

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7072569号
(P7072569)

(45)発行日 令和4年5月20日(2022.5.20)

(24)登録日 令和4年5月12日(2022.5.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 277/52 (2006.01)	C 0 7 D 277/52	C S P
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 493/04 (2006.01)	C 0 7 D 493/04	1 0 1 C
C 0 7 D 285/08 (2006.01)	C 0 7 D 285/08	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	

請求項の数 6 (全71頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-523090(P2019-523090)
(86)(22)出願日	平成29年10月26日(2017.10.26)
(65)公表番号	特表2019-536764(P2019-536764 A)
(43)公表日	令和1年12月19日(2019.12.19)
(86)国際出願番号	PCT/US2017/058472
(87)国際公開番号	WO2018/081384
(87)国際公開日	平成30年5月3日(2018.5.3)
審査請求日	令和2年10月8日(2020.10.8)
(31)優先権主張番号	62/413,555
(32)優先日	平成28年10月27日(2016.10.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73)特許権者	391015708 ブリistol - マイヤーズ スクイブ カン パニー BRISTOL - MYERS SQUI BB COMPANY アメリカ合衆国08543ニュージャー ジー州 プリンストン、ルート206ア ンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(74)代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(74)代理人	100162684 弁理士 呉 英燦
(74)代理人	100162695

最終頁に続く

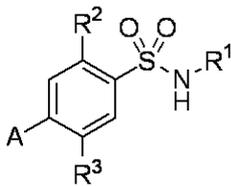
(54)【発明の名称】 アシルスルホンアミドN a V 1 . 7 阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



I

[式中、

A は N (R 4) (R 5) であり ;

R 1 はチアゾリルまたはチアジアゾリルであり、かつ、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換され ;

R 2 はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり ;

R 3 はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり ;

R⁴は、0～3個のハロまたはアルキル置換基を含む、[1-4, 1-4, 0-2]架橋二環式アミンであるか；

R⁵は水素またはアルキルであるか；あるいは

N R⁴ R⁵は一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、かつ、0～1個のN R⁶ R⁷置換基と、0～5個のハロまたはアルキル置換基とで置換されるか；あるいは

N R⁴ R⁵は一緒になって、0～3個のハロまたはアルキル置換基を含む[1-4, 1-4, 0-2]架橋二環式ジアミンであり；

R⁶は水素、アルキル、またはシクロアルキルであり；

R⁷は水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか；あるいは

N R⁶ R⁷は一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、かつ、0～5個のハロ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキル置換基で置換されるか；あるいは

N R⁶ R⁷は一緒になって、オキサアザスピロデカニルである。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R¹がチアゾリルまたはチアジアゾリルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R²およびR³がハロである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

以下；

5-クロロ-2-フルオロ-4-(オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-4-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-([3, 4'-ピペリジン]-1-イル)-5-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-2-フルオロ-4-(オクタヒドロ-2,7-ナフチリジン-2(1H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

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

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

から成る群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

治療上の有効量の請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項6】

患者における疼痛の治療に用いるための、請求項5に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、米国仮特許出願第62/413,555号(2016年10月27日出願)の優先権を主張し、その全体が引用によって本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

電位依存性ナトリウム(Na^v)チャネルは、神経細胞などの最も興奮性の細胞における活動電位の上昇の原因である[Hille, B. Ion channels of excitable membranes. (2001), 3rd ed, Sinauer Associates, Sunderland, MA]。Na^vチャネルは、膜の脱分極にตอบสนองして開き、活動電位の上昇につながる内側への流れが生じる。一般的に、Na^vチ

10

20

30

40

50

チャンネルは脱分極に応じて素早く（ミリ秒以内）開き、次いで不活性化と呼ばれる過程によって速やかに閉まる。そのため、これらのチャンネルはいくつかの異なる配置または「状態」で存在することができ、これらの占有率は膜電位によって支配される。

【0003】

NaVチャンネルは、イオン伝導および開閉の原因となる、膜孔形成アルファサブユニットから構成される[Catterall, WA, J. Physiol. 590(11): 2577-2599, (2012)]。これらの大きな単一ポリペプチド (> 250 kDa) は、それぞれ6つの膜貫通セグメント (S1 ~ S6) を有する4つの機能ドメイン (DI ~ DIV) に分けられる。それぞれのドメインはさらに、セグメントS1 ~ S4から成る電位センサードメイン (VSD)、およびセグメントS5 ~ S6から成る孔ドメインに細分化することができる。アルファサブユニットに加えてNaVチャンネルは、単一の膜貫通ドメインおよび大きな細胞外免疫グロブリン様領域を有するベータサブユニットに関連する。ベータサブユニットはアルファサブユニットの発現、開閉、および局在化を調節し、細胞外マトリクスおよび細胞骨格と相互作用する[Isom, LL, Neuroscientist, 7(1):42-54, (2001)]。

10

【0004】

9個の哺乳動物のNaVアルファサブユニット遺伝子が存在する。確立された命名法に従い、これらはNaV1.1 ~ NaV1.9と称される[Goldin, AL et al., Neuron 28(2): 365-368, (2000)]。一次配列および相同性に加えて、個々のNaV1ファミリーメンバーは、特有の開閉の性質、局在化、および薬理学的性質によって特徴付けられる[Catterall, WA, Goldin AL and SG Waxman, Pharmacol. Rev. 57(4):397-409, (2005)]。例えばNaV1.5は、ほとんど排他的に心臓において発現し、神経毒であるテトロドトキシン (TTX) に対して弱い感受性を示す。対照的に、NaV1.7はほとんどが末梢感覚神経において発現し、TTX感受性である。NaVチャンネルの第二サブファミリー (NaV2 / NaG) もまた存在する[Wantanabe, E et al., J. Neurosci., 20(20):7743-7751, (2000)]。

20

【0005】

主に突然変異誘発試験に基づいて、NaVチャンネルにおける、いくつかの薬物作用部位が知られている。例えば局所麻酔薬分子の結合は、DI、DIIIおよびDIVのS6セグメント上の特定の残基にマッピングされている[Ragsdale, DS et al. Science 265(5179):1724-1728, (1994); Ragsdale DS et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(17):9270-9275; Yarov-Yarovoy, V et al., J. Biol. Chem. 276(1):20-27, (2001); Yarov-Yarovoy, V et al., J. Biol. Chem. 277(38):35393-35401, (2002)]。NaVチャンネル上の6つの神経毒受容体部位 (部位1 ~ 6) は特定されている ([Catterall, WA et al., Toxicol. 49(2):124-141, (2007)]において総括される)。部位1は膜孔遮断剤であるテトロドトキシンおよびサキシトキシニンに結合し、4つの全てのドメインの膜孔ループの残基によって形成される[Noda, M et al., FEBS Lett. 259(1):213-216, (1989); Terlau, H et al., FEBS Lett. 293(1-2):93-96, (1991)]。サイト2はペラトリジンおよびパトラコトキシニンなどの脂質可溶性毒素に結合し、D1およびDIVにおけるS6残基に位置する[Trainer, VL et al., J. Biol. Chem. 271(19):11261-11267, (1996); Kimura, T et al. FEBS Lett. 465:18-22, (2000)]。アルファ・サソリ毒は、DIVのS3 ~ S4ループを含む部位3に結合する[Rogers, JC et al., J. Biol. Chem. 271: 15950-15962, (1996)]。部位4はベータ・サソリ毒に結合し、DIIIのS3 ~ S4ループを含む[Cestele, S et al., J. Biol. Chem. 282:21332-21344, (1998)]。部位5はいわゆる赤潮毒素様プレベトキシニンが結合する場所であり、D1のS6およびDIVのS5を含む[Trainer, VL et al., Mol. Pharmacol. 40(6):988-994, (1991); Trainer, VL et al., J. Biol. Chem. 269(31):19904-19909, (1994)]。デルタ・コノトキシニンは、DIVのS4における残基を含む部位6に結合する[Leipold, E, et al., FEBS Lett 579(18):3881-3884, (2005)]。

30

40

【0006】

有意な遺伝子データは、ヒトの疼痛知覚におけるNaV1.7 (SCN9A) の役割を示

50

す。NaV1.7タンパク質の機能喪失をもたらすSCN9Aにおけるまれな変異は、ヒトにおいて先天性無痛症(CIP)を引き起こす[Cox, JJ et al., Nature 444(7121): 894-898, (2006); Goldberg, YP et al., Clin. Genet. 71(4):311-319, (2007); Ahmad, S et al., Hum. Mol. Genet. 16(17): 2114-2121, (2007)]。これらの患者は通常の知能を有するが、重大な損傷を引き起こす刺激であっても、痛みを知覚することができない。これらの患者の他の唯一の重大な欠陥は、おそらく嗅覚におけるNaV1.7の役割に起因する嗅覚消失である。遺伝子操作されたマウスにおける研究によっても、疼痛の知覚におけるNaV1.7の重要な役割が示された。マウスの感覚神経および交感神経の両方においてNaV1.7の欠失によって、機械性、炎症性、および神経障害性疼痛応答が消滅した[Minett, MS et al., Nat. Commun. 3:791, (2012)]。近年、マウスにおけるSCN9Aの全体的な遺伝子破壊はCIP表現型を再現することが報告されている[Gingras, J et al. PLoS One 9(9): e105895, (2014)]。さらに、成体マウスのDRGにおけるNAV1.7の誘発性欠損によって、神経障害性疼痛が反転し[Minett, MS et al., Cell Rep. 6(2): 301-312, (2014)]、このことからヒトにおけるNaV1.7チャネルの薬理的阻害は鎮痛剤となるであろうことが示唆される。これらの機能喪失研究から証拠を導くことに加えて、ヒトにおける遺伝性の誘因のない突出痛症候群はNaV1.7の機能獲得に関連している。特に、ヒトにおける3つの症候群はSCN9Aにおける変異と関連している：遺伝性肢端紅痛症(IEM)[Yang, Y et al., J. Med. Genet. 41(3): 171-174, (2004)]、発作性激痛症(PEPD)[Fertleman, CR et al., Neuron 52(5):767-774, (2006)]、および小径線維ニューロパチー(SFN)[Faber, CG et al. Ann. Neurol. 71(1): 26-39, (2012)]。一般的に、IEMと関連するSCN9Aにおける変異は、PEPD変異が障害性の速い不活性化をもたらす場合、チャネル活性化を増強させる結果となる([Dib-Hajj, SD et al., Nat. Rev. Neurosci. 14(1): 49-62, (2013)]において総括される)。SFNに関連する変異は、速い不活性化および/または遅い不活性化を変化させる[Faber, CG et al. Ann. Neurol. 71(1): 26-39, (2012)]。

【0007】

疼痛の知覚におけるNaV1.7の重要性を考えると、チャネルの選択的阻害剤の特定にかなりの労力が費やされてきた。毒から特定されたペプチドは、有力なイオンチャネル修飾因子の一般的な供給源である。NaV1.7について、タランチュラからのペプチドProTx-IIは、NaV1.8の阻害剤として最初に特定され[Middleton, RE et al. Biochemistry 41(50): 14734-14747, (2002)]、その後、他のNaVチャネルに対してNaV1.7におよそ100倍選択的であることが発見された[Schmalhofer, WA et al. Mol. Pharmacol. 74(5): 1476-1484, (2008)]。ProTx-II結合決定基は主にDIIおよびDIVのVSDに存在するが、関連ペプチドであるフエントキシン-IVは主にDII VSDと相互作用すると考えられている[Xiao, Y et al., Mol. Pharmacol. 78(6): 1124-1134, (2010)]。ProTx-IIの広範囲な構造活性研究によって、ピコモラー範囲で有効性を有するペプチドを得た[Park, JH et al. J. Med. Chem. 57(15): 6623-6631, (2014)]。他のタランチュラペプチドであるGpTx-1の構造に基づくエンジニアリングによって、最適化された有効性および選択性を有するペプチドを得た[Murry, JK et al., J. Med. Chem. 58(5): 2299-2314, (2015)]。

【0008】

NaV1.7の小分子量阻害剤を特定するための努力は広範囲に及んでいる。多くのNaV1.7遮断薬が文献において報告されているが([de Lera Ruiz, M and RL Kraus, J. Med. Chem. 58(18) 7093-7118, (2015)]において総括される)、ほとんどは他のNaVサブタイプに対して十分な選択性を有していない。アリアルスルホンアミドのクラスの発見によって、サブタイプ選択性について大きな進展が得られた[McCormack, K et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 110(29): E2724-E2732, (2013)]。シリーズのいくつかのメンバーは、NaV1.7に対して高い選択性を有する分子を含む。そのような1つの分子であるPF-04856264によって、DIVのVSDにおける3つの残基が有力な阻害を与えると特定された。近年の、細菌NaVチャネルであるNavAb上に、

10

20

30

40

50

関連するアールスルホンアミドの結合によって接合された NaV1.7 DIV VSD の一部から成るキメラチャネルの共結晶構造によって、このクラスの分子と NaV1.7 DIV VSD の間のいくつかの一次相互作用が定義された[Ahuja S, et al., Science 350(6267): aac5464, (2015)]. これらの研究は、経口鎮痛剤としての使用に適した特性を有する、NaV1.7 の非常に有力で選択的な阻害剤を発見する可能性を指摘している。

【0009】

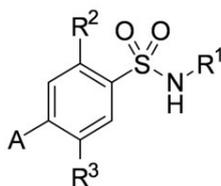
発明の詳細な説明

本開示は NaV1.7 を阻害する式 I で示される化合物、および薬学的に許容される塩、そのような化合物を含む組成物、並びにそのような化合物および組成物の使用方法および製造方法に関する。

【0010】

本発明のある局面は、式 I :

【化1】



I

[式中、

A は N(R⁴)(R⁵) または OR⁴ であり；

R¹ はチアゾリルまたはチアジアゾリルであり、かつ、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される、0 ~ 2 個の置換基で置換され；

R² はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R³ はシアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、またはハロアルコキシであり；

R⁴ はアルキル、(シクロアルキル)アルキル、またはシクロアルキルであり、かつ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(Ar¹)アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロフロフラニル、および Ar¹ から選択される、0 ~ 2 個の置換基で置換されるか；あるいは

R⁴ は (R⁶R⁷N)アルキル、((R⁶R⁷N)シクロアルキル)アルキル、(((R⁶R⁷N)アルキル)シクロアルキル)アルキル、(R⁶R⁷N)シクロアルキル、((R⁶R⁷N)アルキル)シクロアルキル、または (R⁶R⁷N)であり、かつ、0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基と、0 ~ 1 個の Ar¹ または (Ar¹)アルキル置換基とで置換されるか；あるいは

R⁴ は 0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基で置換された、[1-4, 1-4, 0-2] 架橋二環式アミンであるか；あるいは

R⁴ は (テトラヒドロフラニル)アルキル、(テトラヒドロピラニル)アルキル、(ジオキサニル)アルキル、(ジオキソチオピラニル)アルキル、または (ヘキサヒドロフロフラニル)アルキルであり；

R⁵ は水素またはアルキルであるか；あるいは

NR⁴R⁵ は一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、かつ、0 ~ 1 個の NR⁶R⁷ 置換基と、0 ~ 5 個のハロまたはアルキル置換基とで置換されるか；あるいは

NR⁴R⁵ は一緒になって、0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基を含む、[1-4, 1

10

20

30

40

50

- 4 . 0 - 2] 架橋二環式ジアミンであり ;

R⁶ は水素、アルキル、またはシクロアルキルであり ;

R⁷ は水素、アルキル、またはシクロアルキルであるか ; あるいは

N R⁶ R⁷ は一緒になって、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、かつ、0 ~ 5 個のハロ、ヒドロキシル、アルキル、ヒドロキシアルキル、またはアルコキシアルキル置換基で置換されるか ; あるいは

N R⁶ R⁷ は一緒になって、オキサアザスピロデカニルであり ;

A r¹ は、シアノ、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、およびハロアルコキシから選択される 0 ~ 5 個の置換基で置換されたフェニルである。]

で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 1 1 】

本発明の別の局面は、R¹ がチアゾリルまたはチアジアゾリルである、式 I で示される化合物である。

本発明の別の局面は、R² および R³ がハロである、式 I で示される化合物である。

本発明の別の局面は、R⁴ がアルキル、(シクロアルキル)アルキル、またはシクロアルキルであり、かつ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、およびヘキサヒドロフロフラニルから選択される 0 ~ 2 個の置換基で置換された、式 I で示される化合物である。

【 0 0 1 2 】

本発明の別の局面は、R⁴ が (R⁶ R⁷ N) アルキル、((R⁶ R⁷ N) シクロアルキル) アルキル、((R⁶ R⁷ N) アルキル) シクロアルキル) アルキル、(R⁶ R⁷ N) シクロアルキル、または ((R⁶ R⁷ N) アルキル) シクロアルキルであり、かつ、0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基で置換された、式 I で示される化合物である。

本発明の別の局面は、R⁴ が 0 ~ 3 個のハロまたはアルキル置換基を含む、[1 - 4 . 1 - 4 . 0 - 2] 架橋二環式アミンである、式 I で示される化合物である。

本発明の別の局面は、A が N (R⁴) (R⁵) である、式 I で示される化合物である。

本発明の別の局面は、A が O R⁴ である、式 I で示される化合物である。

【 0 0 1 3 】

式 I の化合物について、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、および A r¹ などの可変な置換基の任意の例の範囲は、他の可変な置換基の任意の例の範囲と独立して用いることができる。そのため、本発明は異なる局面の組み合わせを含む。

【 0 0 1 4 】

特に言及されない限り、これらの用語は以下の意味を有する。「アルキル」は、1 から 6 個の炭素から構成される直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。「アルケニル」は、少なくとも 1 個の二重結合を有する 2 から 6 個の炭素から構成される、直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。「アルキニル」は、少なくとも 1 個の三重結合を有する 2 から 6 個の炭素から構成される、直鎖または分岐鎖アルキル基を意味する。「シクロアルキル」は、3 から 7 個の炭素から構成される単環式環系を意味する。炭化水素基を含む用語 (例えばアルコキシ) は、1 から 6 個の炭素から構成される炭化水素部位の直鎖および分岐鎖異性体を含む。「ハロ」としては、フルオロ、クロロ、ブromo、およびヨードが挙げられる。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」は、モノハロからパーハロの全てのハロゲン化異性体を含む。「アリール」は、1 つまたは両方の環が芳香族である、5 から 1 2 個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族環系を意味する。アリール基の代表的な例としては、これらに限定はされないが、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、5 から 7 員の単環式、または 8 から 1 1 員の二環式芳香環系を意味する。結合部位が特定されていない場合、結合は当業者に理解されるような任意の適切な位置に結合されうる。置換基および結合パターンの組み合わせは、当業者に理解される安定な化合物を生じるもののみである。角括弧およ

10

20

30

40

50

び多重角括弧の用語は、当業者に対して、結合関係を明確化することを意図する。例えば、((R) アルキル) などの用語は、置換基 R によってさらに置換されるアルキル置換基を意味する。

【 0 0 1 5 】

本発明は、当該化合物の薬学的に許容可能な塩の全ての形態を含む。薬学的に許容可能な塩は、対イオンが化合物の生理学的活性または毒性に有意に寄与せず、薬理的等価物として機能するものである。これらの塩は市販の試薬を用いた一般的な有機技術によって合成することができる。いくつかのアニオン性塩の形態としては、アセテート、アシストレート (acistrate)、ベシレート、プロマイド、クロライド、シトレート、フマレート、グルクロネート、ヒドロプロマイド、ヒドロクロライド、ヒドロアイオダイド、アイオダイド、ラクテート、マレアート、メシレート、ニトレート、パモエート、ホスフェート、スクシネート、サルフェート、タートレート、トシレート、およびキシナホエートが挙げられる。いくつかのカチオン性塩の形態としては、アンモニウム塩、アルミニウム塩、ベンザチン塩、ピスマス塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、リチウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、4 - フェニルシクロヘキシルアミン塩、ピペラジン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、および亜鉛塩が挙げられる。

10

【 0 0 1 6 】

本発明の化合物のいくつかは、立体異性体で存在する。本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーなどの化合物の全ての立体異性体を含む。立体異性体の製造および分離方法は当技術分野において既知である。本発明は化合物の全ての互変異性体を含む。本発明はアトロプ異性体および回転異性体を含む。

20

【 0 0 1 7 】

本発明は本化合物において生じる原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体としては、同じ原子数を有するが、異なる質量数を有する原子が挙げられる。一般的な例として、これらに限定はされないが、水素の同位体としては重水素およびトリチウムが挙げられる。炭素の同位体としては、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。同位体標識した本発明の化合物は一般に、当業者に既知の従来技術によって、または本明細書に記載されるものと同様の方法によって、そうでない場合に用いられる非標識試薬の代わりに、適切な同位体標識試薬を用いることによって合成することができる。そのような化合物は例えば、生物学的活性の決定における標準および試薬として、様々な潜在的な用途を有しうる。安定な同位体の場合、そのような化合物は好ましくは生物学的、薬学的、または薬物動態性質を修飾する可能性を有しうる。

30

【 0 0 1 8 】

生物学的方法

自動化電気生理学 : Ion Works Barracuda の population patch clamp (PPC)。Ion Works Barracuda 装置 (Molecular Devices Corporation, Union City, CA) を用いて、ウェルあたり 64 の開口部を有するいずれかの PatchPlate (登録商標) PPC 基盤 (Molecular Devices Corporation) を用いて、PPC 測定を行った。それぞれのウェルについての 64 の記録からの電流を平均化する能力によって、NaV1.7 介在性イオン電流の測定におけるデータの一貫性および記録の成功率が大きく向上する。取得した時点でのそれぞれのサンプルについての全細胞 NaV1.7 電流から、計算された漏れ電流をデジタル的に引き算した。

40

【 0 0 1 9 】

NaV1.7 電流は、以下のように NaV1.7 チャネルを不活性な状態に偏らせるように設計された電圧固定プロトコルによって誘発された。 - 60 mV の保持電圧から、細胞を 1.25 秒間、 - 100 mV に一次的に過分極化させ、次いで 20 秒間、 - 20 mV にしてチャネルを不活性化させた。その後、300 ミリ秒間、 - 100 mV に比較的短時間過分極化させ、次いで 20 ミリ秒間、 - 20 mV に試験パルスを行うことによって、全ての試験化合物の薬理を測定するために用いる NaV1.7 電流を誘発した。化合物は前お

50

よび後化合物の読み取り値の間で600秒間インキュベートした。用いられる外部記録溶液は、(mMで)137 NaCl、4 KCl、1 MgCl₂、1.8 CaCl₂、10 HEPES、10 グルコース、NaOHによりpH7.4であり、用いられる内部溶液は(mMで)100 K-グルコン酸、40 KCl、3.2 MgCl₂、5 EGTA、10 HEPES (mM)、KOHでpH7.2であった。同じ溶液を用いて、以下の電圧固定プロトコルによってNaV1.5電流を記録した。NaV1.5電流は、以下のようにNaV1.5チャンネルを不活性化状態に偏らせるために設計された、電圧固定プロトコルによって誘発された。-40mVの保持電圧から、細胞を300ミリ秒間、-100mVに短時間過分極化させ、次いで20秒間、-10mVにしてチャンネルを不活性化させた。その後、30ミリ秒間、-100mVに比較的短時間過分極化させ、次いで20ミリ秒間、-10mVに試験パルスを行うことによって、全ての試験化合物の薬理を測定するために用いるNaV1.5電流を誘発した。

10

【0020】

NaV1.7およびNaV1.5チャンネルを発現しているHEK293細胞を用いた(Essen Biosciences, Ann Arbor, Michigan)。細胞をT-175フラスコで培養し、2から3日毎に1:3から1:6の播種密度希釈で継代培養した。細胞をフラスコ中で70から90%のコンフルエンスに生育させ、播種後1から3日間後、インキュベーター(37、5%CO₂)から除去した。生育培地を培養フラスコから吸引した。細胞を10mlのPBS(カタログ番号:14190144, Gibco)で穏やかにゆすぎ、残留した培地を除去した。次に合計2mlのTrypLE(Gibco)溶液を加え、細胞を含むフラスコを室温で3分間静置させ、その後、細胞は目に見えるほど丸くなり、固体表面を数回軽くタップすることによってフラスコの底から容易に除去された。合計8mlの培地をフラスコに加えてTrypLEを不活性化し、混合物を910rpmで4分間遠心分離した。細胞上清をデカントし、細胞ペレットを5~6mlの外部溶液中に再懸濁させ、次いで10mlピペットを用いて穏やかにトリチュレートし、15mlのコニカルチューブに移し、速やかにIW Barracuda機器に移した。細胞懸濁液はmlあたり~2から3百万細胞の最終濃度を有する；これはウェルあたり10,000細胞の添加に相当する。

