-MS: $m/z = 541.99$ ($M+H$)。 1H -NMR (MeOD)、8.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、7.76~7.82 (m, 1H)、7.45 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、7.33 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H)、7.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)、6.63 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H)、5.74 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H)、3.19 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H)、2.62~2.71 (m, 2H)、1.82~1.98 (m, 2H)。

【0515】

実施例 46: 2-(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)-N-メチルアセトアミド

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルを 2-アミノ-N-メチルアセトアミドと交換し、ステップ 5 を省略して、化合物 46 を合成した。LC-MS: $m/z = 546.88$ ($M+H$)。 1H -NMR (MeOD)、8.74~8.81 (m, 1H)、7.97~8.07 (m, 1H)、7.46~7.51 (m, 1H)、7.32~7.40 (m, 1H)、7.09~7.15 (m, 1H)、6.97~7.06 (m, 1H)、6.68~6.82 (m, 1H)、3.76 (s, 2H)、3.01~3.09 (m, 2H)、2.80 (s, 3H)、2.63~2.72 (m, 2H)、1.97~2.07 (m, 2H)。

【0516】

10

20

30

40

50

実施例 47: 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) 酢酸

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをサルコシンメチルエステルと交換して、化合物 47 を合成した。LC - MS: $m/z = 548.04$ (M + H)。¹H - NMR (MeOD)、8.73 (d、J = 2.1 Hz、1 H)、8.01 (d、J = 7.1 Hz、1 H)、7.49 (d、J = 2.5 Hz、1 H)、7.34 (dd、J = 8.7、2.6 Hz、1 H)、6.99 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、6.94 (d、J = 2.1 Hz、1 H)、6.74 (d、J = 10.6 Hz、1 H)、3.61 (s、2 H)、3.09 ~ 3.19 (m、2 H)、2.84 (s、3 H)、2.67 (t、J = 7.7 Hz、2 H)、2.06 (t、J = 8.0 Hz、2 H)。

【0517】

実施例 48: 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - (6, 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 5 (4 H) - イル) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルを 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジンと交換し、ステップ 5 を省略して、化合物 48 を合成した。LC - MS: $m/z = 581.90$ (M + H)。¹H - NMR (MeOD)、8.76 (br. s.、1 H)、8.02 (br. s.、1 H)、7.67 (br. s.、1 H)、7.54 (br. s.、1 H)、7.35 (br. s.、1 H)、7.13 (br. s.、1 H)、7.03 (d、J = 6.7 Hz、1 H)、6.73 ~ 6.79 (m、1 H)、4.55 ~ 4.57 (m、1 H)、4.19 ~ 4.21 (m、1 H)、3.81 (br. s.、1 H)、3.66 (br. s.、1 H)、3.50 (br. s.、1 H)、3.29 (s、1 H)、3.15 (br. s.、3 H)、2.68 ~ 2.72 (m、3 H)、2.15 (br. s.、2 H)。

【0518】

実施例 49: 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド

【0519】

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピル) アミノ) アセトアミドの調製

メチル (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピル) グリシナートを化合物 11 の手順に記載したように合成した。メタノール (200 ml) 中のメチル (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピル) グリシナート (6.0 g、23.25 mmol) の溶液をアセトン/ドライアイス浴によって - 78 に冷却した。次いで、アンモニアガスをこの冷たい反応混合物中に 1 ~ 3 時間パージした。次いで、反応アセンブリ (reaction assembly) をしっかり閉じ、反応混合物を室温に加熱し、更に 18 時間攪拌した。純粋な酢酸エチルを移動相として用いた TLC によって反応混合物を監視した。反応完了後、反応混合物を混合し、減圧蒸発させて、粗製材料を得た。これを、ジエチルエーテルと更に 2 回同時蒸発させた。この粗製材料をジエチルエーテル (2 x 50 ml) 及びペンタン (50 ml) と一緒にすりつぶし、生成した固体を減圧ろ別し、更に精製せずに次のステップにそのまま使用した。LC - MS: $m/z = 243.08$ (M + H)。

【0520】

2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド (49) の調製

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 4 のメチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ) アセタートを 2 - ((3 - (5 - クロロ

10

20

30

40

50

- 2 - ヒドロキシフェニル) プロピル) アミノ) アセトアミドと交換し、ステップ 5 を省略して、化合物 49 を合成した。LC - MS : $m/z = 533$ (M + H)。¹H - NMR (MeOD)、8.77 (s、1H)、8.03 (d、J = 6.4 Hz、1H)、7.49 (s、1H)、7.37 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.12 (s、1H)、7.03 (d、J = 8.8 Hz、1H)、6.76 (d、J = 10.4 Hz、1H)、3.80 (s、2H)、3.06 (t、J = 8 Hz、2H)、2.68 (t、J = 7.6 Hz、2H)、2.03 (t、J = 8 Hz、2H)。

【0521】

実施例 50 : イソペンチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセタート

10

化合物 35 の合成で記述した手順に従って、ステップ 3 のエタノールを 3 - メチルブタン - 1 - オールと交換して、化合物 50 を合成した。LC - MS : $m/z = 604$ (M + H)。¹H - NMR (DMSO)、7.91 ~ 8.00 (m、1H)、7.50 ~ 7.56 (m、1H)、7.32 ~ 7.40 (m、2H)、7.06 ~ 7.14 (m、1H)、6.90 ~ 6.99 (m、2H)、4.16 ~ 4.25 (m、2H)、3.98 ~ 4.04 (m、2H)、2.90 ~ 2.97 (m、2H)、2.57 ~ 2.64 (m、2H)、1.87 ~ 1.96 (m、2H)、1.61 ~ 1.72 (m、1H)、1.45 ~ 1.55 (m、2H)、0.90 (d、J = 6.6 Hz、6H)。