20

【0021】

ピーク膜電流をIW Barracudaソフトウェアによって解析し、さらなる解析のためにExcelに出力した。濃度反応曲線へのあてはめを、BMS社内のソフトウェアを用いて行った。IC₅₀値は、化合物濃度に対してプロットした阻害データの平均的な割合をヒルの式にあてはめることによって得た。全ての試験化合物についての濃度反応曲線を、4パラメーターの式：

30

対照の% = $100(1 + ([薬物] / IC_{50})^p) - 1$

[式中、IC₅₀は50%の電流を阻害するのに必要な薬物の濃度であり、pはヒル勾配である。]

に当てはめた。結果を表1に報告する(nMでのNaV1.7 Barracuda IC₅₀およびnMでのNaV1.5 Barracuda IC₅₀)。

【0022】

リガンド結合アッセイ(LBA)：hNaV1.7を安定して発現しているHEK293細胞から精製した膜を用いて、濾過結合アッセイによってhNaV1.7結合アフィニティーを決定した。10スタック細胞培養フラスコからのHEK293細胞(およそ10¹⁰細胞)を解離させ、凍結させ、-80℃で保管した。膜を準備するために、凍結した細胞ペレットを解凍させ、6mlの低張可溶化緩衝液(50mM HEPES、0.1%哺乳動物プロテアーゼ阻害剤カクテル)中に懸濁させた。1mlの再懸濁させた細胞を、さらに6mlの可溶化緩衝液に加え、ガラスホモジナイザー中のタイトペストルで30回上下させてホモジナイズした。ホモジネートを1000xgで10分間、4℃で遠心分離し、得られた上清をさらに38,500xgで60分間、4℃で遠心分離した。得られたペレットを結合緩衝液(50mM HEPES、130mM NaCl、5.4mM KCl、0.8mM MgCl₂、5mM グルコース、pH7.4)中に再懸濁させ、25ゲージニ

40

50

ードルでニードルホモジナイズした。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイによって決定した。精製した膜を分割し、エチルアルコール/ドライアイス浴中で瞬間凍結させ、 -80°C で保管した。放射性標識リガンドへの置換を測定するために、振盪機において室温で24時間、96ウェルプレート中で、 $50\mu\text{g}$ の精製したhNaV1.7 HEK細胞膜を試験化合物(2回ずつ8つの濃度)および 0.5nM [^3H] 標識放射性リガンドとインキュベートした。総結合反応体積は $250\mu\text{l}$ であり、 $200\mu\text{l}$ の精製したhNaV1.7 HEK細胞膜、 $25\mu\text{l}$ の試験化合物、および $25\mu\text{l}$ の放射性リガンドから成る。 $20\mu\text{M}$ の参照hNaV1.7阻害剤によって、非特異的な結合を定義した。 0.5% ポリエチレンアミン中にあらかじめ浸したGF/Bフィルターを介した濾過によって、結合反応を決定した。フィルターをそれぞれ 2ml の4の洗浄緩衝液(50mM Tris-HCl、 $\text{pH}7.4$ 、 4°C)で5回洗浄した。フィルターに捕捉された結合放射性活性を液体シンチレーション計測器で計測した。 $\%$ 阻害で表される特異的な結合をGraphpad Prismソフトウェアに適合させ、結合 IC_{50} 値を決定した。結果を表1に示す(nM でのNaV1.7 LBA IC_{50})。

【0023】

10

20

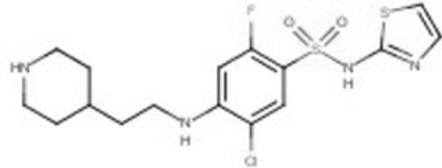
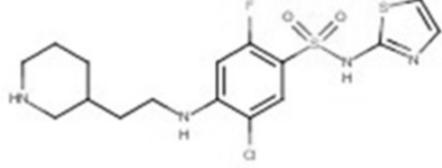
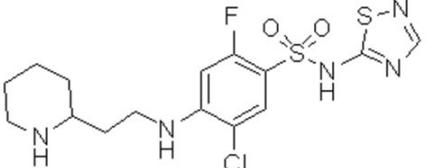
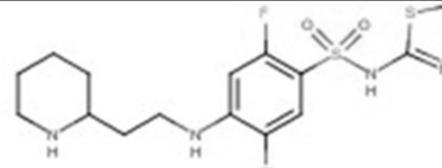
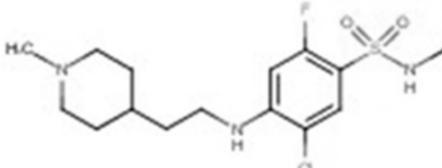
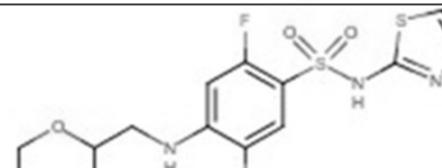
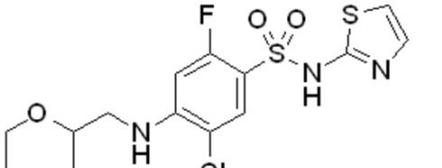
30

40

50

【表 1】

表 1

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
1		42 nM
2		12 nM
3		21 nM
4		10 nM
5		70 nM
6		67 nM
7		74 nM

【 0 0 2 4 】

10

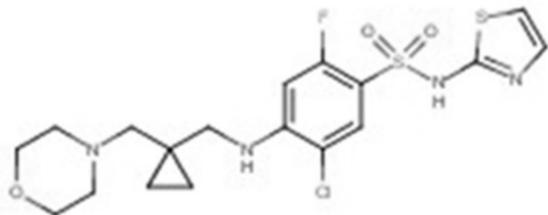
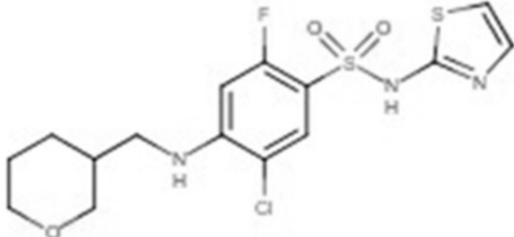
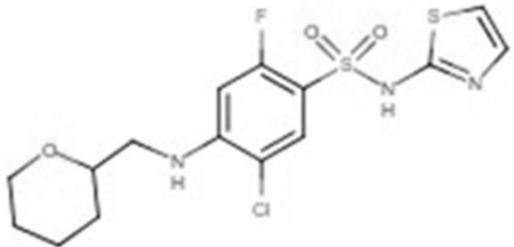
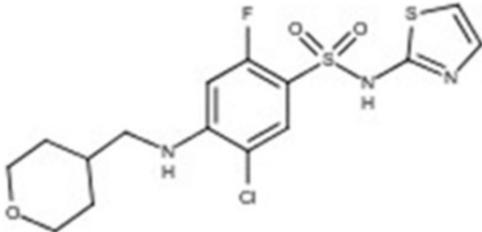
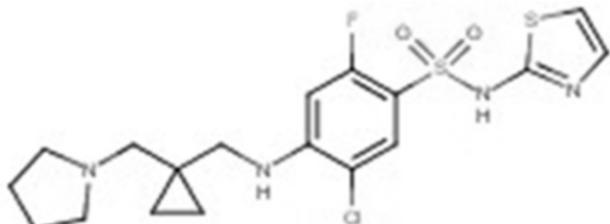
20

30

40

50

【表 2】

実施例	構造	MaV1.7 IC ₅₀
8		181 nM
9		62 nM
10		237 nM
11		127 nM
12		11 nM

10

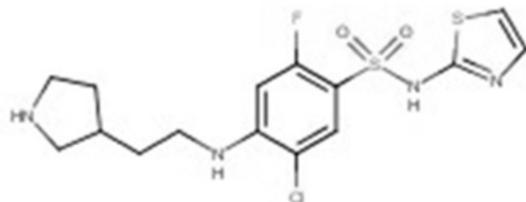
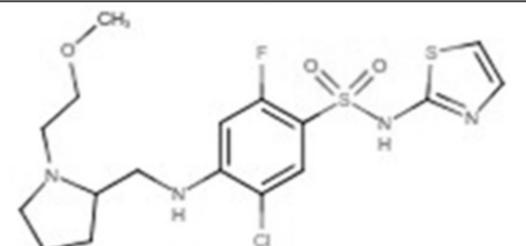
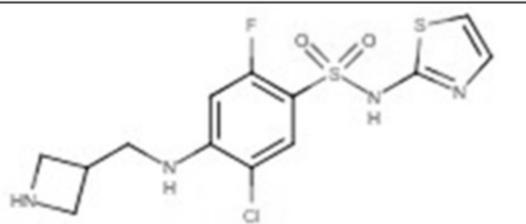
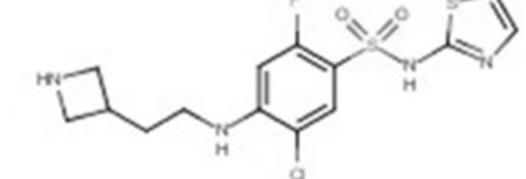
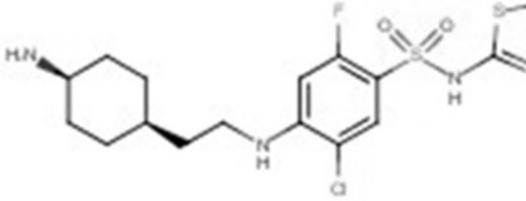
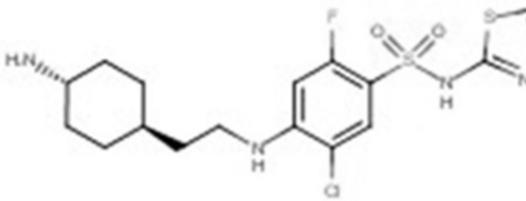
20

30

40

50

【表 3】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
13		17 nM
14		138 nM
15		394 nM
16		29 nM
17		9 nM
18		14 nM

【 0 0 2 5 】

10

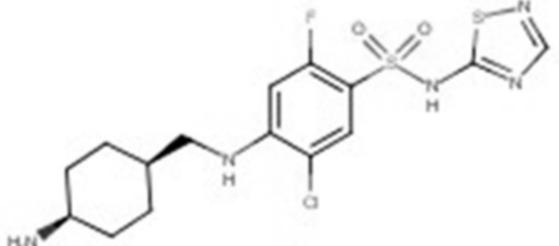
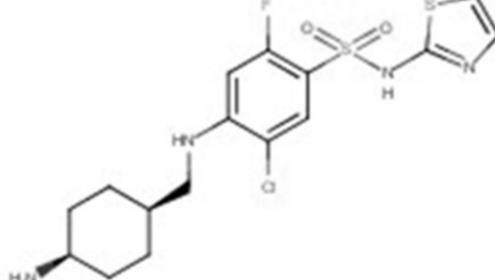
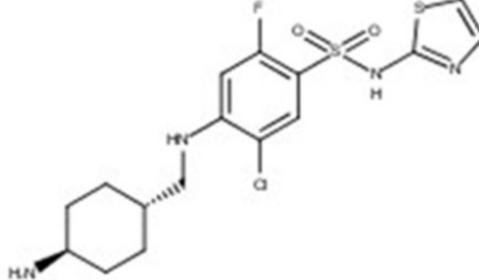
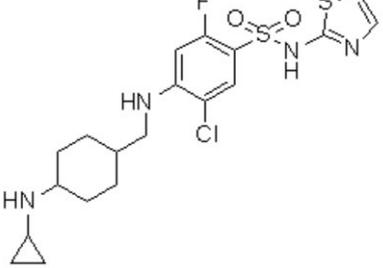
20

30

40

50

【表 4】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
19		16 nM
20		7 nM
21		398 nM
22	 <p data-bbox="499 1451 675 1482">単一の異性体</p>	61nM

10

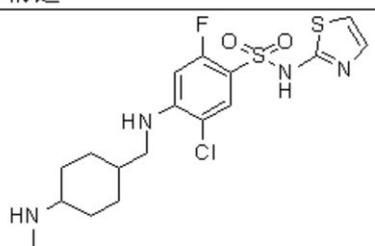
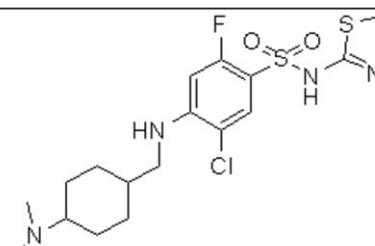
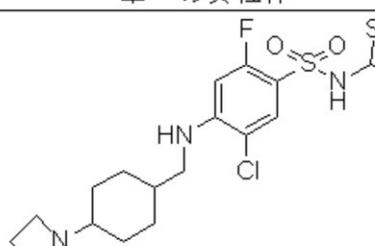
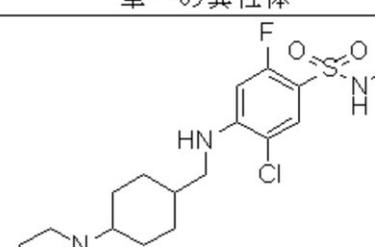
20

30

40

50

【表 5】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
23		16 nM
24	 <p>単一の異性体</p>	69 nM
25	 <p>単一の異性体</p>	50 nM
26	 <p>単一の異性体</p>	27 nM

【 0 0 2 6 】

10

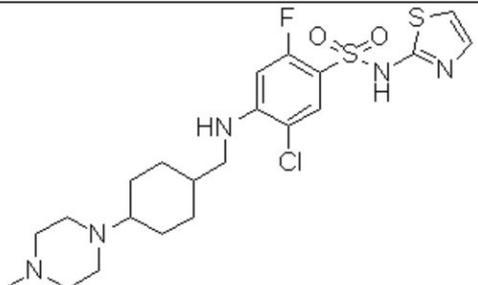
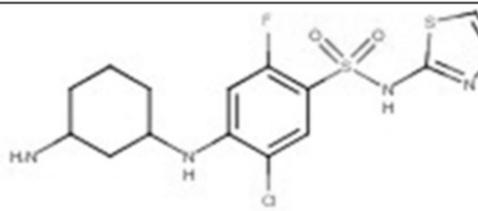
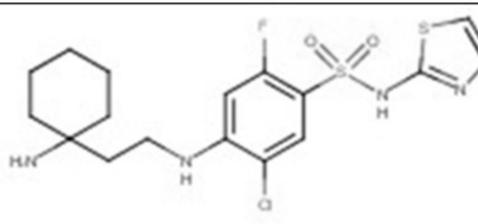
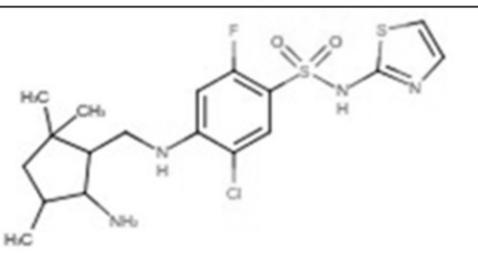
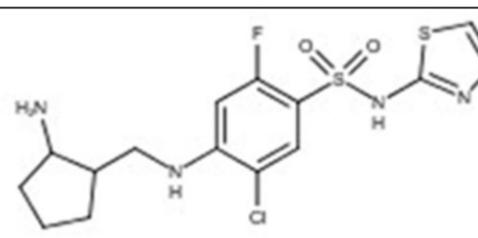
20

30

40

50

【表 6】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
27	 <p data-bbox="502 533 678 568">単一の異性体</p>	40 nM
28		27 nM
29		74 nM
30		12 nM
31		12 nM

10

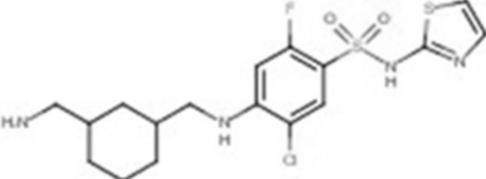
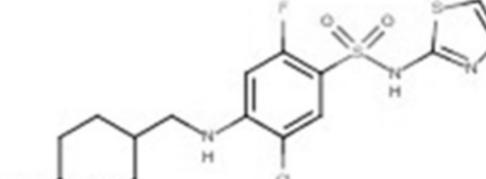
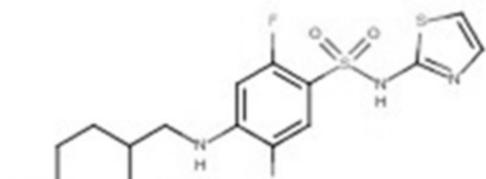
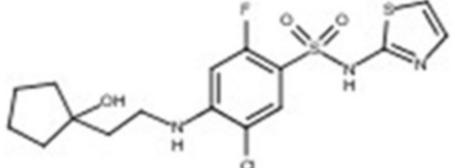
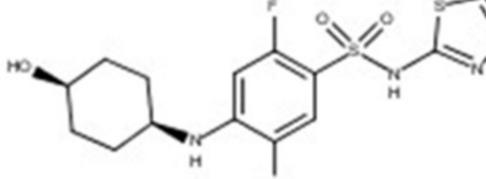
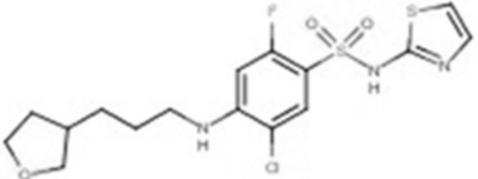
20

30

40

50

【表 7】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
32		28 nM
33		156
34		380
35		101 nM
36		210 nM
37		133 nM

【 0 0 2 7 】

10

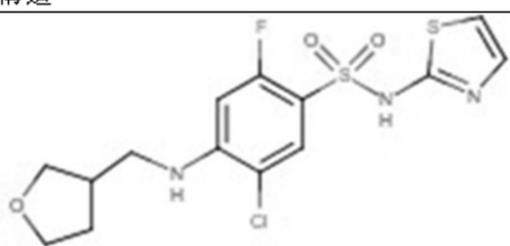
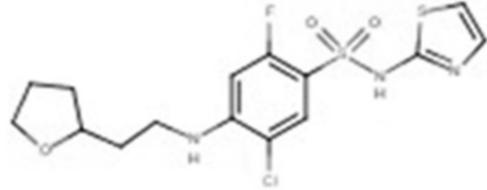
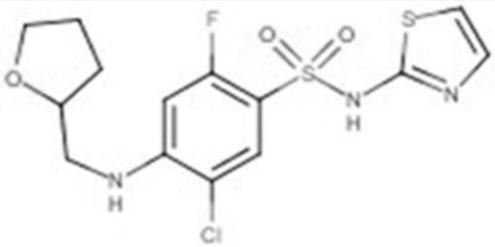
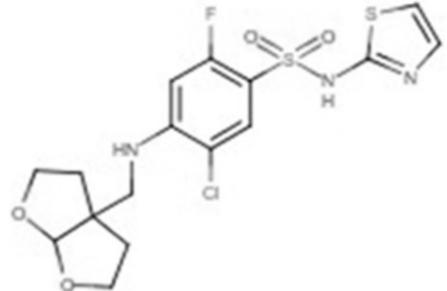
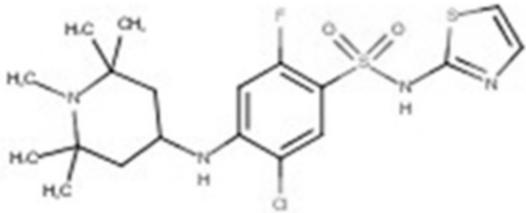
20

30

40

50

【表 8】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
38		189 nM
39		221 nM
40		261 nM
41		108 nM
42		286 nM

10

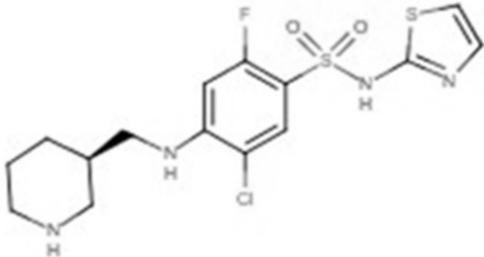
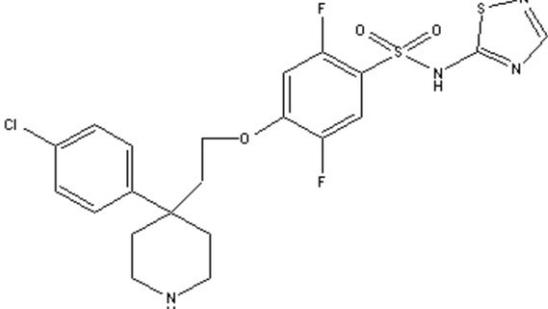
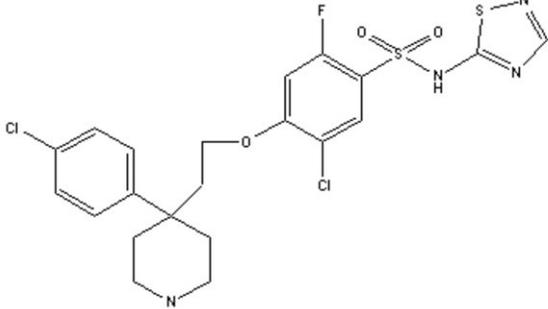
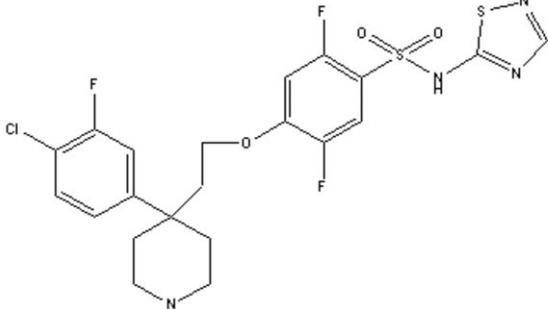
20

30

40

50

【表 9】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
43		272 nM
44		124 nM
45		39 nM
46		110 nM

【 0 0 2 8 】

10

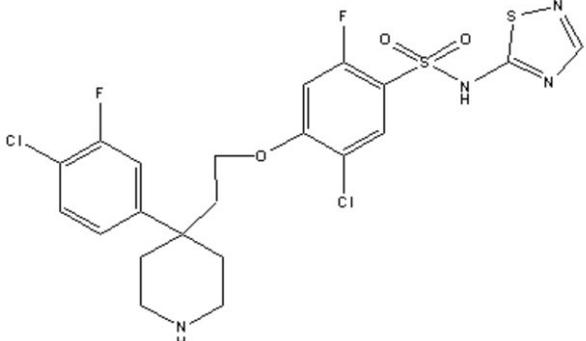
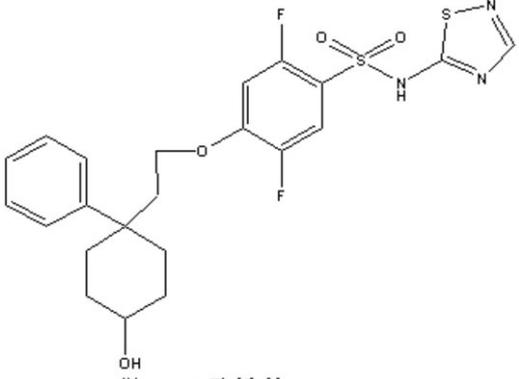
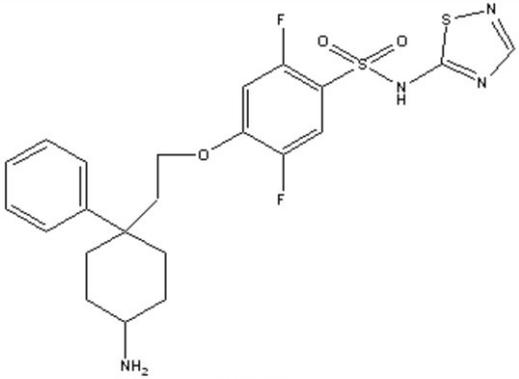
20

30

40

50

【表 10】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
47		33 nM
48	 <p data-bbox="496 972 671 1005">単一の異性体</p>	117 nM
49	 <p data-bbox="496 1382 671 1420">単一の異性体</p>	15 nM