【0522】

20

実施例 51 : イソプロピル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセタート

化合物 35 の合成で記述した手順に従って、ステップ 3 のエタノールをイソプロパノールと交換して、化合物 51 を合成した。LC - MS : $m/z = 575$ (M + H)。¹H - NMR (MeOD)、1.31 (s、3H) 1.32 (s、3H) 2.01 ~ 2.09 (m、2H) 2.71 (t、J = 7.63 Hz、2H) 3.07 ~ 3.15 (m、2H) 3.95 (s、2H) 5.11 ~ 5.19 (m、1H) 6.76 (d、J = 10.45 Hz、1H) 6.82 (d、J = 4.65 Hz、1H) 7.01 (d、J = 8.70 Hz、1H) 7.18 (d、J = 4.65 Hz、1H) 7.35 (dd、J = 8.70、2.59 Hz、1H) 7.49 (d、J = 2.52 Hz、1H) 8.05 (d、J = 7.10 Hz、1H)。

30

【0523】

実施例 52 : メチル 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (メチル) アミノ) アセタート

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 のグリシンメチルエステルをサルコシンメチルエステルと交換し、ステップ 5 を省略して、化合物 52 を合成した。LC - MS : $m/z = 562$ (M + H)。¹H - NMR (MeOD)、8.76 (d、J = 2.2 Hz、1H)、8.00 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.45 (d、J = 2.6 Hz、1H)、7.29 ~ 7.36 (m、1H)、6.97 ~ 7.10 (m、2H)、6.66 (d、J = 10.8 Hz、1H)、3.68 (s、3H)、3.24 (s、2H)、2.56 (s、2H)、2.48 (d、J = 7.6 Hz、2H)、2.28 (s、3H)、1.71 ~ 1.81 (m、2H)。

40

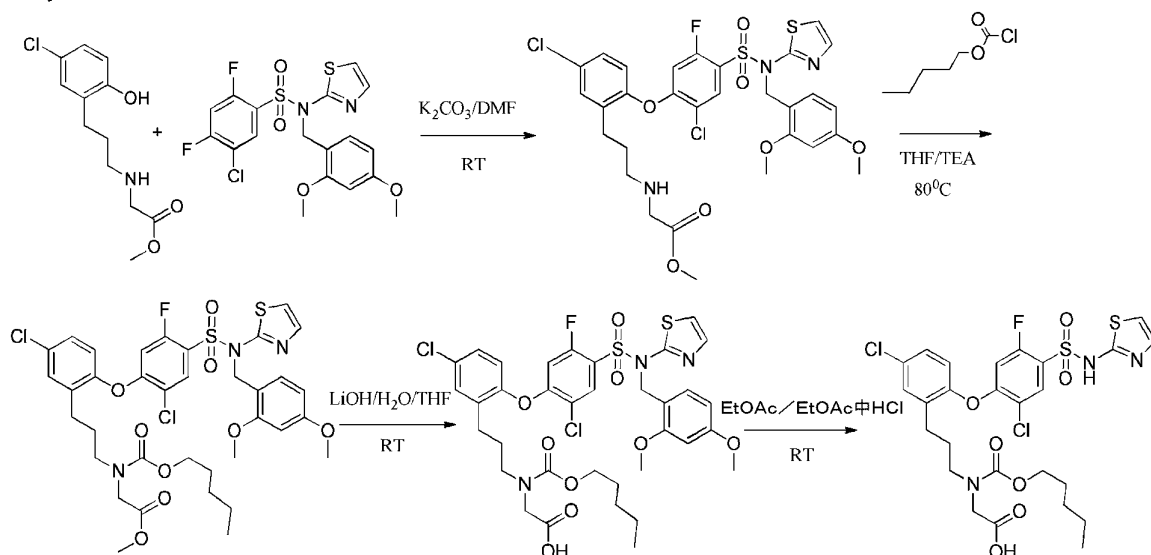
【0524】

実施例 53 : 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) ((ペンチルオキシ) カルボニル) アミノ) 酢酸

【0525】

【化 3 2】

スキーム 16



53

【0526】

ステップ 1: メチル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) グリシナートの調製

DMF (10 ml) 中の、化合物 11 について記述した手順に従って合成したメチル 2 - (3 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) プロピルアミノ) アセタート (0.6 g、2.3 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.96 g、6.9 mmol) を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。生成した反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。上記混合物に 5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 4 - ジフルオロ - N - (チアゾル - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1.17 g、2.5 mmol) を添加し、生成した混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応完了後、D.M. 水 (100 ml) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 × 50 ml) で抽出した。混合有機抽出物を D.M. 水 (50 ml)、塩水 (50 ml) で洗浄した。混合有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の化合物 0.6 g (収率 37.36%) を得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。LC-MS: $m/z = 698.1$ (M + H)。

【0527】

ステップ 2: メチル N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) - N - ((ペンチルオキシ) カルボニル) グリシナートの調製

ジクロロメタン (30 ml) 中のメチル (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) グリシナート (0.6 g、0.85 mmol) の溶液にトリエチルアミン (0.36 ml、2.57 mmol) を室温で添加した。生成した反応混合物を同じ温度で 10 分間撹拌した。ペンチルクロロギ酸 (0.38 ml、2.57 mmol) を反応混合物に室温で添加した。次いで、生成した反応混合物を 80 °C で 12 時間還流させた。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、D.M. 水 (50 ml) 中に空けた。生成した混合物をジクロロメタン (3 × 50 ml) で抽出した。混合有機抽出物を D.M. 水 (50 ml)、塩水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルと一

緒にすりつぶして精製して、所望の化合物 0.6 g (収率 86.9%) を褐色固体として得た。MS: $m/z = 812.21$ (M+H)。

【0528】

ステップ3: N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) - N - ((ペンチルオキシ) カルボニル) グリシンの調製

THF (20 ml) 中のメチル N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) - N - ((ペンチルオキシ) カルボニル) グリシナート (0.6 g, 0.738 mmol) の溶液に、D.M. 水 (10 ml) 中の水酸化リチウム水和物 (0.1 g, 4.43 mmol) の溶液を室温で添加した。生成した反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応完了後、氷冷水 (20 ml) を反応混合物に添加し、次いで生成した混合物を 1 N 塩酸水溶液で pH 4 ~ 6 に酸性化した。生成した酸性水溶液を酢酸エチル (3 x 30 ml) で抽出した。混合有機抽出物を D.M. 水 (20 ml)、塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して化合物 0.5 g (収率 84.89%) を白色固体として得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。