10

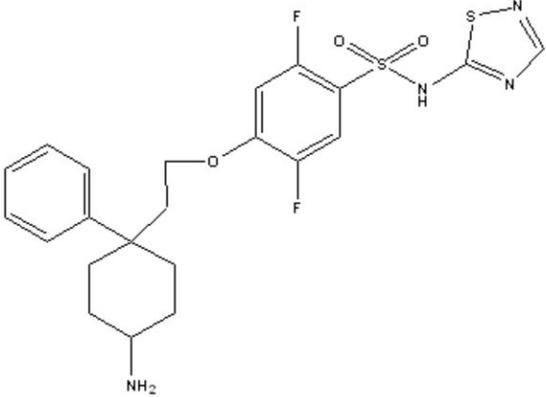
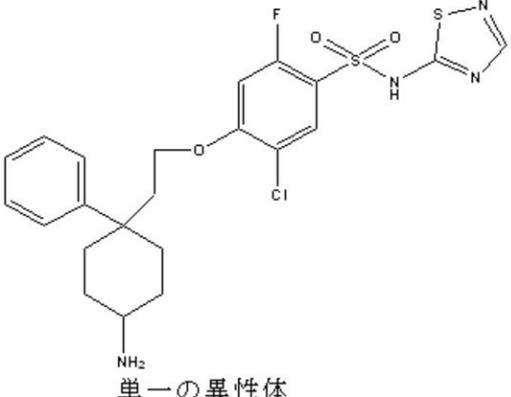
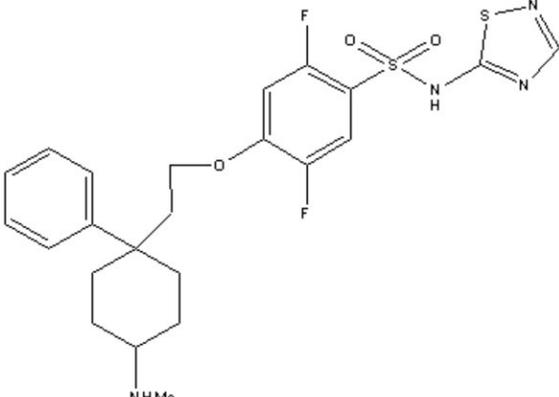
20

30

40

50

【表 1 1】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
50	 <p data-bbox="496 651 671 680">単一の異性体</p>	473 nM
51	 <p data-bbox="496 1061 671 1090">単一の異性体</p>	10 nM
52	 <p data-bbox="496 1512 671 1541">単一の異性体</p>	64 nM

【 0 0 2 9 】

10

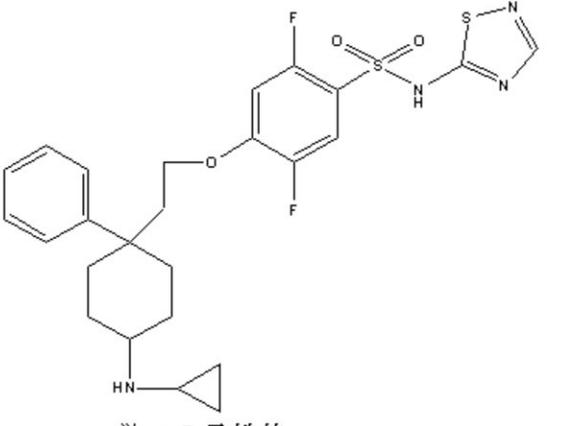
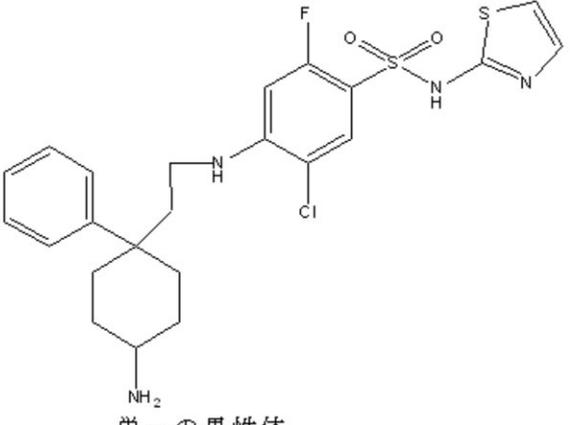
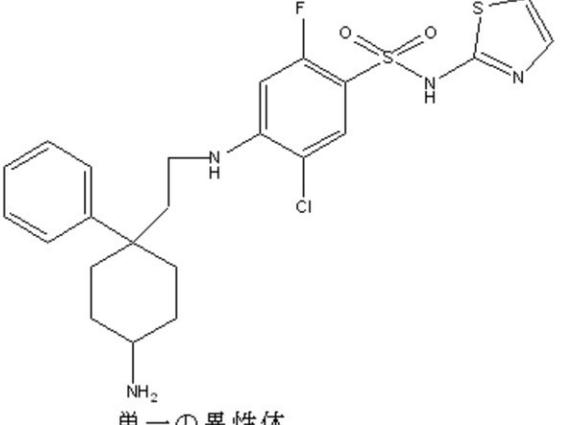
20

30

40

50

【表 1 2】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
53	 <p>単一の異性体</p>	105 nM
54	 <p>単一の異性体</p>	9 nM
55	 <p>単一の異性体</p>	164 nM

10

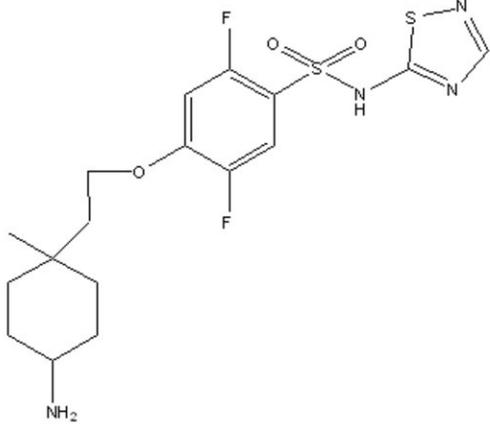
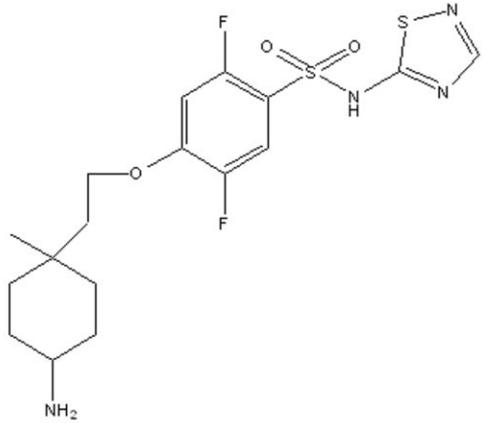
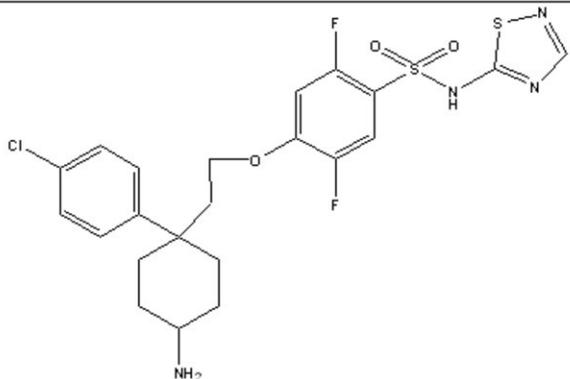
20

30

40

50

【表 13】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
56	 <p data-bbox="496 678 667 703">単一の異性体</p>	78 nM
57	 <p data-bbox="496 1140 667 1164">単一の異性体</p>	383 nM
58	 <p data-bbox="496 1556 667 1581">単一の異性体</p>	389 nM

【0030】

10

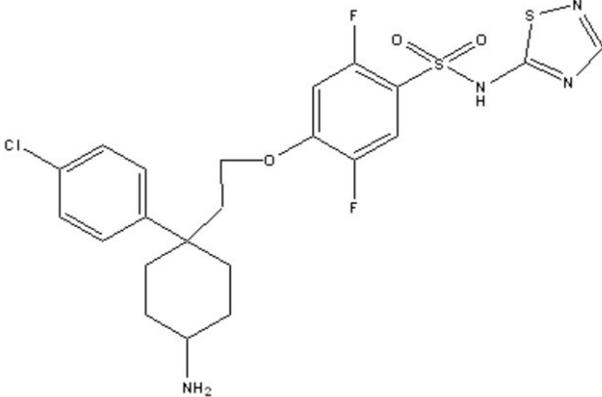
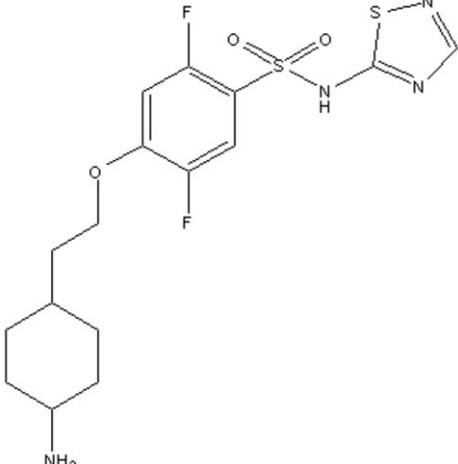
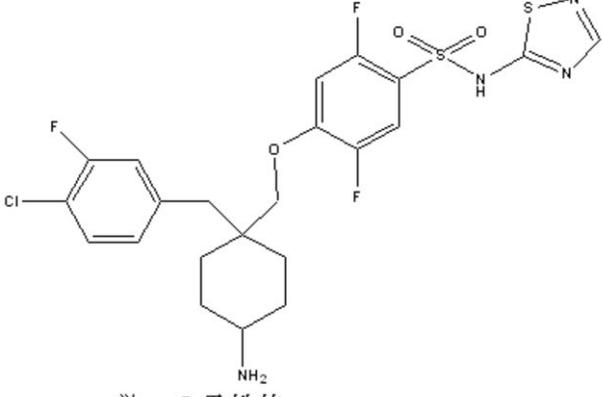
20

30

40

50

【表 1 4】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
59	 <p>単一の異性体</p>	8 nM
60		367 nM
61	 <p>単一の異性体</p>	52 nM

10

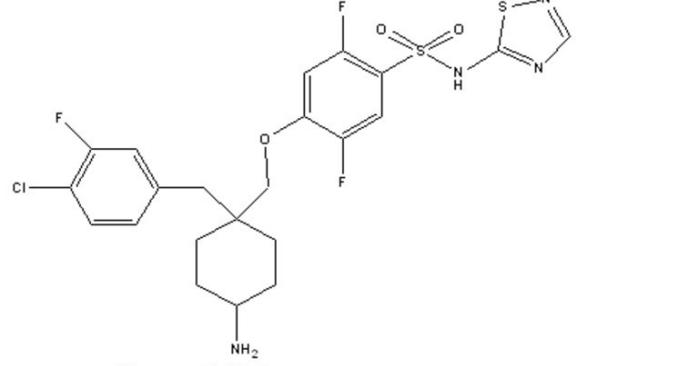
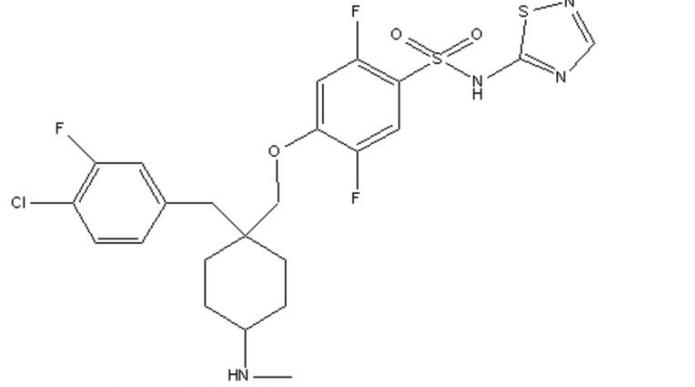
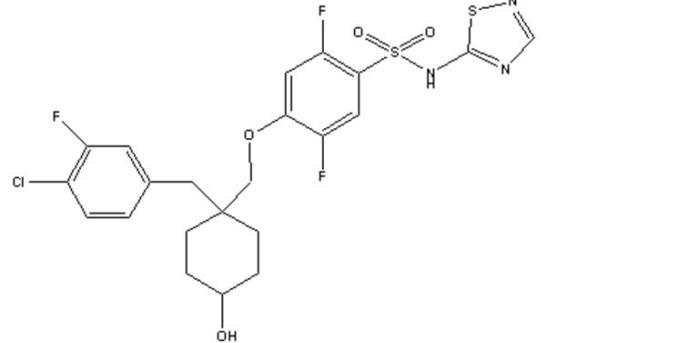
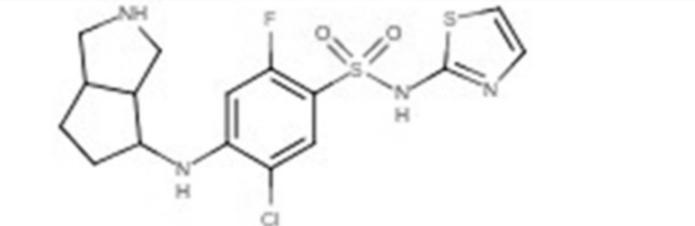
20

30

40

50

【表 15】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
62	 <p>単一の異性体</p>	55 nM
63	 <p>単一の異性体</p>	68 nM
64	 <p>単一の異性体</p>	285 nM
65		98 nM

【0031】

10

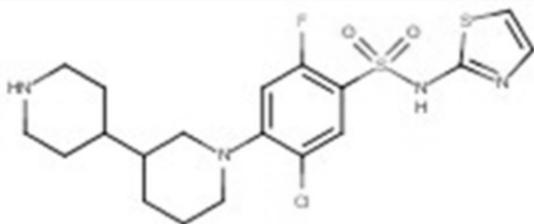
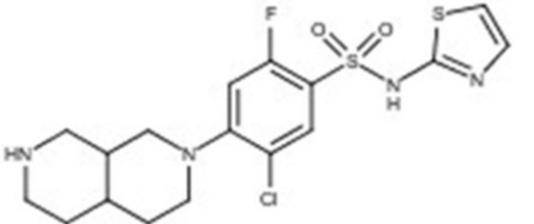
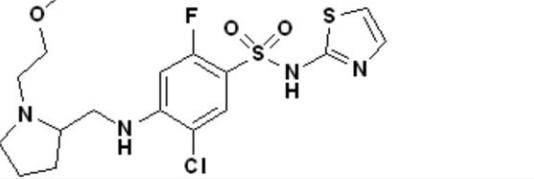
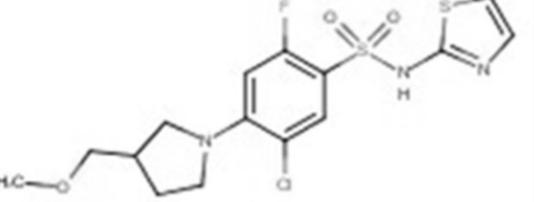
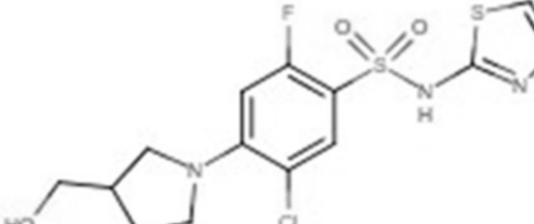
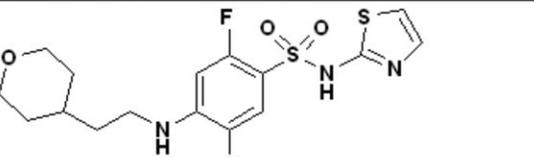
20

30

40

50

【表 1 6】

実施例	構造	NaV1.7 IC ₅₀
66		291 nM
67		267 nM
68		138 nM
69		568 nM
70		806 nM
71		120 nM

10

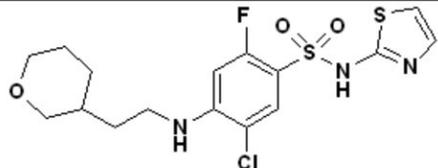
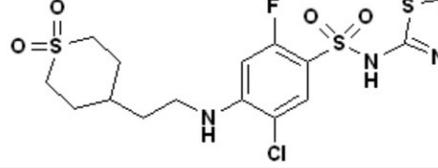
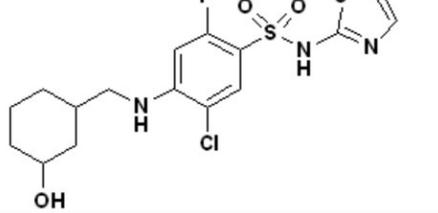
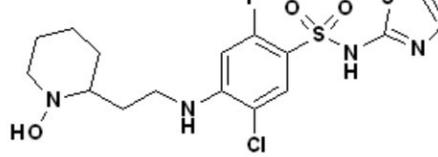
20

30

40

50

【表 17】

実施例	構造	Nav1.7 IC ₅₀
72		50 nM
73		37 nM
74		151 nM
75		41 nM

10

20

【0032】

医薬組成物および使用方法

本発明の化合物はNav1.7を阻害する。そのため、本発明の別の局面は、治療上の有効量の式Iで示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物である。

本発明の別の局面は、治療上の有効量の式Iで示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、薬学的に許容可能な担体と共に投与することを特徴とする、患者における疼痛を治療するための方法である。

本発明の別の局面は、疼痛の治療のための治療剤の製造における、式Iの化合物の使用である。

【0033】

「治療上の有効な」は、疼痛の分野における医師に理解されるような、意味のある患者の便益を提供するのに必要な薬剤の量を意味する。

「患者」は、疼痛に悩まされており、当技術分野における医師に理解される治療に適切な人を意味する。

「治療」、「療法」、「レジメン」および関連する用語は、当技術分野における医師に理解されるように用いられる。

【0034】

本発明の化合物は一般に、治療上の有効量の式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物として一般に提供され、従来の賦形剤を含んでもよい。治療上の有効量は、意味のある患者の便益を提供するのに必要なものである。薬学的に許容可能な担体は、許容される安全性プロファイルを有する、従来から既知の担体である。組成物は、カプセル、錠剤、ロゼンジ、および散剤、並びに懸濁液、シロップ、エリキシル、および溶液などの全ての一般的な固体および液体の形態を含む。組成物は一般的な製剤技術、および従来の賦形剤（結合剤および湿潤剤など）を用いて製造され、溶媒（水およびアルコールなど）が一般に組成物に用いられる。例えば、Remi

30

40

50

ngton's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)を参照されたい。

【0035】

固体組成物は通常、単位用量に製剤化され、用量ごとに約1から1000mgの活性成分を提供する組成物が好ましい。用量のいくつかの例としては、1mg、10mg、100mg、250mg、500mg、および1000mgである。一般に他の抗レトロウイルス剤は、臨床で用いられる分類の薬剤と同様の単位範囲内に存在する。一般に、これは0.25~1000mg/単位である。

液体組成物は通常単位用量範囲内にある。一般に、液体組成物は1~100mg/mLの単位用量範囲内にある。用量のいくつかの例は、1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL、および100mg/mLである。

10

【0036】

本発明は従来全ての投与形態を含む；経口および非経口方法が好ましい。一般に、投与レジメンは他の臨床的に用いられる薬剤と同様である。一般に1日用量は、1日あたり1~100mg/体重kgである。一般に、経口投与にはさらに化合物が必要であり、非経口投与にはより少ない化合物が必要である。しかしながら特定の投与レジメンは、健全な医学的判断を用いて、医師によって決定される。

【0037】

化学的方法

本発明の化合物は、以下のスキームおよび具体的な実施態様のセクションなどの当技術分野において既知の様々な方法によって、合成することができる。合成スキームに示される構造番号および変数は、特許請求の範囲または明細書の他の部分における構造番号または変数と区別され、それらと混同されるべきではない。スキームにおける変数は、本発明の化合物のいくつかの製造方法を説明することのみを意図する。本開示は前記の例示的な実施例に限定されず、実施例は全ての点で、限定的ではなく例示的に考えられるべきであり、前記の実施例ではなく、特許請求の範囲についての参照であり、そのため特許請求の範囲と均等の意味および範囲内で行われる全ての改変が含まれることが意図される。

20

【0038】

例示的なスキームおよび実施例など、本開示において用いられる略称は、当業者に既知である。用いられる略称のいくつかは以下の通りである：THFはテトラヒドロフラン；MeOHはメタノール；DMFはN,N-ジメチルホルムアミド；DCMはジクロロメタン；Meはメチル；Phはフェニル；EtOHはエタノール；TEAまたはEt₃Nはトリエチルアミン；Acはアセチル；dppfは1,1'-ビス(ジフェニルホスファニル)フェロセン；DMAPはN,N-ジメチルアミノピリジン；RTまたはrtまたはr.t.は室温または保持時間(文脈によって支配される)；t_Rは保持時間；NBSはN-ブROMOSUCCINIMIDE；minは分；hは時間；MeCNまたはACNはアセトニトリル；EtOAcは酢酸エチル；DEADはジエチルアゾジカルボキシレート；DIADはジイソプロピルアゾジカルボキシレート；DMSOはジメチルスルホキシド；LC/MSまたはLC/Msは液体クロマトグラフィー-マススペクトロメトリー、NMRは核磁気共鳴、TLCは薄層クロマトグラフィー、UVは超音波；tは保持時間。

30

40

【0039】

保持時間を得るのに用いた分析LC/MS法は以下である：

方法A：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1x50mm、1.7μm粒子；移動相A：10mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0-100%B、次いで0.75分間、100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmにおけるUV。

方法B：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1x50mm、1.7μm粒子；移動相A：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：0.1%トリフルオロ酢酸を含む、95：5 アセトニトリル：水；

50

温度：50；勾配：3分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nmにおけるUV。

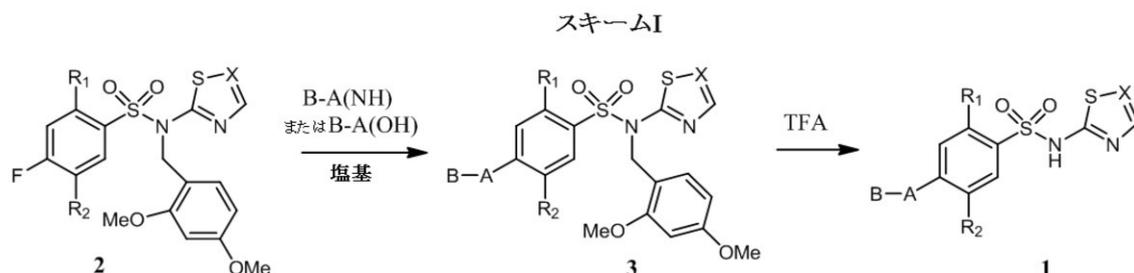
方法C：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 メタノール：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 メタノール：水；温度：50；勾配：3分にわたり、0 - 100% B、次いで0.75分間、100% Bで保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nmにおけるUV。

【0040】

スキームIは、式1で示される化合物の一般的な合成を記載する。4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド2を、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたは炭酸カリウムなどの塩基の存在下、DMFまたはTHFなどの適切な溶媒中において、式B-A(NH₂)のアミン、または式B-A(OH)のアルコールで処理することによって、4置換ベンゼンスルホンアミド3を得ることができる。式2で示される化合物は、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中において、トリフルオロ酢酸などの酸による処理によって、式1の化合物に変換することができる。

10

【化2】



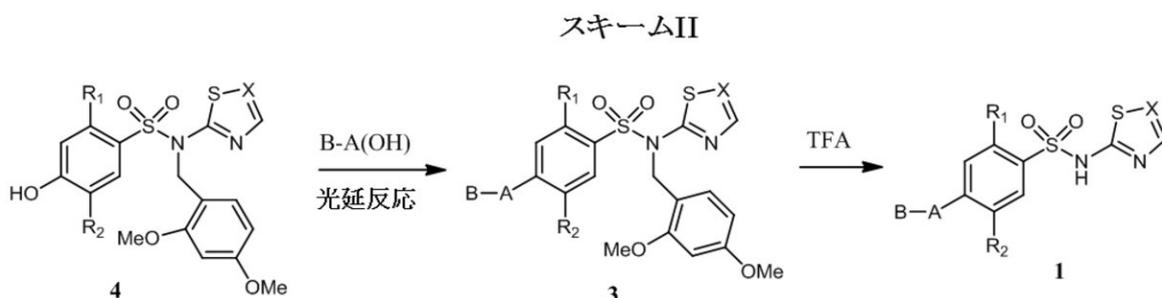
20

【0041】

スキームIIは、式1で示される化合物の別の合成を記載する。4-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド3を、光延反応の条件下で、式B-A(OH)のアルコールと処理することによって、4-アルコキシ置換ベンゼンスルホンアミド3を得ることができる。典型的な光延反応としては、THFなどの適切な溶媒中における、トリフェニルホスフィン、およびジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)またはジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)などのアゾジカルボキシレートが挙げられる。式2で示される化合物は、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中における、トリフルオロ酢酸などの酸による処理によって、式1で示される化合物に変換することができる。

30

【化3】



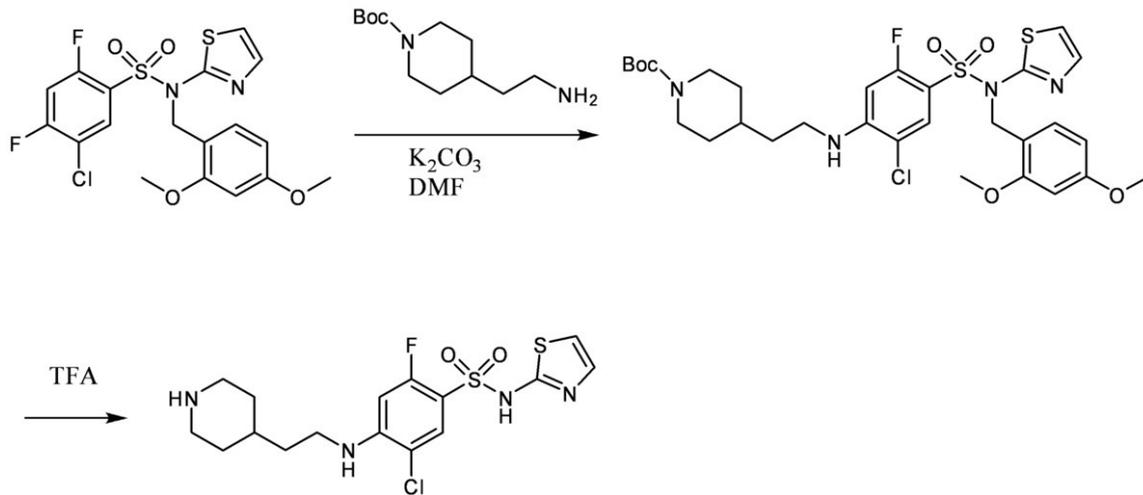
40

【0042】

実施例1

50

【化4】



10

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。tert - ブチル 4 - (2 - アミノエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (52.9 mg、0.232 mmol) および 5 - クロロ - N - (2,4 - ジメトキシベンジル) - 2,4 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (106.7 mg、0.232 mmol) (Sun et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24, 4397-4401) の、DMF (2315 μ l) 中の混合物に、炭酸セシウム (151 mg、0.463 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を次いで EtOAc で希釈し、水 (3 X)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、tert - ブチル 4 - (2 - ((2 - クロロ - 4 - (N - (2,4 - ジメトキシベンジル) - N - (チアゾール - 2 - イル) スルファモイル) - 5 - フルオロフェニル) アミノ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート を組成物として得て、これをさらに精製を行わず次のステップに用いた。粗製生成物を DCM (2 mL) 中に溶解させ、TFA (400 μ l、5.19 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。混合物を次いで真空で濃縮した。粗製物質を以下の条件：カラム：X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子；移動相 A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相 B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：20 分にわたり、5 - 45 % B、次いで 5 分間、100 % B で保持；流速：20 mL / 分を用いて、分取 LC / MS によって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は 17.8 mg であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.00 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 6.57 - 6.44 (m, 2H), 5.97 (br t, J=5.1 Hz, 1H), 3.24 (br d, J=12.7 Hz, 2H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 2.83 (td, J=12.6, 2.5 Hz, 2H), 1.85 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 1H), 1.49 (q, J=6.9 Hz, 2H), 1.38 - 1.19 (m, 2H). MS: 418.9 (M+H)⁺.