10

【0529】

ステップ4: N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) - N - ((ペンチルオキシ) カルボニル) グリシンの調製

20

ジクロロメタン (15 ml) 中の N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) - N - ((ペンチルオキシ) カルボニル) グリシン (0.5 g, 0.626 mmol) の溶液に酢酸エチル (5 ml) 中の塩酸の 4 N 溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応完了後、ペンタン (10 ml) を反応混合物に添加すると、固体が沈殿した。溶媒層を流出させ、こうして得られた固体をペンタン (10 ml) で2回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を 0.1% HCl 水溶液: アセトニトリル移動相を用いた分取 HPLC によって更に精製した (分取 HPLC 方法 A)。分取 HPLC から得られた純粋な生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物 (0.05 g, 収率 12.3%) を得た。LC-MS: $m/z = 648.14$ (M+H)。¹H-NMR (DMSO)、1.3.02 (br. s, 1H)、1.2.63 (br. s, 1H)、7.89 ~ 7.96 (m, 1H)、7.44 ~ 7.51 (m, 1H)、7.30 ~ 7.36 (m, 2H)、7.05 ~ 7.13 (m, 1H)、6.80 ~ 6.94 (m, 2H)、3.83 ~ 3.93 (m, 4H)、3.16 ~ 3.28 (m, 2H)、1.66 ~ 1.81 (m, 2H)、1.39 ~ 1.51 (m, 2H)、1.12 ~ 1.28 (m, 4H)、0.74 ~ 0.88 (m, 3H)。

30

【0530】

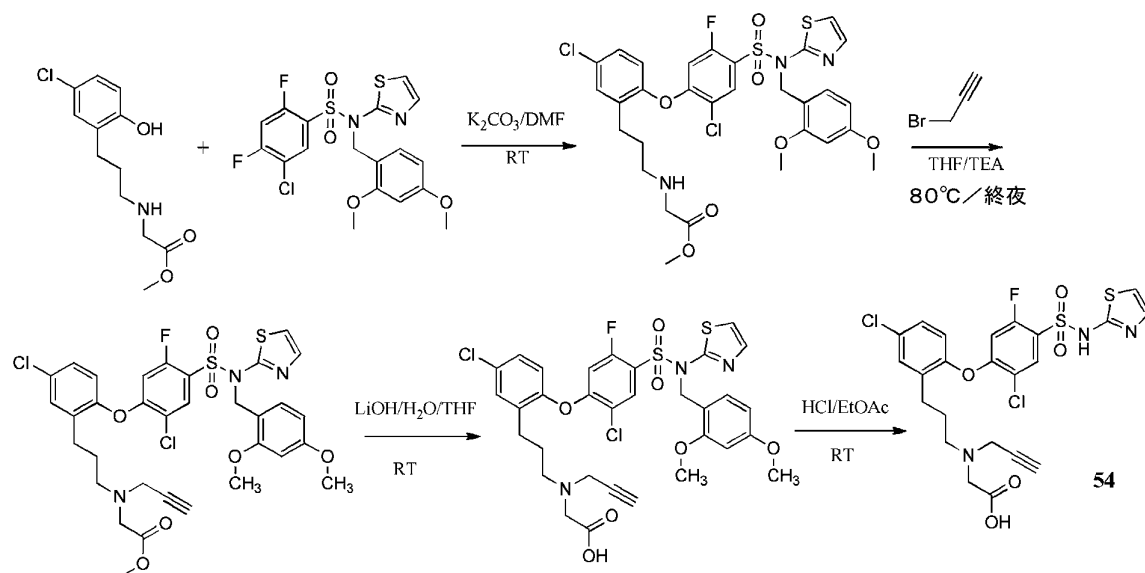
実施例 54: 2 - ((3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アミノ) 酢酸

40

【0531】

【化 3 3】

スキーム 17



10

【 0 5 3 2】

ステップ 1：メチル（3 - （5 - クロロ - 2 - （2 - クロロ - 4 - （N - （2 , 4 - ジメトキシベンジル） - N - （チアゾル - 2 - イル）スルファモイル） - 5 - フルオロフェノキシ）フェニル）プロピル）グリシナートの調製

20

DMF（12 ml）中のメチル 2 - （3 - （5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル）プロピルアミノ）アセタート（1.1 g、4.28 mmol）の溶液に K_2CO_3 （1.77 g、12.8 mmol）を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。生成した反応混合物を室温で 15 分間撹拌した。上記混合物に 5 - クロロ - N - （2 , 4 - ジメトキシベンジル） - 2 , 4 - ジフルオロ - N - （チアゾル - 2 - イル）ベンゼンスルホンアミド（1.96 g、4.28 mmol）を添加し、生成した混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応完了後、D . M . 水（100 ml）を添加し、生成した混合物を酢酸エチル（3 × 50 ml）で抽出した。混合有機抽出物を D . M . 水（50 ml）、塩水（50 ml）で洗浄した。混合有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して、所望の化合物 1.5 g（収率 50.2%）を固体として得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。LC - MS : $m/z = 698.5$ (M + H)。

30

【 0 5 3 3】

ステップ 2：メチル N - （3 - （5 - クロロ - 2 - （2 - クロロ - 4 - （N - （2 , 4 - ジメトキシベンジル） - N - （チアゾル - 2 - イル）スルファモイル） - 5 - フルオロフェノキシ）フェニル）プロピル） - N - （プロパ - 2 - イン - 1 - イル）グリシナートの調製