20

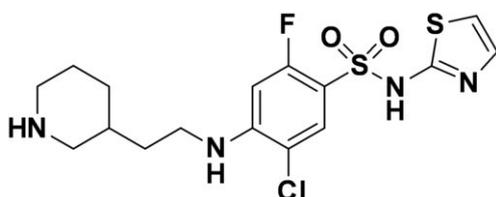
30

【0043】

以下の化合物は、実施例 1 と同様の方法で合成した。

実施例 2

【化5】



5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (ピペリジン - 3 - イル) エチル) アミノ) -

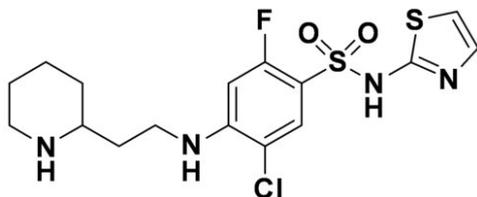
50

N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.56 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.52 - 6.49 (m, 1H), 6.07 - 5.94 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 3H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.55 (s, 2H), 1.86 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 3H), 1.15 (br d, J=9.5 Hz, 1H). MS: 418.9 (M+H)⁺.

【 0 0 4 4 】

実施例 3

【 化 6 】



10

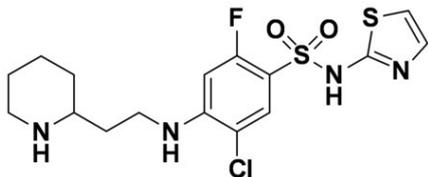
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (ピペリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.85 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.33 - 3.17 (m, 1H), 3.03 (br. s., 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 1.97 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.63 (m, 4H), 1.52 (d, J=13.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 1H). MS: 420.05 (M + H)⁺.

20

【 0 0 4 5 】

実施例 4

【 化 7 】



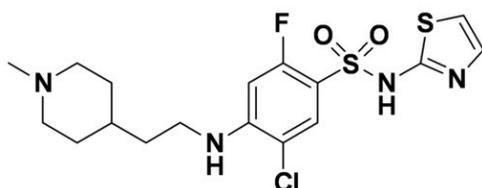
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (ピペリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.56 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.55 - 6.48 (m, 2H), 6.21 (br t, J=5.1 Hz, 1H), 3.25 (br dd, J=5.9, 3.0 Hz, 3H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.81 (td, J=12.5, 2.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.56 - 1.25 (m, 3H). MS: 419.1 (M+H)⁺.

30

【 0 0 4 6 】

実施例 5

【 化 8 】



40

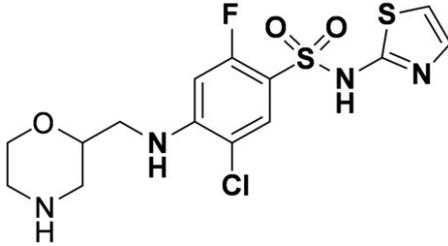
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.56 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 3.18 (q, J=6.4 Hz, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.43 (br s, 2H), 1.79 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 3H), 1.38 - 1.19 (m, 2H). MS: 433.0 (M+H)⁺.

50

【 0 0 4 7 】

実施例 6

【 化 9 】



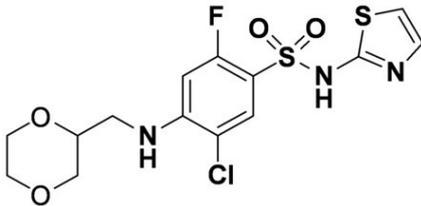
10

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((モルホリン - 2 - イルメチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6) 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.68 - 6.60 (m, 2H), 6.19 - 6.04 (m, 1H), 3.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.32 - 3.16 (m, 1H), 2.99 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.58 (d, $J=12.1$ Hz, 2H). MS: 407.0 (M + H) $^+$.

【 0 0 4 8 】

実施例 7

【 化 1 0 】



20

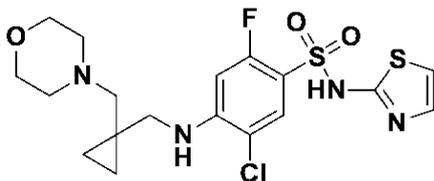
4 - (((1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO - d_6) 7.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 3.79 - 3.41 (m, 6H), 3.34 - 3.22 (m, 4H). MS: 407.9 (M + H) $^+$.

30

【 0 0 4 9 】

実施例 8

【 化 1 1 】



40

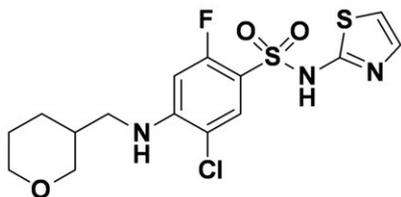
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((1 - (モルホリノメチル) シクロプロピル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6) 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.79 (br. s., 1H), 3.63 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.16 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.41 (br. s., 4H), 2.24 (s, 3H), 0.63 - 0.51 (m, 3H), 0.42 - 0.26 (m, 3H). MS: 461.1 (M + H) $^+$.

【 0 0 5 0 】

実施例 9

50

【化 1 2】



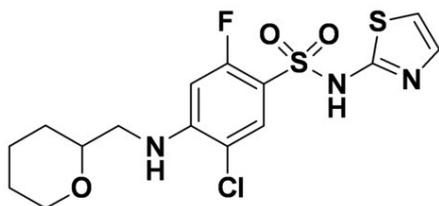
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.57 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.18 - 3.02 (m, 3H), 1.84 (br s, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.62 - 1.51 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 1H), 1.23 (br d, J=9.9 Hz, 1H). MS: 406.0 (M+H)⁺.

10

【0051】

実施例 10

【化 1 3】



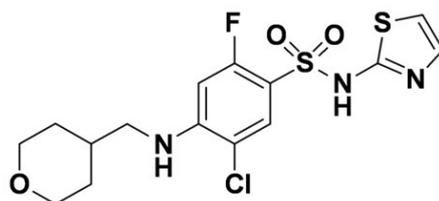
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.14 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.87 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.30 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.59 (br d, J=11.7 Hz, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 3H), 1.26 - 1.16 (m, 1H). MS: 406.0 (M+H)⁺.

20

【0052】

実施例 11

【化 1 4】



5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.83 (br dd, J=11.2, 3.1 Hz, 3H), 3.36 - 3.21 (m, 1H), 3.09 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.58 (br d, J=11.4 Hz, 2H), 1.23 - 1.14 (m, 2H). MS: 406.0 (M+H)⁺.

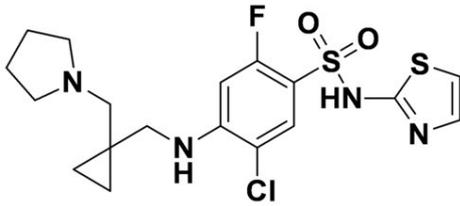
40

【0053】

実施例 12

50

【化 1 5】



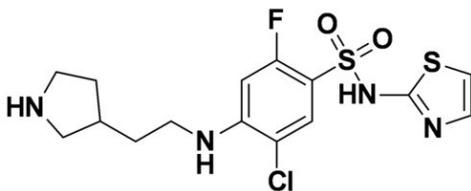
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((1 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) シクロプロピル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.23 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.14 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.59 (m, 6H), 1.75 (br. s., 4H), 0.58 - 0.48 (m, 2H), 0.44 - 0.36 (m, 2H). MS: 445.0 (M + H)⁺.

10

【 0 0 5 4】

実施例 1 3

【化 1 6】



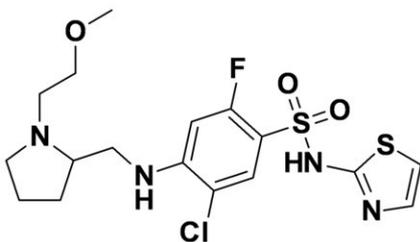
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (ピロリジン - 3 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.56 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.59 - 6.48 (m, 2H), 6.07 (br. s., 1H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.70 (dd, J=11.4, 9.2 Hz, 1H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 1.72 - 1.41 (m, 3H). MS: 405.0 (M + H)⁺.

20

【 0 0 5 5】

実施例 1 4

【化 1 7】



5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((1 - (2 - メトキシエチル) ピロリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) 7.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 6.54 (br. s., 1H), 3.86 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 4H), 3.52 - 3.43 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 1H). MS: 449.0 (M + H)⁺.

30

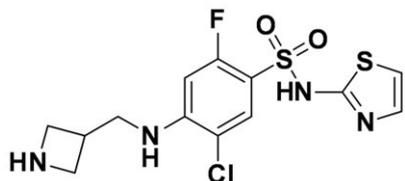
40

【 0 0 5 6】

実施例 1 5

50

【化 1 8】



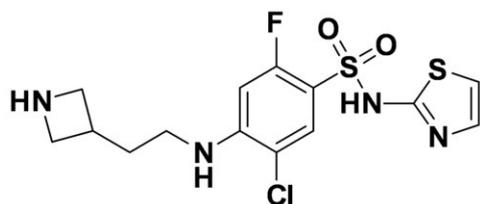
4 - ((アゼチジン - 3 - イルメチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆) 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.31 - 6.19 (m, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.44 - 3.20 (m, 4H), 3.08 - 2.97 (m, 1H). MS: 377.0 (M + H)⁺.

10

【 0 0 5 7】

実施例 1 6

【化 1 9】



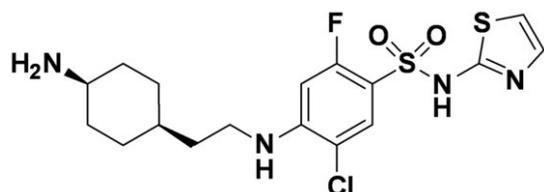
20

4 - ((2 - (アゼチジン - 3 - イル) エチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=13.2 Hz, 1H), 6.43 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.11 - 3.84 (m, 2H), 3.75 - 3.53 (m, 2H), 3.18 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.83 (dt, J=15.7, 8.1 Hz, 1H), 1.83 (q, J=6.7 Hz, 2H).

【 0 0 5 8】

実施例 1 7

【化 2 0】



30

4 - ((2 - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) エチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.48 - 6.43 (m, 1H), 5.98 (br s, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 1.71 - 1.37 (m, 13H). MS: 433.0 (M+H)⁺.

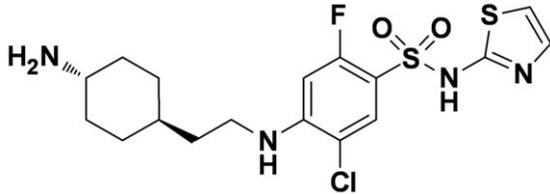
40

【 0 0 5 9】

実施例 1 8

50

【化 2 1】



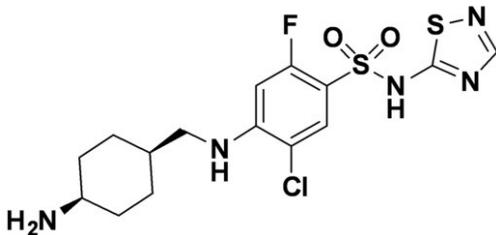
4 - ((2 - ((1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル) エチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.54 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.48 - 6.41 (m, 1H), 5.89 (br s, 1H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.42 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 3H), 0.97 (q, J=11.4 Hz, 2H). MS: 433.0 (M+H)⁺.

10

【 0 0 6 0】

実施例 1 9

【化 2 2】



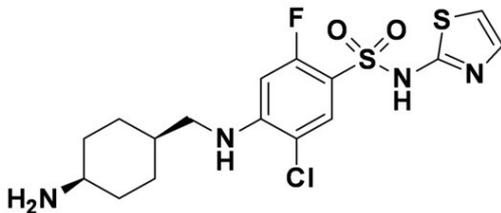
4 - ((((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.88 (s, 1H), 7.71 (br s, 2H), 7.52 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.20 (br t, J=5.5 Hz, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.09 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.63 (q, J=5.9 Hz, 4H), 1.55 - 1.41 (m, 4H). MS: 420.0 (M+H)⁺.

20

【 0 0 6 1】

実施例 2 0

【化 2 3】



4 - ((((1 s , 4 s) - 4 - アミノシクロヘキシル) メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.54 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 2H), 6.03 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 1.75 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 4H), 1.56 - 1.39 (m, 4H). MS: 419.1 (M+H)⁺.

30

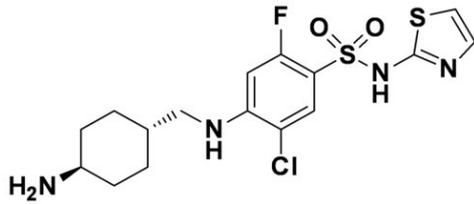
40

【 0 0 6 2】

実施例 2 1

50

【化 2 4】

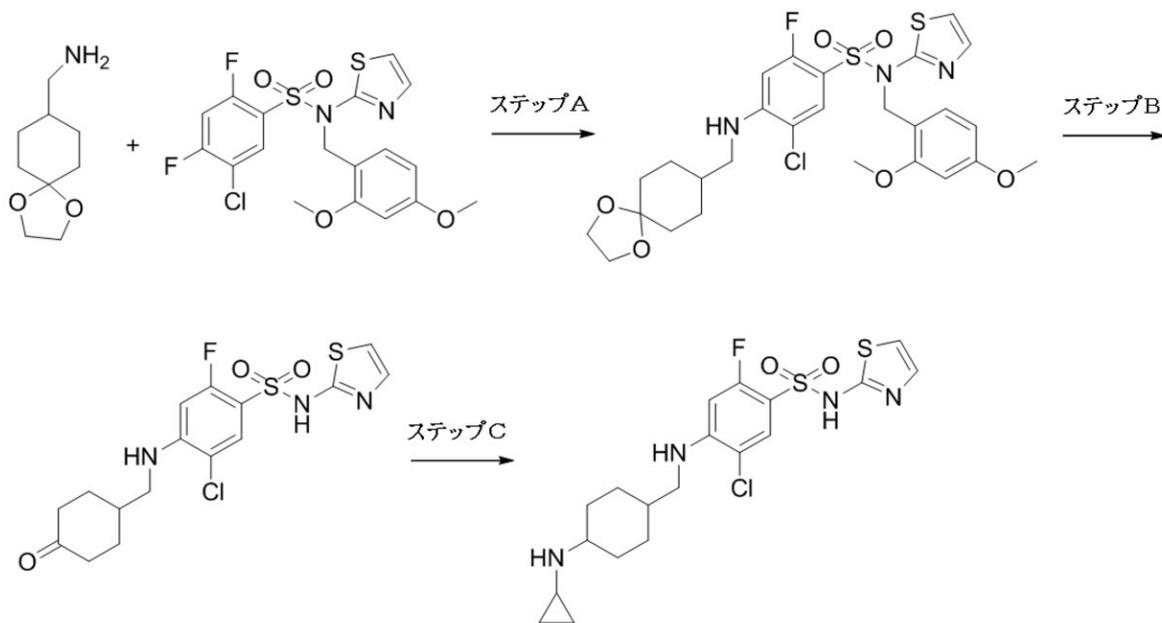


4 - ((((1 r , 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル) メチル) アミノ) - 5 - クロロ
 - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (50
 0MHz, DMSO - d₆) 7.54 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.60 - 6
 .44 (m, 2H), 6.03 (br. s., 1H), 3.18 (s, 1H), 3.01 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J=
 11.9 Hz, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.78 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.53 (br. s., 1H),
 1.31 - 1.17 (m, 2H), 1.10 - 0.83 (m, 2H).MS: 419.1 (M + H)⁺.

【 0 0 6 3】

実施例 2 2

【化 2 5】



5 - クロロ - 4 - (((4 - (シクロプロピルアミノ) シクロヘキシル) メチル) アミノ)
) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (単一の異性
 体)。ステップ A : 4 - ((1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イルメチル)
) アミノ) - 5 - クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (
 チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド : 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デ
 カン - 8 - イルメタンアミン (0 . 4 3 g , 2 . 5 1 m m o l)、5 - クロロ - N - (2
 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 4 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベン
 ゼンスルホンアミド (1 . 1 5 7 g , 2 . 5 1 m m o l) および炭酸セシウム (0 . 8 5
 9 g , 2 . 6 4 m m o l) の、DMF (2 5 . 1 m l) 中の懸濁液を、室温で 1 2 時間攪
 拌した。水を加え、水層を酢酸エチル (x 3) で抽出した。有機層を合わせて、ブライ
 ンで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物
 を得た。粗製生成物を 0 - 4 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出しながら、S G C で精製し
 、4 - ((1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イルメチル) アミノ) - 5 -
 クロロ - N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 -
 イル) ベンゼンスルホンアミド (1 . 1 8 g , 1 . 9 2 8 m m o l 、収率 7 7 %) を白色
 の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.74 (d, J=7.1 Hz, 1

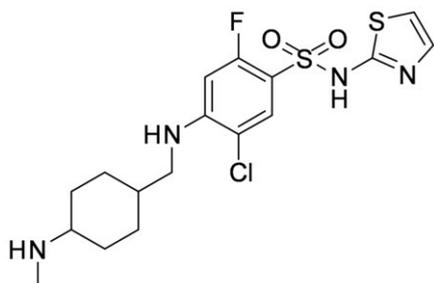
H), 7.40 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.43 - 6.37 (m, 2H), 6.30 (d, J=12.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 3.97 (t, J=2.7 Hz, 4H), 3.77 (d, J=1.7 Hz, 6H), 3.08 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.82 (d, J=10.3 Hz, 4H), 1.73 - 1.49 (m, 4H), 1.45 - 1.31 (m, 2H). ステップB: 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((4 - オキソシクロヘキシル)メチル)アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド: 4 - ((1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イルメチル)アミノ) - 5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド (1.18 g, 1.928 mmol) および HCl (7.71 ml, 7.71 mmol) の、アセトン (24.10 ml) 中の溶液を、還流下で 2 時間加熱した。アセトンを真空で留去して、水を加え、水層を酢酸エチル (x3) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((4 - オキソシクロヘキシル)メチル)アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド (0.88 g) を白色の固形物として得た。この粗製物質を直接次のステップに用いた。ステップC: 5 - クロロ - 4 - ((4 - (シクロプロピルアミノ)シクロヘキシル)メチル)アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体): 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((4 - オキソシクロヘキシル)メチル)アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド (50 mg, 0.120 mmol)、シクロプロパンアミン (83 μ l, 1.196 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (30.1 mg, 0.479 mmol) および塩化亜鉛 (1.631 mg, 0.012 mmol) の、エタノール (798 μ l) 中の混合物を、室温で 12 時間攪拌した。エタノールを真空で留去して、残留物を以下の条件: カラム: X Bridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子; 移動相 A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 メタノール:水; 移動相 B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 メタノール:水; 勾配: 27 分にわたり、20 - 60% B、次いで 5 分間、100% B で保持; 流速: 20 mL/分を用いて、分取 LC/MS によって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって、5 - クロロ - 4 - ((4 - (シクロプロピルアミノ)シクロヘキシル)メチル)アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体) (4 mg) を得た。Rt: 2.35 分 (方法C). MS: 459.1 (M + H)⁺.

【0064】

以下の化合物を、実施例 22 と同様の方法で合成した。

実施例 23

【化 26】



5 - クロロ - 4 - ((4 - (メチルアミノ)シクロヘキシル)メチル)アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体). Rt: 1.11 分 (方法 A); 1.25 分 (方法 B). MS: 433.1 (M + H)⁺.

【0065】

実施例 24

10

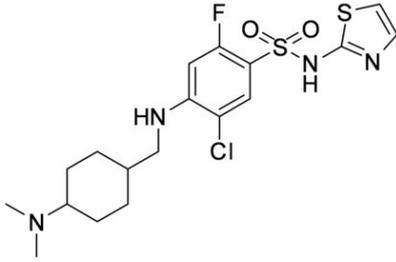
20

30

40

50

【化 2 7】

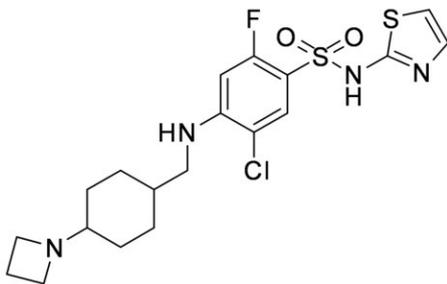


5 - クロロ - 4 - ((4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体) . Rt: 1.11 分 (方法 A); 1.23 分 (方法 B) . MS: 447.1 (M + H) + .

【 0 0 6 6 】

実施例 2 5

【化 2 8】

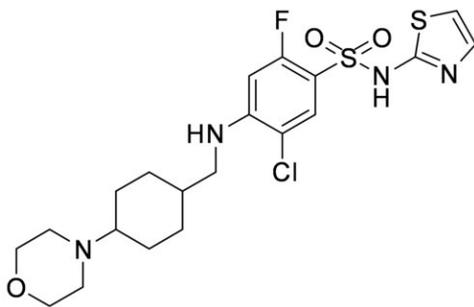


4 - (((4 - (アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体) . Rt: 2.03 分 (方法 C) . MS: 459.2 (M + H) + .

【 0 0 6 7 】

実施例 2 6

【化 2 9】



5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((4 - モルホリノシクロヘキシル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体) . Rt: 1.13 分 (方法 B) . MS: 489.2 (M + H) + .