ジクロロメタン（30 ml）中のメチル（3 - （5 - クロロ - 2 - （2 - クロロ - 4 - （N - （2 , 4 - ジメトキシベンジル） - N - （チアゾル - 2 - イル）スルファモイル） - 5 - フルオロフェノキシ）フェニル）プロピル）グリシナート（0.9 g、1.28 mmol）の溶液にトリエチルアミン（0.54 ml、3.86 mmol）を室温で添加した。生成した反応混合物を同じ温度で 10 分間撹拌した。3 - プロモプロパ - 1 - イン（0.346 ml、3.86 mmol）を反応混合物に室温で添加した。次いで、生成した反応混合物を 80 で 12 時間還流させた。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、D . M . 水（50 ml）中に空けた。生成した混合物をジクロロメタン（3 × 50 ml）で抽出した。混合有機抽出物を D . M . 水（50 ml）、塩水（50 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルと一緒にすりつぶして精製して、所望の化合物 0.780 g（収率 77.8%）を褐色固体として得た。LC - MS : $m/z = 736.15$ (M + H)。

40

50

【0534】

ステップ3：N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) - N - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) グリシンの調製

THF (30 ml) 中のメチル N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) - N - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) グリシナート (0 . 7 g 、 0 . 95 mmol) の溶液に、D . M . 水 (10 ml) 中の水酸化リチウム－水和物 (0 . 2 g 、 4 . 75 mmol) の溶液を室温で添加した。生成した反応混合物を室温で3時間撹拌した。反応完了後、氷冷水 (20 ml) を反応混合物に添加し、次いで生成した混合物を1 N 塩酸水溶液で pH 4 ~ 6 に酸性化した。生成した酸性水溶液を酢酸エチル (3 × 30 ml) で抽出した。混合有機抽出物を D . M . 水 (20 ml) 、塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して化合物 0 . 43 g (収率 62 . 68 %) を白色固体として得た。この材料を次のステップにそのまま使用した。

10

【0535】

ステップ4：N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) - N - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) グリシンの調製

酢酸エチル (10 ml) 中の N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - (N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾル - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェノキシ) フェニル) プロピル) - N - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) グリシン (0 . 4 g 、 0 . 554 mmol) の溶液に酢酸エチル (5 ml) 中の塩酸の 4 N 溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応完了後、ペンタン (10 ml) を反応混合物に添加すると、固体が沈殿した。溶媒層を流出させ、こうして得られた固体をペンタン (10 ml) で2回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を 0 . 1 % HCl 水溶液：アセトニトリル移動相を用いた分取 HPLC によって更に精製した (分取 HPLC 方法 A) 。分取 HPLC から得られた純粋な生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物 (0 . 045 g 、収率 14 . 12 %) を得た。LC - MS : m / z = 572 . 09 (M + H) 。¹H - NMR (MeOD) 、 8 . 05 (d 、 J = 7 . 1 Hz 、 1 H) 、 7 . 49 (d 、 J = 2 . 6 Hz 、 1 H) 、 7 . 30 ~ 7 . 39 (m 、 1 H) 、 7 . 17 (d 、 J = 4 . 7 Hz 、 1 H) 、 7 . 01 (d 、 J = 8 . 7 Hz 、 1 H) 、 6 . 81 (d 、 J = 4 . 7 Hz 、 1 H) 、 6 . 75 (d 、 J = 10 . 5 Hz 、 1 H) 、 4 . 07 (d 、 J = 2 . 3 Hz 、 2 H) 、 3 . 87 (s 、 2 H) 、 3 . 17 ~ 3 . 25 (m 、 3 H) 、 2 . 64 ~ 2 . 73 (m 、 2 H) 、 1 . 99 ~ 2 . 10 (m 、 2 H) 。

20

30

【0536】

実施例 55：5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 2 - (3 - (5 , 6 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 7 (8 H) - イル) プロピル) フェノキシ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾル - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド

化合物 11 の合成で記述した手順に従って、ステップ 2 の 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジンと交換し、ステップ 5 を省略して、化合物 55 を合成した。LC - MS : m / z = 583 (M + H) 。¹H - NMR (MeOD) 、 8 . 72 (d 、 J = 2 . 2 Hz 、 1 H) 、 7 . 93 ~ 8 . 03 (m 、 1 H) 、 7 . 45 ~ 7 . 52 (m 、 1 H) 、 7 . 29 ~ 7 . 42 (m 、 1 H) 、 7 . 00 ~ 7 . 10 (m 、 2 H) 、 6 . 95 (d 、 J = 1 . 4 Hz 、 1 H) 、 6 . 61 ~ 6 . 69 (m 、 1 H) 、 3 . 94 ~ 4 . 05 (m 、 2 H) 、 3 . 63 (s 、 2 H) 、 2 . 82 ~ 2 . 87 (m 、 2 H) 、 2 . 72 ~ 2 . 77 (m 、 2 H) 、 2 . 53 ~ 2 . 65 (m 、 4 H) 、 1 . 79 ~ 1 . 92 (m 、 2 H) 。

40

【0537】

実施例 56：5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (2 - (4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロピ

50

ラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

化合物33の合成で記述した手順に従って、ステップ5の2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)アセトニトリルを2-(2-メトキシフェニル)アセトニトリルと交換し、ステップ1から4を省略して、化合物56を合成した。LC-MS: m/z = 506.33 (M+H)。¹H-NMR(DMSO)、7.86(d、J = 7.2 Hz、1H)、7.55(d、J = 7.6 Hz、1H)、7.22~7.36(m、4H)、7.14~7.19(m、1H)、6.85(d、J = 4.3 Hz、1H)、6.44(d、J = 10.9 Hz、1H)、6.03(br.s.、1H)、3.91(t、J = 5.6 Hz、2H)、3.16(br.s.、2H)、1.93(br.s.、2H)。

10

【0538】

実施例57: 5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

化合物33の合成で記述した手順に従って、ステップ9のtert-ブチル5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートを5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジフルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミドと交換して化合物57を合成した。LC-MS: m/z = 539.82 (M+H)。¹H-NMR(DMSO)、7.89(s、1H)、7.56(d、J = 2.5 Hz、1H)、7.48(s、1H)、7.32(br.s.、1H)、7.22(s、1H)、6.88~6.94(m、1H)、6.65~6.70(m、1H)、3.95(t、J = 5.6 Hz、2H)、3.18(t、J = 4.8 Hz、2H)、1.90~2.00(m、2H)。