【 0 0 6 8 】

実施例 2 7

10

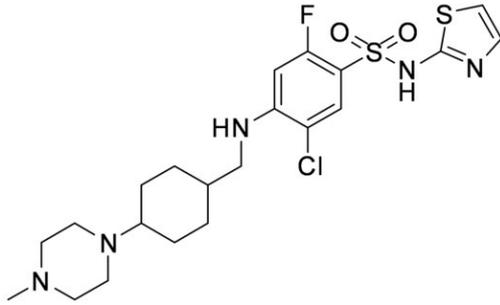
20

30

40

50

【化 3 0】



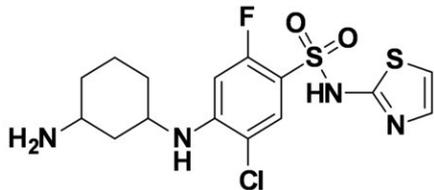
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体) .¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.21 (br. s., 1H), 3.02 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.3 - 2.7 (m, 9H), 2.23 (s, 3H), 1.78 - 1.72 (m, 1H), 1.80 (t, J=11.0 Hz, 4H), 1.50 (br. s., 1H), 1.25 - 1.14 (m, 2H), 1.01 - 0.87 (m, 2H) MS: 502.2.2 (M + H)⁺.

【 0 0 6 9 】

以下の化合物は、実施例 1 と同様の方法で合成した。

実施例 2 8

【化 3 1】

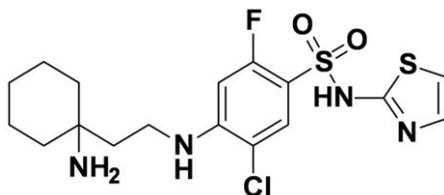


4 - ((3 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド .¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 1H), 6.89 - 6.64 (m, 2H), 6.04 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.32 (m, 1H), 3.16 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.13 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.98 - 1.49 (m, 4H), 1.45 - 1.10 (m, 3H).

【 0 0 7 0 】

実施例 2 9

【化 3 2】



4 - ((2 - (1 - アミノシクロヘキシル) エチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド .¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.64 - 6.45 (m, 2H), 6.16 (br. s., 1H), 3.23 (br. s., 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.38 (m, 8H), 1.32 (br. s., 1H).

【 0 0 7 1 】

実施例 3 0

10

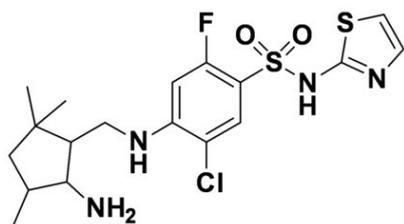
20

30

40

50

【化 3 3】



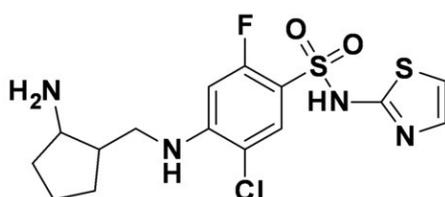
4 - (((5 - アミノ - 2 , 2 , 4 - トリメチルシクロペンチル) メチル) アミノ) - 5 -
 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO - d_6) 7.78 (d, $J=18.1$ Hz, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.26 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 3.59 - 3.31 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.93 - 2.63 (m, 1H), 2.39 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.54 (m, 1H), 1.36 - 0.81 (m, 9H). これはジアステレオマーの混合物である。 MS: 447.0 (M + H) $^+$.

10

【 0 0 7 2 】

実施例 3 1

【化 3 4】



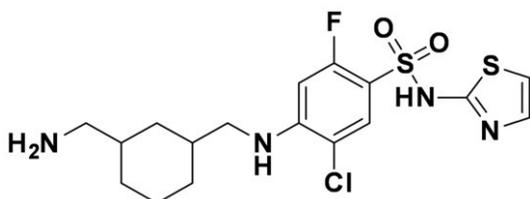
4 - (((2 - アミノシクロペンチル) メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ -
 N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO - d_6) 7.57 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.11 (br. s., 1H), 3.64 - 3.46 (m, 1H), 3.19 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.41 - 2.23 (m, 1H), 2.04 - 1.85 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.41 (m, 3H). MS: 405.0 (M + H) $^+$.

20

【 0 0 7 3 】

実施例 3 2

【化 3 5】



4 - (((3 - (アミノメチル) シクロヘキシル) メチル) アミノ) - 5 - クロロ - 2 -
 フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO - d_6) 7.55 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 3.12 - 2.92 (m, 2H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 1.79 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J=9.5$ Hz, 3H), 1.67 - 1.47 (m, 2H), 1.21 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 0.92 - 0.77 (m, 2H), 0.61 (q, $J=12.0$ Hz, 1H). MS: 433.0 (M + H) $^+$.

30

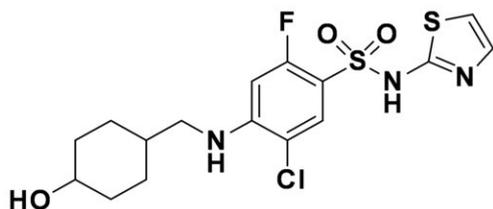
40

【 0 0 7 4 】

実施例 3 3

50

【化36】

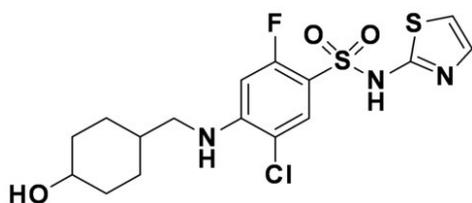


5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体) . $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO - d_6) 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.06 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 7H). MS: 420.0 (M+H)⁺.

【0075】

実施例34

【化37】

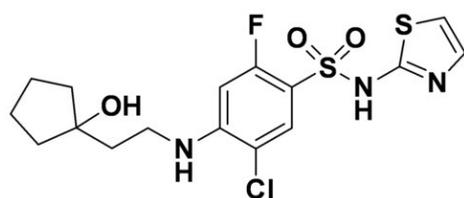


5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((4 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体) . $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO - d_6) 7.56 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.40 (br s, 2H), 3.02 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.81 (br d, $J=11.0$ Hz, 2H), 1.69 (br d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.50 (br s, 1H), 1.13 - 1.04 (m, 2H), 0.98 - 0.88 (m, 2H). MS: 420.0 (M+H)⁺.

【0076】

実施例35

【化38】

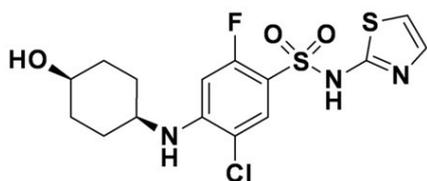


5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (1 - ヒドロキシシクロペンチル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド . $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO - d_6) 7.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.60 - 6.52 (m, 2H), 1.77 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 5H). MS: 420.0 (M+H)⁺.

【0077】

実施例36

【化39】



10

20

30

40

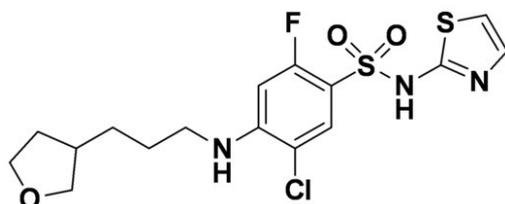
50

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((1 s , 4 s) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=13.2 Hz, 1H), 5.59 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 3.75 (br s, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 7H). MS: 406.0 (M+H)⁺.

【 0 0 7 8 】

実施例 3 7

【 化 4 0 】



10

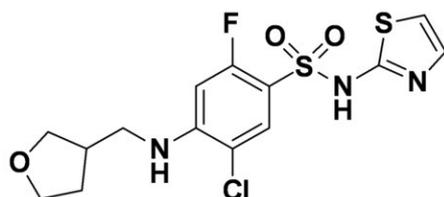
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((3 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) プロピル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J=13.2 Hz, 1H), 6.37 - 6.32 (m, 1H), 3.77 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.70 (td, J=8.3, 4.8 Hz, 1H), 3.60 (q, J=7.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.13 (dt, J=14.8, 7.5 Hz, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 3H). MS: 420.0 (M+H)⁺.

20

【 0 0 7 9 】

実施例 3 8

【 化 4 1 】



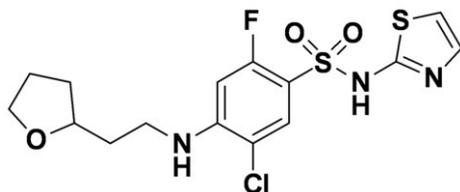
30

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J=13.2 Hz, 1H), 6.50 (br s, 1H), 3.76 (td, J=8.0, 5.7 Hz, 1H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.46 (dd, J=8.6, 5.0 Hz, 1H), 3.17 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 1.94 (br dd, J=12.3, 5.7 Hz, 1H), 1.59 (dd, J=12.7, 5.3 Hz, 1H). MS: 392.0 (M+H)⁺.

【 0 0 8 0 】

実施例 3 9

【 化 4 2 】



40

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz,

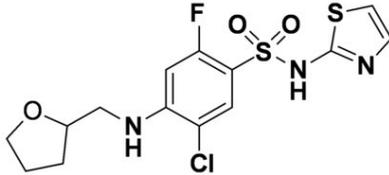
50

DMSO - d₆) 7.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J=13.2 Hz, 1H), 6.41 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.25 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 5H), 1.47 - 1.40 (m, 1H). MS: 406.0 (M+H)⁺.

【 0 0 8 1 】

実施例 4 0

【 化 4 3 】



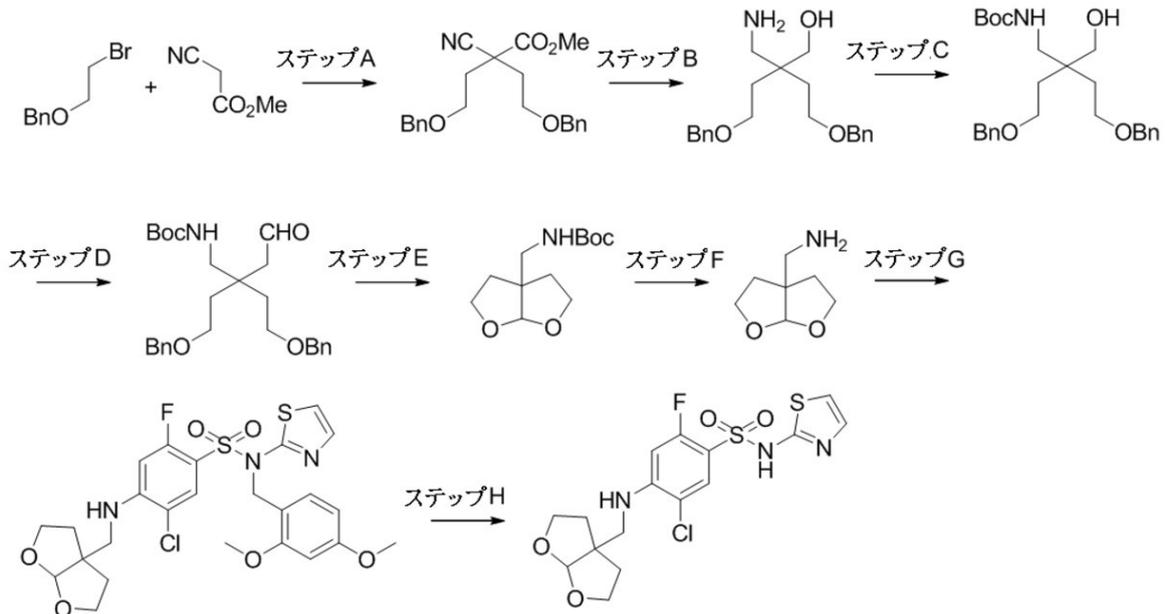
10

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J=13.2 Hz, 1H), 6.19 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 1H), 2.5 (1H, m), 2.01 - 1.74 (m, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 1H) MS: 391.95 (M+H)⁺.

【 0 0 8 2 】

実施例 4 1

【 化 4 4 】



30

40

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((ヘキサヒドロフロ [2 , 3 - b] フラン - 3 a - イル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。ステップ A : メチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エチル) - 2 - シアノブタノエート。メチル 2 - シアノアセテート (0 . 8 8 5 m l , 1 0 . 0 9 m m o l) の DMF (2 0 . 1 8 m l) 中の溶液に、室温で、水素化ナトリウム (0 . 9 6 9 g , 2 4 . 2 2 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。テトラブチルアンモニウム アイオダイド (0 . 3 7 3 g , 1 . 0 0 9 m m o l) および ((2 - プロモエトキシ) メチル) ベンゼン (3 . 3 5 m l , 2 1 . 1 9 m m o l) を加え、反応混合物を 9 0 ° で 3 時間攪拌した。水を加えて、水層をエーテル (x 3) で抽出した。有機層を合わせて、プラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去

50

して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、0 - 30% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、メチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 2 - シアノブタノエート (2.4 g、6.53 mmol、収率 64.7%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.41 - 7.27 (m, 10H), 4.49 (s, 4H), 3.78 - 3.69 (m, 5H), 3.45 (s, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.06 (dt, J=14.2, 4.7 Hz, 2H). ステップ B: 2 - (アミノメチル) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) ブタン - 1 - オール: メチル 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 2 - シアノブタノエート (400 mg、1.09 mmol) の、THF (5 mL) およびエーテル (5 mL) 中の溶液に、室温で水素化アルミニウムリチウム (83 mg、2.177 mmol) を加え、反応混合物を還流下で 4 時間加熱した。硫酸ナトリウム十水和物を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空で留去して、2 - (アミノメチル) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) ブタン - 1 - オール (349 mg、93%) を得た。この物質を直接次の反応に用いた。ステップ C: tert - ブチル (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ブチル) カルバメート: 2 - (アミノメチル) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) ブタン - 1 - オール (830 mg、0.41 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、室温で、BOC - 無水物 (0.617 mL、2.66 mmol) を加え、反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。DCM を真空で留去して、残留物を 0 - 30% EtOAc / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、tert - ブチル (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ブチル) カルバメート (0.71 g、66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.43 - 7.20 (m, 10H), 4.48 (s, 4H), 3.66 - 3.52 (m, 4H), 3.31 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.09 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 4H), 1.49 - 1.38 (m, 9H). ステップ D: tert - ブチル (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 2 - ホルミルブチル) カルバメート: オキサリルジクロライド (209 μl、2.401 mmol) の DCM (5335 μl) 中の溶液を、-78 に冷却し、CH₂Cl₂ (5335 μl) 中の DMSO (318 μl、4.48 mmol) 溶液を滴下して加えた。混合物を 10 分間攪拌し、tert - ブチル (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ブチル) カルバメート (710 mg、1.601 mmol) の DCM (5335 μl) 中の溶液を滴下して加えた。混合物を 15 分間攪拌し、次いでトリエチルアミン (1562 μl、11.20 mmol) を加えた。混合物を 15 分間攪拌し、室温に昇温させた。粗製生成物を 0 - 10% EtOAc / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、tert - ブチル (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 2 - ホルミルブチル) カルバメート (0.58 g、1.314 mmol、収率 82%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 9.54 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 12H), 4.45 (s, 4H), 3.60 - 3.46 (m, 4H), 1.99 - 1.80 (m, 4H), 1.49 - 1.39 (m, 9H). ステップ E: tert - ブチル ((ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メチル) カルバメート: tert - ブチル (4 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (ベンジルオキシ)エチル) - 2 - ホルミルブチル) カルバメート (27 mg、0.061 mmol) および水酸化パラジウム/炭素 (17.17 mg、0.122 mmol) の、メタノール (3057 μl) 中の懸濁液を、水素バルーンで 1 時間水素化した。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾液を真空で留去して、tert - ブチル ((ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メチル) カルバメート (15 mg、0.062 mmol、収率 101%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 5.34 (s, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.41 - 3.29 (m, 1H), 2.01 (dt, J=12.6, 8.6 Hz, 1H), 1.88 (ddd, J=12.7, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H). ステップ F: (ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メタンアミン: tert -

10

20

30

40

50

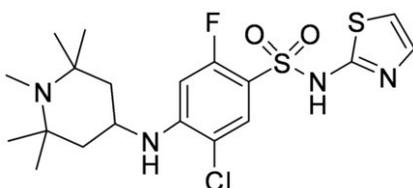
ブチル ((ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メチル)カルバメート (15 mg、0.062 mmol) の、DCM (1233 μ l) 中の溶液に、室温で、TFA (95 μ l、1.233 mmol) を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を留去して、(ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メタンアミン (10 mg、0.070 mmol、収率113%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 5.40 (s, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 4H). ステップG: 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド: (ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メタンアミン (9 mg、0.063 mmol)、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,4-ジフルオロ-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (31.9 mg、0.069 mmol) および炭酸セシウム (45.1 mg、0.138 mmol) のDMF (629 μ l) 中の混合物を、65 で12時間攪拌した。反応混合物を濾過して、粗製生成物を、80%酢酸エチル/ヘキサンで溶出しながらシリカゲル上で分取TLCによって精製し、5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (20 mg、0.034 mmol、収率54.5%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.77 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.43 - 6.30 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.09 (dd, J=8.8, 5.0 Hz, 4H), 3.82 - 3.70 (m, 7H), 3.35 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 4H). ステップH: 5-クロロ-2-フルオロ-4-((ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド: 5-クロロ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-フルオロ-4-((ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (20 mg、0.034 mmol) およびTFA (0.05 mL) のDCM (342 μ l) 中の溶液を、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して、残留物を以下の条件: カラム: X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子; 移動相A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 アセトニトリル:水; 移動相B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 アセトニトリル:水; 勾配: 15分にわたり、15-55% B、次いで5分間、100% Bで保持; 流速: 20 mL/分を用いて、分取LC/MSによって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって、5-クロロ-2-フルオロ-4-((ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3a-イル)メチル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (6 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.82 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.82 (t, J=6.8 Hz, 4H), 2.55 (s, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 4H). MS: 434.0 (M + H)⁺.

【0083】

以下の化合物を、実施例1と同様の方法で合成した。

実施例42

【化45】



5-クロロ-2-フルオロ-4-((1,2,2,6,6-ペンタメチルピペリジン-4

10

20

30

40

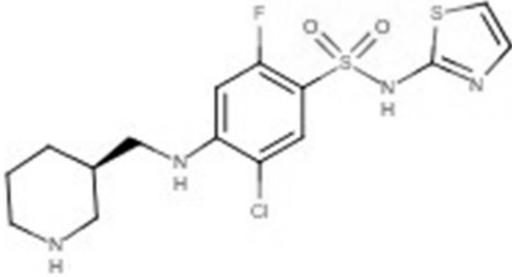
50

-イル)アミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) 7.59 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.75 - 6.59 (m, 2H), 5.65 (br. s., 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.86 (d, J=11.4 Hz, 2H), 1.55 (t, J=11.6 Hz, 2H), 1.20 (d, J=7.7 Hz, 12H). MS: 461.2 (M + H)⁺.

【0084】

実施例 4 3

【化 4 6】



10

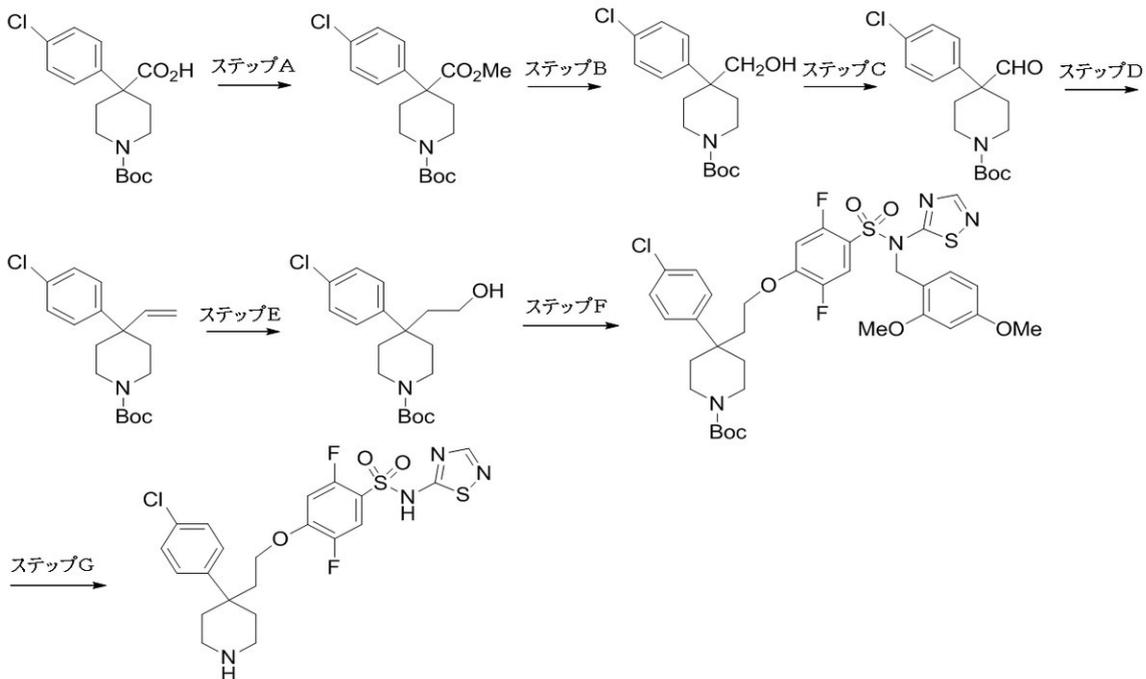
(R)-5-chloro-2-fluoro-4-((3-methylpiperidin-3-yl)methyl)amino)-N-(thiazol-2-yl)benzenesulfonamide。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.40 (m, 2H), 3.52 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.08 - 3.07 (m, 1H), 3.27 - 3.04 (m, 2H), 3.29 - 3.00 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.66 (t, J=11.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.48 (m, 1H), 1.28 - 1.17 (m, 1H). MS: 405.00 (M + H)⁺.

20

【0085】

実施例 4 4

【化 4 7】



30

40

4-(2-(4-(4-chlorophenyl)piperidin-4-yl)ethoxy)-2,5-difluoro-N-(1,2,4-thiazol-5-yl)benzenesulfonamide。ステップA: 1-tert-ブチル 4-メチル 4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート: 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4-ク

50

ロクロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (296 mg、0.871 mmol) のメタノール (2904 μ l) 中の溶液に、室温で、トリメチルシリルジアゾメタン (871 μ l、1.742 mmol) を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。メタノールを真空で留去して、水を加え、水層を酢酸エチル ($\times 3$) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、濾液を真空で留去して、1-tert-ブチル 4-メチル 4-(4-クロロフェニル) ピペリジン - 1, 4-ジカルボキシレート (335 mg) を黄色の油状物として得た。この物質を直接、還元反応に用いた。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 7.35 - 7.29 (m, 4H), 3.97 (br. s., 2H), 3.69 (s, 3H), 3.02 (br. s., 2H), 2.51 (d, J=13.1 Hz, 2H), 1.83 (br. s., 2H), 1.47 (s, 9H). ステップB: tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル) - 4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート: 1-tert-ブチル 4-メチル 4-(4-クロロフェニル) ピペリジン - 1, 4-ジカルボキシレート (330 mg、0.933 mmol) のエーテル (9326 μ l) 溶液に、0 で、水素化アルミニウムリチウム (53.1 mg、1.399 mmol) を少しずつ加え、反応混合物を0 で3時間攪拌した。20 mLのエーテル、次いで硫酸ナトリウム十水和物 (451 mg、1.399 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を真空で留去して、tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル) - 4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (300 mg、0.921 mmol、収率99%) を白色の泡状物として得た。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 3.57 (d, J=5.2 Hz, 2H), 3.14 - 2.98 (m, 2H), 2.15 (d, J=14.0 Hz, 2H), 1.79 (ddd, J=14.1, 10.2, 4.0 Hz, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 9H). ステップC: tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル) - 4-ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート: 二塩化オキサリル (96 μ l、1.105 mmol) のDCM (2455 μ l) 中の溶液を - 78 に冷却し、DMSO (146 μ l、2.062 mmol) のDCM (2455 μ l) 中の溶液を滴下して加えた。混合物を10分間攪拌して、tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル) - 4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (240 mg、0.737 mmol) のDCM (2455 μ l) 中の溶液を滴下して加えた。混合物を15分間攪拌し(午後2:50から3:05)、次いでトリエチルアミン (719 μ l、5.16 mmol) を加えた。混合物を15分間攪拌して、室温に昇温させた。粗製生成物を、0 - 30%酢酸エチル/ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル) - 4-ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート (229 mg、0.707 mmol、収率96%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 9.41 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 3.88 (br. s., 2H), 3.13 (br. s., 2H), 2.37 (dt, J=13.7, 2.9 Hz, 2H), 1.97 (br. s., 2H), 1.52 - 1.42 (m, 9H). ステップD: tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル) - 4-ビニルピペリジン - 1 - カルボキシレート: メチル(トリフェニル)ホスホニウム (543 mg、1.956 mmol) のTHF (1 mL) 中の懸濁液に、- 78 で、n-BuLi (783 μ l、1.956 mmol) を滴下して加え、橙乳白色の懸濁液が精製した。反応混合物を取り除き、混合物を0 で30分間攪拌した。tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル) - 4-ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート (181 mg、0.559 mmol) のTHF (1 mL) 中の溶液を加え、反応混合物を攪拌し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。水を加えて、水層を酢酸エチル ($\times 3$) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、0 - 25%酢酸エチル/ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル 4-(4-クロロフェニル) - 4-ビニルピペリジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.311 mmol、収率55.6%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (500MHz, クロロホルム-d) 7.37 - 7.21 (m, 4H), 5.82 (dd, J=17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.21 (dd, J=10.8, 0.8 Hz, 1H), 4.96 (dd, J=17.5, 0.8 Hz, 1H), 3.55 (b

10

20

30

40

50

r. s., 2H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). ステップE: *tert*-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート: *tert*-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-4-ビニルピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg, 0.311 mmol) の THF (777 μ l) 中の溶液に、0 で、ボラン THF 複合体 (621 μ l, 0.621 mmol) を加え、反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。過酸化水素 (37%, 0.30 mL) および 1 N NaOH (1 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加え、水層を酢酸エチル (x3) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出しながら、シリカゲル (厚さ 0.50 mm) 上で分取 TLC によって精製し、*tert*-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (35 mg, 0.103 mmol, 収率 33.1%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.40 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.14 (ddd, J=13.4, 9.9, 3.1 Hz, 2H), 2.13 (d, J=14.0 Hz, 2H), 1.88 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.78 (ddd, J=13.8, 9.8, 3.7 Hz, 2H), 1.50 - 1.42 (m, 9H). ステップF: *tert*-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-4-(2-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート: *tert*-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (184 mg, 0.541 mmol) の THF (2707 μ l) 中の溶液に、室温で、LHMDS (704 μ l, 0.704 mmol) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。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-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (314 mg, 0.704 mmol) を加え、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。水を加え、水層を酢酸エチル (x3) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、0-35% EtOAc/ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、*tert*-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-4-(2-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.3 g, 72%) を無色の油状物として得た。ステップG: 4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル)エトキシ)-2,5-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド: *tert*-ブチル 4-(4-クロロフェニル)-4-(2-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (37 mg, 0.048 mmol) の、TFA (121 μ l) 中の溶液を、室温で 30 分間攪拌した。TFA を留去して、粗製物質を以下の条件: カラム: X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μ m 粒子; 移動相 A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 アセトニトリル:水; 移動相 B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 アセトニトリル:水; 勾配: 15 分にわたり、15-55% B、次いで 5 分間、100% B で保持; 流速: 20 mL/分を用いて、分取 LC/MS によって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって、4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル)エトキシ)-2,5-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (18 mg, 72%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.88 (s, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 5H), 6.97 (dd, J=11.0, 7.0 Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.22 (br. s., 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 2.25 (br. s., 2H), 2.15 - 1.97 (m, 4H). MS: 515.21 (M + H)⁺.