20

【0539】

実施例58: 5-クロロ-2-フルオロ-4-(2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-3-イル)フェノキシ)-N-(チアゾル-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

化合物33の合成で記述した手順に従って、ステップ1から4を省略し、ステップ5の2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)アセトニトリルを2-(2-メトキシフェニル)アセトニトリルと交換し、ステップ9のtert-ブチル5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートをtert-ブチル(5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートと交換して、化合物58を合成した。LC-MS: m/z = 505.87 (M+H)。¹H-NMR(MeOD)、8.76(d、J = 2.2 Hz、1H)、7.91~7.97(m、2H)、7.51~7.62(m、2H)、7.43~7.50(m、1H)、7.25~7.32(m、1H)、7.08(d、J = 2.2 Hz、1H)、6.49(d、J = 10.8 Hz、1H)、4.12(s、2H)、3.35~3.43(m、2H)、2.08~2.20(m、2H)、1.32(s、2H)。

30

【0540】

実施例59: 5-クロロ-4-(4-クロロ-2-(3-(2-(メチルスルホニル)エチル)アミノ)プロピル)フェノキシ)-2-フルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ5を省略し、ステップ2のグリシンメチルエステルを2-(メチルスルホニル)エタンアミンと交換し、ステップ4のtert-ブチル5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートを5-クロロ-N-(2, 4-ジメトキシベンジル)-2, 4-ジフルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミドと交換して化合物59を合成した。LC-MS: m/z = 584.44 (M+H)。¹H-NMR(MeOD)、8.05(d、J = 7.1 Hz、1H)、7.49(d、J = 2.5 Hz、1H)、7.35(dd、J = 8.7、2.6 Hz、1H)、7.18(d、J = 4.7 Hz、1H)、7

40

50

. 01 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、6.71 ~ 6.86 (m、2 H)、3.49 ~ 3.61 (m、4 H)、3.09 ~ 3.18 (m、5 H)、2.72 (t、J = 7.7 Hz、2 H)、2.05 (d、J = 1.8 Hz、2 H)。

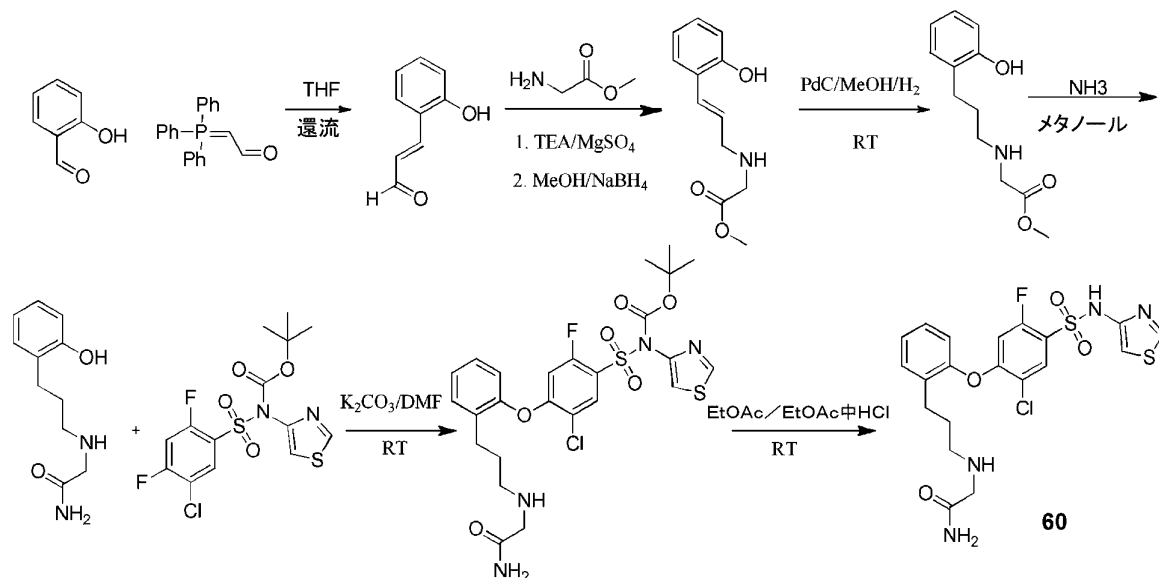
【0541】

実施例60：2-((3-(2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)アセトアミド

【0542】

【化34】

スキーム18



【0543】

ステップ1：3-(2-ヒドロキシフェニル)アクリルアルデヒドの調製

THF (150 ml) 中の2-ヒドロキシベンズアルデヒド (10 g、81.8 mmol) 溶液に(ホルミルメチレン)トリフェニルホスホラン (24.89 g、81.8 mmol) を室温で添加した。生成した反応混合物を100 で20時間還流させた。反応混合物を室温に冷却し、水 (200 ml) 及び酢酸エチル (3 × 150 ml) で抽出した。混合有機層を水 (150 ml)、塩水 (150 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約20 ~ 30% 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 8.7 g (収率 71.86%) を黄色固体として得た。LC-MS: m/z = 149.42 (M+H)。

【0544】

ステップ2：メチル(3-(2-ヒドロキシフェニル)アリル)グリシナートの調製

ジクロロメタン (100 ml) 中の3-(2-ヒドロキシフェニル)アクリルアルデヒド (8 g、56.7 mmol) 及びグリシンメチルエステル塩酸塩 (7.8 g、62.4 mmol) の溶液に硫酸マグネシウム (10.21 g、85.1 mmol) 及びトリエチルアミン (16 ml、113.4 mmol) を室温で添加した。上記反応混合物を室温で18時間撹拌した。次いで、生成した反応混合物を減圧濃縮した。こうして得られた濃縮物をメタノール (50 ml) に溶解させ、温度 5 ~ 10 に冷却した。上記混合物に水素化ホウ素ナトリウム (6.4 g、170.2 mmol) を20分間分割添加し、その間反応混合物の添加温度を10 ~ 20 に維持した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、減圧濃縮した。水 (100 ml) を上記粗製物に添加し、生成した混合物を酢酸エチル (3 × 100 ml) で抽出した。混合有機抽出物を水 (50 ml)、塩水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を順相