【0086】

10

20

30

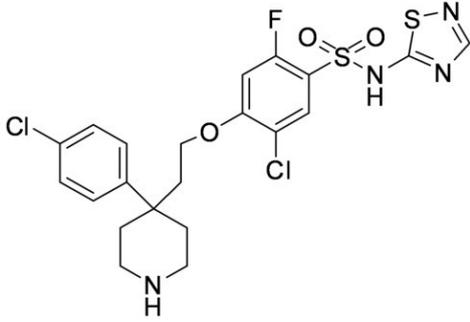
40

50

以下の化合物を、実施例 4 4 と同様の方法で合成した。

実施例 4 5

【化 4 8】



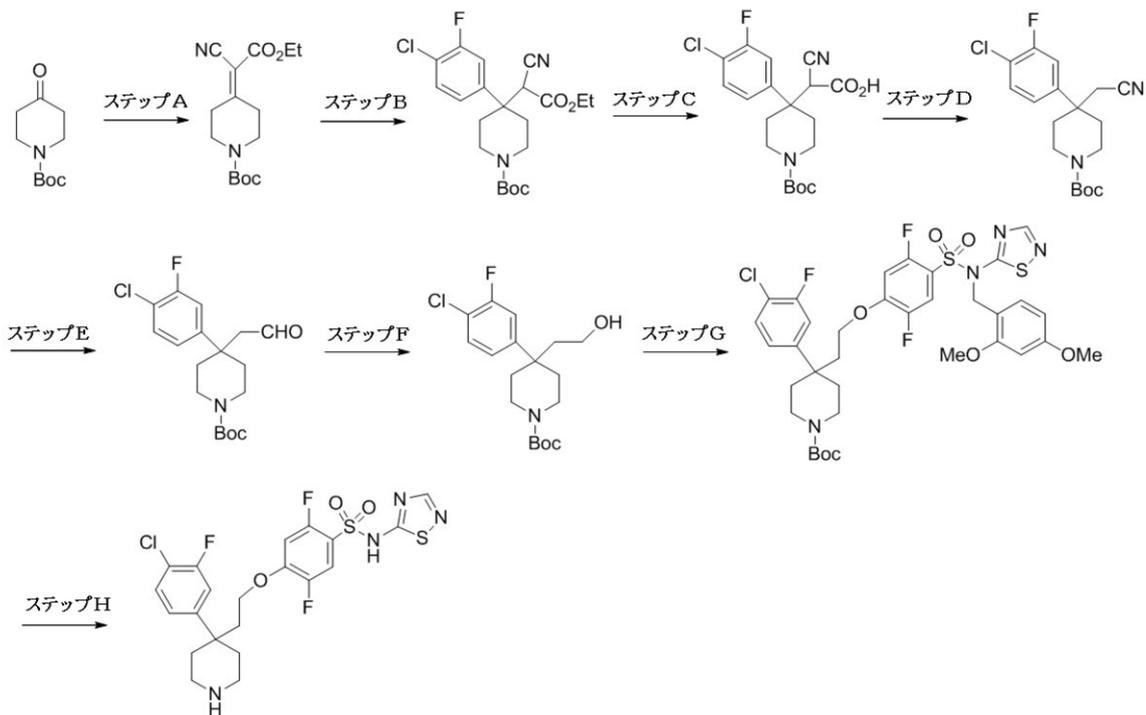
10

4-5-クロロ-4-(2-(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル)エトキシ)-2-フルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.88 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 4H), 6.97 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.24 (br. s., 2H), 2.86 (t, J=9.0 Hz, 2H), 2.24 (br. s., 2H), 2.17 - 2.03 (m, 4H). MS: 531.1 (M + H)⁺.

【0087】

実施例 4 6

【化 4 9】



30

40

4-(2-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)エトキシ)-2,5-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド。ステップA: tert-ブチル 4-(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (5 g, 25.09 mmol) のベンゼン (50 mL) 中の溶液に、エチル シアノアセテート (2.90 g, 25.6 mmol)、酢酸アンモニウム (0.542 g, 7.03 mmol) および酢酸 (1.26 mL) を加え、反応混合物を還流下で 8 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水、10% 重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、

50

tert - ブチル 4 - (1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7 g、98%) を得た。この物質を直接次のステップに用いた。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 4.30 (3H, q, J = 7.2 Hz), 3.6 (4H, m), 3.12 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.77 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.48 (9H, s), および 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz)。ステップB: tert - ブチル 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - シアノ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート: 50 mL のジエチルエーテル中の、数滴の 1 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼン (31.1 g、121 mmol) を、窒素下で、切屑状マグネシウム (3.29 g、136 mmol) およびジエチルエーテル (50 mL) の混合物に加えた。反応を開始した後、1 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼンエーテル溶液の残りを、室温で加えて、反応混合物を同じ温度で1時間攪拌した。このグリニャール試薬溶液を、tert - ブチル 4 - (1 - シアノ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチリデン) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (10 g、35.7 mmol) およびヨウ化銅 (I) (1.631 g、8.56 mmol) の、THF (200 mL) 中の溶液に、0 でゆっくりと加え、反応混合物を0 で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) を加えて、混合物を500 mL の酢酸エチルで希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製生成物を、20% の酢酸エチル / 石油エーテルで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、tert - ブチル 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - シアノ - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (12 g、77%) を得た。ステップC: 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - シアノ酢酸: tert - ブチル 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (12 g、28.2 mmol) の、EtOH (120 mL) 中の溶液に、NaOH (11.30 g、282 mmol) の水 (50 mL) 溶液を加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。エタノールを留去し、1.5 N HCl (200 mL) をpH 2まで加えた。反応混合物を酢酸エチル (3 x 150 mL) で抽出し、有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮し、2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - シアノ酢酸 (11 g、94%) を得た。この物質を直接次のステップに用いた。ステップD: tert - ブチル 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (シアノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート: 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - シアノ酢酸 (11 g、27.7 mmol) の、アセトニトリル (110 mL) 中の溶液に、酸化銅 (II) (1.030 g、12.94 mmol) を加え、反応混合物を還流下で30分間加熱した。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾液を真空で濃縮した。粗製生成物を、40% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、tert - ブチル 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (シアノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6.3 g、63%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 7.44 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.13 (2H, m), 3.74 (2H, m), 3.07 (2H, m), 2.55 (2H, s), 2.26 (2H, m), 1.89 (2H, m), 1.49 (9H, s)。ステップE: tert - ブチル 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (2 - オキソエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート: tert - ブチル 4 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 4 - (シアノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6.3 g、17.86 mmol) の、DCM (300 mL) 中の溶液に、-30 で、DIBAL - H (トルエン中に1M) (44.6 mL、44.6 mmol) をゆっくりと加え、混合物を同じ温度で30分間攪拌した。1 mL のメタノール、次いで25 mL の飽和クエン酸溶液を加えて、反応混合物を室温で15分間攪拌させた。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾液を50 mL のDCMで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、真空で濃縮した。残留物を40% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出しながら、シリカ

10

20

30

40

50

ゲルクロマトグラフィーで精製し、*tert*-ブチル 4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.2 g、47%)を褐色の油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.43 (1H, t, J = 2.7 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.25 (2H, m), 2.2 (2H, m), 1.9 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.3 (2H, m), および 0.9 (2H, m). ステップ F: *tert*-ブチル 4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート: *tert*-ブチル 4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(3.2 g、8.99 mmol)の、MeOH(32 mL)中の溶液に、0 で、NaBH₄(0.408 g、10.79 mmol)を加えて、反応混合物を0 で30分間攪拌した。水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物を40%酢酸エチル/ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、*tert*-ブチル 4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.6 g、79%)を無色の油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.10 (2H, m), 3.7 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.1 (2H, m), 1.87 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.79 (2H, m), および 1.44 (9H, s). ステップ G: *tert*-ブチル 4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-(2-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート: *tert*-ブチル 4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(130 mg、0.363 mmol)、N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(177 mg、0.400 mmol)の、THF(2422 μl)中の溶液に、室温でDEAD(63.3 μl、0.400 mmol)を加えて、反応混合物を室温で30分間攪拌した。を加えて、反応混合物を室温で12時間攪拌した。水を加えて、水層を酢酸エチル(x3)で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出しながら、シリカゲル(厚さ0.50 mm)上の分取TLCによって精製し、*tert*-ブチル 4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-(2-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(234 mg、0.299 mmol、収率82%)を粘性のある油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.25 - 8.15 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.40 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.39 - 6.32 (m, 2H), 6.24 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 10H), 3.19 (t, J=10.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 4H), 1.85 (t, J=10.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). ステップ H: 4-(2-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)エトキシ)-2,5-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド: *tert*-ブチル 4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-(2-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(234 mg、0.299 mmol)の、DCM(1992 μl)中の溶液に、室温で、TFA(230 μl、2.99 mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を以下の条件: カラム: XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 アセトニトリル:水; 移動相 B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 アセトニトリル:水; 勾配: 15分にわたり、15-55% B、次いで3分間、100% Bで保持; 流速: 20 mL/分を用いて、分取LC/MSによって精製した。目的の生成物を含む画

10

20

30

40

50

分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって、4-(2-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)エトキシ)-2,5-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(100 mg、63%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.88 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=11.0, 7.0 Hz, 1H), 3.82 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.32 (br. s., 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.25 (br. s., 2H), 2.17 - 1.93 (m, 4H). MS: 533.1 (M + H)⁺.

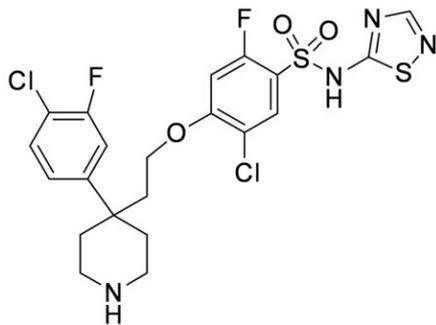
【0088】

以下の化合物を、実施例46と同様の方法で合成した。

10

実施例47

【化50】



20

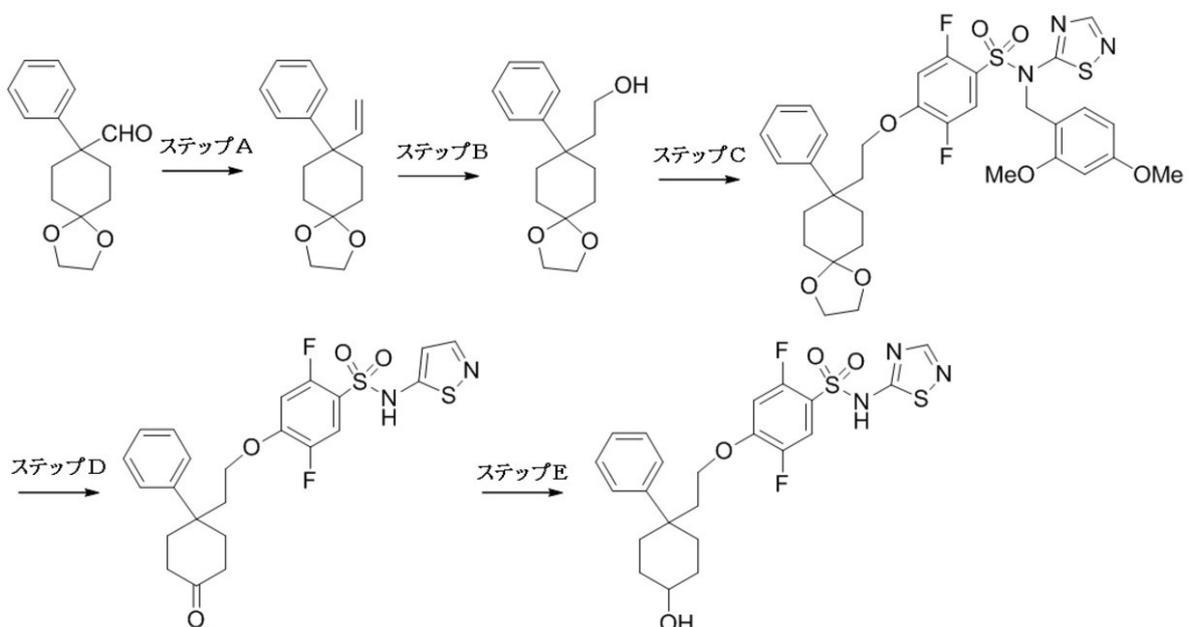
5-クロロ-4-(2-(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)エトキシ)-2-フルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.82 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.23 (br. s., 2H), 2.87 (t, J=9.7 Hz, 2H), 2.25 (br. s., 2H), 2.16 - 2.03 (m, 4H). MS: 548.9 (M + H)⁺.

【0089】

実施例48

30

【化51】



40

2,5-ジフルオロ-4-(2-(4-ヒドロキシ-1-フェニルシクロヘキシル)エト

50

キシ) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体) 。ステップ A : 8 - フェニル - 8 - ビニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン : メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (19 . 04 g , 53 . 3 mmol) の THF (50 . 8 mL) 中の懸濁液に、- 78 で、2 . 5 M n - BuLi (21 . 32 mL , 53 . 3 mmol) を滴下して加え、橙乳白色の懸濁液が生じた。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌した。8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボアルデヒド (Wu et. al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2013, 21 (8), 2217) (3 . 75 g , 15 . 23 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。水を加えて、水層を酢酸エチル (x 3) で抽出した。有機層を合わせてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、0 - 20 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、8 - フェニル - 8 - ビニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン (2 g , 収率 53 . 8 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.87 (dd, J=17.5, 10.6 Hz, 1H), 5.12 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 4H), 2.23 (ddd, J=13.3, 9.2, 3.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 2H)。ステップ B : 2 - (8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エタノール : 8 - フェニル - 8 - ビニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン (2 g , 8 . 19 mmol) の THF (29 . 2 mL) 中の溶液に、室温で、ボラン THF 複合体 (12 . 28 mL , 12 . 28 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加えて、過剰なボランをクエンチした。1 N 水酸化ナトリウム (13 . 10 mL , 13 . 10 mmol) および 37 % 過酸化水素 (33 mL) を加えた。水層を酢酸エチル (x 3) で抽出して、有機層を合わせてブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、0 - 40 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2 - (8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エタノール (1 . 4 g , 5 . 34 mmol , 収率 65 . 2 %) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.42 - 7.32 (m, 4H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 4.03 - 3.86 (m, 4H), 3.42 (br. s., 2H), 2.30 (d, J=14.2 Hz, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 3H)。ステップ C : N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - (8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エトキシ) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド : 2 - (8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エタノール (34 mg , 0 . 130 mmol) 、 N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (63 . 2 mg , 0 . 143 mmol) の、THF (864 μl) 中の溶液に、室温で、DEAD (22 . 57 μl , 0 . 143 mmol) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。を加え、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。水を加え、水層を酢酸エチル (x 3) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、40 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲル (厚さ 0 . 50 mm) 上で分取 TLC によって精製し、N - (2 , 4 - ジメトキシベンジル) - 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - (8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エトキシ) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (70 mg , 0 . 102 mmol , 収率 79 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.18 (s, 1H), 7.46 (dd, J=9.9, 6.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 4H), 7.24 (td, J=5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.37 - 6.34 (m, 1H), 6.28 - 6.20 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 4H), 3.79 - 3.65 (m, 8H), 2.33 (d, J=14.0 Hz, 2H), 2.08 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.76 - 1.

10

20

30

40

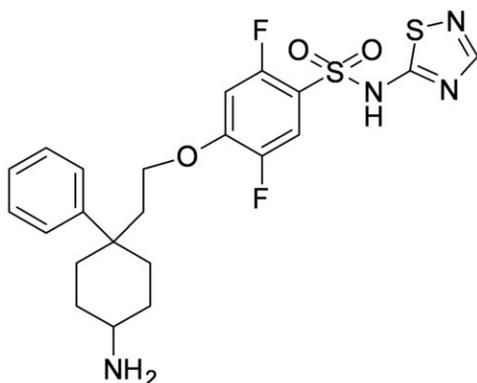
50

58 (m, 4H). ステップD: 2, 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - (4 - オキソ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エトキシ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド: N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - (8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) エトキシ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (23 mg, 0.033 mmol) のアセトン (669 μ l) 中の溶液に、室温で、1 N HCl (134 μ l, 0.134 mmol) を加え、反応混合物を 60 で 1 時間加熱した。アセトンを留去し、水を加えて、水層を酢酸エチル (x 3) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、700% アセトン / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲル (厚さ 0.50 mm) 上で分取 TLC によって精製し、2, 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - (4 - オキソ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エトキシ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (12 mg, 0.024 mmol, 収率 72.7%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃COCD₃) 7.82 (s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 7.42 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.93 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 2.39 - 2.12 (m, 8H). MS: 494.2 (M + H)⁺. ステップE: 2, 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エトキシ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド: 2, 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - (4 - オキソ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エトキシ) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (10 mg, 0.020 mmol) の、メタノール (405 μ l) 中の溶液に、室温で、水素化ホウ素ナトリウム (3.07 mg, 0.081 mmol) を加え、反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。粗製物質を以下の条件: カラム: X Bridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子; 移動相 A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 アセトニトリル:水; 移動相 B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 アセトニトリル:水; 勾配: 20 分にわたり、0 - 40% B、次いで 5 分間、100% B で保持; 流速: 20 mL / 分を用いて、分取 LC / MS によって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって実施例 49 を単一の異性体として得た (1.5 mg) 。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.87 (s, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.32 (t, J=7.3 Hz, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.87 (dd, J=11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.75 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.50 (br. s., 1H), 3.41 - 3.26 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 4H), 1.76 (br. s., 2H), 1.52 (br. s., 4H). Rt: 1.47 分 (方法 A). MS: 495.8 (M + H)⁺.

【 0 0 9 0 】

実施例 49 および実施例 50

【 化 5 2 】



4 - (2 - (4 - アミノ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エトキシ) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドの異性体。2, 5 - ジフルオロ - 4 - (2 - (4 - オキソ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エトキシ

) - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 0 0 m g 、 0 . 2 0 3 m m o l) 、 酢酸アンモニウム (1 5 6 m g 、 2 . 0 2 6 m m o l) 、 シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 9 . 1 0 m g 、 0 . 3 0 4 m m o l) および 4 A ° M S (5 ピース) の、メタノール (1 . 4 m L) 中の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件：カラム：X B r i d g e C 1 8 、 1 9 x m m 、 5 μ m 粒子；移動相 A：1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む、5：9 5 アセトニトリル：水；移動相 B：1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む、9 5：5 アセトニトリル：水；勾配：2 0 分にわたり、1 0 - 5 0 % B、次いで 5 分間、1 0 0 % B で保持；流速：2 0 m L / 分を用いて、分取 L C / M S によって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって、2 つの異性体：実施例 5 0 (2 0 m g) および実施例 4 9 (6 m g) を得た。実施例 4 9：¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7.88 (s , 1 H) , 7.47 - 7.37 (m , 3 H) , 7.34 (t , J = 7.5 H z , 2 H) , 7.24 - 7.18 (m , 1 H) , 6.94 (d d , J = 10.6 , 6.6 H z , 1 H) , 3.75 (t , J = 6.6 H z , 2 H) , 3.06 (b r . s . , 1 H) , 2.17 (b r . s . , 4 H) , 1.86 - 1.57 (m , 6 H) . R t : 1.93 分 (方法 C) . M S : 495.2 (M + H) ⁺. 実施例 50：¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7.96 (s , 1 H) , 7.87 (s , 1 H) , 7.49 - 7.29 (m , 5 H) , 7.22 (t , J = 7.0 H z , 1 H) , 6.88 (d d , J = 11.2 , 6.8 H z , 1 H) , 3.79 (t , J = 6.8 H z , 2 H) , 3.36 (b r . s . , 2 H) , 3.11 - 3.01 (m , 1 H) , 2.57 - 2.52 (m , 2 H) , 1.88 (t , J = 6.4 H z , 2 H) , 1.76 (d , J = 11.7 H z , 2 H) , 1.58 (t , J = 13.4 H z , 2 H) , 1.30 - 1.14 (m , 2 H) . R t : 1.84 分 (方法 C) . M S : 495.2 (M + H) ⁺.

10

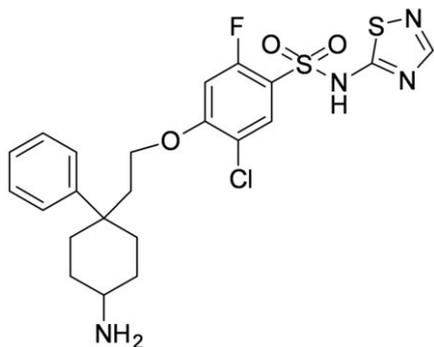
【 0 0 9 1 】

20

以下の化合物を、実施例 5 0 と同様の方法で合成した。

実施例 5 1

【 化 5 3 】



30

4 - (2 - (4 - アミノ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エトキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体) . ¹H NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7.88 (s , 1 H) , 7.66 (s , 1 H) , 7.64 (s , 1 H) , 7.43 - 7.38 (m , 2 H) , 7.34 (t , J = 7.7 H z , 2 H) , 7.25 - 7.19 (m , 1 H) , 6.92 (d , J = 11.0 H z , 1 H) , 3.52 - 3.38 (m , 2 H) , 3.04 (b r . s . , 1 H) , 2.29 - 2.14 (m , 4 H) , 1.85 - 1.50 (m , 6 H) . R t : 2.51 分 (方法 C) . M S : 511.2 (M + H) ⁺.