10

20

30

40

50

シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をジクロロメタン中の約 1 ~ 5 % メタノールで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 8 g (収率 64.64%) を黄色固体として得た。LC-MS: $m/z = 222.33$ (M+H)。

【0545】

ステップ 3: メチル (3 - (2 - ヒドロキシフェニル) プロピル) グリシナートの調製

メタノール (70 ml) 中のメチル (3 - (2 - ヒドロキシフェニル) アリル) グリシナート (7.0 g, 31.6 mmol) の溶液に 50 % 水分を含む 10 % パラジウム担持炭素 (0.335 g, 3.1 mmol) を慎重に添加した。次いで、水素ガスを反応混合物中に室温で 30 分間バブリングさせた。反応完了後、反応混合物をセライトに通してろ過した。セライト床を幾らかのメタノールで慎重に洗浄した。こうして得られたろ液を減圧濃縮して、化合物 6 g (収率 85.14%) を無色の液体として得た後、次のステップにそのまま使用した。LC-MS: $m/z = 224.33$ (M+H)。

【0546】

ステップ 4: 2 - ((3 - (2 - ヒドロキシフェニル) プロピル) アミノ) アセトアミドの調製

メタノール (60 ml) 中のメチル (3 - (2 - ヒドロキシフェニル) プロピル) グリシナート (2 g, 8.96 mmol) の溶液をアセトン/ドライアイス浴によって -78 に冷却した。次いで、アンモニアガスをこの冷たい反応混合物中に 1 ~ 2 時間パージした。次いで、反応アセンブリをしっかりと閉じ、反応混合物を室温に加温し、更に 18 時間攪拌した。純粋な酢酸エチルを移動相として用いた TLC によって反応混合物を監視した。反応完了後、反応混合物を減圧蒸発させ、得られた粗製材料をジエチルエーテルと更に 2 回同時蒸発させる。この最終粗製材料を精製せずに次のステップにそのまま使用した。上記プロセスによって所望の化合物 1.8 g (収率 96.58%) を得た。LC-MS: $m/z = 208.83$ (M+H)。

【0547】

ステップ 5: tert - ブチル ((4 - (2 - (3 - ((2 - アミノ - 2 - オキシエチル) アミノ) プロピル) フェノキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾル - 4 - イル) カルバマートの調製

DMF (3 ml) 中の 2 - ((3 - (2 - ヒドロキシフェニル) プロピル) アミノ) アセトアミド (0.1 g, 0.48 mmol) の溶液に K_2CO_3 (0.13 g, 0.96 mmol) を窒素雰囲気下で室温で一括添加した。生成した反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。上記反応混合物に tert - ブチル ((5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾル - 4 - イル) カルバマート (0.23 g, 0.576 mmol) を添加し、生成した混合物を室温で 4 ~ 8 時間攪拌した。反応完了後、D.M. 水 (20 ml) を添加し、生成した混合物を酢酸エチル (2 x 30 ml) で抽出した。混合有機抽出物を D.M. 水 (20 ml)、塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて脱水し、減圧濃縮した。粗生成物を順相シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィによって精製した。所望の生成物をヘキサン中の約 20 から 25 % 酢酸エチルで溶出させた。生成物画分を蒸発脱水して、所望の化合物 0.15 g (収率 52.16%) を固体として得た。LC-MS: $m/z = 599.69$ (M+H)。

【0548】

ステップ 6: 2 - ((3 - (2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (N - (チアゾル - 4 - イル) スルファモイル) フェノキシ) フェニル) プロピル) アミノ) アセトアミドの調製

ジクロロメタン (10 ml) 中の tert - ブチル ((4 - (2 - (3 - ((2 - アミノ - 2 - オキシエチル) アミノ) プロピル) フェノキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾル - 4 - イル) カルバマート (0.15 g, 0.25 mmol) の溶液に酢酸エチル (5 ml) 中の塩酸の 4 N 溶液を室温で滴下した。生成した反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応完了後、ペンタン (15 ml) を反応混合物に添

10

20

30

40

50

加すると、固体が沈殿した。溶媒層を流出させ、こうして得られた固体をペンタン（15 ml）で2回洗浄し、減圧乾燥させた。生成した粗製材料を0.1%ギ酸水溶液：アセトニトリル移動相を用いた分取HPLCによって更に精製した（分取HPLC方法B）。分取HPLCから得られた純粋な生成物画分を蒸発脱水して、所望の生成物（0.025 g、収率20.04%）を得た。LC-MS： $m/z = 499.23$ （M+H）。¹H-NMR（MeOD）、8.71~8.88（m、1H）、7.96~8.08（m、1H）、7.42~7.53（m、1H）、7.25~7.40（m、2H）、7.09~7.13（m、1H）、7.00~7.07（m、1H）、6.48~6.68（m、1H）、3.73（s、2H）、2.95~3.05（m、2H）、2.62~2.72（m、2H）、1.93~2.06（m、2H）。 10

【0549】

実施例61：2-（（3-（5-クロロ-2-（2-クロロ-5-フルオロ-4-（N-（チアゾル-4-イル）スルファモイル）フェノキシ）フェニル）プロピル）（プロパ-2-イン-1-イル）アミノ）酢酸

化合物54の合成で記述した手順に従って、ステップ1の5-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジフルオロ-N-（チアゾル-2-イル）ベンゼンスルホンアミドをtert-ブチル5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホン（チアゾル-4-イル）カルバマートと交換して化合物61を合成した。LC-MS： $m/z = 572.20$ （M+H）。¹H-NMR（MeOD）、8.77（d、J=2.1 Hz、1H）、8.01（d、J=7.1 Hz、1H）、7.49（d、J=2.4 Hz、1H）、7.34（dd、J=8.7、2.5 Hz、1H）、7.11（d、J=2.2 Hz、1H）、7.02（d、J=8.7 Hz、1H）、6.73（d、J=10.8 Hz、1H）、3.91（br.s.、2H）、3.59（br.s.、2H）、2.98~3.07（m、3H）、2.60~2.67（m、2H）、1.92~2.02（m、2H）。 20