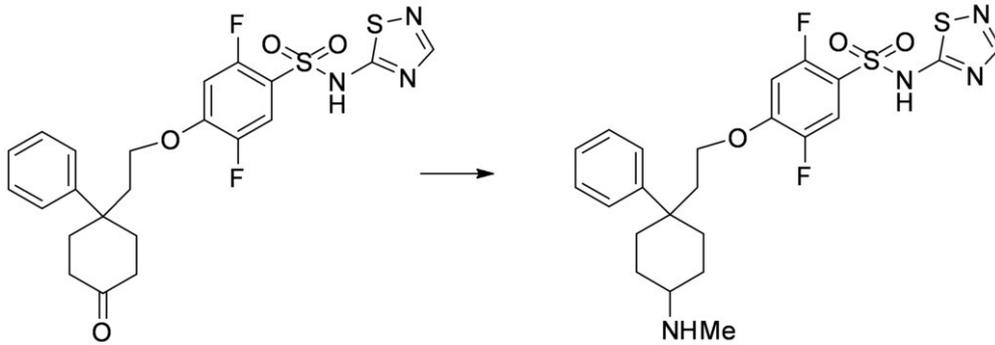
【 0 0 9 2 】

40

実施例 5 2

50

【化54】



10

2,5-ジフルオロ-4-(2-(4-(メチルアミノ)-1-フェニルシクロヘキシル)エトキシ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(単一の異性体)。メタンアミン(122 μ l、0.122 mmol)(THF中に1M)および2,5-ジフルオロ-4-(2-(4-オキソ-1-フェニルシクロヘキシル)エトキシ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(30 mg、0.061 mmol)の、メタノール(304 μ l)中の溶液を、65 で1時間加熱した。冷却後、水素化ホウ素ナトリウム(4.60 mg、0.122 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件：カラム：X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μ m粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：15分にわたり、10 - 50% B、次いで5分間、100% Bで保持；流速：20 mL/分を用いて、分取LC/MSによって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥した。この方法によって、実施例52(7 mg)を単一の異性体として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 7.87 (s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 5H), 7.22 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.74 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.55 (br. s., 3H), 2.93 (br. s., 1H), 2.25 - 2.08 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.74 - 1.55 (m, 4H). Rt: 2.44 分(方法C)。MS: 509.1 (M + H)⁺.

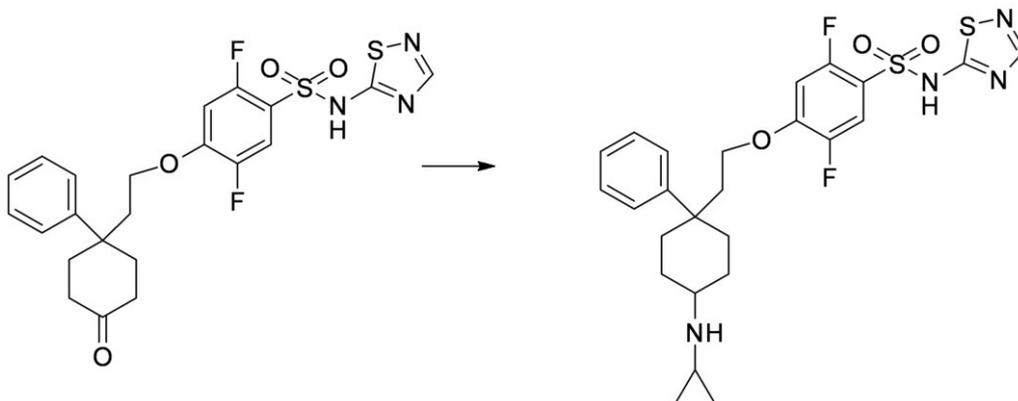
20

【0093】

30

実施例53

【化55】



40

4-(2-(2-(4-(シクロプロピルアミノ)-1-フェニルシクロヘキシル)エトキシ)-2,5-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(単一の異性体)。シクロプロパンアミン(8.42 μ l、0.122 mmol)(THF中に1M)および2,5-ジフルオロ-4-(2-(4-オキソ-1-フェニルシクロヘキシル)エトキシ)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド(30 mg、0.061 mmol)の、エタノール(304 μ l)中の

50

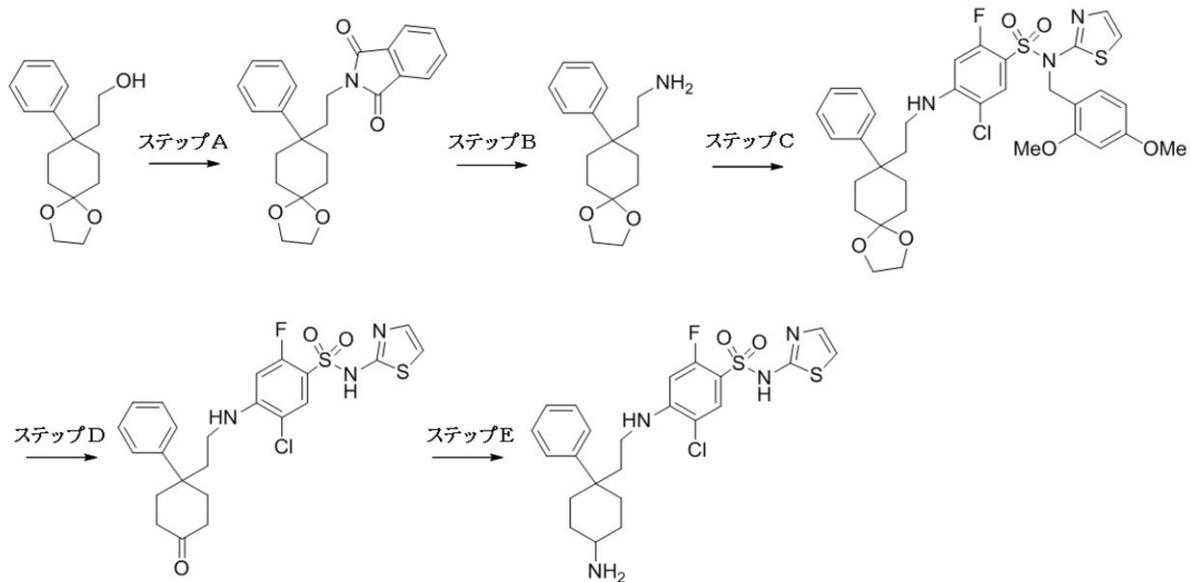
溶液を、65 で2時間加熱した。冷却後、水素化ホウ素ナトリウム(4.60 mg、0.122 mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件：カラム：X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 アセトニトリル：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 アセトニトリル：水；勾配：20分にわたり、10 - 60% B、次いで5分間、100% Bで保持；流速：20 mL /分を用いて、分取LC / MSによって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって、実施例53(4 mg)を単一の異性体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 - 7.30 (m, 5H), 7.22 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 3.75 (br. s., 2H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.11 (br. s., 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.26 - 2.10 (m, 4H), 1.95 (br. s., 2H), 1.77 - 1.53 (m, 4H), 0.73 (d, J=9.5 Hz, 4H). Rt: 1.54 分 (方法 B). MS: 535.0 (M + H)⁺.

10

【0094】

実施例54および実施例55

【化56】



20

30

4 - (2 - (4 - アミノ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エトキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドの異性体。ステップA：2 - (2 - (8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン：2 - (8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エタノール (210 mg、0.800 mmol)、イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (141 mg、0.961 mmol) および Ph₃P (252 mg、0.961 mmol) の THF (4002 μl) 中の溶液に、室温で、DEAD (152 μl、0.961 mmol) を加え、反応混合物を室温で12時間攪拌した。THFを真空で留去し、粗製生成物を、30分にわたり、50 - 100% B (A：95% エーテル / 5% アセトニトリル / 10 nM 酢酸アンモニウム、B：5% 水 / 95% アセトニトリル / 10 mM 酢酸アンモニウム) で溶出しながら、Sunfire C18 カラム (10 μM、50 x 300 mm) で逆相分取 HPLC によって精製し、未だにいくらか DEAD を含む生成物を得た。この生成物を、40% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲル (厚さ 0.50 mm) 上で分取 TLC によって精製し、2 - (2 - (8 - フェニル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) エチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (325 mg、0.830 mmol、収率 10.4%) を白色の泡状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.66 (dd, J=5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 4H), 3.52 - 3.35 (m, 2H), 2.3

40

50

1 (d, J=14.0 Hz, 2H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 4H). ステップB: 2 - (8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) エタナミン: 2 - (2 - (8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (325 mg, 0.830 mmol) の、メタノール / THF (1:1) (4151 μ l) 中の溶液に、室温で、ヒドラジン水和物 (604 μ l, 12.45 mmol) を加えて、反応混合物を室温で12時間攪拌した。白色の沈殿が添加後2時間で生じた。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、パッドをDCMでゆすいだ。濾液を真空で留去して、油状物質を得た。この物質を直接次の反応に用いた。ステップC: 5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド: 2 - (8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) エタナミン (217 mg, 0.830 mmol)、5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 4 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (402 mg, 0.872 mmol) および炭酸セシウム (298 mg, 0.913 mmol) の、DMF (5535 μ l) 中の混合物を、室温で12時間攪拌した。水を加え、水層を酢酸エチル (x3) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、50%酢酸エチル / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲル (厚さ2 mm) 上で、分取TLCによって精製し、5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (71 mg, 0.101 mmol, 収率12.18%) を得た。MS: 700.3 (M - H)⁺. ステップD: 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (4 - オキソ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド: 5 - クロロ - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (8 - フェニル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (71 mg, 0.101 mmol) およびHCl (404 μ l, 0.404 mmol) の、アセトン (2022 μ l) 中の溶液を、還流下で2時間加熱した。水を加えて、水層を酢酸エチル (x3) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (4 - オキソ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (50 mg, 0.098 mmol, 収率97%) を白色の固形物として得た。この物質を直接次の反応に用いた。ステップE: 4 - (2 - (4 - アミノ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エトキシ) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド: 5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (4 - オキソ - 1 - フェニルシクロヘキシル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (50 mg, 0.098 mmol)、酢酸アンモニウム (76 mg, 0.984 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (12.37 mg, 0.197 mmol) および4 AMSの、メタノール (656 μ l) 中の混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、次いで濾過した。粗製物質を、以下の条件: カラム: X Bridge C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 粒子; 移動相A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 アセトニトリル:水; 移動相B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 アセトニトリル:水; 勾配: 25分にわたり、8 - 40% B、次いで5分間、100% Bで保持; 流速: 20 mL / 分を用いて、分取LC / MSによって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって、実施例55 (8 mg) および実施例54 (3 mg) を得た。実施例54: ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 4H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.02 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J=3

10

20

30

40

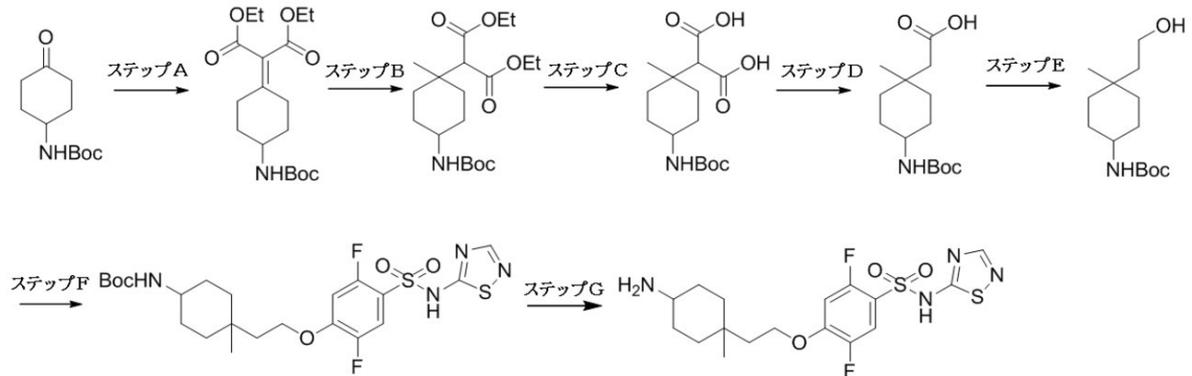
50

.7 Hz, 1H), 6.03 - 5.96 (m, 2H), 3.05 (br. s., 1H), 2.74 (d, J=4.0 Hz, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 1.94 - 1.75 (m, 4H), 1.72 - 1.58 (m, 4H). Rt: 2.68 分 (方法 C). MS: 509.2 (M + H)⁺. 方法55: ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.51 - 7.38 (m, 1H), 7.27 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.81 - 5.75 (m, 1H), 5.70 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.06 (br. s., 1H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 1.77 (d, J=10.6 Hz, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.51 (t, J=12.5 Hz, 2H), 1.22 (d, J=12.8 Hz, 2H). 2.56 分 (方法 C). MS: 509.2 (M + H)⁺.

【 0 0 9 5 】

実施例 5 6 および実施例 5 7

【 化 5 7 】



4 - (2 - ((1 s , 4 s) - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキシル) エトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドの異性体。ステップ A : ジエチル 2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシリデン) マロネート : tert - ブチル (4 - オキソシクロヘキシル) カルバメート (4 8 0 m g , 2 . 2 5 1 m m o l) の、 T H F (1 m L) 中の氷冷溶液に、 D C M (5 . 6 3 m L , 5 . 6 3 m m o l) 中の 1 . 0 M T i C l 4 、 ジエチルマロネート (7 2 1 m g , 4 . 5 0 m m o l) およびピリジン (1 . 4 5 6 m L , 1 8 . 0 1 m m o l) を滴下して加え、混合物を 0 で 3 0 分間、次いで室温で 4 時間攪拌した。水を加えて、水層を酢酸エチル (x 3) で抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (B i o t a g e 1 2 g 、 ヘキサン - 5 0 % E t O A c) で精製し、ジエチル 2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシリデン) マロネート (4 8 0 m g 、 収率 6 0 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z , クロロホルム - d) 4.56 - 4.42 (m , 1 H) , 4.23 (q , J = 7.2 H z , 4 H) , 3.81 - 3.60 (m , 1 H) , 2.99 (d , J = 14.3 H z , 2 H) , 2.20 (d d d , J = 14.1 , 12.2 , 4.3 H z , 2 H) , 2.14 - 2.04 (m , 2 H) , 1.44 (9 H , s) , 1.49 - 1.34 (m , 2 H) , 1.28 (t , J = 7.1 H z , 6 H) 。 ステップ B : ジエチル 2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - メチルシクロヘキシル) マロネート : ヨウ化銅 (I) (1 9 0 m g 、 0 . 9 9 9 m m o l) の T H F (4 m L) 中の懸濁液に、 T H F (0 . 9 9 9 m L , 3 . 0 0 m m o l) 中の 3 . 0 M M e M g B r を、 - 5 0 度で滴下して加え、反応混合物を室温に昇温させ、室温で 1 0 分間攪拌した。混合物を - 5 0 に再冷却し、ジエチル 2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシリデン) マロネート (3 5 5 m g 、 0 . 9 9 9 m m o l) の、 1 m L の T H F 中の溶液を加え、混合物を 2 時間かけて室温に昇温させ、次いで室温で 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ジエチル 2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - メチルシクロヘキシル) マロネート (3 5 0 m g 、 0

10

20

30

40

50

. 942 mmol) の、THF (4 mL) 中の溶液に、LiOH (226 mg、9.42 mmol) の水 (1 mL) 中の溶液を加え、1 mL の MeOH を加えて、均一な溶液を調製した。混合物を 55 ° で 18 時間、次いで 90 ° で 5 時間攪拌した。1 N HCl を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - メチルシクロヘキシル) マロン酸 (236 mg、収率 79%) を得た。粗製物質をさらに精製を行わず、次のステップに用いた。ステップ D: 2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - メチルシクロヘキシル) 酢酸: 粗製の 2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - メチルシクロヘキシル) マロン酸 (236 mg、0.748 mmol) の、DMF (4 mL) 中の溶液を、100 ° の油浴で 18 時間攪拌した。混合物を次いで、真空で濃縮し、粗製の 2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - メチルシクロヘキシル) 酢酸 (203 mg、収率 100%) を得た。この粗製物質を、さらに精製を行わず、次のステップに用いた。ステップ E: tert - ブチル (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルシクロヘキシル) カルバメート: 2 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 1 - メチルシクロヘキシル) 酢酸 (100 mg、0.369 mmol) の、THF (1.5 mL) 中の溶液に、N - メチルモルホリン (0.065 mL、0.590 mmol)、次いでイソブチルクロロホルメート (0.063 mL、0.479 mmol) を、氷塩浴中で加え、反応混合物を 0 ° で 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を 10 ° で、NaBH₄ (34.9 mg、0.921 mmol) の、0.5 mL の THF および 0.2 mL の水中の溶液に加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加えて、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Biotage 4 g、ヘキサン - 100% EtOAc) で精製して、tert - ブチル (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルシクロヘキシル) カルバメート (65 mg、収率 69%) を得た。物質をさらに精製を行わず、次のステップで粗製物として用いた。ステップ F: tert - ブチル (4 - (2 - (4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) スルファモイル) - 2, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) - 4 - メチルシクロヘキシル) カルバメート: tert - ブチル (4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メチルシクロヘキシル) カルバメート (25 mg、0.097 mmol)、N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (51.7 mg、0.117 mmol) および Ph₃P (38.2 mg、0.146 mmol) の、THF (0.5 mL) 中の溶液に、DEAD (0.023 mL、0.146 mmol) を室温で加えて、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を留去して、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Biotage 4 g、ヘキサン - 100% EtOAc) で精製し、tert - ブチル (4 - (2 - (4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) スルファモイル) - 2, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) - 4 - メチルシクロヘキシル) カルバメート (50 mg、0.073 mmol、収率 75%) を得た。MS: 683.30 (M+H)⁺。ステップ G: 4 - (2 - (4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキシル) エトキシ) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド: tert - ブチル (4 - (2 - (4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) スルファモイル) - 2, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) - 4 - メチルシクロヘキシル) カルバメート (50 mg、0.073 mmol) TFA (0.113 mL、1.465 mmol) の、DCM (0.5 mL) 中の溶液を、室温で 3 時間攪拌した。DCM を留去し、粗製物質を以下の条件: カラム: X Bridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5:95 アセトニトリル:水; 移動相 B: 10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95:5 アセトニトリル:水; 勾配: 20 分にわたり、5 - 45% B、次いで 5 分間、100% B で保持; 流速: 20 mL / 分を用いて、分取 LC / MS によって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、

10

20

30

40

50

遠心蒸発によって乾燥した。この方法によって、4 - (2 - (4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキシル) エトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドの2つの異性体を得た。実施例56: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6) 7.88 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.24 (dd, $J=11.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.95 (br. s., 1H), 1.82 - 1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.43 (m, 4H), 1.27 - 1.09 (m, 2H). MS: 432.9 (M + H) $^+$. 実施例57: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6) 7.88 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=10.8, 6.4$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=10.8, 6.8$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.9 (br s, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 4H), 1.55 - 1.39 (m, 4H), 1.31 (d, $J=13.9$ Hz, 2H). MS: 432.9 (M + H) $^+$.

【0096】

以下の化合物は、実施例49と同様の方法で合成した。

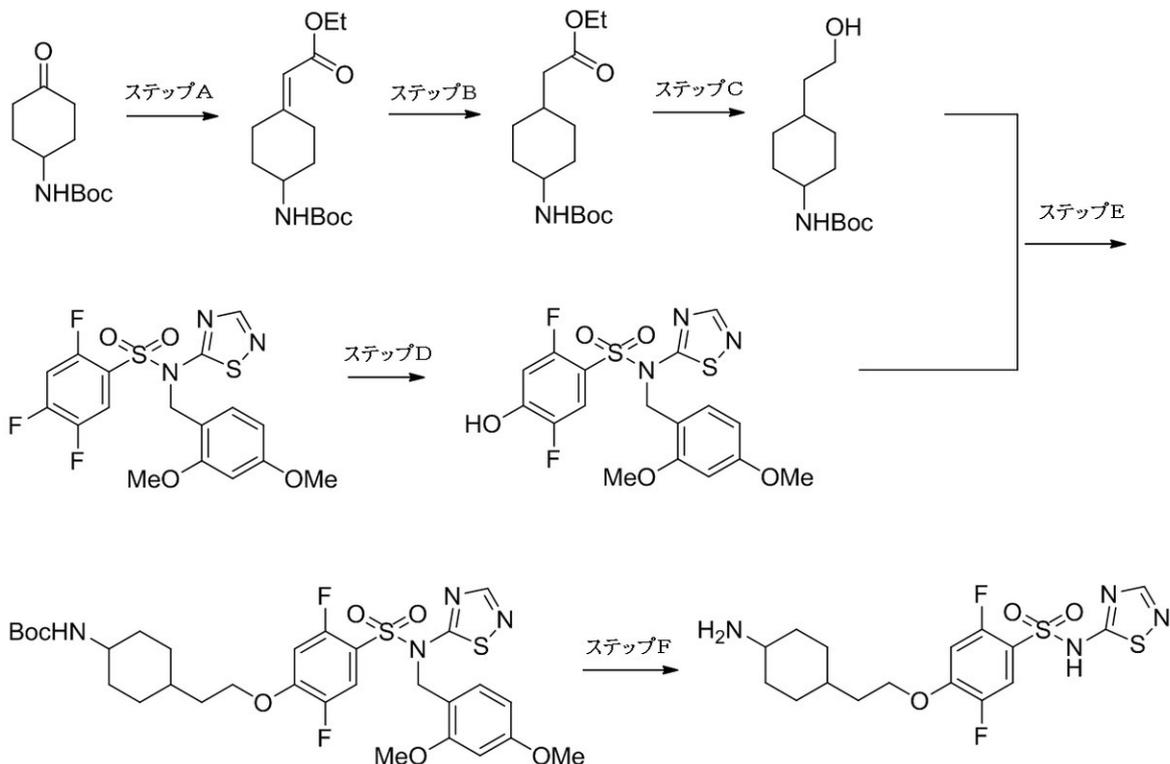
実施例58および実施例59

4 - (2 - (4 - アミノ - 1 - (4 - クロロフェニル) シクロヘキシル) エトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミドの異性体。実施例58: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6) 7.87 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 5H), 6.93 (dd, $J=11.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.80 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 1.87 (2H, m), 1.70 - 1.46 (m, 5H). MS: 528.9 (M + H) $^+$. 実施例59: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6) 7.96 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 5H), 6.99 (dd, $J=11.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.01 (br. s., 1H), 2.22 - 2.07 (m, 4H), 1.84 - 1.53 (m, 6H). MS: 528.9 (M + H) $^+$.

【0097】

実施例60

【化58】



4 - (2 - (4 - アミノシクロヘキシル) エトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド。ステップA: エチル 2 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシリデン) アセテート : NaH (0 . 5 1 8 g , 1 2 . 9 4 mmol) の THF (2 0 mL) 中の懸濁液に、エチ

10

20

30

40

50

ル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (2.78 g, 12.38 mmol) を室温で滴下して加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、0 に冷却し、tert-ブチル (4-オキソシクロヘキシル) カルバメート (2.4 g, 11.25 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、THF 溶液をデカントした。残留物を50 mL の水中に溶解させ、水層をエーテルで抽出し、有機層を合わせて、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Biotage 40 g、ヘキサン - 35% EtOAc) で精製し、エチル 2 - (4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシリデン) アセテート (2.8 g, 9.88 mmol、収率88%) を得た。MS: 184.15 (M - Boc + H)⁺。ステップB: エチル 2 - (4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) アセテート: 10% Pd/C (200 mg, 0.188 mmol) およびエチル 2 - (4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシリデン) アセテート (1.0 g, 3.53 mmol) の、メタノール (10 mL) 中の混合物を、室温、水素バルーン下で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、エチル 2 - (4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) アセテート (1.00 g、収率100%) を得た。この物質を直接次のステップに用いた。ステップC: tert-ブチル (4 - (2 - ヒドロキシエチル) シクロヘキシル) カルバメート: エチル 2 - (4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) アセテート (340 mg, 1.19 mmol) の、THF (5 mL) 中の溶液に、THF (0.596 mL, 1.191 mmol) 中の2.0 M LAHを、N₂ 下、-40 で加えた。混合物を10 に昇温させた。30 mL のエーテル、次いでNa₂SO₄ · 10H₂O を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、固形物を濾過によって除去した。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (Biotage 12 g、ヘキサン - 100% EtOAc) によって精製し、tert-ブチル (4 - (2 - ヒドロキシエチル) シクロヘキシル) カルバメート (260 mg、収率90%) を2つの異性体の混合物として得た。この物質を直接次のステップに用いた。ステップD: N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド: 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 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 g, 2.245 mmol) および2 - (メチルスルホニル) エタノール (0.419 mL, 4.49 mmol) の、DMSO (5.61 mL) 中の溶液に室温で、カリウム tert-ブトキシド (0.630 g, 5.61 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。1 N 塩酸 (6.73 mL, 6.73 mmol) を加え、水層を酢酸エチル (x3) で抽出して、有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、0 - 80% 酢酸エチル / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0.68 g, 1.533 mmol、収率68.3%) を白色の固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 8.21 (s, 1H), 7.54 (dd, J=9.0, 6.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=10.3, 6.6 Hz, 1H), 6.39 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。ステップE: tert-ブチル (4 - (2 - (4 - (N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) スルファモイル) - 2, 5 - ジフルオロフェノキシ) エチル) シクロヘキシル) カルバメート: tert-ブチル (4 - (2 - ヒドロキシエチル) シクロヘキシル) カルバメート (40 mg, 0.164 mmol)、N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (87 mg, 0.197 mmol) およびn-Bu₃Ph (49.9 mg, 0.247 mmol) の、THF (1 mL) 中の溶液に、ジアミド (42.5 mg, 0.247 mmol) を室温に加え、反応混合物を室温で3時間、65 で1時間攪拌した。あらかじめ混合した、n-Bu₃Ph (49.9 mg, 0.247 mmol) お

10

20

30

40

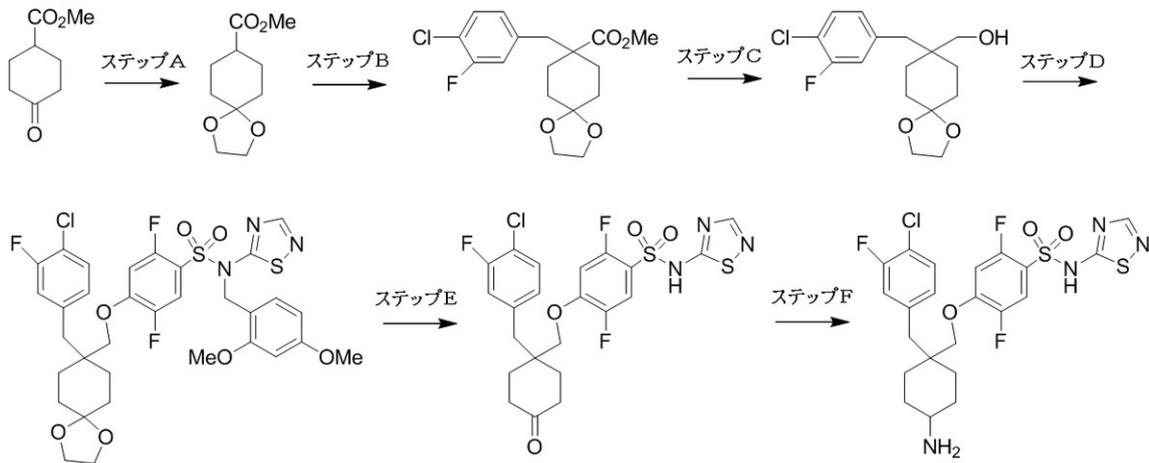
50

よびジアミド (42.5 mg、0.247 mmol) を室温で加えて、反応混合物を 1.5 時間還元した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (Biotage 4 g、ヘキサン - 100% EtOAc) で精製し、tert-ブチル (4-(2-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)シクロヘキシル)カルバメート (95 mg、収率 86%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 8.19 (s, 1H), 7.53 (dd, J=9.9, 6.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.53 (m, 1H), 6.36 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.75 (d, J=7.2 Hz, 6H), 3.53 - 3.24 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.59 (m, 6H), 1.52 - 1.43 (m, 9H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 3H). MS: 669.20 (M+H)⁺. ステップ F: 4-(2-(4-アミノシクロヘキシル)エトキシ)-2,5-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド: tert-ブチル (4-(2-(4-(N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)スルファモイル)-2,5-ジフルオロフェノキシ)エチル)シクロヘキシル)カルバメート (95 mg、0.142 mmol) の、DCM (1 mL) 中の溶液に、TFA (0.219 mL、2.84 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を HPLC によって精製し、4-(2-(4-アミノシクロヘキシル)エトキシ)-2,5-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (39.6 mg、収率 66.6%) を得た。MS: 419.05 (M+H)⁺.

【0098】

実施例 61 および実施例 62

【化 59】



4-(2-(4-アミノ-1-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)シクロヘキシル)メトキシ)-2,5-ジフルオロ-N-(1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの異性体。ステップ A: エチル 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート。エチル 4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート (10 g、58.8 mmol) およびエチレングリコ (16.38 mL、294 mmol) の、ベンゼン (196 mL) 中の溶液を、pTSA (50 mg) の存在下、ディーン・スターク・トラップと共に、130 で 12 時間加熱した。水を加えて、水層を酢酸エチル (x3) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で留去して、エチル 1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-カルボキシレート (12.2 g、56.9 mmol、収率 97%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 4.15 (q, J=7.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 4H), 1.63 - 1.51 (m, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 3H). ステップ B: エチル 8-(4-クロロ-3-フ

10

20

30

40

50

ルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボキシレート。ジイソプロピルアミン (5 . 1 6 m l、3 6 . 2 m m o l) の T H F (7 8 m l) 中の溶液に、氷浴下で、n - B u L i (1 . 6 M、2 1 . 8 8 m l、3 5 . 0 m m o l) を加え、反応混合物を 0 で 2 0 分間攪拌した。この溶液を - 7 8 に冷却し、エチル 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボキシレート (5 g、2 3 . 3 4 m m o l) を加え、反応混合物を 3 0 分かけて室温に昇温させた。溶液を - 7 8 に冷却し、4 - (プロモメチル) - 1 - クロロ - 2 - フルオロベンゼン (3 . 6 9 m l、2 7 . 3 m m o l) を加えた。反応混合物を - 7 8 で 1 時間攪拌し、次いで 1 5 分かけて室温に昇温させた。室温で 1 0 分後、水を加え、水層を酢酸エチル (x 3) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。この 1 0 0 m g s の粗製生成物を、2 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲル (厚さ 0 . 5 0 m m) 上で分取 T L C によって精製し、エチル 8 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボキシレート (6 . 8 g、1 9 . 0 6 m m o l、収率 8 2 %) を無色の油状物として得た。¹H NMR (5 0 0 M H z、クロロホルム - d) 7.29 - 7.26 (m, 1 H), 6.86 (d d, J=10.0, 1.9 H z, 1 H), 6.79 (d d, J=8.2, 1.8 H z, 1 H), 4.11 (q, J=7.1 H z, 2 H), 3.94 (s, 4 H), 2.80 (s, 2 H), 2.17 - 2.07 (m, 2 H), 1.74 - 1.51 (m, 7 H), 1.21 (t, J=7.1 H z, 3 H). ステップ C : (8 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メタノール : エチル 8 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - カルボキシレート (1 . 8 6 g、5 . 2 1 m m o l) の、エーテル (5 2 . 1 m l) 中の溶液に、0 で、L i A l H 4 (0 . 1 9 8 g、5 . 2 1 m m o l) を徐々に加え、反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。別の L i A l H 4 (1 0 0 m g) を加え、反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。硫酸ナトリウム十水和物 (1 g) を加えて、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、セライトパッドを介して濾過し、濾液を真空で留去して、(8 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メタノール (1 . 6 g、1 0 0 %) を得た。¹H NMR (5 0 0 M H z、クロロホルム - d) 7.37 - 7.22 (m, 1 H), 7.04 (d d, J=10.3, 1.9 H z, 1 H), 6.95 (d d, J=8.2, 1.4 H z, 1 H), 4.00 - 3.93 (m, 4 H), 3.36 (d, J=4.4 H z, 2 H), 2.69 (s, 2 H), 2.19 (s, 2 H), 1.78 - 1.62 (m, 4 H), 1.56 - 1.49 (m, 4 H). ステップ D : 4 - ((8 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メトキシ) - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド : (8 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メタノール (1 g、3 . 1 8 m m o l) の、T H F (1 5 . 8 8 m l) 中の溶液に、室温で、L H M D S (4 . 1 3 m l、4 . 1 3 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。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 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 . 8 4 0 g、4 . 1 3 m m o l) を加えて、反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。水を加えて、水層を酢酸エチル (x 3) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、0 - 3 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、4 - ((8 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メトキシ) - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 . 7 g、7 1 %) を得た。ステップ E : 4 - ((1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 4 - オキシシクロヘキシル) メトキシ) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド : 4 - ((8 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) メトキシ) - N - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (1, 2, 4 - チア

10

20

30

40

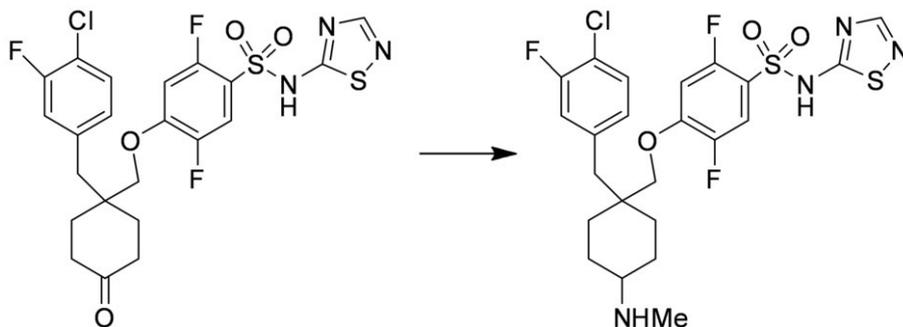
50

ジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 . 6 7 g、 2 . 2 5 6 m m o l) の、アセトン (4 5 . 1 m l) 中の溶液に、室温で、H C l (9 . 0 2 m l、 9 . 0 2 m m o l) を加えて、反応混合物を 6 0 ° で 1 時間加熱した。アセトンを留去し、水を加えて、水層を酢酸エチル (× 3) で抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空で留去して、粗製生成物を得た。粗製生成物を、0 - 6 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出しながら、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4 - ((1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 4 - オキソシクロヘキシル) メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 9 g、収率 7 3 %) を得た。MS: 546.1 (M + H)⁺。ステップ F: 4 - ((4 - アミノ - 1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) シクロヘキシル) メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド: 4 - ((1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 4 - オキソシクロヘキシル) メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (1 0 0 m g、 0 . 1 8 3 m m o l)、酢酸アンモニウム (1 4 1 m g、 1 . 8 3 2 m m o l)、4 A M S (4 ピース)、水素化ホウ素ナトリウム (2 6 . 5 m g、 0 . 4 2 1 m m o l) の、メタノール (9 1 6 μ l) 中の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件: カラム: X B r i d g e C 1 8、1 9 × 2 0 0 m m、5 μ m 粒子; 移動相 A: 1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む、5 : 9 5 メタノール: 水; 移動相 B: 1 0 m M 酢酸アンモニウムを含む、9 5 : 5 メタノール: 水; 勾配: 3 0 分にわたり、3 0 - 7 0 % B、次いで 5 分間、1 0 0 % B で保持; 流速: 2 0 m L / 分を用いて、分取 L C / M S によって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって、実施例 6 1 (4 m g) および実施例 6 2 (1 8 m g) を得た。実施例 6 1: ¹H NMR (5 0 0 M H z、DMSO - d₆) 7 . 8 9 (s、1 H)、7 . 4 9 (t、J=8.1 Hz、2 H)、7 . 1 7 (d d、J=10.6、6.6 Hz、1 H)、7 . 0 5 (d、J=10.6 Hz、1 H)、6 . 9 1 (d、J=8.1 Hz、1 H)、3 . 6 2 (s、2 H)、3 . 3 4 (d、J=11.7 Hz、1 H)、3 . 0 5 (b r . s .、1 H)、2 . 8 1 (s、2 H)、1 . 8 3 (b r . s .、2 H)、1 . 7 6 - 1 . 6 4 (m、2 H)、1 . 5 8 (d、J=13.6 Hz、2 H)、1 . 4 1 - 1 . 3 2 (m、2 H)。Rt: 1 . 5 3 分 (方法 A)。MS: 546.9 (M + H)⁺。実施例 6 2: ¹H NMR (5 0 0 M H z、DMSO - d₆) 7 . 9 0 (s、1 H)、7 . 6 4 (b r . s .、2 H)、7 . 5 6 - 7 . 4 3 (m、2 H)、7 . 2 4 (d d、J=11.2、6.8 Hz、1 H)、7 . 1 1 (d、J=9.9 Hz、1 H)、6 . 9 0 (d、J=8.1 Hz、1 H)、3 . 3 9 - 3 . 3 0 (m、2 H)、2 . 9 7 (b r . s .、1 H)、2 . 6 8 (s、2 H)、1 . 8 0 - 1 . 6 4 (m、4 H)、1 . 4 9 - 1 . 3 1 (m、4 H)。1 . 7 3 分 (方法 A)。MS: 546.9 (M + H)⁺。

【 0 0 9 9 】

実施例 6 3

【 化 6 0 】



4 - ((1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル) メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (単一の異性体) . 4 - ((1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 4 - オキソシクロヘキシル) メトキシ) - 2 , 5 - ジフルオロ - N - (1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 5 - イル) ベンゼンスルホンアミド (7 0 m g、 0 . 1 2 8 m m o l)、メタンアミン (2 5 6 μ l、 0 . 2 5 6 m m o l) (T H F 中に 1 M) および水素化ホウ素ナトリウム (9 . 7 0 m g、 0 . 2 5 6 m m o l) の、メタノール (6 4 1

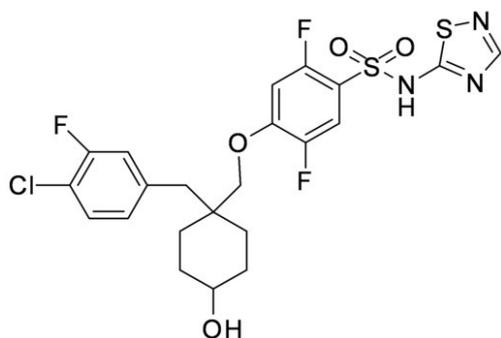
μl)中の溶液を、65 で1時間加熱した。冷却後、水素化ホウ素ナトリウム(9.70 mg、0.256 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、粗製物質を以下の条件：カラム：X Bridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 メタノール：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 メタノール：水；勾配：30分にわたり、35 - 75 % B、次いで5分間、100 % Bで保持；流速：20 mL /分を用いて、分取LC /MSによって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって、実施例63(7 mg)を単一の異性体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.89 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.17 (dd, J=11.6, 6.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J=10.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.34 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.01 (br. s., 1H), 2.81 (s, 2H), 2.61 (3H, s), 1.92 (d, J=9.5 Hz, 2H), 1.78 - 1.51 (m, 4H), 1.36 (t, J=11.9 Hz, 2H). Rt: 1.49 分 (方法 A). MS: 560.9 (M + H)⁺.

10

【0100】

実施例64

【化61】



20

4 - ((1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)メトキシ) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル)ベンゼンスルホンアミド(単一の異性体). 4 - ((1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 4 - オキシシクロヘキシル)メトキシ) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル)ベンゼンスルホンアミド(33 mg、0.060 mmol)の、メタノール(302 μl)中の溶液に、室温で、水素化ホウ素ナトリウム(6.86 mg、0.181 mmol)を加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。粗製物質を、以下の条件：移動相A：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、5：95 メタノール：水；移動相B：10 mM 酢酸アンモニウムを含む、95：5 メタノール：水；勾配：30分にわたり、35 - 85 % B、次いで5分間、100 % Bで保持；流速：20 mL /分を用いて、分取LC /MSによって精製した。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。この方法によって、4 - ((1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル)メトキシ) - 2, 5 - ジフルオロ - N - (1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イル)ベンゼンスルホンアミド(3 mg)の2つの異性体を、単一の異性体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 8.02 - 7.90 (m, 1H), 7.60 - 7.38 (m, 2H), 7.19 (dd, J=11.0, 6.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J=10.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.52 (br. s., 1H), 3.40 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 1.64 (br. s., 2H), 1.59 - 1.45 (m, 4H), 1.34 - 1.21 (m, 2H). Rt: 1.73 分 (方法 A). MS: 548.1 (M + H)⁺.

30

40

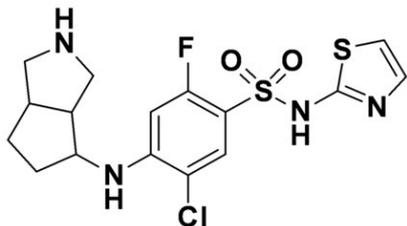
【0101】

以下の化合物を、実施例1と同様の方法で合成した。

実施例65

50

【化 6 2】



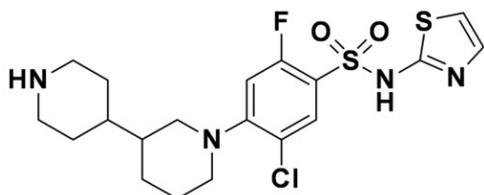
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 4 - イル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.58 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J=12.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.91 (d, J=6.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.72 (d, J=11.4, 7.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 3H), 1.70 (ddd, J=19.6, 12.7, 7.3 Hz, 1H), 1.52 (dd, J=12.8, 6.6 Hz, 1H). MS: 417.0 (M + H)⁺.

10

【 0 1 0 2】

実施例 6 6

【化 6 3】



4 - ([3 , 4 ' - ビピペリジン] - 1 - イル) - 5 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500MHz, DMSO - d₆) 7.68 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J=4.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J=11.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.42 (br. s., 2H), 3.24 (br. s., 2H), 2.91 - 2.72 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 0.99 (m, 5H). MS: 459.0 (M + H)⁺.

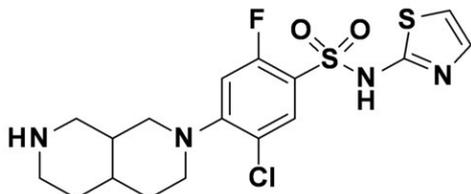
20

30

【 0 1 0 3】

実施例 6 7

【化 6 4】



5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (オクタヒドロ - 2 , 7 - ナフチリジン - 2 (1 H) - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.73 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=11.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 3H), 3.18 (dd, J=12.3, 4.2 Hz, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 2.87 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.15 (d, J=10.6 Hz, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.90 (d, J=14.7 Hz, 1H), 1.69 (d, J=15.0 Hz, 1H), 1.52 (d, J=11.0 Hz, 1H). MS: 431.1 (M + H)⁺.

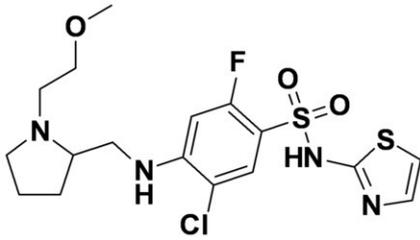
40

【 0 1 0 4】

実施例 6 8

50

【化 6 5】



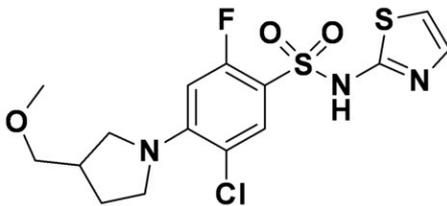
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((1 - (2 - メトキシエチル) ピロリジン - 2 - イ
ル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NM
R (400MHz, DMSO - d₆) 7.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.87
- 6.78 (m, 2H), 6.54 (br. s., 1H), 3.86 - 3.68 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 4H),
3.52 - 3.43 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H),
2.04 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 1H). MS: 449.0 (M + H)⁺.

10

【 0 1 0 5】

実施例 6 9

【化 6 6】



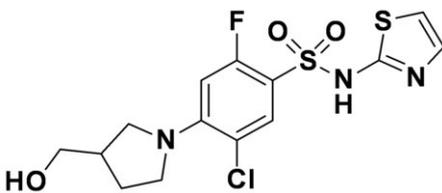
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - N
- (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。Rt: 1.56 分 (方法 A); 1.59 分 (方
法 B). MS: 406.0 (M+H)⁺.

20

【 0 1 0 6】

実施例 7 0

【化 6 7】



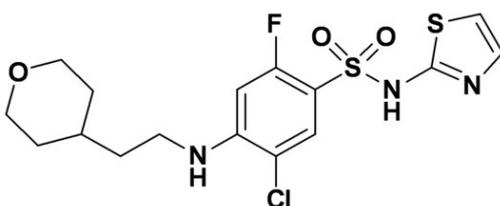
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) -
N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。MS: 1.22 分 (方法 A) および
1.22 分 (方法 B). 392.0 (M+H)⁺.

30

【 0 1 0 7】

実施例 7 1

【化 6 8】



5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エ

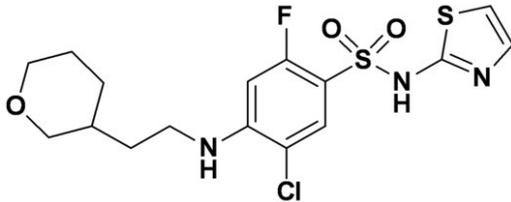
50

チル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 3.82 (dd, J=11.4, 3.3 Hz, 2H), 3.31 - 3.13 (m, 2H), 2.50 (2H, m), 1.66 - 1.45 (m, 5H), 1.17 (dd, J=11.6, 3.9 Hz, 2H). MS: 420.0 (M + H)⁺.

【0108】

実施例 7 2

【化 6 9】



10

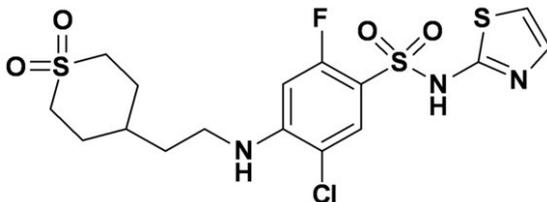
5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J=12.8 Hz, 1H), 6.31 (br. s., 1H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 3.19 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.00 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.50 (2H, m), 1.84 (d, J=12.5 Hz, 1H), 1.62 - 1.11 (m, 6H). MS: 420.0 (M + H)⁺.

20

【0109】

実施例 7 3

【化 7 0】



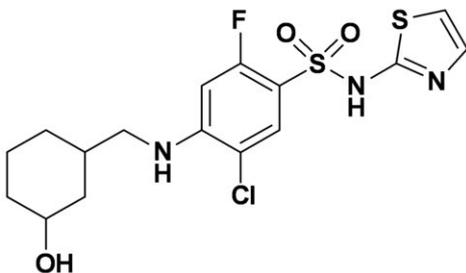
30

5 - クロロ - 4 - ((2 - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) エチル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.58 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J=13.2 Hz, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 3.13 - 2.92 (m, 4H), 2.06 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 5H). MS: 468.0 (M + H)⁺.

【0110】

実施例 7 4

【化 7 1】



40

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - (((3 - ヒドロキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆)

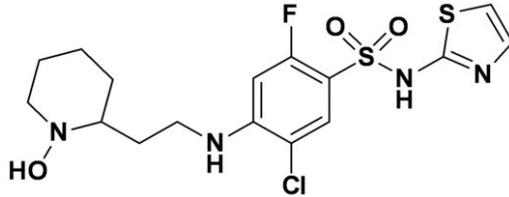
50

O - d₆) 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J=4.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J=13.2 Hz, 1H), 6.35 (br. s., 1H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 3H), 1.22 - 1.11 (m, 1H), 1.07 - 0.97 (m, 1H), 0.87 - 0.70 (m, 2H). MS: 420.0 (M + H)⁺.

【0111】

実施例 75

【化72】



10

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((2 - (1 - ヒドロキシピペリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド。MS: 1.35 分 (方法 A); 1.04 分 (方法 B). 435.0 (M + H)⁺.

【0112】

本開示は前記の例示的な実施例に限定されず、その本質的な特性から逸脱することなく、他の特定の形態において具体化することができることが当技術分野における当業者に明らかである。そのため、実施例は、すべての局面において、限定的でなく例示的であると考えられるべきであり、前記の実施例ではなく、付属の特許請求の範囲について言及され、そのため、特許請求の範囲と同等の意味および範囲内の全ての変化が含まれることが意図される。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D	471/04	(2006.01)	F I	C 0 7 D	471/04	1 1 4 A
A 6 1 K	31/454	(2006.01)		A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)		A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)		A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/426	(2006.01)		A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)		A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/4375	(2006.01)		A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/444	(2006.01)		A 6 1 K	31/444	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)		A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)		A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)		A 6 1 P	43/00	1 1 1

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ヨン - ジン・ウ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジェyson・エム・ガーノン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 3 2 6 4 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 0 6 4 0 9 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 0 6 2 2 6 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 3 / 1 1 8 8 5 4 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 5 / 0 8 0 9 8 8 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名) REGISTRY (STN) [online] , 2015年, CAS 登録番号 : 1798132-99-6 ほか 1 9 化合物

C 0 7 D 2 7 7 / 5 2

C 0 7 D 4 1 7 / 1 2

C 0 7 D 4 9 3 / 0 4

C 0 7 D 2 8 5 / 0 8

C 0 7 D 4 1 7 / 1 4

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 4 2 7

A 6 1 K 3 1 / 4 2 6

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

A 6 1 P 2 5 / 0 4

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)