【0550】

実施例62：2-（アリル（3-（5-クロロ-2-（2-クロロ-5-フルオロ-4-（N-（チアゾル-2-イル）スルファモイル）フェノキシ）フェニル）プロピル）アミノ）酢酸

化合物54の合成で記述した手順に従って、ステップ2の3-プロモプロパ-1-インを臭化アリルと交換して、化合物62を合成した。LC-MS： $m/z = 573.86$ （M+H）。¹H-NMR（DMSO）、12.66（s、1H）、7.93（d、J=7.2 Hz、1H）、7.50（br.s.、1H）、7.32（br.s.、2H）、7.09（d、J=8.4 Hz、1H）、6.82~6.93（m、2H）、5.66~5.78（m、1H）、5.04~5.19（m、2H）、3.22（br.s.、4H）、2.60（br.s.、2H）、2.52~2.57（m、2H）、1.63~1.75（m、2H）。 30

【0551】

実施例63：2-（（3-（5-クロロ-2-（2-クロロ-5-フルオロ-4-（N-（チアゾル-2-イル）スルファモイル）フェノキシ）フェニル）プロピル）アミノ）アセトアミド 40

化合物60の合成で記述した手順に従って、ステップ1の2-ヒドロキシベンズアルデヒドを5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドと交換し、ステップ5のtert-ブチル5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホン（チアゾル-4-イル）カルバマートを5-クロロ-N-（2,4-ジメトキシベンジル）-2,4-ジフルオロ-N-（チアゾル-2-イル）ベンゼンスルホンアミドと交換して化合物63を合成した。LC-MS： $m/z = 532.92$ （M+H）。¹H-NMR（MeOD）、7.97~8.10（m、1H）、7.44~7.51（m、1H）、7.29~7.41（m、1H）、7.13~7.22（m、1H）、6.98~7.08（m、1H）、6.78~6.84（m、1H）、6.71~6.77（m、1H）、3.73（s、2H）、2. 50

9.5 ~ 3.08 (m, 2H)、2.64 ~ 2.78 (m, 2H)、1.92 ~ 2.10 (m, 2H)。

【0552】

実施例64：2-(ブタ-2-イン-1-イル(3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)酢酸

化合物54の合成で記述した手順に従って、ステップ2の3-ブロモプロパ-1-インを1-ブロモ-2-ブチンと交換して、化合物64を合成した。LC-MS：m/z = 585.95 (M+H)。¹H-NMR (MeOD)、7.98 ~ 8.11 (m, 1H)、7.46 ~ 7.54 (m, 1H)、7.32 ~ 7.43 (m, 1H)、7.13 ~ 7.25 (m, 1H)、6.98 ~ 7.05 (m, 1H)、6.72 ~ 6.85 (m, 2H)、3.86 ~ 4.09 (m, 2H)、3.68 ~ 3.80 (m, 2H)、3.17 ~ 3.28 (m, 2H)、2.60 ~ 2.75 (m, 2H)、1.99 ~ 2.12 (m, 2H)、1.87 (s, 3H)。

【0553】

実施例65：2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)(プロピル)アミノ)酢酸

化合物54の合成で記述した手順に従って、ステップ2の3-ブロモプロパ-1-インを1-ブロモプロパンと交換して、化合物65を合成した。LC-MS：m/z = 575.90 (M+H)。¹H-NMR (MeOD)、8.03 ~ 8.08 (m, 1H)、7.48 ~ 7.52 (m, 1H)、7.30 ~ 7.37 (m, 1H)、7.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H)、7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.81 (d, J = 4.6 Hz, 2H)、3.65 (s, 2H)、3.16 ~ 3.23 (m, 2H)、3.05 ~ 3.13 (m, 2H)、2.63 ~ 2.71 (m, 2H)、2.01 ~ 2.11 (m, 2H)、1.66 ~ 1.78 (m, 2H)、0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0554】

実施例66：3-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)プロパン酸

化合物54の合成で記述した手順に従って、ステップ1のメチル2-(3-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノ)アセタートをメチル3-[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロピルアミノ]プロパノアートと交換して、化合物66を合成した。LC-MS：m/z = 585.88 (M+H)。¹H-NMR (DMSO)、12.26 ~ 12.67 (m, 1H)、7.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.29 ~ 7.36 (m, 2H)、7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、6.85 ~ 6.93 (m, 2H)、3.05 (s, 1H)、2.61 ~ 2.68 (m, 2H)、2.38 ~ 2.44 (m, 2H)、2.27 ~ 2.36 (m, 2H)、1.58 ~ 1.71 (m, 2H)。

【0555】

実施例67：2-((3-(5-クロロ-2-(2,5-ジフルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)酢酸

化合物54の合成で記述した手順に従って、ステップ1の5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミドをN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミドと交換して、化合物67を合成した。LC-MS：m/z = 555.93 (M+H)。¹H-NMR (MeOD)、7.77 ~ 7.86 (m, 1H)、7.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H)、7.27 ~ 7.34 (m, 1H)、7.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H)、6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1

10

20

30

40

50

H)、6.78~6.89(m、2H)、3.93(s、2H)、3.59(s、2H)、2.99~3.10(m、3H)、2.66~2.76(m、2H)、1.92~2.03(m、2H)。

【0556】

実施例68：エチル2-((3-(5-クロロ-2-(2-クロロ-5-フルオロ-4-(N-(チアゾル-2-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)(メチル)アミノ)アセタート

化合物11の合成で記述した手順に従って、ステップ2のグリシンメチルエステルをサルコシンエチルエステルと交換し、ステップ4のtert-ブチル5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートをN-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4,5-トリフルオロ-N-(チアゾル-2-イル)ベンゼンスルホンアミドと交換し、ステップ5を省略して化合物68を合成した。LC-MS:m/z=575.85(M+H)。¹H-NMR(MeOD)、8.05(d、J=7.0Hz、1H)、7.50(d、J=2.5Hz、1H)、7.33~7.39(m、1H)、7.18(d、J=4.7Hz、1H)、7.01(d、J=8.6Hz、1H)、6.81(d、J=4.7Hz、1H)、6.77(d、J=10.5Hz、1H)、4.32(d、J=7.2Hz、2H)、4.07~4.22(m、2H)、3.14~3.24(m、2H)、2.96(s、3H)、2.70(s、2H)、2.05~2.15(m、2H)、1.32(t、J=7.1Hz、3H)。

【0557】

実施例69：2-((3-(5-クロロ-2-(2,5-ジフルオロ-4-(N-(チアゾル-4-イル)スルファモイル)フェノキシ)フェニル)プロピル)アミノ)アセトアミド

化合物49の合成で記述した手順に従って、ステップ4のtert-ブチル5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニルスルホニル(チアゾル-4-イル)カルバマートをtert-ブチルチアゾル-4-イル((2,4,5-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバマートと交換して化合物69を合成した。LC-MS:m/z=516.8(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆)、8.94(d、J=2.0Hz、1H)、8.90(br、2H)、7.84~7.88(m、2H)、7.58(s、1H)、7.50(d、J=2.4Hz、1H)、7.33~7.37(dd、J=2.8、8.8Hz、1H)、7.09~7.13(m、3H)、3.66(s、2H)、2.90(br、2H)、2.62(t、J=7.6Hz、2H)、1.88~1.92(m、2H)。

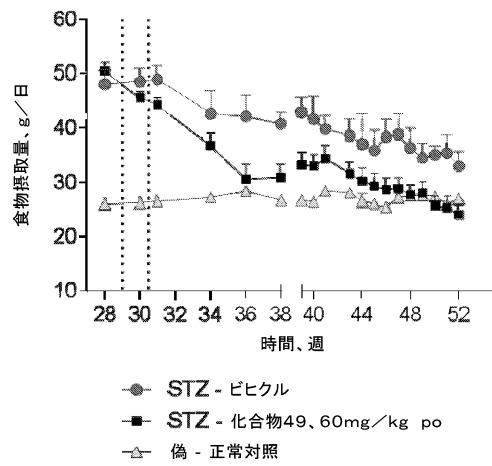
【0558】

本明細書に記載の実施形態は単に例示を意図したものにすぎず、当業者は、本明細書に記載した具体的手順の多数の均等物を単に通常の実験法によって認識し、又は確認することができる。かかる均等形態はすべて、本発明の範囲内とみなされ、以下の実施形態に含まれる。

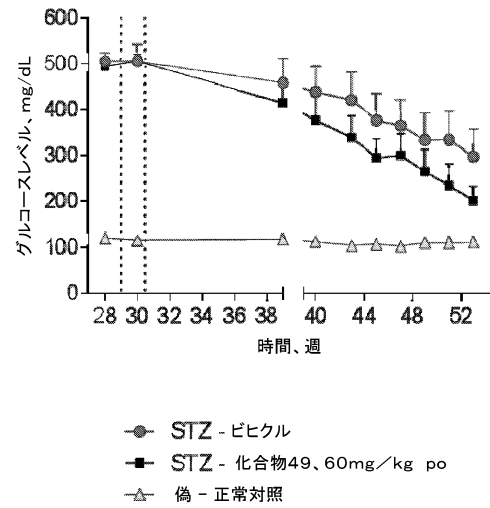
【0559】

(特許出願、特許及び刊行物を含めて)本明細書で引用する全ての参考文献は、個々の刊行物又は特許又は特許出願が参照によりその全体が援用されるように具体的かつ個々に示されたと同じ程度に、参照によりその全体が本明細書に援用される。

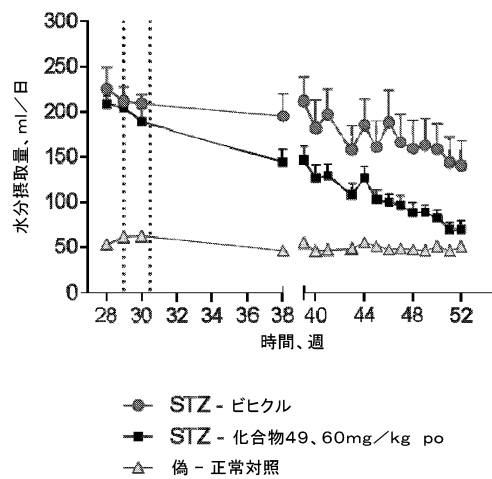
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
C 0 7 D	285/08	(2006.01)	C 0 7 D	285/08	
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 2
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 6 H
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
			A 6 1 K	31/4985	

- (72)発明者 バビチ オルガ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 1 6 クランフォード ハロルド ジョンソン ブ
レイス 3
- (72)発明者 ギャリアンテス ティナ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 5 9 ワレン ロバーツ ロード 1 8
- (72)発明者 ルオ ロバート ズイー .
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 9 5 6 ニュー シティー ハイバーミル ロード 7 9
- (72)発明者 パリング デイヴィッド ジェイ .
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 2 8 グレン リッジ パーク アベニュー 8 5
ユニット 4 0 3
- (72)発明者 ヴェンカタチャラン スリニヴァサン ピー .
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 5 2 マンモス ジャンクション ビーチ コート
5 1 7 2
- (72)発明者 ワン - フィッシャー ヤンリン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 4 4 ヒルズボロー オデル コート 3

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2012-515156(JP,A)
特表2008-507503(JP,A)
特表2004-527508(JP,A)
特表2009-521467(JP,A)
特表2013-531031(JP,A)
特表2010-518026(JP,A)
国際公開第2013/043925(WO,A1)
国際公開第2013/006485(WO,A1)
特表2016-512844(JP,A)
特表2017-527573(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 2 7 7 / 5 2
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)